

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ**

**Colegio de Ciencias e Ingenierías**

**Estudio teórico de la descomposición térmica del aspartame (N-(L- $\alpha$ -Aspartil)-L-fenilalanina, 1-metil éster)**

**Doménika Micaela Laufer Corella**

**Ingeniería Química**

Trabajo de integración curricular presentado como requisito  
para la obtención del título de

Ing. Química

Quito, 2020

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ****Colegio de Ciencias e Ingenierías****HOJA DE CALIFICACIÓN  
DE TRABAJO DE FIN DE CARRERA****Estudio teórico de la descomposición térmica del aspartame (N-(L- $\alpha$ -Aspartil)-L-fenilalanina, 1-metil éster)****Doménika Micaela Laufer Corella****Calificación:****Nombre del profesor, Título académico****Daniela Almeida Streitweiser, PhD.****Firma del profesor:**

---

**Nombre del profesor, Título académico****José Ramón Mora, PhD.****Firma del profesor:**

---

Quito, 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: Doménika Micaela Laufer Corella

Código: 00136713

Cédula de identidad: 1724683915

Lugar y fecha: Quito, 23 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## **UNPUBLISHED DOCUMENT**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

En esta investigación se realizó un estudio teórico y computacional de la descomposición térmica del aspartame, también llamado L-aspartyl-L-phenylalanine methyl ester, a 300°C y 600°C. Se seleccionaron tres de los principales productos de la pirólisis del aspartame reportados en la literatura: 2-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl)-4-phenylbutyric acid methyl ester (b), 2-(3-Amino-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-4-phenylbutyric acid methyl ester (c) y (5-Benzyl-3,6-dioxopiperazin-2-yl)-acetic acid (d). Se calcularon los parámetros termodinámicos y cinéticos de las reacciones propuestas para la formación de b, c y d. Se calculó el perfil de coordenada de reacción intrínseca se realizó un análisis del cambio de orden de enlace y sincronidad de la reacción (mediante el uso de los índices de enlace de Wiberg) y cargas NBO de cada reacción. Todos los cálculos realizaron al nivel DFT usando el funcional wb97xd y el conjunto base 6-311++G(d,p). Para el caso del producto de pirólisis (b) fue necesario plantear cuatro mecanismos diferentes, ninguno de los cuales pudo ser corroborado, con lo que se concluyó que este producto de descomposición térmica del aspartame se encuentra erróneamente reportado en la literatura. Por otro lado, se logró modelar y estudiar los mecanismos planteados para la formación de los productos (c) y (d). El mecanismo propuesto para la formación del producto (d), una diceptopiperazina, fue de especial interés debido a la recurrencia con la cual se reporta este tipo de compuestos en los estudios de descomposición térmica de aminoácidos.

## ABSTRACT

In this research a theoretical and computational study about the thermal decomposition of aspartame, also called L-aspartyl-L-phenylalanine methyl ester, at 300°C and 600°C was performed. Three of the main aspartame pyrolysis products reported in the literature were selected: 2-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl)-4-phenylbutyric acid methyl ester (b), 2-(3-Amino-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-4-phenylbutyric acid methyl ester (c) and (5-Benzyl-3,6-dioxopiperazin-2-yl)-acetic acid (d). The thermodynamic and kinetic parameters of the proposed reactions for the formation of b, c and d were calculated. The intrinsic reaction coordinate profile was calculated and an analysis of the change of order of binding and synchronicity of the reaction (using the Wiberg binding indices) and NBO loads of each reaction was performed. All calculations were performed at the DFT level using the functional wb97xd and the base set 6-311++G (d, p). For the case of the pyrolysis product (b), it was necessary to propose four different mechanisms, none of which could be corroborated, with which it was concluded that this thermal decomposition product of aspartame is erroneously reported in the literature. On the other hand, it was possible to model and study the mechanisms proposed for the formation of products (c) and (d). The proposed mechanism for the formation of product (d), a dicyclopiperazine, was of special interest due to the recurrence with which this type of compound is reported in studies of thermal decomposition of amino acids.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>11</b>
<b>2. METODOLOGÍA .....</b>	<b>14</b>
Descripción de la metodología utilizada	14
Obtención de parámetros termodinámicos y cinéticos	16
Coordenada de reacción intrínseca	17
Análisis de orbitales de enlace natural (NBO)	18
<b>3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>19</b>
<i>Producto de descomposición térmica del aspartame (b): 2-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl)-4-phenylbutyric acid methyl ester</i>	19
Mecanismos de reacción propuesto para el producto (b)	19
Resultados de frecuencias de los mecanismos b.1, b.2 y b.3	23
Parámetros cinéticos y termodinámicos del mecanismo b.3	25
Resultados de frecuencias del mecanismo b.4	26
 <i>Producto de descomposición térmica del aspartame (c): 2-(3-Amino-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-4-phenylbutyric acid methyl ester</i>	 26
Mecanismo de reacción propuesto para el producto (c)	26
Frecuencias	28
Parámetros cinéticos y termodinámicos	28
Coordenada de reacción intrínseca	29
Análisis de orbitales de enlaces natural (NBO)	29
 <i>Producto de descomposición térmica del aspartame (d): (5-Benzyl-3,6-dioxopiperazin-2-yl)-acetic acid</i>	 32
Mecanismo de reacción propuesto para el producto (b)	32
Frecuencias	33
Parámetros cinéticos y termodinámicos	34
Coordenada de reacción intrínseca	35
Análisis de orbitales de enlaces natural (NBO)	35
<b>4. CONCLUSIONES.....</b>	<b>37</b>
<b>5. REFERENCIAS .....</b>	<b>39</b>

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Frecuencias imaginarias de los estados de transición del mecanismo de reacción Mb.3.....	24
Tabla 2: Parámetros termodinámicos y cinéticos del mecanismo de reacción Mb.3 a 300°C.....	25
Tabla 3: Frecuencias imaginarias de los estados de transición del mecanismo de reacción Mb.4 .....	27
Tabla 4: Frecuencias imaginarias de los estados de transición del mecanismo de reacción Mc.....	28
Tabla 5: Parámetros termodinámicos y cinéticos del mecanismo de reacción Mc a 300° y 600.....	28
Tabla 6: Cargas NBO para los átomos involucrados en el estado de transición TSc_1.....	30
Tabla 7: Índices de enlace de Wiberg, %Ev y Sy para los átomos involucrados en el estado de transición TSc_1.....	30
Tabla 8: Cargas NBO para los átomos involucrados en el estado de transición TSc_2.....	32
Tabla 9: Índices de enlace de Wiberg, %Ev y Sy para los átomos involucrados en el estado de transición TSc_2.....	32
Tabla 10: Frecuencias imaginarias de los estados de transición del mecanismo de reacción Md.....	33
Tabla 11: Parámetros termodinámicos y cinéticos del mecanismo de reacción Md a 300°C y 600°C.....	33
Tabla 12: Cargas NBO para los átomos involucrados en el estado de transición TSd_1.....	35

Tabla 13: Índices de enlace de Wiberg, %Ev y $S_y$ para los átomos involucrados en el estado de transición TSd_1.....	35
Tabla 14: Cargas NBO para los átomos involucrados en el estado de transición TSd_2.....	36
Tabla 15: Índices de enlace de Wiberg, %Ev y $S_y$ para los átomos involucrados en el estado de transición TSd_2.....	36

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Aspartame (N-(1- $\alpha$ -aspartil)-l-fenilalanina, 1-metil éster) (a): reactivo de partida.....	15
Figura 2: Principales productos reportados de la pirólisis de (a): 2-( 2,5-Dioxopyrrolidin-I-yl)-4- phenylbutyric acid methyl ester ( <b>b</b> ), 2-( 3-Amino-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-4- phenylbutyric acid methyl ester ( <b>c</b> ), (5-Benzyl-3,6-dioxopiperazin-2-yl)- acetic acid ( <b>d</b> ).....	15
Figura 3.1: Mecanismo de reacción b.1 propuesto para el producto de pirólisis (b) (2-( 2,5-Dioxopyrrolidin-I-yl)-4- phenylbutyric acid methyl ester).....	20
Figura 3.2: Estados de transición del mecanismo Mb.1 a) TS(b.1)_1 y b) TS(b.1)_2 .....	20
Figura 4.1: Mecanismo de reacción b.2 propuesto para el producto de pirólisis (b) (2-( 2,5-Dioxopyrrolidin-I-yl)-4- phenylbutyric acid methyl ester).....	21
Figura 4.2: Estados de transición del mecanismo Mb.2 a) TS(b.2)_1 y b) TS(b.2)_2 .....	21
Figura 5.1: Mecanismo de reacción b.3 propuesto para el producto de pirólisis (b) (2-( 2,5-Dioxopyrrolidin-I-yl)-4- phenylbutyric acid methyl ester).....	22

Figura 5.2: Estados de transición del mecanismo Mb.3 a) TS(b.3)_1 b) TS(b.3)_1 c) TS(b.3)_1 y d) TS(b.3)_1 .....	23
Figura 6.1: Mecanismo de reacción b.4 propuesto para el producto de pirólisis (b) (2-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl)-4- phenylbutyric acid methyl ester).....	26
Figura 6.2: Estado de transición TS(b.4)_3 del mecanismo Mb.4.....	26
Figura 7.1: Mecanismo propuesto para el producto de pirólisis (c): (2-(3-Amino-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-4- phenylbutyric acid methyl ester).....	27
Figura 7.2: Estados de transición del mecanismo Mc: a) TSc_1 y b) TSc_2 .....	28
Figura 8: Perfil de energía total para el paso 1 (a) y el paso 2 (b) del mecanismo de reacción Mc para la formación del producto de pirólisis (c): (2-(3-Amino-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-4- phenylbutyric acid methyl ester).....	29
Figura 9: Estado de transición TSc_1.....	30
Figura 10: Estado de transición TSc_2.....	31
Figura 11.1: Mecanismo propuesto para el para el producto (d) ((5-Benzyl-3,6-dioxopiperazin-2-yl)- acetic acid).....	32
Figura 11.2: Estados de transición del mecanismo Md a) TSd_1 y b) TSd_2 .....	33
Figura 12: Perfil de energía total para el paso 1 (a) y el paso 2 (b) del mecanismo de reacción Md.....	34
Figura 13: Estado de transición TSd_1.....	35
Figura 14: Estado de transición TSd_2.....	36

## 1. INTRODUCCIÓN

El crecimiento de la población y la rápida industrialización aumentan continuamente la demanda mundial de energía y de combustibles. En adición a esto, la naturaleza no renovable de los combustibles fósiles, base de la matriz energética actual mundial, y el aumento de la cantidad de gases de efecto invernadero debido a la quema de estos combustibles ha causado que surja la necesidad de una fuente de energía alternativa renovable económicamente viable y ambientalmente amigable (Van de Velden et al., 2010).

Una de las tendencias prometedoras que ha surgido como fuentes de energía alternativa a los combustibles fósiles es la de biomasa para la obtención de combustibles líquidos y gaseosos. La biomasa incluye toda la materia orgánica disponible de forma renovable: cultivos energéticos y todo tipo de residuos orgánicos (Rosillo Calle, de Groot, Hemstock, & Woods, 2007).

Esta biomasa se puede convertir en formas de energía más valiosas a través de varios procesos y uno de ellos es la pirólisis, un proceso que permite obtener combustibles líquidos a partir de biomasa sólida. La pirólisis es un proceso que consiste en una descomposición térmica en ausencia de oxígeno. En la pirolisis de biomasa se obtienen productos líquidos, sólidos y gaseosos; la proporción de productos formados depende en gran medida de la temperatura, la velocidad de calentamiento y el tiempo de reacción (Moldoveanu, 2010). La pirólisis rápida para la producción de combustibles líquidos es actualmente de particular interés, ya que el líquido puede almacenarse y transportarse, para luego utilizarse como energía, productos químicos o portador de energía y por lo cual se espera que esta tecnología ofrezca una contribución considerable a corto plazo en términos de versatilidad, eficiencia mejorada y aceptabilidad ambiental (Bridgewater, 2012).

Los primeros estudios acerca de la biomasa y su potencial uso como fuente de combustibles alternativos se centraron en la biomasa lignocelulósica, esto es, toda la materia seca vegetal incluyendo cultivos y residuos de la agricultura (primera y segunda generación de biocombustibles), la cual está constituida principalmente por celulosa, hemicelulosa y lignina (Ge et al., 2018). Sin embargo, esfuerzos recientes en el campo de la pirólisis de la biomasa enfocan sus estudios en la biomasa microalgal (tercera generación de biocombustibles), la cual se ha propuesto para resolver la competencia polémica que existe entre uso de tierra para biocombustible o alimentos (Casazza et al., 2020). Los biocombustibles de microalgas tienen varias ventajas, ya que dichos microorganismos fotosintéticos crecen más rápido que las plantas superiores, se pueden cultivar durante todo el año y pueden crecer en agua salada o incluso en aguas residuales (W. Y. Cheah et al., 2016). Este tipo de biomasa contiene carbohidratos, lípidos y esencialmente proteínas (R. Sathasivam et al., 2017).

A pesar de que biomasa contribuye ya a un porcentaje importante de la producción de energía primaria del mundo, se desperdicia en gran medida por un uso ineficiente y una explotación insostenible. Para aprovechar todo el potencial de esta fuente de energía, se necesitan nuevos enfoques y tecnologías modernas (Van de Velden et al., 2010). Es decir, la tecnología de la pirólisis está aún en pleno desarrollo y aún existe muchos aspectos de este proceso que están lejos de ser comprendidos.

Uno de los problemas que han surgido en el estudio de la pirólisis de biomasa es su amplia, variable y heterogénea composición, lo cual dificulta la optimización de las condiciones del proceso (Rosillo Calle, de Groot, Hemstock, & Woods, 2007). Como una primera estrategia para resolver este problema, se plantea estudiar por separado la pirólisis de cada una de estas macromoléculas (Van de Velden et al., 2010). En el caso de la biomasa microalgal los estudios se enfocan en la pirólisis individualizada de proteínas.

Estudios sobre la pirólisis de proteínas revelan que las proteínas con cadenas laterales no reactivas atravesaban un proceso de ciclodimerización dando como resultado dipéptidos cíclicos llamadas dicetopiperazinas (Fabbri et al., 2012). Debido a la complejidad de estas macromoléculas se ha propuesto a los aminoácidos como moléculas modelo que simplifiquen el estudio a nivel molecular de la pirólisis de las proteínas.

Estudios de la pirólisis de aminoácidos revelan que estas moléculas se descomponen mediante descarboxilaciones y desaminaciones y, además, se identifican a las diceptopiperazinas (dipéptidos cíclicos) como uno de los productos de la descomposición térmica de la mayoría de aminoácidos (Moldoveanu, 2010), (Fabbri et al., 2012); lo cual sugiere que se da una reacción entre dos aminoácidos para la formación de un dipéptido como un paso obligatorio en este proceso para la formación posterior de una diceptopiperazina (Templier & Derenne, 2013).

En esta investigación se pretende realizar un estudio teórico de la descomposición térmica del aspartame, un dipéptido conformado por el ácido aspártico y la fenilamina. Los resultados nos permitirán tener un mejor entendimiento de los mecanismos que gobiernan las reacciones de pirólisis de aminoácidos y proteínas a nivel molecular y atómico de esta reacción, y además, al ser esta molécula modelo un dipéptido, la investigación pretende soportar el mecanismo propuesto para la formación de diceptopiperazinas en la descomposición térmica de aminoácidos.

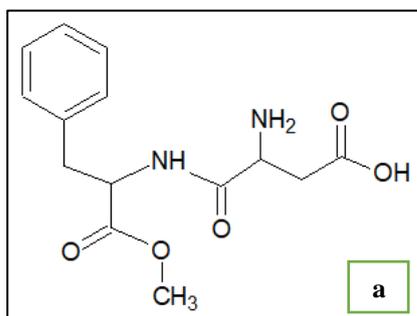
## 2. METODOLOGÍA

### 2.1. Descripción de la metodología utilizada

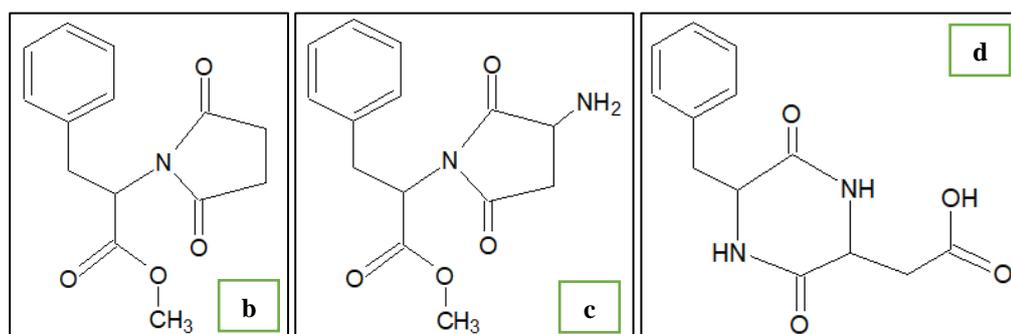
En este estudio se utilizó el programa computacional Gaussian 16 (Frisch et al., 2016) para realizar cálculos de optimización y frecuencia de las estructuras involucradas en la investigación, realizar el cálculo de los parámetros termodinámicos y cinéticos teóricos de las reacciones propuestas, cálculo del perfil de coordenada de reacción intrínseca, hacer un análisis del cambio de orden de enlace (mediante el índice de enlace de Wiberg) y cargas NBO (orbitales naturales de enlace) de cada reacción. Para preparar los archivos de entrada de los cálculos se utilizó Gauss View 6.0, la interfaz gráfica de Gaussian que nos permite construir las estructuras moleculares del estudio y configurar los parámetros de cálculo, así como revisar los resultados de manera gráfica. El método computacional utilizado fue la teoría del funcional de la densidad (DFT), un método ampliamente utilizado para el modelado mecánico-cuántico computacional y determinación de las propiedades de un sistema de muchos electrones mediante funcionales de densidad electrónica espacialmente dependientes (Koch & Holthausen, 2001). Todos los cálculos DFT se realizaron utilizando un nivel de teoría wb97xd/6-311++G(d,p). El funcional wB97xd es el último funcional de Head-Gordon y Chai (2008), el cual incluye correcciones empíricas de dispersión átomo-átomo, lo que conduce a resultados con una precisión satisfactoria para estudios termoquímicos, cinéticos y de interacciones no covalentes. Los cálculos como tal se procesaron en el superordenador “HPC” /High-performance computing de la Universidad San Francisco de Quito USFQ.

Para definir las moléculas que se incluirán en este estudio, se seleccionaron los productos de la pirólisis del aspartame que se han evidenciado experimentalmente (Galleti & Chiavari, 1995), (Guerra, 2020). Un esquema realizado en el programa

ChemSkem de la estructura del aspartame (Figura 1) así como de sus productos de descomposición térmica se muestra a continuación (Figura 2 (a-c)):



**Figura 1.-** Aspartame (*N*-(1- $\alpha$ -aspartil)-*l*-fenilalanina, 1-metil éster) (a): reactivo de partida



**Figura 2.-** Principales productos reportados de la pirólisis de (a): 2-( 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl)-4- phenylbutyric acid methyl ester (b), 2-( 3-Amino-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-4- phenylbutyric acid methyl ester (c), (5-Benzyl-3,6-dioxopiperazin-2-yl)- acetic acid (d)

En primer lugar, las estructuras fueron dibujadas usando la interfaz gráfica de Gaussian, GaussView 6.0. La geometría de estas moléculas fue optimizada para encontrar la geometría de mínima energía global para cada caso (cálculo OPT) y además, se realizó el cálculo de frecuencias vibracionales a 300 y 600 °C para encontrar las frecuencias vibracionales y propiedades termoquímicas (cálculo FREQ). Posteriormente, se propusieron mecanismos de reacción para cada uno de los productos de la pirólisis del aspartame y se formaron los posibles estados de transición (archivos de entrada). Para la formación del producto (b), 2-( 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl)-4- phenylbutyric acid methyl ester, se propusieron 3 mecanismos de reacción diferentes y para la formación de los

productos (c), 2-(3-Amino-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-4-phenylbutyric acid methyl ester y (d), (5-Benzyl-3,6-dioxopiperazin-2-yl)-acetic acid, se propusieron un mecanismo de reacción para cada uno. Se realizaron los cálculos de optimización de los estados de transición con el método Berny y en los casos que este método no fue suficiente para encontrar el estado de transición optimizado fue necesario utilizar el método QST3. Se comprobó la presencia de una sola frecuencia imaginaria en el caso particular de las estructuras de estado de transición y ninguna frecuencia imaginaria en el caso de los reactivos, intermediarios y productos. Los parámetros termodinámicos de las reacciones pudieron ser obtenidos a partir de los resultados de estos cálculos mencionados para cada uno de los puntos estacionarios (reactivo y estado de transición).

## 2.2. Obtención de parámetros termodinámicos y cinéticos

Las propiedades termoquímicas de cada punto estacionario se obtuvieron de los resultados de los cálculos de optimización y frecuencias y con estos valores se obtuvieron las entalpías, entropías y energías libres de activación de cada reacción (ecuaciones 1, 2 y 3) (Anslyn & Dougherty, 2006):

$$\Delta H^\# = H_{TS} - H_{react} \quad (1)$$

$$\Delta S^\# = S_{TS} - S_{react} \quad (2)$$

$$\Delta G^\# = G_{TS} - G_{react} \quad (3)$$

**Donde:**

$\Delta H^\#$  es la entalpía de activación de la reacción [kJ/mol]

$\Delta S^\#$  es la entropía de activación de la reacción [J/molK]

$\Delta G^\#$  es la energía libre de activación de la reacción [kJ/mol]

La energía de activación, la energía mínima que necesita un sistema químico para iniciar una determinada reacción, se obtuvo de la ecuación 4 (Anslyn & Dougherty, 2006):

$$E_a = \Delta H^\# + RT \quad (4)$$

**Donde:**

$E_a$  es la energía de activación [kJ/mol]

R es la constante universal de los gases ideales (8.314463 J/molK)

T es la temperatura [K]

La constante cinética de cada reacción se obtuvo de la ecuación de Eyring-Polanyi (5)

(Anslyn & Dougherty, 2006):

$$k(T) = \frac{k_B T}{h} e^{\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad (5)$$

**Donde:**

$k_B$  es la constante de Boltzman (1.38E-23 J/K)

$h$  es la constante de Planck (6.63E-34 J/s)

Finalmente, el factor preexponencial, A, se despejó de la ecuación de Arrhenius (6)

(Anslyn & Dougherty, 2006):

$$k(T) = A e^{\frac{-E_a}{k_B T}} \quad (6)$$

### 2.3.Coordenada de reacción intrínseca IRC

Después de encontrar los parámetros cinéticos y termodinámicos se realizaron cálculos tipo IRC (coordenada de reacción intrínseca), los cuales nos permiten encontrar el camino de cada reacción mediante integración de la coordinada intrínseca de reacción. Este tipo de cálculo nos permite verificar la existencia de los estados de transición de los mecanismos de reacción propuestos al demostrar que una estructura de transición conecta un reactivo con un producto a lo largo del camino de reacción (Mora, Cordova & Chuchani; 2008).

#### 2.4. Análisis de orbitales de enlace natural (NBO)

El progreso de la reacción a lo largo del camino de reacción también se investigó mediante un análisis NBO (orbital de enlace natural) de Gaussian. Para esto se calcularon las cargas NBO de cada átomo involucrado en la estructura de transición en cada punto estacionario (reactivo, estado de transición y producto) y además, se estudió el cambio de orden de enlace en cada punto estacionario en términos de los índices de enlace de Wiberg (Weinhold & Glendening; 2016). Estos índices pueden ser utilizados para calcular la sincronización de la reacción ( $S_y$ ), la cual permite estudiar el proceso de ruptura y creación de los enlaces involucrados directamente en el mecanismo de reacción; este concepto fue propuesto y está definido por la expresión (Moyano et al, 1989):

$$S_y = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n \frac{|\delta\beta_i - \delta\beta_{av}|}{\delta\beta_i}}{2n - 2} \quad (7)$$

Donde  $n$  es el número de enlaces involucrados directamente en la reacción y  $\delta\beta_i$  es la variación relativa del índice de enlace, el cual se obtiene mediante la ecuación (8).

$$\delta\beta_i = \left[ \frac{B_i^{TS} - B_i^R}{B_i^P - B_i^R} \right] \quad (8)$$

En esta expresión se tiene el término  $B_i^x$ , donde  $x$  es el índice de enlace de Wiberg del estado de transición (TS), del reactivo (R) y del producto (P).

Además, la variación relativa de índice de enlace promedio se calcula mediante:

$$\delta\beta_{av} = \frac{\sum_{i=1}^n \delta\beta_i}{n} \quad (9)$$

También se puede calcular el porcentaje de evolución del orden de enlace (%Ev) mediante la siguiente expresión (Mora, Cordova & Chuchani; 2008).:

$$\%Ev = \delta\beta_i * 100 \quad (10)$$

El parámetro de sincronidad es usado para determinar si es que una reacción concertada procede de forma sincrónica ( $S_y=1$ ) o asincrónica ( $S_y=0$ ). En términos prácticos, se considera que una reacción transcurre de forma sincrónica cuando  $S_y$  se encuentra entre 0,9 y 1 (Márquez & Flores, 2013). Por otro lado  $\delta\beta_{av}$ , la variación relativa promedio del índice de enlace o grado de avance promedio del estado de transición, nos permite determinar al estado de transición en términos de su proximidad o alejamiento del reactante o producto de la reacción. Cuando  $\delta\beta_{av}$  es igual a 0,5 esto significa que el estado de transición se encuentra exactamente en la mitad entre el reactivo y el producto. Entre más se acerque este valor a 1 significa que el estado de transición se encuentra más próximo al producto y, por lo tanto, que los procesos de rompimiento y formación de enlaces se encuentran más avanzados (Castro, Ruiz, & Quijano, s/f).

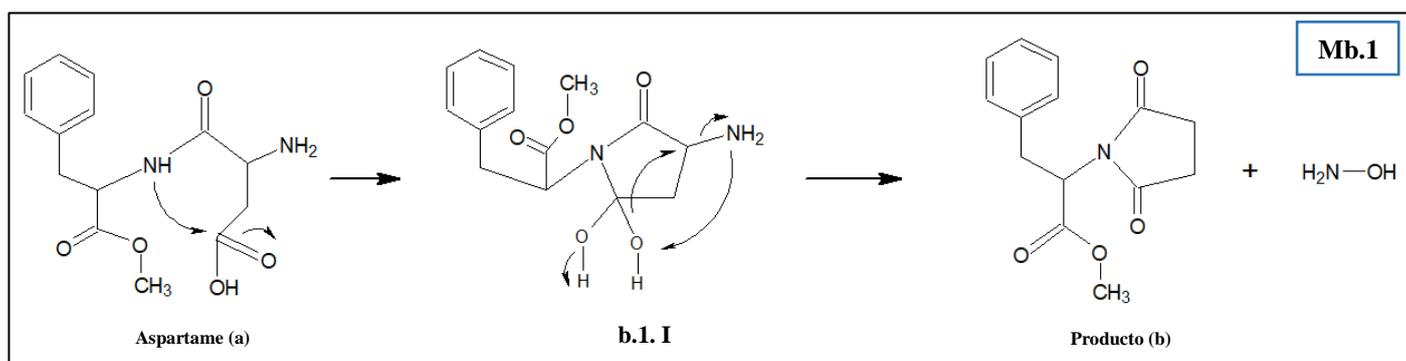
### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1. Producto de descomposición térmica del aspartame (b): 2-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl)-4- phenylbutyric acid methyl ester

##### 3.1.1. Mecanismos de reacción propuesto para el producto (b)

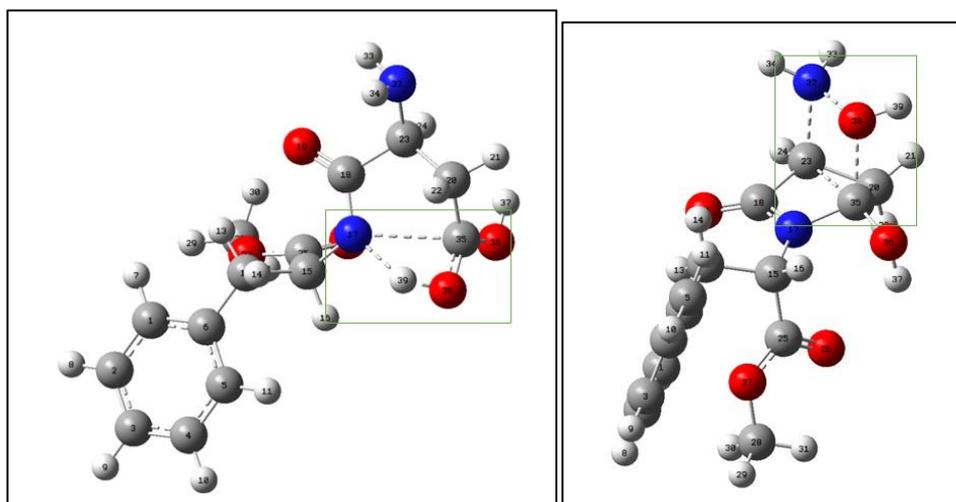
Para el primer producto (Figura 2.b) se analizaron cuatro mecanismos de reacción diferentes a los cuales se referirán como mecanismos Mb.1, Mb.2, Mb.3 y Mb.4. A continuación se detalla cada uno.

##### Mecanismo b.1



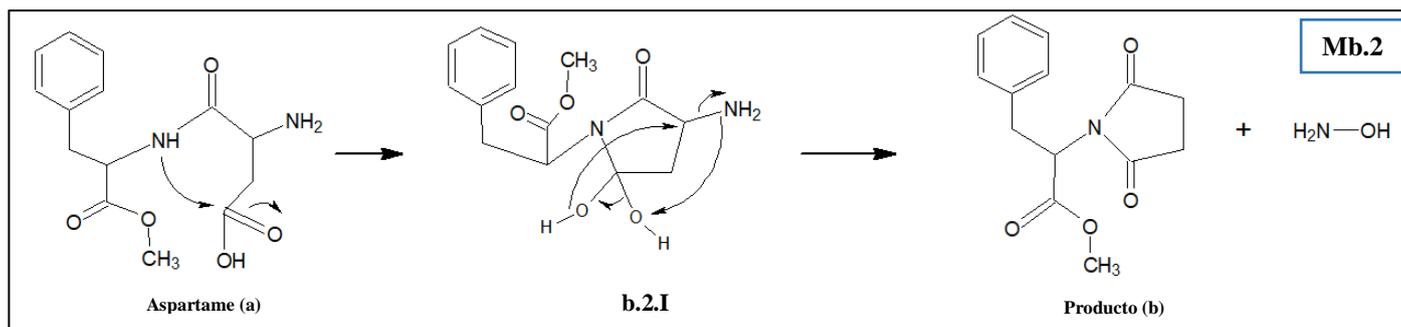
**Figura 3.1.- Mecanismo de reacción b.1** propuesto para el producto de pirólisis (b) (2-( 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl)-4- phenylbutyric acid methyl ester)

En un inicio, se propuso el mecanismo Mb.1 (Figura 3.1) para la formación del producto (b). Este mecanismo consiste en dos etapas. En la primera etapa el nitrógeno del radical amino primario del aspartame actúa como nucleófilo gracias a sus electrones deslocalizados y ataca al carbono del grupo carbonilo terminal del aspartame, este es el grupo carbonilo de la contribución del ácido aspártico. A la vez, ocurre la transferencia del hidrógeno enlazado con el nucleófilo hacia el oxígeno del grupo carbonilo. El estado de transición (TS(b.1)\_1) de esta primera etapa consiste, por lo tanto, en un anillo de cuatro miembros (Figura 3.2.a). Como resultado se forma un intermediario (b.1.I) (Figura 3.1) con un anillo de cinco miembros. En la segunda etapa del mecanismo propuesto se desprende una molécula de hidroxilamina. En esta etapa se forma un estado de transición de cuatro miembros (TS(b.1)\_2) (Figura 3.2.b) gracias al ataque de los electrones deslocalizados del nitrógeno del radical amino primario del intermediario a uno de los oxígeno de los dos sustituyentes hidroxilos con los que cuenta el anillo del intermediario.



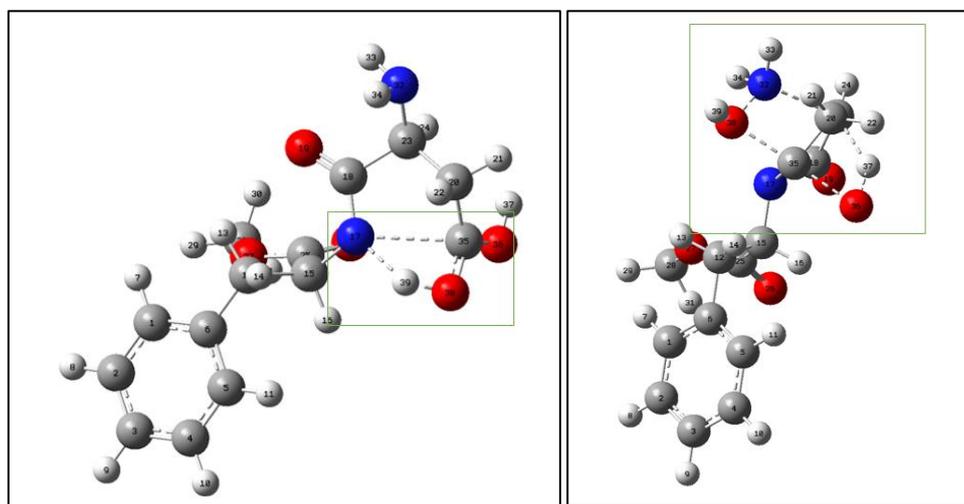
**Figura 3.2. – Estados de transición del mecanismo Mb.1:** a) TS(b.1)\_1 y b) TS(b.1)\_2

### Mecanismo b.2



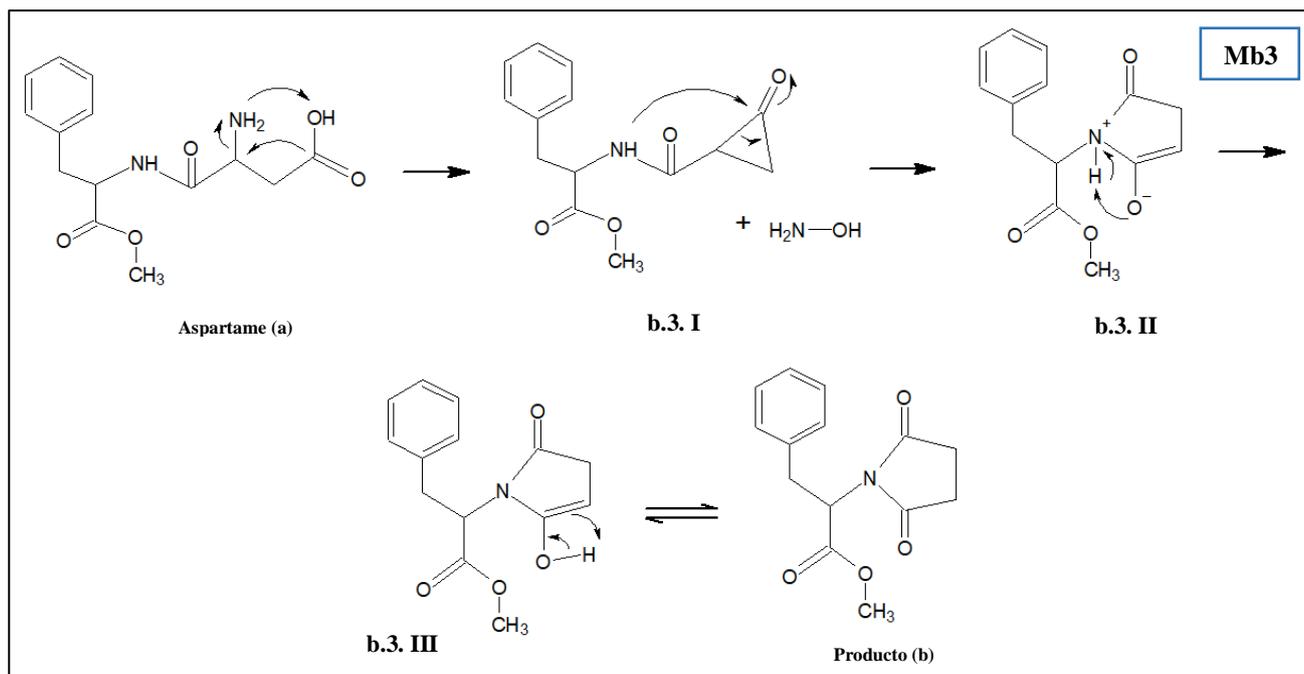
**Figura 4.1.-** Mecanismo de reacción b.2 propuesto para el producto de pirólisis (b) (2-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl)-4-phenylbutyric acid methyl ester)

Este segundo mecanismo propuesto para la formación del producto (b) (Figura 4.1) consiste en dos etapas. La primera etapa consiste en el mismo mecanismo descrito anteriormente para la primera etapa del mecanismo b.1 (Figura 4.2.a) y, por lo tanto conduce a la formación del mismo compuesto intermediario b.2.I (Figura 4.1). En la segunda etapa por otro lado, se propone la formación de un estado de transición de 5 miembros (TS(b.2)\_2) (Figura 4.2.b) que conduce al desprendimiento de una molécula de hidroxilamina.



**Figura 4.2. –** Estados de transición del mecanismo Mb.2: a) TS(b.2)\_1 y b) TS(b.2)\_2

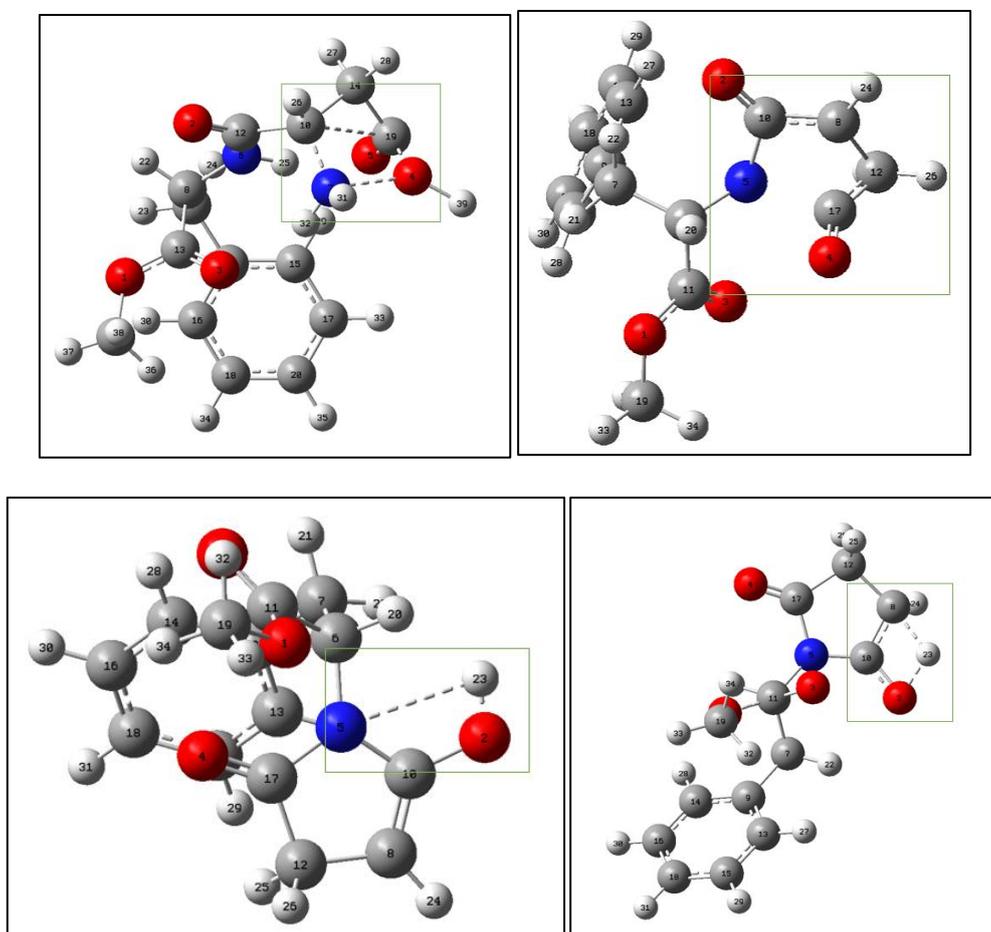
### Mecanismo b.3



**Figura 5.1-** Mecanismo de reacción b.3 propuesto para el producto de pirólisis (b) (2-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl)-4-phenylbutyric acid methyl ester)

Por último, se propuso un tercer mecanismo de reacción para la formación del producto (b) (Figura 5.1). Este mecanismo consiste en cuatro etapas. En este caso, primero se da el desprendimiento de la hidroxilamina y después se da la formación del anillo de cinco miembros del producto (b), al contrario de lo propuesto para el mecanismo b.1 y b.2. Entonces, en la primera etapa el nitrógeno más cercano al grupo carbonilo terminal (el nitrógeno de la amina primaria) del aspartame actúa como nucleófilo y ataca al oxígeno del grupo hidroxilo formando un estado de transición de cuatro miembros TS(b.3)\_1 (Figura 5.2.a) y conduciendo a la formación de un anillo de tres miembros (b.3.I) junto con el desprendimiento de la hidroxilamina (Figura 5.1). En la segunda etapa de este mecanismo los electrones deslocalizados del nitrógeno del intermediario b.3.I atacan al carbono del grupo carbonilo del anillo de tres miembros (TS(b.3)\_2) (Figura 5.2.b) causando la ruptura de uno de los enlaces de dicho anillo y produciendo la formación del anillo de cinco miembros característico del producto (b). Esta etapa produce un intermediario zwitterión en donde existe una carga positiva en el nitrógeno de

la especie y una carga negativa en uno de los oxígenos sustituyentes del anillo de cinco miembros, dando como resultado una carga neta neutra. La tercera etapa de este mecanismo consiste en la rápida transferencia del hidrógeno del nitrógeno cargado positivamente hacia el oxígeno que posee la carga negativa mediante la formación de un estado de transición de cuatro miembros (TS(b.3)\_3) (Figura 5.2.c) y produciendo un enol. Finalmente, el enol inestable se convierte en su tautómero ceto mediante la transferencia del hidrógeno del grupo hidróxilo del enol hacia el carbono en posición alfa del doble enlace del anillo (TS(b.3)\_4) (Figura 5.2.d) y así, formando el producto (b).



**Figura 5.2.** – Estado de transición del mecanismo Mb.3: a) TS(b.3)\_1, b) TS(b.3)\_2, c) TS(b.3)\_3, d) TS(b.3)\_4

### 3.1.2. Resultados de frecuencias de los mecanismos Mb.1, Mb.2 y Mb.3

Los resultados de los cálculos de optimización y frecuencias de los estados de transición involucrados en todos los mecanismos de reacción (Mb.1, Mb.2, Mb.3) planteados para la formación del producto (b) de la pirólisis del aspartame invalidaron los mecanismos Mb.1 y Mb.2; pues para el caso del segundo estado de transición de cada una de estas dos reacciones (estados TS(b.1)\_2 y TS(b.2)\_2) (Figuras 3.3 y 4.3) no se obtuvo como resultado una sola frecuencia imaginaria en ninguno de los casos que pueda validar la formación de estos estados de transición. Por otro lado, los resultados de los cálculos de optimización y frecuencia de todos los estados de transición involucrados en el mecanismo de reacción Mb.3 (estados TS(b.3)\_1, TS(b.3)\_2, TS(b.3)\_3, TS(b.3)\_4) (Figura 5.2) si dieron como resultado una sola frecuencia imaginaria para cada caso (Tabla 1), con lo cual se corrobora dicho mecanismo. La diferencia fundamental entre los mecanismos Mb.1 y Mb.2 con el mecanismo Mb.3 es que en este último mecanismo se plantea que primero ocurre el desprendimiento de la hidroxilamina y después de forma el anillo de cinco miembros del producto (b) de la pirólisis del aspartame; por otro lado, en el caso de los mecanismos Mb.1 y Mb.2 se planteó que primero se daba la formación del anillo y que luego se daba el desprendimiento de la hidroxilamina. Por lo tanto, una de las razones por las cuales se podría explicar la invalidación del segundo paso de los mecanismos Mb.1 y Mb.2 es que la existencia del anillo de cinco miembros causa un gran impedimento estérico que dificulta el ataque nucleofílico de los electrones deslocalizados del nitrógeno del radical amino primario al oxígeno del grupo hidroxilo, ataque presente en ambas propuestas Mb.1 y Mb.2.

**Tabla 1.-** Frecuencias imaginarias de los estados de transición del mecanismo Mb.3

<b>Estado de transición</b>	<b>Frecuencia imaginaria</b>
<b>TS(b.3)_1</b>	-360,63
<b>TS(b.3)_2</b>	-370,72
<b>TS(b.3)_3</b>	-216,81

<b>TS(b.3)_4</b>	-2114,68
------------------	----------

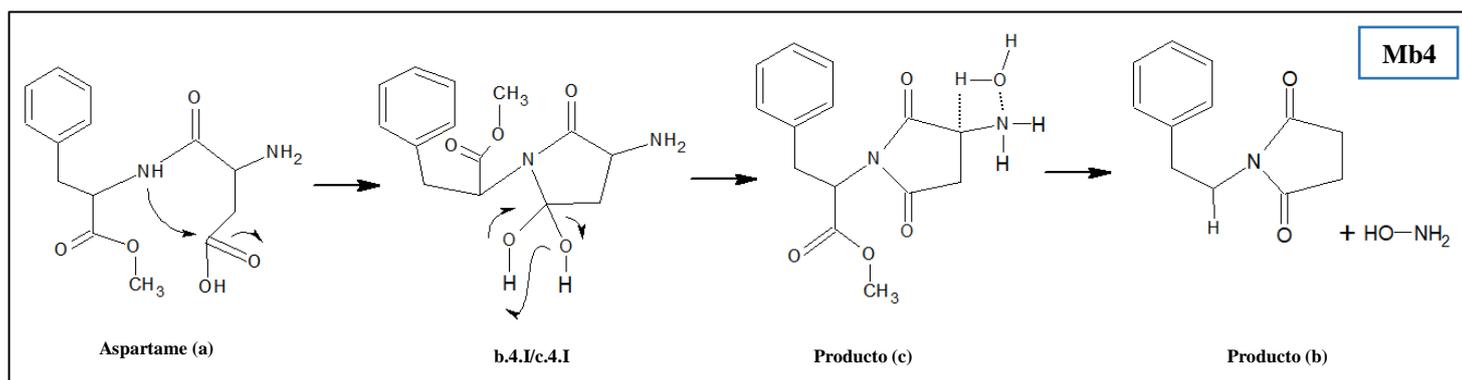
### 3.1.3. *Parámetros cinéticos y termodinámicos del mecanismo b.3*

A pesar de que los cálculos de optimización y frecuencias de los estados de transición del mecanismo (Mb.3) hayan resultado en una única frecuencia imaginaria y nos darían un indicio para corroborar este mecanismo de reacción, los resultados de los cálculos de parámetros termodinámicos y cinéticos (Tabla 2) muestran una energía de activación para el primer paso de la reacción de 610,904 [kJ/mol]. Este valor es demasiado grande y muestra que el paso 1 propuesto para el mecanismo (Mb.3) tiene una barrera energética muy alta que debe ser superada para iniciar la reacción, lo cual hace muy poco probable que este camino de reacción sea posible al comparar, además, que las energías de activación de las reacciones que llevan a los otros productos (c) y (d), como se verá posteriormente, presentan barreras de activación de solo entre 130-260 [kJ/mol]. Además, el paso 3 del mecanismo (Mb.3) también resultó en valores incongruentes de los parámetros cinéticos y termodinámicos: energía de activación, entalpía de activación y energía libre de Gibbs negativas. Estos resultados invalidan al mecanismo de reacción (Mb.3).

**Tabla 2.- Parámetros termodinámicos y cinéticos del mecanismo de reacción Mb.3 a 300°C**

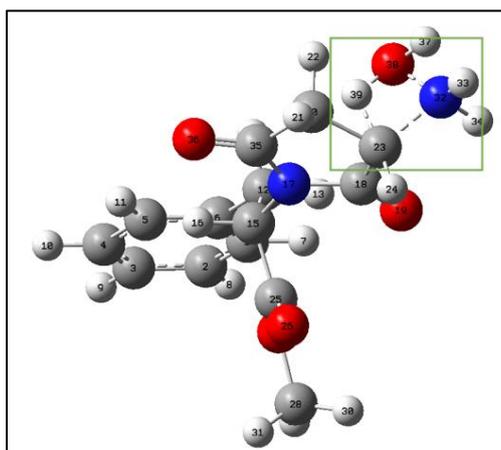
	<b>300 °C</b>			
	<b>Paso 1</b>	<b>Paso 2</b>	<b>Paso 3</b>	<b>Paso 4</b>
<b><math>\Delta S^\#</math> (J/molK)</b>	2,2882	-25,4515	-18,648	10,848
<b><math>\Delta H^\#</math> (kJ/mol)</b>	606,1386	104,1194	-101,8431	199,664
<b><math>\Delta G^\#</math> (kJ/mol)</b>	604,8311	118,6988	-91,1626	193,452
<b>k(T) [1/s]</b>	9,0415E-43	181,7861	2,4274E+21	2,7988E-05
<b>Ea [kJ/mol]</b>	610,9040	108,8849	-97,0777	204,4294
<b>A</b>	-41,9880	185,9875	2,3784E+21	2,9215E-05

### Mecanismo b.4



**Figura 6.1-** Mecanismo de reacción b.4 propuesto para el producto de pirólisis (b) (2-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl)-4-phenylbutyric acid methyl ester)

Por último, se propuso un cuarto mecanismo de reacción Mb.4 para la formación del producto (b) (Figura 6.1). Este consiste primero en la formación del producto (c) (este producto y su mecanismo de reacción propuesto, así como su estudio y verificación, será explicado en el apartado 3.2.1). A partir del producto (c) y la formación de una molécula de agua, se propone que el radical amino forma puentes de hidrógeno con la molécula de agua formada (Figura 6.2), los cuales asisten al desprendimiento del radical amino junto con un grupo hidróxido del agua, formando así una molécula de hidroxilamina y el producto de pirólisis (b).



**Figura 6.2.** – Estado de transición  $TS(b.4)_3$  del mecanismo Mb.4

#### 3.1.4. Resultados de frecuencias del mecanismo b.4

Los resultados de los cálculos de optimización y frecuencias de los estados de transición involucrados en el mecanismo (b.4) planteados para la formación del producto (b) de la pirólisis lograron corroborar únicamente la formación del producto (c), sin embargo, el cálculo de optimización y frecuencia del estado de transición TS(b.4)\_3 (Figura (6.2)) resultó en un error de cálculo de Gaussian, con lo cual se tuvo que descartar también el mecanismo (b.4) para la formación del producto (c).

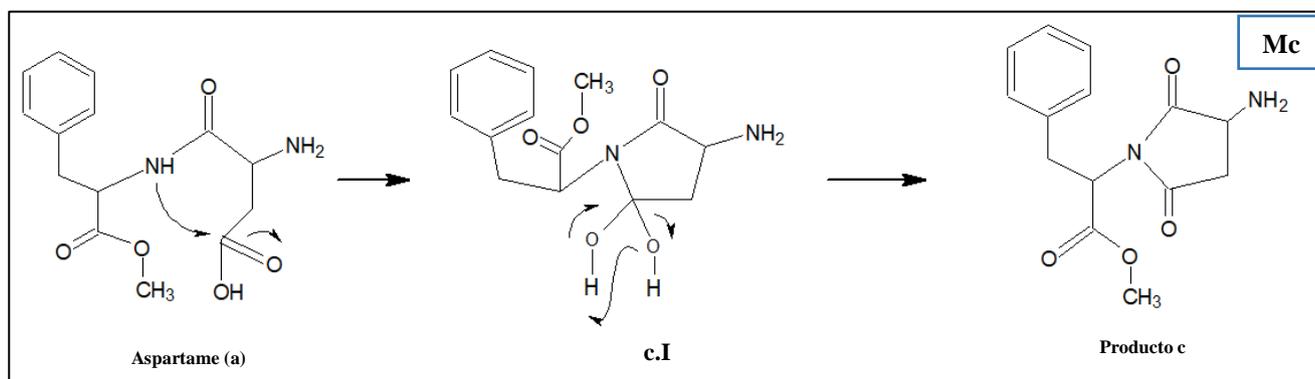
**Tabla 3.-** Frecuencias imaginarias de los estados de transición del mecanismo Mb.4

Estado de transición	Frecuencia imaginaria
TS(b.3)_1	-554,35
TS(b.3)_2	-1790,08
TS(b.3)_3	No pudo determinarse

### 3.2. Producto de descomposición térmica del aspartame (c): 2-( 3-Amino-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-4- phenylbutyric acid methyl ester

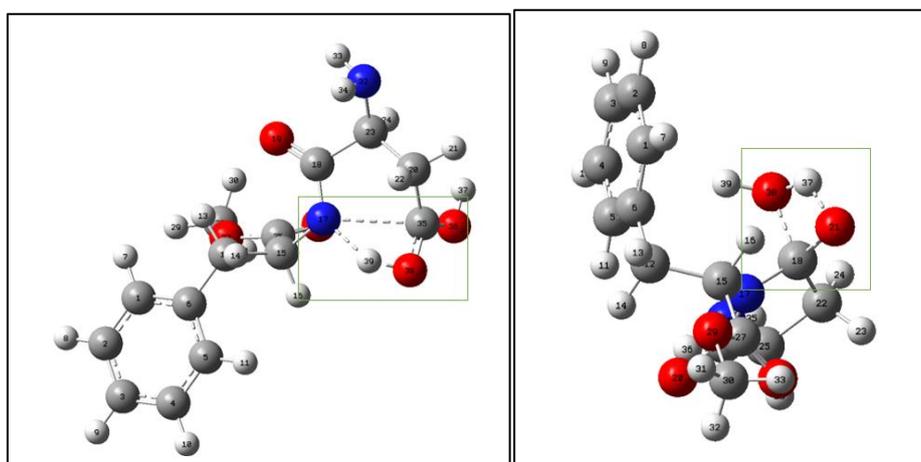
#### 3.2.1 Mecanismo de reacción propuesto para el producto (Mc)

Para el segundo producto (c) de la pirólisis del aspartame (a) (Figura 2.c) se propuso el siguiente mecanismo (Figura 7.1) el cual se referirá como mecanismo c.



**Figura 7.1.-** Mecanismo propuesto para el producto de pirólisis (c): (2-( 3-Amino-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-4- phenylbutyric acid methyl ester)

Este mecanismo propuesto para la formación del producto (c) (Figura 7.1) consiste en dos etapas. La primera etapa consiste en el mismo mecanismo descrito anteriormente para la primera etapa del mecanismo b.1 y b.2 (TSc\_1) (Figura 7.2.a). La segunda etapa de esta reacción consiste simplemente en el desprendimiento de una molécula de agua mediante interacciones entre los dos grupos hidroxilo sustituyentes del anillo mediante un estado de transición de cuatro miembros (TSc\_2) (Figura 7.2.b).



**Figura 7.2.** – Estados de transición TSc\_1 del mecanismo Mc: a) TSc\_1 y b) TSc\_2

### 3.2.2 Resultados de frecuencia del mecanismo Mc

Los cálculos de optimización y frecuencias de los estados de transición involucrados en el mecanismo (Mc) nos permitieron corroborar dichos mecanismos, pues se obtuvo una sola frecuencia imaginaria para cada estado de transición (Tabla 4).

**Tabla 4.-** Frecuencias imaginarias de los estados de transición del mecanismo de reacción Mc

Estado de transición	Frecuencia imaginaria
TSc_1	-554,35
TSc_2	-1790,08

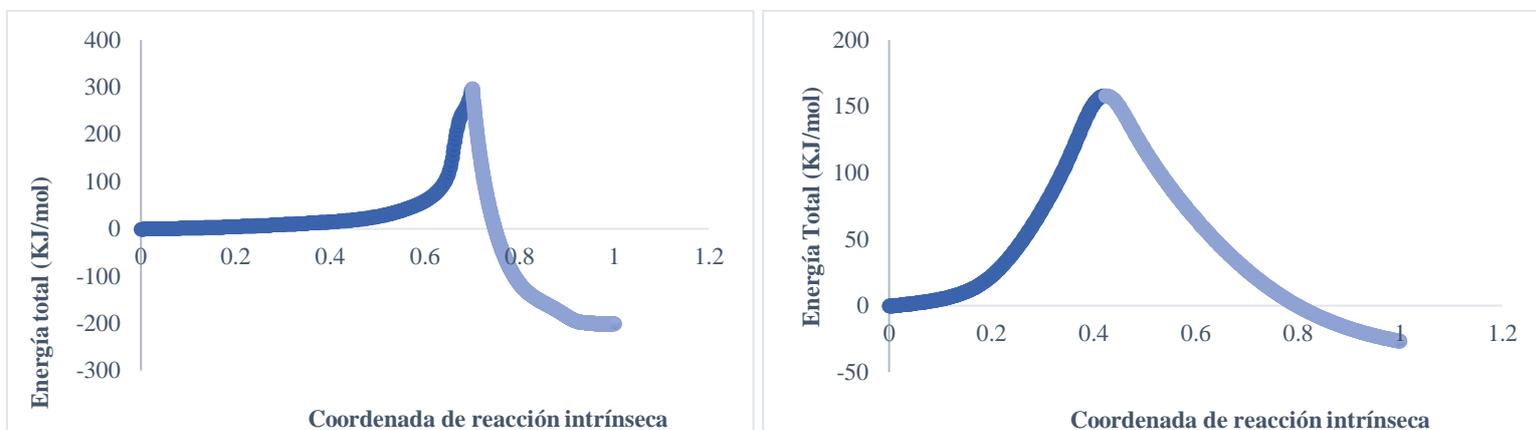
### 3.2.3 Parámetros cinéticos y termodinámicos

**Tabla 5.-** Parámetros termodinámicos y cinéticos del mecanismo de reacción Mc a 300° y 600 °C

	300 °C		600 °C	
	Paso 1	Paso 2	Paso 1	Paso 2
$\Delta S^\ddagger$ (J/molK)	-26,9965	-12,5395	-29,6174	-13,9504
$\Delta H^\ddagger$ (kJ/mol)	262,0170	145,1534	260,1581	144,1557
$\Delta G^\ddagger$ (kJ/mol)	277,4786	152,3341	286,0009	156,3275
$k(T)$ [1/s]	6,1558E-13	0,1564	0,0001415	8092,5439
$E_a$ [kJ/mol]	266,7824	149,9188	267,4179	151,4155
A	6,5102E-13	0,1614	0,0001468	8263,1007

### 3.2.4 Coordenada Intrínseca de Reacción (IRC)

Los cálculos IRC realizados para cada uno de los estados de transición involucrados en el mecanismo Mc para la formación del producto (c) también nos permitieron verificar la existencia de dichos estados, pues se pudo encontrar el camino de cada reacción (Figuras 8.a y 8.b) y con esto demostrar que cada estructura de transición conecta un reactivo con un producto a lo largo del camino de reacción.

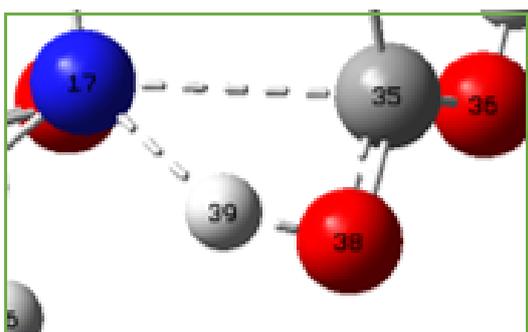


**Figura 8.-** Perfil de energía total para el paso 1(a) y el paso 2 (b) del mecanismo de reacción Mc para la formación del producto de pirólisis (c): (2-( 3-Amino-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-4-phenylbutyric acid methyl ester)

### 3.2.5 Análisis de orbitales de enlace natural (NBO)

El progreso del mecanismo (c) a lo largo del camino de reacción también se estudió mediante un análisis NBO. Se encontraron las cargas NBO (Tablas 6 y 8), las cuales nos dan una idea de la densidad de electrones de cada átomo involucrado en los estados de transición (Figura 9 y 10) para cada uno de los puntos estacionarios (reactivo, estado de transición y producto) de cada etapa de la reacción. Además, mediante este tipo de cálculo se pudo obtener los índices de enlace de Wiberg, los cuales nos permitieron conocer el cambio de orden de los enlaces de cada punto estacionario (ruptura y formación) y calcular el porcentaje de evolución del orden de enlaces y la sincronidad de la reacción (Tabla 7 y 9).

### Paso 1



*Figura 9.- Estado de transición TSc\_1*

*Tabla 6.- Cargas NBO para los átomos involucrados en el estado de transición TSc\_1*

Cargas NBO			
	R	TS	P
<b>N(17)</b>	-0,645	-0,757	-0,551
<b>C(35)</b>	0,842	0,95	0,766
<b>O(38)</b>	-0,626	-0,562	-0,758
<b>H(39)</b>	0,425	0,546	0,487

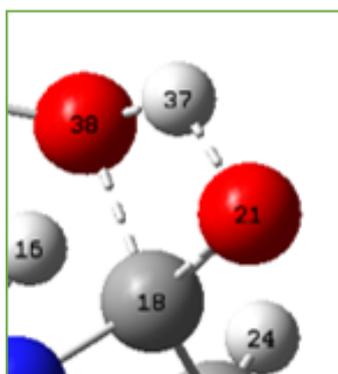
*Tabla 7.- Índices de enlace de Wiberg, %Ev y Sy para los átomos involucrados en el estado de transición TSc\_1*

Índices de enlace de Wiberg				$\delta B_i$	%Ev
	R	TS	P		
<b>N(17)-C(35)</b>	0,0009	0,1384	0,9193	0,149717	14,97169
<b>C(35)-O(38)</b>	1,7382	1,2308	0,9248	0,623801	62,38013
<b>O(38)-H(39)</b>	0,0002	0,5512	0,7466	0,73821	73,82101
<b>H(39)-N(11)</b>	0,7796	0,1154	0,0074	0,86014	86,01399
<b>Promedio</b>				0,592967	59,2967

	<b>Sy</b>	0,750829
--	-----------	----------

Los resultados de los cálculos NBO del paso 1 del mecanismo (c) muestran que esta reacción es asincrónica ( $Sy=0,75$ ). Además, la variación relativa promedio del índice de enlace  $\delta\beta_{av}$  muestra que el estado de transición se encuentra casi en la mitad entre el reactivo y el producto, aunque ligeramente más próximo a los productos, y, por lo tanto, el grado de evolución de la reacción, esto es, los procesos de rompimiento y formación de enlaces se encuentran avanzados.

### Paso 2



*Figura 10.- Estado de transición TSc\_2*

*Tabla 8.- Cargas NBO para los átomos involucrados en el estado de transición TSc\_2*

<b>Cargas NBO</b>			
	<b>R</b>	<b>TS</b>	<b>P</b>
<b>C(18)</b>	0,766	0,81	0,43
<b>O(21)</b>	-0,791	-0,819	-0,46
<b>H(37)</b>	0,51	0,527	0,31
<b>O(38)</b>	-0,758	-0,833	-0,52

*Tabla 9.- Índices de enlace de Wiberg, %Ev y Sy para los átomos involucrados en el estado de transición TSc\_2*

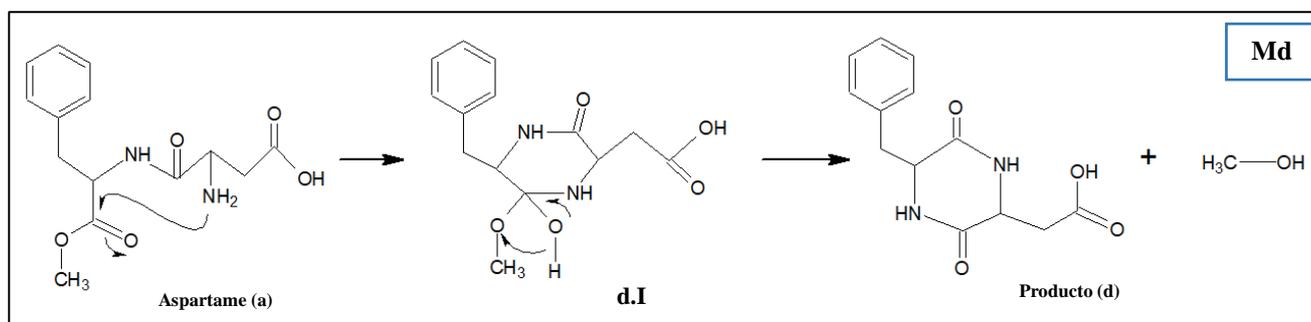
<b>Índices de enlace de Wiberg</b>				<b><math>\delta Bi</math></b>	<b>%Ev</b>
	<b>R</b>	<b>TS</b>	<b>P</b>		
<b>C(18)-O(21)</b>	0,9434	1,1831	1,6854	0,323046	32,30458
<b>O(21)-H(37)</b>	0,6868	0,3148	0,024	0,561255	56,12553
<b>H(37)-O(38)</b>	0,0019	0,3805	0,7327	0,518062	51,80624
<b>O(38)-C(18)</b>	0,9248	0,5499	0,0006	0,405648	40,56481
				<b>Promedio</b>	45,20029
				<b>Sy</b>	0,870715

Los resultados de los cálculos NBO del paso 2 del mecanismo (c) muestran que esta reacción es ligeramente asincrónica ( $S_y=0,871$ ), acercándose al rango de valores de  $S_y$  para ser considerada como una reacción totalmente sincrónica. Además, la variación relativa promedio del índice de enlace  $\delta\beta_{av}$  muestra que el estado de transición se encuentra casi en la mitad entre el reactivo y el producto, aunque ligeramente más próximo a los reactivos, y por lo tanto el grado de evolución de la reacción, esto es, los procesos de rompimiento y formación de enlaces se encuentran medianamente avanzados.

### 3.3 Producto de descomposición térmica del aspartame (d): (5-Benzyl-3,6-dioxopiperazin-2-y)- acetic acid

#### 3.3.1 Mecanismo de reacción propuesto para el producto (d)

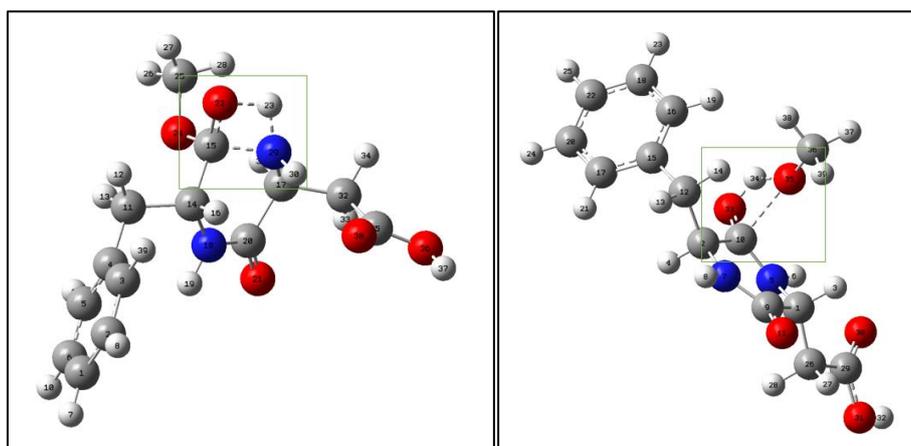
Para el tercer producto de descomposición térmica del aspartame (d) (Figura 2.d) se propuso el siguiente mecanismo (Figura 11.1) el cual se referirá como mecanismo Md.



**Figura 11.1-** Mecanismo propuesto para el para el producto (Md) ((5-Benzyl-3,6-dioxopiperazin-2-y)- acetic acid)

Este mecanismo propuesto para la formación del producto (d) (Figura 11.1) consiste en dos etapas. En la primera etapa de este mecanismo los electrones deslocalizados del nitrógeno del radical amino primario del aspartame atacan no al carbono del carbonilo terminal del aspartame como en todos los mecanismos propuestos anteriormente, sino que ataca al carbono del grupo carbonilo que proviene de la

fenilalanina. En esta primera etapa el estado de transición (TSd\_1) (Figura 11.2.a) consiste en un estado de cuatro miembros mediante el cual el nitrógeno nucleófilo forma un enlace con el carbono del carbonilo y a la vez se transfiere uno de los hidrógenos del nitrógeno hacia el oxígeno del carbonilo para formar un grupo hidroxilo (d.I). La segunda etapa de este mecanismo consiste en el desprendimiento de una molécula de metanol mediante interacciones entre el grupo hidroxilo y el grupo metoxilo sustituyentes del anillo a través de un estado de transición de cuatro miembros (TSd\_2) (Figura 11.2.b).



**Figura 11.2.** – Estados de transición del mecanismo Md: a) TSd\_1 y b) TSd\_2

### 3.3.2 Resultados de los cálculos de optimización y frecuencias del mecanismo Md

Los cálculos de optimización y frecuencias de los estados de transición involucrados en el mecanismo (Md) nos permitieron corroborar dichos mecanismos, pues se obtuvo una sola frecuencia imaginaria para cada estado de transición (Tabla 10).

**Tabla 10.**- Frecuencias imaginarias de los estados de transición del mecanismo de reacción Md

Estado de transición	Frecuencia imaginaria
TSd_1	-1722,27
TSd_2	-781,82

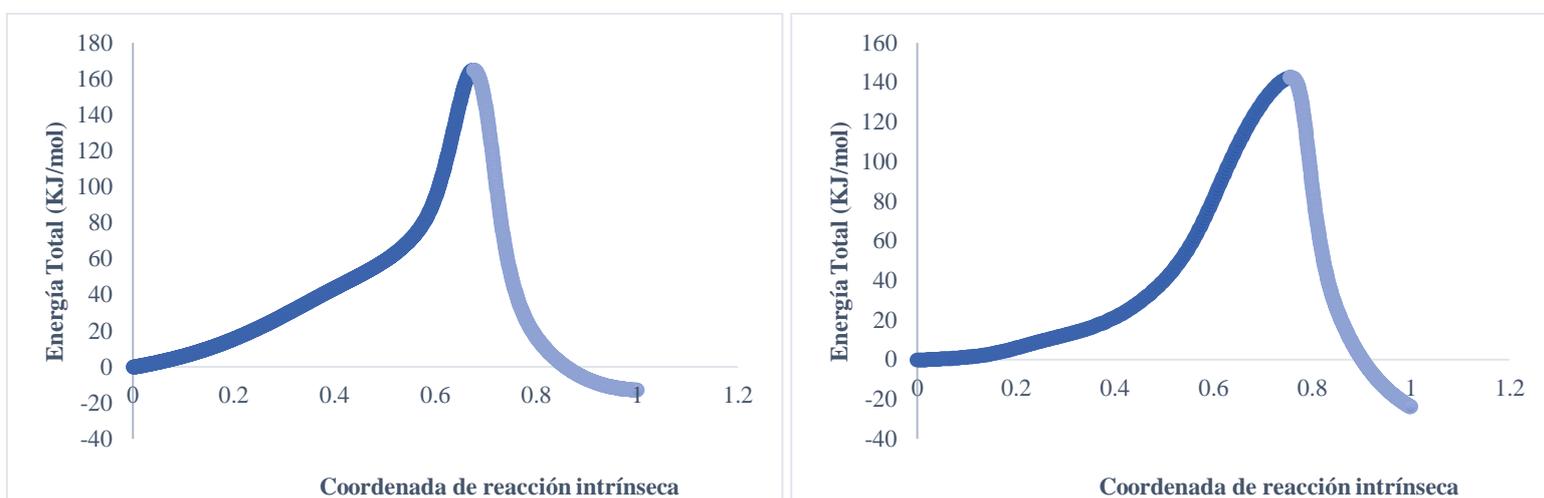
### 3.3.3 Parámetros cinéticos y termodinámicos del mecanismo Md

**Tabla 11.**- Parámetros termodinámicos y cinéticos del mecanismo de reacción Md a 300°C y 600°C

	300 °C		600 °C	
	Paso 1	Paso 2	Paso 1	Paso 2
$\Delta S^\ddagger$ (J/molK)	-61,2989	-7,5530	-64,3930	-9,5375
$\Delta H^\ddagger$ (kJ/mol)	196,4294	127,0374	194,2607	125,6223
$\Delta G^\ddagger$ (kJ/mol)	231,5402	131,3616	250,4490	133,9451
$k(T)$ [1/s]	9,4590E-09	12,7511	0,0189	176622,1264
$E_a$ [kJ/mol]	201,1948	131,8029	201,5205	132,8820
<b>A</b>	9,8669E-09	13,1087	0,0195	179884,766

### 3.3.4 Coordenada Intrínseca de Reacción (IRC)

Los cálculos IRC realizados para cada uno de los estados de transición involucrados en el mecanismo Md para la formación del producto (d) también nos permitieron verificar la existencia de dichos estados, pues se pudo encontrar el camino de cada reacción (Figura 12.a y 12.b) y con esto demostrar que cada estructura de transición conecta un reactivo con un producto a lo largo del camino de reacción.



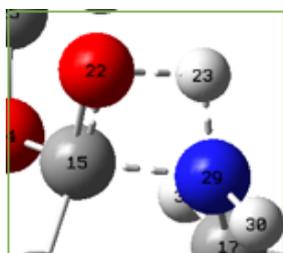
**Figura 12.-** Perfil de energía total del mecanismo de reacción Md para el a) paso 1 y b) paso 2

### 3.3.5 Análisis de orbitales de enlace natural (NBO)

El progreso del mecanismo (Md) a lo largo del camino de reacción también se estudió mediante un análisis NBO. Se encontraron las cargas NBO (Tablas 12 y 14), las

cuales nos dan una idea de la densidad de electrones de cada átomo involucrado en los estados de transición (Figura 13 y 14) para cada uno de los puntos estacionarios (reactivo, estado de transición y producto) de cada etapa de la reacción. Además, mediante este tipo de cálculo se pudo obtener los índices de enlace de Wiberg, los cuales nos permitieron conocer el cambio de orden de los enlaces de cada punto estacionario (ruptura y formación) y calcular el porcentaje de evolución del orden de enlaces y la sincronidad de la reacción (Tabla 13 y 15).

### Paso 1



**Figura 13.-** Estado de transición TSd\_1

**Tabla 12.-** Cargas NBO para los átomos involucrados en el estado de transición TSd\_1

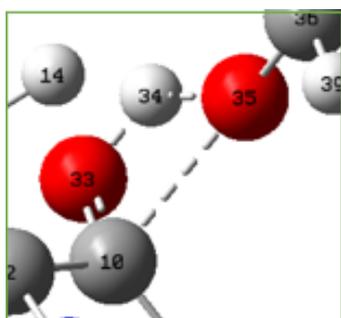
NBO			
	R	TS	P
<b>N(29)</b>	-0,838	-0,739	-0,735
<b>C(15)</b>	0,848	0,791	0,77
<b>O(22)</b>	-0,619	-0,856	-0,737
<b>H(23)</b>	0,367	0,493	0,476

**Tabla 13.-** Índices de enlace de Wiberg, %Ev y Sy para los átomos involucrados en el estado de transición TSd\_1

Índices de enlace de Wiberg				$\delta Bi$	%Ev
	R	TS	P		
<b>N(29)-C(15)</b>	0,0001	0,804	0,9651	0,833057	83,3057
<b>C(15)-O(22)</b>	1,7294	1,1373	0,9491	0,758811	75,88107
<b>O(22)-H(23)</b>	0	0,2698	0,749	0,360214	36,02136
<b>H(23)-N(29)</b>	0,8501	0,4408	0,0081	0,486105	48,61045
				<b>Promedio</b>	60,95465
				<b>Sy</b>	0,796146

Los resultados de los cálculos NBO del paso 1 del mecanismo (d) muestran que esta reacción es ligeramente asincrónica ( $S_y=0,796$ ). Además, la variación relativa promedio del índice de enlace  $\delta\beta_{av}$  muestra que el estado de transición se encuentra casi en la mitad entre el reactivo y el producto, aunque ligeramente más próximo a los productos, y, por lo tanto, el grado de evolución de la reacción, esto es, los procesos de rompimiento y formación de enlaces se encuentran avanzados.

### Paso 2



**Figura 14.-** Estado de transición TSd\_2

**Tabla 14.-** Cargas NBO para los átomos involucrados en el estado de transición

TSd\_2

NBO			
	R	TS	P
<b>C(10)</b>	0,77	0,812	0,716
<b>O(33)</b>	-0,737	-0,754	-0,662
<b>H(34)</b>	0,476	0,54	0,495
<b>O(35)</b>	-0,63	-0,869	-0,771

**Tabla 15.-** Índices de enlace de Wiberg, %Ev y  $S_y$  para los átomos involucrados en el estado de transición TSd\_2

Índices de enlace de Wiberg				$\delta B_i$	%Ev
	R	TS	P		
<b>C(10)-O(33)</b>	0,6888	1,0094	1,2404	0,581218	58,12183
<b>O(33)-H(34)</b>	0,5069	0,4623	0,016	0,090854	9,085353
<b>H(34)-O(35)</b>	0,0058	0,244	0,4778	0,504661	50,4661
<b>O(35)-C(10)</b>	0,6517	0,2327	0,0021	0,645012	64,50123
				<b>Promedio</b>	45,54363
				<b><math>S_y</math></b>	0,733162

Los resultados de los cálculos NBO del paso 2 del mecanismo (d) muestran que esta reacción es asincrónica ( $S_y=0,733$ ). Además, la variación relativa promedio del

índice de enlace  $\delta\beta_{av}$  muestra que el estado de transición se encuentra casi en la mitad entre el reactivo y el producto, aunque ligeramente más próximo a los reactivos, y por lo tanto el grado de evolución de la reacción, esto es, los procesos de rompimiento y formación de enlaces se encuentran medianamente avanzados.

#### 4 CONCLUSIONES

Esta investigación consistió en el estudio teórico computacional de la descomposición térmica del aspartame. El estudio se enfoca en la formación de tres productos (b), (c) y (d) encontrados experimentalmente en un previo estudio. La formación del producto (b), 2-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl)-4-phenylbutyric acid methyl ester, no pudo ser verificado por ninguno de los cuatro mecanismos de reacción propuestos Mb.1, Mb.2, Mb.3 y Mb.4. En los mecanismos Mb.1 y Mb.2 se propuso que primero se daba la formación de un intermediario con un anillo de cinco miembros y luego se daba el desprendimiento de una molécula de hidroxilamina. El segundo paso para cada uno de los mecanismos propuestos, en las cuales se desprende la molécula de hidroxilamina, no pudieron ser verificados, pues los cálculos de frecuencia no resultaron en una única frecuencia negativa. Se concluyó que la invalidación del segundo paso de los mecanismos Mb.1 y Mb.2 es que la existencia del anillo de cinco miembros causa un gran impedimento estérico que dificulta el ataque nucleofílico de los electrones deslocalizados del nitrógeno del radical amino primario al oxígeno del grupo hidroxilo, ataque presente en ambas propuestas Mb.1 y Mb.2. En el estudio del mecanismo Mb.3, el cual consiste en que primero se da el desprendimiento de la molécula de hidroxilamina y luego se da la formación del anillo de cinco miembros y por lo tanto se forma el producto (b), si se obtuvieron una sola frecuencia imaginaria para todos los estados de transición involucrados. Sin embargo, este mecanismo tuvo que descartarse debido a que para el primer paso de la reacción los cálculos de los parámetros cinéticos mostraron un valor de energía de activación

demasiado alto en comparación con las barreras de energía de los mecanismos (c) y (d), lo que hace muy poco probable que la reacción b.3 pueda darse. Por último, se propuso que para formar el producto (b), primero se formaba el producto (c) junto con una molécula de agua resultado de dicha reacción y que esta molécula de agua podría asistir al desprendimiento del grupo amino mediante puentes de hidrógeno. Sin embargo, los resultados de los cálculos de optimización y frecuencia también invalidaron esta propuesta. Luego de rechazar estos cuatro mecanismos de reacción se concluye que el producto de descomposición térmica del aspartame, 2-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl)-4-phenylbutyric acid methyl ester, podría estar mal reportado en la literatura debido a un error en la caracterización de la parte experimental (cromatografía de gases/espectroscopía de masa, Py-GC-MS) del estudio de la pirólisis del aspartame (Galleti & Chiavari, 1995) en el cual se basó la presente investigación.

En el mecanismo (Mc) el paso lento resultó ser el paso 1, pues resultó tener la mayor barrera de activación (266,78 kJ/mol) y, por lo tanto, es el paso determinante de la velocidad de reacción. Este paso consiste en el ataque nucleofílico por parte del nitrógeno de la cadena principal al carbono del grupo carbonilo terminal del aspartame resultante en la formación de un anillo de cinco miembros. En el mecanismo (Md) el paso lento resultó ser el paso 1, pues resultó tener la mayor barrera de activación (201,19 kJ/mol), por lo que resulta ser el paso determinante de la velocidad de la reacción. Este paso consiste en el ataque nucleofílico por parte del nitrógeno del radical amino primario del aspartame al carbono del grupo carbonilo de la contribución de la fenilamina. Entre los pasos lentos de cada una de las reacciones estudiadas, el que presenta menor barrera de activación es el del mecanismo (Md), por lo cual el producto (d) el ((5-Benzyl-3,6-dioxopiperazin-2-yl)-acetic acid), va a ser el producto favorecido de la descomposición térmica del aspartame entre los productos estudiados.

En el mecanismo (Mc), el paso más sincrónico fue el paso 2 ( $S_y=0,871$ ), asociado al desprendimiento de una molécula de agua. El factor determinante de este paso de la reacción es la ruptura del enlace O(21) – H(37), pues es el cambio de orden del enlace que presentó mayor porcentaje de evolución. En el mecanismo (Md), el paso más sincrónico fue el paso 1 ( $S_y=0,796$ ), asociado a la formación del intermediario (d.I) con un anillo de cinco miembros. El factor determinante de este paso de la reacción es el cambio de orden de enlace de doble a simple entre el C(15) – O(22), pues es el cambio de orden de enlace que presentó mayor porcentaje de evolución. Mediante las cargas NBO se observa que el oxígeno O(22) gana densidad electrónica al pasar de un doble enlace con el C(15) a uno simple y además formar un simple enlace con el hidrógeno H(23), pues este posee una menor electronegatividad que el carbono.

## 5 REFERENCIAS

- Anslyn, E., & Dougherty, D. (2006). *Modern Physical Organic Chemistry*. Texas: University Science Books
- Bridgewater, A. (2012). Review of fast pyrolysis of biomass and product upgrading. *Biomass and Bioenergy*, 68-94.
- Casazza, A.A., Spennati, E., Converti, A., Busca, G., 2020. Production of carbon-based biofuels by pyrolysis of exhausted *Arthrospira platensis* biomass after protein or lipid recovery. *Fuel Process. Technol.* 201, 106336. <https://doi.org/10.1016/j.fuproc.2020.106336>
- Castro, M., Ruiz, P., & Quijano, J. (s/f). Estudio Computacional de los Efectos Mecánicos de Grupos Sustituyentes en la Reacción de Descomposición Térmica de Diazo Aldehídos. Colombia.

- Chai, J.-D., & Head-Gordon, M. (2008). Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 10(44), 6615. doi:10.1039/b810189b
- Du, Z., Hu, B., Ma, X., Cheng, Y., Liu, Y., Lin, X., Wan, Y., Lei, H., Chen, P., Ruan, R., 2013. Catalytic pyrolysis of microalgae and their three major components: Carbohydrates, proteins, and lipids. *Bioresour. Technol.* 130, 777–782. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2012.12.115>
- Fabrizi, D., Adamiano, A., Falini, G., De Marco, R., Mancini, I., 2012. Analytical pyrolysis of dipeptides containing proline and amino acids with polar side chains. Novel 2,5-diketopiperazine markers in the pyrolysates of proteins. *J. Anal. Appl. Pyrolysis* 95, 145–155. <https://doi.org/10.1016/j.jaap.2012.02.001>
- Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016. Gaussian 16, Revision C.01. Gaussian 16 Citation.

- Galleti, G., & Chiavari, G. &. (1995). Thermal decomposition products of aspartame as determined by pyrolysis-gas chromatography/mas spectroscopy. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 137-151.
- Ge, X., Chang, C., Zhang, L., Cui, S., Luo, X., Hu, S., ... Li, Y. (2018). *Conversion of Lignocellulosic Biomass Into Platform Chemicals for Biobased Polyurethane Application. Advances in Bioenergy*, 161–213. doi:10.1016/bs.aibe.2018.03.002
- Guerra, R. M. (2020, Mayo). Estudio cinético de la pirolisis rápida del aspartame (N-(L- $\alpha$ -Aspartil)-L-fenilalanina, 1-metil éster. Quito, Pichincha.
- Hansson, K., Samuelsson, J., Tullin, C., 2004. Formation of HNCO , HCN , and NH<sub>3</sub> from the pyrolysis of bark and nitrogen-containing model compounds 137, 265–277. <https://doi.org/10.1016/j.combustflame.2004.01.005>
- Koch, W., & Holthausen, M. (2001). *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*. Weinheim: Wiley-VCH.
- Márquez, E., & Flores, M. (2013). Estudio DFT de las reacciones de formación de 2-propenal y 1 hidroxipropan-2-ona a partir de glicerol. *Revista Multidisciplinaria del Consejo de Investigación de la Universidad de Oriente* , 433.
- Mora, J. R., Cordova, T., & Chuchani, G. (2008). Ab initio and DFT calculations of benzaldoxime elimination kinetics in the gas phase. *International Journal of Quantum Chemistry*, 108(10), 1735–1741. doi:10.1002/qua.21715
- Moyano, A.; Periclas, M. A.; Valenti, E. *J Org Chem* 1989, 54, 573.
- R. Sathasivam, R. Radhakrishnan, A. Hashem, E. Fathi Abd\_Allah, Microalgae metabolites: a rich source for food and medicine, *Saudi J. Biol. Sci.* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.11.003>.

- Templier, J., Gallois, N., & Derenne, S. (2013). Analytical TMAH pyrolysis of dipeptides: Formation of new complex cyclic compounds related to the presence of the peptide bond. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 104, 684–694. doi:10.1016/j.jaap.2013.09.017
- Van de Velden, M., Baeyens, J., Brems, A., Janssens, B., Dewil, R., 2010. Fundamentals, kinetics and endothermicity of the biomass pyrolysis reaction. *Renew. Energy* 35, 232–242. <https://doi.org/10.1016/j.renene.2009.04.019>
- Weinhold, F., Landis, C. R., & Glendening, E. D. (2016). *What is NBO analysis and how is it useful? International Reviews in Physical Chemistry*, 35(3), 399–440. doi:10.1080/0144235x.2016.1192262
- W.Y. Cheah, T.C. Ling, P.L. Show, J.C. Juan, J.S. Chang, D.J. Lee, Cultivation in wastewaters for energy: a microalgae platform, *Appl. Energy* 179 (2016) 609–625, <https://doi.org/10.1016/j.apenergy.2016.07.015>.