

UNIVERSIDAD NACIONAL DE INGENIERÍA
FACULTAD DE CIENCIAS



TESIS

**“ESTUDIO TEÓRICO/EXPERIMENTAL DE LAS
PROPIEDADES ESTRUCTURALES Y ENERGÉTICAS
DEL TIROSOL E HIDROXITIOSOL”**

**PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
LICENCIADO EN QUÍMICA**

ELABORADO POR:

JULIO RUBÉN BARRIOS LLACUACHAQUI

ASESORA:

Dra. ANA CECILIA VALDERRAMA NEGRÓN

LIMA – PERÚ

-2019-

Con mucho cariño a mi abuelita Apolonia Salazar Rojas que me protege desde el cielo y ya no pudo ver mi sueño de ser licenciado.

Con muchísimo cariño abuelita, te dedicó este trabajo.

Te extraño muchísimo.

AGRADECIMIENTOS

A mi asesora, Dra. Ana Valderrama Negrón y mi co-asesor, Dr. Juan Dávalos Prado, por transmitirme todos los conocimientos que lograron que concluyera este trabajo de tesis; los jalones de oreja que ambos me dieron, me sirvieron bastante; la paciencia que me tuvieron durante el desarrollo de este trabajo; pero principalmente la amistad que me otorgan fue el motor para terminar este trabajo de investigación.

A mis amigos (que son muchos y si los enlisto no término) les agradezco el estar en momentos felices y tristes de mi vida. Son un pilar muy importante en mi formación académica y personal. Sin ustedes no podría ser lo que soy. Les agradezco infinitamente todo lo que han hecho por mí.

A mi familia en general que son parte muy importante en mi desarrollo personal y profesional. A mis primos hermanos y primos gracias por el apoyo que me han dado, los quiero mucho. A mis tíos en general, en particular a mis tíos Elena, Elizabeth, Pedro y Manuel que han estado presente durante mi crecimiento en esta vida académica, les agradezco infinitamente todo el apoyo y cariño que me han brindado saben que son como mis segundos padres y los adoro. Esta es una manera de demostrarle mi agradecimiento y cariño.

Y por supuesto y los más importantes, que sin ellos yo no estaría aquí, mis padres. Gracias a ustedes soy lo que soy, he logrado lo que hasta ahora tengo, sin su apoyo incondicional no hubiese concluido esta etapa de mi vida y vamos por más. Les agradezco haberme dado la vida y haberme criado con principios y valores bien cimentados. Sé que nos soy el hijo modelo ni soy perfecto pero intento devolver un poco de lo que ustedes han dado por mí y demostrarles lo agradecido que estoy por eso. Muchísimas gracias por todo Ma y Pa los quiero muchísimo.

RESUMEN

En este trabajo se presenta un estudio teórico/experimental de las propiedades estructurales, energéticas y otras fisicoquímicas de los antioxidantes tirosol (**1**) e hidroxitirosol (**1OH**) y sus respectivos radicales (obtenidos por remoción de H del OH), 1_{rad}^{\bullet} y $1O_{\text{rad}}^{\bullet}$. Se determinaron los valores experimentales, mediante calorimetría de combustión y microcalorimetría de Calvet, de la entalpía estándar de formación en estado gaseoso $\Delta_f H_m^{\circ}(\text{g})$ del **1** y **1OH**, iguales a -302.4 ± 3.4 y -486.3 ± 4.1 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, respectivamente. Los cálculos de química computacional a niveles DFT (M05-2X) y *ab initio* (G3 y G4), proporcionaron resultados que sirvieron para confirmar la consistencia de nuestras resultados experimentales, además se estableció que el efecto estabilizante del enlace de hidrógeno en la cadena de hidroxietileno y el anillo aromático (conocida como interacción $\text{OH}\cdots\pi$) es mayor en **1** y **1OH** que en sus correspondientes radicales 1_{rad}^{\bullet} y $1O_{\text{rad}}^{\bullet}$. Se dedujo, mediante reacciones isodésmicas, combinando datos teóricos y experimentales, las $\Delta_f H_m^{\circ}(\text{g})$ de estos radicales, iguales a -152.3 ± 4.4 y -370.6 ± 3.8 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ para 1_{rad}^{\bullet} y $1O_{\text{rad}}^{\bullet}$, respectivamente. Se determinó también la entalpía de disociación del enlace OH (BDE) para el tirosol, igual a 368.1 ± 5.6 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ y para el hidroxitirosol, 333.7 ± 5.6 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Utilizando el criterio BDE, considerado como un parámetro clave para catalogar antioxidantes fenólicos, se dedujo que el hidroxitirosol es un antioxidante más efectivo que el tirosol.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	II
RESUMEN.....	III
CONTENIDO	IV
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	1
1.1 Objetivo general	1
1.2 Objetivos específicos	1
JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	2
CAPÍTULO II: ANTECEDENTES Y GENERALIDADES	3
2.1 Antecedentes del estudio del tirosol e Hidroxitirosol.	3
CAPÍTULO III: QUIMICA COMPUTACIONAL.....	6
3.1 Métodos ab initio	6
3.1.1 Ecuación de Schrödinger	6
3.1.2 Aproximación de Born-Oppenheimer	7
3.1.3 Método de Hartree-Fock	8
3.1.4 Conjunto de funciones base	10
3.1.5 Correlación electrónica	12
3.1.6 Métodos post-Hartree-Fock	13
3.2 Teoría del funcional de densidad (DFT)	14
3.3. Métodos compuestos.....	16
3.4. Conceptos importantes	17
3.4.1 Optimización de la geometría	17
3.4.2. Frecuencias vibracionales	18
3.4.3 Reacciones de atomización.....	19
3.4.4 Reacciones isodésmicas.....	22
3.4.5 Entalpía de disociación de enlace O-H (BDE).....	24
3.5. Clusters y programas usados	24

CAPÍTULO IV: PARTE EXPERIMENTAL.....	25
4.1 Compuestos estudiados	25
4.2 Técnicas experimentales utilizadas. Principios	25
4.2.1 Calorimetría diferencial de barrido (DSC).....	26
4.2.2 Calorimetría de combustión.	30
4.2.3 Microcalorimetría Calvet	41
CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIONES	50
5.1 RESULTADOS EXPERIMENTALES	50
5.1.1 Calorimetría diferencial de barrido, DSC	50
5.1.2 Calorimetría de combustión.	54
5.1.3 Microcalorimetría Calvet. Determinación de la entalpía de sublimación.....	57
5.1.4 Determinación de la entalpía de formación, en fase gaseosa	58
5.2 RESULTADOS COMPUTACIONALES	59
5.2.1 Análisis Conformacional.....	59
5.2.2 Cálculos de entalpías de formación utilizando metodologías computacionales	68
5.2.3 Análisis crítico de la estructura y propiedades termoquímicas del tirosol e hidroxitirosol.	73
5.2.4 Estructura y propiedades termoquímicas del 1rad• y 1Orad•.	77
5.2.5 Resultados del BDE del tirosol e hidroxitirosol	80
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES	83
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	85
ANEXO.....	91

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Entalpías de formación experimentales a 0 K.....	20
Tabla 2. Valores de la variación entálpica de cada átomo a 298 K.	22
Tabla 3. Compuestos estudiados y sus características.	25
Tabla 4. Parámetros termofísicos del tirosol e hidroxitirosol obtenidos por DSC.	51
Tabla 5. C_p, m° (cr,T) a ($p = 0.1\text{MPa}$) del tirosol (1).	52
Tabla 6. C_p, m° (cr,T) a ($p = 0.1\text{MPa}$) del hidroxitirosol (1OH).	53
Tabla 7. Resultados del experimento de combustión del tirosol (1) a $T = 298.15\text{ K}$	54
Tabla 8. Resultados del experimento de combustión del hidroxitirosol (1OH) a $T = 298.15\text{ K}$	55
Tabla 9. Valores de $\Delta_f H^\circ$ a 298.15 K para H_2O , CO_2 y O_2	56
Tabla 10. Resultados obtenidos de la entalpía de combustión y formación en estado condensado del tirosol e hidroxitirosol a 298.15 K.	57
Tabla 11. Resultados obtenidos de la entalpía de sublimación del tirosol e hidroxitirosol a 298.15 K.....	57
Tabla 12. Resultados obtenidos de las entalpías de formación y sublimación molar estándar en fase sólida y gaseosa del tirosol e hidroxitirosol.....	58
Tabla 13. Parámetros energéticos del tirosol obtenidos a niveles de teoría M05-2X, G3 y G4.	61
Tabla 14. Parámetros energéticos del hidroxitirosol obtenidos a niveles de teoría M05-2X, G3 y G4.....	63
Tabla 15. Parámetros energéticos del radical tirosol obtenidos a niveles de teoría M05-2X, G3 y G4.....	65
Tabla 16. Parámetros energéticos del radical hidroxitirosol obtenidos a niveles de teoría M05-2X, G3 y G4.	67
Tabla 17. Resultado de la entalpía de formación del tirosol y su radical mediante reacciones de atomización.....	69
Tabla 18. Resultado de la entalpía de formación del hidroxitirosol y su radical mediante reacciones de atomización.....	71
Tabla 19. Entalpía molar de formación estándar en fase gas del tirosol mediante reacciones isodérmicas.	71
Tabla 20. Entalpía molar de formación estándar en fase gas del hidroxitirosol mediante reacciones isodérmicas.	72
Tabla 21. Entalpía molar de formación estándar en fase gas del radical tirosol mediante reacciones isodérmicas.	72
Tabla 22. Entalpía molar de formación estándar en fase gas del radical hidroxitirosol mediante reacciones isodérmicas.	73
Tabla 23. Resultados obtenidos del BDE del tirosol e hidroxitirosol.....	81
Tabla 24. Resultados obtenidos del BDE de distintos antioxidantes.	82

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructura molecular del alcohol fenetílico. Fuente propia.....	3
Figura 2. Estructura molecular del tirosol (1) e hidroxitirosol (1OH).....	3
Figura 3. Esquema para calcular la entalpía de formación de una molécula orgánica con carbono, hidrógeno y oxígeno en su estructura a 0 K.	20
Figura 4. Porta celdas del DSC por compensación de potencia.	27
Figura 5. DSC Pyris 1 Perkin Elmer. Foto tomada por Julio Barrios (2015).....	27
Figura 6. Termograma típico que contiene las señales correspondientes a la línea base, de referencia (zafiro) y la muestra.	30
Figura 7. Esquema general de un calorímetro isoperibólico.....	33
Figura 8. Diagrama del calorímetro isoperibólico con micro-bomba estática (Lab. Termoquímica del IQFR- Madrid).	34
Figura 9. Termograma característico obtenido a partir de un experimento de combustión....	37
Figura 10. Esquema general de rutas trazadas para obtener ΔcU°	40
Figura 11. Esquema de la celda calorimétrica insertada en la cavidad del bloque metálico rodeada por las dos termopilas. A. Celda Calorimétrica. B. Sistema de termopares. C. Bloque metálico isotérmico.	42
Figura 12. Microcalorímetro Calvet Setaram HT1000D. Foto tomada por Gaston Perdómo (2016).....	43
Figura 13. Representación esquemática del microcalorímetro de Calvet. A. Bomba rotatoria de vacío. B. Bomba difusora de vacío. C. Trampa de vidrio para aumentar el vacío. D. Manómetro Pirani y Penning. E. Línea de vacío. F. Celdas calorimétricas. G. Bloque isotérmico. H. Bloque calorimétrico.	43
Figura 14. Relación entre las entalpías de transición de fase a una determinada temperatura, para diferentes presiones.....	46
Figura 15. Curva típica obtenida en un experimento de sublimación.....	47
Figura 16. Diagrama esquemático para el cálculo de la entalpía de sublimación estándar a la $T= 298.15$ K.....	48
Figura 17. Termograma experimental del tirosol (1) en el DSC.	50
Figura 18. Termograma experimental del hidroxitirosol (1OH) en el DSC.	51
Figura 19. C_p, m° (cr,T) vs Temperatura (T) para el tirosol (1) e hidroxitirosol (1OH).....	53
Figura 20. Geometría de confórmeros del tirosol optimizada a nivel de teoría M05-2X/ 6-311++G(d,p).....	60
Figura 21. Geometría de confórmeros del hidroxitirosol optimizada a nivel de teoría M05-2X/ 6-311++G(d,p).....	62
Figura 22. Geometría de confórmeros del radical tirosol (1_{rad}^\bullet) optimizada a nivel de teoría M05-2X/ 6-311++G(d,p).	64
Figura 23. Geometría de confórmeros del radical hidroxitirosol ($1O_{rad}^\bullet$) optimizado a nivel de teoría M05 -2X/ 6-311++G(d,p).....	66
Figura 24. Geometría molecular de los confórmeros (o rotámeros) más estables de 1 y 1OH optimizados al nivel de teoría G3. Ángulos en grados y distancias en Å.	74
Figura 25. Geometría molecular del más estables rotámeros de 2-feniletanol optimizado al nivel de teoría G3.....	75

Figura 26. Disminución de entalpía, $\Delta\Delta fH_{mog}$, asociado con la introducción de grupos OH en moléculas de 2-feniletanol y benceno. Todos los valores están dados en $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 77

Figura 27. Geometría molecular de los más estables radicales fenoxilo ($1rad\bullet a$ y $10rad\bullet a$) optimizados al nivel de teoría G3. Ángulos en grados y distancias en Å. 78

LISTA DE SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

1	Tirosol
1OH	Hidroxitirosol
1 _{rad} •	Radical del tirosol
1O _{rad} •	Radical del hidroxitirosol
DFT	Teoría del funcional de la densidad
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
$C_{p,m}^{\circ}$	Capacidad calorífica molar a presión constante
$\Delta_{cr}^g H_m^{\circ}$	Entalpía de sublimación
$\Delta_f H_m^{\circ}$	Entalpía estándar de formación
$\Delta\Delta_f H_m^{\circ}$	Incremento de estabilidad entálpica

CAPÍTULO I:

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

1.1 Objetivo general:

Estudiar las propiedades estructurales y energéticas del tirosol, hidroxitirosol y sus correspondientes radicales obtenidos por remoción de H de sus grupos OH más reactivos.

1.2 Objetivos específicos:

- Determinar experimentalmente:
 - la pureza, temperatura de fusión (T_{fus}), entalpía de fusión ($\Delta_{cr}^1 H_m^0$) y capacidad calorífica molar ($C_{p,m}^0(T)$) de los compuestos estudiados mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC),
 - la entalpía molar estándar de formación en fase condensada ($\Delta_f H_m^0(cd)$), mediante calorimetría de combustión,
 - la entalpía de sublimación ($\Delta_{cr}^g H_m^0$), mediante microcalorimetría de Calvet,
 - la entalpía estándar de formación en fase gaseosa ($\Delta_f H_m^0(g)$), como medida de la estabilidad termodinámica intrínseca del tirosol e hidroxitirosol.
- Determinar computacionalmente, usando metodologías DFT(M05-2X) y *ab initio* (Gn, n = 3, 4):
 - la distribución conformacional del tirosol, hidroxitirosol y sus respectivos radicales. Uso del programa Spartan 14, para los análisis previos y Gaussian 09 para el análisis al más alto nivel de teoría,
 - la $\Delta_f H_m^0(g)$ de las especies estudiadas, deducidas a partir de reacciones de atomización y de reacciones isodésmicas,
 - la entalpía de disociación de enlace OH (BDE) como parámetro clave para el estudio de la capacidad antioxidante del tirosol e hidroxitirosol.
- Analizar la consistencia de los resultados obtenidos.

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La disponibilidad de parámetros termoquímicos fiables de compuestos, como las entalpías estándar de formación en fase gaseosa es crucial para el establecimiento de relaciones energético estructurales de compuestos similares o afines y para la consecuente comprensión del comportamiento de los mismos en una reacción química dada.

El avance de la química computacional, ha permitido determinar y/o predecir valores estructurales y energéticos de una amplia variedad de especies, varias de las cuales son extremadamente difíciles de sintetizar.

La ausencia de datos termoquímicos o de aquellos controvertidos que se reportan en la literatura, particularmente los que conciernen a la entalpía de disociación de enlace OH (BDE) de antioxidantes polifenólicos, nos llevó a realizar una investigación experimental y teórica sobre la estabilidad termodinámica intrínseca del tirosol e hidroxitirosol (y sus respectivos radicales). Ambas especies están estrechamente relacionadas a productos naturales con excelentes propiedades antioxidantes. Es de mencionar que tanto nuestro estudio como otros similares, confirman que BDE es uno de los parámetros claves que permiten catalogar la eficacia de los antioxidantes polifenólicos.

La literatura apenas recoge información termoquímica del tirosol e hidroxitirosol. En este contexto, determinamos experimentalmente magnitudes termodinámicas de ambos compuestos utilizando técnicas como calorimetría diferencial de barrido (DSC), calorimetría de combustión con bomba estática y microcalorimetría Calvet.

La consistencia de los resultados obtenidos ha sido revisada y discutida en el contexto de cálculos mecano-cuánticos utilizando metodologías DFT (M05-2X) y "composite" del tipo Poppel, Gn (n=3 y 4). Estas metodologías son habitualmente utilizadas en la predicción de la estabilidad y reactividad molecular. Es de mencionar que tanto la metodología DFT con el funcional de Thrular (M05-2X) como las *ab initio* G3 y G4 reproducen muy bien nuestros resultados termoquímicos experimentales.

CAPÍTULO II:

ANTECEDENTES y GENERALIDADES

2.1 Antecedentes del estudio del tirosol e Hidroxitirosol.

El tirosol [2-(4-hydroxyphenyl)ethanol, $C_8H_{10}O_2$, **1**] e hidroxitirosol [2-(3,4-dihydroxyphenyl)-ethanol, $C_8H_{10}O_3$, **1OH**] son compuestos orgánicos pertenecientes a la familia de los compuestos fenólicos en particular los llamados feniletanoides, ya que estos se caracterizan por una estructura de alcohol fenético (ver Figura 1).

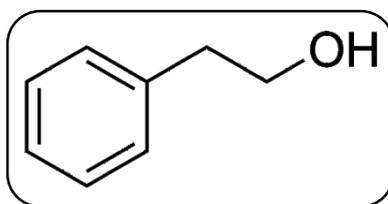


Figura 1. Estructura molecular del alcohol fenético. Fuente propia.

El tirosol (**1**) e hidroxitirosol (**1OH**) (ver Figura 2) son antioxidantes naturales presentes en una amplia variedad de fuentes naturales, en particular las aceitunas y sus productos derivados (por ejemplo, aceite de oliva virgen^[1]). Tienen potentes efectos antioxidantes y en los últimos años han atraído mucha atención debido a su diversa actividad biológica; como actividades antibacterianas,^[2] antivirales,^[3] antiinflamatorias,^[4] neuroprotectoras^[5,6] y anticancerígenas.^[7,8]

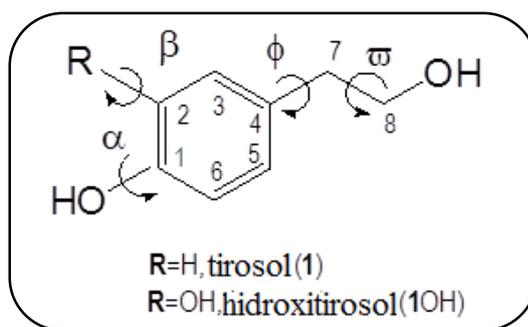


Figura 2. Estructura molecular del tirosol (**1**) e hidroxitirosol (**1OH**).^[9]

Varios estudios muestran que la actividad antioxidante de estos compuestos estaría relacionada con su estructura molecular, precisamente con la presencia y el número de grupos hidroxilo; los efectos de conjugación y resonancia que incrementarían la estabilidad de sus correspondientes radicales fenoxi (1_{rad}^{\bullet} y $1O_{rad}^{\bullet}$).^[10] El principal mecanismo en la

formación de estos radicales es por transferencia de Hidrógeno (HT) propuesta por Galeno y col.^[11] quienes mediante estudios cinéticos usando cálculos DFT encontraron que este mecanismo es el principal para la actividad neutralizadora cuando el tirosol e hidroxitirosol reaccionan con radicales perniciosos OR^* y OOR^* (R =alquilo o grupo alqueno) en medios lipídicos y acuosos. Por otra parte, resultados experimentales con aceite de oliva, obtenidos por Rietjens y col.^[12] muestran que el hidroxitirosol ($1OH$) y la eleuropeína son más potentes neutralizadores de radicales peroxinitrito ($ONOOH$), hidroxilo (OH^*) y superóxido (O_2^*) que el tirosol (**1**) y el alcohol homovanílico. La mayor reactividad antioxidante de $1OH$ y otros polifenoles en comparación con fenoles sencillos se relaciona en términos estructurales y energéticos por la presencia de fragmentos de catecol que desempeñan un papel crucial en la reactividad antioxidante de los polifenoles.^[10] Desde el punto de vista de la termodinámica, la entalpía de disociación de enlace OH (BDE) de antioxidantes fenólicos se considera como uno de los parámetros o descriptores más importantes para determinar la eficacia de un antioxidante,^[13] siendo deseable valores relativamente bajos de BDE para facilitar la principal reacción en cadena de la transferencia de hidrógeno (HT) a través de la cual los antioxidantes fenólicos juegan su función protectora. Esta propiedad se puede utilizar como “criterio de BDE” en la catalogación de antioxidantes fenólicos.

La literatura reporta valores de BDEs determinados computacionalmente, a bajos niveles de cálculo, de varios compuestos fenólicos, incluyendo al tirosol con un valor de $343.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ y para el hidroxitirosol un valor de $307.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.^[10] Recientemente Nenadis y Siskos^[14] reportaron valores de BDEs, usando el funcional B3LYP y previo análisis conformacional, de derivados del hidroxitirosol, incluyendo al propio hidroxitirosol con valores de 317.1 ó $320.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Es importante puntualizar que en la literatura no se reporta valor experimental alguno relacionado con la estabilidad termodinámica tanto del tirosol como del hidroxitirosol; por tanto los valores experimentales que se obtienen en este trabajo son inéditos y fueron recientemente publicados en la revista J. Phys. Chem A^[9] (Ver **ANEXO**). Es también importante recalcar que la entalpía de formación en fase gaseosa ($\Delta_f H_m^0(g)$), es una magnitud

que cuantifica la estabilidad termodinámica intrínseca de una especie y como tal aporta información valiosa acerca de las interacciones moleculares que presente la estructura del compuesto; particularmente las interacciones intramoleculares del mismo, ya que en fase gaseosa las moléculas están muy separadas unas con respecto a otras.

CAPÍTULO III:

QUIMICA COMPUTACIONAL

La química computacional es una herramienta de gran importancia en el campo de la energética molecular. Permite conocer propiedades físico-químicas (p. ejem termodinámicas) y estructurales de una amplia variedad de especies. En este trabajo se utilizaron métodos mecano-cuánticos como, la teoría del funcional de la densidad (DFT) y *ab initio*.^[15-20]

3.1 Métodos *ab initio*

La designación *ab initio* proviene del latín y significa "desde el principio", y se refiere a las aproximaciones para resolver la ecuación de Schrödinger utilizando sólo los principios de la Mecánica Cuántica, sin ninguna referencia a datos experimentales, salvo constantes fundamentales de la física.

3.1.1 Ecuación de Schrödinger

La Mecánica cuántica es la herramienta que permite describir el comportamiento de partículas y sistemas microscópicos (moléculas, átomos, electrones, etc).

La ecuación principal que rige la Mecánica Cuántica es la Ecuación de Schrödinger, que en su versión independiente del tiempo es:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (1)$$

E son los autovalores de la ecuación y representa la energía total del sistema descrito por la función de onda Ψ . El desarrollo de operador Hamiltoniano \hat{H} (en unidades atómicas) queda descrito por la ec. (2) para un sistema molecular constituido por N electrones y M núcleos atómicos,

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \frac{1}{2} \sum_{A=1}^M \frac{\nabla_A^2}{M_A} - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{i=1}^M \sum_{A>B}^M \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} \quad (2)$$

donde los índices i y j representan los electrones, los índices A y B representan los núcleos, M_A es la masa del núcleo A , ∇^2 es el operador Laplaciano, Z_A y Z_B representan las cargas de

los núcleos A y B , respectivamente, r_{iA} es la distancia entre el electrón i y el núcleo A , r_{ij} es la distancia entre los dos electrones y r_{AB} es la distancia entre los dos núcleos.

Es importante señalar que en la ec. (2), los dos primeros términos representan, respectivamente, la energía cinética de los electrones (\hat{T}_e) y la energía cinética de los núcleos (\hat{T}_n), el tercer término representa la energía potencial de atracción entre los núcleos y los electrones (\hat{V}_{en}), y los demás términos representan, respectivamente, la energía potencial de repulsión entre los electrones (\hat{V}_{ee}) y entre los núcleos (\hat{V}_{nn}).

3.1.2 Aproximación de Born-Oppenheimer

La aproximación de Born-Oppenheimer se fundamenta en el hecho de que la masa típica de cualquier núcleo es muy superior a la masa del electrón. En consecuencia, los núcleos se desplazan a velocidades muy inferiores a las de los electrones. En esta aproximación se considera que los núcleos se encuentran fijos y sólo hay movimiento de los electrones.

Si introducimos en la ec. (2) la aprox. Born-Oppenheimer, el término de la energía cinética del núcleo, \hat{T}_n , se considera nulo y el de la energía potencial de repulsión entre los núcleos, \hat{V}_{nn} , es constante. Se obtiene así una expresión simplificada en la ec. (3) para el operador Hamiltoniano,

$$\hat{H} = \hat{H}_{el} + \hat{V}_{nn} \quad (3)$$

$$\hat{H}_{el} = \hat{T}_e + \hat{V}_{en} + \hat{V}_{ee} \quad (4)$$

El operador Hamiltoniano electrónico, \hat{H}_{el} , describe el comportamiento del conjunto de los electrones del sistema sujetos al campo electrostático creado por los núcleos, y permite obtener la energía electrónica del sistema, E_{el} , a través de la resolución de la función de la ec. Schrödinger electrónica,

$$\hat{H}_{el}\Psi_{el} = E_{el}\Psi_{el} \quad (5)$$

donde la función de onda electrónica, Ψ_{el} , describe el movimiento de los electrones en un campo de núcleos fijos.

De acuerdo con la ec. (6), la energía total del sistema, E_{total} , es la suma de la energía electrónica del sistema y de la energía potencial de repulsión entre los núcleos, \hat{V}_{nn} .

$$E_{total} = E_{el} + \hat{V}_{nn} \quad (6)$$

3.1.3 Método de Hartree-Fock

La presencia de los términos representados por el operador \hat{V}_{ee} , que dependen de la posición instantánea de cada uno de los electrones, hace imposible la resolución exacta de la ecuación de Schrödinger electrónica. La más importante de las aproximaciones aceptadas que tienden a permitir la resolución aproximada de aquella ecuación resulta en el denominado método de Hartree-Fock (HF), en el que se considera al campo electrostático que afecta a cada electrón como un campo medio independiente de las coordenadas de los demás electrones. De esta forma, se consigue que la función de onda $\Psi(x, y, z)$, dependiente de las coordenadas de todos los electrones pueda ser expresada en componentes monoeléctricas.

$$\Psi(r_1, r_2, \dots, r_n) = \phi_a(r_1)\phi_b(r_2) \dots \phi_n(r_n) \quad (7)$$

Sin embargo, esta función de onda de los N electrones debe cumplir con el principio de exclusión de Pauli, esto debe de ser antisimétrica. Condición cumplida si queda expresada como un determinante de Slater, normalizado incluyendo funciones orbitales-spin, χ_i ,

$$\Psi(x_1, x_2, \dots, x_n) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_a(x_1) & \chi_b(x_1) & \dots & \chi_n(x_1) \\ \chi_a(x_2) & \chi_b(x_2) & \dots & \chi_n(x_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_a(x_N) & \chi_b(x_N) & \dots & \chi_n(x_N) \end{vmatrix} \quad (8)$$

$$\chi_a(x_1) = \phi_p(r_1)\sigma(1) \quad (9)$$

siendo $\phi_p(r_1)$ una función de las coordenadas espaciales del electrón y $\sigma(1)$ una función de spin que puede tomar valores discretos.

La energía del sistema electrónico descrito por la ec. (5) se puede expresar como,

$$E = \frac{\langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle}{\langle \Psi | \Psi \rangle} \quad (10)$$

Esta relación nos indica que podemos acercarnos a la solución de la ecuación de Schrödinger si hacemos variar la función de onda Ψ para minimizar el valor esperado del mismo.

El método de Hartree-Fock implica la construcción de funciones de onda con parámetros ajustables y se alteran estos para minimizar el valor de E .

Cuando el principio variacional se aplica a una función de onda del tipo determinante de Slater de orbitales-spin se obtienen las ecuaciones (monoeletrónicas) de Hartree-Fock:

$$F(1)\chi_a(1) = \varepsilon_a\chi_a(1) \quad (11)$$

donde ε_a es la energía del orbital χ_a y F es el operador de Fock definido por:

$$F(1) = -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{1A}} - \sum_{b=1}^N [J_b(1) - K_b(1)] \quad (12)$$

Los operadores de Coulomb $J_b(1)$ describen las repulsiones de Coulomb entre dos electrones y el de intercambio $K_b(1)$ describe los efectos no clásicos asociados con el intercambio de las coordenadas de dos electrones y se definen como:

$$J_b(1)\chi_a(1) = \langle \chi_b(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_b(2) \rangle \chi_a(1) \quad (13)$$

$$K_b(1)\chi_a(1) = \langle \chi_b(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_b(2) \rangle \chi_a(1) \quad (14)$$

La energía total sólo se puede determinar de manera iterativa. Los operadores de Coulomb (ec. 13) y de permuta (ec. 14) se establecen una vez descritas sus funciones propias, χ_a . El método de Hartree-Fock se denomina método del campo autoconistente, dado que está basado en un proceso iterativo hasta que la energía alcance su valor mínimo.

Las ecuaciones de Hartree-Fock sólo se pueden resolver numéricamente haciendo poco práctica la utilización posterior de las funciones de onda correspondientes, ϕ_p . Se puede entonces extender los orbitales moleculares (espaciales), ϕ_{pi} , en términos de un conjunto de funciones monoeléctricas (funciones de base), χ_μ ,

$$\phi_{pi} = \sum_{\mu} c_{\mu i} \chi_{\mu} \quad (15)$$

Las funciones monoeléctricas ϕ_{pi} generalmente se escogen para representar orbitales atómicos, por lo que el procedimiento se denomina método de combinación lineal de orbitales atómicos (LCAO). Al sustituir la ec. (15), en la ec. (11), se obtienen las ecuaciones matriciales alternativas, denominadas ecuaciones de Roothaan-Hall. [21,22]

3.1.4 Conjunto de funciones base

Los conjuntos de funciones de base permiten la representación matemática apropiada de orbitales moleculares a través de combinaciones lineales de funciones de orbitales atómicos, cuyos coeficientes de expansión pasan a desempeñar el papel de parámetros variacionales para la minimización de la energía electrónica.

Los primeros tipos de funciones de base utilizadas fueron las funciones del tipo Slater (Slater Type Orbitals, STO),

$$\chi_{STO} = N r^{n-1} e^{-\zeta r} Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (16)$$

donde N es una constante de normalización, ζ , exponente del orbital, es una constante que determina el tamaño del orbital, n , l y m son los números cuánticos principales, de momento angular y magnético, respectivamente, Y_{lm} es una función armónica esférica, que describe el comportamiento angular del orbital, mientras que el comportamiento radial es descrito por el término r^{n-1} , y r , θ y ϕ son coordenadas esféricas.

La utilización de funciones base tipo STO en sistemas poliatómicos se hace impracticable por la lenta convergencia en procesos iterativos (dependencia exponencial simple). Pople y col.^[23] introdujeron las funciones de base del tipo Gaussiano (Gaussian Type Orbitals, GTO), descrita en la ec. (17),

$$\chi_{GTO} = N e^{-\alpha r^2} Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (17)$$

donde α es una constante que determina la extensión radial, Y_{lm} la una función armónica esférica. La dependencia exponencial cuadrática permite una convergencia más rápida, que la dependencia simple, para procesos iterativos. Los orbitales atómicos del tipo Slater, se pueden describir mediante adecuadas combinaciones lineales de GTOs. Dado que, desde el punto de vista químico, los electrones de valencia son más relevantes que los electrones internos, según Pople^[24] introduciendo conjuntos de funciones básicas denominadas "split valence", se pueden describir de forma más detallada y rigurosa los orbitales de valencia.

Para referirse a este tipo de funciones básicas, se utiliza en general la notación $a-bcG$, en la que cada letra corresponde al número de funciones gaussianas usadas en cada parte del modelo: a es el número de funciones gaussianas para los orbitales internos, b y c para los orbitales de valencia interno y externo, respectivamente. La función de base 6-31G es un ejemplo de este tipo de funciones básicas que tiene 6 funciones GTO para orbitales internos; 3 para orbitales de valencia interno y 1 gaussiana para el orbital de valencia externo.

Los efectos de polarización electrónica pueden tenerse en cuenta en este tipo de conjuntos de funciones básicas mediante la inclusión de funciones adicionales: orbitales del tipo d para los átomos pesados del primer período excepto el hidrógeno y el helio, simbolizados por (*) o (d) o también, orbitales del tipo p para los átomos de hidrógeno, simbolizados por (**) o (d, p).

También se pueden añadir funciones difusas, simbolizadas por (+) o (++), que permiten a los orbitales atómicas ocupar una región mayor (el primero "+" corresponde a las funciones difusas de los orbitales s y p de los átomos del segundo y, tercer período y el segundo "+" corresponde a las funciones difusas de los orbitales s de los átomos de hidrógeno). Cuando los electrones de un sistema se encuentran a una distancia mayor del núcleo, como es el caso de los aniones moleculares, este tipo de funciones mejora su descripción.

Cuanto mayor sea el número de funciones básicas, mayor será el grado de flexibilidad en la expansión orbital y, consecuentemente, se obtendrán mejores resultados. En el límite de un conjunto completo de funciones de base, necesariamente infinito, la energía obtenida es designada por límite de Hartree-Fock. Este límite es, sin embargo, muy difícil de alcanzar dado que tanto el tiempo, o la complejidad del cálculo aumentan significativamente con el aumento del número de funciones básicas.

3.1.5 Correlación electrónica

La principal limitación del método de Hartree-Fock resulta del hecho de que cada electrón se mueve en un campo medio producido por los restantes electrones, ignorando de esta forma los efectos de las interacciones instantáneas entre los electrones, es decir, correlación electrónica. La contribución de estas interacciones denomina energía de correlación, E_{corr} , y es definido por la diferencia entre el valor exacto de energía, E_{exacta} , y la energía de Hartree-Fock, E_{HF} , de acuerdo con la ec. (18).

$$E_{corr} = E_{exacta} - E_{HF} \quad (18)$$

La energía de correlación es siempre un valor negativo porque, por el principio variacional, $E_{HF} > E_{exacta}$.

Aunque la energía de correlación es a menudo una fracción pequeña de la energía electrónica total, esta es determinante en muchas de las propiedades electrónicas moleculares.

3.1.6 Métodos post-Hartree-Fock

Los métodos post-Hartree-Fock usan como punto de partida a éste. El método de Møller-Plesset es uno de los más usados y se basa en la formulación de Møller-Plesset^[25] de la teoría de las perturbaciones, según la cual el Hamiltoniano del sistema, H , incluye términos de perturbación:

$$\hat{H} = \hat{H}^o + \lambda \hat{H}' \quad (19)$$

donde \hat{H}^o es el operador Hamiltoniano del sistema no perturbado, cuyas funciones propias y energías se conocen exactamente, \hat{H}' es operador Hamiltoniano que describe la perturbación y λ es una medida de la fuerza de la perturbación que varía entre 0 y 1, siendo 0 en ausencia de perturbación y 1 cuando la perturbación está totalmente introducida.

La ecuación de Schrödinger para el sistema es

$$(\hat{H}^o + \lambda \hat{H}')\Psi_n = E_n \Psi_n \quad (20)$$

siendo Ψ_n la función de onda y E_n la energía del estado n en el sistema perturbado. Para el caso del sistema no perturbado ($\lambda = 0$) la ec. (20) se escribe de la siguiente manera:

$$\hat{H}^o \Psi_n^o = E_n^o \Psi_n^o \quad (21)$$

donde Ψ_n^o es la función de onda y E_n^o es la energía del estado n en el sistema no perturbado, ambas conocidas. A partir del cálculo de las correcciones a las energías E_n^o ya las funciones Ψ_n^o del sistema no perturbado, resultantes de la perturbación, se obtienen aproximaciones a las energías E_n ya las funciones de onda Ψ_n del sistema perturbado. Para ello, E_n y Ψ_n se amplían en serie de Taylor de las potencias de λ .

$$E_n = E_n^o + \lambda E_n^1 + \lambda^2 E_n^2 + \dots + \lambda^k E_n^k \quad (22)$$

$$\Psi_n = \Psi_n^o + \lambda \Psi_n^1 + \lambda^2 \Psi_n^2 + \dots + \lambda^k \Psi_n^k \quad (23)$$

donde E_n^k y Ψ_n^k son, respectivamente, las correcciones a la energía y a la función de onda de orden k .

La corrección de segundo orden a la energía, E_n^2 , es la aproximación más simple a la energía de correlación, ya que la suma de los componentes de orden cero, E_n^o , y de primer orden, E_n^1 , corresponde exactamente a la energía de Hartree- Fock.

El método perturbador permite la inclusión sucesiva de correcciones de orden más elevado a la energía de Hartree-Fock, resultando en energías cada vez más rigurosas. En la práctica, para limitar la complejidad de los cálculos y su costo computacional, la serie perturbadora en la ec. (22) se trunca desde el segundo orden, resultando en el denominado método MP2, o, en situaciones de mayor rigor, a partir del cuarto orden, de lo que resulta el método denominado MP4.

Además de los métodos basados en la teoría de las perturbaciones, otros métodos también se utilizan con frecuencia para introducir correcciones a los resultados obtenidos por el método de Hartree-Fock para paliar sus deficiencias en lo que se refiere a la descripción de la correlación electrónica, que se destacan el método de la Interacción de Configuraciones (CI, Configuration Interaction) y la teoría de los Conjuntos Acoplados (CC, Coupled-Clusters).

3.2 Teoría del funcional de densidad (DFT)

La teoría del funcional de densidad (DFT) puede ser vista como una variante en la formulación de la Mecánica cuántica, en la que la energía de un sistema se calcula a partir de la densidad electrónica, que adquiere el papel central desempeñado por la función de onda en la teoría de Hartree-Fock. Esta teoría se originó en el teorema de Hohenberg-Kohn^[26] que demuestra la existencia de un único funcional (función de una función) que determina exactamente la energía y la densidad en el estado fundamental. Sin embargo, este teorema no proporciona la forma analítica del funcional.

Kohn y Sham^[27], propusieron que el funcional de energía, $E[\rho]$ para un sistema de N electrones y M núcleos sea expresado de la siguiente manera:

$$E[\rho] = T[\rho] + V[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (24)$$

$$T[\rho] = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \psi_i(r_1) \nabla_i^2 \psi_i(r_1) dr_1 \quad (25)$$

$$V[\rho] = -\sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{1A}} \rho(r_1) dr_1 + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (26)$$

donde $T[\rho]$ representa la energía cinética de los electrones, $V[\rho]$ corresponde a la energía potencial tanto de atracción electrón-núcleo repulsión electrón-electrón, y $E_{xc}[\rho]$ es la suma de las energías de intercambio y correlación (intercambiabilidad de la energía) que contempla todas las interacciones interelectrónicas no clásicas. Los mismos investigadores, también sugirieron que la densidad electrónica, $\rho(r)$, fuera expresada en términos de un conjunto de orbitales espaciales de un electrón, ψ_i , denominadas orbitales de Kohn-Sham, a través de la ec. (27).

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^N |\psi_i(r)|^2 \quad (27)$$

Los orbitales de Kohn-Sham, $\psi_i(r_1)$, se determinan mediante la resolución de las ecuaciones monoeléctricas,

$$\left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 dr_1 - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{1A}} \rho(r_1) dr_1 + \frac{1}{2} \int \frac{\rho(r_2)}{r_{12}} dr_2 + V_{xc}(r_1) \right] \psi_i(r_1) \equiv h_{ks} \psi_i(r_1) = \varepsilon_i \psi_i(r_1) \quad (28)$$

donde el operador h_{ks} , denominado operador de Kohn-Sham, es un operador monoeléctrico que integra, además de los términos definidos en ecs. (24) a (26), un término que describe la energía de intercambio-correlación:

$$V_{xc} = \frac{\delta E_{xc}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \quad (29)$$

donde $E_{xc}[\rho(r)]$ se denomina energía de intercambio-correlación para la cual es necesario adoptar descripciones aproximadas. La aproximación más simple de $E_{xc}[\rho(r)]$ es conocida como aproximación de densidad local (LDA, Local Density Aproximation) y utiliza como modelo un gas electrónico uniforme.

Las aproximaciones de tipo no local (NLDA, Non local Density Aproximation) son más rigurosas porque, en la descripción de $E_{xc}[\rho(r)]$, incluyen además de la dependencia en la densidad electrónica, $\rho(r)$, también la dependencia en su gradiente de densidad, $\nabla\rho(r)$.

Uno de los funcionales más habitualmente usados es el denominado B3LYP^[28], y es un funcional híbrido que combina el funcional de Becke de tres parámetros empíricos y el funcional no local de Lee, Yang y Parr^[29].

3.3. Métodos compuestos

Como ya se ha señalado, una limitación importante del método de Hartree-Fock resulta de la forma deficiente como trata el problema de la correlación electrónica, limitación que, al menos parcialmente corregida por el recurso a técnicas post-Hartree-Fock. Otras limitaciones resultan del hecho de que se utilizan conjuntos de funciones de base cuyo tamaño es necesariamente restringido. La descripción rigurosa de la energía de los sistemas moleculares implica el recurso de niveles elevados de descripción de la correlación electrónica. El progreso de los mismos involucra complejidad de procedimientos de cálculos tanto en el tiempo como en recursos computacionales.

Los métodos compuestos permiten estimar energías moleculares precisas, con un costo computacional reducido, recurriendo a combinaciones convenientes de diversos métodos computacionales. Estos métodos apuntan a reproducir los resultados de cálculos con inclusión extensiva de energía de correlación y conjuntos de funciones de base muy amplias, pero recurriendo sólo a cálculos que aún sólo son factibles para las moléculas de tamaño medio.

En este trabajo se utilizaron los métodos Gn (n=2,3 y 4) desarrollados por Pople y col.^[30-32] siendo los más actualizados G3 y G4. En G3 las energías del punto cero se calculan a

partir de la teoría de Hartree-Fock [HF / 6-31G (d)], las frecuencias escaladas con un factor de 0.8929 y las geometrías se optimizan utilizando la teoría de perturbación de segundo orden [MP2 (full) / 6-31G (d)]. En G4 las energías del punto cero se calculan a partir de la teoría B3LYP [B3LYP / 6-31G (2df,p)], las frecuencias escaladas con un factor de 0.9854 y las geometrías se optimizan al nivel Coupled-Cluster.

3.4. Conceptos importantes

3.4.1 Optimización de la geometría

El proceso de optimización de la geometría es iterativo, es decir, partiendo de una geometría inicial (próxima a la geometría de equilibrio) se llega a la geometría con energía mínima (geometría de equilibrio).

La energía total del sistema define una superficie de energía potencial que controla el movimiento de los núcleos. Para un sistema con N átomos, la energía total es una función de $3N - 6$ ($3N - 5$ para sistemas lineales) coordenadas internas. Las estructuras geométricas que corresponden a las estructuras con interés químico corresponden a puntos estacionarios de esa superficie de energía potencial que son los puntos para los cuales el gradiente de la energía total se anula, de acuerdo con la ec. (30), en que R_μ es una coordenada atómica.

$$\frac{\partial E_{Total}}{\partial R_\mu} = 0, \quad \mu = 1, 2, \dots, 3N - 6(3N - 5) \quad (30)$$

Los procedimientos de optimización de las geometrías apuntan a localizar los puntos críticos en la superficie de energía potencial. Después de la localización de los puntos estacionarios, éstos deben ser caracterizados como mínimos, máximos o puntos de silla, dependiendo de los valores propios de la matriz Hessiana, cuyos elementos son:

$$\frac{\partial^2 E_{Total}}{\partial R_\mu \partial R_\nu} \quad \mu, \nu = 1, 2, \dots, 3N - 6(3N - 5) \quad (31)$$

Si los valores propios de la matriz Hessiana son todos positivos o todos negativos, el punto estacionario es un mínimo de energía (energía de equilibrio) o un máximo local, respectivamente. El punto estacionario es un punto de silla de primer orden cuando sólo uno de los valores propios es negativo. Sólo los mínimos y los puntos de silla de primer orden tienen importancia en Química, por estar asociados a geometrías de equilibrio y de estados de transición, respectivamente.

3.4.2. Frecuencias vibracionales

La construcción y diagonalización de la matriz Hessiana permite, además de la caracterización de las geometrías de equilibrio como mínimos, obtener el conjunto de las frecuencias vibracionales, que son proporcionales a la raíz cuadrada de los valores propios de esa misma matriz.

Las frecuencias vibratorias armónicas obtenidas a partir de cálculos de Hartree-Fock o DFT son siempre superiores a las frecuencias vibratorias experimentales, lo que se debe esencialmente a los efectos anarmónicos y de correlación no considerados de forma adecuada, así como a la utilización de conjuntos de funciones de base muy restringida.

Sin embargo, el carácter sistemático de este error posibilita que las frecuencias vibracionales calculadas puedan corregirse mediante la utilización de factores de escala,^[33] permitiendo que sean utilizadas en la determinación de propiedades termodinámicas.

Las energías que se obtienen directamente de los procedimientos de cálculo se refieren a sistemas sin vibración (núcleos fijos), aislados o en estado gaseoso. Sin embargo, dado que se trata de sistemas cuánticos, incluso en el estado cuántico de menor energía, a $T = 0$ K, tales sistemas poseen energía vibracional residual, denominada energía vibracional de punto cero, E_{ZP} , que se da por la siguiente expresión:

$$E_{ZP} = \frac{1}{2}h \sum_i v_i \quad (32)$$

siendo h la constante de Planck y v_i las frecuencias vibracionales del sistema. Para temperaturas diferentes de 0 K es necesario tener en cuenta que los diversos estados vibracionales, rotacionales y traslacionales del sistema contribuyen a su energía total. La

variación de la energía interna cuando la temperatura varía entre $T = 0$ K y una temperatura T , es dada por la ec. (33), donde $E_{trans}(T)$ y $E_{rot}(T)$ corresponden a las energías translacionales y rotacional, respectivamente, y $\Delta_{o k}^T E_{vib}$ corresponde a la variación de la energía vibracional asociada a esta variación de temperatura.

$$\Delta_{o k}^T E = E_{trans}(T) + E_{rot}(T) + \Delta_{o k}^T E_{vib} \quad (33)$$

Admitiendo el comportamiento molecular más sencillo, los diferentes componentes de la energía "térmica" asumen las formas:

$$E_{trans}(T) = \frac{3}{2} RT \quad (34)$$

$$E_{rot}(T) = \frac{3}{2} RT \text{ (sistema no lineal)} \quad (35)$$

$$\Delta_{o k}^T E_{vib} = N_A h \sum_i \frac{\nu_i}{(e^{\frac{h\nu_i}{kT}} - 1)} \text{ (sistema no lineal)} \quad (36)$$

R es la constante de los gases ideales, N_A es la constante de Avogadro y k es la constante de Boltzmann.

3.4.3 Reacciones de atomización.

La reacción de atomización es aquella reacción donde las moléculas en fase gaseosa se disocian en sus componentes atómicos. [34]

La entalpía de formación en fase gaseosa teórica, a $T = 298.15$ K, de cualquier molécula orgánica, cuya fórmula molecular sea $C_m H_n O_p (g)$, puede ser calculada a partir de la reacción de atomización a $T = 0$ K y siguiendo el diagrama de ciclo termodinámico descrito en la Figura 3. [35]

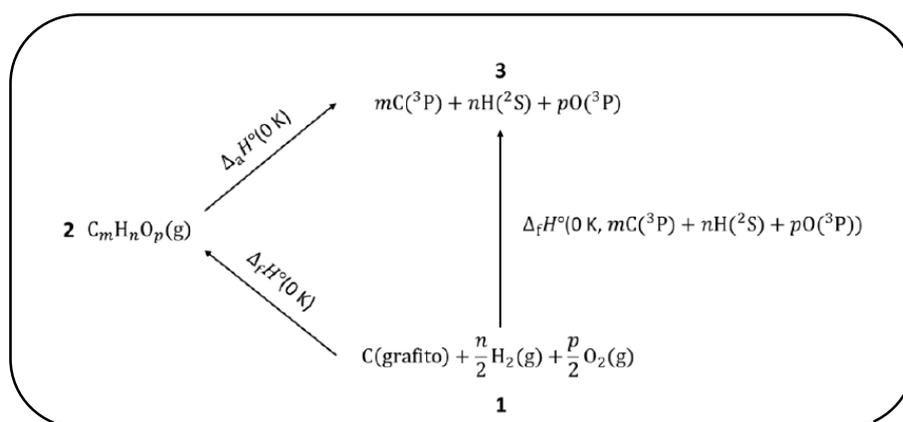


Figura 3. Esquema para calcular la entalpía de formación de una molécula orgánica con carbono, hidrógeno y oxígeno en su estructura a 0 K. [35]

El paso del estado 1 al 3 implica la descomposición de formas moleculares más simples, y en estado fundamental, en sus componentes atómicos. Es decir, el carbono grafito se transforma en el átomo de carbono en estado triplete $C(^3P)$, el hidrógeno molecular se transforma en átomos de hidrógeno en estado doblete $H(^2S)$, y el oxígeno molecular en átomos de oxígeno en estado triplete $O(^3P)$. En la Tabla 1 se describen valores experimentales de entalpías de formación, en fase gas, a 0K para los átomos antes descritos.

[36]

Tabla 1. Entalpías de formación experimentales a 0 K. [36]

Compuesto	$\frac{\Delta_f H_m^\circ(g)}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$
Carbono (C)	711.16 ± 0.46
Hidrógeno (H)	216.035 ± 0.006
Oxígeno (O)	246.79 ± 0.10

El paso del estado 2 al 3 corresponde a la reacción de atomización de la molécula $C_m H_n O_p$ en fase gaseosa. El valor energético asociado a esta reacción es la entalpía de atomización a 0 K, $\Delta_a H^\circ$, que es determinada a partir de los resultados obtenidos mediante cálculos como los Gn ($n = 3$ y 4),

$$\Delta_a H^\circ(0 \text{ K}, C_m H_n O_p (g)) = E(0 \text{ K}, Gn, mC(^3P) + nH(^2S) + pO(^3P)) - E(0 \text{ K}, Gn, C_m H_n O_p (g)) \quad (37)$$

donde $E(0\text{ K}, G_n)$ es la energía electrónica obtenida a los niveles G3 o G4 para cada átomo, así como de la molécula en cuestión.

Por último, la energía asociada a la reacción que se lleva a cabo del estado 1 al estado 2 corresponde a la entalpía de formación a 0 K de la molécula $C_mH_nO_p$ en fase gaseosa. Este paso está expresando en la ec. (38).

$$\Delta_f H^\circ(0\text{ K}, C_mH_nO_p(g)) = \Delta_f H^\circ(0\text{ K}, mC(^3P) + nH(^2S) + pO(^3P)) - \Delta_a H^\circ(0\text{ K}, C_mH_nO_p(g)) \quad (38)$$

El siguiente paso es determinar la entalpía de formación en fase gaseosa a 298.15 K. Para ello es necesario conocer la variación entálpica, $\Delta H_T^{cal}(C_mH_nO_p(g))$, de 0 K a 298 K de la molécula. Este valor se obtiene mediante la ec. (39),^[35]

$$\Delta H_T^{cal}(C_mH_nO_p(g)) = H(298\text{ K}, G_n, C_mH_nO_p(g)) - E(0\text{ K}, G_n, C_mH_nO_p(g)) \quad (39)$$

donde el término $E(0\text{ K}, G_n, C_mH_nO_p(g))$ corresponde a la energía electrónica de la molécula a 0 K, y el término $H(298\text{ K}, G_n, C_mH_nO_p(g))$ corresponde al valor de la entalpía a 298 K. Este valor de entalpía es determinado a partir de la mecánica estadística, la cual permite obtener una función que convierte los niveles de energía molecular en propiedades macroscópicas. Esta función se conoce como función de partición (Q) y esta expresada como se muestra en la ec. (40).^[37]

$$Q = q_{tras} q_{rot} q_{vib} \quad (40)$$

Conociendo Q se pueden determinar capacidades caloríficas a volumen y presión constante, así como variaciones entálpicas de 0K a T ,

$$C_v = NkT \frac{\partial^2}{\partial T^2} (T \ln Q) \quad (41)$$

$$C_p = C_v + R \quad (42)$$

$$H(T) - H(0) = \int_0^T C_p dT = \frac{RT^2}{Q} \frac{\partial Q}{\partial T} + RT \quad (43)$$

Particularmente, la ec. (43) es utilizada para calcular el valor de $H(298 \text{ K, Gn})$ y su expresión analítica corresponde a la que se muestra en la ec. (44). Cabe señalar que esta ecuación ya considera a la función de partición como se mostró en la ec. (40).

$$H(298) - H(0) = \frac{5}{2}RT + \frac{3}{2}RT + RT \sum_i \left(\frac{h\nu_i}{KT} \right) \frac{e^{-\frac{h\nu_i}{KT}}}{1 - e^{-\frac{h\nu_i}{KT}}} \quad (44)$$

Por otro lado, también es necesario conocer los valores experimentales de la variación entálpica de cada átomo presente en la molécula a 298 K (ΔH_T^{exp}). Estos valores se encuentran reportados en la literatura especializada y se presentan en la Tabla 2.^[38, 39]

Tabla 2. Valores de la variación entálpica de cada átomo a 298 K.^[38, 39]

Compuesto	$\frac{\Delta H_T^{exp}(298 \text{ K})}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$
C(s)	1.050
H ₂ (g)	8.468
O ₂ (g)	8.680

Finalmente, aplicando la ec. (45) se obtiene la entalpía de formación en fase gaseosa de la molécula en estudio a 298.15 K.

$$\begin{aligned} \Delta_f H^\circ(C_m H_n O_p(g), 298 \text{ K}) \\ = \Delta_f H^\circ(C_m H_n O_p(g), 0 \text{ K}) + \Delta H_T^{cal}(C_m H_n O_p(g)) - m \Delta H_T^{exp}[C(s)] \\ - \frac{n}{2} \Delta H_T^{exp}[H_2(g)] - \frac{p}{2} \Delta H_T^{exp}[O_2(g)] \end{aligned} \quad (45)$$

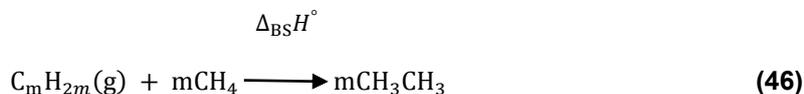
3.4.4 Reacciones isodésmicas.

El término "isodésmica" fue nombrado por primera vez por los especialistas en química cuántica Hehre, Ditchfield, Radom y Pople en su publicación de 1970.^[40] Una reacción isodésmica es una reacción química (real o hipotética) en el que el número y tipo de enlace

debe permanecer igual en cada lado de la reacción química. Es decir, los enlaces químicos rotos en los reactivos son los mismos que los enlaces formados en los productos.^[41]

Un conjunto estándar de reacciones isodésmicas es el formado por reacciones de separación de enlace (BSI por sus siglas en inglés), donde todos los enlaces formales entre átomos diferentes al hidrógeno son separados en moléculas más simples que contengan el mismo tipo de enlace.

Un ejemplo de reacción de separación de enlaces para hidrocarburos cíclicos saturados se muestra en la ec. (46).



Aplicando la Ley de Hess a la ec. (46) y haciendo uso de las entalpías a 298 K, $H_n(298 K)$, obtenidas con las teorías G3 o G4, se puede calcular la variación entálpica de la reacción isodésmica de separación de enlaces ($\Delta_{BS}H^\circ$),

$$\Delta_{BS}H^\circ(298 K) = mH_n(298 K, CH_3CH_3(g)) - mH_n(298 K, CH_4(g)) - H_n(298 K, C_mH_{2m}(g)) \quad (47)$$

Finalmente, considerando este valor y los valores experimentales conocidos $\Delta_f H_m^0(g)$ del metano (CH_4) y del etano (CH_3CH_3), se puede calcular la entalpía de formación $\Delta_f H_m^0(g)$ del hidrocarburo cíclico C_mH_{2m} .^[38]

$$\begin{aligned} \Delta_f H^\circ(C_mH_{2m}(g), 298 K) \\ = m\Delta_f H^\circ(CH_3CH_3(g), 298 K) - m\Delta_f H^\circ(CH_4(g), 298 K) - \Delta_{BS}H^\circ(298 K) \end{aligned} \quad (48)$$

La metodología consiste en optimizar computacionalmente las estructuras tanto de las especies reactantes como de los productos de las reacciones isodésmicas en estudio y a partir de las frecuencias vibracionales se obtiene sus correspondientes entalpías teóricas de formación en fase gas, H_{298K}^0 . Luego se procede a calcular la entalpía de reacción, $\Delta_r H_{298K}^0$, este valor es calculado mediante la diferencia entre las entalpías de formación teóricas de

total de las especies reactantes y los productos. Usando este y los valores experimentales de $\Delta_f H_m^\circ(g)$ conocidos, se puede determinar la entalpía de formación de las especies en cuestión.

3.4.5 Entalpía de disociación de enlace O-H (BDE).

La entalpía de disociación de enlace O-H (BDE) se puede definir como la energía que se necesita para disociar un enlace homolítico (ec. 49).^[42] El BDE de los antioxidantes fenólicos (ArOH) donde Ar es un fragmento aromático se puede determinar a partir de $\Delta_f H_m^\circ(g)$ de los componentes de la reacción correspondientes,



$$\text{BDE}(\text{ArOH}) = \Delta_r H_m^\circ(g) = \Delta_f H_m^\circ(\text{ArO}^\bullet) + \Delta_f H_m^\circ(\text{H}^\bullet) - \Delta_f H_m^\circ(\text{ArOH}) \quad (50)$$

La $\Delta_f H_m^\circ(g)$ del átomo de H es conocida (= 217.998 ± 0.006 kJ·mol⁻¹).^[43]

3.5. Clusters y programas usados

La parte de cálculos computacionales se desarrolló usando diferentes teorías de la química computacional, incluyendo paquetes de programas como Spartan 14 (implementados en computadoras convencionales), Gaussian 09 (implementados en los clústeres LADON e HIDRA del Instituto de Química Física Rocasolano – CSIC y de TRUENO del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Madrid. España.

Es importante mencionar que el clúster LADON tiene 48 nodos de 64 bits (dual, quad, de máquinas de 6 y 8 núcleos) con 400Gb de RAM y 540 núcleos, interconectados con ethernet Gigabit, Myrinet 2000 y Infiniband. El clúster TRUENO, es un clúster híbrido de arquitecturas x86_64 e ia64 situado en el Campus del CSIC de Madrid. Compuesto por los CPD's de Pinar 19 (SGAI), Serrano 142 (SGAI) y Serrano 121 (Óptica), con un total de 190 nodos, 1400 cores y una potencia de cálculo, aproximada, de 20 TFlops.

CAPÍTULO IV:

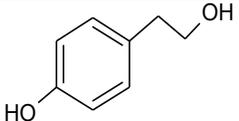
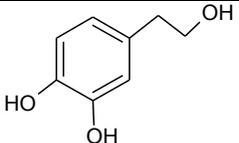
PARTE EXPERIMENTAL

La parte experimental se divide en dos secciones: compuestos estudiados y técnicas experimentales utilizadas (calorimetría diferencial de barrido DSC, calorimetría de combustión y microcalorimetría Calvet).

4.1 Compuestos estudiados

En la Tabla 3 se indican algunas propiedades de los dos compuestos fenólicos estudiados. Para el desarrollo de la parte experimental, estos fueron previamente secados al vacío a una temperatura de 40°C y se utilizaron sin purificación alguna.

Tabla 3. Compuestos estudiados y sus características.

Compuesto	Estructura	Compañía	CAS	Pureza ^a /%
Tirosol (1)		Alfa Aesar	501-94-0	99.998 ± 0.001 ^b
Hidroxitirosol (1OH)		TCI-Europe-NV	10597-60-1	97.312 ± 0.067 ^c

^a Determinado en este trabajo (Vea sec. 4.2.1.1.1)

^b Las incertidumbres corresponden a la desviación estándar estimada de la media de seis experimentos.

^c Las incertidumbres corresponden a la desviación estándar estimada de la media de cuatro experimentos.

4.2 Técnicas experimentales utilizadas. Principios

Básicamente se utilizaron, calorimetría diferencial de barrido (DSC) y calorimetría de combustión en el Instituto de Química Física Rocasolano - CSIC, Madrid. España. La Microcalorimetría Calvet se hizo en el Centro de Investigación en Química del Departamento de Química y Bioquímica de la Facultad de Ciencia de la Universidad de Porto, Portugal.

A continuación describimos estas técnicas.

4.2.1 Calorimetría diferencial de barrido (DSC).

La calorimetría diferencial de barrido (DSC por su acrónimo en inglés) es una técnica en la cual se mide la diferencia de energía (en forma de calor) requerida para mantener una muestra del material bajo estudio, y otra de referencia (inerte) a la misma temperatura.^[44]

DSC está sustentada en la transformación física o química de la muestra de estudio con absorción o desprendimiento de calor. Este proceso se evalúa midiendo el flujo calórico diferencial requerido para mantener tanto la muestra como la referencia a la misma temperatura, la cual está normalmente programada para ser barrida en un rango determinado y a velocidad determinada.

Los DSCs se pueden clasificar en dos tipos: el de flujo de calor y el de compensación de potencia. En este trabajo utilizamos el del 2do tipo.

El DSC de compensación de potencia presenta dos porta celdas una para la muestra y otra para la referencia con dispositivos independientes de calentamiento por resistencia eléctrica (ver Figura 4) que permiten aplicar “el principio de balance nulo” de temperatura. El sistema de compensación está dividido en dos bucles distintos. Uno de ellos controla la temperatura media, de forma que la temperatura de la muestra y la referencia aumenta a una velocidad predeterminada. El segundo bucle tiene como función asegurar que si se produce una diferencia de temperatura entre la muestra y la referencia (debido a una reacción exotérmica o endotérmica en la muestra), se modifique la potencia de entrada a fin de anular esta diferencia (“principio de balance nulo” de temperatura). De este modo, la temperatura de los porta celdas se mantiene igual mediante un ajuste continuo y automático de la potencia calefactora.^[45]

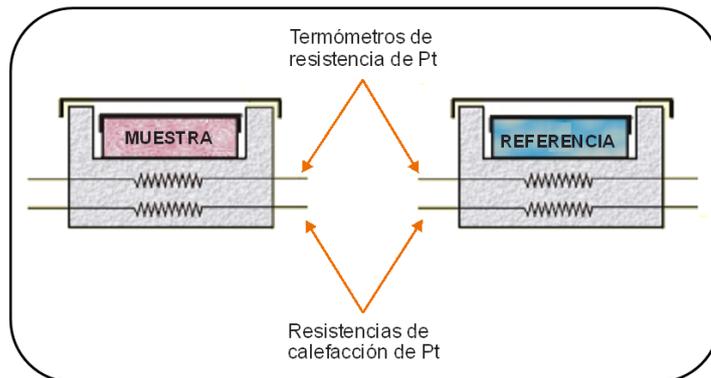


Figura 4. Porta celdas del DSC por compensación de potencia. [46]

Los DSC pueden abarcar rangos de medida de temperatura entre -180 y 725 °C y exactitud ± 0.1 °C. Habitualmente cuentan con sistemas de cómputo y software que permiten registros en tiempo real de flujos de energía en forma de calor (dH/dt) y en función de la temperatura o del tiempo. Estos registros reciben el nombre de termogramas. El análisis de procesos que tienen lugar en el rango de temperatura estudiado, permiten cuantificar entalpías de transiciones de fases (p. ejem. fusión), capacidades caloríficas o también determinar parámetros como pureza, emisividad térmica, datos cinéticos, etc.

Calorímetro DSC utilizado en este trabajo: Se usó un DSC Perkin Elmer Pyris 1 (ver Figura 5).

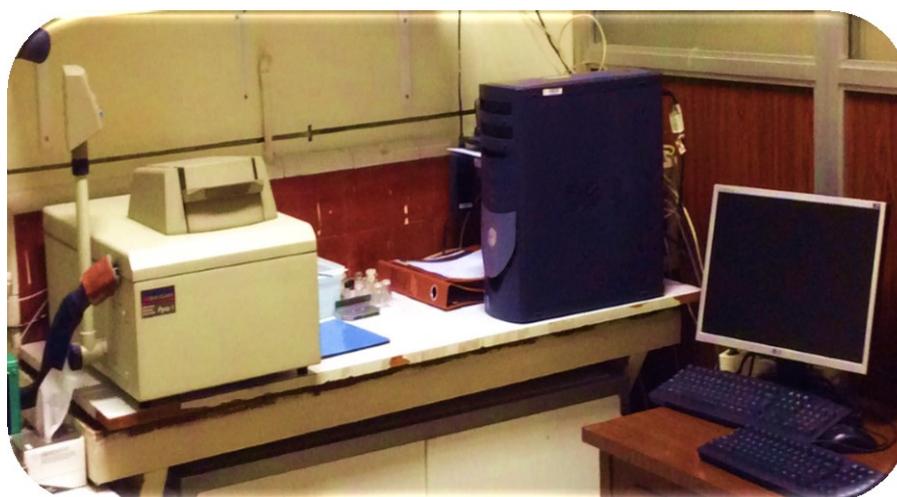


Figura 5. DSC Pyris 1 Perkin Elmer. Foto tomada por Julio Barrios (2015).

4.2.1.1 Determinación de la pureza por DSC.

La determinación de la pureza por esta técnica se determina aplicando la ecuación de van't Hoff^[47] (ec. 51)

$$T = T_o - \left[\frac{x_2 R T_o^2}{\Delta_{fus} H} \right] \frac{1}{F} \quad (51)$$

Donde T_o es la temperatura de fusión del compuesto puro (en K), T es la temperatura de fusión de la muestra (K), R es la constante de los gases ($J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$), $\Delta_{fus} H$ es la entalpía de fusión del compuesto puro ($J \cdot mol^{-1}$), x_2 es la fracción molar de las impurezas y F es la fracción de área de la muestra fundida a una temperatura determinada.

A partir de la ec. (51) se obtiene la expresión para x_2 .

$$x_2 = - \frac{m \cdot \Delta_{fus} H}{R T_o^2 F} \quad (52)$$

El sistema calorimétrico de compensación de potencia antes descrito, y el método de determinación de la fracción molar sólo pueden ser empleados en muestras cuya cantidad de impureza sea suficientemente pequeña, es decir, que no sobrepasen el 3% molar. Además, la mezcla del compuesto puro y la impureza debe formar un sistema eutéctico simple y una solución ideal. De no ser así, los picos de fusión obtenidos serán demasiado amplios, evitando que los resultados finales sean confiables y reproducibles.

4.2.1.1.1 Procedimientos de medida.

Un requisito importante que deben cumplir los compuestos para la determinación de su energía de combustión es que presente una pureza elevada. La pureza se determinó por DSC utilizando el método de fusión fraccionada, en el cual el pico de fusión es dividido en pequeñas áreas para así poder calcular la fracción molar de la impureza como se explicó anteriormente. Se pesaron de 2 a 5 mg del tirosol e hidroxitirosol utilizando una microbalanza Mettler AT21 con una precisión de 1 μ g y se sellaron herméticamente en celdas de aluminio.

La celda que contiene el compuesto es colocada en el porta celdas de muestra, mientras que en el porta celdas de referencia se coloca una celda vacía. Durante el experimento se hace pasar una corriente constante de nitrógeno puro, generando una atmósfera inerte en el

proceso de fusión para evitar reacciones adversas mientras ocurre el proceso de calentamiento, principalmente una reacción de oxidación. Para el tirosol se hizo un calentamiento hasta 110 °C y para el hidroxitirosol hasta 100 °C. La velocidad de calentamiento para ambos compuestos fue de 0.17 °C·s⁻¹.

4.2.1.2 Determinación de la capacidad calorífica. Procedimientos de medida

La capacidad calorífica de un sistema cerrado en un proceso infinitesimal se define como:

$$C = \frac{\delta Q}{dT} \quad (53)$$

Donde δQ es el calor infinitesimal transferido al sistema y dT la variación de la temperatura del mismo. Dependiendo de la naturaleza del proceso, podemos distinguir C_p y C_v como capacidades caloríficas, respectivamente a presión y volumen constantes.

4.2.1.2.1 Procedimientos de medida

En los DSC se determinan C_p s en función de la temperatura T , aplicando el método denominado "scanning method" que incluye la comparación de $C_p(T)$ de la muestra en estudio con las conocidas $C_p(T)$ de un compuesto estándar de referencia, ambos registrados bajo las mismas condiciones experimentales.^[48, 49]

Línea Base: Esta línea se obtiene realizando el calentamiento en el intervalo de temperatura de interés, colocando dos celdas vacías en la porta celdas de muestra y referencia respectivamente. La línea base representa la variación diferencial de energía que es enviada a cada porta celdas.

Línea de Referencia: El intervalo de calentamiento es el mismo que para la línea base. Se coloca la celda de referencia vacía y en la celda de muestra se coloca un material estándar, en nuestro caso zafiro sintético (óxido de α -aluminio) cuyo valor de capacidad calorífica es perfectamente conocido.

Línea de Muestra: Se utilizan las mismas condiciones empleadas en las dos líneas anteriores. En la celda de muestra se coloca una cantidad conocida del compuesto (entre 5 y 7 mg de tirosol e hidroxitirosol), manteniendo la celda de referencia vacía.

La velocidad de flujo de calor hacia la muestra se muestra en la siguiente expresión (ec. 54):

$$\frac{dH}{dt} = mC_p \frac{dT}{dt} \quad (54)$$

Donde dH/dt es la velocidad de flujo de energía en forma de calor por unidad de tiempo ($\text{cal} \cdot \text{s}^{-1}$), m es la masa de la muestra (g), C_p es la capacidad calorífica a presión constante ($\text{cal} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$) y dT/dt es la velocidad programada de calentamiento denominado también velocidad de barrido ($\text{K} \cdot \text{s}^{-1}$), en nuestro caso la misma velocidad usada para determinar la pureza, $0.17 \text{ } ^\circ\text{C} \cdot \text{s}^{-1}$.

La Figura 6 ilustra el método comparativo y referencial para la determinación de la capacidad calorífica en función del tiempo.

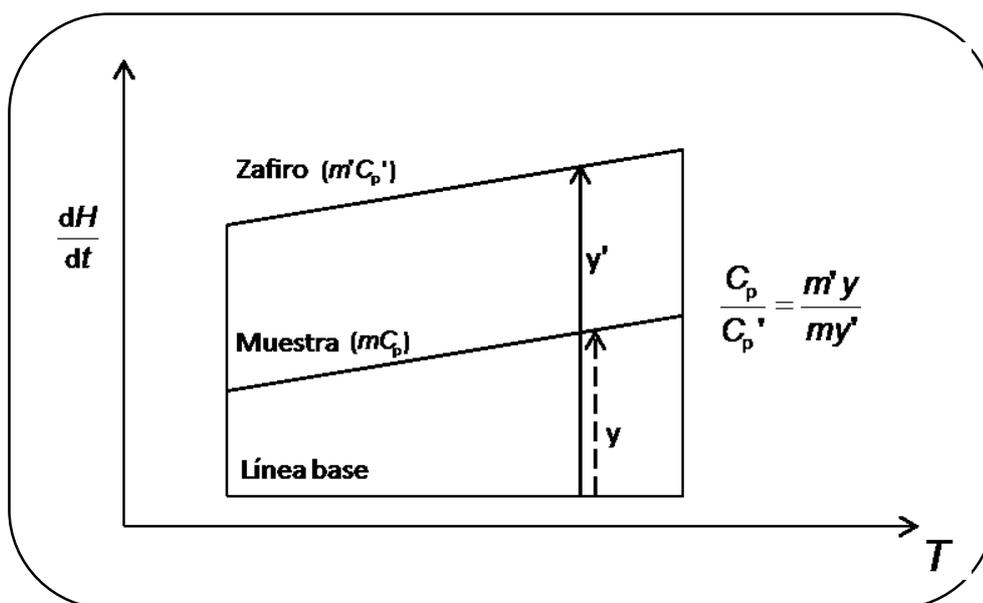


Figura 6. Termograma típico que contiene las señales correspondientes a la línea base, de referencia (zafiro) y la muestra.^[45]

4.2.2 Calorimetría de combustión.

La calorimetría de combustión es la técnica que permite determinar la energía involucrada en una reacción de combustión. Las energías de combustión obtenidas experimentalmente tienen diversas aplicaciones, una de gran importancia es su uso en el cálculo de la entalpía estándar de formación particularmente de compuestos orgánicos.

4.2.2.1 Entalpías estándar de reacción y de formación

La entalpía H de un sistema, es una función de estado definida como,

$$H \equiv U + pV \quad (55)$$

donde U es la energía interna, p presión y V volumen del sistema. Para cualquier reacción química, como la expresada en la reacción (56), se define a la entalpía estándar de reacción, $\Delta_r H^\circ$, como la variación de entalpía total a la presión de 1 atm y temperatura T tanto de reactivos como de productos expresados individualmente (ec. 57). Esta ecuación se puede generalizar (ec. 58).



$$\Delta_r H^\circ \equiv cH^\circ(C) + dH^\circ(D) - aH^\circ(A) - bH^\circ(B) \quad (57)$$

$$\Delta_r H^\circ \equiv \sum_i \nu_i H_i^\circ \quad (58)$$

Donde H_i° es la entalpía molar de la i -ésima sustancia involucrada en la reacción con su coeficiente estequiométrico ν_i (positivo para los productos y negativo para los reactivos).

La entalpía estándar de formación de una sustancia pura a una temperatura T (usualmente 298.15K ó 25 °C), $\Delta_f H_m^\circ$, es la variación de la entalpía de reacción para el proceso en el que es formado un mol de esa sustancia en su estado estándar ($p= 10^5$ Pa) a partir de los elementos de referencia que lo constituyen, los cuales se consideran en sus formas más estables. Se define como nulo a la entalpía molar de formación de cualquier elemento de referencia ($\Delta_f H_m^\circ = 0$).

La entalpía de reacción (ec. 58), se puede expresar en términos de entalpías estándar de formación $\Delta_f H_m^\circ$ de cada uno de los compuestos involucrados en dicha reacción (ec. 59),

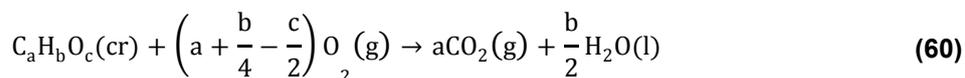
$$\Delta_r H^\circ \equiv \sum_i \nu_i \Delta_f H_i^\circ \quad (59)$$

4.2.2.2 Determinación de la energía de combustión, entalpía de combustión y entalpía de formación.

Para realizar la medición de la entalpía de formación es indispensable recurrir a métodos indirectos. Como la entalpía de formación es una función de estado, no depende del camino que se tome para llegar a ella, y es posible emplear diversas reacciones químicas que involucren en su proceso a la sustancia que se desea caracterizar. Una de las reacciones más empleadas para el cálculo de la entalpía de formación estándar es la reacción de combustión.

La combustión completa es un proceso destructivo que oxida completamente a un compuesto en presencia de un oxidante en exceso, principalmente oxígeno. Los productos de dicho proceso aplicado a compuestos orgánicos que en su estructura contengan C, H y O son dióxido de carbono (CO₂) gaseoso y agua (H₂O) líquida.

Las reacción de combustión completa correspondiente es^[50]



La energía asociada a los procesos descritos en la ec. (60) se conoce como energía de combustión y se define como la energía necesaria para oxidar completamente una unidad de masa del compuesto con la cantidad estequiométrica de oxígeno en condiciones estándar y a 298.15 K ó 25 °C, para reactivos y productos.

Los calorímetros de combustión constan principalmente de tres partes: el sitio donde se lleva a cabo la reacción de combustión (bomba calorimétrica), la parte donde es transferida la energía en forma de calor asociada al proceso de combustión (fluido térmico) y los alrededores (chaqueta). Los calorímetros adiabáticos se caracterizan por mantener la temperatura del sistema constante, ya que la temperatura de los alrededores es aproximadamente igual a la temperatura del sistema. En el calorímetro de conducción de calor, éste es intercambiado completamente por conducción entre el sistema y los alrededores. Otro tipo de calorímetros son los denominados *isoperibólicos*, “*iso*” que significa

igual y “*períbolo*” que es equivalente a periferia. En este equipo, los alrededores están a una temperatura constante conocida, generalmente superior a la temperatura del sistema, este hecho facilita cuantificar la transferencia de energía en forma de calor de los alrededores hacia el sistema (flujo térmico) y de esta manera se pueda conocer el incremento de temperatura ocasionada únicamente por la reacción de combustión.

La diferencia entre las temperaturas del sistema (T_S) y alrededores (T_A) es conocida, del tal manera que la transferencia de energía en forma de calor depende de esta condición. Debido a que T_A permanece constante, el flujo de calor dependerá de la temperatura T_S del sistema, el que al finalizar el proceso de combustión, se aproxima a T_A (Figura 7).

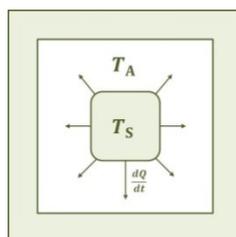


Figura 7. Esquema general de un calorímetro isoperibólico.^[51]

4.2.2.3 Calorímetro de combustión usado en este trabajo:

En este trabajo se utilizó un calorímetro isoperibólico de combustión con micro-bomba estática de 0.022 dm^3 de volumen (ver Figura 8), el cual fue diseñado, calibrado y probado en el Laboratorio de Termoquímica (Instituto de Química Física “Rocasolano”, CSIC) del Dr. Dávalos.^[52]

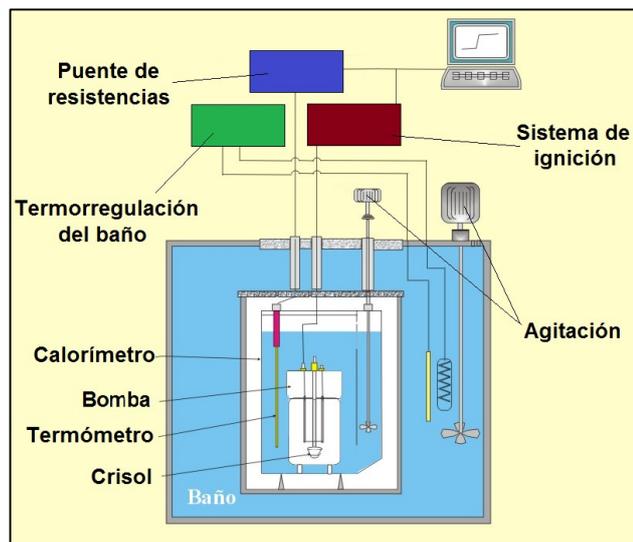


Figura 8. Diagrama del calorímetro isoperibólico con micro-bomba estática (Lab. Termoquímica del IQFR- Madrid).^[53]

4.2.2.4 Procedimientos de medida:

1/ Previo a los experimentos de combustión del tirosol e hidroxitirosol, se realizó un calibrado del equipo, caracterizado por el parámetro denominado equivalente energético ε . El valor obtenido fue de $2105.3 \pm 0.3 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}$ a partir de 10 experimentos de combustión con ácido benzoico (muestra de referencia estándar NIST 39j), cuya energía másica de combustión certificada es de $-26434 \pm 3 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$. La incertidumbre de ε viene a ser la desviación estándar de la media.

2/ La microbomba de combustión incluye un dispositivo de ignición formado por un condensador de $4700 \mu\text{F}$ y unido a dos electrodos de Pt. Estos electrodos están unidos por un hilo también de Pt (0.01 mm de diámetro) que sujeta una mecha de algodón que iniciará la ignición cuando se "cortocircuita" el dispositivo inicialmente cargado hasta los 13.5 V .

3/ La mecha de algodón es de aprox. 5 cm de longitud. Su fórmula empírica ($\text{CH}_{1.740}\text{O}_{0.871}$) y su energía de combustión de $-17410 \pm 37 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$, fueron determinados en el lab. de Termoquímica IQFR.

4/ Las muestras de ácido benzoico (aprox. 70 mg) se prensaron en forma de pastillas y se pesaron, al igual que las mechas de algodón, en una microbalanza Mettler UMX2 con una precisión de $0.1 \mu\text{g}$.

5/ El material de partida debe de estar limpio y seco, en todo momento el material que va dentro de la bomba se maneja con pinzas.

6/ El crisol (de platino) que alberga la muestra debe de ser previamente expuesto a una flama durante 5 minutos aproximadamente, con la finalidad de eliminar cualquier residuo orgánico de experimentos anteriores.

7/ Una vez pesados los materiales sujetos a la combustión, se realiza el montaje de la microbomba previamente introduciendo en su base 0.05 cm^3 de agua destilada utilizando una micropipeta. La mecha tiene que estar en contacto con la muestra a quemar.

8/ Se cierra la microbomba y a través de una válvula de inyección se introduce oxígeno puro hasta alcanzar una presión de 3.04 MPa.

9/ Se introduce la microbomba montada en el calorímetro propiamente dicho que alberga 2Kg de agua a $21 \text{ }^\circ\text{C}$ y se pesa el conjunto en una balanza con precisión de $\pm 0.1\text{g}$

10/ El calorímetro se introduce finalmente en el sistema de "chaqueta" el cual se mantiene a una temperatura de $25.0 \pm 0.1 \text{ }^\circ\text{C}$ con la ayuda de un termostato.

11/ El sistema completo se cierra una vez conectados, en el calorímetro, los dispositivos de agitación, ignición y medición de temperatura.

12/ La temperatura del calorímetro se monitoreada mediante un termómetro de resistencia de platino 100 X conectado a un sistema de resistencia de puente de Wheatstone calibrado (Model F300, Automatic System Laboratories) y controlado por un programa incorporado en un PC convencional. Las temperaturas se registran en función del tiempo (termograma de combustión) con una precisión de $\pm 0.0001 \text{ }^\circ\text{C}$.

13/ Antes de registrar el termograma de combustión se deja durante 30 minutos a que el sistema alcance un estado de equilibrio.

14/ El experimento es monitoreado durante 180 lecturas de temperatura tomadas cada 10 segundos. Las primeras 60 lecturas se conocen como periodo inicial. En la lectura 61 se hace el "cortocircuito" de la ignición y empieza el proceso de combustión. Las siguientes 120 lecturas incluyen al periodo principal o de reacción y al periodo o equilibrio final. El

termograma registrado permite determinar el incremento de temperatura ΔT del proceso de combustión, el cual requiere correcciones de no-adiabatismo (ver sec. 4.2.2.5).

15/ Al finalizar el experimento el sistema es desmontado; el contenido gaseoso se libera lentamente en una campana de extracción. Además, se verifica la ausencia de CO introduciendo en la válvula de salida de la microbomba tubos Dragër (los niveles de sensibilidad de aprox. $1 \cdot 10^{-6}$ fracción de masa de CO). El contenido líquido es recuperado en un matraz de aforación de 100 mL junto con la solución del lavado interno de la bomba.

16/ En todos los casos, los residuos forman soluciones de ácido nítrico. La acidez total se determina mediante volumetría con NaOH estandarizado ($0.1 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$). La estandarización de la solución de NaOH se realiza con una solución de biftalato de potasio.

17/ Todos los experimentos de combustión realizados con el tirosol e hidroxitirosol (aprox. 50 mg de masa) se ajustaron en lo posible al mismo procedimiento, antes descrito y utilizado para determinar el equivalente energético.

18/ Dado que para garantizar una reacción de combustión completa es necesario emplear materiales auxiliares, en los experimentos realizados con las especies estudiadas se utilizó vaselina como material auxiliar. La energía másica de combustión de la vaselina utilizada fue de $-46086 \pm 5 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$.^[54]

19/ Tener en cuenta que las correcciones de masa aparente a masa, la conversión de la energía del proceso real de la bomba a la del proceso isotérmico, la formación de ácido nítrico y la corrección de los estados estándar se realizaron de acuerdo con Hubbard.^[55] Para estas correcciones (incluidas las denominadas correcciones de Washburn) se usaron, para el tirosol e hidroxitirosol, respectivamente, los valores de densidad $\rho = 1.17$ y $1.20 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$; capacidades caloríficas específicas $c_p = 1.32$ y $1.47 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ y para ambos compuestos el valor $(\partial V / \partial T)_p = 3.85 \times 10^{-7} \text{ dm}^3 \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$.^[56]

Finalmente, los datos convenientemente procesados permiten determinar valores energéticos como energía interna y entalpía de combustión del tirosol e hidroxitirosol.

4.2.2.5 Cálculo del incremento de temperatura corregido.

Un registro típico de un experimento de combustión es el mostrado en la Figura 9.

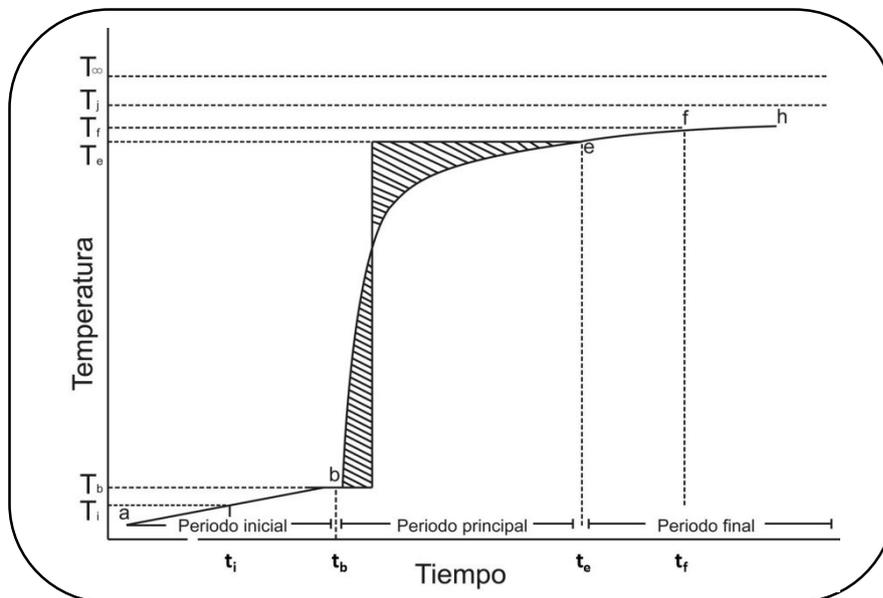


Figura 9. Termograma característico obtenido a partir de un experimento de combustión.^[55]

Donde T_i y t_i corresponden a la temperatura y tiempo inicial de experimento, T_f y t_f son la temperatura y tiempo final del experimento, T_b y t_b indican la temperatura y tiempo inicial de la reacción de combustión, T_e y t_e denotan la temperatura y tiempo final de la reacción de combustión; T_j es la temperatura de la chaqueta calorimétrica, T_∞ es la temperatura de convergencia; y las distancias $a - b$, $b - e$ y $e - h$ corresponden al periodo inicial, periodo principal o de reacción y periodo final respectivamente.

El periodo inicial y final se caracteriza por presentar incrementos en la temperatura producidos por el mecanismo de agitación y el flujo térmico desde la “chaqueta” hasta el calorímetro y es básicamente gobernada por la ec. de Newton de transferencia de calor.^[55]

En el periodo principal, el incremento significativo de la temperatura está relacionado con la reacción de combustión del compuesto llevada a cabo dentro de la bomba calorimétrica. Sin embargo, los factores antes mencionados aportan energía en forma de calor y es necesario realizar una corrección para conocer el incremento de temperatura debido únicamente a la reacción de combustión. El método empleado para realizar esta corrección se conoce como Método de Regnault-Pfaundler.^[57, 58]

La ecuación empleada para calcular el incremento de temperatura corregido, ΔT_c , es

$$\Delta T_c = T_e - T_b - \Delta T_{\text{corr}} \quad (61)$$

donde T_e y T_b son las temperaturas final e inicial del periodo principal en el termograma respectivamente, y ΔT_{corr} es la suma de contribuciones al cambio de temperatura debido a los factores ajenos a la reacción de combustión (flujo térmico y agitación mecánica).

4.2.2.6 Cálculo de la energía de combustión en estado estándar

La “presión estándar” es un valor elegido de presión denotado por p^\ominus ó p° . En 1982 la IUPAC recomendó el valor de 10^5 Pa, pero anteriormente el valor usado era $101\,325$ Pa (1 atm).^[59]

Generalmente, todas las propiedades termodinámicas que se reportan en la literatura especializada están referidas a la condición estándar y a una temperatura de interés (usualmente 25 °C). En el caso particular del proceso de combustión, la energía asociada a este proceso difiere significativamente de la energía interna de la reacción de combustión en condiciones estándar. Esto se debe a que la reacción se lleva a cabo en condiciones no isotérmicas y alta presión. Este hecho fue enfatizado por Washburn en el año de 1933 en su artículo titulado “Standard States for Bomb Calorimetry”. Washburn determinó una serie de correcciones aplicadas a la combustión de compuestos orgánicos del tipo $C_aH_bO_c$. Éstas son conocidas como “Correcciones de Washburn” o “Reducción de Washburn”,^[60] y constan de una serie etapas:

a. Definición precisa de los estados inicial y final en el proceso de combustión. En esta etapa se incluyen las propiedades más bien físicas del compuesto y materiales auxiliares involucrados en la reacción, así como datos acerca de la bomba calorimétrica (volumen interno, presión inicial y cantidad de agua adicionada). Para establecer el estado final se incluyen datos estequiométricos de la reacción de combustión y de reacciones secundarias que tienen lugar. Se debe tomar en cuenta la coexistencia de dos fases dentro de la bomba: i/ fase gaseosa compuesta por oxígeno, dióxido de carbono y vapor de agua, y ii/ fase líquida

que consiste en la disolución acuosa de ácido nítrico y/o sulfúrico, si el material si el compuesto contiene los átomos de N y/o S, respectivamente.

b. Registro de factores energéticos y datos calorimétricos. Esta etapa involucra las capacidades caloríficas y la variación de la energía, en función de la presión, del compuesto y de los materiales participantes en el proceso de combustión. De igual manera, se introducen las energías de combustión de todos los componentes auxiliares, el equivalente calorimétrico (obtenido en la calibración), así como la temperatura inicial y final del experimento.

c. Cálculo de todas las contribuciones energéticas para la determinación de la energía de combustión en condiciones estándar. En esta etapa se calcula la variación energética asociada a todos los procesos que se lleva a cabo dentro de la bomba calorimétrica, tales como disoluciones, combustión de materiales auxiliares y de rutas trazadas para llegar al proceso idealizado.

Como la entalpía y la energía de combustión son funciones de estado, éstas dependen sólo del estado inicial y final del proceso de combustión. Por esto, se pueden realizar rutas teóricas para calcular el valor energético en su estado estándar. La Figura 10 muestra un esquema de las rutas planteadas para este cálculo. En éste se puede observar que para determinar la energía de combustión se debe aplicar la ecuación.

$$\Delta_c U^\circ = \Delta U_{IBP} + \Delta U_{\Sigma_i} + \Delta U_{\Sigma_f} \quad (62)$$

Donde ΔU_{IBP} es la energía del proceso isotérmico en la bomba, ΔU_{Σ_i} y ΔU_{Σ_f} son las variaciones energéticas debidas a las correcciones al estado estándar (correcciones de Washburn), en el estado inicial y final del experimento.

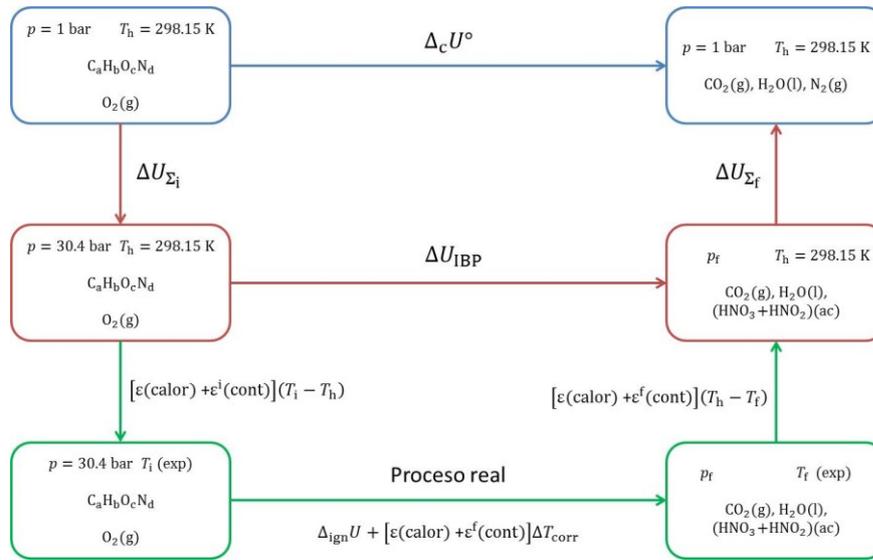


Figura 10. Esquema general de rutas trazadas para obtener $\Delta_c U^\circ$.^[51]

Suponiendo que la reacción de combustión se lleva a cabo en el interior de un recipiente completamente aislado, es decir bajo condiciones adiabáticas; la energía interna asociada al estado final a T_f debería ser igual a la energía interna asociada al estado inicial a T_i y por lo tanto la diferencia entre estas sería igual a cero. Realmente, el proceso de combustión no se lleva a cabo en estas condiciones, por tal motivo es necesario realizar correcciones adecuadas. La finalidad de un experimento de combustión es determinar la energía de combustión por mol de compuesto, en condiciones estándar y a la temperatura de referencia (25 °C o 298.15 K), es decir, de un proceso idealizado. Esto se logra aplicando una serie de correcciones a los datos obtenidos durante el experimento real. Para calcular la energía del proceso total a temperatura constante, a partir del proceso de combustión real se puede seguir la ruta trazada de color verde en la Figura 10 y reordenando términos, se obtiene la ec. (63).^[54]

$$\Delta U_{IBP} = \varepsilon(\text{calor})(-\Delta T_c) + \varepsilon^i(\text{cont})(T_i - T_h) + \varepsilon^f(\text{cont})(T_h - T_f + \Delta T_{\text{corr}}) + \Delta U_{\text{ign}} \quad (63)$$

donde $\varepsilon(\text{calor})$ es el equivalente calorimétrico obtenido en la calibración del equipo; ΔT_c es el cambio de temperatura corregido; $\varepsilon^i(\text{cont})$ y $\varepsilon^f(\text{cont})$ son los contenidos energéticos de los estados inicial y final de la bomba respectivamente; T_h es la temperatura de referencia a la

cual se reporta el valor de energía de combustión (298.15 K) ; y ΔU_{ign} es la energía de ignición aplicada para iniciar el experimento de combustión.

Una vez obtenida la energía de combustión molar estándar, el siguiente paso en la determinación es obtener la entalpía de combustión molar estándar y para ello se utiliza la ec. (64).

$$\Delta_c H^\circ = \Delta_c U^\circ + \Delta n RT \quad (64)$$

Donde R corresponde a la constante universal de los gases en las unidades correspondientes, T es la temperatura igual a 298.15 K y Δn es la variación de los coeficientes estequiométricos de las especies en la fase gaseosa involucradas en la reacción de combustión idealizada y se determina usando la ec. (65).

$$\Delta n = \sum_{i=1}^n \nu_i(\text{gas}) \quad (65)$$

Donde ν_i corresponde a los coeficientes estequiométricos, positivos para productos y negativos para reactivos, de dichas especies.

4.2.3 Microcalorimetría Calvet

En el presente trabajo se determinaron las entalpías molares de sublimación tanto del tirosol como del hidroxitirosol, utilizando un método directo: la microcalorimetría Calvet a altas temperaturas. La determinación experimental de la entalpía molar estándar en una transición entre la fase condensada y la fase gaseosa, permite una estimación de las interacciones intermoleculares en la fase condensada. En los métodos directos se determina la energía involucrada en el proceso de sublimación o vaporización de una cantidad de compuesto conocido, utilizando calorímetros apropiados. El microcalorímetro Calvet es un calorímetro de flujo de calor constituido esencialmente por dos celdas calorimétricas idénticas (celda de experiencia y celda de referencia) dispuestas simétricamente dentro de un bloque metálico de alta capacidad calorífica y de grandes dimensiones, a temperatura constante. Cada una de las células está rodeada por un elevado número de termopares, conectados en serie formando una termopila (ver Figura 11).^[61]

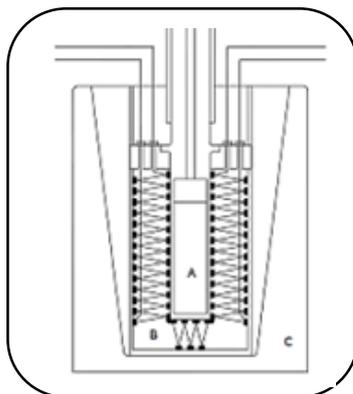


Figura 11. Esquema de la celda calorimétrica insertada en la cavidad del bloque metálico rodeada por las dos termopilas. A. Celda Calorimétrica. B. Sistema de termopares. C. Bloque metálico isotérmico.^[61]

La termopila posee una elevada conductividad térmica para asegurar el contacto térmico entre la celda y la vecindad, lo que posibilita la medición de la diferencia de potencial entre ambos.

Los termopares que circundan las dos celdas calorimétricas están conectados opuestamente, por lo tanto, la diferencia de temperatura entre las dos celdas permanece nula, siempre que no haya perturbación del sistema. De esta forma, es posible eliminar las fluctuaciones de temperatura que pueden ocurrir en el bloqueo isotérmico, porque estas son percibidas de la misma manera por las dos celdas. El proceso de transición de fase del compuesto, rompe este equilibrio y genera una diferencia de potencial V , proporcional a la diferencia de temperatura del sistema y es independiente de la temperatura del bloque metálico (ec. 66).

$$V = V_2 - V_1 = k (T_2 - T_1) \quad (66)$$

La constante k se obtiene de la calibración del equipo.

En la determinación de entalpías de sublimación se utilizó la técnica de sublimación a vacío, desarrollada por Skinner y col.^[62] La designación de microcalorimetría se debe a la elevada sensibilidad de la técnica, que permite el uso de pequeñas cantidades de muestra, midiendo de forma precisa pequeñas cantidades de calor de transferencia.

4.2.3.1 Descripción del calorímetro utilizado:

El microcalorímetro Calvet de altas temperaturas utilizado en este trabajo es comercializado por Setaram, modelo HT1000D, Lyon-Francia (ver Figura 12).^[63,64]

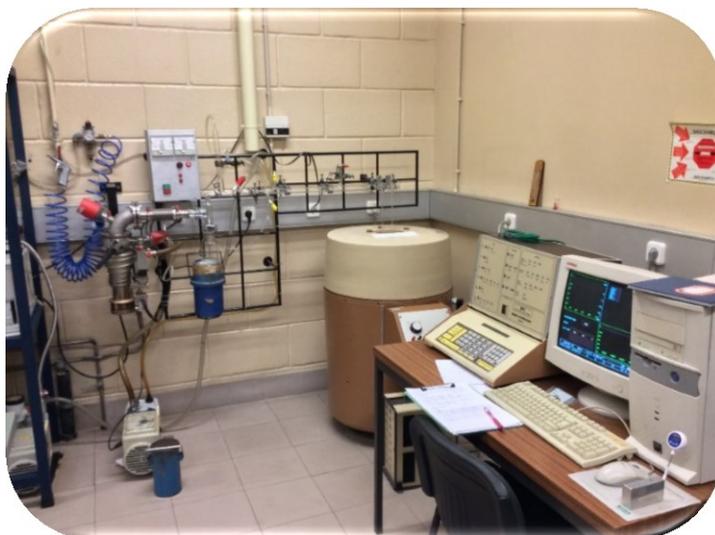


Figura 12. Microcalorímetro Calvet Setaram HT1000D. Foto tomada por Gaston Perdómo (2016).

Se encuentra representado esquemáticamente en la Figura 13. Este sistema calorimétrico se puede dividir en tres partes: el bloque calorimétrico, las celdas calorimétricas y el sistema de vacío.

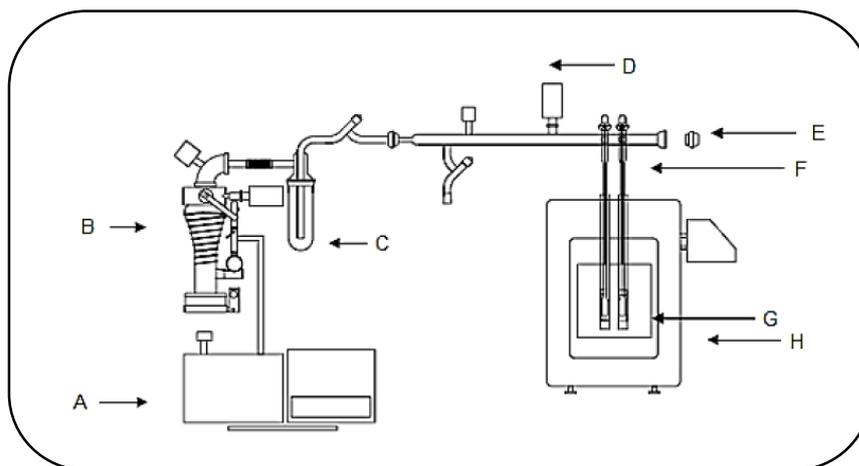


Figura 13. Representación esquemática del microcalorímetro Calvet. A. Bomba rotatoria de vacío. B. Bomba difusora de vacío. C. Trampa de vidrio para aumentar el vacío. D. Manómetro Pirani y Penning. E. Línea de vacío. F. Celdas calorimétricas. G. Bloque isotérmico. H. Bloque calorimétrico.^[65]

El bloque isotérmico es de grandes dimensiones y una elevada capacidad calorífica. La temperatura del sistema es controlada y regulada por el dispositivo de control Setaram G11, que también registra la señal de la diferencia de potencial entre las termopilas. Las dos termopilas están conectadas en oposición, siendo la diferencia de potencial resultante amplificada y digitalizada por el mismo controlador.

Las celdas calorimétricas están hechas de vidrio pyrex, presentan forma cilíndrica con 12 mm de diámetro interno y 50 mm de longitud, que se prolongan por un tubo de vidrio hasta el exterior del calorímetro, a través de la cual se introducen los capilares de experiencia y de referencia y se establece la conexión de las células al sistema de vacío. Cada una de las celdas calorimétricas está insertada en un cilindro de Kanthal, para favorecer el contacto térmico con el bloque metálico.

El sistema de vacío está constituido por una bomba rotatoria (Edwards, modelo RV5), que se utiliza para efectuar un vacío primario en el sistema, y una bomba difusora (Edwards, modelo Diffstak 63), utilizada para hacer un vacío más eficiente.

4.2.3.2 Procedimientos de medida.

1/ Se pesan dos tubos capilares de vidrio en una microbalanza Mettler Toledo UMT2 con una precisión de $\pm 0.1 \mu\text{g}$, seleccionando aquellas que tengan masas comprendidas entre 20 y 30 mg. En cada par de tubos capilares utilizados, la masa de uno de ellos no debe diferir más de $10 \mu\text{g}$ con respecto al otro, para garantizar que las correcciones térmicas debidas a la masa de vidrio sean muy pequeñas.

2/ La muestra de tirosol e hidroxitirosol se coloca dentro de un tubo capilar, entre 2 y 6 mg, siendo el otro utilizado como tubo de referencia.

3/ Después de que el equipo logra una estabilización térmica entre el porta celdas y el bloque del calorímetro, de la muestra y de referencia respectivamente, se introducen de manera simultánea los tubos capilares de muestra y referencia a temperaturas ambiente.

4/ Se cierran los porta celdas con sus respectivas tapas. En el experimento se observa un termograma donde el primer pico que aparece le corresponde al calentamiento de los tubos

capilares desde la temperatura ambiente hasta la temperatura experimental. Cuando esta temperatura se ha alcanzado y la línea comienza a regresar a la base, se hace vacío en el sistema, comenzando por hacer un pre-vacío con la bomba rotatoria y después un vacío más elevado con la bomba difusora. A medida que el compuesto va sublimando, el flujo de calor resultante es registrado en el termograma mostrándose el segundo pico.

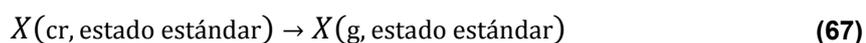
5/ El experimento se da por terminado cuando se alcanza la línea base nuevamente. La conexión con el sistema de vacío se cierra y se introduce aire en la línea de vacío, para que los porta celdas puedan ser abiertos.

6/ La diferencia de potencial entre las dos termopilas, que se encuentran en cada bloque calorimétrico, se amplifica y digitaliza por el controlador del Setaram G11 y se registran en el programa Setsoft. Este programa permite realizar la programación de las condiciones experimentales, así como el tratamiento de los datos.

4.2.3.3 Determinación de la entalpía estándar de sublimación

4.2.3.3.1 Correcciones para el estado estándar

La entalpía molar de sublimación estándar a la temperatura T , $\Delta_{cr}^g H_m^\circ(T)$, de un determinado compuesto (X), corresponde a la variación entálpica del proceso isotérmico.



El ciclo termodinámico representado en la Figura 14, muestra la relación entre la entalpía molar de sublimación estándar, a la temperatura T , $\Delta_{cr}^g H_m^\circ(T)$, con la entalpía molar de sublimación medida a la presión de saturación del vapor, p_v , a la misma temperatura, $\Delta_{cr}^g H_m(T)$.

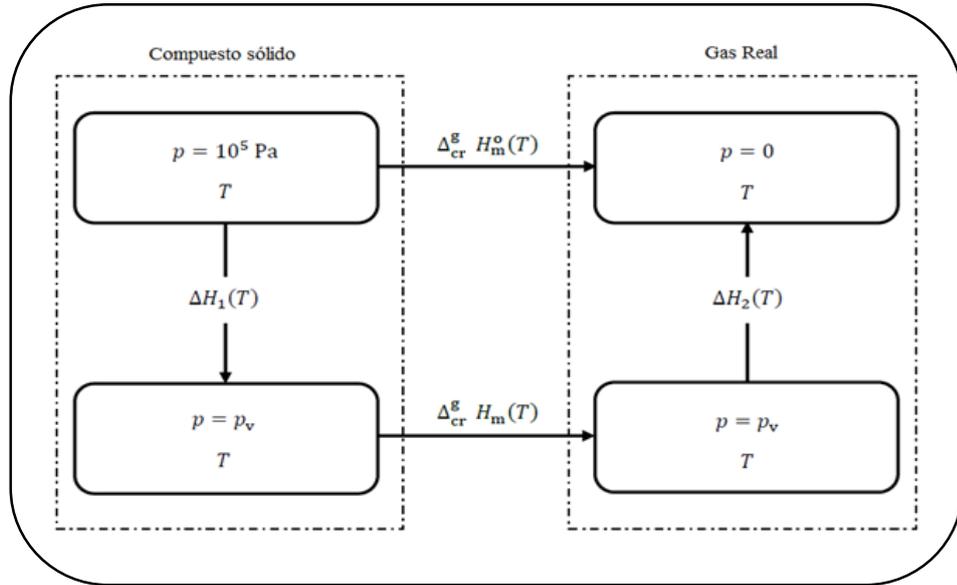


Figura 14. Relación entre las entalpías de transición de fase a una determinada temperatura, para diferentes presiones.^[61]

Los valores de las entalpías $\Delta H_1(T)$ y $\Delta H_2(T)$ pueden determinarse a partir de las siguientes expresiones:

$$\Delta H_1(T) = \int_{10^5}^{p_v} \left[-T \left(\frac{\partial V}{\partial T} \right)_p + V_m \right] dp \quad (68)$$

$$\Delta H_2(T) = \int_{10^5}^{p_v} \left[-T \left(\frac{\partial V}{\partial T} \right)_p + V_m \right] dp \quad (69)$$

Donde V_m , corresponde al volumen molar en el estado condensado (ec. 68) o en el estado gaseoso (ec. 69).

Los términos $\Delta H_1(T)$ y $\Delta H_2(T)$ pueden ser despreciados sin introducir errores significativos.

El ciclo termodinámico representado en la Figura 14 quedaría expresado como,

$$\Delta_{cr}^g H_m^o(T) \approx \Delta_{cr}^g H_m(T) \quad (70)$$

4.2.3.3.2 Determinación de la entalpía molar de sublimación en fase estándar

Al final de cada experimento, se obtiene un termograma similar al representado en la Figura 15.

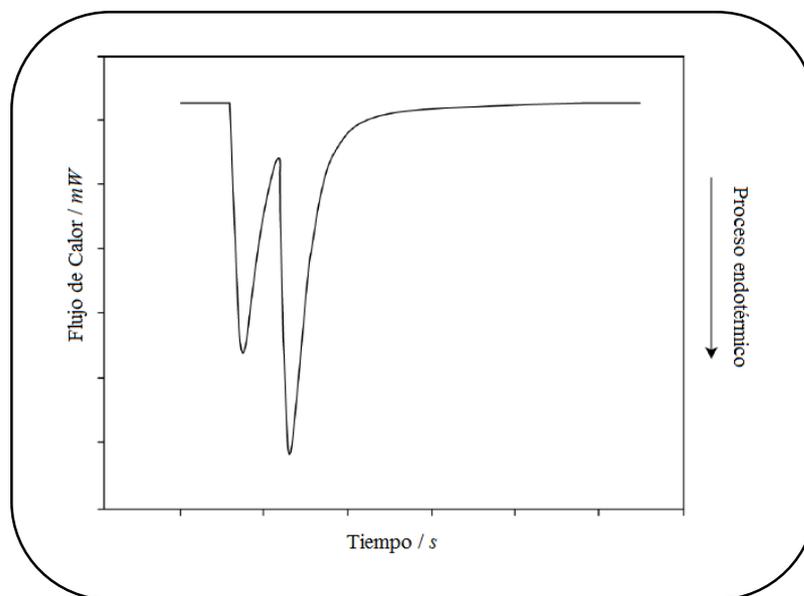


Figura 15. Curva típica obtenida en un experimento de sublimación.^[65]

Se puede considerar que el proceso experimental se compone de dos fases. La primera consiste en el calentamiento del capilar y de la muestra de compuesto, desde la temperatura ambiente (~ 298 K) hasta la temperatura T del calorímetro (ec. 61),

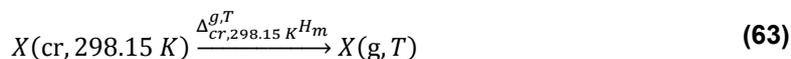


y la segunda en la sublimación o vaporización de la muestra a la temperatura T (ec. 62).



El área limitada por la curva, trazada a lo largo de la experiencia, es proporcional a la energía involucrada en el proceso global, que se refiere al calentamiento de la muestra (de

~ 298 K hasta T) y sublimación del compuesto a esa temperatura, correspondiendo al proceso descrito en la siguiente reacción.



La variación de la entalpía asociada al proceso global que ocurre en el calorímetro, $\Delta_{\text{cr}, 298.15 \text{ K}}^{g, T} H_m^\circ$, se determina a partir del valor entálpico corregido, ΔH_{corr} , y de la constante de calibración, k , determinada previamente para la temperatura T :

$$\Delta_{\text{cr}, 298.15 \text{ K}}^{g, T} H_m^\circ = \frac{\Delta H_{\text{corr}} \cdot M \cdot k}{m} \quad (64)$$

Donde, M es la masa molar del compuesto y m la masa del mismo.

Para determinar el valor de la entalpía molar de sublimación estándar para el proceso isotérmico, a $T = 298.15 \text{ K}$, basta considerar el proceso hipotético traducido por el ciclo termoquímico presentado en la Figura 16.

La determinación de la entalpía molar de sublimación, a la temperatura de 298.15 K, puede ser hecha con base en la ec. (65).

$$\Delta_{\text{cr}}^{g, H_m^\circ}(298.15 \text{ K}) = \Delta_{\text{cr}, 298.15 \text{ K}}^{g, T} H_m^\circ - \Delta_{298.15 \text{ K}}^T H_m^\circ \quad (65)$$

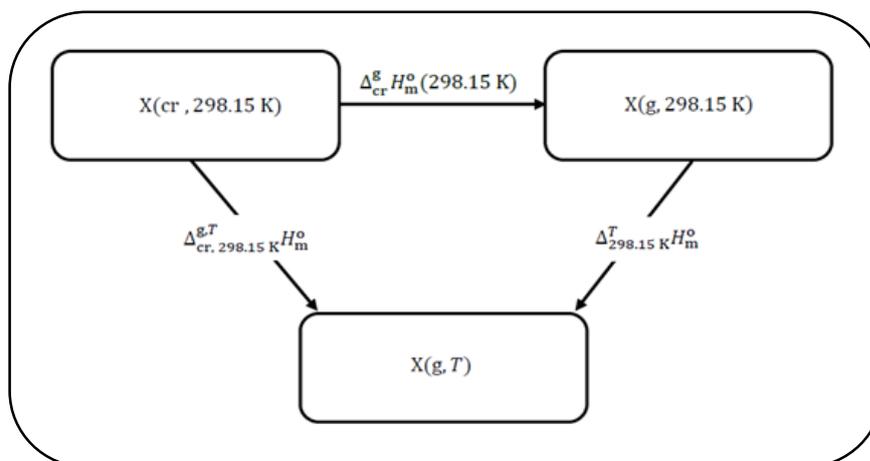


Figura 16. Diagrama esquemático para el cálculo de la entalpía de sublimación estándar a la $T = 298.15 \text{ K}$.^[61]

El término $\Delta_{298.15\text{ K}}^T H_m^\circ$ corresponde a la corrección térmica de la entalpía en el estado gaseoso pudiendo ser estimada computacionalmente o a través del "Método de Grupos" de Stull et al.^[66]

CAPÍTULO V:

RESULTADOS Y DISCUSIONES

5.1 RESULTADOS EXPERIMENTALES

5.1.1 Calorimetría diferencial de barrido, DSC

5.1.1.1 Determinación de la pureza y parámetros termofísicos de la fusión (temperatura y entalpía de fusión)

La pureza del tirosol e hidroxitirosol (ver Tabla 3) se determinó a partir de sus correspondientes termogramas registrados en rangos 67 a 108 °C y 42 a 85 °C, respectivamente.

El termograma obtenido al finalizar el experimento muestra el pico de fusión del compuesto (ver Figura 17 y 18), el área bajo la curva permite obtener la pureza del compuesto; pero también parámetros termofísicos como la temperatura de fusión (T_{fus}), y entalpía de fusión ($\Delta_{cr}^1 H_m^0$), (ver Tabla 4).

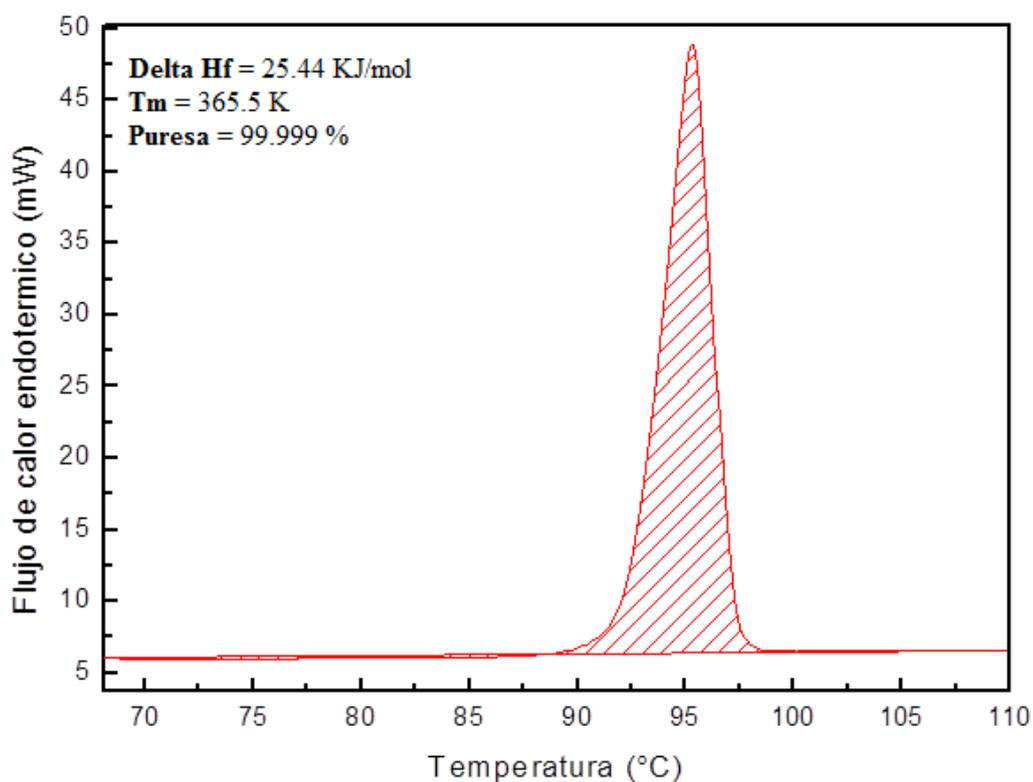


Figura 17. Termograma experimental del tirosol (1) en el DSC.

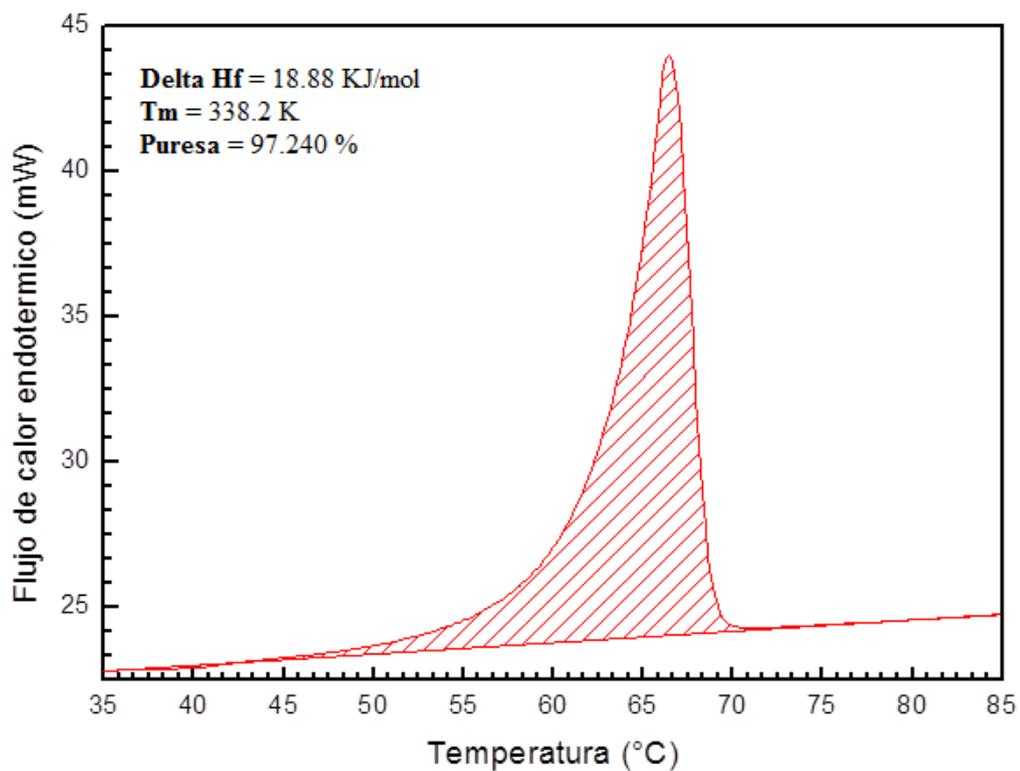


Figura 18. Termograma experimental del hidroxitirosol (1OH) en el DSC.

La Figura 17 y 18 muestran los termogramas experimentales obtenidos en el DSC Perkin Elmer Pyris 1. En este gráfico se puede apreciar el pico de fusión en color rojo, en el cual el área bajo la curva es proporcional a la entalpía de fusión.

Tabla 4. Parámetros termofísicos del tirosol e hidroxitirosol obtenidos por DSC.

Compuesto	Estructura	T_{fus} K	$\frac{\Delta_{cr}^1 H_m^0}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$
Tirosol, 1		364.9 ± 0.7	25 ± 1
Hidroxitirosol, 1OH		338.3 ± 0.2	20 ± 1

^a Las incertidumbres corresponden a la desviación estándar estimada de la media para tres experimentos.

5.1.1.2 Determinación de la capacidad calorífica.

Las capacidades caloríficas molares a presión constante se determinaron siguiendo el “scanning method”, utilizando zafiro sintético (óxido de α -aluminio) como material de referencia. Los datos experimentales se consignan en las Tablas 5 y 6, están representados en la Figura 19.

Tabla 5. $C_{p,m}^{\circ}(cr,T)$ a ($p = 0.1\text{MPa}$) del tirosol (1).

Tirosol, 1					
$\frac{T}{\text{K}}$	$\frac{C_{p,m}^{\circ}(cr,T)}{\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}}$	$\frac{T}{\text{K}}$	$\frac{C_{p,m}^{\circ}(cr,T)}{\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}}$	$\frac{T}{\text{K}}$	$\frac{C_{p,m}^{\circ}(cr,T)}{\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}}$
259.15	160.8	290.15	177.5	321.15	199.4
260.15	161.0	291.15	178.2	322.15	200.3
261.15	161.2	292.15	178.8	323.15	201.3
262.15	161.7	293.15	179.6	324.15	201.8
263.15	162.3	294.15	180.1	325.15	202.6
264.15	162.8	295.15	180.2	326.15	203.6
265.15	163.4	296.15	181.2	327.15	204,1
266.15	164.1	297.15	182.0	328.15	204.6
267.15	164.8	298.15	182.4	329.15	205.4
268.15	165.4	299.15	183.1	330.15	206.2
269.15	166.2	300.15	183.8	331.15	206.83
270.15	166.8	301.15	184.4	332.15	207.52
271.15	167.5	302.15	185.1	333.15	208.14
272.15	167.6	303.15	186.2	334.15	208.97
273.15	168.1	304.15	186.8	335.15	209.73
274.15	168.6	305.15	188.3	336.15	210.56
275.15	169.4	306.15	188.9	337.15	211.32
276.15	169.7	307.15	189.5	338.15	212.22
277.15	169.9	308.15	190.3	339.15	213.19
278.15	170.8	309.15	191.1	340.15	213.95
279.15	171.5	310.15	191.9	341.15	214.71
280.15	171.8	311.15	192.5	342.15	215.60
281.15	172.4	312.15	193.2	343.15	216.50
282.15	172.9	313.15	194.0	344.15	217.75
283.15	173.5	314.15	194.6	345.15	218.78
284.15	174.0	315.15	195.1	346.15	219.89
285.15	174.4	316.15	195.8	347.15	220.99
286.15	175.1	317.15	196.5	348.15	222.37
287.15	175.8	318.15	197.3	349.15	223.69
288.15	176.4	319.15	197.9	350.15	224.93
289.15	176.8	320.15	198.6	351.15	226.52

Tabla 6. $C_{p,m}^{\circ}(cr,T)$ a ($p = 0.1\text{MPa}$) del hidroxitirosol (1OH).

Hidroxitirosol, 1OH					
$\frac{T}{\text{K}}$	$\frac{C_{p,m}^{\circ}(cr,T)}{\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}}$	$\frac{T}{\text{K}}$	$\frac{C_{p,m}^{\circ}(cr,T)}{\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}}$	$\frac{T}{\text{K}}$	$\frac{C_{p,m}^{\circ}(cr,T)}{\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}}$
256.15	191.01	271.15	200.4	286.15	212.1
257.15	191.24	272.15	201.0	287.15	213.3
258.15	191.70	273.15	201.7	288.15	214.5
259.15	191.9	274.15	202.6	289.15	215.4
260.15	192.4	275.15	203.3	290.15	215.9
261.15	193.0	276.15	203.7	291.15	217.7
262.15	193.7	277.15	204.6	292.15	219.4
263.15	194.4	278.15	205.4	293.15	220.9
264.15	195.2	279.15	206.0	294.15	221.9
265.15	196.0	280.15	206.7	295.15	223.1
266.15	196.8	281.15	207.3	296.15	224.3
267.15	197.6	282.15	208.2	297.15	225.6
268.15	198.3	283.15	209.0	298.15	227.1
269.15	199.2	284.15	209.7	299.15	228.4
270.15	199.9	285.15	210.6	300.15	229.8

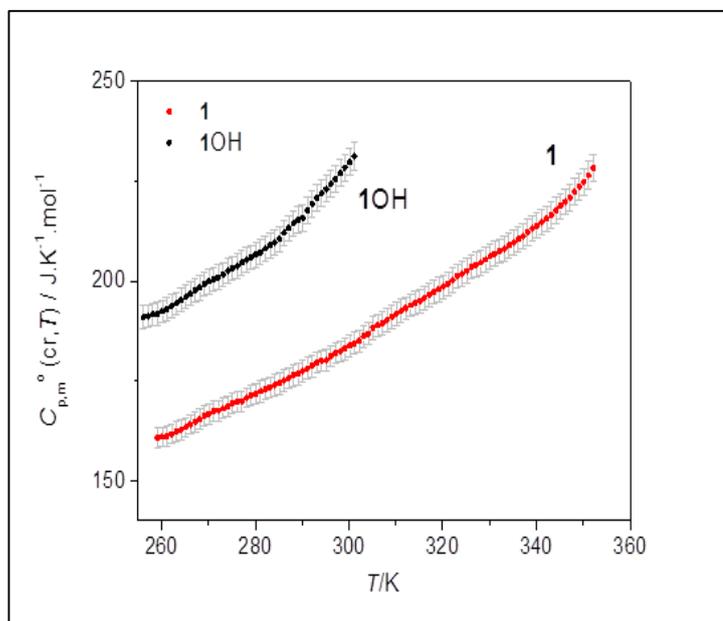


Figura 19. $C_{p,m}^{\circ}(cr,T)$ vs Temperatura (T) para el tirosol (1) e hidroxitirosol (1OH).

Haciendo un análisis de los valores obtenidos se puede observar que la capacidad calorífica del hidroxitirosol es mayor que la del tirosol en el rango 256.15 - 300.15 K.

5.1.2 Calorimetría de combustión.

5.1.2.1 Determinación de la energía másica de combustión, $\Delta_c u^\circ$

En las Tablas 7 y 8 se muestran los resultados de combustión del tirosol (1) e hidroxitirosol (10H). Como se puede apreciar en ambos casos hay una pequeña contribución de la energía de formación de ácido nítrico, la cual se debe a la presencia de nitrógeno en el oxígeno de llenado.

Tabla 7. Resultados del experimento de combustión del tirosol (1) a $T = 298.15 \text{ K}^a$.

	Tirosol, 1				
m (tirosol)/ g^b	0.0547303	0.0487178	0.0540083	0.0574349	0.0585680
m' (vaselina)/ g^b	0.0130459	0.0128481	0.0127698	0.0111814	0.0094185
m'' (algodón)/ g^b	0.0006232	0.0004606	0.0005402	0.0006218	0.0004481
$\Delta T_c / K = (T_f - T_i + \Delta T_{corr}) / K$	-1.0728	-0.9808	-1.0557	-1.0700	-1.0468
$\varepsilon(\text{calor})(-\Delta T_c) / \text{kJ}^c$	-2.25839	-2.06482	-2.22249	-2.25257	-2.20372
$\varepsilon(\text{cont.})(-\Delta T_c) / \text{kJ}^d$	-0.00103	-0.00092	-0.00101	-0.00103	-0.00100
$\Delta U_{ign} / \text{kJ}^e$	0.00043	0.00043	0.00043	0.00043	0.00043
$\Delta U_{dec}(\text{HNO}_3) / \text{kJ}^f$	0.00029	0.00029	0.00018	0.00024	0.00018
$\Delta U_{(corr. to std.States)} / \text{kJ}^g$	0.00121	0.00107	0.00119	0.00123	0.00122
$-m' \Delta_c u^\circ$ (vaselina) / kJ	0.60125	0.59397	0.58852	0.01084	0.43407
$-m'' \Delta_c u^\circ$ (algodon) / kJ	0.01086	0.00803	0.00942	0.51532	0.00781
$\Delta_c u^\circ$ (tirosol) / kJg^{-1}	-30.0634	-30.0463	-30.0652	-30.0435	-30.0678
$\langle \Delta_c u^\circ (298.15 \text{ K}) \rangle / \text{kJg}^{-1}$	-30.0572 ± 0.0051^h				

^a Para el calorímetro de micro-bomba $T_h = 298.15 \text{ K}$; $V_{\text{bomb}} = 0.022 \text{ dm}^3$. $p_{\text{gas}} = 3.04 \text{ MPa}$. ^b Masas corregidas. ^c $\varepsilon(\text{calor})$, energía equivalente de todo el sistema, excluyendo la capacidad calorífica de la bomba. ^d $\varepsilon(\text{cont.})$, energía equivalente del contenido de la bomba, $\varepsilon(\text{cont.})(-\Delta T_c) = \varepsilon^i(\text{cont.})(T_i - 298.15 \text{ K}) + \varepsilon^f(\text{cont.})(298.15 \text{ K} - T_i + \Delta T_{\text{corr.}})$. ^e ΔU_{ign} , energía experimental de ignición. ^f $\Delta U_{dec}(\text{HNO}_3)$, energía experimental de la formación de ácido nítrico. ^g $\Delta U_{(corr. to std.States)}$, es la corrección al estado estándar de temperatura y presión. ^h Incertidumbre asociada, es la incertidumbre estándar de la media para cinco experimentos.

Tabla 8. Resultados del experimento de combustión del hidroxitirosol (1OH) a T = 298.15 K^a.

	Hidroxitirosol, 1OH				
m (hidroxitirosol)/ g ^b	0.0604583	0.0559407	0.0537019	0.0635126	0.0622905
m' (vaselina)/ g ^b	0.0130006	0.0152920	0.0206268	0.0129199	0.0131604
m'' (algodón)/ g ^b	0.0006636	0.0005703	0.0005732	0.0006750	0.0005603
$\Delta T_c / K = (T_f - T_i + \Delta T_{corr}) / K$	-1.0260	-1.0220	-1.1106	-1.0627	-1.0518
$\varepsilon(\text{calor})(-\Delta T_c) / \text{kJ}^c$	-2.15985	-2.15148	-2.33796	-2.23717	-2.21425
$\varepsilon(\text{cont.})(-\Delta T_c) / \text{kJ}^d$	-0.00100	-0.00099	-0.00101	-0.00104	-0.00104
$\Delta U_{ign} / \text{kJ}^e$	0.00043	0.00043	0.00043	0.00043	0.00043
$\Delta U_{dec}(\text{HNO}_3) / \text{kJ}^f$	0.00018	0.00018	0.00018	0.00018	0.00029
$\Delta U_{(corr. to std.States)} / \text{kJ}^g$	0.00128	0.00122	0.00128	0.00134	0.00132
$-m' \Delta_c u^\circ$ (vaselina)/ kJ	0.59916	0.70476	0.95063	0.59544	0.60652
$-m'' \Delta_c u^\circ$ (algodon)/ kJ	0.01157	0.00994	0.00999	0.01177	0.00977
$\Delta_c u^\circ$ (hidroxitirosol)/ kJg ⁻¹	-25.6084	-25.6690	-25.6334	-25.6494	-25.6373
$\langle \Delta_c u^\circ (298.15 \text{ K}) \rangle / \text{kJg}^{-1}$	-25.6395 ± 0.0099^h				

^a Para el calorímetro de micro-bomba $T_n = 298.15 \text{ K}$; $V_{\text{bomb}} = 0.022 \text{ dm}^3$, $p_{\text{gas}} = 3.04 \text{ MPa}$. ^b Masas corregidas. ^c $\varepsilon(\text{calor})$, energía equivalente de todo el sistema, excluyendo la capacidad calorífica de la bomba. ^d $\varepsilon(\text{cont.})$, energía equivalente del contenido de la bomba, $\varepsilon(\text{cont.})(-\Delta T_c) = \varepsilon(\text{cont.})(T_i - 298.15 \text{ K}) + \varepsilon'(\text{cont.})(298.15 \text{ K} - T_i + \Delta T_{\text{corr.}})$. ^e ΔU_{ign} , energía experimental de ignición. ^f $\Delta U_{dec}(\text{HNO}_3)$, energía experimental de la formación de ácido nítrico. ^g $\Delta U_{(corr. to std.States)}$, es la corrección al estado estándar de temperatura y presión. ^h Incertidumbre asociada, es la incertidumbre estándar de la media para cinco experimentos.

De las Tablas 7 y 8 se obtiene el valor de ΔU_{IBP} (energía del proceso isotérmico de la bomba) aplicando la ec. (66).

$$\Delta U_{IBP} = \varepsilon(\text{calor})(-\Delta T_c) + \varepsilon(\text{cont.})(-\Delta T_c) \quad (66)$$

$\Delta_c u^\circ$ (energía de combustión másica) del compuesto que se obtiene aplicando la ec. (67).

$$\Delta_c u^\circ = \frac{\Delta U_{IBP} - m' \Delta_c u^\circ (\text{vaselina}) - m'' \Delta_c u^\circ (\text{algodon}) + \Delta U_{dec}(\text{HNO}_3) + \Delta U_{(corr. to std.States)}}{m(\text{compuesto})} \quad (67)$$

5.1.2.2 Determinación de la energía y entalpía de combustión molar estándares y de la entalpía de formación molar estándar, en fase condensada.

Las reacciones (68) y (69) corresponden a los procesos de combustión completa del tirosol e hidroxitirosol, respectivamente,



Una vez obtenida la energía de combustión másica, se procede a realizar una multiplicación aritmética entre la masa molar de cada compuesto por su respectiva energía de combustión específica estándar, para obtener como producto la energía de combustión molar estándar ($\Delta_c U^\circ$). Utilizando las ecs. (70) y (71) de las reacciones de combustión antes mencionadas se calcula la entalpía de combustión molar estándar ($\Delta_c H^\circ$) de cada compuesto.

$$\Delta_c H^\circ = \Delta_c U^\circ + \Delta n RT \quad (70)$$

$$\Delta n = \sum_{i=1}^n \nu_i(\text{gas}) \quad (71)$$

Luego aplicando la ley de Hess a las reacciones de combustión (ecs. 68 y 69) de cada compuesto y empleando la entalpía de combustión molar estándar, es posible obtener la entalpía de formación molar estándar en fase condensada ($\Delta_f H_{m(\text{cr})}^\circ$).

Las ecuaciones (72) y (73) permiten determinar $\Delta_f H_{m(\text{cr})}^\circ$ de **1** y **1OH**, respectivamente

$$\Delta_f H^\circ[\mathbf{1}(\text{cr})] = 8\Delta_f H^\circ[\text{CO}_2(\text{g})] + 5\Delta_f H^\circ[\text{H}_2\text{O}(\ell)] - \Delta_c H^\circ[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2(\text{cr})] - 9.5\Delta_f H^\circ[\text{O}_2(\text{g})] \quad (72)$$

$$\Delta_f H^\circ[\mathbf{1OH}(\text{cr})] = 8\Delta_f H^\circ[\text{CO}_2(\text{g})] + 5\Delta_f H^\circ[\text{H}_2\text{O}(\ell)] - \Delta_c H^\circ[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3(\text{cr})] - 9\Delta_f H^\circ[\text{O}_2(\text{g})] \quad (73)$$

La entalpía de formación molar estándar a 298.15 K del agua en fase líquida, oxígeno y del dióxido de carbono en fase gaseosa son conocidas y están reportadas en la literatura especializada (ver Tabla 9).^[67]

Tabla 9. Valores de ($\Delta_f H^\circ$) a 298.15 K para H_2O , CO_2 y O_2 .^[67]

Sustancia	Estado	$\frac{\Delta_f H^\circ}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$
H_2O	ℓ	-285.830 ± 0.042
CO_2	g	-393.510 ± 0.130
O_2	g	0.0 ± 0.0

La Tabla 10 muestra un resumen de las propiedades termoquímicas, en fase condensada, derivadas de la calorimetría de combustión. Cabe señalar que las incertidumbres de $\Delta_c H^\circ$ corresponden a la desviación estándar de la media calculada a partir de los valores experimentales; y las de $\Delta_f H^\circ$ incluyen incertidumbres de entalpías de todas especies involucradas en el proceso de combustión.^[68]

Tabla 10. Resultado obtenidos de la entalpía de combustión y formación en estado condensado del tirosol e hidroxitirosol a 298.15 K.

Compuesto	$\frac{\Delta_c H_m^\circ(cr)}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$	$\frac{\Delta_f H_m^\circ(cr)}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$
Tirosol, 1	-4156.6 ± 2.3	-420.7 ± 2.5
Hidroxitirosol, 1OH	-3955.2 ± 3.5	-622.1 ± 3.6

5.1.3 Microcalorimetría Calvet. Determinación de la entalpía de sublimación.

En estas determinaciones, las calibraciones del microcalorímetro se realizaron en las mismas condiciones de las experiencias realizadas para el estudio de los compuestos. En la Tabla 11 se presentan los resultados experimentales obtenidos en el estudio de la sublimación de **1** y **1OH**.

Tabla 11. Resultado obtenidos de la entalpía de sublimación del tirosol e hidroxitirosol a 298.15 K.

Compuesto	$\frac{T}{\text{K}}$	$\frac{\Delta_{298.15K}^{g,T} H_m^\circ}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$	$\frac{\Delta_{298.15K}^T H_m^\circ(g)}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$	$\frac{\Delta_{cr}^g H_m^\circ}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$
Tirosol, 1	375.84 ± 0.03^a	132.6 ± 1.0^a	14.2986 ± 0.0004^b	118.3 ± 2.3^c
Hidroxitirosol, 1OH	411.66 ± 0.04^a	159.9 ± 1.0^a	24.1039 ± 0.0002^b	135.8 ± 1.9^c

^a Las incertidumbres corresponden a la desviación estándar estimada de la media para seis experimentos.

^b Las incertidumbres asociadas tienen la contribución de la desviación raíz-media-cuadrado y no incluyen las incertidumbres del método computacional y el factor de escala.

^c Las incertidumbres corresponden a la incertidumbre expandida determinada por la incertidumbre estándar combinada (que incluye la contribución de las incertidumbres en la calibración y en el término correctivo) y el factor de cobertura $k=2$ para un nivel de confianza de 0.95.

Para el término $\Delta_{298.15K}^T H_m^\circ(g)$ calculado a través de la ec. 74 se usó para ajustar la entalpía de sublimación a 298.15 K a partir de las temperaturas de medición.

$$\Delta_{298.15K}^T H_m^\circ(g) = \int_{298.15K}^T C_{p,m}^\circ(g) dT \quad (74)$$

Las capacidades caloríficas molares en fase gas $C_{p,m}^0(g) = f(T)$ del tirosol e hidroxitirosol se obtuvieron a partir de cálculos computacionales de las frecuencias vibracionales al nivel M05-2X/6-311++G(d,p)

Las ecuaciones (75) y (76) permiten determinar $C_{p,m}^0(g, T)$ de **1** y **1OH**, respectivamente

$$C_{p,m}^0(g, T) = -6.50624 \cdot 10^{-7} \left(\frac{T}{K}\right)^3 + 4.38409 \cdot 10^{-4} \left(\frac{T}{K}\right)^2 + 4.05943 \cdot 10^{-1} \left(\frac{T}{K}\right) + 22.4771 \quad (r^2 = 0.999) \quad (75)$$

$$C_{p,m}^0(g, T) = -5.15532 \cdot 10^{-7} \left(\frac{T}{K}\right)^3 + 2.53441 \cdot 10^{-4} \left(\frac{T}{K}\right)^2 + 4.96043 \cdot 10^{-1} \left(\frac{T}{K}\right) + 27.7427 \quad (r^2 = 0.999) \quad (76)$$

Dado que la entalpía de sublimación es la cantidad de energía necesaria para que un mol de compuesto en su estado estándar pase de fase sólida a la fase gaseosa a presión constante, encontramos que el hidroxitirosol requiere mayor energía para realizar este proceso en comparación con el tirosol.

5.1.4 Determinación de la entalpía de formación, en fase gaseosa, $\Delta_f H_{m(g)}^\circ$

La entalpía de formación molar estándar en fase gaseosa $\Delta_f H_{m(g)}^\circ$ se obtiene de la suma de la entalpía de formación en fase condensada $\Delta_{cr}^g H_m^\circ$ y de la entalpía de sublimación $\Delta_{cr}^g H_m^\circ$. En la Tabla 12 se consignan estos valores.

Tabla 12. Resultados obtenidos de las entalpías de formación y sublimación molar estándar en fase sólida y gaseosa del tirosol e hidroxitirosol.

Compuesto	$\frac{\Delta_f H_{m(cr)}^\circ}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$	$\frac{\Delta_{cr}^g H_m^\circ}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$	$\frac{\Delta_f H_{m(g)}^\circ}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$
Tirosol, 1	-420.7 ± 2.5	118.3 ± 2.3	-302.4 ± 3.4
Hidroxitirosol, 1OH	-622.1 ± 3.6	135.8 ± 1.9	-486.3 ± 4.1

Podemos apreciar que **1OH** es casi $184 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ más estable que **1**.

5.2 RESULTADOS COMPUTACIONALES

5.2.1 Análisis Conformacional.

Se realizó un análisis conformacional previo de **1** y **1OH** y sus respectivos radicales usando el programa Spartan 14 al nivel semiempirico PM3. Las geometrías optimizadas así obtenidas sirvieron como punto de partida de un análisis más consistente y a elevados niveles de cálculo, usando el Programa Gaussian 09.

5.2.1.1 Análisis conformacional de 1 y 1OH y sus correspondientes radicales

Se obtuvo 8 conformeros para el tirosol (ver Figura 20) y 6 para el hidroxitirosol (ver Figura 21) como los más significativos. En el caso de sus radicales, consideramos 5 para el tirosol (ver Figura 22) y 12 para el hidroxitirosol (ver Figura 23). Los cálculos computacionales a niveles M05-2X/ 6-311++G(d,p), M05-2X/ 6-311++G(3df,2p), G3 y G4 nos dan información de energía total a 0 K, entalpías a $T = 298.15$, energía libre de Gibbs a $T = 298.15$ K y su respectiva población conformacional (ver Tablas 13, 14, 15 y 16). Estos valores nos permitieron estimar entalpías de formación utilizando el método de las reacciones isodésmicas y también de reacciones de atomización.

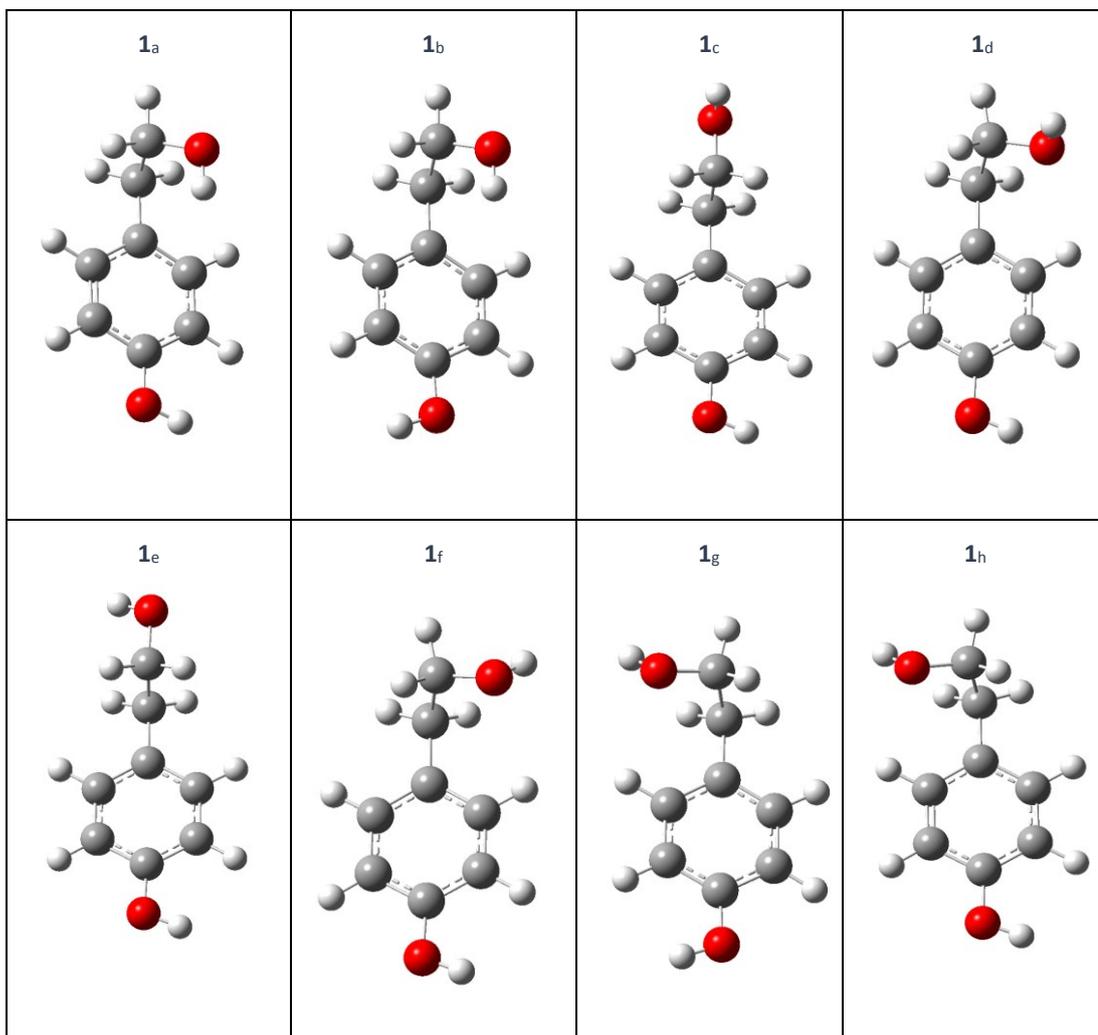


Figura 20. Geometría de conformeros del tirosol optimizada a nivel de teoría M05-2X/ 6-311++G(d,p).

Tabla 13. Parámetros energéticos del tirosol obtenidos a niveles de teoría M05-2X, G3 y G4.

Tirosol (1)						
Método/Nivel teoría		E_0^a	G_{298}^a	H_{298}^a	ΔH^b	Población (%)
M05-2X/ 6-311++G(d,p)	1 _a	-461.221247	-461.256219	-461.210995	0.0	45.1
	1 _b	-461.221142	-461.256134	-461.210903	0.2	41.2
	1 _c	-461.218820	-461.254316	-461.208256	7.2	6.0
	1 _d	-461.218439	-461.253429	-461.208045	7.7	2.4
	1 _e	-461.218402	-461.253714	-461.207947	8.0	3.2
	1 _f	-461.217027	-461.252244	-461.206630	11.5	0.7
	1 _g	-461.217026	-461.252243	-461.206630	11.5	0.7
	1 _h	-461.217002	-461.252360	-461.206552	11.7	0.8
M05-2X/ 6-311++G(3df,2p)	1 _a	-461.256022	-461.290824	-461.245831	0.0	42.2
	1 _b	-461.255994	-461.290798	-461.245785	0.1	41.1
	1 _c	-461.253574	-461.289084	-461.243039	7.3	6.7
	1 _e	-461.253307	-461.288646	-461.242877	7.8	4.2
	1 _d	-461.252929	-461.287928	-461.242585	8.5	2.0
	1 _f	-461.252129	-461.287517	-461.241740	10.7	1.3
	1 _g	-461.252128	-461.287515	-461.242684	10.7	1.3
	1 _h	-461.252058	-461.287530	-461.241646	11.0	1.3
G3	1 _a	-460.975049	-461.010306	-460.964406	0.0	37.4
	1 _b	-460.974945	-461.010193	-460.964302	0.3	33.2
	1 _c	-460.973385	-461.009092	-460.962508	5.0	10.3
	1 _e	-460.973201	-461.008902	-460.962348	5.4	8.4
	1 _d	-460.972965	-461.008500	-460.962157	5.9	5.5
	1 _f	-460.971626	-461.007444	-460.960860	9.3	1.8
	1 _g	-460.971626	-461.007444	-460.960859	9.3	1.8
	1 _h	-460.971554	-461.007321	-460.960793	9.5	1.6
G4	1 _a	-461.059316	-461.094311	-461.048903	0.0	36.7
	1 _b	-461.059213	-461.094207	-461.048795	0.3	32.9
	1 _c	-461.057768	-461.093323	-461.047071	4.8	12.9
	1 _e	-461.057402	-461.092868	-461.046771	5.6	8.0
	1 _d	-461.057172	-461.092689	-461.046538	6.2	6.6
	1 _h	-461.055248	-461.091220	-461.044723	11.0	0.8
	1 _f	-461.055050	-461.090673	-461.044558	11.4	0.8
	1 _g	-461.055059	-461.090696	-461.044565	11.4	1.4

^a Todos los valores en unidades de Hartree /partícula. ^b Valores en kJ·mol⁻¹

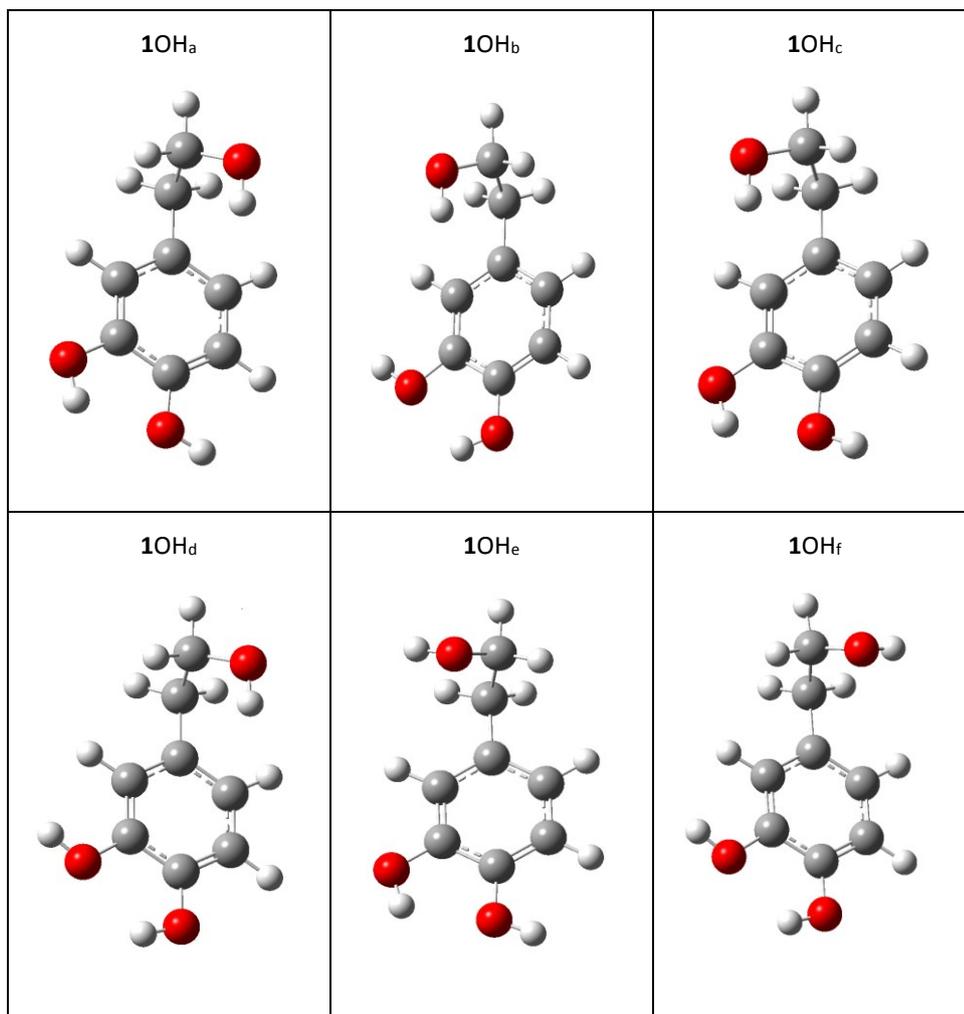


Figura 21. Geometría de conformeros del hidroxitirosol optimizada a nivel de teoría M05-2X/6-311++G(d,p).

Tabla 14. Parámetros energéticos del hidroxitirosol obtenidos a niveles de teoría M05-2X, G3 y G4.

Hidroxitirosol (1OH)						
Método/Nivel teoría		E_0^a	G_{298}^a	H_{298}^a	ΔH^b	Población (%)
M05-2X/ 6-311++G(d,p)	1OH _a	-536.460596	-536.497668	-536.448838	0.0	62.5
	1OH _b	-536.459985	-536.496277	-536.448531	0.8	14.3
	1OH _c	-536.459731	-536.496124	-536.448282	1.5	12.2
	1OH _d	-536.459715	-536.495980	-536.448261	1.5	10.5
	1OH _e	-536.455640	-536.492787	-536.443909	12.9	0.4
	1OH _f	-536.455448	-536.492130	-536.443810	13.2	0.2
M05-2X/ 6-311++G(3df,2p)	1OH _a	-536.500310	-536.536636	-536.488906	0.0	35.8
	1OH _b	-536.500088	-536.536217	-536.488754	0.4	23.0
	1OH _d	-536.499879	-536.536190	-536.488524	1.0	22.3
	1OH _c	-536.499819	-536.535983	-536.488501	1.1	17.9
	1OH _e	-536.495806	-536.532620	-536.484276	12.2	0.5
	1OH _f	-536.495816	-536.532274	-536.484264	12.2	0.4
G3	1OH _a	-536.168653	-536.205576	-536.156627	0.0	30.8
	1OH _b	-536.168469	-536.205270	-536.156472	0.4	22.3
	1OH _c	-536.168367	-536.205302	-536.156331	0.8	23.0
	1OH _d	-536.168363	-536.205210	-536.156365	0.7	20.9
	1OH _e	-536.165114	-536.202808	-536.152921	9.7	1.6
	1OH _f	-536.164754	-536.202684	-536.152548	10.7	1.4
G4	1OH _a	-536.266249	-536.302602	-536.254594	0.0	28.7
	1OH _b	-536.266141	-536.302466	-536.254487	0.3	24.8
	1OH _c	-536.266035	-536.302424	-536.254360	0.6	23.7
	1OH _d	-536.265982	-536.302342	-536.254344	0.7	21.8
	1OH _e	-536.261938	-536.298813	-536.250173	11.6	0.5
	1OH _f	-536.261467	-536.298834	-536.249659	13.0	0.5

^a Todos los valores en unidades de Hartree /partícula. ^b Valores en kJ·mol⁻¹

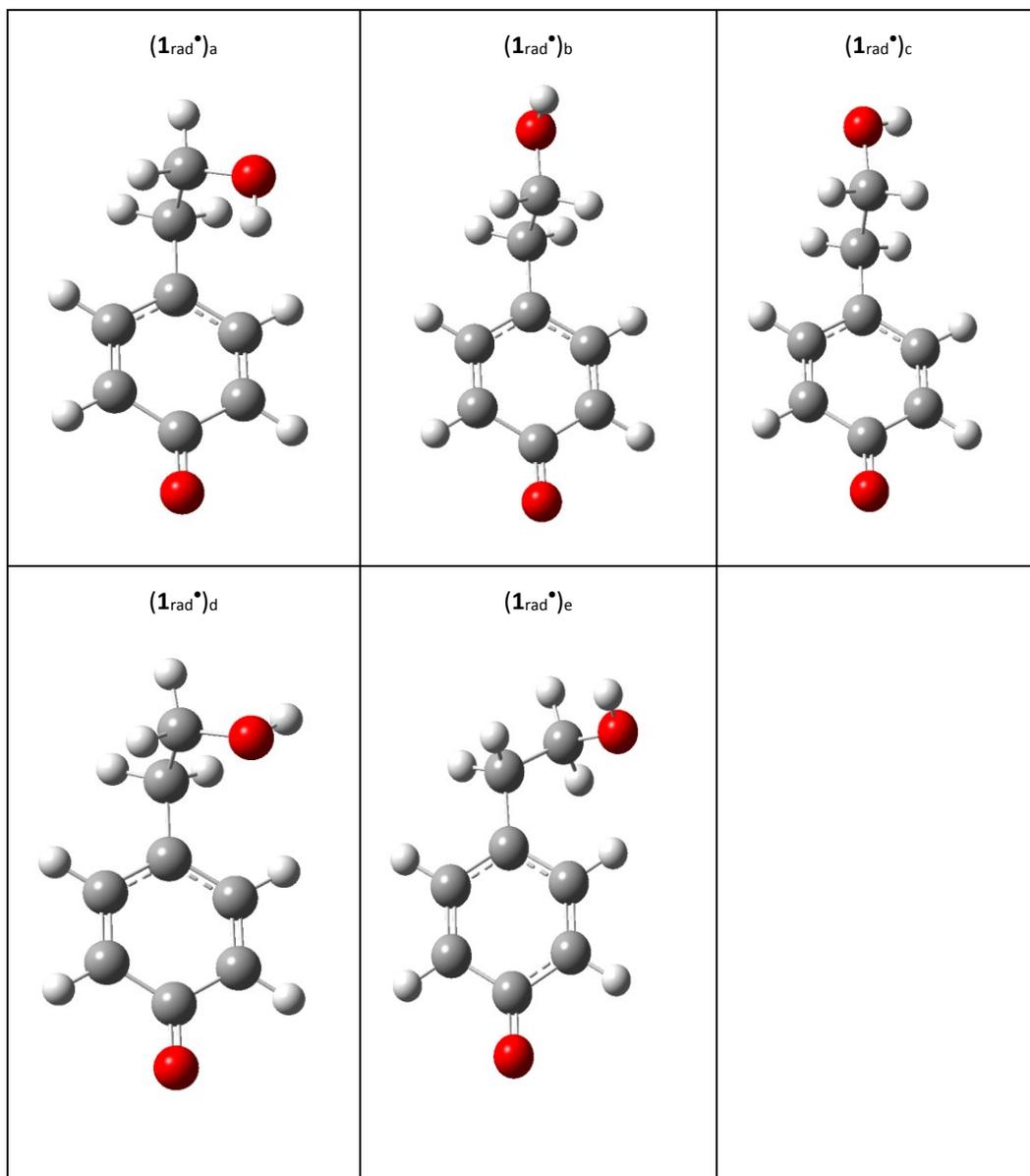


Figura 22. Geometría de conformeros del radical tirosol (1_{rad}^{\bullet}) optimizada a nivel de teoría M05-2X/ 6-311++G(d,p).

Tabla 15. Parámetros energéticos del radical tirosol obtenidos a niveles de teoría M05-2X, G3 y G4.

Radical tirosol (1_{rad}^*)						
Método/Nivel teoría		E_0^a	G_{298}^a	H_{298}^a	ΔH^b	Población (%)
M05-2X/ 6-311++G(d,p)	(1_{rad}^*) _a	-460.585769	-460.621225	-460.575786	0.0	42.3
	(1_{rad}^*) _b	-460.584441	-460.621273	-460.574074	4.5	44.5
	(1_{rad}^*) _c	-460.583612	-460.619585	-460.573409	6.2	7.4
	(1_{rad}^*) _d	-460.582936	-460.618898	-460.572840	7.7	3.6
	(1_{rad}^*) _e	-460.582861	-460.618458	-460.572795	7.9	2.3
M05-2X/ 6-311++ G(3df,2p)	(1_{rad}^*) _a	-460.619388	-460.654696	-460.609462	0.0	45.0
	(1_{rad}^*) _b	-460.618059	-460.654461	-460.607738	4.5	35.1
	(1_{rad}^*) _c	-460.617488	-460.653492	-460.607275	5.7	12.6
	(1_{rad}^*) _d	-460.616755	-460.652625	-460.606665	7.3	5.0
	(1_{rad}^*) _e	-460.616194	-460.651928	-460.606125	8.8	2.4
G3	(1_{rad}^*) _a	-460.336536	-460.372515	-460.325981	0.0	41.3
	(1_{rad}^*) _b	-460.335674	-460.372079	-460.324933	2.8	26.0
	(1_{rad}^*) _c	-460.335317	-460.371708	-460.324593	3.6	17.6
	(1_{rad}^*) _e	-460.334410	-460.370913	-460.323762	5.8	7.6
	(1_{rad}^*) _d	-460.334409	-460.370914	-460.323761	5.8	7.6
G4	(1_{rad}^*) _a	-460.422552	-460.458134	-460.412343	0.0	29.6
	(1_{rad}^*) _b	-460.421971	-460.458463	-460.411459	2.3	41.9
	(1_{rad}^*) _c	-460.421244	-460.457367	-460.410845	3.9	13.1
	(1_{rad}^*) _e	-460.420290	-460.456858	-460.409966	6.2	7.7
	(1_{rad}^*) _d	-460.420287	-460.456860	-460.409964	6.2	7.7

^a Todos los valores en unidades de Hartree /partícula. ^b Valores en $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

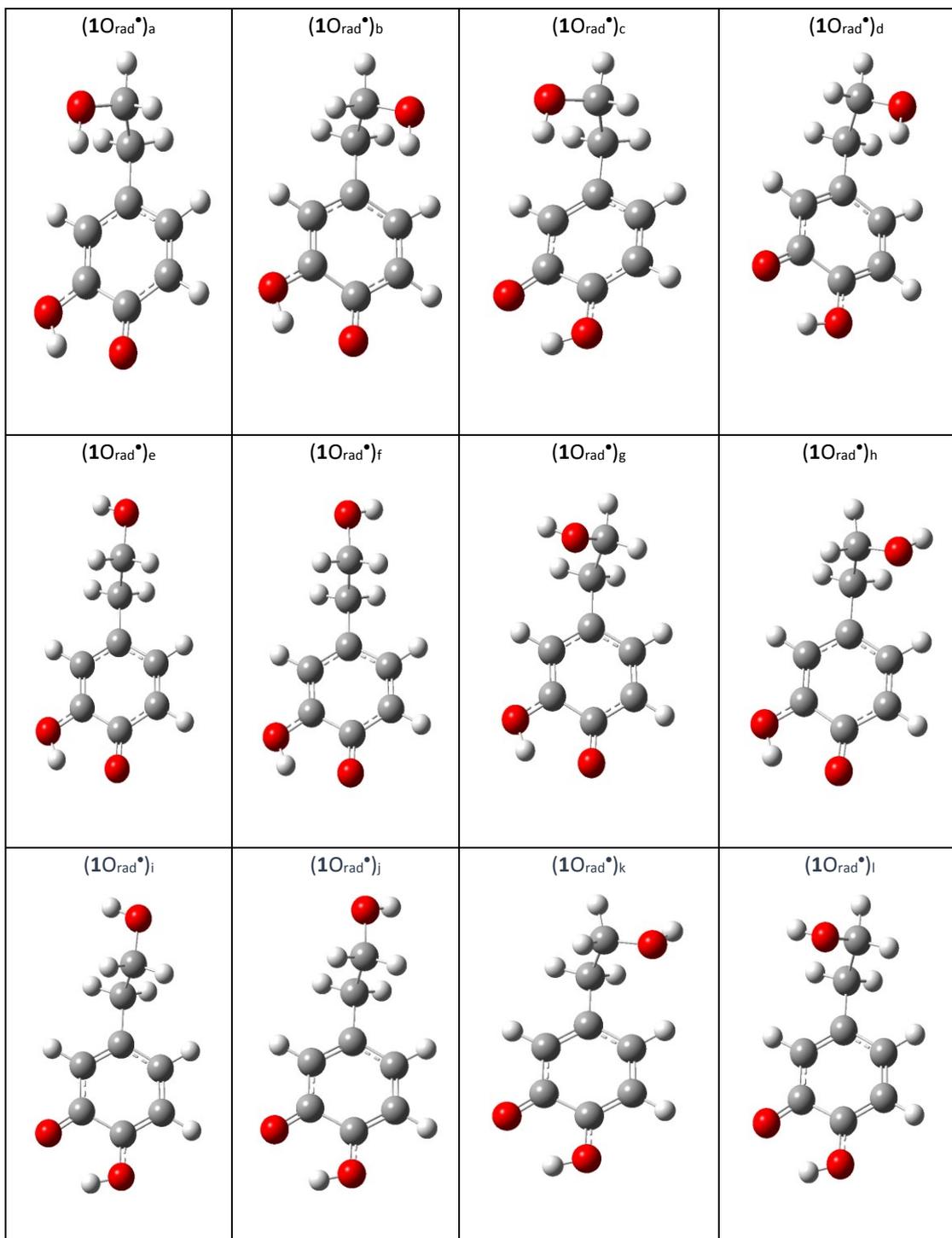


Figura 23. Geometría de conformeros del radical hidroxitirosol (1O_{rad}[•]) optimizado a nivel de teoría M05 -2X/ 6-311++G(d,p).

Tabla 16. Parámetros energéticos del radical hidroxitirosol obtenidos a niveles de teoría M05-2X, G3 y G4.

Radical Hidroxitirosol ($1O_{rad}^{\bullet}$)						
Método/Nivel teoría		E_0^a	G_{298}^a	H_{298}^a	ΔH^b	Población (%)
M05-2X/ 6-311++G(d,p)	$(1O_{rad}^{\bullet})_a$	-535.837487	-535.874363	-535.826542	0.0	41.8
	$(1O_{rad}^{\bullet})_b$	-535.837114	-535.873736	-535.826245	0.8	21.5
	$(1O_{rad}^{\bullet})_c$	-535.836227	-535.872723	-535.825363	3.1	7.4
	$(1O_{rad}^{\bullet})_d$	-535.836198	-535.873219	-535.825121	3.7	12.4
	$(1O_{rad}^{\bullet})_e$	-535.835033	-535.871897	-535.824017	6.6	3.1
	$(1O_{rad}^{\bullet})_f$	-535.835118	-535.872289	-535.823989	6.7	4.6
	$(1O_{rad}^{\bullet})_g$	-535.834475	-535.871487	-535.823474	8.1	2.0
	$(1O_{rad}^{\bullet})_h$	-535.834500	-535.871654	-535.823416	8.2	2.4
	$(1O_{rad}^{\bullet})_i$	-535.834175	-535.871064	-535.823118	9.0	1.3
	$(1O_{rad}^{\bullet})_j$	-535.833716	-535.870590	-535.822674	10.2	0.8
	$(1O_{rad}^{\bullet})_k$	-535.833688	-535.870606	-535.822641	10.2	0.8
	$(1O_{rad}^{\bullet})_l$	-535.833646	-535.871509	-535.822532	10.5	2.0
M05-2X/ 6-311++ G(3df,2p)	$(1O_{rad}^{\bullet})_a$	-535.877634	-535.914367	-535.866751	0.0	40.4
	$(1O_{rad}^{\bullet})_b$	-535.877256	-535.913808	-535.866432	0.8	22.3
	$(1O_{rad}^{\bullet})_c$	-535.876235	-535.912636	-535.865459	3.4	6.5
	$(1O_{rad}^{\bullet})_d$	-535.876014	-535.912879	-535.865058	4.4	8.4
	$(1O_{rad}^{\bullet})_e$	-535.875340	-535.912262	-535.864347	6.3	4.3
	$(1O_{rad}^{\bullet})_f$	-535.875449	-535.912681	-535.864337	6.3	6.8
	$(1O_{rad}^{\bullet})_g$	-535.874710	-535.911652	-535.863747	7.9	2.3
	$(1O_{rad}^{\bullet})_h$	-535.874755	-535.912341	-535.863735	7.9	4.7
	$(1O_{rad}^{\bullet})_i$	-535.874374	-535.911347	-535.863337	9.0	1.6
	$(1O_{rad}^{\bullet})_j$	-535.873946	-535.910810	-535.862948	10.0	0.9
	$(1O_{rad}^{\bullet})_k$	-535.873738	-535.910501	-535.862761	10.5	0.7
	$(1O_{rad}^{\bullet})_l$	-535.873772	-535.910929	-535.862748	10.5	1.1
G3	$(1O_{rad}^{\bullet})_a$	-535.542398	-535.579650	-535.530793	0.0	27.0
	$(1O_{rad}^{\bullet})_b$	-535.542168	-535.579461	-535.530545	0.7	22.1
	$(1O_{rad}^{\bullet})_c$	-535.541357	-535.578698	-535.529718	2.8	9.8
	$(1O_{rad}^{\bullet})_e$	-535.541033	-535.578726	-535.529252	4.0	10.1
	$(1O_{rad}^{\bullet})_d$	-535.540758	-535.577964	-535.529130	4.4	4.5
	$(1O_{rad}^{\bullet})_f$	-535.540906	-535.578614	-535.529122	4.4	9.0
	$(1O_{rad}^{\bullet})_g$	-535.540408	-535.578287	-535.528689	5.5	6.4
	$(1O_{rad}^{\bullet})_i$	-535.539962	-535.577559	-535.528175	6.9	2.9
	$(1O_{rad}^{\bullet})_h$	-535.539815	-535.577601	-535.528112	7.0	3.1
	$(1O_{rad}^{\bullet})_j$	-535.539672	-535.577314	-535.527878	7.7	2.3
	$(1O_{rad}^{\bullet})_l$	-535.539225	-535.577087	-535.527495	8.7	1.8
	$(1O_{rad}^{\bullet})_k$	-535.538820	-535.576502	-535.527123	9.6	1.0
G4	$(1O_{rad}^{\bullet})_a$	-535.642899	-535.679559	-535.631875	0.0	27.7
	$(1O_{rad}^{\bullet})_b$	-535.642598	-535.679201	-535.631576	0.8	19.0
	$(1O_{rad}^{\bullet})_c$	-535.641859	-535.678477	-535.630842	2.7	8.8
	$(1O_{rad}^{\bullet})_d$	-535.641335	-535.677896	-535.630300	4.1	4.8
	$(1O_{rad}^{\bullet})_e$	-535.641502	-535.678625	-535.630288	4.2	10.3
	$(1O_{rad}^{\bullet})_f$	-535.641370	-535.678542	-535.630151	4.5	9.5
	$(1O_{rad}^{\bullet})_g$	-535.640660	-535.629493	-535.628236	6.3	6.8
	$(1O_{rad}^{\bullet})_i$	-535.640490	-535.677539	-535.629274	6.8	3.3
	$(1O_{rad}^{\bullet})_h$	-535.640081	-535.677824	-535.628952	7.7	4.4
	$(1O_{rad}^{\bullet})_j$	-535.640127	-535.677157	-535.628911	7.8	2.2
	$(1O_{rad}^{\bullet})_l$	-535.639663	-535.677145	-535.628491	8.9	2.2
	$(1O_{rad}^{\bullet})_k$	-535.639317	-535.676471	-535.628223	9.6	1.1

^a Todos los valores en unidades de Hartree /partícula. ^b Valores en $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

5.2.2 Cálculos de entalpías de formación utilizando metodologías computacionales

5.2.2.1 $\Delta_f H_{m(g)}^\circ$ del tirosol y su radical a partir de reacciones de atomización.

Para calcular la entalpía de formación estándar a 0 K, $\Delta_f H_{m(g)}^\circ$, del tirosol se procede de la siguiente manera:

Para obtener la entalpia de atomización se parte de la reacción (81) de descomposición,



A partir de la reacción (81) se puede hallar la entalpía de atomización, ΔH_a° , en función de la energía según la ec. (82).

$$\Delta H_a^\circ(0 \text{ K}) = 8E_0(\text{C}(\text{g})) + 10E_0(\text{H}(\text{g})) + 2E_0(\text{O}(\text{g})) - E_0(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2) \quad (82)$$

Sabemos que $\Delta H = E + PV$, entonces para 0 K la $P = 0$, teniendo como resultado $\Delta H = E$, entonces podemos expresar la entalpia de atomización según la ec. (83).

$$\begin{aligned} \Delta H_a^\circ(0 \text{ K}) &= 8\Delta_f H_{m,exp}^\circ(\text{C}(\text{g}), 0\text{K}) + 10\Delta_f H_{m,exp}^\circ(\text{H}(\text{g}), 0\text{K}) + 2\Delta_f H_{m,exp}^\circ(\text{O}(\text{g}), 0\text{K}) \\ &\quad - \Delta_f H_{m,cal}^\circ(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2, 0\text{K}) \end{aligned} \quad (83)$$

Igualando las ecs. (82) y (83) podemos despejar y hallar $\Delta_f H_{m,cal}^\circ(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2, 0\text{K})$ según la ec. (84).

$$\begin{aligned} \Delta_f H_{m,cal}^\circ(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2, 0\text{K}) &= E_0(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2) - 8E_0(\text{C}(\text{g})) - 10E_0(\text{H}(\text{g})) - 2E_0(\text{O}(\text{g})) \\ &\quad + 8\Delta_f H_{m,exp}^\circ(\text{C}(\text{g}), 0\text{K}) + 10\Delta_f H_{m,exp}^\circ(\text{H}(\text{g}), 0\text{K}) \\ &\quad + 2\Delta_f H_{m,exp}^\circ(\text{O}(\text{g}), 0\text{K}) \end{aligned} \quad (84)$$

Pero nosotros queremos hallar la entalpía de formación estándar a 298K, para obtener a esta temperatura se hizo un cambio del estado y como se encuentran los elementos a esa temperatura según la ec. (85).

$$\begin{aligned} \Delta_f H_{m,cal}^\circ(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2, 298\text{K}) \\ = \Delta_f H_{m,cal}^\circ(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2, 0\text{K}) + \Delta H_{T,cal}(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2) - 8\Delta H_{T,exp}(\text{C(s)}) \quad (85) \\ - 5\Delta H_{T,exp}(\text{H}_2(\text{g})) - 2\Delta H_{T,exp}(\text{O}_2(\text{g})) \end{aligned}$$

Donde $\Delta H_{T,cal}(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2)$ es la diferencia entre la entalpía a $T = 298\text{K}$ y $T = 0\text{K}$, estos valores son obtenidos por cálculos computacionales por la metodología G3 y G4 utilizando el clúster TRUENO. $\Delta H_{T,exp}(\text{C(s)})$, $\Delta H_{T,exp}(\text{H}_2(\text{g}))$ y $\Delta H_{T,exp}(\text{O}_2(\text{g}))$ son obtenidos de datos experimentales.

De igual forma se calcula la entalpía de formación del radical del tirosol. Los valores finales de la entalpía de formación para el tirosol y su radical son reportados en la Tabla 17 para los niveles de cálculo G3 y G4.

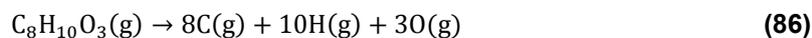
Tabla 17. Resultado de la entalpía de formación del tirosol y su radical mediante reacciones de atomización.

Compuesto	Metodología / Nivel de cálculo	$\frac{\Delta_f H_{m(g)}^\circ}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$
Tirosol, 1	Ab initio / G3	-301.2
	Ab initio / G4	-300.4
Radical del tirosol, 1_{rad}	Ab initio / G3	-151.9
	Ab initio / G4	-156.9

5.2.2.2 $\Delta_f H_{m(g)}^\circ$ del hidroxitirosol y su radical a partir de reacciones de atomización.

Como en el caso del tirosol, la entalpía de formación estándar a 0 K, $\Delta_f H_{m(g)}^\circ$, del hidroxitirosol se procede de la misma manera:

-reacción (86) de descomposición,



-entalpía de atomización, ΔH_a° ,

$$\Delta H_a^\circ(0\text{ K}) = 8E_0(\text{C}(\text{g})) + 10E_0(\text{H}(\text{g})) + 3E_0(\text{O}(\text{g})) - E_0(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3) \quad (87)$$

Expresado también como,

$$\begin{aligned} \Delta H_a^\circ(0\text{ K}) &= 8\Delta_f H_{m,exp}^\circ(\text{C}(\text{g}), 0\text{K}) + 10\Delta_f H_{m,exp}^\circ(\text{H}(\text{g}), 0\text{K}) + 3\Delta_f H_{m,exp}^\circ(\text{O}(\text{g}), 0\text{K}) \\ &\quad - \Delta_f H_{m,cal}^\circ(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3, 0\text{K}) \end{aligned} \quad (88)$$

Deducimos $\Delta_f H_{m,cal}^\circ(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3, 0\text{K})$ según,

$$\begin{aligned} \Delta_f H_{m,cal}^\circ(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3, 0\text{K}) &= E_0(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3) - 8E_0(\text{C}(\text{g})) - 10E_0(\text{H}(\text{g})) - 3E_0(\text{O}(\text{g})) \\ &\quad + 8\Delta_f H_{m,exp}^\circ(\text{C}(\text{g}), 0\text{K}) + 10\Delta_f H_{m,exp}^\circ(\text{H}(\text{g}), 0\text{K}) \\ &\quad + 3\Delta_f H_{m,exp}^\circ(\text{O}(\text{g}), 0\text{K}) \end{aligned} \quad (89)$$

La entalpía de formación estándar a 298K viene a ser,

$$\begin{aligned} \Delta_f H_{m,cal}^\circ(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3, 298\text{K}) &= \Delta_f H_{m,cal}^\circ(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3, 0\text{K}) + \Delta H_{T,cal}(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3) - 8\Delta H_{T,exp}(\text{C}(\text{s})) \\ &\quad - 5\Delta H_{T,exp}(\text{H}_2(\text{g})) - 3\Delta H_{T,exp}(\text{O}_2(\text{g})) \end{aligned} \quad (90)$$

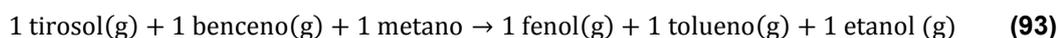
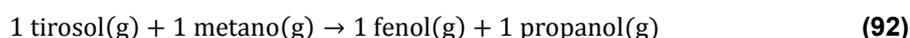
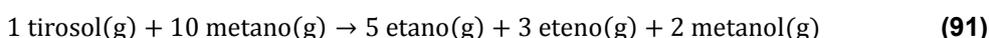
De igual forma se calcula la entalpía de formación del radical del hidroxitirosol. Los valores finales de la entalpía de formación para el hidroxitirosol y su radical son reportados en la Tabla 18 para los niveles de cálculo G3 y G4.

Tabla 18. Resultado de la entalpia de formación del hidroxitirosol y su radical mediante reacciones de atomización.

Compuesto	Metodología / Nivel de cálculo	$\frac{\Delta_f H_m^\circ(g)}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$
Hidroxitirosol, 10H	Ab initio / G3	-483.3
	Ab initio / G4	-480.0
Radical del hidroxitirosol, 10 _{rad} [•]	Ab initio / G3	-365.4
	Ab initio / G4	-370.9

5.2.2.3 $\Delta_f H_m^\circ(g)$ del tirosol a partir de reacciones isodésimicas.

Para estimar la $\Delta_f H_m^\circ(g)$ del tirosol se propusieron las siguientes reacciones isodésimicas:



Se determinaron computacionalmente las entalpías de la reacción 91, al nivel M05-2X y la bases 311++G(d,p) y 6-311++G(3df,2p). Para las reacciones 92 y 93 al nivel M05-2X y la base 6-311++G(d,p).

Obteniendo los valores de entalpías de formación teóricas de los reactantes y productos, asimismo los valores de las entalpías de formación experimentales de los reactantes y productos a excepción del tirosol se determinaron las entalpías de formación en estado fase gaseosa (ver Tabla 19)

Tabla 19. Entalpia molar de formación estándar en fase gas del tirosol mediante reacciones isodésimicas.

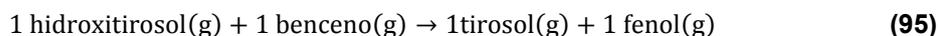
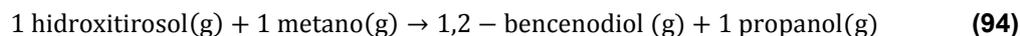
Reacciones isodésimicas	$\frac{\Delta_f H_m^\circ(g)}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$
1 tirosol + 10 metano → 5 etano + 3 eteno + 2 metanol	-300.61**
1 tirosol + 1 metano → 1 fenol + 1 propanol	-301.61*
1 tirosol + 1 benceno + 1 metano → 1 fenol + 1 tolueno + 1 etanol	-304.11*

* Resultado calculado con el método M05-2X al nivel 6-311+G**

** Resultado calculado con el método M05-2X al nivel 6-311+G(3df,2p)

5.2.2.4 $\Delta_f H_m^\circ(g)$ del hidroxitirosol a partir de reacciones isodésimicas.

Para estimar la $\Delta_f H_m^\circ(g)$ del hidroxitirosol se propusieron las siguientes reacciones isodésimicas:



El procedimiento seguido es el mismo que para el hidroxitirosol y los resultados se consignan en la Tabla 20.

Tabla 20. Entalpia molar de formación estándar en fase gas del hidroxitirosol mediante reacciones isodésmicas.

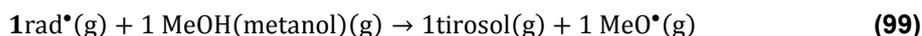
Reacciones isodésmicas	$\frac{\Delta_f H_m^\circ (g)}{(kJ \cdot mol^{-1})}$
1 hidroxitirosol + 11 metano \rightarrow 5 etano + 3 eteno + 3 metanol	-480.13**
1 hidroxitirosol + 1 metano \rightarrow 1,2 - bencenodiol + 1 propanol	-482.31*
1 hidroxitirosol + 1 benceno \rightarrow 1 tirosol + 1 fenol	-487.04*
1 hidroxitirosol + 1 metano + 1 benceno \rightarrow 2 fenol + 1 propanol	-486.25*

* Resultado calculado con el método M05-2X al nivel 6-311+G**

** Resultado calculado con el método M05-2X al nivel 6-311+G(3df,2p)

5.2.2.5 $\Delta_f H_m^\circ (g)$ del radical tirosol (1_{rad}^\bullet) a partir de reacciones isodésmicas.

Para estimar la $\Delta_f H_m^\circ (g)$ del radical tirosol se propusieron las siguientes reacciones isodésmicas:



Los resultados están descritos en la Tabla 21.

Tabla 21. Entalpia molar de formación estándar en fase gas del radical tirosol mediante reacciones isodésmicas.

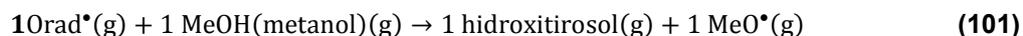
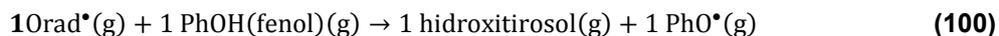
Reacciones isodésmicas	$\frac{\Delta_f H_m^\circ (g)}{(kJ \cdot mol^{-1})}$
$1_{rad}^\bullet + 1 \text{ PhOH(fenol)} \rightarrow 1 \text{ tirosol} + 1 \text{ PhO}^\bullet$	-153.6*
$1_{rad}^\bullet + 1 \text{ MeOH(metanol)} \rightarrow 1 \text{ tirosol} + 1 \text{ MeO}^\bullet$	-148.0*
$1_{rad}^\bullet + 1 \text{ MeOH(metanol)} \rightarrow 1 \text{ tirosol} + 1 \text{ MeO}^\bullet$	-148.5**

* Resultado calculado con el método M05-2X al nivel 6-311+G**

** Resultado calculado con el método M05-2X al nivel 6-311+G(3df,2p)

5.2.2.6 $\Delta_f H_m^\circ (g)$ del radical hidroxitirosol ($1O_{rad}^\bullet$) a partir de reacciones isodésmicas.

Para estimar la $\Delta_f H_m^\circ (g)$ del radical hidroxitirosol se propusieron las siguientes reacciones isodésmicas:



Los resultados están descritos en la Tabla 22.

Tabla 22. Entalpia molar de formación estándar en fase gas del radical hidroxitirosol mediante reacciones isodésmicas.

Reacciones isodésmicas	$\frac{\Delta_f H^\circ m(g)}{(kJ \cdot mol^{-1})}$
$1\text{Orad}^* + 1\text{ PhOH(fenol)} \rightarrow 1\text{ hidroxitirosol} + 1\text{ PhO}^*$	-371.6*
$1\text{Orad}^* + 1\text{ MeOH(metanol)} \rightarrow 1\text{ hidroxitirosol} + 1\text{ MeO}^*$	-366.0*
$1\text{Orad}^* + 1\text{ MeOH(metanol)} \rightarrow 1\text{ hidroxitirosol} + 1\text{ MeO}^*$	-369.3**

* Resultado calculado con el método M05-2X al nivel 6-311+G**

** Resultado calculado con el método M05-2X al nivel 6-311+G(3df,2p)

5.2.3 Análisis crítico de la estructura y propiedades termoquímicas del tirosol e hidroxitirosol.

El tirosol (**1**) e hidroxitirosol (**1OH**) son alcoholes aromáticos que pertenecen a la clase típica de moléculas flexibles con tendencia a formar enlaces de hidrógeno intramoleculares débiles. Pueden existir en diferentes conformaciones, por lo que los confórmeros (rotámeros) de **1** surgen de la flexibilidad de la cadena lateral de hidroxietilo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, y los confórmeros de **1OH** también surgen de las posiciones relativas de los grupos OH fenólicos. Las disposiciones geométricas de los confórmeros, denominados también rotámeros, se describen básicamente por los ángulos diedros θ , ω , ϕ , α y β , relacionados con la rotación alrededor de los enlaces $\text{C}_8\text{-O}$, $\text{C}_7\text{-C}_8$, $\text{C}_{4(\text{Ph})}\text{-C}_7$, $\text{C}_{1(\text{Ph})}\text{-O}$, y $\text{C}_{2(\text{Ph})}\text{-O}$, respectivamente.

Los rotámeros más estables señalados como **1_a** y **1OH_a** (ver Figura 24) y sus correspondientes enantiómeros se caracterizan por la conformación gauche plegada de la cadena de hidroxietilo en la que su grupo OH está orientado hacia el anillo aromático. Esta cadena es casi perpendicular ($\phi \approx 87.5^\circ$) al plano aromático. La distancia entre el átomo de hidrógeno terminal y el átomo de carbono más cercano en el anillo es de casi 2.5 Å para **1_a** y **1OH_a**, en todos los niveles de cálculo considerados aquí.

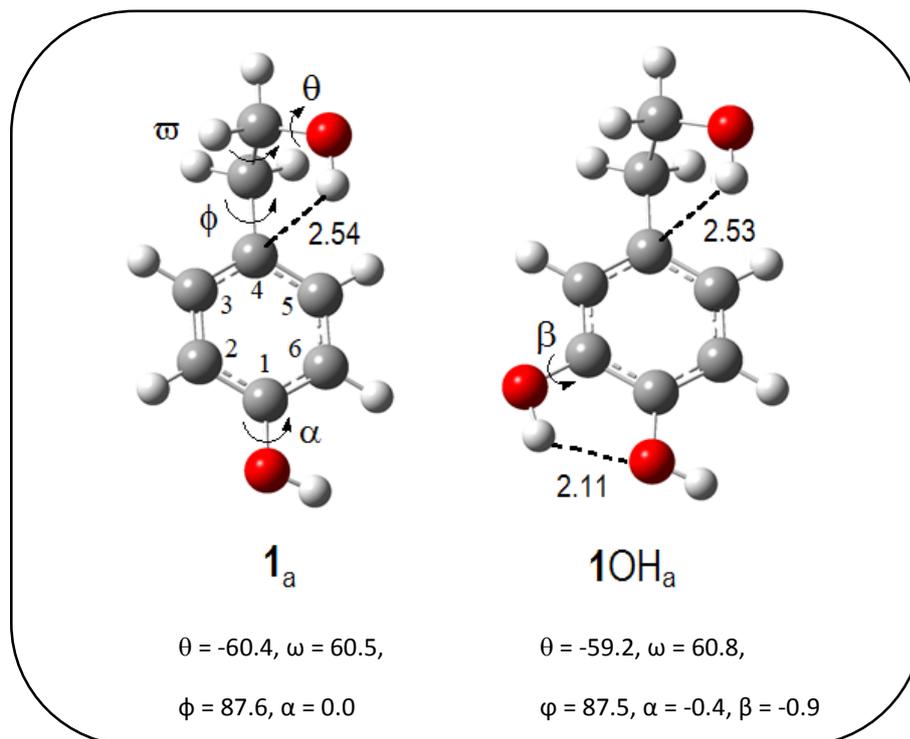


Figura 24. Geometría molecular de los conformeros (o rotámeros) más estables de **1** y **1OH** optimizados al nivel de teoría G3. Ángulos en grados y distancias en Å.

Es importante mencionar que se encontraron estructuras similares (utilizando B3LYP funcional) por Russo y col.^[69] y Nenadis-Siskos.^[14] Según Simons y col.^[70] el OH de la cadena alquilo de **1** puede formar un enlace de hidrógeno intramolecular con el anillo aromático. Se sabe que la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular requiere la presencia de un grupo donador de electrones y otro con propiedades aceptoras de electrones. En las moléculas de alcohol aromático, el grupo OH es un aceptor de electrones y el papel de un donante puede desempeñarse mediante los electrones π del anillo bencénico.^[71] Estos enlaces de hidrógeno intramoleculares ($\text{OH}\cdots\pi$) se pueden formar si la distancia entre el donante y el los grupos aceptores es del orden de ~ 3 Å.^[72] Esta condición se cumple para **1_a** y **1OH_a**, siendo la distancia entre OH-H al anillo aromático un valor de 3.2 y 3.1 Å, respectivamente. Gilson y col.^[73] y Varfolomeeva y col.^[74,75] estudiaron la influencia de los enlaces de hidrógeno intermolecular e intramoleculares en alcoholes aromáticos como el 2-feniletanol, donde la estructura de su conformero más estable se parece a la de **1_a** y **1OH_a** (ver Figura 25).

Este conformero gauche se estabiliza por la presencia de la interacción intramolecular $\text{OH}\cdots\pi$.

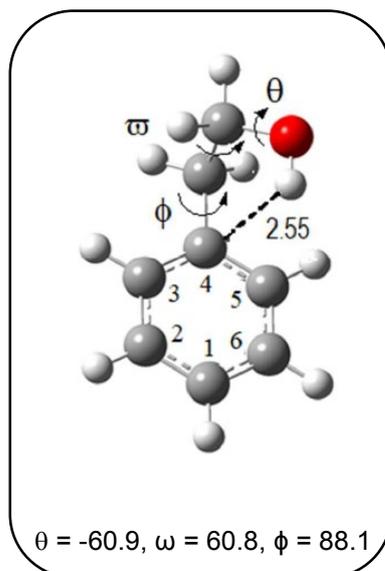


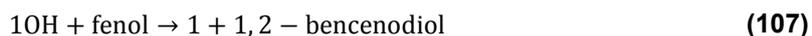
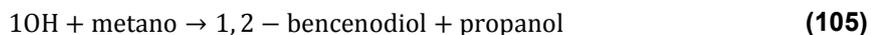
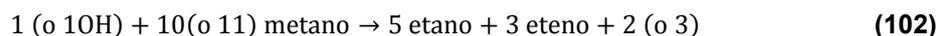
Figura 25. Geometría molecular del más estables rotámeros de 2-feniletanol optimizado al nivel de teoría G3.

La rotación del fragmento fenólico de **1_a** ($\alpha = 0^\circ$) alrededor del enlace $C_{1(\text{Ph})}-O$ conduce a la estructura **1_b** ($\alpha = -179.4^\circ$, ver Figura 18) cuya estabilidad es prácticamente similar a **1_a**. Los rotámeros en los que la interacción $\text{OH}\cdots\pi$ está ausente son menos estables que **1_a** y muestran diferencias de entalpía, relativas a **1_a**, entre 5 y 11.7 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. La contribución de ellos a la población total de **1** es inferior al 13% (ver Tabla 13).

1OH_a se caracteriza también por la presencia de un grupo catecol-aromático con un enlace de hidrógeno intramolecular entre los dos grupos fenólicos -OH (funcionalidad orto difenólica).^[10] Los rotámeros que mantienen la interacción intramolecular $\text{OH}\cdots\pi$ (rotámeros **1OH_b**, **1OH_c** y **1OH_d**, ver Tabla 14) presentan una diferencia de entalpía bastante baja en relación con **1OH_a**, menor que 1.5 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (0.8 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ para nivel de cálculo Gn), mientras que los rotámeros (**1OH_e** y **1OH_f**, ver Tabla 14) sin esta interacción muestran diferencias de entalpía entre 9.7 y 13 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. La contribución de estos últimos rotámeros a la población total de **1OH** es inferior al 3% (ver Tabla 14).

La consistencia de la entalpía de formación en la fase gaseosa, $\Delta_f H_m^0(\text{g})$, de **1** y **1OH** se verificó mediante atomización y reacciones isodésmicas. Los valores calculados usando las teorías G3 (y G4) para el método de atomización fueron -301.3 (-300.7) $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ para **1** y -483.3 (-480.0) $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ para **1OH**. Estos valores están cerca del experimental (las diferencias

son menores a $4.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), particularmente usando la metodología G3. Por otro lado, el $\Delta_f H_m^0(\text{g})$ deducido de la "reacción isodésmica de separación de enlaces",^[15] en el nivel de teoría M05-2X / 6-311 ++ G (3df, 2p) (reacción102) y otras reacciones isodésmicas, en M05-2X / 6-311 ++ G (d, p) nivel (reacciones del 103 al 107) también estuvieron cerca del valor experimental, siendo las desviaciones menores a $6.2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ para la reacción 102; $1.7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ para las reacciones 103 y 104, y $4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ para las reacciones del 105 al 107. Para los compuestos de referencia, hemos tomado los siguientes valores experimentales de $\Delta_f H_m^0(\text{g})$, en $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$: metano (-74.87 ± 0.34), etano (-84.0 ± 0.4), eteno (52.47 ± 0.30), benceno (82.9 ± 0.9), tolueno (50.1 ± 1.1), fenol (-96.36 ± 0.59) y 1,2-bencenodiol o catecol (-274.8 ± 1.2) del NIST;^[43] metanol (-201.5 ± 0.2), etanol (-235.2 ± 0.3) y propanol (-255.1 ± 0.4) de Pedley.^[76]



Las entalpias de las reacciones 106 y 107 nos dan información sobre el efecto de la introducción de un grupo OH en la posición 2 del anillo aromático de **1**, medido en relación con el mismo efecto sobre el benceno y el fenol. Los valores puramente experimentales, $\Delta_r H_m^0(106) = 4.6 \pm 5.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $\Delta_r H_m^0(107) = 5.5 \pm 5.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, indicaría que el efecto de la introducción de OH en **1** (para producir **10H**) es prácticamente el mismo, dentro de la incertidumbre asignada, como en el benceno (para producir fenol) o en el fenol (para producir catecol). Por otro lado, si se considera la reacción (108), la correspondiente $\Delta_r H_m^0(132) = 3.2 \pm 4.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ indica también que el efecto de la introducción sucesiva de grupos OH en 2-feniletanol (para producir **10H**) es lo mismo que en el benceno (para producir catecol). Todos estos resultados sugieren el hecho de que los efectos de los sustituyentes OH energéticos

sobre los anillos aromáticos no se ven afectados por la presencia del enlace de hidrógeno intramolecular ($\text{OH}\cdots\pi$) de la cadena de hidroxietilo.



Los resultados energéticos antes descritos se pueden esquematizar en términos de incrementos de estabilidad entálpica $\Delta\Delta_f H_m^0$. Por lo tanto, en la Figura 26 se muestra que la tendencia de $\Delta\Delta_f H_m^0$ debido a la introducción sucesiva de grupos OH en 2-feniletanol para producir 1OH es comparable, dentro de la incertidumbre asignada, al correspondiente $\Delta\Delta_f H_m^0$ en benceno para producir catecol. Es importante mencionar que dado que la literatura no informa un valor experimental de $\Delta_f H_m^0(g)$ para 2-feniletanol, hemos determinado que es igual a $-125.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, que es el valor promedio (con desviación estándar de $1.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) obtenido a partir de la atomización y reacciones isodésmicas.^[9]

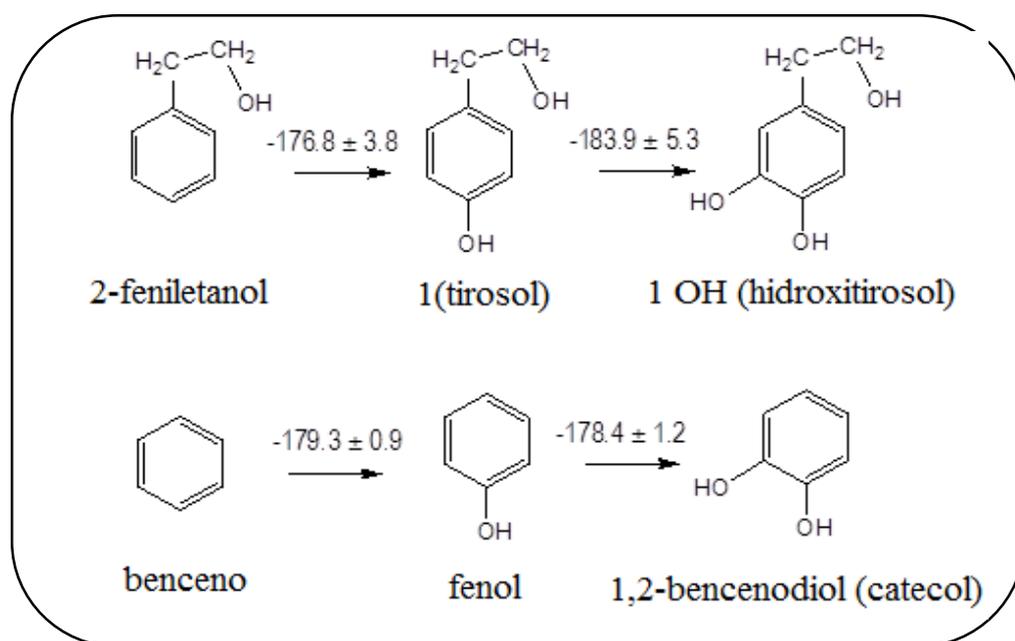


Figura 26. Disminución de entalpía, $\Delta\Delta_f H_m^0(g)$, asociado con la introducción de grupos OH en moléculas de 2-feniletanol y benceno. Todo los valores estan dados en $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

5.2.4 Estructura y propiedades termoquímicas del $1_{\text{rad}}\bullet$ y $1\text{O}_{\text{rad}}\bullet$.

Los radicales fenoxilo más estables ($1_{\text{rad}}\bullet$) y ($1\text{O}_{\text{rad}}\bullet$) a (ver Figura 27), obtenidos después de la eliminación del átomo de H del grupo fenólico OH en la posición 1, tienen disposiciones geométricas similares a los correspondientes padres **1** y **1OH**. Como en estas moléculas, las

cadenas de hidroxietilo son casi perpendiculares a sus correspondientes planos de anillos aromáticos y también pueden formar interacciones $\text{OH}\cdots\pi$. Sin embargo, estas interacciones serían más débiles que 1_a y $10H_a$, ya que la distancia entre el átomo H terminal de la cadena hidroxietilo al anillo aromático de (1_{rad}^\bullet) o $(10_{\text{rad}}^\bullet)$ a un radical es casi 0.1 Å más larga que en el correspondiente antioxidante neutro.

Los rotámeros (1_{rad}^\bullet) sin interacciones $\text{OH}\cdots\pi$ son entre 2 y 9 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ menos estables que $(1_{\text{rad}}^\bullet)_a$, y la contribución a la población total puede alcanzar más del 55% (ver Tabla 15). Este resultado revela que el efecto estabilizador de las interacciones $\text{OH}\cdots\pi$ entre los radicales tirosol 1_{rad}^\bullet es bastante pequeño.

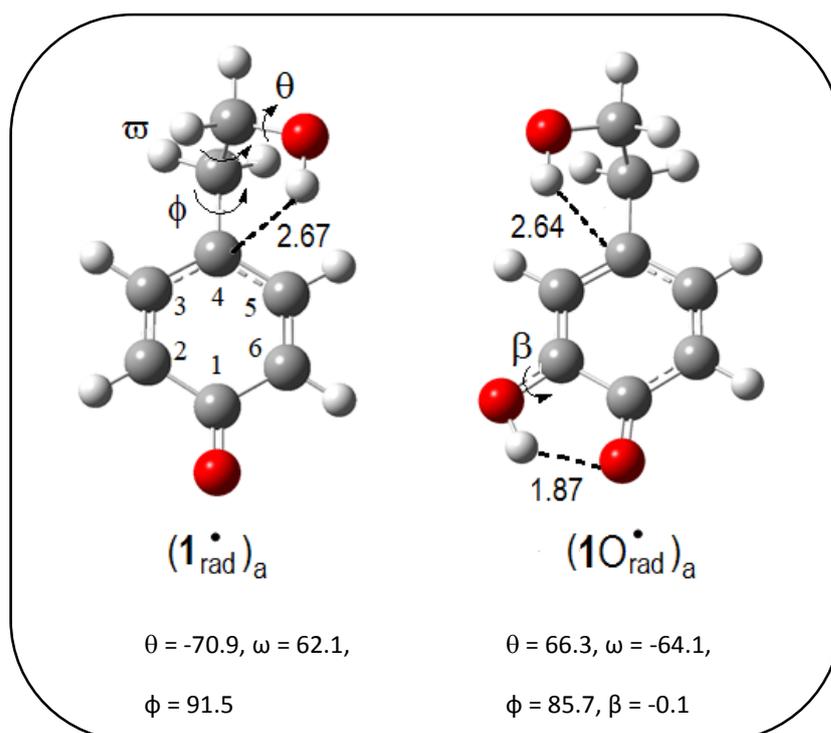


Figura 27. Geometría molecular de los más estables radicales fenoxilo ($1_{\text{rad}}^\bullet_a$ y $10_{\text{rad}}^\bullet_a$) optimizados al nivel de teoría G3. Ángulos en grados y distancias en Å.

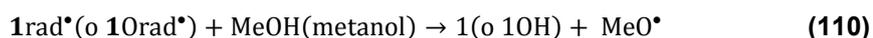
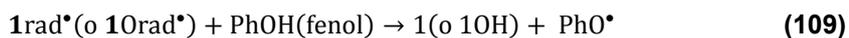
$(10_{\text{rad}}^\bullet)_a$ mantiene el enlace H intramolecular en su anillo aromático de semiquinona (interacción $\text{OH}\cdots\text{O}_1$). La distancia $d(\text{H}\cdots\text{O}_1)$ es 0.24 Å más corta y el ángulo $\angle\text{O-H}\cdots\text{O}_1$ es 7.7° más grande que los de la molécula neutra, lo que indicaría que la fuerza del enlace hidrógeno en el anillo aromático de 10_{rad}^\bullet es más fuerte que en el neutro correspondiente

1OH. Este resultado es consistente con los resultados termodinámicos que se describen a continuación.

Los rotámeros que incluyen interacciones OH ••• O₁ pero no OH•••π muestran diferencias de entalpía, respecto de (1O_{rad}•)_a, entre 4.0 y 8.2 kJ·mol⁻¹ y la contribución a la población total puede alcanzar hasta 31%. Este resultado también revela que el efecto estabilizador de la interacción OH•••π en el radical 1O_{rad}• es menor que en 1OH.

Rotámeros de 1O_{rad}• formados después de la eliminación del átomo de hidrógeno del grupo fenólico OH en la posición 2 e incluidas las interacciones intramoleculares OH ••• O₂ están entre 2.7 y 10.5 kJ·mol⁻¹ menos estables que (1O_{rad}•)_a y la contribución a la población total puede alcanzar hasta el 25% (ver Figura 23 y Tabla 16).

$\Delta_f H_m^0(g)$ de 1_{rad}• y 1O_{rad}• se obtuvieron mediante la atomización (usando las teorías G3 y G4) y los métodos de reacciones isodésmicas: (i) el procedimiento de atomización puede considerarse como un método puramente teórico, mientras que (ii) el procedimiento de reacciones isodésmicas, combina resultados teóricos y experimentales. Para este método, la entalpía de las reacciones $\Delta_r H_m^0(109)$ y $\Delta_r H_m^0(110)$, se evaluaron en los tres niveles de cálculo (G3, G4 y M05-2X) considerados aquí. Para compuestos de referencia se tomaron los siguientes valores actualizados experimentales de $\Delta_f H_m^0(g)$ (en kJ·mol⁻¹): metoxi MeO• (21.53 ± 0.34) y radicales fenoxi PhO• (55.5 ± 2.4) reportados por Ruscic^[77] y Minas da Piedade y col.^[78] respectivamente; para metanol y fenol los dados anteriormente; y para 1 y 1OH, los determinados en este trabajo.



Los valores promedio deducidos de las reacciones isodésmicas se proponen como $\Delta_f H_m^0(g)$ de radicales 1_{rad}• y 1O_{rad}•, en kJ·mol⁻¹: (-152.3 ± 4.4) y (-370.6 ± 3.8), respectivamente (las incertidumbres consignadas son estándar desviaciones de los datos evaluados). La

consistencia de estos valores está respaldada por los resultados del método de atomización, que se obtienen utilizando las teorías G3 (y G4): -151.9 (-156.9) y -365.4 (-370.9) kJ·mol⁻¹ para 1_{rad}[•] y 1O_{rad}[•], respectivamente. Como se puede observar, las diferencias con los correspondientes valores de Δ_fH_m^o(g) son menores a 5.2 kJ · mol⁻¹.

Es interesante observar que el incremento de estabilidad entálpica, de 1 a 1OH, ΔΔ_fH_m^o(g), = -183.9 ± 5.3 kJ·mol⁻¹ (ver Figura 26), es significativamente menos negativo que para los radicales correspondientes, ΔΔ_fH_m^o(g) = -217.3 kJ·mol⁻¹. Esta diferencia puede atribuirse al mayor efecto estabilizador de la interacción OH ··· O₁ en 1O_{rad}[•] que en 1OH, lo que es consistente con la presencia de un enlace hidrógeno más fuerte en el radical 1O_{rad}[•] que en el neutro 1OH. Lucarini y col.^[79] también informaron resultados similares para derivados de catecol.

5.2.5 Resultados del BDE del tirosol e hidroxitirosol

5.2.5.1 Determinación de la entalpía de disociación de enlace (BDE).

Los valores BDE del tirosol e hidroxitirosol (ver Tabla 23) se obtienen de las siguientes reacciones homolíticas.



Las expresiones de BDE son,

$$\text{BDE}(1) = \Delta_r H_m^{\circ}(g) = \Delta_f H_m^{\circ}(1\text{rad}^{\bullet}) + \Delta_f H_m^{\circ}(\text{H}^{\bullet}) - \Delta_f H_m^{\circ}(1) \quad (113)$$

$$\text{BDE}(1\text{OH}) = \Delta_r H_m^{\circ}(g) = \Delta_f H_m^{\circ}(1\text{Orad}^{\bullet}) + \Delta_f H_m^{\circ}(\text{H}^{\bullet}) - \Delta_f H_m^{\circ}(1\text{OH}) \quad (114)$$

Los valores de Δ_fH_m^o(g) de 1 y 1OH son experimentales determinados en este trabajo y Δ_fH_m^o(g) de los correspondientes radicales son el promedio de los valores obtenidos

mediante reacciones isodésmicas, y son -152.3 ± 4.4 y -370.6 ± 3.8 para 1_{rad}^\bullet y 10_{rad}^\bullet respectivamente.

Tabla 23. Resultados obtenidos del BDE del tirosol e hidroxitirosol.

Compuesto	BDE $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$
Tirosol, 1	$+ 368.1 \pm 5.6$
Hidroxitirosol, 1OH	$+ 333.7 \pm 5.6$

El BDE del **1** es prácticamente el mismo que algunos valores confiables de BDE (fenol) informados en la literatura^[78,80 y 81] y también muy cerca del calculado (en el método ONIOM-G3B3) por Fu y col.^[82] pero casi 11 y 25 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ mayor que el determinado (a niveles de teoría B3LYP) por Tsimidou y col.^[83] y Russo y col.^[10 y 69] respectivamente.

El BDE del **1OH** tiene valores entre 8.6 y 11 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ más bajos que los valores actualizados experimentalmente del BDE (catecol), que de hecho se deducen de los datos experimentales llevados a cabo en disolución.^[79 y 84] Aunque se sabe que el catecol es un fragmento crucial para que los antioxidantes naturales mejoren la actividad de eliminación de radicales, los métodos experimentales y particularmente teóricos para determinar el BDE de catecol dan resultados controvertidos. Por ejemplo, los valores experimentales BDE (catecol) derivados por Lucarini y col.^[79] ($342.3 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) y Simões y col.^[84] ($344.7 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) están considerablemente subestimados por, respectivamente, B3LYP y MPW1PW91 DFT-cálculos; mientras que el método *ab initio* CCSD junto con el enfoque de reacciones isodésmicas^[79] se reproduce bien, en particular al primer valor experimental.

También hay diferencias significativas entre el valor BDE (**1OH**) informado aquí y los teóricamente determinados (en los niveles de teoría B3LYP) por Russo y col.^[10] ($307.5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) y Nenadis-Siskos^[14] (317.1 y $320.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$). Como en el caso del catecol, la metodología B3LYP parece también subestimar el valor BDE de **1OH**. En consecuencia, creemos que la evaluación teórica de los valores de BDE, en particular para las moléculas que presentan fragmentos de catecol, debe considerarse con precaución, especialmente si se calculan utilizando solo metodologías DFT. Por lo tanto, sería importante actualizar y revisar críticamente los BDE de moléculas fenólicas reportados en la literatura. A pesar de los

comentarios anteriores sobre la fiabilidad de los valores de BDE de las moléculas fenólicas, podemos establecer, teniendo en cuenta los "criterios BDE", que 1OH es un antioxidante que es (i) más eficaz que **1**, Kaempferol,^[10,69 y 82] timol^[85] y derivados homovanílicos;^[83] (ii) comparable a la oleuropeína,^[83] p-cresol,^[86] guaiacol,^[86] creosol,^[86] isoespintanol,^[85] y epicatequina;^[10 y 69] (iii) menos efectivo que el ácido gálico,^[10 y 69] resveratrol^[10 y 69] y α -tocoferol^[86] (ver Tabla 24).

Tabla 24. Resultados obtenidos del BDE de distintos antioxidantes.

Compuesto	BDE $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$
Timol	+ 339.7
Kaempferol	+ 338.7
Para-Cresol	+ 336.6
Guaiacol	+ 336.6
Oleuropeína	+ 334.5
Isoespintanol	+ 330.5
Creosol	+ 328.2
Resveratrol	+ 327.3
Epicatequina	+ 308.2
Ácido Gálico	+ 302.3
α -tocoferol	+ 289.3

CAPÍTULO VI:

CONCLUSIONES

El trabajo teórico/experimental desarrollado para determinar propiedades estructurales, termoquímicas y termofísicas de los antioxidantes tirosol (**1**) e hidroxitirosol (**1OH**) y sus respectivos radicales (obtenidos por remoción de H del grupo OH), 1_{rad}^{\bullet} y $1\text{O}_{\text{rad}}^{\bullet}$, permitió determinar:

- Temperaturas de fusión (T_{fus}) de **1** y **1OH** iguales a 364.9 ± 0.7 K y 338.3 ± 0.2 K respectivamente. Las correspondientes entalpías de fusión ($\Delta_{\text{cr}}^1 H_m^{\circ}$) iguales a 25 ± 1 kJ · mol⁻¹ y 20 ± 1 kJ · mol⁻¹. Las capacidades caloríficas molares $C_{p,m}^{\circ}(T)$ desde aprox. 256 K hasta las T_{fus} tanto del tirosol como del hidroxitirosol muestran que ambos productos son estables térmicamente en los rangos de temperatura mencionados, dado que no se observaron cambios estructurales o de estado. Todas estas propiedades se determinaron a partir de datos registrados utilizando calorimetría diferencial de barrido (DSC) a muestras con elevada pureza (más del 97 %), determinadas también usando DSC.

- Valores experimentales de la entalpías estándar de formación en fase condensada $\Delta_f H^{\circ}(\text{cr})$ –mediante calorimetría de combustión- y de sublimación $\Delta_{\text{cr}}^g H_m^{\circ}$, –mediante microcalorimetría Calvet- que permitieron obtener entalpías molares estándar de formación en fase gaseosa $\Delta_f H_m^{\circ}(\text{g})$ de **1** y de **1OH** iguales a -302.4 ± 3.4 kJ · mol⁻¹ y -486.3 ± 4.1 kJ · mol⁻¹, respectivamente; donde se puede apreciar la mayor estabilidad termodinámica del hidroxitirosol respecto del tirosol.

- La distribución conformacional y poblacional utilizando metodología computacional a niveles DFT (M05-2X) y ab initio-compuesto (Gn, n=3, 4). Se encontraron que los confórmeros (rotámeros) más estables de **1** y **1OH** y de sus correspondientes rotámeros están caracterizados por la conformación “*gauche*” plegada de la cadena de hidroxietilo en la que su grupo OH está orientado hacia el anillo aromático. Esta cadena es casi perpendicular al plano aromático y forma una interacción del tipo OH••• π cuyo efecto estabilizante es mayor en **1** y **1OH** que en sus correspondientes radicales 1_{rad}^{\bullet} y $1\text{O}_{\text{rad}}^{\bullet}$. La metodología computacional además permitió deducir, combinando datos teóricos y experimentales (reacciones

isodésmicas y de atomización) , las $\Delta_f H_m^\circ(g)$ de los radicales 1_{rad}^\bullet y $1O_{\text{rad}}^\bullet$ iguales a -152.3 ± 4.4 y $-370.6 \pm 3.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, respectivamente.

-La entalpía de disociación del enlace OH (BDE) para el tirosol, igual a $368.1 \pm 5.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ y para el hidroxitirosol, $333.7 \pm 5.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Se estableció el “criterio BDE” para catalogar la efectividad de antioxidantes fenólicos. Según este criterio, se encuentra que el hidroxitirosol es un antioxidante más efectivo que el tirosol.

- Finalmente es de mencionar que la metodología computacional usada (M05-2X y Gn, n=3,4) permitió confirmar la consistencia de los resultados experimentales, siendo destacable la excelente concordancia entre los valores $\Delta_f H_m^\circ(g)$ experimentales y teóricos.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- [1]. Brenes, M., García, A., García, P., Rios, J., & Garrido, A. (1999). Phenolic Compounds in Spanish Olive Oils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 3535-3540.
- [2]. Capasso, R., Evidente, A., Schivol, L., Orru, G., Marcialis, M., & Crstinzlo, G. (1995). Antibacterial polyphenols from olive oil mill waste waters. *Journal of Applied Bacteriology*, 393-398.
- [3]. Bedoya, L.M., Beltrán, M., Obregón-Calderón, P., García-Pérez, J., Torre, H.E., González, N., Pérez-Olmeda, M., Auñón, D., Capa, L., Gómez-Acebo, E., & Alcamí, J. (2016). Hydroxytyrosol: a new class of microbicide displaying broad anti-HIV-1 activity. *AIDS*, 2767–2776.
- [4]. Richard, N., Arnold, S., Hoeller, U., Kilpert, C., Wertz, K., & Schwager, J. (2011). Hydroxytyrosol Is the Major Anti-Inflammatory Compound in Aqueous Olive Extracts and Impairs Cytokine and Chemokine Production in Macrophages. *Planta Med*, 1890-1897.
- [5]. Atochin, D., Chernysheva, G., Smolyakova, V., Osipenko, A., Logvinov, S., Zhdankina, A., Sysolyatin, S., Kryukov, Y., Anfinogenova, Y., Plotnikov, T., & Plotnikov, M. (2016). Neuroprotective effects of p-tyrosol after the global cerebral ischemia in rats. *Phytomedicine*, 784-792.
- [6]. Rodríguez-Morató, J., Xicota, L., Fitó, M., Farré, M., Dierssen, M., & de la Torre, R. (2015). Potential role of olive oil phenolic compounds in the prevention of neurodegenerative diseases. *Molecules*, 4655-4680.
- [7]. Fabiani, R. (2016). Anti-cancer properties of olive oil secoiridoid phenols: a systematic review of in vivo studies. *Food & Function*, 4145-4159.
- [8]. Terzuoli, E., Giachetti, A., Ziche, M., & Donnini, S. (2016). Hydroxytyrosol, a product from olive oil, reduces colon cancer growth by enhancing epidermal growth factor receptor degradation. *Molecular Nutrition & Food Research*, 519-529.
- [9]. Dávalos, J., Valderrama-Negrón, A., Barrios, J., Freitas, V., & Ribeiro da Silva, M. (2018). Energetic and Structural Properties of Two Phenolic Antioxidants: Tyrosol and Hydroxytyrosol. *The Journal of Physical Chemistry A*, 4130-4137.
- [10]. Leopoldini, M., Marino, T., Russo, N., & Toscano, M. (2004). Antioxidant Properties of Phenolic Compounds: H-Atom versus Electron Transfer Mechanism. *The Journal of Physical Chemistry A*, 4916-4922.
- [11]. Galano, A., Alvarez-Idaboy, J., Francisco-Márquez, M., & Medina, M. (2012). A quantum chemical study on the free radical scavenging activity of tyrosol and hydroxytyrosol. *Theoretical Chemistry Accounts*, 1-12.
- [12]. Rietjens, S., Bast, A., & Haenen, G. (2007). New Insights into Controversies on the Antioxidant Potential of the Olive Oil Antioxidant Hydroxytyrosol. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 7609-7614.
- [13]. Wright, J., Johnson, E., & DiLabio, G. (2001). Predicting the Activity of Phenolic Antioxidants: Theoretical Method, Analysis of Substituent Effects, and Application to Major Families of Antioxidants. *Journal of the American Chemical Society*, 1173-1183.
- [14]. Nenadis, N., & Siskos, D. (2015). Radical scavenging activity characterization of synthetic isochroman-derivatives of hydroxytyrosol: A gas-phase DFT approach. *Food Research International*, 506-510.

- [15]. Hehre, W., Radom, L., Schleyer, P., & Pople, J. (1986). *AB INITIO Molecular Orbital Theory*. New York: Wiley.
- [16]. Szabo, A., & Ostlund, N. (1996). *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*. New York: McGraw-Hill.
- [17]. Levine, I. (2001). *Quantum Chemistry*. Madrid: Pearson Education.
- [18]. Jensen, F. (1999). *Introduction to computational chemistry*. Denmark: John Wiley & Sons.
- [19]. Parr, R., & Yang, W. (1989). *Density-functional theory of atoms and molecules*. New York: Oxford University Press.
- [20]. Lowe, J. (1978). *Quantum Chemistry*. California: Academic Press.
- [21]. Roothaan, C. (1951). New Developments in Molecular Orbital Theory. *Reviews of Modern Physics*, 69-89.
- [22]. Hall, G. (1951). The molecular orbital theory of chemical valency VIII. A method of calculating ionization potentials. *The Royal Society*, 541-552.
- [23]. Binkley, J., Pople, J., & Hehre, W. (1980). Self-consistent molecular orbital methods. 21. Small split-valence basis sets for first-row elements. *Journal of the American Chemical Society*, 939-947.
- [24]. Hehre, W., Ditchfield, R., & Pople, J. (1972). Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian-Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules. *The Journal of Chemical Physics*, 2257-2261.
- [25]. Møller, C., & Plesset, M. (1934). Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems. *Physical Review*, 628-622.
- [26]. Hohenberg, P., & Kohn, W. (1964). Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review*, B864-B871.
- [27]. Kohn, W., & Sham, L. (1965). Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Physical Review*, A1133-A1138.
- [28]. Becke, A. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 5648-5652.
- [29]. Lee, C., Yang, W., & Parr, R. (1998). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B*, 785-789.
- [30]. Curtiss, L., Raghavachari, K., Trucks, G., & Pople, J. (1991). Gaussian-2 theory for molecular energies of first- and second-row compounds. *The Journal of Chemical Physics*, 7221-7230.
- [31]. Curtiss, L., Raghavachari, K., Redfern, P., Rassolov, V., & Pople, J. (1998). Gaussian-3 (G3) theory for molecules containing first and second-row atoms. *The Journal of Chemical Physics*, 7764-7776.
- [32]. Curtiss, L., Redfern, P., & Raghavachari, K. (2007). Gaussian-4 theory. *The Journal of Chemical Physics*, 084108-1-084108-12.
- [33]. Scott, A., & Radom, L. (1996). Harmonic Vibrational Frequencies: An Evaluation of Hartree-Fock, Møller-Plesset, Quadratic Configuration Interaction, Density Functional Theory, and Semiempirical Scale Factors. *The Journal of Physical Chemistry*, 16502-160513.
- [34]. Levine, I. (2004). *Fisicoquímica*. Madrid: Mc Graw Hill.

- [35]. Lewars, E. (2011). *Computational Chemistry. Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*. Peterborough: Springer.
- [36]. Chase, M. (1998). *NIST-JANAF thermochemical tables*. Washington: Institute of Standards and Technology.
- [37]. Irikura, K., & Frurip, D. (1998). *Computational Thermochemistry. Prediction and Estimation of Molecular Thermodynamics*. Washington: American Chemical Society.
- [38]. Notario, R., Castaño, O., Abboud, J., Gomperts, R., Frutos, L., & Palmeiro, R. (1999). Organic Thermochemistry at High ab Initio Levels. 1. A G2(MP2) and G2 Study of Cyclic Saturated and Unsaturated Hydrocarbons (Including Aromatics). *The Journal of Organic Chemistry*, 9011-9014.
- [39]. Nicolaides, A., Rauk, A., Glukhovtsev, M., & Radom, L. (1996). Heats of Formation from G2, G2(MP2), and G2(MP2,SVP) Total Energies. *The Journal of Physical Chemistry*, 17460-17464.
- [40]. Warren, H., Ditchfield, R., Radom, L., & Pople, J. (1970). Molecular orbital theory of the electronic structure of organic compounds. V. Molecular theory of bond separation. *Journal of the American Chemical Society*, 4796-4801.
- [41]. Ponomarev, D., & Takhistov, V. (1997). What are Isodesmic Reactions? *Journal of Chemical Education*, 201-203.
- [42]. Blanksby, S., & Ellison, G. (2003). Bond Dissociation Energies of Organic Molecules. *Accounts of Chemical Research*, 255-263.
- [43]. NIST Chemistry Webbook In Linstrom, P. J.; Mallard, W.G., Eds.; NIST Standard Reference Database Number 69; National Institute of Standards and Technology: Gaithersburg, MD, 20899 (Retrieved December 22, 2017).
- [44]. Höhne, G., Hemminger, W., & Flammersheim, H. (2003). *Differential Scanning Calorimetry*. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- [45]. McNaughton, J., & Mortimer, C. (1975). *Calorimetría Diferencial de Barrido*. Londres: Perkin Elmer Corporation.
- [46]. Romero, V., Tirado, A., & Dávalos, J. (2015). Determinación experimental mediante DSC de las estabildades térmicas y las capacidades caloríficas: quinua, kiwicha y cañihua. *Catedra Villareal*, 47-52.
- [47]. Brown, M. (1979). Determination of purity by differential scanning calorimetry (DSC). *Journal of Chemical Education*, 310-313.
- [48]. O'Neill, M. (1966). Measurement of Specific Heat Functions by Differential Scanning Calorimetry. *Analytical Chemistry*, 1331-1336.
- [49]. Callanan, J., & Sullivan, S. (1986). Development of standard operating procedures for differential scanning calorimeters. *Review of Scientific Instruments*, 2584-2592.
- [50]. Hubbard, W., Scott, D., & Waddingt, G. (1954). Reduction to Standard States (at 25°) of Bomb Calorimetric Data for Compounds of Carbon, Hydrogen, Oxygen and Sulfur. *Journal of Physical and Chemistry*, 152-162.
- [51]. Perdomo, G. (2013). Termoquímica de la formación de isoazoles. Tesis de Maestría. Universidad Autónoma de Puebla.

- [52]. Dávalos, J., & Roux, M. (2000). The design, construction and testing of a microcombustion calorimeter suitable for organic compounds containing C, H and O. *Measurement Science and Technology*, 1421-1425.
- [53]. Guerrero, A. (2011). Estabilidad, reactividad y estructura de moléculas neutras e iónicas en fase gas. Tesis de Doctorado. Universidad Complutense de Madrid.
- [54]. Sabbah, R., & Perez, J. (1997). Contribution à l'étude thermochimique du ferrocène. *Thermochimica Acta*, 17-32.
- [55]. Rossini, F. (1956). *Experimental Thermochemistry. Measurement of Heats of Reaction*. London: Interscience Publishers.
- [56]. Good, W., & Smith, N. (1969). Enthalpies of combustion of toluene, benzene, cyclohexane, cyclohexene, methylcyclopentane, 1-methylcyclopentene, and n-hexane. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 102-106.
- [57]. Wadsö, I. (1966). Calculation Methods in Reaction Calorimetry. *Science Tools*, 33-39.
- [58]. Santos, L., Silva, M., Schröder, B., & Gomes, L. (2007). Methodologies for the calculation of the corrected temperature rise in isoperibol calorimetry. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 175-180.
- [59]. IUPAC. (2012). *Compendium of Chemical Terminology Gold Book*.
- [60]. Washburn, E. (1933). *Journal of Research of the National Bureau of Standards*, 525-588.
- [61]. Trigo, T. (2016). Efeito de substituintes em heterociclos azotados: um estudo de energética molecular. Tesis de Doctorado. Universidad de Porto.
- [62]. Adedeji, F., Brown, D., Connor, J., Leung, M., Paz-Andrade, M., & Skinner, H. (1975). Thermochemistry of arene chromium tricarbonyls and the strenghts of arene-chromium bonds. *Journal of Organometallic Chemistry*, 221-228.
- [63]. Ambiente-1000C, Notice d'Utilization, Setaram, Lyon, France.
- [64]. Santos, L., Schröder, B., Fernandes, O., & Ribeiro da Silva, M. (2004). Measurement of enthalpies of sublimation by drop method in a Calvet type calorimeter: design and test of a new system. *Thermochimica Acta*, 15-20.
- [65]. Santos, L., Schröder, B., Fernandes, O., & Ribeiro da Silva, M. (2004). Measurement of enthalpies of sublimation by drop method in a Calvet type calorimeter: design and test of a new system. *Thermochimica Acta*, 15-20.
- [66]. Stull, D., Westrum, E., & Sinke, G. (1969). *The chemical thermodynamics of organic compounds*. New York: Wiley.
- [67]. Cox, J., Wagman, D., & Medvedev, V. (1989). *CODATA key values for thermodynamics*. New York: Hemisphere.
- [68]. Sunner, S., & Månsson, M. (1979). *Combustion Calorimetry*. Oxford: Pergamon Press.
- [69]. Leopoldini, M., Russo, N., & Toscano, M. (2011). The molecular basis of working mechanism of natural polyphenolic antioxidants. *Food Chemistry*, 288-306.

- [70]. Hockridge, M., Knight, S., Robertson, E., Simons, J., McCombie, J., & Walker, M. (1999). Conformational landscapes in flexible organic molecules: 4-Hydroxy phenyl ethanol (p-tyrosol) and its singly hydrated complex. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 407-413.
- [71]. Bakke, J., & Chadwick, D. (1988). Conformations of unsaturated and aromatic alcohols; intramolecular hydrogen bonding in 2-phenylethanol. *Acta Chemica Scandinavica*, 223-230.
- [72]. Pimentel, G., & McClellan, A. (1960). *The Hydrogen Bond, Pauling*. California: W. H. Freeman and Company.
- [73]. Mardis, K., Brune, B., Vishwanath, P., Giorgis, B., Payne, G., & Gilson, M. (2000). Intramolecular versus Intermolecular Hydrogen Bonding in the Adsorption of Aromatic Alcohols onto an Acrylic Ester Sorbent. *The Journal of Physical Chemistry B*, 4735-4744.
- [74]. Varfolomeeva, V., & Terent'ev, A. (2008). The influence of intramolecular hydrogen bonds on the adsorption properties of aromatic alcohols and thiols. *Russian Journal of Physical Chemistry A*, 906-910.
- [75]. Varfolomeeva, V., & Terent'ev, A. (2015). Weak intramolecular and intermolecular hydrogen bonding of benzyl alcohol, 2-phenylethanol and 2-phenylethylamine in the adsorption on graphitized thermal carbon black. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 24282-24293.
- [76]. Pedley, J. (1994). *Thermochemical Data and Structures of Organic Compounds*. Texas: Thermodynamics Research Center.
- [77]. Ruscic, B. (2015). Active Thermochemical Tables: Sequential Bond Dissociation Enthalpies of Methane, Ethane, and Methanol and the Related Thermochemistry. *The Journal of Physical Chemistry A*, 7810-7837.
- [78]. Simões, R., Agapito, F., Diogo, H., & Minas da Piedade, M. (2014). Enthalpy of Formation of Anisole: Implications for the Controversy on the O–H Bond Dissociation Enthalpy in Phenol. *The Journal of Physical Chemistry A*, 11026-11032.
- [79]. Lucarini, M., Pedulli, G., & Guerra, M. (2004). A critical evaluation of the factors determining the effect of intramolecular hydrogen bonding on the O-H bond dissociation enthalpy of catechol and of flavonoid antioxidants. *Chemistry and European Journal*, 933-939.
- [80]. Luo, Y. (2007). *Comprehensive handbook of chemical bond energies*. London-New York: CRC Press.
- [81]. da Silva, G., Chen, C.-C., & Bozzelli, J. (2006). Bond dissociation energy of the phenol O–H bond from ab initio calculations. *Chemical Physics Letters*, 42-45.
- [82]. Min-Jie, L., Lei, L., Yao, F., & Qing-Xiang, G. (2007). Accurate bond dissociation enthalpies of popular antioxidants predicted by the ONIOM-G3B3 method. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 1-9.
- [83]. Nenadis, N., Wang, L.-F., Tsimidou, M., & Zhang, H.-Y. (2005). Radical Scavenging Potential of Phenolic Compounds Encountered in *O. europaea* Products as Indicated by Calculation of Bond Dissociation Enthalpy and Ionization Potential Values. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 295-299.
- [84]. Correia, C., Guedes, R., Borges dos Santos, R., Costa Cabral, B., & Martinho Simões, J. (2004). O–H Bond dissociation enthalpies in hydroxyphenols. A time-resolved photoacoustic calorimetry and quantum chemistry study. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2109-2118.

[85]. Rojano, B., Saez, J., Schinella, G., Quijano, J., Vélez, E., Gil, A., & Notario, R. (2008). Experimental and theoretical determination of the antioxidant properties of isoespintanol (2-isopropyl-3,6-dimethoxy-5-methylphenol). *Journal of Molecular Structure*, 1-6.

[86]. Marteau, C., Guitard, R., Penverne, C., Favier, D., Nardello-Rataj, V., & Aubry, J. (2016). Boosting effect of ortho-propenyl substituent on the antioxidant activity of natural phenols. *Food Chemistry*, 418-427.

ANEXO

Incluye la publicación, póster y ponencia oral obtenidos con los resultados de la presente Tesis.

PUBLICACIÓN CIENTÍFICA

- Dávalos, J., Valderrama-Negrón, A., Barrios, J., Freitas, V., & Ribeiro da Silva, M. (2018). **Energetic and Structural Properties of Two Phenolic Antioxidants: Tyrosol and Hydroxytyrosol**. *The Journal of Physical Chemistry A*, 4130-4137.

PÓSTER

- Barrios, J., Dávalos, J., & Valderrama-Negrón, A. (2018). **Energética y Propiedades Estructurales del Tirosol e Hidroxitirosol**. *Feria de Proyectos de trabajos de Investigación en química 2018-2*, Lima-Perú.

- Barrios, J., Dávalos, J., & Valderrama-Negrón, A. (2017). **Energética y Propiedades Estructurales del Tirosol e Hidroxitirosol**. *II Encuentro de Científicos de Peuranos en Europa SINAPSIS-2017*, Berlin-Alemania.

PONENCIA ORAL

- Barrios, J. (2017). **Energética y Propiedad Estructural del Tirosol**. *II Congreso Latinoamericano en Química, Física y Biología Computacional*, Arequipa – Perú.

Energetic and Structural Properties of Two Phenolic Antioxidants: Tyrosol and Hydroxytyrosol

Juan Z. Dávalos,^{*,†} Ana C. Valderrama-Negrón,[‡] Julio R. Barrios,[‡] Vera L. S. Freitas,^{*,§} and Maria D. M. C. Ribeiro da Silva[§]

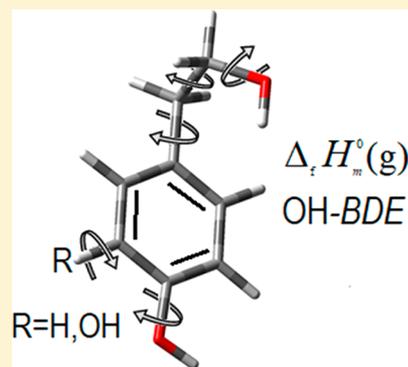
[†]Instituto de Química-Física “Rocasolano”, CSIC, Serrano 119, 28006, Madrid, Spain

[‡]Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Ingeniería, Av. Túpac Amaru 210, Lima 25, Perú

[§]Centro de Investigação em Química, Department of Chemistry and Biochemistry, Faculty of Science, University of Porto, Rua do Campo Alegre, 687, P-4169-007 Porto, Portugal

Supporting Information

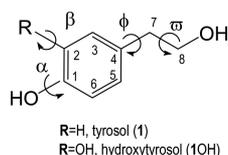
ABSTRACT: Theoretical and experimental studies on the energetic, structural and some other relevant physicochemical properties of the antioxidant tyrosol (**1**), hydroxytyrosol (**1OH**) molecules and the corresponding radicals I_{rad}^{\bullet} and $IO_{\text{rad}}^{\bullet}$ are reported in this work. The experimental values of the gas-phase enthalpy of formation, $\Delta_f H_m^{\circ}(\text{g})$, in $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, of **1** (-302.4 ± 3.4) and **1OH** (-486.3 ± 4.1) have been determined. Quantum chemical calculations, at DFT (M05-2X) and composite *ab initio* G3 and G4 levels of theory, provided results that served to (i) confirm the excellent consistency of the experimental measurements performed, (ii) establish that the stabilizing effect of H-bond of hydroxyethyl chain and aromatic ring ($\text{OH}\cdots\pi$ interaction) is smaller in radicals than in parent molecules, (iii) deduce—combining experimental data in isodesmic reactions— $\Delta_f H_m^{\circ}(\text{g})$ of radicals I_{rad}^{\bullet} ($-152.3 \pm 4.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) and $IO_{\text{rad}}^{\bullet}$ ($-370.6 \pm 3.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), (iv) estimate a reliable O–H bond dissociation enthalpy, BDE of **1** ($368.1 \pm 5.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) and of **1OH** ($333.7 \pm 5.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), and (v) corroborate—using “BDE criteria”—that **1OH** is a more effective antioxidant than **1**.



1. INTRODUCTION

Tyrosol (**1**) and hydroxytyrosol (**1OH**) (see Scheme 1) are natural polyphenolic antioxidants present in a wide variety of

Scheme 1. Base Molecular Structure of Tyrosol (**1**) and Hydroxytyrosol (**1OH**)^a



^aThe numbering system used is as shown.

natural sources, in particular the olives and their derivative products (e.g., virgin olive oil¹). They have potent antioxidant effects and in recent years have been attracting much attention due to their diverse biological activity such as antibacterial,² antiviral,³ anti-inflammatory,⁴ neuroprotective,^{5,6} and anti-cancer^{7,8} activities. The antioxidant activity of these compounds seems to be related to their molecular structure, more precisely to the presence and the number of hydroxyl groups, to the conjugation and the resonance effects and also to the ability to improve the stability of the corresponding phenoxyl radicals I_{rad}^{\bullet} and $IO_{\text{rad}}^{\bullet}$, formed by the hydrogen-transfer (HT)

reaction. In fact, the HT reaction is proposed by Galano et al.⁹—basically from kinetic studies using DFT calculations—as the main mechanism for the scavenging activity of **1** and **1OH** when reacting with other OR^{\bullet} and OOR^{\bullet} (R = alkyl or alkenyl group) radicals in lipidic and aqueous media. These authors also determined that **1** is less efficient scavenger than **1OH**, in agreement with experimental results obtained by Rietjens et al.¹⁰ where the antioxidant profile of olive oil antioxidants evidence that **1OH** and oleuropein are more potent scavengers, of peroxynitrite ONOOH , OH^{\bullet} and superoxide $\text{O}_2^{\bullet-}$ radicals, than **1** and homovanillic alcohol.

The higher antioxidant reactivity of **1OH** and other polyphenols—compared to single phenols—is rationalized on structural and energetic terms where the presence of catechol moieties plays a crucial role. From the thermodynamics point of view, the O–H bond dissociation enthalpy (BDE) of phenolic antioxidants is considered as one of the most important parameters or descriptors in determining their antioxidant efficacy,^{11,12} being desirable a relatively low values of BDE to facilitate the main HT chain reaction through which the

Received: January 15, 2018

Revised: April 3, 2018

Published: April 4, 2018

phenolic antioxidants play their protective role. This property can be used as “BDE criteria”.

Although the literature reports BDEs of several phenolic compounds (including **1** and IOH),^{12–15} the experimental and theoretical methods to determine particularly BDEs of catechols have given rise to much controversy (see section 3.5). Therefore, one of the goals of this work is to provide reliable data of BDEs, focused on experimental and theoretical investigation of the structural effects on the intrinsic thermodynamic stability of **1** and IOH and their respective radicals $\mathbf{1}_{\text{rad}}^{\bullet}$ and $\text{IO}_{\text{rad}}^{\bullet}$.

Reliable thermochemical data, namely the gas-phase enthalpy of formation, $\Delta_f H_m^0(\text{g})$, for **1** and IOH have been obtained from differential scanning calorimetry (DSC), static bomb combustion calorimetry and Calvet microcalorimetry experimental techniques, as well as by quantum chemical calculations at the density functional theory (M05-2X) level and composite *ab initio* G3 and G4 methods. These calculation methodologies were also used to determine $\Delta_f H_m^0(\text{g})$ of the radicals $\mathbf{1}_{\text{rad}}^{\bullet}$ and $\text{IO}_{\text{rad}}^{\bullet}$, which combining with purely experimental $\Delta_f H_m^0(\text{g})$ values of **1** and IOH have allowed us to determine the corresponding O–H bond dissociation enthalpy, BDE.

The consistency of our results has been checked and discussed in the context of isodesmic reactions, which are widely used in predicting molecular stability.¹⁶ It is interesting to mention that the density functional M05-2X method employed in this work is considered as a significantly improved theoretical method to predict values of $\Delta_f H_m^0(\text{g})$.¹⁷

2. EXPERIMENTAL SECTION

2.1. Materials and Purity Control. DSC Measurements.

Tyrosol [2-(4-hydroxyphenyl)ethanol, $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$, CAS RN: 501-94-0, **1**], and hydroxytyrosol [2-(3,4-dihydroxyphenyl)ethanol, $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3$, CAS RN: 10597-60-1, IOH] were purchased from Alfa Aesar and TCI-Europe-NV, respectively. Both samples were carefully dried under vacuum and used without further purification.

Electrospray ionization/ion trap mass spectroscopy studies (ESI/IT MS; LCQ-DecaXP LC–MS system, ThermoFinnigan) were performed for the hydroxytyrosol, confirming its molecular weight according to what was expected.

From the thermoanalysis study of the samples by DSC (PerkinElmer Pyris 1) over the temperature ranges considered (see below), no phase transitions were observed. Molar heat capacities at constant pressure $C_{p,m}^0$ were also experimentally determined by DSC, following the methodology “scanning method” previously described in the literature.¹⁸ Full details are given in the Supporting Information (section S2).

2.2. Combustion Calorimetry. The combustion experiments were performed in an *isoperibol* static *micro*-bomb calorimeter. A detailed description of this method can be found in ref 19. The energy equivalent of the calorimeter $\varepsilon(\text{calor})$ was determined from the combustion of benzoic acid (NIST standard reference sample 39j), its massic energy of combustion being $-26434 \pm 3 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$, under certified conditions. From 10 calibration experiments, we obtained an $\varepsilon(\text{calor})$ of $2105.3 \pm 0.3 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}$, where the uncertainty quoted is the standard deviation of the mean.

The combustion energy of the studied samples was determined by burning the solid samples in pellet form in oxygen at $p = 3.04 \text{ MPa}$, with 0.05 cm^3 of water added to *micro*bomb calorimeter ($V_{\text{bomb}} = 0.022 \text{ dm}^3$). In order to obtain combustion complete reactions, vaseline was used as auxiliary

substance. The massic energy of combustion of vaseline used was $-46086 \pm 5 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$.²⁰ The empirical formula and massic energy of combustion of the cotton-thread fuse, $\text{CH}_{1.740}\text{O}_{0.871}$ and $-17410 \pm 37 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$, respectively, were determined also in our laboratory.

Corrections of apparent mass to mass, conversion of the energy of the actual bomb process to that of the isothermal process, nitric acid formation and correction to standard states were made according to Hubbard et al.²¹ For these corrections were used, for **1** and IOH respectively, the values of density $\rho = 1.17$ and $1.20 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ (determined in our laboratory), massic heat capacities $c_p = 1.32$ and $1.47 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ (taken from this work; see Table S2 of the Supporting Information) and for both, a $(\partial V/\partial T)_p$ value assumed to be $3.85 \times 10^{-7} \text{ dm}^3\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$.²² Complementary details are given in the Supporting Information (section S3).

2.3. Calvet Microcalorimetry. The standard ($p^0 = 0.1 \text{ MPa}$) molar enthalpies of sublimation, at $T = 298.15 \text{ K}$, $\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} H_m^0$ of **1** and IOH were determined by the drop-microcalorimetry technique described by Skinner et al.²³ The measurements were carried out using a high-temperature Calvet microcalorimeter (Setaram HT1000, Lyon, France). The characteristics of the apparatus and the details of the technique are reported in the literature.²⁴

DSC studies together with preliminary sublimation experiments were performed in order to obtain the most suitable temperature of the hot reaction vessel of the calorimeter for the sublimation studies. In the preliminary sublimation experiments both compounds presented low vapor pressure below the temperature of fusion, therefore it was necessary to establish the hot-zone of the calorimeter above that temperature: $T = 375.8 \text{ K}$ and $T = 411.7 \text{ K}$ for **1** and IOH, respectively. The Calvet-microcalorimeter was calibrated *in situ* for these two working temperatures by performing sublimations experiments with reference materials, using a similar procedure to that described above for the studied compounds. For the temperature of 375.8 K , the reference material used was naphthalene, making use of its standard molar enthalpy of sublimation at $T = 298.15 \text{ K}$, $\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} H_m^0 = 72.6 \pm 0.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,²⁵ the calibration constant value obtained was $k_{\text{cal}} = (1.0331 \pm 0.0062)$. For the temperature of 411.7 K , the calibration constant obtained was $k_{\text{cal}} = (1.0596 \pm 0.0038)$, using anthracene, together with its recommended standard molar enthalpy of sublimation at $T = 298.15 \text{ K}$, $\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} H_m^0 = 100.4 \pm 0.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.²⁶ These constants were obtained as the average of six independent experiments, with the quoted uncertainty being the standard deviation of the mean for a level of confidence of 0.95. The performance of the system at the temperature of 411.7 K was checked by measuring the standard molar enthalpy of sublimation, at $T = 298.15 \text{ K}$, of pyrene, obtaining a value of $\Delta_{\text{cr}}^{\text{g}} H_m^0 = 99.7 \pm 2.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, which is in excellent agreement with the value reported in the literature.²⁷ Complementary details are given in the Supporting Information (section S4).

2.4. Computational Methods. The Gaussian 09 and D01 packages²⁸ were used for the quantum chemical calculations. The geometries of the studied species as well as those of the reference systems used in the isodesmic reactions considered were optimized by using density functional theory (DFT), with the M05-2X Thrular functional²⁹ at 6-311++G(d,p) basis set without symmetry restrictions. Harmonic vibrational frequencies were also calculated at the same level. The computed energies and enthalpies for the most stable species studied are described in detail in the Supporting Information (section S5).

Table 1. Typical Combustion Experiments for **1** and **1OH** at $T = 298.15 \text{ K}^a$

	tyrosol (1)	hydroxytyrosol (1OH)
$m(\text{compound})/\text{g}$	0.054 730 3	0.062 290 5
$m'(\text{vaseline})/\text{g}$	0.013 045 9	0.013 160 4
$m''(\text{fuse})/\text{g}$	0.0006232	0.000 560 3
$\Delta T_c/\text{K} = (T_f - T_i + \Delta T_{\text{corr}})/\text{K}$	1.0728	1.0518
$\varepsilon(\text{calor})(-\Delta T_c)/\text{kJ}^b$	-2.258 39	-2.214 25
$\varepsilon(\text{cont.})(-\Delta T_c)/\text{kJ}^c$	-0.001 03	-0.001 04
$\Delta U_{\text{ign}}/\text{kJ}^d$	0.000 43	0.000 43
$\Delta U_{\text{dec}}(\text{HNO}_3)/\text{kJ}^e$	0.000 29	0.000 29
$\Delta U(\text{corr. to std. states})/\text{kJ}^f$	0.001 21	0.001 32
$-m'\Delta_c u^o(\text{vaseline})/\text{kJ}$	0.601 25	0.606 52
$-m''\Delta_c u^o(\text{fuse})/\text{kJ}$	0.010 86	0.009 77
$\Delta_c u^o(\text{compound})/\text{kJ}\cdot\text{g}^{-1}$	-30.0634	-25.6373
$\langle \Delta_c u^o(298.15 \text{ K}) \rangle/\text{kJ}\cdot\text{g}^{-1}$	-30.0572 ± 0.0051^g	-25.6395 ± 0.0099^g

^aFor a definition of the symbols see ref 21. ^b $\varepsilon(\text{calor})$, energy equivalent of the whole system excluding the heat capacity of the bomb. ^c $\varepsilon(\text{cont.})$, energy equivalent of the contents of the bomb $\varepsilon(\text{cont.})(-\Delta T_c) = \varepsilon^i(\text{cont.})(T_i - 298.15 \text{ K}) + \varepsilon^f(\text{cont.})(298.15 \text{ K} - T_f + \Delta T_{\text{corr.}})$. ^dExperimental energy of ignition. ^eExperimental energy of formation of nitric acid. ^f $\Delta U(\text{corr. to std. states})$ is the correction to standard state. ^gUncertainty associated is the standard uncertainty of the mean for five experiments.

Table 2. Experimental Values for the Standard ($p^0 = 0.1 \text{ MPa}$) Molar Enthalpies of Combustion, Formation (in the Crystalline and Gaseous States), and Sublimation, at $T = 298.15 \text{ K}$, of Tyrosol (**1**) and Hydroxytyrosol (**1OH**)^a

compound	$\Delta_c H_m^0(\text{cr})$	$\Delta_f H_m^0(\text{cr})$	$\Delta_{\text{cr}}^g H_m^0$	$\Delta_f H_m^0(\text{g})$
tyrosol (1)	-4156.6 ± 2.3^b	-420.7 ± 2.5	118.3 ± 2.3^b	-302.4 ± 3.4
hydroxytyrosol (1OH)	-3955.2 ± 3.5^b	-622.1 ± 3.6	135.8 ± 1.9^b	-486.3 ± 4.1

^aAll values are given in $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. ^bThe uncertainties correspond to the expanded uncertainties of the mean (0.95 level of confidence) and include for (i) combustion enthalpy, the contributions from the calibration with benzoic acid and from the energy of combustion of the vaseline (auxiliary material), and (ii) sublimation enthalpy, the contribution of the uncertainties in calibration and in the corrective term.

Furthermore, to confirm the reliability of the measured $\Delta_f H_m^0(\text{g})$ of **1** and **1OH** we have obtained theoretical values evaluated using the high-level G3³⁰ and G4³¹ composite methods. In both methods, theoretical $\Delta_f H_m^0(\text{g})$ are calculated through atomization reactions.³² This procedure has been used also to determine $\Delta_f H_m^0(\text{g})$ of radicals $\text{I}_{\text{rad}}^\bullet$ and $\text{IO}_{\text{rad}}^\bullet$. It is interesting to mention that the G3 theoretical procedure modifies and corrects many of the deficiencies of the Gn ($n = 1, 2$) theory and in turn, G4 improves G3 mainly in the geometry optimizations and zero-point energy corrections.

3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1. Thermophysical Properties. The onset temperature of melting point and enthalpy of fusion of the compounds determined by DSC, (T_{fus}/K ; $\Delta_{\text{cr}}^1 H_m^0/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), were (364.9 ± 0.7 ; 25 ± 1) and (338.3 ± 0.2 , 20 ± 1) for **1** and **1OH**, respectively. The associated uncertainties are expressed as expanded uncertainties of the mean (0.95 level of confidence) for three experiments. The values reported for **1** are in good agreement with those reported by Queimada et al.³³

The least-squares fitting of the experimental data of molar heat capacities in the solid state $C_{p,m}^0$ (in $\text{J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$) yielded the following equations.

For **1**, in the range of (259.15–352.15) K

$$C_{p,m}^0(\text{cr}, T) = 2.45 \times 10^{-3}(T/\text{K})^2 - 0.7987(T/\text{K}) + 203.48 \quad (r^2 = 0.999) \quad (1)$$

For **1OH**, in the range of (256.15–301.15) K

$$C_{p,m}^0(\text{cr}, T) = 1.057 \times 10^{-2}(T/\text{K})^2 - 5.02502(T/\text{K}) + 784.65997 \quad (r^2 = 0.999) \quad (2)$$

Data details are given in the Supporting Information (section S2).

3.2. Combustion Calorimetry and Calvet Microcalorimetry Studies. Enthalpies of Formation of **1 and **1OH**.** Results for a typical combustion experiments, including the mean value of massic energy of combustion $\langle \Delta_c u^0(298.15 \text{ K}) \rangle$, are given in Table 1. The detailed results for all combustion experiments (five for each sample), are shown in Supporting Information (Table S3). The $\langle \Delta_c u^0(298.15 \text{ K}) \rangle$ values for **1** and **1OH** are referred, respectively, to the following combustion reactions:

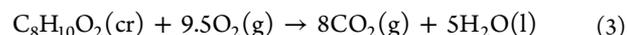


Table 2 includes the standard ($p^0 = 0.1 \text{ MPa}$) molar enthalpies of combustion $\Delta_c H_m^0(\text{cr})$ and formation $\Delta_f H_m^0(\text{cr})$ of **1** and **1OH**, in the solid state, at the temperature $T = 298.15 \text{ K}$. $\Delta_f H_m^0(\text{cr})$ were derived from corresponding $\Delta_c H_m^0(\text{cr})$ values, using standard molar enthalpies of formation of $\text{H}_2\text{O}(\text{l})$, $-285.830 \pm 0.042 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,³⁴ and of $\text{CO}_2(\text{g})$, $-393.51 \pm 0.13 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.³⁴

The standard molar enthalpy of sublimation of each compound, $\Delta_{\text{cr}}^g H_m^0$, at $T = 298.15 \text{ K}$ was computed using eq 5:

$$\Delta_{\text{cr}}^g H_m^0(T = 298.15) = \Delta_{\text{cr}, 298.15}^g H_m^0 + \int_T^{298.15} C_{p,m}^0(\text{g}) dT \quad (5)$$

where $\Delta_{\text{cr}, 298.15}^g H_m^0$ is the observed enthalpy of sublimation at the experimental temperature T , corresponding to the mean of six experiments: $132.6 \pm 1.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (at $T = 375.8 \pm 0.03 \text{ K}$) and $159.9 \pm 1.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (at $T = 411.7 \pm 0.04 \text{ K}$) for **1** and **1OH**, respectively. For both compounds, the gas-phase molar

heat capacities, $C_{p,m}^0(g)$, as a function of the temperature, were derived from computational data at the M05-2X/6-311++G(d,p) level. The frequency scale factor suitable for fundamental vibrations used was 0.9446.³⁵ The $C_{p,m}^0(g) = f(T)$, between 200 and 550 K, for **1** and **1OH** are given in Supporting Information (S4).

The standard molar enthalpy of formation in the gas phase, $\Delta_f H_m^0(g)$, at $T = 298.15$ K, for each compound was obtained combining its corresponding $\Delta_f H_m^0(cr)$ and $\Delta_{cr}^0 H_m^0$ values (see Table 2). It is important to mention that no experimental enthalpies of combustion, sublimation, or formation for these compounds have been found in the literature.

3.3. Critical Analysis of Structural and Thermochemical Properties of Tyrosol (1) and Hydroxytyrosol (1OH). **1** and **1OH** are aromatic alcohols belonging to the typical class of flexible molecules with tendency to form weak intramolecular hydrogen bonds. They can exist in different conformations, so the conformers (rotamers) of **1** arise from the flexibility of the hydroxyethyl side chain $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, and the conformers of **1OH** also arise from the relative positions of the phenolic OH groups. The geometrical arrangements of the rotamers are described basically by the θ , ω , ϕ , α , and β dihedral angles, related to the rotation around the C_8-O , C_7-C_8 , $\text{C}_{4(\text{Ph})}-\text{C}_7$, $\text{C}_{1(\text{Ph})}-\text{O}$, and $\text{C}_{2(\text{Ph})}-\text{O}$ bonds, respectively. The most stable rotamers noted as **1_a** and **1OH_a** (see Figure 1)

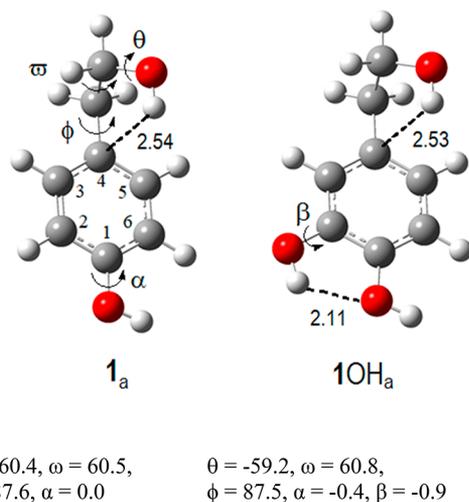


Figure 1. Molecular geometry of the most stable rotamers of **1** and **1OH** optimized at G3 level of theory. Angles in degrees and distances in Å.

and their corresponding enantiomers are characterized by the folded *gauche* conformation of the hydroxyethyl chain in which its OH group is oriented toward the aromatic ring. This chain is almost perpendicular ($\phi \approx 87.5^\circ$) to the aromatic plane. The distance between the terminal H atom and the nearest carbon atom on the ring is almost 2.5 Å for both **1_a** and **1OH_a**, at all levels of calculation considered here. It is important to mention that similar structures were found (using B3LYP functional) by Russo et al.¹³ and Nenadis–Siskos.³⁶ According with Simons et al.³⁷ the OH of alkyl chain of **1** can form an intramolecular hydrogen bond to the aromatic ring. It is known that the formation of an intramolecular H-bond requires the presence of a group with electron donor and other with electron acceptor properties. In aromatic alcohol molecules, the OH group is an electron acceptor and the role of a donor can be played by

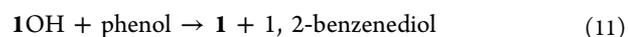
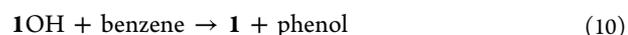
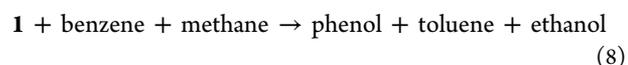
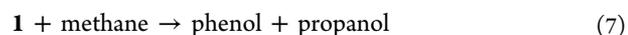
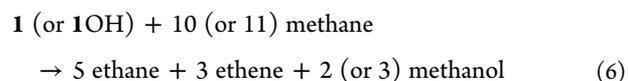
benzene ring π -electrons.³⁸ Such intramolecular H-bonds ($\text{OH}\cdots\pi$) can be formed if the distance between donor and acceptor groups is on the order of ~ 3 Å.³⁹ This condition is met for **1_a** and **1OH_a**, being the distance between hydroxyl-H to the aromatic ring equal to 3.2 and 3.1 Å, respectively.

Gilson et al.⁴⁰ and Varfolomeeva et al.^{41,42} studied the influence of inter- and intramolecular hydrogen bonds in aromatic alcohols such as 2-phenylethanol where the structure of its more stable conformer resembles that of **1_a** and **1OH_a** (see Figure S6). This *gauche*-conformer is stabilized by the presence of the $\text{OH}\cdots\pi$ intramolecular interaction.

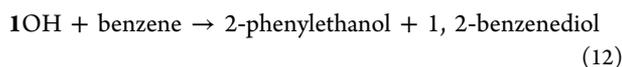
Rotation of the phenolic moiety of **1_a** ($\alpha = 0^\circ$) around the $\text{C}_{1(\text{Ph})}-\text{O}$ bond leads to structure **1_b** ($\alpha = -179.4^\circ$, Figure S2) which stability is practically similar to **1_a**. The rotamers in which the $\text{OH}\cdots\pi$ interaction is absent are less stable than **1_a** and display enthalpy differences, relative to **1_a**, between 5 and 11.7 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. The contribution of them to the total population of **1** is less than 13% (Table S5).

1OH_a is characterized also by the presence of a catechol-aromatic group with an intramolecular hydrogen bond between the two phenolic $-\text{OH}$ groups (orto diphenolic functionality¹²). The rotamers maintaining the intramolecular $\text{OH}\cdots\pi$ interaction (rotamers **1OH_b**, **1OH_c**, and **1OH_d**, Table S5) exhibit a quite low enthalpy difference relative to **1OH_a**, less than 1.5 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (0.8 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ for G_n level of calculation), while those (rotamers **1OH_e**, and **1OH_f**, Table S5) without this interaction display enthalpy differences between 9.7 and 13 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. The contribution of these last rotamers to the total population of **1OH** is less than 3% (Table S5).

The consistency of the enthalpy of formation in the gas phase, $\Delta_f H_m^0(g)$, of **1** and **1OH** was checked by atomization and isodesmic reactions. The values calculated using G3 (and G4) theories—for the atomization method were -301.3 (-300.7) $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ for **1** and -483.3 (-480.0) $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ for **1OH**. These values are close to the experimental one (the differences are less than 4.5 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), particularly using G3 methodology. On the other hand, the $\Delta_f H_m^0(g)$ deduced from “bond separation isodesmic reaction”,⁴³ at M05-2X/6-311++G(3df,2p) level of theory (eq 6) and other isodesmic reactions, at M05-2X/6-311++G(d,p) level (eqs 7 to 11) were also close to the experimental value, the deviations being less than 6.2 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ for eq 6; 1.7 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ for eqs 7 and 8, and 4 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ for eqs 9 to 11. For reference compounds, we have taken the following experimental $\Delta_f H_m^0(g)$ values, in $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$: methane (-74.87 ± 0.34), ethane (-84.0 ± 0.4), ethene (52.47 ± 0.30), benzene (82.9 ± 0.9), toluene (50.1 ± 1.1), phenol (-96.36 ± 0.59), and 1,2-benzenediol or catechol (-274.8 ± 1.2) from NIST;⁴⁴ methanol (-201.5 ± 0.2), ethanol (-235.2 ± 0.3), and propanol (-255.1 ± 0.4) from Pedley.⁴⁵

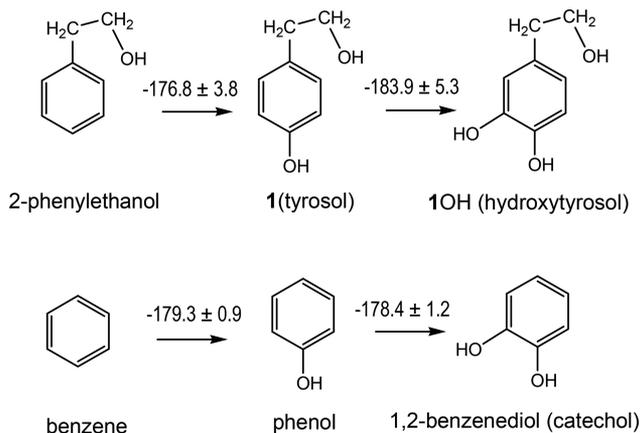


The enthalpies of reactions 10 and 11 give us information about the effect of introduction of an OH group in position 2 of the aromatic ring of **1**, measured relative to the same effect on benzene and phenol. The purely experimental values, $\Delta_r H_m^0(10) = 4.6 \pm 5.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ and $\Delta_r H_m^0(11) = 5.5 \pm 5.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, would indicate that the effect of OH introduction in **1** (to yield IOH) is practically the same, within the assigned uncertainty, as in benzene (to yield phenol) or in phenol (to yield catechol). On the other hand, if it is considered the isodesmic reaction 12, the corresponding $\Delta_r H_m^0(12) = 3.2 \pm 4.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ indicate also that effect of successive introduction of OH groups in 2-phenylethanol (to yield IOH) is the same as in benzene (to yield catechol). All these results suggest the fact that energetic OH substituent effects on aromatic rings are not affected by the presence of the intramolecular H-bond (OH $\cdots\pi$) of the hydroxyethyl chain.



The energetic results before described can be schematized in terms of enthalpic stability increments ($\Delta\Delta_r H_m^0$). So, the Scheme 2 shows that the trend of $\Delta\Delta_r H_m^0$ due to the successive

Scheme 2. Enthalpic Decreases [$\Delta\Delta_r H_m^0(\text{g})$] Associated with Introduction of OH Groups in 2-Phenylethanol and Benzene Molecules^a



^aAll the values are given in $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

introduction of OH groups in 2-phenylethanol to yield IOH is comparable - within the assigned uncertainty - to the corresponding $\Delta\Delta_r H_m^0$ in benzene to yield catechol. It is important to mention that since the literature does not report an experimental $\Delta_r H_m^0(\text{g})$ value for 2-phenylethanol, we have determined it to be equal to $-125.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, which is the average value (with standard deviation of $1.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) obtained from atomization and isodesmic reactions (see Supporting Information, section S7).

3.4. Structures and Thermochemical Properties of Phenoxy Radicals of Tyrosol (1_{rad}^\bullet) and Hydroxytyrosol ($1O_{\text{rad}}^\bullet$). The most stable phenoxy radicals (1_{rad}^\bullet)_a and ($1O_{\text{rad}}^\bullet$)_a (see Figure 2), obtained after H atom removal from phenolic OH group in position 1, have geometrical arrangements resemble the corresponding **1** and IOH parents. As in these molecules, the hydroxyethyl chains are almost perpendicular to their corresponding aromatic ring planes and also can form OH $\cdots\pi$ interactions. However, these interactions would be weaker than in **1**_a and IOH_a parents, since the distance

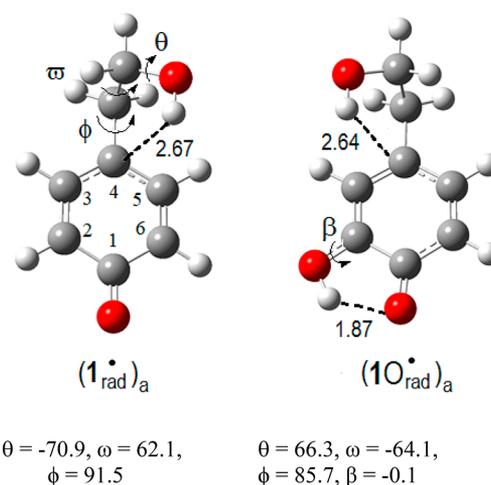


Figure 2. G3 optimized geometry of the most stable phenoxy radical of tyrosol (1_{rad}^\bullet)_a and hydroxytyrosol ($1O_{\text{rad}}^\bullet$)_a. Angles in degrees and distances in Å.

between terminal H atom of hydroxyethyl chain to the aromatic ring of (1_{rad}^\bullet)_a or ($1O_{\text{rad}}^\bullet$)_a radical is almost 0.1 Å longer than in the corresponding parents.

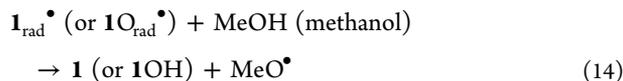
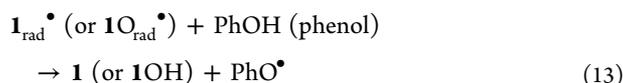
1_{rad}^\bullet rotamers without OH $\cdots\pi$ interactions are between 2 and 9 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ less stable than (1_{rad}^\bullet)_a and the contribution to the total population may reach more than 55% (Table S6). This result reveals that the stabilizing effect of OH $\cdots\pi$ interactions in tyrosol radicals 1_{rad}^\bullet is rather small.

($1O_{\text{rad}}^\bullet$)_a maintains the intramolecular H-bond in its semiquinone aromatic ring (OH $\cdots O_1$ interaction). The distance $d(\text{H}\cdots O_1)$ is 0.24 Å shorter and the angle $\angle \text{O}-\text{H}\cdots O_1$ is 7.7° larger than those in the parent molecule, which would indicate that the strength of the H-bond in aromatic ring of $1O_{\text{rad}}^\bullet$ is stronger than that in the corresponding parent IOH. This result is consistent with the thermodynamical results described below.

Rotamers including OH $\cdots O_1$ but not OH $\cdots\pi$ interactions display enthalpy differences, respect to ($1O_{\text{rad}}^\bullet$)_a between 4.0 and 8.2 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ and the contribution to the total population may reach up to 31%. This result also reveals that the stabilizing effect of OH $\cdots\pi$ interaction in $1O_{\text{rad}}^\bullet$ radical is smaller than in its parent IOH.

Rotamers of $1O_{\text{rad}}^\bullet$ formed after H atom removal from phenolic OH group in position 2 and including intramolecular OH $\cdots O_2$ interactions are between 2.7 and 10.5 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ less stable than ($1O_{\text{rad}}^\bullet$)_a and the contribution to the total population may reach up to 25% (Table S6, Figure S5).

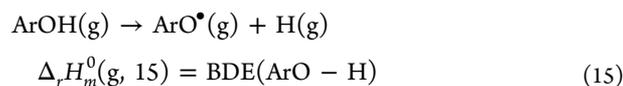
$\Delta_r H_m^0(\text{g})$ of 1_{rad}^\bullet and $1O_{\text{rad}}^\bullet$ were obtained by both, atomization (using G3 and G4 theories) and isodesmic-reaction methods: (i) the atomization procedure can be considered as a purely theoretical method, while (ii) the isodesmic reaction procedure, combines both theoretical and experimental results. For this method, the enthalpy of reactions $\Delta_r H_m^0(13)$ and $\Delta_r H_m^0(14)$, were evaluated at the three levels of calculation (G3, G4 and M05-2X) considered here. For reference compounds were taken the following update $\Delta_r H_m^0(\text{g})$ experimental values (in $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$): methoxy MeO^\bullet (21.53 ± 0.34) and phenoxy PhO^\bullet (55.5 ± 2.4) radicals reported by Ruscic⁴⁶ and Minas da Piedade et al.⁴⁷ respectively; for methanol and phenol those given above; and for **1** and IOH, those determined in this work.



Average values deduced from isodesmic reactions are proposed as $\Delta_f H_m^0(\text{g})$ of $\mathbf{I}_{\text{rad}}^{\bullet}$ and $\mathbf{1O}_{\text{rad}}^{\bullet}$ radicals, in $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$: (-152.3 ± 4.4) and (-370.6 ± 3.8) , respectively (the consigned uncertainties are standard deviations of evaluated data). The consistency of these values is supported by atomization-method results, which are obtained using G3 (and G4) theories: -151.9 (-156.9) and -365.4 (-370.9) $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ for $\mathbf{I}_{\text{rad}}^{\bullet}$ and $\mathbf{1O}_{\text{rad}}^{\bullet}$, respectively. As can be noticed, the differences with the corresponding proposed $\Delta_f H_m^0(\text{g})$ values are less than $5.2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

It is interesting to note that the enthalpic stability increment, from $\mathbf{1}$ to $\mathbf{1OH}$, $\Delta\Delta_f H_m^0 = -183.9 \pm 5.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (see Scheme 2), is significantly less negative than for the corresponding radicals, $\Delta\Delta_f H_m^0 = -217.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. This difference can be attributed to the larger stabilizing effect of $\text{OH}\cdots\text{O}_1$ interaction in $\mathbf{1O}_{\text{rad}}^{\bullet}$ than in $\mathbf{1OH}$, which is consistent with the presence of a stronger H-bond in radical $\mathbf{1O}_{\text{rad}}^{\bullet}$ than in parent $\mathbf{1OH}$ (see above). Lucarini et al.⁴⁸ reported also similar results for catechol-derivatives.

3.5. O–H Bond Dissociation Enthalpy (BDE) of $\mathbf{1}$ and $\mathbf{1OH}$. $\Delta_f H_m^0(\text{g})$ of radicals and phenolic parents enable us to obtain the O–H bond dissociation enthalpy (BDE) of phenolic molecule ArOH , which is defined as the homolytic ArO–H bond cleavage enthalpy of reaction 15 at 298.15 K. BDE is considered an important parameter in the evaluating the scavenging activities of and phenolic antioxidant ArOH molecule, such as $\mathbf{1}$ and $\mathbf{1OH}$, controlled by HT reactions,^{9,12}



where ArO^{\bullet} ($=\mathbf{I}_{\text{rad}}^{\bullet}$ or $\mathbf{1O}_{\text{rad}}^{\bullet}$) is the free radical of the molecule ArOH ($=\mathbf{1}$ or $\mathbf{1OH}$).

Taking into account $\Delta_f H_m^0(\text{g})$ values of hydrogen atom ($217.998 \pm 0.006 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$),⁴⁴ phenolic molecules, and the corresponding radicals—studied and reported in this work—we determine the O–H bond dissociation enthalpy BDE of $\mathbf{1}$ ($368.1 \pm 5.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) and of $\mathbf{1OH}$ ($333.7 \pm 5.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$).

BDE($\mathbf{1}$) is practically the same that some reliable BDE (phenol) values reported in the literature,^{15,47,49} and also very close to that calculated (at ONIOM-G3B3 method) by Fu et al.⁵⁰ but almost 11 and 25 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ higher than the determined (at B3LYP levels of theory) by Tsimidou et al.⁵¹ and Russo et al.,^{12,13} respectively.

BDE($\mathbf{1OH}$) is between 8.6 and 11 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ lower than BDE (catechol) experimental updated values, which in fact are deduced from experimental data carried out in dissolution.^{48,52} Although it is known that catechol is a crucial moiety for natural antioxidants to enhance radical-scavenging activity, the experimental and particularly theoretical methods to determine O–H BDE of catechol give controversial results. For example, BDE(catechol) experimental values derived by Lucarini et al.⁴⁸ ($342.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) and Simões et al.⁵² ($344.7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) are considerably underestimated by, respectively, B3LYP and MPW1PW91 DFT-calculations; while *ab initio* CCSD method

in conjunction with isodesmic approach⁴⁸ reproduces well, in particular to the first experimental value.

There are also significant differences among BDE($\mathbf{1OH}$) value reported here and those theoretically determined (at B3LYP levels of theory) by Russo et al.¹² ($307.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) and Nenadis-Siskos³⁶ (317.1 and $320.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). As in the case of catechol, the B3LYP methodology seems also to underestimate the BDE value of $\mathbf{1OH}$. Accordingly, we believe that theoretical evaluation of O–H BDE values particularly for catecholic molecules should be regarded with caution especially if they are calculated using only DFT methodologies. Therefore, it would be important to update and revise critically the BDEs of phenolic molecules reported in the literature.

In spite of the aforementioned comments on reliability of BDE values of phenolic molecules, we can establish—taking into account the “BDE criteria”—that $\mathbf{1OH}$ is an antioxidant that is

- (i) more effective than $\mathbf{1}$, kaempferol,^{12,13,50} thymol⁵³ and homovanillic-derivatives;⁵¹
- (ii) comparable to oleuropein,⁵¹ *p*-cresol,¹⁴ guaiacol,¹⁴ creosol,¹⁴ isoespintanol,⁵³ and epicatechin;^{12,13}
- (iii) less effective than gallic acid,^{12,13} resveratrol^{12,13} and α -tocopherol.¹⁴

CONCLUSIONS

Consistent experimental and theoretical studies on the structural and energetic properties of tyrosol ($\mathbf{1}$), hydroxytyrosol ($\mathbf{1OH}$), and the corresponding radicals $\mathbf{I}_{\text{rad}}^{\bullet}$ and $\mathbf{1O}_{\text{rad}}^{\bullet}$ (formed by hydrogen-transfer reactions), are reported and discussed in this work. Combustion calorimetry, Calvet microcalorimetry and DSC experimental techniques as well as quantum chemical calculations, at M05-2X (DFT) and G_n ($n = 3,4$) levels of theory, were employed. The calculation methodology considered here, particularly using atomization and isodesmic reactions, confirmed the excellent coherency of the purely $\Delta_f H_m^0(\text{g})$ experimental values of $\mathbf{1}$ ($-302.4 \pm 3.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) and $\mathbf{1OH}$ ($-486.3 \pm 4.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). This methodology also allowed us to determine the following:

- (i) $\Delta_f H_m^0(\text{g})$ of radicals $\mathbf{I}_{\text{rad}}^{\bullet}$ ($-152.3 \pm 4.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) and $\mathbf{1O}_{\text{rad}}^{\bullet}$ ($-370.6 \pm 3.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), where the high stability of $\mathbf{1O}_{\text{rad}}^{\bullet}$ would be related to the larger stabilizing effect of H-bond ($\text{OH}\cdots\text{O}_1$ interaction) in the aromatic ring of the radical than in its parent molecule;
- (ii) the stabilizing effect of the H-bond ($\text{OH}\cdots\pi$ interaction) formed by hydroxyethyl chain and aromatic ring, which is smaller in radicals than in parent molecules, where this interaction is not affected by successive introduction of OH groups in the aromatic ring;
- (iii) the O–H bond dissociation enthalpy, BDE of $\mathbf{1}$ ($368.1 \pm 5.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) and of $\mathbf{1OH}$ ($333.7 \pm 5.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), where the BDE ($\mathbf{1}$) determined is practically the same to the updated BDE(phenol) value, while BDE($\mathbf{1OH}$) is systematically lower than controversial BDE(catechol) experimental and purely theoretical values reported in the literature.
- (iv) application of “BDE criteria” as an excellent primary indicator of antioxidant activity—that $\mathbf{1OH}$ is more effective antioxidant than $\mathbf{1}$ and other single phenols.

■ ASSOCIATED CONTENT

S Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.jpca.8b00457.

Section S1, experimental $\Delta_f H_m^0(g)$ values used for reference compounds of isodesmic reactions; section S2, DSC measurements including fusion points, enthalpy of fusion, and molar heat capacities; section S3, combustion calorimetry; section S4, enthalpy of sublimation measurements and Calvet microcalorimetry; section S5, computational results; section S6, enthalpy of formation in the gas phase, $\Delta_f H_m^0(g)$, of tyrosol (1_{rad}^\bullet) and hydroxytyrosol ($1O_{\text{rad}}^\bullet$) radicals; and section S7, enthalpy of formation in the gas phase, $\Delta_f H_m^0(g)$, of 2-phenylethanol (PDF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

*(J.Z.D.) Telephone: +34915619400. E-mail: jdavalos@iqfr.csic.es.

*(V.L.S.F.) Telephone: +34915619400. E-mail: vera.freitas@fc.up.pt.

ORCID 

Juan Z. Dávalos: 0000-0002-5835-6371

Maria D. M. C. Ribeiro da Silva: 0000-0003-0482-0308

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

This work is dedicated to Prof. Walter Estrada (Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Ingeniería, Lima-Perú). J.Z.D. thanks the Peruvian PNICP (INNOVATE PERÚ, ECIP-1-P-030-14 for a grant. Part of this work was developed within the scope of the projects UID/QUI/0081/2013, POCI-01-0145-FEDER-006980, and NORTE-01-0145-FEDER-000028 (“Sustained Advanced Materials”), awarded to CIQUP, financed by Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT), Lisbon, Portugal, and cofinanced in the framework of Operational Programme for Competitiveness and Internationalisation, COMPETE, with community funds (FEDER) and national funds of MEC. V.L.S.F. also thanks FCT, European Social Fund (ESF), and the national funds of MEC for the award of Postdoctoral Grant SFRH/BPD/78552/2011.

■ REFERENCES

- (1) Brenes, M.; Garcia, A.; Garcia, P.; Rios, J. J.; Garrido, A. Phenolic compounds in spanish olive oils. *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 3535–3540.
- (2) Capasso, R.; Evidente, A.; Schivo, L.; Orru, G.; Marcialis, M. A.; Cristinzio, G. Antibacterial polyphenols from olive oil mill waste waters. *J. Appl. Bacteriol.* **1995**, *79*, 393–398.
- (3) Bedoya, L. M.; Beltrán, M.; Obregón-Calderón, P.; García-Pérez, J.; de la Torre, H. E.; González, N.; Pérez-Olmeda, M.; Auñón, D.; Capa, L.; Gómez-Acebo, E.; et al. Hydroxytyrosol: A new class of microbicide displaying broad anti-HIV-1 activity. *AIDS* **2016**, *30*, 2767–2776.
- (4) Richard, N.; Arnold, S.; Kilpert, C.; Wertz, K.; et al. Hydroxytyrosol is the major anti-inflammatory compound in aqueous olive extracts and impairs cytokine and chemokine production in macrophages. *Planta Med.* **2011**, *77*, 1890–1897.
- (5) Atochin, D. N.; Chernysheva, G. A.; Smolyakova, V. I.; Osipenko, A. N.; Logvinov, S. V.; Zhdkankina, A. A.; Sysolyatin, S. V.; Kryukov, Y. A.; Anfinogenova, Y.; Plotnikova, T. M.; et al. Neuroprotective effects

of *p*-tyrosol after the global cerebral ischemia in rats. *Phytomedicine* **2016**, *23*, 784–792.

(6) Rodríguez-Morató, J.; Xicota, L.; Fitó, M.; Farré, M.; Dierssen, M.; de la Torre, R. Potential role of olive oil phenolic compounds in the prevention of neurodegenerative diseases. *Molecules* **2015**, *20*, 4655–4680.

(7) Fabiani, R. Anti-cancer properties of olive oil secoiridoid phenols: a systematic review of in vivo studies. *Food Funct.* **2016**, *7*, 4145–4159.

(8) Terzuoli, E.; Giachetti, A.; Ziche, M.; Donnini, S. Hydroxytyrosol, a product from olive oil, reduces colon cancer growth by enhancing epidermal growth factor receptor degradation. *Mol. Nutr. Food Res.* **2016**, *60*, 519–529.

(9) Galano, A.; Alvarez-Idaboy, J. R.; Francisco-Márquez, M.; Medina, M. E. A quantum chemical study on the free radical scavenging activity of tyrosol and hydroxytyrosol. *Theor. Chem. Acc.* **2012**, *131* (1173), 1–12.

(10) Rietjens, S. J.; Bast, A.; Haenen, G. R. M. M. New insights into controversies on the antioxidant potential of the olive oil antioxidant hydroxytyrosol. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 7609–7614.

(11) Wright, J. S.; Johnson, E. R.; DiLabio, G. A. Predicting the activity of phenolic antioxidants: theoretical method, analysis of substituent effects, and application to major families of antioxidants. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1173–1183.

(12) Leopoldini, M.; Marino, T.; Russo, N.; Toscano, M. Antioxidant properties of phenolic compounds: H-atom versus electron transfer mechanism. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 4916–4922.

(13) Leopoldini, M.; Russo, N.; Toscano, M. The molecular basis of working mechanism of natural polyphenolic antioxidants. *Food Chem.* **2011**, *125*, 288–306.

(14) Marteau, C.; Guitard, R.; Penverne, C.; Favier, D.; Nardello-Rataj, V.; Aubry, J.-M. Boosting effect of ortho-propenyl substituent on the antioxidant activity of natural phenols. *Food Chem.* **2016**, *196*, 418–427.

(15) Luo, Y.-R. *Comprehensive handbook of chemical bond energies*; CRC Press: Boca Raton, FL, 2007.

(16) Dávalos, J. Z.; Herrero, R.; Chana, A.; Guerrero, A.; Jiménez, P.; Santiuste, J. M. Energetics and structural properties, in the gas phase, of trans-hydroxycinnamic acids. *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 2261–2267.

(17) Dávalos, J. Z.; Herrero, R.; Costa, J. C. S.; Santos, L.M.N.B.F.; Liebman, J. F. Energetic and structural study of bisphenols. *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 3705–3709.

(18) Callanan, J. E.; Sullivan, S. A. Development of standard operating procedures for differential scanning calorimeters. *Rev. Sci. Instrum.* **1986**, *57*, 2584–2592.

(19) Dávalos, J. Z.; Roux, M. V. The design, construction and testing of a microcombustion calorimeter suitable for organic compounds containing C, H and O. *Meas. Sci. Technol.* **2000**, *11*, 1421–1425.

(20) Sabbah, R.; Perez, J. A. G. Contribution à l'étude thermochimique du ferrocène. *Thermochim. Acta* **1997**, *297*, 17–32.

(21) Hubbard, W. N.; Scott, D. W.; Waddington, G. In *Experimental Thermochemistry*; Rossini, F. D., Ed.; Interscience: New York, 1956; Chapter 5.

(22) Good, W. D.; Smith, N. K. Enthalpies of combustion of toluene, benzene, cyclohexane, cyclohexene, methylcyclopentane, 1-methylcyclopentene, and n-hexane. *J. Chem. Eng. Data* **1969**, *14*, 102–106.

(23) Adedeji, F. A.; Lalage, D.; Brown, S.; Connor, J. A.; Leung, W. L.; Paz-Andrade, I. M.; Skinner, H. A. Thermochemistry of arene chromium tricarbonyls and the strengths of arene-chromium bonds. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *97*, 221–228.

(24) Santos, L.M.N.B.F.; Schröder, B.; Fernandes, O. O. P.; Ribeiro da Silva, M. A. V. Measurement of enthalpies of sublimation by drop method in a Calvet type calorimeter: design and test of a new system. *Thermochim. Acta* **2004**, *415*, 15–20.

(25) Sabbah, R.; Xu-wu, A.; Chickos, J. S.; Planas Leitão, M. L.; Roux, M. V.; Torres, L. A. Reference materials for calorimetry and differential thermal analysis. *Thermochim. Acta* **1999**, *331*, 93–204.

- (26) Ribeiro da Silva, M. A. V.; Monte, M. J. S.; Santos, L.M.N.B.F. The design, construction, and testing of a new Knudsen effusion apparatus. *J. Chem. Thermodyn.* **2006**, *38*, 778–787.
- (27) Santos, A.F.L.O.M.; Oliveira, J. A. S. A.; Monte, M. J. S. Experimental and computational thermodynamics of pyrene and 1-pyrenecarboxaldehyde and their photophysical properties. *J. Chem. Thermodyn.* **2015**, *90*, 282–293.
- (28) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A. et al. *Gaussian 09*, revision A.02; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.
- (29) Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G. Design of density functionals by combining the method of constraint satisfaction with parametrization for thermochemistry, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, *2*, 364–382.
- (30) Curtiss, L. A.; Raghavachari, K.; Redfern, P. C.; Rassolov, V.; Pople, J. A. Gaussian-3 (G3) theory for molecules containing first and second-row atoms. *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 7764–7776.
- (31) Curtiss, L. A.; Redfern, P. C.; Raghavachari, K. Gaussian-4 theory. *J. Chem. Phys.* **2007**, *126*, 084108.
- (32) Nicolaiades, A.; Rauk, A.; Glukhovtsev, M. N.; Radom, L. Heats of formation from G2, G2(MP2), and G2(MP2,SVP) total energies. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 17460–17464.
- (33) Queimada, A. J.; Mota, F. L.; Pinho, S. P.; Macedo, E. A. Solubilities of biologically active phenolic compounds: Measurements and modeling. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 3469–3476.
- (34) CODATA. CODATA Recommended key values for thermodynamics, 1975. *J. Chem. Thermodyn.* **1976**, *8*, 603–605.
- (35) Merrick, J. P.; Moran, D.; Radom, L. An evaluation of harmonic vibrational frequency scale factors. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 11683–11700.
- (36) Nenadis, N.; Siskos, D. Radical scavenging activity characterization of synthetic isochroman-derivatives of hydroxytyrosol: A gas-phase DFT approach. *Food Res. Int.* **2015**, *76*, 506–510.
- (37) Hockridge, M. R.; Knight, S. M.; Robertson, E. G.; Simons, J. P.; McCombie, J.; Walker, M. Conformational landscapes in flexible organic molecules: 4-Hydroxyphenyl ethanol (*p*-tyrosol) and its singly hydrated complex. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, *1*, 407–413.
- (38) Bakke, J. M.; Chadwick, D. J. Conformations of unsaturated and aromatic alcohols; intramolecular hydrogen bonding in 2-phenylethanol. *Acta Chem. Scand.* **1988**, *42B*, 223–230.
- (39) Pimentel, G. C.; McClellan, A. L. *The Hydrogen Bond*, Pauling, L., Ed.; W. H. Freeman and Company: San Francisco, CA, and London, 1960.
- (40) Mardis, K. L.; Brune, B. J.; Vishwanath, P.; Giorgis, B.; Payne, G. F.; Gilson, M. K. Intramolecular versus intermolecular hydrogen bonding in the adsorption of aromatic alcohols onto an acrylic ester sorbent. *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 4735–4744.
- (41) Varfolomeeva, V. V.; Terent'ev, A. V.; Buryak, A. K. The influence of intramolecular hydrogen bonds on the adsorption properties of aromatic alcohols and thiols. *Russ. J. Phys. Chem. A* **2008**, *82*, 906–910.
- (42) Varfolomeeva, V. V.; Terent'ev, A. V. Weak intramolecular and intermolecular hydrogen bonding of benzyl alcohol, 2-phenylethanol and 2-phenylethylamine in the adsorption on graphitized thermal carbon black. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 24282–24293.
- (43) Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P.v.R.; Pople, J. A. *Ab initio Molecular Orbital Theory*; John Wiley & Sons: New York, 1986.
- (44) NIST Chemistry Webbook In Linstrom, P. J.; Mallard, W.G., Eds.; NIST Standard Reference Database Number 69; National Institute of Standards and Technology: Gaithersburg, MD, 20899 (Retrieved December 22, 2017).
- (45) Pedley, J. B. *Thermochemical Data and Structures of Organic Compounds*; Thermodynamics Research Center: College Station, TX, 1994.
- (46) Ruscic, B. Active thermochemical tables: Sequential bond dissociation enthalpies of methane, ethane, and methanol and the related thermochemistry. *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119*, 7810–7837.
- (47) Simões, R. G.; Agapito, F.; Diogo, H. P.; Minas da Piedade, M. E. Enthalpy of formation of anisole: Implications for the controversy on the O–H bond dissociation enthalpy in phenol. *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 11026–11032.
- (48) Lucarini, M.; Pedulli, G. F.; Guerra, M. A. Critical evaluation of the factors determining the effect of intramolecular hydrogen bonding on the O-H bond dissociation enthalpy of catechol and of flavonoid antioxidants. *Chem. - Eur. J.* **2004**, *10*, 933–939.
- (49) da Silva, G.; Chen, Ch.-Ch.; Bozzelli, J. W. Bond dissociation energy of the phenol O–H bond from ab initio calculations. *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *424*, 42–45.
- (50) Li, M.-J.; Liu, L.; Fu, Y.; Guo, Q.-X. Accurate bond dissociation enthalpies of popular antioxidants predicted by the ONIOM-G3B3 method. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2007**, *815*, 1–9.
- (51) Nenadis, N.; Wang, L.-F.; Tsimidou, M. Z.; Zhang, H.-Y. Radical scavenging potential of phenolic compounds encountered in O. europaea products as indicated by calculation of bond dissociation enthalpy and ionization potential values. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 295–299.
- (52) Correia, C. F.; Guedes, R. C.; Borges dos Santos, R. M.; Costa Cabral, B. J.; Martinho Simões, J. A. O–H Bond dissociation enthalpies in hydroxyphenols. A time-resolved photoacoustic calorimetry and quantum chemistry study. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 2109–2118.
- (53) Rojano, B.; Saez, J.; Schinella, G.; Quijano, J.; Vélez, E.; Gil, A.; Notario, R. Experimental and theoretical determination of the antioxidant properties of isoespintanol (2-isopropyl-3,6-dimethoxy-5-methylphenol). *J. Mol. Struct.* **2008**, *877*, 1–6.



UNIVERSIDAD NACIONAL DE INGENIERÍA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE QUÍMICA



FERIA DE PROYECTOS DE TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA 2018-2

Energética y propiedades estructurales del tirosol e hidroxitirosol

J. R. Barrios ^a, J.Z. Dávalos ^b, A.C. Valderrama ^a

(a) Escuela Profesional de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Ingeniería, Lima - Perú (jbarrios@uni.pe)(anitacvn29@yahoo.com.mx)
(b) Instituto de Química Física "Rocasolano", CSIC, Madrid - España (jdaalos@iqfr.csic.es)

RESUMEN

En este trabajo se presenta un estudio teórico/experimental de las propiedades energéticas, estructurales y otras fisicoquímicas de los antioxidantes tirosol (1) e hidroxitirosol (1OH) y sus respectivos radicales (obtenidos por remoción de H del OH), 1_{rad} y 1OH_{rad} . Se determinaron los valores experimentales, mediante calorimetría de combustión y microcalorimetría de Calvet, de la entalpía estándar de formación en estado gaseoso $\Delta_f H_m^\circ(\text{g})$ del 1 y 1OH, iguales a -302.4 ± 3.4 y -486.3 ± 4.1 kJ mol⁻¹, respectivamente. Los cálculos de química computacional a niveles DFT (M05-2X) y ab initio (G3 y G4), proporcionaron resultados que sirvieron para confirmar la consistencia de nuestros resultados experimentales, además se estableció que el efecto estabilizante del enlace de hidrógeno en la cadena de hidroxifenilo y el anillo aromático (conocida como interacción OH...H) es mayor en 1 y 1OH que en sus correspondientes radicales 1_{rad} y 1OH_{rad} . Se dedujo, mediante reacciones isotérmicas, combinando datos teóricos y experimentales, las $\Delta_f H_m^\circ(\text{g})$ de estos radicales, iguales a -152.3 ± 4.4 y -370.6 ± 3.8 kJ mol⁻¹ para 1_{rad} y 1OH_{rad} , respectivamente. Se determinó también la entalpía de disociación del enlace OH (BDE) para el tirosol, igual a 368.1 ± 5.6 kJ mol⁻¹ y para el hidroxitirosol, 333.7 ± 5.6 kJ mol⁻¹. Utilizando el criterio BDE, considerado como un parámetro clave para catalogar antioxidantes fenólicos, se dedujo que el hidroxitirosol es un antioxidante más efectivo que el tirosol.

INTRODUCCIÓN

El tirosol (1) e hidroxitirosol (1OH) (ver Figura 2) son antioxidantes naturales presentes en una amplia variedad de fuentes naturales, en particular las aceitunas y sus productos derivados (por ejemplo, aceite de oliva virgen^[1]). Tienen potentes efectos antioxidantes y en los últimos años han atraído mucha atención debido a su diversa actividad biológica, como actividades antibacterianas^[2], antivirales^[3], antiinflamatorias^[4], neuroprotectoras^[5] y anticancerígenas^[6]. Es importante puntualizar que en la literatura no se reporta valor experimental alguno relacionado con la estabilidad termodinámica tanto del tirosol como del hidroxitirosol, por tanto los valores experimentales que se obtienen en este trabajo son inéditos y fueron recientemente publicados en la revista J. Phys. Chem A^[7].

OBJETIVOS

Objetivo general

Estudiar la energética y propiedades estructurales del tirosol, hidroxitirosol y sus correspondientes radicales obtenidos por remoción de H de sus grupos OH más reactivos.

Objetivos específicos

- Determinar experimentalmente:
 - la entalpía molar estándar de formación en fase condensada, $\Delta_f H_m^\circ(\text{cd})$, mediante calorimetría de combustión;
 - la entalpía de sublimación ($\Delta_{\text{sub}} H_m^\circ$), mediante microcalorimetría de Calvet;
 - la entalpía estándar de formación en fase gaseosa ($\Delta_f H_m^\circ(\text{g})$), como medida de la estabilidad termodinámica intrínseca del tirosol e hidroxitirosol;
- Determinar computacionalmente, usando metodologías DFT(M05-2X) y ab initio (G3, n=3, 4):
 - la $\Delta_f H_m^\circ(\text{g})$ de las especies estudiadas, deducidas a partir de reacciones de atomización y de reacciones isotérmicas;
 - la entalpía de disociación de enlace OH (BDE) como parámetro clave para el estudio de la capacidad antioxidante del tirosol e hidroxitirosol.

RESULTADOS

Tabla 1. Resultados experimentales.

Compuesto	$\Delta_f H_m^\circ(\text{cd})$ [kJ · mol ⁻¹]	$\Delta_{\text{sub}} H_m^\circ$ [kJ · mol ⁻¹]	$\Delta_f H_m^\circ(\text{g})$ [kJ · mol ⁻¹]
Tirosol, 1	-420.7 ± 2.5	118.3 ± 2.3	-302.4 ± 3.4
Hidroxitirosol, 1OH	-622.1 ± 3.6	135.8 ± 1.9	-486.3 ± 4.1

Tabla 2. Resultados computacionales.

Compuesto	Experimental	Computacional		
		Atomización	G3	G4
Tirosol, $\Delta_f H_m^\circ(\text{g})$ [kJ · mol ⁻¹]	-302.4 ± 3.4	-301.2	-300.4	-301.6
Desviación	-	1.2	2.0	0.8
Hidroxitirosol, $\Delta_f H_m^\circ(\text{g})$ [kJ · mol ⁻¹]	-486.3 ± 4.1	-483.3	-480.0	-486.3
Desviación	-	3.0	6.3	0.0

Tabla 3. Resultados del BDE.

Compuesto	BDE [kJ · mol ⁻¹]
Tirosol, 1	-368.1 ± 5.6
Hidroxitirosol, 1OH	-333.7 ± 5.6

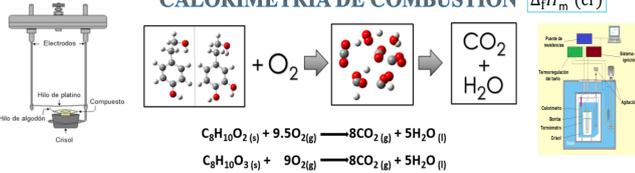
CONCLUSIONES

- Se determinó experimentalmente, mediante calorimetría de combustión, la entalpía de formación estándar molar en fase condensada, $\Delta_f H_m^\circ(\text{cd})$, de 1 y 1OH con un valor de -420.7 ± 2.5 kJ mol⁻¹ y -622.1 ± 3.6 kJ mol⁻¹, respectivamente. Asimismo se determinó también experimentalmente, mediante microcalorimetría de Calvet, la entalpía de sublimación, $\Delta_{\text{sub}} H_m^\circ$, de ambos compuestos, respectivamente igual a 118.3 ± 2.3 kJ mol⁻¹ y 135.8 ± 1.9 kJ mol⁻¹. A partir de los valores experimentales $\Delta_f H_m^\circ(\text{cd})$ y $\Delta_{\text{sub}} H_m^\circ$, determinamos la entalpía de formación estándar molar en fase gaseosa $\Delta_f H_m^\circ(\text{g})$ de 1 y 1OH, respectivamente igual a -302.4 ± 3.4 kJ mol⁻¹ y -486.3 ± 4.1 kJ mol⁻¹.
- Estos valores son consistentes con los obtenidos computacionalmente utilizando métodos de atomización y de reacciones isotérmicas a los niveles de teoría DFT (funcionales de Troliar, M05-2X) y de "composite" G3 (n=3, 4). Esta consistencia queda reflejada en la excelente concordancia de los valores $\Delta_f H_m^\circ(\text{g})$ experimentales y calculados dado que la desviación de los mismos es menor que 6.2 kJ mol⁻¹. Se determinó la entalpía de disociación de enlace (BDE) de 1 y 1OH a partir de las $\Delta_f H_m^\circ(\text{g})$ de las especies neutras y radicalarias: 368.1 ± 5.6 kJ mol⁻¹ y 333.7 ± 5.6 kJ mol⁻¹, respectivamente.

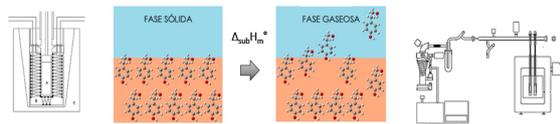
METODOLOGÍAS

EXPERIMENTAL $\Delta_f H_m^\circ(\text{g}) = \Delta_f H_m^\circ(\text{cr}) + \Delta_{\text{sub}} H_m^\circ$

CALORIMETRÍA DE COMBUSTIÓN $\Delta_f H_m^\circ(\text{cr})$

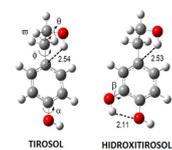


CALORIMETRÍA DE CALVET $\Delta_{\text{sub}} H_m^\circ$

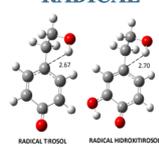


COMPUTACIONAL $\Delta_f H_m^\circ(\text{g})$ - BDE

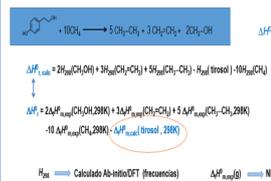
NEUTRO



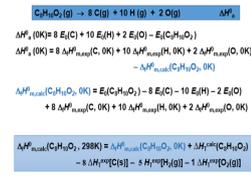
RADICAL



REACCIONES ISODÉSMICAS



REACCIONES DE ATOMIZACIÓN



BDE



$$\text{BDE}(\text{ArOH}) = \Delta_f H_m^\circ(\text{ArO}^\bullet) + \Delta_f H_m^\circ(\text{H}^\bullet) - \Delta_f H_m^\circ(\text{ArOH})$$

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Brenes, M., García, A., García, P., Ríos, J., & Garrido, A. (1999). Phenolic Compounds in Spanish Olive Oils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 3535-3540.
- [2] Capasso, R., Evidente, A., Schivo, L., Orru, G., Marcialis, M., & Cristino, G. (1995). Antibacterial polyphenols from olive oil mill waste waters. *Journal of Applied Bacteriology*, 393-398.
- [3] Bedoya, L.M., Beltrán, M., Obregón-Calderón, P., García-Pérez, J., Torre, H.E., González, N., Pérez-Olmeda, M., Auñón, D., Capa, L., Gómez-Acebo, E., & Alcami, J. (2016). Hydroxytyrosol: a new class of microbeicide displaying broad anti-HIV-1 activity. *AIDS*, 2767-2776.
- [4] Richard, N., Arnold, S., Hoeller, U., Kilpert, C., Wertz, K., & Schwager, J. (2011). Hydroxytyrosol Is the Major Anti-Inflammatory Compound in Aqueous Olive Extracts and Impairs Cytokine and Chemokine Production in Macrophages. *Planta Med*, 1890-1897.
- [5] Atochin, D., Chernysheva, G., Smolyakova, V., Osipenko, A., Lopvinov, S., Zhdarkina, A., Spolyatin, S., Kryukov, Y., Anfingonova, Y., Plotnikov, T., & Plotnikov, M. (2016). Neuroprotective effects of p-tyrosol after the global cerebral ischemia in rats. *Phytomedicine*, 784-792.
- [6] Rodríguez-Morató, J., Xicola, L., Fró, M., Farré, M., Dierssen, M., & de la Torre, R. (2015). Potential role of olive oil phenolic compounds in the prevention of neurodegenerative diseases. *Molecules*, 4655-4680.
- [7] Fabiani, R. (2016). Anti-cancer properties of olive oil secoiridoid phenols: a systematic review of in vivo studies. *Food & Function*, 4145-4159.
- [8] Terzuoli, E., Giachetti, A., Ziche, M., & Domini, S. (2016). Hydroxytyrosol, a product from olive oil, reduces colon cancer growth by enhancing epidermal growth factor receptor degradation. *Molecular Nutrition & Food Research*, 519-529.
- [9] Dávalos, J., Valderrama-Negrón, A., Barrios, J., Freitas, V., & Ribeiro da Silva, M. (2018). Energetic and Structural Properties of Two Phenolic Antioxidants: Tyrosol and Hydroxytyrosol. *The Journal of Physical Chemistry A*, 4130-4137.



"ENERGÉTICA Y PROPIEDADES ESTRUCTURALES DEL TIROSOL E HIDROXITIROSOL"



JULIO RUBÉN BARRIOS LLACUACHAQUI¹
jbarriosl@uni.pe

JUAN ZENON DÁVALOS PRADO²
jzavalos@ing.ucsm.edu.pe

ANA CECILIA VALDERRAMA NEGRÓN¹
anvaldevn2@yahoo.com.mx

¹ Escuela Profesional de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Ingeniería, Av. Túpac Amaru 210, Rimac, Lima – Perú.
² Instituto de Química Física "Rocasolano", CSIC, Serrano 119-28006 Madrid, España



RESUMEN

En este trabajo se presenta estudios teóricos y experimentales sobre propiedades energéticas, estructurales y otras propiedades fisicoquímicas de los antioxidantes tirosol e hidroxitirosol. Se determinaron los valores experimentales de entalpías de formación, $\Delta_f H_m^0$ (g) / $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, de ambos compuestos (-302.4 ± 3.4 , -486.3 ± 4.1 , respectivamente) y sus correspondientes radicales (-153.7 ± 4.3 , -372.6 ± 4.2 , respectivamente). Los cálculos de química computacional a niveles DFT (M05-2X) y *ab initio* (métodos G3 y G4), confirmaron la consistencia de nuestros resultados experimentales.

INTRODUCCIÓN

El tirosol y el hidroxitirosol son antioxidantes naturales polifenólicos presentes en una diversos productos naturales (por ejemplo el aceite de oliva virgen). Tienen un potente efecto antioxidante y en los últimos años han atraído mucha atención debido a su diversa actividad biológica, como las actividades antibacterianas, antivirales, anti-inflamatorias, neuroprotectoras y anticancerígenas. Su actividad antioxidante está relacionada con su estructura molecular, que incluye la presencia de grupos hidroxilo, que dotan una considerable estabilidad termodinámica tanto a las especies neutras como a sus correspondientes radicales (por pérdida de H en el grupo fenólico).

RESULTADOS

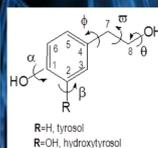
Compuestos	$\Delta_f H_m^0(s)$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{sub}} H_m^0$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\Delta_f H_m^0(g)$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
Tirosol	-420.7 ± 2.5	118.3 ± 2.3	-302.4 ± 3.4
Hidroxitirosol	-622.1 ± 3.6	135.8 ± 1.9	-486.3 ± 4.1

Compuestos	Experimental (kJ/mol)	Computacional		
		Atomización G3	Atomización G4	Isodésmicas M05-2X
Tirosol, $\Delta_f H_m^0$	-302.4 ± 3.4	-	-	-301.6
		301.3	300.4	
		1.1	2	0.8
Hidroxitirosol, $\Delta_f H_m^0$	-486.3 ± 4.1	-	-	-486.3
		483.3	484.5	
		-3.0	-1.8	0.0

Compuestos	Computacional				
	Atomización G3	Atomización G4	Isodésmicas M05-2X	Isodésmicas G3	Isodésmicas G4
Tirosol (Radical), $\Delta_f H_m^0$ (kJ/mol)	-151.9	-156.9	-153.6	-156.3	-153.3
Hidroxitirosol (Radical), $\Delta_f H_m^0$ (kJ/mol)	-366.0	-371.5	-368.8	-372.6	-372.2

CONCLUSIONES

Determinamos experimentalmente, mediante calorimetría de combustión y microcalorimetría de Calvet, las entalpías de formación $\Delta_f H_m^0$ (g) del tirosol (-302.4 ± 3.4 kJ/mol) y del hidroxitirosol (-486.3 ± 4.1 kJ/mol). Los cálculos computacionales a niveles M05-2X (DFT) y Gn (n=3,4) confirmaron la excelente consistencia de ambos resultados. Las entalpías de formación de los radicales del tirosol (-153.7 ± 4.3 kJ/mol) e hidroxitirosol (-372.6 ± 4.2 kJ/mol) obtenidos computacionalmente usando reacciones de atomización y reacciones isodésmicas, muestran que estas especies (formadas por pérdida de H en el anillo fenólico) son muy estables; propiedad estrechamente relacionada con el carácter antioxidante de estos compuestos.

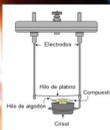
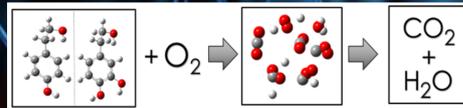


METODOLOGÍA

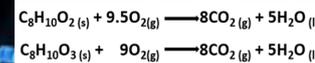
EXPERIMENTAL

$$\Delta_f H_m^0(g) = \Delta_f H_m^0(s) + \Delta_{\text{sub}} H_m^0$$

CALORIMETRÍA DE COMBUSTIÓN



$$\Delta_c H_m^0 = \sum_{i=1}^n \nu_i \Delta_f H_m^0(\text{productos}) - \sum_{j=1}^m \nu_j \Delta_f H_m^0(\text{reactivos})$$

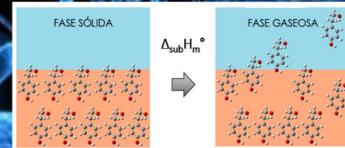


$$\Delta_c H_m^0[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2(s)] = 8\Delta_f H_m^0[\text{CO}_2(g)] + 5\Delta_f H_m^0[\text{H}_2\text{O}(l)] - \Delta_c H_m^0[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2(s)] - 9.5\Delta_f H_m^0[\text{O}_2(g)]$$

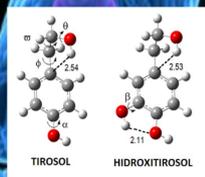
$$\Delta_c H_m^0(s) = \Delta_c U_m^0(s) + \Delta(pV)^0$$



CALORIMETRÍA DE CALVET



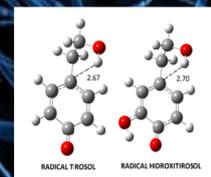
NEUTRO



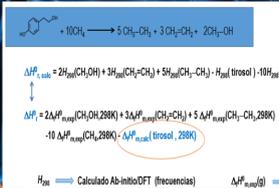
COMPUTACIONAL



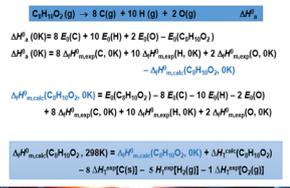
RADICAL



REACCIONES ISODÉSMICAS

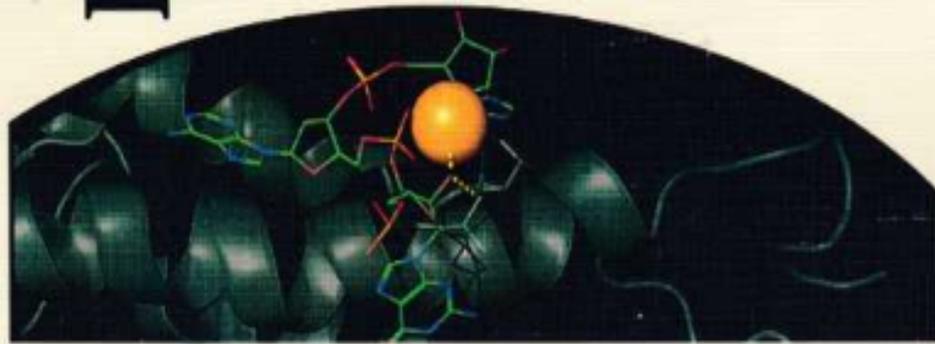


REACCIONES DE ATOMIZACIÓN



REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- [1] Roldán, F.; Tavares, E.; Varela, C.; Costa, S.; Silva, T.; Garrido, J.; and Borges, F. Plant derived dietary phenolic antioxidants: Anticancer properties. *Food Chemistry*, 2015, 183, pp. 235-258.
- [2] Dávalos, J.; Herrero, R.; Costa, J.; Santos, L.; and Liebman, J. Energetic and Structural Study of Bisphenols. *The Journal of Physical Chemistry*, 2014, 118(20), pp. 3705-3709.
- [3] Luo, X.; Wang, C.; Liu, Y.; and Huang, Z. New multifunctional melatonin-derived benzopyridinium bromides with potent cholinergic, antioxidant, and neuroprotective properties as innovative drugs for Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, 103, pp. 302-311.
- [4] Carvalho, A.P.P., et al., Challenges in computational studies of enzyme structure, function and dynamics. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 2014, 54(0), pp. 62-79.
- [5] E. D. Rossini, *Experimental Thermochemistry: Measurement of Heats of Reaction*, Interscience Publishers, Inc. ed., primera edición, 1956, pp. 27-37.
- [6] J. D. Cox, D. D. Wagman, in: V.A. Medvedev (Ed.), CODATA Key Values for Thermodynamics, Hemisphere, NY, 1987, pp. 25-30.
- [7] S. Sunner, G. Olofsson, in *Combustion Calorimetry*, S. Sunner, M. Mansson, Eds.; Pergamon Press: Oxford 1979, pp. 321-324.



II CONGRESO LATINOAMERICANO DE QUÍMICA, FÍSICA Y BIOLOGÍA COMPUTACIONAL



CERTIFICA A:

Julio Rubén Barrios Llacuachaqui

en Calidad de:

PONENTE

Por haber participado en el "II Congreso Latinoamericano de Química, Física y Biología Computacional", organizado por el Centro de Investigación en Ingeniería Molecular - CIIM, del 22 al 24 de Noviembre del 2017 en la ciudad de Arequipa - Perú.



Paula de Caceres
Tercera Viceministra de Ciencia y Tecnología
VICEMINISTERIO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA
Universidad Nacional de Ingeniería

DR. BLARBIN GÓMEZ VALDEZ
Director del Congreso