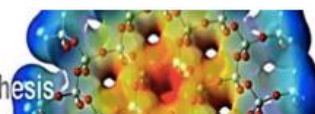




Departamento de
Química Orgánica
Universidad Zaragoza



Group of HETEROGENEOUS CATALYSIS in Selective Organic Synthesis



Trabajo final de grado

**“Disolventes derivados de materias primas
renovables:
Estudio teórico de las reacciones de alcóxidos con
glicidol y epiclorhidrina”**

Autor: Francisco Javier Esteras Saz

Dirigido por: Dr. Luis Salvatella Ibáñez

Septiembre de 2016

RESUMEN

Palabras clave: Química Sostenible, disolventes alternativos, epiclorhidrina, mecanismos de reacción, modelización teórica.

Actualmente, uno de los principales objetivos de la Química Sostenible es la disminución de las repercusiones negativas de la química en los seres humanos y el medio ambiente. Por tanto, se ha producido un fuerte estímulo en la investigación para producir nuevas materias primas renovables de forma inocua.

Debido al incremento en la producción de biodiésel, además de su importancia como materias prima renovable, las aplicaciones del glicerol y sus derivados dentro de la industria química han experimentado un aumento en el potencial de las mismas. Aunque el propio glicerol presenta una gran versatilidad como compuesto, los éteres de glicerol son probablemente uno de los derivados con mayor potencial como disolvente. Sin embargo, las dificultades asociadas al proceso de síntesis han obstaculizado un uso industrial, por lo que son necesarias nuevas rutas sintéticas. Para su desarrollo el uso de moléculas plataforma parece prometedor.

En el presente Trabajo de Fin de Grado se ha llevado a cabo el estudio teórico de la reactividad de la epiclorhidrina debido a su interés como molécula plataforma en la síntesis de diéteres derivados de glicerol.

En primer lugar se llevó a cabo la obtención de reactivos, productos y estados de transición de mayor estabilidad involucrados en las reacciones de la epiclorhidrina con el ion metóxido.

A continuación, se estudió la influencia de las condiciones de reacción en la selectividad de la reacción. Además se analizó el comportamiento de la reacción en presencia de contraión.

Tras observar los resultados teóricos de las diferentes reacciones sometidas a estudio se podría aceptar como producto mayoritario (metoximetil)oxirano con la retención de la configuración de la epiclorhidrina. La selectividad se ve incrementada en disolución y en presencia del catión Li^+ .

ABSTRACT

Keywords: Green Chemistry, green solvents, epichlorohydrin, reaction mechanisms, theoretical modelling.

Minimizing the occurrence of harmful compounds in the environment is a major goal of Green Chemistry. Accordingly, research on renewable raw materials and environmentally-friendly production has been encouraged.

The scope of research on new applications for glycerol and its derivatives for chemical industry has significantly increased due to several reasons such as its importance as renewable material and the increase of biodiesel production. Glycerol has revealed itself as an extremely versatile compound, glycerol ethers being probably the most promising glycerol derivatives for use as solvents. Nevertheless, their complex synthesis has prevented its industrial applications from spreading. In order to search new synthetic pathways is highly recommended to develop the use of platform molecules to make the most of its possibilities.

The present bachelor's degree Final Project focuses on the computational study of the reactivity of epichlorohydrin because of its interest as a platform molecule in the glycerol ethers synthesis.

Density-Funtional calculations were carried out on epichlorohydrin to find out its reactivity with respect to methoxide ion in gas phase. After that, effects of reaction conditions on the system reactivity were studied as well as counterion ion effects regarding reactivity.

To sum up, the theoretical outcome shows a direct substitution mechanism (nucleophilic attack at C1 position) for epichlorohydrin. A further preference for such a pathway can be inferred when counterion and /or solvent effects are taken into account.

ÍNDICE

I. Introducción	1
II. Objetivos	4
III. Resultados y discusión.....	5
III.1. Análisis conformacional de la (S)-epiclorhidrina	6
III.2. Análisis conformacional del (S)-glicidol.....	6
III.3. Estudio de la reactividad del ion metóxido desnudo, en fase gas y disolución ...	7
III.4. Estudio de la influencia de la presencia y naturaleza del contraión en fase gas y metanol	10
IV. Metodología	17
IV. 1. Método.....	17
IV.2. Procedimiento de trabajo	17
IV.2. Descripción de resultados	19
V. Conclusiones.....	20
VI. Bibliografía.....	21

ANEXOS

- VII.1. Resultados brutos de reactivos, estados de transición y productos implicados en el estudio de la reactividad del ion desnudo en fase gas y disolución.
- VII.2. Resultados brutos de reactivos, estados de transición y productos implicados en el estudio de la reactividad del ion en presencia de contraión en fase gas y disolución.

I. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El impacto de la química en la vida cotidiana ha aumentado paralelamente con el desarrollo de la industria, aunque durante décadas este efecto ha sido ajeno a la regulación legal. Sin embargo, actualmente está apareciendo una preocupación social por la repercusión de la química en los seres humanos y el medioambiente, de la que nace el concepto de Química Sostenible (“Green Chemistry”) con el objetivo de buscar la sostenibilidad desarrollando productos químicos y procesos que reduzcan o eliminen el uso y generación de sustancias contaminantes.

Uno de los grandes desafíos de la Química Sostenible consiste en resolver el reto que plantea la escasez de materias primas no renovables como los combustibles fósiles, cuyas reservas se estiman en unos 100 años aproximadamente.¹ Esta situación presiona para la búsqueda de materias primas renovables y su transformación en productos de interés industrial.

Siguiendo esta tendencia, se ha experimentado un rápido crecimiento en el uso industrial de aceites vegetales como materias primas renovables, principalmente como fuente de biodiésel. El biodiésel es un producto biodegradable y biocompatible procedente de la transesterificación de aceites de origen vegetal, tal como se ilustra en la figura 1.

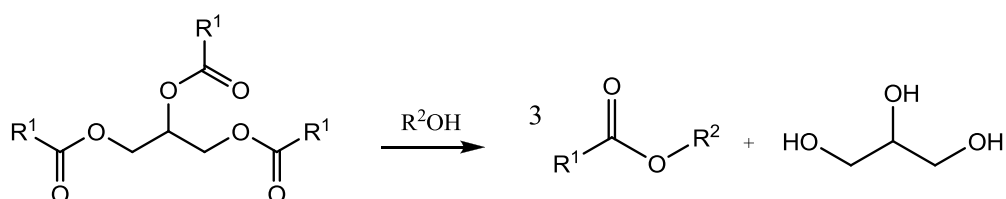


Figura 1: Transesterificación de un triacilglicérido.

La producción de biodiésel genera como subproducto glicerol (1,2,3-propanotriol) en una proporción de 10% en peso, por lo que el rápido aumento en la producción de biodiésel, pese a tener muchas aplicaciones en diferentes campos como la industria farmacéutica y alimentaria, ha provocado un excedente y su abaratamiento, que han propiciado un fuerte interés por el desarrollo de derivados con nuevas aplicaciones que vayan más allá del uso tradicional. Este desarrollo centra su atención en la obtención de distintos productos mediante reacciones como la oxidación (ácido tartrónico), hidrogenólisis (1,2-propanodiol), deshidratación (acroleína), carbonilación (carbonatos de glicerol) o esterificación (aditivos de combustibles y disolventes).²

La aplicación del glicerol más interesante es su uso como materia prima para la síntesis de disolventes debido al impacto negativo en la salud y el medioambiente de muchos disolventes orgánicos derivados del petróleo. Esta línea de trabajo muestra un amplio desarrollo, por lo que se utilizan disolventes derivados de glicerol en diversas aplicaciones como cosmética, farmacia e industria alimentaria.³

Se han clasificado los derivados de glicerol con aplicación como disolvente en dos grandes grupos:⁴

- derivados de glicerol clásicos: ésteres de glicerol, carbonatos (carbonato de glicerol), acetales (glicerol formal), y cetales de glicerol (solketal).

- derivados de nuevo desarrollo: derivados cuya síntesis se ha vuelto competitiva con el abaratamiento de glicerol.

En este segundo grupo se incluyen los éteres de glicerol, que muestran propiedades físico-químicas de interés muy similares a las presentadas por algunos líquidos iónicos: elevada polaridad, baja presión de vapor a temperatura ambiente e inmiscibilidad en determinados disolventes acuosos y orgánicos. Sin embargo, su compleja síntesis ha obstaculizado su uso industrial, por lo que son necesarias nuevas rutas sintéticas.⁵ Una posibilidad es el uso de moléculas plataforma derivadas del glicerol como intermediarios de reacción en la síntesis de éteres de glicerol.

Las moléculas plataforma más ampliamente utilizadas son el glicidol (oxiran-2-ilmetanol) para la obtención de monoéteres y la epiclorhidrina (de nombre sistemático, (clorometil)oxirano) para la síntesis de diéteres orgánicos. En la figura 2 se muestran algunos ejemplos de estas reacciones.

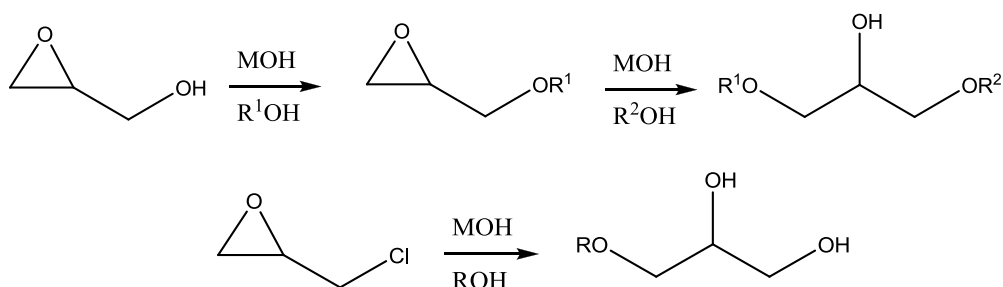


Figura 2: Síntesis de mono y diéteres a partir de glicidol y epiclorhidrina. R¹, R², R = alquilo, M = metal (Li, Na...).

Históricamente, la epiclorhidrina ha sido utilizada como precursor en la síntesis de glicerol. Sin embargo, los grandes excedentes de este último ha revertido el proceso, por lo que actualmente la epiclorhidrina se obtiene a partir del glicerol mediante un proceso Epicerol[®] desarrollado por Solvay (figura 3).⁶

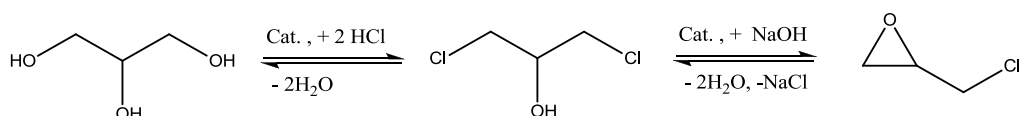


Figura 3. Síntesis de epiclorhidrina a partir de glicerol. Proceso Epicerol[®] de Solvay.

La epiclorhidrina posee un anillo oxirano (epóxido) y un átomo de cloro unido a un carbono primario, características estructurales que la dotan de una elevada reactividad, utilizada en la producción industrial de resinas y diferentes variedades de elastómeros.⁷ Además, la presencia de un carbono asimétrico permite la aplicación en la síntesis de isómeros ópticamente activos de medicamentos.⁸

El grupo de investigación “Catálisis Heterogénea en Síntesis Orgánicas Selectivas”,⁹ donde se ha realizado el presente trabajo de fin de grado, y otros grupos de investigación¹⁰ ha descrito síntesis experimentales de éteres de glicerol a partir del glicidol y la epiclorhidrina en varias publicaciones. Sin embargo, apenas se han descrito en la literatura sobre este tema estudios computacionales.^{11,12} Los estudios teóricos constituyen una de las líneas de investigación propuestas por la Química Sostenible¹³ buscando una aplicación de las herramientas computacionales en el desarrollo de nuevos catalizadores y optimización de procesos industriales.

El interés en la síntesis de nuevos éteres de glicerol con potenciales aplicaciones como disolventes ha propiciado seguir esa línea de estudio en un marco teórico. En este Trabajo de Fin de Grado (TFG) se recoge el estudio computacional de la reactividad del glicidol y la epiclorhidrina con alcóxidos y la influencia del contraión y el disolvente en la misma. Las conclusiones obtenidas deberían servir de guía en el estudio experimental.

II. OBJETIVOS

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es el estudio teórico de la reactividad del glicidol y de la epiclorhidrina, las cuales presentan interés como molécula plataforma en la síntesis de éteres derivados de glicerol. El estudio conformacional del glicidol ha indicado una alta complejidad del efecto del disolvente, por lo que se ha preferido centrarse en la epiclorhidrina. Así pues, el trabajo se ha dividido en los siguientes objetivos:

1. Determinación de reactivos, productos y estados de transición en sus formas más estables involucrados en las reacciones de la epiclorhidrina con ion metóxido. 2. Estudio de los mecanismos de reacción que generan (metoximetil)oxirano (enantiómero *R* o *S* de forma selectiva) y el ion 3-cloro-2-metoxipropan-1-olato.

3. Estudio de la influencia de las condiciones en la selectividad de la reacción, tanto en fase gas y disolución.

4. Estudio de la influencia del contraión en la selectividad de la reacción, considerando los cationes Li^+ y Na^+ .

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este trabajo se describe el estudio teórico de la reactividad de la epíclorhidrina con el ion metóxido, por ser el alcóxido más sencillo considerado, tanto desnudo como en presencia de un contraión (Li^+ , Na^+), tal como se ilustra en la figura 4, que recoge también la numeración de los átomos de carbono utilizada en esta memoria. Además, se va analizar a influencia del disolvente. Para analizar la influencia de las condiciones de reacción se ha escogido metanol siguiendo con la línea de estudio del grupo de investigación.^{9a} Inicialmente, el estudio teórico se planteó con los enantiómeros *S* del glicidol y la epíclorhidrina. Sin embargo el análisis conformacional del glicidol hizo suponer un elevado grado de dificultad en la interpretación de resultados en disolución, por lo que el trabajo se centra en la epíclorhidrina. Evidentemente los resultados obtenidos son también aplicables al enantiómero *R*, por lo que no se insistirá en esta cuestión.

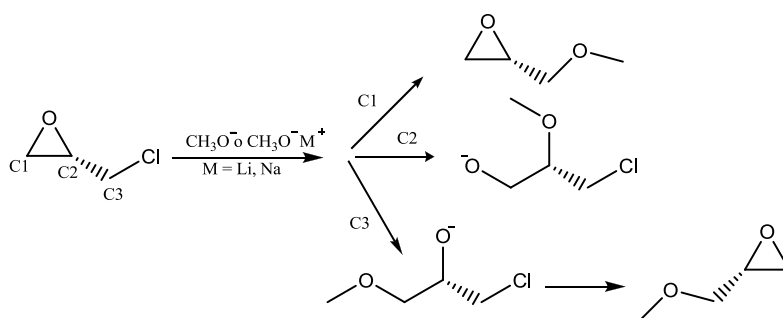


Figura 4. Reacciones de la epíclorhidrina con ion metóxido estudiadas en esta memoria.

El ion metóxido puede atacar cualquiera de los tres átomos de la epíclorhidrina mediante mecanismos $\text{S}_{\text{N}}2$: el carbono halogenado **C1**, el carbono asimétrico de la molécula **C2**, y el carbono menos sustituido del epóxido **C3** (según la numeración usada en esta memoria). La bibliografía de estudios teóricos sobre la reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ indica la formación de un complejo prerreactivo inicial (C) más estable que los reactivos separados, y de manera análoga un complejo formado por productos (C') más estable que los mismos por separado.¹⁴ El típico perfil energético de una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$, y que también aparece en el estudio presente, se ilustra en la figura 5, donde se muestran la energía de reacción y barrera de activación tal como se han definido en esta memoria.

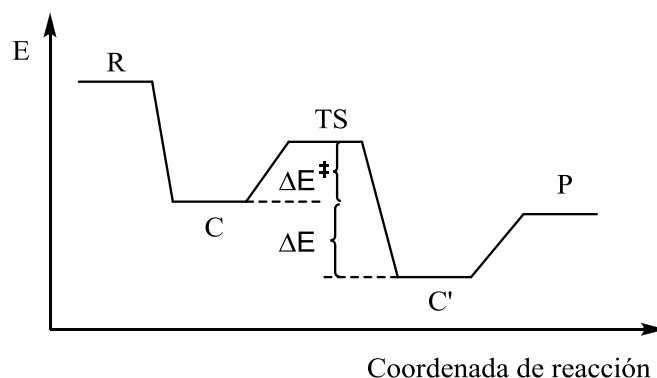


Figura 5. Típico perfil de energía de una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ en fase gas. R = reactivos, C = complejo prerreactivo, TS = estado de transición, C' = complejo posreactivo, P = productos.

La estabilización de los complejos pre- o posreactivos es más acusada en fase gas debido a la mayor intensidad de las interacciones electrostáticas debido a la baja permitividad del vacío. El tamaño relativamente pequeño de los sistemas a los que da lugar cada posible reacción ha permitido la realización de un estudio exhaustivo del mecanismo de reacción y se ha llevado a cabo el estudio conformacional de cada mínimo de energía y estado de transición. En el anexo se recogen los datos obtenidos de energías electrónicas y energías libres de Gibbs.

III.1. Análisis conformacional del (S)-glicidol.

Inicialmente, el estudio se proyectó incluyendo el análisis de la reactividad del glicidol. Se ha realizado el estudio conformacional del glicidol en fase gas.

Se han estudiado los tres conforméromos mostrados en la figura 6 como **1**, **2** y **3**.

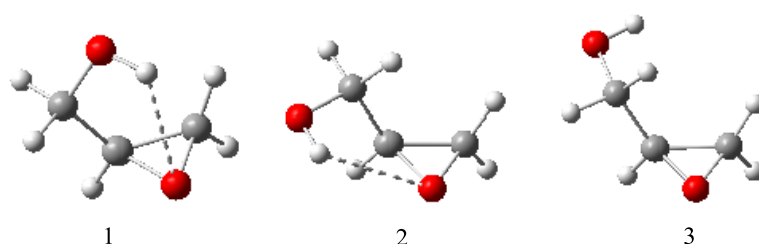


Figura 6. Conforméromos de glicidol.

Los resultados teóricos muestran en fase gas una mayor estabilidad de los conforméromos **1** (0,0 kcal/mol) y **2** (4,5 kcal/mol), respecto **3** (10,3kcal/mol), lo que puede atribuirse a un enlace de hidrógeno intramolecular.

Sin embargo, es muy difícil evaluar la estabilidad en disolución de los conforméromos de forma fiable. Para ello es necesario describir un enlace de hidrógeno intramolecular y compararlo con los posibles enlaces de hidrógeno intermolecular formados con el disolvente. El modelo del continuo polarizable utilizado en este trabajo no describe adecuadamente estas interacciones y se genera un error de importancia. Presumiblemente este fenómeno debe estar presente también en las estructuras implicadas en la reactividad del glicidol por lo que se decidió focalizar el estudio sobre la epiclorhidrina.

III.2. Análisis conformacional de la (S)-epiclorhidrina.

Se ha realizado el estudio conformacional de la epiclorhidrina en fase gas y disolución. El cálculo de barreras y energías de reacción requiere las energías de mínimos de energía y estados de transición en su conformación más estable.

Se distinguen tres posibles conforméromos de la (S)-epiclorhidrina que difieren en el ángulo diedro Cl-C1-C2-O (figura 7) y en esta memoria se han denominado *gauche+* (ángulo diedro de ca. +60°), *gauche-* (ángulo diedro de ca. -60°) y *anti* (ángulo diedro de ca. 180°).

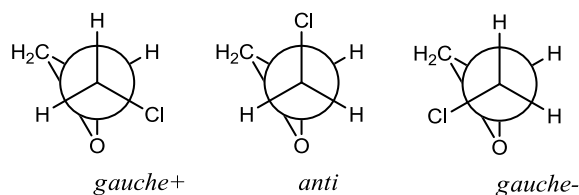


Figura 7. Proyección de Newman de los conformeros de la (*S*)-epiclorhidrina.

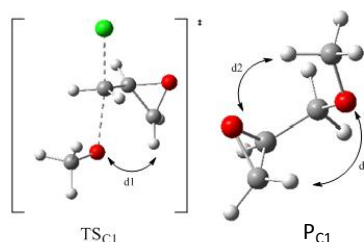
Los resultados teóricos muestran una mayor estabilidad del conformero *anti* (0,5 kcal respecto al conformero *g-* y 1,1, kcal/mol respecto al conformero *g+*) en fase gas, cualitativamente de acuerdo con cálculos B3LYP/6-311G(2d,2p), presumiblemente debido a que permite minimizar la repulsión cloro-oxígeno¹⁵. En cambio, los cálculos en disolución predicen una mayor estabilidad del conformero *g-* (0,7 kcal/mol respecto al conformero *anti* y 1,0 kcal/mol respecto al conformero *g+*) coincidiendo con los resultados recogidos en la bibliografía.¹⁶

III.3. Estudio de la reactividad del ion metóxido desnudo, en fase gas y disolución.

La nomenclatura presentada en el análisis conformacional de la (*S*)-epiclorhidrina se aplica a las conformaciones de estados de transición y productos sin la presencia de contraión. La notación para las conformaciones está recogida en detalle en el apartado IV (metodología).

Ataque sobre C1

En la figura 8 se muestran las conformaciones más estables para el estado de transición y el producto de reacción correspondientes al ataque del ion metóxido sobre el carbono C1 de la epiclorhidrina. Los resultados obtenidos muestran que la conformación más estable para el estado de transición, **TS_{C1}**, corresponde a (*g-*, *anti*), debido presumiblemente a la estabilización por la interacción electrostática entre el oxígeno del ion metóxido y un hidrógeno de C3 (*d1*). El ataque del ion metóxido sobre el carbono halogenado C1 de la epiclorhidrina implica la salida del ion cloruro y la generación como producto de (metoximetil)oxirano **P_{C1}**, cuya conformación más estable es (*g+*, *g-*).



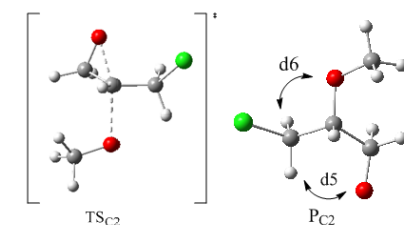
Fase gas	Disolución
$\Delta U = -44,6$ kcal/mol	$\Delta U = -50,4$ kcal/mol
$\Delta G = -42,2$ kcal/mol	$\Delta G = -47,4$ kcal/mol
$\Delta U^\ddagger = 6,4$ kcal/mol	$\Delta U^\ddagger = 10,4$ kcal/mol
$\Delta G^\ddagger = 7,1$ kcal/mol	$\Delta G^\ddagger = 12,0$ kcal/mol

Figura 8. Estructuras de **TS_{C1}** (*g-*, *anti*) ($d1 = 2,17\text{\AA}$) y **P_{C1}** (*g+*, *g-*) ($d2 = 2,44\text{\AA}$, $d3 = 2,53\text{\AA}$).

Los resultados teóricos muestran que el ataque nucleófilo sobre el carbono halogenado está muy favorecido termodinámicamente de acuerdo con la mayor fuerza del enlace C-O que el enlace C-Cl. Además, presenta una mayor reactividad en fase gas (barrera de activación de 6,4 kcal/mol en fase gas frente a 10,4 kcal/mol en metanol) debido a que en disolución el estado de transición presenta una menor estabilidad relativa. Este resultado es coherente con la típica disminución de la reactividad S_N2 en disolventes polares.

Ataque sobre C2

En la figura 9 se muestran las conformaciones más estables para el estado de transición y el producto correspondientes al ataque del ion metóxido sobre el carbono C2 de la epiclorhidrina. La conformación más estable obtenida para el estado de transición, TS_{C2} , de este mecanismo corresponde a (*g+*, *g-*). El ataque del ion metóxido sobre C2 induce la apertura del epóxido y genera el ion 3-cloro-2-metoxipropan-1-olato, P_{C2} , cuya conformación más estable es (*g+*, *anti*).



Fase gas	Metanol
$\Delta U = -20,8$ kcal/mol	$\Delta U = -26,7$ kcal/mol
$\Delta G = -15,3$ kcal/mol	$\Delta G = -23,0$ kcal/mol
$\Delta U^\ddagger = 14,1$ kcal/mol	$\Delta U^\ddagger = 18,3$ kcal/mol
$\Delta G^\ddagger = 16,5$ kcal/mol	$\Delta G^\ddagger = 19,7$ kcal/mol

Figura 9. Estructuras de TS_{C2} (*g+*, *anti*) y P_{C2} (*g+*, *g-*) ($d5 = 2,55$ Å, $d6 = 2,31$ Å).

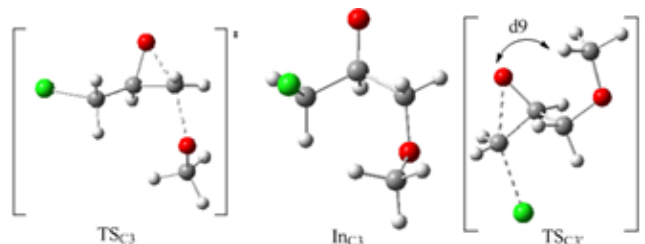
Los datos teóricos muestran que el ataque nucleófilo sobre el carbono asimétrico está termodinámicamente favorecido en fase gas y disolución, de acuerdo con la liberación de tensión de anillo en el proceso. Su reactividad es mayor en fase gas (barrera de activación de 14,1 kcal/mol en fase gas frente a 18,3 kcal/mol en disolución) debido a que en disolución el complejo ion dipolo prerreactivo queda desestabilizado en comparación con el estado de transición.

Ataque sobre C3

La figura 10 muestra las estructuras más relevantes en su conformación más estable para el ataque del ion metóxido sobre el carbono C3, correspondientes al primer estado de transición, TS_{C3} , intermedio de reacción, y al estado de transición del subsiguiente cierre del epóxido con salida de ion cloruro, TS_{C3} . El ataque del ion metóxido sobre el carbono C3 induce la apertura del anillo y genera como intermedio de reacción el ion 1-cloro-3-metoxipropan-2-olato, In_{C3} , cuya conformación más estable es (*g-*, *anti*) debido posiblemente a la estabilización aportada por las interacciones electrostáticas O-H (*d8*) y a la minimización de la repulsión estérica del

grupo metilo del metóxido en la conformación *anti*. Se habla de un intermedio de reacción debido a que experimentalmente se observa el cierre del epóxido de manera espontánea con la consiguiente salida del ion cloruro.¹⁷

La conformación más estable del estado de transición TS_{C3} de esta segunda reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ es (*g-*, *g+*), lo que puede atribuirse la estabilidad adicional aportada por la interacción O-H (*d9*). El producto obtenido es P_{C1} cuya conformación más estable es (*g+*, *g-*), tal como se ha indicado anteriormente. Sin embargo, el ataque directo del ion metóxido al C1 implica la conservación de la configuración absoluta de C2, mientras que el mecanismo en dos pasos conlleva la inversión de su configuración.



Fase gas	Disolución
$\Delta U_1 = -28,9$ kcal/mol	$\Delta U_1 = -29,0$ kcal/mol
$\Delta G_1 = -25,5$ kcal/mol	$\Delta G_1 = -25,7$ kcal/mol
$\Delta U_1^\ddagger = 11,5$ kcal/mol	$\Delta G_1^\ddagger = 14,9$ kcal/mol
$\Delta G_1^\ddagger = 12,3$ kcal/mol	$\Delta G_1^\ddagger = 15,5$ kcal/mol
$\Delta U_2 = -27,4$ kcal/mol	$\Delta U_2 = -21,6$ kcal/mol
$\Delta G_2 = -42,2$ kcal/mol	$\Delta G_2 = -23,9$ kcal/mol
$\Delta G_1^\ddagger = 6,0$ kcal/mol	$\Delta G_1^\ddagger = 9,9$ kcal/mol
$\Delta G_1^\ddagger = 7,1$ kcal/mol	$\Delta G_1^\ddagger = 8,0$ kcal/mol

Figura 10. Estructuras de TS_{C3} (*g-*, *g-*), In_{C3} (*g-*, *anti*) ($d8 = 2,55$ Å) y $\text{TS}_{\text{C3}'}$ (*g-*, *g+*) ($d9 = 2,57$ Å).

Los resultados teóricos muestran que las dos reacciones del mecanismo en dos pasos están termodinámicamente favorecidas. Análogamente a las otras dos reacciones, el ataque a C3 presenta una mayor reactividad en fase gas, tanto en el primer paso (11,5 kcal/mol frente a 14,9 kcal/mol) como en el segundo (6,0 kcal/mol frente a 9,9 kcal/mol).

Comparación de resultados

Para poder realizar una comparación adecuada se ha construido el perfil de reacción de cada mecanismo descrito en fase gas y metanol (figura 11). Se incluyen las estructuras de los complejos prerreactivos involucrados RC_{Cx} .

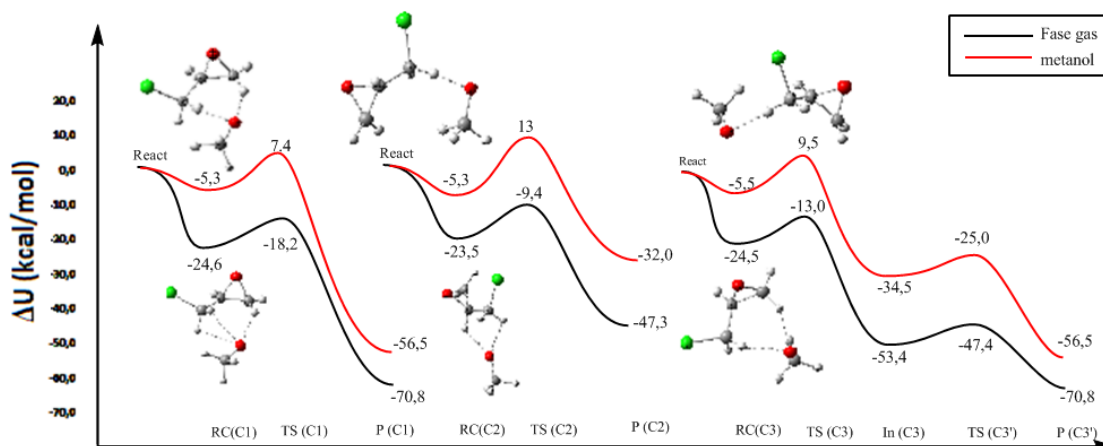


Figura 11. Perfiles de reacción para los ataques del ion metóxido sobre los carbonos C1, C2 y C3 de la epiclorhidrina en fase gas y disolución.

Las ordenadas del perfil de la figura 10 se han definido de forma que el 0 de energía corresponde a la suma de energías de los reactivos: epiclorhidrina y ion metóxido. Los resultados muestran que los complejos prerreactivos presentan una estabilidad relativa muy similar en los tres mecanismos, de forma que las principales diferencias energéticas entre los tres mecanismos se localizan en el estado de transición y los productos de reacción.

En fase gas, TS_{C1} (7,4 kcal/mol) presenta una energía menor que TS_{C2} (13,0 kcal/mol) y TS_{C3} (9,5 kcal/mol) provocando que la barrera de activación del ataque del ion metóxido sobre el carbono halogenado sea más pequeña (6,4 kcal/mol frente a 14,1 kcal/mol observada en el ataque sobre C2 y 11,5 kcal/mol observada en el primer paso del ataque sobre C3). Estos resultados indican la mayor importancia del carácter de buen grupo saliente del ion cloruro en el ataque a C1 que la liberación de tensión angular en los ataques a C2 y C3.

P_{C1} es mucho más estable que P_{C2} (21,9 kcal/mol) y que In_{C3} (17,4 kcal/mol). Esto implica que el ataque sobre C1 está más favorecido termodinámicamente que sobre C2 (23,8 kcal/mol) y el primer paso del ataque sobre C3 (15,7 kcal/mol). Sin embargo, la conversión de In_{C3} con el cierre del anillo oxiránico que conduce a P_{C1} apenas presenta barrera de activación (6,0 kcal/mol) y hace que energía de reacción global del ataque sobre C3 sea igual a la presentada por el ataque sobre C1 cuando se parte de los reactivos por separado.

Para las reacciones en disolución se predice también una preferencia para el ataque a C1 aunque con una desestabilización relativa de 18-19 kcal/mol en los complejos prerreactivos, estados de transición y productos de reacción, debido a la menor intensidad de las interacciones electrostáticas, especialmente las que implican al oxígeno del ion metóxido. La mayor desestabilización de los complejos prerreactivos provoca que las energías de reacción se vean incrementadas. Observando las estructuras de los complejos prerreactivos se puede apreciar una mayor intensidad de interacciones electrostáticas O-H en fase gas.

En conclusión, en las condiciones estudiadas el carbono halogenado presenta mayor reactividad que los carbonos del epóxido. Entre estos últimos se aprecia una mayor reactividad

del carbono terminal, por lo que el ataque nucleófilo sobre C2 generando P_{C2} está poco favorecido respecto al ataque sobre C1 y C3 en fase gas y en metanol.

III.4. Estudio de la influencia de la presencia y naturaleza de contraíón en fase gas y metanol.

El estudio del efecto del contraíón en la reactividad del ion metóxido con la epíclorhidrina se ha llevado a cabo considerando dos iones metálicos M^+ ($M = Li, Na$), en fase gas y disolución (metanol). Los estudios publicados de la influencia del contraíón en reacciones S_N2^{16} describen la tendencia del metal a coordinarse formando quelatos bidentados y tridentados. Por ello las conformaciones planteadas para intermedios de reacción, estados de transición y productos han tenido como referencia la unión del metal con el mayor número de átomos electronegativos con un impedimento estérico razonable. La nomenclatura aplicada a los complejos en esta memoria que se recoge a continuación se ha nombrado en función de 4 parámetros:

- 1) Carácter del punto estacionario: Producto, **P**, intermedio, **In** o estado de transición **TS**.
- 2) Tipo de coordinación del metal a la estructura: bidentada (**1** ($O_{met}-M-O_{ep}$), **2** ($Cl-M-O_{ep}$) y **3** ($Cl-M-O_{met}$)) y tridentada (**4** ($O_{met}-M-O_{ep}$) y una interacción $Cl-M$)).
- 3) Carbono implicado en la reacción: **C1**, **C2**, **C3** o **C3'** (este último correspondiendo al cierre del epóxido en la reacción en dos pasos).
- 4) Contraíón utilizado en el estudio: Li^+ , Na^+ .

Para estudiar la influencia del contraíón en la reacción se ha considerado la coordinación del catión tanto al nucleófilo como al electrófilo. En principio, la mayor estabilización se obtiene para la coordinación del catión con el máximo número posible de heteroátomos (oxígeno, cloro), mostrando una mayor preferencia por la coordinación con el oxígeno. No se muestran en esta memoria las estructuras de reactivos, estados de transición y productos en presencia de contraíón Na^+ debido a que son muy similares a las obtenidas en presencia de contraíón Li^+ .

Estudio de la reacción de la epíclorhidrina con ión metóxido en presencia de contraíón M^+ ($M = Li, Na$).

En la figura 12 se muestran las estructuras de menor energía para el estado de transición y el producto coordinados con catión litio en sus estructuras de menor energía correspondientes al ataque sobre C1. Para esta reacción se localizaron dos estados de transición de tipo **TS1_{C1} (M)** ($TS1_{C1}(Li) = -0,7$ kcal/mol, $TS1_{C1}(Na) = -3,1$ kcal/mol) y **TS2_{C1} (M)** ($TS2_{C1}(Li) = 23,9$ kcal/mol, $TS2_{C1}(Na) = 22,1$ kcal/mol). Los estudios teóricos obtenidos muestran que la reacción está más favorecida con la coordinación del metal a los dos oxígenos. Se estudió la posible existencia de un tercer estado de transición bidentado **TS3_{C1} (M)** esperando un incremento en la estabilización. Sin embargo, no se localizó debido probablemente a la inexistencia de una estructura estable por el gran impedimento estérico. El producto de menor energía obtenido para este mecanismo fue **P4_{C1} (M)** ($P4_{C1}(Li) = -60,7$ kcal/mol, $P4_{C1}(Na) = -64,8$ kcal/mol), por lo

que se requiere energía para la salida de cloruro de litio o cloruro de sodio obteniendo P_{C1} desnudo. ($P_{C1}(\text{Li}) = 26,5 \text{ kcal/mol}$, $P_{C1}(\text{Na}) = 39,8 \text{ kcal/mol}$).

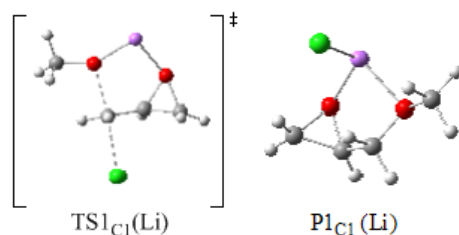


Figura 12. Estructuras de menor energía del estado de transición y el producto para el ataque sobre C1 en presencia de catión litio en fase gas.

En la figura 13 se ilustran las estructuras de menor energía para los estados de transición y productos coordinados con catión litio. En el ataque del ion metóxido sobre C2 se localizó únicamente un estado de transición, $TS3_{C2}(\mathbf{M})$ ($TS2_{C2}(\text{Li}) = 16,9 \text{ kcal/mol}$, $TS2_{C2}(\text{Na}) = 10,5 \text{ kcal/mol}$). No fue posible localizar el estado de transición $TS1_{C2}(\mathbf{M})$ debido a que la entrada en anti del metóxido respecto al oxígeno del epóxido impide la formación del quelato con el metal.

En el estudio de los productos coordinados con un catión para esta reacción se observa que $P4_{C2}(\mathbf{M})$ es el más estable ($P4_{C2}(\text{Li}) = -37,5 \text{ kcal/mol}$ y $d10_{\text{Li-Cl}} = 2,50 \text{ \AA}$, $P4_{C2}(\text{Na}) = -42,3 \text{ kcal/mol}$ y $d10_{\text{Na-Cl}} = 2,79 \text{ \AA}$).

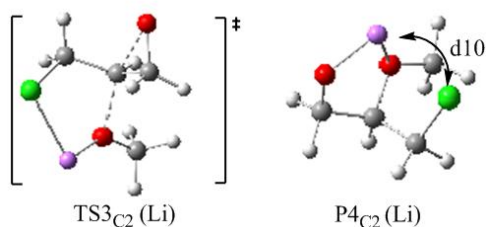


Figura 13. Estructuras de menor energía del estado de transición y el producto para el ataque sobre C2 en presencia de catión litio en fase gas.

En la figura 14 se ilustran los estados de transición para los dos pasos correspondientes al ataque del metóxido de litio sobre el carbono C3 de la epoclorhidrina, así como el consiguiente intermedio de reacción. Para el ataque sobre C3 se localizaron dos estados de transición, $TS2_{C3}(\mathbf{M})$ ($TS2_{C3}(\text{Li}) = 9,2$, $TS2_{C3}(\text{Na}) = 5,1 \text{ kcal/mol}$) y $TS3_{C3}(\mathbf{M})$ ($TS3_{C3}(\text{Li}) = 34,3 \text{ kcal/mol}$, $TS3_{C3}(\text{Na}) = 24,9 \text{ kcal/mol}$). Estos resultados parecen indicar que el estado de transición en fase gas está más influenciado por la estabilidad aportada por la interacción entre las cargas (ion metóxido-catión) que por la reactividad intrínseca del anión. Se buscó un tercer estado de transición, $TS1_{C3}(\mathbf{M})$ que no se localizó debido a que probablemente no exista un punto estacionario debido al presumible impedimento estérico de la geometría resultante.

El complejo más estable obtenido como intermedio de reacción es **In4_{C3} (M)** ($\text{In}_{\text{C3}}(\text{Li}) = -46,6$ kcal/mol $d_{\text{Li-Cl}} = 2,56$ Å, $\text{In}_{\text{C3}}(\text{Na}) = -63,1$ kcal/mol y $d_{\text{Na-Cl}} = 2,93$ Å).

Ya se ha mencionado en esta memoria la rápida transformación del ion 1-cloro-3-metoxipropan-2-olato en (metoximetil)oxirano y este comportamiento se mantiene con la presencia de un contraión. Con catión litio se han obtenido dos estados de transición, **TS1_{C3'} (M)** ($\text{TS1}_{\text{C3}'}(\text{Li}) = -16,5$ kcal/mol), y **TS3_{C3'} (M)** ($\text{TS3}_{\text{C3}'}(\text{Li}) = -10,8$ kcal/mol). En cambio, en el estudio con catión sodio únicamente se localizó el estado de transición **TS1_{C3'} (M)** ($\text{TS1}_{\text{C3}'}(\text{Na}) = -22,4$ kcal/mol).

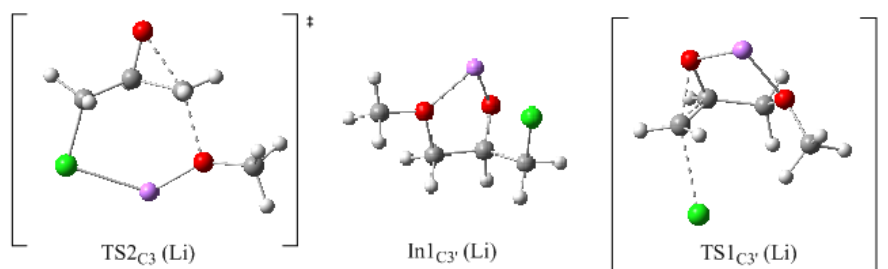


Figura 14. Estructuras de menor energía de los estados de transición y producto para el ataque sobre C1 en presencia de catión litio en fase gas.

La tabla 1 recoge los valores de energía de reacción y barrera de activación de las reacciones en presencia de contraión y en fase gas.

Tabla 1. Energías de reacción y barreras de activación para la reacción de epiclohidrina y ion metóxido en presencia de contraión en fase gas (kcal/mol).

Estudio con Li^+	ΔU_1	ΔG_1	ΔU_1^\ddagger	ΔG_1^\ddagger	ΔU_2	ΔG_2	ΔU_2^\ddagger	ΔG_2^\ddagger
Ataque sobre C1	-40,3	-35,8	19,7	20,7	-	-	-	-
Ataque sobre C2	-26,8	-23,0	30,9	31,2	-	-	-	-
Ataque sobre C3	-32,8	-28,3	23,0	23,7	-14,1	-13,8	30,1	29,3
Estudio con Na^+	ΔU_1	ΔG_1	ΔU_1^\ddagger	ΔG_1^\ddagger	ΔU_2	ΔG_2	ΔU_2^\ddagger	ΔG_2^\ddagger
Ataque sobre C1	-45,6	-40,7	16,1	18,1	-	-	-	-
Ataque sobre C2	-27,8	-24,2	25,1	26,3	-	-	-	-
Ataque sobre C3	-49,5	-46,2	18,7	19,6	-1,6	0,0	40,7	41,0

En los dos casos se observa una menor afinidad del nucleófilo por el carbono asimétrico de la molécula. Una comparación entre los ataques a C1 y C3 permite observar que, con catión litio el ataque sobre C1 está favorecido y presenta una mayor reactividad (19,7 kcal/mol frente a 23,0 kcal/mol). Sin embargo, en el estudio con catión sodio esta tendencia varía y los valores teóricos muestran que el ataque sobre C3 está más favorecido termodinámicamente (3,9 kcal/mol) debido a la mayor estabilidad del complejo prerreactivo implicado en esta reacción.

Estudio de la reacción de la epíclorhidrina con metóxido en presencia de contraión M^+ ($M = Li, Na$) en metanol.

Para el estudio de la variación de parámetros geométricos en función del medio se ha utilizado en esta memoria una nomenclatura propia recogida a continuación. Los parámetros geométricos quedan definidos por dos letras, la primera referencia al enlace ($a = \text{litio-cloro}$, $a' = \text{sodio-cloro}$, $b = \text{oxígeno del metóxido-litio}$, $b' = \text{oxígeno del metóxido-sodio}$, $c = \text{oxígeno del anillo-litio}$, $c' = \text{oxígeno del anillo-sodio}$) y la segunda referencia a la reacción ($A = \text{ataque sobre C1}$, $B = \text{ataque sobre C2}$, $C = \text{ataque sobre C3}$, $C' = \text{cierre del epóxido en la reacción en dos pasos}$). La tablas 2 y 3 recogen las variaciones de los parámetros geométricos de interés en fase gas y metanol.

Tabla 2. Parámetros geométricos sometidos a estudio de los estados de transición y productos coordinados con catión litio. (Distancias en Å).

Estudio con Li^+	Ataque sobre C1		Ataque sobre C2		Ataque sobre C3	
	coord	Gas-solv	coord	Gas-solv	coord	Gas-solv
TS	-	-	aB	1,17-2,74	aC	2,29-2,88
	bA	1,71-1,79	bB	1,72-1,81	bC	1,70-1,80
	cA	1,83-1,20	-	-	bC'	1,79-1,90
	-	-	-	-	cC'	1,86-2,02
Producto	aA	2,12-5,20	aB	2,50-3,14	-	-
	bA	1,99-1,96	bB	2,00-2,02	bC	1,87-2,03
	cA	1,95-2,03	cB	1,72-1,81	cC	1,79-1,90

Tabla 3. Parámetros geométricos sometidos a estudio de los estados de transición y productos coordinados con catión sodio. (Distancias se presentan en Å).

Estudio con Na^+	Ataque sobre C1		Ataque sobre C2		Ataque sobre C3	
	coord	Gas-solv	coord	Gas-solv	coord	Gas-solv
TS	-	-	$a'B$	2,67-3,03	$a'C$	2,63-3,03
	$b'A$	2,06-2,17	$b'B$	2,04-2,20	$b'C$	2,04-2,16
	$c'A$	2,16-2,32	-	-	$b'C'$	2,14-2,24
	-	-	-	-	$c'C'$	2,22-2,36
Producto	$a'A$	2,54-5,98	$a'B$	2,78-3,00	-	-
	$b'A$	2,36-1,35	$b'B$	2,08-2,19	$b'C$	2,22-2,36
	$c'A$	2,26-2,38	$c'B$	2,34-2,38	$c'C$	2,14-2,24

Se observa un incremento generalizado de las longitudes de enlace de coordinación en ambos estudios, especialmente en la coordinación cloro-metal debido a la mayor estabilidad del ion cloruro en metanol que permite obtener estructuras estables sin que se requiera su coordinación. Así, en los intermedios obtenidos en el ataque sobre C1 se pierde la interacción cloro-metal para ambos cationes. Comparando ambos estudios se observa una mayor distancia de coordinación en el caso del catión sodio debido a que presenta un mayor radio iónico.

Los valores de energía de reacción y barrera de activación de las reacciones en presencia de contraión y en disolución se recogen en la tabla 4.

Tabla 4. Energías de reacción y barreras de activación para la reacción de epiclorhidrina y ion metóxido en presencia de contraión en disolución (kcal/mol).

Li⁺ en metanol	ΔU_1	ΔG_1	ΔU_1^\ddagger	ΔG_1^\ddagger	ΔU_2	ΔG_2	ΔU_2^\ddagger	ΔG_2^\ddagger
Ataque sobre C1	-45,2	-41,4	9,6	4,6	-	-	-	-
Ataque sobre C2	-35,4	-35,2	14,7	11,6	-	-	-	-
Ataque sobre C3	-35,0	-30,2	17,6	19,4	-6,0	-6,7	16,8	16,2

Na⁺ en metanol	ΔU_1	ΔG_1	ΔU_1^\ddagger	ΔG_1^\ddagger	ΔU_2	ΔG_2	ΔU_2^\ddagger	ΔG_2^\ddagger
Ataque sobre C1	-42,0	-39,4	11,0	11,2	-	-	-	-
Ataque sobre C2	-27,7	-21,9	20,3	22,3	-	-	-	-
Ataque sobre C3	-34,2	-29,6	15,3	16,4	-11,6	-12,6	12,8	12,0

La mayor reactividad de C1 observada en el estudio en fase gas se mantiene en disolución. La variación de la naturaleza del catión afecta principalmente a la reactividad de C2 ya que se produce una importante variación de la energía de reacción y barrera de activación. La coordinación con el catión Li⁺ favorece una competencia entre C2 y C3, mientras que la coordinación con el catión Na⁺ incrementa la barrera de activación de C2 (20,3 kcal/mol).

Comparación de resultados

Para realizar una comparación adecuada se ha llevado a cabo la construcción del perfil de reacción de cada mecanismo en presencia de contraión y en ambas condiciones estudiadas: fase gas y metanol. Las ordenadas de las figuras 15 y 16 se han situado en una escala relativa que hace corresponder el 0 de energía con la energía obtenida para la suma de reactivos: epiclorhidrina y ion metóxido.

La figura 15 incluye los perfiles de reacción de la epiclorhidrina con metóxido de litio en fase gas y metanol.

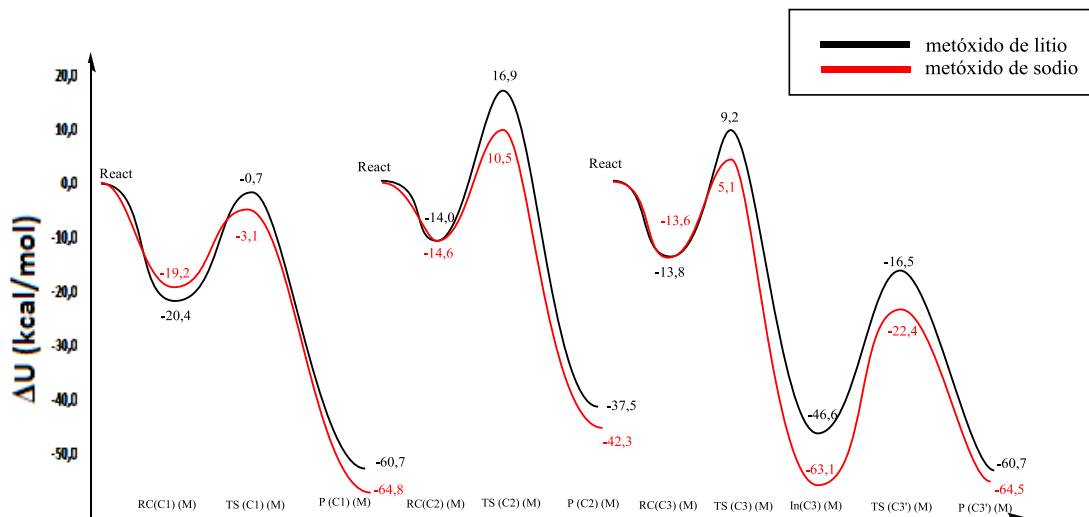


Figura 15. Perfiles de reacción de la epichlorhidrina con metóxido de litio y metóxido de sodio en fase gas.

En fase gas, Se puede observar que **TS1_{C1} (M)** presenta una estabilidad similar con ambos cationes y sin embargo **TS2_{C2} (M)** y **TS2_{C3} (M)** sufren una importante pérdida de estabilidad con el catión Li^+ . Esto hace que aumente la selectividad de la reacción por el ataque del ion metóxido a C1. La competencia entre C2 y C3 apenas se ve modificada por la naturaleza del contraión en fase gas, y tanto cinética como termodinámicamente esta favorecido el ataque sobre el carbono menos sustituido del anillo. Sí se observa en el estudio con catión Na^+ una mayor estabilización de **In_{C3} (Na)** que provoca que el cierre del epóxido apenas esté favorecido (-1,6 kcal/mol).

La figura 16 incluye los perfiles de reacción de la epichlorhidrina con metóxido de sodio en fase gas y metanol.

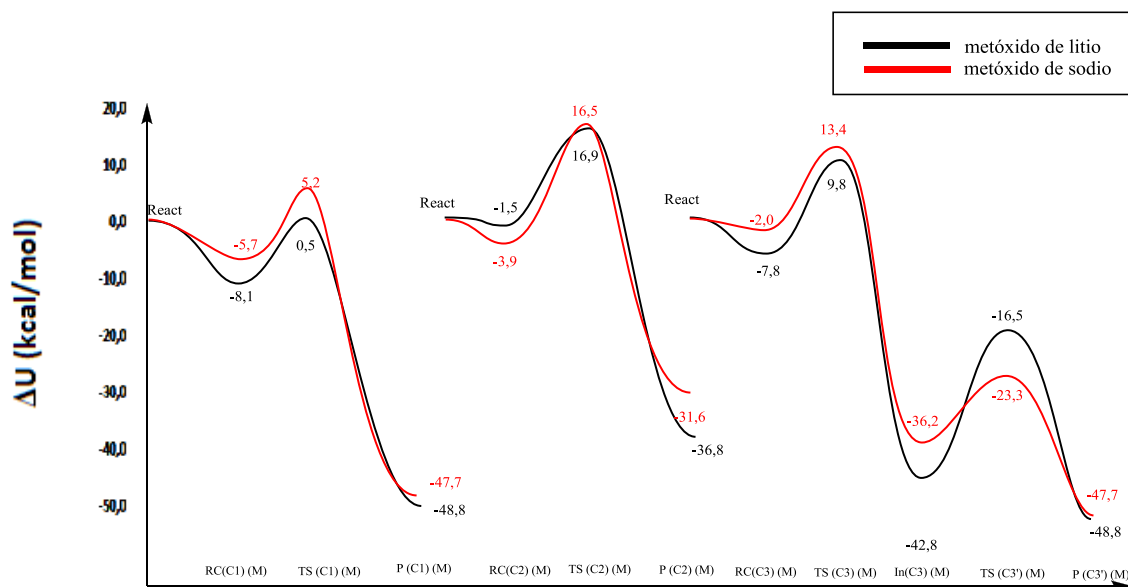


Figura 16. Perfiles de reacción de la epichlorhidrina con metóxido de litio y metóxido de sodio en disolución.

En disolución, la estabilización de los complejos prerreactivos es mucho menos acusada debido a la menor intensidad de las interacciones electrostáticas. Esta pérdida de estabilidad es menor en los estados de transición, por lo que se produce una disminución generalizada de las barreras de activación de los mecanismos con ambos cationes. La mayor reactividad de C1 se mantiene, siendo mayor en el caso del estudio con catión Li^+ . La gran diferencia se observa en la comparación entre C2 y C3 ya que en presencia de catión Li^+ en el estudio en metanol el ataque a C2 está favorecido cinéticamente respecto a C3 (barrera de activación de 14,7 kcal/mol frente a 17,6 kcal/mol).

Los cálculos con el modelo de disolvente no tienen en cuenta la naturaleza discreta del medio ni los efectos entrópicos. Presumiblemente en un sistema real los complejos prerreactivos deberían ser menos estables. Por ello, para una comparación más apropiada entre C1 y C3 se puede coger como referencia la energía de los reactivos por separado. La energía global de reacción en ambos mecanismos es idéntica por lo que puede realizarse una buena comparación observando sus barreras de activación. Los resultados de energías de reacción y barreras de activación de estas reacciones en presencia de contraión y en disolución se recogen en la tabla 5.

Tabla 5. . Energías de reacción y barreras de activación para la reacción de epiclorhidrina y ion metóxido en presencia de contraión en disolución (kcal/mol).

Li^+ en metanol	ΔU_1	ΔG_1	ΔU_1^\ddagger	ΔG_1^\ddagger	ΔU_2	ΔG_2	ΔU_2^\ddagger	ΔG_2^\ddagger
Ataque sobre C1	-48,8	-32,9	0,5	13,5	-	-	-	-
Ataque sobre C3	-42,8	-26,2	9,8	23,3	-6,0	-6,7	16,8	16,2

Na^+ en metanol	ΔU_1	ΔG_1	ΔU_1^\ddagger	ΔG_1^\ddagger	ΔU_2	ΔG_2	ΔU_2^\ddagger	ΔG_2^\ddagger
Ataque sobre C1	-47,7	-32,8	5,2	17,8				
Ataque sobre C3	-36,2	-20,3	13,4	25,8	-11,6	-12,6	12,8	12,0

Para las reacciones en disolución C1 presenta mayor reactividad (9,3 kcal/mol en presencia del contraión Li^+ y 8,1 kcal/mol en presencia del contraión Na^+) de forma que la mayor diferencia de reactividad se obtiene en presencia de catión litio en metanol y en presencia de catión sodio en fase gas.

IV. METODOLOGÍA

IV.1. Método

El trabajo se ha realizado con el paquete de programas Gaussian 5.0.8 para la obtención de mínimos de energía, estados de transición y caminos de reacción. En todos los cálculos se han utilizado el funcional y la base indicados a continuación:

- **Funcional:** se ha utilizado el método DFT híbrido M062X,¹⁸ debido a sus excelentes resultados en geometrías, entalpías de atomización y frecuencias vibracionales de compuestos orgánicos.

- **Base:** Formada por las funciones empleadas para representar los orbitales atómicos, que se combinan para formar los orbitales moleculares.¹⁹ La base empleada en este trabajo es 6-31++G(d,p), caracterizada por que cada orbital interno es descrito por una única función de base igual a una combinación lineal de 6 gaussianas primitivas y cada orbital de valencia es descrito por dos funciones de base (una constituida por la combinación lineal de 3 funciones gaussianas primitivas y la otra formada por 1 función gaussiana primitiva). Además incluye funciones de polarización de tipo d para cada átomo pesado y tipo p para cada hidrógeno, así como funciones difusas para todos los átomos.

IV.2. Procedimiento de trabajo

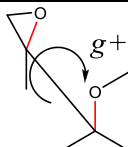
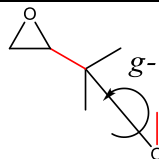
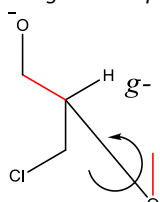
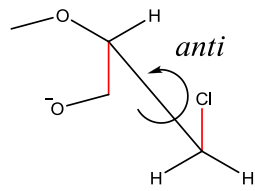
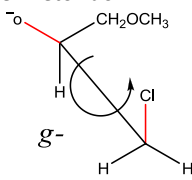
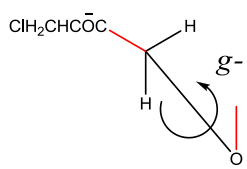
Estudio de reacción

Se ha realizado el estudio exhaustivo de las conformaciones para cada punto estacionario. Las conformaciones de los productos y estados de transición en presencia de contraión no siguen la nomenclatura descrita en los textos posteriores a esta anotación, sino que se ha utilizado una nomenclatura propia de esta memoria recogida en el apartado III (Resultados y discusión) donde se encuentran descritos.

- Optimización de mínimos de energía y estados de transición.

Se llevó a cabo la optimización de todas las conformaciones alternadas para los de mínimos de energía y estados de transición. Para comprobar que los resultados obtenidos corresponden a mínimos de energía se comprobó que el número de frecuencias imaginarias es 0. La tabla 5 recoge las diferentes referencias utilizadas para describir las conformaciones en este estudio sin la presencia de contraión. Para la descripción de cada conformación se ha considerado la rotación de dos enlaces sencillos en cada caso. La nomenclatura utilizada ha sido recogida anteriormente en el apartado III.1. (Resultados y discusión).

Tabla 6. Referencias en la conformación de productos de reacción.

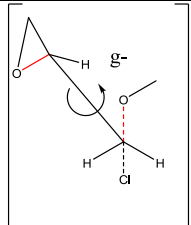
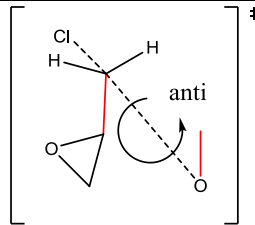
Reacción	1ª referencia utilizada	2ª referencia utilizada
Ataque a C1	 <p><i>Posición del oxígeno del metóxido respecto al oxígeno del epóxido.</i></p>	 <p><i>Posición de C2 respecto al grupo metilo del metóxido.</i></p>
Ataque a C2	 <p><i>Posición de C3 respecto al grupo metilo del metóxido.</i></p>	 <p><i>Posición del cloro respecto a C3.</i></p>
Ataque a C3	 <p><i>Posición del cloro respecto al oxígeno del epóxido.</i></p>	 <p><i>Posición de C2 respecto al grupo metilo del metóxido.</i></p>

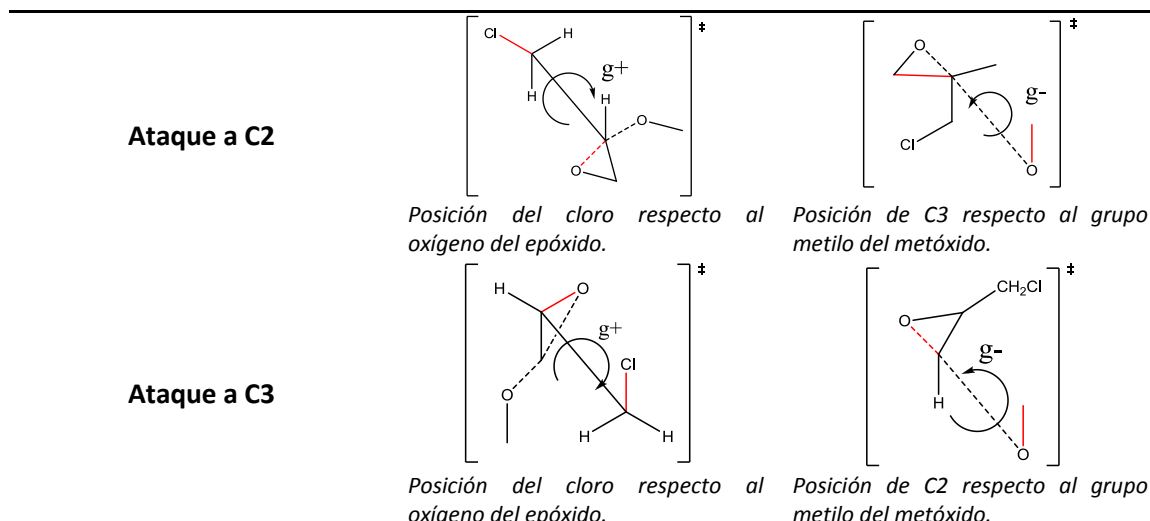
- Optimización del estado de transición

Se optimizó cada estado de transición usando el método de Schlegel (TS)²⁰ y se caracterizó comprobando la presencia de una única frecuencia imaginaria. Se eligió la conformación de menor energía en cada caso.

En una primera aproximación se calcularon los estados de transición de las diferentes conformaciones utilizadas en el estudio sin la presencia de contraión, cuyas referencias se recogen en la tabla 6.

Tabla 7. Referencias tomadas para describir la conformación de estados de transición.

Reacción	1ª referencia utilizada	2ª referencia utilizada
Ataque a C1	 <p><i>Posición del oxígeno del metóxido respecto al oxígeno del epóxido.</i></p>	 <p><i>Posición de C2 respecto al grupo metilo del metóxido.</i></p>



- Obtención y optimización del camino de reacción

La conexión entre los mínimos de energía pasando por estado de transición, es decir el camino de reacción, se relaciona con la coordenada interna de reacción. Cada punto del camino de reacción, separados entre sí en intervalos de 0,100 Bohr, corresponde a un mínimo respecto a todas las coordenadas internas excepto la coordenada de reacción y se calcula usando el algoritmo HPC (Hessian-based Predictor Corrector) desarrollado por Bodill.²¹

Para ello, se parte de la conformación del estado de transición de menor energía, y se calcula en los dos sentidos, correspondiendo a una variación de la coordenada de reacción hacia adelante (*forward*) y hacia atrás (*reverse*).

- Estudio de la influencia del disolvente

El efecto del solvente se ha analizado trabajando con el modelo del continuo polarizable (PCM, Polarizable Continuum Model) donde el disolvente es tratado como un dieléctrico continuo infinito, y el soluto se localiza en una cavidad que mantiene la forma real de la molécula y considera las cargas puntuales sobre cada átomo.²² Se ha trabajado con metanol como disolvente para facilitar la aplicación de las conclusiones a las condiciones experimentales, continuando con la línea de trabajo del grupo de investigación.^{9a}

El estudio en presencia de disolvente no aplica a todas las conformaciones planteadas. Las conformaciones estudiadas en presencia de disolvente corresponden a aquellas que previamente presentaban una menor energía en fase gas.

IV.3. Descripción de resultados

Los resultados brutos recogidos se corresponden a dos tipos de energías: energía interna (denominada a menudo como energía electrónica o energía total) y energía libre de Gibbs (que recoge la energía interna aplicando las correcciones entrópicas, de punto cero y térmicas) y se presentan en hartrees. Para una comparación más intuitiva los resultados finales se presentan

como energías relativas tomando como referencia los reactivos. Los resultados de los calores de reacción y valores de activación están indicados en kcal/mol (1 hartree = 627,509469 (kcal/mol)).

El estudio de las diferentes variables de la reacción puede desglosarse en las siguientes partes:

- estudio fundamental: Se ha llevado a cabo el estudio de la reacción en fase gas y presencia de disolvente pero sin la presencia de ningún contraion. Los resultados obtenidos de todas las conformaciones en las diferentes etapas de optimización se recogen en el anexo.

- Estudio de la influencia del contraión: El estudio se ha abordado con dos contraiones diferentes, Li^+ y Na^+ , en fase gas y disolución. Los resultados obtenidos de todas las conformaciones en las diferentes etapas de optimización están desglosados se recogen en el anexo.

V. CONCLUSIONES

Realizado el estudio teórico de la reactividad de la epíclorhidrina en el transcurso del este Trabajo de Fin de Grado, se presentan las principales conclusiones.

La reacción del ion metóxido con la epíclorhidrina en fase gas muestra preferencia por el ataque $\text{S}_{\text{N}}2$ al carbono halogenado.

La presencia de disolvente apenas tiene una influencia en la reactividad del ion desnudo, y la relación entre las energías de las barreras de activación involucradas en ambos procesos se mantiene aproximadamente constante.

La coordinación del catión (Li^+ , Na^+) al oxígeno del epóxido favorece más el ataque sobre el carbono halogenado debido a la formación de un quelato con los dos oxígenos, que no se observa en los otros dos ataques.

VI. BIBLIOGRAFÍA

- [1] S. Shafiee, E. Topal, *Energy Policy* **2009**, *37*, 181-189.
- [2] K. Urata, *PharmaChem* **2010**, *9* (5/6), 7-10.
- [3] A. Coma, S. Iborra, A. Velty, *Chem Rev.* **2007**, *107*, 2411-2502.
- [4] J. I. García, H. García-Marín, E. Pires, *Green Chem.* **2014**, *16*, 1007-1033
- [5] P. Gaudin, R. Jacquot, P. Marion, Y. Pouilloux, F. Jérôme, *ChemSusChem* **2011**, *4*, 719-722.
- [6] P. Krafft, P. Gilbeau, B. Gosselin, S. Claessens, Patente WO 2005054167 A1, **2005**.
- [7] *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* 6^a ed. Vol. 12. Wiley-VCH: Weinheim, **2003**.
- [8] K. Kawamura, T. Ohta, G. Otani, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2092-2096.
- [9] (a) J. I. García, H. García-Marín, J. A. Mayoral, P. Pérez, *Green Chem.* **2010**, *12*, 426-434. (b) L. Aldea, J. I. García, J. A. Mayoral. *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 8285-8289
- [10] (a) M. Sutter, W. Dayoub, E. Métay, Y. Raoul, M. Lemaire, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2893-2904. (b) M. Sutter, L. Pehlivan, R. Lafon, W. Dayoub, Y. Raoul, E. Métay, M. Lemaire, *Green Chem.* **2013**, *15*, 3020-3026. (c) M. Sutter, W. Dayoub, E. Métay, Y. Raoul, M. Lemaire, *Green Chem.* **2013**, *15*, 786-797.
- [11] G. N. Merrill, *J. Phys. Org. Chem.* **2004**, *17*, 241-248.
- [12] G. N. Merrill, *J. Phys. Org. Chem.* **2007**, *20*, 19-29.
- [13] Suschem-España, *El futuro de la Química Sostenible: Hoja de ruta*. http://www.suschem-es.org/docum/pb/roadmap_suschem_mar13_es.pdf
- [14] A. Ebrahimi, H. Mostafa, A. Amirmijani, *THEOCHEM* **2007**, *809*, 115-124.
- [15] Q. Shen, *Journal of Molecular structure*, **1985**, *130*, 275-282.
- [16] F. Wang, P. L. Polavarapu, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 6189-6196.
- [17] G. S. Singh, K. Mollet, M. D'hooghe, N. De Kimpe, *Chem. Rev.* **2013**, *3*, 1441-1489.
- [18] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Chem. Phys.* **2006**, *110*, 5121-2129.
- [19] S. Fraga, *Química Teórica: Estructura, Interacciones y Reactividad*, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid, **1987**.
- [20] H. B. Schlegel, *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3676-3681.
- [21] H. P. Hratchian, H. B. Schlegel, *J. Chem. Theory Comput.* **2015**, *1*, 61-69.
- [22] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2099-3093.