

Reactividad molecular por transferencia protónica en hidroxibenzofenonas: Afinidad protónica en fase gas

Luis R. Carlos Ochoa^{1†}, Héctor Loro¹ y Juan Z. Dávalos²

¹Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Ingeniería, Lima, Perú.

²Instituto de Química Física Rocasolano, Madrid, España;

† lcarlos@uni.pe

Recibido el 2 de Octubre del 2017; aceptado el 2 de Noviembre del 2017

La Afinidad Protónica (*PA*) y Basicidad (*GB*) -en fase gaseosa- de los isómeros 2-, 3- y 4- hidroxibenzofenona han sido determinadas experimentalmente aplicando el Método Cinético Extendido de Cooks (EKCM) en un espectrómetro de masas con fuente de ionización por electrospray (ESI-MS). Los resultados obtenidos fueron racionalizados y dilucidados mediante cálculos mecano-cuánticos al nivel de teoría DFT, B3LYP/6-311++G(d,p).

Palabras Claves: Hidroxibenzofenona, afinidad protónica, basicidad, ESI-MS, B3LYP.

Gas phase Proton Affinity (*PA*) and Basicity (*GB*) of 2-, 3- and 4- hydroxybenzophenone isomers have been determined applying Extended Kinetic Cooks Method (EKCM) with a Mass Spectrometer provided with an electrospray source (ESI-MS). The obtained results are rationalized and discussed by means of computational DFT calculations at B3LYP/6-311++G(d,p) level of theory.

Keywords: Hydroxybenzophenone, proton affinity, basicity, ESI-MS, B3LYP.

1 Introducción

Las hidroxibenzofenonas y sus derivados son compuestos orgánicos con actividad biológica y aplicaciones diversas, por ejemplo son utilizadas en la síntesis de antiinflamatorios [1] y de drogas anti cancerígenas [2]; pueden inhibir la proliferación de células tumorales [3] y debido a su elevada capacidad para absorber energía en el rango UV [4], se emplean en la fabricación de bloqueadores solares y también como aditivos para evitar la degradación del olor y el color en plásticos, jabones y perfumes. La hidroxibenzofenona presenta 3 isómeros posicionales según la posición del grupo OH en uno de los anillos bencénicos; esto es 2-(u orto-), 3-(o meta-) y 4-(o para-) hidroxibenzofenona, a los que denominamos, respectivamente como **2**, **3** y **4** (Ver Figura 1).

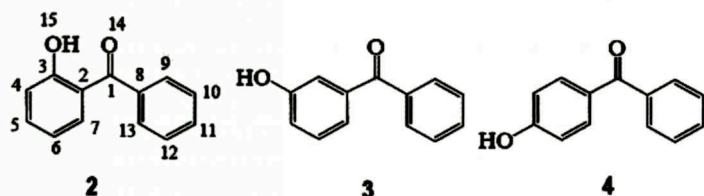


Figura 1. Isómeros 2-, 3-, y 4-hidroxibenzofenona, con el grupo OH en las posiciones orto- (izda, **2**), meta- (centro, **3**) y para- (derecha, **4**), respectivamente.

Uno de los procesos relevantes en los que participan las hidroxibenzofenonas, al igual que muchos otros compuestos, es el intercambio de protones entre sitios activos moleculares, esto es, reacciones que involucran la cesión (acidez/desprotonación) o captación (basicidad/protonación) de protones. Estas reacciones son

particularmente importantes en procesos biológicos como la fosforilación de proteínas [5], interacción entre ligandos y receptores [6], etc. En este contexto, la caracterización de la capacidad intrínseca de un compuesto para ceder o captar protones desde uno de sus sitios activos es crucial a la hora de dilucidar la reactividad química del mismo. Esa capacidad propia del compuesto queda definida por reacciones exotérmicas de desprotonación o protonación (1) en fase gaseosa, que se describen a continuación, y son cuantificadas por magnitudes termodinámicas como cambios de entalpías, energías de Gibbs y entropías de reacción.

La basicidad de una base B, *GB*(B) es definida como el cambio de la energía de Gibbs de la reacción (1):



$$\Delta_p G^0(1) = GB, \Delta_p H^0(1) = PA, \Delta_p S^0(2)$$

Los correspondientes cambios en la entalpía y entropía de la reacción (1) se refieren a la entalpía ($\Delta_p H^0$) y entropía ($\Delta_p S^0$) de protonación. $\Delta_p H^0$ se denomina también como Afinidad Protónica, *PA*.

Propiedades energéticas y de reactividad intrínsecas como entalpías de formación y acideces en fase gaseosa (*GA*) de los isómeros **2**, **3** y **4** han sido estudiadas y discutidas ampliamente por Dávalos y col. [7]. En este trabajo estudiamos y cuantificamos la protonación en el grupo carbonilo (C=O, sitio preferencial o activo) [8] de estos isómeros. No es posible medir directamente la reacción (1), dado que es un proceso altamente exotérmico, por esta razón se hacen medidas relativas a través de reacciones de intercambio protónico con especies de *PA*s próximas entre sí. Finalmente queremos mencionar que los resultados obtenidos en el presente trabajo completan la información detallada, consistente

y fiable sobre la reactividad intrínseca por transferencia protónica de las hidroxibenzofenonas.

2 Metodología

2.1 Compuestos

Los compuestos 2-, 3-, y 4- hidroxibenzofenonas (B= 2, 3 y 4) fueron adquiridas a la compañía Sigma-Aldrich. Los compuestos de referencia $B_{\text{ref}(i)}$ empleados para los experimentos EKCM fueron adquiridos a Sigma-Aldrich y Alfa-Aesar: $B_{\text{ref}(i)}$ = 3- y 4-cloroanilina, 1,2,3- y 1,2,4-triazol, pirazol, ciclopropilamina, allilamina y 1-butanamida. Estos compuestos se eligieron teniendo en cuenta la proximidad entre sí de sus afinidades protónicas -cuyos valores son conocidos [9]- a los estimados para los compuestos estudiados y están en un rango de 868.1 ± 8.4 a 921.5 ± 8.4 kJ/mol.

2.2 Detalles Computacionales

Los cálculos mecano-cuánticos se hicieron usando el programa Gaussian 09 [10], implementado en el clúster LADON del IQFR-Madrid. Las geometrías de los compuestos estudiados, tanto neutros como protonados, y de sus correspondientes confórmeros (rotámeros) se optimizaron usando el funcional DFT, B3LYP [11] con base 6-311++G(d,p). Las frecuencias vibracionales también se determinaron a este mismo nivel de cálculo.

2.3 Parte experimental

Los experimentos se llevaron a cabo en un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo (MS-TQ) Agilent/Varian 320 equipado con una fuente de ionización por electrospray (ESI). Para generar el dímero $[B \cdot H \cdot B_{\text{ref}}]^+$ se preparó una solución del compuesto estudiado B y la referencia elegida $B_{\text{ref}(i)}$ en una mezcla 1:1 de disolventes agua/acetonitrilo hasta alcanzar una concentración final de $\sim 5 \times 10^{-5}$ M. A esta disolución también se agregó menos de 2 μ L de ácido fórmico para facilitar la formación del dímero $[B \cdot H \cdot B_{\text{ref}}]^+$. Las disoluciones así formadas se inyectaron directamente a la fuente ESI del espectrómetro, con velocidades de flujo de 10 μ L/min. Las condiciones de ESI, tales como potenciales de aguja y capilar, presión y temperatura de gas N_2 de secado o desolvatación, fueron optimizados hasta promover la formación de picos-MS intensos del dímero $[B \cdot H \cdot B_{\text{ref}}]^+$. Estos fueron aislados en el 1er cuadrupolo (Q1), luego se fragmentaron en el 2do cuadrupolo (Q2) y los fragmentos catiónicos se detectaron y registraron en el 3er cuadrupolo (Q3). Los experimentos de fragmentación CID MS-MS se realizaron usando argón como gas de colisión (0.2 mTorr) a varias energías de colisión E_{CM} , las cuales son energías cinéticas del centro de masas calculadas como, $E_{\text{CM}} = E_{\text{lab}}[m/(M+m)]$, donde E_{lab} es la energía cinética medible directamente en el espectrómetro, m es la masa del argón y M es la masa del heterodímero catiónico.

2.4 Método Cinético extendido de Cooks (EKCM)

El método cinético extendido de Cooks (EKCM) es una versión mejorada del método cinético original desarrollado por el Prof. Cooks [12]. EKCM toma en cuenta efectos entrópicos en la disociación competitiva del heterodímero catiónico (caso de Basicidad) $[B \cdot H \cdot B_{\text{ref}(i)}]^+$ generado en fase gaseosa y formado por la muestra en cuestión B y un conjunto de compuestos de referencia $B_{\text{ref}(i)}$ cuyas PA y GB son conocidas. B y $B_{\text{ref}(i)}$ están unidos por un enlace de Hidrógeno H y el heterodímero resultante es fragmentado por Colisión Inducida (CID) [13] en la celda de colisión del espectrómetro de masas, produciendo cationes protonados BH^+ de la muestra y de la referencia $B_{\text{ref}(i)}H^+$ a través de dos canales competitivos de disociación, con constantes de velocidad k y k_i , respectivamente (Ver Figura 2). Si la fragmentación secundaria es despreciable, entonces el cociente de la abundancia de los fragmentos catiónicos es igual al cociente de las correspondientes constantes de velocidad (1era. parte de la ecuación 2).

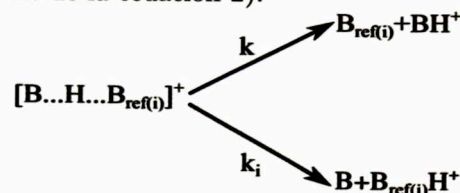


Figura 2. Esquema de la disociación del heterodímero $[B \cdot H \cdot B_{\text{ref}(i)}]^+$.

Asumiendo que no existen barreras de activación reversibles, la afinidad protónica PA de la muestra estudiada B y de las referencias $PA_{\text{ref}(i)}$ están relacionadas por la ecuación lineal (2), donde el procedimiento estadístico considerado fue desarrollado por Armentrout [14], y queda expresada como sigue,

$$\ln \left(\frac{k}{k_i} \right) = \ln \frac{[BH^+]}{[B_{\text{ref}(i)}H^+]} = - \frac{(PA_{\text{ref}(i)} - PA_{\text{ref}}^{\text{avg}})}{RT_{\text{eff}}} + \left[\frac{(PA - PA_{\text{ref}}^{\text{avg}})}{RT_{\text{eff}}} - \frac{\Delta(\Delta S^0)}{R} \right] \quad (2)$$

donde $PA_{\text{ref}}^{\text{avg}}$ es el promedio de la afinidad protónica de los compuestos de referencia; T_{eff} es una temperatura efectiva relacionada con la energía de excitación disociativa de los heterodímeros $[B \cdot H \cdot B_{\text{ref}(i)}]^+$ [15] y R es la constante universal de gases. El término entrópico $\Delta(\Delta S^0)$ puede ser expresado como la diferencia de las entropías de dos bases, $\Delta(\Delta S^0) \simeq \Delta_p S^0 - \Delta_p S_{\text{ref}(i)}^0$. Si los compuestos de referencia tienen entropías de protonación similares a la del compuesto B, entonces $\Delta(\Delta S^0) \simeq \Delta_p S^0 - \Delta_p S_{\text{ref}}^{\text{avg}}$ [16]. Tenemos 3 variables desconocidas en la ecuación (2) (PA , RT_{eff} y $\Delta_p S^0$). Estas magnitudes se pueden obtener a partir del análisis de dos conjuntos de gráficos termocinéticos. El primer conjunto lo constituye gráficos lineales de $\ln(k/k_i)$ vs $(PA_{\text{ref}(i)} - PA_{\text{ref}}^{\text{avg}})$ construidos a partir de datos experimentales obtenidos de la fragmentación de

los heterodímeros $[B \cdot H \cdot B_{\text{ref}(i)}]^+$ a distintas energías de colisión E_{CM} . Teniendo en cuenta la expresión completa (2), a cada recta le podemos asociar una pendiente igual a $-1/RT_{\text{eff}}$ y un punto de corte con el eje-Y igual a la expresión final entre corchetes. Estos últimos valores (corte eje-Y) se representan en función de aquellos que corresponden a $1/RT_{\text{eff}}$ para obtener el 2do. gráfico termocinético, el cual está asociado a la expresión entre corchetes de (2). El ajuste lineal de esta representación, nos proporciona una pendiente igual a $(PA - PA_{\text{ref}}^{\text{avg}})$, y un punto corte con el eje-Y igual a $-\Delta(\Delta S^0)/R$. Por otra parte, la basicidad GB de la especie estudiada se deriva de la ecuación $GB = PA - T(\Delta_p S^0)$ donde $T = 298.15$ K, es la temperatura de referencia (25 °C).

3 Resultados y discusiones

3.1 Análisis estructural de isómeros neutros y protonados

Las hidroxibenzofenonas están caracterizadas por la presencia de un grupo carbonilo ($>C=O$) unido a dos anillos aromáticos: bencénico y fenólico. Estos compuestos presentan conformeros estables vía rotación de sus grupos aromáticos (rotámeros) [7] y las geometrías de los mismos quedan bien definidas por los ángulos diedros $\omega = D(O_{14}-C_1-C_2-C_3)$, que describe la rotación del anillo fenólico alrededor del enlace $C_2-C_1(O)$, y $\phi = D(O_{14}-C_1-C_8-C_9)$, la rotación del anillo bencénico alrededor del enlace $C_8-C_1(O)$. La Figura 3 muestra los rotámeros más estables tanto de las hidroxibenzofenonas

neutras (2_a , 3_a , y 4_a) como de las protonadas (2_aH^+ , 3_aH^+ y 4_aH^+). Estas últimas se forman por protonación en el grupo carbonilo.

2_a tiene estructura quelatada, esto es incluye un enlace de hidrógeno $[OH \cdots O(C)]$ que proporciona a la molécula una considerable estabilidad termodinámica y tiene abundancia relativa de más del 99 % de la población conformacional [7]. Su forma protonada 2_aH^+ también es quelatada, con una abundancia similar a la neutra. Respecto de 2_a , la forma protonada 2_aH^+ presenta marcadas diferencias geométricas, debido a la acumulación de carga positiva en el carbonilo protonado $>C=OH^+$; en el cual se aprecia un incremento de ~ 0.09 Å en el enlace C—O, y $\sim 6^\circ$ en el ángulo de los enlaces que unen los anillos aromáticos, estos últimos enlaces sufren un acortamiento de ~ 0.05 Å.

3_a representa casi el 50% de la población conformacional [7], en cambio su forma protonada 3_aH^+ aproximadamente un 29% y sus variaciones geométricas respecto de la neutra son similares a las encontradas para 2_a y 2_aH^+ .

4_a tiene dos conformeros energéticamente similares [7]. Su forma protonada más estable 4_aH^+ representa casi el 51% de la población conformacional, con variaciones geométricas también similares a los encontrados en los casos anteriores.

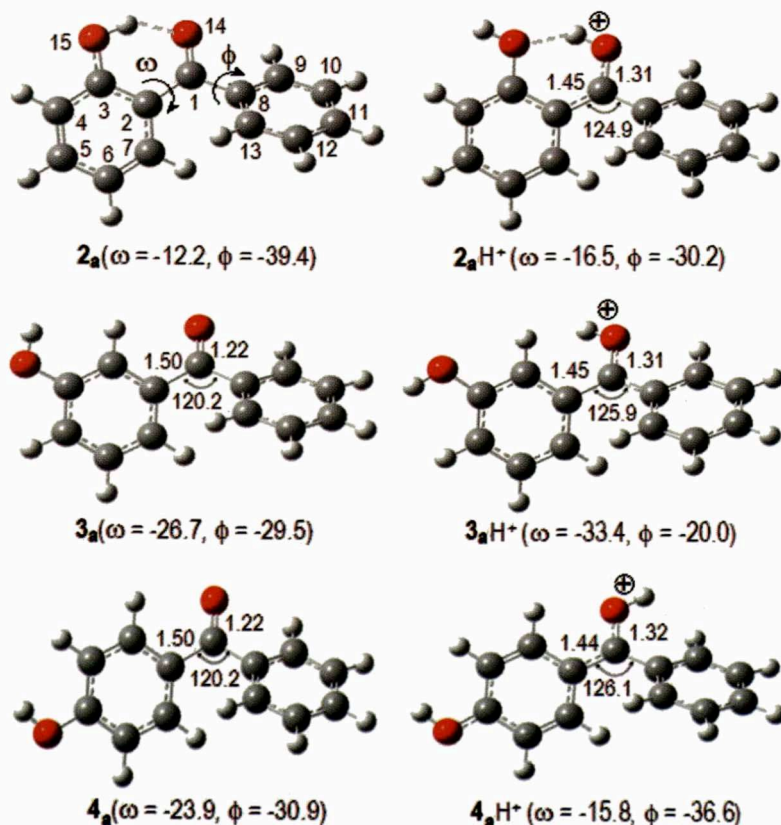


Figura 3. Geometrías de rotámeros neutros 2_a , 3_a y 4_a (Izq.) y protonados 2_aH^+ , 3_aH^+ y 4_aH^+ (Derecha) más estables, optimizadas al nivel B3LYP/6-311++G(d,p). Distancias en Å y ángulos en grados.

3.2 Análisis EKCM. Afinidad Protónica PA y Basicidad GB experimentales

Tanto para **2** como para **3**, se usaron seis compuestos de referencia con PAs en un rango de 868.1 a 904.7 KJ/mol: 3- y 4-cloroanilina, 1,2,3- y 1,2,4-triazol, pirazol y ciclopropilamina. Mientras para **4**, se usaron cinco referencias en un rango de 879.3 a 921.5 KJ/mol: 1,2,3- y 1,2,4-triazol, pirazol, allilamina y 1-butanamida. La intensidad de los picos asociados con los fragmentos catiónicos obtenidos por CID-MS fueron registrados a 9 energías de colisión E_{CM} , en un rango entre 0.75 y 2.75 eV. El primer conjunto de datos termocinéticos $\ln ([BH^+]/[B_{ref(i)}H^+])$ vs $(PA_{ref(i)} - PA_{ref(i)}^{avg})$ se representa

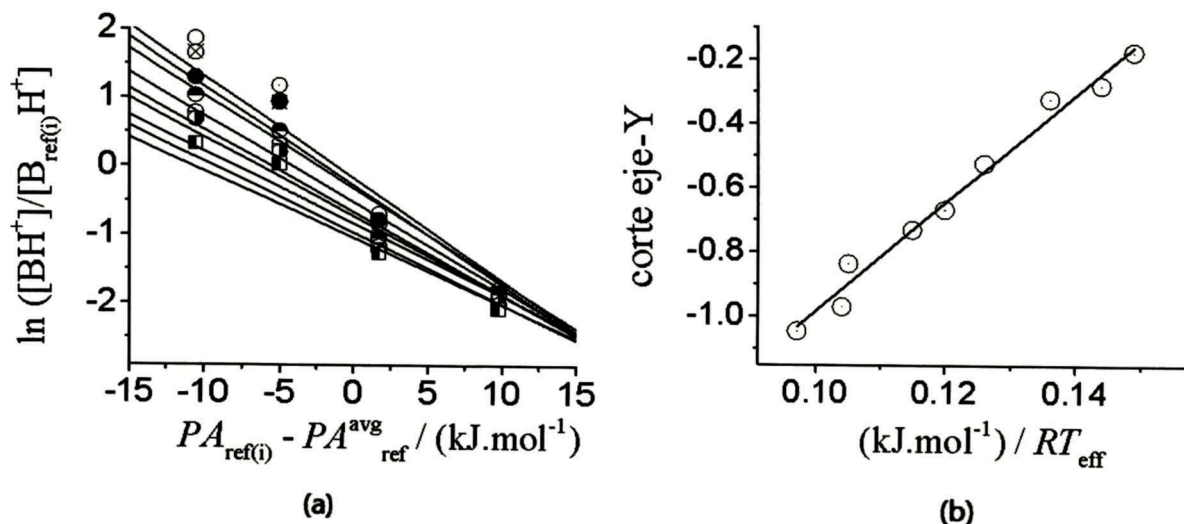


Figura 4. Conjunto de gráficos termocinéticos de la 2-hidroxibenzofenona, **2**: (a) 1er. conjunto, $\ln[BH^+]/[B_{ref(i)}H^+]$ vs $(PA_{ref(i)} - PA_{ref(i)}^{avg})$ (b) 2do. conjunto, corte-eje Y vs $1/RT_{eff}$.

Como se puede apreciar los valores experimentales de PA, GB y $\Delta_p S^0$ son próximos a los calculados teóricamente usando el funcional DFT, B3LYP/6-311++G(d,p), particularmente para los isómeros **2** y **3**. Podemos establecer la relación $PA(2) \leq PA(3) < PA(4)$, resultado que nos indica la mayor reactividad protónica de **4** comparada a la de los otros isómeros; estos últimos

prácticamente tienen la misma reactividad aunque la pequeña diferencia encontrada estaría relacionada con la mayor estabilidad termodinámica de **2** [7], por la presencia en este isómero de un enlace de hidrógeno. Por otra parte, encontramos también que las hidroxibenzofenonas tienen mayor afinidad protónica que la benzofenona ($PA = 882.3$ kJ/mol) [8].

Tabla 1. Valores de Afinidad Protónica PA, Basicidad GB y entropía de protonación $\Delta_p S^0$ experimentales (EKCM). Entre paréntesis, valores calculados^a

	PA (kJ/mol)	GB (kJ/mol) ^b	$\Delta_p S^0$ (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)
2 (2-hidroxibenzofenona)	901.1 ± 8.4 (899.8) ^a	862.2 ± 8.4 (868.2)	130.4 ± 8.4 (106.1)
3 (3-hidroxibenzofenona)	903.4 ± 8.4 (901.1)	862.5 ± 8.4 (867.5)	137.0 ± 8.4 (108.2)
4 (4-hidroxibenzofenona)	912.6 ± 8.4 (919.9)	875.3 ± 8.4 (886.2)	125.4 ± 8.4 (110.5)

^a A nivel B3LYP/6-311++G(d,p). ^b Deducido a partir de la relación $GB = PA - T(\Delta_p S^0)$ con $T = 298.15$ K.

4 Conclusiones

En este trabajo se estudia la protonación, en fase gaseosa, de los isómeros 2-, 3- y 4-hidroxibenzofenona: **2**, **3** y **4** respectivamente. Los resultados experimentales, obtenidos aplicando la metodología EKCM en un espectrómetro de masas con fuente ESI, permitieron determinar la afinidad protónica PA , basicidad GB y entropía de protonación $\Delta_p S^0$ de estos isómeros; cuyas geometrías (incluidas las de sus formas protonadas), fueron analizadas mediante cálculos DFT mecánico cuántico con el funcional B3LYP y base 6-311++G(d,p); nivel teórico que permitió también estimar parámetros de protonación próximos a los experimentales.

Encontramos que las afinidades protónicas, en kJ/mol, determinadas guardan la relación, $PA(\mathbf{2}) = 901.1 \pm 8.4 \leq PA(\mathbf{3}) = 903.4 \pm 8.4 < PA(\mathbf{4}) = 912.6 \pm 8.4$, que refleja la mayor afinidad protónica del isómero **4** que la de los isómeros **2** y **3**.

Agradecimientos

Agradecemos la promoción de este trabajo al Programa de Becas de Maestría de la UNI-Convenio N° 167 - 2015 FONDECYT-UNI. Asimismo, agradecemos el trabajo realizado por Rocío Ramos (JAE-tec) del laboratorio de Termoquímica del IQFR-CSIC.

1. Khanum S. A., Venu T. D., Shashikanth S. and Firdouse A., Bioorg. Med. Chem. Lett. 14, 5351-5355 (2004).
2. Suzuki T., Kitamura S., Khota R., Sugihara K., Fujimoto N. and Ohta S., Toxicol Appl Pharmacol. 203, 9-17 (2005).
3. Prabhakar B.T., Khanum S. A., Jayashree K., Salimath B. P. and Shashikanth S., Bioorganic Med. Chem. 14, 435-446 (2006).
4. Dobashi Y., Kondou J. and Ohkatsu Y., Polym. Degrad. Stab. 89, 140-144 (2005).
5. Ashton L., Johannessen C. and Goodacre R., Anal. Chem. 83, 7978-7983 (2011).
6. Marharyta P., Shannon S. and Emil A., Curr. Pharm. Des. 19, 4182-4190 (2013).
7. Dávalos J. Z., Guerrero A., Herrero R., Jiménez P., Chana, A., Abboud J. L. M., Lima C. F. R. A. C., Santos L. M. N. B. F. and Lago A. F. J., Org. Chem. 75, 2564-2571 (2010).
8. Taft, R. W.; Topsom, R. D. The Nature and Analysis of Substituent Electronic Effects. Progress in Physical Organic Chemistry: John Wiley and Sons, Inc., 1987; Vol. 16; pp 1. (1987).
9. Linstrom P. J., Mallard P. G., Eds. NIST Chemistry Webbook, NIST Standard Reference Database Number 69, National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg MD, 20899.
10. Frisch M. J. y col. Gaussian 09, Revision A.01 Wallingford CT, 2009.
11. (a) Becke A. D. J., Chem. Phys. 98, 5648-5652 (1993). (b) Lee C., Yang W. and Parr R. G. Phys. Rev. B, 37, 785-789 (1988).
12. Cooks R. G. and Wong P. S. H., Acc. Chem. Res. 31, 379-386 (1998).
13. Cody R. B., Burnier R. C. and Freiser B. S., Anal. Chem. 54, 96-101 (1982).
14. Armentrout P. B. J., Am. Soc. Mass Spectrom. 11, 371-379 (2000).
15. Ervin K. M., Int. J. Mass Spectrom. 195, 271-284 (2000).
16. Ren J., Tan J. P. and Harper R. T. J., Phys. Chem. 113, 10903-10912 (2009).