

Estudio Computacional de Derivados de 5-Hidroximetilfurfural

L. Meneses, M. Espín, F. Sánchez, P. Carrillo
Escuela de Ciencias Químicas

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

12 de Octubre 1076 y Roca, Casilla 17-01-2184, Quito, Ecuador

lmmeneses@puce.edu.ec, mespin@puce.edu.ec, raphasanz@hotmail.com, pccarrillo@puce.edu.ec

Resumen

Los problemas ambientales asociados al uso de petróleo, han conseguido que la comunidad científica tome caminos alternativos como lo es la transformación de la biomasa en compuestos químicos básicos. El compuesto 5-hidroximetilfurfural (HMF) es considerado un producto químico versátil de la biomasa, ya que puede ser utilizado para sintetizar gran variedad de compuestos que actualmente son derivados del petróleo. En este trabajo, se presenta un estudio computacional de los índices globales de electrofilia y nucleofilia del HMF y sus derivados para determinar los patrones de reactividad, mientras que los patrones de selectividad se analizaron mediante los índices locales de electrofilia y nucleofilia. El modelo teórico ha sido analizado comparando distintos métodos empleados para el cálculo de los índices globales de electrofilia y nucleofilia, resultando una buena correlación entre los modelos de electrofilia, más entre los modelos de nucleofilia su correlación es pobre.

Palabras Claves: biomasa, electrofilia, nucleofilia, reactividad, selectividad.

Abstract

The environmental issues due by using petroleum have managed to the scientific community to take alternative routes such as biomass transformation into basic chemical compounds. The compound 5-hydroxymethylfurfural (HMF) is considered a biomass versatile chemical product because it can be used for the synthesis of a great variety of compounds, which are petroleum products. In this work, we present a computational study of the global electrophilicity and nucleophilicity indexes of the HMF and its derivatives in order to determine the reactivity patterns; on the other hand the selectivity patterns were analyzed by the local electrophilicity and nucleophilicity indexes. The theoretical model has been analyzed by comparing several methods used to calculate the global indexes. As a result we have obtained a good correlation between the electrophilicity models, but the nucleophilicity models do not show such a good correlation.

Keywords: biomass, electrophilicity, nucleophilicity, reactivity, selectivity.

1. Introducción

El campo de la conversión de la biomasa es un área en auge, debido a la creciente preocupación por la escasez de fuentes de petróleo y el precio ambiental que se debe pagar por su uso. La biomasa es la materia orgánica no fosilizada creada en un proceso biológico espontáneo o provocado, que puede ser utilizada como fuente de energía.

Muchos científicos han incursionado en el área de la “química verde”. Su principal objetivo ha sido convertir material vegetal en combustibles. Pero ahora los investigadores están también interesados en transformar la biomasa obtenida a partir de celulosa proveniente de desechos agrícolas y municipales en compuestos químicos básicos, que se convierten en productos de consumo diario. Recientemente, se ha logrado la transformación de celulosa en

5-hidroximetilfurfural (HMF), un compuesto que es catalogado como una “plataforma” versátil de la biomasa, debido a que puede ser utilizado para sintetizar un sinnúmero de compuestos que en la actualidad son derivados del petróleo, incluyendo solventes, combustibles y monómeros para la producción de polímeros [1].

En el presente trabajo, proponemos una representación cuantitativa de reactividad y selectividad de derivados de 5-hidroximetilfurfural. Para el efecto, se han analizado los patrones de reactividad por medio de los índices globales de electrofilia [2,3] y nucleofilia [3,4], así como los patrones de selectividad por medio de los índices locales de nucleofilia local [5,6] y electrofilia local [7].

Tanto la electrofilia como la nucleofilia son conceptos de gran importancia y utilidad en la

racionalización de aspectos electrónicos de reactividad y selectividad. Algunos esfuerzos teóricos han tenido como objetivo obtener información cualitativa y cuantitativa a partir de estos conceptos. Así, dentro de esta perspectiva se ha enfatizado la Teoría del Funcional de Densidad (DFT), el cual provee un gran marco para el desarrollo y exploración de la teoría de reactividad y selectividad [8].

El presente, es un trabajo de Química Teórica y Computacional, área que contribuye al mejoramiento y aprovechamiento de recursos en múltiples procesos industriales. Este tipo de estudios permiten conocer de antemano las moléculas y los sitios de reacción más probables en distintas reacciones específicas.

2. Metodología

2.1. Aspectos Teóricos

Dentro del formalismo de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) [8], la electrofilia global ha sido definida como [2]:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (1)$$

en términos del potencial químico electrónico $\mu = 1/2(\varepsilon_H + \varepsilon_L)$ y de la dureza química $\eta = (\varepsilon_L - \varepsilon_H)$.

Chamorro *et.al* han introducido cuatro nuevos modelos matemáticos para el cálculo de la electrofilia global, en función del Potencial de Ionización (I) y de la Electroafinidad (A) [3]. Para hacer operativos los índices introducidos, se ha utilizado el teorema de aproximación de Koopmans, obteniendo las ecuaciones en función de la energía de los orbitales moleculares de frontera, HOMO (orbital molecular ocupado de mayor energía ε_H) y LUMO (orbital molecular desocupado de menor energía ε_L) [9]. Las ecuaciones resultantes son:

$$\omega^+ = \frac{1(\varepsilon_L + \varepsilon_H)^2}{8(\varepsilon_L - \varepsilon_H)} \quad \text{Modelo I} \quad (2)$$

$$\omega^+ = \frac{1(\varepsilon_L + 3\varepsilon_H)^2}{16(\varepsilon_L - \varepsilon_H)} \quad \text{Modelo II} \quad (3)$$

$$\omega^+ = \frac{\varepsilon_H^2}{(\varepsilon_L - \varepsilon_H)} \quad \text{Modelo III} \quad (4)$$

$$\omega^+ = \frac{\varepsilon_H^2}{2|\varepsilon_L|} \quad \text{Modelo IV} \quad (5)$$

La electrofilia global da cuenta de escalas absolutas de poder electrofílico de las moléculas.

Por otro lado, la nucleofilia global ha sido definida como [4]:

$$N_{(Nu)} = \varepsilon_{HOMO(Nu)} - \varepsilon_{HOMO(TCE)} \quad (6)$$

donde $\varepsilon_{HOMO(Nu)}$ es la energía del orbital molecular más alto ocupado (HOMO) de la molécula de interés, y $\varepsilon_{HOMO(TCE)}$ es la energía del orbital molecular más alto ocupado del tetracianoetileno, tomado como referencia, debido a que presenta la energía más baja de HOMO de una gran serie de moléculas estudiadas [4].

Chamorro *et.al.* también han introducido nuevos modelos para la determinación de la nucleofilia

global [3], y las ecuaciones han sido reescritas incluyendo la aproximación de Koopmans de la misma manera que se hizo para la electrofilia. Las ecuaciones son:

$$\omega^- = \frac{1(3\varepsilon_L + \varepsilon_H)^2}{16(\varepsilon_L - \varepsilon_H)} \quad \text{Modelo II} \quad (7)$$

$$\omega^- = \frac{\varepsilon_L^2}{(\varepsilon_L - \varepsilon_H)} \quad \text{Modelo III} \quad (8)$$

$$\omega^- = \frac{\varepsilon_L^2}{2|\varepsilon_H|} \quad \text{Modelo IV} \quad (9)$$

La electrofilia local, se ha definido en términos de la función de Fukui para un ataque nucleofílico f_k^+ como [7]:

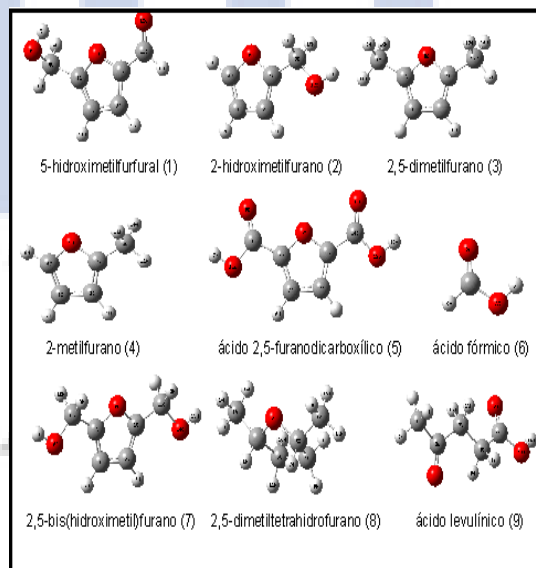
$$\omega_k = f_k^+ \omega \quad (10)$$

El máximo poder de electrofilia estará asociado al sitio que posea el valor más alto de electrofilia local.

Por otro lado, la nucleofilia local, se ha definido en términos de la dureza local como [5]:

$$\eta_k = \varepsilon_L f_k^+ - \varepsilon_H f_k^- \quad (11)$$

donde ε_H y ε_L son las energías de los orbitales moleculares de frontera HOMO y LUMO respectivamente, y f_k^+ y f_k^- son las funciones de



Fukui para un ataque nucleofílico y para un ataque electrofílico respectivamente.

Pérez *et.al.* han desarrollado una definición más general de nucleofilia local en términos de la función de Fukui para un ataque electrofílico f_k^- como [6]:

$$N_k = N f_k^- \quad (12)$$

donde N puede ser sustituida por ω en los casos en los que la nucleofilia global ha sido definida de esta manera.

El valor del índice de nucleofilia local demuestra que el máximo poder de nucleofilia en una molécula estará desarrollado en el sitio donde presente su máximo valor, es decir, el sitio activo del nucleófilo.

2.2. Aspectos Computacionales

Todos los cálculos se llevaron a cabo en el Laboratorio de Química Teórica y Computacional de

la Escuela de Ciencias Químicas de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito. Se realizaron en el estado fundamental optimizado de las moléculas al nivel de teoría B3LYP/6-31G** implementado en el paquete GAUSSIAN 03 [10]. Para la obtención de las funciones de Fukui así como los índices electrónicos μ y η , se trabajó con el método Hartree-Fock (HF) y el conjunto de bases 6-31G* [11]. Todos los valores de función de Fukui incluidos en este estudio fueron calculados a partir del procedimiento descrito en la literatura [12]. Los valores de electrofilia global se obtuvieron mediante las ecuaciones (1) a (5) y los de electrofilia local mediante la ecuación (10), mientras que los valores de nucleofilia global fueron obtenidos mediante las ecuaciones (6) a (9) y los de nucleofilia local mediante las ecuaciones (11) y (12).

Figura 1. Estructura de los derivados de 5-hidroximetilfurfural con la numeración de sus átomos. Entre paréntesis está la numeración que se utilizará en el resto de este artículo

3. Resultados y Discusión

En la Figura 1 se muestran las estructuras de las moléculas en estudio. Los valores de electrofilia global ω de los derivados de 5-hidroximetilfurfural calculados en este estudio, se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Valores de electrofilia global ω en eV calculados al nivel de teoría HF/6-31G*

Moléculas	ω (eV)	$\omega^+(eV)$ Mod. I	$\omega^+(eV)$ Mod. II	$\omega^+(eV)$ Mod. III	$\omega^+(eV)$ Mod. IV
3	0,098	0,098	1,773	4,929	6,567
7	0,108	0,108	1,826	5,011	6,785
4	0,119	0,119	1,921	5,216	7,163
2	0,123	0,123	1,942	5,250	7,251
8	0,175	0,175	2,654	7,117	9,945
9	0,405	0,405	3,558	8,248	15,181
6	0,444	0,444	3,964	9,240	16,775
1	0,541	0,541	3,523	7,363	19,464
5	0,724	0,724	4,161	8,271	29,505

Se puede apreciar que las moléculas de la parte alta presentan valores menores de electrofilia, lo que se debe a la ausencia de grupos funcionales que les permitan participar en reacciones como electrófilos. Al contrario, las moléculas del fondo de la tabla presentan valores altos de electrofilia debido a que los grupos funcionales como carbonilo o carboxilo son grupos que favorecen una reacción de estas moléculas como electrófilos, lo cual está en total concordancia con la evidencia experimental.

Comparando los distintos métodos, se puede observar que la tendencia es la misma en la mayoría de los casos, con excepción del 5-hidroximetilfurfural (1) que presenta una reactividad menor en la serie en los modelos II y III. Esto se puede visualizar claramente en la Figura 2, donde se presenta la correlación entre los distintos métodos y se observa que los valores de electrofilia obtenidos mediante la utilización de las ecuaciones de los modelos recientemente publicados, correlacionan bastante bien con los valores de electrofilia obtenidos mediante la clásica ecuación definida por Parr *et al.*[2]. Además, se puede notar que los valores de electrofilia calculados con el Método I son muy similares a los obtenidos mediante la ecuación de Parr [2], debido a la forma en que está definida la electrofilia en los dos modelos.

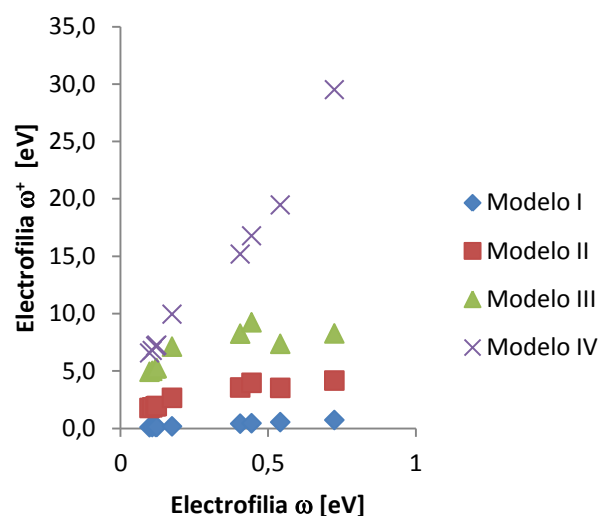


Figura 2. Gráfico de los índices de electrofilia teórica calculados al nivel de teoría HF/6-31G* para el Modelo I (◆), Modelo II (■), Modelo III (▲) y Modelo IV (×) versus la electrofilia global (ω) calculada mediante la ecuación de Parr².

Los valores de nucleofilia global calculados para los derivados de 5-hidroximetilfurfural, se muestran en la Tabla 2. Se puede notar que las moléculas que poseen grupos metilos enlazados al anillo furano presentan mayores valores de nucleofilia, debido a que éstos le provocan desestabilización al anillo por

efectos inductivos, haciendo que el anillo sea más reactivo como nucleófilo. Por otro lado, grupos que ceden electrones como el carbonilo y el carboxilo estabilizan en anillo furano y lo hacen menos reactivo. De igual manera, los ácidos fórmico (6) y levulínico (9) son poco reactivos como nucleófilos, lo cual está en total concordancia con los resultados experimentales, donde se utilizan estos ácidos como electrófilos más que como nucleófilos.

Tabla 2. Valores de nucleofilia global calculados al nivel de teoría HF/6-31G*

Molécula	$N_{(Nu)}$ (eV)	ω^- (eV) Mod. II	ω^- (eV) Mod. III	ω^- (eV) Mod. IV
6	0,890	0,011	1,335	0,921
9	0,539	0,007	1,148	0,788
8	0,781	0,201	2,210	1,720
5	2,242	0,135	0,220	0,128
1	2,781	0,041	0,401	0,247
2	3,635	0,162	1,690	1,324
4	3,660	0,168	1,711	1,345
7	3,918	0,179	1,717	1,361
3	3,973	0,198	1,778	1,423

La correlación entre los valores de nucleofilia obtenidos mediante la ecuación (6) [4] y los obtenidos mediante los tres modelos propuestos recientemente es muy pobre, debido a que las definiciones dependen mucho de las energías de los orbitales moleculares de frontera, y se ha vuelto muy complicada la obtención de una escala única de nucleofilia. Esta correlación se la puede observar en la Figura 3, donde solo el Modelo II presenta una correlación aceptable, mientras que para los otros dos modelos casi no existe.

Cabe también notar que la escala de nucleofilia presentada en la Tabla 2 no es opuesta a la escala de electrofilia presentada en la Tabla 1, esto es debido a que las moléculas no reaccionan de manera opuesta, sino que tiene mucho que ver el medio que les rodea para participar en una reacción. Los ácidos fórmico (6) y levulínico (9) no son buenos nucleófilos, pero eso no significa que deban ser buenos electrófilos.

Eso depende mucho de los otros miembros de la serie que se analizan para hacer el estudio.

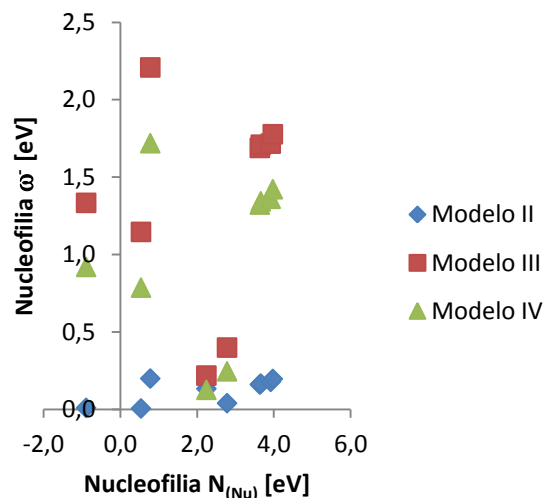


Figura 3. Gráfico de los índices de nucleofilia teórica calculados al nivel de teoría HF/6-31G* para el Modelo II (◇), Modelo III (■) y Modelo IV (△) versus la Nucleofilia global ($N_{(Nu)}$) calculada mediante la ecuación (6)[4]

La validación de los modelos para el cálculo de la electrofilia global y de la nucleofilia global no se ha realizado por comparación con datos experimentales, debido a que no existen estudios de este tipo que permitan tener valores de electrofilia o nucleofilia, u otros de reactividad, para realizar tal validación. El análisis de reactividad experimental, frecuentemente se lo realiza en función del tipo de reacción que se esté analizando. Sin embargo, las moléculas propuestas en este estudio, pueden participar de un sinnúmero de reacciones, y su reactividad en una reacción dependerá de la contraparte. En este estudio computacional, los resultados obtenidos concuerdan muy bien con el conocimiento sobre grupos funcionales y su influencia en la reactividad de las moléculas. Además, el objetivo primordial era comparar los distintos modelos propuestos para el cálculo de las propiedades de electrofilia y nucleofilia, que han sido validados con datos experimentales para otro tipo de compuestos.

Los valores de electrofilia local calculados mediante la ecuación (10), aplicada a cada uno de los modelos propuestos para los derivados del 5-hidroximetilfurfural se presentan en la Tabla 3, donde se muestran solo los dos valores más altos de electrofilia, de acuerdo a la numeración de los átomos presentada en la Figura 1, es decir, se muestran los sitios más reactivos para una reacción como electrófilo.

Los sitios preferidos para una reacción química son los carbonos del anillo furano, excepto en el caso del 5-hidroximetilfurfural (1) y de los ácidos fórmico (6) y levulínico (9), en donde los carbonos del

carboxilo y del carbonilo son los sitios reactivos para una reacción como electrófilos. En el caso del 2,5-dimetiltetrahidrofurano (8), los valores más altos de electrofilia local se encuentran en los hidrógenos enlazados al anillo tetrahidrofurano, lo que indica que en una reacción química, son éstos los sitios que permitirán la formación o ruptura de un enlace. Esto se debe a que los carbonos del anillo están muy tensionados por efectos estéricos, por lo que son

poco reactivos.

Molécula	Sitio (k)	ω_k (eV)	ω_k^+ (eV)	ω_k^+ (eV)	ω_k^+ (eV)	ω_k^+ (eV)
			Modelo I	Modelo II	Modelo III	Modelo IV
1	C ₁₁	0,137	0,137	0,892	1,864	4,928
	C ₃	0,110	0,110	0,716	1,497	3,957
2	C ₄	0,039	0,039	0,616	1,664	2,299
	C ₁	0,034	0,034	0,533	1,440	1,989
3	C ₁	0,026	0,026	0,476	1,323	1,763
	C ₄	0,026	0,026	0,476	1,323	1,763
4	C ₄	0,038	0,038	0,612	1,662	2,283
	C ₁	0,035	0,035	0,541	1,468	2,016
5	C ₁	0,126	0,126	0,724	1,438	5,131
	C ₄	0,126	0,126	0,724	1,438	5,131
6	C ₁	0,311	0,311	2,780	6,479	11,763
	C ₁	0,027	0,027	0,464	1,273	1,723
7	C ₄	0,027	0,027	0,464	1,274	1,725
	H ₁₁	0,032	0,032	0,481	1,290	1,802
8	H ₉	0,031	0,031	0,476	1,277	1,784
	C ₅	0,205	0,205	1,801	4,176	7,686

Tabla 3. Valores de electrofilia local ω_k calculados al nivel de teoría HF/6-31G*

Los valores de nucleofilia local obtenidos mediante las ecuaciones (11) y (12) para los derivados del 5-hidroximetilfurfural se presentan en la Tabla 4, donde se muestran solo los dos valores más altos de nucleofilia, de acuerdo a la numeración de los átomos presentada en la Figura 1, es decir, se muestran los sitios más reactivos para una reacción como nucleófilo. La ecuación (12) se aplicó para las definiciones de nucleofilia global, mientras que la ecuación (11) es una definición de nucleofilia local.

Como se puede observar en la Tabla 4, en todos los casos en que la estructura incluye un anillo furano, los sitios reactivos están sobre los carbonos 1 y 4 del anillo, lo que indica que estos serán los sitios preferidos para reaccionar en un proceso que involucre a estas moléculas frente a un electrófilo. La excepción a este comportamiento la presentan los derivados del 5-hidroximetilfurfural que han perdido

su estructura de anillo furano (ácido fórmico (6), ácido levulínico (9) y 2,5-dimetiltetrahidrofurano (5)), en donde los sitios reactivos se presentan principalmente sobre un oxígeno, que es el sitio más electronegativo de la molécula, comparado con los carbonos e hidrógenos, por lo que es correcto que al interactuar con una molécula con carga o densidad positiva (electrófilo), éste será el sitio de preferencia para reaccionar.

Tabla 4. Valores de nucleofilia local calculados al nivel de teoría HF/6-31G*

Molécula	Sitio (k)	η_k (eV)	$N_{(Nu)k}$ (eV)	ω_k^- (eV)	ω_k^- (eV)	ω_k^- (eV)
				Modelo II	Modelo III	Modelo IV
1	C ₄	3,213	0,899	0,013	0,130	0,080
	C ₁	2,824	0,763	0,011	0,110	0,068
2	C ₄	4,179	1,193	0,053	0,555	0,435

	C ₁	3,845	1,133	0,051	0,527	0,413
3	C ₁	3,597	1,170	0,058	0,524	0,419
	C ₄	3,597	1,170	0,058	0,524	0,419
	C ₄	4,193	1,203	0,055	0,562	0,442
4	C ₁	3,823	1,116	0,051	0,523	0,410
	C ₁	3,355	0,719	0,043	0,071	0,041
5	C ₄	3,355	0,719	0,043	0,071	0,041
	O ₂	10,468	-0,649	0,008	0,973	0,671
6	C ₁	3,575	1,181	0,054	0,518	0,410
	C ₄	3,578	1,182	0,054	0,519	0,410
7	O ₂	5,975	0,421	0,108	1,191	0,927
8	O ₆	7.423	0,304	0,004	0,649	0,445

4. Conclusión

Se han establecido escalas teóricas de nucleofilia y electrofilia mediante índices electrónicos definidos dentro del formalismo de la Teoría del Funcional de la Densidad para los derivados de 5-hidroximetilfurfural, lo que ha permitido analizar los patrones de reactividad y selectividad de estos compuestos.

El modelo teórico ha sido validado por comparación entre diferentes métodos utilizados para calcular los índices de electrofilia y nucleofilia global, obteniendo buena correlación entre los modelos de electrofilia, pero una muy pobre entre los modelos de nucleofilia. Se ha evaluado la posible aplicación de las moléculas estudiadas en procesos industriales, obteniéndose que aquellas moléculas con valores altos de electrofilia, serían buenos precursores en reacciones de sustitución nucleofílica, de eliminación o de adición electrofílica. Por otro lado, las moléculas con valores altos de nucleofilia, reaccionarían bien en procesos de sustitución electrofílica o de adición nucleofílica.

5. Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por la DGA-PUCE mediante proyecto G13046.

6. Referencias

- [1] Su, Y.; Brown, H.; Huang, X.; Zhou, X.; Amonette, J.; Conrad Zhang, Z. *Single-step Conversion of Cellulose to 5-hydroxymethylfurfural (HMF), a Versatile Platform Chemical*. *Appl. Catal. A*. 2009, 361, 117.
- [2] Parr, R. G.; Szentpály, L. v.; Liu, S. *Electrophilicity Index*. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121 (9) 1922.
- [3] Chamorro, E.; Duque-Noroña, M.; Pérez, P. *A Comparison between Theoretical and Experimental Models of Electrophilicity and*

Nucleophilicity. *J. of Mol. Struct.: THEOCHEM* 2009, 896, 73.

- [4] Domingo, L.; Chamorro, E.; Pérez, P. *Understanding the Reactivity of Captodative Ethylenes in Polar Cycloaddition Reactions. A Theoretical Study*. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 4615.
- [5] Meneses, L., Tiznado, W., Contreras, R., Fuentealba, P. *A Proposal of a New Local Hardness as Selectivity Index*. *Chem. Phys. Lett.* 2004, 383, 181.
- [6] Pérez, P.; Domingo, L.; Chamorro, E.; Duque-Noroña, M. *A Condensed-to-atom Nucleophilicity Index. An Application to the Director Effects on the Electrophilic Aromatic Substitution*. *J. of Mol. Struct.: THEOCHEM* 2009, 895, 86.
- [7] Domingo, L.; Aurell, J.; Pérez, P.; Contreras, R. *Quantitative Characterization of the Local Electrophilicity of Organic Molecules. Understanding the Regioselectivity on diels-alder Reactions*. *J. Phys. Chem. A*. 2002, 106 (29), 6871.
- [8] Parr, R.G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: Oxford, 1989.
- [9] Andrés, J.; Beltrán, J. *Química Teórica y Computacional*; Universitat Jaume I: Castelló de la Plana, 2000.
- [10] Frisch, M. J. *et.al.* Gaussian 03, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- [11] Vargas, R.; Garza, J.; Cedillo, A. *Koopmans-like Approximation in the Kohn-Sham Method and the Impact of the Frozen Core Approximation on the Computation of the Reactivity Parameters of the Density Functional Theory*. *J. Phys. Chem. A*. 2005, 109 (39), 8880.
- [12] Fuentealba, P.; Pérez, P.; Contreras, R. *On the Condensed Fukui Function*. *J. Chem Phys.* 2000, 113, 2544.