

Universitat Rovira i Virgili

Grau en Química

Treball de Fi de Grau

**Estudi computacional d'una reacció
fotoquímica entre un donador i un acceptor
d'electrons mitjançant interaccions $\pi - \pi$**

Albert Suriol Vadri

Dirigit per:

Dr. Xavier López

i

Dr. Coen de Graaf



DEPARTAMENT DE QUÍMICA
FÍSICA i INORGÀNICA
Universitat Rovira i Virgili



Quantum
Chemistry
Group

Abstract

[ENG]

This work presents a computational study of the initial steps of a photocatalytic reaction involving an electron donor and an acceptor. The model system is based on the formation of an electron donor–acceptor (EDA) complex between 3-methylindole (IND) and 2,4-dinitrobenzyl bromide (BNO). Molecular dynamics simulations were carried out in polar solvents (methanol and ethanol), and complementary DFT and TD-DFT calculations were performed to analyze the formation of the EDA complex, its electronic absorption spectra, the nature of the involved frontier orbitals, and the energetic feasibility of the photoinduced electron transfer process.

The results show that $\pi - \pi$ interactions between IND and BNO do not persist spontaneously in solution, but once the complex is formed, its excitation leads to a favorable HOMO→LUMO transition consistent with a single electron transfer (SET) mechanism. Energetic analysis confirms that the complex is more stable when formed in the ground state than after photoexcitation of the individual species. Finally, a study of the C–Br bond dissociation highlights how electronic substituents modulate the antibonding character of the LUMO and promote Br departure. These findings support the proposed reaction mechanism and demonstrate the usefulness of computational methods for investigating photochemical processes.

[CAT]

Aquest treball presenta un estudi computacional dels primers passos d'una reacció fotocatalitzada, que implica un donador i un acceptor d'electrons. El sistema model es basa en la formació d'un complex donador–acceptor (EDA) entre el 3-metilindole (IND) i el 2,4-dinitrobromur de benzil (BNO). S'han realitzat simulacions de dinàmica molecular en dissolvents polars (metanol i etanol), així com càlculs complementaris de DFT i TD-DFT per analitzar la formació del complex EDA, els seus espectres d'absorció electrònica, la naturalesa dels orbitals fronterers implicats i la viabilitat energètica del procés de transferència electrònica fotoinduïda.

Els resultats mostren que les interaccions $\pi - \pi$ entre IND i BNO no persisteixen espontàniament en dissolució, però l'interval d'interacció és suficient perquè l'excitació del complex doni lloc a una transició HOMO→LUMO favorable, coherent amb un mecanisme de transferència monoelectrònica (SET). L'anàlisi energètica confirma que el complex és més estable quan es forma en l'estat fonamental que no pas amb l'espècie donadora prèviament excitada. Finalment, l'estudi de la dissociació de l'enllaç C–Br posa de manifest com els substituents electrònics modulen el caràcter antienllaçant del LUMO i afavoreixen la sortida del brom. Aquests resultats donen suport al mecanisme proposat i demostren la utilitat dels mètodes computacionals per investigar processos fotoquímics.

Agraïments

Voldria començar expressant el meu més sincer agraïment als directors d'aquest treball, el Dr. Coen de Graaf i el Dr. Xavier López, per la seva dedicació i suport constant al llarg del projecte. Cadascun d'ells m'ha transmès la seva experiència i saviesa de manera admirable; ha estat un privilegi poder aprendre d'ells.

També vull donar les gràcies a la Khaoula i al Dr. Albert Masip per la seva ajuda fonamental amb tots els problemes que m'han sorgit durant les dinàmiques moleculars; al Mario, per la classe magistral de LaTeX, i a tot el grup de Química Quàntica de la URV al complet per la immillorable acollida que ens han ofert al Carles i a mi.

Vull fer una menció especial al Carles, amb qui he treballat colze a colze durant aquest temps. Ha compartit tot el que ja sabia amb mi i ha fet que aquesta experiència sigui encara millor; m'emporto un amic.

No puc tancar aquest apartat sense expressar el meu agraïment més profund als meus tres grans pilars: La mare, el pare i tota la família (germans, avis, cosins, tiets) per estimar-me i desitjar-me sempre el millor, recolzant-me fins i tot quan no ha pogut ser.

Als amics per ser-hi sempre quan un necessita parlar i desconnectar.

I sobretot a la Noelia, pel seu suport absolutament incondicional. Ella ha estat al meu costat sempre que les coses han anat malament, m'ha fet sentir comprès i m'ha donat els ànims necessaris per arribar al final d'aquest camí. Sense ella, tot hauria estat molt més difícil.

Índex

1	Objectius	9
2	Introdució	11
3	Fonaments teòrics	13
3.1	Interaccions no covalents en complexos EDA: π - π	13
3.2	Simulacions de dinàmica molecular	14
3.2.1	Camps de forces	14
3.3	DFT: Teoria del funcional de la densitat	15
3.3.1	TD-DFT: Teoria del funcional de la densitat dependent del temps	17
4	Detalls computacionals	19
4.1	Càlculs de dinàmica molecular	19
4.1.1	Muntatge de la caixa	19
4.1.2	Etaques de les simulacions	20
4.2	Càlculs DFT	21
5	Resultats i discussió	23
5.1	Dinàmiques moleculars amb GROMACS	23
5.2	Espectres d'absorció	26
5.3	Representació d'orbitals frontera i de la transferència electrònica	28
5.4	Comparació energètica entre la formació del complex en estat fonamental i excitat .	30
5.5	Estudi de la dissociació del Br com a grup sortint	31
6	Conclusions	35

7 Bibliografia	37
8 Annexos	39

Objectius

Aquest treball es centra en l'estudi computacional dels primers passos de la reacció fotocatalitzada entre dues molècules orgàniques amb sistemes π deslocalitzats que formen un parell donador-acceptor d'electrons. La reacció estudiada és la descrita en l'estudi experimental de 2015 dut a terme pel grup del Prof. Melchiorre,¹ que, al produir-se, forma el complex donador-acceptor (en anglès *electron donor-acceptor*, EDA). D'aquesta manera s'obren noves formes de síntesi de compostos orgànics. Els objectius específics plantejats en aquest treball són:

1. Entendre el comportament del sistema mitjançant càlculs de dinàmica molecular que continuïn les dues molècules en un dissolvent polar (metanol o etanol). La finalitat d'aquest punt és comprovar si les dues molècules formen un agregat de manera espontània, abans de l'acció de la llum i de que tingui lloc la reacció, mitjançant interaccions π - π entre els grups aromàtics (*stacking* o empaquetament).
2. Calcular, mitjançant càlculs DFT,² els espectres d'absorció UV-visible de les molècules separades i del complex que formen, i comparar-los amb els descrits en l'estudi experimental original.
3. Calcular i analitzar l'energia dels estats fonamentals i excitats tant de les molècules independents com del complex. Amb aquestes energies s'examinarà si és més favorable que es formi el complex quan les dues unitats es troben en els respectius estats fonamentals, i posteriorment té lloc l'excitació electrònica, o si és preferible excitar el residu donador, en aquest cas indole, i que després es formi el complex.
4. Analitzar els orbitals que participen en l'excitació (probablement l'HOMO del donador i el LUMO de l'acceptor) mitjançant càlculs TD-DFT³ de les molècules per separat i del dimer per veure com varia el seu comportament al interaccionar. Investigar el paper dels grups electroattractors en el procés de trencament de l'enllaç C-Br mitjançant la inspecció de l'orbital que és ocupat durant la transferència electrònica.
5. Modificar controladament la distància de l'enllaç C-Br per simular el seu trencament quan el bromur marxa com a grup sortint en el procés reactiu. Analitzar com varia la diferència d'energia entre l'estat fonamental i l'excitat al augmentar aquesta distància d'enllaç.
6. Com a objectiu general, introduir-se en l'estudi computacional de sistemes químics, des del comportament dinàmic en solució líquida fins a l'estructura electrònica de molècules i els processos reactius.

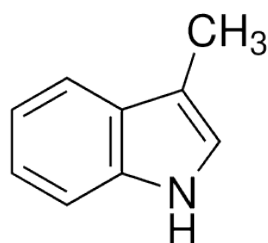
Introducció

En els darrers anys s'ha donat un interès creixent per reaccions orgàniques activades per l'acció de llum visible, que permeten formar enllaços i funcionalitzar així molècules sense l'ús de catalitzadors metàl·lics. Aquesta tendència apunta cap a l'abaratiment dels costos de certs processos i la minimització de residus generats en alguns casos.

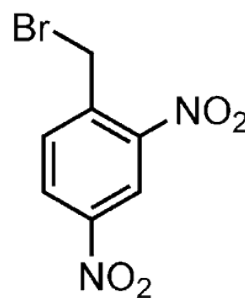
La fotoquímica és la branca de la Química que estudia aquest tipus de processos. La base d'aquest fenomen és l'activació d'un compost o estructura per l'acció de radiació electromagnètica que afavoreix un procés químic que no es produiria de trobar-se els reactius en l'estat fonamental, ja que no seria favorable energèticament.⁴ En la majoria dels casos, s'assumeix que l'activació correspon a una excitació electrònica.

L'aplicació de complexos EDA ha sigut un dels progressos més importants dins d'aquest camp, ja que han permès ampliar el ventall de reaccions induïdes per la llum amb condicions suaus i sostenibles.⁵ Els complexos EDA solen formar-se mitjançant la interacció no covalent tipus stacking $\pi - \pi$ d'un donador amb un acceptor d'electrons, els quals poden absorbir fotons en presència de llum i excitar-se. En aquest estat excitat està afavorida la transferència d'un sol electró (single-electron transfer, SET).⁶ Aquest procés genera espècies radicalàries, que tenen un gran interès pel seu ús en processos sintètics. La capacitat de generar radicals sense necessitat de catalitzadors metàl·lics ho ha convertit en un camp molt potent dins de la fotocatalisi orgànica.

Aquest treball es basa en la reacció entre el 3-metilindole (IND) i el 2,4-dinitrobromur de benzil (BNO). Les seves estructures es mostren en la figura 2.1.



(a) 3-metil indole
(IND)



(b) 2,4-dinitro bromur de benzil
(BNO)

Figura 2.1: Estructura de les dues molècules utilitzades en aquest treball.

El 3-metilindole és un compost aromàtic heterocíclic derivat de l'indole, estructura present en nombrosos compostos naturals i fàrmacs.⁷ El grup metil en la posició 3 incrementa lleugerament la densitat electrònica de l'anell i pot afavorir processos de transferència electrònica. Aquest compost es caracteritza per la presència d'un àtom de nitrogen que contribueix a la seva capacitat nucleòfila i a la seva activitat fotoquímica, i també ha estat estudiat per la seva fluorescència i com a subunitat estructural en sistemes bioactius.⁸

D'altra banda, el 2,4-dinitrobromur de benzil és un electròfil que conté dos grups nitro en les posicions 2 i 4 de l'anell benzènic, fortament desactivants per efecte de ressonància i inductiu, els quals estableixen la densitat electrònica del sistema. Aquests grups potencien la capacitat del compost per actuar com a acceptor d'electrons en processos fotoquímics. A més, l'àtom de brom, unit al carboni benzílic, actua com a potencial grup sortint després de l'activació electrònica, donant lloc a processos de dissociació com el que es proposa en aquest treball. Aquest compost també ha estat emprat en estudis de reactivitat en síntesi orgànica, especialment en processos de substitució nucleofílica i en reaccions tipus S_N1 induïdes per llum o en condicions alcalines.⁹

En el cicle catalític que formen aquests dos compostos orgànics, descrit en l'article del Prof. Melchiorre i col·laboradors (figura 2.2), s'utilitza llum visible per promoure l'alquilació d'indoles mitjançant un bromur activat com a acceptor. En aquest cas, l'indole actua com a donador electrònic i forma un complex EDA amb el bromur. Un cop irradiat, l'IND inicia la reacció que condueix a la formació del nou enllaç C-C.¹ Aquesta metodologia permet funcionalitzar l'indole en condicions suaus, i el mecanisme proposat inclou una transferència electrònica de tipus SET.

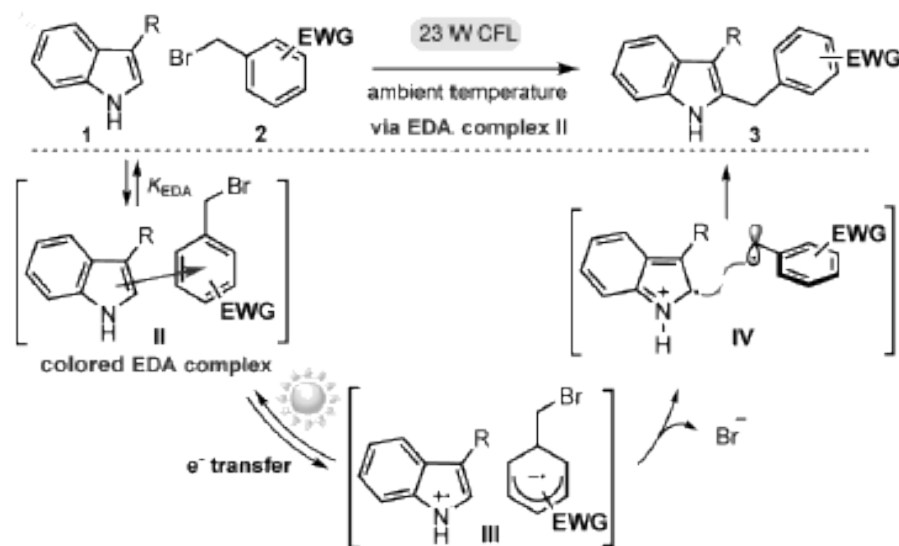


Figura 2.2: Cicle catalític d'alquilació d'indoles mitjançant activació per radiació. Imatge reproduïda de la publicació original.¹

Fonaments teòrics

Per tal d'interpretar correctament els resultats obtinguts i entendre la naturalesa de les interaccions estudiades, en aquest apartat es presenten els fonaments teòrics necessaris. S'hi aborden teories, mètodes i conceptes clau com la teoria del funcional de la densitat (DFT), la descripció dels estats excitats mitjançant TD-DFT, i la dinàmica molecular clàssica. També s'introdueixen els principis que regeixen les reaccions fotoquímiques i la formació de complexos donador–acceptor, essencials per comprendre el mecanisme proposat en el sistema estudiat.

3.1 Interaccions no covalents en complexos EDA: π – π

Els complexos EDA es formen sovint mitjançant interaccions no covalents entre dues molècules aromàtiques. Aquestes interaccions, de naturalesa π – π , no són simplement degudes al solapament dels orbitals π , sinó que resulten d'una combinació de factors fisicoquímics:

- **Interaccions electrostàtiques:** la distribució de càrrega sobre els sistemes aromàtics genera interaccions atractives o repulsives en funció de la seva orientació relativa. Aquest component és especialment important quan el donador i l'acceptor tenen característiques electròniques complementàries.
- **Forces de van der Waals:** concretament les forces de dispersió de London, forces intermoleculars d'origen quàntic, es manifesten entre nuclis aromàtics de molècules apolars per la presència dels electrons deslocalitzats. Aquest efecte és clau per estabilitzar estructures apilades (*stacks*), especialment en geometries paral·leles o desplaçades.
- **Orientació geomètrica:** l'estabilitat del stacking depèn també de la geometria (*face-to-face*, *offset*, *T-shaped*), que modula l'equilibri entre atraccions electrostàtiques i repulsions estèriques.

Els estudis de Hunter i Sanders¹⁰ van establir que, si bé el solapament π aporta una base estructural a la interacció, són els components electrostàtics i de dispersió els que en determinen majoritàriament la força i l'estabilitat. Aquest tipus d'interacció és fonamental per entendre la formació de complexos EDA en dissolució, i explica en part la seva estabilitat abans del procés de transferència electrònica. Entendre aquest tipus d'interaccions és fonamental per interpretar els resultats obtinguts en les dinàmiques moleculars, que es presentaran a continuació.

3.2 Simulacions de dinàmica molecular

La dinàmica molecular (MD) és una tècnica computacional que permet simular el moviment dels àtoms al llarg del temps en un sistema resolent numèricament les equacions de Newton. Aquest moviment es produeix seguint la superfície d'energia potencial que caracteritza el sistema, on l'energia total del sistema es reparteix en termes d'àtoms enllaçats, energia electrostàtica, de Van der Waals i energia cinètica dels àtoms.

Al sistema se li proporciona una temperatura que es tradueix en energia cinètica dels àtoms constituents. D'aquesta manera, com que el sistema pot explorar un espai de configuracions que són el resultat del moviment dels àtoms, pot disposar de prou energia (magnitud directament proporcional a la seva temperatura) per a superar petites barreres d'energia i trobar certes conformacions moleculars, mínims locals, etc.

El temps és una variable important en les simulacions de MD. Per mantenir l'estabilitat del càlcul cal utilitzar passos de temps molt petits, la qual cosa limita la durada de les simulacions a escales molt curtes (de l'ordre de pico- o nanosegons). Això fa que només es pugui 'explorar' un entorn limitat de la geometria inicial i que els canvis estructurals que impliquen barreres energètiques elevades no es produeixin. A banda, cal destacar que els càlculs de MD clàssics no permeten el trencament i formació d'enllaços covalents,¹¹ de manera que estan enfocats a estudiar les parts dels processos que no impliquin aquest tipus de canvis. Això no exclou l'agregació molecular produïda per interaccions electrostàtiques o forces de van der Waals, per exemple. Per tant, l'interès de les simulacions de MD és elevat.

Dintre del procés de càlcul de MD, una estratègia habitual consisteix a desar diferents configuracions al llarg de la trajectòria i optimitzar-les posteriorment per obtenir estructures estables. Aquest procés permet explorar l'espai conformacional i és especialment útil quan es parteix d'una estructura experimental obtinguda per difracció de raigs X o RMN.

El principal límit de la MD és la seva incapacitat de superar barreres d'energia superiors a l'energia tèrmica del sistema. Per solucionar-ho, s'han desenvolupat mètodes híbrids (*metadynamics*, *umbrella sampling*, *replica exchange*, *simulated annealing*)^{12,13}, que milloren l'exploració de l'espai de configuracions forçant al sistema a evolucionar en un sentit desitjat.

Finalment, les estructures obtingudes mitjançant dinàmica molecular poden ser analitzades i utilitzades, per exemple, com a punt de partida per estudiar la naturalesa electrònica dels compostos, com és el cas en aquest treball en els apartats dedicats a la DFT.

3.2.1 Camps de forces

Com s'ha indicat prèviament, en càlculs de MD, l'evolució del sistema es determina resolent les equacions de Newton governades per l'energia potencial segons les interaccions i forces que actuen entre els àtoms. Aquest potencial es defineix mitjançant un camp de forces (*force field*), que és un conjunt de funcions matemàtiques i paràmetres empírics que proveeixen l'energia del sistema en funció de les seves coordenades nuclears.

Els camps de forces acostumen a descompondre l'energia total del sistema en diversos termes:

- Energia d'enllaç: representa les vibracions al llarg dels enllaços covalents com a molles harmòniques.
- Energia d'angle: descriu les deformacions dels angles entre tres àtoms.
- Torsions o dièdres: tenen en compte les rotacions al voltant d'enllaços simples.
- Interaccions no enllaçants: inclouen la repulsió de Pauli, les forces de dispersió (forces de London) modelades sovint amb un potencial de Lennard-Jones, i les interaccions electrostàtiques coulòmbiques entre càrregues parcials.

L'energia potencial total ve expressada com:

$$E_{pot} = E_{enll} + E_{angle} + E_{tors} + E_{LJ} + E_{electrost} \quad (3.1)$$

Cada camp de forces (com OPLS-AA, AMBER, CHARMM, GROMOS, etc.) fa servir paràmetres adaptats a diferents tipus de molècules i condicions, i pot variar en la seva formulació concreta. Per a sistemes orgànics petits, els camps de força com OPLS-AA són especialment útils, ja que proporcionen un bon balanç entre precisió i cost computacional.¹⁴

La qualitat dels resultats d'una dinàmica molecular depèn en gran mesura de l'adequació del camp de forces seleccionat al sistema estudiat, i és per això que la correcta parametrització i validació dels valors emprats és fonamental per obtenir simulacions realistes.

3.3 DFT: Teoria del funcional de la densitat

La teoria del funcional de la densitat (DFT) és una metodologia utilitzada en química computacional per descriure l'estructura electrònica de sistemes moleculars i cristal·lins segons els principis de la Mecànica Quàntica. Una de les grans aportacions a la DFT va ser la publicació de Hohenberg i Kohn¹⁵ (1964), on es va demostrar que l'energia de l'estat fonamental d'un sistema ve determinada per la seva densitat electrònica $\rho(r)$, establint una relació teòrica fonamental entre ambdues. Malgrat aquesta correspondència directa, el treball no revela la forma matemàtica, i encara es desconeix la manera exacta de calcular el funcional de l'energia total.

A diferència de les metodologies basades en la resolució de la funció d'ona (ψ), que depèn de $3N$ variables (sent N el nombre d'electrons), la densitat electrònica només depèn de tres variables espacials, ja que no depèn del nombre d'electrons. Aquest fet, teòricament, proporcionaria un mètode menys costós per a conèixer l'estructura electrònica d'un sistema. La realitat és que les implementacions pràctiques de la DFT depenen també de $3N$ variables electròniques.

El mètode més emprat per calcular l'energia d'un sistema molecular mitjançant la resolució de la funció d'ona és el mètode de Hartree-Fock¹⁶, que la resol amb un determinant d'Slater compost per orbitals moleculars, els quals, en la seva forma més estesa d'aplicació, són combinacions d'orbitals atòmics. Tot i tenir un cost computacional similar degut a que les implementacions dels mètodes HF i DFT són similars, aquest últim ofereix millors resultats per a sistemes en l'estat fonamental, ja que inclou una porció de la correlació electrònica, absent en el mètode de Hartree-Fock. Des

d'un punt de vista conceptual, la correlació electrònica fa referència al moviment dels electrons interaccionant instantàniament entre ells. El mètode HF tracta els electrons com a partícules que es mouen de manera 'independent' sota l'efecte d'un camp mitjà creat pels mateixos electrons. La diferència d'energia entre l'obtinguda pel mètode HF i l'energia mínima exacta es defineix com a energia de correlació electrònica (EC).¹⁷

Així doncs, les posicions nuclears determinen un camp elèctric, o potencial extern, que defineix l'Hamiltonià del sistema, que permet resoldre la funció d'ona mitjançant l'equació d'Schrödinger per l'energia del sistema. El problema neix de la necessitat de determinar amb precisió el terme de la interacció electró-electró per resoldre l'equació d'Schrödinger correctament.

Una altra aportació essencial a la DFT és la de Kohn i Sham¹⁸ (1965), que introdueixen una modificació per a resoldre el funcional de la densitat a través d'orbitals moleculars, que faciliten (de forma acurada) el càlcul de diversos dels termes de l'equació 3.2. La descomposició de l'energia feta a partir d'aquesta aportació és la que s'observa en l'equació:

$$E[\rho] = T_s[\rho] + V_{ne}[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (3.2)$$

És una equació expressada a partir de tres termes coneguts (T_s és l'energia cinètica dels electrons sense interaccionar, V_{ne} és la interacció Coulòmbica entre el nucli i els electrons i la J és la interacció Coulòmbica entre electrons) més un funcional desconegut d'intercanvi-correlació ($E_{xc}[\rho]$). Aquest últim terme es pot desglossar per obtenir una nova equació (3.3) on ja apareix definida la interacció entre els electrons.

$$E[\rho(r)] = T_{ni}[\rho(r)] + V_{ne}[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] + \Delta T[\rho(r)] + \Delta V_{ee}[\rho(r)] \quad (3.3)$$

Per això no hi ha un funcional capaç de determinar de manera exacta l'energia total d'un sistema mitjançant DFT, perquè no hi ha una manera precisa de descriure el funcional d'intercanvi-correlació (funcional on queda definida la interacció electró-electró), que ha estat un dels objectes d'estudi fins l'actualitat.^{2,19}

És amb l'objectiu d'aproximar aquest terme i millorar la precisió dels càlculs que s'han desenvolupat una gran quantitat de funcionals, que solen classificar-se en quatre tipus:²

- **Funcionals de la densitat local (LDA).** Només depenen de la densitat electrònica (ρ) en cada punt de l'espai.
- **Funcionals de gradient generalitzat (GGA).** L'expressió depèn de la densitat electrònica (ρ) i del seu gradient.
- **Funcionals híbrids.** Combinen la contribució d'intercanvi de Hartree-Fock (exacta) amb l'energia de correlació i intercanvi electrònics calculada amb altres mètodes.
- **Funcionals meta-GGA i híbrids meta-GGA.** El mateix que en els GGA o híbrids introduint la segona derivada de la densitat electrònica.

A dia d'avui i des de fa una trentena d'anys, la DFT és la tècnica més emprada en química computacional per a determinar l'estructura electrònica de sistemes químics i les seves propietats.

3.3.1 TD-DFT: Teoria del funcional de la densitat dependent del temps

Tot i que la DFT permet obtenir amb precisió l'energia i la distribució electrònica d'un sistema en l'estat fonamental de cada multiplicitat de spin, no és adequada per descriure els estats excitats. Per aquest motiu, s'utilitza la versió dependent del temps, coneguda com a TDDFT (Time-Dependent Density Functional Theory), que permet estudiar la resposta electrònica d'un sistema sotmès a una pertorbació temporal, com ara la interacció amb radiació electromagnètica.³

A diferència de la DFT estàtica, la TDDFT calcula com varia la densitat electrònica $\rho(r, t)$ al llarg del temps, i d'aquesta manera permet determinar les energies d'excitació, les longituds d'ona d'absorció i el caràcter i intensitat de les transicions electròniques (per exemple, de tipus HOMO \rightarrow LUMO). Aquest mètode és especialment útil per estudiar sistemes fotosensibles i ha estat àmpliament aplicat en l'anàlisi de complexos donador-acceptor, ja que permet identificar si hi ha transferència de càrrega entre fragments després de l'excitació electrònica.

En aquest treball, la TDDFT s'ha utilitzat per caracteritzar l'espectre electrònic dels reactius IND i BNO, així com del complex format entre el donador i l'acceptor. A partir de les estructures optimitzades, s'han calculat les transicions electròniques més probables, i s'ha avaluat la naturalesa dels orbitals implicats, amb l'objectiu de comprovar si la transició dominant implica una transferència electrònica coherent amb el mecanisme de transferència monoelectrònica (SET).

Detalls computacionals

4.1 Càlculs de dinàmica molecular

Per la realització de part d'aquest treball s'han dut a terme les simulacions de dinàmica molecular amb el programa gratuït i de codi obert GROMACS²⁰, un dels més comuns per a càlculs MD.

A l'hora de tenir en compte les interaccions entre àtoms, hem aplicat el camp de forces OPLS-AA (Optimized Potentials for Liquid Simulations – All Atom), especialment indicat per a representar compostos orgànics, com és el cas present.¹⁴

Per tal de descriure les interaccions electrostàtiques en el càlcul MD, es van assignar càrregues atòmiques a les molècules, obtingudes amb l'esquema CHelpG (Charges from Electrostatic Potentials using a Grid based method), a partir de càlculs de mecanoquàntics amb el programa Gaussian.²¹ Aquest mètode ajusta les càrregues per reproduir el potencial electrostàtic generat per la molècula sobre una malla externa de punts i resulta especialment útil quan es volen derivar paràmetres compatibles amb camps de força clàssics.²²

Les interaccions no enllaçants, que inclouen tant la repulsió com les forces de dispersió, es van descriure utilitzant la funció de Lennard-Jones²³ (Eq. 4.1), típica dels camps de força com OPLS-AA. Aquest potencial modela l'energia d'interacció entre parelles d'àtoms no units directament, combinant una component atractiva i una repulsiva.

$$V_{LJ}(r) = 4\varepsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] \quad (4.1)$$

r és la distància entre les dues partícules, ε representa la profunditat del pou potencial (intensitat de l'atracció), i σ és la distància a la qual el potencial és zero. El primer terme representa la repulsió a distàncies curtes (degut al solapament electrònic) i el segon, l'atracció de Van der Waals.

4.1.1 Muntatge de la caixa

Abans de dur a terme la dinàmica, s'ha de construir la caixa que conté el sistema de molècules per realitzar la simulació. A l'hora de construir-la són necessaris una sèrie de passos previs que proporcionen la informació requerida. Per començar, es construeixen les estructures dels dos reactius utilitzats en la reacció química d'interès en aquest treball, el 3-metilindole (IND) i el 2,4-dinitrobromur de benzil (BNO), l'estructura dels quals es mostra a la figura 2.1. Per a la construcció de les dues

molècules es fa ús del programa GaussView6, que permet obtenir i definir les posicions aproximades dels àtoms i la seva connectivitat, i conservar-les en fitxers de coordenades atòmiques (.xyz).

Posteriorment, s'ha d'optimitzar la geometria de les molècules perquè siguin el més estables i relaxades possible, és a dir, que constitueixin un mínim (punt d'equilibri) de la funció d'energia potencial.

També s'ha de disposar del fitxer estructural .pdb amb informació del dissolvent que s'utilitza a la simulació, en el nostre cas l'etanol i el metanol. Aquests fitxers es troben disponibles com a material d'ús comú als ordinadors del grup de recerca.

A continuació es generen els fitxers de càrregues extraient-les del fitxer de resultats del càlcul GAUSSIAN. Aquests, juntament amb els fitxers .xyz, permeten obtenir els fitxers que es necessiten per a GROMACS (fitxers .gro, .itp, .top, .pdb i .mol2). Arribats a aquest punt es procedeix a muntar la caixa insertant aleatòriament les molècules orgàniques primer, i posteriorment el dissolvent, amb mòduls numèrics específics disponibles als ordinadors del grup. S'ha de tenir clar quantes molècules s'afegeixen de cada tipus, nombre que es va calcular a partir de la mida escollida per la caixa ($5 \times 5 \times 5 \text{ nm}^3 = 50 \times 50 \times 50 \text{ \AA}^3$) i sabent que la [BNO] experimental era de 0,5M. S'afegeix el doble de molècules d'IND que de BNO respectant l'estequiometria donada a l'estudi experimental. Amb tot això s'arriba a les xifres de 38 BNOs, 76 INDs i la resta omplerta amb dissolvent, el nombre de molècules de dissolvent variarà segons si és metanol o etanol.

Es comença afegint el que serà l'anió en la dissolució, en aquest cas el BNO com a acceptor d'electrons, després s'afegeix IND com a donador d'electrons, i s'acaba omplint la caixa (solvatant) amb molècules d'etanol o de metanol. Per finalitzar els preparatius s'ha de crear un fitxer .ndx amb el .gro que es tenia de la caixa completa, el qual conté la numeració i les etiquetes identificatives segons el residu al qual pertanyen, de tots els àtoms presents a la caixa generada.

Acabat aquest procés de preparació, es procedeix amb els passos de la dinàmica molecular detallats en l'apartat 3.2. Cadascun dels passos efectuats es caracteritza per uns paràmetres concrets inclosos en el fitxer *mdout.mdp*.

A més, es va fer una última dinàmica molecular amb una caixa on, en comptes d'introduir-se els residus per separat, s'introduïen parelles de BNO i IND a una distància escollida de 3.5 Å. És a dir, es forçava els residus a estar emparellats al principi per facilitar la interacció entre els anells dels dos residus per formar un stacking $\pi - \pi$. El resultat d'aquesta simulació es comenta en una secció posterior.

4.1.2 Etapes de les simulacions

Les etapes que s'han seguit per les simulacions han estat les següents:

- **Minimització d'energia:** per a relaxar la geometria inicial de tot el sistema.
- **NVT-1** (1 ns): equilibri a volum constant i bany de temperatura constant de 298K, amb control tèrmic mitjançant el termostat de Berendsen.²⁴
- **NPT-2** (2 ns): acoblament a pressió de 10 bars i temperatura de 298K mitjançant els algorismes de Nose-Hoover^{25,26} (temperatura) i Parrinello-Rahman²⁷ (pressió). Aquesta etapa

permet adaptar el volum, i per tant, la densitat del sistema.

- **NPT-3** (1 ns): fase d'equilibrament addicional amb control de temperatura de 298K i pressió d'1 bar mitjançant Berendsen, que ofereix un acoblament més suau previ a l'etapa de producció. El volum no ve fixat i, per tant, pot variar. D'aquesta etapa s'extreuen les dimensions finals de la caixa, que s'utilitzen en el pas següent i definitiu. És important assegurar-se de que el volum de la caixa durant aquesta etapa no presenta un canvi sostingut, només petites fluctuacions.
- **NVT-4** (50 ns): etapa de producció, amb la dinàmica principal del sistema sota condicions de volum i temperatura de 298K constants. El termostat utilitzat és V-rescale²⁸, una modificació del de Berendsen que aplica correctament les fluctuacions de temperatura. No s'ha fet servir barostat.

4.2 Càlculs DFT

Els càlculs basats en DFT es van dur a terme amb el programa ORCA 6.0²⁹, utilitzant el funcional híbrid B3LYP i el conjunt de base atòmica def2-TZVP per a tots els àtoms. El funcional B3LYP combina una part de l'intercanvi exacte de Hartree–Fock amb funcionals d'intercanvi i correlació de tipus DFT, concretament els desenvolupats per Becke i per Lee, Yang i Parr, oferint un bon equilibri entre precisió i cost computacional^{30,31}. Aquest funcional ha estat validat per al càlcul d'energies de compostos orgànics en el seu estat fonamental, i àmpliament utilitzat en l'estudi de sistemes químics molt diversos.

El conjunt de base def2-TZVP (*Triple-Zeta Valence+Polarization*), desenvolupat per Weigend i Ahlrichs³², proporciona una descripció acurada de la densitat electrònica, amb funcions de polarització que permeten capturar millor distribucions complexes dels electrons al voltant dels nuclis.

Les optimitzacions de geometria es van realitzar en fase líquida i es va verificar que les estructures obtingudes corresponguessin a mínims reals mitjançant càlculs de freqüències vibracionals.

Per a l'estudi dels estats excitats es va aplicar TDDFT amb el mateix funcional i conjunt de base. En els càlculs TDDFT es va incloure l'efecte de la solvatació mitjançant el model CPCM (Conductor-like Polarizable Continuum Model)³³, emprant metanol com a dissolvent com en la reacció de l'estudi experimental. Aquest mètode de solvatació, com d'altres, aproxima els efectes del medi líquid que rodeja una molècula de forma eficient, tractant-lo com si fos un material continu polaritzable.

Els càlculs es van realitzar amb estat de càrrega neutra (0) i multiplicitat 1 (singlet), i es van utilitzar els paràmetres per defecte de malla (distribució tridimensional de punts que serveix per calcular les integrals necessàries per a l'energia) i convergència proporcionades per ORCA.²⁹

Resultats i discussió

5.1 Dinàmiques moleculars amb GROMACS

Les simulacions de MD ens proporcionen les posicions de tots els àtoms continguts a la caixa a cada instant. En conseqüència, les conformacions moleculars, l'energia total (i les seves components) i propietats derivades es poden extreure per a posteriors anàlisis.

Durant la primera dinàmica molecular realitzada amb etanol com a dissolvent es va observar, amb l'ajut del programa VMD,³⁴ que les interaccions π - π entre el donador i l'acceptor no es mantienien al llarg del temps. Tot i que puntualment es produeixen unes poques i molt breus aproximacions entre els sistemes aromàtics (com es mostra a la figura 5.1, extreta de la visualització de la dinàmica amb VMD), aquestes conformacions són de tan sols dos residus i no es poden considerar complexos EDA estables en les condicions simulades.

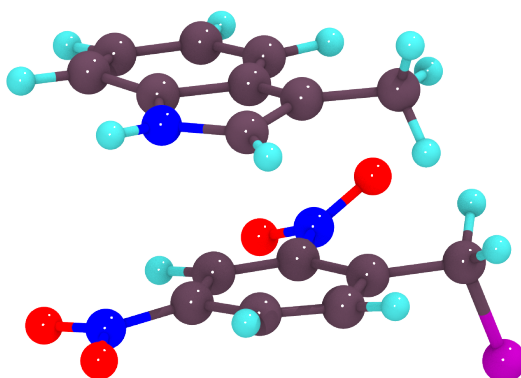


Figura 5.1: Interacció esporàdica dels dos residus en la 3era dinàmica

En les altres dues dinàmiques, ambdues amb metanol, com en les condicions experimentals, es pot observar una major quantitat d'interaccions, fins i tot algunes entre 3 residus, i que perduren una mica més en el temps que en el cas anterior, però sembla que segueix sense ser un interval de temps significativament gran.

Amb l'objectiu de quantificar aquesta observació, s'ha utilitzat la llibreria MDAnalysis³⁵ de Python.

A partir del fitxer de coordenades (.gro) i de la trajectòria final (.xtc), es va filtrar per residus amb resname BNO i IND, i es va calcular el temps acumulat durant el qual cada parella es manté a una distància inferior a 4 Å (cut-off), considerada òptima per a aquestes interaccions. La simulació cobreix 50 ns (50 000 frames).

A la taula següent es mostren les 5 parelles amb més temps de contacte, on el màxim correspon a 973 frames, aproximadament un 2% del total. Aquest valor indica que aquestes interaccions no són persistents durant una part significativa de tota la dinàmica. Tot i així, aquest fet és compatible amb la naturalesa transitòria necessària per a la transferència electrònica, ja que no cal un stacking estable per facilitar el procés i la resta de passos de la reacció es poden produir sense interacció entre els residus.

Taula 5.1: Parelles BNO–IND amb més temps de contacte a <4 Å (dinàmica de 50 ns, 50 000 frames).

Residuo (BNO)	Residuo (IND)	Temps de contacte (frames)
3	40	973
20	40	963
25	83	889
38	98	858
33	67	848

Tot i que la major contribució a l'energia d'interacció prové dels components electrostàtic i de van der Waals, aquest comportament pot atribuir-se en gran part a la naturalesa polar pròtica dels dissolvents emprats. Tant el metanol com l'etanol presenten moments dipolars considerables (1.70 i 1.69 Debye, respectivament), i són solvents capaços de formar ponts d'hidrogen. Això implica que poden solvatar eficaçment les parts polars de les molècules orgàniques presents en el nostre sistema d'estudi. Aquesta forta solvatació disminueix la probabilitat de que es mantinguin interaccions intermoleculares febles, com les associades al *stacking* π - π entre els compostos aromàtics implicats en el procés reactiu.

Per contra, en dissolvents apolars com el ciclohexà o el cloroform (0.0 D i 1.04 D, respectivament), o fins i tot en aigua (malgrat ser polar, 1.85 D), podria observar-se un comportament diferent. En aigua, per exemple, l'efecte hidrofòbic podria provocar una agregació espontània de les parts aromàtiques no polars, afavorint la formació de complexos EDA més estables i duradors. De fet, en condicions experimentals similars s'ha observat que, en presència de dissolvents poc adequats per mantenir les espècies en solució, alguns residus formen agregats o fins i tot precipiten.¹⁰

Quant a les molècules emprades, s'espera que la molècula d'IND tingui una polaritat baixa/moderada i sigui sensible a l'efecte hidrofòbic; en canvi, la molècula de BNO té una polaritat molt elevada a causa dels grups nitro (desactivant fort per ressonància) i del brom (desactivant moderat), que faran que interaccionin amb dissolvents polars com el metanol i l'etanol. És segurament per aquest motiu que no s'observa molta afinitat entre els dos residus tot i ser capaços d'interaccionar per formar complexos.

Per tal de quantificar aquests arguments, s'han d'analitzar les energies d'interacció entre els residus IND i BNO i el dissolvent (metanol). S'ha realitzat un *re-run* de la dinàmica molecular amb GROMACS

per obtenir l'arxiu d'energies (.edr), utilitzant la comanda *gmx mpi energy* a partir d'aquest arxiu s'han extret les energies d'interacció; les de tipus Coulomb-SR (interacció electrostàtica de curt abast) i les de Lennard-Jones-SR (interacció de van der Waals de curt abast) entre cada residu i el dissolvent. La suma d'ambdues components per cada residu, dividida pel nombre total de molècules d'aquest residu dins la caixa, ha permès obtenir el valor mitjà d'energia d'interacció per molècula. Els resultats es mostren a la taula següent:

Taula 5.2: Energies d'interacció (Coulomb-SR i LJ-SR) entre cada residu i el metanol.

Interacció	Energia total (kJ/mol)	Energia per molècula (kJ/mol)
Coul-SR: IND-MET	-1441.78	-67,20
LJ-SR: IND-MET	-3662.09	
Coul-SR: BNO-MET	-778.08	-83,53
LJ-SR: BNO-MET	-2395.91	

Dels valors obtinguts s'observa que el residu BNO presenta una energia d'interacció per molècula amb el metanol més negativa que l'IND. Això indica que el BNO estableix interaccions més favorables amb el dissolvent en les condicions simulades i concorda amb els arguments teòrics que s'havien aportat.

Aquests resultats es verifiquen amb estudis previs que analitzen la naturalesa de les interaccions π - π , i com el solvent pot modular la seva intensitat i durabilitat. Tal com van descriure Hunter i Sanders, aquestes interaccions són altament dependents de la polaritat del medi, del moment dipolar de les espècies implicades, i de la competència amb altres interaccions més fortes com les electrostàtiques o les de tipus pont d'hidrogen.¹⁰

A més, considerant l'absència de cap força o estímul que generi un apropament, la naturalesa feble de les interaccions no covalents implicades, i el fet que l'ordenació dels dímers en una configuració de tipus stacking suposa un procés entròpicament desfavorable en fase líquida, els resultats obtinguts no són incoherents, però tot i així no s'ha pogut replicar aquestes interaccions sostingudes.

5.2 Espectres d'absorció

Un dels objectius inicials d'aquest treball ha estat comparar els espectres d'absorció experimentals disponibles a l'estudi original¹ amb els espectres simulats a partir dels càlculs TDDFT realitzats amb ORCA. Aquesta comparació permet avaluar fins a quin punt els mètodes computacionals utilitzats són capaços de reproduir les transicions electròniques observades, especialment aquelles relacionades amb la formació del complex donador–acceptor implicat en el procés catalític.

Per generar l'espectre teòric a partir dels càlculs TDDFT, es van utilitzar les dades de transicions electròniques (longituds d'ona λ_i i forces de l'oscil·lador electrònic f_i) i es va construir un espectre continu mitjançant una convolució gaussiana. Cada transició es va representar com una funció de Gauss centrada a λ_i i ponderada per f_i , segons l'expressió següent:

$$A(\lambda) = \sum_i f_i \cdot \exp\left(-\frac{(\lambda - \lambda_i)^2}{2\sigma^2}\right) \quad (5.1)$$

On λ és la longitud d'ona avaluada i σ és l'amplada de la corba (en aquest cas s'ha utilitzat un valor de $2\sigma^2=500$ nm). Aquest processament es va realitzar en un full de càlcul, on es va generar una matriu de valors d'absorció per a cada longitud d'ona entre 200 i 600 nm (zona UV-visible). D'aquesta manera s'obté un espectre suavitzat que permet una comparació més realista amb el perfil experimental, evitant la representació per línies verticals que no tenen en compte l'amplada espectral real dels senyals.

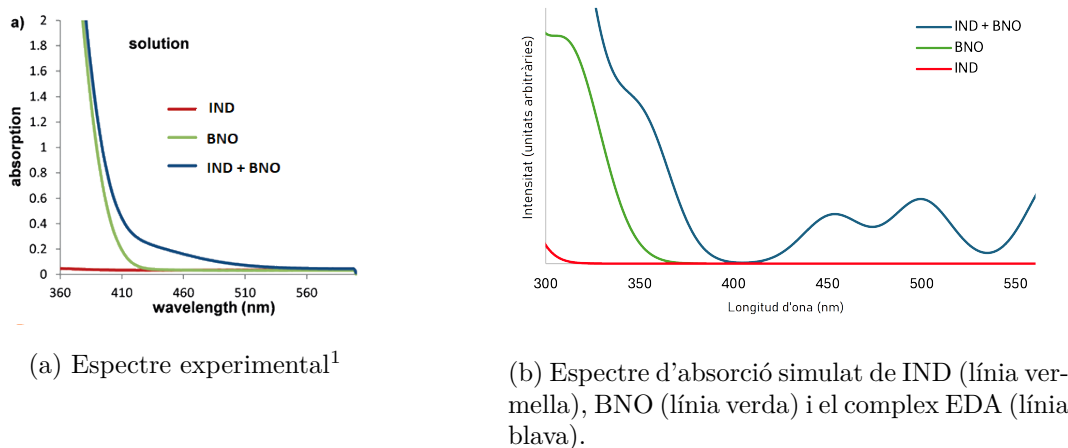


Figura 5.2: Comparació dels dos espectres

Tot i que l'espectre experimental només s'ha pogut obtenir en format d'imatge a partir de l'estudi original (gràfic 5.2a), la seva estructura general permet identificar clarament els màxims d'absorció rellevants. En comparar-lo amb l'espectre teòric simulat (gràfic 5.2b), s'observa una concordança notable entre ambdós, especialment en la presència d'un màxim d'absorció al voltant dels 300 nm per al complex atribuïble a una transició $\pi \rightarrow \pi^*$ pròpia del complex EDA. A prop s'hi troba el màxim pel BNO. També s'observa com la banda més intensa del IND comença més a l'esquerra de l'espectre, és a dir, no absorbeix a la zona del visible, això és degut a que té un "gap" energètic major

entre l'HOMO i el LUMO; llavors es necessita més energia (com menor la longitud d'ona, major l'energia) per a ocupar un estat excitat fent passar un dels electrons al LUMO. Això coincideix amb el que s'observa a l'espectre experimental de l'article.

Tot i les limitacions inherents a la simulació (com la resolució discreta del càlcul i l'elecció del paràmetre σ), la forma general de l'espectre simulat és qualitativament coherent amb l'experimental. Aquesta coincidència proporciona confiança en la capacitat dels càlculs TD-DFT de predir de manera fiable les propietats espectroscòpiques del sistema, i dona suport computacional sòlid a l'espectre proposat en l'estudi experimental.

5.3 Representació d'orbitals frontera i de la transferència electrònica

Per tal d'avaluar la possibilitat d'un mecanisme de transferència electrònica entre els residus implicats en la reacció, s'ha dut a terme una comparació energètica dels orbitals moleculars frontera (HOMO i LUMO) obtinguts a partir dels càlculs DFT amb ORCA. Aquesta anàlisi és clau per comprovar si el sistema compleix els requisits electrònics per facilitar una transferència d'electrons tipus SET (Single Electron Transfer), un procés habitual en fotocatalisi en què un electró és transferit des del donador cap a l'acceptor mitjançant l'activació fotoquímica del sistema.⁶

Els valors dels orbitals frontera per a les molècules aïllades calculats en dissolució (CPCM) amb el funcional B3LYP i base def2-TZVP són els següents:

- IND (donador): HOMO = -5.50 eV; LUMO = -0.39 eV
- BNO (acceptor): HOMO = -8.09 eV; LUMO = -3.48 eV

Aquestes dades revelen que el gap energètic entre l'HOMO de l'IND i el LUMO del BNO és significativament més petit (2.013 eV) que el gap entre qualsevol de les altres transicions possibles, cosa que suggereix una alta viabilitat per a la transició electrònica corresponent. Aquesta és la transició fonamental en la formació de complexos EDA activats, ja que representa el camí de menor resistència energètica per a la migració d'un electró.

En canvi, les transicions electròniques internes a cada molècula (HOMO→LUMO) presenten diferències d'energia més elevades: 5.11 eV per a l'IND i 4.60 eV per al BNO, indicant que els processos fotoinduïts intramoleculars serien menys accessibles en absència d'un complex intermolecular.

Aquesta observació es pot visualitzar posteriorment a la figura 5.3, on es representa esquemàticament i a escala la disposició energètica dels orbitals frontera dels dos residus. La fletxa entre el HOMO de l'IND i el LUMO del BNO mostra el camí de transferència més probable, coherent amb el mecanisme proposat per a la reacció fotoactivada descrita a l'estudi experimental.¹

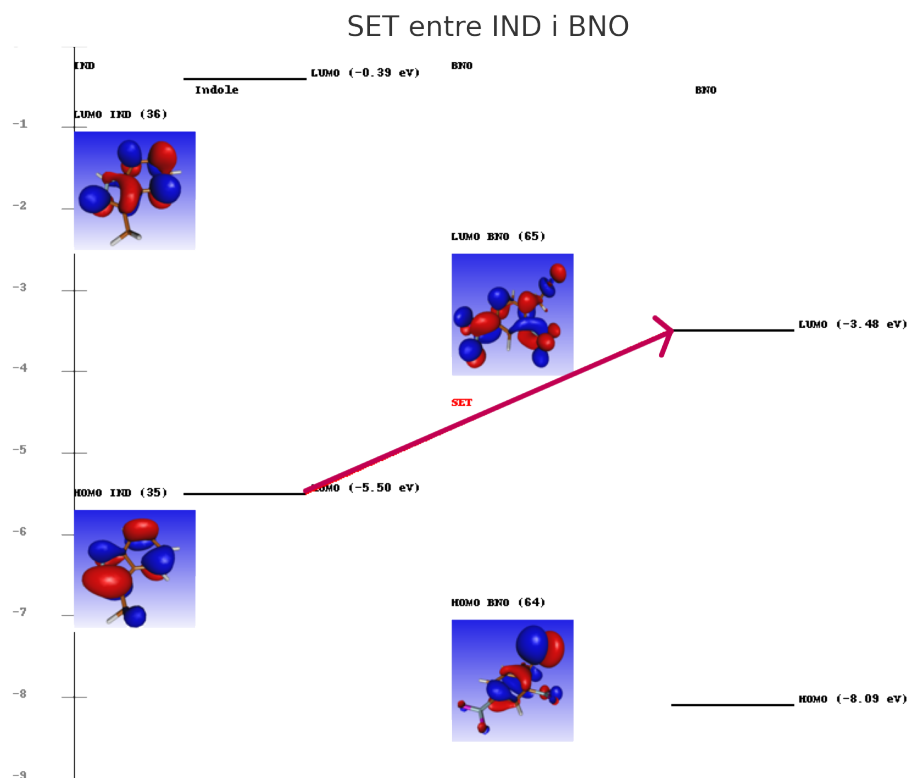


Figura 5.3: Orbitals HOMO i LUMO del IND i el BNO. La fletxa indica la transició electrònica afavorida via SET.

Aquest conjunt de resultats recolza clarament la hipòtesi que la formació d'un complex EDA entre l'IND i el BNO pot conduir a una transferència electrònica eficient sota irradiació, la qual iniciaria el procés catalític mitjançant un mecanisme de tipus SET. Això és coherent amb la naturalesa electrònica dels orbitals implicats.

5.4 Comparació energètica entre la formació del complex en estat fonamental i excitat

Amb l'objectiu de validar l'ordre de les etapes del mecanisme proposat per l'article¹, s'ha dut a terme un estudi computacional per comparar l'estabilitat del complex IND:BNO amb la dels seus residus per separat (IND i BNO), tant en estat fonamental com en estat excitat. A partir de deu configuracions on els residus es trobaven aparellats extrems de la darrera dinàmica molecular, es van realitzar càlculs de punt únic mitjançant el programa ORCA, utilitzant el funcional B3LYP solvatant amb metanol amb CPCM i la base def2-TZVP, amb optimitzacions es van obtenir els valors de l'estat fonamental i amb TD-DFT els dels excitats.

Per a cada sistema es van obtenir:

- L'energia total de l'estat fonamental ($E(\text{SCF})$ corregida per dispersió).
- L'energia d'excitació mitjançant TD-DFT.
- L'energia total excitada com a suma de $E(\text{SCF})$ i ΔE_{exc} .

La Taula 5.3 recull els valors mitjans d'energia per als residus IND i BNO sumats i els calculats directament pel complex. També s'hi inclouen les diferències d'energia entre la suma dels residus i el complex, expressades en kcal/mol.

Taula 5.3: Energia mitjana dels sistemes IND + BNO i del complex IND:BNO en estat fonamental i excitat.

Energia	Valor (hartree)	ΔE (kcal/mol)
E_f (IND + BNO)	-3656.8922	—
E_f (complex)	-3656.9143	-13.87
E_e (IND + BNO)	-3656.8609	—
E_e (complex)	-3656.8623	-0.88

Els resultats mostren que el complex és clarament més estable quan es forma en estat fonamental, amb un guany energètic mitjà de -13.87 kcal/mol, comparat amb només -0.88 kcal/mol si es forma amb l'acceptor excitat prèviament. Aquesta diferència significativa valida que el complex es forma prèviament a l'excitació amb radiació electromagnètica, com estableix el mecanisme proposat.

Així doncs, la seqüència més favorable és:

1. Formació del complex en estat fonamental.
2. Excitació del complex amb radiació electromagnètica.
3. Transferència electrònica (SET) i reacció radicalària.

Aquest estudi computacional aporta una justificació energètica clara que recolza l'ordre del cicle catalític observat experimentalment, destacant la rellevància del complex en estat fonamental com a precursor clau del procés fotoquímic. Tot i això, donat que tant el dímer com el BNO absorbeixen a la zona del visible, no podem descartar la possibilitat d'absorció prèvia a la formació del dímer.

5.5 Estudi de la dissociació del Br com a grup sortint

Un cop format el complex entre el donador (IND) i l'acceptor (BNO), i un cop produïda la single electron transfer (SET) després de l'excitació amb radiació electromagnètica, el següent pas clau del mecanisme és l'expulsió del brom de l'acceptor en forma de bromur. Aquest pas es produeix com a conseqüència de la generació d'un radical anió sobre el carboni benzílic, que desestabilitza l'enllaç C-Br i facilita la seva ruptura.

Aquest trencament pot veure's influït per dos factors centrals: la naturalesa electrònica del substituent R de l'acceptor i l'estat electrònic del sistema. Per tal d'estudiar computacionalment aquest procés, s'han dut a terme dues anàlisis complementàries.

1) Caràcter antienllaçant de l'enllaç C-Br al LUMO de l'acceptor

Es va estudiar primer el caràcter electrònic de l'enllaç C-Br en els acceptors aïllats. Per això, es van generar representacions orbitals del LUMO de cada acceptor en estat neutre, i es va analitzar la distribució de densitat sobre l'enllaç.

L'elecció del LUMO com a objecte d'estudi es justifica perquè, després de la transferència electrònica (SET), aquest orbital és el que passa a estar ocupat, esdevenint l'HOMO del radical anió format. Així, visualitzar el LUMO de la molècula neutra ofereix una representació directa de la zona on s'ubicarà el nou electró i permet identificar si el seu caràcter és antienllaçant respecte a l'enllaç C-Br. Aquesta informació és clau per avaluar si la nova configuració electrònica afavoreix o no la ruptura del brom com a grup sortint.

Es va partir del sistema utilitzat a l'estudi experimental amb grups nitro (desactivants forts) i es van substituir progressivament per altres grups amb diferents propietats electròniques: ciano-, halògens, metil-, metoxi- i amino-. A més de la naturalesa del grup, es va estudiar l'efecte de la seva posició (orto, para o disubstituït), ja que aquesta també influeix en la polarització de l'anell benzènic i en la capacitat d'afectar l'àrea de l'enllaç C-Br.

Les imatges obtingudes mostren que els grups activants, especialment els amino, incrementen significativament la densitat electrònica sobre el brom, donant lloc a un orbital LUMO amb clar caràcter antienllaçant. En canvi, els grups desactivants redueixen aquesta densitat, estableixen l'orbital i el fan menys reactiu en comparació. Aquestes tendències són consistents amb els valors numèrics d'energia dels orbitals frontera, resumits a la Taula 5.4.

Taula 5.4: Energia del LUMO (en eV) dels acceptors amb diferents substituents R.

Compost	E LUMO (eV)
2,4-dinitro bromur de benzil	-3.49
4-nitro bromur de benzil	-2.90
2-ciano bromur de benzil	-2.06
2,4-difluoro bromur de benzil	1.47
Bromur de benzil	-1.28
4-metil bromur de benzil	-1.18
4-metoxi bromur de benzil	-1.21
4-amino bromur de benzil	-1.11
2-amino bromur de benzil	-1.20

Es destaca que en el cas del 2,4-difluoro bromur de benzil, el LUMO presenta una energia positiva, indicant una baixa afinitat electrònica. Aquest fenomen, reflecteix la poca capacitat d'aquest compost per actuar com a acceptor d'electrons, en contrast amb els compostos més activats electrònicament. Aquest comportament és coherent amb l'absència de caràcter antienllaçant sobre l'enllaç C-Br observada visualment en aquest sistema.

A la Figura 5.4, es mostren tres imatges representatives dels LUMO neutres: una corresponent a un acceptor amb grups desactivants (dinitro), una intermèdia (Br sense substituents), i una amb un grup activant fort (paraamino). Les diferències en distribució electrònica i caràcter antienllaçant sobre el brom són evidents.

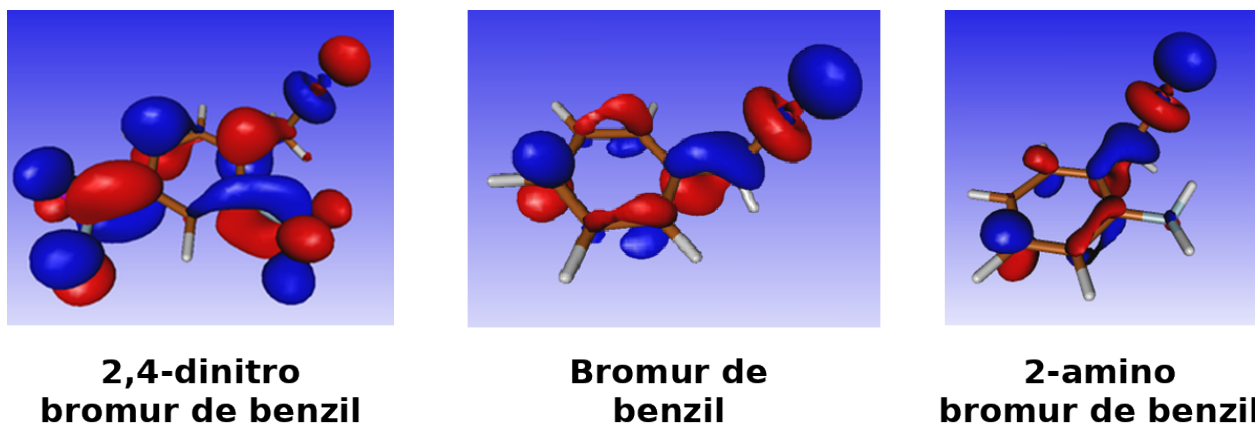


Figura 5.4: Comparació dels orbitals LUMO de tres acceptors: dinitro (esquerra), Br (centre) i 2-amino (dreta). S'observa una creixent densitat sobre el brom i caràcter antienllaçant a mesura que el substituent és més activant.

2) Evolució energètica del complex amb la distància C-Br

En paral·lel, es va avaluar el comportament energètic del complex complet IND:BNO quan es força la dissociació del brom. Per això, es van realitzar càlculs de tipus SCAN amb ORCA, modificant la distància d'enllaç C-Br entre 2.00 Å i 3.00 Å en 11 punts equidistants. Aquesta distància es definia entre el carboni benzílic i l'àtom de brom, i es va ajustar segons la numeració dels àtoms en cada sistema, ja que també es va fer el càlcul per als complexos modificant substituents del BNO.

La resta de la geometria s'optimitzava a cada distància d'enllaç, i es van calcular l'energia de l'estat fonamental i la del primer estat excitat per a cada complex a cada distància d'enllaç. Els resultats mostren que, en general, l'energia de l'estat excitat disminueix a mesura que s'allarga l'enllaç C-Br, fins a convergir i fins i tot entrecruar-se amb l'estat fonamental en diversos casos. Aquest comportament és especialment marcat en el complex amb Fluors com a substituents. A continuació, s'adjunta una gràfica que ho demostra agafant 3 complexos representatius; en cadascun d'ells s'han modificat els substituents de l'acceptor per veure les diferències quan aquests substituents són més electroacceptors o més electrodonadors:

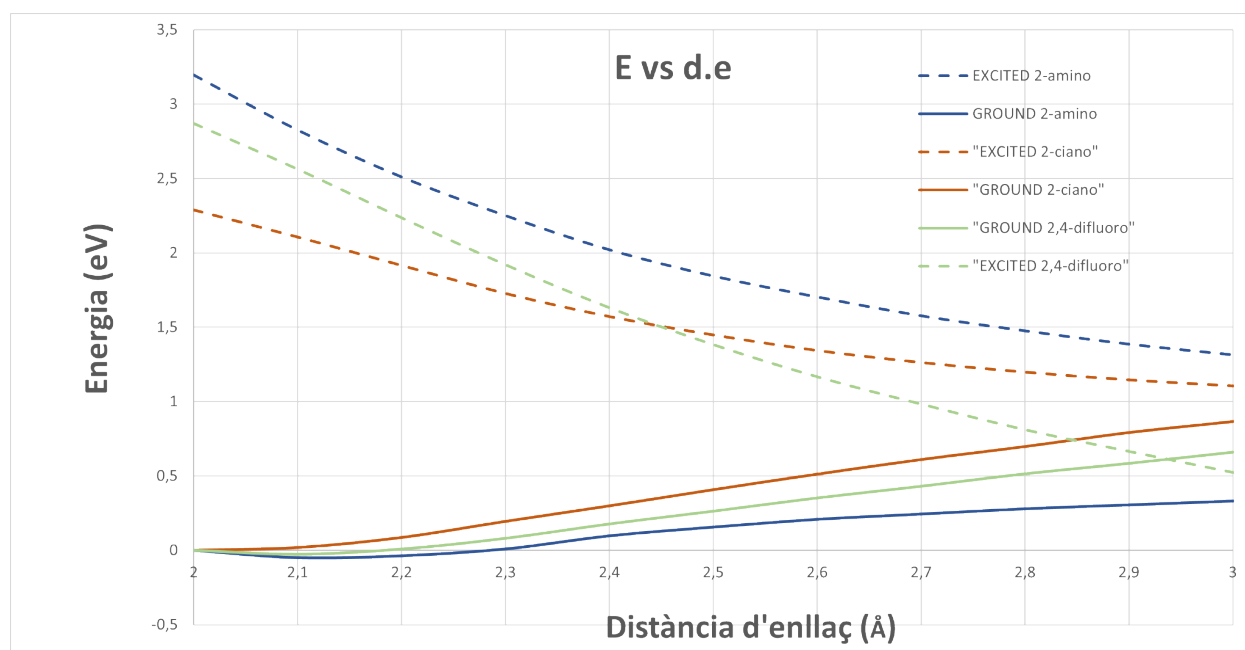


Figura 5.5: Evolució de l'energia dels estats fonamental i excitat del complex en funció de la distància C-Br, per tres acceptors representatius: amb R desactivant (2-ciano bromur de benzil), intermedi (2,4-difluoro bromur de benzil) i activant (2-amino bromur de benzil).

Aquesta convergència suggereix que l'excitació fotoquímica afavoreix clarament la ruptura del brom, i que la presència de substituents electrodonadors en facilita el procés. Aquestes observacions encaixen perfectament amb la naturalesa antienllaçant del LUMO observada de l'acceptor per lliure. El 2,4-difluoro es creu que seria una excepció dins d'aquest comportament, i el que els

seus dos estats electrònics s'entrecreuen tant ràpidament perquè ofereixen molt pocs impediments estèrics.

En conjunt, els dos estudis apunten cap a un mecanisme coherent: els grups activants no només incrementen el caràcter antienllaçant de l'enllaç C-Br a nivell orbital, sinó que també afavoreixen la convergència energètica dels estats electrònics, fent més accessible la ruptura del brom en condicions fotoquímiques. Aquest doble enfocament dóna una base computacional sòlida a aquesta part del cicle catalític.

Conclusions

Aquest treball ha permès dur a terme un estudi computacional complet dels primers passos del mecanisme catalític proposat per Melchiorre i col·laboradors en una reacció fotoactivada entre un donador (3-metilindole, IND) i un acceptor (2,4-dinitro bromur de benzil, BNO). El conjunt de simulacions i càlculs realitzats ha permès avaluar tant la formació del complex donador-acceptor com la seva viabilitat electrònica i l'evolució del sistema un cop activat per llum.

En primer lloc, mitjançant simulacions de dinàmica molecular en dissolvents polars (etanol i metanol), s'ha observat que les interaccions π - π entre els residus IND i BNO es produeixen puntualment però no es mantenen de manera estable al llarg del temps, tot i així, en el cas amb metanol com a dissolvent, són una mica més duradores aquestes interaccions però no significatives. Aquest comportament s'ha atribuït a la forta competència de la solvatació, especialment tenint en compte la naturalesa polar dels dissolvents emprats i la capacitat de formar ponts d'hidrogen. La capacitat dels dissolvents de solvatar eficaçment les regions polars de cada molècula redueix l'afinitat intermolecular i, per tant, la probabilitat de formació espontània d'un complex EDA estable sota aquestes condicions.

Tot i la manca de complexació estable durant les dinàmiques, les estructures obtingudes han estat utilitzades per a càlculs TD-DFT que han permès generar espectres d'absorció UV-Vis teòrics. Aquests espectres, especialment els del complex, han mostrat una bona correlació qualitativa amb l'espectre experimental extret de l'article. S'ha pogut identificar una transició π - π^* característica del complex EDA al voltant dels 300 nm, i s'ha confirmat que el IND, com a donador, presenta un "gap" HOMO-LUMO més elevat, consistent amb la seva escassa activitat fotoabsorbent en la zona visible.

L'anàlisi dels orbitals moleculars frontera ha permès identificar un escenari clarament afavorit per a una transferència electrònica de tipus SET. Concretament, s'ha observat que el HOMO del IND i el LUMO del BNO, es troben en energies molt més properes (2.013 eV) que el HOMO i el LUMO interns de cadascun dels residus (4.60 i 5.11 eV). Aquesta configuració electrònica afavoreix la migració d'un electró del IND cap al BNO un cop el sistema ha estat excitat amb radiació electromagnètica, coherent amb el mecanisme proposat a la bibliografia.

Per tal d'avaluar si la formació del complex es produeix abans o després de l'excitació, s'han dut a terme càlculs d'energia mitjana per al complex i per als residus per separat, tant en estat fonamental com excitat. Els resultats han mostrat clarament que la formació del complex és energèticament molt més favorable en estat fonamental, amb un guany mitjà de -13.87 kcal/mol respecte als monòmers, mentre que aquesta estabilització és gairebé inexistent quan els residus ja es troben

excitats. Això permet concloure que la seqüència més probable és, efectivament, la formació prèvia del complex EDA, seguida per la seva fotoactivació i el procés de transferència electrònica. Aquesta observació dona suport i explica el que s'ha observat en els resultats de les dinàmiques moleculars.

Finalment, s'ha realitzat una anàlisi centrada en la dissociació del grup sortint Br, pas crític per a la progressió del mecanisme radicalari. Es van examinar dues vies complementàries: d'una banda, el caràcter antienllaçant de l'orbital LUMO de l'acceptor per visualitzar la susceptibilitat a trencar l'enllaç C–Br després del SET; i de l'altra, l'evolució energètica dels estats electrònics del complex a mesura que es forçava l'allargament de l'enllaç C–Br. Tots dos enfocaments han permès constatar que la naturalesa electrònica dels substituents sobre el benzil modula clarament la reactivitat del sistema. Els grups activants (com l'amino) incrementen la densitat electrònica sobre el Br en el LUMO, afavorint el trencament de l'enllaç després del guany d'un electró. Alhora, l'energia de l'estat excitat disminueix més pronunciadament en funció de la distància C–Br en aquests sistemes, indicant un procés de dissociació facilitada. Aquests resultats aporten una justificació electrònica sòlida per a la capacitat del complex activat de trencar l'enllaç C–Br i iniciar una reacció de tipus radicalari.

En conjunt, aquest treball demostra la utilitat dels mètodes de química computacional (MD, DFT, TD-DFT) per caracteritzar mecanismes reactius complexos, validant l'existència i comportament d'un complex EDA capaç d'absorbir llum, transferir un electró i afavorir la dissociació d'un grup sortint. Les conclusions extretes reforcen la hipòtesi experimental i ofereixen una base teòrica robusta per futures aplicacions i disseny racional de sistemes fotoquímics similars.

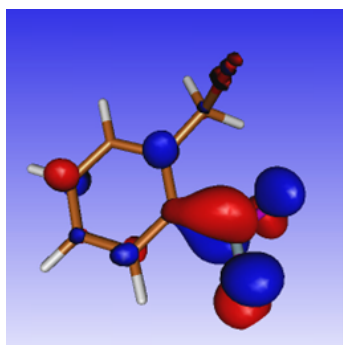
Bibliografia

- (1) Kandukuri, S. R.; Bahamonde, A.; Chatterjee, I.; Jurberg, I. D.; Escudero-Adan, E. C.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1485-1489.
- (2) Jensen, F., *Introduction to Computational Chemistry*; Wiley: Chichester, U.K., 2017.
- (3) Cramer, C. J. a John Wiley & Sons: 2004.
- (4) Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *322*, 77-80.
- (5) Rosso, G.; Melchiorre, P. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 10697-10702.
- (6) Schuster, G. B. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 90-96.
- (7) Seigler, D. S. a *Plant Secondary Metabolism*, Seigler, D. S., ed.; Springer: Dordrecht, 1998.
- (8) Contributors, P. *PubChem Compound Summary for CID 11076* **2024**, DOI: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Skatole>.
- (9) Contributors, P. *PubChem Compound Summary for CID 18412* **2024**, DOI: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2_4-Dinitrobenzyl-bromide.
- (10) Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525-5534.
- (11) Jensen, F., *Introduction to Computational Chemistry*; John Wiley & Sons: Chichester, UK, 2017.
- (12) Laio, G.; Gervasio, F. L. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* **2014**, *1850*, 872-877.
- (13) Chipot, C.; Pohorille, A. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2009**, *1*, 26-35.
- (14) Leach, A. R., *Molecular Modelling: Principles and Applications*; Prentice Hall: 2001.
- (15) Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864-B871.
- (16) Jensen, F., *Introduction to Computational Chemistry*; Wiley: Chichester, U.K., 2017.
- (17) Jensen, F., *Introduction to Computational Chemistry*; John Wiley & Sons: Chichester, UK, 2017.
- (18) Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* **1965**, *140*, 1133-1138.
- (19) Cramer, C. J., *Density Functional Theory*; John Wiley & Sons: 2004.
- (20) Abraham, M. J.; Murtola, T.; Schulz, R.; Páll, S.; Smith, J. C.; Hess, B.; Lindahl, E. *SoftwareX* **2015**, *1-2*, 19-25.
- (21) 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.; et al. Gaussian 16 Revision C.01, 2016.

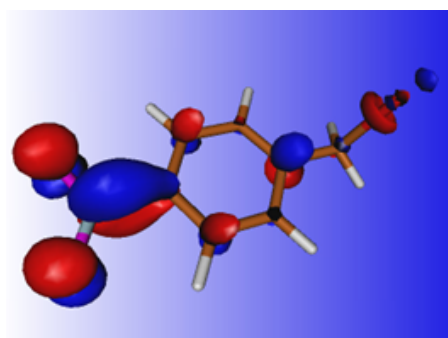
- (22) Breneman, C. M.; Wiberg, K. B. *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 361-373.
- (23) Jones, J. E. *Proc. R. Soc. Lond. A* **1924**, *106*, 463-477.
- (24) Berendsen, H. J. C.; Postma, J. P. M.; van Gunsteren, W. F.; DiNola, A.; Haak, J. R. *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 3684-3690.
- (25) Nosé, S. *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 511-519.
- (26) Hoover, W. G. *Phys. Rev. A* **1985**, *31*, 1695-1697.
- (27) Parrinello, M.; Rahman, A. *J. Appl. Phys.* **1981**, *52*, 7182-7190.
- (28) Bussi, G.; Donadio, D.; Parrinello, M. *J. Chem. Phys.* **2007**, *126*, 014101.
- (29) Harder, V. A.; Damm, W.; Maple, J.; Wu, C.; Reboul, M.; Xiang, J. Y.; Wang, L.; Lupyán, D.; Dahlgren, M. K.; Knight, J.; Sherman, T. L.; Shelley, M.; Friesner, R.; Sherman, W. *J. Chem. Phys.* **2020**, *152*, 224102.
- (30) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789.
- (31) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.
- (32) Weigend, F.; Ahlrichs, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297-3305.
- (33) Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032-3041.
- (34) Humphrey, W.; Dalke, A.; Schulten, K. *J. Mol. Graph.* **1996**, *14*, 33-38.
- (35) Michaud-Agrawal, N.; Denning, E. J.; Woolf, T. B.; Beckstein, O. *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 2319-2327.

Annexos

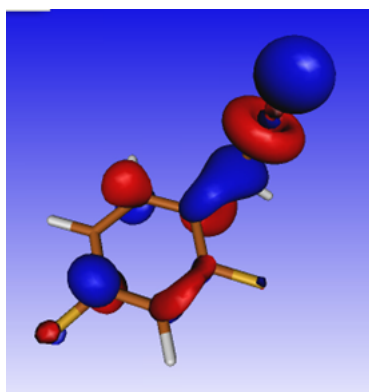
En aquesta secció, s'afegeixen imatges dels LUMOs de l'acceptor amb altres substituents per poder veure amb més profunditat la variació del caràcter antienllaçant en l'enllaç C-Br, a l'apartat de resultats i discussions només s'hi han afegit els que s'han cregut que eren més representatius per al raonament per a no sobrecarregar-ho d'imatges.



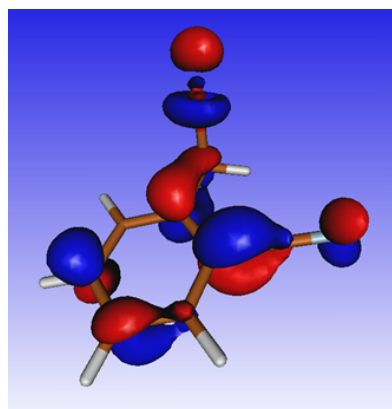
2-nitro bromur de benzil



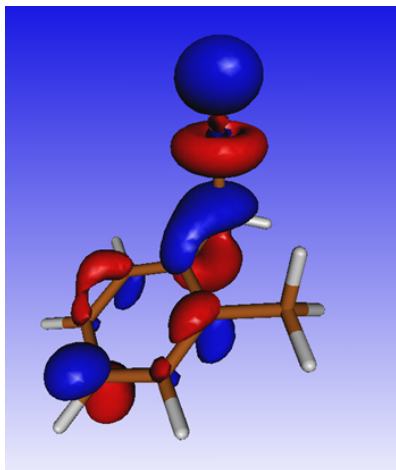
4-nitro bromur de benzil



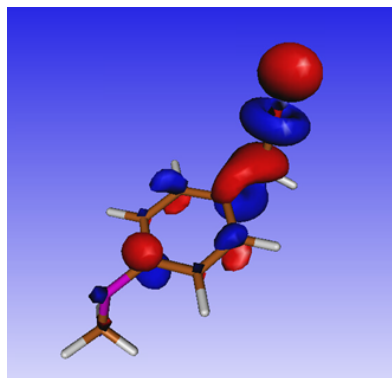
2,4-difluoro bromur de benzil



2-ciano bromur de benzil

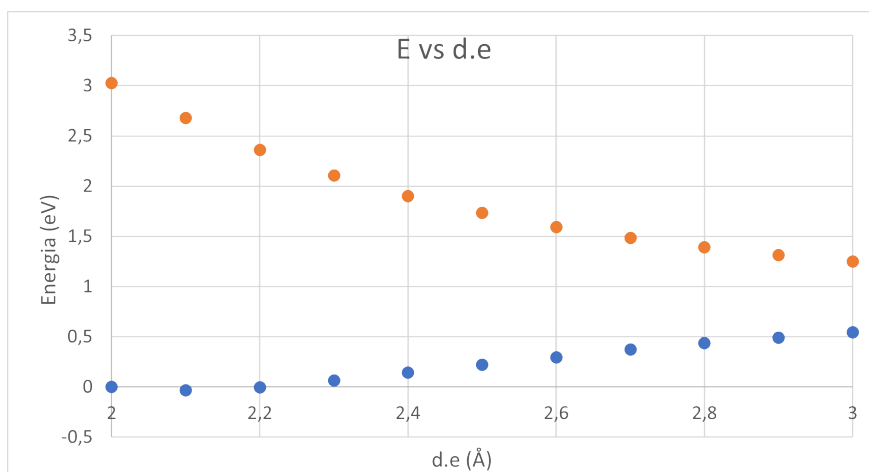


2-metil bromur de benzil

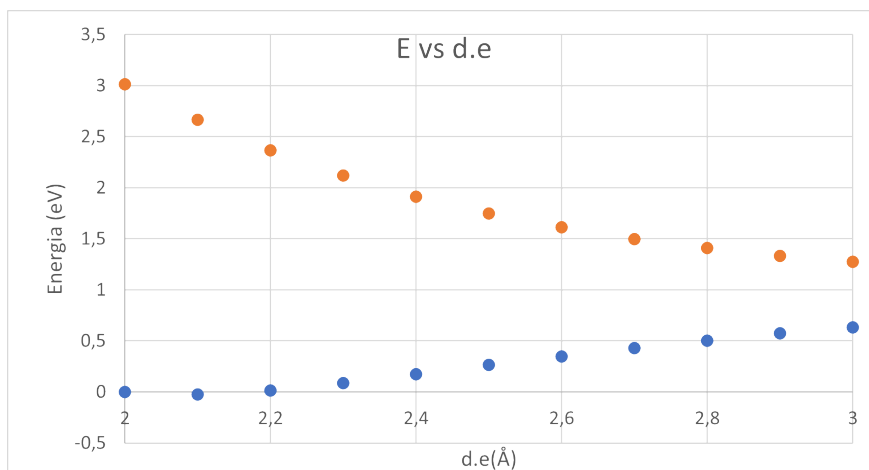


4-metoxi bromur de benzil

Adicionalment, s'ha considerat interessant afegir les gràfiques d'altres complexos que s'havien calculat en l'scan de la distància C-Br, per veure més en profunditat les diferències en l'apropament dels estats electrònics al canviar els substituents de l'acceptor en el complex sencer.



Complex EDA amb 2-metil bromur de benzil com a acceptor



Complex EDA amb bromur de benzil com a acceptor