

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
Colegio de Ciencia en Ingeniería

**Estudio computacional de los mecanismos entrecruzamiento en
los sistemas quitosano-almidón y quitosano-pectina.**

Sofía Elizabeth Terán Barros

Ingeniería Química

Trabajo de fin de carrera presentado como requisito
para la obtención del título de
Ingeniera Química

Quito, 21 de diciembre de 2020

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias e Ingenierías

HOJA DE CALIFICACIÓN DE TRABAJO DE FIN DE CARRERA

Estudio computacional de los mecanismos de entrecruzamiento en los sistemas quitosano-almidón oxidado y quitosano-pectina.

Sofía Elizabeth Terán Barros

Nombre del profesor, Título académico

José Mora, PhD.

Quito, 21 de diciembre de 2020

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Educación Superior del Ecuador.

Nombres y apellidos: Sofía Elizabeth Terán Barros

Código: 00130329

Cédula de identidad: 010425823-1

Lugar y fecha: Quito, 21 de diciembre de 2020

ACLARACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Nota: El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETHeses>.

UNPUBLISHED DOCUMENT

Note: The following capstone project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETHeses>.

RESUMEN

El uso de polisacáridos para la elaboración de biomateriales ha ganado un gran interés en los últimos años, una de sus aplicaciones se da en la fabricación de hidrogeles. Dichos productos pueden ser obtenidos a partir del entrecruzamiento entre el quitosano con almidón oxidado o pectina, los cuales son producidos en abundancia en el residuo de biomateria. En el presente estudio se utilizaron diferentes herramientas computacionales para estudiar el mecanismo más óptimo de cada reacción. Así para la primera reacción entre el quitosano y DAS se plantearon dos posibles rutas y para la segunda reacción entre el quitosano y d-galacturonato de metilo se estudiaron las dos reacciones paralelas originadas. Para satisfacer el objetivo se realizaron cálculos de optimización y frecuencia, IRC y NBO al nivel de teoría wb97xd. De estos se obtuvo que la segunda ruta (TS1_2) de la primera reacción es la óptima al igual que el primer mecanismo (amina) de la segunda reacción. Por otra parte, se estableció la conexión entre el producto y reactivo al partir del estado de transición estudiado. Finalmente, para el cálculo NBO se obtuvo que para la primera reacción la ruta tuvo un mayor porcentaje evolución promedio y sincronicidad promedio entre sus pasos de 43,11% y 0.81, y para la segunda reacción el mecanismo uno obtuvo los valores más altos de 55,26% y 0.80. No obstante, se recomienda realizar un estudio más detallado para los dos mecanismos postulados de la segunda reacción.

Palabras clave: Polisacáridos naturales, quitosano, almidón oxidado, D-galaturonato de metilo, optimización, computacional.

ABSTRACT

The use of polysaccharides to produce biomaterials has gained great interest in recent years, one of its applications has been in the manufacture of hydrogels. Hydrogels products can be obtained from the crosslinking between chitosan with oxidized starch or pectin, which are produced in abundance in organic residues. Different computational tools were used to study which of the different mechanism for each reaction were the most optimum. So, for the first reaction between chitosan and DAS, two possible routes were proposed and for the second reaction between chitosan and methyl d-galacturonate, the two parallel reactions originated. To reach the objective, calculations of optimization and frequency, IRC and NBO at the wb97xd theory level were performed. From these it was obtained that the second path (TS1_2) for the first reaction and the first mechanism (amine) of the second reaction were the optimal and more produced. Moreover, the connection was established between the product and the reactant from the transition state studied. Finally, for the NBO calculation it was obtained that for the first reaction the route had a higher evolution percentage average and average synchronicity between its steps of 43.11% and 0.81, and for the second reaction, mechanism one, obtained the highest values of 55.26% and 0.80. No However, a more detailed study is recommended for the two mechanisms postulates of the second reaction.

Keywords: Natural polysaccharides, chitosan, oxidized starch, D-galacturonate methyl, optimization, computational.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	11
DESARROLLO DEL TEMA	14
Metodología	14
Descripción de la reacción 1 entre el monómero del quitosano y el DAS.	14
TS1	14
TS1_2	15
Descripción de la reacción 2 entre el monómero del quitosano y el d-galacturonato de metilo.	16
Alcohol:	16
Amina:	17
Cálculos	18
Nivel de teoría y variables de entrada y salida	18
Cálculos de optimización y frecuencia	19
Coordenada de reacción intrínseca	20
Análisis de orbitales de enlace natural (NBO)	20
Resultados y discusiones	22
Reacción 1: Quitosano-DAS.	22
Perfil de energía	22
Parámetros geométricos	22
Coordenada de reacción intrínseca	24
NBO	25
Reacción 2: Quitosano-D-galacturanato de metil.	29

	8
Perfil de energía	29
Parámetros cinético	30
NBO	32
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Parámetros geométricos para las dos rutas, reacción 1.	24
Tabla 2. Densidad electronegativa para la reacción 1.	26
Tabla 3. Porcentaje de evolución y sincronicidad para la reacción 1.	29
Tabla 4. Perfil de energía para la reacción dos.	30
Tabla 5. Parámetros geométricos para los dos ataques, reacción 2.	32
Tabla 6. Distribución de cargas para la reacción 2.	33
Tabla 7. Porcentaje de evolución de enlace y sincronicidad, reacción 2.	36

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Reacción uno, entrecruzamiento quitosano-DAS.	14
Figura 2. Reacción 1, ruta A (TS1).	15
Figura 3. Reacción 1, ruta B (TS1_2).	16
Figura 4. Reacción 2, quitosano (alcohol) - d galacturonato de metilo.	17
Figura 5. Reacción 2, quitosano (amina) - d galacturonato de metilo.	18
Figura 6. Perfil de energía para la reacción 1.	22
Figura 7. Molécula para TS1 etiquetada, obtenida de g16.	23
Figura 8. Molécula para TS1_2 etiquetada, obtenida de g16.	23
Figura 9. Perfil de coordenada de reacción intrínseca para la segunda hipótesis del primer estado de transición del reacción 1, entrecruzamiento quitosano-DAS.	25
Figura 10. Molécula para TS1 etiquetada del ataque de la amina, obtenida de g16.	30
Figura 11. Molécula para TS1 etiquetada del ataque de la alcohol, obtenida de g16.	31

INTRODUCCIÓN

El uso de polisacáridos para la elaboración de biomateriales ha ganado un gran interés en los últimos años, tanto a nivel industrial como en diferentes campos de investigación. Entre los biomateriales elaborados a partir de polisacáridos, podemos destacar los hidrogeles, los cuales pueden ser utilizados en la liberación controlada de fármacos. Los residuos, provenientes de biomateriales, más abundantes son quitosano, almidón y pectina en el Ecuador. Es así, como en el 2018, cerca de dos mil doscientos millones de kilogramos de polisacáridos naturales fueron desechados, debido a un desconocimiento de un uso para estos. (Riera, et al., 2018). El bajo costo de inversión en materia prima necesaria para la obtención de hidrogeles en biomedicina, dentro del área geográfica expuesta, genera una gran ventaja.

En otro aspecto, se ha comprobado que la base de Schiff, obtenida a partir de la interacción entre una amina y un aldehído, es un compuesto orgánico que ha sido utilizado con recurrencia debido a su efectividad al momento de inhibir actividades biológicas; es decir, actividades bacterianas, fúngicas y palúdicas. También, presenta propiedades antiinflamatorias, antivirales y antipiréticas (Perentena, et al., 2015). Así mismo, se estudiaron dichas propiedades a nivel teórico y experimental. Warad I, et. al. en 2020, propusieron tres nuevas bases de Schiff derivadas de 2-(piperidina-4-il), donde se reveló una buena actividad antioxidante y una buena actividad antibacteriana frente a varios tipos de bacterias. De modo que, dichos resultados sobre las propiedades y actividades de la base de Schiff han ampliado el campo de estudio en la posible aplicación dentro del área biomédica.

De esta manera, para el 2001, Donoso A y Muñoz J, realizaron un análisis riguroso sobre el estudio teórico de la formación de bases de Schiff, utilizando moléculas similares a la vitamina B6, donde se estableció que el mecanismo de reacción seleccionado tiene tres pasos principales: la carbinolamina (primer estado de transición), deshidratación (paso lento/limitante) y formación de imina. De la misma forma, en 2010, Ortega C, et. al, estudiaron

teóricamente el mecanismo de reacción para la formación de la base de Schiff usando dos tipos de aldehídos y piridoxamina. Como resultado, el mecanismo se llevó a cabo en dos pasos sustanciales: la formación de una carbinolamina y la deshidratación de esta para resultar en la imina fina. Es así como, el aminoácido necesita de una molécula de agua para de este modo facilitar la transferencia de protones. Dado los antecedentes expuestos, se infiere la formación de una base de Schiff a través de dos pasos, al usar el grupo amina y un aldehído en medio acuoso.

Cabe considerar, que dentro del grupo de biomateriales de la Universidad San Francisco de Quito (USFQ), se han estudiado la formación de hidrogeles a partir del entrecruzamiento entre el quitosano-almidón oxidado y quitosano-pectina. El cual tiene como objetivo la liberación paulatina de un fármaco. Así, Real, M (2019) estudió el grado de oxidación, tamaño del gránulo y el grado de entrecruzamiento de los hidrogeles formados de quitosano y almidón oxidado. Donde se observó que la fuente del almidón afecta la estabilidad y grado de formación de agentes aglutinantes de los hidrogeles. El autor recomienda realizar un estudio de caracterización más profundo sobre los geles formados al aumentar el grado de oxidación del almidón, para así, corregir el grado de estabilidad de estas. Es así como, para 2020 Pinto M, aumenta el grado de oxidación al usar como oxidante peryodato sódico para obtener almidón dialdehído (DAS). Este será reaccionado con quitosano para la obtención de una imina, base de Schiff y agua. En definitiva, se identificó la eficiencia de los aerogeles y el tamaño de poros y la relación proporcional entre la degradación de la estructura porosa y la cantidad de quitosano añadido. Pero, no se llegó a establecer una relación entre el mecanismo propuesto y la estabilidad de estos.

Acto seguido, Stacy A, et. al (2019) postula un protocolo basado en la mecanoquímica, para el entrecruzamiento físico aplicando una fuerza externa entre dos biopolímeros, el quitosano y la pectina, como sustituyente a un agente tóxico entrecruzante. En síntesis, se encontró que los

hidrogeles resultaron ser estables y tuvieron una alta la capacidad de liberación de proteínas. No obstante, el mecanismo de entrecruzamiento no fue dilucidado ya que se determinó la existencia de dos posibles mecanismos paralelos.

En tal sentido, en el presente trabajo se plantea el estudio computacional del mecanismo de reacción más óptimo para el entrecruzamiento del monómero del quitosano con DAS y D - galaturonato de metilo (proveniente de la pectina); los cuales han sido preparados en los laboratorios del departamento de Ingeniería Química de esta casa de estudio, USFQ. El entendimiento teórico de estos mecanismos es fundamental para futuros trabajos relacionados con la optimización de los procesos experimentales para la producción de hidrogeles a partir de polisacáridos naturales, para su posible aplicación en la liberación controlada de fármacos. Por esto, se van a estudiar dichas propuestas para cada caso, a nivel teórico, utilizando la herramienta de modelado computacional Gaussian view 16, donde todos los cálculos pertinentes usarán un nivel de teoría wb97xd/6-311+G(d,p). Para llegar a un resultado en ambos mecanismos de interés, se realizarán optimizaciones de los diferentes puntos estacionarios mínimos y máximos de los reactivos, estados de transición, intermediarios y productos. También, la caracterización de todos los posibles estados de transición mediante el uso de cálculos de frecuencias. Así, se comparará los diferentes mecanismos evaluados en términos de barrera de activación, cambios geométricos y distribución de carga. Finalmente, la obtención de los cálculos de coordenadas de reacción intrínseca para las diferentes reacciones elementales encontradas y un análisis de orbitales de enlace natural (NBO).

DESARROLLO DEL TEMA

Metodología

Descripción de la reacción 1 entre el monómero del quitosano y el DAS.

Para todos los casos donde se consideran el ataque del grupo amina se utilizó el grupo amina en su estado neutro donde el par de electrones del nitrógeno será el responsable del ataque nucleófilico.

Para la primera reacción descrita en la Figura 1, se estudiará el ataque de la amina hacia el aldehído para obtener una imina (Base de Schiff) y una molécula de agua. Para describir el perfil completo de la reacción se han propuesto dos posibles rutas las cuales difieren en el primer estado de transición. En este último se dará el enlace entre los reactivos mediante el nitrógeno (amina) y el carbón (aldehído) conjuntamente con la transferencia de un protón.

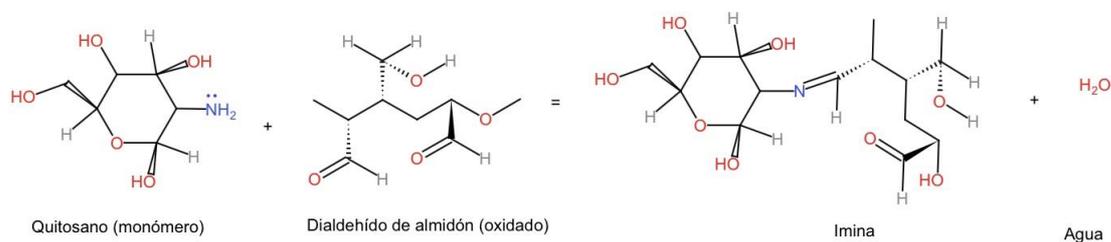


Figura 1. Reacción uno, entrecruzamiento quitosano-DAS.

TS1

En la ruta A para la reacción 1 (Figura 2), se planteó el primer estado de transición. Este forma un anillo rígido de cuatro miembros (TS1), donde se une parcialmente el carbón con el nitrógeno, el cual transfiere un protón para el oxígeno del grupo aldehído. Así, se da paso al Intermediario 1, en el cual se observa la ruptura del doble enlace C=O, la desprotonación del

nitrógeno y la formación de un hidroxilo. Como tercer paso, en estado de transición TS2 se da el segundo rompimiento parcial del protón del nitrógeno para la formación de agua y la formación del doble enlace N-C. Finalmente, se obtiene la liberación de la molécula de agua y la formación de la imina (Base de Schiff).

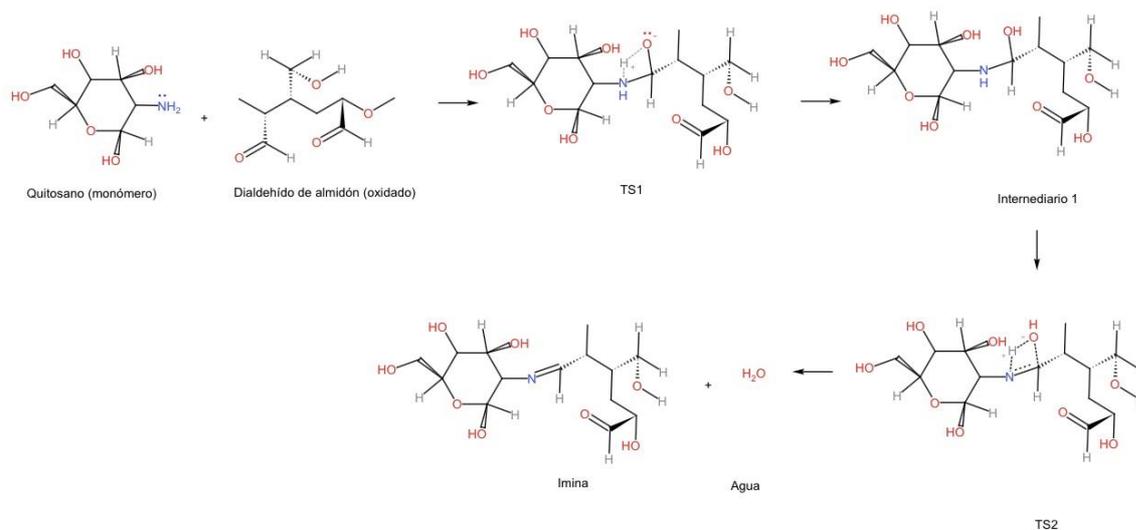


Figura 2. Reacción 1, ruta A (TS1).

TS1_2

Para la ruta B (Figura 3) se plantea un segundo estado de transición TS1_2 que está compuesto por un anillo de seis miembros pero, la transferencia del protón se da por parte del oxígeno del ciclohexano. Por lo tanto, en el intermediario 2_1, se forma el enlace O-H (aldehído) dejando un par al oxígeno (quitosano) con un par de electrones libres. Los electrones libres robarán el hidrógeno del enlace N-H en el estado de transición TS2-2. Llegando así al Intermediario 1 y TS2, los cuales son los mismos que se describieron con anterioridad en la ruta A.

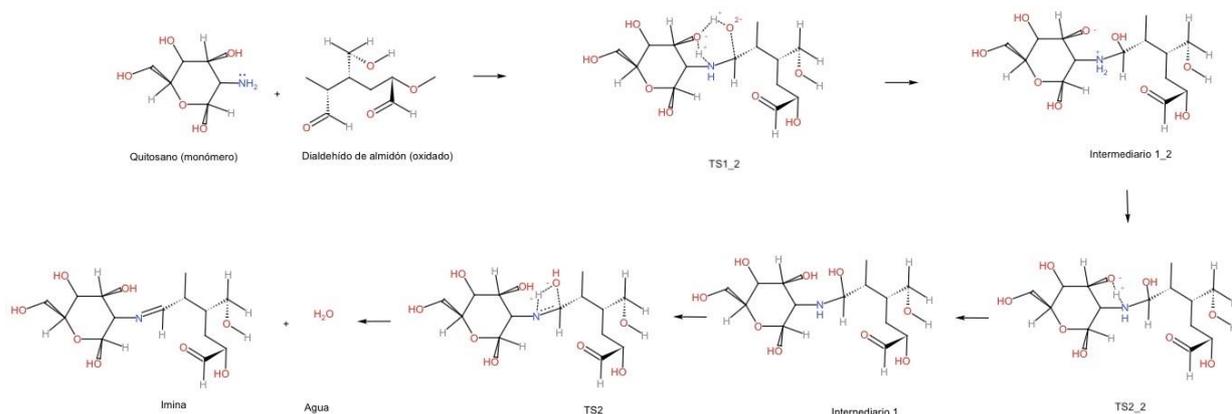


Figura 3. Reacción 1, ruta B (TS1_2).

Descripción de la reacción 2 entre el monómero del quitosano y el d-galacturonato de metilo.

Para esta reacción se estudió los dos mecanismos paralelos que se dan al entrecruzar el quitosano con el d-galacturonato de metilo, con el fin de ilustrar cuál de estas se producen mayormente.

Alcohol:

El primer mecanismo cuenta de tres etapas que se dan desde los reactivos hasta el producto: estado de transición TS1, intermediario 1 y TS2. Para el primer estado de transición, se forma el enlace C-O, se rompe el doble enlace C=O y se protona el oxígeno. Llegando así al intermediario 1, donde se protonó el oxígeno del éster y se formó un enlace simple C-O. Después, en el estado de transición dos (TS2) se forma un enlace doble O=C, se transfiere el proton del OH hacia el H-OCH₃ para la liberación del metanol más un éster ([[(2R,4R,6R)-5-amino-3,4,6-trihidroxioxan-2-il]metil3,4,5,6-tetrahidroxioxano-2 carboxilato).

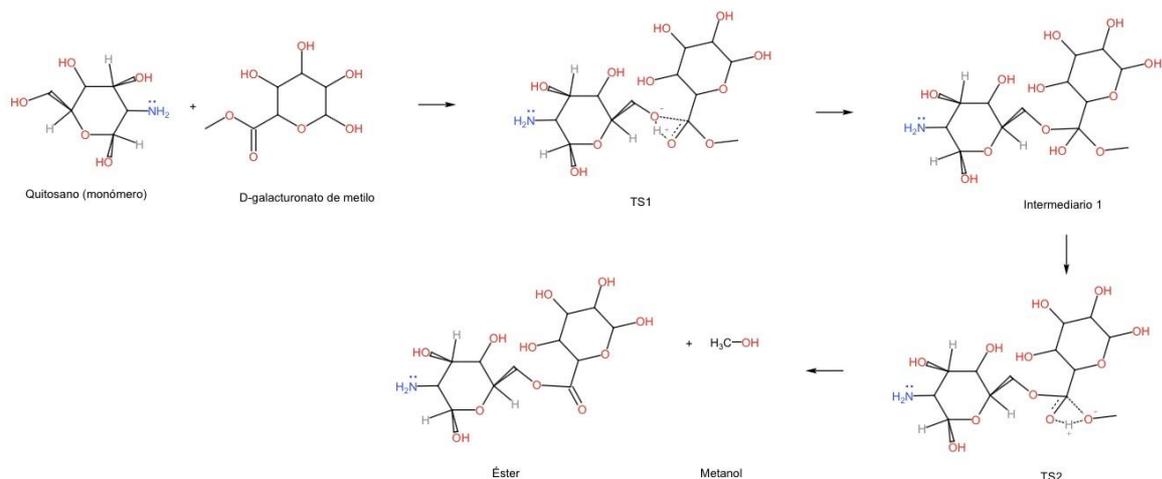


Figura 4. Reacción 2, quitosano (alcohol) - d galacturonato de metilo.

Amina:

En segundo mecanismo el par de electrones de la amina del quitosano ataca al éster de d-galacturonato de metilo dando paso a una reacción de amidación. El mecanismo de reacción es muy parecido al del ataque del alcohol, no obstante el hidrógeno provendrá ahora de la amina para la desprotonación del TS1. Para el intermediario 1 y TS2 la interacción entre los oxígenos con el hidrógeno y la liberación del metanol es lo mismo descrito anteriormente. Finalmente, se obtendrá metanol y un amina (3,4,5,6 -tetrahroxil-N-[(2s,4s,6s)-2,4,5trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-3-il]oxano-2 carboxamida).

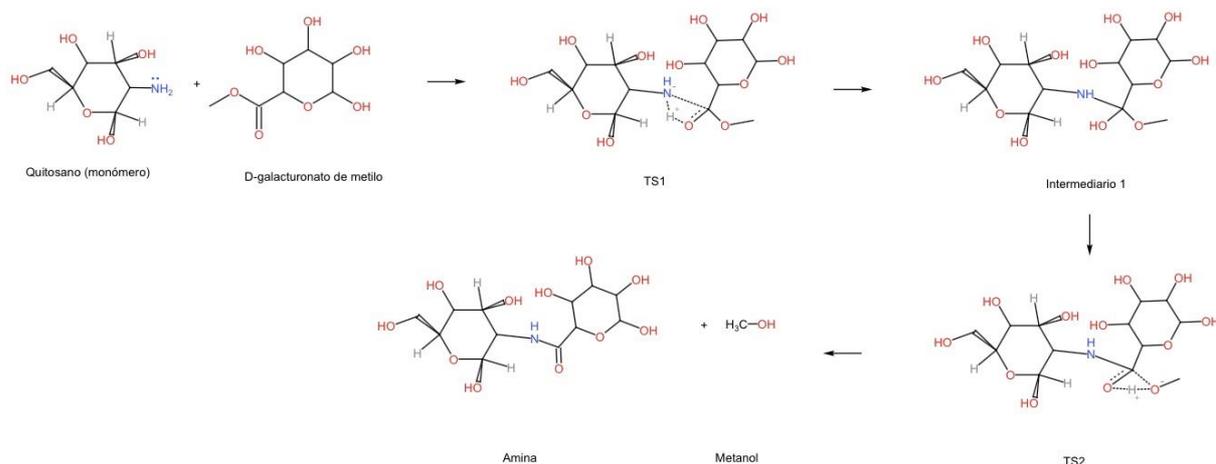


Figura 5. Reacción 2, quitosano (amina) - d galacturonato de metilo.

Cálculos

La cronología de cálculos, que se utilizará en el presente trabajo, para la validación de el mecanismo más óptimo para los dos entrecruzamientos es el estipulado en el artículo Sulfenylation of Five-Membered Aromatic Heterocycles Compounds through Nucleophilic Aromatic Substitution: Concerted or Stepwise Mechanism (Cuesta, et al., 2020).

Nivel de teoría y variables de entrada y salida

Todas las moléculas de los productos, reactivos, estados de transición e intermediarios serán modeladas en el visualizador Gauss View 2016 (g16). El método de cálculo que se utilizará es ω b97xd/6-311+G(d,p). Donde el funcional, ω b97xd propuesto por Head-Gordon, pertenece al método DFT (teoría funcional de la densidad o density function theory) el que incluye la dispersión empírica y correlaciones de largo alcance. Dichas correlaciones son utilizadas ya que el término que no pertenece a la parte de Coulomb, de la teoría de Hartree-Fork (energía), tiende a desaparecer rápidamente. Haciendo que los resultados se vuelvan muy inexactos; especialmente para modelados con excitaciones de electrones a altos orbitales (2015).

Adicional al nivel de teoría seleccionado se mantendrá, para todos los mecanismos y rutas, agua como solvente. Dentro del programa, el primer paso es modelar las moléculas para después crear la sesión ruta, con la cual se ejecutará el cálculo en el HPC (high performance computing) de la USFQ. Para esto necesitamos también seleccionar el tipo de cálculo que serán optimizaciones más frecuencias, IRC y NBO.

Todas las variables de entrada tendrán la extensión .gjf, las que son obtenidas del visualizador. Las variables de salida tendrán la extensión .log, estas son obtenidas del HPC y en estas estarán los resultados de los cálculos. Se usará el HPC para obtener el archivo de salida y para visualizarlo usaremos el g16. En este se verá la molécula modelada y los resultados como: vibraciones, frecuencias imaginarias, IRC, pasos, distancia de enlaces y más.

Solamente para el cálculo de coordenada de reacción intrínseca (IRC) del estado de transición TS1_2 de la reacción 1 se usó la estructura simplificada. La cual se centran principalmente en la transferencia del protón entre la amina y el dialdehído. Así, para los cálculos restantes se usó las estructuras de las moléculas completas. Mientras que, para todos los cálculos de las dos rutas en la reacción 2 se trabajó con las estructuras reducidas de los reactivos, estados de transición, intermediarios y productos, sin comprometer el mecanismo. Esto tiene como propósito la reducción del tiempo de cálculo y asegurando un resultado esperado.

Cálculos de optimización y frecuencia

El nivel de teoría ω B97XD fue utilizado en la optimización y frecuencia de todas las moléculas para la reacción 1 y 2. Con los valores de energía libre obtenidos del cálculo de optimización más frecuencia, se realizará un perfil de la reacción, para visualizar y analizar la ruta más estable y mecanismo más probable (reacción 1 y 2). No obstante, del cálculo de frecuencias, también obtendremos la frecuencia negativa únicamente para los estados de transición, los cuales formarán parte de los parámetros geométricos.

Coordenada de reacción intrínseca

Se realizaron los cálculos de IRC a partir del input file optimizado del estado de transición para el TS1_2 de la reacción 1. Para obtener el perfil completo de coordenada de reacción intrínseca es necesario tener los valores en las dos direcciones: avance (forward) y retroceso (reverse) los cuales nos llevarán al producto o reactivo. Este cálculo tiene como objetivo el verificar la conexión entre el reactivo y el producto a través del estado de transición. (Mora , et al., 2018).

Análisis de orbitales de enlace natural (NBO)

Del análisis NBO se obtienen dos valores importantes que nos ayudan a estudiar la evolución de las etapas de cada reacción. Estos valores nos darán los resultados de densidad electrónica de cada átomo y los valores de los índices de los enlaces de Wiberg en cada molécula. Con los primeros resultados se podrá evidenciar a nivel electrónico la formación de enlaces simples y dobles, y la pérdida y ganancia de electrones. Por otra parte, con los índices de los enlaces de Wiberg se obtendrá el porcentaje de evolución (% Ev) de cada coordenada de reacción a medida que el estado de transición cambia. Para calcular dicho porcentaje nos basamos en la siguiente ecuación.

$$\% = \frac{W_{i,TS} - W_{i,R}}{W_{i,P} - W_{i,R}} \times 100$$

Donde,

$W_{i,TS}$ es el índice de enlace de Wiberg i del estado de transición.

$W_{i,R}$ es el índice de enlace de Wiberg i del reactivo.

$W_{i,P}$ es el índice de enlace de Wiberg i del producto.

Los valores del porcentajes de evolución para cada enlace mostrará cual de esto es el más favorecido del paso. Si se tiene una reacción de cuatro etapas, es decir, reactivos, estado de transición 1, intermediario 1, estado de transición 2 y productos se dividirán dos e etapas. El primer paso estará formado por el reactivo, estado de transición 1 e intermediario 1, mientras

que el paso dos será intermediario 1, estado de transición 2 y producto. Siguiendo la misma cronología, para la primera reacción tenemos dos rutas, donde la ruta A cuenta con dos pasos y la ruta B con 3 pasos; la segunda reacción cuenta con dos mecanismos de reacción paralelas donde cada una cuenta con 2 pasos.

En otra mano, para obtener la sincronidad se utilizará la ecuación utilizada por Mora, José (Mora , et al., 2018). Con la cual podemos ver la distribución de carga en los enlaces para cada etapa de la reacción (reactivo, estados de transición, intermediarios y productos). Esta está definida por el número de enlaces involucrados en el estudio de transición y el valor promedio de %Ev.

$$S_y = 1 - \frac{\sum \frac{\% - \%}{2 - 2}}{\%}$$

Donde,

es el número de átomos involucrados en el estado de transición.

% es el porcentaje de evolución de cada enlace.

% es el porcentaje de evolución promedio de la etapa.

Resultados y discusiones

Reacción 1: Quitosano-DAS.

Perfil de energía

Al observar el perfil completo de la reacción comparando las dos rutas propuestas, se puede apreciar que la ruta A no es viable dado que presenta un valor de energía muy alto. Esto se puede dar por la alta tensión angular del anillo de cuatro miembros (Figura 2). Por otra parte, el segundo estado de transición que forma una estructura bicíclica se creería que es más inestable, dado a su falta de facilidad de torcimiento para actuar como catalizador, pero se obtuvo un valor menor en términos energéticos. Por lo tanto, se define a la ruta B como el mecanismo óptimo de la reacción.

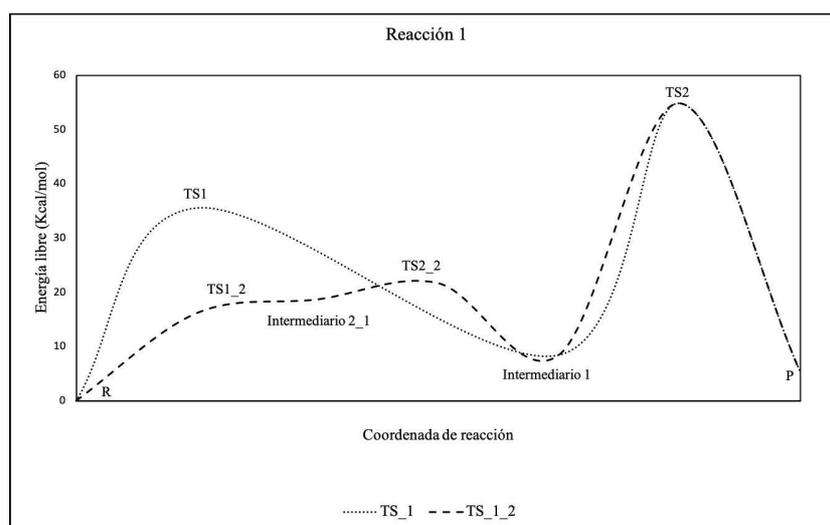


Figura 6. Perfil de energía para la reacción 1.

Parámetros geométricos

Para poder expresar los parámetros geométricos para la reacción, es necesario mostrar los números de átomos de cada enlace que intervienen en cada ruta. Es así como para la ruta A los enlaces serán el N-C (6-26), C-O (26-27), O-H (27-20) y N-H (6-20) [Figura 7]; y para segunda

ruta B tendremos: N-C (6-26), C-O (26-27), O-H (27-25), H-O (25-1), O-H (1-20) y N-H (6-20) [Figura 8].

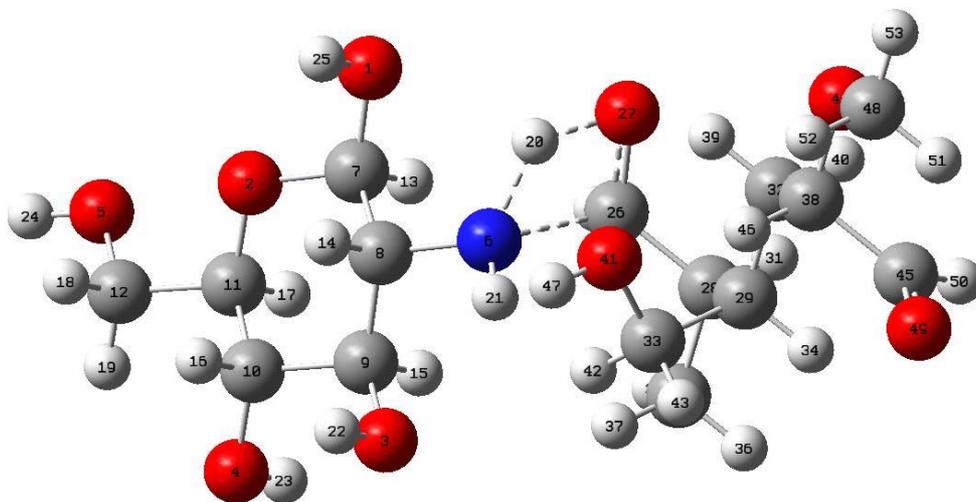


Figura 7. Molécula para TS1 etiquetada, obtenida de g16.

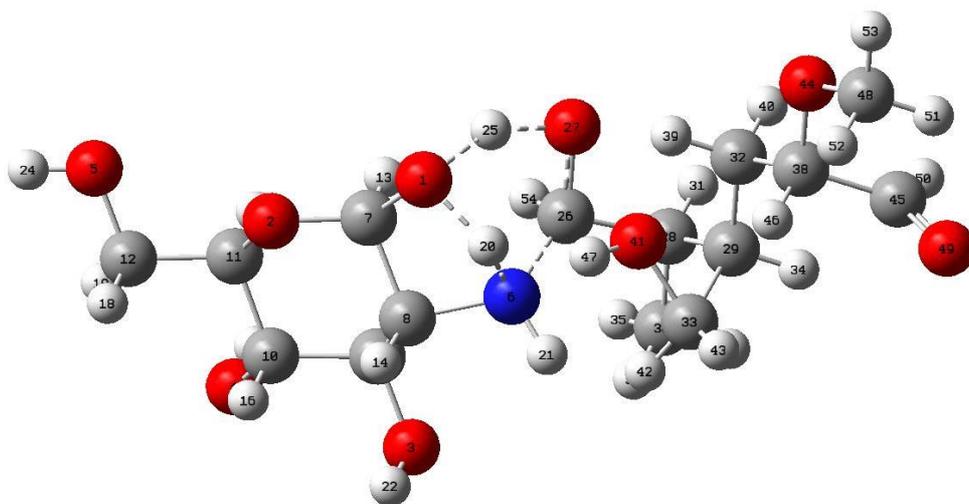


Figura 8. Molécula para TS1_2 etiquetada, obtenida de g16.

Para la ruta A en el primer paso podemos ver como para el enlace N6-C26 pasa de una distancia de 1,6 a 1,4 [Å] mostrando que se formó un enlace simple; para el enlace C26-O27 vemos como se varía mínimamente la distancia, indicando que se pasa de un enlace doble a un enlace simple; el enlace O27-H20 indica que se formó el enlace simple debido a la desprotonación del nitrógeno quien muestra una distancia mayor para el intermediario 1. En el paso dos, para el primer enlace no se muestra mayor cambio en el valor de sus distancia, mostrando la formación

de un enlace doble N=C; el segundo enlace muestra una mayor distancia a medida que se acerca al producto, esto se da debido liberación de la molécula de agua; el tercer enlace no se muestra un cambio de manera relevante ya que este enlace ya esta formado; finalmente, el enlace N-H está completamente roto aumentando su distancia.

Para la ruta B en el primer paso podemos ver como para el enlace N6-C26, C26-27 y N6-H20 se comportan de manera análoga que para la ruta A; el enlace O27-H25 se está rompiendo, por ende su distancia aumenta de 0,96 a 1,18 [Å]; pero, el enlace O1 -H25 se está formando, al pasar de 2,86 a 2,44 [Å]. Para el paso dos, el primer enlace N-C reduce la distancia de 1,5 a 1,4 [Å] aproximadamente, el cual muestra que se mantienen unidos mediante un enlace simple; el segundo enlace aumenta su distancia al pasar de 1,39 a 1,44 [Å] esto se puede dar a el enlace está próximo a separarse; el tercer enlace O-H (27-25) esta completamente formado con una distancia de 0.96 [Å], durante el paso, contrario al enlace O1-H20 que se aleja cada vez más mostrando la ruptura del enlace. Finalmente, el enlace N-H (6-20) está roto debido a que ya se dio la desprotonación del primer hidrógeno y entra a la segunda desprotonación para el tercer paso. El tercer paso es análogo al segundo paso de la ruta A donde se da la liberación de agua y de la imnia.

Tabla 1. Parámetros geométricos para las dos rutas, reacción 1.

	Estructura	Distancia [Å]					Ángulo	Frecuencia		
		N6-C26	C26-O27	O27-H20	N6-H20	N6-C26-H20				
Ruta A	Reactivo	1,60029	1,32125	2,46115			1,02862	104,35186	-	
	TS1	1,50946	1,40511	1,30671			1,23982	73,16164	-1764,5	
	Intermediario 1		1,43783	1,44174	0,96143			2,33269	56,48995	-
		TS2	1,40973	1,59766	1,12685			1,46791	72,37868	-1607,71
	Producto	1,26945	5,96779	0,97315			5,66088	86,28577	-	
Ruta B	Estructura	N6-C26	C26-O27	O27-H25	H25-O1	O1-H20	N6-H20	N6-C26-H20	-	
	Reactivo	1,60029	1,32125	2,46115	0,96393	2,8108	1,02862	104,35186	-	
	TS1_3	1,53865	1,36696	1,22594	1,18332	2,96776	1,03395	105,25753	-1016,44	
	Intermediario 3_1		1,50659	1,39574	0,96308	3,02238	2,43568	1,04164	107,2518	-
		TS3_2	1,49496	1,40034	0,97683	3,02211	1,2846	1,25669	117,65716	-1376,68
	Intermediario 1	1,43783	1,44174	0,96143	0,96378	3,15615	2,33269	56,48995	-	
	TS2	1,40973	1,59766	1,12685	0,96359	2,62225	1,46791	72,37868	-1607,71	
Producto	1,26945	5,96779	0,97315	0,96383	5,04859	5,66088	86,28577	-		

Coordenada de reacción intrínseca

El IRC fue calculado únicamente para TS1_2 (Figura 3). El cálculo para el TS1 no fue hecho debido a que fue descartado como mecanismo óptimo en el perfil de energía Figura 6. Se puede

observar que para el perfil IRC a partir del segundo estado de transición, se llegó efectivamente al producto y el reactivo, concretando la conexión esperada. El pico de la reacción se dio cerca de 1.8 kcal/mol en el estado estacionario.

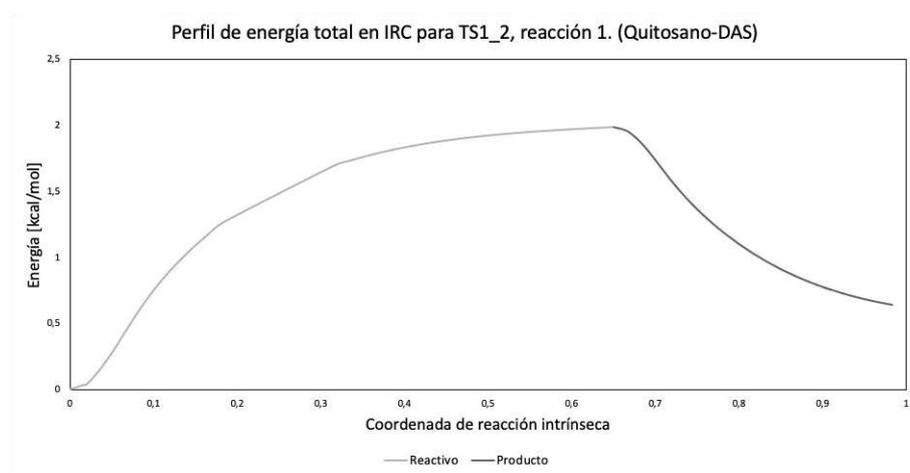


Figura 9. Perfil de coordenada de reacción intrínseca para la segunda hipótesis del primer estado de transición de la reacción 1, entrecruzamiento quitosano-DAS.

NBO

La densidad electronegativa para la reacción [Figura 1] muestra el cambio de cargas para cada enlace [Figura 7 y Figura 8]. En la ruta A, para la primera etapa podemos ver como el nitrógeno se vuelve más electronegativo debido a la desprotonación, el carbono se vuelve a aumentar su electronegatividad debido al efecto del nitrógeno y al rompimiento del doble enlace a simple. Por otra parte, el oxígeno entre el reactivo y el TS1 decrece su electronegatividad debido a que este se está protonando y vuelve a subir para el intermediario. Finalmente, el hidrógeno cambia levemente su carga, volviéndose un poco más positivo. En la segunda etapa, el nitrógeno cambia su electronegatividad de -0,198 a 0.04 debido al cambio de hibridación de sigma a pi para la formación de la imina mediante un doble enlace con el carbono. Para el carbono 26, partimos del intermediario con una densidad de carga de -0.134 pero este aumenta a 0,422, debido al par de electrones que vuelven de la liberación del oxígeno para la formación de agua, en el producto, y formar un doble enlace C=N. Ahora bien, para el oxígeno 27, vemos que este se vuelve menos electronegativo debido a que se está liberando como agua al ser protonado

por segunda vez (TS2) al pasar de -0,313 a -0,651. Como último átomo, tenemos el hidrógeno el cual pasa de 0,33 a 0,372 mostrando la unión hacia el oxígeno o la liberación de este del enlace con el nitrógeno.

En la ruta B, el nitrógeno (6), carbón, (26), oxígeno (27) e hidrógeno (20) tienen un comportamiento similar a de la ruta A para los pasos 1 y 3. Pero, para la primera etapa se puede ver como el O1 aumenta su carga debido a que este se desprotona y tiene un par de electrones libres; y el hidrógeno 25 no varía significativamente su valor. Pasando a la segunda etapa vemos que N6 pasa de -0,106 a -1,198 para el intermediario 2_1 e intermediario 1 mostrando así que perdió un hidrógeno. Para el caso del C26 podemos ver como este se vuelve menos electronegativo al pasar de Int1_2 a Int 1 debido a que la carga se estabilizó más en esta etapa. Sin embargo, el oxígeno 27 muestra un cambio importante al pasar de -0,142 a -0,313 donde se presencia la pérdida de un hidrógeno dejándolo con un par de electrones libres a diferencia del oxígeno 1 que ya se protona en el paso previo. Finalmente, el hidrógeno 20 cambia sus carga de 0,445 a 0,330 mostrando que se separó del nitrógeno para unirse en un paso posterior al oxígeno 27. Como última etapa tenemos que hidrógeno 20 forma un enlace con oxígeno el cual se libera como agua en el producto, al pasar de 0,330 a 0,372 finalmente, para el oxígeno 1 e hidrógeno no se presencia una diferencia en su carga debido a que ya está enlazado pasando de -0,410 en el intermediario 1 a -0,338 en el producto.

Tabla 2. Densidad electronegativa para la reacción 1.

Ruta A	Estructura	QN6	QC26	QO27	QH20		
	Reactivo	-0,502	0,072	-0,333	0,277		
TS1	-0,239	0,089	-0,646	0,337			
Intermediario 1	-0,198	-0,134	-0,313	0,33			
TS2	-0,478	0,048	-0,088	0,341			
Producto	0,04	0,422	-0,651	0,372			
Ruta B	Estructura	QN6	QC26	QO27	QH20	QO1	QH25
	Reactivo	-0,502	0,072	-0,333	0,277	-0,034	0,319
	TS1_2	-0,033	0,052	-0,599	0,484	-0,627	0,453
	Intermediario 2_1	-0,106	-0,267	-0,142	0,445	-0,829	0,317
	TS2_2	-0,326	0,006	-0,211	0,418	-0,677	0,328
	Intermediario 1	-0,198	-0,134	-0,313	0,33	-0,41	0,319
	TS2	-0,478	0,048	-0,088	0,341	-0,505	0,32
Producto	0,04	0,422	-0,651	0,372	-0,338	0,315	

Para la ruta A en el paso 1, se puede ver en la Tabla 3 que el porcentaje de evolución mayor se da para el enlace N-C, es decir, que la formación de este enlace se dará mayoritariamente en esta etapa. De la misma forma se muestra como se pasa de un enlace doble a un enlace simple en el C-O, con un porcentaje de evolución de 87,25 %, lo que lo vuelve una formación también importante en el paso. El valor del porcentaje de evolución promedio para el paso estudiado es aproximadamente del 66% mostrando un estado de transición tardío, es decir que se parece más al producto que al reactivo. Por otra parte, el valor de la sincronicidad es de 0.79 para el estado de transición, mostrando que la distribución de cargas de los átomos es asincrónica y que esta desplazada hacia el N6 y C26 . Ahora bien, para el paso 2, se puede ver que el porcentaje de evolución mayor se da para el enlace N-H con un %Ev de 26% lo que muestra que se separó por completo el hidrógeno del nitrógeno del paso anterior. El segundo %Ev mayor es de 17,43% correspondiente al C-O, en el cual se da la ruptura del enlace para la liberación de agua. Por otra parte, el valor de la sincronicidad de la etapa es 0.79 mostrando que la distribución de carga para este paso es asincrónica donde el mayor porcentaje está concentrado en oxígeno 27 (forma agua)

En la ruta B en el primer paso, se puede ver que el %Ev mayor es para el enlace N-C al pasar de 0.0375 a 1,016 desde el reactivo al intermediario 1, con un valor de 94% mostrando que es el paso más evolucionado de la etapa. Asimismo, el enlace C-O y N-H tienen un porcentaje de evolución de 89% y 82% aproximadamente, respectivamente; esto quiere decir que estos pasos se darán mayormente en la etapa, después del N-C, donde al pasar de 1,0722 a 0,9676 (C-O) se está cambiando la hibridación del enlace y al pasar de 0.802 a 0.672 (N-H) no se dio la desprotonación de la amina ya que el proton proviene del enlace O-H (1-25). No obstante, la desprotonación (N-H) tienen solo un 46% de evolución al pasar de 0,7342 a 0,0011 mostrando que el nitrógeno se desprotonó. El porcentaje de evolución promedio de la etapa es del 61%; y la sincronicidad para este paso es de 0,73 mostrando que la distribución de cargas no es

sincrónica, donde el enlace N-C debido a los cambios relevantes en su electronegatividad [Tabla 2.]. Para el segundo paso, podemos ver que el enlace que más evolucionó es el H25-O1 donde se da la desprotonación del oxígeno y su enlace se está rompiendo, este tiene un %Ev cerca del 72%. Por otra parte, el enlace N6-C26 está formado y solo tiene un 17%; el enlace C26-O27 tiene solo un 7% mostrando que este enlace ya se formó en el paso anterior; el enlace que se está formando en la etapa que tiene un 42% de evolución es el O1-H42 el cual se formó y finalmente, se puede ver como se rompió el enlace el N6-H20 al pasar de 0,06728 a 0,0065 y tener un porcentaje del 38%. Con los resultados de los porcentajes de evolución para cada enlace en la etapa se obtuvo un %Ev promedio del 31%, indicando que este es el estado de transición tardío de la ruta B. Dado los cambios de cargas tan abruptos para el O, N y C se obtuvo una sincronización de 0,60.

Para concluir, en el paso tres de la ruta B se muestra como el enlace que se dio en un mayor porcentaje para la etapa es el O-H con un %Ev del 33,33% donde se rompe el enlace para así protonar el oxígeno que tenía carga negativa. Así dicho oxígeno en el producto ha recibido los dos hidrógenos para ser liberado del C en forma de agua, este tiene un %Ev de 30. El valor del porcentaje de evolución promedio del paso es de 20% y la sincronización es de 0,71. Mostrando que la distribución de cargas no fue uniforme y estuvo desplazada hacia los enlaces que forman el producto. Al comparar los tres pasos vemos que el estado de transición tardío de la ruta es el tercer paso.

Tabla 3. Porcentaje de evolución y sincronicidad para la reacción 1.

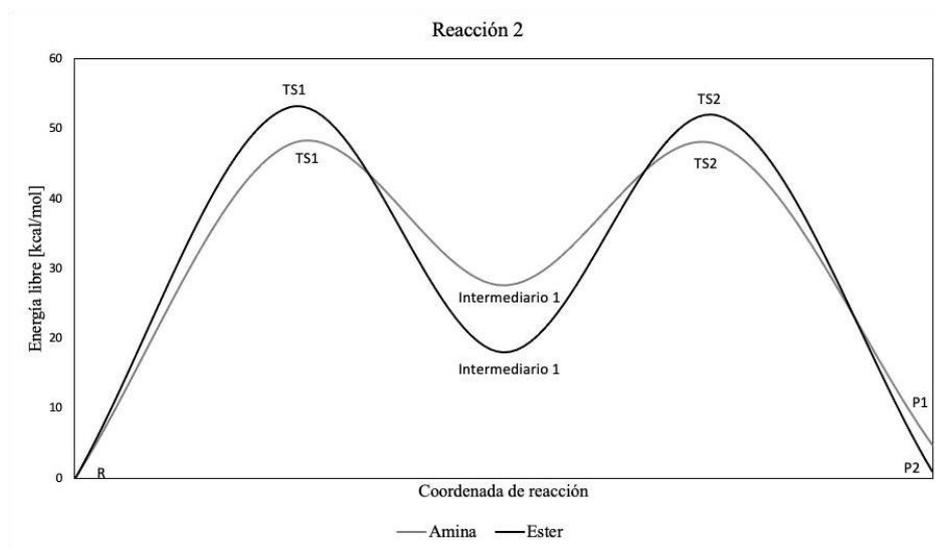
		%Ev y Sy							
	Paso	Estructura	N6-C26	C26-O27	O27-H20	N6-H20			
Ruta A	1	Reactivo	0,0375	1,7222	0,0001	0,8402			
		TS1	0,8916	0,9856	0,3063	0,4219			
		Intermediario 1	1,016	0,878	0,7401	0,0065			
		%Ev	87,28666326	87,25421	41,3783784	50,1739235			
		%Evav	66,52329257						
		Sy	0,792081432						
	2	Intermediario 1	1,016	0,878	0,7401	0,0065			
		TS2	1,1154	0,6708	0,6986	0,0048			
		Producto	1,8755	0	0,7163	0			
		%Ev	11,56486329	23,59909	17,437	26,1538462			
		%Evav	19,68869957						
		Sy	0,824340255						
	Ruta B	1	Estructura	N6-C26	C26-O27	O27-H25	H25-O1	O1-H20	N6-H20
			Reactivo	0,0375	1,7222	0	0,7342	0,0001	0,8402
TS1_2			0,8268	1,0477	0,3562	0,3945	0,0009	0,7026	
Intermediario 2_1			0,8729	0,9676	0,7262	0,0011	0,0117	0,6728	
%Ev			94,48168542	89,3851	49,0498485	46,337471	6,89655172	82,1983274	
%Evav			61,39149812						
Sy			0,733218359						
2		Intermediario 2_1	0,8729	0,9676	0,7262	0,0011	0,0117	0,6728	
		TS2_2	0,8973	0,9606	0,6761	0,003	0,0033	0,4142	
		Intermediario 1	1,016	0,878	0,0001	0,7331	0,0003	0,0065	
		%Ev	17,05101328	7,8125	6,89987605	0,25956284	73,6842105	38,8113462	
		%Evav	24,08641816						
		Sy	0,465900492						
3		Intermediario 1	1,016	0,878	0,0001	0,7331	0,0003	0,0065	
		TS2	1,1154	0,6708	0,0001	0,7328	0,0002	0,0048	
		Producto	1,8755	0	0,7163	0,7321	0	0	
		%Ev	11,56486329	23,59909	0	30	33,3333333	26,1538462	
		%Evav	20,7751886						
		Sy	0,711333413						

Reacción 2: Quitosano-D-galacturanato de metil.

Perfil de energía

Se graficaron los dos mecanismos paralelos para la reacción donde se observó que el perfil con un menor valor energético es el mecanismo 2 [Figura 5]. Así se muestra que el producto que más se obtendrá de la reacción será el de la amina.

Tabla 4. Perfil de energía para la reacción dos.



Parámetros cinético

De la misma manera que se identificó los enlaces para la reacción 1, se procederá a identificar los enlaces para cada mecanismo de la reacción dos. Así, para el ataque de la amina tenemos que los enlaces son: N-C (23-22), C-O (22-4), O-H (4-38) y N-H (23-38) [Figura 10], y para el alcohol son: O-C (23-11), C-O (11-4), O-H (4-42) y O-H (23-42) [Figura 11]

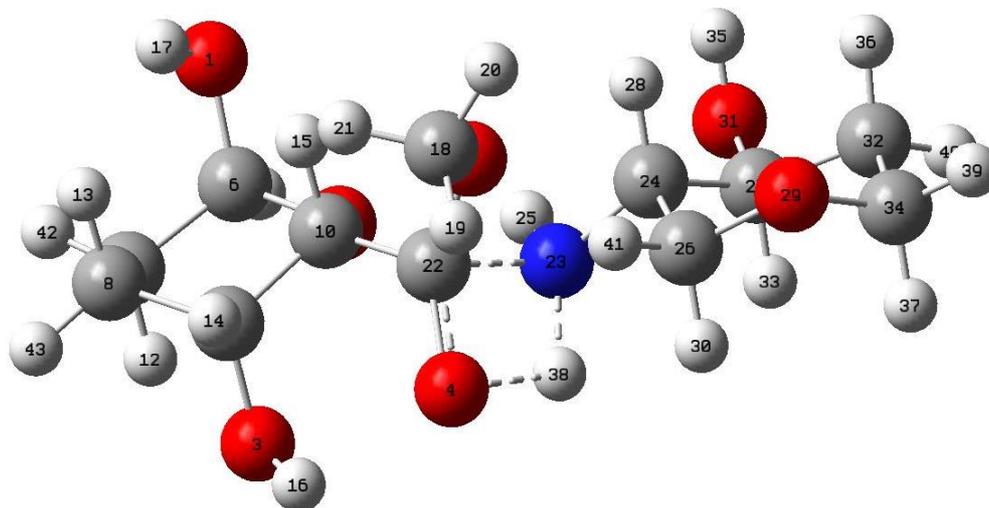


Figura 10. Molécula para TS1 etiquetada del ataque de la amina, obtenida de g16.

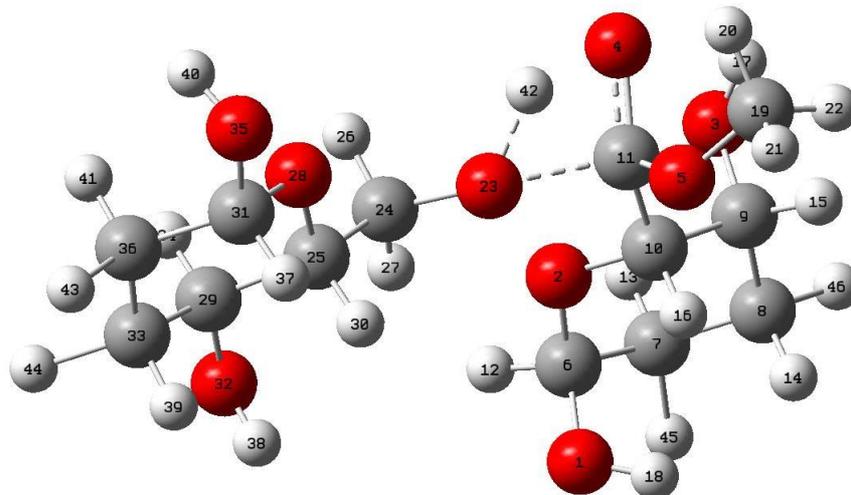


Figura 11. Molécula para TS1 etiquetada del ataque de la alcohol, obtenida de g16.

Para el mecanismo de la amina en el paso 1 (R-TS-I) se muestra la formación del enlace N-C al pasar de 1,633 a 1,433 [Å]. Por otra parte, el enlace C22-O4 presenta un pequeño aumento en la distancia, esto se puede dar debido al cambio del enlace de doble a simple del éster. Al ver el enlace O4-H38 la distancia de este se acorta de 2,462 a 0,962 [Å] mostrando para el intermediario 1 la formación del enlace, Finalmente, se puede ver la desprotonación o el rompimiento del enlace N-H cuando su distancia aumente de 1,021 a 2.23 [Å]. Por último para el paso dos se tiene que el enlace N23-C22 y C22-O4 cambian de 1,433 a 1,30 [Å] y 1,42 a 1,33 [Å] respectivamente desde el intermediario 1 al producto, mostrando que se forma un enlace doble en el producto que sustituye al enlace simple del intermediario 1. Para el enlace O4-H38 se puede asegurar la formación de un enlace simple que se da de la desprotonación del nitrógeno, a diferencia del enlace N23-H38 que se rompió para liberar agua y formar un doble enlace con el oxígeno (imina).

De la misma forma se estudiará el cambio de distancia para el mecanismo del alcohol. Para el primer enlace O23-C11 se puede ver que se reduce la distancia de 3,50 a 1,41 [Å] mostrando la formación del enlace. También, el cambio de enlaces de C=O a C-O se muestra al ver un corto aumento de distancia desde 1,21 a 1,38 [Å] del reactivo al intermediario, pasando por el estado de transición. Para el enlace O4-H42 se nota una importante disminución de la distancia

que muestra la formación del enlace pasando de 2,83 a 0,98 [Å], para por el otro lado, el enlace entre el H42 y O23 la distancia aumenta. Esto genera la liberación del hidrógeno hacia el oxígeno del éster en el producto. Por último, para el segundo paso del mecanismo se tiene que partiendo del intermediario 1 hacia el producto para el enlace O23-C11 y C11-O4 se tiene la formación del doble enlace cuando se pasa de 1,41 a 1,32 [Å] y 1,38 a 1,21 [Å] al producto, es decir que entra en un estado de resonancia. Por otra parte, el enlace O4-H42 se rompió debido a que se libera el metanol. El último enlace del nitrógeno y el hidrógeno sigue alejándose debido a que el enlace ya se rompió en el paso 1 para la formación de uno de los productos.

Tabla 5. Parámetros geométricos para los dos ataques, reacción 2.

	Estructura	Distancia [Å]				Ángulo	Frecuencia imaginaria
		N23-C22	C22-O4	O4-H38	N23-H38	N23-C22-H38	
Amina	Reactivo	1,63329	1,29268	2,462	1,02148	105,52071	-
	TS1	1,51332	1,378	1,2705	1,27589	47,31748	-1833,01
	Intermediario 1	1,43342	1,42747	0,96191	2,23738	81,53246	-
	TS2	1,30355	1,33246	0,9937	2,86609	133,49174	-245,72
	Producto	1,34003	1,2337	4,32218	5,15555	89,61924	-
Alcohol	Reactivo	3,50109	1,20952	2,83016	0,97127	122,35599	-
	TS1	1,56287	1,34125	1,32388	1,15978	74,16724	-1797,68
	Intermediario 1	1,41077	1,38765	0,98043	2,44636	91,71136	-
	TS2	1,36169	1,34094	1,30225	2,64135	121,80209	-1770,03
	Producto	1,32132	1,2117	3,48234	2,6833	65,35478	-

NBO

Para el primer paso en el ataque de la amina se muestra que el N23 pasa de -0.17 a -0,19, donde aumenta su carga por la liberación del hidrógeno y la formación del enlace simple N -C. El carbono 22 y O4 pasando de -0,676 a -0,395 y de -0,459 a -0,343 para cada uno, es decir que se disminuye la carga electronegativa, esto se da debido al rompiendo del enlace doble por el simple entre el C y O; y la liberación de un par de electrones del oxígeno. Pero, la distribución de carga para el H38 se puede ver que ligeramente cambia debido a que es transferido del N al O, así pasa de 0.424 a 0,337. Ahora, para el segundo paso del mecanismo 1 se ve como el N paso de una carga negativa a una carga positiva, desde el intermediario 1 hacia el producto, señalando así la pérdida de su hidrógeno y la formación de un doble enlace que está en resonancia con el C=O. Por eso, el C11 se vuelve menos electronegativo pasando de -0,395 a

-0,244. Después, se ve como el O4 llega al producto con una carga de -0,434, partiendo del intermediario con -0,434 la liberación de este para la formación de metanol. Finalmente, para el H38 se tienen que disminuye levemente su carga debido a que se unió con el O para el metanol.

Algo semejante ocurre con el mecanismo del alcohol para la formación del éster más metanol. En el primer paso tenemos la disminución de la carga electronegativa para el N23, de -0,402 hacia -0,135 mostrando que el par de electrones atacó al carbonilo formando un enlace simple, por lo tanto, se da un aumento de carga para el C11 el cual además pasa de un enlace doble a un simple con el oxígeno. Para el O4 se ve como el se gana carga debido al par de electrones que tiene y roba el protón del oxígeno (quitosano). Finalmente, el H38 muestra esta transferencia de proton al pasar de 0,358 a 0,467. Como consecuencia de la formación del enlace entre los dos reactivos y la desprotonación de la etapa 1, el O23 en el segundo paso pasa de -0,135 a 0,06 donde este forma un enlace simple con el carbón después de haber perdido un protón en el metanol. Así, para el C22 se muestra el aumento de electronegatividad debido a la formación del doble enlace del grupo éster en el producto; su carga pasa del intermediario -0,6 al producto -0,787. Finalmente, tenemos la disminución del carga para el O4 y del H42 para los que se forma un enlace doble y forma un enlace para la formación de metanol, respectivamente.

Tabla 6. Distribución de cargas para la reacción 2.

Mecanismo 2					
	Estructura	QN23	QC22	QO4	QH38
Amina	Reactivo	-0,17	-0,676	-0,459	0,424
	TS1	-0,219	-1,13	-0,487	0,391
	Intermediario 1	-0,19	-0,395	-0,343	0,337
	TS2	0,09	-0,333	-0,207	0,353
	Producto	0,07	-0,244	-0,434	0,327
		Estructura	QO23	QC11	QO4
Alcohol	Reactivo	-0,402	-0,057	-0,263	0,358
	TS1	-0,088	-0,263	-0,499	0,359
	Intermediario 1	-0,135	-0,6	-0,427	0,467
	TS2	0,068	-0,778	-0,492	0,353
	Producto	0,06	-0,787	-0,287	0,392

Como último análisis tenemos el porcentaje de evolución a partir de los índices de enlace de Wiberg y la sincronicidad de los mecanismos para la segunda reacción. Para empezar, analizaremos los enlaces del primer paso para el ataque de la amina. El enlace N23-C22 cambia de 0,6968 a 1,026, es decir la formación de este enlace, y muestra un %Ev de 17%. El enlace C22-O4 muestra un acercamiento al pasar de 1,272 a 0,88 debido a la ruptura del doble enlace a uno simple, este tienen un %Ev de 30%. El tercer enlace, O4-H3 se está formando ya que pasa de un índice de Wiber de 0,0023 a 0,717 y un %Ev de 43%. Finalmente, se tiene el último enlace N-H el cual cambia de 0,772 a 0,007 y tienen un 54% en Ev. Así para este primer paso se obtienen un porcentaje de evolución promedio de 36% y una sincronicidad de 0,77. Ahora bien, para el segundo paso tenemos que para el primer enlace, N23-C22, este aumenta de 1,026 a 1,27 ya que este pasa de un enlace simple a un enlace doble debido a la desprotonación del nitrógeno; este enlace tienen un %Ev de 17%. En el segundo enlace se evidencia el doble enlace que está en resonancia con el N, al pasar de 1,6961 a 0,9586 y un porcentaje de evolución de 28% aproximadamente. Por otra parte, el enlace O-H está completamente formado en el producto ya que este pasa de 0,061 en el intermediario hasta llegar a 0,0041 en el producto, con un porcentaje Ev de 86%. Por último, tenemos el enlace N-H el cual ya fue liberado para formar metanol y tienen un porcentaje de evolución de 3,58%. Este segundo paso tiene un porcentaje de evolución del 33,97% y una sincronicidad de 0,48. Al comparar los dos pasos vemos que el segundo paso es que tiene un menor %Eva y sincronicidad.

Ahora bien, se realizará un estudio similar para el segundo mecanismo que cuenta con dos pasos también. En un comienzo tenemos el primer paso, el cual presenta un %Eva del 60% y una sincronicidad de 0,81. En este paso se evidenció la desprotonación y la formación del enlace simple entre los reactivos para el estado de transición. El primer enlace muestra un porcentaje de evolución del 74%. No obstante, el enlace C11-O4 tienen un %Ev mayor al ser

este 81% siendo el enlace más evolucionado para el paso. También está el enlace O4-H42 el cual rompe su enlace al pasar de 0,0003 a 0,6479 y tienen un %Ev de 41%. Caso contrario, en el enlace H42-O23 se presencia la liberación del protón al reducir su valor de 0,70 a 0,012 y tiene un porcentaje de evolución del 45%. La etapa termina con un porcentaje de evolución promedio del 60% y una sincronidad de 0,81.

Para la segunda etapa que parte del intermediario hasta llegar al producto se evidencia que el paso con un porcentaje de evolución mayor es el cuarto enlace mostrado en la tabla, con un 74%; este enlace es el que se encuentra como metanol en el producto. Pero, el primer enlace y el segundo muestran una pequeña variación ya que la hibridación de sus enlaces cambia al pasar de un enlace simple a un enlace doble que entra en resonancia al formar el producto éster; teniendo así un %Ev de 49% y 19% respectivamente. Finalmente el tercer enlace, O4-H42 tienen un % de evolución del 55%. Así al comparar los dos pasos se evidencia que el segundo paso, al igual que el de ataque de la amina, es el menor en porcentaje de evolución promedio y sincronidad.

Tabla 7. Porcentaje de evolución de enlace y sincronidad, reacción 2.

%Ev y Sy						
	Paso	Estructura	%Ev y Sy			
			N23-C22	C22-O4	O4-H38	N23-H38
Amina	1	Reactivo	0,6968	1,272	0,0023	0,772
		TS1	0,8774	1,0264	0,3155	0,3949
		Intermediario 1	1,026	0,8826	0,717	0,007
		%Ev	17,63499658	30,190535	43,700293	54,08778
		%Evav	36,403401			
		Sy	0,771255157			
	2	Intermediario 1	1,026	0,8826	0,061	0,7838
		TS2	1,4477	1,073	0,0117	0,7563
		Producto	1,2684	1,556	0,0041	0,0162
		%Ev	17,3969	28,274428	86,643234	3,5825951
		%Evav	33,97428928			
		Sy	0,483247032			
Alcohol	1	Estructura	O23-C11	C11-O4	O4-H42	H42-O23
		Reactivo	0,0019	1,6961	0,0003	0,7042
		TS1	0,6632	1,0932	0,2703	0,3872
		Intermediario 1	0,8909	0,9586	0,6479	0,012
		%Ev	74,38695163	81,749153	41,692403	45,796013
		%Evav	60,9061299			
	2	Sy	0,812148934			
		Intermediario 1	0,8909	0,9586	0,6479	0,012
		TS2	0,9902	1,0975	0,2873	0,004
		Producto	1,0923	1,6754	0,0002	0,0012
		%Ev	49,30486594	19,37779	55,673923	74,074074
		%Evav	49,60766333			
Sy	0,79483902					

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Las herramientas computacionales permitieron el estudio de las reacciones de entrecruzamiento de los sistemas quitosano-almidón oxidado y quitosano-d galacturonato de metilo, con sus posibles mecanismos. Mediante la optimización de los diferentes puntos estacionarios mínimos y máximos, la caracterización de todas sus posibles estructuras, mediante el uso de cálculos de frecuencias, la obtención de coordenadas de reacción intrínseca y la comparación de los diferentes mecanismos evaluados en términos de barrera de activación, cambios geométricos y distribución de carga.

En el perfil de energía libre para la primera reacción se obtuvo que la ruta óptima es la B debido a sus bajos valores de energía en relación con la primera ruta, y para la segunda reacción se determinó que el perfil con menor energía libre fue el del primer mecanismo. Además, se logró establecer mediante el perfil IRC la conexión entre el producto y reactivo al partir del estado de transición estudiado. Finalmente, del cálculo NBO se obtuvo que para la primera reacción la ruta tuvo un mayor porcentaje evolución promedio y sincronicidad promedio entre sus pasos de 43,11% y 0.81, y para la segunda reacción el mecanismo uno obtuvo los valores más altos de 55,26% y 0.80.

Así se establece que para la reacción entre el quitosano y el DAS la ruta óptima es donde se plantea el segundo primer estado de transición y para la segunda reacción se obtendrá una mayor cantidad de producto amina al entrecruzar quitosano y d-alacturonato de metilo.

Para concluir, se recomienda realizar un estudio más detallado para las dos reacciones paralelas que se dan entre el quitosano y d-galactronato de metilo, ya que se mostró que existirá una mayor cantidad de producto amina contrarrestando los valores obtenidos experimentalmente. Por ende, será necesario plantear diferentes rutas para cada reacción y realizar los cálculos de optimización, frecuencia, IRC y NBO correspondientes. También, se recomienda elaborar los

perfiles IRC para los primeros estado de transición planteados en el escrito, de la segunda reacción.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Real, Misael Enriquez. 2019.** Evaluation of the Effect of Starch Source on the Properties of Oxidized Starch and Chitosan Hydrogels. Quito : Universidad San Francisco de Quito USFQ, 2019.
- Stacy , Andrés. 2019.** Elaboración de hidrogeles con base en el entrecruzamiento entre pectina extraída de 3 frutas y quitosano para la liberación controlada de una proteína modelo. 2019 : Universidad San Francisco de Quito USFQ, 2019.
- Pinto , Michelle Stefanía. 2020.** Hidrogeles y aerogeles con almidón oxidado de melloco entrecruzado con quitosano para la liberación controlada de fármacos. Quito : Universidad San Francisco de Quito USFQ, 2020.
- Riera, , Maldonado, and Palma, . 2018.** *RESIDUOS AGROINDUSTRIALES GENERADOS EN ECUADOR PARA LA ELABORACIÓN DE BIOPLÁSTICOS*. Manabí : Universidad Técnica de Manabí, 2018. 0717-9103.
- Perentena , , et al. 2015.** SÍNTESIS DE BASES DE SCHIFF DERIVADAS DEL QUITOSANO POR REACCIÓN CON p-DIMETILAMINOBENZALDEHÍDO Y 4-HIDROXI-3-METOXIBENZALDEHIDO. Venezuela : Revista Iberoamericana de Polímeros, 2015.
- Salvà, , et al. 2001.** Theoretical studies on Schiff base formation of vitamin b6 analoguesq. España : Journal of Molecular Structure, 2001.
- Cuesta, , Sintjago, and Mora, . 2020.** Sulfonylation of Five -Membered Aromatic Heterocycles Compounds through Nucleophilic Aromatic Substitution: Concerted or Stepwise Mechanism? s.l. : ChemistrySelect, 2020.

- Mora , José, Cervantes, Cristian y Marquez, Edgar.** **2018.** *New Insight into the Chloroacetanilide Herbicide Degradation Mechanism through a Nucleophilic Attack of Hydrogen Sulfide.* Quito : International Journal of Molecular Sciences, 2018.
- 2015.** Density Functional (DFT) Methods. *Gaussian* . [En línea] Gaussian Inc., 2015. [Citado el: 19 de Octubre de 2020.] <https://gaussian.com/dft/>.