



Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Instituto de Investigaciones Químico Biológicas

“Pirrolilquinonas, evaluación de su reactividad y su participación en las reacciones de amidación oxidativa de aldehídos aromáticos”

Tesis que presenta:
Q.F.B. Manuel de Jesús Solís Hernández

Para obtener el grado de Maestro en Ciencias Químicas

Directores de Tesis:

Dr. Pedro Navarro Santos.
Dr. Luis Chacón García.

Morelia, Michoacán, Agosto de 2019.



El presente trabajo de investigación se realizó en el Laboratorio de Computo de Alto Desempeño del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, contando con el financiamiento del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por medio de la Beca de Maestría con registro No. **627143**.

Dedicatorias

Quiero dedicar este trabajo primeramente a mi esposa María Elena Mora, por toda la paciencia, comprensión y apoyo que me ha brindado todo este tiempo ya que, cada día me ha motivado a seguir adelante y a dar mas de mi, para cumplir mis sueños.

A mis padres, José Solís y Alicia Hernández gracias a su apoyo incondicional, sus consejos, sus enseñanzas y a todo el esfuerzo que realizaron para darme todo lo que estuvo en sus manos para que pudiera desarrollarme académicamente, he podido llegar hasta este lugar.

A mis hermanos, Mary, Daniel, Rosy y Clau, que han sido mis amigos y cómplices, que siempre han estado apoyándome bajo cualquier circunstancia en cada etapa de mi vida.

Agradecimientos

Quiero agradecer primeramente a Dios, por guiarme y permitirme cumplir con un objetivo mas en mi vida.

A mis directores de tesis al Dr. Pedro Navarro Santos y al Dr. Luis Chacón García por darme la oportunidad de formar parte de su grupo de trabajo, por todas sus enseñanzas, por su paciencia y tiempo que han dedicado a este trabajo de investigación.

Al Dr. Hugo Alejandro García Gutiérrez por compartirme de sus conocimientos, sus sugerencias y apoyo que me brindo durante este tiempo, como tutor y como parte de mi comité de evaluación, además, del tiempo dedicado para la revisión de esta tesis.

A la Dra. Yliana López Castro por sus observaciones que han servido para mejorar este trabajo, así como por formar parte de mi comité de evaluación.

A la Dra. Claudia A. Contreras por su apoyo y formar parte de mi comité de evaluación asi como por el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo.

Al Dr. Rafael Herrera Bucio, por sus sugerencias, apoyo y compartirme de sus conocimientos.

A cada uno de los Doctores que fueron parte de mi formación en estos dos años, por incentivar me y compartir de sus conocimientos.

A mis compañeros de generación, Rene, Fany, Rocío, Mayra y Eva, que de alguna u otra forma me han apoyado.

Contenido

<i>Lista de Tablas</i>	<i>VII</i>
<i>Lista de Figuras</i>	<i>IX</i>
<i>Lista de Esquemas</i>	<i>X</i>
<i>Resumen</i>	<i>XI</i>
<i>Abstract</i>	<i>XII</i>
1. Introducción	1
1.1 Quinonas	3
1.2 Pirroles	6
2. Antecedentes	8
3. Justificación	16
4. Hipótesis	17
5. Objetivos	17
5.1 Objetivo general.....	17
5.2 Objetivos específicos.....	17
6. Métodos computacionales	18
6.1 Métodos de estructura electrónica.	19
6.1.1 Teoría del funcional de la densidad (DFT)	20
6.2 Búsqueda conformacional.....	21
6.3 Descriptores globales y locales de reactividad	23

6.3.1 Índices globales de reactividad.....	23
6.3.2 Funciones de Fukui.....	26
6.3.3 Funciones de Parr.....	27
6.3.4 Mapa de potencial electrostático	27
6.4 Efectos de solvatación	28
7. Resultados.....	31
7.1 Búsqueda conformacional.....	31
7.1.1 Búsqueda conformacional de pirrolilquinona (1), cloro-pirrolilquinona (2) y nitro-pirrolilquinona (3)	31
7.1.2 Búsqueda conformacional de pirrolilquinona-tiocianato (4)	33
7.1.3 Búsqueda conformacional de pirrolilquinona-tetrazol (5).....	34
7.2 Efecto del disolvente	36
7.3 Mapa de potencial electrostático molecular de las pirrolilquinonas	37
7.4 Funciones de Fukui.....	39
7.5 Índices de reactividad global.....	52
7.6 Funciones de Parr.....	55
7.7 Energía de Enlace	63
8. Conclusiones	66
9. Bibliografía	67
10. Anexos	75

Lista de Tablas

Tabla 1. Clasificación de puentes de hidrógeno de acuerdo a su energía de enlace y parámetros geométricos.....	32
Tabla 2. Energía relativa y Fracción Molar de 4	34
Tabla 3. Energía relativa y Fracción Molar de 5	36
Tabla 4. Puentes de hidrógeno N–H···O de las pirrolilquinonas.....	37
Tabla 5. Funciones de Fukui condensadas de 1	39
Tabla 6. Funciones de Fukui condensadas de 2	41
Tabla 7. Funciones de Fukui condensadas de 3	42
Tabla 8. Funciones de Fukui condensadas de 4a	43
Tabla 9. Funciones de Fukui condensadas de 5a	45
Tabla 10. Funciones de Fukui condensadas (open shell) de pirrolilquinonas.....	49
Tabla 11. Funciones de Fukui condensadas del radical semiquinona de las pirrolilquinonas.	50
Tabla 12. Índices globales de reactividad en fase gas de las pirrolilquinonas.....	52
Tabla 13. Índices globales de reactividad en CH ₃ CN de las pirrolilquinonas.....	52
Tabla 14. Índices globales de reactividad en DMSO de las pirrolilquinonas.....	53
Tabla 15. Índices globales de reactividad en fase gas del radical semiquinona.....	54
Tabla 16. Índices globales de reactividad en CH ₃ CN del radical semiquinona.....	54
Tabla 17. Índices globales de reactividad en DMSO del radical semiquinona.....	55
Tabla 18. Funciones de Parr de 1	56
Tabla 19. Funciones de Parr de 2	58
Tabla 20. Funciones de Parr de 3	59
Tabla 21. Funciones de Parr de 4a	60
Tabla 22. Funciones de Parr de 5a	62
Tabla 23. Energía de enlaces en O ₈ de radical semiquinona de las pirrolilquinonas.....	63
Tabla 24. Funciones de Fukui condensadas del estado fundamental de 1	75

Tabla 25. Funciones de Fukui condensadas del estado fundamental de 2	76
Tabla 26. Funciones de Fukui condensadas del estado fundamental de 3	77
Tabla 27. Funciones de Fukui condensadas del estado fundamental de 4a	78
Tabla 28. Funciones de Fukui condensadas del estado fundamental de 5a	79
Tabla 29. Funciones de Fukui condensadas (open shell) en fase gas y disolventes de 1	81
Tabla 30. Funciones de Fukui condensadas (open shell) en fase gas y disolventes de 2	82
Tabla 31. Funciones de Fukui condensadas (open shell) en fase gas y disolventes de 3	83
Tabla 32. Funciones de Fukui condensadas (open shell) en fase gas y disolventes de 4a . ..	84
Tabla 33. Funciones de Fukui condensadas (open shell) en fase gas y disolventes de 5a . ..	85
Tabla 34. Funciones de Fukui condensadas de radical semiquinona en fase gas y disolventes de 1	87
Tabla 35. Funciones de Fukui condensadas de radical semiquinona en fase gas y disolventes de 2	88
Tabla 36. Funciones de Fukui condensadas de radical semiquinona en fase gas y disolventes de 3	89
Tabla 37. Funciones de Fukui condensadas de radical semiquinona en fase gas y disolventes de 4a	90
Tabla 38. Funciones de Fukui condensadas de radical semiquinona en fase gas y disolventes de 5a	91

Lista de Figuras

Figura 1. <i>Proceso de óxido-reducción de la ubiquinona.....</i>	5
Figura 2. <i>Estructura de la (1-H-pirrolil-2-il)-4-oxo-perezona.....</i>	8
Figura 3. <i>Cambios colorimétricos presentados por (1-H-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona frente a sales.....</i>	9
Figura 4. <i>Interacciones π-anión de 2-dipirrolil-2,5-dimetil-p-benzoquinona.....</i>	10
Figura 5. <i>Estructuras optimizadas de 1, 2 y 3.....</i>	32
Figura 6. <i>Estructuras optimizadas de los confórmeros de 4.....</i>	33
Figura 7. <i>Estructuras optimizadas de los confórmeros de 5.....</i>	35
Figura 8. <i>Mapas de potencial electrostático de pirrolilquinonas.....</i>	38
Figura 9. <i>Funciones de Fukui $f^+(r)$ y $f^-(r)$ de 1.....</i>	40
Figura 10. <i>Funciones de Fukui $f^+(r)$ y $f^-(r)$ de 2.....</i>	41
Figura 11. <i>Funciones de Fukui $f^+(r)$ y $f^-(r)$ de 3.....</i>	43
Figura 12. <i>Funciones de Fukui $f^+(r)$ y $f^-(r)$ de 4a.....</i>	44
Figura 13. <i>Funciones de Fukui $f^+(r)$ y $f^-(r)$ de 5a.....</i>	46
Figura 14. <i>Diferencias de densidad de la $f^0(r)$ de las pirrolilquinonas en A) fase gaseosa, B) acetonitrilo y C) dimetilsulfóxido.....</i>	48
Figura 15. <i>Diferencia de densidad de la $f^+(r)$ de los radicales semiquinona de las pirrolilquinonas en A) fase gaseosa, B) acetonitrilo y C) dimetilsulfóxido.....</i>	51
Figura 16. <i>Mapa de densidad de espín atómico de 1.....</i>	57
Figura 17. <i>Mapa de densidad de espín atómico de 2.....</i>	58
Figura 18. <i>Mapa de densidad de espín atómico de 3.....</i>	60
Figura 19. <i>Mapa de densidad de espín atómico de 4a.....</i>	61
Figura 20. <i>Mapa de densidad de espín atómico de 5a.....</i>	63
Figura 21. <i>Energía de enlaces de radical pirrolilsemiquinona.....</i>	64
Figura 22. <i>Energía libre de Gibbs de radical pirrolilsemiquinona.....</i>	65

Lista de Esquemas

Esquema 1. Enlaces amida presentes en algunos fármacos.	1
Esquema 2. Mecanismo general de la reacción de amidación oxidativa de aldehídos y aminas.....	3
Esquema 3. Estructura básica de las quinonas.....	3
Esquema 4. Compuestos quinoides con actividad biológica.	4
Esquema 5. Algunos compuestos pirrólicos naturales y no naturales.....	6
Esquema 6. Estructura de meso-octametilcalix[4]pirrol.	7
Esquema 7. Derivados de pirrolilquinonas: 1 – 5.	11
Esquema 8. Mecanismo propuesto de amidación vía oxidativa de aldehídos aromáticos organocatalizada por pirrolilquinonas.	12
Esquema 9. Mecanismo propuesto por Inagawa de amidación oxidativa de aldehídos fotocatalizada por antraquinona.	13
Esquema 10. Reacciones del mecanismo de desulfuración catalítica del proceso de Takahax.....	14
Esquema 11. Reacción general de amidación organocatalizada por pirrolilquinonas.....	16

Resumen

Las reacciones de amidación son de gran importancia en la química orgánica, en los últimos años ha surgido la necesidad de mejorar las metodologías de síntesis existentes. Los derivados de pirrolilquinonas que son moléculas novedosas, de las cuáles, se han identificado como moléculas reconocedoras de iones, pero no como promotoras en las reacciones de amidación, el cual es un estudio prometedor de nuestro grupo de investigación, ya que experimentalmente la reacción de amidación catalizada por pirrolilquinonas ha sido muy limpia y con muy buenos rendimientos.

De tal forma que en este proyecto de investigación se estudiarán y calcularán las propiedades electrónicas y de reactividad de los derivados de pirrolilquinonas, empleando la Teoría de los Funcionales de la Densidad, lo cual será un aporte muy importante a esta línea de investigación, ya que nos permitirá explicar con las propiedades obtenidas computacionalmente el comportamiento de estas moléculas, así como, el rol de participación de las pirrolilquinonas en el mecanismo de reacción para la obtención de amidas.

Palabras clave: DFT, organocatalizador, enlace amida, redox, radicales libres.

Abstract

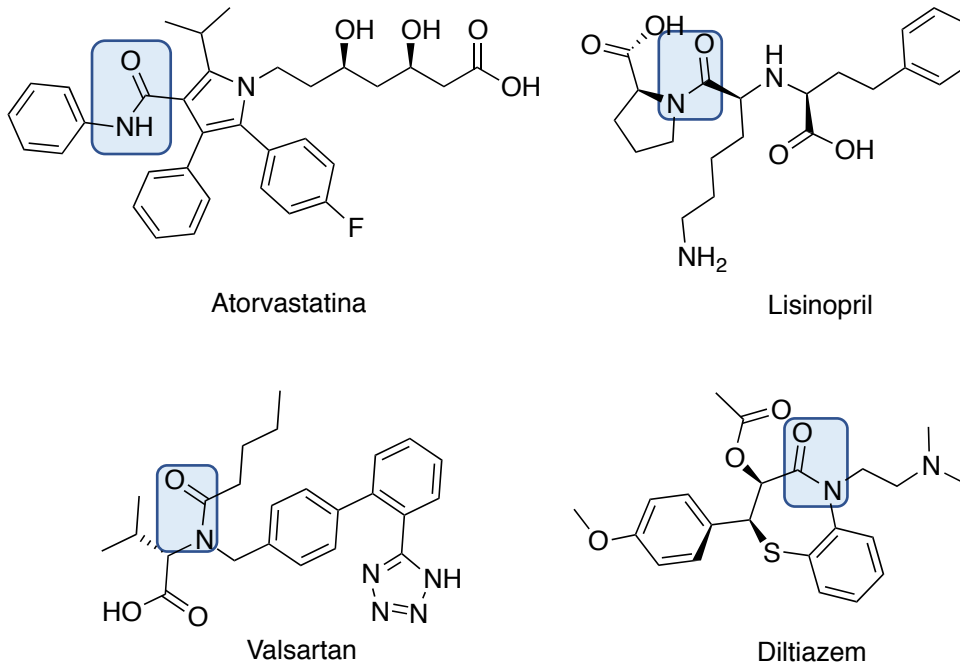
Amidation reactions are of great importance in organic chemistry, in recent years there has been a need to improve existing synthesis methodologies. Pyrrolyl quinone derivatives that are novel molecules, of which, have been identified as ion-recognizing molecules, but not as promoters in the amidation reactions, which is a promising study of our research group, since experimentally the reaction of pyrrolyl quinone catalyzed amidation has been very clean and with very good yields.

Thus, in this research project, the electronic and reactivity properties of pyrrolyl quinone derivatives will be studied and calculated, using the Density Functional Theory, which will be a very important contribution to this line of research, since It will allow us to explain with the computationally obtained properties the behavior of these molecules, as well as, the role of participation of pyrrolyl quinones in the reaction mechanism for obtaining amides.

Keywords: DFT, organocatalyst, amide bond, redox, free radicals.

1. Introducción

El grupo funcional amida es uno de los más importantes en la química orgánica ya que está presente en una amplia gama de moléculas útiles, por ejemplo, compuestos industriales (agroquímicos, polímeros), compuestos naturales con actividad biológica (hormonas peptídicas, enzimas), en la industria farmacéutica tienen gran importancia porque aproximadamente un 25 % de los productos farmacéuticos actuales presentan enlaces amida.^{1, 2} Por ejemplo, la Atorvastatina que bloquea la formación de colesterol, presenta un enlace amida, a igual que Lisinopril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, el Valsartan bloqueador de receptores de angiotensina II y Diltiazem bloqueador de los canales de calcio, utilizado en el tratamiento de la angina y la hipertensión. En el esquema 1 se resalta en recuadros azules la presencia del enlace amida en estos fármacos.

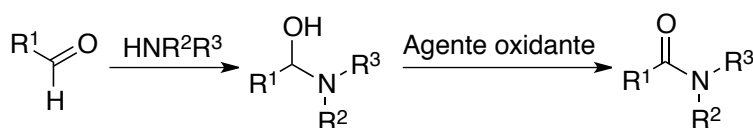


Esquema 1. Enlaces amida presentes en algunos fármacos.

A pesar de esto, los procedimientos para la síntesis de amidas no son del todo eficaces, las amidas generalmente se sintetizan mediante reacciones de ácidos carboxílicos con aminas y reacciones de transamidación,³ reacciones catalizadas por metales,⁴ y algunas otras metodologías.⁵ Sin embargo, las reacciones de formación de amidas presentan limitantes, por ejemplo: los derivados del ácido carboxílico activado son generalmente inestables, en algunas reacciones se producen cantidades considerables de residuos químicos potencialmente tóxicos, algunos procedimientos son tediosos dificultándose en la purificación de las amidas resultantes y además los insumos pueden ser muy caros, por lo que, buscar otras estrategias para la síntesis de amidas ha cobrado mayor importancia⁶.

En este contexto, la *American Chemical Society (ACS)*, *Green Chemistry Institute (GCI)* y varias corporaciones farmacéuticas líderes mundiales, en el año 2005 formaron el *ACS GCI Pharmaceutical Roundtable* para alentar la integración de la química y la ingeniería verde a la industria farmacéutica para el descubrimiento, desarrollo y producción de fármacos. En esta mesa redonda, se propuso en base a la revisión de las reacciones más frecuentemente utilizadas en la síntesis de productos farmacéuticos, una lista de las áreas de investigación en donde se necesitan mejorar los procedimientos de síntesis, la mesa redonda eligió a la reacciones de formación de amidas como una de las áreas de investigación de mayor prioridad, la lista se dio a conocer por primera vez en la 10^a Conferencia anual de química e ingeniería verde en Junio de 2006 en Washington.⁷

Una de las estrategias de síntesis que ha sido interesante para su estudio en los últimos años es la transformación oxidativa de aldehídos a amidas, empleando diferentes enfoques, por ejemplo, reacciones libres de solventes,⁸ empleando ácidos de Lewis como catalizadores,⁹ utilizando peróxido de hidrógeno acuoso,¹⁰ entre otros^{11, 12}. En el esquema 2 se representa el mecanismo general de una amidación oxidativa de aldehídos y aminas.

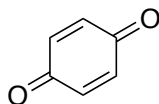


Esquema 2. Mecanismo general de la reacción de amidación oxidativa de aldehídos y aminas.

En este proyecto de investigación realizaremos el análisis de reactividad de moléculas novedosas como las pirrolilquinonas empleando la Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT, por sus siglas en inglés). Estos compuestos son de nuestro interés debido a que se han empleado en el grupo de trabajo como organocatalizadores en reacciones de amidación en donde se propone que el mecanismo de reacción procede por vía oxidativa, lo que resulta una estrategia interesante.¹³ En las siguientes secciones describiremos las moléculas base que constituyen a los compuestos en estudio.

1.1 Quinonas

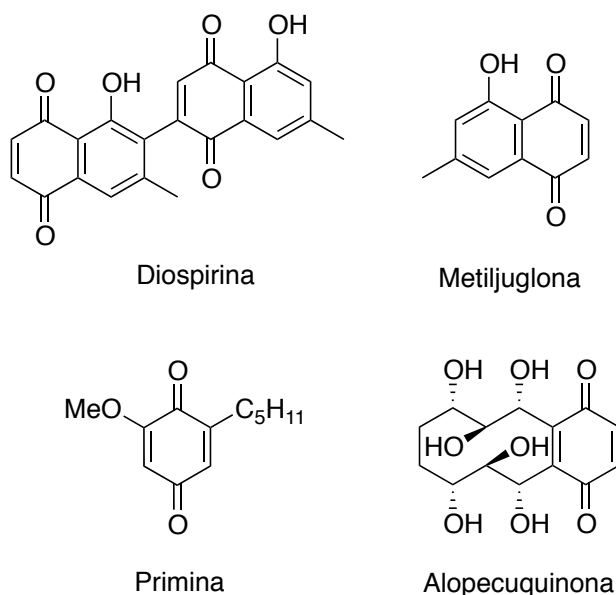
Las quinonas son un grupo de compuestos orgánicos que se encuentran distribuidos ampliamente en muchos de los seres vivos como: bacterias, plantas, artrópodos, hongos, entre otros, se encuentran de manera natural¹⁴ o se pueden sintetizar.¹⁵ Se clasifican en: benzoquinonas, naftoquinonas, antraquinonas y fenantraquinonas, la 1,4-benzoquinona o *p*-benzoquinona es la estructura básica de estos compuestos quinoides, la cual se representa en el esquema 3.



Esquema 3. Estructura básica de las quinonas.

Las quinonas poseen características químicas muy interesantes y han llamado la atención de los seres humanos desde hace muchos años, debido primeramente a sus colores brillantes las cuales en principio pueden ser utilizadas como tintes. Además, se ha encontrado que una gran cantidad de derivados de la *p*-benzoquinona tienen aplicaciones

farmacológicas como antibióticos, antivirales, antineoplásicos, anticoagulantes, antiprotozoarios, etc,¹⁶⁻¹⁸ algunos ejemplos son la Diospirina y Metiljuglona que tienen propiedades antibióticas, la Primina que posee propiedades antineoplásicas y la Alopecuquinona con propiedades antiprotozoarias (Esquema 4). Por lo cual ha generado interés entre los científicos para explorar su uso como productos farmacéuticos.^{19, 20}



Esquema 4. Compuestos quinoides con actividad biológica.

Una propiedad de gran interés y una de las más importantes es su probada capacidad óxido-reductora que ha sido descrita por métodos experimentales²¹⁻²³ mediante métodos electroquímicos como la polarografía, la voltamperometría cíclica, voltamperometría de onda cuadrada, etc. y por cálculos teóricos empleando la teoría de los funcionales de la densidad.^{24, 25} Por ejemplo, la ubiquinona (Figura 1) la cual se encuentra en la mayoría de las células eucariotas principalmente en las mitocondrias, posee esta capacidad óxido-reductora desempeñando un rol fundamental en un proceso biológico muy importante, como es la cadena de transportes de electrones.²⁶

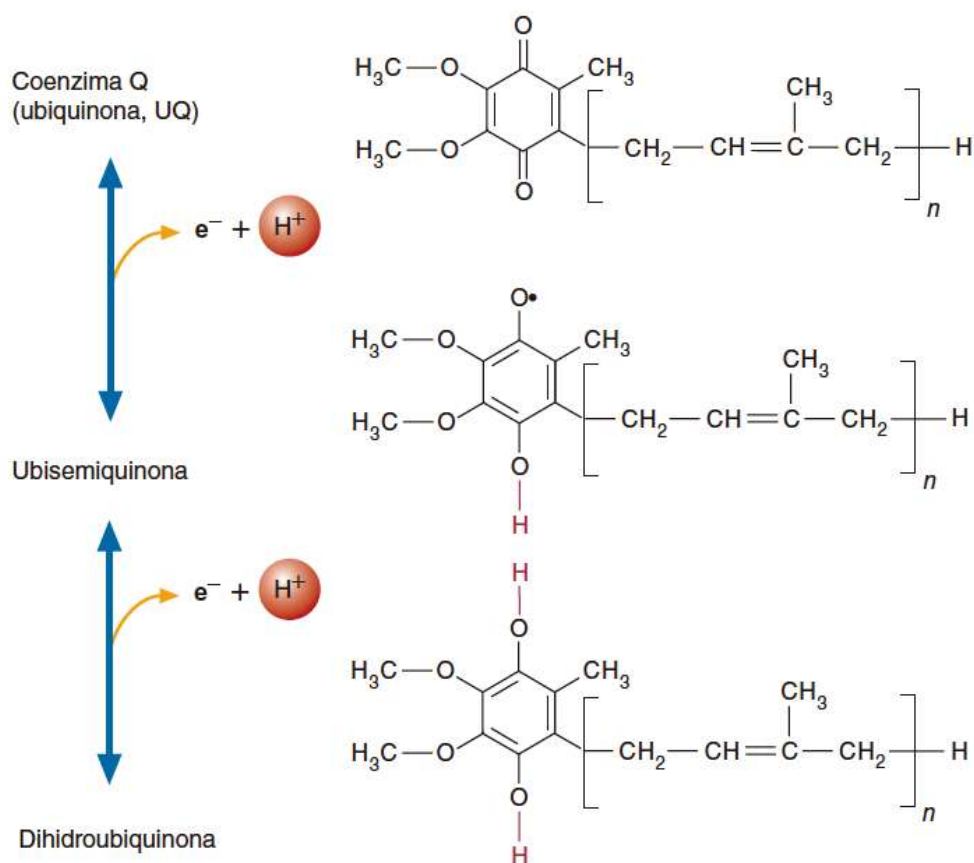


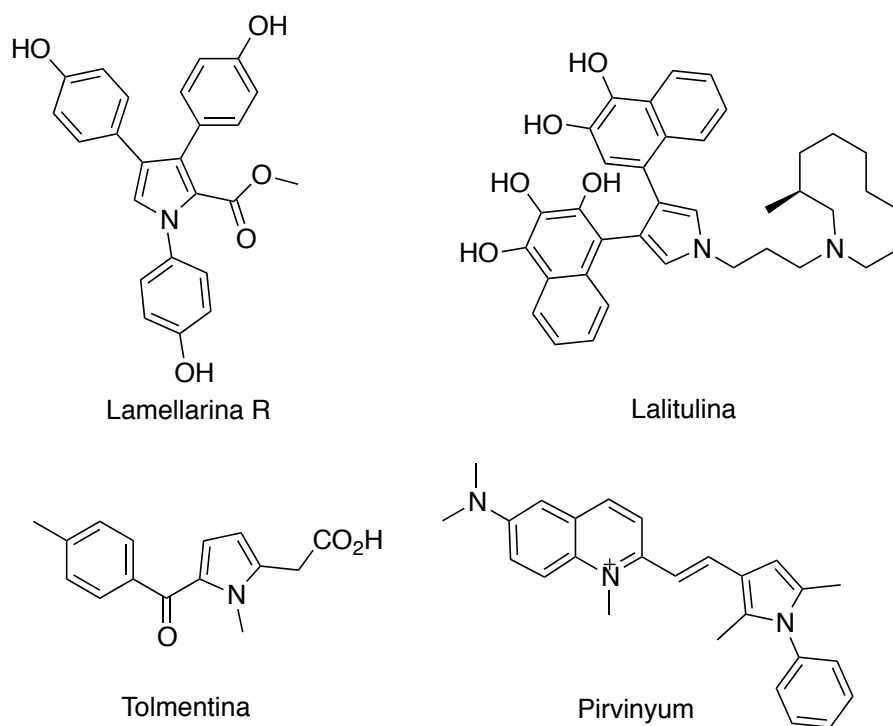
Figura 1. Proceso de óxido-reducción de la ubiquinona.²⁷

La capacidad de los compuestos de quinona para participar en el ciclo de óxido-reducción depende principalmente de la estabilidad del radical semiquinona (SQ^\bullet) en relación con las formas de quinona (Q) e hidroquinona (QH_2), es decir, cuán fácil es formar SQ^\bullet a través de una reducción electrónica de Q o la oxidación electrónica de QH_2 .^{28, 29}

Otras características que han sido estudiadas también por métodos experimentales y teóricos de algunas quinonas es su posible capacidad reconocedora de iones³⁰⁻³² basadas en interacciones no covalentes, las cuales adquieren gran importancia para la química supramolecular ya que una de sus aplicaciones inmediatas podría ser como sensores de iones.

1.2 Pirroles

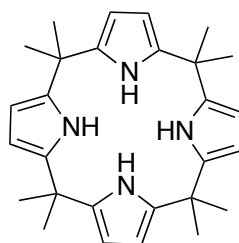
El pirrol es uno de los heterociclos simples más importantes en la química ya que se encuentran distribuidos tanto en compuestos naturales (bacterias, organismos marinos, plantas, etc.) y no naturales, con propiedades importantes como antibióticos, antitumorales, inmunosupresores, herbicidas, etc.³³ Por ejemplo, la Lamellarinas, que son aisladas de invertebrados marinos, presentan actividad antitumoral y anti-VIH o la Halitulina un compuesto citotóxico de origen natural, en cuanto a los pirroles no naturales podemos mencionar a la Tolmentina compuesto antiinflamatorio no esteroideo o el Pirvinium un compuesto con actividad antihelmíntica (Esquema 5).



Esquema 5. Algunos compuestos pirrólicos naturales y no naturales.

Los pirroles naturales más conocidos son el grupo hemo y la clorofila que contienen cuatro anillos de pirrol unidos por puentes metino. Además, los pirroles son un grupo de compuestos heterocíclicos de gran interés por su capacidad reconocedora de aniones, ya que es un eficaz donador de puentes de hidrógeno, se han descrito diversos reconocedores de aniones en la literatura, entre ellos los calix[4]pirroles que tienen estas características

que los hacen muy interesantes,³⁴ en el esquema 6 se observa la estructura del *meso*-octametilcalix[4]pirrol, a dichos compuestos se les han realizado modificaciones, en búsqueda de mejorar las afinidades de reconocimiento.^{35, 36} Se ha demostrado que grupos electroattractores unidos al pirrol pueden incrementar la afinidad.³⁷



Esquema 6. Estructura de *meso*-octametilcalix[4]pirrol.

2. Antecedentes

En nuestro grupo de trabajo se han realizado métodos de síntesis que permitan incorporar tanto las quinonas como pirroles en una misma estructura química, en búsqueda de la sinergia entre ambos grupos de compuestos orgánicos se está trabajando en una línea de investigación en donde *p*-benzoquinonas se encuentran unidas a pirroles. Por citar algunos casos, se han realizado modificaciones estructurales de la perezona (una quinona sesquiterpenica de origen natural obtenida de raíces de una planta del género *Perezia*), obteniéndose la (1-H-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona un derivado novedoso que tiene la capacidad de reconocer aniones por parte del pirrol como buen donador de puentes de hidrógeno y de cationes mediante interacciones de ácido de Lewis, por parte del carbonilo de la *p*-benzoquinona y de la cadena lateral, por esta razón decimos que funciona como un reconocedor ditópico que podría asociarse con pares de iones,³⁸ en la figura 2 se ejemplifica la estructura de la (1-H-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona y se señala en amarillo la región de reconocimiento de aniones, en rojo la región de reconocimiento de cationes y en azul la porción transductora de señales.

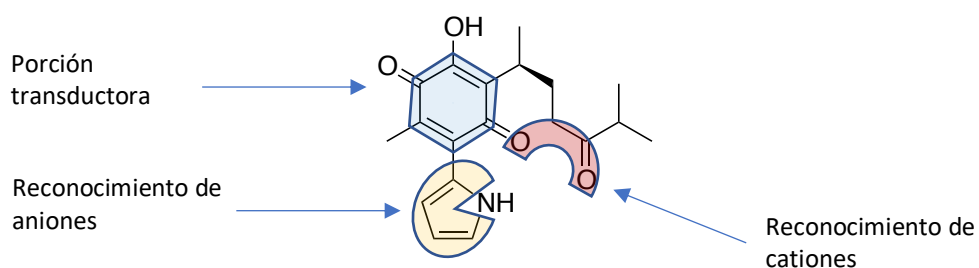


Figura 2. Estructura de la (1-H-pirrolil-2-il)-4-oxo-perezona.

Cabe destacar que según los resultados obtenidos este compuesto fue selectivo para el anión fluoruro. La porción transductora de señales de este compuesto, el anillo de la quinona, presentó un comportamiento colorimétrico ante la presencia de diferentes sales inorgánicas, que pueden apreciarse a simple vista lo que permitió catalogarlo como un

sensor colorimétrico. En la figura 3 podemos observar las diferentes coloraciones que presentó la pirrolilperezona frente a sales, por ejemplo, de púrpura a verde con $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$, gris verde con KMnO_4 , gris con NaNO_2 , café con CuSO_4 , etc.

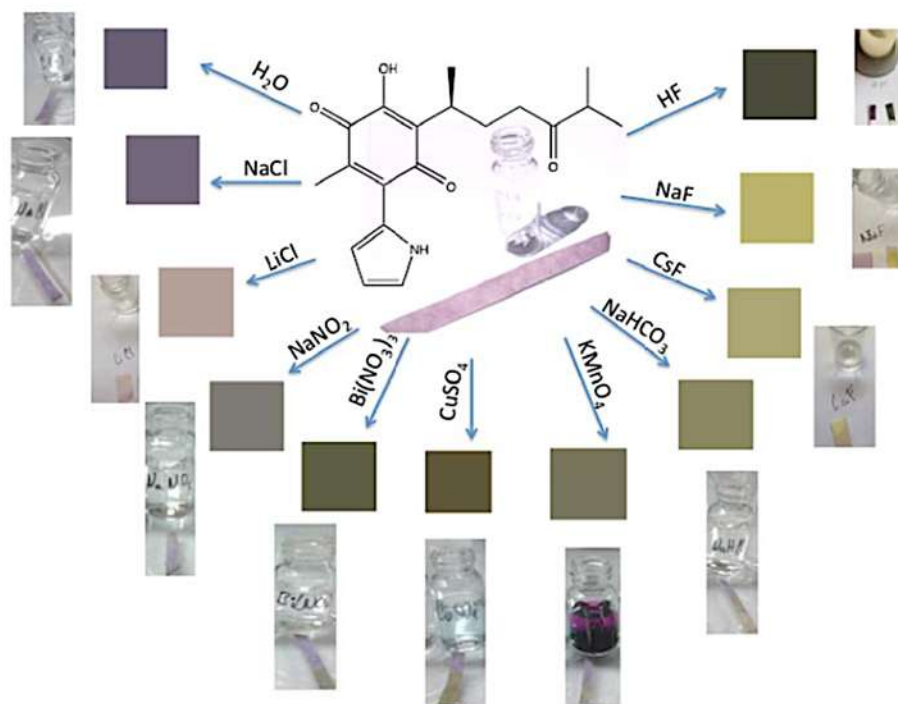


Figura 3. Cambios colorimétricos presentados por (1-H-pirrol-2-il)-4-oxo-perezona frente a sales.³⁸

Debido a los resultados promisorios antes mencionados, se sintetizaron nuevos compuestos derivados del pirrol como las pirrolilquinonas, uno de estos derivados fue el compuesto 2-dipirrolil-2,5-dimetil-*p*-benzoquinona con la finalidad de probar su eficiencia como reconocedores de iones, particularmente, en interacciones de tipo π -anión basándose en dos regiones de reconocimiento, por un lado un grupo dipirrolilo y la segunda región una *p*-benzoquinona deficiente de electrones, los resultados mostraron que la primera interacción que se formó fue en el grupo quinona y la segunda en los grupos NH, lo que indica que la afinidad de la quinona por aniones, en este caso para iones fluoruro fue mayor que la afinidad correspondiente de los grupos NH. Con lo que se ha demostrado que estos compuestos presentan la capacidad reconocedora de aniones mediante interacciones π -anión,³⁹ en la figura 4 se puede observar la propuesta de estas interacciones.

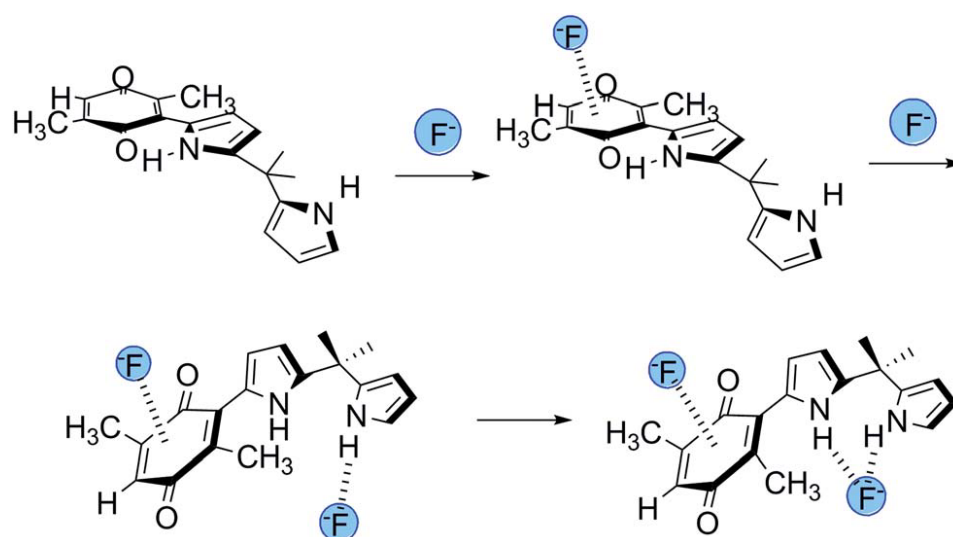
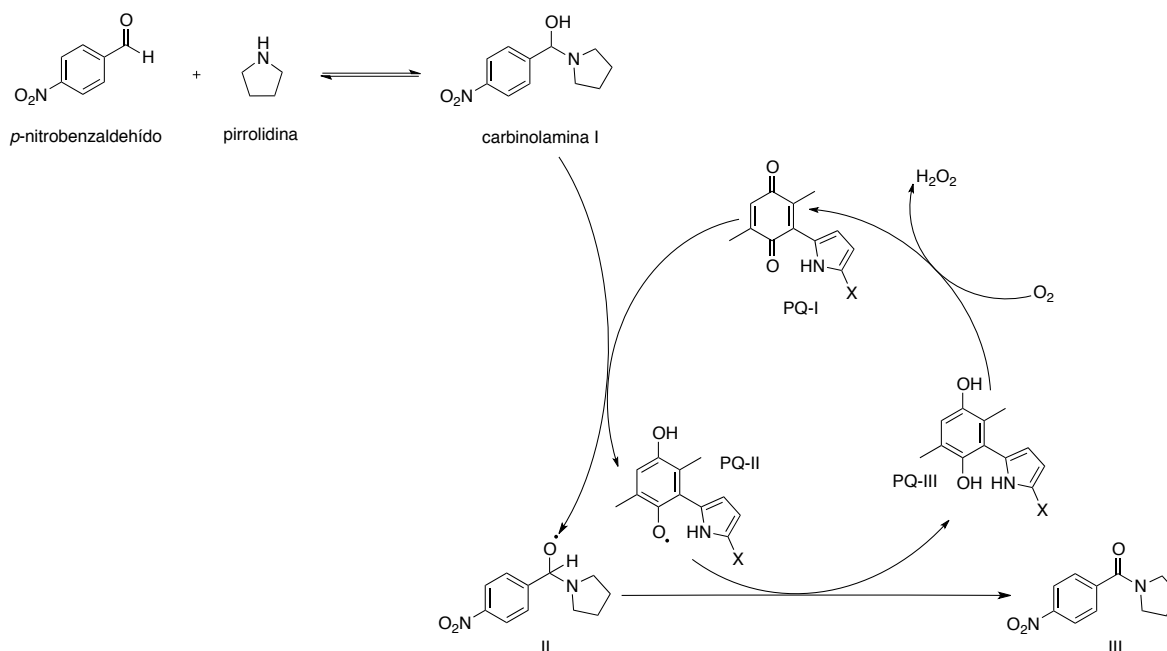


Figura 4. Interacciones π -anión de 2-dipirrolil-2,5-dimetil-p-benzoquinona.³⁹

Se han diseñado también pirrolilquinonas para su interacción supramolecular con ADN, por medio de una intercalación atípica basada en sistemas π conjugados, las cuales podrían ser candidatas en tratamientos contra el cáncer.

Actualmente en nuestro grupo de investigación, se trabaja con algunos de los derivados de pirrolilquinonas en reacciones de amidación a partir de aldehídos aromáticos y aminas,¹³ se ha visto que poseen la capacidad de actuar como un organocatalizador, ya que, en las reacciones probadas en presencia de estas, los rendimientos en la obtención de amidas aumentaron, se evalúa también como se ve afectado el rendimiento considerando el efecto del disolvente, para este tipo de reacciones, los disolventes utilizados son acetonitrilo y dimetilsulfóxido que se consideran estabilizadores de radicales y los cuales favorecen a la formación de radicales libres de las pirrolilquinonas y por lo tanto el curso de la reacción de amidación oxidativa.

En el esquema 7 podemos observar las estructuras de las pirrolilquinonas utilizadas en estas reacciones; la pirrolilquinona (**1**), cloro-pirrolilquinona (**2**), nitro-pirrolilquinona (**3**), pirrolilquinona-tiocianato (**4**) y pirrolilquinona-tetrazol (**5**).



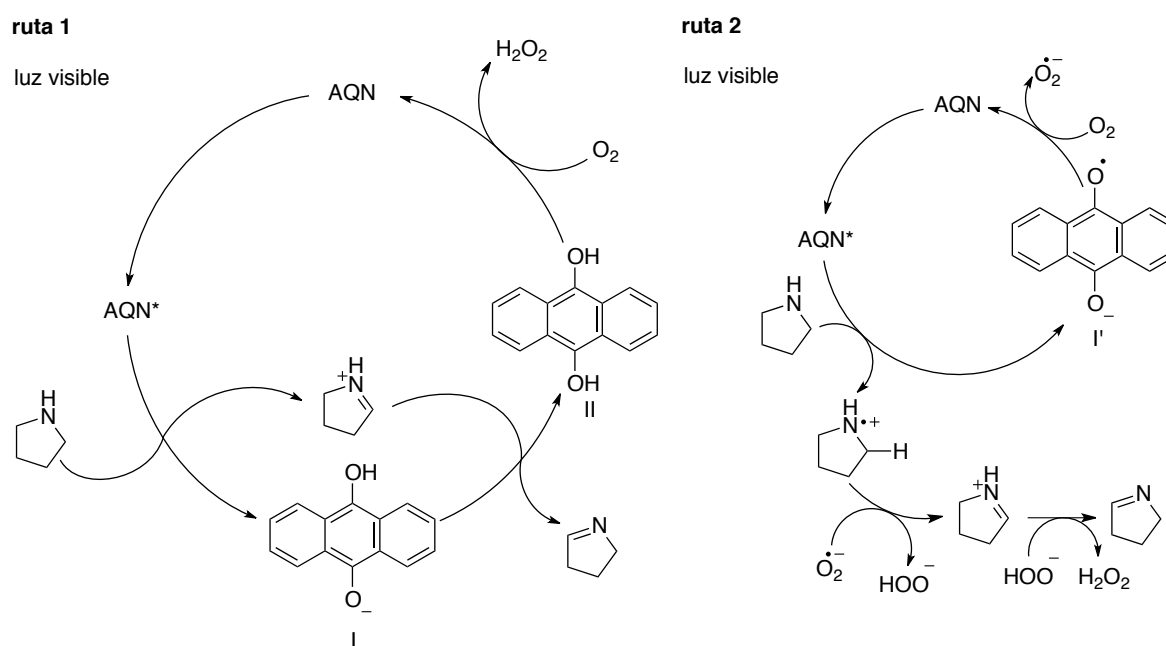
Esquema 8. Mecanismo propuesto de amidación vía oxidativa de aldehídos aromáticos organocatalizada por pirroliquinonas.

Por otra parte, existen reportes de propuestas mecanísticas distintas. Por ejemplo, Inagawa y colaboradores, describen un enfoque desarrollado para la amidación oxidativa directa de aldehídos con aminas.⁴⁰ Esta metodología se basa en el uso de un fotocatalizador orgánico (antraquinona), oxígeno molecular (O_2), que actúa como el único oxidante, y la luz visible irradiada por una lámpara fluorescente. En el cual plantean la hipótesis de que la capacidad de los derivados de antraquinona para generar peróxido de hidrógeno (H_2O_2) es el paso clave que permite que estas especies actúen como fotocatalizadores (que responden a la luz visible) del proceso, por lo que los aldehídos reaccionan con aminas para producir amidas, en el esquema 9 podemos observar el mecanismo propuesto por Inagawa.

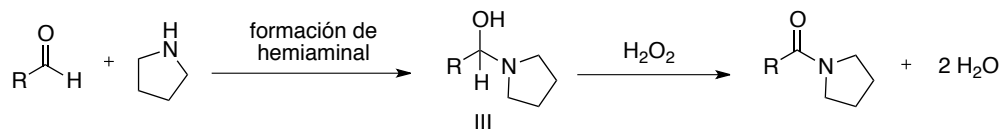
En dicho mecanismo plantean que el H_2O_2 puede generarse a partir de dos rutas, en ambas rutas la antraquinona (AQN) se convierte inicialmente en antraquinona excitada (AQN^*) mediante la irradiación de luz visible. En la ruta 1, en un proceso de transferencia de un electrón mediado por AQN^* , un átomo de hidrógeno es extraído de la pirrolidina, formándose el catión iminio y el intermediario I, posteriormente ocurre una abstracción de un átomo de hidrógeno del catión iminio por el intermediario I, generándose el

intermediario II y la imina. Posteriormente, el O_2 conduce a la oxidación del intermediario II, formando H_2O_2 y regenerando al fotocatalizador AQN. En la ruta 2 se observa que AQN^* transfiere un electrón a la pirrolidina, formándose el catión radical amina y el intermediario I' que activa al O_2 por la transferencia de un electrón al radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), el H_2O_2 se genera de la reacción entre el catión radical amina y $O_2^{\cdot-}$, a través de la extracción y deprotonación del átomo de hidrógeno. Finalmente la amida es formada por la oxidación del hemiaminal III por el H_2O_2 , generado *in situ*.

Proceso de generación de peróxido de hidrógeno



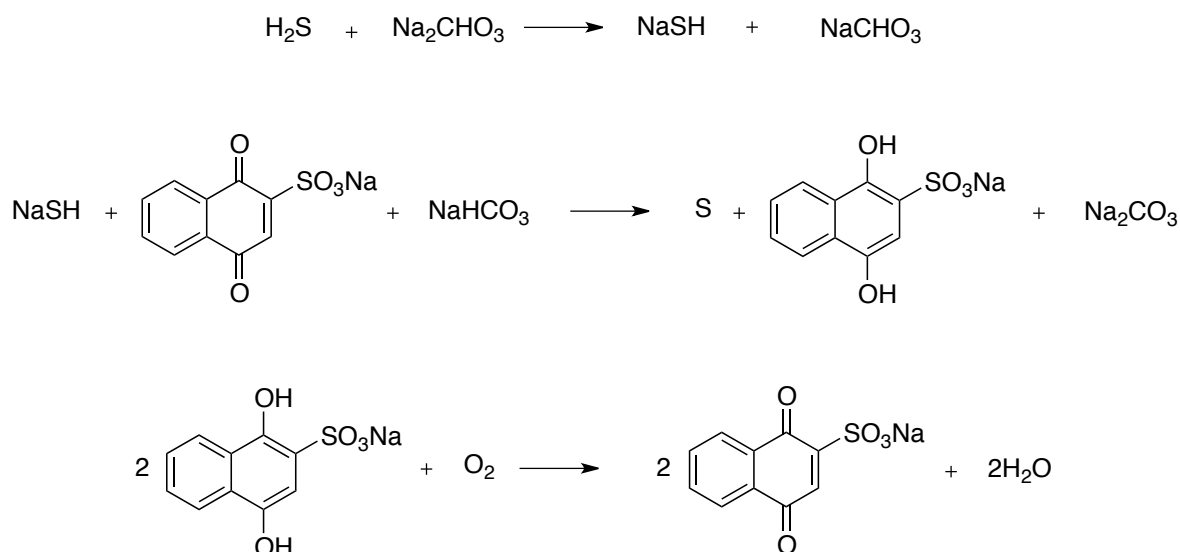
Proceso de amidación



Esquema 9. Mecanismo propuesto por Inagawa de amidación oxidativa de aldehídos fotocatalizada por antraquinona.

Hasta donde sabemos no se encuentran reportes de las pirrolilquinonas empleadas como organocatalizadores, particularmente abordando un enfoque teórico. Sin embargo,

se han realizado algunos reportes de cálculos basados en la DFT de compuestos quinoides empleados como catalizadores, como el de Tarumi y colaboradores, en el cual describen los mecanismos de reacción del proceso de desulfuración industrial (proceso de Takahax).⁴¹ En este proceso, el H₂S se oxida a azufre elemental (S) con ácido 1,4-naftoquinona-2-sulfónico (NQS), que actúa como catalizador, que a su vez se reduce a 1,4-dihidroxi-naftaleno-2-sulfonato de sodio (NQSH₂). El NQSH₂ se oxida posteriormente por el O₂ burbujeado en el proceso, lo que lleva a la regeneración de NQS. En el esquema 10 podemos observar de manera general el mecanismo de óxido-reducción propuesto que se lleva a cabo en el proceso de Takahax.



Esquema 10. Reacciones del mecanismo de desulfuración catalítica del proceso de Takahax.

Para la realización de los cálculos basados en la DFT de esta propuesta, utilizaron el paquete computacional Gaussian 09 y todas las geometrías moleculares fueron optimizadas a un nivel de teoría B3LYP/6-31+G(d,p) combinado con un modelo de solvatación continuo basado en la densidad (SMD). Para el análisis del mecanismo de reacción se utilizó también el modelo de clúster continuo en el que se incorporan moléculas explícitas de agua en el

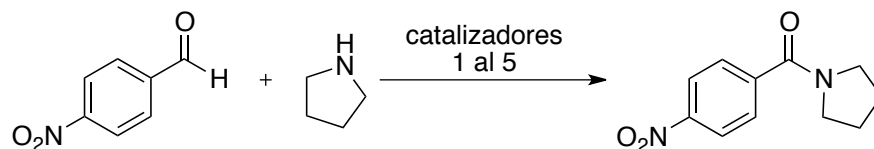
marco del método SMD ya que estas pueden formar puentes de hidrógeno con los solutos y afectar significativamente su reactividad, en este caso las especies iónicas como el SH⁻.

Además, se realizaron también cálculos de estados de transición (TS) y se optimizaron. Todas las estructuras optimizadas se llevaron a cálculos de frecuencias, en donde únicamente las estructuras de TS presentaron una sola frecuencia imaginaria. Sobre la base de las geometrías optimizadas, se realizaron cálculos de energía de un solo punto con el nivel de teoría B3LYP/aug-cc-pVTZ con el modelo de solvatación SMD. Los valores de energía se corrigieron con las energías vibracionales de punto cero. Las energías de reacción ΔE y energías de activación ΔE^\ddagger se calcularon restando la suma de las energías de los reactivos de la suma de las energías de los productos y la energía de TS, respectivamente. Las cargas eléctricas de cada átomo se evaluaron mediante las cargas del potencial electrostático utilizando un método basado en la red (CHELPG).

Gracias a la realización de estos cálculos, pudieron determinar que el paso determinante de la velocidad es el paso inicial en cada proceso, que corresponde a una transferencia neta de átomos de hidrógeno. Estos resultados sugieren un requisito importante de los catalizadores de desulfuración, el cual es la relación entre la actividad oxidativa y la eficiencia de regeneración.

3. Justificación

En la industria farmacéutica, una de las áreas de mayor interés para abrir nuevas líneas de investigación es mejorar los procesos de síntesis en el desarrollo de medicamentos. Particularmente, las reacciones de formación de enlaces amida es una de las más importantes en ese ámbito, en nuestro grupo de trabajo ya se han explorado algunas aplicaciones que tienen los derivados de pirrolilquinonas que se han sintetizado, de tal manera que, en este proyecto se propone el estudio químico computacional de las propiedades electrónicas y de reactividad, de las pirrolilquinonas, lo cual ampliará la perspectiva y el conocimiento de esta importante familia de compuestos para tratar de explicar y entender su reactividad, en un área de investigación de interés: su uso como organocatalizadores en reacciones de amidación por vía oxidativa de aldehídos aromáticos ya que se ha demostrado experimentalmente en nuestro grupo de investigación, que favorecen la reacción obteniéndose buenos rendimientos con algunos derivados de estas moléculas. En el esquema 11 se ejemplifica la reacción general de amidación vía oxidativa que se evaluará en este proyecto.



Esquema 11. Reacción general de amidación organocatalizada por pirrolilquinonas.

4. Hipótesis

Mediante el uso de herramientas químico-computacionales es posible obtener las propiedades electrónicas, así como estudiar la reactividad de compuestos de gran importancia en la química sintética como lo son las pirrolilquinonas que, mediante un análisis sistemático de sus propiedades calculadas, se lograría elucidar y entender su participación como posibles organocatalizadores en el mecanismo de las reacciones de amidación por vía oxidativa.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Estudiar mediante cálculos de estructura electrónica, las propiedades electrónicas y la reactividad de derivados de pirrolilquinonas y evaluar la función que desempeñan éstas moléculas en las reacciones de amidación oxidativa de aldehídos aromáticos.

5.2 Objetivos específicos

- a) Construir los modelos moleculares tridimensionales de las pirrolilquinonas **1**, **2**, **3**, **4** y **5** (ver **Esquema 7**) y realizar una búsqueda conformacional exhaustiva para obtener los confórmeros de menor energía en su superficie de energía potencial.
- b) Determinar la reactividad de **1**, **2**, **3**, **4** y **5** mediante descriptores globales y locales de reactividad y el mapa de potencial electrostático.
- c) Evaluar la capacidad oxidativa de los derivados de pirrolilquinonas **1**, **2**, **3**, **4** y **5** en la reacción de amidación oxidativa del 4-nitrobenzaldehído con pirrolidina para elucidar su probable mecanismo de reacción.

6. Métodos computacionales

La teoría de estructura electrónica está basada en las leyes fundamentales de la mecánica cuántica aplicada sobre átomos y moléculas para predecir sus energías y sus propiedades. Para esto se han propuesto una serie de métodos de aproximación que resuelven las ecuaciones matemáticas que están involucradas. En la actualidad, el desarrollo continuo de nuevos algoritmos matemáticos, el mejoramiento de los métodos computacionales basados en aproximaciones de la solución de ecuaciones de la mecánica cuántica y del incremento constante de la capacidad de procesamiento de los equipos de cómputo, permiten estudiar las propiedades de las moléculas y simular su comportamiento antes de ser sintetizadas. Particularmente, los métodos de estructura electrónica ayudan a predecir estructuras moleculares, obtener un gran número de propiedades fisicoquímicas como, momentos dipolares, cuadrupolares, electrofilicidad, nucleofilicidad, etc., e incluso es posible analizar y predecir la factibilidad de una reacción química y la descripción cuantitativa en sus diferentes etapas de reacción con una gran aproximación a los datos experimentales.⁴²

El empleo de herramientas químico computacionales en muchas áreas de la química ha permitido la corroboración y la explicación de resultados experimentales desde el punto de vista químico teórico. Por esto la química computacional adquiere gran importancia ya que nos permite, entre otras cosas, modelar a diferentes niveles teóricos, sistemas moleculares con un número de átomos reducido o sistemas moleculares con cientos de átomos, es importante destacar que el costo computacional se incrementa conforme aumenta el tamaño de nuestro sistema y aumenta el nivel de teoría, sin embargo, permite simular condiciones que resultan ser costosas o riesgosas para ser llevadas a cabo experimentalmente. En esta sección, se describirán los métodos computacionales que fueron empleados para el desarrollo de este proyecto de investigación.

6.1 Métodos de estructura electrónica.

Los métodos de estructura electrónica se basan en algoritmos que permiten aproximar la ecuación de *Schrödinger*, la cual es la base de la mecánica cuántica.⁴³ La ecuación de Schrödinger describe cómo un sistema mecánico cuántico cambia con el tiempo. Sin embargo, para los sistemas moleculares, el tiempo no es variable, y la ecuación de Schrödinger se puede simplificar matemáticamente para obtener la forma independiente del tiempo que es una función de solo las coordenadas de los núcleos y los electrones:

$$\hat{H}\Psi(\vec{r}) = E\Psi(\vec{r}) \quad (6.1)$$

El operador \hat{H} es conocido como el *Hamiltoniano*, su observable correspondiente es la energía total del sistema E y Ψ es la función de onda. El operador Hamiltoniano para la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo es:

$$\hat{H} = -\sum_i^{\text{electrones}} \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 - \sum_A^{\text{núcleo}} \frac{\hbar^2}{2m_A} \nabla_A^2 - \sum_i^{\text{electrones}} \sum_A^{\text{núcleo}} \frac{e^2 Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i>j}^{\text{electrones}} \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_{A>B}^{\text{núcleo}} \frac{e^2 Z_A Z_B}{r_{AB}} \quad (6.2)$$

Donde:

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \quad (6.3)$$

r_{ln} representa la distancia entre l y n . Convencionalmente i es el subíndice para los electrones y A es el subíndice para los núcleos. m_e y m_A son las masas del electrón y del núcleo, respectivamente, y \hbar es la constante de Planck dividida por 2π .

Los primeros dos términos en el Hamiltoniano representan la energía cinética de los electrones y núcleos respectivamente. Los términos restantes involucran la energía potencial, debido a la atracción de los electrones por los núcleos, las repulsiones electrón-electrón y las repulsiones núcleo-núcleo (términos tres, cuatro y cinco, respectivamente). La solución de la ecuación nos proporciona la función de onda Ψ , la cual nos describe el comportamiento de los electrones en los átomos y en las moléculas.

Ya que los núcleos son mucho más pesados y se mueven mucho más lentamente que los electrones, se pueden “congelar” las posiciones nucleares y resolver la ecuación para una energía y una función de onda de un sistema molecular que involucra únicamente

las coordenadas de los electrones. Cuando se hace esto, se realiza la aproximación de Born-Oppenheimer en donde:

- El segundo término en el Hamiltoniano (que involucra únicamente al núcleo) puede ser ignorado.
- El término final en el Hamiltoniano es trivial para evaluar, ya que únicamente necesitamos saber las cargas en el núcleo y sus distancias entre uno y otro.
- Los términos restantes (uno, tres y cuatro), permanecen en el eigenvalor problema, y la energía que resulta de la resolución, puede ser adicionada a la energía de la repulsión nuclear (E_{NRE}) para dar una energía total, E_{total} , para el sistema molecular.

La ecuación independiente del tiempo Born-Oppenheimer de la ecuación de Schrödinger se expresa de la siguiente manera:

$$\hat{H}_{BO}\Psi(\vec{r}_e) = \left(\sum_i^{electrones} \frac{-\nabla_i^2}{2} + \sum_i^{electrones} \sum_A^{núcleo} \frac{-Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i>j}^{electrones} \frac{1}{r_{ij}} \right) \Psi(\vec{r}_e) = E_{BO} \Psi(\vec{r}_e) \quad (6.4)$$

Se resuelve para E_{BO} y se adiciona esta cantidad a la energía de repulsión nuclear para obtener la energía electrónica total: $E_{total} = E_{BO} + E_{NRE}$. La E_{total} , es la energía debido a movimiento de los electrones entre la molécula y la energía electrostática de todas las partículas componentes, incluidos los núcleos fijos. Moléculas reales poseen energía adicional: energía vibracional a 0 K y energía térmica debido a las traslaciones, rotaciones y vibraciones a temperaturas por encima del cero absoluto.

6.1.1 Teoría del funcional de la densidad (DFT)

Los métodos de correlación electrónica pueden conducir a cálculos de energías de gran precisión. Sin embargo, esta precisión viene con un costo computacional significativo, limitando la aplicación de estos métodos a moléculas relativamente pequeñas. Un método que presenta un enfoque de correlación electrónica es la teoría de los funcionales de la densidad la cual fue propuesta por Hohenberg y Kohn en 1964.^{44, 45} La DFT se fundamenta en que la energía y las propiedades asociadas a cualquier sistema que contenga electrones

se pueden calcular a partir de la densidad electrónica total, $\rho(\vec{r})$. Usando un orbital conjunto de bases, esta cantidad puede ser fácilmente obtenida como:

$$\rho(\vec{r}_g) = \sum_i^{\text{ocupado}} \phi_i^2(\vec{r}_g) \quad (6.5)$$

Aquí el vector de posición, \vec{r}_g , representa todas las coordenadas espaciales para el sistema como se define en una cuadrícula g , la probabilidad de observar un electrón en el volumen del elemento en \vec{r}_g , es $\rho(\vec{r}_g)$.

El objetivo de los métodos DFT es diseñar funciones que conecten la energía con la densidad electrónica en vez de la función onda. La ecuación generalizada para la DFT es:

$$E_{DFT}[\rho(\vec{r})] = T[\rho(\vec{r})] + V_{NE} + J[\rho(\vec{r})] + E_{XC}[\rho(\vec{r})] \quad (6.6)$$

En donde T es el funcional de la energía cinética, V_{NE} es el funcional de la atracción nuclear, J es la parte de Coulomb del funcional de la repulsión electrón-electrón y E_{XC} representa el funcional de la correlación de intercambio el cual modela las partes de las interacciones electrón-electrón que son ignoradas por la teoría de Hartree-Fock.

6.2 Búsqueda conformacional

Los métodos de búsqueda conformacional se utilizan para explorar la superficie de energía potencial molecular (PES) y poder encontrar estructuras de baja energía en dicha superficie, lo que nos da información sobre la flexibilidad molecular y el comportamiento conformacional de las moléculas que son importantes para entender fenómenos a nivel molecular.⁴⁶

El método de Monte Carlo fue propuesto en 1953 por Metropolis y colaboradores.⁴⁷ Este método genera configuraciones del sistema aleatoriamente y utiliza un conjunto de criterios especiales para decidir si se acepta o no se acepta una nueva configuración. Estos criterios son tales que aseguran que la probabilidad de obtener una configuración dada es igual a su factor de Boltzmann:

$$e^{\frac{-V(\vec{r}^N)}{kT}} \quad (6.7)$$

Donde $V(\vec{r}^N)$, se calcula mediante la función de energía potencial. De este modo los estados de baja energía se generan con probabilidad superior que las configuraciones de alta energía.

En una simulación de Monte Carlo cada nueva configuración del sistema se puede generar moviendo aleatoriamente un átomo o molécula; aunque en algunos casos puede conseguirse la nueva configuración mediante el movimiento de varios átomos o moléculas o por la rotación de una parte de la molécula entorno a un enlace. Si la energía de la nueva configuración es más alta que la energía de su predecesora entonces el factor de Boltzmann de la diferencia de energía se calcula por medio de la expresión:

$$F = e^{-\left[\frac{V_{nueva}(\vec{r}^N) - V_{previa}(\vec{r}^N)}{kT}\right]} \quad (6.8)$$

Asimismo, se genera un número aleatorio entre 0 y 1, N_{aleat} , y se compara su valor con F. Hay dos posibilidades:

- a) $N_{aleat} \geq F$ el movimiento se rechaza, se conserva la configuración original.
- b) $N_{aleat} < F$ el movimiento se acepta y la nueva configuración es el nuevo estado.

Este proceso permite movimientos hacia estados de energía más altas, es decir, no siempre el sistema evoluciona hacia estados de más baja energía. Hay que destacar que conforme más pequeña sea la diferencia de energía ($V_{nueva} - V_{previa}$) mayor será la probabilidad de que se acepte el movimiento.

La distribución de Boltzmann es la estadística que rige la distribución de un conjunto de partículas en función de los posibles valores de energía, bajo el supuesto no-cuántico que los números de ocupación de cada estado disponible son pequeños comparados con el número máximo de ocupación.

Sea un sistema formado por N partículas, las cuales pueden ocupar un conjunto de niveles discretos de energía E_0, E_1, E_2 , etc. Y sean n_0, n_1, n_2 , etc., el número de partículas en cada nivel a una temperatura dada T . La relación entre los números de partículas n_i en cada nivel de energía y la energía E_i de ese nivel, se expresa por la fórmula de la estadística clásica:

$$\frac{n_i}{N} = c \cdot e^{\left(\frac{-E_i}{kT}\right)} \quad (6.9)$$

Donde k es la constante de Boltzmann, el valor de la constante c se determina a partir de la condición de que la suma de todos los números n_i/N debe ser igual a la unidad: la energía media E del sistema se expresa como:

$$E = \sum_0^{N-1} n_i E_i \quad (6.10)$$

Por lo tanto, el valor de n_i/N queda expresado como:

$$\frac{n_i}{N} = \frac{e^{\left(\frac{-E_i}{kT}\right)}}{\sum_0^{N-1} e^{\left(\frac{-E_i}{kT}\right)}} \quad (6.11)$$

Donde n_i es el número de partículas en el estado i -ésimo, N es el número total de partículas del sistema, E_i es el estado i -ésimo y T es la temperatura.

Una de las claves del método es que el muestreo de Metrópolis trabaja sobre probabilidades relativas de los diferentes puntos del espacio configuracional (microestados) y ello permite no requerir a priori el conocimiento de la función de partición total.⁴⁸

6.3 Descriptores globales y locales de reactividad

6.3.1 Índices globales de reactividad

Los índices de reactividad globales basados en la DFT, se utilizan para comprender la relación entre estructura, estabilidad y reactividad química global. El valor predictivo de estas relaciones depende de la estimación confiable de estos índices.⁴⁹

Las ecuaciones básicas para el cálculo de estos índices contienen tanto el potencial de ionización (I) como como la afinidad electrónica (A), la obtención de estos utilizando el enfoque de aproximación por diferencias finitas (Δ SCF) son más cercanos a los valores experimentales (Ecuaciones 6.9 y 6.10). Este método predice confiablemente estas propiedades electrónicas cuando se compara con otros métodos DFT.⁵⁰

$$I = E_{N-1} - E_N \quad (6.12)$$

$$A = E_N - E_{N+1} \quad (6.13)$$

Dentro de la DFT conceptual, Parr definió, en 1983, una expresión cuantitativa para la dureza química (η),⁵¹ que puede expresarse como los cambios del potencial químico electrónico del sistema con respecto al número de electrones N a un potencial externo fijo $v(r)$.

$$\eta = \left(\frac{\partial u}{\partial N} \right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)} \quad (6.14)$$

La η es un indicador de la estabilidad general del sistema, mide la resistencia de una molécula para intercambiar densidad electrónica desde un sistema electrónico en equilibrio con el entorno. Aplicando la aproximación de diferencias finitas se obtiene la siguiente ecuación:

$$\eta \approx \left(\frac{I-A}{2} \right) \quad (6.15)$$

Por otro lado, esta la blandura química (S)⁵² es otra propiedad global del sistema que mide la reactividad molecular y ha demostrado estar relacionada con la polarizabilidad, se define como el inverso de la dureza química:

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (6.16)$$

En 1983 Parr también define al potencial químico electrónico (μ)⁵¹ como el cambio de energía del sistema con respecto al número de electrones N , en un potencial externo fijo $v(r)$, por ejemplo, el potencial creado por los núcleos.

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} \quad (6.17)$$

El potencial químico electrónico está asociado con la facilidad de un sistema para intercambiar densidad electrónica con el entorno en el estado fundamental. Aplicando la aproximación de diferencias finitas a la primera derivada de la energía respecto al número de electrones, se obtiene la siguiente expresión:

$$\mu = -\frac{(I+A)}{2} \quad (6.18)$$

Donde I representa el potencial de ionización y A la afinidad electrónica de la molécula. El potencial químico electrónico μ permite establecer inequívocamente la dirección del flujo de la densidad electrónica en una reacción química. En un proceso

químico entre dos moléculas A y B con $\mu_A < \mu_B$, el flujo de la densidad electrónica tiene lugar desde la molécula B que actúa como dador hacia la molécula A que actúa como aceptor.

El negativo del potencial químico electrónico, que se identifica con la electronegatividad de Mulliken (χ),⁵³ mide la resistencia de una especie química a perder electrones.

$$\chi = -\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_{v(r)} = \frac{(I+A)}{2} \quad (6.19)$$

En 1999, Parr introdujo el índice de electrofilicidad (ω),⁵⁴ que es una medida de la estabilización de la energía de una molécula, cuando esta adquiere una cantidad adicional de densidad electrónica, ΔN , del entorno. Se calcula utilizando el potencial químico y la dureza química. Según la definición este índice mide la propensión de una especie a aceptar electrones, el índice de electrofilicidad está dado por la siguiente expresión:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (6.20)$$

El índice de la electrofilicidad incluye la tendencia del electrófilo a adquirir una cantidad extra de densidad electrónica dada por el término μ , y la resistencia de la molécula para intercambiar densidad electrónica con el entorno dado por η . Así un buen electrófilo es una especie que se caracteriza por un valor alto de μ y un valor bajo de η . Un nucleófilo bueno, más reactivo, se caracteriza por un valor inferior de μ y ω , y, por el contrario, un buen electrófilo se caracteriza por un alto valor de μ y ω .

En este mismo rubro se realiza también el cálculo de descriptores globales de reactividad de radicales libres neutros,⁵⁵ usando la definición de Parr se puede calcular el índice de electrofilicidad (ω^0) de los radicales libres en su estado fundamental, definido como:

$$\omega^0 = (\mu^0)^2 / 2\eta^0 \quad (6.21)$$

Donde μ^0 , es el potencial químico global y η^0 , es la dureza química global de los radicales libres. Estas cantidades se pueden aproximar mediante: $\mu^0 \approx -(I^0 + A^0)/2$ y

$\eta^0 \approx (I^0 - A^0)$, donde I^0 y A^0 , corresponden a los potenciales de ionización y afinidad electrónica de los radicales libres.

6.3.2 Funciones de Fukui

En 1984 Parr y Yang propusieron dentro la DFT la función frontera o función de Fukui para una molécula.⁵⁶ El índice $f(r)$, se define rigurosamente como la primera derivada de la densidad de electrones local $\rho(r)$ con respecto al número total de electrones N del sistema. La función se llama así debido a su similitud conceptual con la teoría de los orbitales moleculares frontera (FMO), propuesta por Fukui y sus colaboradores. La cual queda definida como:

$$f(r) = \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right) v(r) \quad (6.22)$$

La función de Fukui $f(r)$ representa los cambios de densidad electrónica en un punto r , con respecto a la variación del número de electrones N en un potencial externo fijo $v(r)$. En principio, la densidad electrónica de una molécula neutra o $N_{0 \pm 1}$ electrón contiene toda la información necesaria para la evaluación de la función de Fukui $f(r)$, la mayoría de los estudios en la literatura se han llevado a cabo en el llamado método de aproximación de diferencias finitas, en el cual las funciones de Fukui $f(r)$ ⁵⁷ se aproximan como:

Ataque nucleofílico: $f_N^+(r) = \rho_{N+1}(r) - \rho_N(r)$ (6.23)

Ataque electrofílico: $f_N^-(r) = \rho_N(r) - \rho_{N-1}(r)$ (6.24)

Ataque por radicales libres: $f_N^0(r) = \frac{1}{2} [\rho_{N+1}(r) - \rho_{N-1}(r)]$ (6.25)

Donde $\rho_N(r)$, $\rho_{N+1}(r)$ y $\rho_{N-1}(r)$, son las densidades atómicas en las especies neutra, aniónica y catiónica respectivamente. Del mismo modo la aproximación de diferencias finitas conduce a las funciones de Fukui condensadas f_k :^{58, 59}

Ataque nucleofílico: $f_k^+(r) = q_k(N) - q_k(N + 1)$ (6.26)

Ataque electrofílico: $f_k^-(r) = q_k(N - 1) - q_k(N)$ (6.27)

Ataque por radicales libres: $f_k^0(r) = \frac{1}{2} [q_k(N - 1) - q_k(N + 1)]$ (6.28)

Donde q_k es la población electrónica del átomo k en la molécula en consideración.

6.3.3 Funciones de Parr

Las funciones de Parr⁶⁰ son índices de reactividad local que se obtienen mediante el análisis de la densidad de spin atómico (ASD, *Atomic Spin Density*), del radical anión y del radical catión sobre la geometría de la estructura neutra; las cuales están dadas por las siguientes ecuaciones:

$$\text{Ataque nucleofílico:} \quad P^+(r) = \rho_S^{ra}(r) \quad (6.29)$$

$$\text{Ataque electrofílico:} \quad P^-(r) = \rho_S^{rc}(r) \quad (6.30)$$

En donde $\rho_S^{ra}(r)$, es la ASD del radical aniónico y $\rho_S^{rc}(r)$, es el ASD del radical catiónico, cada ASD condensada de cada átomo del anión y del catión radical proporcionan las funciones de Parr nucleofílicas P_k^- y electrofílicas P_k^+ de las moléculas neutras.

Además de calcular la función de Parr para ataques por radicales libres,⁵⁵ P_k^0 la cual está definida como:

$$\text{Ataque por radicales libres:} \quad P_k^0 = \rho_{s,k} \quad (6.31)$$

Donde $\rho_{s,k}$, es el ASD del sitio k de un radical neutro. Estos cálculos son solo lecturas puntuales, con lo que no hay que optimizar los correspondientes radicales. Aunque el método más sencillo es estudiar la densidad de spin de Mulliken, se pueden utilizar otros métodos, como el análisis de la población de las cargas naturales mediante cálculos NBO con fines comparativos, encontrando resultados son muy similares al del análisis de Mulliken.

6.3.4 Mapa de potencial electrostático

Cualquier distribución de carga eléctrica, como los electrones y los núcleos de una molécula, crea un potencial eléctrico $V(r)$ en el espacio circundante. $V(r)$ puede considerarse como el potencial de la molécula para interactuar con una carga eléctrica ubicada en el punto r .⁶¹ Un conocimiento del potencial eléctrico, $V(r)$, alrededor de una molécula, por lo tanto, debería ayudar considerablemente a interpretar su comportamiento reactivo hacia las especies cargadas y a predecir los sitios de la molécula en los cuales es más probable que reaccionen.

Si una molécula tiene una función de densidad electrónica $\rho(r)$, entonces su potencial electrostático en cualquier punto r está dada rigurosamente por la ecuación:

$$V(r) = \sum \frac{Z_A}{|R_A - r|} - \int \frac{\rho(r') dr'}{|r' - r|} \quad (6.32)$$

En donde, $V(r)$ es el Potencial electrostático, Z_A es el número atómico del núcleo A, R_A es la posición del núcleo A, $|R_A - r|$ la distancia desde el punto r , $\rho(r') dr'$ la carga electrónica por elemento de volumen y $|r' - r|$ es la distancia absoluta. El primer término de la ecuación representa la contribución del núcleo, que es positivo y el segundo término representa el efecto de los electrones, que es negativo.

El potencial electrostático de una molécula $V(r)$ puede ser positivo o negativo en una región dada dependiendo si el efecto del núcleo o los electrones es dominante en esa región, es importante notar que en un esquema de colores es común representar regiones en color rojo que refieren a zonas donde un protón puede interactuar debido a que es la región donde la densidad electrónica es mayor, mientras que las regiones positivas del potencial se dibujan comúnmente en color azul, representando la repulsión hacia el acercamiento del protón debido a la menor densidad electrónica, el color verde o amarillo en ciertas zonas de las estructuras indicaran un balance electrónico homogéneo, como el que se espera que esté presente en el enlace covalente.⁶² Las interacciones no covalentes incluyen, por ejemplo, enlaces de hidrógeno, adsorción física, las primeras etapas de los procesos de reconocimiento biológico, etc. Tales interacciones son principalmente de naturaleza electrostática, y los participantes están suficientemente separados que la polarización y la transferencia de carga son mínimas. El potencial electrostático $v(r)$ evaluado en una región externa o en una superficie externa de una molécula debería por lo tanto ser adecuado para analizar y predecir su comportamiento interactivo no covalente.

6.4 Efectos de solvatación

Los efectos de los disolventes en los fenómenos químicos y biológicos son considerados más frecuentemente al estudiar las propiedades en un sistema reactante. El objetivo es describir los procesos químicos en solución utilizando métodos teóricos capaces

de describir los efectos de los solventes con un alto nivel de precisión, proporcionando no solo las energías sino también las propiedades de los solutos. De los muchos enfoques posibles para tratar la solvatación, los modelos utilizados en programas químico-computacionales, pertenecen a la familia de los métodos del Campo de Reacción Autoconsistente (SCRF, por sus siglas en inglés). Estos modelos se distinguen por ciertas características:

- El disolvente se trata como un medio dieléctrico continuo y uniforme caracterizado por su constante dieléctrica ϵ .
- El soluto generalmente se modela como una molécula/complejo único, correspondiente a una solución muy diluida. Se trata utilizando enfoques mecánicos cuánticos normales. En algunas circunstancias, el soluto puede complementarse con algunas moléculas solventes explícitas.
- El soluto se coloca dentro de una cavidad vacía dentro del medio dieléctrico solvente. La interacción entre el soluto y el disolvente consiste principalmente en interacciones electrostáticas: la polarización mutua del soluto y el disolvente. La distribución de carga del soluto dentro de la cavidad polariza el medio continuo dieléctrico, que a su vez polariza la distribución de carga del soluto. Por esta razón, los modelos SCRF como estos se denominan modelos continuos polarizables (PCM, por sus siglas en inglés).⁶³

El propósito de la cavidad es excluir el solvente del soluto, permitiendo que la interacción electrostática del soluto-solvente, se reformule matemáticamente en términos de cargas aparentes en la interfaz soluto-solvente. Esto sirve para simplificar significativamente el cálculo. La interacción electrostática general se resuelve de forma coherente utilizando técnicas de integración numérica iterativa.

Onsager propuso el primer método SCRF en 1936,⁶⁴ en este modelo, la cavidad es una esfera y la molécula de soluto se trata como un dipolo. El dipolo de soluto induce un

dipolo en el medio, y el campo eléctrico aplicado por el dipolo de disolvente interactuará a su vez con el dipolo molecular. El tratamiento iterativo de esta interacción finalmente logra la autoconsistencia (estabilización neta). Los modelos PCM difieren en la forma en que se define la cavidad y en la formulación específica de las ecuaciones electrostáticas.

Los modelos de disolución basados en dieléctricos continuos polarizables han demostrado ser flexibles y precisos, en particular, cuando el soluto se aloja en una cavidad de forma molecular realista. Entre tales modelos, el modelo continuo polarizable ha sido ampliamente utilizado desde su aparición en 1981 para el estudio de muchos procesos químicos.

Las versiones más recientes de PCM se han convertido en un estándar para el cálculo de energías, estructuras y propiedades de las moléculas en solución. Este modelo se ha revisado a fondo, se ha recodificado completamente y se ha hecho más preciso, eficiente y robusto, para extender sus aplicaciones a sistemas muy grandes (biomoléculas, polímeros) y procesos complejos (dinámica de reacciones, absorción de luz, interacción con campos eléctricos y magnéticos).^{65, 66}

7. Resultados

Para la realización de este proyecto se emplearon metodologías basadas en la DFT, haciendo uso del Laboratorio de Cómputo de Alto Desempeño del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. En primera instancia se realizó el modelado molecular tridimensional de las estructuras **1**, **2**, **3**, **4** y **5** con la ayuda del software Spartan 16 y Molden 5.7, con los que se obtuvieron los archivos necesarios que nos servirán para el desarrollo de este proyecto.

7.1 Búsqueda conformacional

Las estructuras moleculares de la pirrolilquinonas se consideraron para un análisis conformacional utilizando el método de búsqueda de Monte Carlo implementado en Spartan 16. El número de conformeros máximos examinados se estableció a 100. Se calculó y se analizó cuidadosamente la energía relativa y la distribución de Boltzman de la lista de los conformeros. Posteriormente, dichos conformeros se sometieron individualmente a un cálculo de optimización de geometría utilizando la DFT empleando el paquete computacional Gaussian 16.⁶⁷ Todos los cálculos de optimizaciones y punto único (*single point*) se realizaron al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p), además, se realizó un cálculo de frecuencias en todos los conformeros para confirmar que todas sus frecuencias vibracionales son positivas y determinar que es un mínimo en la superficie de energía potencial. Finalmente se calculó la energía libre de Gibbs lo que nos permitió realizar el cálculo de fracción molar para cada una de las pirrolilquinonas, determinando cual es el conformero con mayor contribución poblacional en cada caso.

7.1.1 Búsqueda conformacional de pirrolilquinona (1), cloro-pirrolilquinona (2) y nitro-pirrolilquinona (3)

Se realizó el análisis conformacional de las moléculas: **1**, **2** y **3**, aplicando el método de Monte Carlo en el cual se obtuvo un solo conformero en la superficie de energía potencial para cada una de estas moléculas, en la figura 5 se muestran sus estructuras

optimizadas y se puede observar que el O₉ de la *p*-benzoquinona forma un puente de hidrógeno con del grupo amino del pirrol, en las tres moléculas, podríamos inferir que el puente de hidrógeno formado les confiere cierta estabilidad a las moléculas.

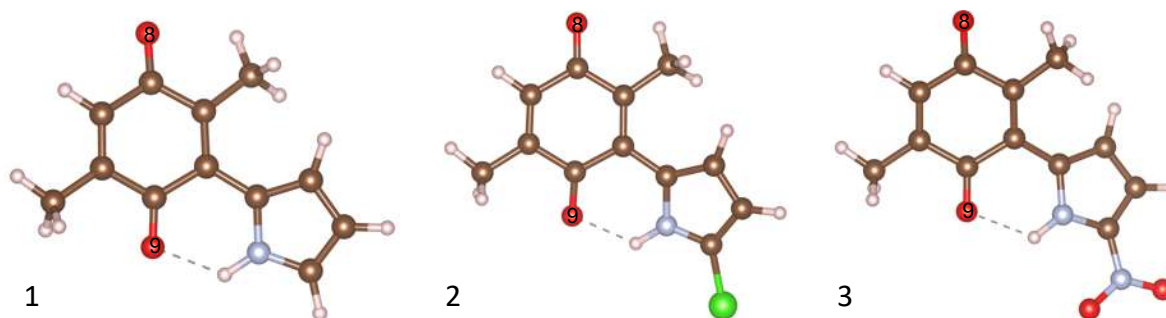


Figura 5. Estructuras optimizadas de **1**, **2** y **3**.

Los valores de las distancias de este puente de hidrógeno son de 1.93, 1.92 y 1.98 Å para los compuestos **1**, **2** y **3** respectivamente, siendo estos valores considerados como un puente de hidrógeno moderado según la clasificación de Jeffrey⁶⁸ (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de puentes de hidrógeno de acuerdo a su energía de enlace y parámetros geométricos.

Parámetro geométrico	Fuerte	Moderado	Débil
d (H...A)	~1.2-1.5	~1.5-2.2	2.2-3.2
d (A...X)	2.2-2.5	2.5-3.2	3.2-4.0
θ (X-H...A)	175-180	130-180	90-150
ΔE_{HB}	14-40	4-15	<4

d = Distancia en Å

A = Aceptor de puente de hidrógeno.

X = Donador de puente de hidrógeno.

θ = Ángulo.

ΔE_{HB} = Energía de enlace en kcal/mol

7.1.2 Búsqueda conformacional de pirrolilquinona-tiocianato (**4**)

A diferencia de los compuestos anteriores el grupo tiocianato sustituyente en la posición alfa del pirrol de **4** es asimétrico, se realizó el análisis conformacional de **4**, aplicando el método de Monte Carlo, en el cual se obtuvieron cuatro conformeros de mayor contribución poblacional. En la figura 6 vemos las estructuras optimizadas de estos conformeros en donde podemos observar en primera instancia la formación del puente de hidrógeno entre el O₉ de la *p*-benzoquinona y el grupo amino de pirrol, los valores de las distancias para este puente de hidrógeno son: 1.95 Å para **4a**, **4b** y 1.93 Å para **4c**, **4d**, el cual se considera también como un puente de hidrógeno moderado. Por otro lado, vemos que los conformeros se diferencian únicamente por una ligera rotación del grupo tiocianato.

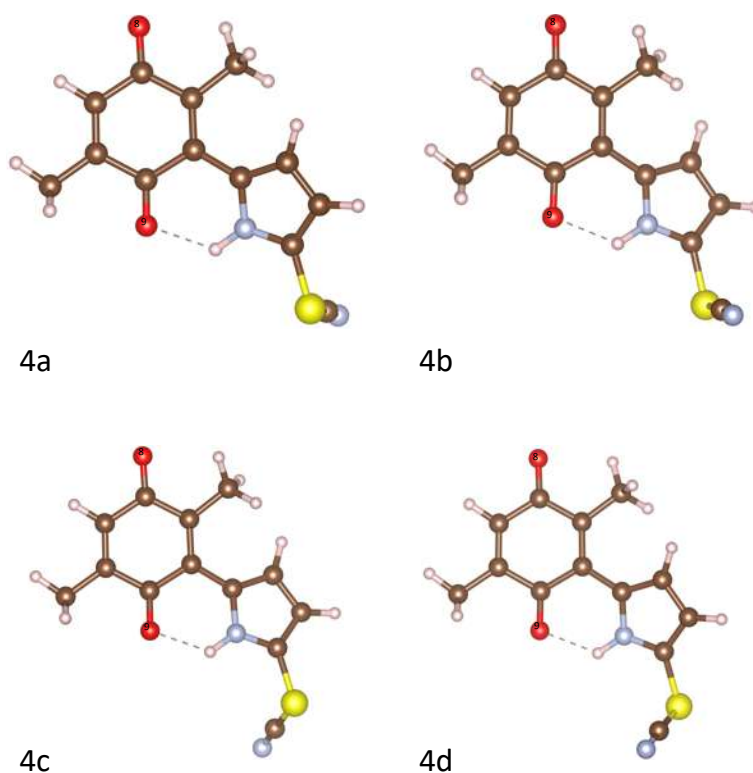


Figura 6. Estructuras optimizadas de los conformeros de **4**.

Para estudiar la contribución que tiene cada conformero de **4** se procedió al cálculo la energía relativa y fracción molar de estos conformeros. En la tabla 2 se muestran los valores obtenidos de la diferencia de energía electrónica (ΔE) calculada en mecánica molecular y calculada empleando la DFT, además de la diferencia de energía libre de Gibbs (ΔG), en cada caso se muestra también el porcentaje poblacional calculado a partir de cada una de las diferencias de energía empleando la ecuación de Boltzman, en donde notamos que **4a** y **4b** contribuyen poblacionalmente con un 52 % y **4c** y **4d** contribuyen con 47 % al total de la población conformacional, vemos que **4a** es el conformero cuya contribución es ligeramente mayor que los demás con un 26.38%.

Tabla 2. Energía relativa y Fracción Molar de **4**.

CONFORMERO	ΔE_{MMFF}^a	% $_{\text{MMFF}}^b$	ΔE_{DFT}^c	% $_{\text{DFT}}^d$	ΔG_{OPT}^e	% $_{\text{OPT}}^f$
4a	0.000	31.92	0.000	25.84	0.000	26.38
4b	0.001	31.89	0.000	25.84	0.002	26.30
4c	0.337	18.08	0.045	24.16	0.065	23.66
4d	0.336	18.11	0.045	24.16	0.065	23.66

^a Energías relativas por mecánica molecular a **4a** con $E_{\text{MMFF}} = 38.8$ kcal/mol.

^b Población en % calculada a partir de las energías MMFF según $\Delta E_{\text{MMFF}} \approx -RT \ln K$.

^c Single Point B3LYP/6-311++G(d,p) energías relativas a **4a** con $E_{6-311++G(d,p)} = -727741.3$ kcal/mol.

^d Población en % calculada a partir B3LYP/6-311++G(d,p) energías según $\Delta E_{6-311++G(d,p)} \approx -RT \ln K$.

^e Energía libre de Gibbs relativa a **4a** con $G_{6-311++G(d,p)} = -727643.077$ kcal/mol.

^f Población en % calculada a partir de las energías libres de Gibbs de acuerdo con $\Delta G = -RT \ln K$.

7.1.3 Búsqueda conformacional de pirrolilquinona-tetrazol (**5**)

El compuesto **5** considerado en este estudio, tiene una mayor complejidad estructural respecto a las otras pirrolilquinonas, a la cual se realizó el análisis conformacional aplicando el método de Monte Carlo, mediante el cual se obtuvieron cuatro conformeros de mayor contribución conformacional. En la figura 7 vemos las estructuras optimizadas de estos conformeros, podemos observar la formación del puente de hidrógeno entre el O_9 de la *p*-benzoquinona y el grupo amino del pirrol, cuyos valores de las distancias de estos puentes de hidrógeno son 2.049, 1.936, 1.943 y 2.045 Å para **5a**, **5b**, **5c**

y **5d** respectivamente, considerándose nuevamente como un puente de hidrógeno moderado.

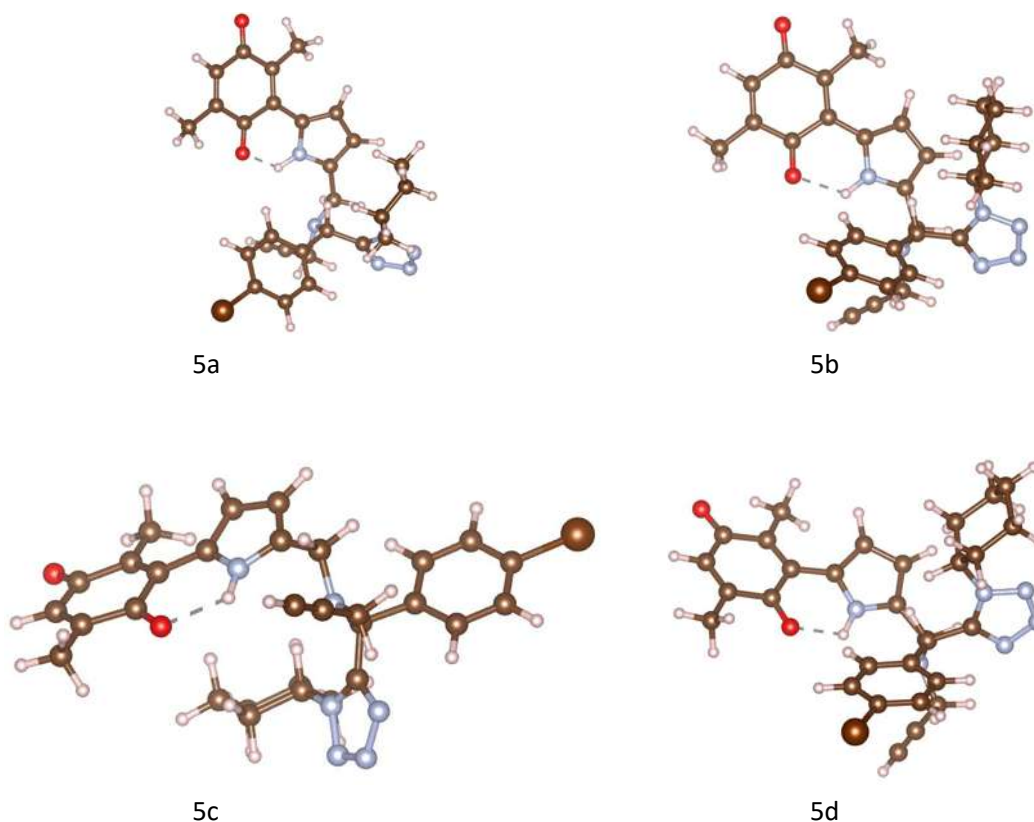


Figura 7. Estructuras optimizadas de los conformeros de **5**.

Para estudiar la contribución que tiene cada conformero de **5** se procedió al cálculo la energía relativa y fracción molar de estos conformeros, en la tabla 3 podemos observar los resultados de la contribución poblacional de cada uno de estos y notamos que el conformero **5a** es el de mayor contribución con un 71.87 %, seguido del conformero **5b** con un 26.55%, estos dos conformeros contribuyen el 99 % de la población total, **5c** y **5d** contribuyen con un 1.25 y 0.34 % respectivamente.

Tabla 3. Energía relativa y Fracción Molar de **5**.

CONFORMERO	$\Delta E_{\text{MMFF}}^{\text{a}}$	$\%_{\text{MMFF}}^{\text{b}}$	$\Delta E_{\text{DFT}}^{\text{c}}$	$\%_{\text{DFT}}^{\text{d}}$	$\Delta G_{\text{OPT}}^{\text{e}}$	$\%_{\text{OPT}}^{\text{f}}$
5a	0.72	21.11	0.00	72.07	0.00	71.87
5b	3.26	0.29	0.66	23.65	0.59	26.55
5c	0.00	71.18	1.87	3.07	2.40	1.25
5d	1.34	7.41	2.42	1.21	3.18	0.34

^a Energías relativas por mecánica molecular a **5c** con $E_{\text{MMFF}} = 61.1$ kcal/mol.

^b Población en % calculada a partir de las energías MMFF según $\Delta E_{\text{MMFF}} \approx -RT \ln K$.

^c Single Point B3LYP/6-311++G(d,p) energías relativas a **5a** con $E_{6-311++G(d,p)} = -2645119.8$ kcal/mol.

^d Población en % calculada a partir B3LYP/6-311++G(d,p) energías según $\Delta E_{6-311++G(d,p)} \approx -RT \ln K$.

^e Energía libre de Gibbs relativa a **5a** con $G_{6-311++G(d,p)} = -2644814.3$ kcal/mol.

^f Población en % calculada a partir de las energías libres de Gibbs de acuerdo con $\Delta G = -RT \ln K$.

7.2 Efecto del disolvente

Una vez obtenidas las fracciones molares de los conformeros, elegimos a los de mayor contribución poblacional en este caso para **1**, **2** y **3**, solo se obtuvo un conformero y para **4** y **5** se eligieron, **4a** y **5a** para desarrollar la siguiente etapa del proyecto de investigación, es importante mencionar que las geometrías optimizadas de los conformeros de las pirrolilquinonas se obtuvieron en fase gaseosa, posteriormente se tomaron esas geometrías para hacer nuevamente un cálculo de optimización, considerando ahora el efecto del disolvente mediante la metodología PCM mencionada en la sección 6.6, se consideraron dos disolventes: acetonitrilo (CH_3CN) y dimetilsulfóxido (DMSO).

Una vez realizado el cálculo de optimización de geometrías de las pirrolilquinonas en los disolventes, se observa que el cambio en su geometría es mínimo notándose en la distancia del puente de hidrógeno, en la tabla 4 se observa que la distancia del puente de hidrógeno aumenta en 0.05, 0.03, 0.03 y 0.04 Å, para **1**, **2**, **3** y **4a** respectivamente y para **5a** la distancia disminuye 0.03 Å, la variación de la distancia del puente de hidrógeno para cada una de las pirrolilquinonas es mínima y sigue considerándose como un puente de hidrógeno moderado.

Tabla 4. Puentes de hidrógeno N–H···O (en Å) de las pirrolilquinonas.

Solvente/Molécula	1	2	3	4a	5a
Fase gas	1.93	1.92	1.98	1.95	2.05
CH ₃ CN	1.98	1.95	2.01	1.99	2.02
DMSO	1.98	1.95	2.01	1.99	2.02

7.3 Mapa de potencial electrostático molecular de las pirrolilquinonas

Una vez teniendo los confórmeros de mayor contribución poblacional se calcularon los mapas de potencial electrostático (MEP) de las pirrolilquinonas. En primer lugar, es necesario realizar un cálculo de densidad electrónica y un cálculo de potencial electrostático de cada una de estas moléculas, para esto se empleó la herramienta *cubegen* del paquete computacional Gaussian 16 y para formar los MEPs se utilizó el visualizador VESTA. Los MEPs se calcularon con un isovalor de $0.0002 \text{ e}^-/\text{Å}^3$. Como sabemos el MEP nos da información sobre la reactividad intrínseca de las moléculas, principalmente cuando interactúan con especies electrostáticamente. Es decir, si un protón se acerca a las regiones en rojo con alta densidad electrónica es atraído, mientras que en las regiones azules del MEP con deficiente densidad electrónica es repelido.

En la figura 8 se muestran los MEPs de las pirrolilquinonas, cuando comparamos el MEP de **1**, la pirrolilquinona más sencilla cuyo sustituyente en el carbono alfa del pirrol es hidrógeno, con los MEPs de **2**, **3**, **4a** y **5a**, cuyos sustituyentes son el átomo de cloro y los grupos nitro, tiocianato y tetrazol, respectivamente, se observa claramente como el grupo electroatractor unido a la posición alfa del pirrol, modifica la densidad electrónica del anillo de la quinona, dejándola con una densidad de carga positiva la cual la observamos en una tonalidad azul sobre el anillo de la *p*-benzoquinona, lo que nos da un indicio de la capacidad reconocedora de aniones mediante interacciones de carácter no covalente como por ejemplo interacciones π -anión por parte de estas moléculas.

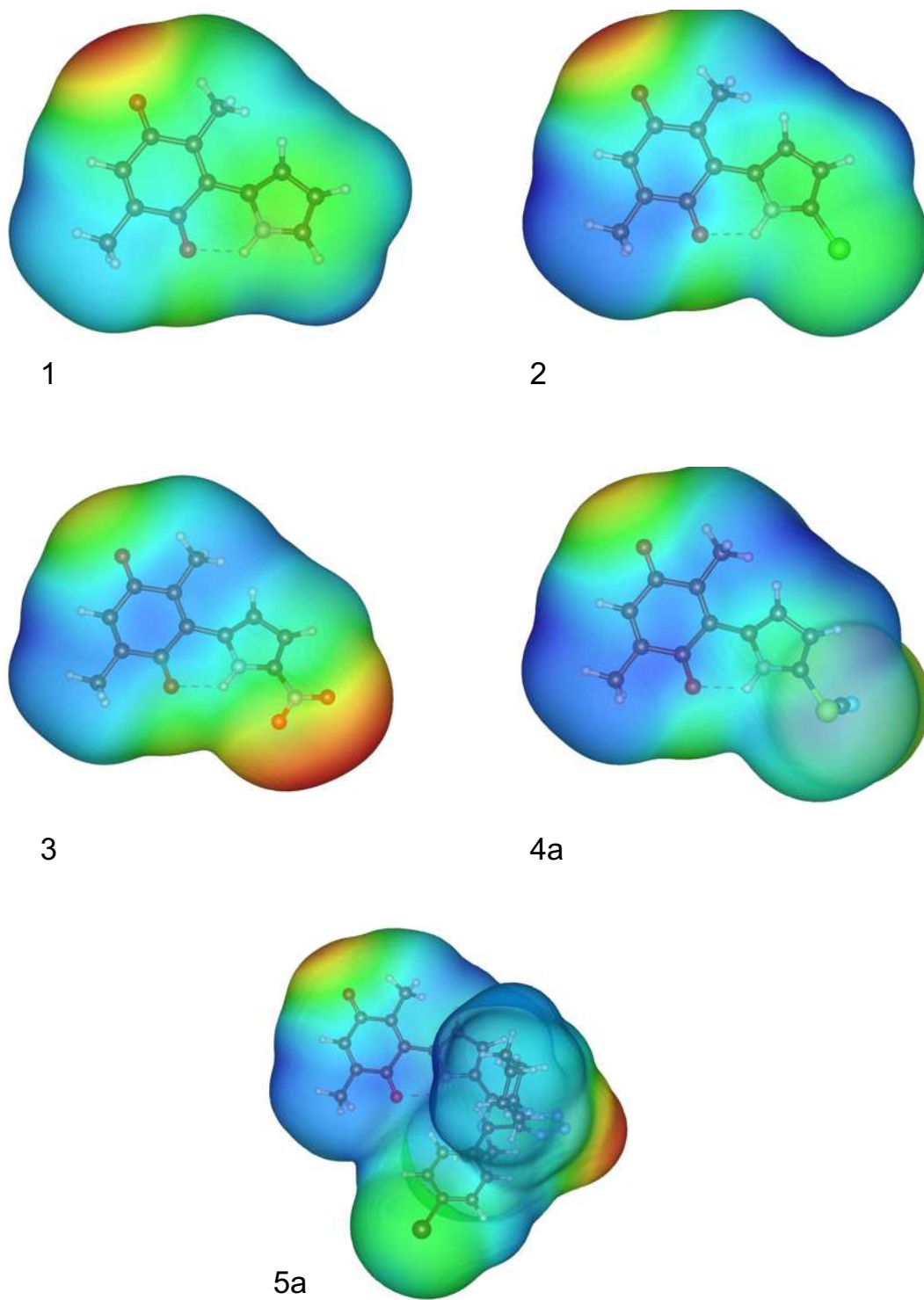


Figura 8. Mapas de potencial electrostático de pirroloquinonas. Isovalor $0.0002 e^-/\text{Å}^3$.

7.4 Funciones de Fukui.

Para describir la participación de las pirrolilquinonas como agente oxidante en las reacciones de amidación, se han calculado formas adecuadas de las funciones de Fukui $f(r)$, para describir los sitios reactivos locales de las pirrolilquinonas. La reactividad se caracteriza a través de $f(r)$ ya que describen los cambios locales que ocurren en la densidad electrónica $\rho(r)$ debido a los cambios en la cantidad de electrones N .

Utilizando el enfoque de Parr y Yang mencionado en la sección 6.3, se realizó el cálculo de las funciones de Fukui a través de la aproximación de diferencias finitas para **1**, **2**, **3**, **4a** y **5a**. Para las funciones de Fukui condensadas se realizó un análisis de cargas de Hirshfeld y para las funciones de Fukui en términos de cubos de densidad electrónica se utilizaron las herramientas *cubeqen* y *cubeqman* implementada en el software Gaussian 16.

Los resultados de los índices locales de reactividad de **1** se presentan en la tabla 5, donde se muestran las funciones Fukui condensadas para ataque nucleofílico $f^+(r)$ y electrofílico $f^-(r)$, podemos ver que para un ataque nucleofílico los átomos preferidos son el C₁ y C₄ que son los carbonos del grupo carbonilo que tienen una deficiencia electrónica, con valores de 0.072 y 0.082 respectivamente, vemos que el C₄ tiene una ligera preferencia sobre C₁ de estabilizar una carga entrante, para un ataque electrofílico los átomos preferidos son C₅, C₁₈, C₁₉, C₂₀ y C₂₁ que tienen electrones π debido a la presencia de dobles enlaces, con valores de 0.083, 0.092, 0.127, 0.080 y 0.068 respectivamente, de los cuales el átomo que presenta mayor la mayor reactividad es el C₁₉ (posición alfa del pirrol).

Tabla 5. Funciones de Fukui condensadas de **1**.

Átomos		$f^+(r)$	$f^-(r)$
1	C	0.072	0.021
2	C	0.047	0.021
3	C	0.041	0.025
4	C	0.082	0.007
5	C	0.035	0.083
6	C	0.059	0.024
8	O	0.123	0.067

9	O	0.115	0.029
10	C	0.019	0.013
14	C	0.017	0.019
18	C	-0.002	0.092
19	C	0.052	0.127
20	C	0.036	0.080
21	C	0.037	0.068
25	N	0.009	0.032

En la figura 9 se muestran las funciones de Fukui $f^+(r)$ y $f^-(r)$ en donde se representan en términos de diferencias de densidad electrónica los valores obtenidos de las funciones de Fukui, las cuales se observan en color amarillo.

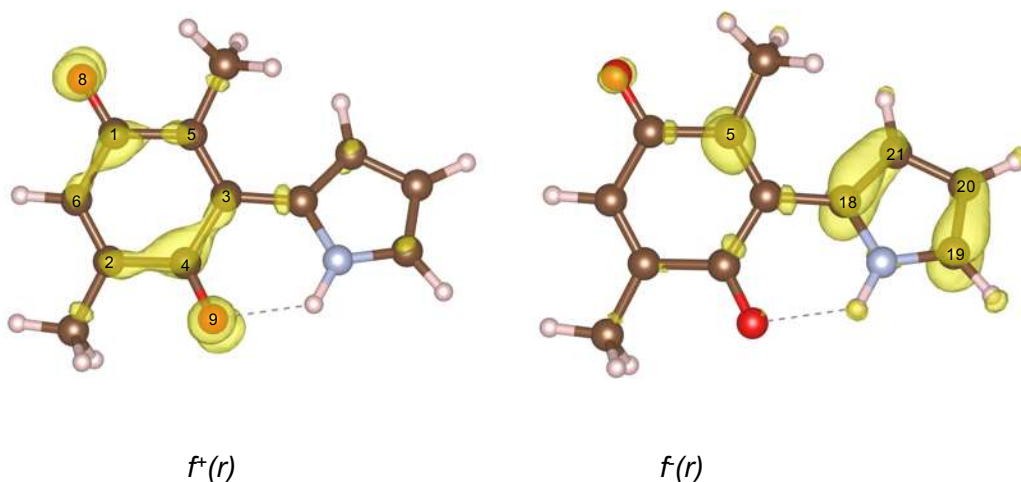


Figura 9. Funciones de Fukui $f^+(r)$ y $f^-(r)$ de **1**. Isovalor $0.005 e^-/\text{\AA}^3$.

Los resultados de los índices de reactividad de $f^+(r)$ y $f^-(r)$ de **2** se presentan en la tabla 6 en su forma condensada y en la figura 10 en términos de diferencia de densidad electrónica. Se puede observar de estos resultados que para ataques nucleofílicos los átomos C₁ y C₄ son los sitios preferibles con valores de 0.071 y 0.082 respectivamente, con una ligera preferencia para C₄. Mientras que para ataques electrofílicos los átomos C₅, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁ son los sitios preferibles con valores de 0.078, 0.087, 0.087, 0.074 y 0.064

respectivamente. Cabe destacar que la reactividad de C₁₉, la posición alfa del pirrol, disminuyo al estar ocupada por un átomo de Cl que tiene un efecto inductivo, en lugar de un átomo de hidrógeno como en el caso de **1**.

Tabla 6. Funciones de Fukui condensadas de **2**.

Átomos		$f^+(r)$	$f^-(r)$
1	C	0.071	0.020
2	C	0.046	0.019
3	C	0.042	0.022
4	C	0.082	0.006
5	C	0.035	0.078
6	C	0.057	0.022
8	O	0.122	0.064
9	O	0.114	0.026
10	C	0.018	0.012
14	C	0.017	0.018
18	C	-0.003	0.087
19	C	0.037	0.087
20	C	0.032	0.074
21	C	0.037	0.064
24	N	0.007	0.025
26	Cl	0.066	0.155

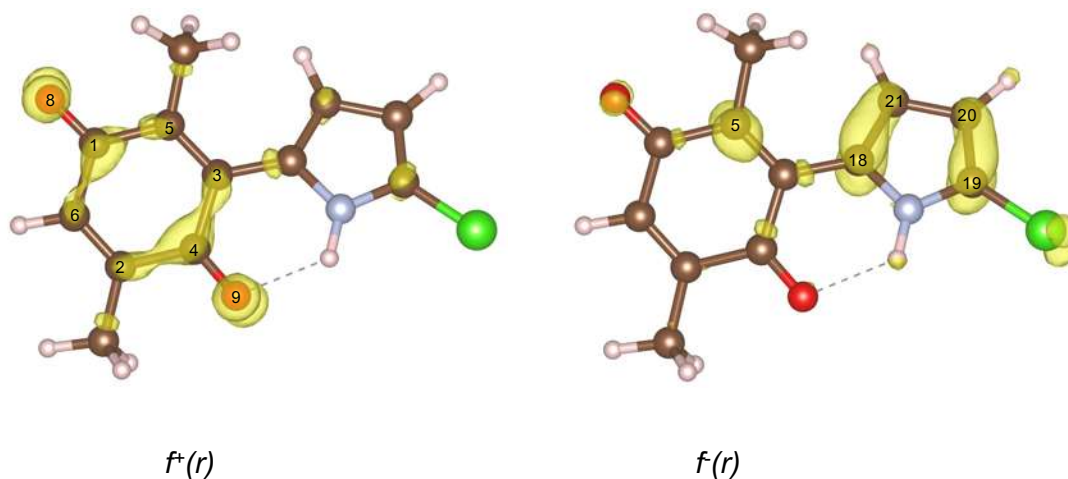


Figura 10. Funciones de Fukui $f^+(r)$ y $f^-(r)$ de **2**. Isovalor $0.005 e^-/\text{Å}^3$.

Los resultados de los índices de reactividad de $f^+(r)$ y $f^-(r)$ de **3** se presentan en la tabla 7 en su forma condensada y en la figura 11 en términos de diferencias de densidad electrónica. Se puede observar de estos resultados que para ataques nucleofílicos los átomos C₁ y C₄ son los sitios preferibles con valores de 0.070 y 0.067 respectivamente, en este caso con una ligera preferencia para C₁ en lugar de C₄ como en el caso de **1** y **2**. Mientras que para ataques electrofílicos los átomos C₅, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁ son los sitios preferibles con valores de 0.075, 0.075, 0.098, 0.054 y 0.071 respectivamente. Cabe destacar que la reactividad de C₁₉, la posición alfa del pirrol, disminuyó al estar ocupada esta posición por un grupo nitro que es un grupo electroatractor fuerte en lugar de un átomo de hidrógeno como en el caso de **1**.

Tabla 7. Funciones de Fukui condensadas de **3**.

Átomos		$f^+(r)$	$f^-(r)$
1	C	0.070	0.015
2	C	0.042	0.021
3	C	0.043	0.029
4	C	0.067	0.007
5	C	0.045	0.075
6	C	0.046	0.029
8	O	0.119	0.057
9	O	0.100	0.026
10	C	0.017	0.013
14	C	0.017	0.019
18	C	-0.003	0.075
19	C	0.027	0.098
20	C	0.027	0.054
21	C	0.025	0.071
24	N	0.011	0.025
26	N	0.026	0.020
27	O	0.050	0.069
28	O	0.066	0.078

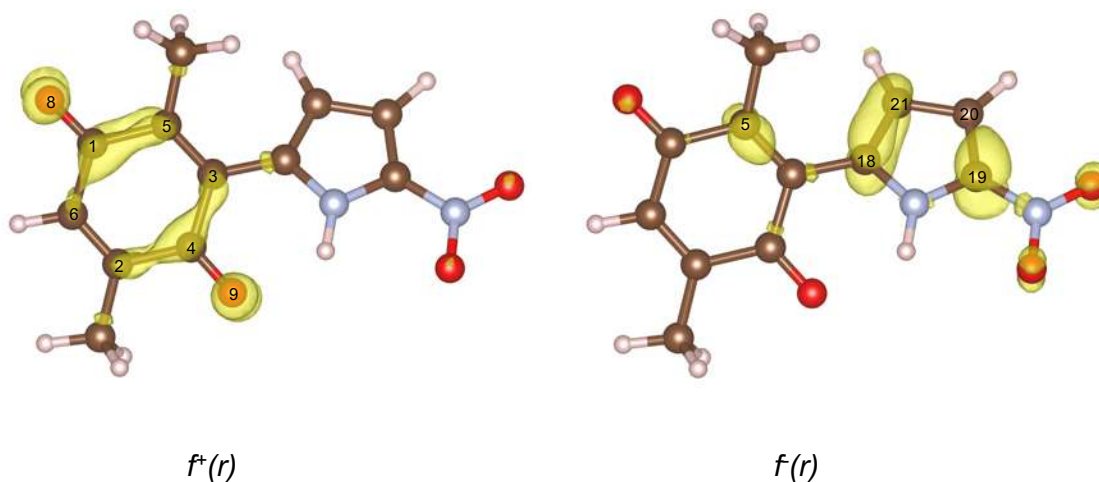


Figura 11. Funciones de Fukui $f^+(r)$ y $f^-(r)$ de **3**. Isovalor $0.005 e^-/\text{\AA}^3$.

Los resultados de los índices de reactividad de $f^+(r)$ y $f^-(r)$ de **4a** se presentan en la tabla 8 en su forma condensada y en la figura 12 en términos de diferencias de densidad electrónica. Se puede observar de estos resultados que para ataques nucleofílicos los átomos C₁ y C₄ son los sitios preferibles con valores de 0.073 y 0.078, con una ligera preferencia para C₄ como en **1** y **2**. Mientras que para ataques electrofílicos los átomos C₅, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁ son los sitios preferibles con valores de 0.075, 0.082, 0.096, 0.062 y 0.070. Cabe destacar que la reactividad de C₁₉, la posición alfa del pirrol, disminuyó al estar ocupada esta posición por un grupo tiocianato que es un grupo electroattractor en lugar de un átomo de hidrógeno como en el caso de **1**.

Tabla 8. Funciones de Fukui condensadas de **4a**.

Átomos		$f^+(r)$	$f^-(r)$
1	C	0.073	0.017
2	C	0.045	0.025
3	C	0.046	0.019
4	C	0.078	0.007
5	C	0.040	0.075
6	C	0.053	0.025
8	O	0.124	0.059
9	O	0.113	0.026

10	C	0.018	0.012
14	C	0.017	0.018
18	C	-0.008	0.082
19	C	0.032	0.096
20	C	0.026	0.062
21	C	0.030	0.070
22	N	0.007	0.024
26	S	0.043	0.082
27	C	0.008	0.016
28	N	0.039	0.070

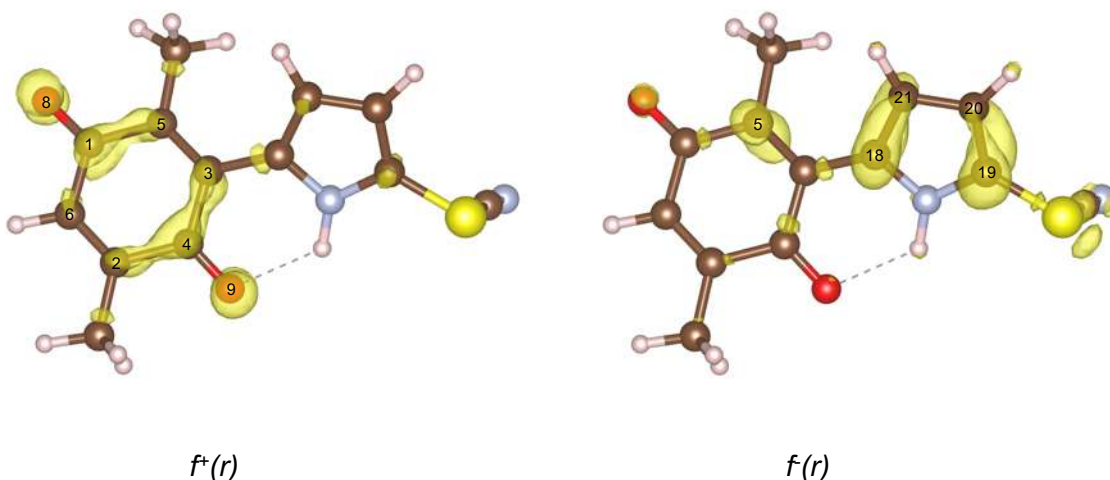


Figura 12. Funciones de Fukui $f^+(r)$ y $f^-(r)$ de **4a**. Isovalor $0.005 e^-/\text{\AA}^3$.

Los resultados de los índices de reactividad de $f^+(r)$ y $f^-(r)$ de **5a** se presentan en la tabla 9 en su forma condensada y en la figura 13 en términos de diferencias de densidad electrónica. Se puede observar de estos resultados que para ataques nucleofílicos los átomos C_1 y C_4 son los sitios preferibles con valores de 0.070 y 0.081 respectivamente, con una ligera preferencia para C_4 como en **1** y **2**. Mientras que para ataques electrofílicos los átomos C_5 , C_{18} , C_{19} , C_{20} , C_{21} son los sitios preferibles con valores de 0.062, 0.077, 0.080, 0.063 y 0.054 respectivamente. Cabe destacar que la reactividad de C_{19} , la posición alfa del pirrol, disminuyó al estar ocupada esta posición por un grupo alquílico unido a un grupo tetrazol en lugar de un átomo de hidrógeno como en el caso de **1**.

Tabla 9. Funciones de Fukui condensadas de 5a.

Átomos		$f^+(r)$	$f^-(r)$
1	C	0.070	0.018
2	C	0.045	0.014
3	C	0.042	0.014
4	C	0.081	0.005
5	C	0.033	0.062
6	C	0.056	0.017
8	O	0.119	0.054
9	O	0.113	0.017
10	C	0.017	0.009
14	C	0.016	0.015
18	C	-0.006	0.077
19	C	0.037	0.080
20	C	0.027	0.063
21	C	0.033	0.054
24	N	0.006	0.020
26	C	0.007	0.013
29	N	-0.003	0.001
30	C	0.003	0.004
33	C	-0.001	0.001
35	C	-0.003	-0.004
37	C	0.010	0.022
38	C	-0.003	0.008
39	C	0.005	0.017
40	C	0.006	0.011
41	C	-0.011	0.001
42	C	-0.003	0.009
43	C	0.010	0.017
48	Br	0.024	0.073
49	C	-0.005	-0.009
50	N	0.003	0.003
51	N	0.012	0.016
52	N	0.010	0.015
53	N	-0.001	-0.001
54	C	-0.002	-0.002
55	C	0.001	0.002
56	C	-0.001	0.000
57	C	0.002	0.003
58	C	-0.001	-0.001
59	C	0.001	0.002

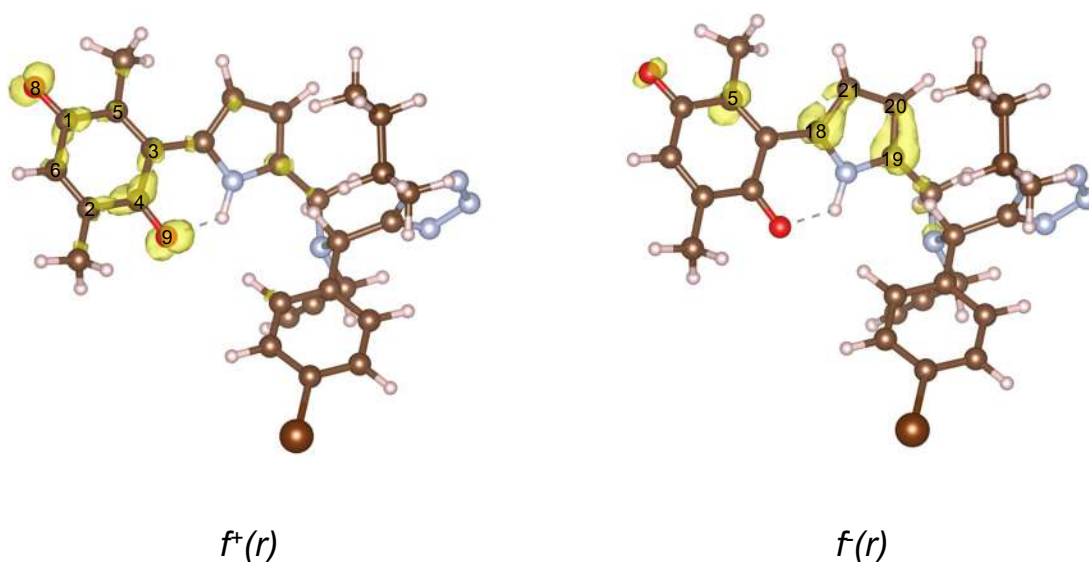


Figura 13. Funciones de Fukui $f^+(r)$ y $f^-(r)$ de **5a**. Isovalor $0.005 e^-/\text{\AA}^3$.

En términos generales de los resultados anteriores podemos decir que la reactividad química de **1**, **2**, **3**, **4a** y **5a**, es muy similar en su estado fundamental, C₁ y C₄ son los sitios preferentes para ataques nucleofílicos y C₅, C₁₈, C₁₉, C₂₀ y C₂₁ son los sitios preferentes para ataques electrofílicos. Además de que la posición alfa del pirrol, debe estar bloqueada para evitar la formación de productos no deseados. En las tablas 24 a 28 de la sección 10 se pueden observar que los sitios de estabilización para ataques electrofílicos y nucleofílicos del estado fundamental en presencia de acetonitrilo y dimetilsulfóxido no cambian con respecto a la fase gaseosa analizada arriba.

Por otra parte, y según la propuesta mecanística en la cual la reacción de amidación de aldehídos aromáticos y aminas se lleva a cabo por radicales libres, la forma $f^\circ(r)$ de las funciones de Fukui se usó como un descriptor de estabilidad que muestra zonas dentro de las pirrolilquinonas que podrían estabilizar un radical libre. El descriptor $f^\circ(r)$ indica las regiones en las pirrolilquinonas en las que un electrón no apareado podría localizarse potencialmente después de la redistribución de la densidad electrónica inicial.

Se realizó el cálculo de las funciones de Fukui $f^\circ(r)$, primero determinándolas en términos de diferencias de densidad electrónica y después en su forma condensada

analizando las cargas de Hirshfeld, además de realizar los cálculos en fase gas, se contempló también la influencia de dos disolventes: acetonitrilo y dimetilsulfóxido, dichos cálculos se realizaron mediante una metodología *close shell*.

En la figura 14 podemos observar las diferencias de densidad electrónica de $f^\circ(r)$ para **1**, **2**, **3**, **4a** y **5a** en fase gas y con disolventes. Es importante destacar que la presencia de disolvente no afecta a los sitios de estabilización del radical libre, esto es, para cada una de las moléculas y en cada uno de los disolventes los sitios preferentes de estabilización del radical libre son los mismos.

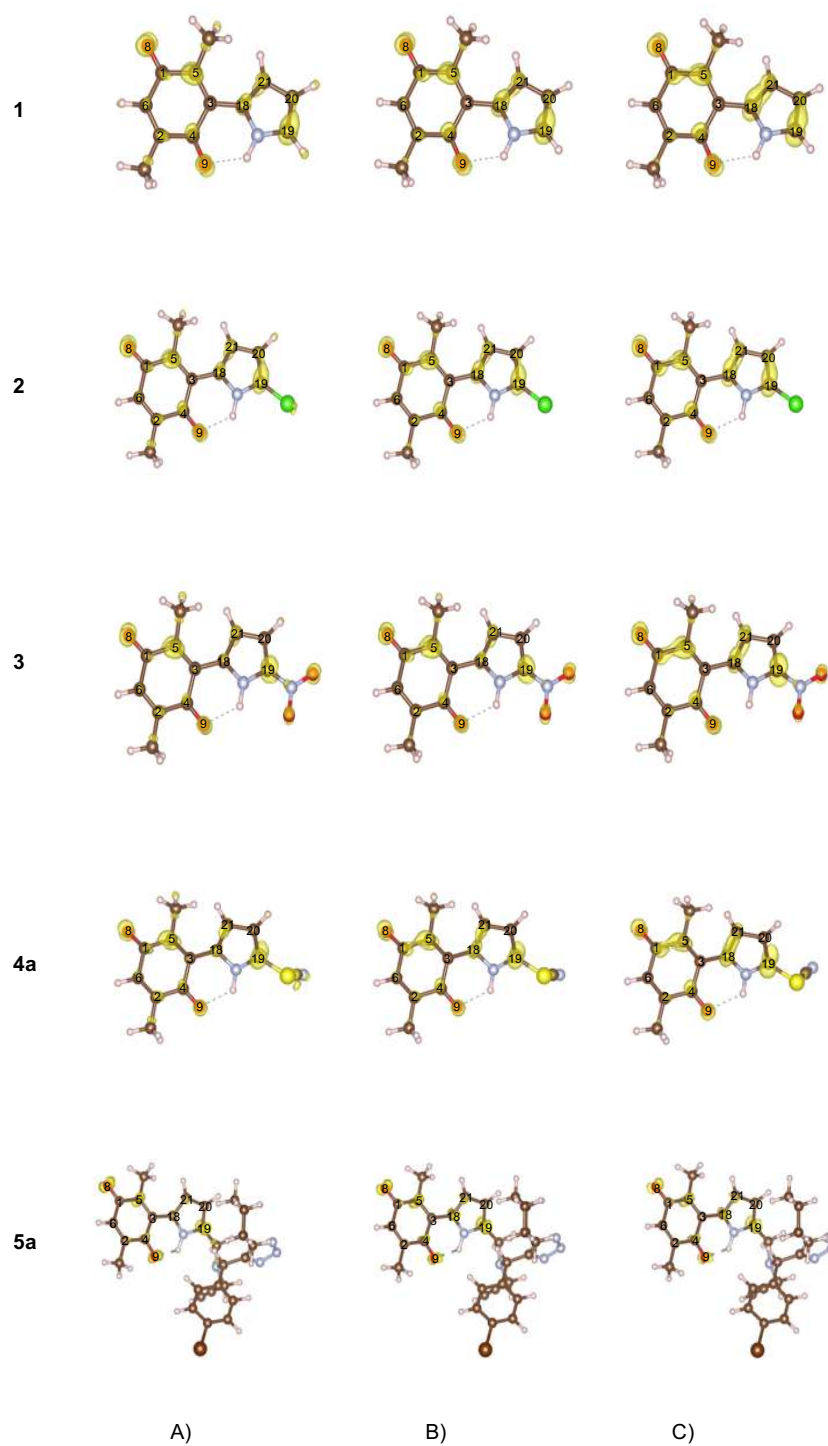


Figura 14. Diferencias de densidad de la $f^0(r)$ de las pirroloquinonas en A) fase gaseosa, B) acetonitrilo y C) dimetilsulfóxido. Isovalor $0.005 e/\text{Å}^3$.

Los valores más altos de $f^{\circ}(r)$ calculados, sugirieron que los átomos de oxígeno O₈ y O₉ de las quinonas son los sitios más favorables para estabilizar un radical libre, con una sutil preferencia por O₈ sobre O₉. El O₉ participa en interacciones no covalentes de puente de hidrógeno con el grupo amino del anillo de pirrol como se había descrito anteriormente, mientras que el O₈ puede aceptar un electrón para formar un radical.

La formación de radicales plantea una pregunta interesante: ¿Las pirrolilquinonas aceptan o donan el electrón? Para abordar esta pregunta, calculamos los valores de $f^{+}(r)$ y $f^{-}(r)$ de las funciones de Fukui en el esquema de *open shell* (una vez que acepto un electrón)⁶⁹. El valor de $f^{+}(r)$ proporciona información sobre los sitios que estabilizan las cargas entrantes en las pirrolilquinonas. El valor de $f^{-}(r)$ proporciona información sobre los sitios de donantes de electrones de los que una carga puede "salir" para estabilizar las pirrolilquinonas en un paso posterior.

La tabla 10 se pueden observar de manera resumida, que los valores más altos de las funciones de Fukui ocurrieron en el O₈, particularmente para $f^{+}(r)$. (En la sección 10 en las tablas 29 a 33 se muestran las tablas completas de las funciones de Fukui para cada una de las pirrolilquinonas). El O₈ preferiblemente aceptó la carga entrante, con lo que comprobamos que las pirrolilquinonas son aceptoras de electrones. Es importante tener en cuenta que $f^{+}(r)$ aumentó en presencia de DMSO hasta en un 7.14%, de acuerdo con nuestro mecanismo propuesto en el cual las quinonas promovieron la formación de radicales en presencia de DMSO con efectos sinérgicos.

Tabla 10. Funciones de Fukui condensadas (open shell) de pirrolilquinonas.

PQ	Fase Gas						CH ₃ CN						DMSO					
	Close Shell		Open Shell				Close Shell		Open Shell				Close Shell		Open Shell			
	$f^{\circ}(r)$		$f^{+}(r)$	$f^{-}(r)$			$f^{\circ}(r)$		$f^{+}(r)$	$f^{-}(r)$			$f^{\circ}(r)$		$f^{+}(r)$	$f^{-}(r)$		
	O ₈	O ₉	O ₈	O ₉	O ₈	O ₉	O ₈	O ₉	O ₈	O ₉	O ₈	O ₉	O ₈	O ₉	O ₈	O ₉	O ₈	O ₉
1	0.095	0.072	0.184	0.061	0.114	0.075	0.090	0.073	0.194	0.067	0.122	0.084	0.090	0.073	0.194	0.067	0.122	0.084
2	0.093	0.070	0.191	0.069	0.129	0.078	0.089	0.072	0.194	0.066	0.120	0.083	0.089	0.072	0.194	0.066	0.120	0.083
3	0.088	0.063	0.182	0.057	0.125	0.080	0.082	0.066	0.195	0.063	0.143	0.088	0.082	0.066	0.195	0.063	0.143	0.088
4a	0.091	0.069	0.184	0.061	0.120	0.078	0.088	0.072	0.196	0.066	0.138	0.087	0.088	0.073	0.196	0.067	0.138	0.088
5a	0.087	0.065	0.181	0.059	0.098	0.067	0.089	0.068	0.193	0.063	0.118	0.079	0.089	0.068	0.193	0.063	0.118	0.079

Para elucidar la participación de las pirrolilquinonas en el mecanismo propuesto se procedió al modelado de los radicales semiquinona de **1**, **2**, **3**, **4a** y **5a** para comprobar su comportamiento en los diferentes solventes, en la tabla 11 se muestran de forma resumida los valores de las funciones de Fukui de los radicales semiquinona (en la sección 10 se muestran en las Tablas 34 a 38 las funciones de Fukui completas para cada una de estas moléculas), en donde se puede observar que los valores mas altos se encuentran en el O₉, para $f^+(r)$, una vez que la densidad electrónica se redistribuye a consecuencia de aceptar un radical de hidrógeno, cabe destacar que $f^+(r)$ aumento hasta en un 12.1 % en presencia de DMSO con respecto a la fase gaseosa.

Tabla 11. Funciones de Fukui condensadas del radical semiquinona de las pirrolilquinonas.

PQ	Fase Gas				CH ₃ CN				DMSO			
	Open Shell		Open Shell		Open Shell		Open Shell		Open Shell		Open Shell	
	$f^+(r)$	$f^-(r)$	$f^+(r)$	$f^-(r)$	$f^+(r)$	$f^-(r)$	$f^+(r)$	$f^-(r)$	$f^+(r)$	$f^-(r)$	$f^+(r)$	$f^-(r)$
	O ₈	O ₉	O ₈	O ₉	O ₈	O ₉	O ₈	O ₉	O ₈	O ₉	O ₈	O ₉
1	0.058	0.127	0.061	0.095	0.059	0.141	0.057	0.104	0.059	0.141	0.057	0.105
2	0.057	0.124	0.058	0.089	0.059	0.139	0.055	0.101	0.059	0.139	0.055	0.101
3	0.060	0.118	0.065	0.093	0.064	0.126	0.070	0.110	0.065	0.126	0.070	0.110
4a	0.061	0.128	0.062	0.092	0.065	0.143	0.065	0.109	0.065	0.143	0.065	0.109
5a	0.056	0.120	0.053	0.082	0.058	0.127	0.055	0.093	0.058	0.127	0.055	0.093

En la Figura 15 podemos ver las diferencias de densidad electrónica para $f^+(r)$ en fase gas, acetonitrilo y DMSO y vemos que una vez aceptado el radical de hidrógeno en el primer paso del mecanismo, la reactividad cambia activándose el átomo de O₉, que será ahora el sitio preferente para la estabilización de otro electrón “entrante” para reducirse completamente el anillo de la quinona.

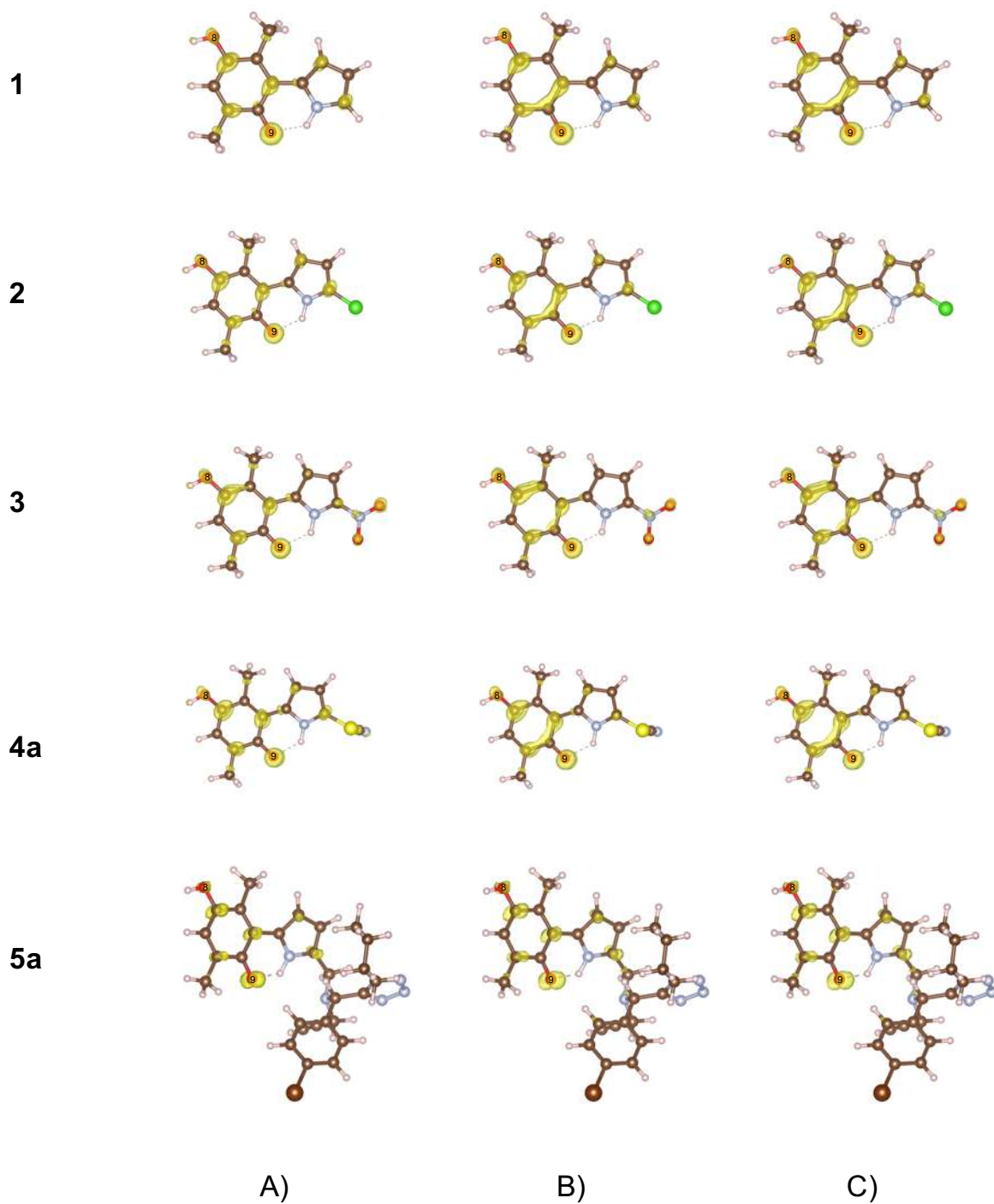


Figura 15. Diferencia de densidad de la $f^+(r)$ de los radicales semiquinona de las pirroliquinonas en A) fase gaseosa, B) acetonitrilo y C) dimetilsulfóxido. Isovalor $0.005 e/\text{\AA}^3$.

7.5 Índices de reactividad global.

Para realizar el cálculo de los índices globales de reactividad de las pirrolilquinonas en su estado fundamental, se utilizó la aproximación de diferencias finitas (Δ SCF) empleando las ecuaciones ya descritas en la sección 6.2. Los descriptores se calcularon fase gaseosa y posteriormente se calcularon considerando el efecto del disolvente para analizar su efecto sobre la reactividad química, para esto se empleó la metodología PCM utilizando como disolventes acetonitrilo (CH_3CN) y dimetilsulfóxido (DMSO). Los descriptores calculados fueron: el potencial químico (μ), la dureza (η), la blandura (S), el índice de electrofilicidad (ω) y la electronegatividad (χ).

Los resultados obtenidos para fase gaseosa se observan en la Tabla 12 en donde se aprecia que el menor potencial químico lo presenta **3**, la menor dureza y por tanto la mayor blandura **5a**, y el mayor índice de electrofilicidad y electronegatividad **3**.

Tabla 12. Índices globales de reactividad en fase gas de las pirrolilquinonas (en eV).

MOLÉCULA	μ	η	S	χ	ω
1	-4.79	5.87	0.085	4.79	1.96
2	-4.87	5.71	0.088	4.87	2.07
3	-5.52	6.07	0.082	5.52	2.51
4a	-5.25	5.94	0.084	5.25	2.32
5a	-4.84	5.37	0.093	4.84	2.18

Mientras que en acetonitrilo (Tabla 13), **3** tiene el potencial químico menor, la dureza disminuye considerablemente por efecto del disolvente, **5a** presenta la menor dureza y la mayor blandura y **2** presenta el mayor índice de electrofilicidad y electronegatividad.

Tabla 13. Índices globales de reactividad en CH_3CN de las pirrolilquinonas (en eV).

MOLÉCULA	μ	η	S	χ	ω
1	-4.80	2.27	0.220	4.80	5.07
2	-4.84	2.24	0.224	4.84	5.24

3	-5.34	2.73	0.183	5.34	5.22
4a	-5.07	2.55	0.196	5.07	5.03
5a	-4.78	2.21	0.227	4.78	5.19

Finalmente, en presencia del DMSO (Tabla 14), se encontró nuevamente el menor potencial químico en **3**, la menor dureza y mayor blandura en **5a**, el mayor índice de electrofilicidad en **2** y la mayor electronegatividad en **3**.

Tabla 14. Índices globales de reactividad en DMSO de las pirrolilquinonas (en eV).

MOLÉCULA	μ	η	S	χ	ω
1	-4.78	2.23	0.220	4.78	5.12
2	-4.82	2.20	0.230	4.82	5.28
3	-5.32	2.70	0.190	5.32	5.25
4a	-5.06	2.52	0.200	5.06	5.07
5a	-4.76	2.18	0.230	4.76	5.18

De estos resultados podemos decir que se observa claramente el efecto de los disolventes en dichas propiedades. Por ejemplo, la blandura (S) aumenta al rededor 0.11 eV y el índice de electrofilicidad (ω) aumenta aproximadamente 3 eV en presencia del disolvente con respecto a la fase gaseosa para cada una de las pirrolilquinonas, la dureza química (η), que mide la resistencia de una especie química al cambio en su configuración electrónica, esta disminuye significativamente en aproximadamente 3.5 eV en presencia de los disolventes, encontrando en todos los casos, los valores más bajos de η en presencia de DMSO.

En nuestro grupo de trabajo, se ha observado que las reacciones de amidación se ven favorecidas en presencia de los disolventes CH₃CN y DMSO, sin embargo, los mayores rendimientos de la reacción son observadas en DMSO. Por tal motivo, se procedió al calculo de los índices globales de reactividad de los radicales semiquinona en los dos disolventes, lo que nos dará una idea del porque en DMSO las reacciones de amidación organocatalizadas por pirrolilquinonas se ven favorecidas aumentando así los rendimientos.

Como se mencionó anteriormente, la gran capacidad óxido-reductora de las quinonas es debido a la estabilidad de los radicales semiquinona, la especie semiquinona es un compuesto aromático por lo que el radical libre se estabiliza por resonancia, su formación es de gran importancia. Se calcularon los descriptores de reactividad globales de los radicales según una aproximación descrita por Domingo y colaboradores⁵⁵ y en general se observó que siguen una tendencia similar en los descriptores a la presentada en su estado fundamental en fase gas y los dos disolventes.

Los resultados obtenidos en fase gas se resumen en la tabla 15, se puede observar que el potencial químico menor lo presenta **3**, la menor dureza y mayor blandura lo presenta **5a** y el mayor índice de electrofilicidad y electronegatividad en **3**, vemos que siguen la misma tendencia que en su estado fundamental.

Tabla 15. Índices globales de reactividad en fase gas del radical semiquinona (en eV).

MOLÉCULA	μ°	η°	S°	χ°	ω°
1	-4.36	4.98	0.100	4.36	1.91
2	-4.46	4.87	0.103	4.46	2.05
3	-5.04	4.91	0.102	5.04	2.58
4a	-4.82	4.92	0.102	4.82	2.36
5a	-4.53	4.62	0.108	4.53	2.22

Los índices globales del radical semiquinona de las pirrolilquinonas en presencia de CH₃CN, se presentan en la tabla 16, el potencial químico menor lo presenta **3**, la dureza mas baja y la blandura mas alta la presenta **5a** y el mayor índice de electrofilicidad y electronegatividad lo presenta **3**. Cabe destacar que el índice de electrofilicidad aumenta hasta 2.43 eV con respecto al estado fundamental en CH₃CN.

Tabla 16. Índices globales de reactividad en CH₃CN del radical semiquinona (en eV).

MOLÉCULA	μ°	η°	S°	χ°	ω°
1	-4.51	1.55	0.322	4.51	6.55
2	-4.57	1.53	0.327	4.57	6.81

3	-4.96	1.61	0.311	4.96	7.65
4a	-4.74	1.64	0.305	4.74	6.84
5a	-4.50	1.55	0.322	4.50	6.51

En el caso de DMSO, los índices globales de reactividad presentados en la tabla 17, muestran que el potencial químico menor lo presenta **3**, la menor dureza y mayor blandura **2** y el mayor índice de electrofilicidad y electronegatividad **3**. El índice de electrofilicidad aumenta hasta 2.53 eV con respecto al estado fundamental en DMSO.

Tabla 17. Índices globales de reactividad en DMSO del radical semiquinona (en eV).

MOLÉCULA	μ°	η°	S°	χ°	ω°
1	-4.51	1.53	0.327	4.51	6.65
2	-4.57	1.51	0.332	4.57	6.92
3	-4.96	1.58	0.316	4.96	7.78
4a	-4.74	1.61	0.310	4.74	6.95
5a	-4.50	1.51	0.330	4.50	6.70

Domingo y colaboradores sugieren, que los índices de reactividad mas importantes en química orgánica son el índice de electrofilicidad y nucleofilicidad, en nuestro caso consideramos únicamente el índice de electrofilicidad, ya que por las funciones de Fukui antes calculadas sabemos que las pirrolilquinonas se comportan comoceptoras de electrones en el mecanismo de amidación por vía oxidativa.

7.6 Funciones de Parr

Posteriormente, se realizó el cálculo de las funciones Parr, realizando un análisis de la densidad de espín atómico (ASD), calculando las tres formas: P_k para ataques electrofílicos, P^+_k para ataques nucleofílicos y P^0_k para ataques por radicales libres, se encontraron reportes en la literatura que las funciones de Parr muestran mayor exactitud que las funciones de Fukui, una de las razones por las cuales se decidió proceder con su cálculo para un mejor entendimiento de la reactividad intrínseca de las pirrolilquinonas. En

las tablas 18 a 22 podemos observar los resultados de las funciones de Parr para **1**, **2**, **3**, **4a**, y **5a** en su forma condensada.

Anteriormente nos habíamos planteado una pregunta: ¿Las pirrolilquinonas se comportan como donadoras oceptoras de electrones?, realizamos la comparativa de las funciones de Parr en su forma nucleofílica y electrofílica y se observa claramente que el valor más alto en fase gas se presenta en el O₈, $P^+_k=0.24$, para el caso de **1** como se puede observar en la **Tabla 18**, lo cual nos confirma que el O₈ es el sitio donde se une el primer radical de hidrógeno según el mecanismo propuesto por el grupo de trabajo. Esta misma tendencia la podemos observar para los dos disolventes cuyos valores son de $P^+_k=0.21$, para ambos.

Tabla 18. Funciones de Parr de **1**.

Átomo	Fase Gas			CH ₃ CN			DMSO		
	P^-_k	P^+_k	P^0_k	P^-_k	P^+_k	P^0_k	P^-_k	P^+_k	P^0_k
1 C	-0.04	0.07	0.23	-0.04	0.10	0.24	-0.04	0.11	0.24
2 C	0.02	0.05	0.20	0.02	0.07	0.18	0.02	0.07	0.18
3 C	-0.09	0.04	0.20	-0.13	0.05	0.19	-0.13	0.05	0.19
4 C	0.03	0.13	0.02	0.03	0.14	0.05	0.03	0.14	0.05
5 C	0.29	0.16	-0.12	0.30	0.12	-0.11	0.30	0.12	-0.11
6 C	0.03	0.07	-0.08	0.02	0.05	-0.07	0.01	0.05	-0.07
8 O	0.05	0.24	0.06	0.05	0.21	0.07	0.05	0.21	0.07
9 O	-0.03	0.20	0.29	-0.03	0.20	0.28	-0.03	0.20	0.28
10 C	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00
14 C	-0.02	0.00	0.02	-0.02	0.00	0.02	-0.02	0.00	0.02
18 C	0.33	-0.01	0.00	0.37	-0.02	0.00	0.37	-0.02	0.00
19 C	0.37	0.02	0.13	0.38	0.02	0.11	0.38	0.02	0.11
20 C	0.06	-0.01	-0.01	0.07	-0.01	-0.01	0.07	-0.01	-0.01
21 C	0.07	0.03	0.10	0.06	0.03	0.09	0.06	0.03	0.09
25 N	-0.08	0.01	-0.01	-0.09	0.00	-0.01	-0.09	0.00	-0.01

En la figura 16, podemos observar el mapa de densidad de espín atómico, de las funciones de Parr nucleofílicas y electrofílicas en términos de diferencias de densidad electrónica, en donde observamos que el O₈ y O₉ son los sitios preferentes de estabilización

de “entrada” de carga como se ha descrito anteriormente en el análisis de las funciones de Parr condensadas, los cuales se muestran en una coloración amarilla para ataques nucleofílicos y en coloración azul para ataques electrofílicos.

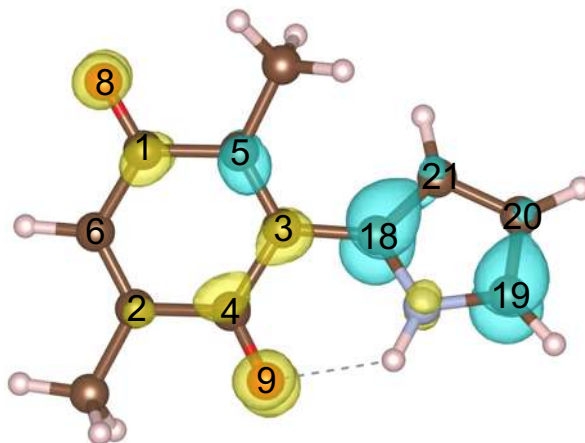


Figura 16. Mapa de densidad de espín atómico de **1**. Isovalor=0.01 e^-/A^3 .

Una vez formado el radical semiquinona, se analiza la función de Parr para ataque por radicales libres y el átomo que se activa es el O₉, en el cual encontramos el valor más alto ($P^0_k=0.29$) para fase gaseosa y $P^0_k=0.28$ para los dos disolventes, el átomo O₉ es el sitio preferente para la estabilización de un segundo radical de hidrógeno y con lo cual se reduce completamente la pirrolilquinona a pirrolilhidroquinona, que en un paso subsecuente se reoxidará para reiniciar el ciclo de óxido-reducción.

Para el caso de **2** podemos ver que, en fase gaseosa y disolventes, el valor más alto se presenta en el O₈, $P^+_k=0.24$ y $P^+_k=0.22$ respectivamente (Tabla 19), los cuales sugieren que es el sitio preferente de estabilización del primer radical de hidrógeno. Una vez formado el radical semiquinona el O₉, es el sitio de estabilización de un segundo radical de hidrógeno ya que encontramos el valor más alto de $P^0_k=0.29$ y $P^0_k=0.28$ en fase gas y disolventes respectivamente.

Tabla 19. Funciones de Parr de 2.

Átomo	Fase Gas			CH ₃ CN			DMSO		
	P_k^-	P_k^+	P_k^0	P_k^-	P_k^+	P_k^0	P_k^-	P_k^+	P_k^0
1 C	-0.04	0.07	0.23	-0.04	0.11	0.24	-0.04	0.11	0.24
2 C	0.01	0.06	0.19	0.02	0.07	0.18	0.02	0.07	0.18
3 C	-0.10	0.04	0.20	-0.13	0.05	0.18	-0.13	0.05	0.18
4 C	0.03	0.12	0.01	0.03	0.13	0.05	0.03	0.13	0.05
5 C	0.28	0.17	-0.12	0.28	0.13	-0.11	0.28	0.13	-0.11
6 C	0.02	0.06	-0.08	0.01	0.04	-0.08	0.01	0.04	-0.08
8 O	0.05	0.24	0.06	0.05	0.22	0.07	0.05	0.22	0.07
9 O	-0.03	0.20	0.29	-0.03	0.20	0.28	-0.03	0.20	0.28
10 C	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00
14 C	-0.02	0.00	0.02	-0.02	0.00	0.02	-0.02	0.00	0.02
18 C	0.32	-0.01	0.00	0.34	-0.01	0.00	0.34	-0.01	0.00
19 C	0.29	0.02	0.11	0.30	0.02	0.10	0.30	0.02	0.10
20 C	0.06	-0.01	-0.03	0.06	-0.01	-0.02	0.06	-0.01	-0.02
21 C	0.07	0.03	0.11	0.07	0.04	0.10	0.07	0.04	0.10
24 N	-0.07	0.01	-0.01	-0.08	0.01	-0.01	-0.08	0.01	-0.01
26 Cl	0.10	0.00	0.01	0.09	0.00	0.01	0.09	0.00	0.01

En la figura 17 se observa el mapa de densidad de espín atómico de **2** en donde se representa en términos de diferencias de densidad electrónica las funciones de Parr en color amarillo para ataques nucleofílicos y en color azul para ataques electrofílicos.

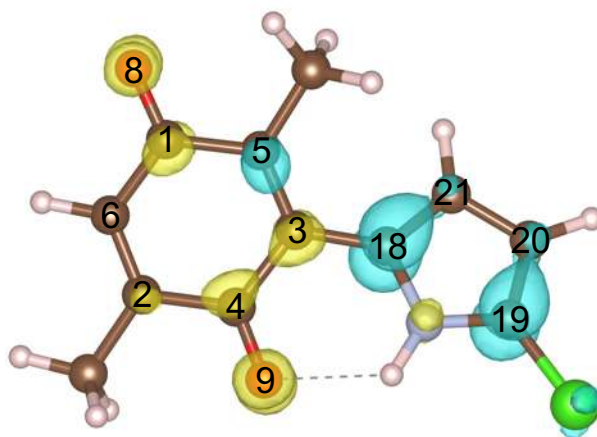


Figura 17. Mapa de densidad de espín atómico de **2**. Isovalor=0.01 e^-/A^3 .

Para **3** podemos ver que, en fase gaseosa y disolventes, el valor más alto se presenta en el O₈, $P^+_k=0.23$ y $P^+_k=0.22$ respectivamente (Tabla 20), los cuales sugieren que es el sitio preferente de estabilización del primer radical de hidrógeno. Una vez formado el radical semiquinona, el O₉ es el sitio de estabilización de un segundo radical de hidrógeno ya que encontramos el valor más alto de $P^0_k=0.30$ y $P^0_k=0.28$ en fase gas y disolventes respectivamente.

Tabla 20. Funciones de Parr de **3**.

Átomo	Fase Gas			CH ₃ CN			DMSO		
	P^-_k	P^+_k	P^0_k	P^-_k	P^+_k	P^0_k	P^-_k	P^+_k	P^0_k
1 C	-0.04	0.06	0.28	-0.03	0.09	0.29	-0.03	0.09	0.29
2 C	0.02	0.06	0.24	0.02	0.07	0.23	0.02	0.07	0.23
3 C	-0.04	0.02	0.20	-0.04	0.01	0.16	-0.04	0.01	0.16
4 C	0.02	0.09	-0.01	0.02	0.10	0.02	0.02	0.10	0.02
5 C	0.27	0.21	-0.10	0.26	0.20	-0.06	0.26	0.20	-0.06
6 C	0.04	0.04	-0.12	0.03	0.02	-0.12	0.03	0.02	-0.12
8 O	0.03	0.23	0.07	0.03	0.22	0.09	0.03	0.22	0.09
9 O	-0.02	0.16	0.30	-0.02	0.16	0.28	-0.02	0.16	0.28
10 C	0.00	0.01	-0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
14 C	-0.01	0.00	0.02	-0.01	0.00	0.01	-0.01	0.00	0.01
18 C	0.26	-0.01	-0.04	0.25	-0.01	-0.04	0.25	-0.01	-0.04
19 C	0.37	0.01	0.07	0.38	0.00	0.04	0.38	0.00	0.04
20 C	-0.04	0.00	-0.03	-0.07	0.00	-0.03	-0.07	0.00	-0.03
21 C	0.14	0.00	0.07	0.18	0.00	0.05	0.18	0.00	0.05
24 N	-0.07	0.03	0.01	-0.07	0.03	0.02	-0.07	0.03	0.02
26 N	-0.04	0.03	0.00	-0.04	0.03	0.00	-0.04	0.03	0.00
27 O	0.01	0.03	0.01	0.03	0.03	0.02	0.03	0.03	0.02
28 O	0.07	0.04	0.02	0.07	0.04	0.03	0.07	0.04	0.03

En la figura 18 se observa el mapa de densidad de espín atómico de **3** en donde se representa en términos de diferencias de densidad electrónica las funciones de Parr para ataque nucleofílico en color amarillo y para ataque electrofílico en color azul.

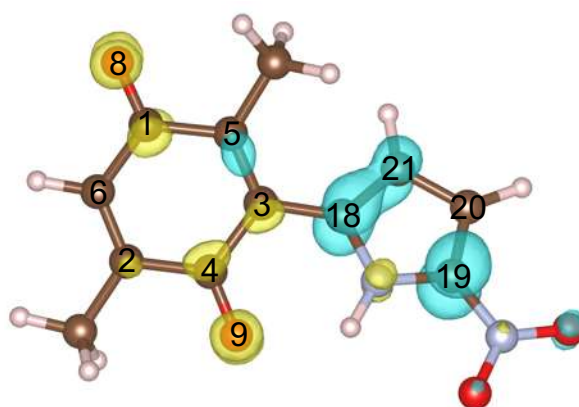


Figura 18. Mapa de densidad de espín atómico de **3**. Isovalor=0.01 e^-/A^3 .

Para **4a** podemos ver que, en fase gaseosa y disolventes, el valor más alto se presenta en el O_8 , $P^+_k=0.24$ y $P^+_k=0.22$ respectivamente (Tabla 21), los cuales sugieren que es el sitio preferente de estabilización del primer radical de hidrógeno. Una vez formado el radical semiquinona, el O_9 es el sitio de estabilización de un segundo radical de hidrógeno ya que encontramos el valor más alto de $P^0_k=0.30$ y $P^0_k=0.29$ en fase gas y disolventes respectivamente.

Tabla 21. Funciones de Parr de **4a**.

Átomo	Fase Gas			CH ₃ CN			DMSO		
	P^-_k	P^+_k	P^0_k	P^-_k	P^+_k	P^0_k	P^-_k	P^+_k	P^0_k
1 C	-0.04	0.07	0.27	-0.03	0.11	0.28	-0.03	0.10	0.28
2 C	-0.06	0.03	0.20	-0.09	0.04	0.18	-0.08	0.04	0.18
3 C	0.02	0.05	0.22	0.02	0.06	0.20	0.02	0.07	0.20
4 C	0.02	0.12	0.01	0.02	0.13	0.04	0.03	0.13	0.04
5 C	0.03	0.05	-0.11	0.02	0.04	-0.10	0.02	0.04	-0.10
6 C	0.27	0.19	-0.11	0.28	0.15	-0.09	0.27	0.15	-0.09
8 O	0.04	0.24	0.07	0.04	0.22	0.08	0.04	0.22	0.08
9 O	-0.02	0.19	0.30	-0.02	0.19	0.29	-0.02	0.20	0.29
10 C	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00
14 C	-0.01	0.00	0.02	-0.01	0.00	0.02	-0.01	0.00	0.02
18 C	0.29	-0.01	-0.03	0.30	-0.01	-0.03	0.30	-0.01	-0.03
19 C	0.13	0.02	0.09	0.14	0.02	0.08	0.14	0.03	0.08
20 C	0.00	-0.01	-0.03	-0.01	-0.01	-0.03	-0.01	-0.01	-0.03

21	C	0.36	0.02	0.09	0.38	0.02	0.07	0.38	0.02	0.07
22	N	-0.07	0.01	0.01	-0.08	0.01	0.01	-0.08	0.01	0.01
26	S	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
27	C	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00
28	N	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

En la figura 19 se observa el mapa de densidad de espín atómico de **4a** en donde se representa en términos de diferencias de densidad electrónica las funciones de Parr para ataques nucleofílicos en color amarillo y para ataques electrofílicos en color azul.

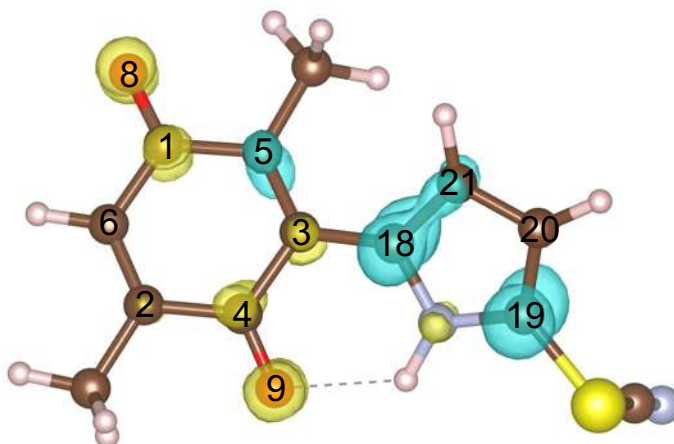


Figura 19. Mapa de densidad de espín atómico de **4a**. Isovalor= $0.01 e^-/A^3$.

Para **5a** podemos ver que, en fase gaseosa y disolventes, el valor más alto se presenta en el O_8 , $P^+_k=0.24$ y $P^+_k=0.22$ respectivamente (Tabla 22), los cuales sugieren que es el sitio preferente de estabilización del primer radical de hidrógeno. Una vez formado el radical semiquinona, el O_9 es el sitio de estabilización de un segundo radical de hidrógeno ya que encontramos el valor más alto de $P^0_k=0.29$ y $P^0_k=0.28$ en fase gas y disolventes respectivamente.

Tabla 22. Funciones de Parr de 5a.

Átomo	Fase Gas			CH ₃ CN			DMSO		
	P_k	P_k^+	P_k^0	P_k	P_k^+	P_k^0	P_k	P_k^+	P_k^0
1 C	-0.03	0.07	0.24	-0.03	0.11	0.24	-0.03	0.11	0.24
2 C	0.01	0.04	0.18	0.01	0.06	0.15	0.01	0.06	0.15
3 C	-0.09	0.04	0.20	-0.13	0.06	0.20	-0.13	0.06	0.20
4 C	0.02	0.13	0.04	0.02	0.13	0.05	0.02	0.13	0.05
5 C	0.23	0.16	-0.12	0.28	0.11	-0.11	0.28	0.11	-0.11
6 C	0.02	0.08	-0.09	0.02	0.05	-0.08	0.02	0.05	-0.08
8 O	0.05	0.24	0.06	0.05	0.22	0.07	0.05	0.22	0.07
9 O	-0.02	0.20	0.29	-0.03	0.20	0.28	-0.03	0.20	0.28
10 C	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
14 C	-0.01	0.00	0.02	-0.01	0.01	0.02	-0.01	0.01	0.02
18 C	0.29	-0.01	0.00	0.34	-0.01	0.00	0.34	-0.01	0.00
19 C	0.30	0.01	0.12	0.37	0.02	0.11	0.37	0.02	0.11
20 C	0.07	-0.01	-0.02	0.07	-0.01	-0.02	0.07	-0.01	-0.02
21 C	0.06	0.02	0.10	0.07	0.03	0.10	0.07	0.03	0.10
24 N	-0.08	0.01	-0.01	-0.10	0.01	-0.01	-0.10	0.01	-0.01
26 C	-0.02	0.00	-0.01	-0.02	0.00	0.00	-0.01	0.00	-0.01
29 N	0.02	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
30 C	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
33 C	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01	0.01	0.00	0.01
35 C	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
37 C	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
38 C	0.05	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
39 C	0.05	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
40 C	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
41 C	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
42 C	-0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01
43 C	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
48 Br	0.05	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
49 C	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
50 N	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
51 N	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
52 N	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
53 N	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
54 C	0.00	0.00	-0.01	0.00	0.00	-0.01	0.00	0.00	-0.01
55 C	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
56 C	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
57 C	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
58 C	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
59 C	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

En la figura 20 se observa el mapa de densidad de espín atómico de **5a** en donde se representa en términos de diferencias de densidad electrónica las funciones de Parr para ataques nucleofílicos en color amarillo y para ataques electrofílicos en color azul.

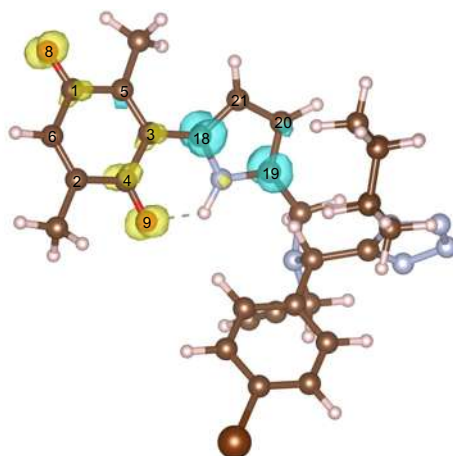


Figura 20. Mapa de densidad de espín atómico de **5a**. Isovalor=0.01 e^-/A^3 .

7.7 Energía de Enlace

Se realizó el cálculo de propiedades termodinámicas como la entalpía y la energía libre de Gibbs de las pirrolilquinonas (Tabla 23) en donde se observa que los valores obtenidos de la energía de enlace en DMSO de los radicales libres semiquinona son menores que en CH_3CN y Fase Gas, la diferencia de los ΔH es de 14.26, 10.34, 11.74, 6.48 y 6.83 kcal/mol para **5a**, **4a**, **3**, **2** y **1** respectivamente, todos los valores con respecto a fase gas, por lo tanto estos resultados nos indican que los radicales de **5a** requieren menor energía para su formación con respecto a los demás radicales libres.

Tabla 23. Energía de enlaces en O_8 de radical semiquinona de las pirrolilquinonas (en kcal/mol).

MOLÉCULA	FASE GAS		CH_3CN		DMSO	
	ΔH	ΔG	ΔH	ΔG	ΔH	ΔG
1	-58.61	-50.91	-59.45	-51.63	-65.44	-57.71
2	-59.06	-51.41	-59.97	-52.18	-65.54	-57.83
3	-59.10	-51.22	-60.90	-52.65	-70.84	-62.86

4a	-58.48	-50.44	-59.27	-51.21	-68.82	-60.95
5a	-59.03	-50.27	-58.91	-52.35	-73.29	-64.87

Se corroboró esta tendencia calculando la energía libre de Gibbs (ΔG) de los radicales formados de las pirrolilquinonas, observándose que la formación de los radicales de **5a** son mas espontáneos que la formación de los otros radicales con una diferencia de ΔG de 14.6 kcal/mol y 10.51, 11.64, 6.42 y 6.8 kcal/mol para **4a**, **3**, **2** y **1** respectivamente, con respecto a la fase gas.

En las Figuras 21 y 22 se puede observar claramente esta tendencia para entalpia y energía libre de Gibbs respectivamente, en donde los radicales formados en presencia de DMSO son mucho mas estables que en CH_3CN .

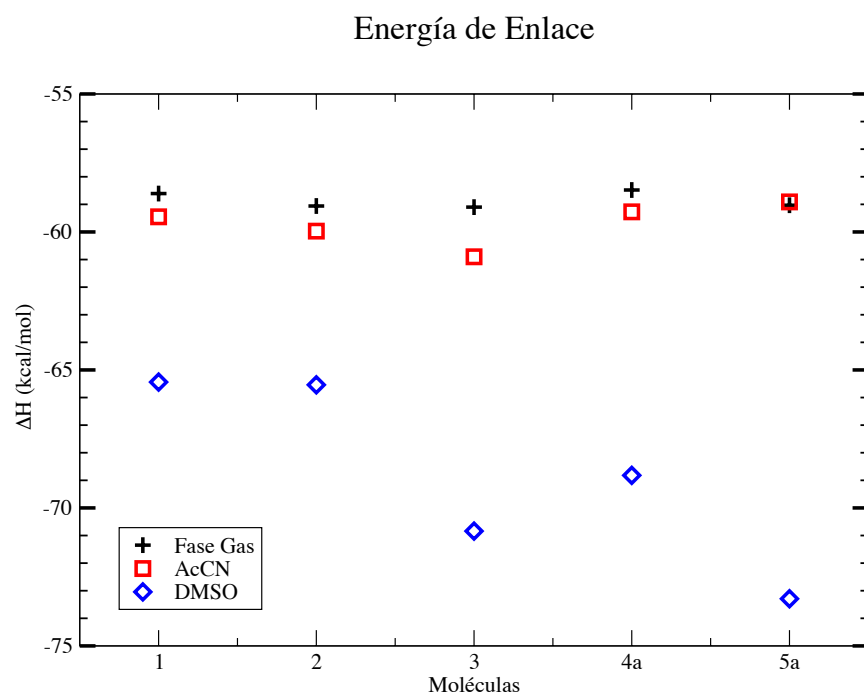


Figura 21. Energía de enlaces de radical pirrolisemiquinona.

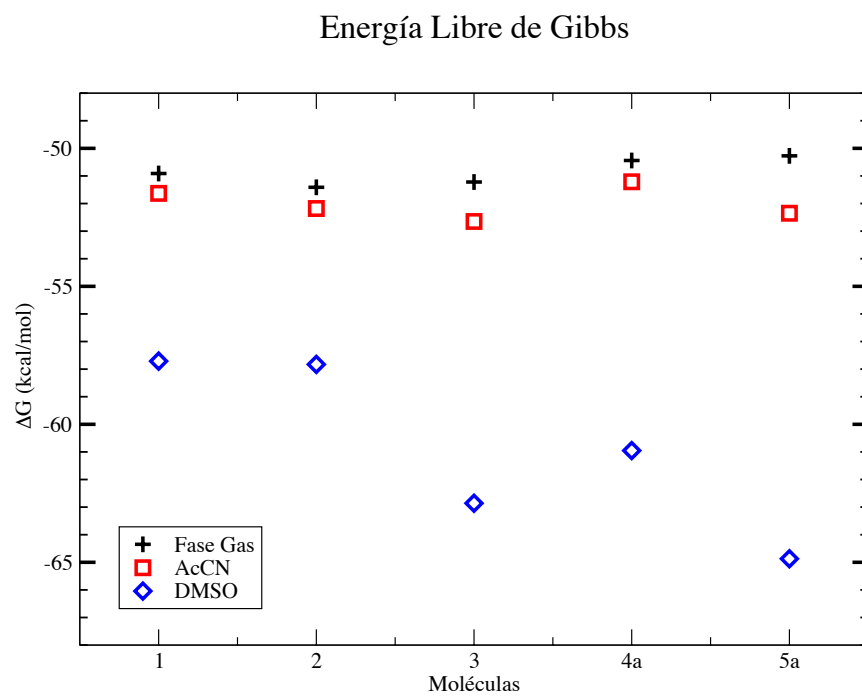


Figura 22. Energía libre de Gibbs de radical pirrolilsemiquinona.

8. Conclusiones

Las pirrolilquinonas son una familia de moléculas que poseen características químicas muy interesantes, se sabe del poder óxido-reducción que poseen gracias a la estabilización de los radicales libres a través de la formación de un compuesto semiquinoide, que se determinó calculando los sitios de estabilización de radicales libres a través de las funciones de Fukui $f^0(r)$.

El disolvente no afecta los sitios preferentes de estabilización de los radicales libres como lo demuestran los cálculos de las funciones de Fukui y las funciones de Parr. Sin embargo, sus descriptores de reactividad global muestran un decremento considerable en la dureza química, un incremento en la blandura y en el índice de electrofilicidad este último muy importante ya que, como predicen las funciones de Fukui son moléculas capaces de estabilizar densidad electrónica entrante.

Es claro que, las pirrolilquinonas hacen sinergia en presencia de DMSO al organocatalizar las reacciones de amidación por vía oxidativa, ya que, la energía de formación de enlace obtenida en DMSO es menor que en acetonitrilo y en fase gas. Además que la energía libre de Gibbs cuando se forma el radical semiquinona es mucho menor comparado con fase gas y acetonitrilo con lo que se demuestra la capacidad estabilizadora de radicales libres por parte del DMSO.

Posiblemente la aplicabilidad de las pirrolilquinonas como organocatalizadores podrían extrapolarse a otros tipos de reacciones por vía oxidativa.

9. Bibliografía

1. Valeur, E.; Bradley, M., Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. *Chemical Society Reviews* **2009**, *38* (2), 606-631.
2. Ghose, A. K.; Viswanadhan, V. N.; Wendoloski, J. J., A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases. *Journal of Combinatorial Chemistry* **1999**, *1* (1), 55-68.
3. Lanigan, R. M.; Sheppard, T. D., Recent Developments in Amide Synthesis: Direct Amidation of Carboxylic Acids and Transamidation Reactions. *European Journal of Organic Chemistry* **2013**, *2013* (33), 7453-7465.
4. Allen, C. L.; Williams, J. M. J., Metal-catalysed approaches to amide bond formation. *Chemical Society Reviews* **2011**, *40* (7), 3405-3415.
5. de Figueiredo, R. M.; Suppo, J.-S.; Campagne, J.-M., Nonclassical Routes for Amide Bond Formation. *Chemical Reviews* **2016**, *116* (19), 12029-12122.
6. Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W., Rethinking amide bond synthesis. *Nature* **2011**, *480*, 471.
7. Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer, J. J. L.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y., Key green chemistry research areas-a perspective from pharmaceutical manufacturers. *Green Chemistry* **2007**, *9* (5), 411-420.
8. Gao, J.; Wang, G.-W., Direct Oxidative Amidation of Aldehydes with Anilines under Mechanical Milling Conditions. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73* (7), 2955-2958.
9. Guggilapu, S. D.; Chari, A. R.; Nagarsenkar, A.; Sigalapalli, D. K.; Babu, B. N., An efficient and mild oxidative amidation of aldehydes using B(C₆F₅)₃ as a catalyst and biological evaluation of the products as potential antimicrobial agents. *New Journal of Chemistry* **2017**, *41* (6), 2328-2332.

-
10. Liu, X.; Jensen, K. F., Direct oxidative amidation of aromatic aldehydes using aqueous hydrogen peroxide in continuous flow microreactor systems. *Green Chemistry* **2012**, *14* (5), 1471-1474.
 11. Ekoue-Kovi, K.; Wolf, C., Metal-Free One-Pot Oxidative Amination of Aldehydes to Amides. *Organic Letters* **2007**, *9* (17), 3429-3432.
 12. Yoo, W.-J.; Li, C.-J., Highly Efficient Oxidative Amidation of Aldehydes with Amine Hydrochloride Salts. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128* (40), 13064-13065.
 13. Mejía-Farfán, I.; Solís-Hernández, M.; Navarro-Santos, P.; Contreras-Celedón, C. A.; Cortés-García, C. J.; Chacón-García, L., Oxidative amidation of benzaldehyde using a quinone/DMSO system as the oxidizing agent. *RSC Advances* **2019**, *9* (32), 18265-18270.
 14. Thomson, R., *Naturally Occurring Quinones*. Elsevier Science: **2012**.
 15. Abraham; Ignatious; Joshi; Rahul; Pardasani; Pushpa; Pardasani; R.T, Recent advances in 1,4-benzoquinone chemistry. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2011**.
 16. Koyama, J., Anti-Infective Quinone Derivatives of Recent Patents. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery* **2006**, *1* (1), 113-125.
 17. Powis, G., Free radical formation by antitumor quinones. *Free Radical Biology and Medicine* **1989**, *6* (1), 63-101.
 18. Martínez, R.; Chacón-García, L., *The Search of DNA-Intercalators as Antitumoral Drugs: What it Worked and What did not Work*. **2005**; Vol. 12, p 127-51.
 19. Tandon, V. K.; Chhor, R. B.; Singh, R. V.; Rai, S.; Yadav, D. B., Design, synthesis and evaluation of novel 1,4-naphthoquinone derivatives as antifungal and anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14* (5), 1079-1083.
 20. Prati, F.; Bartolini, M.; Simoni, E.; De Simone, A.; Pinto, A.; Andrisano, V.; Bolognesi, M. L., Quinones bearing non-steroidal anti-inflammatory fragments as
-

-
- multitarget ligands for Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *23* (23), 6254-6258.
21. Bayen, S.; Barooah, N.; Sarma, R. J.; Sen, T. K.; Karmakar, A.; Baruah, J. B., Synthesis, structure and electrochemical properties of 2,5-bis(alkyl/arylamino)1,4-benzoquinones and 2-arylamino-1,4-naphthoquinones. *Dyes and Pigments* **2007**, *75* (3), 770-775.
 22. Guin, P. S.; Das, S.; Mandal, P. C., Electrochemical Reduction of Quinones in Different Media: A Review. *International Journal of Electrochemistry* **2011**, *2011*, 22.
 23. Uchimiya, M.; Stone, A., *Reversible redox chemistry of quinones: Impact on biogeochemical cycles*. **2009**; Vol. 77, p 451-458.
 24. Garza, J.; Vargas, R.; Gómez, M.; González, I.; González, F. J., Theoretical and Electrochemical Study of the Quinone–Benzoic Acid Adduct Linked by Hydrogen Bonds. *The Journal of Physical Chemistry A* **2003**, *107* (50), 11161-11168.
 25. Zhu, X.-Q.; Wang, C.-H., Accurate Estimation of the One-Electron Reduction Potentials of Various Substituted Quinones in DMSO and CH₃CN. *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75* (15), 5037-5047.
 26. Ernster, L.; Dallner, G., Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* **1995**, *1271* (1), 195-204.
 27. McKee, T.; McKee, J. R.; Martínez, J. R. P., *Bioquímica: las bases moleculares de la vida*. McGraw-Hill Interamericana: **2014**.
 28. Cape, J. L.; Bowman, M. K.; Kramer, D. M., Computation of the redox and protonation properties of quinones: Towards the prediction of redox cycling natural products. *Phytochemistry* **2006**, *67* (16), 1781-1788.
 29. Dellinger, B.; Lomnicki, S.; Khachatryan, L.; Maskos, Z.; Hall, R. W.; Adoukpe, J.; McFerrin, C.; Truong, H., Formation and stabilization of persistent free radicals. *Proceedings of the Combustion Institute* **2007**, *31* (1), 521-528.
-

-
30. Jagdale, S. D.; Sawant, A. D.; Patil, P. P.; Patil, D. R.; Mulik, A. G.; Chandam, D. R.; Sankpal, S. A.; Deshmukh, M. B., Synthesis of some novel quinone diimine derivatives of benzo-15-crown-5 for application in Hg²⁺ recognition. *Luminescence* **2014**, *29* (6), 586-590.
 31. Lao, K.-u.; Yu, C.-h., A computational study of unique properties of pillar[n]quinones: Self-assembly to tubular structures and potential applications as electron acceptors and anion recognizers. *Journal of Computational Chemistry* **2011**, *32* (12), 2716-2726.
 32. Saini, R.; Kaur, N.; Kumar, S., Quinones based molecular receptors for recognition of anions and metal ions. *Tetrahedron* **2014**, *70* (29), 4285-4307.
 33. Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C., Recent advances in the synthesis of pyrroles by multicomponent reactions. *Chemical Society Reviews* **2014**, *43* (13), 4633-4657.
 34. Kim, S. K.; Sessler, J. L., Calix[4]pyrrole-Based Ion Pair Receptors. *Accounts of Chemical Research* **2014**, *47* (8), 2525-2536.
 35. Lee, C.-H.; Na, H.-K.; Yoon, D.-W.; Won, D.-H.; Cho, W.-S.; Lynch, V. M.; Shevchuk, S. V.; Sessler, J. L., Single Side Strapping: A New Approach to Fine Tuning the Anion Recognition Properties of Calix[4]pyrroles. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125* (24), 7301-7306.
 36. Kim, D. S.; Sessler, J. L., Calix[4]pyrroles: versatile molecular containers with ion transport, recognition, and molecular switching functions. *Chemical Society Reviews* **2015**, *44* (2), 532-546.
 37. Courtemanche, R. J. M.; Pinter, T.; Hof, F., Just add tetrazole: 5-(2-Pyrrolo)tetrazoles are simple, highly potent anion recognition elements. *Chemical Communications* **2011**, *47* (47), 12688-12690.
 38. Chacón-García, L.; Valle, M.; Contreras-Celedón, C., A Novel Semisynthetic Anion Receptor: Synthesis and Ion Recognition of (1-H-pyrrol-2-yl)-4-oxo-perezone. **2013**; Vol. 10, p 632-636.
-

-
-
39. Tapia-Juarez, M.; Gonzalez-Campos, J. B.; Contreras-Celedón, C.; Corona, D.; Cuevas-Yanez, E.; Chacon-Garcia, L., A new type of anion receptor: pyrrolyl quinones. *RSC Advances* **2014**, *4* (11), 5660-5665.
 40. Inagawa, H.; Uchida, S.; Yamaguchi, E.; Itoh, A., Metal-Free Oxidative Amidation of Aromatic Aldehydes using an Anthraquinone-based Organophotocatalyst. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2019**, *0* (0).
 41. Tarumi, M.; Matsuzaki, Y.; Suzuki, K., Theoretical study on the redox reaction mechanism of quinone compounds in industrial processes. *Chemical Engineering Science* **2019**, *199*, 381-387.
 42. Withnall, R.; Chowdhry, B. Z.; Bell, S.; Dines, T. J., Computational Chemistry Using Modern Electronic Structure Methods. *Journal of Chemical Education* **2007**, *84* (8), 1364.
 43. Foresman, J.; Frisch, A., *Exploring Chemistry With Electronic Structure Methods, 3rd edition*. **2015**.
 44. Hohenberg, P.; Kohn, W., Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review* **1964**, *136* (3B), B864-B871.
 45. Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W., Conceptual Density Functional Theory. *Chemical Reviews* **2003**, *103* (5), 1793-1874.
 46. Parish, C.; Lombardi, R.; Sinclair, K.; Smith, E.; Goldberg, A.; Rappleye, M.; Dure, M., A comparison of the Low Mode and Monte Carlo conformational search methods. *Journal of Molecular Graphics and Modelling* **2002**, *21* (2), 129-150.
 47. Metropolis, N.; Rosenbluth, A. W.; Rosenbluth, M. N.; Teller, A. H.; Teller, E., Equation of State Calculations by Fast Computing Machines. *The Journal of Chemical Physics* **1953**, *21* (6), 1087-1092.
 48. Alemán, C.; Muñoz Guerra, S., Aplicaciones de los métodos computacionales al estudio de la estructura y propiedades de polímeros. *Polímeros: Ciência e Tecnologia* **2003**, *13* (4).
-
-

-
-
49. Vijayaraj, R.; Subramanian, V.; Chattaraj, P. K., Comparison of Global Reactivity Descriptors Calculated Using Various Density Functionals: A QSAR Perspective. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2009**, *5* (10), 2744-2753.
 50. Domingo, L. R.; Ríos-Gutiérrez, M.; Pérez, P., Applications of the Conceptual Density Functional Theory Indices to Organic Chemistry Reactivity. *Molecules* **2016**, *21* (6), 748.
 51. Parr, R. G.; Pearson, R. G., Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. *Journal of the American Chemical Society* **1983**, *105* (26), 7512-7516.
 52. Harbola, M. K.; Chattaraj, P. K.; Parr, R. G., Aspects of the Softness and Hardness Concepts of Density-Functional Theory. *Israel Journal of Chemistry* **1991**, *31* (4), 395-402.
 53. Parr, R. G.; Donnelly, R. A.; Levy, M.; Palke, W. E., Electronegativity: The density functional viewpoint. *The Journal of Chemical Physics* **1978**, *68* (8), 3801-3807.
 54. Parr, R. G.; Szentpály, L. v.; Liu, S., Electrophilicity Index. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121* (9), 1922-1924.
 55. Domingo, L. R.; Pérez, P., Global and local reactivity indices for electrophilic/nucleophilic free radicals. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2013**, *11* (26), 4350-4358.
 56. Parr, R. G.; Yang, W., Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity. *Journal of the American Chemical Society* **1984**, *106* (14), 4049-4050.
 57. Yang, W.; Mortier, W. J., The use of global and local molecular parameters for the analysis of the gas-phase basicity of amines. *Journal of the American Chemical Society* **1986**, *108* (19), 5708-5711.
 58. Gilardoni, F.; Weber, J.; Chermette, H.; Ward, T. R., Reactivity indices in density functional theory: a new evaluation of the condensed Fukui function by numerical integration. *The Journal of Physical Chemistry A* **1998**, *102* (20), 3607-3613.
-
-

-
-
59. Bultinck, P.; Fias, S.; Alsenoy, C. V.; Ayers, P. W.; Carbó-Dorca, R., Critical thoughts on computing atom condensed Fukui functions. *The Journal of Chemical Physics* **2007**, *127* (3), 034102.
 60. Domingo, L. R.; Pérez, P.; Sáez, J. A., Understanding the local reactivity in polar organic reactions through electrophilic and nucleophilic Parr functions. *RSC Advances* **2013**, *3* (5), 1486-1494.
 61. Politzer, P.; Laurence, P. R.; Jayasuriya, K., Molecular electrostatic potentials: an effective tool for the elucidation of biochemical phenomena. *Environmental health perspectives* **1985**, *61*, 191-202.
 62. Correa, J. V.; Jaque, P.; Oláh, J.; Toro-Labbé, A.; Geerlings, P., Nucleophilicity and electrophilicity of silylenes from a molecular electrostatic potential and dual descriptor perspectives. *Chemical Physics Letters* **2009**, *470* (4-6), 180-186.
 63. Miertuš, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J., Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects. *Chemical Physics* **1981**, *55* (1), 117-129.
 64. Onsager, L., Electric Moments of Molecules in Liquids. *Journal of the American Chemical Society* **1936**, *58* (8), 1486-1493.
 65. Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Barone, V., New developments in the polarizable continuum model for quantum mechanical and classical calculations on molecules in solution. *The Journal of Chemical Physics* **2002**, *117* (1), 43-54.
 66. Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J., Ab initio study of solvated molecules: a new implementation of the polarizable continuum model. *Chemical Physics Letters* **1996**, *255* (4), 327-335.
 67. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.;
-
-

-
- Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. *Gaussian 16 Rev. C.01*, Wallingford, CT, **2016**.
68. Jeffrey, G. A., *An Introduction to Hydrogen Bonding*. Oxford University Press: **1997**.
69. Martínez, C.; Sedano, M.; Mendoza, J.; Herrera, R.; Rutiaga, J. G.; Lopez, P., Effect of aqueous environment in chemical reactivity of monolignols. A New Fukui Function Study. *Journal of Molecular Graphics and Modelling* **2009**, *28* (2), 196-201.

10. Anexos

Tabla 24. Funciones de Fukui condensadas del estado fundamental de **1**.

Átomos		CH ₃ CN		DMSO	
		<i>f</i> [*]	<i>f</i>	<i>f</i> [*]	<i>f</i>
1	C	0.086	0.026	0.086	0.026
2	C	0.055	0.019	0.055	0.019
3	C	0.050	0.032	0.050	0.032
4	C	0.095	0.012	0.095	0.012
5	C	0.042	0.083	0.043	0.083
6	C	0.067	0.019	0.067	0.019
7	H	0.036	0.014	0.036	0.014
8	O	0.127	0.053	0.127	0.053
9	O	0.122	0.025	0.122	0.025
10	C	0.018	0.008	0.018	0.008
11	H	0.016	0.007	0.016	0.006
12	H	0.020	0.008	0.020	0.008
13	H	0.019	0.008	0.019	0.008
14	C	0.016	0.019	0.016	0.019
15	H	0.017	0.020	0.017	0.020
16	H	0.018	0.025	0.018	0.025
17	H	0.015	0.018	0.015	0.018
18	C	0.010	0.108	0.010	0.108
19	C	0.040	0.141	0.040	0.141
20	C	0.025	0.090	0.025	0.091
21	C	0.033	0.079	0.033	0.079
22	H	0.017	0.050	0.017	0.050
23	H	0.014	0.041	0.014	0.041
24	H	0.014	0.034	0.014	0.034
25	N	0.013	0.038	0.013	0.038
26	H	0.014	0.024	0.014	0.024

Tabla 25. Funciones de Fukui condensadas del estado fundamental de 2.

Átomos		CH ₃ CN		DMSO	
		f^+	f^-	f^+	f^-
1	C	0.086	0.024	0.086	0.024
2	C	0.054	0.017	0.054	0.017
3	C	0.050	0.030	0.050	0.030
4	C	0.095	0.011	0.095	0.011
5	C	0.043	0.079	0.043	0.079
6	C	0.066	0.018	0.066	0.018
7	H	0.036	0.013	0.036	0.013
8	O	0.127	0.050	0.127	0.050
9	O	0.121	0.023	0.121	0.023
10	C	0.018	0.007	0.018	0.007
11	H	0.016	0.006	0.016	0.006
12	H	0.019	0.007	0.019	0.007
13	H	0.019	0.007	0.019	0.007
14	C	0.016	0.018	0.016	0.018
15	H	0.017	0.019	0.017	0.019
16	H	0.018	0.024	0.018	0.024
17	H	0.015	0.017	0.015	0.017
18	C	0.009	0.102	0.010	0.102
19	C	0.030	0.101	0.029	0.101
20	C	0.023	0.083	0.023	0.083
21	C	0.033	0.076	0.033	0.076
22	H	0.013	0.038	0.013	0.038
23	H	0.014	0.032	0.014	0.032
24	N	0.011	0.032	0.012	0.032
25	H	0.014	0.022	0.014	0.022
26	Cl	0.036	0.142	0.035	0.142

Tabla 26. Funciones de Fukui condensadas del estado fundamental de 3.

Átomos		CH ₃ CN		DMSO	
		<i>f</i> [*]	<i>f</i>	<i>f</i> [*]	<i>f</i>
1	C	0.085	0.017	0.085	0.017
2	C	0.049	0.019	0.049	0.019
3	C	0.051	0.038	0.051	0.038
4	C	0.078	0.012	0.078	0.012
5	C	0.056	0.074	0.057	0.074
6	C	0.052	0.024	0.052	0.023
7	H	0.031	0.014	0.031	0.014
8	O	0.125	0.040	0.125	0.039
9	O	0.107	0.025	0.107	0.025
10	C	0.016	0.008	0.016	0.008
11	H	0.018	0.008	0.018	0.008
12	H	0.017	0.008	0.017	0.008
13	H	0.014	0.007	0.014	0.007
14	C	0.018	0.019	0.018	0.019
15	H	0.018	0.020	0.018	0.020
16	H	0.021	0.025	0.021	0.025
17	H	0.016	0.015	0.015	0.015
18	C	0.008	0.083	0.008	0.084
19	C	0.021	0.108	0.021	0.108
20	C	0.019	0.055	0.018	0.055
21	C	0.021	0.084	0.021	0.084
22	H	0.011	0.030	0.011	0.030
23	H	0.010	0.032	0.010	0.032
24	N	0.015	0.030	0.015	0.030
25	H	0.014	0.021	0.014	0.021
26	N	0.024	0.031	0.024	0.031
27	O	0.041	0.074	0.040	0.074
28	O	0.044	0.079	0.044	0.079

Tabla 27. Funciones de Fukui condensadas del estado fundamental de 4a.

Átomos	CH ₃ CN		DMSO		
	<i>f</i> [*]	<i>f</i>	<i>f</i> [*]	<i>f</i>	
1	C	0.088	0.022	0.090	0.020
2	C	0.052	0.034	0.052	0.034
3	C	0.055	0.017	0.055	0.018
4	C	0.092	0.013	0.092	0.012
5	C	0.064	0.021	0.064	0.021
6	C	0.050	0.078	0.050	0.077
7	H	0.035	0.014	0.035	0.014
8	O	0.127	0.048	0.132	0.044
9	O	0.116	0.028	0.121	0.024
10	C	0.018	0.007	0.018	0.008
11	H	0.020	0.007	0.020	0.008
12	H	0.016	0.006	0.016	0.006
13	H	0.019	0.007	0.019	0.007
14	C	0.018	0.019	0.017	0.019
15	H	0.018	0.018	0.018	0.020
16	H	0.015	0.018	0.015	0.016
17	H	0.020	0.025	0.020	0.025
18	C	0.006	0.098	0.006	0.099
19	C	0.028	0.085	0.027	0.086
20	C	0.019	0.069	0.018	0.069
21	C	0.025	0.109	0.025	0.110
22	N	0.013	0.031	0.011	0.032
23	H	0.013	0.032	0.012	0.034
24	H	0.011	0.034	0.011	0.034
25	H	0.017	0.018	0.013	0.022
26	S	0.025	0.079	0.024	0.078
27	C	0.006	0.021	0.006	0.021
28	N	0.012	0.043	0.012	0.042

Tabla 28. Funciones de Fukui condensadas del estado fundamental de 5a.

Átomos		CH ₃ CN		DMSO	
		<i>f</i> ⁺	<i>f</i>	<i>f</i> ⁺	<i>f</i>
1	C	0.086	0.025	0.086	0.025
2	C	0.054	0.018	0.054	0.018
3	C	0.049	0.029	0.049	0.029
4	C	0.094	0.011	0.094	0.011
5	C	0.043	0.079	0.043	0.079
6	C	0.067	0.017	0.067	0.017
7	H	0.036	0.013	0.036	0.013
8	O	0.128	0.051	0.127	0.051
9	O	0.115	0.022	0.115	0.022
10	C	0.018	0.008	0.018	0.007
11	H	0.016	0.006	0.016	0.006
12	H	0.018	0.007	0.018	0.007
13	H	0.019	0.007	0.019	0.007
14	C	0.016	0.019	0.016	0.019
15	H	0.018	0.024	0.018	0.024
16	H	0.017	0.020	0.017	0.020
17	H	0.015	0.017	0.015	0.017
18	C	0.009	0.104	0.009	0.104
19	C	0.028	0.102	0.028	0.102
20	C	0.022	0.081	0.022	0.081
21	C	0.033	0.077	0.033	0.077
22	H	0.013	0.038	0.013	0.038
23	H	0.014	0.033	0.014	0.033
24	N	0.010	0.030	0.010	0.030
25	H	0.011	0.020	0.011	0.020
26	C	0.006	0.017	0.006	0.017
27	H	0.006	0.017	0.006	0.017
28	H	0.007	0.026	0.007	0.026
29	N	0.000	0.004	0.000	0.004
30	C	0.002	0.004	0.001	0.004
31	H	0.002	0.005	0.002	0.005
32	H	0.002	0.005	0.002	0.005
33	C	0.000	0.002	0.000	0.002
34	H	0.000	0.002	0.000	0.002

35	C	0.000	0.001	0.000	0.001
36	H	0.001	0.004	0.001	0.003
37	C	0.003	0.011	0.003	0.011
38	C	0.000	-0.001	-0.000	-0.001
39	C	0.001	0.003	0.001	0.003
40	C	0.002	0.003	0.001	0.003
41	C	0.001	0.002	0.001	0.002
42	C	0.001	0.003	0.001	0.003
43	C	0.002	0.003	0.002	0.003
44	H	0.001	0.002	0.001	0.002
45	H	0.002	0.000	0.002	0.000
46	H	0.001	0.002	0.001	0.002
47	H	0.001	0.002	0.001	0.002
48	B	0.003	0.007	0.003	0.006
49	C	0.000	-0.002	-0.000	-0.002
50	N	0.001	0.002	0.001	0.002
51	N	0.002	0.005	0.002	0.004
52	N	0.002	0.004	0.002	0.004
53	N	0.000	0.001	0.000	0.001
54	C	0.000	0.000	0.000	0.000
55	C	0.000	0.000	0.000	0.000
56	C	0.000	0.000	0.000	0.000
57	C	0.000	0.000	0.000	0.000
58	C	0.000	0.001	0.000	0.001
59	C	0.000	0.001	0.000	0.000
60	H	0.000	0.000	-0.000	0.000
61	H	0.000	0.000	-0.000	0.000
62	H	0.000	0.001	0.000	0.001
63	H	0.001	0.001	0.001	0.001
64	H	0.001	0.001	0.000	0.001
65	H	0.000	0.000	-0.000	-0.000
66	H	0.000	0.001	0.000	0.001
67	H	0.000	0.001	0.000	0.000
68	H	0.000	0.000	0.000	0.000
69	H	0.001	0.002	0.001	0.002
70	H	0.000	0.001	0.000	0.001

Tabla 29. Funciones de Fukui condensadas (open shell) en fase gas y disolventes de 1.

Átomos	FASE GAS			AcCN			DMSO				
	CLOSE SHELL	OPEN SHELL		CLOSE SHELL	OPEN SHELL		CLOSE SHELL	OPEN SHELL			
	f^0	f^+	f^-	f^0	f^+	f^-	f^0	f^+	f^-		
1 C	0.046	0.055	0.054	1 C	0.056	0.078	0.072	1 C	0.056	0.078	0.072
2 C	0.034	0.038	0.035	2 C	0.037	0.047	0.042	2 C	0.037	0.047	0.042
3 C	0.033	0.033	0.019	3 C	0.041	0.039	0.030	3 C	0.041	0.039	0.030
4 C	0.045	0.090	0.102	4 C	0.054	0.097	0.112	4 C	0.054	0.097	0.112
5 C	0.059	0.063	0.029	5 C	0.063	0.071	0.041	5 C	0.063	0.071	0.041
6 C	0.041	0.080	0.086	6 C	0.043	0.090	0.089	6 C	0.043	0.090	0.089
7 H	0.031	0.043	0.040	7 H	0.025	0.044	0.039	7 H	0.025	0.044	0.039
8 O	0.095	0.184	0.114	8 O	0.090	0.194	0.122	8 O	0.090	0.194	0.122
9 O	0.072	0.061	0.075	9 O	0.073	0.067	0.084	9 O	0.073	0.067	0.084
10 C	0.016	0.016	0.015	10 C	0.013	0.015	0.015	10 C	0.013	0.015	0.015
11 H	0.020	0.021	0.022	11 H	0.011	0.015	0.016	11 H	0.011	0.015	0.016
12 H	0.019	0.023	0.020	12 H	0.014	0.016	0.016	12 H	0.014	0.016	0.016
13 H	0.019	0.023	0.020	13 H	0.013	0.016	0.016	13 H	0.013	0.016	0.016
14 C	0.018	0.021	0.018	14 C	0.018	0.022	0.018	14 C	0.018	0.022	0.018
15 H	0.023	0.022	0.019	15 H	0.019	0.023	0.017	15 H	0.019	0.023	0.017
16 H	0.025	0.030	0.024	16 H	0.022	0.025	0.020	16 H	0.022	0.025	0.020
17 H	0.018	0.025	0.019	17 H	0.016	0.018	0.015	17 H	0.016	0.017	0.015
18 C	0.045	-0.013	0.018	18 C	0.059	0.001	0.022	18 C	0.059	0.001	0.022
19 C	0.090	0.038	0.063	19 C	0.090	0.022	0.048	19 C	0.090	0.021	0.047
20 C	0.058	0.027	0.043	20 C	0.058	0.015	0.031	20 C	0.058	0.015	0.031
21 C	0.053	0.020	0.035	21 C	0.056	0.018	0.032	21 C	0.056	0.018	0.032
22 H	0.041	0.025	0.031	22 H	0.034	0.010	0.019	22 H	0.034	0.010	0.019
23 H	0.036	0.022	0.028	23 H	0.027	0.009	0.016	23 H	0.027	0.009	0.016
24 H	0.025	0.011	0.018	24 H	0.024	0.009	0.015	24 H	0.024	0.009	0.015
25 N	0.020	0.006	0.010	25 N	0.025	0.007	0.012	25 N	0.025	0.007	0.012
26 H	0.018	0.008	0.011	26 H	0.019	0.008	0.012	26 H	0.019	0.008	0.012
27 H		0.029	0.031	27 H		0.027	0.031	27 H		0.027	0.031

Tabla 30. Funciones de Fukui condensadas (open shell) en fase gas y disolventes de 2.

Átomos	FASE GAS			AcCN			DMSO				
	CLOSE SHELL	OPEN SHELL		CLOSE SHELL	OPEN SHELL		CLOSE SHELL	OPEN SHELL			
	f^0	f^+	f^-	f^0	f^+	f^-	f^0	f^+	f^-		
1 C	0.046	0.051	0.071	1 C	0.055	0.078	0.071	1 C	0.055	0.078	0.071
2 C	0.032	0.039	0.033	2 C	0.036	0.046	0.042	2 C	0.036	0.047	0.042
3 C	0.032	0.035	0.018	3 C	0.040	0.039	0.030	3 C	0.040	0.039	0.030
4 C	0.044	0.093	0.115	4 C	0.053	0.096	0.111	4 C	0.053	0.097	0.111
5 C	0.056	0.068	0.049	5 C	0.061	0.072	0.041	5 C	0.061	0.072	0.041
6 C	0.040	0.085	0.080	6 C	0.042	0.089	0.088	6 C	0.042	0.089	0.088
7 H	0.030	0.040	0.044	7 H	0.024	0.043	0.038	7 H	0.024	0.043	0.038
8 O	0.093	0.191	0.129	8 O	0.089	0.194	0.120	8 O	0.089	0.194	0.120
9 O	0.070	0.069	0.078	9 O	0.072	0.066	0.083	9 O	0.072	0.066	0.083
10 C	0.015	0.020	0.010	10 C	0.013	0.015	0.015	10 C	0.013	0.015	0.015
11 H	0.020	0.018	0.024	11 H	0.011	0.015	0.016	11 H	0.011	0.015	0.015
12 H	0.018	0.019	0.023	12 H	0.013	0.016	0.015	12 H	0.013	0.016	0.015
13 H	0.018	0.019	0.023	13 H	0.013	0.016	0.015	13 H	0.013	0.016	0.015
14 C	0.017	0.025	0.016	14 C	0.017	0.022	0.017	14 C	0.017	0.022	0.017
15 H	0.022	0.018	0.023	15 H	0.018	0.023	0.017	15 H	0.018	0.023	0.017
16 H	0.024	0.027	0.030	16 H	0.021	0.025	0.020	16 H	0.021	0.025	0.019
17 H	0.017	0.023	0.025	17 H	0.016	0.018	0.015	17 H	0.016	0.018	0.015
18 C	0.042	-0.015	-0.009	18 C	0.056	0.001	0.021	18 C	0.056	0.001	0.021
19 C	0.062	0.023	0.030	19 C	0.065	0.016	0.035	19 C	0.065	0.016	0.035
20 C	0.053	0.026	0.022	20 C	0.053	0.014	0.029	20 C	0.053	0.014	0.029
21 C	0.051	0.024	0.021	21 C	0.055	0.018	0.032	21 C	0.055	0.018	0.032
22 H	0.032	0.016	0.024	22 H	0.025	0.008	0.015	22 H	0.025	0.008	0.015
23 H	0.024	0.006	0.016	23 H	0.023	0.009	0.015	23 H	0.023	0.009	0.015
24 N	0.016	0.004	-0.001	24 N	0.022	0.006	0.010	24 N	0.022	0.006	0.011
25 H	0.016	-0.003	0.014	25 H	0.018	0.007	0.011	25 H	0.018	0.007	0.011
26 Cl	0.110	0.052	0.055	26 Cl	0.089	0.020	0.047	26 Cl	0.089	0.020	0.047
27 H		0.026	0.036	27 H		0.027	0.031	27 H		0.027	0.031

Tabla 31. Funciones de Fukui condensadas (open shell) en fase gas y disolventes de 3.

Átomos	FASE GAS			AcCN			DMSO				
	CLOSE SHELL f^p	OPEN SHELL f^r	f	CLOSE SHELL f^p	OPEN SHELL f^r	f	CLOSE SHELL f^p	OPEN SHELL f^r	f		
1 C	0.043	0.053	0.062	1 C	0.051	0.076	0.085	1 C	0.051	0.077	0.085
2 C	0.032	0.037	0.037	2 C	0.034	0.045	0.045	2 C	0.034	0.045	0.045
3 C	0.036	0.031	0.024	3 C	0.045	0.038	0.036	3 C	0.045	0.038	0.036
4 C	0.037	0.080	0.102	4 C	0.045	0.089	0.111	4 C	0.045	0.089	0.111
5 C	0.060	0.070	0.041	5 C	0.065	0.080	0.062	5 C	0.065	0.080	0.062
6 C	0.037	0.070	0.079	6 C	0.038	0.081	0.082	6 C	0.038	0.081	0.082
7 H	0.028	0.040	0.039	7 H	0.022	0.040	0.038	7 H	0.022	0.040	0.038
8 O	0.088	0.182	0.125	8 O	0.082	0.195	0.143	8 O	0.082	0.195	0.143
9 O	0.063	0.057	0.080	9 O	0.066	0.063	0.088	9 O	0.066	0.063	0.088
10 C	0.015	0.015	0.015	10 C	0.012	0.015	0.016	10 C	0.012	0.015	0.016
11 H	0.018	0.021	0.021	11 H	0.013	0.015	0.017	11 H	0.013	0.015	0.016
12 H	0.017	0.021	0.021	12 H	0.013	0.015	0.017	12 H	0.013	0.015	0.016
13 H	0.019	0.020	0.022	13 H	0.011	0.015	0.016	13 H	0.011	0.014	0.016
14 C	0.018	0.021	0.020	14 C	0.018	0.022	0.021	14 C	0.018	0.022	0.021
15 H	0.023	0.021	0.019	15 H	0.019	0.024	0.020	15 H	0.019	0.024	0.020
16 H	0.026	0.030	0.027	16 H	0.023	0.026	0.025	16 H	0.023	0.026	0.025
17 H	0.017	0.025	0.022	17 H	0.015	0.018	0.018	17 H	0.015	0.018	0.018
18 C	0.036	-0.015	-0.006	18 C	0.046	-0.001	-0.001	18 C	0.046	-0.001	-0.000
19 C	0.063	0.019	0.034	19 C	0.065	0.012	0.018	19 C	0.065	0.012	0.018
20 C	0.041	0.020	0.025	20 C	0.037	0.011	0.013	20 C	0.037	0.011	0.013
21 C	0.048	0.012	0.024	21 C	0.052	0.011	0.017	21 C	0.052	0.011	0.017
22 H	0.027	0.017	0.020	22 H	0.020	0.007	0.008	22 H	0.020	0.007	0.008
23 H	0.023	0.008	0.013	23 H	0.021	0.007	0.009	23 H	0.021	0.007	0.009
24 N	0.018	0.005	0.004	24 N	0.023	0.008	0.007	24 N	0.023	0.008	0.007
25 H	0.015	0.005	0.005	25 H	0.017	0.007	0.007	25 H	0.017	0.007	0.007
26 N	0.023	0.019	0.012	26 N	0.028	0.012	0.010	26 N	0.028	0.012	0.010
27 O	0.059	0.037	0.033	27 O	0.057	0.021	0.020	27 O	0.057	0.020	0.020
28 O	0.072	0.052	0.049	28 O	0.062	0.023	0.022	28 O	0.062	0.023	0.022
29 H		0.027	0.032	29 H		0.026	0.032	29 H		0.026	0.032

Tabla 32. Funciones de Fukui condensadas (open shell) en fase gas y disolventes de 4a.

Átomos	FASE GAS			AcCN			DMSO				
	CLOSE SHELL	OPEN SHELL		CLOSE SHELL	OPEN SHELL		CLOSE SHELL	OPEN SHELL			
	f^0	f^+	f^-	f^0	f^+	f^-	f^0	f^+	f^-		
1 C	0.045	0.054	0.059	1 C	0.055	0.078	0.081	1 C	0.055	0.078	0.082
2 C	0.035	0.033	0.022	2 C	0.043	0.039	0.034	2 C	0.043	0.039	0.034
3 C	0.033	0.038	0.036	3 C	0.036	0.047	0.045	3 C	0.036	0.047	0.045
4 C	0.042	0.088	0.102	4 C	0.052	0.095	0.112	4 C	0.052	0.095	0.112
5 C	0.039	0.076	0.081	5 C	0.042	0.088	0.085	5 C	0.042	0.088	0.085
6 C	0.058	0.066	0.036	6 C	0.064	0.076	0.056	6 C	0.063	0.076	0.056
7 H	0.029	0.042	0.039	7 H	0.025	0.043	0.039	7 H	0.024	0.043	0.039
8 O	0.091	0.184	0.120	8 O	0.088	0.196	0.138	8 O	0.088	0.196	0.138
9 O	0.069	0.061	0.078	9 O	0.072	0.066	0.087	9 O	0.073	0.067	0.088
10 C	0.015	0.016	0.015	10 C	0.013	0.015	0.016	10 C	0.013	0.015	0.016
11 H	0.018	0.022	0.020	11 H	0.013	0.016	0.016	11 H	0.013	0.016	0.016
12 H	0.019	0.021	0.021	12 H	0.011	0.015	0.016	12 H	0.011	0.015	0.016
13 H	0.018	0.022	0.020	13 H	0.014	0.016	0.016	13 H	0.014	0.016	0.016
14 C	0.018	0.021	0.019	14 C	0.018	0.022	0.020	14 C	0.018	0.022	0.020
15 H	0.022	0.021	0.019	15 H	0.018	0.023	0.019	15 H	0.019	0.023	0.019
16 H	0.017	0.025	0.020	16 H	0.016	0.018	0.017	16 H	0.016	0.018	0.017
17 H	0.025	0.030	0.025	17 H	0.022	0.026	0.024	17 H	0.022	0.026	0.023
18 C	0.037	-0.016	0.003	18 C	0.052	-0.001	0.007	18 C	0.052	-0.001	0.007
19 C	0.050	0.015	0.029	19 C	0.057	0.015	0.023	19 C	0.056	0.015	0.023
20 C	0.044	0.020	0.029	20 C	0.044	0.011	0.018	20 C	0.044	0.011	0.017
21 C	0.064	0.023	0.038	21 C	0.067	0.014	0.024	21 C	0.067	0.014	0.024
22 N	0.016	0.003	0.004	22 N	0.022	0.006	0.008	22 N	0.022	0.006	0.008
23 H	0.023	0.008	0.014	23 H	0.023	0.008	0.011	23 H	0.023	0.008	0.011
24 H	0.029	0.018	0.022	24 H	0.023	0.007	0.010	24 H	0.022	0.007	0.010
25 H	0.015	0.005	0.006	25 H	0.017	0.007	0.008	25 H	0.018	0.007	0.008
26 S	0.063	0.036	0.043	26 S	0.052	0.015	0.021	26 S	0.051	0.015	0.021
27 C	0.012	0.006	0.008	27 C	0.014	0.004	0.006	27 C	0.014	0.004	0.006
28 N	0.054	0.032	0.040	28 N	0.027	0.008	0.011	28 N	0.027	0.007	0.011
29 H		0.029	0.031	29 H		0.027	0.032	29 H		0.027	0.032

Tabla 33. Funciones de Fukui condensadas (open shell) en fase gas y disolventes de 5a.

Átomos	FASE GAS			AcCN			DMSO							
	CLOSE SHELL	OPEN SHELL		CLOSE SHELL	OPEN SHELL		CLOSE SHELL	OPEN SHELL						
	f_0	f_+	f_-	f_0	f_+	f_-	f_0	f_+	f_-					
1	C	0.044	0.053	0.047	1	C	0.056	0.078	0.070	1	C	0.056	0.078	0.070
2	C	0.030	0.037	0.031	2	C	0.036	0.046	0.041	2	C	0.036	0.047	0.041
3	C	0.028	0.033	0.017	3	C	0.039	0.039	0.029	3	C	0.039	0.039	0.029
4	C	0.043	0.090	0.095	4	C	0.053	0.097	0.111	4	C	0.053	0.097	0.111
5	C	0.048	0.063	0.020	5	C	0.061	0.071	0.039	5	C	0.061	0.071	0.039
6	C	0.037	0.077	0.081	6	C	0.042	0.090	0.089	6	C	0.042	0.090	0.089
7	H	0.027	0.041	0.037	7	H	0.025	0.044	0.038	7	H	0.025	0.044	0.038
8	O	0.087	0.181	0.098	8	O	0.089	0.193	0.118	8	O	0.089	0.193	0.118
9	O	0.065	0.059	0.067	9	O	0.068	0.063	0.079	9	O	0.068	0.063	0.079
10	C	0.013	0.016	0.013	10	C	0.013	0.015	0.015	10	C	0.013	0.015	0.014
11	H	0.018	0.020	0.019	11	H	0.011	0.015	0.016	11	H	0.011	0.015	0.016
12	H	0.015	0.022	0.018	12	H	0.013	0.016	0.015	12	H	0.013	0.016	0.015
13	H	0.016	0.022	0.018	13	H	0.013	0.016	0.015	13	H	0.013	0.016	0.015
14	C	0.015	0.020	0.015	14	C	0.018	0.022	0.017	14	C	0.018	0.022	0.017
15	H	0.022	0.029	0.020	15	H	0.021	0.025	0.019	15	H	0.021	0.025	0.019
16	H	0.020	0.020	0.017	16	H	0.019	0.023	0.016	16	H	0.018	0.023	0.016
17	H	0.015	0.025	0.016	17	H	0.016	0.018	0.015	17	H	0.016	0.017	0.015
18	C	0.035	-0.016	0.019	18	C	0.056	0.000	0.023	18	C	0.057	0.001	0.023
19	C	0.059	0.026	0.048	19	C	0.065	0.015	0.036	19	C	0.065	0.015	0.036
20	C	0.045	0.020	0.037	20	C	0.051	0.013	0.028	20	C	0.051	0.013	0.028
21	C	0.043	0.018	0.035	21	C	0.055	0.018	0.034	21	C	0.055	0.018	0.034
22	H	0.028	0.018	0.024	22	H	0.025	0.008	0.015	22	H	0.025	0.008	0.015
23	H	0.021	0.009	0.017	23	H	0.024	0.009	0.016	23	H	0.024	0.009	0.016
24	N	0.013	0.003	0.007	24	N	0.020	0.006	0.010	24	N	0.020	0.006	0.010
25	H	0.012	0.005	0.008	25	H	0.015	0.006	0.010	25	H	0.016	0.006	0.010
26	C	0.010	0.005	0.008	26	C	0.012	0.003	0.007	26	C	0.012	0.003	0.007
27	H	0.013	0.009	0.012	27	H	0.011	0.003	0.006	27	H	0.011	0.003	0.006
28	H	0.017	0.007	0.013	28	H	0.016	0.004	0.009	28	H	0.016	0.004	0.009
29	N	-0.001	-0.003	0.001	29	N	0.002	0.000	0.001	29	N	0.002	0.000	0.001
30	C	0.004	0.003	0.004	30	C	0.003	0.001	0.002	30	C	0.003	0.001	0.002
31	H	0.006	0.004	0.006	31	H	0.003	0.001	0.002	31	H	0.003	0.001	0.002
32	H	0.007	0.006	0.007	32	H	0.003	0.001	0.002	32	H	0.003	0.001	0.002
33	C	0.000	0.000	0.000	33	C	0.001	0.000	0.001	33	C	0.001	0.000	0.001
34	H	-0.006	-0.005	-0.006	34	H	0.001	0.000	0.001	34	H	0.001	0.000	0.001
35	C	-0.003	-0.002	-0.003	35	C	0.001	0.000	0.000	35	C	0.001	0.000	0.000
36	H	0.009	0.004	0.007	36	H	0.002	0.001	0.001	36	H	0.002	0.001	0.001
37	C	0.016	0.007	0.012	37	C	0.007	0.002	0.004	37	C	0.007	0.002	0.004
38	C	0.002	-0.002	0.000	38	C	0.000	0.000	0.000	38	C	0.000	0.000	0.000
39	C	0.011	0.004	0.008	39	C	0.002	0.001	0.001	39	C	0.002	0.001	0.001
40	C	0.009	0.006	0.007	40	C	0.002	0.001	0.001	40	C	0.002	0.001	0.001
41	C	-0.005	-0.010	-0.008	41	C	0.001	0.000	0.000	41	C	0.001	0.000	0.001
42	C	0.003	-0.003	0.000	42	C	0.002	0.000	0.001	42	C	0.002	0.000	0.001
43	C	0.014	0.009	0.011	43	C	0.002	0.001	0.002	43	C	0.002	0.001	0.002
44	H	0.007	0.005	0.006	44	H	0.002	0.001	0.001	44	H	0.001	0.001	0.001
45	H	-0.008	-0.011	-0.012	45	H	0.001	0.001	0.000	45	H	0.001	0.001	0.001
46	H	0.002	-0.003	-0.001	46	H	0.001	0.000	0.001	46	H	0.001	0.000	0.001
47	H	0.010	0.007	0.009	47	H	0.002	0.001	0.001	47	H	0.001	0.001	0.001
48	Br	0.049	0.021	0.036	48	Br	0.005	0.002	0.003	48	Br	0.004	0.002	0.003
49	C	-0.007	-0.004	-0.006	49	C	-0.001	0.000	-0.001	49	C	-0.001	0.000	-0.001
50	N	0.003	0.002	0.003	50	N	0.002	0.001	0.001	50	N	0.002	0.001	0.001

51	N	0.014	0.011	0.013	51	N	0.003	0.001	0.002	51	N	0.003	0.001	0.002
52	N	0.012	0.009	0.011	52	N	0.003	0.001	0.002	52	N	0.003	0.001	0.002
53	N	-0.001	-0.001	0.000	53	N	0.001	0.000	0.000	53	N	0.001	0.000	0.000
54	C	-0.002	-0.001	-0.002	54	C	0.000	0.000	0.000	54	C	0.000	0.000	0.000
55	C	0.002	0.001	0.001	55	C	0.000	0.000	0.000	55	C	0.000	0.000	0.000
56	C	0.000	-0.001	0.000	56	C	0.000	0.000	0.000	56	C	0.000	0.000	0.000
57	C	0.003	0.002	0.002	57	C	0.000	0.000	0.000	57	C	0.000	0.000	0.000
58	C	-0.001	0.000	0.000	58	C	0.001	0.000	0.000	58	C	0.001	0.000	0.000
59	C	0.002	0.001	0.001	59	C	0.000	0.000	0.000	59	C	0.000	0.000	0.000
60	H	-0.002	-0.002	-0.002	60	H	0.000	0.000	0.000	60	H	0.000	0.000	0.000
61	H	-0.006	-0.006	-0.005	61	H	0.000	0.000	0.000	61	H	0.000	0.000	0.000
62	H	0.006	0.005	0.005	62	H	0.001	0.000	0.000	62	H	0.000	0.000	0.000
63	H	0.006	0.005	0.005	63	H	0.001	0.000	0.001	63	H	0.001	0.000	0.001
64	H	0.005	0.004	0.005	64	H	0.001	0.000	0.001	64	H	0.001	0.000	0.000
65	H	-0.006	-0.005	-0.006	65	H	0.000	0.000	0.000	65	H	0.000	0.000	0.000
66	H	0.006	0.005	0.006	66	H	0.001	0.000	0.000	66	H	0.000	0.000	0.000
67	H	0.003	0.002	0.003	67	H	0.000	0.000	0.000	67	H	0.000	0.000	0.000
68	H	0.005	0.003	0.004	68	H	0.000	0.000	0.000	68	H	0.000	0.000	0.000
69	H	-0.007	-0.004	-0.006	69	H	0.001	0.000	0.001	69	H	0.001	0.000	0.001
70	H	0.001	0.001	0.001	70	H	0.001	0.000	0.000	70	H	0.000	0.000	0.000
71	H		0.027	0.027	71	H		0.026	0.029	71	H		0.026	0.029

Tabla 34. Funciones de Fukui condensadas de radical semiquinona en fase gas y disolventes de 1.

Átomos	FASE GAS			AcCN			DMSO				
	CLOSE SHELL	OPEN SHELL		CLOSE SHELL	OPEN SHELL		CLOSE SHELL	OPEN SHELL			
	f_0	f_+	f_-	f_0	f_+	f_-	f_0	f_+	f_-		
1 C	0.046	0.073	0.060	1 C	0.056	0.080	0.066	1 C	0.056	0.080	0.066
2 C	0.034	0.056	0.039	2 C	0.037	0.062	0.043	2 C	0.037	0.062	0.044
3 C	0.033	0.058	0.039	3 C	0.041	0.068	0.052	3 C	0.041	0.069	0.052
4 C	0.045	0.052	0.068	4 C	0.054	0.071	0.081	4 C	0.054	0.071	0.081
5 C	0.059	0.021	0.017	5 C	0.063	0.030	0.022	5 C	0.063	0.030	0.022
6 C	0.041	0.041	0.047	6 C	0.043	0.048	0.051	6 C	0.043	0.048	0.051
7 H	0.031	0.033	0.031	7 H	0.025	0.028	0.026	7 H	0.025	0.027	0.026
8 O	0.095	0.058	0.061	8 O	0.090	0.059	0.057	8 O	0.090	0.059	0.057
9 O	0.072	0.127	0.095	9 O	0.073	0.141	0.104	9 O	0.073	0.141	0.105
10 C	0.016	0.019	0.017	10 C	0.013	0.019	0.015	10 C	0.013	0.019	0.015
11 H	0.020	0.025	0.022	11 H	0.011	0.016	0.014	11 H	0.011	0.016	0.014
12 H	0.019	0.025	0.021	12 H	0.014	0.021	0.016	12 H	0.014	0.021	0.016
13 H	0.019	0.024	0.020	13 H	0.013	0.021	0.016	13 H	0.013	0.021	0.016
14 C	0.018	0.013	0.012	14 C	0.018	0.012	0.011	14 C	0.018	0.012	0.011
15 H	0.023	0.019	0.018	15 H	0.019	0.013	0.012	15 H	0.019	0.013	0.012
16 H	0.025	0.018	0.016	16 H	0.022	0.014	0.012	16 H	0.022	0.014	0.012
17 H	0.018	0.015	0.013	17 H	0.016	0.012	0.011	17 H	0.016	0.012	0.011
18 C	0.045	0.009	0.038	18 C	0.059	0.019	0.045	18 C	0.059	0.019	0.045
19 C	0.090	0.067	0.088	19 C	0.090	0.057	0.085	19 C	0.090	0.057	0.085
20 C	0.058	0.044	0.056	20 C	0.058	0.035	0.051	20 C	0.058	0.034	0.051
21 C	0.053	0.052	0.057	21 C	0.056	0.048	0.059	21 C	0.056	0.048	0.059
22 H	0.041	0.036	0.040	22 H	0.034	0.024	0.033	22 H	0.034	0.024	0.032
23 H	0.036	0.032	0.035	23 H	0.027	0.019	0.026	23 H	0.027	0.019	0.025
24 H	0.025	0.024	0.026	24 H	0.024	0.019	0.023	24 H	0.024	0.018	0.024
25 N	0.020	0.013	0.019	25 N	0.025	0.018	0.024	25 N	0.025	0.019	0.023
26 H	0.018	0.016	0.017	26 H	0.019	0.020	0.020	26 H	0.019	0.020	0.020
27 H		0.031	0.029	27 H		0.026	0.023	27 H		0.026	0.023

Tabla 35. Funciones de Fukui condensadas de radical semiquinona en fase gas y disolventes de 2.

Átomos	FASE GAS			AcCN			DMSO				
	CLOSE SHELL	OPEN SHELL		CLOSE SHELL	OPEN SHELL		CLOSE SHELL	OPEN SHELL			
	f_0	f_+	f_-	f_0	f_+	f_-	f_0	f_+	f_-		
1 C	0.046	0.073	0.057	1 C	0.055	0.080	0.064	1 C	0.055	0.080	0.064
2 C	0.032	0.054	0.037	2 C	0.036	0.062	0.042	2 C	0.036	0.062	0.042
3 C	0.032	0.058	0.037	3 C	0.040	0.068	0.050	3 C	0.040	0.068	0.050
4 C	0.044	0.051	0.065	4 C	0.053	0.070	0.079	4 C	0.053	0.071	0.079
5 C	0.056	0.021	0.015	5 C	0.061	0.030	0.021	5 C	0.061	0.031	0.021
6 C	0.040	0.040	0.046	6 C	0.042	0.047	0.050	6 C	0.042	0.048	0.050
7 H	0.030	0.032	0.030	7 H	0.024	0.027	0.025	7 H	0.024	0.027	0.025
8 O	0.093	0.057	0.058	8 O	0.089	0.059	0.055	8 O	0.089	0.059	0.055
9 O	0.070	0.124	0.089	9 O	0.072	0.139	0.101	9 O	0.072	0.139	0.101
10 C	0.015	0.019	0.016	10 C	0.013	0.019	0.015	10 C	0.013	0.019	0.015
11 H	0.020	0.024	0.021	11 H	0.011	0.016	0.013	11 H	0.011	0.016	0.013
12 H	0.018	0.024	0.019	12 H	0.013	0.021	0.016	12 H	0.013	0.021	0.016
13 H	0.018	0.024	0.019	13 H	0.013	0.021	0.016	13 H	0.013	0.021	0.016
14 C	0.017	0.013	0.011	14 C	0.017	0.013	0.011	14 C	0.017	0.013	0.011
15 H	0.022	0.018	0.018	15 H	0.018	0.013	0.012	15 H	0.018	0.013	0.012
16 H	0.024	0.017	0.015	16 H	0.021	0.014	0.012	16 H	0.021	0.014	0.012
17 H	0.017	0.015	0.012	17 H	0.016	0.013	0.011	17 H	0.016	0.013	0.011
18 C	0.042	0.008	0.037	18 C	0.056	0.018	0.044	18 C	0.056	0.018	0.044
19 C	0.062	0.048	0.063	19 C	0.065	0.042	0.064	19 C	0.065	0.042	0.064
20 C	0.053	0.040	0.052	20 C	0.053	0.032	0.048	20 C	0.053	0.032	0.048
21 C	0.051	0.052	0.057	21 C	0.055	0.049	0.059	21 C	0.055	0.049	0.059
22 H	0.032	0.029	0.032	22 H	0.025	0.017	0.024	22 H	0.025	0.017	0.024
23 H	0.024	0.023	0.026	23 H	0.023	0.019	0.023	23 H	0.023	0.019	0.023
24 N	0.016	0.010	0.014	24 N	0.022	0.016	0.021	24 N	0.022	0.016	0.021
25 H	0.016	0.015	0.015	25 H	0.018	0.019	0.018	25 H	0.018	0.019	0.018
26 Cl	0.110	0.079	0.112	26 Cl	0.089	0.049	0.084	26 Cl	0.089	0.049	0.084
27 H		0.031	0.027	27 H		0.026	0.022	27 H		0.026	0.022

Tabla 36. Funciones de Fukui condensadas de radical semiquinona en fase gas y disolventes de 3.

Átomos	FASE GAS			AcCN			DMSO				
	CLOSE SHELL	OPEN SHELL		CLOSE SHELL	OPEN SHELL		CLOSE SHELL	OPEN SHELL			
	f_0	f_+	f_-	f_0	f_+	f_-	f_0	f_+	f_-		
1 C	0.043	0.076	0.067	1 C	0.051	0.084	0.082	1 C	0.051	0.084	0.082
2 C	0.032	0.056	0.043	2 C	0.034	0.063	0.054	2 C	0.034	0.063	0.054
3 C	0.036	0.057	0.041	3 C	0.045	0.061	0.055	3 C	0.045	0.061	0.055
4 C	0.037	0.045	0.066	4 C	0.045	0.060	0.080	4 C	0.045	0.061	0.080
5 C	0.060	0.029	0.016	5 C	0.065	0.044	0.025	5 C	0.065	0.044	0.025
6 C	0.037	0.033	0.041	6 C	0.038	0.038	0.045	6 C	0.038	0.038	0.045
7 H	0.028	0.030	0.029	7 H	0.022	0.025	0.026	7 H	0.022	0.024	0.025
8 O	0.088	0.060	0.065	8 O	0.082	0.064	0.070	8 O	0.082	0.065	0.070
9 O	0.063	0.118	0.093	9 O	0.066	0.126	0.110	9 O	0.066	0.126	0.110
10 C	0.015	0.019	0.018	10 C	0.012	0.019	0.018	10 C	0.012	0.019	0.018
11 H	0.018	0.023	0.021	11 H	0.013	0.021	0.020	11 H	0.013	0.021	0.020
12 H	0.017	0.023	0.021	12 H	0.013	0.021	0.019	12 H	0.013	0.021	0.019
13 H	0.019	0.024	0.022	13 H	0.011	0.015	0.015	13 H	0.011	0.015	0.015
14 C	0.018	0.013	0.012	14 C	0.018	0.014	0.012	14 C	0.018	0.014	0.012
15 H	0.023	0.018	0.017	15 H	0.019	0.014	0.012	15 H	0.019	0.014	0.012
16 H	0.026	0.019	0.016	16 H	0.023	0.016	0.013	16 H	0.023	0.016	0.013
17 H	0.017	0.015	0.013	17 H	0.015	0.013	0.012	17 H	0.015	0.013	0.012
18 C	0.036	0.000	0.021	18 C	0.046	0.011	0.018	18 C	0.046	0.011	0.018
19 C	0.063	0.034	0.060	19 C	0.065	0.027	0.046	19 C	0.065	0.026	0.046
20 C	0.041	0.028	0.037	20 C	0.037	0.021	0.026	20 C	0.037	0.020	0.025
21 C	0.048	0.033	0.051	21 C	0.052	0.025	0.042	21 C	0.052	0.025	0.042
22 H	0.027	0.023	0.026	22 H	0.020	0.012	0.015	22 H	0.020	0.012	0.015
23 H	0.023	0.018	0.023	23 H	0.021	0.012	0.016	23 H	0.021	0.012	0.016
24 N	0.018	0.013	0.013	24 N	0.023	0.020	0.017	24 N	0.023	0.020	0.017
25 H	0.015	0.013	0.013	25 H	0.017	0.018	0.015	25 H	0.017	0.018	0.015
26 N	0.023	0.027	0.017	26 N	0.028	0.027	0.020	26 N	0.028	0.027	0.020
27 O	0.059	0.052	0.048	27 O	0.057	0.047	0.043	27 O	0.057	0.047	0.043
28 O	0.072	0.070	0.063	28 O	0.062	0.052	0.047	28 O	0.062	0.051	0.046
29 H		0.032	0.030	29 H		0.028	0.028	29 H		0.028	0.028

Tabla 37. Funciones de Fukui condensadas de radical semiquinona en fase gas y disolventes de 4a.

Átomos	FASE GAS			AcCN			DMSO				
	CLOSE SHELL	OPEN SHELL		CLOSE SHELL	OPEN SHELL		CLOSE SHELL	OPEN SHELL			
	f_0	f_+	f_-	f_0	f_+	f_-	f_0	f_+	f_-		
1 C	0.045	0.078	0.062	1 C	0.055	0.087	0.075	1 C	0.055	0.087	0.075
2 C	0.035	0.061	0.039	2 C	0.043	0.069	0.053	2 C	0.043	0.069	0.054
3 C	0.033	0.057	0.040	3 C	0.036	0.067	0.049	3 C	0.036	0.067	0.049
4 C	0.042	0.050	0.067	4 C	0.052	0.070	0.082	4 C	0.052	0.070	0.082
5 C	0.039	0.036	0.044	5 C	0.042	0.046	0.049	5 C	0.042	0.046	0.049
6 C	0.058	0.026	0.015	6 C	0.064	0.037	0.023	6 C	0.063	0.037	0.023
7 H	0.029	0.031	0.029	7 H	0.025	0.027	0.026	7 H	0.024	0.027	0.026
8 O	0.091	0.061	0.062	8 O	0.088	0.065	0.065	8 O	0.088	0.065	0.065
9 O	0.069	0.128	0.092	9 O	0.072	0.143	0.109	9 O	0.073	0.143	0.109
10 C	0.015	0.019	0.017	10 C	0.013	0.020	0.017	10 C	0.013	0.020	0.017
11 H	0.018	0.024	0.020	11 H	0.013	0.022	0.018	11 H	0.013	0.022	0.018
12 H	0.019	0.024	0.022	12 H	0.011	0.016	0.015	12 H	0.011	0.016	0.015
13 H	0.018	0.024	0.020	13 H	0.014	0.022	0.018	13 H	0.014	0.022	0.018
14 C	0.018	0.013	0.012	14 C	0.018	0.014	0.012	14 C	0.018	0.014	0.012
15 H	0.022	0.018	0.017	15 H	0.018	0.014	0.012	15 H	0.019	0.014	0.012
16 H	0.017	0.016	0.012	16 H	0.016	0.013	0.012	16 H	0.016	0.013	0.012
17 H	0.025	0.019	0.016	17 H	0.022	0.015	0.013	17 H	0.022	0.015	0.013
18 C	0.037	- 0.001	0.028	18 C	0.052	0.011	0.032	18 C	0.052	0.011	0.032
19 C	0.050	0.041	0.054	19 C	0.057	0.037	0.053	19 C	0.056	0.037	0.053
20 C	0.044	0.031	0.042	20 C	0.044	0.023	0.035	20 C	0.044	0.023	0.035
21 C	0.064	0.040	0.063	21 C	0.067	0.033	0.056	21 C	0.067	0.033	0.055
22 N	0.016	0.011	0.013	22 N	0.022	0.016	0.019	22 N	0.022	0.016	0.019
23 H	0.023	0.019	0.024	23 H	0.023	0.015	0.020	23 H	0.023	0.015	0.020
24 H	0.029	0.025	0.028	24 H	0.023	0.013	0.019	24 H	0.022	0.013	0.019
25 H	0.015	0.013	0.013	25 H	0.017	0.018	0.017	25 H	0.018	0.018	0.017
26 S	0.063	0.050	0.058	26 S	0.052	0.032	0.043	26 S	0.051	0.031	0.043
27 C	0.012	0.010	0.011	27 C	0.014	0.009	0.011	27 C	0.014	0.009	0.011
28 N	0.054	0.044	0.052	28 N	0.027	0.016	0.023	28 N	0.027	0.016	0.023
29 H		0.032	0.029	29 H		0.029	0.026	29 H		0.029	0.026

Tabla 38. Funciones de Fukui condensadas de radical semiquinona en fase gas y disolventes de 5a.

Átomos	FASE GAS			AcCN			DMSO				
	CLOSE SHELL	OPEN SHELL		CLOSE SHELL	OPEN SHELL		CLOSE SHELL	OPEN SHELL			
	f_0	f_+	f_-	f_0	f_+	f_-	f_0	f_+	f_-		
1 C	0.044	0.071	0.052	1 C	0.056	0.079	0.063	1 C	0.056	0.080	0.063
2 C	0.030	0.053	0.034	2 C	0.036	0.062	0.042	2 C	0.036	0.062	0.042
3 C	0.028	0.058	0.034	3 C	0.039	0.068	0.050	3 C	0.039	0.068	0.051
4 C	0.043	0.050	0.061	4 C	0.053	0.069	0.077	4 C	0.053	0.069	0.077
5 C	0.048	0.020	0.013	5 C	0.061	0.029	0.022	5 C	0.061	0.030	0.022
6 C	0.037	0.038	0.044	6 C	0.042	0.048	0.050	6 C	0.042	0.048	0.050
7 H	0.027	0.030	0.028	7 H	0.025	0.028	0.025	7 H	0.025	0.027	0.025
8 O	0.087	0.056	0.053	8 O	0.089	0.058	0.055	8 O	0.089	0.058	0.055
9 O	0.065	0.120	0.082	9 O	0.068	0.127	0.093	9 O	0.068	0.127	0.093
10 C	0.013	0.018	0.015	10 C	0.013	0.019	0.015	10 C	0.013	0.019	0.015
11 H	0.018	0.023	0.019	11 H	0.011	0.016	0.014	11 H	0.011	0.016	0.014
12 H	0.015	0.023	0.017	12 H	0.013	0.020	0.015	12 H	0.013	0.020	0.015
13 H	0.016	0.023	0.017	13 H	0.013	0.021	0.016	13 H	0.013	0.021	0.016
14 C	0.015	0.012	0.011	14 C	0.018	0.012	0.011	14 C	0.018	0.012	0.011
15 H	0.022	0.017	0.014	15 H	0.021	0.014	0.012	15 H	0.021	0.014	0.012
16 H	0.020	0.017	0.016	16 H	0.019	0.013	0.012	16 H	0.018	0.013	0.012
17 H	0.015	0.014	0.011	17 H	0.016	0.012	0.011	17 H	0.016	0.012	0.011
18 C	0.035	0.005	0.038	18 C	0.056	0.018	0.045	18 C	0.057	0.018	0.045
19 C	0.059	0.048	0.068	19 C	0.065	0.041	0.063	19 C	0.065	0.041	0.063
20 C	0.045	0.034	0.050	20 C	0.051	0.031	0.048	20 C	0.051	0.031	0.048
21 C	0.043	0.047	0.053	21 C	0.055	0.048	0.059	21 C	0.055	0.048	0.059
22 H	0.028	0.026	0.030	22 H	0.025	0.018	0.025	22 H	0.025	0.018	0.025
23 H	0.021	0.021	0.024	23 H	0.024	0.019	0.024	23 H	0.024	0.019	0.024
24 N	0.013	0.010	0.014	24 N	0.020	0.014	0.019	24 N	0.020	0.014	0.019
25 H	0.012	0.012	0.013	25 H	0.015	0.015	0.015	25 H	0.016	0.015	0.015
26 C	0.010	0.008	0.010	26 C	0.012	0.008	0.011	26 C	0.012	0.008	0.011
27 H	0.013	0.012	0.014	27 H	0.011	0.008	0.011	27 H	0.011	0.008	0.011
28 H	0.017	0.013	0.018	28 H	0.016	0.011	0.016	28 H	0.016	0.011	0.016
29 N	-0.001	-0.004	-0.001	29 N	0.002	0.000	0.001	29 N	0.002	0.000	0.001
30 C	0.004	0.004	0.004	30 C	0.003	0.002	0.003	30 C	0.003	0.002	0.003
31 H	0.006	0.005	0.007	31 H	0.003	0.002	0.003	31 H	0.003	0.002	0.003
32 H	0.007	0.007	0.007	32 H	0.003	0.003	0.003	32 H	0.003	0.002	0.003
33 C	0.000	-0.001	-0.001	33 C	0.001	0.001	0.001	33 C	0.001	0.001	0.001
34 H	-0.006	-0.007	-0.008	34 H	0.001	0.000	0.000	34 H	0.001	0.000	0.000
35 C	-0.003	-0.004	-0.003	35 C	0.001	0.001	0.001	35 C	0.001	0.001	0.001
36 H	0.009	0.008	0.009	36 H	0.002	0.002	0.002	36 H	0.002	0.002	0.002
37 C	0.016	0.013	0.018	37 C	0.007	0.005	0.007	37 C	0.007	0.005	0.007
38 C	0.002	-0.003	-0.003	38 C	0.000	-0.000	-0.000	38 C	0.000	-0.000	-0.000
39 C	0.011	0.006	0.008	39 C	0.002	0.002	0.002	39 C	0.002	0.002	0.002
40 C	0.009	0.007	0.007	40 C	0.002	0.002	0.002	40 C	0.002	0.002	0.002
41 C	-0.005	-0.011	-0.008	41 C	0.001	0.002	0.001	41 C	0.001	0.002	0.002
42 C	0.003	-0.002	0.001	42 C	0.002	0.002	0.002	42 C	0.002	0.002	0.002
43 C	0.014	0.011	0.012	43 C	0.002	0.003	0.003	43 C	0.002	0.002	0.003
44 H	0.007	0.006	0.006	44 H	0.002	0.001	0.002	44 H	0.001	0.001	0.002
45 H	-0.008	-0.010	-0.011	45 H	0.001	0.004	0.001	45 H	0.001	0.004	0.001
46 H	0.002	-0.002	-0.000	46 H	0.001	0.002	0.001	46 H	0.001	0.002	0.002
47 H	0.010	0.009	0.010	47 H	0.002	0.002	0.002	47 H	0.001	0.001	0.002
48 Br	0.049	0.027	0.035	48 Br	0.005	0.004	0.005	48 Br	0.004	0.004	0.005
49 C	-0.007	-0.006	-0.007	49 C	-0.001	-0.001	-0.001	49 C	-0.001	-0.001	-0.001
50 N	0.003	0.003	0.003	50 N	0.002	0.001	0.002	50 N	0.002	0.001	0.002

51	N	0.014	0.013	0.014	51	N	0.003	0.003	0.003	51	N	0.003	0.002	0.003
52	N	0.012	0.011	0.012	52	N	0.003	0.002	0.003	52	N	0.003	0.002	0.003
53	N	-0.001	- 0.001	- 0.001	53	N	0.001	0.000	0.001	53	N	0.001	0.000	0.001
54	C	-0.002	- 0.002	- 0.002	54	C	0.000	0.000	0.000	54	C	0.000	0.000	0.000
55	C	0.002	0.001	0.002	55	C	0.000	0.000	0.000	55	C	0.000	0.000	0.000
56	C	0.000	- 0.001	- 0.001	56	C	0.000	0.000	0.000	56	C	0.000	0.000	0.000
57	C	0.003	0.002	0.003	57	C	0.000	0.000	0.000	57	C	0.000	0.000	0.000
58	C	-0.001	- 0.001	- 0.001	58	C	0.001	0.000	0.001	58	C	0.001	0.000	0.001
59	C	0.002	0.002	0.002	59	C	0.000	0.000	0.000	59	C	0.000	0.000	0.000
60	H	-0.002	- 0.002	- 0.002	60	H	0.000	- 0.000	- 0.000	60	H	0.000	- 0.000	- 0.000
61	H	-0.006	- 0.007	- 0.006	61	H	0.000	- 0.000	- 0.000	61	H	0.000	- 0.000	- 0.000
62	H	0.006	0.006	0.006	62	H	0.001	0.001	0.001	62	H	0.000	0.000	0.000
63	H	0.006	0.005	0.006	63	H	0.001	0.001	0.001	63	H	0.001	0.001	0.001
64	H	0.005	0.005	0.005	64	H	0.001	0.001	0.001	64	H	0.001	0.001	0.001
65	H	-0.006	- 0.006	- 0.006	65	H	0.000	- 0.000	- 0.000	65	H	0.000	- 0.000	- 0.000
66	H	0.006	0.006	0.007	66	H	0.001	0.001	0.001	66	H	0.000	0.000	0.001
67	H	0.003	0.002	0.002	67	H	0.000	0.000	0.000	67	H	0.000	0.000	0.000
68	H	0.005	0.004	0.005	68	H	0.000	0.000	0.000	68	H	0.000	0.000	0.000
69	H	-0.007	- 0.006	- 0.009	69	H	0.001	0.001	0.001	69	H	0.001	0.001	0.001
70	H	0.001	0.002	0.002	70	H	0.001	0.000	0.001	70	H	0.000	0.000	0.001
71	H		0.030	0.025	71	H		0.026	0.022	71	H		0.026	0.022



Cite this: *RSC Adv.*, 2019, 9, 18265

Oxidative amidation of benzaldehyde using a quinone/DMSO system as the oxidizing agent†

Itzel Mejía-Farfán,^a Manuel Solís-Hernández,^{ID}^a Pedro Navarro-Santos,^{ID}^b Claudia A. Contreras-Celedón,^{ID}^a Carlos Jesus Cortés-García^{ID}^a and Luis Chacón-García^{ID}^{*a}

An efficient transition-metal-based heterogeneous catalyst free procedure for obtaining the oxidative amidation of benzaldehyde using quinones as oxidizing agents in low molar proportions is described here. Pyrrolylquinones (PQ) proved to be more suitable than DDQ and 2,5-dimethylbenzoquinone to conduct the oxidation process. Although the solvent itself acted as the oxidant with low to moderate yields, PQ/DMSO provided an efficient system for carrying out the reaction under operational simplicity, mild reaction conditions, short reaction times and high yields of the desired product. The scope of the method was evaluated with substituted benzaldehydes and secondary amines. Theoretical foundations are given to explain the participation of quinones as an oxidizing agent in the reaction.

Received 17th April 2019

Accepted 3rd June 2019

DOI: 10.1039/c9ra02893e

rsc.li/rsc-advances

Introduction

Quinones, as for example 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), are used as oxidizing agents in organic synthesis.¹ However, quinones are used as oxidants in organic synthesis as well as in biological systems. For example, 1,4-benzoquinone, that is, ubiquinone, couples NAD and electrons during oxidative phosphorylation in the electron transfer chain, toward the synthesis of ATP.² Hydroquinone, a reduced form of quinone obtained as a product of the oxidation process, is oxidized to regenerate quinone, often in a simple step in the presence of oxygen. In prior studies, we reported the attainment of a new group of fluoride-recognizing quinone derivatives, the pyrrolyl quinones, from the natural product perezone and from 2,6-dimethyl-1,4-dibenzoquinone **1**.³ The anion recognition capabilities of these compounds suggested that in addition to generating radicals, the pyrrolyl quinones were deficient electron species capable of participating in oxidative addition reactions. In this way, the pyrrolyl quinones could participate in oxidative amidation, in which an aldehyde is oxidized in the presence of an amine and an oxidizing agent to give the amide.⁴ The functional group amide is an

important chemical linkage, essential for life because it forms the structural backbones of proteins.⁵ Amides form building blocks in organic synthetic chemistry and are prevalent in a variety of natural products, pharmaceuticals, agrochemicals, polymers, and materials.⁶ More than 25% of natural products and drug molecules possess an amide bond.⁷ Conventional amide synthesis methods involve coupling reactions between amines and carboxylic acids or acyl halides,⁸ anhydrides,⁹ esters,¹⁰ and acyl azides.¹¹ Catalytic methods based on transition metals¹² are considered to be environmentally unfavorable. Aldehydes have become important scaffolds for the synthesis of amides through oxidative amidation in recent years. Nakagawa *et al.* first reported the oxidative amidation of aldehydes with amines in the presence of ammonia and stoichiometric amounts of nickel peroxide as the oxidant.⁴ Recently, several groups reported photocatalytic methods based on phenazinium,¹³ Rose Bengal,¹⁴ BODIPY,¹⁵ quinolizinium compounds,¹⁶ and hemicyanine derivatives.¹⁷ This paper describes the use of pyrrolyl quinones (Scheme 1) as efficient oxidant in the oxidative amidation of benzaldehyde.

Results and discussion

The pyrrolyl quinones were obtained from the corresponding quinones as summarized in Scheme 2.

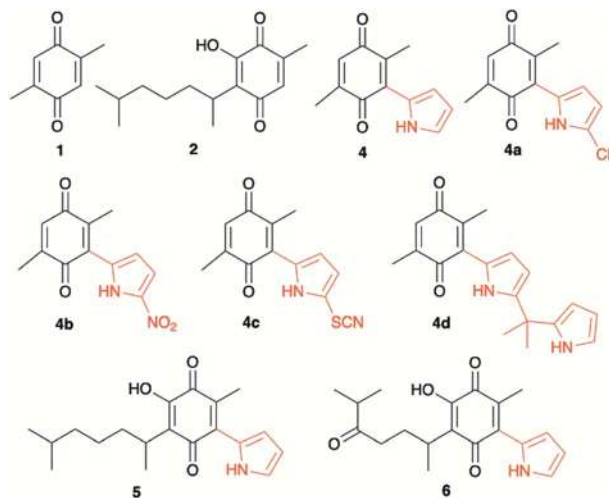
Table 1 summarizes the results of the oxidative amidation between 4-nitrobenzaldehyde and pyrrolidine using the quinones, **1**, **2**, **4**, **4a–4d**, **5**, **6**, and DDQ. Both DDQ and 1,4-benzoquinone have been tested previously for the same purposes in comparison with other oxidizing without good results.^{12a,17,18} The quantity of oxidizing agent used in this

^aLaboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Edif. B-1, Ciudad Universitaria, Francisco J. Múgica, s/n, Morelia 58030, Michoacán, Mexico. E-mail: lchaco@umich.mx

^bCONACYT-Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Edif. B-1, Ciudad Universitaria, Francisco J. Múgica, s/n, Morelia 58030, Michoacán, Mexico

† Electronic supplementary information (ESI) available: Spectroscopic information of compounds and theoretical information. See DOI: 10.1039/c9ra02893e





Scheme 1 Quinones and pyrrolyl quinones used in this work.

work is very low. In a typical reaction, 0.02 mmol was reacted with 0.66 mmol aldehyde. The addition of more quinone did not increase the yield, and the use of less quinone reduced the yield (Entry 6, 7 and 8, Table 1).

The reaction was carried out in acetonitrile and dimethylsulfoxide as both solvents are considered radical stabilizers.¹⁹ The change in solvent, from acetonitrile to dimethylsulfoxide, clearly altered the reaction efficiency, and the yield increased from 30–54% (input 4) to 85–98% (input 6) only by swapping acetonitrile with dimethylsulfoxide. For quinones **1**, **4**, **4a**, **4b** and **4c** the advantages of DMSO were evident.

The pyrrolyl quinones generally provided better yields than the corresponding quinone parents **1** and **2**. The best performance was obtained from thiocyanate **4c** with 98% yield in very clean reaction (input 6).

The reaction yield obtained from 2,5-dimethyl-1,4-dibenzoquinone was very low (26%, entry 1). DDQ provided a 59% yield, but many by-products were produced, complicating the reaction purification processes.

As has been described in previous oxidative amidation work, the electroattractor groups substituted in the aromatic system

favour the reaction by facilitating the nucleophilic attack of amine on carbonyl.^{12a,13,14} We explored the effects of the benzaldehyde substituents by conducting the reaction under the same conditions, but with various substituents at the benzaldehyde position 4 (–H, –NO₂, –OCH₃, –Cl, and –Br) using compound **4c** as the oxidizing agent. The results are summarized in Table 2. For the halogen substituents, a change in solvent from acetonitrile to dimethylsulfoxide provided a marked yield increase, from 6 to 57% for 4-bromobenzaldehyde and from 8 to 71% for 4-chlorobenzaldehyde (Table 2).

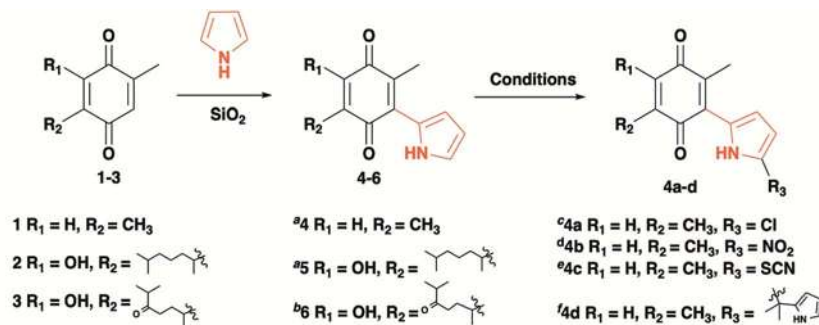
In order to evaluate the extent of oxidation to other secondary amines, the reaction was carried out with diethylamine, dibutylamine, morpholine and piperazine (Table 3).

To give theoretical insights about the participation of quinones as oxidizing agent, proper forms of the Fukui functions,²⁰ $f(r)$, have been calculated to describe the local reactive sites of the pyrrolyl quinones. The reactivity is characterized through $f(r)$, which describe the local changes occurring in the electron density $\rho(r)$ due to changes in the number of electrons N .

The $f(r)^0$ form of the Fukui functions was used as a stability descriptor pursuing zones within the pyrrolyl quinones that could stabilize a free radical. The $f(r)^0$ descriptor indicated regions in the pyrrolyl quinones in which an unpaired electron could potentially be localized after redistribution of the initial electronic density.

The highest values of $f(r)^0$ suggested that the oxygen atoms O₈ and O₉ of the quinones were the most favorable sites for stabilizing a free radical, with a subtle preference for O₈ over O₉. O₉ participates in non-bonded interactions, whereas O₈ can accept one electron to form a radical. Radical formation raises an interesting question: Do the pyrrolyl quinones accept or donate the electron? To address this question, we calculated the values of $f(r)^+$ and $f(r)^-$ of the Fukui functions in the open shell scheme (after radical formation). The value $f(r)^+$ provides information about sites that stabilize incoming charges on the PQs. The value of $f(r)^-$ gives information about the electron donor sites from which a charge may “exit” to stabilize the PQs in a subsequent step.


Table 4 indicates that the highest values of the Fukui function occurred at O₈, particularly for $f(r)^+$. Once the radical formed, O₈ preferably accepted the incoming charge. It is

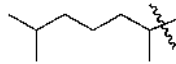
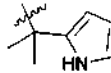
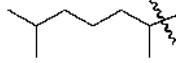
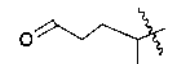


Conditions: ^aSiO₂, rt, 16 h; **4** yield 20%, **5** yield 63%, ^bRef 16a; yield 44%, ^cCuCl₂, CH₃CN, rt, 5 min; yield 66.5%, ^dBi(NO₃)₃·5H₂O, CH₂Cl₂, rt, 3 h., yield 44%, ^eKSCN, K₂S₂O₈, CH₃CN, 48 h., yield 90% ^fRef 16b., yield 42.5%

Scheme 2 Synthesis of pyrrolyl quinones.



Table 1 Oxidative amidation using quinones^a


Entry	Oxidant	R ₁	R ₂	R ₃	Yield ^b (%)		DMSO Conversion (%)	Selectivity of product (%)
					CH ₃ CN	DMSO		
1	1	-H	-CH ₃	—	18	26	85	30.5
2	2	-OH		—	68	29	52	55.7
3	4	-H	-CH ₃	-H	23	45	81	55.5
4	4a	-H	-CH ₃	-Cl	30	54	80	67.5
5	4b	-H	-CH ₃	-NO ₂	55	64	80	80
6	4c	-H	-CH ₃	-SCN	85	98	100	98
7	^c 4c	-H	-CH ₃	-SCN	—	17	84	20
8	^d 4c	-H	-CH ₃	-SCN	—	41 ^e	100	41
9	4d	-H	-CH ₃		42	25	79	31.6
10	5	-OH		-H	73	33	66	50
11	6	-OH		-H	58	27	78	34.6
12	DDQ	—	—	—	21	59	100	59

^a Reagents and conditions: aldehyde (0.66 mmol), pyrrolidine (0.79 mmol), oxidant (0.02 mmol) solvent 2 ml (CH₃CN or DMSO), 70 °C, 19 h.
^b Isolated yields. ^c Oxidant (0.01 mmol). ^d Oxidant (0.04 mmol). ^e Polar side products were found.

important to note that $f(r)^+$ increased in the presence of DMSO by up to 7.2%, in agreement with our proposed mechanism that the quinones promoted radical formation in the presence of DMSO with synergic effects.

Electron affinity (A), chemical potential (μ), hardness (η) and electrophilicity (ω) [in eV] of benzoquinones calculated in the presence of CH₃CN and DMSO support the superiority of one solvent over another (see ESI† for more details).

Radicals are deficient species of electrons that can be stabilized or destabilized by inductive effects. However, according to the results, a direct relationship between the inductive capacity of the different substitutes of the pyrrolyl quinones and the yield of the amidation product is not appreciable.

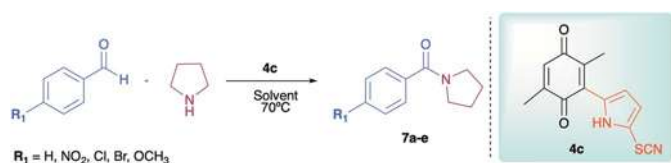
The oxidation reaction was carried out with moderate to good yields under mild reaction conditions using very low amounts of quinone (0.02 mmol equivalents) compared with the use of peroxide, which required more than 1 molar

equivalent. Interestingly 1.2 molar equivalents of amine were used, unlike other methodologies, which used 3 molar equivalents.^{15,21} The DMSO solvent provided a more efficient reaction than the acetonitrile solvent by increasing the yield and making the reaction cleaner. In previous work, the oxidative amidation of 2-oxoaldehydes²² was reported to use dimethyl sulfoxide as both the solvent and the oxidizing agent. In this case, the 2-oxoaldehydes possessed a neighboring carbonyl group that acted as an electron attractor and increased the reactivity of the aldehyde during the addition of the amine.

The increased reactivity facilitated the formation of an imine intermediary that presumably was responsible for the oxidation reaction, providing the corresponding amide and releasing dimethyl sulphide.^{22,23}

The same treatment was applied to the aldehydes in this work, revealing that the quinone addition improved the reaction efficiency and cleanliness in a fraction of the



Table 2 Oxidative amidation of different aldehydes^a

Amide	R_1	Yield (%)	
		DMSO	CH_3CN
7a	$-\text{NO}_2$	98	85
7b	$-\text{OCH}_3$	86	56
7c	$-\text{H}$	64	35
7d	$-\text{Cl}$	71	8
7e	$-\text{Br}$	57	6

^a Reagents and conditions: aldehyde (0.66 mmol), pyrrolidine (0.79 mmol), **4c** (0.02 mmol), solvent (CH_3CN or DMSO) 70 °C, 19 h. Isolated yields.

reaction time, providing higher amide yields. The results are summarized in Table 5.

DMSO radicals have been shown to be stable upon exposure to strong Brønsted–Lowry bases.²⁴ Although pyrrolidine is not a strong base, quinone can promote radical formation in DMSO

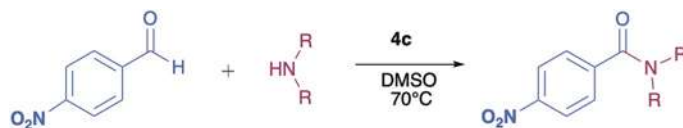
Table 4 Condensed forms of $f(r)^+$ and $f(r)^-$, calculated after the radical formed in the PQs

Compound	Gas phase		DMSO		$f(r)^+$		$f(r)^-$	
	$f(r)^+$	$f(r)^-$	$f(r)^+$	$f(r)^-$	$f(r)^+$	$f(r)^-$	$f(r)^+$	$f(r)^-$
4	0.184	0.061	0.114	0.075	0.194	0.067	0.122	0.084
4a	0.181	0.069	0.129	0.078	0.194	0.066	0.120	0.083
4b	0.182	0.057	0.125	0.080	0.195	0.063	0.143	0.088
4c	0.184	0.061	0.120	0.078	0.196	0.067	0.138	0.087

and *vice versa*. A mechanism involving cooperation between DMSO and quinone is, therefore, feasible.

The mechanism proposed here for the reaction is analogous to that proposed for a catalyst-free amidation assisted by an oxidizing agent such as peroxide (Scheme 3).

To verify the participation of oxygen in the proposed mechanism, experiments were carried out on acetonitrile and DMSO in open flask (presence of oxygen) and in argon atmosphere. The results summarized in Table 6 confirmed that oxygen is indeed necessary to carry out the reaction. The 30% yield obtained with DMSO in inert atmosphere is due to the fact that the solvent provides oxygen in the oxidation process by releasing dimethyl sulphide.²²

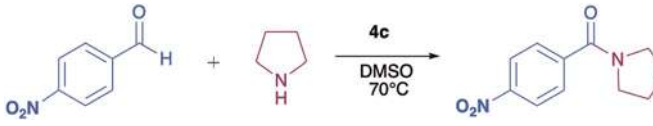
Table 3 Reaction of 4-nitrobenzaldehyde with secondary amines^a

Compound	Amine	Product	Yield (%)
8			34
8a			43
8b			87
8c			32

^a Reagents and conditions: aldehyde (0.66 mmol), amine (1.2 eq), **4c** (0.02 mmol), DMSO 2 ml, 70 °C, 19 h. Isolated yields.

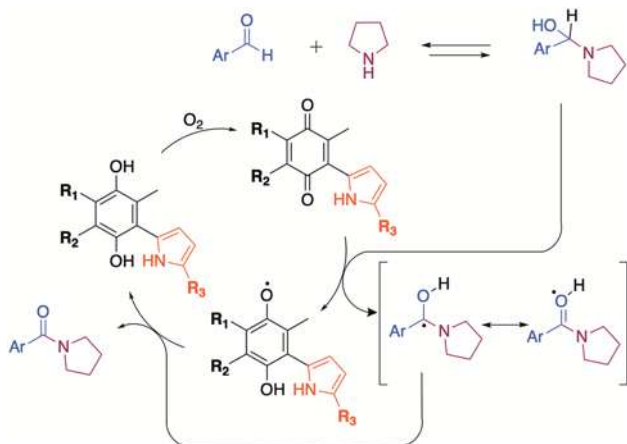


Table 5 Oxidative amidation in DMSO with and without quinone 4c

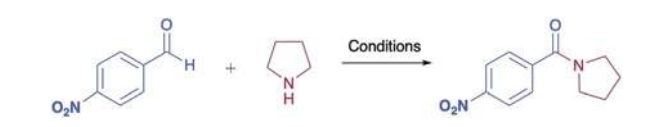


Entry	Amide	R ₁	Yield (%)	
			^a DMSO	^b DMSO/4c
1	7a	-NO ₂	30	98
2	7b	-OCH ₃	21	86
3	7c	-H	16	64
4	7d	-Cl	19	71
5	7e	-Br	14	57

^a Reagents and conditions: aldehyde (0.66 mmol), pyrrolidine (0.79 mmol), DMSO 2 ml, 70 °C, 19 h. ^b Reagents and conditions: aldehyde (0.66 mmol), pyrrolidine (0.79 mmol), 4c (0.02 mmol), DMSO 2 ml, 70 °C, 19 h. Isolated yields.



Scheme 3 Mechanism proposed of oxidation with quinones.

Table 6 Oxidative amidation under inert atmosphere conditions and in the presence of oxygen^a


Entry	Solvent	Yield (%)
^b 1	CH ₃ CN	0
^c 2	CH ₃ CN	28
^b 3	DMSO	30
^c 4	DMSO	29

^a Reagents and conditions: aldehyde (0.66 mmol), pyrrolidine (0.79 mmol), 4c (0.02 mmol), solvent 2 ml (CH₃CN or DMSO), 70 °C, 19 h. ^b Open flask, without addition of 4c. ^c Argon atmosphere, with addition of 4c.

Conclusions

In conclusion, we have developed an efficient, metal-free oxidative amidation method under moderate reaction conditions with high yields which is, to our knowledge, the first report of this type of oxidation carried out by an organic oxidizing compound that is neither photoinductive nor peroxide. The solvents used in this work, acetonitrile and dimethylsulfoxide, are considered radical stabilizers that favor the formation of quinoid radicals generated by pyrrolylquinone facilitating the course of the reaction. We found that unlike acetonitrile, DMSO is able to carry out the oxidative amidation reaction of benzaldehyde in the absence of additive or catalyst although in low performance but interestingly, the reaction carried out in the presence of pyrrolylquinone/DMSO makes the reaction highly efficient.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Notes and references

- 1 A.-E. Wendlandt and S.-S. Stahl, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2015, **54**, 14638–14658.
- 2 T. Ohnishi, S. T. Ohnishi and J. C. Salerno, *Biol. Chem.*, 2018, **399**, 1249.
- 3 (a) L. Chacón-García, M. Valle-Sánchez and C. Contreras-Celedon, *Lett. Org. Chem.*, 2013, **10**, 632; (b) M. Tapia-Juárez, J. B. González-Campos, C. Contreras-Celedón, D. Corona, E. Cuevas-Yañez and L. Chacón-García, *RSC Adv.*, 2014, **4**, 5660–5665.
- 4 K. Nakagawa, H. Onoue and K. Minami, *Chem. Commun.*, 1966, **1**, 17.
- 5 (a) T. Wiel and M. Bodanszky, *The World of Peptides: A Brief History of Peptide Chemistry*, Springer, Berlin, 1991; (b) M. Castanho and N. Santos, *Peptide Drug Discovery and Development*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2012.
- 6 (a) C. L. Allen and J. M. J. Williams, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 3405–3415; (b) V. F. Christian and A. G. N. Montalbetti, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 10819–10826; (c) A. El-Faham and F. Albericio, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 6557–6602; (d) S.-Y. Han and Y.-A. Kim, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 2447–2467; (e) J. M. Humphrey and A. R. Chamberlin, *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 2243–2266; (f) R. A. Shenvi, D. P. O'Malley and P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.*, 2009, **42**, 530–541.
- 7 (a) A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan and J. J. Wendoloski, *J. Comb. Chem.*, 1999, **1**, 55–68; (b) E. Valeur and M. Bradley, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 606–631.
- 8 (a) R. Luque, V. Budarin, J. H. Clark and D. J. Macquarrie, *Green Chem.*, 2009, **11**, 459–461; (b) A. Brennfürer, H. Neumann and M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 4114–4133.
- 9 G. E. Veitch, K. L. Bridgwood and S. V. Ley, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 3623–3625.



- 10 Z. Fu, J. Lee, B. Kang and S. H. Hong, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 6028–6031.
- 11 E. Saxon and C. R. Bertozzi, *Science*, 2000, **287**, 2007.
- 12 (a) O. P. S. Patel, D. Anand, R. K. Maurya and P. P. Yadav, *Green Chem.*, 2015, **17**, 3728–3732; (b) J. R. Martinelli, T. P. Clark, D. A. Watson, R. H. Munday and S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 8460–8463; (c) C. Gunanathan, Y. Ben-David and D. Milstein, *Science*, 2007, **317**, 790; (d) L. U. Nordstrøm, H. Vogt and R. Madsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 17672–17673; (e) D. Srimani, E. Balaraman, P. Hu, Y. Ben-David and D. Milstein, *Adv. Synth. Catal.*, 2013, **355**, 2525–2530; (f) B. Kang, Z. Fu and S. H. Hong, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 11704–11707; (g) C. Gunanathan and D. Milstein, *Science*, 2013, **341**, 1229712; (h) C. Chen and S. H. Hong, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 20–26.
- 13 D. Leow, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 5812–5815.
- 14 F. K.-C. Leung, J.-F. Cui, T.-W. Hui, K. K.-Y. Kung and M.-K. Wong, *Asian J. Org. Chem.*, 2015, **4**, 533–536.
- 15 X.-F. Wang, S.-S. Yu, C. Wang, D. Xue and J. Xiao, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 7028.
- 16 J.-R. Deng, W.-C. Chan, N. Chun-Him Lai, B. Yang, C.-S. Tsang, B. Chi-Bun Ko, S. L. Fung-Chan and M.-K. Wong, *Chem. Sci.*, 2017, **8**, 7537.
- 17 H. Deol, M. Kumar and V. Bhalla, *RSC Adv.*, 2018, **8**, 31237.
- 18 H. I. Jiang and J. Zhao, *J. Chem. Res.*, 2015, **39**, 654.
- 19 T. Hering, A. U. Meyer, B. König, T. Hering, A. U. Meyer and B. König, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 6927–6936.
- 20 P. Geerlings, F. De Proft and W. Langenaeker, *Chem. Rev.*, 2003, **103**, 1793.
- 21 Y.-C. Hsu, V. C.-C. Wang, K. C. Au-Yeung, C.-Y. Tsai, C.-C. Chang, B.-C. Lin, Y.-T. Chan, C.-P. Hsu, G. P.-A. Yap, T. Jurca and T.-G. Ong, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2018, **57**, 4622.
- 22 N. Mupparapu, S. Khan, S. Battula, M. Kushwaha, A. P. Gupta, Q. N. Ahmed and R. A. Vishwakarma, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 1152.
- 23 M. Lin, Z. Wang, H. Fang, L. Liu, H. Yin, C.-H. Yan and X. Fu, *RSC Adv.*, 2016, **6**, 10861.
- 24 C. L. Øpstad, T.-B. Melø, H.-R. Sliwka and V. Partali, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 7616.

