



CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO TECNOLÓGICO
EN ELECTROQUIMICA



**“ANÁLISIS DE LOS EFECTOS DE LA ESTRUCTURA
QUÍMICA SOBRE EL PROCESO DE FORMACIÓN DE
PUENTES DE HIDRÓGENO CONTROLADO
ELECTROQUÍMICAMENTE”**

TESIS PRESENTADA POR:

I.Q. EDUARDO MARTÍNEZ GONZÁLEZ

PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRÍA EN ELECTROQUÍMICA

Junio, 2014

Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica

REALIZADO POR: Eduardo Martínez González

DIRIGIDA POR: Dr. Carlos Eduardo Frontana Vázquez

SINODALES

Dr. Raúl Ortega Borges

Presidente

Firma

Dr. Luis Antonio Ortiz Frade

Secretario

Firma

Dr. Gabriel Trejo Córdoba

Vocal

Firma

Dr. Felipe de Jesús González Bravo

Vocal

Firma

RESUMEN

Las interacciones vía puentes de hidrógeno son procesos que ocurren de manera esencial en innumerable cantidad de sistemas naturales. Estas interacciones poseen un carácter electrostático, por lo que su fuerza puede modularse cambiando el estado de carga de los sistemas reactivos, lo que inhibe o induce la formación de los complejos formados mediante puentes de hidrógeno. En este trabajo, se estudiaron asociaciones considerando puentes de hidrógeno entre radicales aniones o dianiones electrogenerados a partir de nitrocompuestos (receptores) y 1,3-dietilurea, como molécula donadora de puente de hidrógeno (DH). Al utilizar nitrobenzenos monosustituídos como receptores, los resultados muestran un efecto modulador del sustituyente sobre la estabilidad de la asociación. El empleo de cálculos de química cuántica permitió parametrizar dicho efecto a través de un índice de reactividad denominado potencia electrodonadora (ω^-), incluyendo aquellos casos que no pueden ser analizados con el modelo clásico de Hammett. Asimismo, se encontró que en algunos compuestos pueden presentarse asociaciones con estequiometrias de interacción 1:2, en donde el primer complejo formado se asocia de manera sucesiva con una segunda molécula de DH. La extensión de este análisis hacia dinitrobenzenos sugiere incluso la presencia de complejos con estequiometrias de asociación 1:3. El uso de nitroimidazoles como receptores reveló además, que un proceso de control electroquímico de enlaces vía puentes de hidrógeno puede limitarse por el proceso de transferencia electrónica, debido a cambios conformacionales en la estructura química del sistema.

ABSTRACT

Hydrogen bonding interactions are processes that occur in a wide variety of natural systems. These interactions have an electrostatic character and so their strength can be modulated by changing the charge state of a reactive system, inducing or inhibiting the formation of the hydrogen bond complex. In this work, associations considering hydrogen bonds between electrogenerated radical anions or dianions from nitrocompounds (receptors) and 1,3-diethylurea, as Hydrogen Bonding Donor (DH), were studied. Using substituted nitrobenzenes as receptors, the results show a modulatory effect of the substituent on the association stability. This effect was parameterized using quantum chemical calculations using electrodonating power as an index of chemical reactivity (w^-), which allows to include those cases for which Hammett's model are not valid. 1:2 association stoichiometries were found to be possible by data analysis, suggesting further association with DH molecules, increasing up to 1:3 for dinitrocompounds. For 5-nitroimidazole derivatives, limitation of the rate of the process due to a slow electron transfer was found, and it was related to conformational changes in the structures for competing pathways with intermolecular hydrogen bonding.



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 con financiamiento del proyecto 107037 (Fondo de Investigación Científica Básica, SEP-CONACyT-México 2008)

Agradecimientos

A los miembros del jurado:

Dr. Raúl Ortega Borges,

Dr. Luis Antonio Ortiz Frade y

Dr. Felipe de Jesús González Bravo

Por su valioso tiempo dedicado al leer, revisar y comentar acerca de este trabajo, con lo que fue posible mejorar el contenido y la calidad de la tesis.

Al Dr. Carlos Eduardo Frontana Vázquez, de quien aprendí mucho, por ser parte fundamental en el logro de esta meta, por sus valiosos consejos, por demostrar siempre esa emoción hacia la electroquímica molecular, por su tremenda disposición hacia sus alumnos para resolver dudas, pero en especial porque lo considero un gran amigo.

A mis familiares, por ser personas a quienes siempre agradeceré todos aquellos momentos felices que hemos pasado, por sus grandes ejemplos y sus buenos consejos, por estar siempre a mi lado, por su apoyo incondicional y por infinidad de cosas más: a mis padres Leticia González García y Fausto Martínez Olivera; mis hermanos Alan Rodrigo Martínez González y Yohana Martínez González; mi abuela Margarita García y; en especial a mi novia Paola Maday Gutiérrez Maltos.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por otorgarme una beca económica para el desarrollo de este trabajo, con número de becario 270926 y CVU 448960

Como resultado de este trabajo de tesis se publicaron los siguientes artículos con arbitraje internacional:

E. Martínez-González, C. Frontana. **Employment of Electrodonating Capacity as an Index of Reactive Modulation by Substituent Effects: Application for Electron-Transfer-Controlled Hydrogen Bonding.** *J. Org. Chem.* 2014, 79, 1131-1137.

E. Martínez-González, C. Frontana. **Inner Reorganization Limiting Electron Transfer Controlled Hydrogen Bonding: Intra vs Intermolecular Effects.** *Physical Chemistry Chemical Physics.* 2014, 16, 8044-8050

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	i
ABSTRACT	ii
GLOSARIO	1
INTRODUCCIÓN GENERAL	3
I. ANTECEDENTES	6
I.1. Nitrocompuestos y ureas como modelo de estudio de procesos ECHB.	6
I.2. Análisis empírico del efecto del sustituyente	9
I.3. Voltamperometría cíclica como herramienta de estudio de procesos ECHB	11
I.4. Modelo de las asociaciones sucesivas para el cálculo de constantes de asociación	13
I.5. Influencia de la estructura electrónica del receptor	15
I.6. La electrofilicidad (ω) como un índice de la reactividad molecular	17
HIPÓTESIS	19
OBJETIVOS	19
II. INFORMACIÓN EXPERIMENTAL	20
II.1. Reactivos	20
II.2. Instrumentación	21
II.3. Cálculos teóricos	21
III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	22
CAPÍTULO III.1. ANÁLISIS DE LOS EFECTOS INDUCTIVOS DEL SUSTITUYENTE EN ESPECIES RADICAL ANIÓNICAS SOBRE SU CAPACIDAD RECEPTORA DE PUENTES DE HIDRÓGENO	22
III.1.1. Análisis electroquímico de los efectos inductivos del sustituyente sobre el primer proceso de reducción en nitrobenzenos mono-sustituídos	23
III.1.2. Comportamiento experimental de procesos ECHB en nitrocompuestos	27

mono-sustituidos	
III.1.3. Uso del poder electrodonador (ω^-) para describir la reactividad en procesos ECHB	34
III.1.4. Efecto de posibles estequiometrias de interacción superiores	39
III.1.5. Efecto de la estructura del donador de puente de hidrógeno en procesos ECHB	43
III.1.6. conclusiones	45
III.1.7. referencias bibliográficas	46
CAPÍTULO III.2. ANALISIS DE ISÓMEROS DEL DINITROBENCENO Y 1,3-DINITROBENCENOS MONOSUSTITUIDOS EN POSICIÓN 5	52
III.2.1. Comportamiento experimental de procesos ECHB en isómeros del dinitrobenceno y efectos moleculares considerando tanto dismutación como valores de σ_x .	53
III.2.2. Mecanismos de transferencia electrónica en procesos ECHB	58
III.2.3. Efecto del sustituyente en procesos ECHB para 1,3-dinitrobencenos mono-sustituidos en posición 5	61
III.2.4. Uso de ω^- para describir la reactividad en dinitrobencenos	64
III.2.5. conclusiones	67
III.2.6. referencias bibliograficas	68
CAPÍTULO III.3. EFECTOS DE LA ESTRUCTURA MOLECULAR EN PROCESOS ECHB EMPLEANDO DERIVADOS DE 5-NITROIMIDAZOL	69
III.3.1. Procesos ECHB en derivados de 5-nitroimidazol	70
III.3.2. Efecto de la cinética de transferencia de carga en procesos ECHB	74
III.3.3. Estudio teórico de la competencia entre el proceso ECHB y la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares	77
III.3.4. conclusiones	82
III.3.5. Referencias bibliográficas	83
CONCLUSIONES GENERALES	85

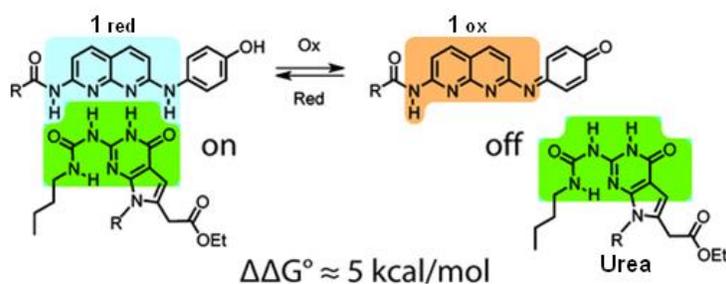
GLOSARIO

Símbolo	Descripción
β_n	Constante de asociación global correspondiente al anión
β_m	Constante de asociación global correspondiente al dianión
CH ₃ CN	Acetonitrilo
DH	Donador de puente de hidrógeno
DH ••• O	Complejo formado entre la molécula receptora en su forma neutra y el donador de puente de hidrógeno
DH ••• R	Complejo formado entre la molécula receptora en su forma reducida y el donador de puente de hidrógeno
DMF	Dimetilformamida
e^-	Electrón
ECHB	Control Electroquímico de Puentes de Hidrógeno, o Electrochemically Controlled Hydrogen Bonding, por sus siglas en ingles
ϵ_{op} y ϵ_s	Constantes dieléctricas del medio: optica y estática
ξ_p	Potencial de pico adimensional
$f^-[\rho_{N_0}; \mathbf{r}]$	Función de Fukui
Kb	Constante de asociación
K_{disp}	Constante de desproporcionación
N	Numero de electrones
n-Bu ₄ NPF ₆	Hexafluorofosfato de tetrabutilamonio
n y m	Etapas sucesivas de asociación
O	Molécula receptora de enlace por puente de hidrógeno en su forma neutra
R	Molécula receptora de puente de hidrógeno en su forma reducida a su correspondiente radical anión, $R^{\bullet-}$, o dianión, R^{2-}
$R - NO_2^{\bullet-}$	Nitrocompuesto reducido
TE	Transferencia electrónica
$v(r)$	Potencial externo constante
σ_x	Constante de Hammett para la descripción de los efectos electrónicos de un sustituyente
$\omega^-(\mathbf{r})$	Poder electrodonador relacionado a la función de Fukui
X	Molécula o fragmento molecular
X - H	Hidrógeno enlazado covalentemente a un átomo o a una molécula
•••	Enlace vía puente de hidrógeno
Λ_0	Parametro adimensional de la transferencia electrónica

Símbolo	Descripción	Unidades
AE	Afinidad electrónica	eV
a_o	Radio medio de una especie reducida	Å
D_o	Coeficiente de difusión	cm ² s ⁻¹
I	Potencial de ionización	eV
T	Temperatura	K
v	Velocidad de barrido	
ω^-	Potencia electrodonadora	eV
ω^+	Potencia electroaceptora	eV
λ_i	Componente interno de la energía de reorganización	eV
λ_o	Componente externo de la energía de reorganización	eV
λ_t	Energía total de reorganización	eV
k^0	Contante de transferencia electrónica para el proceso de reducción de la especie: O, $k_s^{O/R}$; o del complejo $DH \dots O$, $k_s^{DH \dots O/DH \dots R}$	cm s ⁻¹
$E_{1/2}$	Potencial de media onda voltamperométrico	V
E_{pc}	Potencial de pico de reducción	V
E_{pa}	Potencial de pico de oxidación	V
E^0	Potencial estándar de un electrodo o de un par redox	
ΔG_f^\ddagger	Energía libre de activación asociada a la formación de un estado de transición	KJ, KJ mol ⁻¹
ΔG_0^\ddagger	Barrera intrínseca de la reacción	KJ, KJ mol ⁻¹
μ	Potencial químico	
Z	Factor pre-exponencial	cm s ⁻¹
η	Dureza química	
Constante	Descripción	unidades
F	Constante de Faraday: (9.64853 x 10 ⁴)	C mol ⁻¹
k_B	Constante de Boltzman = 1.380658 x 10 ⁻²³	J K ⁻¹
R	Constante de los Gases (8.31447)	J mol ⁻¹ K ⁻¹

INTRODUCCIÓN GENERAL

Las interacciones vía puente de hidrógeno son fenómenos que ocurren de manera esencial en innumerable cantidad de sistemas naturales [1-6]. Estos sistemas se forman al interactuar especies donadoras de puente con receptores adecuados, mediante interacciones electrostáticas parcialmente covalentes [7-9], por lo que la fuerza de los puentes 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 transferencia de electrones [10-12], siendo esta última de las más utilizadas, debido a que permite una modificación de la carga de manera más rápida y sencilla que la primera opción. Además, se ha demostrado que cuando se emplean reacciones químicas la especie estimulante también se asocia con las moléculas que forman el puente [13, 14]. En contraste, una reacción de transferencia de electrones modifica de manera directa y sencilla el estado de oxidación de moléculas [10, 11], resultando especies con mayor o menor capacidad para formar puentes de hidrógeno, dependiendo de la reacción empleada (oxidación o reducción). Dicho proceso de transferencia de electrones ocasiona cambios en los potenciales de oxidación o de reducción en moléculas electroactivas, hacia valores menos negativos o positivos respectivamente, en la medida que se incrementa la concentración del donador. En general, este proceso es conocido con el nombre de “control electroquímico de enlaces vía puentes de hidrógeno” (ECHB, por sus siglas en inglés) [10]. Los procesos ECHB se utilizan de manera extensa en el área del diseño molecular [10-12, 15-21], por ejemplo para la construcción de interruptores moleculares [10-12, 15-19], cuyo principio de funcionamiento se representa en el Esquema 1



Esquema 1. Interruptor molecular cuya base de funcionamiento es el proceso de ECHB. El compuesto 2,7-diamido-1,8-naftiridina es la especie dependiente redox, que favorece el estado “on” del sistema cuando recibe electrones (**1red**) y el estado “off” en su estado neutro (**1ox**) [16].

Otra forma de modular la estabilidad de los puentes de hidrógeno es a través de la estructura química [17-19, 22-28]: el empleo de sustituyentes en las estructuras químicas modulan 1) la acidez del donador [22, 25-27], 2) o la reactividad del receptor [17-19, 22-25, 28]; ambas probabilidades producen cambios en la fuerza de las interacciones y en algunos casos en el mecanismo de reacción [19, 29, 30]. Empíricamente se ha analizado el efecto del sustituyente en procesos ECHB, correlacionando resultados experimentales de constantes de asociación (K_b) con valores de potencial estándar (E^0) [17, 23, 31], o con datos de σ_x de Hammett aún con sus desventajas [23, 32]. El efecto del sustituyente también se ha explicado a través de propiedades moleculares calculadas de manera teórica: 1) se han calculado valores de la carga sobre el oxígeno en receptores de ureas y estos datos se han correlacionado con valores experimentales de K_b [31-34]; 2) el empleo de una combinación de índices químicos (energía de ionización, afinidad electrónica y carga en el átomo de oxígeno del radical dianión) ha permitido la descripción de procesos ECHB [24].

Es importante identificar las propiedades mínimas que describen la reactividad de receptores implicados en procesos ECHB, debido a que permite obtener una base formal más adecuada para el área del diseño molecular, al ser empleado como una herramienta que predice la estabilidad de asociación de nuevos sistemas moleculares diseñados. Esto puede lograrse con el análisis de sistemas simples en los que su comportamiento es bien conocido, por ejemplo con sistemas nitro reducidos como receptores y ureas como donadoras de puente, debido a que la complementariedad de sus estructuras conduce a la formación de complejos muy estables ($K_{b_{anión}} \approx 10^5$) [10, 17]. Además, los nitrocompuestos son utilizados ampliamente en medicina y se sabe que su reactividad depende principalmente del proceso de formación de radicales aniones, los cuales interactúan con las moléculas de ADN de los microorganismos formando aductos [35, 36]. Por lo tanto, en este trabajo se propuso estudiar procesos ECHB utilizando nitrobenzenos mono-sustituídos como receptores y 1,3-dietilurea como donador, para obtener valores experimentales de K_b y correlacionarlos con alguna propiedad asociada al receptor, pero que también describa al proceso global ECHB. También se consideró un análisis del efecto de un cambio en la estructura química del donador (DH = 1,3-dimetilurea) sobre la estabilidad de los complejos formados. Se ha demostrado la formación de complejos mucho más estables y con estequiometrias

superiores de asociación al emplear receptores con dos sitios de enlace [10, 17, 19, 22, 24, 25, 27-30]; por lo que también se planteó estudiar receptores derivados del dinitrobenceno, ya que en esta familia en particular, no se ha logrado sistematizar los efectos estructura-reactividad en su proceso de asociación con ureas, debido a cambios en el mecanismo [19]. En sistemas con actividad biológica, como en los derivados de 5-nitroimidazol [35,36], un proceso ECHB permitiría modificar su reactividad, al generar cambios en los potenciales de reducción del grupo funcional nitro, por lo que también fueron considerados en el estudio como posibles receptores de 1,3-dietilurea.

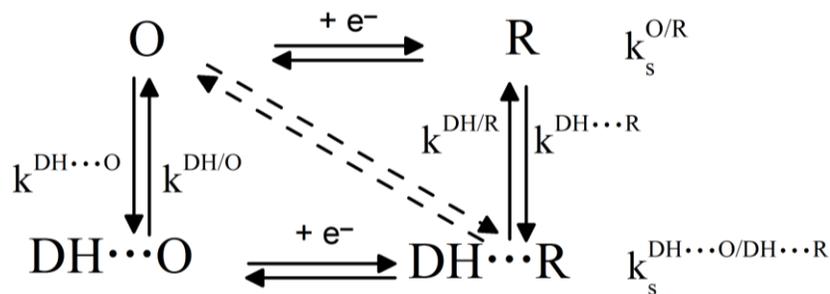
I. ANTECEDENTES

I.1. Nitrocompuestos y ureas como modelo de estudio de procesos ECHB

De acuerdo a la IUPAC, un enlace vía puente de hidrógeno es una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno (H) perteneciente a una molécula o a un fragmento molecular $X - H$ en el que X es más electronegativo que H , y un átomo o un grupo de átomos en la misma o diferente molécula, en donde existen pruebas de la formación de un enlace, ya sean evidencias cristalográficas, espectroscópicas o computacionales. Un puente de hidrógeno puede ser, direccional, $X - H \cdots Y - Z$, o bifurcado, $X - H \cdots \sum_{k=1}^n (Y - Z)_k$. En la representación anterior, los tres puntos se refieren a la formación de un enlace, siendo $X - H$, el **donador de puente de hidrógeno**. El aceptor Y , puede ser un átomo o un radical anión. En esta definición, se establece que tanto X como Y pueden referirse incluso a átomos distintos del Flúor, Oxígeno, o Nitrógeno y que la naturaleza de un puente de hidrógeno resulta de contribuciones electrostáticas y covalentes [7-9].

La formación de puentes de hidrógeno es un proceso que ocurre en innumerable cantidad de fenómenos naturales de reconocimiento molecular [1-6], a través de interacciones altamente selectivas, entre sitios de enlace complementarios en geometría, distribución de carga, tamaño y en naturaleza con la superficie de sustratos adecuados, resultando en la formación de estructuras supramoleculares, con la capacidad de desempeñar funciones específicas y completamente diferentes a las que lograrían sus componentes si no tuvieran esa capacidad de interactuar entre sí. Por ello, la química supramolecular se ha encargado de estudiar las bases del reconocimiento molecular ocurridas en sistemas naturales, para ser implementadas en el diseño especial de sistemas artificiales [1-3]: interruptores moleculares (Esquema 1) [10-12, 15-19, 37], materiales inteligentes [12, 15, 20, 37], sensores, etc. [12, 15, 37]. Este tipo de dispositivos moleculares funcionan a través de una fuente de estimulación externa, encargada de controlar la fuerza con que ocurren las reacciones de reconocimiento. Algunas fuentes de estimulación son la fotoquímica, química y la transferencia electrónica (TE) [12, 37], siendo esta última de las más utilizadas, ya que

permite modificar el estado de oxidación de moléculas de manera sencilla y directa, provocándoles un incremento o disminución en su capacidad para formar agregados, dependiendo del proceso empleado (oxidación o reducción) [10-12, 15, 37]. Cuando las especies estimuladas electroquímicamente forman puentes de hidrógeno, al proceso en general se le conoce como ECHB [10], siendo las principales formas para llevarlo a cabo las siguientes [10, 17, 19]: 1) un proceso de reducción incrementa la densidad de carga negativa en la molécula receptora, con lo que también se consigue un incremento en su capacidad para enlazar a la especie donadora; 2) el proceso de oxidación incrementa la carga positiva en el grupo funcional del donador de puente y en consecuencia, se vuelve más afín para el receptor; 3) el proceso inverso a las dos formas descritas anteriormente permite obtener tanto donadores como receptores débiles. Una manera sencilla de representar un proceso ECHB en el que la especie electroactiva es el receptor es la siguiente [38]:

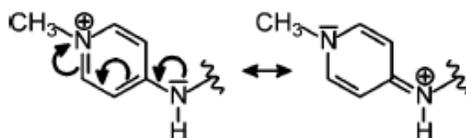


Esquema 2. Representación de las reacciones ocurridas en un proceso ECHB para la formación de un puente de hidrógeno. Las etapas horizontales representan reacciones de TE, mientras que las verticales se refieren al proceso de asociación [38].

El esquema 2 muestra que el receptor en su estado neutro (O) tiene 2 opciones: 1) transformarse en un radical anión (R), para posteriormente enlazarse con un donador DH para formar el complejo DH ••• R; 2) o asociarse primero con un DH (DH ••• O) y después reducirse para formar a DH ••• R. Cuando un proceso ECHB sucede sin la formación de los intermediarios R, o DH ••• O, las reacciones ocurren de manera concertada (flechas diagonales). $k^{\text{DH}\cdots\text{O}}$ y $k^{\text{DH/O}}$ son las constantes de formación y de disociación del complejo DH ••• O, cuyo equilibrio es expresado como $K_{\text{b neutro}} = k^{\text{DH}\cdots\text{O}}/k^{\text{DH/O}}$, mientras que $k^{\text{DH}\cdots\text{R}}$ y $k^{\text{DH/R}}$ son las correspondientes al complejo DH ••• R y su equilibrio es el siguiente: $K_{\text{b anión}} = k^{\text{DH}\cdots\text{R}}/k^{\text{DH/R}}$. La velocidad de los procesos de TE es cuantificada a partir de las constantes $k_s^{\text{O/R}}$ o $k_s^{\text{DH}\cdots\text{O}/\text{DH}\cdots\text{R}}$. En

procesos ECHB, la etapa limitante es aquella que presente la velocidad más baja, que puede ser la transferencia electrónica o la reacción de asociación.

Actualmente se sabe de la importancia de usar derivados de la urea como especies donadoras de puente en el diseño molecular, debido a que su estructura ofrece dos enlaces paralelos y adyacentes de N-H, capaces de formar complejos muy estables al interactuar vía puentes de hidrógeno con radicales aniones [10, 16-19, 23, 31, 31, 38, 39]. La capacidad con la que una urea interactúe dependerá fuertemente del tipo de sustituyente que porte sobre sus enlaces N-H: sustituyentes electroattractores polarizan de manera efectiva el grupo N-H (Esquema 3), resultando en una especie más afín a formar puentes de hidrógeno con los aniones y al inverso para sustituyentes electrodonadores [31, 33].

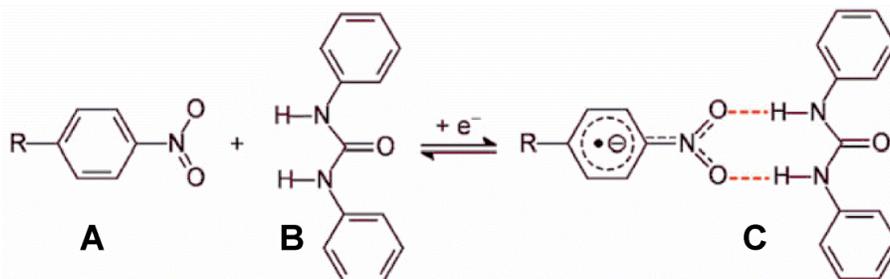


Esquema 3. Polarización efectiva de un enlace de N-H perteneciente a una urea, producto de su sustitución con un grupo electroattractor [33].

En particular, se ha demostrado la formación de complejos muy estables ($K_{b_{\text{anión}}} \approx 10^5$) en procesos ECHB al asociar ureas con nitro-radicales aniones [10, 17]. Adicionalmente, la reducción de moléculas con grupos nitro también es un tema de interés en el área de la medicina, debido a sus amplios usos como agentes anticancerígenos, antibacteriales y antiprotozoarios [35, 36, 40-42]. Aunque el grupo nitro de una molécula puede aceptar hasta 6 electrones para formar un amino compuesto, se ha demostrado que la reactividad de un nitrocompuesto depende principalmente de la energía requerida para formar a la especie radical-anión $R - NO_2^{\bullet-}$ (Ecuación 2), la cual también tiene la opción de oxidarse, regenerando al grupo nitro y produciendo especies reactivas de oxígeno, que atacan a los microorganismos de manera selectiva y dependiendo del potencial redox del medio ambiente interno de cada célula [35, 36].



Un ejemplo simple en el que se ha perturbado electroquímicamente la estabilidad de un puente de hidrógeno formado entre un derivado del nitrobenceno y una urea se representa en el Esquema 4 [10, 31].



Esquema 4. Reducción electroquímica de un nitrocompuesto (A) y su interacción con una urea (B) para formar un puente de hidrógeno (C) [31].

De acuerdo a la estructura de Lewis, los nitrocompuestos poseen una carga formal negativa en uno de los átomos de oxígeno y una carga positiva en el átomo de nitrógeno (Esquema 4A). A pesar de esto, el grupo nitro es un receptor débil del puente de hidrógeno, debido a que el enlace N-O no es suficientemente polar. Sin embargo, la reducción del grupo nitro a su correspondiente radical anión, incrementa de manera considerable la carga negativa sobre los dos oxígenos, resultando en una interacción más fuerte entre el receptor y el donador (Esquema 4C) [10].

I.2. Análisis empírico del efecto del sustituyente

Como se comentó anteriormente, la estabilidad de los complejos formados en procesos ECHB también se modula con el empleo de un sustituyente [17-19, 23-25, 28], ya que al ser introducido en el receptor, o en el donador, ejerce un efecto llamado “efecto electrónico de sustituyente”, que también modifica la densidad electrónica en el grupo funcional de la especie en que haya sido sustituido [23, 43-45]. 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 en procesos de ECHB, ya que ofrece otra alternativa de modulación en la estabilidad de formación de complejos:

Smith y col. [17], emplearon procesos ECHB para analizar puentes de hidrógeno formados entre radicales aniones electrogenerados a partir de nitrobenzenos sustituidos y 1,3-difenilurea como DH. Los autores demuestran, que los receptores sustituidos con grupos electrodonadores (caracterizados por valores de E^0 más negativos) provocan desplazamientos de potencial con magnitudes superiores que cuando se emplean sustituyentes electroattractores (caracterizados por valores de E^0 menos negativos), indicando que los sustituyentes electrodonadores tienden a incrementar la estabilidad de los complejos. Este efecto también fue reportado por Pérez al emplear 1,3-dietilurea como DH [23]; aunque en este caso, el autor sugiere estequiometrias de asociación 1:2, en donde cada nitrocompuesto reducido se asocia de manera sucesiva con dos moléculas de DH. De igual manera, Rotello y col. [18], al analizar procesos de reconocimiento entre tetrazinas y tioureas, demostraron la formación de complejos más estables cuando se emplean sustituyentes electrodonadores que al utilizar electroattractores.

Efectos similares ocurrieron al emplear como receptores de metanol (como donador de puente de hidrógeno) a radicales aniones electrogenerados a partir de la tetrametil-1,4-benzoquinona y de la tetracloro-1,4-benzoquinona [22]. En este caso, el complejo que porta al compuesto con sustituyente electrodonador presentó una constante de estabilidad elevada (3.5×10^2), mientras que la constante de estabilidad fue baja (1.71×10^1) en el que porta al sustituyente electroattractor.

El efecto del sustituyente incluso fue discutido por Cheng y col. [26], considerando la interacción entre imidazoles y radicales catiónicos 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.

Recientemente ha surgido el interés en controlar procesos de formación de estructuras supramoleculares, ya que el lograr un control efectivo de la afinidad con que un receptor reconoce a un sustrato o viceversa, permitiría el desarrollo de dispositivos inteligentes mucho más sensibles, o la creación de nuevos sensores e interruptores moleculares [37, 46]. Por ello, resulta interesante la parametrización del efecto del sustituyente sobre la estabilidad de complejos formados en procesos ECHB.

I.3. Voltamperometría cíclica como herramienta de estudio de procesos ECHB

Existen diferentes técnicas espectroscópicas empleadas para el estudio de puentes de hidrógeno formados entre especies neutras: resonancia magnética nuclear de protón, resonancia paramagnética electrónica, espectroscopía Raman y la espectroscopía ultravioleta visible. Sin embargo, dichas técnicas resultan poco efectivas cuando algún componente analizado es una especie cargada difícil de aislar, por ejemplo un nitrocompuesto reducido. Por ello, se han diseñado otras estrategias de análisis de procesos ECHB, que implican la generación de iones *in situ*, dentro de las cuales destacan las técnicas electroquímicas acopladas a técnicas espectroscópicas: voltamperometría-espectroscopía Raman, voltamperometría-resonancia de espín electrónico, y voltamperometría-ultravioleta visible, entre otras [25]. Cabe resaltar que las técnicas electroquímicas por sí solas, a través de modelos nernstianos, permiten acceder a la información termodinámica de procesos asociativos [25, 27, 29]. Debido a esto la voltamperometría cíclica ha sido una de las herramientas más utilizadas para el estudio de procesos ECHB [10, 11, 15, 17-20, 22, 23, 25-29], la cual detecta la formación de puentes a través de efectos estabilizantes, evidenciados por desplazamientos en la onda voltamperométrica correspondiente a la especie electroactiva (generalmente es el receptor), ocasionados por la adición de un sustrato (por ejemplo *DH*): si el sustrato interactúa fuertemente con la forma oxidada del receptor, el proceso de reducción se dificulta y el potencial de media onda voltamperométrico ($E_{1/2}$, Ecuación 1) del receptor en presencia del sustrato, se desplaza hacia valores más negativos. Sucede lo contrario cuando el sustrato se asocia preferentemente a la forma reducida, en donde el desplazamiento de $E_{1/2}$ ocurre hacia valores menos negativos de potencial (Figura 1) [10, 17, 19].

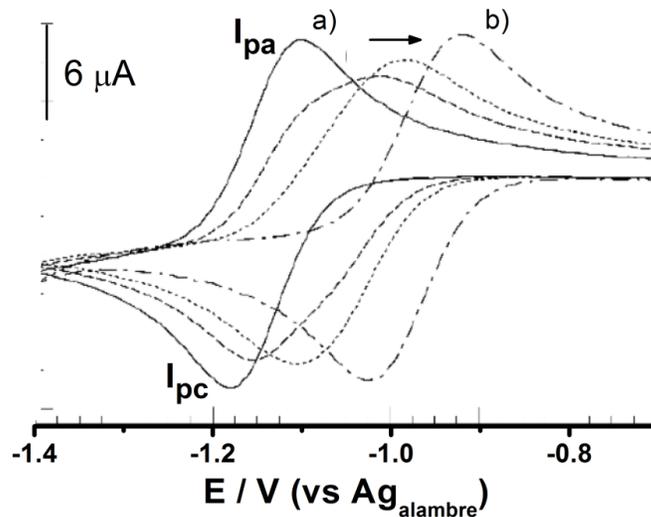


Figura 1. Voltamperogramas cíclicos de la *para*-nitroanilina disuelta en DMF/0.1 mol L⁻¹ n-Bu₄NPF₆, en presencia de concentraciones crecientes de 1,3-difenilurea como DH: a) 0, 0.5, 1 y b) 10 mol L⁻¹. La flecha indica la dirección en que ocurrieron los desplazamientos. $v = 0.5 \text{ V s}^{-1}$ [10]

$$E_{1/2} = \left(\frac{E_{pc} + E_{pa}}{2} \right) \quad (1)$$

En voltamperometría cíclica la semisuma de los valores de potencial de pico de reducción (E_{pc}) y de potencial de pico de oxidación (E_{pa}) corresponde a la condición en la que la concentración interfacial del oxidante y del reductor son iguales [47]. Por ello el análisis de procesos ECHB empleando esta técnica requiere procesos reversibles y de hecho, diversos autores han concluido que sus procesos ECHB operan bajo un control termodinámico [17-19, 22, 23, 25, 27, 28-30, 39], ya que observaron un comportamiento voltamperométrico similar al mostrado en la Figura 1, en el que ocurren desplazamientos inmediatos y considerables en la posición de la onda correspondiente al receptor, al adicionar pequeñas cantidades del donador de puente, sin observarse una pérdida considerable en la reversibilidad del proceso aún en presencia de concentraciones elevadas del donador. Esto permitió a los autores tratar a sus sistemas como nernstianos y, asumieron que las constantes de velocidad de asociación y de disociación son elevadas y que las reacciones de transferencia electrónica son muy rápidas.

Una consideración muy importante para el análisis de procesos ECHB es el empleo de medios apróticos para evitar: una competencia entre el donador y el disolvente a formar puentes de hidrógeno; o que la especie cargada en caso de ser un anión termine por

protonarse, como sucede al reducir nitrocompuestos en medio prótico [48]. Aunque la reducción de nitrocompuestos genera radicales aniones estables en una gran variedad de disolventes apróticos [10, 17, 19, 23, 38, 39, 48], los radicales producidos por la entrada de un segundo electrón son tan inestables que rápidamente reaccionan con el disolvente, electrolito, o impurezas y, solo son estables bajo condiciones demasiado rigurosas y controladas [48]. Ciertos disolventes apróticos, como el acetonitrilo o la dimetilformamida, si permiten estabilizar radicales aniones y dianiones, electrogenerados a partir de dinitrobencenos [19]. Sin embargo, el estudio de procesos ECHB empleando estos compuestos no ha quedado claro [49-52]: al considerar donadores de la misma naturaleza, en algunos casos se ha reportado la inmediata protonación de las especies cargadas y [49, 50], en otros reportan constantes de asociación demasiado bajas ($K_{b_{\text{dianión}}} < 10$) [51, 52].

Una de las principales desventajas de la técnica de voltamperometría cíclica al estudiar procesos ECHB es, que no permite separar los efectos termodinámicos producidos por interacciones entre especies neutras de los producidos cuando al menos un participante se encuentra cargado [25, 53]. Dicha contribución puede ser analizada empleando las variaciones de corriente de pico en función de la concentración del donador, bajo el principio de que la corriente de pico depende del coeficiente de difusión de la especie electroactiva y que está a su vez, depende de su volumen molecular determinado por el grado de asociación. Sin embargo, se ha demostrado en numerosos estudios que las interacciones entre especies neutras ($DH \bullet \bullet \bullet O$) resultan despreciables [17-19, 25, 52].

I.4. Modelo de las asociaciones sucesivas para el cálculo de constantes de asociación

Actualmente existen modelos matemáticos basados en información termodinámica que permiten calcular constantes de estabilidad en procesos de asociación [25, 27, 29]. A continuación se describe el modelo de las asociaciones sucesivas reportado por Gómez y col. [25, 27]. Este modelo explica las variaciones experimentales de $E_{1/2}$ ocurridas durante la formación de puentes en procesos ECHB, en donde especies radicales del

tipo $R^{\bullet-}$ y R^{2-} interactúan de manera sucesiva con n y m moléculas donadoras DH , como es representado en las Ecuaciones 3-6 para el caso de la especie $R^{\bullet-}$. El modelo no lineal nernstiano que describe las asociaciones ocurridas con la especie $R^{\bullet-}$ se representa en la Ecuación 7 y para el caso de la especie R^{2-} en la Ecuación 8



$$\vdots$$


$$E_{1/2} = E^0 + \left(\frac{RT}{F}\right) \ln(1 + \beta_1[DH] + \dots + \beta_n[DH]^n) \quad (7)$$

$$E_{1/2}^{(2)} = E_{R^{\bullet-}/R^{2-}}^{0(2)} + \left(\frac{RT}{F}\right) \ln \left(\frac{(1 + \beta_1^{(2)}[DH] + \beta_2^{(2)}[DH]^2 + \dots + \beta_m^{(2)}[DH]^m)}{(1 + \beta_1^{(1)}[DH] + \beta_2^{(1)}[DH]^2 + \dots + \beta_n^{(1)}[DH]^n)} \right) \quad (8)$$

En donde β_n , es la constante de asociación global correspondiente a la especie $R^{\bullet-}$ y β_m , la correspondiente a la especie R^{2-}

$$\beta_n = \prod_{i=1}^n K_n \quad (9)$$

$$\beta_m = \prod_{i=1}^m K_m \quad (10)$$

K_n y K_m representan los valores de las constantes de estabilidad relacionadas a cada “ n ” y “ m ” etapas de asociación.

El modelo de las asociaciones sucesivas permite analizar procesos ECHB que operan bajo un control termodinámico [12]. Este modelo considera que [25, 27]: no existen interacciones entre especies neutras; el coeficiente de difusión de la especie oxidada es equivalente al de la especie reducida y; que en la interface del electrodo la concentración del oxidante es igual a la del reductor.

Existe la posibilidad de que las asociaciones en un proceso ECHB ocurran en una sola etapa, o que se presenten a través de etapas sucesivas con estequiometrias 1:2, 1:4, etcétera. En la literatura existen modelos nernstianos que intentan abordar estos casos; sin embargo, dichos modelos han resultado poco efectivos [29, 54], debido a que sugieren estequiometrias fraccionarias, o que en ciertas concentraciones existen diferentes estructuras y también con diferente estequiometría de asociación, además de que los ajustes presentan un error considerable. Por ello, a menudo se ha recurrido a las simulaciones voltamperométricas para analizar estos casos en particular [19, 26, 28, 38], ya que también permite el análisis de sistemas irreversibles controlados cinéticamente, por ejemplo aquellos casos en donde se observan mecanismos de protonación [19].

I.5. Influencia de la estructura electrónica del receptor

Uno de los primeros investigadores en analizar el efecto del sustituyente (X) fue Louis Plack Hammett [43, 44, 55, 56], al postular una constante (σ_X) que describe numéricamente los efectos electrónicos que un sustituyente (en posición *meta* o *para*) produce sobre el sitio de reacción en derivados sustituidos del benceno. Para estimar los valores de σ_X , el autor analizó el equilibrio ácido-base en agua (a 25 °C) de derivados del ácido benzoico sustituidos en posición *meta* y *para*. Por definición,

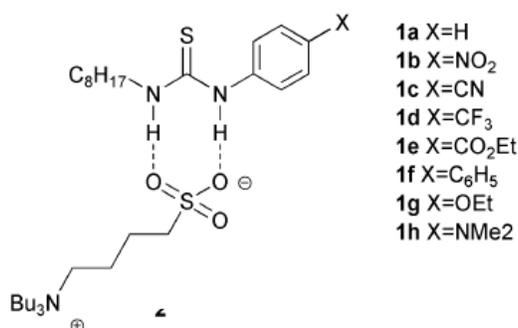
$$\log K_X = \rho \sigma_X + \log K_H \quad (11)$$

en donde K es la constante de equilibrio para la disociación de un ácido benzoico sustituido y ρ , mide la susceptibilidad de la reacción a los efectos electrónicos del

sustituyente. Para analizar el efecto del sustituyente en una reacción electroquímica se emplea la siguiente extensión del modelo de Hammett, conocida como modelo de Hammett-Zuman [56]:

$$\Delta E_{1/2} = (E_{1/2})_X - (E_{1/2})_H \quad (12)$$

El modelo de Hammett ha funcionado incluso para explicar procesos de formación de puentes de hidrógeno: Craig y col. [32], estudiaron procesos de asociación entre un zwitterión y tioureas sustituidas (Esquema 5), empleando la técnica espectroscópica de resonancia magnética nuclear, obtuvieron datos de constantes de interacción y los compararon con valores de σ_X .



Esquema 5. Reconocimiento molecular entre un zwitterión y tioureas sustituidas (X); ambos disueltos en cloroformo deuterado [46].

Otra forma de estudiar el efecto electrónico del sustituyente es mediante el empleo de métodos computacionales. En particular aquellos métodos basados en cálculos de química cuántica son relevantes, ya que permiten analizar de manera cuantitativa las propiedades y la estructura de moléculas en su estado electrónico fundamental [57, 58]. Los métodos computacionales también se han utilizado para describir procesos de formación de puentes de hidrógeno: Massimo y col. [34], estudiaron procesos de asociación entre oxoaniones sustituidos y 1,3-difenilurea en acetonitrilo, obtuvieron constantes de asociación y las correlacionaron con el valor de la carga sobre el oxígeno de los oxoaniones, obtenidas de manera teórica. Craig y col. [32], además de utilizar el modelo de Hammett, también emplearon estrategias computacionales para explicar sus resultados, aunque en este caso calcularon energías de enlace.

El empleo de cálculos de química cuántica ha sido incluso utilizado para analizar descriptores de la reactividad química que permitan explicar procesos ECHB; Galano y col [24], concluyeron que la estabilidad de formación de puentes de hidrógeno entre dianiones electrogenerados a partir de quinonas sustituidas y alcoholes, depende linealmente de los siguientes índices químicos, calculados teóricamente para la especie receptora dianiónica; energía de ionización, afinidad electrónica y carga en el átomo de oxígeno del radical dianión.

I.6. La electrofilicidad (ω) como un índice de la reactividad molecular

En un proceso de asociación entre especies radicales es posible clasificar a cada componente como electrófilo y nucleófilo, dependiendo de su tendencia a atacar sitios de reacción con una elevada o baja densidad electrónica relativa. Así, la especie reductora será el nucleófilo o base de Lewis y la especie oxidante el electrófilo o el ácido de Lewis [59]. En estos sistemas, la electronegatividad (χ) de una molécula, o el negativo del potencial químico (μ), mide su tendencia a atraer electrones. Otra propiedad importante para describir la reactividad es la dureza química (η). Los valores de μ y η , para una especie reactiva, pueden ser aproximados al emplear cálculos de química cuántica, dentro del marco de la Teoría de los Funcionales de la Densidad; ambas propiedades determinan los cambios de energía (ΔE : definido como una expansión en series de Taylor de segundo orden, Ecuación 13) ocurridos durante el proceso de asociación y se definen como la primera y segunda derivada de la energía del sistema [6067], E , con respecto al número de electrones, N , y a potencial externo constante $v(r)$.

$$\Delta E = \mu \Delta N + \frac{1}{2} \eta (\Delta N)^2 \quad (13)$$

$$\mu^\pm = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)}^\pm = -\chi \quad (14)$$

$$\eta^\pm = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)}^\pm = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(r)}^\pm \quad (15)$$

Los correspondientes signos (+ o -), consideran que las derivadas evaluadas hacia el lado derecho o izquierdo, en algún valor entero de N, serán diferentes. Parr [60], consideró que cuando una especie electrofílica es sumergida en un mar de electrones y estos logran igualar sus potenciales electroquímicos, $\Delta E/\Delta N = 0$ y por lo tanto

$$\Delta E = \mu^2/2\eta = \omega \equiv \mu^2/2\eta \quad (16)$$

En donde ω representa un índice de electrofilicidad y es definido como una analogía de ΔE (Ecuación 13) con la Ecuación que representa el potencial eléctrico ($W = V^2/R$). Para calcular ω , se necesita resolver la Ecuación 13, que por diferencias finitas, μ , y η se relacionan con la energía para aceptar un electrón (AE) de un donador, pero también con el potencial de ionización (I) de la siguiente manera:

$$\mu = -(I + AE)/2 \quad \text{y} \quad \eta = I - AE \quad (17)$$

Con estas consideraciones, el índice de electrofilicidad se aproxima a la siguiente Ecuación:

$$\omega \approx \frac{(I + AE)^2}{8(I - AE)} \quad (18)$$

ω , es un índice de la reactividad química que podría explicar el efecto del sustituyente en procesos ECHB, ya que mide la capacidad con que la especie electrofílica atrae electrones de la especie nucleofílica al formarse el enlace [59]

Hipótesis

En procesos de formación de puentes de hidrógeno controlados electroquímicamente, la capacidad enlazante entre las moléculas donadora y receptora, puede ser modulada por la naturaleza de sustituyentes en cada estructura y dicha modulación, se puede parametrizar mediante el poder electrodonador correspondiente a los radicales aniones electrogenerados.

Objetivo general

Establecer, cuantificar y modelar los efectos del sustituyente, tanto en las moléculas receptoras como donadoras, en procesos de formación de puentes de hidrógeno controlados electroquímicamente.

Objetivos particulares

- 1) Analizar el comportamiento voltamperométrico de nitrocompuestos sustituidos en presencia y ausencia de concentraciones crecientes de 1,3-dietilurea y de 1,3-dimetilurea.
- 2) Determinar constantes de asociación para los complejos formados entre aniones o dianiones con ureas.
- 3) Analizar los efectos del sustituyente en aniones sobre su capacidad receptora de puentes de hidrógeno.
- 4) Emplear cálculos de química cuántica para obtener índices químicos que describan la reactividad de las especies receptoras de puente de hidrógeno
- 5) Establecer los efectos de los grupos funcionales y del sustituyente en dinitrobencenos sobre el proceso de formación de puentes de hidrógeno controlado electroquímicamente.
- 6) Evaluar las modificaciones de reactividad en procesos de formación de puentes de hidrógeno controlados electroquímicamente en derivados de 5-nitro-imidazol.

II. INFORMACIÓN EXPERIMENTAL

II.1. Reactivos

Se prepararon disoluciones trabajo 0.001 mol L^{-1} de nitrobenzeno (**1**, ACROS Organics 99%), 2-metoxi-nitrobenzeno (**2**, Aldrich), 2-metil-nitrobenzeno (**3**, Aldrich), 2-nitrobenzamida (**4**, ACROS Organics 98%), 2-nitroacetofenona (**5**, ACROS Organics 95%), 2-nitrobenzaldehído (**6**, ACROS Organics 99%), 2-nitrobenzoniitrilo (**7**, ACROS Organics 98%), 4-metoxi-nitrobenzeno (**8**, Aldrich), 4-metil-nitrobenzeno (**9**, Merck), 4-nitrobenzamida (**10**, Aldrich 98%), 4-nitroacetofenona (**11**, ACROS Organics 97%), 4-nitrobenzaldehído (**12**, ACROS Organics 99%), 4-nitrobenzoniitrilo (**13**, ACROS Organics 97%), nitrobenzo-15-corona-5 (**14**, Aldrich), nitrobenzo-18-corona-6 (**15**, Aldrich), 1,2-dinitrobenzeno, (**16**, Aldrich), 1,3-dinitrobenzeno (**17**, Aldrich), 1,4-dinitrobenzeno (**18**, Aldrich), 3,5-dinitrobenzotri fluoruro (**19**, Aldrich), 3,5-dinitroanilina (**20**, Aldrich), Dimetridazol (**21**, Aldrich), Ronidazol (**22**, Aldrich), Metronidazol (**23**, Fluka), y de Ornidazol (**24**, Aldrich), disueltos cada uno en acetonitrilo (ACROS Organics libre de agua y sobre tamiz molecular) y agregándoles como electrolito soporte 0.1 mol L^{-1} de hexafluorofosfato de tetrabutilamonio (Fluka, secado a 105°C). Para cada compuesto se realizó la caracterización voltamperométrica de su primer proceso de reducción; empleando para ello una fracción de disolución trabajo y con el resto se prepararon stocks con 0.5 mol L^{-1} de 1,3-dietilurea (**25**, Aldrich). Inmediatamente caracterizado el compuesto, a la disolución y en el mismo experimento, se le hicieron adiciones del stock para formar disoluciones con distintas concentraciones de urea (desde 0 a 0.13 mol L^{-1}) y se obtuvo el voltamperograma correspondiente a cada dilución, a una velocidad de barrido de 0.1 Vs^{-1} . Este procedimiento fue repetido para los compuestos **1-13**, pero ahora se empleó 1,3-dimetilurea (**26**) como DH. En el caso de los compuestos **21-24**, las adiciones de urea fueron analizadas en tres diferentes velocidades de barrido: 0.1, 1 y 10 Vs^{-1} y fue necesario realizar un estudio de velocidades en ausencia de urea, en un intervalo de valores de 1 a 10 Vs^{-1} . Por último, en las moléculas **16-20**, también se obtuvo información voltamperométrica en presencia y ausencia de urea asociada al segundo proceso de reducción. Antes de obtener voltamperogramas, se burbujeó la disolución

(durante 20 min al inicio y durante 2 min después de las adiciones) y se mantuvo bajo atmósfera inerte con nitrógeno de alta pureza (Praxair grado 5.0). Para llevar a cabo las simulaciones voltamperométricas se empleó el software BAS-Digisim.

II.2. Instrumentación

Los experimentos de voltamperometría cíclica se realizaron en un potenciostato (PGSTAT AUTOLAB 302N) interconectado a una computadora y compensando la caída Ohmica, determinada con el método de retroalimentación positiva ($R_u \approx 575 \text{ Ohms}$) [68, 69]. Como electrodo auxiliar se empleó un alambre de platino y como electrodo de trabajo un disco de carbón vítreo (0.0079 cm^2) el cual, antes de obtener a cada voltamperograma se pulió con una suspensión de polvo de diamante y se sometió a ultrasonido, inmerso en acetona durante 1 min y antes de ser utilizado se enjugó con acetonitrilo. Se empleó una referencia no acuosa de Ag/AgCl.

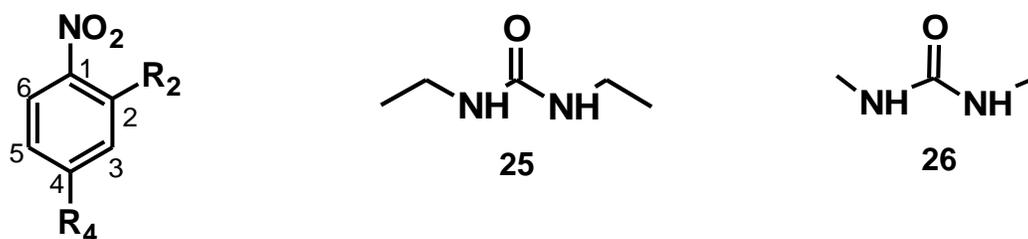
II.3. Cálculos teóricos

Se obtuvieron cálculos teóricos para los compuestos **1-13**, **16-20** y **23** en su forma neutra y como radical anión, tanto de optimización de geometrías como de frecuencias, empleando el software Gaussian 09, Revisión B.01, utilizando la Teoría de los Funcionales de la Densidad y apoyándose del funcional BHandHLYP de acuerdo a lo sugerido por el manual [70], con un conjunto de bases 6-311++G(2d,2p). Al optimizar las estructuras se consideró el efecto del disolvente a través del modelo Truhlar [71, 72]. El análisis de frecuencias se realizó después de una completa optimización de las estructuras, con objeto de evitar frecuencias negativas, indicando que las estructuras son confórmeros de mínima energía.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Capítulo III.1. Análisis de los efectos inductivos del sustituyente en especies radical aniónicas sobre su capacidad receptora de puentes de hidrógeno

Con objeto de parametrizar el efecto de sustituyente en procesos ECHB se analizaron las variaciones de respuesta considerando el efecto del sustituyente en especies radicales aniones electrogeneradas a partir de derivados del nitrobenceno (Esquema 6), sobre su capacidad receptora de puentes de hidrógeno, utilizando 1,3-dietilurea (**25**) como especie donadora. Los resultados obtenidos se analizan empleando cálculos de estructura electrónica. También se presenta el efecto de utilizar 1,3-dimetilurea (**26**) como molécula donadora alternativa.



Esquema 6. Estructura general de las ureas y de los nitrobenzenos mono-sustituídos estudiados

Compuesto	R ₂	R ₄
1	H	H
2	OCH ₃	H
3	CH ₃	H
4	CONH ₂	H
5	COCH ₃	H
6	CHO	H
7	CN	H
8	H	OCH ₃
9	H	CH ₃
10	H	CONH ₂
11	H	COCH ₃
12	H	CHO
13	H	CN

III.1.1. Análisis electroquímico de los efectos inductivos del sustituyente sobre el primer proceso de reducción en nitrobenenos mono-sustituídos

Se obtuvo la caracterización electroquímica del primer proceso de reducción para los derivados del nitrobeneno estudiados. En la Figura 2 se representa el comportamiento redox observado en general, ejemplificado con los voltamperogramas obtenidos para los compuestos **1**, **3**, **7** y **9**.

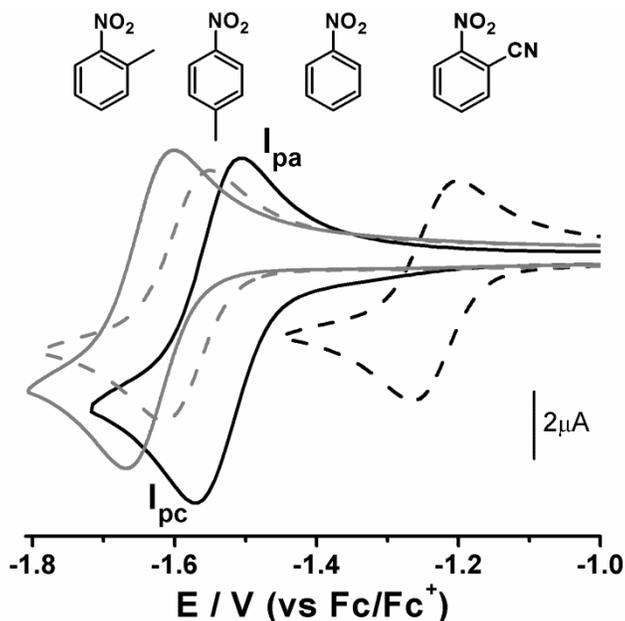


Figura 2. Voltamperogramas cíclicos para 0.001 mol L^{-1} de nitrobeneno (**1**, —), 2-metil-nitrobeneno (**3**, - - -), 2-nitrobenzonitrilo (**7**, ····) y de 4-metil-nitrobeneno (**9**, - · - · -), disueltos cada uno en $\text{CH}_3\text{CN}/0.1 \text{ mol L}^{-1}$ $n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$. $\nu = 0.1 \text{ V s}^{-1}$. ET: carbón vítreo (0.0079 cm^2). I_{pc}/I_{pa} : señales de reducción y de oxidación

En todos los casos, los voltamperogramas exhibieron un primer proceso de reducción reversible, asociado al consumo de un electrón para la formación del radical anión $R - \phi - \text{NO}_2^{\bullet -}$ (Fig. 2). Dichos procesos de reducción ocurrieron en diferentes valores de potencial de media onda ($E_{1/2}$): se observa que el voltamperograma perteneciente al compuesto sustituido con H (**1**) se localiza en valores de $E_{1/2}$ menos negativos que el de los compuestos sustituidos con CH_3 (**3**, y **9**), pero en valores más negativos con respecto al sustituido con CN (**7**). Incluso, entre los compuestos sustituidos con CH_3 , pero en diferente posición con respecto al grupo nitro (**3** y **9**), también se observan diferencias significativas entre sus valores de $E_{1/2}$. Con objeto de analizar estas

tendencias a continuación se ordenan en la Tabla 1 los valores de $E_{1/2}$ obtenidos para la serie nitrocompuestos estudiados.

Tabla 1. Valores de $E_{1/2}$ para la serie de nitrocompuestos estudiados

Compuesto	Sustituyente <i>Orto</i>	$E_{1/2}$ / V (vs Fc/Fc ⁺)	Compuesto	Sustituyente <i>Para</i>	$E_{1/2}$ / V (vs Fc/Fc ⁺)
1	H	-1.539	1	H	-1.539
2	OCH ₃	-1.684	8	OCH ₃	-1.644
3	CH ₃	-1.638	9	CH ₃	-1.582
4	CONH ₂	-1.484	10	CONH ₂	-1.390
5	COCH ₃	-1.406	11	COCH ₃	-1.319
6	CHO	-1.301	12	COH	-1.254
7	CN	-1.231	13	CN	-1.245

Los resultados de la Tabla 1 muestran valores de $E_{1/2}$ menos negativos para la serie de compuestos sustituidos con CONH₂ / COCH₃ / CHO / CN y más negativos para los sustituidos con OCH₃ / CH₃. Cada sustituyente ocasiona valores de $E_{1/2}$ más negativos en posición *orto* que en posición *para*, siendo la única excepción el sustituyente CN el cual, no refleja efectos significativos sobre la magnitud de $E_{1/2}$, independientemente de su posición. Con respecto a esto, en un trabajo previo [23], se demostró que la reducción a potenciales más negativos de sistemas sustituidos en posición *orto* se debe a efectos tanto de campo como resonantes entre el sustituyente y el grupo nitro, debido a su cercanía. En general, la sustitución con grupos electroattractores disminuye la densidad de carga electrónica en el grupo nitro y en efecto, se necesita un menor requerimiento energético para introducir al electrón en la molécula. En contraste con esto, los sustituyentes electrodonadores incrementan la densidad electrónica en el grupo nitro, ocasionando que la formación del nitro-radical anión ocurra en valores de potencial más negativos. Este hecho es importante y dado que se ha demostrado una dependencia de la reactividad de muchos nitrocompuestos con su potencial redox [35, 36]. Una forma simple de evaluar la reactividad de compuestos biológicamente activos es empleando el modelo de Hammett [73, 74]. En este caso, al comparar σ_x con los valores experimentales de $E_{1/2}$ correspondientes a los nitrocompuestos **8-13** [75], se encontró una correlación lineal consistente con las tendencias descritas anteriormente (Figura 3).

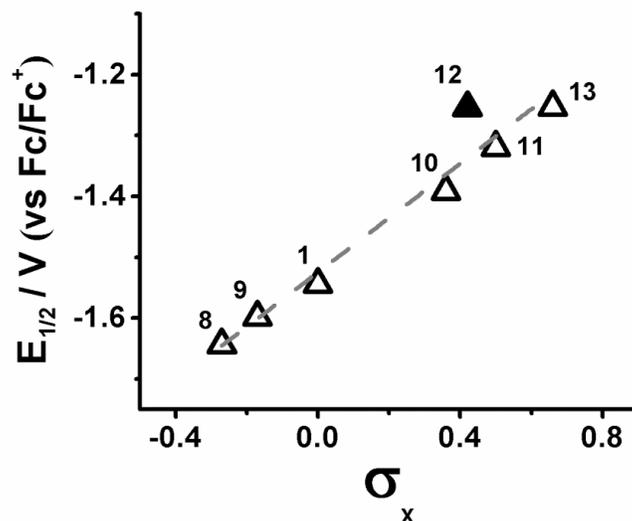


Figura 3. Correlación entre σ_x y los datos experimentales de $E_{1/2}$ para los compuestos **8-13**

Sin embargo, no fue posible incluir en el análisis a los compuestos **2-7**, debido a que no existen valores de σ_x para sistemas sustituidos en posición *orto*. Además, el compuesto sustituido con el grupo CHO (**12**, Figura 3) no ajustó a la relación, sugiriendo que sus propiedades no pueden analizarse empleando el modelo de Hammett. Por lo tanto, derivados que contengan en su estructura al grupo CHO podrían no ser parametrizados a través de este modelo, el cual, también ha revelado inconsistencias en otros casos reportados [76, 77]. Cabe resaltar que el valor del parámetro empírico σ_x de Hammett desprecia contribuciones resonantes [43, 44, 63]. En sistemas mono-nitro-aromáticos, la sustitución del anillo, particularmente en posición *para*, trae como consecuencia una deslocalización de electrones π y el no contemplar este efecto [43, 44], podría ser la causa de la inconsistencia del grupo CHO con el modelo de Hammett. Por lo tanto, es necesario utilizar otro modelo que además de parametrizar al grupo CHO, también permita incluir en el análisis a la serie de nitrocompuestos sustituidos en posición *orto*. Con respecto a esto, los cálculos teóricos de estructura electrónica han resultado efectivos [78]; estos fueron empleados para obtener información termodinámica de las moléculas estudiadas bajo las siguientes condiciones: en su geometría optimizada, en su nivel de mínima energía, en su forma neutra y como radical anión. Con esta información se obtuvieron datos de afinidad electrónica (AE, Ecuación 20), la cual representa la energía (E) del orbital desocupado más bajo de un átomo o de una molécula en su estado fundamental y, es igual a la diferencia en energía entre el radical anión y la molécula en su estado neutro [79].

$$E = -AE = E_{\text{radical anión}} - E_{\text{sistema neutro}} \quad (19)$$

Al comparar los datos calculados de AE con los valores experimentales de $E_{1/2}$ correspondientes a los compuestos **1-13** y de acuerdo a la Ecuación 19, se obtuvo la siguiente correlación:

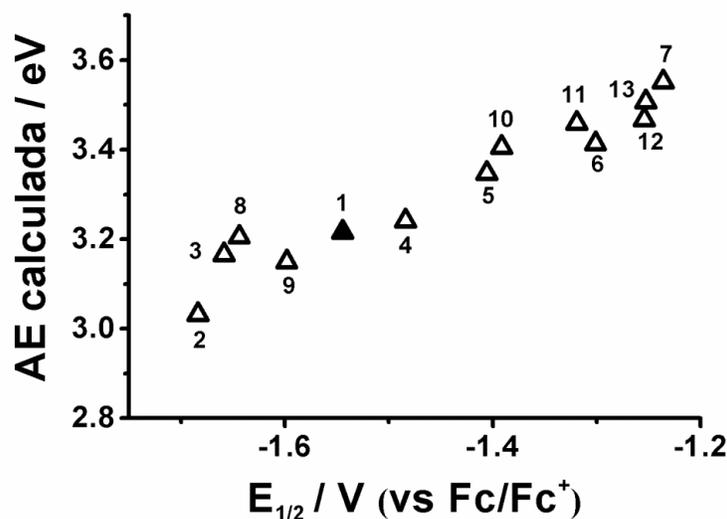


Figura 4. Correlación entre la afinidad electrónica adiabática (AE), calculada de los compuestos **1-13**, y sus correspondientes valores experimentales de $E_{1/2}$.

Los resultados son consistentes con el modelo descrito en la Ecuación 19 (Figura 4) y dado que exhiben valores de AE elevados para compuestos con valores de $E_{1/2}$ bajos y al inverso, compuestos con valores de AE bajos revelan valores de $E_{1/2}$ elevados (AE de **7** > a la de **2**). El nitrobenzeno (**1**) es una molécula muy afín a recibir electrones y su afinidad se incrementa si se le sustituye cualquiera de los siguientes grupos (Figura 4): CONH_2 , COCH_3 , CHO y CN (**4-7** y **10-13**), pero disminuye con la presencia de los grupos OCH_3 y CH_3 (**2,3**, **8** y **9**). La sustitución en posición *orto* favorece el efecto de aquellos grupos que disminuyen la AE de la molécula (AE del compuesto; **9** \approx **3** y; **8** > **2**), mientras que la sustitución en *para* favorece el efecto de los que la aumentan (AE de; **12** > **6**; **11** > **5** y; **10** > **4**), siendo la única excepción el grupo CN , en donde su efecto es favorecido al ser sustituido en posición *orto* (AE de **7** > **13**). En particular, el sustituyente CN es el grupo que ofrece un mayor efecto estabilizador de energía; al ser sustituido en la estructura del nitrobenzeno e independientemente de su posición (*orto* o *para*), produce un incremento en la afinidad de la molécula en más de 0.29 eV (AE de **7** o de **13** – AE de **1** > 0.29 eV). En contraste con esto, el grupo OCH_3 , específicamente

sustituido en posición *para*, disminuye la afinidad del nitrobenzeno en más de 0.18 eV (AE de **1** – AE de **2** > 0.18 eV). Por lo tanto, se concluye que la reactividad de los compuestos **1-13**, evaluada a través del parámetro experimental $E_{1/2}$, está asociada a la capacidad con que dichos compuestos reciben electrones y que esta capacidad, determinada a través del parámetro teórico AE, es dependiente tanto de la naturaleza del grupo sustituido como de su posición con respecto al grupo funcional (NO_2).

III.1.2. Comportamiento experimental de procesos ECHB en nitrocompuestos mono-sustituidos

Una vez evaluada la reactividad de los compuestos **1-13**, se obtuvieron voltamperogramas cíclicos de estos en presencia de concentraciones crecientes de 1,3-dietilurea como especie donadora de puente de hidrógeno ($[\text{DH}]$: 0 – 0.13 mol L⁻¹). Los efectos termodinámicos observados al emplear radicales aniones derivados del nitrobenzeno (**1**) como receptores de DH se representan en la Figura 5

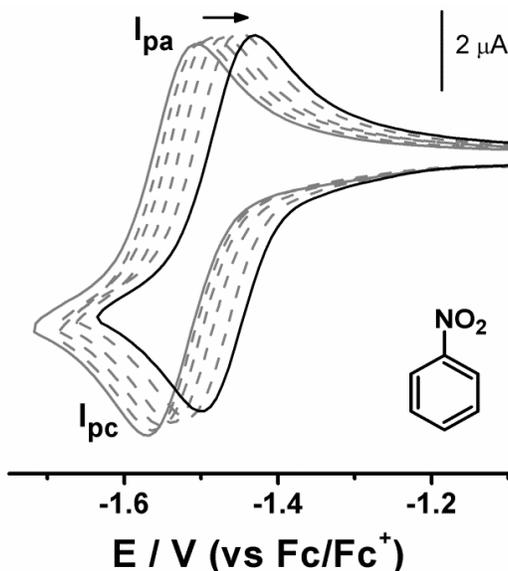


Figura 5. Voltamperogramas cíclicos para 0.001 mol L⁻¹ de nitrobenzeno (**1**) disuelto en $\text{CH}_3\text{CN}/0.1 \text{ mol L}^{-1} \text{ n-Bu}_4\text{NPF}_6$, en presencia de concentraciones crecientes de 1,3-dietilurea adicionada (DH): —, $[\text{DH}] = 0 \text{ mol L}^{-1}$; - - -, $[\text{DH}] = 0.13 \text{ mol L}^{-1}$. ET: carbón vítreo (0.0079 cm^2). $v = 0.1 \text{ V s}^{-1}$. La flecha indica la dirección en que ocurrieron los cambios en las señales voltamperométricas. I_{pc}/I_{pa} : señales de reducción y de oxidación. $E_{pc} - E_{pa} \approx 64 \text{ mV}$

En ausencia de 1,3-dietilurea, los voltamperogramas exhiben un primer proceso de reducción reversible asociado a la formación de un radical anión (Figura 5). Al

incrementar la concentración de DH, se observaron desplazamientos del potencial del sistema hacia valores menos negativos (Figura 5); todos los nitrocompuestos presentaron este comportamiento sin importar, la naturaleza química del sustituyente en la estructura, o su posición relativa (*orto* o *para*) con respecto al grupo nitro, como se observa en los voltamperogramas obtenidos a partir de los compuestos **2-13** (Figuras 6 y 7) en la medida que se incrementa la concentración de DH.

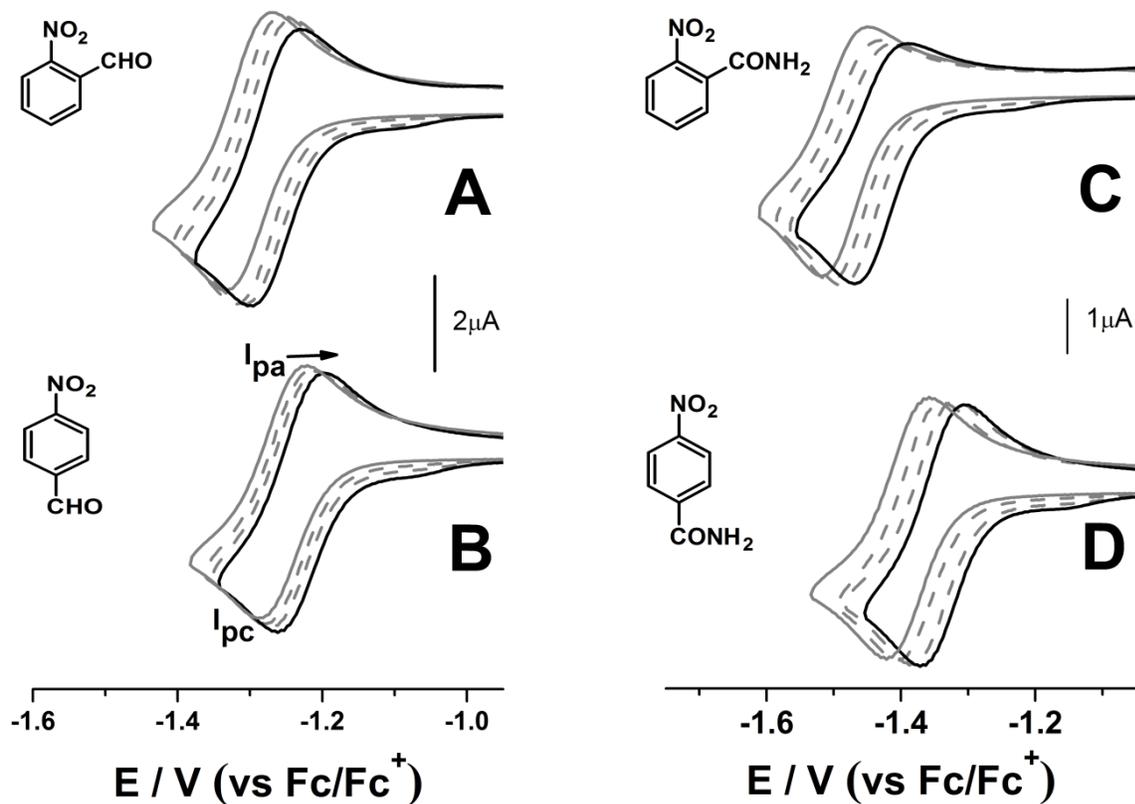


Figura 6. Voltamperogramas cíclicos para 0.001 mol L^{-1} de 2-nitrobenzaldehido (**6**, **A**), 4-nitrobenzaldehido (**12**, **B**), 2-nitrobenzamida (**4**, **C**) y de 4-nitrobenzamida (**10**, **D**) disueltos cada uno en $\text{CH}_3\text{CN}/0.1 \text{ mol L}^{-1} \text{ n-Bu}_4\text{NPF}_6$, $v = 0.1 \text{ V s}^{-1}$, ET: carbón vítreo (0.0079 cm^2), en presencia de concentraciones crecientes de 1,3-dietilurea adicionada (DH): —, $[\text{DH}] = 0 \text{ mol L}^{-1}$; - - -, $[\text{DH}] = 0.13 \text{ mol L}^{-1}$. La flecha indica la dirección del cambio en las señales voltamperométricas. $I_{\text{pc}}/I_{\text{pa}}$: señales de reducción y de oxidación. $E_{\text{pic}} - E_{\text{pla}}$: (**A**) ≈ 65 ; (**B**) ≈ 65 ; (**C**) ≈ 70 y; (**D**) $\approx 65 \text{ mV}$

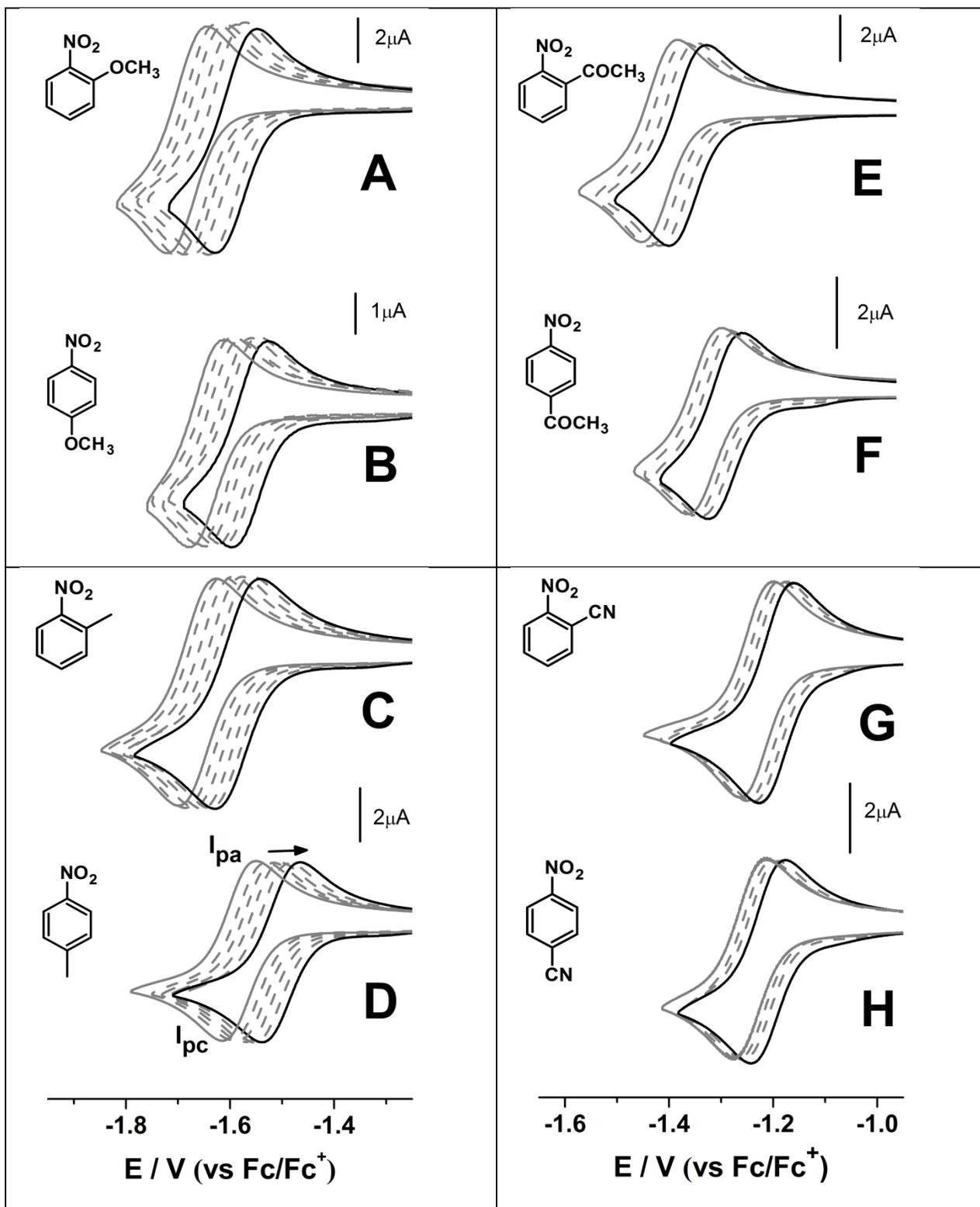


Figura 7. Voltamperogramas cíclicos para 0.001 mol L^{-1} de 2-metoxi-nitrobenzoceno (**2**, **A**), 4-metoxi-nitrobenzoceno (**8**, **B**), 2-metilnitrobenzoceno (**3**, **C**), 4-metilnitrobenzoceno (**9**, **D**), 2-nitroacetofenona (**5**, **E**), 4-nitroacetofenona (**11**, **F**), 2-nitrobenzonitrilo (**7**, **G**) y de 4-nitrobenzonitrilo (**13**, **H**), disueltos cada uno en $\text{CH}_3\text{CN}/n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$ 0.1 mol L^{-1} , en presencia de concentraciones crecientes de 1,3-dietilurea adicionada (DH): —, $[\text{DH}] = 0 \text{ mol L}^{-1}$; - - -, $[\text{DH}] = 0.13 \text{ mol L}^{-1}$. $v = 0.1 \text{ V s}^{-1}$, ET: carbón vítreo (0.0079 cm^2). La flecha indica la dirección del cambio en las señales voltamperométricas. $E_{\text{plc}} - E_{\text{pla}}$: (**A**) ≈ 70 ; (**B**) ≈ 68 ; (**C**) ≈ 70 ; (**D**) ≈ 66 ; (**E**) ≈ 69 ; (**F**) ≈ 64 ; (**G**) ≈ 65 y; (**H**) $\approx 64 \text{ mV}$

Este comportamiento es consistente con el mecanismo descrito en las Ecuaciones 3 y 4 e indica interacciones específicas vía puentes de hidrógeno, en donde los átomos de hidrógeno correspondientes al enlace $N - H$ de la 1,3-dietilurea se orientan hacia los oxígenos del grupo nitro reducido y se enlazan. Dado que esta disposición atómica se estabiliza principalmente por resonancia, los átomos implicados en el enlace se encuentran contenidos en el mismo plano, como se ha reportado para procesos ECHB [10, 17, 23]. Al no observarse modificaciones importantes en la forma de los voltamperogramas obtenidos (Figuras 5-7), aún en presencia de concentraciones elevadas de DH (0.13 mol L^{-1}), se asume que los resultados están determinados por un control termodinámico [12]. Nótese en los voltamperogramas, un mayor efecto estabilizante de la 1,3-dietilurea sobre los aniones sustituidos con grupos electrodonadores (Figura 7A-D) en comparación con los que portan sustituyentes electroattractores (Figura 7E-H). Con objeto de analizar estas diferencias se obtuvieron datos de constantes de asociación, las cuales fueron calculadas empleando la Ecuación 7, considerando una estequiometría de asociación 1:1, de manera similar a lo reportado por Smith y col. [17]. En las Figuras 8 y 9 se muestra el ajuste de los datos experimentales al modelo de las asociaciones sucesivas.

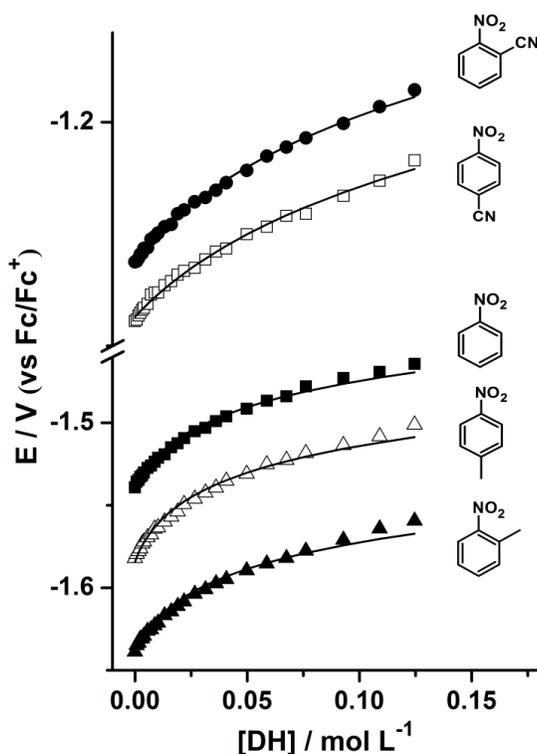


Figura 8. Variación experimental de $E_{1/2}$ en función de 1,3-dietilurea adicionada a disoluciones 0.001 mol L^{-1} de los siguientes derivados del nitrobenzénico: (□) 4-nitrobenzonitrilo; (●) 2-nitrobenzonitrilo; (■) nitrobenzénico; (Δ) 4-metil-nitrobenzénico; (▲) 2-metil-nitrobenzénico. La línea sólida representa el ajuste de los datos experimentales a la Ecuación 7, considerando una estequiometría de asociación 1:1.

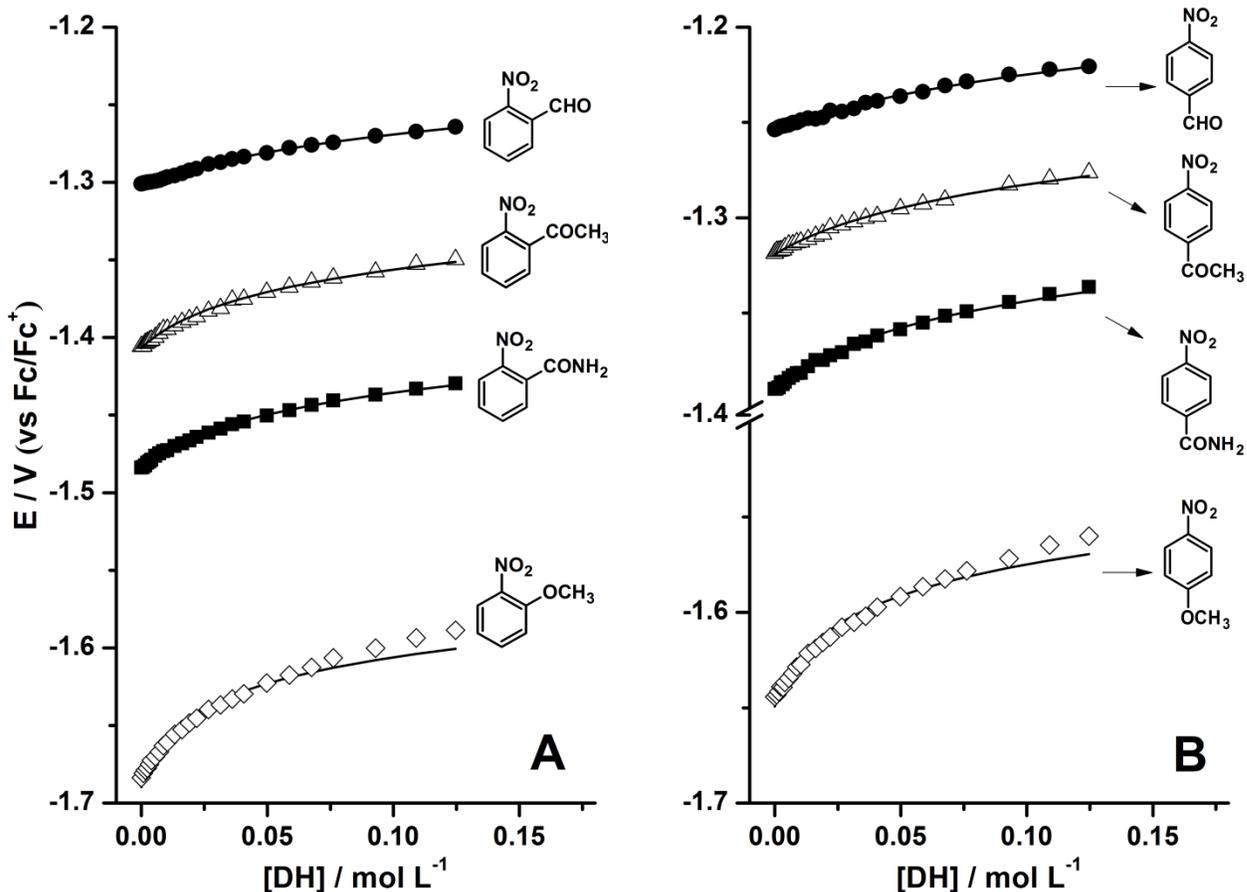


Figura 9. Variación experimental de $E_{1/2}$ en función de 1,3-dietilurea adicionada a disoluciones 0.001 mol L^{-1} de los siguientes nitrobenzenos sustituidos en posición *orto* (A) y en *para* (B): (\diamond) metoxi-nitrobenzeno; (\bullet) nitrobenzaldehido; (\blacksquare) nitrobenzamida; (Δ) nitroacetofenona. La línea sólida representa el ajuste de los datos experimentales a la Ecuación 7, considerando una estequiometría de asociación 1:1.

Se observa en las Figuras 8 y 9 que los datos experimentales presentan un buen ajuste al modelo (Ecuación 7) si se considera una estequiometría de asociación 1:1. Como resultado de los ajustes se obtuvieron constantes de asociación, las cuales se ordenan en la Tabla 2 con sus correspondientes errores de ajuste. Cabe aclarar que también se realizaron estudios con nitrocompuestos incluyendo éteres corona en su estructura (nitrobenzo-15-corona-5 y nitrobenzo-18-corona-6). Estos sistemas son posibles precursores para la formación de estructuras supramoleculares [80, 81], determinándose los valores de $K_{b_{\text{anión}}}$ correspondientes (Figura 10). Dichos valores resultan entre los más altos obtenidos para la serie de compuestos estudiada, por lo que en futuros estudios se considera que la formación de interacciones supramoleculares será detectada experimentalmente.

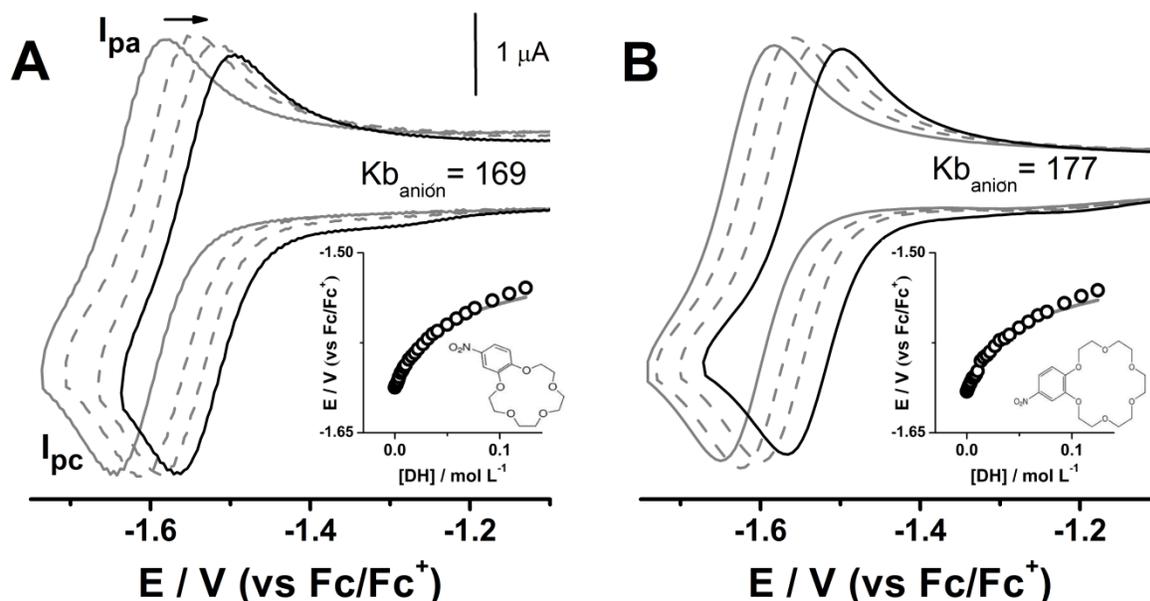


Figura 10. Voltamperogramas cíclicos y ajuste a la Ecuación 7 de los datos experimentales para obtener $Kb_{\text{anión}}$, considerando una estequiometría de asociación 1:1 y empleando disoluciones 0.001 mol L^{-1} de nitrobenzo-15-corona-5 (**1**) y de nitrobenzo-15-corona-5, disueltos cada uno en $\text{CH}_3\text{CN}/0.1 \text{ mol L}^{-1}$ $n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$, en presencia de concentraciones crecientes de 1,3-dietilurea adicionada (DH): —, $[\text{DH}] = 0 \text{ mol L}^{-1}$; — —, $[\text{DH}] = 0.13 \text{ mol L}^{-1}$. ET: carbón vítreo (0.0079 cm^2). $v = 0.1 \text{ V s}^{-1}$. La flecha indica la dirección en que ocurrieron los cambios en las señales voltamperométricas

Tabla 2. Valores de E^0 para los derivados del nitrobenzeno estudiados y de sus constantes de asociación ($Kb_{\text{anión}}$) vía puentes de hidrógeno con 1,3-dietilurea, con sus correspondientes errores de ajuste al considerar una estequiometría de asociación 1:1.

Compuesto	$E_{1/2}$ / V (vs Fc/Fc ⁺)	$Kb_{\text{anión}}$ $\times 10^{-2}$	χ^2 / 10^{-5}	r^2
1	-1.539	1.20 ± 0.07	0.482	0.991
2	-1.684	2.50 ± 0.35	2.302	0.973
3	-1.638	1.29 ± 0.13	1.267	0.978
4	-1.484	0.56 ± 0.01	0.036	0.999
5	-1.406	0.62 ± 0.02	0.103	0.997
6	-1.301	0.26 ± 0.01	0.046	0.997
7	-1.231	0.26 ± 0.01	0.032	0.998
8	-1.644	1.72 ± 0.19	1.519	0.978
9	-1.582	1.44 ± 0.10	0.671	0.988
10	-1.390	0.54 ± 0.02	0.127	0.995
11	-1.319	0.32 ± 0.01	0.079	0.995
12	-1.254	0.21 ± 0.01	0.081	0.993
13	-1.245	0.21 ± 0.01	0.066	0.994

En todos los casos el error de ajuste fue inferior al 12% del valor de $Kb_{\text{anión}}$ correspondiente (Tabla 2). En general, los resultados demuestran un efecto modulador

del sustituyente en los derivados del nitrobencono estudiados sobre su capacidad receptora de puente de hidrógeno: receptores sustituidos con grupos eletrodonadores ($\text{OCH}_3 / \text{CH}_3$) presentan valores de $K_{b_{\text{anión}}}$ mayores, 2) mientras que los valores de $K_{b_{\text{anión}}}$ son bajos en sistemas con grupos electroattractores ($\text{CONH}_2 / \text{COCH}_3 / \text{COH} / \text{CN}$). Estas observaciones concuerdan con las tendencias sugeridas por Smith y col. [17], en donde la estabilidad de los complejos se incrementa en la medida que el valor de E^0 , correspondiente al primer proceso redox del receptor, tiende a ser más negativo por efectos del sustituyente. Incluso, al comparar los valores de σ_x pertenecientes a los compuestos **8-13** [75], con el logaritmo natural de sus correspondientes valores de estabilidad, $K_{b_{\text{anión}}}$, se encontró una relación lineal que predice la misma tendencia (Figura 11).

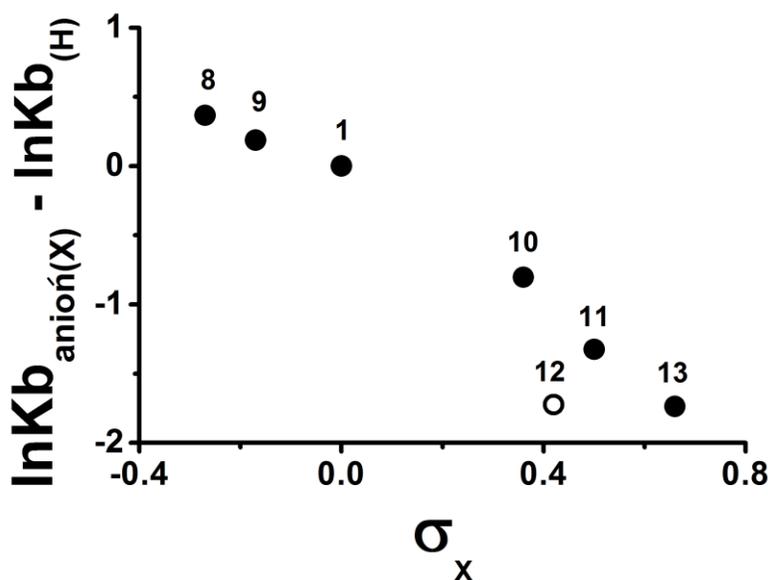


Figura 11. Relación entre σ_x y $K_{b_{\text{anión}}}$ experimentales, correspondientes a los compuestos **8-13**

Como ya se mencionó, el modelo de Hammett no permite analizar moléculas sustituidas en posición *orto* y además [75], el compuesto **12** no ajustó a la relación. Las posibles razones por las cuales ocurre esta inconsistencia ya fueron discutidas en la sección 1.1 y por lo tanto, nuevamente se recurrió a los cálculos de química cuántica para explicar los resultados experimentales.

III.1.3. Uso del poder electrodonador (ω^-) para describir la reactividad en procesos ECHB

Con objeto de analizar el como la estructura química de los nitrocompuestos reducidos determina los cambios en las constantes de asociación obtenidas experimentalmente (Tabla 2), se analizó la electrofilicidad (Ecuación 18) de las especies involucradas en el proceso, considerando las adecuaciones sugeridas por Gázquez y col. [82]. Estos autores propusieron que una especie inmersa en un baño de electrones (Como analogía, DH es la especie sumergida en los electrones del nitro-radical anión) podía donar o aceptar carga y resolvieron la Ecuación 13, en un intervalo de N-1 a N para el primer caso y en N a N+1 para el segundo. Al graficar E vs N, encontraron graficas con los siguientes cambios de pendiente: μ^- y μ^+ y con las siguientes curvaturas: η^- y η^+ . Supusieron que $\eta = \mu^- = \mu^+$ y que η^- y $\eta^+ = \eta$. Así, obtuvieron las siguientes expresiones:

$$\mu^- = \frac{1}{4}(3I + AE) \quad \mu^+ = \frac{1}{4}(I + 3AE) \quad (20)$$

$$\eta = \frac{1}{2}(I - AE) \quad (21)$$

A partir de las Ecuaciones 20 y 21 obtuvieron un índice asociado a la donación de carga (ω^- , o poder electrodonador) y uno asociado a la aceptación de carga (ω^+ , o poder electroaceptor), definidos de la siguiente manera:

$$\omega^- \equiv \frac{(\mu^-)^2}{2\eta} \approx \frac{(3I+AE)^2}{16(I-AE)} \quad (22)$$

$$\omega^+ \equiv \frac{(\mu^+)^2}{2\eta} \approx \frac{(I+3AE)^2}{16(I-AE)} \quad (22)$$

Este índice ha sido empleado para describir procesos de transferencia electrónica en muchos compuestos [83-85]. Incluso, se ha utilizado para describir procesos ECHB [24], aunque en este último caso al ser utilizado de manera individual, no se encontró

una tendencia con los datos experimentales. Con objeto de comparar este índice con resultados experimentales se empleó la Teoría de los Funcionales de la Densidad, para obtener los valores de I , AE , ω^+ y de ω^- (Tabla 3), que describen a los radicales aniones ($R - \phi - NO_2^{\bullet-}$) formados a partir de los compuestos **1-13**, los cuales participan en el proceso (ECHB) enlazándose con la 1,3-dietilurea.

Tabla 3. Valores calculados de; potenciales de ionización verticales (I), afinidades electrónicas verticales (AE), poder electroaceptor (ω^+) y; poder electrodonador (ω^-), para los radicales aniones generados a partir de los derivados del nitrobenzeno estudiados.

Compuesto	I / eV	AE / eV	ω^+ / eV	ω^- / eV
1	3.519	1.200	1.365	3.725
2	3.296	1.025	1.117	3.277
3	3.388	1.062	1.162	3.387
4	3.915	1.667	2.209	5.000
5	3.666	1.353	1.613	4.122
6	3.843	1.896	2.916	5.786
7	3.870	1.788	2.561	5.390
8	3.462	1.066	1.157	3.421
9	3.430	1.071	1.169	3.419
10	3.701	1.666	2.325	5.009
11	3.746	1.837	2.806	5.597
12	3.811	1.992	3.290	6.191
13	3.839	1.895	2.916	5.783

* Todos los datos calculados consideran el efecto del disolvente a través del modelo de Cramer y Truhlar [71, 72]. Los datos fueron calculados con BHandHLYP/6-311++G(2d,2p).

El análisis de las Ecuaciones 3 y 4 sugiere que la especie rica en electrones en un proceso ECHB es el radical anión ($R - \phi - NO_2^{\bullet-}$), el cual se asocia con el electrófilo donador de puente de hidrógeno, DH; por lo tanto, debe existir una relación directa entre $K_{b_{anión}}$ (Tabla 2) y ω^- . En la Figura 12 se observa que efectivamente esto sucede. Es necesario comentar que por definición, valores bajos de ω^- se relacionan con una gran capacidad para donar carga [82], como se espera que ocurra en moléculas portando grupos electrodonadores en su estructura (por ej. **3** y **9**) y viceversa para moléculas sustituidas con grupos electroattractores (por ej. **7** y **13**), en donde los valores de ω^- tienden a ser elevados.

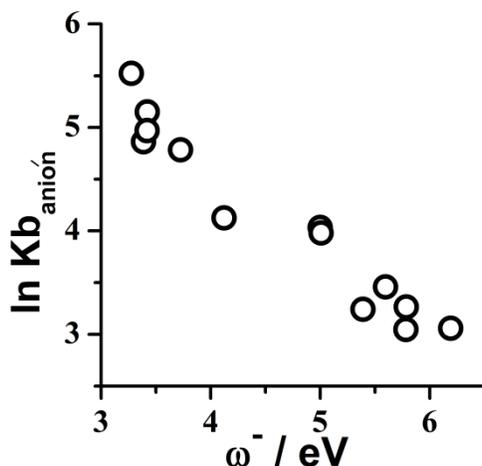


Figura 12. Relación entre las constantes de asociación experimentales y el poder electrodonador obtenido mediante cálculos de química cuántica.

Cabe mencionar que también los valores del poder electroceptor presentan una buena tendencia con los datos experimentales de $K_{b \text{ anión}}$; sin embargo, la lógica para comparar este parámetro con las constantes de asociación sugiere que DH se comportaría como un donador de electrones, lo que es inconsistente con las observaciones experimentales, en donde el protón es la especie transferida [86]. En conclusión, el poder electrodonador permite explicar sistemáticamente el efecto del sustituyente en especies aniónicas, sobre su capacidad receptora de puente de hidrógeno en procesos ECHB.

Con objeto de visualizar el cómo los cambios en la capacidad electrodonadora modifican, en una escala local, la habilidad de transferencia de carga de los radicales aniones estudiados, se utilizó el poder electrodonador local, definido de la siguiente manera [82]:

$$\omega^-(\mathbf{r}) = \frac{(\mu^-)^2}{2\eta^-} f^-[\rho_{N_0}; \mathbf{r}] = \omega^- f^-[\rho_{N_0}; \mathbf{r}] \quad (24)$$

Donde $f^-[\rho_{N_0}; \mathbf{r}]$ es la función de Fukui, relacionada con el cambio diferencial en la densidad electrónica debido a un cambio infinitesimal en el número de electrones [87]. En procesos que involucran la pérdida de una carga por un radical anión, el potencial

de ionización (I) determina la capacidad electrodonadora de la molécula (Ecuación 22). Por lo tanto, el índice de Fukui requerido se aproxima empleando el lado de la derivada,

$$f^{-}(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})}^{-} \approx \rho_{v,N}(\mathbf{r}) - \rho_{v,N-1}(\mathbf{r}) \quad (25)$$

y el poder electrodonador $\omega^{-}(\mathbf{r})$, se convierte en una representación escalada de la correspondiente función de Fukui para el proceso de ionización del radical anión. En la Figura 13 se muestra el cambio en el poder electrodonador ocurrido en los radicales aniones correspondientes a los compuestos **9** y **13**.

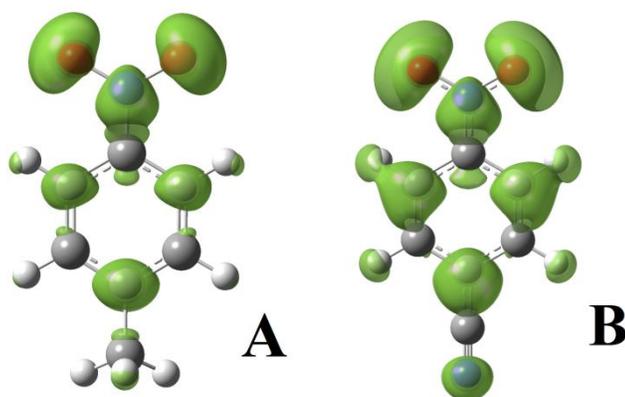


Figura 13. Poder electrodonador local $\omega^{-}(\mathbf{r})$, para los radicales anión de (A) 4-metil-nitrobenceno **9**, y (B) 4-nitrobenzotrile **13**. Las isosuperficies son representadas en 0.008 \AA^{-3}

De manera visual, los gráficos mostrados indican que en el compuesto sustituido con el grupo electrodonador CH_3 los valores de $\omega^{-}(\mathbf{r})$ son bajos, en la región correspondiente al grupo funcional NO_2 , comparado con los observados en el compuesto que contiene el sustituyente electroattractor CN ; por lo que el sustituyente CH_3 es un mejor agente donador de carga y así, tiene la capacidad de promover la formación de complejos altamente estables, como se observó experimentalmente (Tabla 2). Este análisis puede extenderse para toda la serie de compuestos estudiados, independientemente de la posición del sustituyente (*orto* o *para*), como se muestra en la Figura 14; por lo tanto, este descriptor proporciona una buena alternativa para analizar los cambios en densidad electrónica en el grupo funcional provocados por un sustituyente dado.

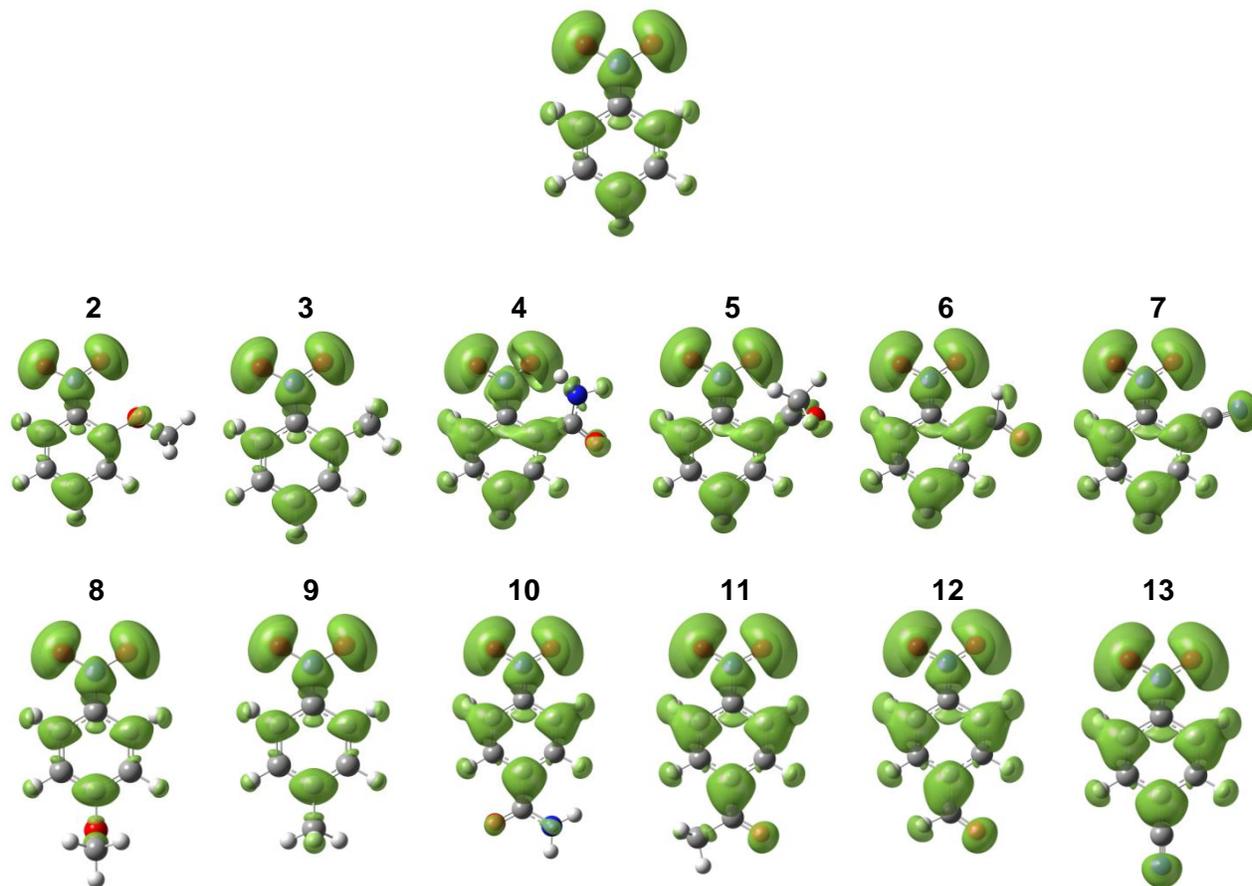


Figura 14. Poder electrodonador local $\omega^-(r)$, para los radicales aniones del nitrobenceno (**1**), 2-metoxi-nitrobenceno (**2**), 2-metil-nitrobenceno (**3**), 2-nitrobenzamida (**4**), 2-nitroacetofenona (**5**), 2-nitrobenzaldehido (**6**), 2-nitrobenzonitrilo (**7**), 4-metoxi-nitrobenceno (**8**), 4-metil-nitrobenceno (**9**), 4-nitrobenzamida (**10**), 4-nitroacetofenona (**11**), 4-nitrobenzaldehido (**12**) y del 4-nitrobenzonitrilo (**13**). Las isosuperficies son representadas en 0.008 \AA^{-3} . Coordenadas internas obtenidas para conformeros en su mínima energía como radicales aniones. Nivel de cálculo: BHandHLYP/6-311++G(2d,2p), considerando la solvatación a través del modelo de Cramer y Truhlar [71, 72].

Como se comentó anteriormente, el uso de este índice de manera individual no fue útil para describir tendencias reactivas en quinonas sustituidas [24] y los efectos fueron explicados a través de una combinación lineal entre I, AE, carga en el átomo de oxígeno del dianión de la quinona y un índice restante que no es directamente asociado al proceso de asociación. Aunque la carga sobre el átomo de oxígeno podría estar relacionada con el proceso de asociación, no es clara la presencia de I y de AE en la definición presentada por estos autores, para analizar tendencias reactivas en procesos de asociación. De manera interesante, el coeficiente que multiplica a I es más alto que el que multiplica a AE, lo que es consistente con los que se emplean en el cálculo de ω^- (Ecuación 22).

III.1.4. Efecto de posibles estequiometrias de interacción superiores

Hasta el momento se han descrito complejos con estequiometrias de asociación 1:1. Sin embargo, en algunos casos se observaron desviaciones importantes en el ajuste de los datos experimentales al modelo de las asociaciones sucesivas (Figuras 8 y 9), a concentraciones elevadas de 1,3-dietilurea ($[DH] > 0.09 \text{ mol L}^{-1}$). Las causas por las que puede ocurrir esto son un incremento en la resistencia del sistema [88], por efecto de las adiciones de urea y posible interacción superior. Dado que se compensó la caída óhmica del sistema, antes de obtener a cada voltamperograma, el primer punto queda descartado [68, 69]. El segundo punto fue analizado con la ecuación 7, al considerar estequiometrias superiores de interacción, por ejemplo 1:2 (Figuras 15 y 16)

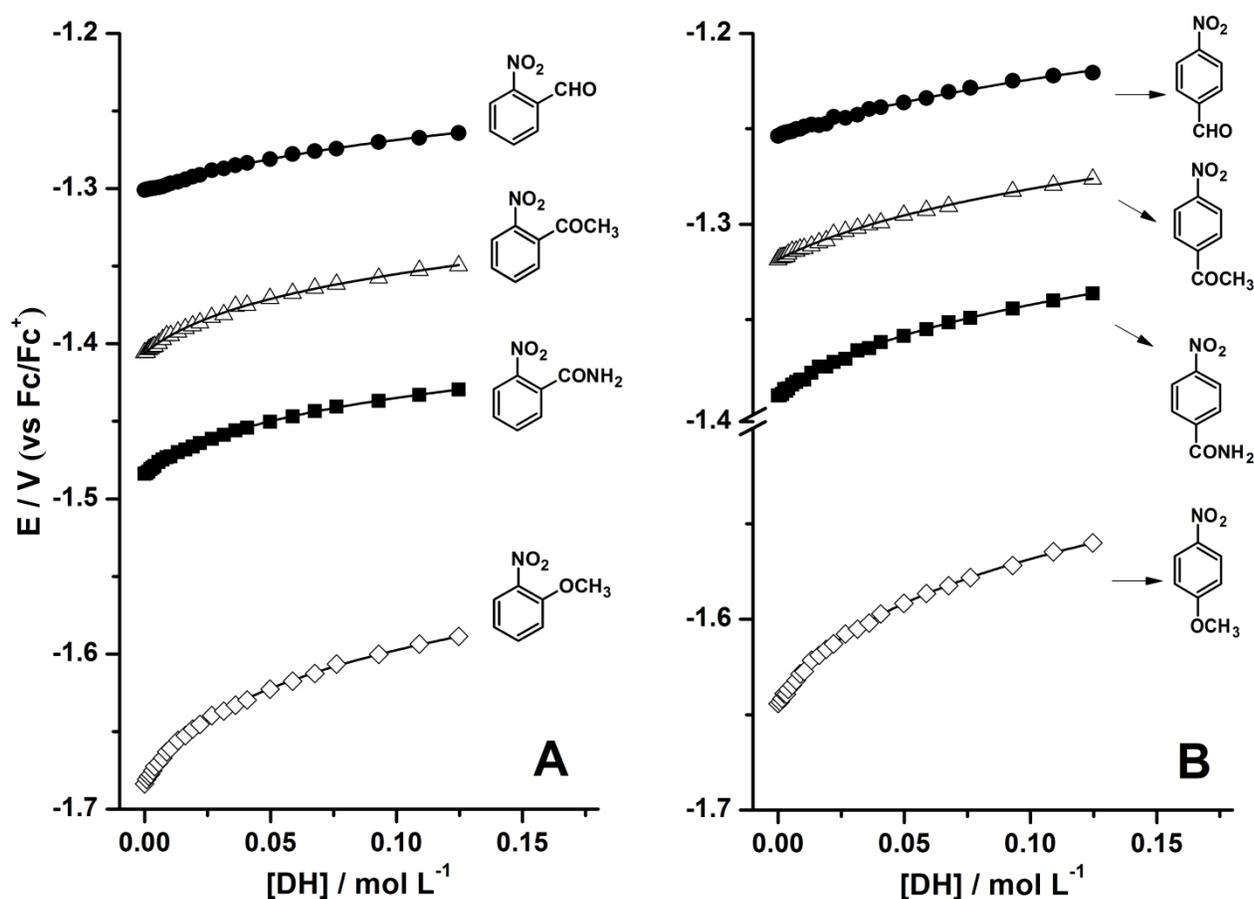


Figura 15. Variaciones experimentales de $E_{1/2}$ en función de 1,3-dietilurea adicionada a disoluciones 0.001 mol L^{-1} de los siguientes nitrobenzenos sustituidos en posición *orto* (A) y en *para* (B): (◇) metoxinitrobenzeno; (●) nitrobenzaldehído; (■) nitrobenzamida; (Δ) nitroacetofeona. La línea sólida representa el ajuste de los datos experimentales a la Ecuación 7, considerando una estequiometría de asociación 1:2.

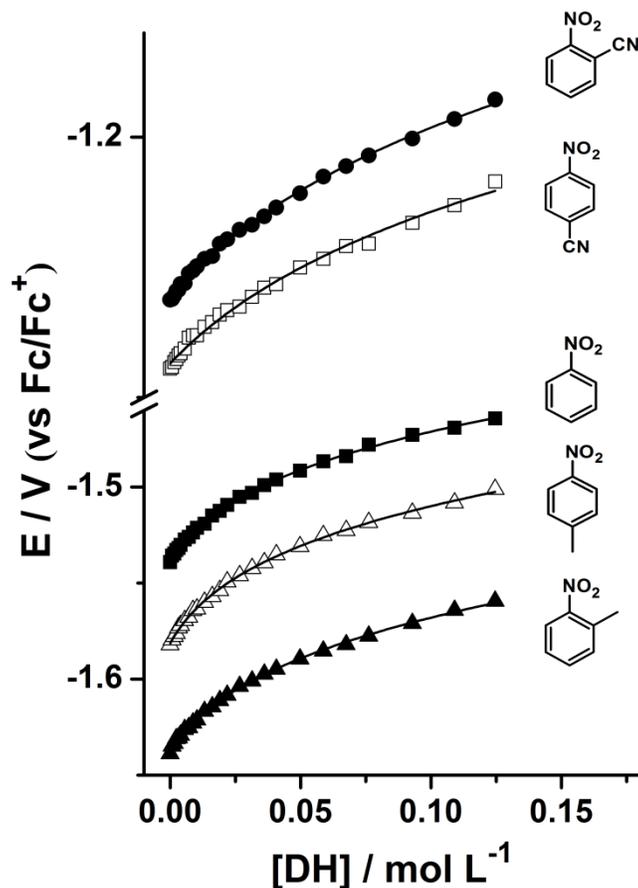


Figura 16. Variaciones experimentales de $E_{1/2}$ en función de 1,3-dietilurea adicionada a disoluciones 0.001 mol L^{-1} de los siguientes derivados del nitrobenzeno: (\square) 4-nitrobenzonitrilo; (\bullet) 2-nitrobenzonitrilo; (\blacksquare) nitrobenzeno; (\triangle) 4-metil-nitrobenzeno; (\blacktriangle) 2-metil-Nitrobenzeno. La línea sólida representa el ajuste de los datos experimentales a la Ecuación 7, considerando una estequiometría de asociación 1:2.

Tabla 4. Valores de constantes de asociación ($Kb_{1\text{anión}}$ y $Kb_{2\text{anión}}$) entre derivados del nitrobenzeno reducidos y 1:3-dietilurea, considerando una estequiometría de asociación 1:2.

Compuesto	$Kb_{1\text{anión}} \times 10^{-2}$	$Kb_{2\text{anión}} \times 10^{-2}$	$\chi^2 / 10^{-5}$	r^2
1	0.83 ± 0.03	0.05 ± 0.01		
2	1.21 ± 0.04	0.13 ± 0.01	0.034	0.999
3	0.69 ± 0.02	0.10 ± 0.01	0.038	0.999
4	0.52 ± 0.01	0.01 ± 0.01	0.022	0.999
5	0.53 ± 0.02	0.02 ± 0.01	0.050	0.998
6	0.24 ± 0.01	0.01 ± 0.01	0.034	0.997
7	0.24 ± 0.01	0.01 ± 0.01	0.024	0.998
8	0.92 ± 0.03	0.10 ± 0.01	0.037	0.999
9	0.96 ± 0.04	0.06 ± 0.01	0.062	0.999
10	0.44 ± 0.02	0.01 ± 0.01	0.038	0.998
11	0.26 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.026	0.998
12	0.18 ± 0.01	0.01 ± 0.01	0.051	0.995
13	0.21 ± 0.01	---	---	---

---: resultado no proporcionado por el modelo

En las Figuras 10 y 11 se observan desviaciones experimentales superiores en aquellos compuestos portando en su estructura sustituyentes de naturaleza electrodonadora ($\text{OCH}_3 / \text{CH}_3$). Aunado a esto, los datos ordenados en la Tabla 2 demuestran errores de ajuste superiores para estos casos en comparación con las moléculas sustituidas con grupos electroattractores ($\text{CONH}_2 / \text{COCH}_3 / \text{CHO} / \text{CN}$). De forma interesante, en las gráficas mostradas en las Figuras 15 y 16 no se observan desviaciones importantes y el error de ajuste disminuye considerablemente (Tabla 4), particularmente para el caso de los compuestos portadores de sustituyentes electrodonadores. Como consecuencia de la disminución del error, en el caso de los compuestos sustituidos con grupos electrodonadores, el modelo proporciona valores considerables para una segunda constante de asociación ($K_{b2_{\text{anión}}} \times 10^{-2} > 0.05, 0.01$); estos resultados sugieren que los sustituyentes OCH_3 y CH_3 (independientemente de su posición con respecto al grupo nitro) ejercen un fuerte efecto en los procesos ECHB, favoreciendo la formación de complejos con estequiometrias de asociación 1:2, en donde una segunda molécula de DH se enlaza con el primer complejo formado. Cabe mencionar que si se siguen analizando los resultados considerando estequiometrias superiores a la 1:2, el modelo continúa arrojando valores de constantes de interacción, como se ejemplifica en la Tabla 5 con los datos obtenidos para los compuestos **2** y **13**.

Tabla 5. Valores de constantes de asociación entre aniones derivados del nitrobenzeno y 1,3-dietilurea, considerando estequiometrias de asociación 1:1 ($K_{b_{\text{anión}}}$), 1:2 (K_{b1} y $2_{\text{anión}}$) y 1:3 ($K_{b1} - 3^*_{\text{anión}}$)

Comp.	$K_{b_{\text{anión}}} \times 10^{-2}$	$K_{b1_{\text{anión}}} \times 10^{-2}$	$K_{b2_{\text{anión}}} \times 10^{-2}$	$K_{b1^*_{\text{anión}}} \times 10^{-2}$	$K_{b2^*_{\text{anión}}} \times 10^{-2}$	$K_{b3^*_{\text{anión}}} \times 10^{-2}$
8	1.72 ± 0.19	0.92 ± 0.03	0.10 ± 0.01	0.93 ± 0.05	0.11 ± 0.01	0.01 ± 0.01
13	0.21 ± 0.01	0.21 ± 0.01	Negativo	Negativo	---	---

Los resultados (Tabla 5) sugieren que no es posible la formación de complejos con estequiometrias 1:3, debido a que su consideración produjo valores para una tercera interacción, pero el error relativo es tan grande que su magnitud es del tamaño de la constante arrojada. En el caso del compuesto **13** las constantes obtenidas al considerar asociaciones superiores resultaron negativas, lo que resulta incongruente con los procesos aquí analizados, debido a que indicaría un proceso de disociación. En el compuesto **8**, la similitud de los valores de $K_{b1_{\text{anión}}}$ con los de $K_{b1^*_{\text{anión}}}$, los de $K_{b2_{\text{anión}}}$

con los de $\text{Kb}2^*_{\text{anión}}$ y la disminución en el error de ajuste indican la evolución de complejos con estequiometrías 1:2. Este procedimiento se realizó para todos los derivados del nitrobenzeno estudiados. Los resultados descartan estequiometrías superiores de asociación en el caso de las especies portadoras de sustituyentes electroattractores, mientras que también revelan la formación de complejos 1:2 cuando al receptor contiene en su estructura grupos electrodonadores. En la literatura solo se han reportado estequiometrías de asociación 1:1 para este tipo de sistemas [17]. En estudios previos, Pérez propuso la siguiente disposición química para explicar estequiometrías 1:2 formadas entre nitrocompuestos y 1,3-dimetilurea como DH [23]:

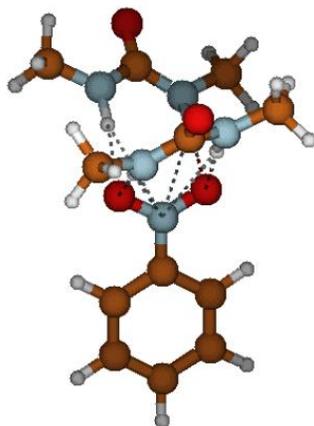


Figura 17. Estructura conformacional para un radical anión derivado del nitrobenzeno enlazado con dos moléculas de 1,3-dimetilurea, optimizada mediante el método PBE0/6-311++G(3df, 3pd) [23].

Se propone entonces un estudio teórico para validar una disposición química similar a la sugerida por Pérez [23], que describa los sistemas 1:2 aquí analizados, en donde los átomos de hidrógeno correspondientes al enlace $N - H$ de una segunda urea también se orientan hacia los oxígenos del grupo nitro del primer complejo formado, pero al enlazarse interactúan con la primera urea asociada, de tal manera que al final ambas quedan orientadas fuera del plano con respecto al que se encuentra al anillo bencénico. No se realizó dicho estudio teórico y dado que está fuera del ámbito de este trabajo, ya que el principal objetivo es el análisis de los efectos de la estructura química, tanto del receptor como del donador de DH, sobre la estabilidad de formación de complejos en procesos ECHB. A continuación se analiza el efecto que provoca un donador de DH con estructura química diferente

III.1.5. Efecto de la estructura del donador de puente de hidrógeno en procesos ECHB

En esta sección se analiza el efecto de la estructura química del donador sobre la estabilidad de formación de complejos con los nitrocompuestos estudiados en las secciones anteriores. En estudios previos se obtuvieron constantes de asociación entre nitrocompuestos reducidos y 1,3-dimetilurea como especie donadora [23]; sin embargo, dichos resultados resultaron inconsistentes con los obtenidos en este trabajo, debido a que la forma de los voltamperogramas obtenidos sugiere la evolución de otros procesos que no pueden ser explicados en función de las estructuras analizadas. Por lo tanto, fue necesario estabilizar nuevamente con 1,3-dimetilurea (26) radicales aniones electrogenerados a partir de los compuestos 1-13. Los resultados demuestran sistemas reversibles consistentes con los observados al utilizar 1,3-dietilurea (Figuras 5-7), como se ejemplifica a continuación:

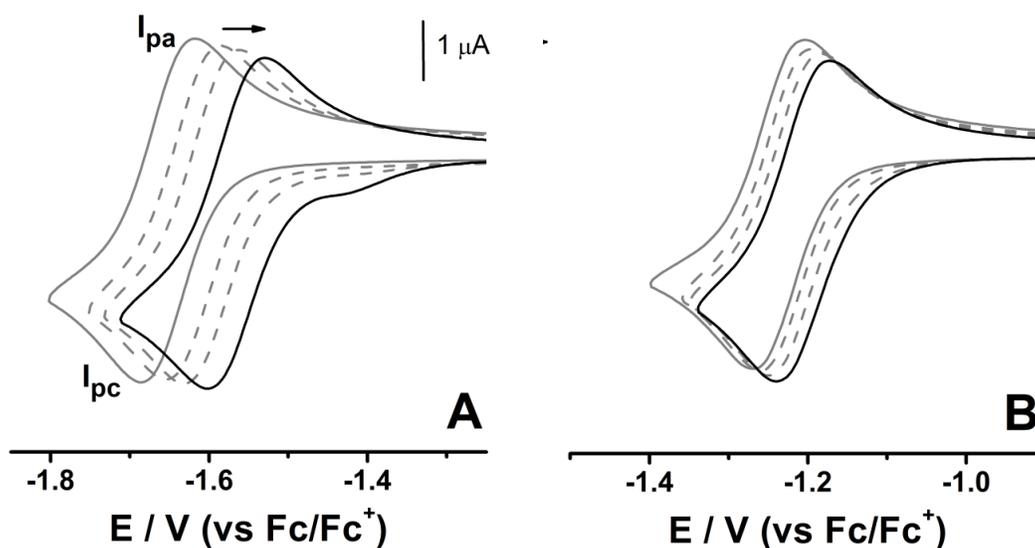


Figura 18. Voltamperogramas cíclicos para 0.001 mol L^{-1} de 4-metoxi-nitrobenceno (**8**, **A**) y de 2-nitrobenzotrile (**7**, **B**), disueltos cada uno en $\text{CH}_3\text{CN}/n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$ 0.1 mol L^{-1} , en presencia de concentraciones crecientes de 1,3-dimetilurea (DH): —, $[\text{DH}] = 0 \text{ mol L}^{-1}$; - - -, $[\text{DH}] = 0.09 \text{ mol L}^{-1}$. $v = 0.1 \text{ V s}^{-1}$, ET: carbón vítreo (0.0079 cm^2).

El valor de las constantes de interacción fueron obtenidas también utilizando el modelo de las asociaciones sucesivas (Ecuación 7). Los resultados obtenidos se ordenan en la Tabla 6 y se comparan con los ordenados en la Tabla 2.

Tabla 6. Valores de constantes de asociación ($K_{b_{\text{anión}}}$) para complejos formados entre nitrocompuestos mono-sustituídos y ureas, considerando estequiometrias de asociación 1:1

Compuesto	1,3-dietilurea	1,3-dimetilurea
	$K_{b_{\text{anión}}} \times 10^{-2}$	$K_{b_{\text{anión}}} \times 10^{-2}$
1	1.20 ± 0.07	1.41 ± 0.06
2	2.50 ± 0.35	3.67 ± 0.54
3	1.29 ± 0.13	1.95 ± 0.08
4	0.56 ± 0.01	0.49 ± 0.01
5	0.62 ± 0.02	0.51 ± 0.01
6	0.26 ± 0.01	0.24 ± 0.02
7	0.26 ± 0.01	0.26 ± 0.01
8	1.72 ± 0.19	2.64 ± 0.25
9	1.44 ± 0.10	2.00 ± 0.13
10	0.54 ± 0.02	0.59 ± 0.01
11	0.32 ± 0.01	0.27 ± 0.01
12	0.21 ± 0.01	0.21 ± 0.01
13	0.21 ± 0.01	0.28 ± 0.01

Independientemente de la urea que se utilice en los procesos ECHB estudiados, los resultados revelan tendencias similares, en donde la estabilidad de los complejos formados depende de la naturaleza del sustituyente en los receptores aniónicos: grupos electrodonadores incrementan la estabilidad, mientras que los electroattractores tienden a disminuirla. En contraste, una modificación en la estructura química del receptor también produce efectos moduladores: al comparar los valores de $K_{b_{\text{anión}}}$ obtenidos cuando el donador es 1,2-dietilurea con los adquiridos con 1,3-dimetilurea como DH, se observó que esta última especie tiene la capacidad de formar complejos mucho más estables con los aniones. Cabe mencionar que aunque el modelo también sugiere estequiometrias 1:2 al utilizar 1,3-dimetilurea, y proporciona valores de $K_{b_{\text{anión}}}$ con tendencias similares a las obtenidas al emplear 1,3-dietilurea, solo se ordenaron los datos obtenidos al considerar una estequiometría 1:1, debido a que el principal efecto de la estructura química se ve reflejado en la primera asociación. Se concluye entonces que la estabilidad de los agregados formados en los procesos ECHB estudiados también depende de la estructura química del donador de DH y posiblemente, su efecto esté regulado por el grado de acidez, indicando que en la medida que esta aumente, la interacción entre las especies será mucho más fuerte, como sucedió en los sistemas estudiados por Smith y col. [17, 19], al emplear 1,3-difenilurea como DH.

III.1.6. CONCLUSIONES

Se estudiaron mediante la técnica de voltamperometría cíclica procesos de formación de puentes de hidrógeno controlados electroquímicamente (ECHB) en acetonitrilo, utilizando radicales aniones electrogenerados a partir de derivados del nitrobenzoceno como receptores del puente de hidrógeno proporcionado por moléculas de 1,3-dietilurea y de 1,3-dimetilurea. Los resultados demuestran un control termodinámico para los procesos ECHB analizados.

Se obtuvieron constantes de asociación que revelan un efecto modulador del sustituyente sobre la estabilidad de los complejos formados: grupos electrodonadores incrementan la estabilidad (OCH_3 / CH_3), mientras que los electroattractores (CONH_2 / COCH_3 / COH / CN) tienden a disminuirla. Dicho efecto de sustituyente fue parametrizado a través de un índice de la reactividad química, denominado poder electrodonador (ω^-), el cual, también permitió el análisis de sistemas con propiedades que no pueden ser analizadas empleando el modelo de Hammett. ω^- se relaciona conceptualmente al proceso ECHB, en donde los radicales aniones actúan experimentalmente como agentes electrodonadores para las especies donadoras de puente electrofílicas. El efecto del sustituyente fue visiblemente representado mediante el empleo del poder electrodonador local, $\omega^-(r)$, que explica que las diferencias experimentales se deben a un decremento de este valor en el grupo nitro.

Algunos sistemas sugieren estequiometrías de asociación 1:2, en donde una segunda molécula de 1,3-dietilurea se asocia con el primer complejo formado. Al emplear 1,3-dimetilurea como donadora de puente, se observó que esta tiene la capacidad de formar puentes mucho más estables que la 1,3-dietilurea con los nitrocompuestos en su forma reducida.

III.1.7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1]. J. - M. Lehn. *Chem. Sci.* 1994, 106, 915-922.
- [2]. J. - M. Lehn. *Eur. Rev.* 2009, 17, 263-280.
- [3]. J. - M. Lehn. *Chem. Soc. Rev.* 2007, 36, 151-160.
- [4]. S. A. Coulocheri, D. G. Pigis, K. A. Papavassiliou, A. G. Papavassiliou. *Biochimie.* 2007, 89, 1291-1303.
- [5]. B. Kojić-Prodić, K. Molčanov. *Acta Chim. Slov.* 2008, 55, 692-708.
- [6]. A. R. Fersht. *TIBS.* 1987, 12, 301-304.
- [7]. E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt. *Pure Appl. Chem.* 2011, 83, 1619-1636.
- [8]. E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt. *Pure Appl. Chem.* 2011, 83, 1637-1641.
- [9]. Y. V. Novakovskaya. *Russian Journal of Physical Chemistry A.* 2012, 86, 1385-1398.
- [10]. D.K. Smith. Electrochemically Controlled H-Bonding. *Electrochemistry of functional supramolecular systems*, P. Ceroni, A. Credi, M. Venturi (editors), chapter 1. John Wiley & Sons Inc. Hoboken, New Jersey, 2010. 1-32.
- [11]. P. L. Boulas, M. Gómez-Kaifer, L. Echevoyen. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 216-247.
- [12]. V. Balzani, A. Credi, M. Venturi. *Molecular Devices and Machines. Concepts and Perspectives for the Nanoworld.* 2nd Ed. WILEY-VCH. 2008, 1-134pp. ISBN: 978-3-527-31800-1.
- [13]. L. Echevoyen, H. Hidalgo, G. R. Stevenson. *The J. of Phys. Chem.* 1973, 77, 2649-2652.

- [14]. G. R. Stevenson, L. Echegoyen, H. Hidalgo. *The J. of Phys. Chem.* 1973, 77, 2339-2342.
- [15]. L. Echegoyen, A. E. Kaifer. *Kluwer Academic Publishers*. 2011, vol. 485: 492 p. Doi: 10.1007/978-94-009-0317-3.
- [16]. Y. Li, T. Park, J. K. Quansah, S. C. Zimmerman. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 17118-17121.
- [17]. J. Bu, N. D. Lilienthal, J. E. Woods, C. E. Nohrden, K. T. Hoang, D. Truong, D. K. Smith. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 6423-6429.
- [18]. B. J. Jordan, M. A. Pollier, L. A. Miller, C. Tiernan, G. Clavier, P. Audebert, V. M. Rotello. *Org. Lett.* 2007, 9, 2835-2838.
- [19]. C. Chan-Leonor, S. L. Martin, D. K. Smith. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 10817-10822.
- [20]. A. Altieri, F. G. Gatti, E. R. Kay, D. A. Leigh, D. Martel, F. Paolucci, A. M. Z. Slawin, J. K. Wong. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 8644-8654.
- [21]. J. - M. Lehn. *Journal of Inclusion Phenomena*. 1988, 6, 351-396.
- [22]. M. Gómez, F. J. González, I. González. *J. of Electrochem. Soc.* 2003, 150, E527-E534.
- [23]. A. I. Pérez Jiménez. Caracterización de la Dinámica de Transferencia de Carga y Efecto de la Estabilidad de Radicales Anión en Presencia de Asociaciones por Puente de Hidrógeno y Transferencia Protónica. Tesis de Maestría. CIDETEQ, Querétaro. 2013.
- [24]. A. Galano, M. Gómez, F. J. González, I. González. *J. Phys. Chem. A.* 2012, 116, 10638-10645.
- [25]. M. G. Hernández. Efectos de la asociación por puentes de hidrógeno en la reducción electroquímica de quinonas. Análisis cuantitativo en base a medidas de potencial y corriente. [Tesis de doctorado]. UAM-Iztapalapa, México. Departamento de Química. 2004.
- [26]. Hsu-Chun Cheng, Kuo Yuan Chiu, Yi-Jung Tu, Te-Fang Yang, Yuhlong Oliver Su. *Org. Lett.* 2013, 15, 3868-3871.

- [27]. M. Gómez, F. J. González, I. González. *Electroanalysis*. 2003, 15, 635-645.
- [28]. M. Gómez, F. J. González, I. González. 2005, 578, 193-202.
- [29]. Neeraj Gupta, Henry Linschitz. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 6384-6391.
- [30]. M. Aguilar-Martínez, N. A. Marcías-Ruvalcaba, J. A. Bautista-Martínez, M. Gómez, F. J. González, I. González. *Current Organic Chemistry*. 2004, 8, 1721-1738.
- [31]. V. Amendola, L. Fabbrizzi, L. Mosca. *Chem. Soc. Rev.* 2010, 39, 3889-3915.
- [32]. C. S. Wilcox, E. Kim, D. Romano, L. H. Kuo, A. L. Burt, D. P. Curran. *Tetrahedron*. 1995, 51, 621-634.
- [33]. G. Baggi, M. Boiocchi, L. Fabbrizzi, L. Mosca. *Chem. Eur. J.* 2011, 17, 9423-9439.
- [34]. M. Boiocchi, L. Del Boca, D. E. Gómez, L. Fabbrizzi, M. Licchelli, E. Monzani. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 16507-16514.
- [35]. L. Atzori, I. A. Cotgreave, P. Moldéus. 1990. Critical events in the toxicity of redox active drugs. p. 229-235. En: G. E. Adams, A. Breccia, M. Fielden, P. Wardman, (ed), *Selective activation of drugs by redox processes*. Plenum Press, New York, N. Y.
- [36]. M. Vidakovic, C. R. Crossnoe, C. Neidre, K. Kim, K. L. Krause, J. P. Germanas. 2003, 46, 302-308.
- [37]. A. E. Kaifer. *Acc. Chem. Res.* 1999, 32, 62-71.
- [38]. E. Martínez, C. Frontana. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2014. DOI: 10.1039/C3CP55106G.
- [39]. E. Martínez-González, C. Frontana. *J. Org. Chem.* 2014. 79, 1131-1137.
- [40]. J. H. Tocher, D. I. Edwards. *Biochem, Pharmacol.* 1995, 50, 1367.
- [41]. F. C. De Abreu, J. Tonholo, O. L. Bottecchia, C. L. Zani, M. O. F. Goulart, J. Electroanal. Chem. 1999, 462, 195.
- [42]. S. N. J. Moreno, R. Docampo. *Environmental Health Perspectives*. 1995, 64, 199-208.
- [43]. T. M. Krygowski, B. T. Stepien. *Chem. Rev.* 2005, 105, 3482-3512.

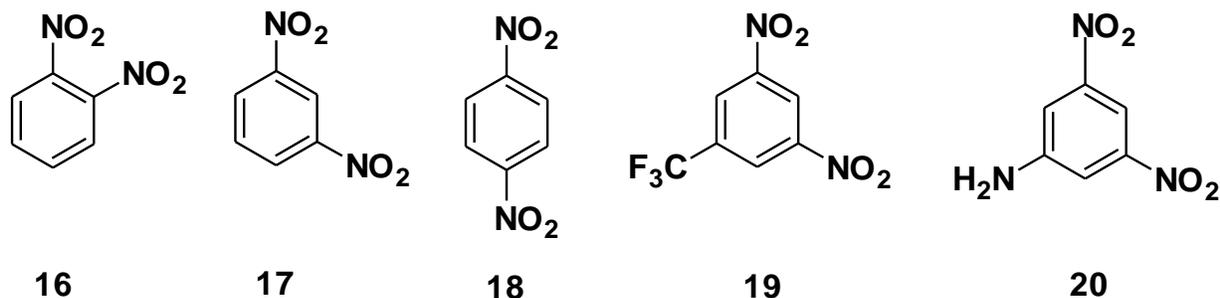
- [44]. O. Exner, T. M. Krygowski. *Chem. Soc. Rev.* 1996, 25, 71-75.
- [45]. A. H. Maki, D. H. Geske. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 1852-1860.
- [46]. G. Cooke, V. M. Rotello. *Chem. Soc. Rev.* 2002, 31, 275-286.
- [47]. A. J. Bard, L. R. Faulkner. *Electrochemical Methods. Fundamentals and Applications.* John Wiley & Sons, Inc. Publishers: New York. 1980.
- [48]. J. H. Tocher, D. I. Edwards. *Free Rad. Res. Comms.* 1988, 4, 269-276.
- [49]. M. A. Syroeshkin, A. S. Mendkovick, L. V. Mikhal chenco, A. Rusakov, V. P. Gulytai. *Russian Chemical Bulletin, International Edition.* 2009, 58, 468-472.
- [50]. A. S. Mendkovich, M. A. Syroeshkin, L. V. Mikhalchenko, A. I. Rusakov, V. P. ultyai. *Russian Chemical Bulletin, International Edition.* 2008, 57, 1492-1495.
- [51]. M. Mohammad, A. Rauf, S. Rauf, M. Tariq. *J. Phys. Org. Chem.* 2012, 25, 1269-1274.
- [52]. M. F. Nielsen, V. D. Parker. *Acta Chemica Scandinavica B.* 1988, 42, 93-100.
- [53]. M. Gómez, I. González, F. González, R. Vargas, J. Garza. *Electrochemistry Communications.* 2003, 5, 12-15.
- [54]. B. Uno, N. Okumura, M. Goto, K. Kano. *J. Org. Chem.* 200, 65, 1448.
- [55]. L. P. Hammett. *J. Am. Chem. Soc.* 1937, 59, 96-103.
- [56]. P. Zuman. *Substituent Effects in Organic Pollarography.* Plenum Press, New York. 1967. 384 pp.
- [57]. F. Illas, J. M. Ricart. *Química Cuántica en materia condensada: aplicación al estudio de superficies, quimisorción catálisis heterogénea y propiedades de sólidos.* 217-280 pp. En; Juan Andrés, Juan Beltrán. *Química Teórica y Computacional.* UNIVERSITAT JAUME. 2000. ISBN: 84-8021-312-4.
- [58]. H. Chermette. *J. of Comput. Chem.* 1999, 20, 129-154.
- [59]. P. K. Chattaraj, U. Sarkar, D. R. Roy. *Chem. Rev.* 2006, 106, 2065-2091.
- [60]. R. Parr, L. V. Szentpály, S. Liu. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 1922-1924.

- [61]. R. G. Parr, W. T. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, 1989.
- [62]. H. Chermette, *J. Comput. Chem.* 1999, 20, 129-154.
- [63]. P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.* 2003, 103, 1793-1873.
- [64]. P. K. Chattaraj, U. Sarkar, D. R. Roy, *Chem. Rev.* 2006, 106, 2065-2091.
- [65]. J. L. Gázquez, *J. Mex. Chem. Soc.* 2008, 52, 3-10.
- [66]. R. G. Parr, R. A. Donnelly, M. Levy, W. E. Palke, *J. Chem. Phys.* 1978, 68, 3801-3807.
- [67]. R. G. Parr, R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 7512-7516.
- [68]. D.K. Roe. *Overcoming Solution Resistance with Stability and Grace in Potentiostatic Circuits* in Laboratory Techniques in Electroanalytical Chemistry; P. T. Kissinger, W. R. Heineman, Eds.; Marcel Dekker, Inc: New York, 1996.
- [69]. P. He. L. R. Faulkner. *Anal. Chem.* 1986, 58, 517-523.
- [70]. **Gaussian 09**, Revision B.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.
- [71]. A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar. *J. Phys. Chem. B*, 2009, 113, 6378–6396.

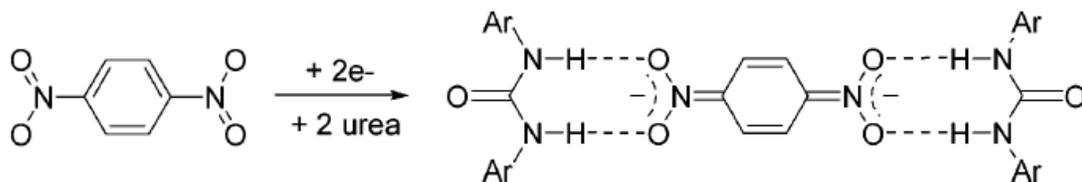
- [72]. Y. Zhao, N. E. Schultz, D. G. Truhlar. *J. Chem. Theo. Comput.* 2006, 2, 364-382.
- [73]. C Hansch, A. Leo, R. W. Taft. *Chem. Rev.* 1991, 91, 165-195.
- [74]. P. Wardman. 1990. Prediction and measurement of redox properties of drugs and biomolecules. p. 11-24. En: G. E. Adams, A. Breccia, M. Fielden, P. Wardman, (ed), Selective activation of drugs by redox processes. Plenum Press, New York, N. Y.
- [75]. C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft. *Chem. Rev.* 1991, 91, 165-195.
- [76]. C. Frontana, Á. Vázquez-Mayagoita, J. Garza, R. Vargas, I. González. *J. Phys. Chem. A.* 2006, 110, 9411-9419.
- [77]. S. V. Jovanic, M. Tomic, M. G. Simic. *J. Phys. Chem.* 1991, 95, 10824-10827.
- [78]. G. Armendáriz-Vidales, E. Martínez-González, H. J. Cuevas-Fernández, D. O. Fernández-Campos, R. C. Burgos-Castillo, C. Frontana. *Electrochimica Acta.* 2013, 110, 628-633.
- [79]. G. Briegleb. *Angew. Chem. Internat. Edit.* 1964, 3, 617-632.
- [80]. R. D. Rogers, R. F. Henry, A. N. Rollins. Journal of inclusion phenomena and molecular recognition in chemistry. 1992, 13, 219-232.
- [81]. R. Ungaro, B. E. Haj, J. Smid. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 98, 5198-5202.
- [82]. J. L. Gázquez, A. Cedillo, A. Vela, *J. Phys. Chem. A*, 2007, 111, 1966-1970.
- [83]. J. Cerezo, J. Zúñiga, A. Bastida, A. Requena, *J. Phys. Chem. A*, 2012, 116, 3496-3506.
- [84]. A. Martínez, *J. Phys. Chem. B* 2009, 113, 4915–4921.
- [85]. P. Jaramillo, P. Pérez, P. Fuentealba, *J. Phys. Chem. A* 2009, 113, 6812–6817.
- [86]. J. Bonin, C. Constantin, M. Robert, J.-M. Savéant, C. Tard, *Acc. Chem. Res.* 2012, 45, 372–381.
- [87]. Parr, R. G., Yang, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 4049-4050.
- [88]. J.- M. Savéant. Elements of molecular and biomolecular electrochemistry. Wiley interscience. 2006, 1-75. p.

Capítulo III.2. Analisis de isómeros del dinitrobenzeno y 1,3-dinitrobenzenos mono-sustituídos en posición 5

En el capítulo III.1 se analizó el efecto del sustituyente en radicales aniones electrogenerados a partir de derivados del nitrobenzeno sobre su capacidad receptora de puente de hidrógeno. Este trabajo se enfoca en estudiar aquellas modificaciones en la estructura química del receptor que produzcan cambios en la estabilidad de los puentes formados en procesos ECHB. Por lo que en esta sección se emplearon derivados del dinitrobenzeno (Esquema 7) para establecer el efecto: 1) de un segundo grupo funcional en el receptor y; 2) del sustituyente en procesos ECHB al emplear *meta*-dinitrobenzenos sustituidos en posición 5. Dichos sistemas son relevantes debido a que pueden reducirse en medio aprótico y formar tanto aniones como dianiones estables (Ecuación 26) [19, 89, 90], siendo esta última especie capaz de formar puentes con urea mucho más fuertes ($K_{b_{dianión}} \approx 1 \times 10^8$) que los aniones ($K_{b_{anión}} \approx 1 \times 10^5$) [10, 17, 19]. Además, el hecho de tener dos grupos nitro en la estructura del receptor conduce a la posibilidad de formar complejos con al menos una estequiometría de asociación 1:2, como lo demostraron Smith y col. [19], al utilizar 1,3-difenilurea como DH y como receptor al 1,4-dinitrobenzeno (Esquema 8).



Esquema 7. Estructura química de los dinitrobenzenos estudiados en esta sección



Esquema 8. Interruptor molecular con estequiometría de asociación 1:2 [19].

III.2.1. Comportamiento experimental de procesos ECHB en isómeros del dinitrobenzoceno y efectos moleculares considerando tanto dismutación como valores de σ_x

Se obtuvo la caracterización voltamperométrica hasta el segundo proceso de reducción para los tres isómeros del dinitrobenzoceno. Los voltamperogramas obtenidos se muestran a continuación:

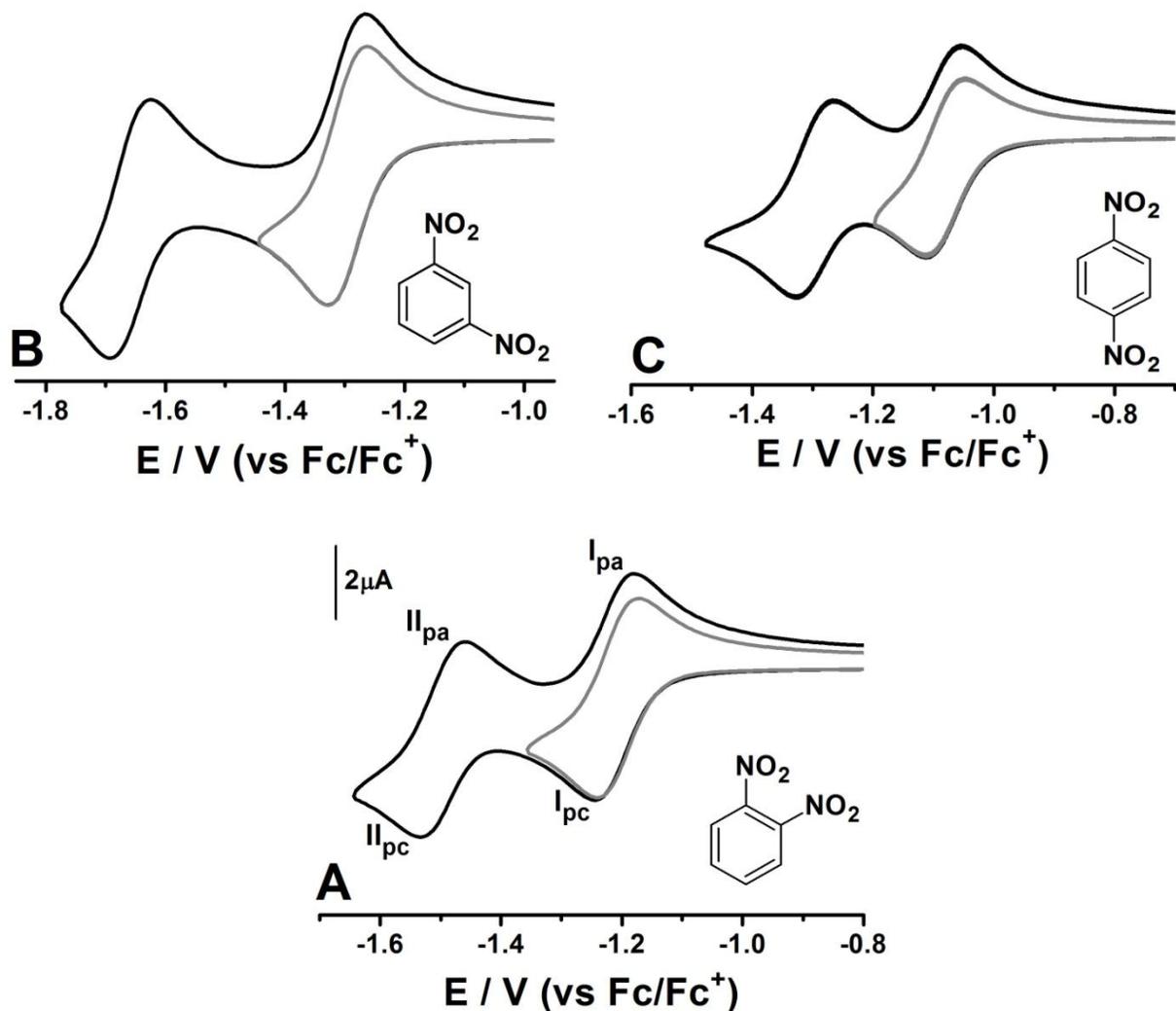


Figura 19. Voltamperogramas cíclicos para 0.001 mol L⁻¹ de 1,2-dinitrobenzoceno (**16**, **A**), 1,3-dinitrobenzoceno (**17**, **B**) y de 1,4-dinitrobenzoceno (**18**, **C**), disueltos cada uno en CH₃CN/0.1 mol L⁻¹ n-Bu₄NPF₆, $\nu = 0.1 \text{ V s}^{-1}$, ET: carbón vítreo (0.0079 cm²). Se muestran las señales catódica y la anódica que caracterizan al primer proceso de reducción (I_{pc}/I_{pa}) y también las correspondientes al segundo proceso (II_{pc}/II_{pa}).

Los isómeros del dinitrobenzono exhiben dos ondas voltamperométricas reversibles en medio aprótico: una caracterizada por las señales de reducción I_{pc} y I_{pa} , que se asocia a la entrada de un electrón para la formación de un radical anión (Ecuación 2) y otra que es caracterizada por las señales I_{pc} y I_{pa} , que corresponde a la entrada de un segundo electrón a la molécula para formar a un diradical (Ecuación 26). En la Tabla 7 se ordena el valor de los parámetros termodinámicos que describen la energética de cada proceso.

Tabla 7. Valores de E^0 y de las diferencias energéticas existentes entre la formación del radical anión y el dianión ($E_{1/2}^{(2)} - E_{1/2}^{(1)}$), para los tres isómeros del dinitrobenzono.

Compuesto	$E_{1/2}^{(1)}$ E / V (vs Fc/Fc ⁺)	$E_{1/2}^{(2)}$ E / V (vs Fc/Fc ⁺)	$E_{1/2}^{(2)} - E_{1/2}^{(1)}$ V
16	-1.207	-1.497	-0.290
17	-1.295	-1.659	-0.364
18	-1.079	-1.295	-0.216

Se muestran los datos correspondientes al anión (1) y al dianión, (2).

De manera inicial y análoga al tratamiento presentado para los compuestos anteriormente discutidos a continuación se presenta el análisis para estos sistemas. Aunque los tres isómeros contienen la misma composición química (Tabla 7) la energía requerida para transformar a cada uno a sus correspondientes radicales aniones y dianiones es diferente. Con objeto de analizar estas diferencias se consideró, a uno de los dos grupos nitro actuando como grupo funcional y al otro por su naturaleza como sustituyente electroattractor, como se espera que ocurra durante la entrada de un electrón a la molécula. Bajo estas consideraciones, es posible comparar valores de σ_x pertenecientes a los compuestos **17** y **18** con sus correspondientes valores de $E_{1/2}^{(1)}$, empleando al nitrobenzono (**1**) como una molécula de base. El nitrobenzono es la especie que exhibe los valores de $E_{1/2}^{(1)}$ más negativos de la serie comparada y el *para*-dinitrobenzono la que presenta los valores de $E_{1/2}^{(1)}$ menos negativos (-1.539 > -1.295 > -1.079 V). Por otra parte, el valor de σ_x correspondiente al nitrobenzono es el más bajo de la serie y el más elevado corresponde al *para*-dinitrobenzono (0 < 0.71 < 0.78) [75]; por lo que dichas variaciones experimentales de $E_{1/2}^{(1)}$ se asocian con una mayor capacidad estabilizadora de energía por parte del sustituyente, al localizarse en

posición *para* con respecto al grupo funcional, que cuando se localiza en posición *meta*. Se sugiere que en el compuesto **16** ocurre un efecto similar al sucedido en el *para*-dinitrobenceno debido que ambas son moléculas simétricas [91, 92]. En la Tabla 7 se observa que dicho efecto de sustituyente se extiende hasta el segundo proceso de reducción y con las mismas tendencias.

En mecanismos tipo E_rE_r como los que se muestran en la Figura 19, existe un equilibrio llamado de comproporciónación y de desproporciónación entre especies neutras, radicales aniones y dianiones, de acuerdo a la siguiente expresión [93]:



Una forma de evaluar en qué sentido la reacción es favorecida es calculando una constante llamada de desproporciónación (K_{disp}), definida a continuación:

$$\left(\frac{RT}{F}\right) \ln K_{disp} = E_{1/2}^{(2)} - E_{1/2}^{(1)} \quad (28)$$

Si K_{disp} es pequeña, la reacción se favorece hacia el lado izquierdo y viceversa para valores elevados. A partir de los datos ordenados en la Tabla 7 se obtuvieron valores de K_{disp} . El compuesto **17** reveló el valor de K_{disp} más bajo, mientras que el **18** el más pequeño ($\ln K_{disp} = -14.17 < -11.29 < -8.41$), indicando que el isómero sustituido en posición *meta* produce los radicales aniones más estables. No fue posible evaluar la estabilidad de los radicales dianiones a partir de esta estrategia, debido a que la entrada de un tercer electrón produce una onda voltamperométrica irreversible. Con objeto de analizar el efecto de la 1,3-dietilurea (**25**) sobre el primer proceso de reducción de cada uno de los isómeros del dinitrobenceno, se obtuvieron voltamperogramas cíclicos para dichos compuestos (**16-18**) en presencia de concentraciones crecientes de 1,3-dietilurea (0.00-0.13 mol L⁻¹). Los voltamperogramas obtenidos se presentan a continuación:

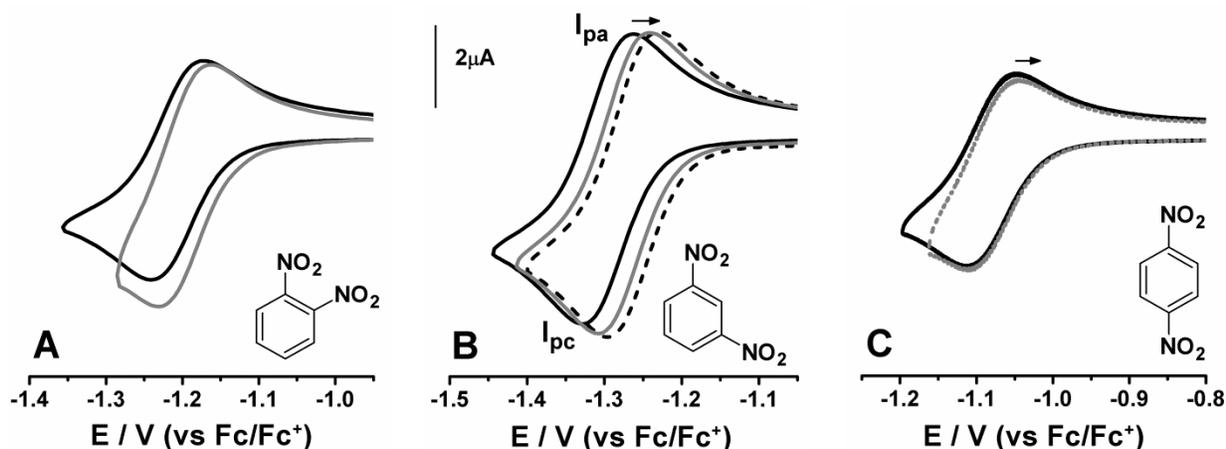


Figura 20. Voltamperogramas cíclicos para 0.001 mol L⁻¹ de 1,2-dinitrobenzene (**16**, **A**), 1,3-dinitrobenzene (**17**, **B**) y de 1,4-dinitrobenzene (**18**, **C**), disueltos cada uno en CH₃CN/0.1 mol L⁻¹ n-Bu₄NPF₆, en presencia de concentraciones crecientes de 1,3-dietilurea adicionada (DH): —, [DH] = 0.00 mol L⁻¹; ----, [DH] = 0.01 mol L⁻¹, — —, [DH] = 0.03 mol L⁻¹ y ·····, [DH] = 0.07 mol L⁻¹. $v = 0.1 \text{ V s}^{-1}$, ET: carbón vítreo (0.0079 cm²). La flecha indica la dirección en la que ocurrieron los desplazamientos

En ausencia de 1,3-dietilurea, los voltamperogramas exhiben un primer proceso de reducción reversible asociado a la formación de un radical anión (Figura 20, señales I_{pa}/I_{pc}). Se ha estudiado el proceso ECHB empleando como receptores moléculas con dos idénticos sitios de enlace (quinonas) [29]. Los autores reportan que las asociaciones ocurren hasta formarse el radical dianión (Ecuación 26). En este caso, la adición de urea produjo desplazamientos de $E_{1/2}^{(1)}$ hacia valores menos negativos (Figura 20, I_{pa}/I_{pc}) y la separación entre las señales I_{pa} e I_{pc} fue superior a 58 mV, manteniéndose $E_{plc} - E_{pla}$ prácticamente constante aún en presencia de urea ($E_{plc} - E_{pla}$ compuesto; **16**, $\approx 67 \text{ mV}$; **17**, $\approx 66 \text{ mV}$; **18**, $\approx 64 \text{ mV}$). Por lo que este comportamiento indica la formación de puentes de hidrógeno entre los radicales aniones y la urea [10, 17]. Cabe destacar, que no fue posible adquirir información termodinámica para el compuesto **18** a concentraciones de urea superiores a 0.01 mol L⁻¹ (Figura 20C), debido a que la onda voltamperométrica correspondiente al segundo proceso de reducción comienza a emerger dentro de la primera. En el compuesto **16** (Figura 20A) esto ocurrió a concentraciones superiores a 0.03 mol L⁻¹ y en el caso del 1,3-dinitrobenzene (**17**, Figura 20B), el comportamiento redox se asemeja al de los sistemas analizados en el capítulo 1 de este trabajo, en donde sí es posible adquirir información termodinámica a concentraciones elevadas de urea ($[DH] > 0.07 \text{ mol L}^{-1}$).

Nótese en la Figura 20 un mayor efecto estabilizante de la urea sobre los aniones derivados del compuesto **17** ($17^{\bullet-}$) que en los producidos a partir de los compuestos **16** ($16^{\bullet-}$) y **18** ($18^{\bullet-}$). En los aniones $16^{\bullet-}$ y $18^{\bullet-}$, existe una comunicación electrónica entre los dos grupos nitro a través de estructuras resonantes, mientras que en el anión $17^{\bullet-}$; esto no es posible, por lo que el electrón resuena preferentemente sobre uno de los dos grupos nitro [19], específicamente sobre el cual enlaza la urea, generando un sitio suficientemente básico que permite la formación de complejos mucho más estables. Nuevamente la estabilidad de los complejos fue calculada a partir del modelo sugerido por Gómez y col. [25, 27]. En la Figura 21 se muestra el ajuste de los datos experimentales de $E_{1/2}^{(1)}$ a la Ecuación 7

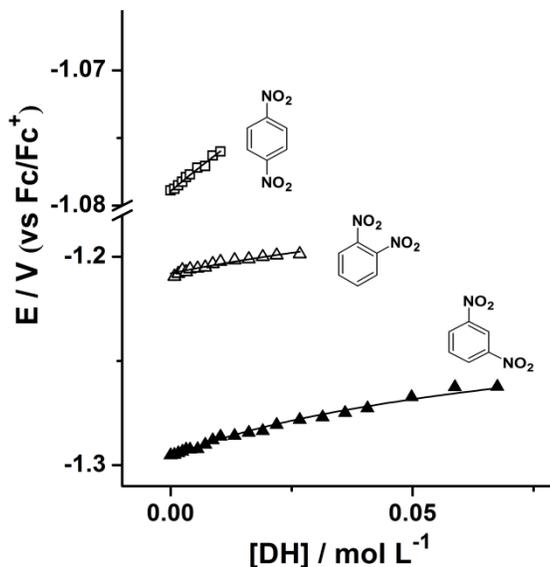


Figura 21. Variaciones experimentales de $E_{1/2}^{(1)}$ en función de 1,3-dietilurea adicionada a disoluciones 0.001 mol L^{-1} de los siguientes dinitrocompuestos: (Δ) 1,2-dinitrobenzén; (\blacktriangle) 1,3-dinitrobenzén; (\square) 1,4-dinitrobenzén. La línea sólida representa el ajuste de los datos experimentales a la Ecuación 13, considerando una estequiometría de asociación 1:1

En general, el modelo describe de manera adecuada los datos experimentales al considerar una estequiometría de asociación 1:1. Los resultados confirman la formación de complejos mucho más estables cuando la urea se asocia con el radical anión $17^{\bullet-}$ ($K_{b_{\text{anión}}} \times 10^{-1} = 3.88, \pm 0.16$) que con los radicales aniones $16^{\bullet-}$ ($K_{b_{\text{anión}}} \times 10^{-1} = 1.87, \pm 0.17$) o $18^{\bullet-}$ ($K_{b_{\text{anión}}} \times 10^{-1} = 1.18 \pm 0.05$). De forma interesante, al comparar $K_{b_{\text{anión}}}$ vs K_{disp} (Figura 22) se observó una correlación que predice: que aquellos dinitrobenzenos (**17**) con valores de K_{disp} bajos formarán radicales aniones más

estables y en consecuencia, su interacción con la 1,3-dietilurea será más fuerte y al inverso para compuestos con valores de K_{disp} elevados (**16** y **18**).

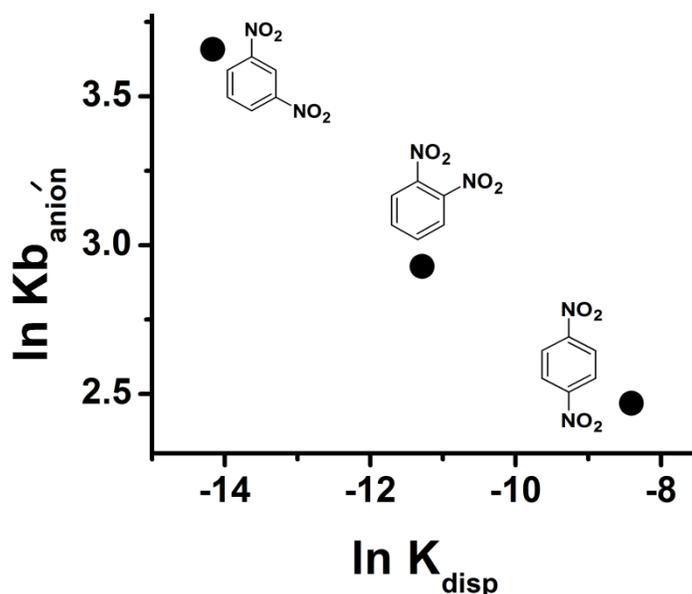


Figura 22. Gráfico de $K_{b_{anión}}$ vs K_{disp} para los isómeros del dinitrobenceno estudiados

III.2.2. Mecanismos de transferencia electrónica en procesos ECHB

Una vez estudiada la influencia de la urea sobre el primer proceso redox de los isómeros del dinitrobenceno se analizó su efecto pero ahora en el segundo proceso. En ausencia de urea, los voltamperogramas revelan la presencia de dos procesos reversibles de reducción, asociados a la entrada sucesiva de dos electrones para formar primero un radical anión y posteriormente a un dianión (Figura 23). Si bien, el incremento en la concentración de urea no generó efectos significativos sobre el primer proceso de reducción correspondiente a los compuestos **16** y **18** (Figura 23A y C), en el segundo proceso el efecto fue tan importante que produjo que la onda voltamperométrica (Figura 23, I_{pa}/I_{pc}) se desplazara rápidamente hacia valores menos negativos y terminara emergiendo dentro de la correspondiente al primero, formándose una sola onda voltamperométrica asociada a la entrada de dos electrones [47, 93], de manera similar a como se ha observado experimentalmente en otros procesos ECHB [19, 94, 95].

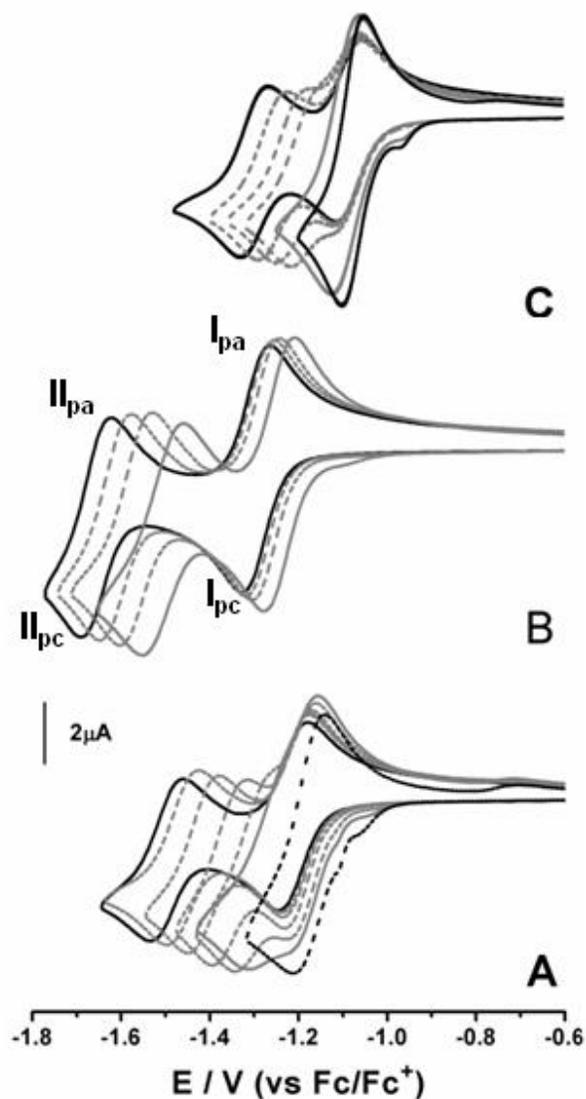


Figura 23. Voltamperogramas cíclicos para 0.001 mol L^{-1} de 1,2-dinitrobenzono (**16**, **A**); 1,3-dinitrobenzono (**17**, **A**) y de 1,4-dinitrobenzono (**18**, **B**), disueltos cada uno en $\text{CH}_3\text{CN}/0.1 \text{ mol L}^{-1} \text{ n-Bu}_4\text{NPF}_6$, en presencia de concentraciones crecientes de 1,3-dietilurea adicionada (DH): —, $[\text{DH}] = 0.00 \text{ mol L}^{-1}$; - - -, $[\text{DH}] = 0.14 \text{ mol L}^{-1}$ y ····, $[\text{DH}] = 0.24 \text{ mol L}^{-1}$. $v = 0.1 \text{ V s}^{-1}$, ET: carbón vítreo (0.0079 cm^2). La flecha indica la dirección en que ocurrieron los desplazamientos. Se muestran las señales catódica y anódica que caracterizan el primer proceso de reducción (I_{pc} / I_{pa}), y también las correspondientes al segundo proceso (II_{pc} / II_{pa}).

Los procesos ECHB empleando isómeros del dinitrobenzono como receptores ya han sido estudiados, considerando ureas [19] y alcoholes como DH [49-52]. A diferencia de lo reportado por dichos autores, en ningún sistema aquí analizado se observaron mecanismos de protonación aún a concentraciones elevadas de urea (0.13 mol L^{-1}). Aunque los voltamperogramas comienzan a exhibir pequeñas deformaciones a concentraciones elevadas de DH (Figura 23), esencialmente el comportamiento redox siempre fue reversible, indicando un control termodinámico para estos sistemas [12]. Es

importante mencionar, que ahora los efectos estabilizantes del donador de DH se vuelven más importantes en los radicales 16^{2-} y 18^{2-} que en la especie 17^{2-} , de manera contraria a lo sucedido con los radicales aniones: al ser muy débil la interacción de la urea con las especies $16^{\bullet-}$ y $18^{\bullet-}$, la entrada de un segundo electrón a la molécula produce radicales 16^{2-} y 18^{2-} mucho más energéticos que el radical 17^{2-} , debido a que parte de la energía de esta última especie fue estabilizada en su forma aniónica, $17^{\bullet-}$, con lo que se produce un decremento en su capacidad receptora.

Cabe mencionar, que el hecho de que se hayan formado puentes de hidrógeno entre los radicales aniones derivados de los isómeros del dinitrobenceno y la urea sugiere, un efecto localizador de la carga sobre uno de los dos grupos nitro por parte de la urea, específicamente sobre el cual enlaza. Este evento ya ha sido reportado para la interacción entre un radical dianión derivado del 1,4-dinitrobenceno y un ion apareado [96]. De manera similar, se sugieren experimentos de resonancia de espín electrónico para las especies $16^{\bullet-}$, $17^{\bullet-}$, $18^{\bullet-}$, 16^{2-} , 17^{2-} y 18^{2-} , en presencia y ausencia de 1,3-dietilurea, con lo cual, a través de cambios en el espectro [96, 97], se podría validar una localización efectiva de la carga sobre uno de los dos grupos nitro de la molécula. Además de esto, Zink y col. [98], demostraron un equilibrio entre estructuras localizadas y deslocalizadas al reducir 1,2-bis(p-nitrofenil)acetileno (dinitro-derivado simétrico) en medio aprótico. Los autores concluyen que en disolventes con bajas energías de reorganización, λ_o , existe un predominio de la estructura deslocalizada, mientras que la estructura localizada se favorece en disolventes con λ_o elevados. En base a esto, se sugiere que un disolvente más polar que el acetonitrilo (por ejemplo el DMF) favorecería el proceso de asociación entre los radicales aniones derivados de los tres isómeros del dinitrobenceno y la urea, particularmente en el caso de los compuestos **16** y **18**, con lo cual se esperarían desplazamientos superiores en la onda voltamperométrica correspondiente al primer proceso de reducción. Estos experimentos no se realizaron debido a que el objetivo de este trabajo es diferente al análisis de la comunicación electrónica intramolecular ocurrida en sistemas como estos.

No fue posible adquirir constantes de asociación para las especies 16^{2-} y 18^{2-} en presencia de la urea a través del modelo sugerido por Gómez y col. [25, 27], debido a

las características de los voltamperogramas obtenidos (Figura 23). Sería interesante emplear simulaciones voltamperométricas como estrategia alterna, pero en este caso, solo se suponen mucho más elevadas a la del complejo formado entre la especie 17^{2-} y la 1,3-dietilurea. Esta última especie resulta interesante, ya que en ella si es posible cuantificar la fuerza con que interactúa con la 1,3-dietilurea, por lo que a continuación se analizan procesos ECHB empleando derivados del 1,3-dinitrobenzeno.

III.2.3. Efecto del sustituyente en procesos ECHB para 1,3-dinitrobenzenos mono-sustituidos en posición 5

En esta sección se establece el efecto del sustituyente sobre la capacidad receptora de puente de hidrógeno en 1,3-dinitrobenzenos mono-sustituidos en posición 5, para lo cual se adicionaron al estudio los siguientes receptores: 3,5-dinitrobenzotrifluoruro (**19**) y 3,5-dinitroanilina (**20**). Los voltamperogramas obtenidos en presencia y ausencia de 1,3-dietilurea exhiben un comportamiento reversible (Figura 24), similar al de los sistemas comentados anteriormente.

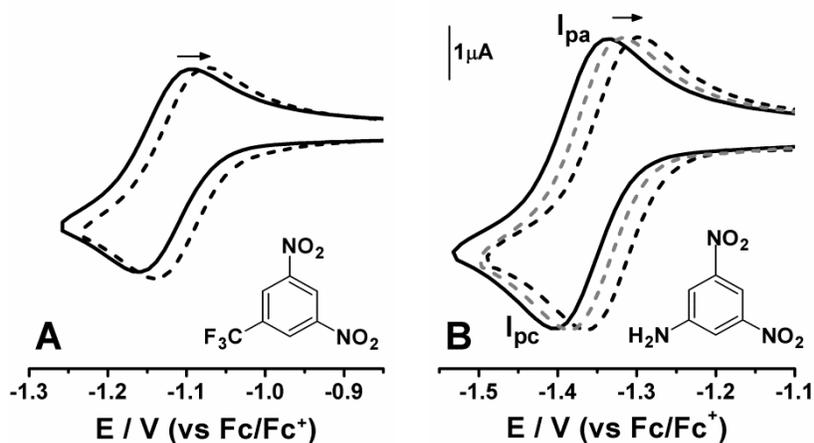


Figura 24. Voltamperogramas cíclicos para 0.001 mol L^{-1} de 3,5-dinitrobenzotrifluoruro (**19**, **A**) y de 3,5-dinitroanilina (**20**, **B**), disueltos cada uno en $\text{CH}_3\text{CN}/0.1 \text{ mol L}^{-1} \text{ n-Bu}_4\text{NPF}_6$, en presencia de concentraciones crecientes de 1,3-dietilurea adicionada (DH): —, $[\text{DH}] = 0.00 \text{ mol L}^{-1}$ y ----, $[\text{DH}] = 0.07 \text{ mol L}^{-1}$. $v = 0.1 \text{ V s}^{-1}$, ET: carbón vítreo (0.0079 cm^2), La flecha indica la dirección en que ocurrieron los desplazamientos

Al comparar los voltamperogramas correspondientes a los compuestos **17** (Figura 20B), **19** y **20** (Figura 24), se observa claramente un efecto modulador del sustituyente sobre

los desplazamientos de la onda voltamperométrica, sugiriendo que el grupo CF_3 (**20**) disminuye la estabilidad de las asociaciones, mientras que el NH_2 (**19**) tiende a incrementarla. El análisis de las constantes de asociación se realizará más adelante. A continuación se analiza el comportamiento redox para el proceso de asociación entre la urea y los dianiones

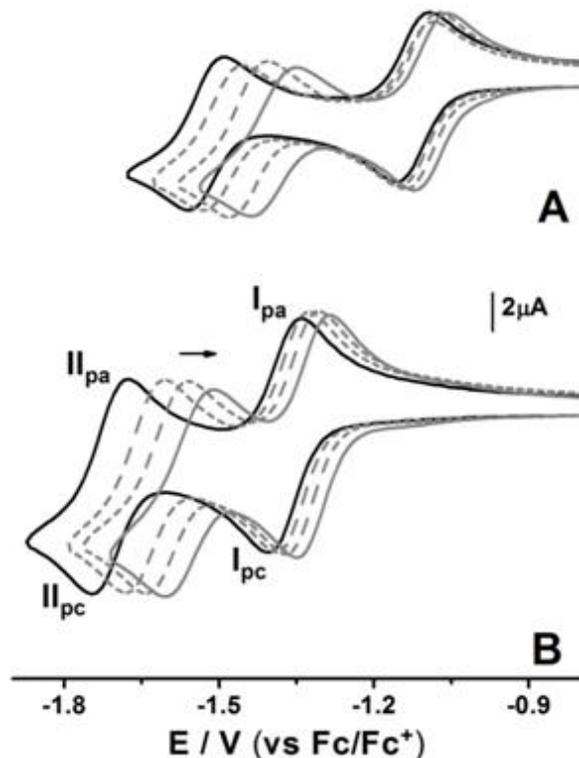


Figura 25. Voltamperogramas cíclicos para 0.001 mol L^{-1} de 3,5-dinitrobenzotrifluoruro (**19**, **A**) y de 3,5-dinitroanilina (**20**, **C**), disueltos cada uno en $\text{CH}_3\text{CN}/0.1 \text{ mol L}^{-1} \text{ n-Bu}_4\text{NPF}_6$, en presencia de concentraciones crecientes de 1,3-dietilurea adicionada (DH): —, $[\text{DH}] = 0.00 \text{ mol L}^{-1}$ y; - - -, $[\text{DH}] = 0.13 \text{ mol L}^{-1}$. $\nu = 0.1 \text{ V s}^{-1}$, ET: carbón vítreo (0.0079 cm^2). La flecha indica la dirección en que ocurrieron los desplazamientos.

Los voltamperogramas obtenidos (Figura 25) sugieren la formación de complejos muy estables entre los radicales dianiones y la urea, pero de inferior magnitud a los formados en el caso de los compuestos **16** y **18**. No es posible analizar el efecto del sustituyente de manera cualitativa en este caso, por lo que a continuación se ordenan las constantes de asociación obtenidas en la Tabla 8

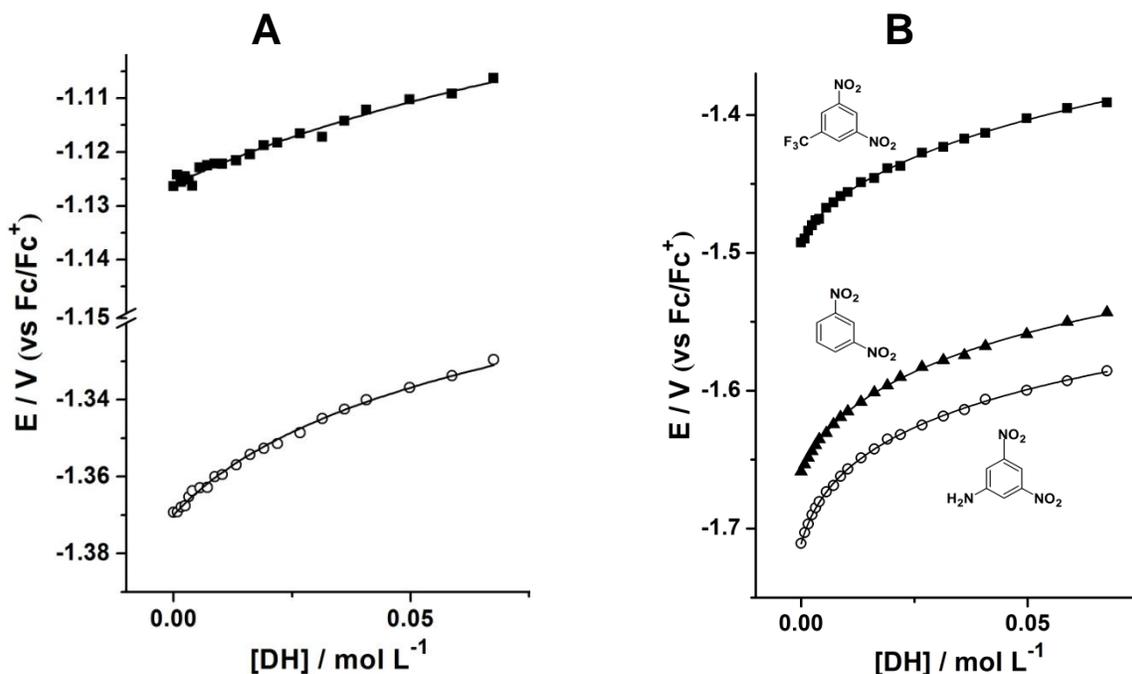


Figura 26. Variación experimentales de $E_{1/2}^{(1)}$ (A) y de $E_{1/2}^{(2)}$ (B) en función de 1,3-dietilurea adicionada a disoluciones 0.001 mol L^{-1} de los siguientes dinitro-compuestos: (■) 3,5-dinitrobenzotrifluoruro; (▲) 1,3-dinitrobenzene y; (○) 3,5-dinitroanilina. La línea sólida representa el ajuste de los datos experimentales a las Ecuaciones 7 (A) y 8 (B).

Tabla 8. Valores de E^0 y de constantes de asociación para la formación de puentes de hidrógeno entre radicales aniones o dianiones electrogenerados a partir de derivados del 1,3-dinitrobenzene y 1,3-dietilurea.

Comp.	$E_{1/2}^{(1)}$ vs Fc/Fc^+	$E_{1/2}^{(2)}$ vs Fc/Fc^+	$K_{b\text{anión}}$ $\times 10^{-1}$	$K_{b1\text{dianión}}$ $\times 10^{-1}$	$K_{b2\text{dianión}}$ $\times 10^{-1}$	$K_{b3\text{dianión}}$ $\times 10^{-1}$
17	-1.295	-1.659	3.88 ± 0.16	36.14 ± 2.91	6.22 ± 0.59	2.69 ± 0.25
19	-1.126	-1.493	1.64 ± 0.07	29.61 ± 2.64	2.4 ± 0.52	3.00 ± 0.45
20	-1.369	-1.711	5.3 ± 0.14	50.26 ± 3.66	10 ± 0.6	1.98 ± 0.17

Cabe mencionar que el sustituyente NH_2 , perteneciente al compuesto **20**, también presenta una alta probabilidad de formar puentes con otras moléculas de 1,3-dinitroanilina en su forma reducida; por lo que también debería influir en los desplazamientos de potencial observados, debido a una competencia ente el sustituyente NH_2 y la urea a formar complejos con los radicales aniones. Dado que la concentración de urea utilizada en el análisis es mucho mayor a la del compuesto **20** es posible descartar dicho efecto estabilizante, debido a que en estas condiciones los efectos termodinámicos están determinados principalmente por la concentración de urea.

El modelo de las asociaciones sucesivas (Ecuaciones 7 y 8) arrojó valores de constantes de asociación para la descripción de complejos con estequiometrías 1:3, en donde cada dianión se asocia de manera sucesiva con 3 moléculas de 1,3-dietilurea. De manera interesante, los resultados pueden analizarse a través del modelo de Hammett, en función de la naturaleza del sustituyente, en donde el compuesto sustituido con el grupo electrodonador (NH_2) permite la formación de complejos mucho más estables que los obtenidos con el compuesto sustituido con el grupo electroattractor (CF_3). Nótese en la Tabla 8, que esta interpretación es válida tanto para el anión como para el dianión. En esta última especie incluso, las tendencias pueden extenderse hasta la formación del complejo con estequiometría 1:2. En los complejos con estequiometrías 1:3 el modelo de Hammett deja de funcionar, debido a la complejidad de las estructuras formadas, en donde los efectos estéricos ahora resultan determinantes.

III.2.4. Uso de ω^- para describir la reactividad en dinitrobenzenos

Aunque el modelo clásico de Hammett describe de manera adecuada los resultados experimentales de $K_{b_{\text{anión}}}$ sí se analizan por separado los isómeros del dinitrobenzeno de los 1,3-dinitrobenzeno sustituidos en posición 5, no permite un análisis global, por lo que se recurrió nuevamente al cálculo de la potencia electrodonadora y se comparó con los valores experimentales de $K_{b_{\text{anión}}}$

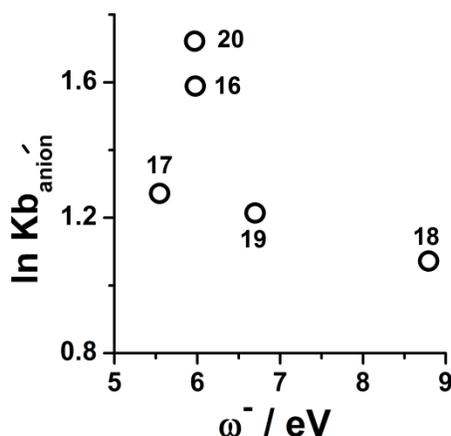
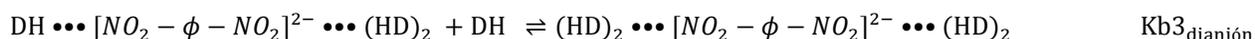
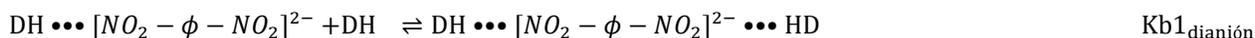
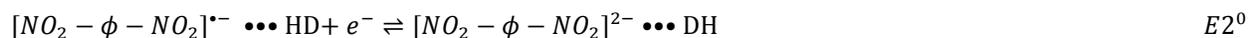
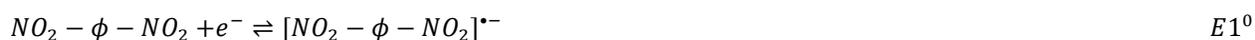


Figura 27. Relación entre $K_{b_{\text{anión}}}$ y ω^- obtenido mediante cálculos de química cuántica para la serie de dinitrobenzenos estudiados

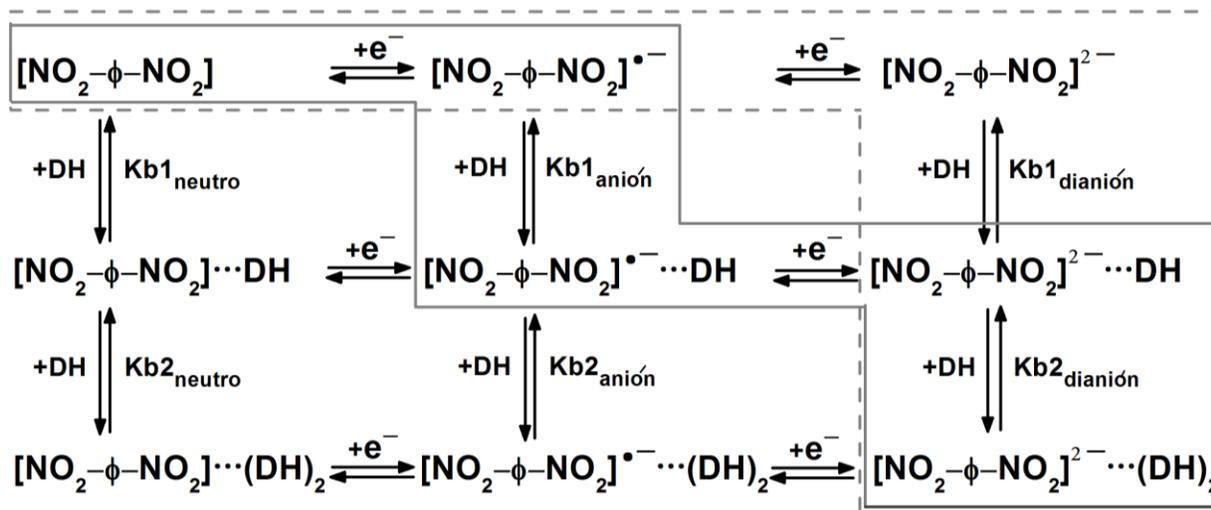
Sin embargo, no fue posible la descripción sistemática de los datos experimentales utilizando el poder electrodonador en este caso. Al comparar estos resultados con los obtenidos al utilizar receptores con un solo grupo nitro se observó (Figura 12 vs 27), que en este caso los valores de ω^- resultan dentro de los más altos, e indican una baja capacidad para donar carga por parte de los dinitrobenzenos en su forma reducida, lo que es consistente con los datos experimentales, debido a que las constantes de asociación también resultaron bajas. Se sugieren experimentos mucho más detallados y precisos para estos sistemas, con objeto de minimizar en la medida que sea posible el error experimental, lo que permitiría la obtención de constantes de asociación también mucho más precisas, las cuales podrían ser explicadas a través del poder electrodonador, debido a que en este caso se analizan diferencias entre valores de K_b demasiado pequeñas que podrían estar determinadas por el error experimental. Además, esto sugiere que cada receptor es poco reactivo y posiblemente también se esté trabajando dentro del error del modelo, ya que la definición de ω^- (Ecuación 23) contiene dos parámetros (μ^- y η) que fueron aproximados al resolver por diferencias finitas la Ecuación (13) de la energía [87]. Continuando con el análisis, se propone la siguiente serie de reacciones para explicar los eventos ocurridos durante el proceso ECHB al utilizar derivados del 1,3-dinitrobenzeno como receptores:



Esquema 9. Representación de las reacciones ocurridas durante un proceso ECHB, al emplear derivados de 1,3-dinitrobenzeno como receptores y 1,3-dietilurea como DH.

Se propone que al final del proceso, el complejo $(HD)_2 \bullet \bullet [NO_2 - \phi - NO_2]^{2-} \bullet \bullet (HD)_2$ adopta una disposición química similar a la descrita para los receptores derivados del

nitrobenzeno (Figura 18), en donde cada grupo nitro enlaza a dos moléculas de DH y los componentes ensamblados no se encuentran en el mismo plano. En conclusión, los sistemas receptores analizados en este capítulo revelaron dos posibles rutas mecanísticas para los procesos ECHB, las cuales se explican a continuación:



Esquema 10. Posibles secuencias de reacción ocurridas durante el proceso ECHB en dinitrobenzenos. Se indican dos posibles rutas mecanísticas: (—) como primera etapa se tiene una asociación cuantitativa entre el anión y DH, que posteriormente se reduce y se asocia con otro donador de DH; (---) la asociación en el anión resulta poco cuantitativa con respecto a las asociaciones ocurridas en el dianión.

Para la descripción de los procesos ECHB analizados en este caso no se consideran asociaciones entre especies neutras, debido a que se ha demostrado que resultan despreciables en dinitrobenzenos [19]. Bajo esta consideración la ruta mecanística puede deducirse al analizar la siguiente relación: $Kb1_{dianión}/Kb_{anión}$. En el caso de los compuestos **16** y **18** no fue posible obtener el valor de $Kb1_{dianión}$, pero debido a la magnitud de los desplazamientos de potencial ocurridos, se asume que es muy alta y así, $Kb1_{dianión}/Kb_{anión}$ resulta considerablemente elevada con respecto al valor obtenido en el caso de los compuestos **17**, **19** y **20**. Por lo que la ruta mecanística cuando se emplea a los compuestos **17**, **19** y **20** como receptores es la que se enmarca con segmentos grises (Esquema 10), mientras que los enmarcados con segmentos discontinuos corresponde a los receptores **16** y **18**.

III.2.5. CONCLUSIONES

Se estudiaron procesos ECHB empleando radicales aniones y dianiones electrogenerados a partir de derivados del dinitrobenceno como receptores de 1,3-dietilurea en acetonitrilo. Los resultados demuestran un control termodinámico para los procesos ocurridos. A diferencia de lo reportado en la literatura, en este caso no se observó la protonación de las especies cargadas.

Los resultados revelan que la capacidad receptora de puente, de los isómeros del dinitrobenceno en su forma radical anión, está determinada por la posición en que se encuentran los grupos nitro. Este efecto se analizó en función de las constantes de desproporción de los aniones, en donde su incremento está asociado con aumentos en las constantes de estabilidad de formación de complejos con la 1,3-dietilurea. El empleo de derivados de 1,3-dinitrobenceno en su forma aniónica y dianiónica demostró, un efecto modulador del sustituyente sobre la capacidad receptora de puente de hidrógeno: el sustituyente electrodonador (NH_2) incrementa la estabilidad, mientras que el electroattractor (CF_3) la disminuye.

En estos sistemas no fue posible un análisis sistemático de los procesos ECHB empleando el poder electrodonador como índice de la reactividad (ω^-), pero los valores de ω^- obtenidos revelan que la capacidad receptora de estos sistemas en su forma aniónica es muy baja, lo que es consistente con los resultados experimentales, ya que se obtuvieron constantes de asociación también demasiado bajas. Debido a la magnitud de las constantes obtenidas, es posible que la efectividad de ω^- como descriptor esté determinada por el error experimental. Se sugieren experimentos mucho más precisos y controlados, con lo que podría lograrse la parametrización también de estos sistemas.

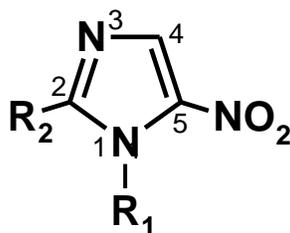
Las asociaciones en los dianiones resultaron ser mucho más fuertes que en los aniones. El hecho de que se formen asociaciones entre los aniones y la urea con estequiometrías 1:1 sugiere, un efecto localizador de la carga en el radical anión nitro por parte de la urea. En el dianión, los resultados sugieren estequiometrías 1:3, en donde 3 moléculas de 1,3-dietilurea se enlazan con cada especie radical. En general, se observaron dos posibles rutas mecánicas para los procesos ECHB analizados, determinadas por la posición de los grupos nitro en la molécula receptora.

III.2.6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [89]. L. S. Hernández-Muñoz, F. J. González, M. O. F. Goulart, F. Caxico de Abreu, A. Santos Ribeiro, R. Tavares Ribeiro, R. L. Longo, M. Navarro, C. Frontana. *Electrochimica Acta*. 2010, 55, 8325-8335.
- [90]. F. Ammar, J. – M. Saveant, *J. Electroanal Chem.* 1973, 47, 115.
- [91]. F. Di Rienzo, A. Domenicano. *Acta Cryst.* 1980, B36, 586-591.
- [92]. F. H. Herbstein, M. Kapon. *Acta Cryst.* 1990, B46, 567-572.
- [93]. D. H. Evans. *Chem. Rev.* 2008, 108, 2113-2144.
- [94]. C. Yi-Chun, T. Yi-Jung, L. Shih-Hua, H. Wan-Chin, Y. Kuo, O. S. Yuhlong. *Org. Lett.* 2011, 13, 2826-2829.
- [95]. Y. Hui, E. L. Khim-Ching, C. Y. L. Ching, H. Ling Poh, R. D. Webster. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 1523-1534.
- [96]. Jian-Ming Lü, S. V. Rosokha, S. V. Lindeman, I. S. Neretin J. K. Kochi. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 1797-1809.
- [97]. S. V. Rosokha, Jian-Ming Lü, M. D. Newton, J. K. Kochi. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 7411-7420.
- [98]. R. M. Hoekstra, J. P. Telo, Q. Wu, R. M. Stephenson, S. F. Nelson, J. I. Zink. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 8825-8827.

Capítulo III.3. Efectos de la estructura molecular en procesos ECHB empleando derivados de 5-nitroimidazol

Hasta el momento se han empleado receptores de puente sencillos que facilitan el entendimiento de los procesos ECHB analizados. Estos eventos de ECHB permiten controlar el potencial redox de los sistemas involucrados, lo cual permitiría modular también la actividad biológica de compuestos nitro en donde el potencial fuera un factor relevante. Un ejemplo de estos sistemas son los derivados de 5-nitroimidazol (Esquema 11) [99], debido a que su selectividad hacia células anaerobias depende principalmente de la energía que estos compuestos requieren para transformarse en especies radical aniónicas [35, 41, 42, 100, 101], las cuales ejercen un efecto inhibitorio sobre las moléculas de ADN, a través de interacciones específicas [101-103]. El ADN contiene en su estructura enlaces $N-H$, que podrían estar involucrados en procesos de reconocimiento con los nitrocompuestos en su forma reducida. Por lo que un proceso ECHB empleando especies donadoras de enlaces $N-H$, además de una modulación en la actividad biológica, proporcionaría información relevante para entender la selectividad de esta familia de medicamentos [35, 41, 42, 99-101].



Compuesto	R ₁	R ₂
21	CH ₃	CH ₃
22	CH ₃	CH ₂ COONH ₂
23	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
24	CH ₂ CH(Cl)OH	CH ₃

Esquema11. Estructura química de los derivados de 5-nitroimidazol

III.3.1. Procesos ECHB en derivados de 5-nitroimidazol

Con objeto de analizar como la estructura química afecta los procesos ECHB se obtuvieron voltamperogramas cíclicos para los compuestos **21-24** en presencia de concentraciones crecientes de 1,3-dietilurea. Los voltamperogramas obtenidos se presentan en las Figuras 28 y 29.

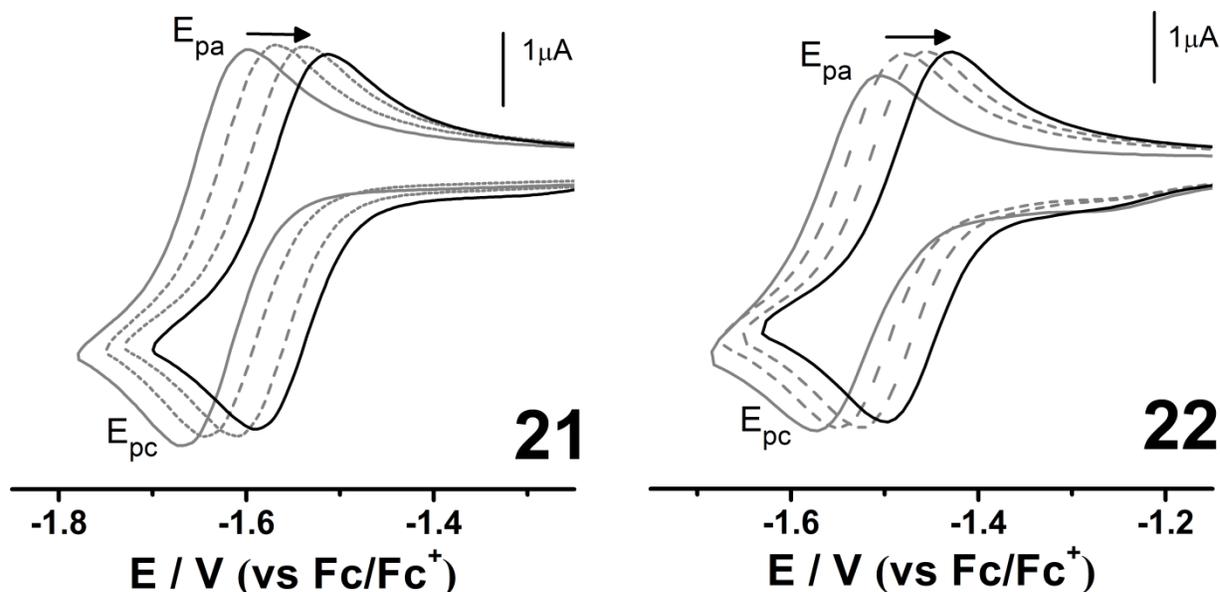


Figura 28. Voltamperogramas cíclicos para 0.001 mol L^{-1} de Dimetridazol (**21**) y de Ronidazol (**22**), disueltos cada uno en $\text{CH}_3\text{CN}/0.1 \text{ mol L}^{-1} \text{ n-Bu}_4\text{NPF}_6$, en presencia de concentraciones crecientes de 1,3-dietilurea adicionada (DH): —, $[\text{DH}] = 0 \text{ mol L}^{-1}$; - - -, $[\text{DH}] = 0.13 \text{ mol L}^{-1}$. $v = 0.1 \text{ V s}^{-1}$. ET: carbón vítreo (0.0079 cm^2). La flecha indica la dirección en que ocurrieron los desplazamientos.

Los compuestos **21** y **22** exhiben un comportamiento voltamperométrico clásico de procesos ECHB, en donde los voltamperogramas se desplazan hacia potenciales menos negativos en la medida que se incrementa la concentración del donador de DH, considerando como primera etapa la formación del radical anión $R - \phi - \text{NO}_2^{\bullet-}$, el cual, posteriormente se enlaza con DH (Ecuaciones 3 y 4). En este tipo de sistemas, el ajuste de los datos experimentales de $E_{1/2}$ a la Ecuación 7 permite calcular $K_{b_{\text{anión}}}$. Sin embargo, en el caso de los compuestos **23** y **24** el comportamiento fue diferente (Figura 29):

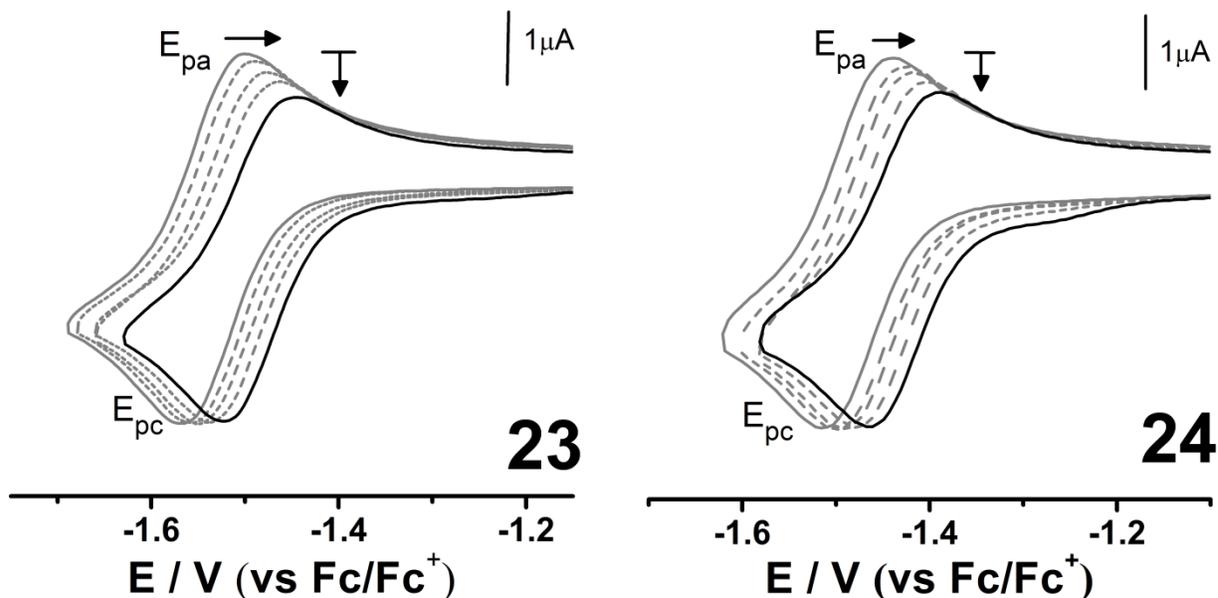


Figura 29. Voltamperogramas cíclicos para 0.001 mol L⁻¹ de Metronidazol (**23**) y de Ornidazol (**24**), disueltos cada uno en CH₃CN/0.1 mol L⁻¹ n-Bu₄NPF₆, en presencia de concentraciones crecientes de 1,3-dietilurea adicionada (DH): —, [DH] = 0 mol L⁻¹; - - -, [DH] = 0.13 mol L⁻¹. $v = 0.1 \text{ V s}^{-1}$. ET: carbón vítreo (0.0079 cm²). La flecha indica la dirección en que ocurrieron los desplazamientos

En la medida que se incrementaba la concentración del donador en las disoluciones de los compuestos **23** y **24**, el pico catódico (Figura 29, E_{pc}) se desplazó hacia valores menos negativos con magnitudes inferiores a las esperadas, la señal anódica (Figura 23, E_{pa}) presentó ensanchamiento y la intensidad de su corriente de pico comenzó a decrecer. Este comportamiento experimental es similar al que propuso Savéant [104], para describir procesos de formación de complejos en iones apareados, al considerar casos en los que la transferencia electrónica es la etapa limitante de la velocidad de las reacciones y bajo estas condiciones, no es válido calcular constantes de asociación empleando la Ecuación 7. Sin embargo, para discernir si un proceso ECHB opera bajo un control cinético o uno termodinámico es necesario evaluar los valores de $K_{b_{\text{anión}}}$ y $k_s^{O/R}$ [104], ya que estos proporcionan información relacionada con los eventos ocurridos durante el proceso, como se representa en el Esquema 2. Por lo tanto, fue necesario realizar experimentos de velocidades (0.1-10 Vs⁻¹) en ausencia de DH con objeto de cálculos $k_s^{O/R}$. Las variaciones experimentales del potencial en función de la velocidad de barrido se analizaron con modelo cinético de transferencia electrónica sugerido por Marcus [105-107], el cual describe una dependencia cuadrática de la

energía libre de activación, ΔG_f^\ddagger , con la fuerza motriz, $E - E^0$, de acuerdo a la siguiente Ecuación:

$$\Delta G_f^\ddagger = \Delta G_0^\ddagger \left(1 + \frac{F(E - E^0)}{4\Delta G_0^\ddagger} \right)^2 = \frac{\lambda_t}{4} \left(1 + \frac{F(E - E^0)}{\lambda_t} \right)^2 \quad (29)$$

De donde ΔG_0^\ddagger es la barrera intrínseca de la reacción y es igual a $\lambda_t/4$, siendo λ_t la energía total de reorganización del sistema. ΔG_0^\ddagger se relaciona con $k_s^{O/R}$ de acuerdo a la siguiente expresión:

$$k_s^{O/R} = Z \exp\left(-\frac{\lambda_t}{4RT}\right) \quad (30)$$

Z es el factor pre-exponencial, R el valor de la constante de los gases ($8.3145 \text{ Jmol}^{-1}\text{K}^{-1}$) y T la temperatura en Kelvin. Esta Ecuación fue utilizada (30) para construir curvas teóricas de E_{pc} en función de la velocidad de barrido, para lo cual se requirió de un simulador voltamperométrico, al cual se le introdujeron valores de λ_t y de $k_s^{O/R}$, de manera similar a como se ha hecho para otros casos de estudio [108], para lo cual se consideraron un valor de $\alpha / \lambda_t = 0.5$. Cada valor de $k_s^{O/R}$ introducido fue seleccionado de acuerdo al parámetro adimensional de la transferencia electrónica, Λ_0 (Ecuación 31) [47, 109], que permite evaluar en qué régimen se encuentra el proceso: desde un control cinético ($\log \Lambda_0 = -2$) hasta uno controlado por difusión ($\log \Lambda_0 = 2$), considerando la presencia de valores intermedios (“régimen cuasirreversible”) [47]. Para despejar de la Ecuación 30 el valor de λ_t correspondiente a cada valor de $k_s^{O/R}$ se considera que $E - E^0 = 0$, y que Z corresponde al valor empleado en la teoría de las colisiones [105-107].

$$\Lambda_0 = k_s^{O/R} \sqrt{\frac{RT}{FvD}} \quad (31)$$

En la Ecuación 31, F es la constante de Faraday y es igual a $96,487 \text{ C mol}^{-1}$. A continuación se presenta el ajuste de los datos experimentales a las curvas teóricas y los valores obtenidos de $k_s^{O/R}$ se ordenan en la Tabla 9

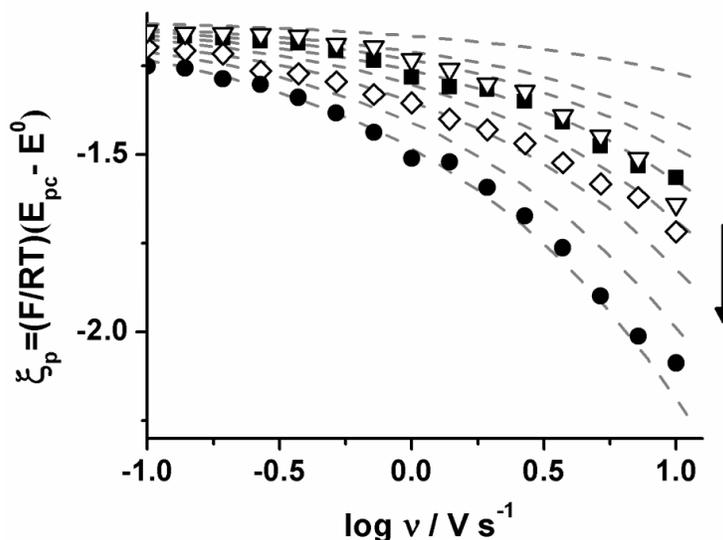


Figura 30. Variaciones experimentales del potencial de pico catódico adimensional (ξ_p), en función de la velocidad de barrido, para el (■) Dimeridazol **21**, (▽) Ronidazol **22**, (◇) Metronidazol **23** y para el (●) Ornidazol **24**. Las líneas discontinuas representan las variaciones de los voltamperogramas simulados en la medida que se incrementa el valor de ω , desde 19.05 hasta 2.51 (indicado por la flecha).

Tabla 9. Valores experimentales de $k_s^{O/R}$ y de $Kb_{\text{anión}}$ obtenidos para los derivados de 5-nitroimidazol estudiados

Compuesto	E^0	$k_s^{O/R} / \text{cm s}^{-1}$	$Kb_{\text{anión}} \times 10^{-2}$	$\chi^2 / 10^{-5}$	r^2
21	-1.64	0.20	2.12 ± 0.20	1.104	0.985
22	-1.54	0.20	1.31 ± 0.09	0.611	0.989
23	-1.54	0.11	0.60 ± 0.03	0.226	0.993
24	-1.48	0.07	0.40 ± 0.01	0.091	0.996

Cabe mencionar que también se calcularon los valores de $Kb_{\text{anión}}$ empleando la Ecuación 7, los cuales se ordenan también en la Tabla 9. Efectivamente los resultados revelan diferencias cinéticas importantes entre los compuestos estudiados, demostrando valores de $k_s^{O/R}$ altos cuando se emplea como receptores a los compuestos **21** y **22** en su forma reducida (0.20 cm s^{-1}) que cuando se emplea aniones derivados de los compuestos **23** y **24** (inferiores a 0.11 cm s^{-1}). Como efecto de una cinética electrónica rápida en los primeros compuestos se tiene, la formación de complejos mucho más estables que los formados en los compuestos **23** y **24**, como se

espera que ocurra en sistemas ECHB que operan bajo un control termodinámico [17-19, 22, 23, 25, 27, 28-30, 39].

III.3.2. Efecto de la cinética de transferencia de carga en procesos ECHB

Con objeto de analizar el efecto de la transferencia electrónica en los procesos ECHB estudiados con derivados de 5-nitroimidazol se simuló el proceso global, considerándose también a la especie donadora de DH:

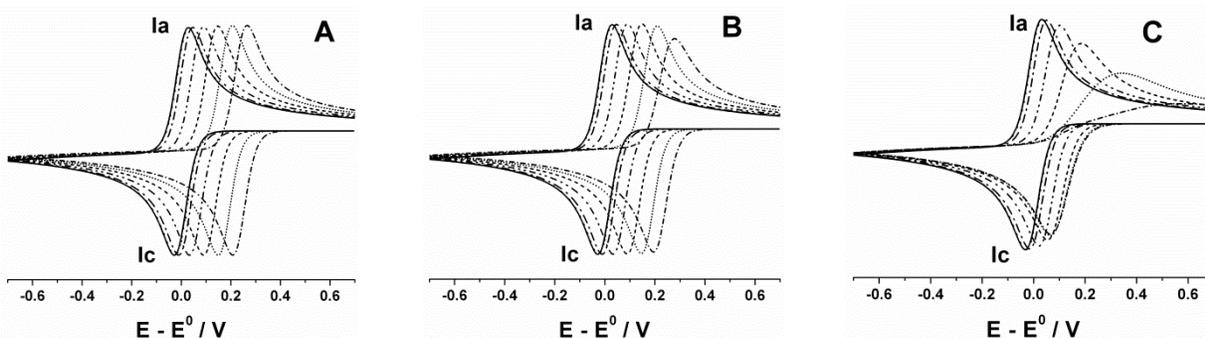


Figura 31. Voltamperogramas simulados considerando un proceso de asociación reversible 1:1, entre la especie reducida, R, y un donador de puente de hidrógeno, DH. Se representan las variaciones para (A) $k_s^{O/R} = 100 \text{ cm s}^{-1}$, (B) 2.49 cm s^{-1} , (C) 0.25 cm s^{-1} . Intervalo de variaciones desde un valor del parámetro adimensional $Kb_{\text{anión}} [\text{DH}] = 0$ (línea sólida negra) hasta 10000 (-●-●-●-●). $Kb_{\text{anión}} = 10^{-2}$; $k^{DH \cdots R} = 10^8$; $k^{DH/R} = 10^6$, $v = 0.1 \text{ Vs}^{-1}$; $\alpha = 0.5$.

En los ejemplos anteriores se observa que en la medida que se introducen al simulador valores bajos de $k_s^{O/R}$ (refiriéndose a una constante de transferencia electrónica lenta) la forma en los voltamperogramas obtenidos comienza a cambiar, con un efecto similar a los observados experimentalmente en los compuestos **23** y **24** (Figura 31C) y al inverso, valores elevados de $k_s^{O/R}$ describen de manera efectiva el comportamiento voltamperométrico observado en los compuestos **21** y **22** (Figura 31A). Este efecto es relevante y dado que si se construyen curvas teóricas, a partir de las variaciones ya sea del pico catódico o del anódico, en función tanto del parámetro adimensional $Kb_{\text{anión}} [\text{DH}]$, como del parámetro adimensional de transferencia electrónica, Λ_0 , se podría obtener el valor de $k_s^{O/R}$ para cada compuesto sin necesidad de realizar experimentos en diferentes velocidades de barrido. Por lo tanto, se elaboraron curvas teóricas empleando nuevamente el parámetro Λ_0 y se ajustaron las variaciones experimentales

de los compuestos en estudio a dicha curvas, considerando valores de $k^{DH \cdots R} = 1 \times 10^8$, $k^{DH/R} = 1 \times 10^6$ y de $Kb_{\text{anión}} = 100$ para las simulaciones. Los diferentes comportamientos observados se representan en las Figuras 32 y 33

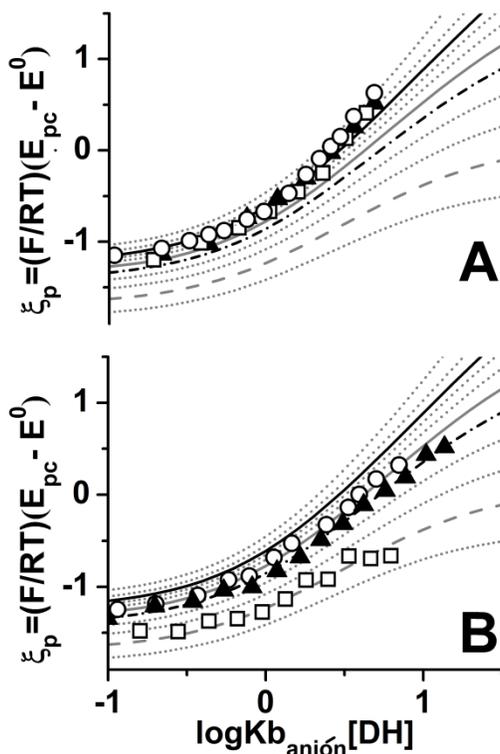


Figura 32. Variaciones experimentales del potencial de pico catódico a dimensional $\xi_p = F/RT (E_{pc} - E^0)$, para (A) el Dimetridazol **21** y (B) el Ornidazol **24**, en función del parámetro $Kb_{\text{anión}}$ [DH] y a diferentes velocidades de barrido: (O) 0.1, (\blacktriangle) 1 y (\square) 10 Vs^{-1} . Las líneas representan las variaciones simuladas para diferentes valores de λ_0 : Línea sólida negra = 7.94; línea sólida gris = 3.98; línea punteada y con trazos: 3.16; línea de trazos = 1.59.

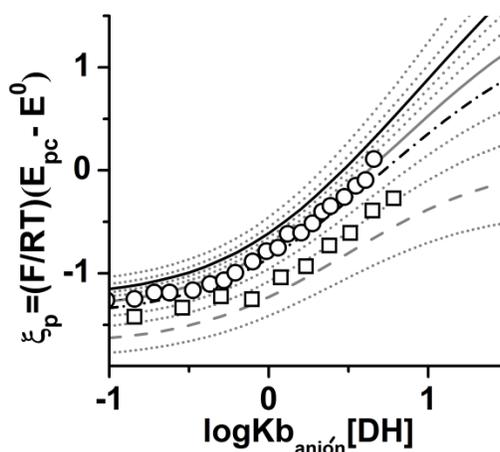


Figura 33. Variaciones experimentales del potencial de pico catódico adimensional $\xi_p = F/RT (E_{pc} - E^0)$ para el Metronidazol (**23**) en función del parámetro $Kb_{\text{anión}}$ [DH], considerando las siguientes velocidades de barrido: (O) 0.1 y (\square) 10 Vs^{-1} . Las líneas representan las variaciones simuladas para diferentes valores de λ_0 : línea sólida negra = 7.94; línea sólida gris = 3.98; línea punteada y con trazos: 3.16; línea de trazos = 1.59.

En las Figuras 32 y 33 se observa, que la adición de pequeñas cantidades de urea a los compuestos **21**, **23** y **24** ($\log K_{b_{\text{anión}}} [\text{DH}] < -0.2$), no ejerce efectos significativos sobre su termodinámica. Sin embargo, el incremento en la concentración de urea produjo que el sistema inmediatamente comenzara a desplazarse del equilibrio, evidenciado por desplazamientos del parámetro ξ_p hacia valores positivos. Al comparar los gráficos de estos compuestos (Figura 32A vs B vs 33) se observaron importantes diferencias cinéticas entre las moléculas e incluso, estos efectos incrementaron al decrecer la ventana de tiempo de los experimentos (por ejemplo, en altas velocidades de barrido). Con objeto de analizar a dichas diferencias a continuación se ordenan en la Tabla 10 los valores de $k_s^{O/R}$ (calculada a partir de la Ecuación 31 y considerando el valor de Δ_0 perteneciente a la curva de ajuste), y de $K_{b_{\text{anión}}}$ (obtenida al ajustar los datos experimentales a las curvas teóricas) correspondientes a cada nitroimidazol estudiado.

Tabla 10. Valores experimentales de $k_s^{O/R}$ y de $K_{b_{\text{anión}}}$ obtenidos para los derivados de 5-nitroimidazol estudiados

Compuesto	$k_s^{O/R} / \text{cm s}^{-1}$	$K_{b_{\text{anión}}} \times 10^{-2}$
21	0.39	1.35
22	NA	1.35
23	0.12	0.61
24	0.09	0.49

NA: Dato no adquirido

Al comparar los datos de la Tabla 9 con los de la Tabla 10 se observa, que independientemente de la estrategia planteada para el cálculo de los parámetros $k_s^{O/R}$ y $K_{b_{\text{anión}}}$, los resultados son consistentes y revelan un control cinético para los procesos ECHB cuando se emplea a los compuestos **23** y **24** en su forma reducida como receptores de 1,3-dietilurea [104], mientras que en el caso de los compuestos **21** y **22** el control resulta ser termodinámico. Se concluye entonces que el efecto voltamperométrico observado en los compuestos **23** y **24** fue producto de una cinética de transferencia electrónica lenta. Dado que dichos efectos cinéticos ocurrieron específicamente cuando se empleó a los compuestos **23** y **24**, un análisis basado en

sus estructuras moleculares podría proveer de información para explicar el como estas estructuras determinan el decremento en los valores de $k_s^{O/R}$.

III.3.3. Estudio teórico de la competencia entre el proceso ECHB y la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares

Con objeto de dar una explicación a los resultados experimentales descritos anteriormente a continuación se analizan dichos efectos cinéticos en función de la estructura química. El principal objetivo de esto es explicar a qué se debe tan importante decremento en la cinética de transferencia electrónica, por lo que para continuar con el estudio se seleccionó al Metronidazol (**23**) a manera de ejemplo. Como primer paso del análisis se requiere conocer el valor de λ_t , el cual lo proporcionó la Ecuación 30 al introducir el valor de $k_s^{O/R}$ correspondiente. Dicho valor de λ_t se aproxima a 1.1 eV.

$$\lambda_t = \lambda_i + \lambda_o \quad (32)$$

Siendo λ_i un componente interno o energía de reorganización interna y λ_o el componente externo, referido a una contribución derivada del disolvente, por efectos polarizantes, debido a cambios en la etapa de transferencia electrónica. λ_o se calcula empleando la siguiente Ecuación [107, 110]:

$$\lambda_o = \frac{e_0^2}{4\pi\epsilon_0} \left(\frac{1}{\epsilon_{op}} - \frac{1}{\epsilon_s} \right) \frac{1}{2a_o} \quad (33)$$

Donde ϵ_{op} y ϵ_s son las constantes dieléctricas del medio: óptica y estática, a_o es el radio medio de la especie que se ha reducido, considerada como una esfera dura y su valor se aproxima empleando la Ecuación de Stokes-Einstein,

$$a_o = \frac{k_B T}{6\pi\eta D_o} \quad (34)$$

En este caso se consideró el valor de la viscosidad del medio (η) como $0.00104 \text{ g cm}^{-1} \text{ s}^{-1}$ [111]. k_B es la constante de Boltzman y el coeficiente de difusión del compuesto **23** ($\sim 2 \times 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$) se obtuvo al analizar la corriente de pico voltamperométrico con la Ecuación de Randles-Secik [47]:

$$i_p = 0.4463 \left(\frac{F^3}{RT} \right)^{1/2} n^{3/2} A D_O^{1/2} C_O^* v^{1/2} \quad (35)$$

De acuerdo a la Ecuación 33 y con los parámetros anteriormente definidos, λ_o se aproxima a 0.5 eV, lo que equivale a menos del 50% de la energía de reorganización total del sistema, indicando que el cambio en la estructura molecular determina substancialmente el valor de λ_t . Una forma de obtener el valor de λ_i es empleando la siguiente Ecuación:

$$\lambda_{i,j} = \sum_i \frac{f_i}{2} (q_{O,j} - q_{R,j})^2 \quad (36)$$

Donde f_i es la correspondiente constante de fuerza para el i enlace involucrado y los términos $q_{O,j}$ y $q_{R,j}$ representan los cambios en cada una de las coordenadas internas (q_i) tanto para O como para R, sobre cada modo vibracional j . Este cálculo puede realizarse empleando la sugerencia de Nelsen [112], en donde el componente interno se deduce de la energía de reorganización interna involucrada en una reacción de autointercambio ($\lambda_{i,intercambio}$), requiriendo un estimado de la energía electrónica de la especie involucrada (en este caso O y R).

$$\lambda_{i,intercambio} = [E_{(O \text{ como } R)} - E_{(N \text{ como } N)}] + [E_{(R \text{ como } O)} - E_{(R \text{ como } R)}] \quad (37)$$

Donde los términos representados como $E(X \text{ como } Y)$ expresan la energía que considera las propiedades electrónicas de X dentro de la estructura optimizada de las especies Y. Esto se debe al ajuste del potencial interno de la molécula en el reactante y en el producto sin una transferencia electrónica efectiva (pre-requisito en un proceso de

intercambio). Al igual que en una transferencia electrónica heterogénea, solo la mitad de las estructuras realmente participan (debido a que el electrón viene del otro lado de donde ocurre la reacción, del contra electrodo), entonces el término $\lambda_{i,j}$ equivale a:

$$\lambda_{i,j} = \lambda_{i,intercambio}/2 \quad (38)$$

Con objeto de calcular las estructuras requeridas, es necesario determinar los conformeros de mínima energía para las especies O y R del Metronidazol **23**. La estructura de estos conformeros es fuertemente relacionada a los cambios en la posición del residuo en N(1) y por lo tanto, se consideraron las variaciones del ángulo diedro (ϕ) entre los átomos N(1)—C'(1)—C''(1)—O'(1) para el análisis (Figura 34).

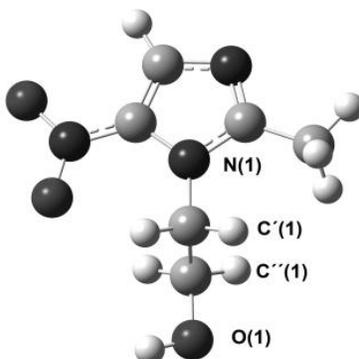


Figura 34. Posición de los átomos involucrados en el análisis conformacional de las variaciones del ángulo diedro en el Metronidazol **23**

El análisis conformacional para las variaciones del ángulo en una vuelta completa (360°) revela que existen tres estructuras de mínima energía para las especies O y R correspondientes al compuesto **23**, las cuales ocurren en ángulos diedros específicos (Tabla 11). En todos los casos, no se detectaron frecuencias negativas, por lo que dichos conformeros se relacionan con estados de mínima energía dentro de la superficie de energía potencial considerada.

Tabla 11. Componente interno de la energía de reorganización $\lambda_{i,j}$, para diferentes conforméros del Metronidazol **17**

Confórmero	ϕ / grados	$\lambda_{i,j}$ / Ev
A	-61.44	0.49
B	178.56	0.37
C	58.56	0.77

De acuerdo a los datos obtenidos, el confórmero **A** presenta un valor de $\lambda_{i,j}$ cercano al que se requiere para complementar el valor experimental de λ_t . Este confórmero presentó incluso el valor más bajo de energía en el análisis conformacional, tanto en la especie O como en la R, por lo que probablemente sea el confórmero más estable. Una interesante característica de estos dos confórmeros (**A**) es la presencia de un enlace vía puente de hidrógeno intramolecular (Figura 35), entre el grupo OH localizado en el átomo O(1) y el átomo O del grupo funcional NO₂ localizado en C(5)

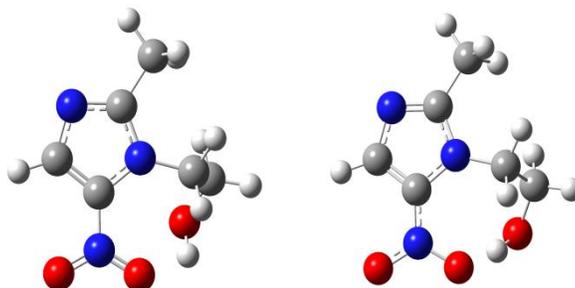


Figura 35. Confórmero de mínima energía **A**, para las estructuras del Metronidazol **23** en sus formas oxidada (lado derecho) y reducida (lado izquierdo)

El análisis de las variaciones en la distancia indica, que la fuerza del enlace de hidrógeno es particularmente fuerte para la forma reducida y la distancia involucrada es corta (1.68 vs 2.33 Å). Esta característica estabilizante es particularmente importante en la determinación de la energía de reorganización interna en la molécula. Es necesario resaltar, que dicha interacción intramolecular compite con los procesos de formación de enlaces vía puentes de hidrógeno intermoleculares y como consecuencia, la fuerza de esta última interacción debe disminuir, como se observa en la Tabla 6, al comparar los valores de $K_{b_{anión}}$ obtenidos para las moléculas con esta capacidad de estabilizarse vía intramolecular (**23** y **24**) vs los que no la tienen (**21** y **22**). Este tipo de procesos han

sido considerados anteriormente como un factor modulante de la basicidad de otro tipo de imidazoles que también cuentan con la capacidad de formar enlaces vía puentes de hidrógeno intramoleculares [113], en donde la basicidad disminuye con un efecto análogo al presentado en este trabajo, en donde las estructuras en su forma plegada (en la que se evidencia la presencia de un puente de hidrógeno intramolecular) son más estables que las no plegadas. Un efecto análogo incluso fue considerado para explicar el decremento en la constante de asociación intermolecular observada en derivados de hidroxí-1,4-naftoquinona comparada con quinonas no sustituidas [28]. Cabe mencionar que no es posible descartar la ruta concertada para explicar el proceso de asociación aunque no se observen efectos significativos sobre la forma de los voltamperogramas obtenidos. Con respecto a esto, se ha reportado un proceso concertado para la oxidación del fenol acoplada a una transferencia de protón, la cual presentó valores de λ_e (aproximadamente 1.06 eV) no muy elevados y similares a los obtenidos en este caso [114]. Sin embargo, se requiere de experimentos más detallados, tal como la evaluación de efectos isotópicos [115], y el análisis del componente entrópico de la fuerza impulsora, que podría explicar el carácter no adiabático del proceso [114]. Este tipo de control cinético se ha considerado importante en interruptores moleculares que operan a través de una reacción de transferencia de electrones foto-inducida [116]. También se ha considerado que los efectos cinéticos determinan las diferencias en reactividad con que los derivados del 5-nitroimidazol, en su forma radical aniónica, participan en el deterioro del ADN [35].

III.3.4. CONCLUSIONES

Se estudiaron procesos ECHB empleando radicales aniones electrogenerados a partir de derivados de 5-nitroimidazol como receptores de 1,3-dietilurea en acetonitrilo. Se obtubieron valores de constantes de asociación y de transferencia electrónica.

Los resultados demuestran un control termodinámico para los procesos ECHB analizados al emplear Dimetridazol o Ronidazol en su forma reducida como receptores de puente, mientras que el control fue cinético en el caso del Ornidazol y del Metronidazol. Mediante cálculos de estructura electrónica se estableció, que dicho efecto cinético se debe a una estabilización por puente de hidrógeno intramolecular de las especies reducidas, que compite con la formación del puente intermolecular, por lo que esta última interacción tiende a disminuir, como lo demuestra el valor de las constantes de asociación experimentales. Por lo tanto se concluye que un proceso ECHB también puede limitarse por el proceso de transferencia electrónica, debido a cambios conformacionales en la estructura química del sistema.

III.3.5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [99]. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del sector Salud. Edición 2012 del cuadro básico y catálogo de medicamentos, tercera sección. Diario oficial. Poder ejecutivo. Consejo de salubridad.
- [100]. P. J. Declerck, C. J. De Ranter. *Biochem. Pharmacol.* 1986, 35, 59-561.
- [101]. M. V. M. Lafleur, E. J. Pluijmackers-Westmijze, H. Loman. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1986, 12, 1211-1214.
- [102]. M. Wikström, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 1998, 8, 480-488
- [103]. A. R. Crofts, S. Lheeb, S. B. Crofts, J. Cheng, S. Rose, *Biochim. Biophys. Acta* 2006, 1757, 1019-1034
- [104]. J.- M. Savéant, *J. Phys. Chem. B.* 2001, 105, 8995-9001
- [105]. R. A. Marcus. *J. Chem. Phys.* 1956, 24, 966-978
- [106]. R. A. Marcus. *J. Chem. Phys.* 1965, 43, 679-701
- [107]. N. S. Hush, *J. Chem. Phys.* 1958, 28, 962-972
- [108]. C. Frontana, I. González, *J. Mex. Chem. Soc.* 2008, 52, 11-18
- [109]. J.- M. Savéant. Elements of molecular and biomolecular electrochemistry. wiley interscience. p 2006, 28-57.
- [110]. Hush, N. S. *Electrochim. Acta* 1958, 13, 1005
- [111]. Saha N. Das, B. *J. Chem. Eng. Data* 2000, 45, 1125
- [112]. Nelsen, S. F., Blackstock, S. C., Kim Y., *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 677-682
- [113]. Rush, J. R., Sandstrom, S. L., Yang, J. Davis, R., Prakash O., Baures, P. W., *Org. Lett.* 2005, 7, 135-138
- [114]. C. Constantin, M. Robert, J. M. Saveant. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 9953-9963.

[115]. C. Constantin. M. Robert, J. M. Savéant. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2010, 12, 11179-11190.

[116]. M. D. Ward. *Journal of Chemical Education*, 2001, 78, 321-328.

CONCLUSIONES GENERALES

Se estudiaron procesos ECHB empleando radicales aniones y dianiones electrogenerados a partir de nitrocompuestos como receptores del puente de hidrógeno proporcionado por ureas en acetonitrilo.

Independientemente de si se utiliza 1,3-dietilurea o 1,3-dimetilurea como especie donadora de puente de hidrógeno, los resultados mostraron la formación de complejos muy estables (K alrededor de 100) entre cada urea y derivados del nitrobenzono en su forma reducida. Además, se observó un efecto modulador del sustituyente sobre la estabilidad de las asociaciones, el cual fue parametrizado analizando el poder electrodonador (ω^-) del receptor, incluyendo casos en los que el efecto del sustituyente no puede ser analizado a través del modelo de Hammett. Por lo que estos resultados demuestran el potencial uso de dichos sistemas en el diseño molecular. Además, el poder electrodonador ofrece una alternativa de base formal en el diseño molecular, ya que permitiría predecir la capacidad enlazante de nuevos sistemas diseñados, con lo que también se podría diseñar dispositivos cada vez más selectivos.

Al emplear dinitrobenzenos como especies receptoras de 1,3-dietilurea, no se logró una parametrización sistemática de los receptores dinitro como radical aniones empleando el poder electrodonador, pero los resultados obtenidos en general revelan sistemas con poca capacidad enlazante, lo que es consistente con los resultados obtenidos experimentalmente. Estos sistemas en su forma dianiónica ofrecen complejos mucho más estables que los aniones y los resultados sugirieron estequiometrias 1:3, en donde cada especie radical se asocia con 3 moléculas de 1,3-dietilurea. De manera diferente a lo reportado en la literatura, en estos sistemas no se observaron procesos de protonación. El hecho de que se hayan formado complejos entre la urea y los aniones en dinitrobenzenos sugiere, un efecto localizador de la carga en el radical anión nitro por parte de la urea. Estos sistemas dinitro muestran dos posibles rutas mecanísticas para los procesos ECHB, determinadas por la posición de los grupo nitro en la molécula. Por lo que estos resultados demuestran el potencial uso de los dinitrobenzenos en el diseño especial de estructuras supramoleculares.

Aunque en la literatura solo se analiza a los procesos ECHB como sistemas controlados termodinámicamente, de manera similar a los comentados anteriormente, también se debe tomar en cuenta las contribuciones cinéticas, debido a que el uso de derivados de 5-nitroimidazol en su forma aniónica como receptores de puente en procesos ECHB reveló, que el proceso exhibe un control termodinámico cuando se empleó al Ronidazol y al Dimetridazol como receptores, mientras que el Ornidazol y el Metrnidazol evidencian un control cinético, debido a cambios conformacionales en la estructura química del sistema. Dichos efectos cinéticos fueron producto de un incremento en la energía de reorganización interna, debido a la formación de un puente de hidrógeno intramolecular en la especie receptora, que compite con el puente intermolecular proporcionado por la 1,3-dietilurea, como lo reveló el cálculo de estructura electrónica. Estos sistemas nitró se utilizan ampliamente en medicina y se sabe que su selectividad depende principalmente del potencial redox y de la cinética de transferencia de carga para la formación de un radical anión; por lo que los procesos ECHB permitirían una modulación en la reactividad de estos sistemas, con lo que se podría diseñar nuevos fármacos.

En general los resultados permiten validar la hipótesis de este trabajo: **en procesos de formación de puentes de hidrógeno controlados electroquímicamente, la capacidad enlazante entre las moléculas donadora y receptora, puede ser modulada por la naturaleza de sustituyentes en cada estructura y dicha modulación, se puede parametrizar mediante el poder electrodonador correspondiente a los radicales aniones electrogenerados**