

UCH-FC  
DOC-Q  
P438  
C.1



**UNIVERSIDAD DE CHILE**

**FACULTAD DE CIENCIAS**



**“CONTRIBUCIÓN A LA REPRESENTACIÓN TEÓRICA DE LOS  
CONCEPTOS DE FILIA EN QUÍMICA ORGÁNICA.**

**APLICACIÓN AL ESTUDIO DE REACCIONES DE SUSTITUCIÓN,  
ELIMINACIÓN Y ADICIÓN”**

**Tesis presentada a la Universidad de Chile  
para optar al grado de Doctor en Química por:**

**CLAUDIO ANDRÉS PÉREZ MÉNDEZ**

**Director de Tesis**

**Dr. Renato R. Contreras Ramos**

**SANTIAGO- CHILE  
2012**

**UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE CIENCIAS**

**INFORME DE APROBACIÓN  
TESIS DE DOCTORADO**

Se informa a la Dirección de Postgrado de la Facultad de Ciencias que la Tesis de Doctorado presentada por el candidato:

**CLAUDIO ANDRÉS PÉREZ MÉNDEZ**

Ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al grado de Doctor en Química, en el examen de defensa de Tesis rendido el día 5 de Enero de 2012.

**Directores de Tesis:**

Dr. Renato Contreras Ramos

  
\_\_\_\_\_

Comisión Informante de Tesis:

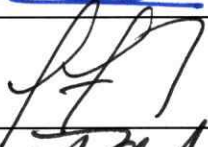
Dr. Orlando Muñoz (Presidente).

  
\_\_\_\_\_

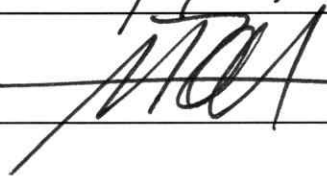
Dra. Gloria Inés Cárdenas.

  
\_\_\_\_\_

Dr. José Santos.

  
\_\_\_\_\_

Dr. Alejandro Toro.

  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_







*Si puedes conservar tu cabeza, cuando a tu alrededor  
todos la pierden y te cubren de reproches;  
Si puedes tener fe en ti mismo, cuando duden de ti  
los demás hombres y ser igualmente indulgente para su duda;  
Si puedes esperar, y no sentirte cansado con la espera;  
Si puedes, siendo blanco de falsedades, no caer en la mentira,  
Y si eres odiado, no devolver el odio; sin que te creas,  
por eso, ni demasiado bueno, ni demasiado cuerdo;*

*Si puedes soñar sin que los sueños, imperiosamente te dominen;  
Si puedes pensar, sin que los pensamientos sean tu objeto único;  
Si puedes encararte con el triunfo y el desastre, y tratar  
de la misma manera a esos dos impostores;  
Si puedes aguantar que a la verdad por ti expuesta  
la veas retorcida por los pícaros,  
para convertirla en lazo de los tontos,  
O contemplar que las cosas a que diste tu vida se han deshecho,  
y agacharte y construirlas de nuevo,  
aunque sea con gastados instrumentos!*

*Si eres capaz de juntar, en un solo haz, todos tus triunfos  
y arriesgarlos, a cara o cruz, en una sola vuelta  
Y si perdieras, empezar otra vez como cuando empezaste  
Y nunca más exhalar una palabra sobre la pérdida sufrida!  
Si puedes obligar a tu corazón, a tus fibras y a tus nervios,  
a que te obedezcan aun después de haber desfallecido  
Y que así se mantengan, hasta que en ti no haya otra cosa  
que la voluntad gritando: "persistid, es la orden!!"*

*Si puedes hablar con multitudes y conservar tu virtud,  
o alternar con reyes y no perder tus comunes rasgos;  
Si nadie, ni enemigos, ni amantes amigos,  
pueden causarte daño;  
Si todos los hombres pueden contar contigo,  
pero ninguno demasiado;  
Si eres capaz de llenar el inexorable minuto,  
con el valor de los sesenta segundos de la distancia final;*

*Tuya será la tierra y cuanto ella contenga  
Y, lo que vale más, serás un hombre! hijo mío!*

Rudyard Kipling.



Claudio Andrés Pérez Méndez, nació en Santiago de Chile, el año 1982. Cursos sus estudios escolares en el Instituto Nacional, colegio del cual egresó el año 2000. Ingresó a la carrera de Licenciatura en Ciencias con mención en Química, en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Chile, donde junto con cursar sus estudios participo activamente como dirigente estudiantil, egresando de esta carrera en el año 2006. Luego de ello, ingresa al Programa de Doctorado en Química de la Universidad de Chile, en la misma casa de estudios, egresando del programa el año 2012. Actualmente trabaja como investigador para el Centro Interdisciplinario de Líquidos Iónicos (CILIS), además de realizar su tesis para acceder al grado de Magíster en Gestión y Políticas Públicas en la Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas de la Universidad de Chile.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecer, siempre es una tarea agradable de realizar pero un tanto difícil de llevar a cabo cuando hay tantas personas a las cuales debes recordar, ya sea porque hayan realizado una ayuda puntual, pero significativa, por apoyar durante parte de la tarea realizada o simplemente por haber estado en el momento y lugar adecuado.

En ese sentido, en primer lugar debo agradecer a mi familia, a mi madre, a mi padre, a mis hermanos y a mis primos: Noelia Pérez y Pablo Méndez, solo por el hecho de ser quiénes son y de estar siempre prestos a estar junto a mí, tanto en los buenos como en los malos momentos. En segundo lugar, a un grupo de amigos, que nunca han negado su apoyo en los momentos más duros y, claro está, siempre han estado en las grandes alegrías, entre ellos puedo mencionar a los que considero a mi familia universitaria: Sebastián Figueroa, Rafael Pérez, Esteban Contreras, Patricio González, Víctor Sáez, Andrea Tenreiro, Pía José González, Ximena Briones, Javiera de la Paz, Karina Vargas, Felipe Guerra, Víctor Gatica, Carla Toledo, Jorge Soto, Ricardo Matute, Rodrigo Ormazábal, Germán Miño (estos últimos cuatro, amigos y colegas muy importantes durante todo mi postgrado). Junto a los anteriores, que pertenecen a un grupo muy selecto de amigos, entre ellos: Jorge Valenzuela, Jairo Serrano, María Alejandra Pérez, Marcela Benavides y Pablo Basualto.

Por otra parte, debo agradecer a un grupo de personas que, tal como mencione anteriormente, son aquellas personas que llegan para quedarse, en momentos significativos de la vida, entre estos: Isaac Céspedes, Christian Silva, Henry Bauer, Alberto Sthioul, Emilie Moura, Miguel Pérez y en especial a Fabiola Morales.

Agradezco también a un grupo de personas que han sido importantes durante el desarrollo mismo del doctorado: Prof. Renato Contreras, Prof. Bruce Cassels, Prof. Patricio Fuentealba y Prof. Paola Campodónico, no solo por el apoyo durante el desarrollo de la tesis sino que también por las críticas y amistad.

Así como también a los profesores: Juan Andrés Bort, Raquel Castillo y Luis García Rio, por permitirme participar de sus grupos de investigación en las respectivas pasantías en el extranjero que realicé.

A la comisión de tesis, Alejandro Toro-Labbé, Gloria Cárdenas, Orlando Muñoz y José Santos. Por su tiempo y disposición a entregar sugerencias y conocimientos ligados a la tesis.

Por último, a las instituciones que permitieron, por medio de las becas adjudicadas, pudiese desarrollar de buena manera mi doctorado y tesis: Becas Chile, Proyecto Mecsup #0601. CONICYT, por las becas de: Pasantía en el extranjero, Apoyo de Tesis y Apoyo a la asistencia de Congresos en el extranjero y por último a la Vicerrectoría de Asuntos Estudiantiles de la Universidad de Chile, por la beca de apoyo para pasantía en el extranjero.

## TABLA DE CONTENIDOS

### **BIOGRAFÍA**

### **AGRADECIMIENTOS**

**RESUMEN.**

xiii

**ABSTRACT.**

xiv

### **CAPÍTULO I.**

**INTRODUCCIÓN.**

1

### **CAPÍTULO II.**

**TEORIA DE LAS FUNCIONALES DE LA DENSIDAD (DFT) Y  
REACTIVIDAD QUÍMICA.**

II.1. Introducción.

8

II.2. Teoremas de Hohenberg y Kohn.

8

II.3. Potencial Químico Electrónico.

11

II.4. Dureza y Blandura Química.

13

II.5. Función de Fukui y Propiedades Locales.

15

II.6. Modelos de Reactividad Química.

18

II.6.1. Electrofilia Global.

18

II.6.2. Modelos de Electrofilia Global y Local.

19

### **CAPÍTULO III**

**POTENCIAL QUÍMICO ELECTRÓNICO Y REACTIVIDAD.**

III.1. Introducción.

21

III.2. Modelo Teórico.

23

III.3. Resultados y Discusión.

26



III.3.1. Escala de Nucleofilia de Sistemas Aniónicos.	27
III.3.1. Escala de Electrofilia de Sistemas Catiónicos.	36
III.4. Conclusiones.	38

## **CAPÍTULO IV**

### **MODELO DE REACTIVIDAD DE TERCER ORDEN.**

IV.1. Introducción.	39
IV.2. Modelo de Tercer Orden Global de Filia.	41
IV.2.1. Poder Electro-aceptor o Electrofilia.	44
IV.2.2. Poder Electro-dador o Nucleofilia.	46
IV.3. Modelo de Tercer Orden Local de Filia.	48
IV.3.1. Poder Electro-aceptor Local o Electrofilia Local.	49
IV.3.2. Poder Electro-dador Local o Nucleofilia Local.	51
IV. 4. Consideraciones Conceptuales.	51
IV.5. Conclusiones.	63

## **CAPÍTULO V.**

### **APLICACIONES DEL MODELO DE REACTIVIDAD DE TERCER ORDEN.**

V.1. Introducción.	65
V.2. Aspectos Computacionales.	66
V.3. Resultados.	67
V.3.1. Comparación de datos (potencial de ionización y dureza química) teórica-experimental de bencenos sustituidos en fase gas.	67
V.3.2. Comparación de datos (potencial de ionización y dureza química) teórica-experimental de solventes convencionales en fase gas.	70
V.3.3. Escala de desestabilización de Piridinas sustituidas, en fase acuosa y	

diclorometano. Comparación con datos experimentales de Mayr.	72
V.3.4. Escala de desestabilización de Indoles sustituidos, en diclorometano. Comparación con datos experimentales de Mayr.	74
V.3.5. Escala de desestabilización de Aminas cíclicas, en acetonitrilo. Comparación con datos experimentales de Mayr.	76
V.3.6. Escala de desestabilización de Aniones en fase acuosa. Comparación con datos experimentales de Mayr.	77
V.3.7. Escala de estabilización para Bencenos sustituidos, en DCM y DMSO. Comparación con datos experimentales de Mayr.	79
V.3.8. Escala de desestabilización de solventes convencionales. Comparación con datos experimentales de Mayr y Grunwald–Winstein.	82
V.3.9. Escala de desestabilización de aniones en metanol. Comparación con datos experimentales de Pearson para análisis de solvólisis.	85
V.3.10. Análisis local de la coordenada intrínseca de reacción (IRC) para una sustitución nucleofílica de tipo $S_N2$ .	89
V.3.11. Análisis local de la IRC para una reacción de Adición.	95
V.3.12. Análisis local de la IRC para una reacción de eliminación E2.	101
V.4. Conclusiones.	107

## CAPÍTULO VI

### MODELO DE REACTIVIDAD CINÉTICO – TERMODINÁMICO.

VI.1. Introducción.	109
VI.2. Modelo Teórico.	111
VI.2.1. Modelo Teórico. Brønsted y Marcus.	113
VI.3. Detalles Computacionales.	115
VI.4. Reacción de Sustitución Nucleofílica Bimolecular.	116
VI.4.1. Mecanismo de Sustitución Nucleofílica Bimolecular.	116

VI.4.2. Resultados y Discusión.	117
VI.4.2. Nucleofilia y Nucleofuga en reacciones $S_N2$	121
VI.4.4. Contribución Termodinámica y Cinética de las escalas de filia y fuga.	123
VI.5. Reacción de Epoxidación.	127
VI.5.1. Análisis del mecanismo de reacción de Epoxidación.	127
VI.5.2. Resultados y Discusión.	130
VI.4.4. Conclusiones.	134

## **CAPÍTULO VII**

### **PROYECCIONES DE LOS MODELOS DESARROLLADOS.**

VII.1. Introducción.	136
VII.2. Proyecciones de escalas de estabilización y desestabilización, para cationes y aniones, respectivamente, utilizados en Líquidos Iónicos.	137
VII.3. Conclusión.	145

## **CAPÍTULO VIII**

### **CONCLUSIONES GENERALES**

146

## **CAPÍTULO IX**

### **ANEXOS**

A.1 Energías de Solvatación.	149
A.2 Comparación entre modelos propuestos.	153

### **PUBLICACIONES Y CONGRESOS**

156

### **EPÍLOGO**

157

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla III.1.</b>	<i>Valores del HOMO y del LUMO (<math>\epsilon_H</math> y <math>\epsilon_L</math> respectivamente). Valores correspondientes al potencial químico electrónico (<math>\mu</math>) y dureza química (<math>\eta</math>) para aniones en fase gas. Todos los valores en eV.</i>	27
<b>Tabla III.2.</b>	<i>Niveles de energía del HOMO y del LUMO referidos a los niveles de teoría; HF/6-311++G(d,p); HF/AUG-cc-pVDZ; HF/AUG-cc-pVTZ; HF/AUG-cc-pVQZ. Todos los valores en eV.</i>	29
<b>Tabla III.3.</b>	<i>Valores de potencial químico electrónico y dureza química, usando las bases HF/6-311++G(d,p); HF/AUG-cc-pVDZ; HF/AUG-cc-pVTZ; HF/AUG-cc-pVQZ. Todos los valores en eV.</i>	30
<b>Tabla III.4.</b>	<i>Cálculos "Even tempered" del HOMO y LUMO utilizando HF/AUG-cc-pVQZ. Todos los valores en eV.</i>	31
<b>Tabla III.5.</b>	<i>Cálculos "Even tempered" del potencial químico electrónico utilizando la base HF/AUG-cc-pVQZ. Todos los valores en eV.</i>	31
<b>Tabla III.6.</b>	<i>Valores de energía del HOMO, potencial químico electrónico, dureza química e índice de nucleofilia (Orden Ascendente). Todos los valores en eV.</i>	33
<b>Tabla III.7.</b>	<i>Cálculos "Even tempered" del HOMO y LUMO utilizando HF/AUG-cc-pVQZ. Todos los valores en eV.</i>	34
<b>Tabla III.8.</b>	<i>Comparación de valores de energía del HOMO, potencial químico electrónico, dureza química e índice de nucleofilia (Orden Descendente). Todos los valores en eV.</i>	35
<b>Tabla III.9.</b>	<i>Niveles de energía del HOMO y del LUMO referidos a los niveles de teoría; HF/6-311G(d,p)<sup>(1)</sup>; HF/AUG-cc-pVDZ<sup>(2)</sup>; HF/AUG-cc-pVTZ<sup>(3)</sup>. Todos los valores en eV.</i>	37
<b>Tabla III.10.</b>	<i>Valores de energía del HOMO y del LUMO, potencial químico electrónico, dureza química e índice de electrofilia (Orden</i>	

	<i>Ascendente). Todos los valores en eV.</i>	37
<b>Tabla V.1.</b>	<i>Potencial de Ionización y Electroafinidad experimentales<sup>8</sup> en fase gas, potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía de estabilización máxima de bencenos sustituidos. Todos los valores en e.V.</i>	67
<b>Tabla V.2.</b>	<i><math>E_{HOMO}</math> y <math>E_{LUMO}</math> en fase gas, potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía de estabilización máxima de bencenos sustituidos. Todos los valores en e.V.</i>	68
<b>Tabla V.3.</b>	<i>Potencial de Ionización y Electroafinidad experimentales en fase gas, potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía de desestabilización de solventes convencionales. Todos los valores en e.V.</i>	70
<b>Tabla V.4.</b>	<i><math>E_{HOMO}</math> y <math>E_{LUMO}</math> en fase gas, potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía de desestabilización de solventes convencionales. Todos los valores en e.V.</i>	70
<b>Tabla V.5.</b>	<i><math>E_{HOMO}</math> y <math>E_{LUMO}</math> en fase gas, potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía de desestabilización de piridinas sustituidas (en e.V). Números de nucleofilia de Mayr para piridinas sustituidas en fase acuosa y en diclorometano (DCM).</i>	72
<b>Tabla V.6.</b>	<i><math>E_{HOMO}</math> y <math>E_{LUMO}</math>, potencial químico electrónico, dureza química, energía de desestabilización (en e.V) y nucleofilia experimental (N. Mayr) para derivados de indol en diclorometano (DCM).</i>	75
<b>Tabla V.7.</b>	<i><math>E_{HOMO}</math> y <math>E_{LUMO}</math> en fase gas, potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía de desestabilización de piridinas sustituidas (en e.V.) Números de nucleofilia de Mayr de aminas cíclicas en acetonitrilo (<math>CH_3CN</math>).</i>	76
<b>Tabla V.10.</b>	<i><math>E_{HOMO}</math> y <math>E_{LUMO}</math> en fase gas (en u.a), potencial químico</i>	78

electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía de desestabilización de aniones (valores en e.V.). Números de nucleofilia de Mayr para reacciones de aniones en diversos solventes.

- Tabla V.9.** *Potencial de Ionización (P.I), electroafinidad (E.A) en solvente respectivo, potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía de estabilización de sistemas cíclicos (e.V). Números de nucleofilia de Mayr para sistemas cíclicos en diclorometano y dimetilsulfóxido (DCM y DMSO).* 80
- Tabla V.10.**  *$E_{HOMO}$  y  $E_{LUMO}$  en fase gas, potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía de desestabilización de solventes convencionales (en e.V). Números de nucleofilia de Mayr (a) y de Grunwald-Winstein (b) para solventes convencionales en fase líquida.* 83
- Tabla V.11.**  *$E_{HOMO}$  y  $E_{LUMO}$  en fase gas, potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía de desestabilización de solventes convencionales (en e.V). Constante dieléctrica ( $\epsilon$ ).* 85
- Tabla V.12.**  *$E_{HOMO}$  y  $E_{LUMO}$  en fase gas, potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía de desestabilización de solventes convencionales (en e.V). Números de nucleofilia de Pearson para aniones en metanol.* 87
- Tabla V.13.** *Energía de estabilización ( $\Delta E^+ \cdot f^+$ ) y energía de desestabilización ( $\Delta E^- \cdot f^-$ ) en la coordenada de la reacción tipo  $S_N2$  del ataque de  $Br^-$  sobre  $CH_3Cl$  (en e.V).* 90
- Tabla V.14.** *Energía de estabilización ( $\Delta E^+ \cdot f^+$ ) y energía de desestabilización ( $\Delta E^- \cdot f^-$ ) en la coordenada de la reacción de epoxidación de etileno con peróxido de hidrógeno (en e.V).* 96

<b>Tabla V.15.</b>	<i>Energía de estabilización (<math>\Delta E^+ \cdot f^+</math>) en la coordenada de la reacción de eliminación de fluoruro con cloroetano (en e.V).</i>	102
<b>Tabla V.16.</b>	<i>Energía de desestabilización (<math>\Delta E^- \cdot f^-</math>) en la coordenada de la reacción de eliminación de fluoruro con cloroetano (en e.V).</i>	104
<b>Tabla VI.1.</b>	<i>Valores de energía libre de reacción (<math>\Delta G_s^{\circ (Exp)}</math>), energías libres de activación en solución calculados (<math>\Delta G_s^{\ddagger (Teor)}</math>) y experimental (<math>\Delta G_s^{\ddagger (Exp)}</math>), valores de <math>\lambda</math> y de <math>\beta</math> para las 36 reacciones. Todos los valores (salvo <math>\beta</math>) en kcal/mol.</i>	117
<b>Tabla VI.2.</b>	<i>Valores teóricos de orden de enlace, distancia de enlace (en Å) y ángulos reacciones seleccionadas de la tabla V.1.</i>	119
<b>Tabla VI.3.</b>	<i>Valores de energía libre a de reacción (<math>\Delta G_s^{\circ (Exp)}</math>), energías libres de activación en solución calculados (<math>\Delta G_s^{\ddagger (Teor)}</math>) y experimental (<math>\Delta G_s^{\ddagger (Exp)}</math>), y de <math>\beta</math>. Todos los valores (salvo <math>\beta</math>) en kcal/mol.</i>	121
<b>Tabla VI.4.</b>	<i>Valores experimentales de energía libre de activación en solución <math>\Delta G_s^{\ddagger}</math> y los correspondientes valores de <math>\beta</math>. Todos los valores, excepto <math>\beta</math>, en kcal/mol.</i>	122
<b>Tabla VI.5.</b>	<i>Energía libre de activación en fase gas (<math>\Delta G_g^{\ddagger}</math>), diferencia de energías libres de desolvatación de los reactantes y solvatación de los estados de transición (<math>\Delta G_{soln}</math>), energía libre de activación en solución calculada (<math>\Delta G_s^{\ddagger (Teor)}</math>). Todos los valores en kcal/mol.</i>	124
<b>Tabla VI.6.</b>	<i>Valores de energía libre a de activación en fase gas (<math>\Delta G_g^{\ddagger}</math>), diferencia de energías libres de desolvatación de los reactantes y solvatación de los estados de transición (<math>\Delta G_{soln}</math>), energía libre de activación en solución calculada (<math>\Delta G_s^{\ddagger (Teor)}</math>). Todos los valores en kcal/mol.</i>	126
<b>Tabla VI.7.</b>	<i>Valores teóricos de energías libres de activación en fase acuosa y en fase gas; energías libres de desolvatación de reactantes; energías libres de solvatación de estado de transición y suma de energías libres de solvatación y desolvatación. Valores en</i>	132

*kcal/mol.*

- Tabla VII.1.** *E<sub>HOMO</sub> y E<sub>LUMO</sub> en fase gas, potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía máxima de estabilización de cationes usados en líquidos iónicos (valores en e.V).* 140
- Tabla VII.2.** *E<sub>HOMO</sub> y E<sub>LUMO</sub> en fase gas, potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía máxima de desestabilización de aniones usados en líquidos iónicos (en e.V).* 143
- Tabla A.1.1.** *Constante dieléctrica, y aproximación a la energía libre de solvatación (en kcal/mol) considerando solo el cambio de la constante dieléctrica.* 151
- Tabla A.2.1.** *E<sub>HOMO</sub> y E<sub>LUMO</sub> en fase acuosa, potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía máxima de desestabilización de etilenos sustituidos (en e.V). Energía libre de activación en fase acuosa (en kcal/mol).* 154



## ÍNDICE DE ESQUEMAS Y FIGURAS

<b>Esquema I.1.</b>	<i>Componentes de la energía libre de activación en solución.</i>	7
<b>Figura III.1.</b>	<i>Energía del LUMO vs basis set. (Regresión obtenida para el Hidrógeno)</i>	32
<b>Figura IV.1.</b>	<i>Modelo Cuadrático de Filia.</i>	39
<b>Figura IV.2.</b>	<i>Modelo de segundo orden para la electrofilia propuesto por Parr et al.</i>	42
<b>Figura IV.3.</b>	<i>Modelo de tercer orden el cual permite acomodar tanto electro-dadores o electro-aceptores, con valores de potencial químico electrónico negativos.</i>	43
<b>Figura IV.4.</b>	<i>Descripción gráfica del Teorema del Valor Medio.</i>	55
<b>Figura V.1.</b>	<i>Comparación entre energía de estabilización obtenida a partir de datos experimentales (Potencial de Ionización y Electroafinidad) y datos computacionales (energía del <math>E_{HOMO}</math> y <math>E_{LUMO}</math>) para bencenos sustituidos.</i>	69
<b>Figura V.2.</b>	<i>Comparación entre energía de desestabilización obtenida a partir de datos experimentales (Potencial de Ionización y Electroafinidad) y datos computacionales (energía del <math>E_{HOMO}</math> y <math>E_{LUMO}</math>) para solventes convencionales.</i>	71
<b>Figura V.3.</b>	<i>Comparación entre energía de desestabilización obtenida a partir de datos experimentales (Potencial de Ionización y Electroafinidad) y datos computacionales (energía del <math>E_{HOMO}</math> y <math>E_{LUMO}</math>) para solventes convencionales.</i>	73
<b>Esquema V.1.</b>	<i>Familia de derivados de Indol.</i>	74
<b>Figura V.4.</b>	<i>Comparación entre energía de desestabilización (teórico) y nucleofilia de Mayr (experimental) para una familia de derivados de Indol.</i>	75
<b>Figura V.5.</b>	<i>Comparación entre valores de nucleofilia de Mayr en acetonitrilo</i>	

	<i>y energía de desestabilización obtenida a partir de datos computacionales (<math>E_{HOMO}</math> y <math>E_{LUMO}</math>) para aminas cíclicas.</i>	77
<b>Figura V.6.</b>	<i>Comparación entre datos de desestabilización energética teóricos (<math>\Delta E</math>) y datos de nucleofilia experimentales (<math>N</math>) de aniones.</i>	78
<b>Figura V.7.</b>	<i>Comparación entre valores de electrofilia de Mayr en DCM y DMSO con respecto a la energía de estabilización obtenida a partir de datos experimentales (P.I. y E.A.) para sistemas cíclicos.</i>	81
<b>Figura V.8.</b>	<i>Comparación entre valores de nucleofilia de Mayr en DCM con respecto a la energía de desestabilización obtenida a partir de datos experimentales (P.I. y E.A.) para sistemas cíclicos.</i>	82
<b>Figura V.9.</b>	<i>Comparación entre valores de nucleofilia de Mayr para solventes convencionales en fase líquida con respecto a la energía de desestabilización obtenida a partir de datos computacionales en fase gas.</i>	84
<b>Figura V.10.</b>	<i>Comparación entre valores de nucleofilia del solvente de Grunwald–Winstein para solventes convencionales en fase líquida con respecto a la energía de desestabilización obtenida a partir de datos computacionales en fase gas.</i>	84
<b>Figura V.11.</b>	<i>Comparación entre valores de nucleofilia de aniones en metanol de Pearson con respecto a la energía de desestabilización en fase gas.</i>	88
<b>Figura V.12.</b>	<i>Energía de estabilización de los fragmentos presentes en una reacción tipo <math>S_N2</math>, a través de la coordenada de reacción.</i>	91
<b>Figura V.13.</b>	<i>Energía de desestabilización de los fragmentos presentes en una reacción tipo <math>S_N2</math>, a través de la coordenada de reacción.</i>	94
<b>Esquema V.2.</b>	<i>Reacción de epoxidación de etileno a partir de peróxido de hidrogeno.</i>	96
<b>Figura V.14.</b>	<i>Energía de estabilización de los fragmentos presentes en una reacción de epoxidación, a través de la coordenada de reacción.</i>	98

<b>Figura V.15.</b>	<i>Energía de desestabilización de los fragmentos presentes en una reacción de epoxidación, a través de la coordenada de reacción.</i>	100
<b>Figura V.16.</b>	<i>Energía de estabilización de los fragmentos presentes en una reacción de eliminación, a través de la coordenada de reacción.</i>	103
<b>Figura V.17.</b>	<i>Energía de desestabilización de los fragmentos presentes en una reacción de eliminación, a través de la coordenada de reacción.</i>	106
<b>Esquema VI.1.</b>	<i>Ciclo termodinámico para obtención de energía libre de activación en solución.</i>	111
<b>Esquema VI.2.</b>	<i>Perfil de Reacción de Sustitución Nucleofílica Bimolecular.</i>	123
<b>Figura VI.1.</b>	<i>Comparación entre <math>\Delta G_s^\ddagger</math> (Experimental) versus <math>\Delta G_s^\ddagger</math> (Teórico).</i>	125
<b>Esquema VI.3.</b>	<i>Reactividad del grupo epóxido para dar diferentes grupos funcionales.</i>	128
<b>Esquema VI.4.</b>	<i>Mecanismo de epoxidación de alquenos con <math>H_2O_2</math> alcalino en presencia de nitrilos.</i>	129
<b>Esquema VI.5.</b>	<i>Mecanismo de epoxidación de alquenos con <math>H_2O_2</math>.</i>	130
<b>Esquema VI.6.</b>	<i>Familia de etilenos sustituidos involucrados en reacciones de epoxidación con <math>H_2O_2</math>.</i>	131
<b>Esquema VII.1.</b>	<i>Cationes frecuentemente utilizados en Líquidos Iónicos.</i>	138
<b>Esquema VII.2.</b>	<i>Aniones frecuentemente usados en Líquidos Iónicos.</i>	142
<b>Figura A.1.1.</b>	<i>Energía de solvatación en función de la constante dieléctrica.</i>	151
<b>Figura A.2.1.</b>	<i>Comparación entre energías de estabilización (modelo DFT) y energías libres de activación en solución, para una reacción entre una familia de etilenos sustituidos con peróxido de hidrógeno.</i>	154

## RESUMEN

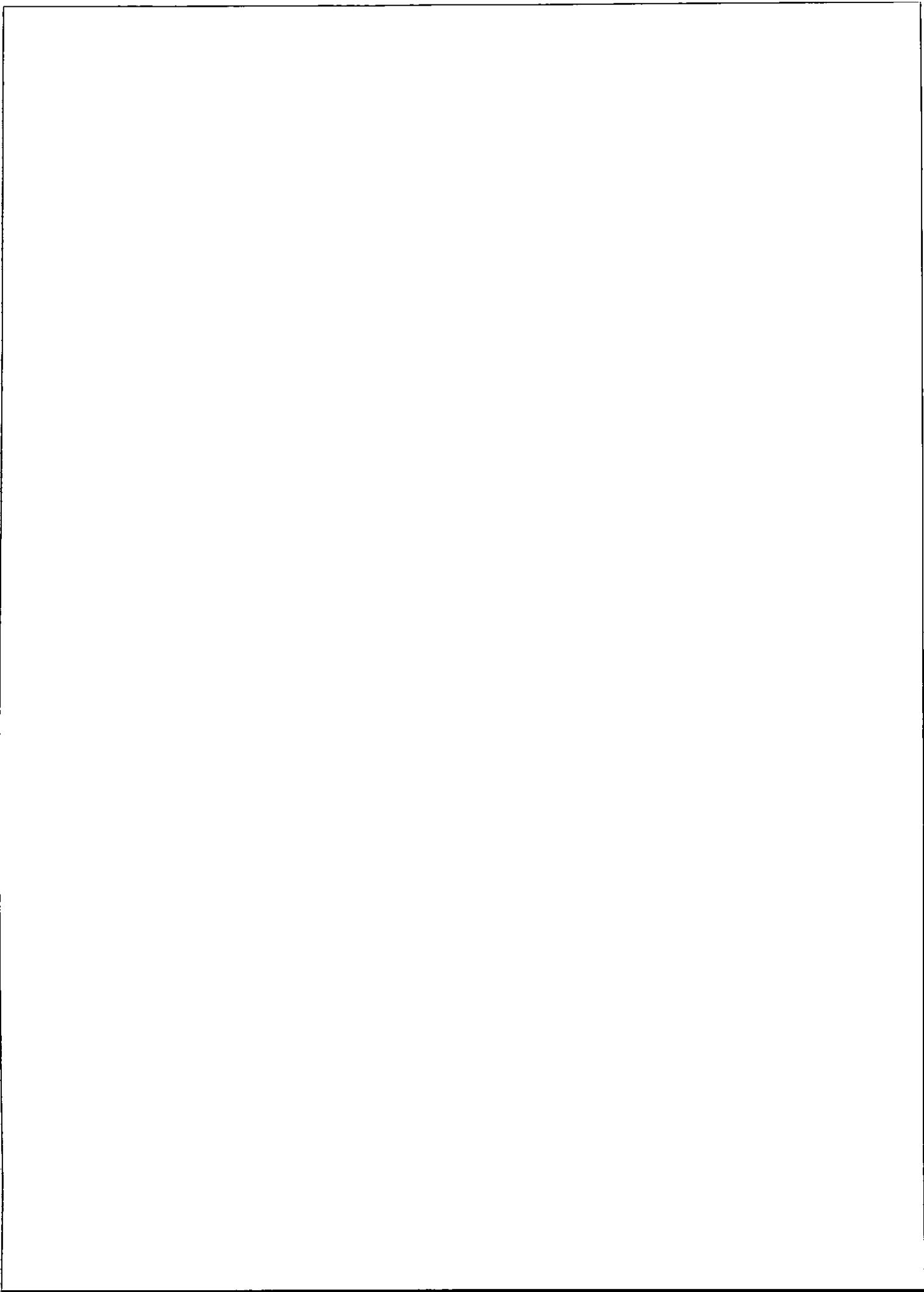
En esta tesis se presentan desarrollos teóricos respecto de la formulación de escalas de reactividad nucleofílica y electrofílica intrínsecas e incorporando los efectos del solvente. El origen termodinámico o cinético de los conceptos de filis son tratados en primer lugar usando un modelo basado en las barreras de activación en solución. La introducción del modelo de Marcus permite obtener una partición de la barrera de reacción en sus componentes cinéticas y termodinámicas. La componente cinética es un término intrínseco, revelado después de considerar la desolvatación de reactantes y posterior solvatación del estado de transición de la reacción, mientras que la componente termodinámica queda expresada en función de la reorganización del solvente durante el proceso. El análisis de la reactividad intrínseca puede ser discutido mediante un modelo aproximado de tercer orden en la energía que presenta problemas en los puntos críticos relacionados con el cambio de curvatura de las ramas electrofílicas y nucleofílicas. Se dan condiciones matemáticas que predicen que un modelo analítico exacto es imposible debido al cambio de curvatura de la función  $E(N)$ , donde  $N$  es el número de electrones del sistema. Sin embargo, mediante consideraciones empíricas es posible proponer una escala de electro- y núcleo-filia coherente con los datos experimentales.

A partir de las definiciones de filia, es posible además entregar una jerarquía que ordena la habilidad de grupos salientes en reacciones de sustitución nucleofílica, de eliminación y adición electrofílica. De este modo es posible definir, dentro de un modelo electrónico común, los patrones de nucleofilia y electrofilia para un número importante de reactivos que participan en reacciones clásicas en química orgánica. Además del análisis conceptual y de las demostraciones matemáticas realizadas, se discute, a través de los resultados obtenidos de un trabajo sistemático, la utilidad de los índices derivados de esta tesis, los cuales son respaldados con datos experimentales obtenidos de bibliografía.

## ABSTRACT.

In this thesis we present some formal and empirical developments leading to sound scales of reactivity, including solvation effects. In the first Chapters we discuss the reliability and usefulness of the concepts of electrophilicity and nucleophilicity, including group philicity concepts leading to theoretical indexes on nucleofugality and electrofugality. The formalism is developed around the response functions derived in the context of the conceptual density functional theory (DFT). The proposal for philicity indexes is formulated through an energy expansion truncated at third order. This model allows the philicity concepts to be defined within a common electronic framework, which may be applied to a wide number of reagents present in classical chemical reactions in organic chemistry. The reliability of the resulting model is compared against experimental data obtained from literature.

The second part of this thesis deals with the identification of kinetics and thermodynamic components of the philicity quantities. The analysis begins with a classical discussion of these concepts, and a general model for the partition into kinetics and thermodynamics nature of the philicity concepts is derived. In particular, a model framed on Marcus equation is used to set up a quantitative scale of electrophilicity and nucleophilicity. The model is illustrated for a set of bimolecular nucleophilic substitution reactions, incorporating solvation components. In order to illustrate the generality of the model, epoxidation of alkenes have also been discussed.



## CAPÍTULO I

### INTRODUCCIÓN.

Los conceptos de compuestos electrofílicos y nucleofílicos introducidos por Ingold<sup>1</sup> han probado ser herramientas muy útiles en síntesis orgánica e inorgánica y en el estudio de los mecanismos de reacción. Junto con lo anterior, los conceptos asociados de electrofilia y nucleofilia han llamado la atención de la comunidad química. Aunque los conceptos de electrofilia y nucleofilia no son cantidades observables ni en átomos ni en moléculas, su uso en química ha recibido importante atención, específicamente en las áreas de Físicoquímica Orgánica/Inorgánica<sup>2a-2d</sup>. La jerarquía establecida en términos de escalas de reactividad para sistemas electro-aceptores y electro-dadores es importante, ya que a menudo estas escalas se utilizan para diseñar rutas sintéticas o para racionalizar mecanismos de reacción<sup>3a,3b</sup>. En este sentido, escalas experimentales de electrofilia y nucleofilia han sido propuestas en muchos trabajos publicados, ejemplo de ello son las escalas que se han desarrollado en términos de las constantes de velocidad (escalas cinéticas)<sup>4a,4b</sup> como las propuestas por Swain-Scott<sup>2a</sup> (ecuación (1)), seguido por Ritchie<sup>4a</sup> (ecuación (2)), o las propuestas recientemente por Mayr (ecuación (3));

$$\text{Log}_{10} \left( \frac{k}{k_0} \right) = sN + s'E \quad (1)$$

Donde  $k$  corresponde a la constante de velocidad de pseudo primer orden,  $k_0$  corresponde a la constante de velocidad considerando un solvente de referencia como

<sup>1</sup> Ingold, C. K. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* 1929, 48, 797.

<sup>2</sup> a) Swain, C.G.; Scott, C. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 141.

b) Edwards, J. O. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 1819.

c) Jaffé, H. H. *Chem. Rev.* 1953, 53, 191.

d) Sneen, R. A.; Larsen, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 2593.

<sup>3</sup> a) Bonini, B. F.; Franchini, M. C.; Gentili, D.; Lecatelli, E.; Ricci, A. *Synlett* 2009, 14, 2328.

b) Tishkov, A. A.; Schmidhammer, U.; Roth, S.; Riedle, E.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 4623.

<sup>4</sup> a) Ritchie, C.D. *Can. J. Chem.* 1986, 64, 2239.

b) Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Res.* 2003, 36, 66.

el sistema nucleofílico, en este caso agua.  $N$ , corresponde al valor constante de nucleofilia para el nucleófilo dado,  $E$  corresponde al valor constante de electrofilia para un electrófilo dado,  $s$  y  $s'$  corresponden a las constantes del sustrato que depende de la sensibilidad de un sustrato frente a un ataque nucleofílico.

$$\text{Log}_{10}\left(\frac{k}{k_0}\right) = N^+ \quad (2)$$

$$\text{Log}(k) = s(E + N) \quad (3)$$

En el caso de la ecuación de Ritchie (ecuación 2) se tiene que  $k$  es la constante de velocidad de reacción de un catión dado con un nucleófilo.  $k_0$  es la constante de velocidad para el mismo catión, pero con agua como nucleófilo y usando agua como solvente, y  $N^+$  es un parámetro que es característico del sistema nucleofílico e independiente del catión. Por otra parte, la ecuación de Mayr usa como parámetros el valor  $k$  que es una constante de velocidad de segundo orden,  $E$  corresponde al parámetro de electrofilia y  $N$  corresponde al parámetro de nucleofilia, junto con eso se tiene el parámetro  $s$  que corresponde a la pendiente de la regresión y que es dependiente del nucleófilo.

Además de las escalas experimentales desarrolladas por Swain-Scott, Ritchie y por Mayr, las cuales tienen como variables a las constantes de velocidad, están los trabajos realizados por Edwards, quien propuso escalas experimentales de nucleofilia a partir de las constantes de equilibrio (escalas termodinámicas)<sup>2b</sup>;

$$E_n = aE + bH \quad (4)$$

En este caso,  $E$  corresponde a la polarizabilidad del nucleófilo en estudio,  $H$  corresponde a la basicidad del mismo,  $a$  y  $b$ , corresponden a los coeficientes de ajuste de la ecuación que determina la nucleofilia,  $E_n$ , de un sistema.



Otro avance realizado en la misma línea de generar escalas de electro/núcleo-filia, es el modelo desarrollado por Legon-Millen, quienes propusieron un modelo espectroscópico basado en la constante de fuerza de un stretching intermolecular entre un electro-dador neutro y una sonda de prueba HX (X = F, Cl, Br) que forman un complejo unidos por medio de un enlace de hidrogeno<sup>5</sup>. Este modelo viene descrito por la siguiente ecuación;

$$k_{\sigma} = cNE \quad (5)$$

En este caso, el índice se define a partir de la constante de fuerza del oscilador,  $k_{\sigma}$ , en donde  $c$  es una constante de proporcionalidad entre la electrofilia  $E$  y la nucleofilia  $N$ .

Ahora bien, no sólo escalas experimentales de filia han sido desarrolladas sino que también teóricas. En este sentido, existe un consenso en usar el modelo de Maynard et al, para construir escalas de electrofilia<sup>6</sup> el cual ha sido derivado por Parr et al, en la forma del índice de electrofilia global<sup>7</sup>, que se expresa formalmente como;

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (6)$$

Donde el índice de electrofilia viene definido por el valor de  $\omega$ , a partir del potencial químico electrónico  $\mu$ , en conjunto con  $\eta$  que corresponde al valor de dureza química de un sistema o batería de sistemas en estudio.

Por otra parte, la definición de nucleofilia por medio de un índice de reactividad ha sido, hasta ahora, imposible de ser determinada aun mediante un modelo variacional similar al que conduce a la definición de electrofilia. De este modo los diferentes

<sup>5</sup> Legon, A. C.; Millen, D. J.; *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 356.

<sup>6</sup> Maynard, A.T.; Huang, M.; Rice, W.G.; Covell, D.G. *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.* 1998, 95, 11578.

<sup>7</sup> Parr, R.G.; Szentpály, L.V.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 1922.

índices de reactividad nucleofílica han sido definidos desde diversos enfoques y usando variados criterios, incluyéndose por ejemplo potenciales electrostáticos<sup>8</sup>; potenciales de ionización<sup>9</sup>; y otros modelos<sup>10a,10b</sup>. La aproximación más simple que define ambas cantidades en un modelo único, considera a ambos conceptos (nucleofilia y electrofilia) como opuesto uno del otro en una escala absoluta universal. Este modelo ha sido aplicado con éxito a reactivos dienos y dienofilos presentes en reacciones de Diels–Alder<sup>11</sup> usando el índice de electrofilia propuesto por Parr et al<sup>7</sup>. Esta escala relativa, fue arbitrariamente dividida en tres familias que corresponden a electrófilos fuertes (super–electrófilos que incluyen cationes y electro–aceptores altamente polares); electrófilos moderados, y electrófilos marginales. Siendo esta última familia definida arbitrariamente como nucleófilos. Esta clasificación, aunque útil, no está completamente justificada, debido a que electro–dadores y electro–aceptores tienen propiedades diferentes. Sin embargo, existen relaciones empíricas tales como  $\omega^- = (1 - \omega^+)$ , o también  $\omega^- = (1/\omega^+)$ , que han sido propuestas sin dar una demostración formal<sup>12</sup>. Por ejemplo, la definición  $\omega^- = (1 - \omega^+)$  no está del todo justificada, debido a que tanto el modelo propuesto por Maynard et al, y Parr et al, no normalizan a la unidad. La segunda relación propuesta, tampoco ha podido ser justificada, debido a que formalmente no se ha podido demostrar que los conceptos de electrofilia y nucleofilia son inversos el uno del otro. En términos conceptuales, se entiende el hecho que sistemas iónicos, ya sea catiónicos o aniónicos pueden ser definidos a priori como electrófilos o nucleófilos, respectivamente.

Sin embargo, en general para sistemas neutros no es posible definir de manera absoluta una escala de electrofilia o nucleofilia. Un sistema puede ser definido como

<sup>8</sup> Cedillo, A.; Contreras, R.; Galvan, M.; Aizman, A.; Andres, J.; Safont, V.S. *J. Phys. Chem. A.* **2007**, *111*, 2442.

<sup>9</sup> Contreras, R.; Andrés, J.; Safont, V.S.; Campodónico, P.R.; Santos J.G. *J. Phys. Chem. A.* **2003**, *107*, 5588.

<sup>10</sup> a) Anderson, J.S.M.; Ayers, P. W. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9*, 2371.

b) Morell, C.; Ayers, P.W.; Grand, A.; Gutierrez-Oliva; S.; Toro-Labbé, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 7239.

<sup>11</sup> Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Pérez, P.; Contreras, R. *Tetrahedron.* **2002**, *58*, 4417.

<sup>12</sup> Chattaraj, P. K.; Sarkar, U.; Roy, D. R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2065.

electrófilo fuerte, según la escala descrita en el trabajo de Domingo et al<sup>11</sup>, sin embargo podría comportarse como nucleófilo en una reacción química que se produzca frente a otro sistema que tuviese un índice de electrofilia mayor. Por otra parte, la presencia de solvente puede hacer cambiar completamente la clasificación y el orden que se pueda tener en una escala de reactividad.

En esta tesis, se analiza en términos conceptuales las implicancias y alcances que se derivan del modelo unificado de electro/núcleo-filia desarrollado en el marco de la Teoría de las Funcionales de la Densidad (DFT conceptual). Junto con esto se presentan diversos ejemplos, específicamente para validar el modelo de nucleofilia, con datos computacionales contrastados con datos experimentales obtenidos de bibliografía. En el caso de los ejemplos de electrofilia, existe un factor escalar que hace diferenciar el modelo propuesto del modelo que ha sido reportado en bibliografía<sup>7</sup>, sin embargo, esta diferencia no modifica el orden establecido en los diversos estudios de escalas de electrofilia reportados<sup>13a-13c</sup>.

Por otra parte, en este trabajo también se profundiza en otro modelo teórico que involucra al solvente como un factor preponderante en el análisis de las escalas de reactividad. En este sentido, se sabe que el proceso que se lleva a cabo en las reacciones químicas en solución está determinado de forma importante por el rol que juega el solvente en tal proceso<sup>14</sup>. A menudo se ha establecido que el solvente tiene un efecto estabilizador sobre los reactivos en juego, principalmente sobre el estado de transición que se forma en la reacción química<sup>15</sup>. No obstante, el solvente puede también influenciar la reacción desde su comienzo afectando a los reactantes, los cuales deben ser parcialmente desolvatados antes de la generación del estado de transición y por consecuencia de nuevos enlaces<sup>16</sup>. Los efectos de la desolvatación en un proceso químico también han sido considerados en diversos campos entre los que

---

<sup>13</sup> a) Pérez, P.; Toro-Labbé, A.; Aizman, A.; Contreras, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4747.

b) Noorizadeh, S.; Shakerzadeh, E. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 3486.

c) Campodónico, P.R.; Contreras, R. *Bioorg. & Med. Chem.* **2008**, *16*, 3184.

<sup>14</sup> Chabinyk, M. L.; Craig, S. L.; Regan, C. K.; Brauman, J. I. *Science*, **1998**, *279*, 1882.

<sup>15</sup> Richard, J.P.; Toteva, M. M.; Amys, T. L. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2225.

<sup>16</sup> Richard, J.P.; Toteva, M. M.; Amys, T. L. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2225.

se incluyen la bioquímica<sup>17a,17b</sup>, química orgánica<sup>18a,18b</sup>, química del estado sólido<sup>19</sup>, electroquímica<sup>20</sup>, catalisis<sup>17a,17b</sup>, y química supramolecular<sup>21</sup>. Potenciales de desolvatación experimentales necesarios para seguir de forma continua la coordenada de reacción son escasos. La razón de esta escasez es simple: es topológicamente imposible convertir de forma continua dos variedades que corresponden a dos reactivos con sus respectivas capas de solvatación en una "estructura única" del estado de transición, rodeado por su propia (y diferente) capa de solvatación. Esto debido a que es imposible garantizar la invarianza topológica de la conectividad para un potencial de reacción continuo<sup>22a,22b</sup>. En ese sentido algunos modelos se han propuesto dentro de una aproximación semiempírica<sup>23</sup>. Sin embargo, existe la posibilidad de describir las contribuciones que se derivan de la reorganización del solvente por medio de un modelo termodinámico aproximado, el cual se describe en el esquema a continuación y es la base del modelo usado en esta tesis.

Cabe señalar que un avance realizado bajo esta perspectiva fue el desarrollado por Shaik<sup>24</sup>, quien por medio de un ciclo termodinámico involucró no solo la componente intrínseca de las reacciones químicas (sin solvente), sino que también sumó la componente que depende del solvente. Este modelo de Shaik fue propuesto para reacciones tipo S<sub>N</sub>2 con un anión como sistema nucleofílico. En ese sentido, se cree que no es completo ya que las conclusiones a las cuales se llega sólo consideran la relación existente entre el anión y solvente, sin considerar el efecto que pueda tener el sustrato neutro dentro del análisis de reactividad. Es por ello que el modelo propuesto en esta investigación, no sólo considera lo propuesto por Shaik, sino que también

<sup>17</sup> a) Tarus, B.; Straub, J. E.; Thirumalai, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 16159.

b) Bruice, T. C. *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 139.

<sup>18</sup> a) Rucker, V. C.; Byers, L. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 8365.

b) Onyido, I.; Swierczek, K.; Purcell, J.; Hengge, A. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 7703.

<sup>19</sup> Xu, M.; Harris, K. D. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 10832.

<sup>20</sup> Levi, M. D.; Levy, N.; Sigalov, S.; Salitra, G.; Aurbach, D.; Maier, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 13220.

<sup>21</sup> Sgarlatta, C.; Mugridge, J. S.; Pluth, M. D.; Tiedemann, B. E. F.; Zito, V.; Arena, G.; Raymond, K. *N. J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 1005.

<sup>22</sup> a) Constanciel, R.; Contreras, R. *Theoret. Chimica Acta*, **1984**, *65*, 1.

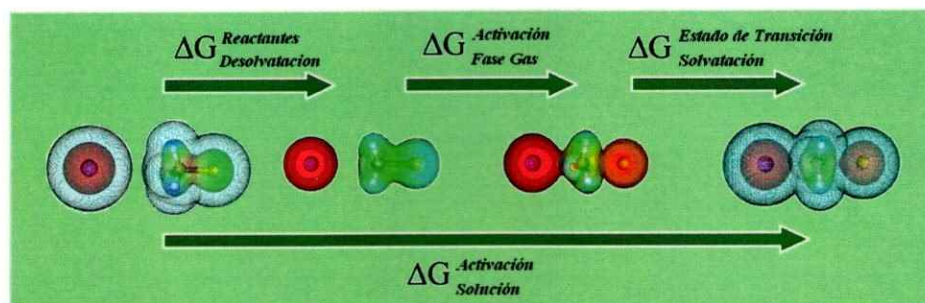
b) Lubkin, S. *Trans. Amer. Math. Soc.* **1962**, *104*, 205.

<sup>23</sup> Lahsen, J.; Toro-Labbé, A.; Contreras, R.; Aizman, A. *Theoret. Chimica Acta*, **1993**, *86*, 211.

<sup>24</sup> Shaik, S.; Schlegel, H. B.; Wolfe, S. *Theoretical Aspects of Physical Organic Chemistry: The S<sub>N</sub>2 Mechanism*, John Wiley & Sons, Inc., EEUU. 1992.

suma la contribución (no menor) de los sustratos en reacciones, no solo del tipo  $S_N2$ , sino que también de eliminación bimolecular,  $E2$  y reacciones de Adición. El modelo general puede ser descrito por medio del siguiente esquema:

*Esquema I.1. Componentes de la energía libre de activación en solución.*



## CAPÍTULO II

### TEORÍA DE FUNCIONALES DE LA DENSIDAD (DFT) Y REACTIVIDAD QUÍMICA.

#### II.1. Introducción.

La Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT) es un procedimiento variacional alternativo a la solución de la ecuación de Schrödinger, en el cual el funcional a optimizar es el funcional que relaciona la densidad electrónica con la energía del estado fundamental de un sistema. Es uno de los métodos más utilizados en los cálculos cuánticos de la estructura electrónica de la materia, tanto en la física de la materia condensada como en la química cuántica. Esta teoría ha sido utilizada para generar una descripción de la reactividad química. Los conceptos que surgen de la DFT son funciones de respuesta que se expresan en términos de derivadas de la energía y de la densidad electrónica con respecto al número de electrones y al potencial externo.

#### II.2. Teoremas de Hohenberg y Kohn (H-K).

En la mecánica cuántica estándar, los observables son calculados a partir de la función de onda de muchos cuerpos. El método de la DFT fue sometido a un tratamiento riguroso por Hohenberg y Kohn<sup>1</sup> en 1964, quienes demostraron que, para el estado fundamental, existe una relación uno a uno entre la densidad y la función de onda. Esto quiere decir que la densidad electrónica en el estado fundamental contiene la misma información que la función de onda y que toda propiedad observable de un sistema electrónico puede ser calculada a partir de la densidad electrónica.

---

<sup>1</sup> Hohenberg, P., Kohn, W. *Phys. Rev.* 1964, *A136*, 864.

En particular, Hohenberg y Kohn mostraron que la energía es un funcional de la densidad y que además la densidad del sistema minimiza este funcional. Desde el punto de vista numérico, la función de onda es un objeto muy complejo de manipular, pues para  $N$  partículas es una función de  $3N$  variables, mientras que la densidad es más fácil de manejar pues es siempre una función de 3 variables, independientemente del número de partículas. El problema, es que no se conoce la forma completa de este funcional, por lo que debe ser aproximado. En resumen, basada en los teoremas de Hohenberg-Kohn, la DFT se centra en la densidad electrónica  $\rho(r)$  como la función que contiene toda la información de un sistema molecular o atómico en su estado fundamental. Así la energía del estado fundamental de un sistema polielectrónico puede expresarse a partir de su densidad electrónica. Uno de los teoremas de H-K establece que:

*“La densidad electrónica  $\rho(r)$  queda determinada por el potencial externo  $v(r)$ .”*

Puesto que  $\rho(r)$  determina también al número de electrones, se concluye que determina a la función de onda del estado basal  $\Psi$  y a todas las demás propiedades del sistema; a pesar de que la N-representabilidad no está garantizada para cualquier funcional.  $v(r)$  es el potencial debido a los núcleos del sistema molecular, a saber:

$$v(r) = \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|r - R_A|} \quad (1)$$

Donde;  $R_A$  y  $Z_A$  definen la posición y la carga nuclear del átomo A, respectivamente. El segundo teorema de H-K establece que *para una función  $\rho_t(r)$  de prueba, tal que  $\rho_t(r) \geq 0$  en todo el espacio y que  $\int \rho_t(r) dr = N$ , se cumple que:*

$$E_0 \leq E_v[\rho_t(r)] \quad (2)$$

donde  $E_0$  es la energía exacta del sistema y  $E_v$  es el funcional de la densidad evaluado en la densidad de prueba  $\rho_t(r)$ . La igualdad sólo se obtiene si  $\rho_t(r)$  coincide con  $\rho_0(r)$ , la

densidad exacta del sistema. Este teorema establece un principio variacional en el que la variable es la función  $\rho(r)$ . En DFT  $E_v[\rho(r)]$  se puede expresar en siguientes términos:

$$E[\rho(r)] = T[\rho(r)] + V_{ne}[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] \quad (3)$$

donde  $T[\rho(r)]$  es la energía cinética electrónica,  $V_{ne}[\rho(r)]$  es la energía de atracción núcleo-electrón y  $V_{ee}[\rho(r)]$  es la energía de repulsión electrónica. A partir esta ecuación, el funcional de energía se escribe:

$$E[\rho(r)] = F_{HK}[\rho(r)] + \int \rho(r)v(r)dr \quad (4)$$

Donde

$$F_{HK}[\rho(r)] = T[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] \quad (5)$$

$$\int \rho(r)v(r)dr = V_{ne}[\rho(r)] \quad (6)$$

$F_{HK}[\rho(r)]$  es un funcional independiente del potencial externo y se considera el funcional universal de  $\rho(r)$ . La forma exacta del funcional de energía cinética,  $T[\rho(r)]$ , es desconocida hasta ahora, pero existen formas de estimar dicha energía. El término  $V_{ee}[\rho(r)]$  puede ser escrito como:

$$V_{ee}[\rho(r)] = J[\rho(r)] + K[\rho(r)] \quad (7)$$

donde  $J[\rho(r)]$  es la energía de repulsión electrónica clásica

$$J[\rho(r)] = \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_1 - r_2|} dr_1 dr_2 \quad (8)$$

y  $K[\rho(r)]$  es un término no clásico que contiene la energía de intercambio y correlación.



Asumiendo la diferenciabilidad del funcional  $E[\rho(r)]$ , el principio variacional requiere que la densidad del estado basal satisfaga la expresión:

$$\delta\left\{E[\rho(r)] - \mu\left(\int \rho(r)dr - N\right)\right\} = 0 \quad (9)$$

lo que conduce a la ecuación de Euler-Lagrange:

$$\mu = \frac{\delta E[\rho]}{\delta \rho(r)} = v(r) + \frac{\delta F_{HK}[\rho]}{\delta \rho(r)} \quad (10)$$

En estas expresiones,  $\mu$  es un multiplicador de Lagrange que permite introducir la restricción que debe cumplir la densidad de integrar al número de electrones correcto. Este multiplicador no sólo resulta ser un parámetro necesario para la búsqueda de la solución, sino que tiene propiedades que lo hacen de gran interés en la descripción de la reactividad química.

### II.3. Potencial Químico Electrónico

En analogía con el concepto termodinámico, el multiplicador de Lagrange  $\mu$  se define como el potencial químico electrónico y mide la tendencia de escape de los electrones de un sistema. Esta expresión se identifica con el negativo de la electronegatividad<sup>2</sup>  $\chi$ ;

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_{v(r)} = -\chi \quad (11)$$

<sup>2</sup> Parr, R. G., Donnelly, R. A., Levy, M., Palke, W. E. *J. Chem. Phys.* 1978, 68, 3801.

En este caso, la ecuación 11 muestra que es posible obtener el potencial químico electrónico a partir de la derivada parcial de la energía con respecto al número de electrones. Sin embargo, esta expresión no responde a la pregunta de si esta derivada parcial existe, esto es, si la energía es o no diferenciable con respecto al número de electrones ( $N$ ), problema fundamental ya que se presenta en cada una de las derivadas de órdenes superiores de la energía con respecto a  $N$ . Una serie de autores han trabajado en resolver este problema, tales como Gross<sup>3</sup>, Parr y Yang<sup>4</sup> y Chermette<sup>5</sup>, entre otros. Llegando a la conclusión de que si bien  $(\partial E/\partial N)_v$  puede tener diferentes resultados, dependiendo de si se evalúa por la derecha o por la izquierda de un valor  $N$  entero, los resultados corresponderán a la respuesta de la energía de un sistema a una perturbación electrofílica ( $dN > 0$ ) o a una respuesta de la energía de un sistema a una perturbación nucleofílica ( $dN < 0$ )<sup>6</sup>.

Aun así, gran parte del trabajo desarrollado sobre electronegatividad y potencial químico electrónico, se ha llevado a cabo considerando una aproximación de diferencias finitas, esto es, considerando la definición de potencial químico electrónico, se tiene:

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} \cong \frac{\Delta E}{\Delta N} = \frac{E(N+1) - E(N-1)}{(N+1) - (N-1)} = \frac{(E(N) - A) - (E(N) + I)}{2} \quad (12)$$

Reordenando, se obtiene la expresión de Mulliken de electronegatividad<sup>7</sup>, esto es,

$$\mu = -\frac{(A+I)}{2} = -\chi \quad (13)$$

<sup>3</sup> Dreizler, R. M., Gross, E. K. U., "Density Functional Theory: An Approach to the Quantum Many Body Problem", 1990, Eds.; Springer-Verlag, Berlin, Germany.

<sup>4</sup> Parr, R. G., Yang, W. "Density-Functional Theory of Atoms and Molecules". 1994, Oxford University Press, New York, USA.

<sup>5</sup> Chermette, H., *J. Comput. Chem.* 1999, 20, 129.

<sup>6</sup> Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W., *Chem. Rev.* 2003, 103, 1793.

<sup>7</sup> Mulliken, R. S. J., *Chem. Phys.* 1934, 2, 782.

donde  $A$  es la afinidad electrónica e  $I$  es el potencial de ionización vertical del sistema. Utilizando el Teorema de Koopmans<sup>8</sup> dentro del esquema Hartree-Fock la expresión para el potencial químico es:

$$\mu = \frac{1}{2}(\epsilon_{HOMO} + \epsilon_{LUMO}) \quad (14)$$

Donde  $\epsilon_{HOMO}$  y  $\epsilon_{LUMO}$ , son la energías de los orbitales frontera HOMO (*highest occupied molecular orbital*) y LUMO (*lowest unoccupied molecular orbital*), respectivamente. Ahora bien, si el Teorema de Koopmans permite calcular el potencial químico electrónico a partir de las energías de los orbitales frontera dentro del marco de Hartree-Fock, para el caso de la DFT, también es posible utilizar la misma ecuación (14), eso sí considerando el Teorema de Janak<sup>9</sup> dentro del esquema de Kohn-Sham.

El concepto más importante del potencial químico electrónico es que describe la dirección natural de transferencia de carga entre dos sistemas químicos. Esta identificación proporciona la base para comprender el principio de ecualización del potencial químico electrónico de Sanderson<sup>10</sup>: “*Cuando dos o más átomos, con electronegatividades diferentes se unen para formar un compuesto, sus electronegatividades se ajustan a un mismo valor intermedio respecto de los valores iniciales*”.

#### II.4. Dureza y Blandura Química.

En reactividad química el concepto de dureza introducido por Parr y Pearson<sup>11</sup> se asocia con la segunda derivada de la energía con respecto al número de electrones, a potencial externo constante. Esta definición implica que la dureza también es igual a la

<sup>8</sup> Koopmans, T. A., *Physica* 1933, 1, 104.

<sup>9</sup> Janak, J. F. *Phys. Rev. B.* 1978, 18, 7165.

<sup>10</sup> Sanderson, R. T. *Science.* 1955, 121, 207.

<sup>11</sup> Parr, R. G., Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 7512.

primera derivada del potencial químico, o del negativo de la electronegatividad, con respecto al número de electrones, es decir:

$$\eta = \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)} = \left( \frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(r)} \quad (15)$$

De manera similar a la derivación del potencial químico electrónico por diferencias finitas, la dureza puede ser escrita como<sup>4</sup>:

$$\eta = I - A = \varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO} \quad (16)$$

La dureza es una medida de la resistencia de un sistema a transferir carga, por lo tanto, una diferencia energética grande entre HOMO y LUMO representan sistemas poco reactivos, mientras que en el caso contrario, los sistemas se tornan inestables y altamente reactivos. De esta propiedad se deriva el principio de máxima dureza y mínima polarizabilidad<sup>12</sup>.

La blandura, se define como el inverso de la dureza<sup>5</sup>:

$$S = \left( \frac{\partial N}{\partial \mu} \right) = \frac{1}{\eta} \quad (17)$$

Es importante señalar que a través de esta definición de dureza, se puede demostrar que el equilibrio en las reacciones de intercambio de ácidos y bases de Lewis se desplaza, energéticamente, en la dirección de la formación de enlaces entre el ácido duro y la base dura y entre el ácido blando y la base blanda, de acuerdo con el principio de ácidos y bases duros y blandos (HSAB)<sup>13</sup>.

<sup>12</sup> (a) Pearson, R.G. *J. Chem. Educ.* 1968, 45, 981.

(b) Parr, R.G. Chattaraj, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 1854

<sup>13</sup> Li, Y., Evans, J. N. S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, 7756.

## II.5. Función de Fukui y Propiedades Locales.

La función de Fukui, introducida por Parr y Yang<sup>14</sup> constituye una generalización del concepto de orbitales moleculares de frontera (FMO)<sup>15</sup>. Esta función puede interpretarse como la variación del potencial químico electrónico de un sistema cuando varía el potencial externo a número de electrones constante. Utilizando una relación de Maxwell, la función de Fukui puede escribirse como<sup>16</sup>:

$$f(r) = \left( \frac{\partial \mu}{\partial v(r)} \right)_N = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_{v(r)} \quad (18)$$

La condensación de la función de Fukui se realiza por medio de diferencias finitas<sup>17</sup>. De esta manera se obtienen tres tipos de funciones de Fukui, a saber, la función de Fukui electrofílica, que mide el sitio favorecido para un ataque nucleofílico, y se define como:

$$f^+(r) \cong \frac{\rho_{N+1}(r) - \rho_N(r)}{N+1-1} = \rho_{N+1}(r) - \rho_N(r) \cong \rho_{LUMO}(r) \quad (19)$$

La función de Fukui nucleofílica, que mide el sitio favorecido para un ataque electrofílico, y se define como:

$$f^-(r) \cong \frac{\rho_N(r) - \rho_{N-1}(r)}{N-N+1} = \rho_N(r) - \rho_{N-1}(r) \cong \rho_{HOMO}(r) \quad (20)$$

Por último la función de Fukui radicalaria, se obtiene como la media entre ambas funciones de Fukui e indica la reactividad frente a un ataque radicalario:

<sup>14</sup> Parr, R. G., Yang, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4049.

<sup>15</sup> (a) Fukui, K., Yonezawa, Y., Shingu, H. *J. Chem. Phys.*, **1952**, *20*, 722.

(b) Parr, R. G., Parr, J. B., *Theor. Chem. Acc.* **1999**, *102*, 5.

<sup>16</sup> Yang, W., Mortier, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 5708.

<sup>17</sup> (a) Contreras, R., Fuentealba, P., Galvan, M. Perez, P. *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *304*, 239

(b) Fuentealba, P. Perez, P., Contreras, R. *J. Chem. Phys.* **2000**, *113*, 2544.

$$f^0(r) = \frac{1}{2} [f^+(r) + f^-(r)] \cong \frac{1}{2} [\rho_{N+1}(r) - \rho_{N-1}(r)] \cong \frac{1}{2} [\rho_{LUMO}(r) - \rho_{HOMO}(r)] \quad (21)$$

Una de las propiedades más importantes de la función de Fukui es su capacidad de proyectar las propiedades globales a los sitios reactivos, siendo considerada como una función de distribución basada en la densidad electrónica. La blandura local definida por Yang y Parr<sup>10</sup> en forma análoga a la blandura global, se define como:

$$s(r) = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial \mu} \right)_{v(r)} \quad (22)$$

Utilizando la regla de la cadena se puede escribir  $s(r)$  como un producto entre la blandura global y la función de Fukui como:

$$s(r) = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial \mu} \right)_{v(r)} = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_{v(r)} \left( \frac{\partial N}{\partial \mu} \right)_{v(r)} = f(r)S \quad (23)$$

Por lo tanto, se puede interpretar que  $f(r)$  indica la forma en que se distribuye la blandura global entre las diferentes partes de la molécula y como consecuencia  $s(r)$  integra a la blandura global<sup>5</sup>.

$$\int s(r) dr = \int S f(r) dr = S \int f(r) dr = S \quad (24)$$

De esta manera la función de Fukui proyecta a la blandura global indicando los sitios de reacción nucleofílicos y electrofílicos por medio de:

$$s_k^\pm = f_k^\pm S \quad (25)$$

Por otra parte los índices de electrófilia local se pueden definir en términos de la función electrofílica de Fukui y la blandura regional o local. Usando la relación inversa entre la dureza y la blandura global  $S = 1/\eta$  se obtiene<sup>6</sup>:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} = \frac{\mu^2}{2} S = \frac{\mu^2}{2} \sum_k s_k^+ = \sum_k \omega_k \quad (26)$$

A partir de la expresión 26 se puede definir una semi-local o electrófilia regional condensada en el átomo  $k$ <sup>18</sup>, de modo siguiente:

$$\omega_k = \frac{\mu^2}{2} s_k^+ \quad (27)$$

Para derivar la ecuación 26 se ha usado la regla de aditividad para la blandura global, es decir  $S = \sum_k s_k^+$  donde se asume que el sitio electrofílico en la molécula estaría descrito por la blandura local para un ataque nucleofílico  $s_k^+$ .

En este modelo el máximo de electrófilia dentro de la molécula estaría localizado en el sitio más blando del sistema. Además si se utiliza la relación exacta entre la blandura local condensada y la función de Fukui condensada en el sitio  $k$ , esto es  $s_k^+ = f_k^+ S$ , entonces el poder electrofílico local a partir desde la ecuación 27 viene dado por la siguiente expresión:

$$\omega_k = \omega f_k^+ \quad (28)$$

De esta manera este conjunto de descriptores globales y locales han contribuido notablemente a la interpretación de fenómenos de reacción tales como la selectividad y quimioselectividad en diferentes tipos de sustratos utilizados en química orgánica.

<sup>18</sup> R. Domingo, M. J. Aurell, P. Perez and R. Contreras, *J. Phys. Chem. A*, 2002, 106, 6871.

Dentro del marco de esta tesis, los conceptos de electrofília regional han sido generalizados para procesos intramoleculares; donde el poder dador/aceptor de los fragmentos en interacción está contenidos en una misma molécula.

## II.6. Modelos de Reactividad Química.

### II.6.1. Electrofília Global

El índice de electrofília global introducido por Parr<sup>19</sup> y colaboradores, fue la primera aproximación formal desde la DFT para explicar un importante concepto en Química, este es, la electrofília. A partir de la sugerencia de Maynard<sup>20</sup>, Parr realizó el trabajo formal al obtener lo que hasta el día de hoy es el índice de electrofília, esto es, una medida de la estabilización energética del sistema cuando éste adquiere una carga electrónica adicional  $\Delta N$  desde el entorno.

Utilizando un modelo de un ligando electrofílico sumergido en un mar de electrones libres no interaccionante, a temperatura cero y potencial químico cero, el punto de saturación del ligando para la entrada de electrones es definido como:

$$\left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_{v(r)} = 0 \quad (29)$$

Haciendo un desarrollo en serie de  $E$  con respecto a  $N$  y truncando a segundo orden, se obtiene:

$$\Delta E = \mu\Delta N + \frac{1}{2}\eta\Delta N^2 \quad (30)$$

<sup>19</sup> Parr R. G., Von Szentpaly, L., Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121, 1922.

<sup>20</sup> Maynard, A. T.; Huang M.; Rice, W. G.; Covell, D. G. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1998, 95, 11578.



Si el mar de electrones provee suficientes electrones, el sistema estará saturado cuando  $\Delta N_{\max} = -\frac{\mu}{\eta}$  lo cual conduce a la estabilización energética del sistema, definido como:

$$\Delta E = -\frac{\mu^2}{2\eta} = -\omega \quad (31)$$

El índice  $\omega$  se define como la electrofilia global del sistema. Este índice incorpora dos importantes contribuciones que son determinantes para establecer la capacidad que presenta un átomo o molécula en su comportamiento como un aceptor electrónico dentro de una escala universal descrita por el cuadrado del potencial químico electrónico  $\mu^2$  (o la electronegatividad) y la resistencia del sistema al intercambio de electrones o de una fracción de carga con el ambiente descrita por la dureza química  $\eta$ .

## II.6.2. Otros modelos basados en Electrofilia Global y Local.

A partir del modelo desarrollado por Parr, se han sucedido una serie de modelos que han permitido avanzar en el estudio de la reactividad química. En este sentido, importantes han sido los estudios desarrollados por P.K. Chattaraj, quien entre otros trabajos ha desarrollado los Principios de Máxima Dureza<sup>21</sup>, de Ecuilibración de la Electrofilia<sup>22</sup> y el principio de Ácidos y Bases Duros y Blandos (HSAB, según sus siglas en inglés)<sup>23</sup>.

Por otro lado, A. Toro-Labbé ha realizado desarrollos en la aplicación de la DFT a reacciones intramoleculares<sup>24</sup>, descripción y aplicación del concepto de fuerza de la

<sup>21</sup> Parr, R. G.; Chattaraj, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1854.

<sup>22</sup> Chattaraj, P. K.; Giri, S.; Duley, S. *J. Phys. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 1064.

<sup>23</sup> Chattaraj, P.K.; Lee, H.; Parr, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1855.

<sup>24</sup> (a) Chattaraj, P. K.; Pérez, P.; Zevallos, J.; Toro-Labbé, T., *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 4272.

(b) Rincón, E.; Jaque, P.; Toro-Labbé, A., *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 9478.

(c) Herrera, B.; Toro-Labbé, A., *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 5921.

reacción<sup>25</sup>, además de avances en la descripción de índices de reactividad que permiten catalogar y ordenar sistemas electrofílicos y nucleofílicos<sup>26</sup>. Junto con los anteriores autores también se encuentra R. Contreras, quien ha desarrollado estudios en los cuales se definen índices de reactividad con efecto del solvente<sup>27</sup>, estudios en los que se aplica la DFT, específicamente los índices globales al estudio de factores locales<sup>28</sup>, así como también desarrollos de índices locales para describir fugas<sup>29</sup>.

---

<sup>25</sup> (a) Burda, J. V.; Toro-Labbé, A.; Gutiérrez-Oliva, S.; Murray, J. S.; Politzer, P., *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 2455.

(b) Toro-Labbé, A., *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 4398.

<sup>26</sup> (a) Padmanabhan, J.; Parthasarathi, R.; Elango, M.; Subramanian, V.; Krishnamoorthy, B. S.; Gutiérrez-Oliva, S.; Toro-Labbé, A.; Roy, D. R.; Chattaraj, P. K., *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 9130.

(b) Morell, C.; Grand, A.; Toro-Labbé, A., *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 205.

<sup>27</sup> (a) Contreras, R.; Andrés, J.; Safont, V. S.; Campodónico, P.; Santos, J. G., *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 5588.

(b) Meneses, L.; Fuentealba, P.; Contreras, R., *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *433*, 54.

(c) Pérez, P.; Toro-Labbé, A.; Contreras, R., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5527.

<sup>28</sup> (a) Pérez, P.; Toro-Labbé, A.; Contreras, R., *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 11993.

(b) Meneses, L.; Tiznado, W.; Contreras, R.; Fuentealba, P., *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *383*, 181.

<sup>29</sup> Campodónico, P. R.; Andrés, J.; Aizman, A.; Contreras, R., *Chem. Phys. Lett.* **2007**, *439*, 177.

## CAPÍTULO III

### POTENCIAL QUÍMICO Y REACTIVIDAD.

#### III.1. Introducción.

Los conceptos asociados a la reactividad química introducidos a partir de la DFT por Parr y Yang<sup>1</sup> han tenido un enorme impacto en los campos de la fisicoquímica general y química física orgánica. Un conjunto de trabajos ilustran bien este punto<sup>2a-2i</sup>. Sin embargo, uno de los logros más relevantes del trabajo de investigación realizado en este campo, es que los conceptos útiles como potencial químico electrónico, los índices de electrofilia globales y locales y las funciones de Fukui electrofílicas y nucleofílicas han comenzado a ser introducidos en los textos modernos de Química Orgánica<sup>3</sup> y, por lo tanto, se espera que se incorporen en el idioma actual de la comunidad de fisicoquímicos orgánicos.

---

<sup>1</sup> Parr, R. G., Yang, W. *"Density-Functional Theory of Atoms and Molecules"*. 1994, Oxford University Press, New York, USA.

<sup>2</sup> (a) Chattaraj, P. K.; Sarkar, U.; Roy, D. R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2065.

(b) Pérez, P.; Domingo, L. R.; Contreras, R. The Electrophilicity Index in Organic Chemistry. In *Theoretical Aspects of Chemical Reactivity*, Toro-Labbé, A., Eds.; Book Series Elsevier: New York, 2007; Vol. 19, pp 139.

(c) Chermette, H. J. *Comp. Chem.* **1999**, *20*, 129.

(d) Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1793.

(e) Fuentealba, P.; Contreras, R. The Fukui Function in Chemistry. In *Reviews in Modern Quantum Chemistry: A Celebration of the Contributions of Robert Parr*; Sen, K. D., Eds.; World Scientific: Singapore, 2002; pp 1013.

(f) Vessecchi, R.; Crotti, A. E. M.; Guaratani, T.; Colepicolo.; Galembeck, S. E.; López, N. P. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2007**, *4*, 75.

(g) Gazquez, J. L. *Journal of the Mexican Chemical Society.* **2008**, *52*, 3.

(h) Ayers, P. W.; Anderson, J. S. M.; Bartolotti, L. J. *Int. J. Quantum. Chem.* **2005**, *101*, 520.

(i) Liu, S. B. *Acta Physico-Chimica Sinica.* **2009**, *25*, 590.

<sup>3</sup> Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry; Part A: Structure and Mechanisms*, 5<sup>th</sup> Ed. Springer: Berlin, 2007; Part A, Chapter 10, pp 946.

Uno de los conceptos de gran importancia es el de potencial químico electrónico,  $\mu$ , introducido por Parr y colaboradores<sup>4a-4c</sup>. Esta cantidad se define como:

$$\mu = \left[ \frac{\partial E}{\partial N} \right]_{\nu(\mathbf{r})} \quad (1)$$

Donde  $E$  corresponde a la energía del estado fundamental de un sistema atómico o molecular de  $N$  electrones bajo la influencia de un potencial externo  $\nu(\mathbf{r})$ . En la ecuación (1) esta derivada se toma a potencial externo fijo. Por medio de diferencias finitas es posible obtener una forma aproximada de la expresión del potencial químico electrónico,  $\mu$ , esto es<sup>2a</sup>,

$$\mu \cong - \left[ \frac{I + A}{2} \right] \approx \left[ \frac{\varepsilon_H + \varepsilon_L}{2} \right] \quad (2)$$

La expresión (2), correspondiente al potencial químico electrónico, puede ser descrito en función de el potencial de ionización vertical  $I$  y de la electroafinidad  $A$ , así como también a partir de las energías de los orbitales moleculares de frontera, HOMO y LUMO, si se utiliza la aproximación de núcleos congelados junto con el teorema de Janak<sup>5</sup>. Para el análisis a realizar, se hace pertinente recordar a que corresponden los conceptos de potencial de ionización (energía necesaria para separar un electrón desde un átomo en su estado fundamental y en fase gaseosa) y de electroafinidad (energía necesaria para que un átomo neutro en su estado fundamental y en fase gaseosa capture un electrón para formar un anión), esto es<sup>6</sup>, respectivamente:

<sup>4</sup> (a) Parr, R. G.; Donnelly, R. A.; Levy, M.; Palke, W. E. *J. Chem. Phys.* 1978, 68, 3801.

(b) Parr, R. G.; Bartolotti, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 3801.

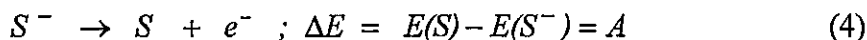
(c) Parr, R. G.; Bartolotti, L. J. *J. Phys. Chem.* 1983, 87, 2810.

(d) Parr, R. G.; Yang, W. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 4049.

(e) Berkowitz, M.; Parr, R. G. *J. Chem. Phys.* 1988, 88, 2554.

<sup>5</sup> Janak, J. F. *Phys. Rev. B.* 1978, 18, 7165.

<sup>6</sup> De Proft, F.; Sablon, N.; Tozer, D. J.; Geerlings, P. *Faraday. Discuss.* 2007, 135, 151.



Evidencia experimental muestra que para especies neutras o cargadas positivamente, ambas cantidades,  $I$  y  $A$ , son en general cantidades positivas (con algunas excepciones para el caso de  $A$ ), en donde también se cumple que en general  $I \gg A$ , debido a que la energía requerida para remover un electrón desde especies cargadas negativamente es menor a la energía necesaria para remover un electrón desde una especie neutra<sup>7a-7b</sup>. Por lo tanto, por inspección de la ecuación (2) se puede obtener inmediatamente que para sistemas neutros o catiónicos, la condición  $\mu < 0$  se cumple siempre. Desafortunadamente, datos experimentales de electroafinidad ( $A$ ), para aniones generalmente no se encuentran disponibles. El enfoque de este capítulo está puesto en las estimaciones teóricas que se puedan realizar sobre el potencial químico electrónico y la electroafinidad de aniones por medio de métodos ab-initio y el efecto que tienen los cálculos computacionales sobre estos valores en fase gas.

### III.2. Modelo Teórico.

Los desarrollos realizados en el marco de la DFT han permitido obtener expresiones con las cuales poder proponer escalas comparativas entre sistemas que aceptan o donan una fracción de electrones durante una reacción química. Para obtener los valores correspondientes a cada uno de los índices ( $\Delta N_{\max}$ ,  $\Delta E$  y/o  $\omega$ ), son necesarios los valores de electroafinidad ( $A$ ) y del potencial de ionización ( $I$ ). Estos valores pueden ser aproximados a los valores de energía del HOMO ( $\epsilon_H$ ) y del LUMO ( $\epsilon_L$ ), usando el teorema de Koopmans<sup>8</sup> y el de Janak<sup>9</sup>. Por lo tanto, los valores de electroafinidad pueden ser aproximados al opuesto de la energía del LUMO ( $A \approx -\epsilon_L$ ) y el potencial de

<sup>7</sup> (a) Lieb, E. H. *Phys. Rev. Lett.* **1984**, *52*, 315.

(b) Hati, S.; Datta, D. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 4828.

<sup>8</sup> Koopmans, T. A., *Physica* **1933**, *1*, 104.

<sup>9</sup> Janak, J. F. *Phys. Rev. B.* **1978**, *18*, 7165

ionización puede ser aproximado al opuesto de la energía del HOMO ( $I \approx -\varepsilon_H$ ). Con esta aproximación se pueden calcular los valores del potencial químico electrónico ( $\mu$ ) y de la dureza química ( $\eta$ ) de forma directa, dado que;

$$\mu \cong -\left[\frac{I + A}{2}\right] \approx \left[\frac{\varepsilon_H + \varepsilon_L}{2}\right] \quad (5)$$

$$\eta \cong (I - A) \approx (\varepsilon_L - \varepsilon_H) \quad (6)$$

Por lo tanto, es claro que si se utilizan las expresiones (5) y (6) es necesario obtener los datos de energía del HOMO ( $\varepsilon_H$ ) y del LUMO ( $\varepsilon_L$ ) convenientemente convergidos. Esto último es de suma importancia ya que si la energía del LUMO ( $\varepsilon_L$ ) no ha convergido, su valor puede llevar a obtener valores incorrectos del potencial químico electrónico y de dureza química. En este sentido, a continuación se definirán los casos para los cuales se cumple la condición  $\mu < 0$ , considerando en primer lugar la condición general que la energía del LUMO es mayor que la energía del HOMO,  $\varepsilon_H < \varepsilon_L$ . Por lo tanto, los casos que se pueden presentar a nivel computacional son los siguientes;

- a)  $\varepsilon_H < 0 < \varepsilon_L$  (caso normal)
- b)  $\varepsilon_H < \varepsilon_L < 0$  (caso computacional común)
- c)  $0 < \varepsilon_H < \varepsilon_L$  (caso computacional improbable)

**Caso a):**  $\varepsilon_L > 0 > \varepsilon_H$

Este caso lleva a dos posibles situaciones i)  $\mu > 0$ , o ii)  $\mu < 0$ . Para lo cual se tiene;

$$\mu = -\frac{(I + A)}{2} \approx \frac{(\varepsilon_H + \varepsilon_L)}{2} > 0 \quad (7)$$

Esto implica que  $\varepsilon_L > -\varepsilon_H$ . Esta condición satisface el requisito inicial  $\varepsilon_L > \varepsilon_H$ , para  $|\varepsilon_L| > |\varepsilon_H|$ .

Ahora bien, para  $\mu < 0$ , se tiene;

$$\mu = -\frac{(I + A)}{2} \approx \frac{(\varepsilon_H + \varepsilon_L)}{2} < 0 \quad (8)$$

Esto lleva a que  $\varepsilon_L < -\varepsilon_H$ . Este resultado también es consistente con la hipótesis inicial  $\varepsilon_L > \varepsilon_H$ , para  $|\varepsilon_L| < |\varepsilon_H|$ . Por lo tanto, para el caso normal, existe la posibilidad de tener potenciales químicos electrónicos positivos. Se analizará este problema más adelante, y se demostrará que esto tiene significado físico sólo cuando el LUMO ha convergido, lo cual implica que se debe realizar un análisis profundo a las bases utilizadas para la convergencia de ese nivel de energía.

**Caso b):**  $0 > \varepsilon_L > \varepsilon_H$ .

Para  $\mu > 0$ ; se tiene:

$$\mu = -\frac{(I + A)}{2} \approx \frac{(\varepsilon_H + \varepsilon_L)}{2} > 0 \quad (9)$$

Esto contradice la condición inicial de la hipótesis,  $0 > \varepsilon_L > \varepsilon_H$ , debido a que esto implica que  $\varepsilon_H > -\varepsilon_L$ , lo cual es un número positivo.

Para  $\mu < 0$ ; se tiene:

$$\mu = -\frac{(I + A)}{2} \approx \frac{(\varepsilon_H + \varepsilon_L)}{2} < 0 \quad (10)$$

Esto implica que  $\epsilon_H < -\epsilon_L$ , un resultado consistente con la hipótesis inicial y por lo tanto un resultado posible. Así que para el caso en que ambos, HOMO y LUMO, sean menores que cero la única representación válida para el potencial químico electrónico es aquella en donde este tiene un valor negativo.

**Caso c):**  $\epsilon_L > \epsilon_H > 0$ .

Este caso nunca puede ocurrir ya que conduce a una situación donde  $A < I < 0$ ; lo cual contradice los resultados experimentales.

### III.3. Resultados y Discusión.

Para el presente estudio se realizaron cálculos para dadores y aceptores de electrones tanto cargados como neutros. En el caso de los sistemas cargados estos se separaron en sistemas catiónicos y en sistemas aniónicos. Esto último para realizar un estudio de bases más específico y así poder definir el nivel de cálculo mínimo y adecuado que permita determinar de forma correcta los las propiedades de estos sistemas.

Dado que para este estudio es necesario obtener los valores de energía del HOMO y del LUMO, para todos los sistemas se llevaron a cabo metodologías sistemáticas de cálculo. En primer lugar se realizaron cálculos utilizando HF y B3LYP como niveles de teoría y como base se utilizó la base de Pople, 6-311++g(d,p), Además de esta última, se utilizaron las bases de Dunning-Huzinaga<sup>10</sup>, específicamente, AUG-cc-pVXZ, en donde X=D, T, Q. Esto último para definir el nivel de base mínimo para la convergencia de los niveles de energía buscados.

En el caso de los aniones además se aplicó una metodología especial para obtener la convergencia del orbital LUMO. Se optó por realizar cálculos de “even tempered” modificado. Este método consiste en la adición sistemática de funciones difusas a cada

<sup>10</sup> Cramer, C. J. *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*, John Wiley & Sons, Inc., EEUU., 2002.



simetría nueva que se obtiene<sup>11</sup>. En el presente caso, el procedimiento consistió específicamente en tomar la geometría obtenida a nivel de teoría HF/AUG-cc-pVQZ, y los exponentes de la base fueron reducidos siguiendo la progresión geométrica  $\left[\frac{1}{2}\right]^n$ , para  $n = 1,2,3,4,5,6,7$  (Correspondientes a los superíndices desde b) hasta h) en las tablas de resultados). Para todos los cálculos de optimización, frecuencias y de *single point* se utilizó el paquete de programas GAUSSIAN 03<sup>12</sup>.

### III.3.1. Escalas de Nucleofilia de Sistemas Aniónicos.

Una vez definido el marco teórico en el cual se obtienen resultados físicamente confiables, se realizaron optimizaciones de energía para una serie de aniones que se encuentran involucrados en reacciones de sustitución Nucleofílica en fase gas. En una primera parte estos cálculos fueron realizados con diferentes tipos de bases, para luego pasar a realizar cálculos tipo “even tempered”, los cuales serán explicados posteriormente. Los valores del HOMO y el LUMO, y por consiguiente del potencial químico electrónico y de la dureza química, fueron evaluados a un nivel de teoría HF/6-311++G(d,p), los valores obtenidos se muestran en la tabla III.1.

**Tabla III.1.** Valores del HOMO y del LUMO ( $\epsilon_H$  y  $\epsilon_L$  respectivamente). Valores correspondientes al potencial químico electrónico ( $\mu$ ) y dureza química ( $\eta$ ) para aniones en fase gas. Todos los valores en eV.

Sistemas	$\epsilon_H$	$\epsilon_L$	$\mu$	$\eta$
$\text{CH}_3\text{CO}_2^-$	-5.10	5.38	0.14	10.48
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$	-2.99	4.38	0.70	7.36
$\text{CN}^-$	-5.23	6.66	0.72	11.89
$\text{NO}_3^-$	-6.04	7.56	0.76	13.60
$\text{SH}^-$	-2.55	5.22	1.33	7.77
$\text{Br}^-$	-3.79	6.94	1.57	10.74
$\text{OH}^-$	-2.86	6.04	1.59	8.89
$\text{CH}_3\text{S}^-$	-2.21	5.52	1.65	7.73

<sup>11</sup> Balavanov N. B.; Peterson, K. A. *J. Chem. Phys.* **2005**, *123*, 64107.

<sup>12</sup> *Gaussian 03, Revision E.01*, Frisch, M. J.; et al, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

CH <sub>3</sub> O <sup>-</sup>	-2.74	6.07	1.66	8.82
CF <sup>-</sup>	-4.08	8.15	2.04	12.24
NH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	-1.26	5.58	2.16	6.84
N <sub>3</sub> <sup>-</sup>	-2.82	7.97	2.57	10.79
F <sup>-</sup>	-4.83	14.65	4.91	19.47
Γ	-2.67	21.57	9.45	24.24
H <sup>-</sup>	-0.10	20.11	10.00	20.21

De la tabla III.1 se puede observar en primer lugar, que los valores del HOMO y del LUMO están dentro del caso (a) del marco teórico establecido. Esto implica que los valores de potencial químico electrónico (todos mayores que cero) son valores computacionales posibles. Aun así los datos presentados en la tabla III.1 son insuficientes para definir inequívocamente los valores que tomarán el HOMO y el LUMO y por consiguiente los valores de  $\mu$  y  $\eta$ . Debido a que los valores de  $\mu$ , según lo definido en el marco de la DFT, debiesen ser negativos, se realizaron cálculos que nos pudiesen permitir concluir si el signo de  $\mu$  es realmente positivo, independiente de la base.

Se cree que el problema radica, además del tipo de base que se usa, en la definición de electro-afinidad para sistemas cargados negativos que no podrían captar un electrón adicional desde el entorno, como lo son los aniones. Una opción válida para estos sistemas sería considerar su electro-afinidad como cero,  $A = 0$ . Este hecho se basaría en el resultado de que si un anión es capaz de capturar carga del entorno, entonces no se estaría comportando como nucleófilo sino que más bien sería un electrófilo, lo cual implica una contradicción, dado que hemos considerado a los aniones como nucleófilos. En la literatura se puede encontrar que la definición de potencial químico electrónico intrínseco propuesta por Parr, Donnelly, Levy y Palke<sup>4</sup> corresponde a la diferencia de energía entre el sistema neutro y su anión metaestable. Sin embargo, considerar el concepto de “anión metaestable” implica relacionarlo con el tiempo en que tal anión es estable. Trabajos recientes sobre el concepto de aniones metaestables se pueden encontrar en la bibliografía<sup>13</sup>. Más adelante se podrá observar que el argumento de considerar  $A = 0$ , es coherente con los datos computacionales obtenidos.

<sup>13</sup> (a) Tozer, D.J.; De Prof, F. *J. Phys. Chem. A*. 2005, 109, 8923.

Para hacer sistemático el cálculo de los niveles de energía del HOMO y del LUMO, y dado que es necesario que ambos niveles de energía converjan para poder determinar los valores de  $\mu$  y  $\eta$ , se determinó llevar a cabo un análisis en el límite de base infinita, es decir, se volvieron a optimizar las geometrías de los sistemas, esta vez con las bases Duning-Huzinaga; AUG-cc-pVXQ, (con X = D, T, Q). Además de los sistemas que se muestran en la tabla III.1 se sumaron sistemas en los que su potencial químico electrónico fue definido como positivo en la bibliografía<sup>14</sup>. Los datos obtenidos se muestran en la tabla III.2;

Tabla III.2. Niveles de energía del HOMO y del LUMO referidos a los niveles de teoría; HF/6-311++G(d,p)<sup>(1)</sup>; HF/AUG-cc-pVDZ<sup>(2)</sup>; HF/AUG-cc-pVTZ<sup>(3)</sup>; HF/AUG-cc-pVQZ<sup>(4)</sup>. Todos los valores en eV.

Sistemas	$\epsilon_H$ (1)	$\epsilon_H$ (2)	$\epsilon_H$ (3)	$\epsilon_H$ (4)	$\epsilon_L$ (1)	$\epsilon_L$ (2)	$\epsilon_L$ (3)	$\epsilon_L$ (4)
NO <sub>2</sub> PhO <sup>-</sup>	-3.270	-3.661	-3.890	-4.052	5.800	3.566	2.192	1.348
CH <sub>3</sub> COPhO <sup>-</sup>	-2.480	-3.103	-3.098	-3.366	7.400	3.204	2.872	1.585
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	-2.643	-3.296	-3.305	-3.586	10.236	3.522	3.136	1.481
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	-6.040	-5.979	-5.984	-5.975	7.560	6.859	6.045	5.520
CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	-5.100	-5.094	-5.121	-5.124	5.380	3.982	3.627	3.412
PHO <sup>-</sup>	-1.580	-2.319	-2.309	-2.305	9.250	3.538	3.186	2.965
CH <sub>3</sub> PhO <sup>-</sup>	-1.520	-2.210	-2.199	-2.197	9.140	3.293	2.927	2.738
BrPhO <sup>-</sup>	-2.120	-2.791	-2.770	-2.766	8.630	3.626	3.252	2.990
CH <sub>3</sub> OPhO <sup>-</sup>	-1.660	-2.322	-2.303	-2.588	8.930	3.160	2.849	1.377
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHO <sup>-</sup>	-2.376	-3.177	-3.183	-3.185	11.398	3.934	3.549	3.324
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO <sup>-</sup>	-2.595	-3.387	-3.391	-3.392	10.819	3.833	3.472	3.259
CH <sub>3</sub> O <sup>-</sup>	-2.740	-2.801	-2.805	-2.810	6.070	4.345	3.951	3.720
CH <sub>3</sub> S <sup>-</sup>	-2.210	-2.257	-2.250	-2.249	5.520	4.165	3.782	3.559
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH <sup>-</sup>	-2.161	-3.013	-3.016	-3.019	4.380	4.032	3.629	3.406
OH <sup>-</sup>	-2.860	-2.935	-2.951	-2.959	6.040	5.390	4.861	4.639
N <sub>3</sub> <sup>-</sup>	-2.820	-2.853	-2.835	-2.834	7.970	6.460	5.852	5.354
H <sup>-</sup>	-0.100	-1.223	-1.244	-1.248	20.110	7.666	6.587	6.078
F <sup>-</sup>	-4.830	-4.931	-4.924	-4.925	14.650	13.850	12.042	10.785
Br <sup>-</sup>	-3.790	-3.800	-3.792	-3.791	6.940	8.151	6.846	5.913
Cl <sup>-</sup>	-4.080	-4.096	-4.091	-4.090	8.150	8.850	7.864	7.036
CN <sup>-</sup>	-5.230	-5.206	-5.207	-5.205	6.660	6.378	5.699	5.209
SH <sup>-</sup>	-2.550	-2.577	-2.582	-2.581	5.220	4.823	4.285	3.957
NH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	-1.260	-1.291	-1.312	-1.323	5.580	5.016	4.500	4.235

(b) Tozer, D.J.; De Profi, F. *J. Chem. Phys.* 2007, 127, 34108.

<sup>14</sup> (a) Méndez, F.; Romero, M. L.; De Profi, F.; Geerlings, P. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 5774.

(b) Pérez, P.; Toro-Labbé, A.; Contreras, R. *J. Phys. Chem. A.* 1999, 103, 11246.

Tabla III.3. Valores de potencial químico electrónico y dureza química, usando las bases HF/6-311++G(d,p)<sup>(1)</sup>; HF/AUG-cc-pVDZ<sup>(2)</sup>; HF/AUG-cc-pVTZ<sup>(3)</sup>; HF/AUG-cc-pVQZ<sup>(4)</sup>. Todos los valores en eV.

Sistemas	$\mu$ <sup>(1)</sup>	$\mu$ <sup>(2)</sup>	$\mu$ <sup>(3)</sup>	$\mu$ <sup>(4)</sup>	$\eta$ <sup>(1)</sup>	$\eta$ <sup>(2)</sup>	$\eta$ <sup>(3)</sup>	$\eta$ <sup>(4)</sup>
NO <sub>2</sub> PhO <sup>-</sup>	1.265	-0.048	-0.849	-1.352	9.070	7.227	6.082	5.400
CH <sub>3</sub> COPhO <sup>-</sup>	2.460	0.050	-0.113	-0.891	9.880	6.307	5.969	4.951
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	3.797	0.113	-0.085	-1.052	12.879	6.818	6.441	5.067
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	0.760	0.440	0.031	-0.227	13.600	12.838	12.029	11.495
CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	0.140	-0.556	-0.747	-0.856	10.480	9.076	8.748	8.537
PHO <sup>-</sup>	3.835	0.610	0.440	0.330	10.830	5.858	5.498	5.270
CH <sub>3</sub> PhO <sup>-</sup>	3.810	0.542	0.364	0.271	10.660	5.502	5.126	4.935
BrPhO <sup>-</sup>	3.255	0.417	0.241	0.112	10.750	6.416	6.022	5.756
CH <sub>3</sub> OPhO <sup>-</sup>	3.635	0.419	0.273	-0.606	10.590	5.482	5.152	3.965
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHO <sup>-</sup>	4.511	0.378	0.183	0.070	13.774	7.112	6.732	6.509
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO <sup>-</sup>	4.112	0.223	0.041	-0.066	13.414	7.220	6.864	6.652
CH <sub>3</sub> O <sup>-</sup>	1.665	0.772	0.573	0.455	8.810	7.145	6.756	6.530
CH <sub>3</sub> S <sup>-</sup>	1.655	0.954	0.766	0.655	7.730	6.422	6.032	5.807
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	0.695	0.510	0.307	0.193	7.370	7.045	6.646	6.425
OH <sup>-</sup>	1.590	1.227	0.955	0.840	8.900	8.325	7.812	7.597
N <sub>3</sub> <sup>-</sup>	2.575	1.803	1.508	1.260	10.790	9.313	8.687	8.188
H <sup>-</sup>	10.005	3.221	2.671	2.415	20.210	8.890	7.830	7.326
F <sup>-</sup>	4.910	4.459	3.559	2.930	19.480	18.781	16.966	15.709
Br <sup>-</sup>	1.575	2.175	1.527	1.061	10.730	11.951	10.637	9.704
Cl <sup>-</sup>	2.035	2.377	1.887	1.473	12.230	12.946	11.955	11.127
CN <sup>-</sup>	0.715	0.586	0.246	0.002	11.890	11.584	10.906	10.415
SH <sup>-</sup>	1.335	1.123	0.852	0.688	7.770	7.400	6.867	6.538
NH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	2.160	1.863	1.594	1.456	6.840	6.308	5.812	5.558

Nótese que el HOMO converge antes que el LUMO mientras se incrementa la base (tabla III.2). Esto conduce a que los valores de potencial químico electrónico y de dureza química se vean modificados (tabla III.3), llegando incluso a cambiar de signo en el caso de  $\mu$ . Para desarrollar un análisis más acabado de las bases, se seleccionaron aquellos sistemas, de la tabla III.2, en los cuales la convergencia del LUMO fuese más difícil de obtener. A tales sistemas se les aplicó la metodología de "even tempered" modificado (explicado anteriormente). Los datos se detallan en la tabla III.4.

Tabla III.4. Cálculos "Even tempered" del HOMO y LUMO utilizando HF/AUG-cc-pVQZ. Todos los valores en eV.

Sistemas	$\epsilon_H^{(a)}$	$\epsilon_L^{(a)}$	$\epsilon_L^{(b)}$	$\epsilon_L^{(c)}$	$\epsilon_L^{(d)}$	$\epsilon_L^{(e)}$	$\epsilon_L^{(f)}$	$\epsilon_L^{(g)}$	$\epsilon_L^{(h)}$
CH <sub>3</sub> O <sup>-</sup>	-2.810	3.720	2.414	1.622	1.044	0.652	0.596	0.438	0.322
CH <sub>3</sub> S <sup>-</sup>	-2.249	3.559	2.382	1.632	1.089	0.995	0.770	0.595	0.460
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	-3.019	3.406	2.150	1.483	0.992	0.938	0.731	0.570	0.444
OH <sup>-</sup>	-2.959	4.639	2.646	2.045	1.498	1.077	0.768	0.545	0.386
N <sub>3</sub> <sup>-</sup>	-2.834	5.354	3.161	2.132	1.605	1.069	0.916	0.684	0.510
H <sup>-</sup>	-1.248	6.078	3.216	2.537	1.963	1.490	1.107	0.807	0.581
F <sup>-</sup>	-4.925	10.785	5.870	4.283	3.019	2.092	1.441	0.995	0.690
Br <sup>-</sup>	-3.791	5.913	3.467	2.623	1.911	1.356	0.950	0.663	0.463
Cl <sup>-</sup>	-4.090	7.036	4.008	2.999	2.164	1.525	1.063	0.740	0.516
CN <sup>-</sup>	-5.205	5.209	3.180	2.120	1.442	0.973	0.669	0.466	0.357
SH <sup>-</sup>	-2.581	3.957	2.682	1.837	1.344	0.966	0.689	0.488	0.345
NH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	-1.323	4.235	2.627	1.793	1.186	0.819	0.557	0.381	0.267

Tabla III.5. Cálculos "Even tempered" del potencial químico electrónico utilizando la base HF/AUG-cc-pVQZ. Todos los valores en eV.

Sistemas	$\mu^{(a)}$	$\mu^{(b)}$	$\mu^{(c)}$	$\mu^{(d)}$	$\mu^{(e)}$	$\mu^{(f)}$	$\mu^{(g)}$	$\mu^{(h)}$
CH <sub>3</sub> O <sup>-</sup>	0.455	-0.212	-0.608	-0.897	-1.093	-1.121	-1.200	-1.258
CH <sub>3</sub> S <sup>-</sup>	0.655	0.057	-0.318	-0.590	-0.636	-0.749	-0.837	-0.904
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	0.193	-0.435	-0.769	-1.021	-1.048	-1.151	-1.232	-1.295
OH <sup>-</sup>	0.840	-0.161	-0.462	-0.735	-0.945	-1.098	-1.208	-1.287
N <sub>3</sub> <sup>-</sup>	1.260	0.163	-0.351	-0.615	-0.883	-0.959	-1.076	-1.162
H <sup>-</sup>	2.415	0.980	0.639	0.353	0.118	-0.072	-0.221	-0.334
F <sup>-</sup>	2.930	0.472	-0.322	-0.953	-1.417	-1.742	-1.965	-2.117
Br <sup>-</sup>	1.061	-0.162	-0.584	-0.940	-1.217	-1.421	-1.564	-1.664
Cl <sup>-</sup>	1.473	-0.041	-0.546	-0.963	-1.282	-1.514	-1.675	-1.787
CN <sup>-</sup>	0.002	-1.013	-1.543	-1.882	-2.116	-2.268	-2.370	-2.424
SH <sup>-</sup>	0.688	0.049	-0.373	-0.620	-0.809	-0.947	-1.047	-1.118
NH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	1.456	0.643	0.225	-0.078	-0.262	-0.391	-0.476	-0.533

Nótese que en el procedimiento realizado la energía del LUMO disminuye rápidamente sin haber logrado la convergencia (tabla III.4), lo cual se refleja en el potencial químico electrónico, ya que si bien todos los valores son negativos, su tendencia al descenso se mantiene sin lograr la convergencia (tabla III.5). El caso del HOMO tal como ya se había visto en la tabla es diferente, ya que su convergencia se obtuvo rápidamente, siendo el valor de HOMO para cada sistema el mostrado en la tabla III.4 ( $\epsilon_H^{(a)}$ ).

Para estimar el límite al cual converge la energía del LUMO de los sistemas de la tabla III.5, se realizó un ajuste que pudiera dar luces acerca del valor límite de base infinita. Realizando una grafica de LUMO en función del orden de la progresión en la base (Figura III.1), se llegó a obtener que el límite de la energía del LUMO tiende a cero en el límite de base infinita. Como se puede observar, esto es coherente con la hipótesis inicial de que  $A = 0$  para aniones en fase gas, lo cual es consistente con el hecho de que estos sistemas no podrían captar otro electrón adicional desde el entorno.

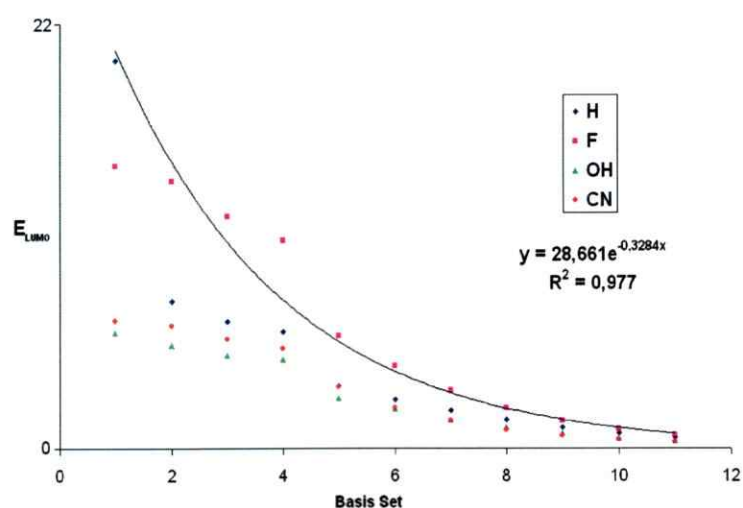


Figura III.1. Energía del LUMO vs basis set. (Regresión obtenida para el Hidrógeno)

En resumen, el cálculo del potencial químico electrónico (necesario para la obtención de los índices de nucleofilia) de aniones en fase gas, demanda absolutamente de un análisis computacional profundo. Cualquier cálculo realizado con bases de Pople aun incluyendo funciones de polarización, puede llevar a resultados erróneos, con  $\mu > 0$ . Esto sugiere que el nivel mínimo de cálculo debe incluir la base AUG-cc-PVQZ.

Si se asume que para sistemas aniónicos  $A = 0$ , entonces el potencial químico electrónico de estos sistemas en fase gas quedaría definido de la siguiente forma

$$\mu = \left( \frac{-I}{2} \right) \approx \left( \frac{\epsilon_H}{2} \right). \text{ Este resultado es razonable si es que consideramos que los aniones}$$

en fase gas se espera que se comporten como electro-dadores o nucleófilos. En este sentido la nucleofilia intrínseca de sistemas electro-dadores en fase gas se relaciona directamente con su potencial de ionización, tal como aparece reportado en bibliografía<sup>15</sup>. Definido el nivel mínimo de cálculo para estos sistemas, se obtienen los valores correspondientes al índice de nucleofilia. En el caso de sistemas aniónicos el potencial químico electrónico, la dureza química y por consecuencia el índice de nucleofilia sólo dependen del potencial de ionización, estos resultados se presentan en la tabla III.6;

Tabla III.6. Valores de energía del HOMO, potencial químico electrónico, dureza química e índice de nucleofilia (Orden Ascendente). Todos los valores en eV.

Sistemas	$\epsilon_H$	$\mu$	$\eta$	$\omega^-$
$\text{NO}_3^-$	-5.975	-2.987	5.975	-0,996
$\text{CN}^-$	-5.205	-2.603	5.205	-0,868
$\text{CH}_3\text{CO}_2^-$	-5.124	-2.562	5.124	-0,854
$\text{F}^-$	-4.925	-2.462	4.925	-0,821
$\text{Cl}^-$	-4.090	-2.045	4.090	-0,682
$\text{NO}_2\text{PhO}^-$	-4.052	-2.026	4.052	-0,675
$\text{Br}^-$	-3.791	-1.896	3.791	-0,632
$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{O}^-$	-3.586	-1.793	3.586	-0,598
$(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-$	-3.392	-1.696	3.392	-0,565
$\text{CH}_3\text{COPhO}^-$	-3.366	-1.683	3.366	-0,561
$\text{CH}_3)_2\text{CHO}^-$	-3.185	-1.592	3.185	-0,531
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$	-3.019	-1.510	3.019	-0,503
$\text{OH}^-$	-2.959	-1.479	2.959	-0,493
$\text{N}_3^-$	-2.834	-1.417	2.834	-0,472
$\text{CH}_3\text{O}^-$	-2.810	-1.405	2.810	-0,468
$\text{BrPhO}^-$	-2.766	-1.383	2.766	-0,461
$\text{CH}_3\text{OPhO}^-$	-2.588	-1.294	2.588	-0,431
$\text{SH}^-$	-2.581	-1.291	2.581	-0,430
$\text{PhO}^-$	-2.305	-1.152	2.305	-0,384
$\text{CH}_3\text{S}^-$	-2.249	-1.124	2.249	-0,375
$\text{CH}_3\text{PhO}^-$	-2.197	-1.098	2.197	-0,366
$\text{NH}_2^-$	-1.323	-0.662	1.323	-0,221
$\text{H}^-$	-1.248	-0.624	1.248	-0,208

<sup>15</sup> (a) Contreras, R.; Andrés, J.; Safont, V. S.; Campodónico, P.; Santos, J.G. *J. Phys. Chem. A.* **2003**, *107*, 5588.

(b) Campodónico, P. R.; Andrés, J.; Aizman, A.; Contreras, R. *Chem. Phys. Lett.* **2008**, *464*, 271.

De la tabla III.6 se puede observar cómo se ordenan de forma creciente los nucleófilos en fase gas. En este sentido el criterio que se usa para realizar la escala, es la “desestabilización” de los sistemas. Cabe recordar que  $\omega^- = -\Delta E^-$ , lo cual significa que la diferencia de energía cuando un sistema dona parte de su carga es positivo y esto hace que el sistema se desestabilice. Es por ello que el mejor nucleófilo será aquel en que su desestabilización sea menor (o aquel que su índice de nucleofilia sea mayor). Por el contrario el peor nucleófilo será aquel que en su desestabilización es mayor (o aquel que su índice de nucleofilia sea menor).

Si bien muchas reacciones se llevan a cabo en fase gas, hay otras que sólo pueden producirse en solución<sup>16</sup>. Es por ello que se hace importante analizar el caso de los sistemas aniónicos en solución. Para ello se consideraron los mismos sistemas de la tabla III.5, y se realizó un estudio haciendo uso de la metodología “even tempered” modificado utilizando agua como solvente. Para ello se uso método del continuo polarizable (PCM, solvente implícito)<sup>17</sup> como método de solvatación para los sistemas en solución.

Tabla III.7. Cálculos “Even tempered” del HOMO y LUMO utilizando HF/AUG-cc-pVQZ, en fase acuosa. Todos los valores en eV.

Sistemas	$\epsilon_H$ (a)	$\epsilon_L$ (a)	$\epsilon_L$ (b)	$\epsilon_L$ (c)	$\epsilon_L$ (d)	$\epsilon_L$ (e)	$\epsilon_L$ (f)
CH <sub>3</sub> O <sup>-</sup>	-8.735	1.374	1.205	1.007	0.904	0.416	0.227
CH <sub>3</sub> S <sup>-</sup>	-7.982	1.383	1.244	1.056	0.948	0.491	0.277
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	-8.799	1.405	1.225	1.030	0.921	0.425	0.226
OH <sup>-</sup>	-9.924	1.745	1.410	1.168	1.070	0.471	0.303
N <sub>3</sub> <sup>-</sup>	-8.541	3.723	2.691	2.318	2.026	0.907	0.484
F <sup>-</sup>	-12.835	7.181	7.225	5.876	5.003	1.925	1.152
Br <sup>-</sup>	-9.814	2.354	3.752	2.793	2.364	1.069	0.657
Cl <sup>-</sup>	-10.565	3.314	4.101	3.458	2.949	1.268	0.776
CN <sup>-</sup>	-11.363	2.428	2.342	1.997	1.733	0.719	0.430
SH <sup>-</sup>	-8.337	1.672	1.396	1.130	1.004	0.527	0.302
NH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	-7.654	1.588	1.308	1.090	0.994	0.485	0.301

<sup>16</sup> Rantwijk, F. V.; Sheldon, R.A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2757.

<sup>17</sup> Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R.; *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999.



La tabla III.7 muestra los valores de energía del HOMO (calculado utilizando el nivel de teoría HF/AUG-cc-pVQZ (a), el cual converge rápidamente) y los valores de energía del LUMO para cada una de las bases utilizadas (HF/6-311++g(d,p) (a); HF/AUG-cc-pVDZ (b); HF/AUG-cc-pVTZ (c); HF/AUG-cc-pVQZ (d); (e) y (f) para la serie geométrica descrita anteriormente con  $n = 2,3$  y  $4$ .

Los datos de la tabla III.7 muestran la misma tendencia que se observó para los aniones en fase gas, es decir, el nivel LUMO tiende a cero a medida que se suman funciones difusas al conjunto de base. Es por ello que se puede concluir que para sistemas aniónicos en solución, el comportamiento de los aniones es igual que en fase gas, lo cual implica que el valor de electroafinidad para aniones es igual a cero,  $A = 0$ . De este modo se puede obtener los índices de nucleofilia para los sistemas estudiados en solución. La comparación de tales índices frente a los que se desarrollaron en fase gas se presentan en la tabla III.8.

**Tabla III.8.** Comparación de valores de energía del HOMO, potencial químico electrónico, dureza química e índice de nucleofilia (Orden Descendente). Todos los valores en eV.

Solución	$\epsilon_H$	$\mu$	$\eta$	$\omega^-$	Gas	$\epsilon_H$	$\mu$	$\eta$	$\omega^-$
NH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	-7,654	-3,827	7,654	-1,276	NH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	-1,323	-0,662	1,323	-0,221
CH <sub>3</sub> S <sup>-</sup>	-7,982	-3,991	7,982	-1,330	CH <sub>3</sub> S <sup>-</sup>	-2,249	-1,124	2,249	-0,375
SH <sup>-</sup>	-8,337	-4,168	8,337	-1,389	SH <sup>-</sup>	-2,581	-1,291	2,581	-0,430
N <sub>3</sub> <sup>-</sup>	-8,541	-4,271	8,541	-1,424	CH <sub>3</sub> O <sup>-</sup>	-2,810	-1,405	2,810	-0,468
CH <sub>3</sub> O <sup>-</sup>	-8,735	-4,368	8,735	-1,456	N <sub>3</sub> <sup>-</sup>	-2,834	-1,417	2,834	-0,472
EtO <sup>-</sup>	-8,799	-4,400	8,799	-1,467	OH <sup>-</sup>	-2,959	-1,479	2,959	-0,493
Br <sup>-</sup>	-9,814	-4,907	9,814	-1,636	EtO <sup>-</sup>	-3,019	-1,510	3,019	-0,503
OH <sup>-</sup>	-9,924	-4,962	9,924	-1,654	Br <sup>-</sup>	-3,791	-1,896	3,791	-0,632
Cl <sup>-</sup>	-10,565	-5,283	10,565	-1,761	Cl <sup>-</sup>	-4,090	-2,045	4,090	-0,682
CN <sup>-</sup>	-11,363	-5,682	11,363	-1,894	F <sup>-</sup>	-4,925	-2,462	4,925	-0,821
F <sup>-</sup>	-12,835	-6,417	12,835	-2,139	CN <sup>-</sup>	-5,205	-2,603	5,205	-0,868

De la tabla III.8 se puede observar que tanto en solución como en fase gas, las tendencias entre los sistemas aniónicos se mantienen, sólo ocurriendo cambios en

situaciones aisladas. Aún así, se puede observar que en solución la estabilización de los sistemas es mucho mayor que en fase gas, lo cual se traduce en el índice de nucleofilia, el cual muestra que para las especies en solución su nucleofilia es menor que en fase gas.

### **III.3.2. Escalas de Electrofilia de Sistemas Catiónicos.**

Para el desarrollo de escalas de electrofilia, el modelo cuadrático de Parr ha sido el que de mejor forma ha descrito el comportamiento de tales sistemas. En esta tesis se mostrará más adelante, (Modelo de tercer orden para electrófilos), que el modelo de tercer orden mantiene la definición de Parr, salvo por un factor de 4/3.

Siguiendo la línea de lo realizado con los sistemas nucleofílicos, para los sistemas catiónicos también se realizó un estudio de bases para determinar el nivel mínimo de cálculo que permitiría obtener escalas correctas. Antes que todo es necesario realizar una previa discusión conceptual. Esta se refiere al hecho de tener  $A = 0$  ó  $A \neq 0$ , para sistemas catiónicos. En el caso de los aniones, considerar  $A = 0$  implica que tal sistema sólo se comportara como dador de carga, ya que no tiene la capacidad de aceptar otro electrón. En el caso de los sistemas electrofílicos la situación es un tanto diferente, ya que por el solo hecho de ser sistemas con carga positiva, esto los hace aceptores de carga, lo cual implica que la electronegatividad no debiese ser cero ( $A \neq 0$ ). El estudio de bases realizado indica que la energía del HOMO y del LUMO, si bien difieren entre bases, ambos convergen rápidamente y son distintos de cero. Ejemplos de esto se pueden observar en la tabla III.9, la cual muestra un estudio con diferentes bases.

Tabla III.9. Niveles de energía del HOMO y del LUMO referidos a los niveles de teoría; HF/6-311G(d,p)<sup>(1)</sup>; HF/AUG-cc-pVDZ<sup>(2)</sup>; HF/AUG-cc-pVTZ<sup>(3)</sup>. Todos los valores en eV.

Sistemas	$\epsilon_H^{(1)}$	$\epsilon_H^{(2)}$	$\epsilon_H^{(3)}$	$\epsilon_L^{(1)}$	$\epsilon_L^{(2)}$	$\epsilon_L^{(3)}$
NO <sup>+</sup>	-0,922	-1,142	-1,142	-0,496	-0,266	-0,259
CH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	-0,789	-0,950	-0,955	-0,486	-0,285	-0,285
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>+</sup>	-0,491	-0,570	-0,572	-0,355	-0,187	-0,184
Na <sup>+</sup>	-1,439	-1,800	-1,799	-0,262	-0,182	-0,182
Li <sup>+</sup>	-2,349	-2,793	-2,792	-0,257	-0,196	-0,196
Mg <sup>+2</sup>	-2,574	-3,012	-3,008	-0,665	-0,540	-0,541

Por tanto, a partir de la tabla III.9 se observa que la convergencia del HOMO y del LUMO es más rápida que en el caso de los aniones. En ese sentido, para sistemas catiónicos un nivel de teoría HF y una base AUG-cc-pVDZ es suficiente para obtener la convergencia de las energías de los orbitales de frontera y de este modo obtener los correspondientes datos de potencial químico electrónico y dureza química con los cuales obtener el índice de electrofilia correspondiente. Esto último, se puede observar en la tabla III.10 a continuación;

Tabla III.10. Valores de energía del HOMO y del LUMO, potencial químico electrónico, dureza química e índice de electrofilia (Orden Ascendente). Todos los valores en eV.

Sistemas	$\epsilon_H$	$\epsilon_L$	$\mu$	$\eta$	$\omega^+$
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>+</sup>	-0.572	-0.184	-0.378	0.388	0.246
NO <sup>+</sup>	-1.142	-0.259	-0.701	0.883	0.370
CH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	-0.955	-0.285	-0.620	0.670	0.382
Na <sup>+</sup>	-1.799	-0.182	-0.991	1.617	0.404
Li <sup>+</sup>	-2.792	-0.196	-1.494	2.596	0.573
Mg <sup>+2</sup>	-3.008	-0.541	-1.775	2.467	0.851

### III.4. Conclusiones.

Se mostró cuales son las condiciones en las cuales es posible tener tanto potenciales químicos electrónicos positivos como negativos. Con esto se logró demostrar que la ocurrencia de valores de potencial químico electrónico positivos, son posibles de obtener si es que se usan bases de Pople, aun cuando se utilicen funciones de polarización. A través de un profundo análisis de bases se encontró que los valores de LUMO no convergen aun cuando se sumen funciones de polarización. Es por ello que los resultados dan como aproximación valida para sistemas aniónicos la consideración de que su electroafinidad sea cero,  $A = 0$ . Considerar  $A = 0$ , es consistente con un modelo de nucleofilia el cual esta relacionado solo con el primer potencial de ionización, en sistemas aniónicos en fase gas. Esto último, también se demostró ser valido para los mismos sistemas en solución.

Se demostró que existe la posibilidad de que  $\mu > 0$ . Para que esto se cumpla es necesario que,  $\epsilon_L > 0 > \epsilon_H$ , esto significa que la energía del LUMO debe ser mayor que cero y a su vez la energía del HOMO menor que cero. Esto implica, que el valor de electroafinidad será siempre menor que cero (debido a que el valor del potencial de ionización,  $I$ , es siempre mayor que cero) y por lo tanto, que el sistema aniónico será más inestable en su energía que el sistema neutro (observar la definición de electroafinidad,  $A$  dada en la ecuación (4)).

CAPÍTULO IV

MODELO DE REACTIVIDAD DE TERCER ORDEN.

IV.1. Introducción.

Uno de los grandes avances que se ha logrado dentro del área de Fisicoquímica Orgánica es poder describir de un modo cuantitativo a los sistemas electrofílicos. Esto se logró por medio del modelo que dio como resultado el índice de reactividad desarrollado por Parr et al.<sup>1a,1b</sup> a partir de la Teoría de las Funcionales de la Densidad (DFT). El modelo se puede observar de un modo gráfico en la Figura IV.1.

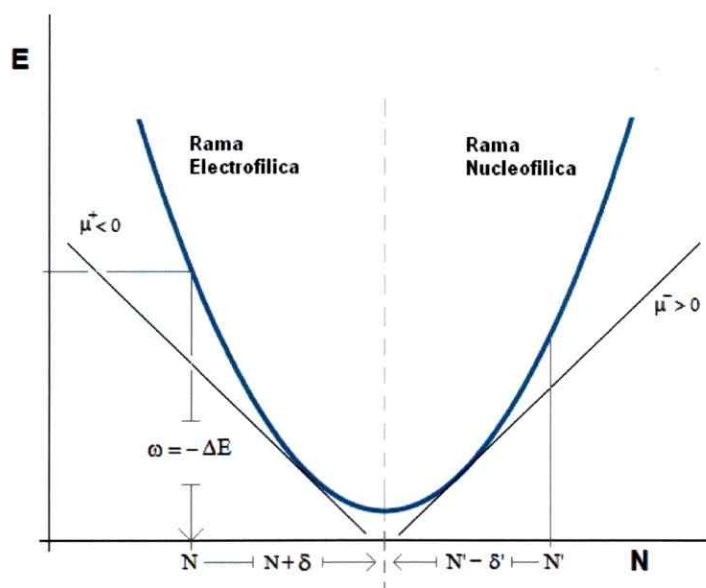


Figura IV.1. Modelo Cuadrático de Filia.

<sup>1</sup> (a) Parr, R.G.; Szentpály, L.V.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1922.

(b) Parr, R.G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press; New York, 1989.

El modelo queda descrito por medio de una función cuadrática de la energía con respecto al número de electrones, lo que gráficamente corresponde a una parábola que define la energía que pierde un sistema cuando este adquiere carga del entorno (Rama Electrofilica). Este modelo describe de un modo preciso el comportamiento de sistemas electrofílicos ya sean estos neutros o cargados positivamente. Esto debido a que la derivada de la energía en función del número de electrones (que corresponde al potencial químico electrónico del sistema) tiene un valor consistentemente negativo<sup>2</sup>.

Por medio del índice de electrofilia (" $\omega$ ", descrito en el capítulo 2), se han realizado trabajos en los cuales se proponen escalas teóricas par sistemas electrófilos que describen cualitativamente bien la reactividad y selectividad de estos sistemas<sup>1a</sup>. Con respecto al índice de nucleofilia a partir del modelo cuadrático, se han realizado desarrollos para definirlo<sup>3</sup>. El modelo al ser parabólico predice que para un sistema nucleofílico, éste, al donar parte de su carga se estabiliza en su energía, lo cual contradice lo reportado en literatura<sup>1b</sup>.

Otro hecho importante de destacar es el que la derivada de la energía con respecto al número de electrones es positiva (Figura IV.1), lo cual contradice lo demostrado por Parr et al<sup>2</sup>. Trabajos como el reportado por Gázquez et al<sup>3</sup> han hecho uso del modelo cuadrático para describir de un modo unificado los índices de electrofilia y de nucleofilia, haciendo uso de una variable auxiliar que para efectos prácticos correspondería al potencial químico del entorno. En este apartado presentamos un modelo truncado a tercer orden que relaciona las definiciones de electrofilia y nucleofilia dentro de un modelo electrónico común.

<sup>2</sup> Parr, R. G.; Donnelly, R. A.; Levy, M.; Palke, W. E. *J. Chem. Phys.* 1978, 68, 3801.

<sup>3</sup> Gázquez, J.L.; Cedillo, A.; Vela A. *J. Phys. Chem. A*, 2007, 111, 1966.

## IV.2. Modelo de tercer orden global de Filia.

El cambio en la energía  $\Delta E$  debido a la transferencia de carga  $\Delta N$  entre un electro-aceptor (electrófilo) y un electro-dador (nucleófilo) insertos en un mar de electrones a potencial externo fijo  $v(r)$ , puede ser expresado por medio de una función aproximada de tercer orden;

$$E = E^{\circ} + \left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)\delta N + \frac{1}{2}\left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2}\right)\delta N^2 + \frac{1}{6}\left(\frac{\partial^3 E}{\partial N^3}\right)\delta N^3 + \dots \quad (1)$$

$$\Delta E = \mu(\Delta N) + \frac{1}{2}\eta(\Delta N)^2 + \frac{1}{6}\gamma(\Delta N)^3 \quad (2)$$

donde  $\mu = \left[\frac{\partial E}{\partial N}\right]_{v(r)}$  es el potencial químico electrónico del sistema,

$\eta = \left[\frac{\partial \mu}{\partial N}\right]_{v(r)} = \left[\frac{\partial^2 E}{\partial N^2}\right]_{v(r)}$  es su dureza química<sup>1b</sup> y  $\gamma = \left[\frac{\partial^3 E}{\partial N^3}\right]_{v(r)}$  es la tercera

derivada de la energía con respecto al número de electrones, un coeficiente introducido por Fuentealba et al<sup>4</sup>, y discutido por varios autores<sup>5</sup>. Este modelo nace a partir del modelo de electrofilia global, modelo de segundo orden propuesto por Parr et al<sup>1a</sup>, el cual se muestra en la Figura IV.2.

<sup>4</sup> Fuentealba, P.; Parr, R.G. *J. Chem. Phys.* 1991, 94, 5559.

<sup>5</sup> Geerlings, P.; De Prof, F. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2008, 10, 3028.

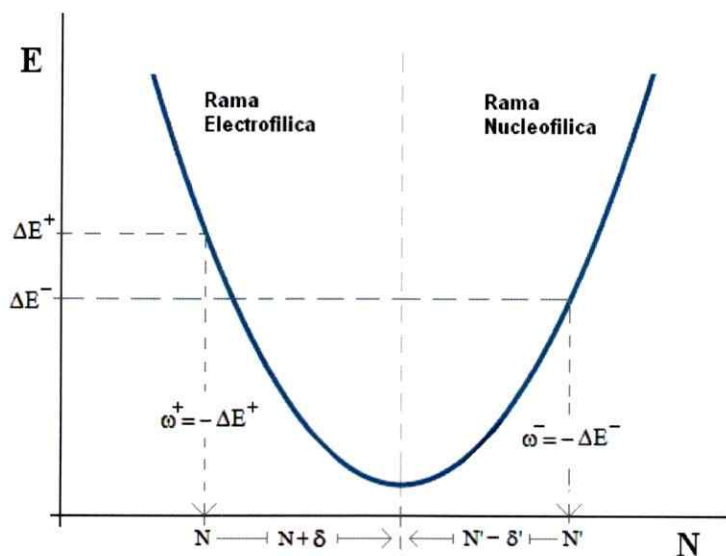


Figura IV.2. Modelo de segundo orden para la electrofilia propuesto por Parr et al.

Mientras el modelo de segundo orden provee una definición clara de electrofilia, el cual ha probado ser un modelo muy útil para proponer escalas cuantitativas de electrofilia para series de familias de electro-aceptores en fase gas y en solución<sup>6a-6c</sup>, la definición de nucleofilia no es posible de ser descrita por medio de este modelo, debido a que utilizar la rama de la derecha de la figura IV.2, es decir, la rama nucleofilica, implica que el potencial químico electrónico asociado a la nucleofilia tiene valores positivos. Los valores positivos del potencial químico electrónico son a menudo un problema asociado al cálculo de las propiedades de los sistemas, específicamente, a las bases usadas para calcular tales propiedades, o cuando el teorema de Koopmans es usado sin chequear la apropiada convergencia de los orbitales moleculares de frontera, HOMO y LUMO<sup>7</sup>. Si bien el modelo de segundo orden no permite resolver el problema con los sistemas nucleofilicos, el modelo de tercer orden si provee resultados físicamente significativos para sistemas electro-aceptores, los cuales son correctamente descritos por la rama de la izquierda de la Figura IV.2.; la cual es matemáticamente coherente con valores negativos

<sup>6</sup> (a) Pérez, P.; Toro-Labbé, A.; Aizman, A.; Contreras, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4747.

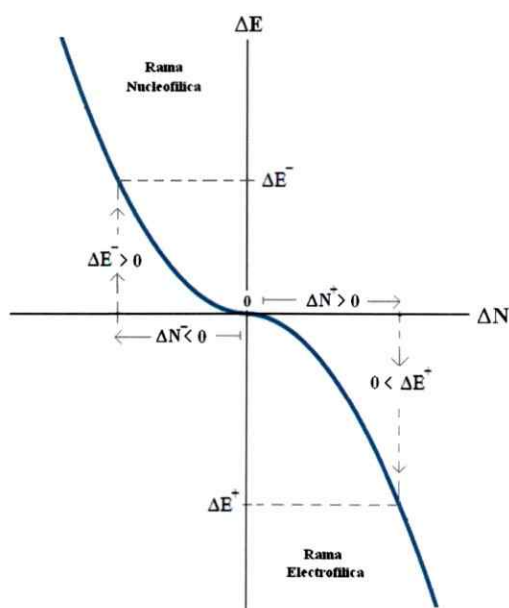
(b) Noorizadeh, S.; Shakerzadeh, E. *J. Phys. Chem. A.* **2008**, *112*, 3486.

(c) Campodónico, P.R.; Contreras, R. *Bioorg. & Med. Chem.* **2008**, *16*, 3184.

<sup>7</sup> Pérez-Méndez, C.; Fuentealba, P.; Contreras, R. *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 2944.



de potencial químico electrónico. Si la expresión matemática descrita en la Ecuación (2) es graficada en el plano  $\{\Delta E, \Delta N\}$  se obtienen dos posibles soluciones: una de ellas contiene dos puntos críticos, mientras que la otra posibilidad muestra solo un punto crítico. Este último modelo es graficado en la Figura IV.3.; y corresponde al caso en donde una función polinómica de tercer orden tiene un punto de inflexión en el plano  $\{\Delta E, \Delta N\}$ .



**Figura IV.3.** Modelo de tercer orden el cual permite acomodar tanto electro-dadores o electro-aceptores, con valores de potencial químico electrónico negativos.

Considerando el gráfico del modelo propuesto de tercer orden, mostrado en la figura IV.3 es posible obtener información químicamente relevante. En primer lugar, se puede decir que el polinomio de la figura se interpreta en términos de cantidades discretas tanto para el eje de las abscisas como las ordenadas. En segundo lugar el punto de inflexión de la curva se encuentra localizado en el origen (0,0) del plano  $\{\Delta E, \Delta N\}$ . Esto es importante de señalar ya que a partir del punto de inflexión, el cual, en este modelo se considera como un separador, desde donde se definen la rama electrofílica y la rama nucleofílica. Un tercer punto a destacar es el hecho que se observa en ambas ramas.

Por una parte para la región convexa (rama nucleofílica) de la curva tenemos que los valores de  $\Delta N$  son menores que cero, por lo que se tiene que  $\Delta N = \Delta N^- < 0$ , es decir, para sistemas que donan carga, se tiene por consecuencia un valor de la energía  $\Delta E > 0$ , lo cual en la región convexa corresponde a  $\Delta E = \Delta E^-$ . Esto último, que se ve reflejado en la Figura IV.3., se interpreta como la desestabilización en una cantidad  $\Delta E^-$  cuando el sistema dona una cantidad  $\Delta N^-$ . Por otra parte, en el caso de la región cóncava (rama electrofílica), los sistemas aceptan una fracción  $\Delta N = \Delta N^+ > 0$ , que trae por consecuencia una estabilización en la energía correspondiente a  $\Delta E = \Delta E^+ < 0$ .

Por lo tanto, la derivación de  $\Delta E$  en la ecuación (2) con respecto a  $\Delta N$  da como resultado dos ecuaciones adicionales desde las cuales se pueden derivar los conceptos de electrofilia y nucleofilia desde una perspectiva de estabilización y desestabilización de la energía, respectivamente, dentro de un modelo matemático único.

#### **IV.2.1. Poder electro-aceptor o Electrofilia.**

En este caso, el sistema acepta una fracción de carga electrónica  $\Delta N^+$  desde el entorno y estabiliza el sistema en una cantidad  $\Delta E^+$  (Figura IV.3. rama derecha). Por lo que se tiene:

$$\Delta E^+ = \mu \Delta N^+ + \frac{1}{2} \eta (\Delta N^+)^2 + \frac{1}{6} \gamma (\Delta N^+)^3 \quad (3)$$

La máxima carga electrónica que un sistema puede aceptar se determina de una forma similar al modelo de Parr et al, es decir, encontrando los puntos críticos asociados a la ecuación (3), esto es:

$$\frac{\partial \Delta E^+}{\partial \Delta N^+} = \mu + \eta \Delta N^+ + \frac{1}{2} \gamma (\Delta N^+)^2 = 0 \quad (4)$$

Es necesario resolver la ecuación (4) para encontrar los valores de  $\Delta N^+$  y por tanto los puntos críticos asociados, esto es:

$$\Delta N^+ = \frac{-\eta \pm (\eta^2 - 2\mu\gamma)^{1/2}}{\gamma} \quad (5)$$

Por lo tanto, tomando en cuenta la curva de la figura IV.3., se debe considerar una condición adicional, la cual es:

$$\eta^2 - 2\mu\gamma = 0 \quad (6)$$

Esto debido a que es necesario tener solo un punto crítico correspondiente al punto de inflexión de la curva (Figura IV.3), que conduce a una sola raíz real de la ecuación (5):

$$\gamma = \frac{\eta^2}{2\mu} \quad (7)$$

Y por tanto,

$$\Delta N^+ = -\frac{\eta}{\gamma} = -\frac{2\mu}{\eta} \quad (8)$$

Por tanto, sustituyendo la ecuación (8) en la ecuación (3), se obtiene el resultado esperado, a saber:

$$\Delta E^+ = -\frac{2\mu^2}{3\eta} \quad (9)$$

Finalmente, y en analogía con el modelo de Parr et al, de electrofilia global<sup>1a</sup>, se obtiene el siguiente índice de electrofilia global dentro del modelo de tercer orden:

$$\omega^+ = -\Delta E^+ = \frac{2\mu^2}{3\eta} = \frac{4}{3}\omega \quad (10)$$

Es importante notar que el índice de electrofilia global obtenido por medio del modelo antes demostrado corresponde al índice propuesto por Parr et al, multiplicado por un escalar (4/3), por lo que las escalas obtenidas con este nuevo índice mantiene las mismas

tendencias que las propuestas por Parr et al,  $\omega^+ = -\Delta E^+ = \frac{\mu^2}{2\eta}$ .

En términos prácticos de análisis e interpretación de las escalas de electrofilia (estabilización energética), el mejor electrófilo dentro de una familia de sistemas estudiados, será aquel que presente la energía de estabilización más baja, o en el caso contrario, la electrofilia más alta (cabe recordar que  $\Delta E^- < 0$ , o bien,  $\omega^- > 0$ ).

#### IV.2.2. Poder electro-dador o Nucleofilia.

En este caso, el sistema dona una fracción de carga electrónica  $\Delta N^-$  hacia el entorno. Como consecuencia de este proceso, el sistema se desestabiliza en una cantidad  $\Delta E^-$  (figura IV.3., rama izquierda). Por lo que se tiene:

$$\Delta E^- = \mu\Delta N^- - \frac{1}{2}\eta(\Delta N^-)^2 + \frac{1}{6}\gamma(\Delta N^-)^3 \quad (11)$$

La máxima carga electrónica que un sistema puede aceptar se determina de una forma similar al modelo de Parr et al, es decir, encontrando los puntos críticos asociados a la ecuación (11) y considerando que  $\Delta N^- < 0$ , se tiene:

$$\frac{\partial \Delta E^-}{\partial \Delta N^-} = \mu - \eta \Delta N^- + \frac{1}{2} \gamma (\Delta N^-)^2 = 0 \quad (12)$$

La resolución de la ecuación (12) permite encontrar los valores de  $\Delta N^-$  y por tanto los puntos críticos asociados, esto es:

$$\Delta N^- = \frac{-\eta \pm (\eta^2 - 2\mu\gamma)^{1/2}}{\gamma} \quad (13)$$

Por lo tanto, tomando en cuenta la curva propuesta en la figura IV.3., se debe considerar una condición adicional, la cual es:

$$\eta^2 - 2\mu\gamma = 0 \quad (14)$$

Nuevamente, es necesario tener solo un punto crítico correspondiente al punto de inflexión de la curva, por lo que se debe tener solo una raíz real de la ecuación (13):

$$\gamma = \frac{\eta^2}{2\mu} \quad (15)$$

Y por tanto,

$$\Delta N^- = \frac{\eta}{\gamma} = \frac{2\mu}{\eta} \quad (16)$$

Por tanto, sustituyendo la ecuación (16) en la ecuación (11), se obtiene el resultado esperado, a saber:

$$\Delta E^- = \frac{2\mu^2}{3\eta} \quad (17)$$

Finalmente, usando los mismos argumentos utilizados en la definición del índice de electrofilia global se tiene:

$$\omega^- = -\Delta E^- = -\frac{2\mu^2}{3\eta} \quad (18)$$

De modo contrario a lo planteado en la electrofilia, en las escalas de nucleofilia (desestabilización energética), el mejor nucleófilo dentro de una familia de sistemas, será aquel que presente la energía de desestabilización más baja, o en el caso contrario, la nucleofilia mas alta (cabe recordar que  $\Delta E^- > 0$ , o que,  $\omega^- < 0$ ).

### IV.3. Modelo de tercer orden local de Filia.

Los desarrollos realizados anteriormente corresponden a los índices de electrofilia y nucleofilia a nivel global, esto es, uno de ellos indica la energía que pierde (estabiliza) un sistema completo cuando adquiere carga desde el entorno u otro sistema (electrofilia), y el otro índice indica la energía que un sistema completo gana (desestabiliza) cuando dona parte de su carga al entorno u otro sistema (nucleofilia). Sin embargo, en muchos casos es necesario conocer cómo reaccionan los sistemas para describir los mecanismos asociados. En este sentido, es necesario conocer que ocurre localmente con cada uno de los átomos componentes de los sistemas reaccionantes. Índices de reactividad locales han sido desarrollados con éxito, principalmente para ser aplicados en conjunto con el índice de reactividad global de electrofilia<sup>8a-8c</sup>. Por tanto, al plantear esta nueva aproximación (modelo cúbico de filia) es necesario realizar desarrollos matemáticos que permitan mostrar si es posible realizar análisis locales de la electrofilia y también de la nucleofilia.

<sup>8</sup> (a) Pérez, P. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 522.

(b) Bulat, F.A.; Chamorro, E.; Fuentealba, P.; Toro-Labbé, A. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 342.

(c) Padmanabhan, J.; Parthasarathi, R.; Elango, M.; Subramanian, V.; Krishnamoorthy, B. S.; Gutierrez-Oliva, S.; Toro-Labbé, A.; Roy, D. R.; Chattaraj, P. K. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 9130.

### IV.3.1. Poder electro-aceptor local o Electrofilia local.

Como se demostró anteriormente, a partir de un polinomio de tercer orden de  $\Delta E^+$  en función de  $\Delta N^-$  es posible obtener el índice de electrofilia (ecuación 9) y la máxima capacidad de carga (ecuación 8) que puede aceptar un sistema electrofílico. A saber tales expresiones son:

$$\Delta E^+ = -\frac{2\mu^2}{3\eta} \quad \text{y} \quad \Delta N^+ = -\frac{2\mu}{\eta}$$

Se sabe que la blandura química  $S$  es el inverso de la dureza química<sup>1b</sup>. Además se ha demostrado que existe una relación entre la blandura global de un sistema y las blanduras locales del mismo. Esta relación es posible debido a la normalización de la Función de Fukui<sup>1b</sup>, es decir, la blandura local es igual al producto entre la blandura global y la función de Fukui de un sistema, a saber:

$$s_k^\alpha = S f_k^\alpha \quad (19)$$

En esta última expresión  $S$  corresponde a la blandura global de un sistema electrofílico,  $f_k^\alpha$  corresponde a la función de Fukui del átomo  $k$ , y  $s_k^\alpha$  corresponde a la blandura local, es decir, a la blandura correspondiente al átomo  $k$ . De este modo es posible conocer las contribuciones locales de la blandura a partir de la blandura global del sistema. Por lo tanto, conociendo la expresión (19) es posible derivar expresiones locales a partir de las expresiones (8) y (9).

$$\Delta N^+ = -\frac{2\mu}{\eta} = -2\mu S \quad (20)$$

$$\Delta N^+ = -2\mu S = -\frac{2\mu s_k^+}{f_k^+} \quad (21)$$

$$\Delta N^+ = -\frac{2\mu s_k^+}{f_k^+} \Rightarrow \Delta N^+ f_k^+ = -2\mu s_k^+ \quad (22)$$

De las expresiones anteriores se puede conocer cuál es la diferencia de carga aceptada por sitio o por átomo en un sistema electrofílico, sólo conociendo la función de Fukui del sistema y la diferencia de carga máxima que es capaz de adquirir un sistema desde el entorno u otro sistema. Siguiendo el mismo procedimiento anterior es posible conocer la electrofilia local, esto es:

$$\Delta E^+ = -\frac{2\mu^2}{3\eta} = -\frac{2\mu^2}{3} S \quad (23)$$

$$\Delta E^+ = -\frac{2\mu^2}{3} S = -\frac{2\mu^2 s_k^+}{3f_k^+} \quad (24)$$

$$\Delta E^+ = -\frac{2\mu^2 s_k^+}{3f_k^+} \Rightarrow \Delta E^+ f_k^+ = -\frac{2\mu^2 s_k^+}{3} \quad (25)$$

Por lo tanto se tiene una expresión que permite conocer cuál es la diferencia de energía de estabilización por sitio o átomo en un sistema electrofílico, sólo conociendo la función de Fukui del sistema y la diferencia de energía de estabilización máxima del sistema electro-aceptor. Entonces, cambiando el signo de la expresión (24) es posible conocer la electrofilia por sitio del sistema electrofílico, índice que es similar a los reportados en bibliografía<sup>9</sup>, afectado sólo por la constante 4/3.

<sup>9</sup> Campodónico, P. R.; Andrés, J.; Aizman, A.; Contreras, R. *Chem. Phys. Lett.* **2007**, *439*, 177.



### IV.3.2. Poder electro-dador local o Nucleofilia local.

Siguiendo los mismos procedimientos realizados para un sistema electro-aceptor, en cuanto a la diferencia de carga máxima aceptada y a la diferencia de energía de estabilización (electrofilia) local, es posible encontrar las expresiones para sistemas electro-dadores, es decir, la diferencia de carga máxima donada por sitio y la energía de desestabilización local de un sistema nucleofílico, a saber:

$$\Delta N^- = \frac{2\mu s_k^-}{f_k^-} \Rightarrow \Delta N^- f_k^- = 2\mu s_k^- \quad (26)$$

$$\Delta E^- = \frac{2\mu^2 s_k^-}{3f_k^-} \Rightarrow \Delta E^- f_k^- = \frac{2\mu^2 s_k^-}{3} \quad (27)$$

### IV.4. Consideraciones Conceptuales.

Es importante hacer notar que el coeficiente  $\gamma$  del polinomio de tercer orden debe ser negativo para obtener una curva como la obtenida en la Figura V.4. Como resultado, un electro-aceptor es caracterizado por un valor positivo de electrofilia. Por otro lado, un electro-dador cuando dona parte de su carga eléctrica hacia el entorno,  $\Delta N^- < 0$ , este sistema se desestabiliza en una cantidad  $\Delta E^- > 0$ . Razón por la cual la ecuación (15) muestra que el potencial químico electrónico debe ser negativo, junto con el coeficiente  $\gamma$ . Por lo tanto el valor de nucleofilia para sistemas aniónicos y neutros debe ser negativo como se expresa en la ecuación (18).

Importante de notar es el hecho de que el presente desarrollo matemático con el cual se obtienen los índices de nucleofilia y electrofilia permiten obtener una relación entre ellos, a saber,  $\omega^+ = -\omega^-$ . Este resultado es natural por varias razones. En primer lugar,

consideremos la interacción entre un dieno y un dienófilo en una reacción Diels–Alder. Para esta reacción, la condición  $\omega^+ = -\omega^-$  al reordenarla a  $\omega^- + \omega^+ = 0$  implica que para el caso límite, es decir, cuando los números de electrofilia y nucleofilia son muy similares (en su valor absoluto) entre sí, entonces la interacción entre el dieno y el dienófilo corresponderá a una interacción con flujo nulo entre los reactivos por lo que la reacción sería caracterizada como un proceso pericíclico<sup>10</sup>.

Una segunda consideración a tomar en cuenta es con respecto a los factores de los cuales depende la capacidad donante o aceptora de los sistemas. En este sentido, como ha sido demostrado por Parr et al, si la capacidad aceptora (electrofilia) de los electrófilos está determinada por el cuadrado del potencial químico electrónico y la dureza química (ecuación (9)); no existe razón especial para esperar que en los nucleófilos, la capacidad electro–dadora sea definida por diferentes factores. Nótese que las definiciones de electrofilia y de nucleofilia, propuestas en este modelo, comparten un factor común, el cual es la dureza química, un factor relacionado con la resistencia que ofrecen tanto electro–dadores como electro–aceptores al intercambio de carga electrónica con el entorno en ambas direcciones. La única diferencia radica en el signo en las ecuaciones (9) y (17). Este factor puede ser asociado con la dirección del flujo electrónico respecto del mar de electrones o entorno. En ese sentido, mientras el factor  $\mu^2$  presente en la ecuación (9) puede ser relacionado con la electronegatividad, y por tanto con una capacidad electro–atractora, el correspondiente factor  $-\mu^2$ , presente en la ecuación (17) puede razonablemente ser interpretado como un factor de fugacidad que describe la tendencia de los electrones a escapar desde el nucleófilo.

Un punto adicional importante a discutir es el hecho de utilizar una función de tercer orden (derivada de una expansión de Taylor de tercer orden) con la cual es posible derivar las expresiones para la electrofilia y la nucleofilia y no utilizar el modelo de segundo orden que ya había sido utilizado con éxito en diversos trabajos reportados. En

<sup>10</sup> Ess, D. H.; Jones, G. O.; Houk, K. N; *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2337.

este sentido, existen trabajos en los cuales utilizando la expansión de segundo orden fue posible encontrar expresiones que permitieron definir la electroatracción y electrodonación de carga<sup>11</sup>. Sin embargo, para encontrar coherencia de tales desarrollos fue necesario realizar aproximaciones con respecto a la continuidad de la curva definida en el plano  $\{E, N\}$  en los puntos donde  $N$  es entero. Es por esa razón que se optó por expandir la aproximación a tercer orden para obtener un modelo que fuese más explícito y claro.

Otra razón importante para decidir escoger el polinomio de segundo orden, es el hecho de que para sistemas tanto electrofílicos como nucleofílicos, el aceptar o donar carga implica el mismo resultado, a saber, una estabilización en la energía. En cambio el modelo de tercer orden define una diferencia en cuanto a que sistema dona o acepta la diferencia de carga. Esta diferencia entre los modelos, impone el desafío de saber cuál de los dos modelos es real, en términos de dilucidar que es lo que realmente ocurre con los sistemas nucleofílicos. Nótese que en ambos modelos, tanto de segundo orden como de tercer orden, los sistemas electrofílicos se estabilizan en su energía, sin embargo, para sistemas nucleofílicos existen diferencias. En el modelo de segundo orden, un nucleófilo se estabiliza cuando dona parte de su carga, en cambio en el modelo de tercer orden un sistema nucleofílico se desestabiliza cuando dona su carga. Demostrar que ocurre con los sistemas nucleofílicos demanda saber qué es lo que ocurre con su energía cuando este pasa de reactante a producto.

Un hecho importante a discutir es con respecto a las eventuales incoherencias conceptuales y matemáticas que se dan entre los modelos. Es claro que existe una incoherencia matemática que hace imposible que el modelo de segundo orden permita predecir el comportamiento de los nucleófilos. Observando la Figura IV.1 y IV.2, se puede concluir que su curvatura es hacia arriba (cóncavo en todo el dominio) lo cual implica que el coeficiente de primer orden debe ser positivo desde en el rango de  $\Delta N < 0$ , esto es, la rama nucleofílica, lo cual es inconsistente con el signo del potencial

<sup>11</sup> Gázquez, J. L.; Cedillo, A.; Vela, A. *J. Phys. Chem. A.* 2007, 111, 1966.

químico electrónico. Es por ello que el modelo de segundo orden no puede describir completamente ambos descriptores (electrofilia y nucleofilia), ya que además de tener un  $\mu > 0$ , predice que los sistemas nucleofílicos se estabilizan cuando adquieren carga del entorno. Por su parte, el modelo de tercer orden también tiene una incoherencia matemática en su desarrollo. Este viene dado por la concavidad de la rama electrofílica, Figura IV.3. La rama electrofílica es convexa lo cual implica que el valor de la dureza química será menor que cero,  $\eta < 0$ , lo cual es imposible ya que a partir de la expresión de dureza química ( $\eta = \varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO} = I - A$ )<sup>1b</sup>, que esta sea menor que cero implicaría que la energía del LUMO ( $\varepsilon_{LUMO}$ ) es menor que la energía del HOMO ( $\varepsilon_{HOMO}$ ), o de otro modo que, la electroafinidad (A) sea menor que el potencial de ionización (I).

Por lo tanto, lo anterior nos muestra el problema fundamental de la formulación de estos índices. Esto es, la imposibilidad matemática de obtener en un modelo único ambos descriptores, electrofilia y nucleofilia. Esta imposibilidad puede ser demostrada por medio del Teorema del Valor Medio, este dice que:

*“Si  $f$  es continua en el intervalo cerrado  $[a, b]$  y derivable en el intervalo abierto  $(a, b)$ , existe un número  $c$  que pertenece al intervalo  $(a, b)$ , tal que<sup>12</sup>”*,

$$f'(c) = \frac{f(b) - f(a)}{b - a} \quad (28)$$

El teorema puede quedar descrito de forma gráfica por medio de la Figura IV.4, descrita a continuación.

---

<sup>12</sup> Larson, R. E.; Hostetler, R. P.; Edwards, B. H. *Cálculo y Geometría Analítica*; Mc. Graw Hill; Madrid, VI Edición, 2002, pp. 189.

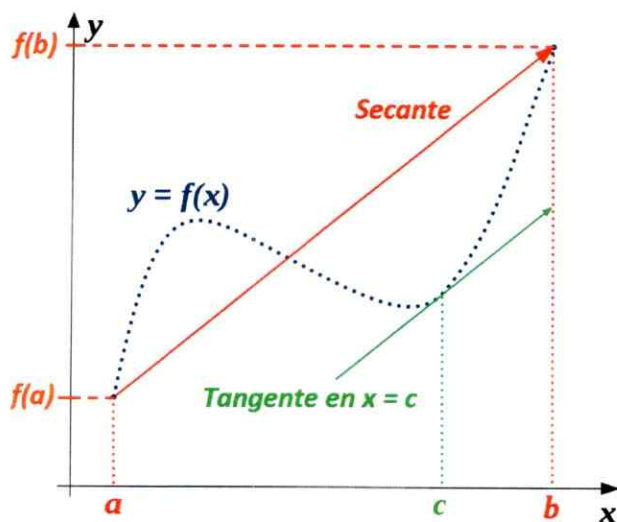


Figura IV.4. Descripción gráfica del Teorema del Valor Medio.

El teorema del valor medio define que para una recta secante que pasa por los dos puntos extremos de un intervalo  $(a, f(a))$  y  $(b, f(b))$ , siempre existirá un punto dentro de ese intervalo  $(x = c)$  para el cual la derivada evaluada en tal punto es igual a la pendiente de la recta secante que pasa por los puntos extremos del intervalo, lo cual se observa en la Figura IV.4 entre la curva de color anaranjado y verde. Ahora bien, tal teorema tiene una implicancia directa, esta es, que para toda función que sea continua y diferenciable se tendrá que en los puntos críticos, es decir, en los puntos donde  $f'(c) = 0$ , se producirán cambios en los signos de las derivadas de la función. Esto, por tanto, hará que los signos del potencial químico electrónico y de la dureza química no permanezcan invariantes ( $\mu < 0$  y  $\eta > 0$ ) en todo el intervalo de análisis. Por lo tanto, independiente de la expansión de Taylor que se realice, ya sea de segundo o de tercer orden, el solo hecho de tener puntos críticos en los cuales se minimizan las energías de los sistemas electrofílicos (estabilización) o se maximizan las energías de los sistemas nucleofílicos (desestabilización) hace que existan incoherencias matemáticas que son irremediables. No obstante, se puede decir que el modelo de tercer orden sigue siendo un tanto más preciso que el modelo de segundo orden, esto debido, a que el modelo de segundo además de tener un  $\mu > 0$  para la rama que describe a los sistemas nucleofílicos, predice que estos sistemas al donar parte de su carga al entorno se estabilizaran (incorrecto según

lo que se demostrara posteriormente). Por otro lado, el modelo de tercer orden solo tiene un problema, a saber, el que para sistemas electrofílicos la dureza química sea menor que cero,  $\eta < 0$ .

Ahora bien, anteriormente se mencionó el hecho de que es necesario conocer cómo se comportan los sistemas nucleofílicos cuando estos donan parte de su carga al entorno. Para ello se utilizara nuevamente el desarrollo de Parr et al, para la electrofilia, en este caso para demostrar a partir del modelo de tercer orden que ocurre con la energía de los sistemas nucleofílicos cuando donan su carga. A partir del desarrollo de Parr, esto es, expandiendo la energía en función del número de electrones:

$$\Delta E = \mu \Delta N + \frac{1}{2} \eta \Delta N^2 \quad (29)$$

Ahora, considerando que un sistema electrofílico adquiere  $\Delta N^+ = 1$ , es decir, un máximo de un electrón desde el entorno, entonces su energía de estabilización es:

$$\Delta E^+ = \mu + \frac{\eta}{2} \quad (30)$$

Utilizando las definiciones del potencial químico electrónico<sup>2</sup> y de dureza química (descritas en el capítulo II) además del teorema de Koopmans<sup>13</sup>, se llega a una expresión de la energía de estabilización en términos del potencial de ionización y de la electroafinidad, esto es:

$$\Delta E^+ = -A = \varepsilon_{LUMO} \quad (31)$$

Del mismo modo, si se considera que un sistema nucleofílico dona  $\Delta N^- = -1$ , es decir, un máximo de un electrón hacia el entorno, entonces su energía de desestabilización es<sup>14</sup>:

<sup>13</sup> Koopmans, T. A., *Physica* 1933, 1, 104

<sup>14</sup> Contreras, R.; Andres, J.; Safont, V. S.; Campodónico, P.; Santos, J. G. *J. Phys. Chem. A* 2003, 107, 5588.

$$\Delta E^- = -\mu + \frac{\eta}{2} \quad (32)$$

$$\Delta E^+ = I = -\varepsilon_{HOMO} \quad (33)$$

Estas definiciones corresponden a las energías de estabilización (electrofilia) y desestabilización (nucleofilia) si se utiliza el modelo de segundo orden. En ese sentido, este modelo nos muestra que es claro el hecho de que la capacidad de aceptar carga no es igual a la capacidad de donar carga. Además de lo anterior, se observa que la capacidad de aceptar carga del entorno (estabilización o electrofilia) depende, según este modelo, sólo de la electroafinidad del sistema. Por otro lado en cambio, la capacidad de donar carga hacia el entorno (desestabilización o nucleofilia) depende, según el modelo de segundo orden, sólo del potencial de ionización. Sin embargo, esta aproximación eventualmente podría ser sesgada, en cuanto a que un sistema tiene como variables a la electroafinidad y al potencial de ionización, por tanto no existe razón para pensar que la electrofilia de un sistema solo depende de su electroafinidad y por su parte, que la nucleofilia de un sistema, solo dependa del potencial de ionización del sistema en estudio. En ese sentido, se realizó el mismo análisis pero considerando al modelo de tercer orden, esto es:

$$\Delta E = \mu\Delta N + \frac{1}{2}\eta(\Delta N)^2 + \frac{1}{6}\gamma(\Delta N)^3 \quad (34)$$

Considerando que para sistemas electrofílicos estos adquieren  $\Delta N^+ = I$ , es decir, un máximo de un electrón desde el entorno, entonces su energía de estabilización es:

$$\Delta E^+ = \mu + \frac{1}{2}\eta + \frac{1}{6}\gamma \quad (35)$$

Nuevamente, se usaron las definiciones de potencial químico electrónico<sup>2</sup>, de dureza química<sup>1b</sup> y el teorema de Koopmans<sup>15</sup>. Además para obtener una expresión de  $\gamma$ , definida por Fuentealba et al<sup>4</sup>, se uso la aproximación  $I_n = nI_I$ <sup>16</sup> con la cual es posible llegar a la expresión<sup>17</sup>:

$$\gamma = -c\eta = -\left[\frac{A_1}{3I_1 - A_1}\right]\eta = -\left[\frac{A_1}{3I_1 - A_1}\right](I_1 - A_1) \quad (36)$$

A partir de las expresiones (35) y (36), es posible, entonces, obtener otra expresión la cual corresponde a una ecuación corregida de la ecuación (31), la cual es una expresión de la energía de estabilización en términos del potencial de ionización y de la electroafinidad, esto es:

$$\Delta E^+ = -A - \frac{A(I - A)}{6(3I - A)} \quad (37)$$

Siguiendo el mismo procedimiento, se puede obtener, entonces, la expresión correspondiente a la desestabilización de los sistemas nucleofílicos en términos de la electroafinidad y del potencial de ionización en el marco del modelo de tercer orden, esto es:

$$\Delta E^- = I - \frac{A(I - A)}{6(3I - A)} \quad (38)$$

Como se puede observar, ambos descriptores obtenidos por el modelo de tercer orden, tanto el de estabilización (electrofilia) y el de desestabilización (nucleofilia) corrigen a los descriptores obtenidos por medio del modelo de segundo orden con el mismo factor, sin embargo, en tales descriptores aparecen relacionadas la electroafinidad y el potencial

<sup>15</sup> Koopmans, T. A., *Physica* 1933, 1, 104

<sup>16</sup> March, N. H. *J. Chem. Phys.* 1982, 76, 1869.

<sup>17</sup> Contreras, R.; Domingo, L. R.; Andrés, J.; Pérez, P.; Tapia, O. *J. Phys. Chem. A.* 1999, 103, 1367.



de ionización, a diferencia del modelo de segundo orden el cual solo contempla la electroafinidad para los electrófilos y solo el potencial de ionización para los nucleófilos.

Ya ha quedado demostrado que por medio de ambos modelos (cuadrático y cúbico) se predice que en sistemas electrofílicos su energía disminuye y por lo tanto se estabilizan a lo largo de la coordenada de reacción. Por otra parte para sistemas nucleofílicos ambos modelos muestran diferencias, ya que mientras en el modelo de segundo orden la energía de los nucleófilos se estabiliza, en el modelo de tercer orden esta energía muestra una desestabilización. Sin embargo, anteriormente se demostró que si el modelo de segundo orden es usado a partir de la expansión de Taylor para encontrar un índice que describa la nucleofilia, este modelo carecería de coherencia física, ya que su primera derivada (el potencial químico electrónico) sería mayor que cero. Por otra parte, al hacer uso del polinomio de tercer orden para desarrollar y encontrar un índice de nucleofilia quedo demostrado que existe una incoherencia matemática ya que de utilizarse tal modelo, implicaría que la dureza química, tendría que ser menor que cero. Por lo tanto, si bien el modelo de tercer orden no es del todo correcto, si permite corregir algunas deficiencias que tiene el modelo de segundo orden.

Otro análisis necesario de desarrollar es con respecto a los conceptos de nucleofilia y electrofilia propiamente tal. Ingold<sup>18</sup> al definir tales conceptos describió como sistemas electrófilos a aquellos que atraen electrones que participan en una reacción química, aceptando un par de electrones que forman un enlace con un nucleófilo. Por otra parte un nucleófilo es definido como un sistema que es capaz de donar electrones los cuales participan en la formación de un enlace con un electrófilo. En ese sentido se han hecho esfuerzos por encontrar las variables intrínsecas que permiten describir como se desempeñan los conceptos de electrofilia y nucleofilia<sup>19</sup>. Es por ello que se ha establecido convencionalmente que la electrofilia y nucleofilia son conceptos relacionados con

---

<sup>18</sup> Ingold, C. K. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*. 1929, 48, 797.

<sup>19</sup> Ayers, P. W.; Anderson, J. S. M.; Bartolotti, L. J. *Int. J. Quantum Chem.* 2005, 101, 520.

variables cinéticas, específicamente con las constantes de velocidad<sup>20</sup>. Sin embargo, existen trabajos en los cuales se propone que los conceptos de electrofilia y nucleofilia están relacionados con otras variables tales como las constantes de equilibrio<sup>21</sup>, esto último, siendo definido como basicidad. Relacionar los conceptos de filia, con variables que involucran tanto a los sistemas reactivos como productos implica decir que tales conceptos, nucleofilia y electrofilia, tienen una preexistencia en todo el dominio de la coordenada de reacción, es decir, que tales conceptos existen incluso en los productos de una reacción química. Esto adolece de un error conceptual ya que, por ejemplo, en una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular, un nucleófilo aniónico entregará su carga para formar un enlace con quien es el electrófilo en los reactantes, quien a su vez actúa como electrófilo sufrirá una ruptura para formar un sistema aniónico en los productos y un nuevo sistema que se compone de la raíz alquílica y el anión de los reactantes.

Del perfil para una reacción S<sub>N</sub>2 se puede decir que el nucleófilo como tal “pierde sus capacidades dadoras de carga” cuando este entrega su carga para la formación del enlace, y por otra parte, el electrófilo “pierde su habilidad intrínseca para aceptar carga” cuando recibe la carga por parte del nucleófilo. Ahora bien, el instante en que tanto el nucleófilo como el electrófilo pierden sus propiedades intrínsecas, es el estado de transición (ET) la entidad que aparece mediando la reacción, por lo que esto nos hace suponer que los conceptos de electrofilia u nucleofilia no pueden ser relacionados con variables que involucran al estado inicial (reactivos) y final (productos) de una reacción, sino que es más preciso, relacionar los conceptos de filia, con variables cinéticas, como se ha supuesto hasta ahora. Un análisis más detallado sobre tres tipos de reacciones (sustitución, eliminación y adición) se mostrará más adelante.

El análisis realizado anteriormente puede ser contrastado de un modo formal, por medio del desarrollo hecho por Charquin<sup>22</sup>. En ese trabajo, se muestra que a partir de los

<sup>20</sup> Stirling, C. *Acc. Chem. Res.* 1979, 12, 198.

<sup>21</sup> Edwards, J. O. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 1819.

<sup>22</sup> Charquin, P. *Chem. Phys. Lett.* 2008, 458, 231.

conceptos de electrostática clásica, tales como: capacitancia de un conductor (C), potencial eléctrico (V), carga eléctrica ( $Q = CV$ ) y energía ( $E = \frac{Q^2}{2C}$ ), en conjunto con la analogía que existe entre Q (carga en electrostática) y N (número de electrones en el marco de la DFT), es posible encontrar la relación que existe entre las variables de la electrostática clásica y las de la DFT. Para ello, a partir de la expresión de la energía en electrostática clásica se obtiene la primera y segunda derivada, las cuales corresponden a:  $\frac{\partial E}{\partial Q} = \frac{V}{2}$  y  $\frac{\partial^2 E}{\partial Q^2} = \frac{1}{C}$ , respectivamente. De este modo se observa que existe una analogía entre las variables de la electrostática y las variables de la DFT, a saber, el potencial eléctrico con la electronegatividad de Mulliken<sup>23</sup> ( $V \leftrightarrow \chi$ ) y por consecuencia con el potencial químico electrónico ( $V \leftrightarrow \chi = -\mu$ ). Por otra parte, se tiene una analogía entre la dureza química con el inverso de la capacitancia ( $1/C = R \leftrightarrow \eta$ ). Habiendo encontrado una analogía entre las variables de la DFT y la electrostática, entonces es posible decir que existe una relación entre el concepto de electrofilia (estabilización energética) o nucleofilia (desestabilización energética), y el concepto de potencia eléctrica. Este concepto, en electrostática se define como “la relación entre el paso de la energía por unidad de tiempo, es decir, cantidad de energía absorbida o entregada por un elemento en un rango de tiempo determinado”, esto es,  $P = \frac{dE}{dt}$ . En este caso, se asumirá que la energía (absorbida o entregada) usada por unidad de tiempo (Potencia), es capaz de generar un trabajo eléctrico ( $dE = dw$ ), por lo que se tiene;

$$P = \frac{dw}{dt} = \frac{dw}{dq} \times \frac{dq}{dt} = V \times I = R \times I^2 = \frac{V^2}{R} \quad (39)$$

Considerando las analogías realizadas anteriormente, entonces podemos relacionar las expresiones de potencia eléctrica (Ecuación 39) y las de electrofilia/nucleofilia (Ecuaciones 10 y 18), esto es:

---

<sup>23</sup> Geerlings, P.; De Prof, F.; Langenaeker, W. *Chem. Rev.* 2003, 103, 1793.

$$P = \frac{V^2}{R} \approx \pm \frac{2\mu^2}{3\eta} = \Delta E^\ddagger \quad (40)$$

El desarrollo hecho por Charquin<sup>22</sup>, muestra que es posible encontrar tal relación con el modelo de electrofilia desarrollado por Parr<sup>1a</sup>. Sin embargo, tal como se demostró anteriormente, el modelo de electrofilia de Parr guarda estrecha relación con el modelo de tercer orden, sólo diferenciándose por una constante igual a 4/3. Esto entonces, nos permite decir, que el desarrollo de Charquin puede ser extrapolado al modelo de tercer orden, mas aun si se considera que la potencia eléctrica es la medida de la “energía que es absorbida (electrófilo) o entregada (nucleófilo) durante un rango de tiempo”.

Habiendo explicado que existe una relación entre los conceptos de la DFT y los de la electrostática clásica, es posible realizar un análisis que reviste mayor importancia. Este es el que relaciona los conceptos de electro/núcleo-filia con los conceptos de cinética química. Anteriormente se mostró que tales conceptos (Filia) solo pueden ser relacionados con conceptos cinéticos. Ahora bien, utilizando la expresión anterior (Ecuación 40) se puede ver que la electrofilia y la nucleofilia, como medidas de la estabilización o desestabilización de los sistemas reactivos, están relacionados con el concepto de “potencia eléctrica”  $\left( P = \frac{dE}{dt} \right)$ , el cual puede ser definido como “la velocidad a la que se entrega o absorbe energía por un sistema”. En este caso la variable que cambia en el tiempo es la energía, en cambio, en una reacción química la variable que cambia en el tiempo es la concentración. Aun cuando las variables que cambian sean diferentes (salvo el tiempo), estas encierran un mismo concepto, “velocidad”, lo cual permite entonces decir que si la electro/núcleo-filia están relacionados con el concepto de potencia eléctrica, el cual está relacionado con el concepto de velocidad y por consecuencia con el concepto de velocidad de reacción. Entonces se puede concluir que los conceptos de electro/núcleo-filia definidos en el marco de la Teoría de las Funcionales de la Densidad se pueden relacionar indirectamente con los aspectos dinámicos de una reacción química a través de la cinética química.

En este sentido, se puede decir que aun cuando existen algunos resultados publicados en los cuales se propone una relación entre los conceptos de filia (electrofilia y nucleofilia) con algunos conceptos termodinámicos<sup>21</sup>, tales como los pK's y/o energías de reacción ( $\Delta G^\circ$  o  $\Delta H^\circ$ ), estas relaciones según lo analizado anteriormente no son del todo correctas en el marco de la DFT conceptual. Esto debido a que se estaría relacionando conceptos diferentes conceptualmente, ya que (como se propuso anteriormente) los conceptos de filia, definidos por medio de los descriptores de reactividad de la DFT, tienen un correlato con los conceptos de cinética química, y no explícitamente con conceptos termodinámicos. Tales relaciones, entre conceptos termodinámicos (por ejemplo, energías de reacción) y conceptos cinéticos (por ejemplo, energías de activación) son, mas bien, definiciones de tipos de relaciones de energías libres.

#### **IV. Conclusiones.**

Se ha propuesto un modelo de tercer orden a partir de una expansión de la energía en función del número de electrones. Este modelo permite definir analíticamente los índices globales de electrofilia y nucleofilia, los cuales son el uno el opuesto del otro. Esto significa que, mientras el índice de electrofilia da cuenta de la capacidad de estabilización energética que tiene un sistema al recibir carga del entorno, la nucleofilia da cuenta de la desestabilización energética que sufre el sistema al donar parte de su carga al entorno.

Se demostró la imposibilidad matemática de generar un modelo único de filia a partir de expansiones de la energía en función del número de electrones. Sin embargo, el modelo polinómico de tercer orden es más completo, debido a que permite no sólo describir el comportamiento de los sistemas electrofílicos (recuperando el modelo de electrofilia propuesto por Parr et al<sup>1a</sup>), sino que también permite describir el comportamiento de sistemas nucleofílicos, hecho que no logra concretar del todo el índice de segundo orden.

Importante es el hecho de que para la Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT) los índices derivados, esto es, electrofilia y nucleofilia, son índices que dan cuenta de la estabilización energética de electrófilos y la desestabilización energética de los nucleófilos. Por otra parte, análisis conceptuales realizados a partir de la electrostática clásica permiten definir a los índices de reactividad derivados de la DFT como conceptos intrínsecamente cinéticos.

## CAPÍTULO V

### APLICACIONES DEL MODELO DE REACTIVIDAD DE TERCER ORDEN.

#### V.1. Introducción.

En el capítulo precedente fueron definidos los modelos globales de electrofilia y nucleofilia, además de sus respectivas contrapartes locales. A pesar de algunas inconsistencias matemáticas en los modelos de tercer orden, principalmente referidos a las curvaturas y al significado físico del punto de inflexión, es posible por medio de aproximaciones obtener un modelo empírico razonable para ambos conceptos dentro de un modelo común. En este capítulo se plantea un estudio crítico que fija los límites de validez de ambos modelos, los cuales fueron aplicados a una serie de sistemas cargados y neutros. El estudio comienza con un análisis computacional, referente a los conjuntos de base que se requieren para obtener un cuadro físicamente coherente.

Estos estudios son validados con respecto a datos experimentales disponibles. Principalmente las escalas experimentales utilizadas son las bases de datos reportadas por Mayr<sup>1</sup>, Pearson<sup>2</sup> y Grunwald<sup>3a-3b</sup>. El estudio finaliza con la aplicación de los modelos de filia a reacciones de tipo S<sub>N</sub>2, E2 y Adición bimolecular a nivel local, utilizando para ello la coordenada intrínseca de reacción (IRC). Este permite conocer procesos de activación/desactivación nucleofílica/electrofílica a lo largo del camino de reacción.

<sup>1</sup> Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66.

<sup>2</sup> Pearson, R. G.; Sobel, H.; Songstad, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 319.

<sup>3</sup> (a) Kevill, D. N.; Miller, B. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7399.

(b) Kevill, D. N.; D'Souza, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1997**, *2*, 1721.

## V.2. Aspectos Computacionales.

Para validar el modelo de tercer orden planteado en el capítulo IV, en primer lugar se realizaron cálculos que permitieran encontrar el mejor método y base para obtener las variables necesarias para describir las escalas, esto es, el potencial químico electrónico y la dureza química. Para realizar este análisis, es necesario generar una división de las familias que consideran sistemas neutros y aniónicos. Para el caso de los sistemas catiónicos, no se realizaron análisis ni cálculos adicionales debido a que se consideraron los datos de electrofilia reportados en bibliografía. Esto como consecuencia de que el modelo de electrofilia desarrollado por Parr et al<sup>4</sup>, difiere del modelo de tercer orden sólo en una constante. Para el caso de los sistemas aniónicos, como fue demostrado en el capítulo III, el método que reporta mejores resultados es Hartree–Fock. Sin embargo, los métodos DFT (por ejemplo, B3LYP) también describen de buena forma tales sistemas al incorporar correlación, necesaria en sistemas aniónicos. La base para sistemas aniónicos que mejores resultados reporta, como fue demostrado<sup>5</sup>, es una base tipo Dunning–Huzinaga, específicamente, AUG-cc-pVQZ. En el caso de los sistemas neutros, el método y la base que produce mejores resultados es B3LYP/6–311+g(d,p). Sin embargo, en algunos casos fue necesario aumentar la base a 6–311+g(3df, 2p). Esto con la intención de mejorar las energías en solución.

Por último, para los estudios de estabilización o desestabilización de la energía en el perfil de reacción se realizaron cálculos de IRC con la base 6–311+g(3df, 2p). Esto para eliminar potenciales químicos positivos, y funciones de Fukui asociadas al perfil tuvieran valores negativos. Todos los cálculos realizados, fueron hechos por medio de la plataforma de programas GAUSSIAN 03<sup>6</sup>.

<sup>4</sup> Parr, R.G.; Szentpály, L.V.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1922.

<sup>5</sup> Pérez-Méndez, C.; Fuentealba, P.; Contreras, R. *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 2944.

<sup>6</sup> *Gaussian 03, Revision E.01*, Frisch, M. J.; et al, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.



### V.3. Resultados.

#### V.3.1 Comparación potenciales de ionización y dureza química teórico-experimental de bencenos sustituidos en fase gas.

Uno de los objetivos planteados fue determinar cuáles son las bases mínimas para realizar los cálculos de optimización y determinación de propiedades mono-electrónicas (energías de orbitales de frontera) para ser utilizadas posteriormente para la evaluación de potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima (aceptada o donada) y máxima energía de estabilización (electrófilos) o máxima energía de desestabilización (nucleófilos). Los resultados se detallan en la Tabla V.1 (datos experimentales<sup>7</sup>) y en la Tabla V.2 (datos computacionales).

*Tabla V.1. Potencial de Ionización y Electroafinidad experimentales<sup>7</sup> en fase gas, potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía de estabilización máxima de bencenos sustituidos. Todos los valores en e.V.*

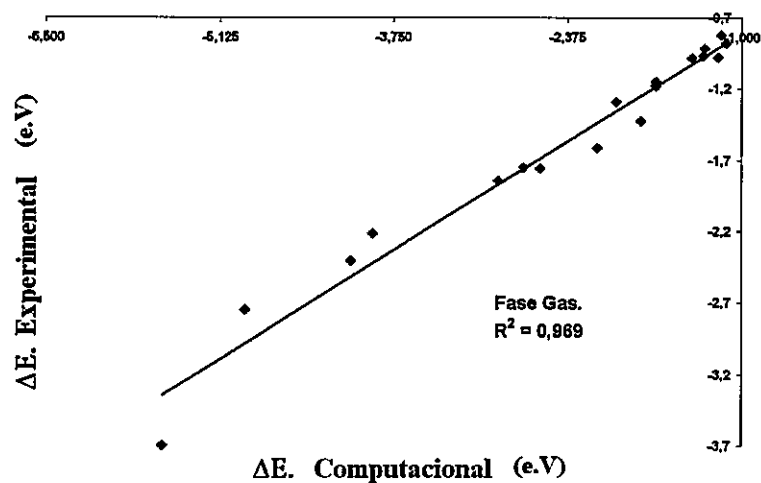
Sistema	P.I	E.A	$\mu$	$\eta$	$\Delta N$	$\Delta E^+$
<b>1,2,5-Trinitrobenceno</b>	10,96	2,63	-6,79	8,33	1,63	-3,69
<b>4-nitro-benzaldehido</b>	10,27	1,65	-5,96	8,62	1,38	-2,75
<b>4-ciano-benzaldehido</b>	10,10	1,22	-5,66	8,88	1,28	-2,40
<b>Nitrobenceno</b>	9,86	1,00	-5,43	8,86	1,23	-2,22
<b>Benzaldehido</b>	9,49	0,49	-4,99	9,00	1,11	-1,84
<b>Cianobenceno</b>	9,73	0,26	-4,99	9,47	1,05	-1,76
<b>4-metil-benzaldehido</b>	9,34	0,37	-4,86	8,97	1,08	-1,75
<b>Trifluorometilbenceno</b>	9,69	0,00	-4,84	9,68	1,00	-1,62
<b>Fenilbenceno</b>	8,16	0,13	-4,15	8,03	1,03	-1,43
<b>Estireno</b>	8,46	-0,25	-4,11	8,71	0,94	-1,29
<b>Bromobenceno</b>	9,00	-0,70	-4,15	9,70	0,86	-1,19

<sup>7</sup> P.J. Linstrom and W.G. Mallard, Eds., NIST Chemistry WebBook, NIST Standard Reference Database Number 69, National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg MD, 20899, <http://webbook.nist.gov>, (obtenido 24 Noviembre 2010).

<b>CloroBenceno</b>	9,08	-0,75	-4,17	9,83	0,85	-1,18
<b>Fluorbenceno</b>	9,20	-0,87	-4,17	10,07	0,83	-1,15
<b>Fenol</b>	8,51	-1,01	-3,75	9,52	0,79	-0,99
<b>3-metoxi-tolueno</b>	8,56	-1,06	-3,75	9,62	0,78	-0,98
<b>3-metil-tolueno</b>	8,74	-1,16	-3,79	9,89	0,77	-0,97
<b>Metoxibenceno</b>	8,25	-1,09	-3,58	9,34	0,77	-0,92
<b>1,3-dimetoxi-benceno</b>	8,24	-1,19	-3,52	9,44	0,75	-0,88

*Tabla V.2.  $E_{HOMO}$  y  $E_{LUMO}$  en fase gas, potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía de estabilización máxima de bencenos sustituidos. Todos los valores en e.V.*

<b>Sistema</b>	$E_{Homo}$	$E_{Lumo}$	$\mu$	$\eta$	$\Delta N$	$\Delta E^+$
<b>1,2,5-Trinitrobenceno</b>	-0,3436	-0,1474	-6,681	5,339	2,503	-5,575
<b>4-NO<sub>2</sub>-benzaldehido</b>	-0,2911	-0,1288	-5,712	4,417	2,587	-4,925
<b>4-CN-benzaldehido</b>	-0,2882	-0,1112	-5,435	4,817	2,256	-4,088
<b>Nitrobenceno</b>	-0,2923	-0,1072	-5,436	5,037	2,159	-3,912
<b>Benzaldehido</b>	-0,2698	-0,0799	-4,758	5,166	1,842	-2,921
<b>Cianobenceno</b>	-0,2802	-0,0679	-4,736	5,778	1,640	-2,589
<b>4-CH<sub>3</sub>-benzaldehido</b>	-0,2647	-0,0737	-4,605	5,198	1,772	-2,720
<b>Trifluorometilbenceno</b>	-0,2823	-0,0491	-4,508	6,347	1,421	-2,135
<b>Fenilbenceno</b>	-0,2359	-0,0413	-3,772	5,293	1,425	-1,792
<b>Estireno</b>	-0,2351	-0,0499	-3,877	5,039	1,539	-1,988
<b>Bromobenceno</b>	-0,2542	-0,0323	-3,898	6,038	1,291	-1,678
<b>Clorobenceno</b>	-0,2575	-0,0318	-3,936	6,142	1,281	-1,681
<b>Fluorbenceno</b>	-0,2603	-0,0308	-3,960	6,245	1,268	-1,674
<b>Fenol</b>	-0,2349	-0,0210	-3,483	5,821	1,197	-1,389
<b>3-CH<sub>3</sub>O-tolueno</b>	-0,2250	-0,0115	-3,218	5,811	1,108	-1,188
<b>3-CH<sub>3</sub>-tolueno</b>	-0,2410	-0,0142	-3,472	6,174	1,125	-1,302
<b>Metoxibenceno</b>	-0,2289	-0,0169	-3,344	5,770	1,159	-1,292
<b>1,3-dimetoxi-benceno</b>	-0,2202	-0,0089	-3,117	5,749	1,084	-1,127



**Figura V.1.** Comparación entre energía de estabilización obtenida a partir de datos experimentales (Potencial de Ionización y Electroafinidad) y datos computacionales (energía del  $E_{HOMO}$  y  $E_{LUMO}$ ) para bencenos sustituidos.

A partir de los datos de las tablas V.1 y V.2, se puede observar que los valores de potencial químico electrónico,  $\mu$ , tanto experimentales<sup>7</sup> como computacionales, son similares entre sí, no así los valores de dureza química. Sin embargo, los valores de energía de estabilización entre los datos experimentales como computacionales mantienen una tendencia entre sí (Figura V.1,  $R^2 = 0,969$ ). Cabe destacar, que el concepto asociado con la estabilización de los sistemas corresponde a la electrofilia, por lo cual, según estas escalas (tanto experimental como computacional), el mejor electrófilo será aquel que se estabilice más al recibir un exceso de carga, es decir, el que tenga el valor de  $\Delta E^+$  más bajo. Del modo contrario, el peor electrófilo será aquel que presente el mayor valor de  $\Delta E^+$ . Como ejemplos de lo anterior, tenemos que el 1,2,5-trinitrobenceno es el mejor electrófilo y del modo contrario, el 1,3-dimetoxi-benceno es el peor electrófilo. Con estos resultados es posible decir que el nivel de cálculo utilizado, B3LYP/6-311+g(d,p) es suficiente para describir de buena manera las tendencias experimentales.

**V.3.2. Comparación de potenciales de ionización y dureza química teórico-experimental de solventes convencionales en fase gas.**

A continuación, en las tablas V.3 y V.4, se presentan los resultados comparativos entre datos experimentales de potencial de ionización y electroafinidad<sup>7</sup> con respecto a datos computacionales de energía del HOMO ( $E_{HOMO}$ ) y energía del LUMO ( $E_{LUMO}$ ) para sistemas nucleofílicos, específicamente, solventes orgánicos comúnmente utilizados.

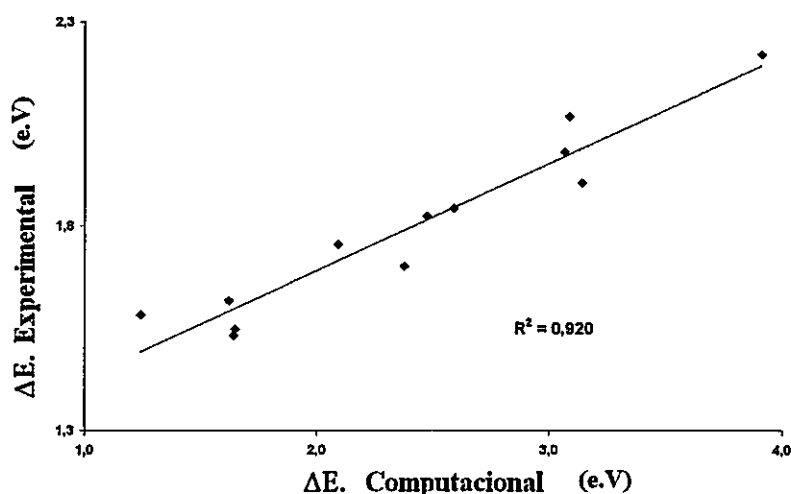
*Tabla V.3. Potencial de Ionización y Electroafinidad experimentales<sup>7</sup> en fase gas, potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía de desestabilización de solventes convencionales. Todos los valores en e.V.*

Sistema	P.I	E.A	$\mu$	$\eta$	$\Delta N$	$\Delta E^-$
Ciclohexanona	9,18	0,00	-4,59	9,18	-1,00	1,53
Ciclopentanona	9,28	0,00	-4,64	9,28	-1,00	1,55
N,N-dimetilformamida	9,45	0,01	-4,73	9,44	-1,00	1,58
Acetona	9,70	0,00	-4,85	9,70	-1,00	1,62
Formamida	10,15	0,02	-5,08	10,13	-1,00	1,70
Benzonitrilo	9,73	0,26	-4,99	9,48	-1,05	1,76
Tricloroetileno	9,68	0,40	-5,04	9,28	-1,09	1,83
Benzaldehido	9,49	0,49	-4,99	9,00	-1,11	1,84
Tetracloroetileno	9,33	0,64	-4,98	8,69	-1,15	1,91
Nitrometano	11,08	0,26	-5,67	10,82	-1,05	1,98
1-metil-2-Nitrobenceno	9,24	0,92	-5,08	8,32	-1,22	2,07
Nitrobenceno	9,86	1,00	-5,43	8,86	-1,23	2,22

*Tabla V.4.  $E_{HOMO}$  y  $E_{LUMO}$  en fase gas, potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía de desestabilización de solventes convencionales. Todos los valores en e.V.*

Sistema	$E_{Homo}$	$E_{Lumo}$	$\mu$	$\eta$	$\Delta N$	$\Delta E^-$
Ciclohexanona	-0,2488	-0,0316	-3,815	5,909	-1,291	1,642
Ciclopentanona	-0,2508	-0,0315	-3,841	5,968	-1,287	1,648

N,N-dimetilformamida	-0,2559	-0,0058	-3,560	6,805	-1,046	1,242
Acetona	-0,2592	-0,0280	-3,908	6,290	-1,243	1,619
Formamida	-0,2842	-0,0591	-4,671	6,125	-1,525	2,375
Benzonitrilo	-0,2685	-0,0494	-4,325	5,963	-1,451	2,091
Tricloroetileno	-0,3215	-0,0579	-5,162	7,175	-1,439	2,476
Benzaldehido	-0,2802	-0,0679	-4,737	5,777	-1,640	2,589
Tetracloroetileno	-0,3293	-0,0835	-5,616	6,689	-1,679	3,144
Nitrometano	-0,3088	-0,0824	-5,323	6,160	-1,728	3,066
1-metil-2-Nitrobenceno	-0,2732	-0,0849	-4,872	5,126	-1,901	3,088
Nitrobenceno	-0,2924	-0,1072	-5,437	5,038	-2,158	3,912



**Figura V.2.** Comparación entre energía de desestabilización obtenida a partir de datos experimentales (Potencial de Ionización y Electroafinidad) y datos computacionales (energía del  $E_{HOMO}$  y  $E_{LUMO}$ ) para solventes convencionales.

Nuevamente como se observa en la Figura V.2, se puede decir que la comparación entre los datos experimentales y computacionales tienen una buena correlación ( $R^2 = 0,920$ ) en fase gas, lo cual nos permite concluir que el método y la base utilizadas son adecuadas para obtener resultados cualitativamente razonables. El método y la base usados, son exactamente las mismas usadas en el anterior caso, esto es, B3LYP/6-311+g(d,p). Este estudio tiene relevancia en la medida que al conocer la nucleofilia o electrofilia de medios de reacción, se

pueden discutir casos más o menos comunes, en que el solvente puede participar o mejor dicho, competir, con algún reactivo en un proceso de solvólisis. Este punto será discutido con mayor detalle más adelante.

### V.3.3. Escala de desestabilización de Piridinas sustituidas, en fase acuosa y diclorometano. Comparación con datos experimentales de Mayr.

Un primer análisis comparativo del modelo de tercer orden y de los datos obtenidos del modelo propuesto por Mayr et al<sup>8</sup>, se realizó para una familia de Piridinas sustituidas, las cuales serán consideradas como sistemas nucleofílicos para construir la correspondiente escala. De acuerdo a su comportamiento experimental las piridinas sustituidas se comportan generalmente como dadores de carga. Para este estudio se realizó un cálculo adicional, esto es, solvatando los sistemas en solución acuosa. Para ello se utilizó la metodología PCM desarrollada por Tomasi et al<sup>9</sup> para el cálculo de las respectivas energías ( $E_{\text{Homo}}$  y  $E_{\text{Lumo}}$ ). La tabla V.5 muestra los datos correspondientes a la comparación de valores computacionales  $\Delta E^-$  y los experimentales  $N$  medidos por Mayr et al<sup>10</sup>, tanto en fase acuosa como en diclorometano;

**Tabla V.5.**  $E_{\text{HOMO}}$  y  $E_{\text{LUMO}}$  en fase gas, potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía de desestabilización de piridinas sustituidas (en e.V). Números de nucleofilia de Mayr<sup>12</sup> para piridinas sustituidas en fase acuosa y en diclorometano (DCM).

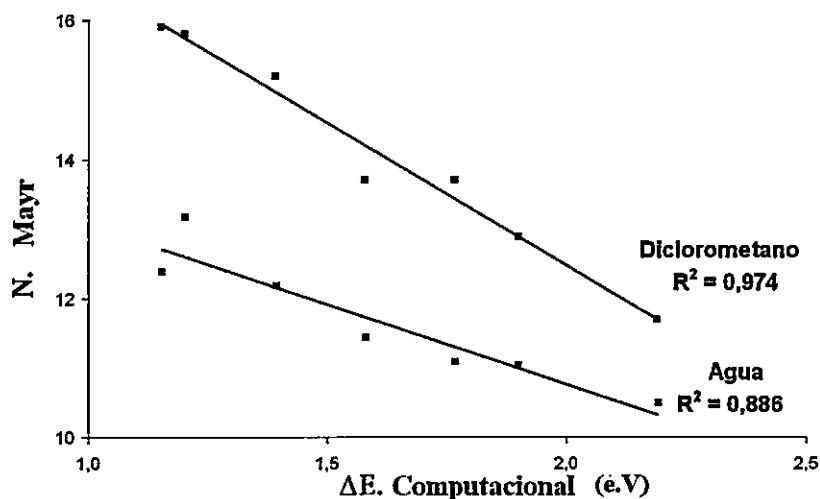
Sistema	$E_{\text{Homo}}$	$E_{\text{Lumo}}$	$\mu$	$\eta$	$\Delta N$	$\Delta E^-$	$N$	$N$
							(H <sub>2</sub> O)	(DCM)
4-pirrolidin-Piridina	-0,2138	-0,0125	-3,079	5,479	-1,124	1,154	12,39	15,90
4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-Piridina	-0,2191	-0,0140	-3,171	5,582	-1,136	1,201	13,19	15,80
4-NH <sub>2</sub> -Piridina	-0,2382	-0,0203	-3,517	5,929	-1,187	1,391	12,19	15,20

<sup>8</sup> Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Rev.* **2003**, *36*, 66.

<sup>9</sup> Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999.

<sup>10</sup> Brotzel, F.; Kempf, B.; Singer, T.; Zipse, H.; Mayr, H. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 336.

4-CH <sub>3</sub> O-Piridina	-0,2581	-0,0261	-3,867	6,315	-1,225	1,579	11,44	13,70
4-CH <sub>3</sub> -Piridina	-0,2615	-0,0353	-4,039	6,156	-1,312	1,767	11,10	13,70
Piridina	-0,2650	-0,0411	-4,165	6,091	-1,368	1,899	11,05	12,90
4-Cl-Piridina	-0,2776	-0,0523	-4,488	6,130	-1,464	2,191	10,50	11,70



**Figura V.3.** Comparación entre valores de nucleofilia de Mayr en fase acuosa y en diclorometano y energía de desestabilización obtenida a partir de datos computacionales (energía del HOMO y LUMO) para piridinas sustituidas, en fase gas.

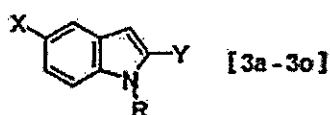
Para realizar los cálculos de piridinas sustituidas se utilizó el método B3LYP/6-311+g(3df, 2p). La base fue aumentada con respecto a las bases utilizadas en la comparación hecha en las tablas V.1 a V.5; pues la introducción de bases más extendidas permite describir de mejor manera las contribuciones de polarización electrónica en sistemas blandos. De la observación de la figura V.3, se puede concluir que existen correlaciones razonables entre los valores computacionales y experimentales. La calidad de la comparación es menor en agua ( $R^2 = 0,886$ ) que en diclorometano ( $R^2 = 0,974$ ). Esto se puede deber al modelo PCM<sup>9</sup> basado en las constantes dieléctricas. El modelo de continuo<sup>9</sup> no responde del todo bien a las interacciones soluto-solvente específicas, como lo sería el presente caso entre la familia de Piridinas y agua donde la presencia de enlaces de hidrógeno es un factor importante. Del

modo contrario, esto no ocurriría con diclorometano el cual tendría una interacción específica soluto-solvente menor y el hamiltoniano PCM describiría las débiles fuerzas electrostáticas predominantes de mejor manera. Respecto de la escala, en la figura V.3 se observa que mientras la nucleofilia de los sistemas estudiados por Mayr disminuye, su energía de desestabilización es mayor también, de lo cual se concluye que para sistemas con energías de desestabilización altas su nucleofilia es muy baja, como por ejemplo, 4-Cl-Piridina. Del modo contrario, si la energía de desestabilización es baja, entonces el índice de Mayr es alto y por tanto es un buen nucleófilo, como por ejemplo; 4-pirrolidin-Piridina.

#### V.3.4. Escala de desestabilización de Indoles sustituidos, en diclorometano. Comparación con datos experimentales de Mayr.

Otro análisis realizado es con una familia de indoles sustituidos en diclorometano<sup>11</sup> que se muestra en el Esquema V.1; para los cuales se muestran las propiedades electrónicas en la Tabla V.6.

Esquema V.1. Familia de derivados de Indol.



a	R=Y=X=H	i	R=X=H, Y=Me
b	R=Me, X=Y=H	j	R=H, X=Y=Me
c	R=Y=H, X=OMe	k	R=H, Y=Me, X=OMe
d	R=Y=H, X=CN	l	R=Y=Me, X=H
e	R=Y=H, X=Br	m	R=Y=H, X=NH <sub>2</sub>
f	R=Y=H, X=Cl	n	R=Y=H, X=OH
g	R=Y=H, X=Me	o	7-azaindole
h	R=H, Y=Me, X=Cl		

<sup>11</sup> Lakhdar, S.; Westermaier, M.; Terrier, F.; Goumont, R.; Boubaker, T.; Ofial, A.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 9088.



Tabla V.6.  $E_{HOMO}$  y  $E_{LUMO}$ , potencial químico electrónico, dureza química, energía de desestabilización (en e.V) y nucleofilia experimental (N. Mayr)<sup>11</sup> para derivados de indol en diclorometano (DCM).

Sistema	$E_{Homo}$	$E_{Lumo}$	$\mu$	$\eta$	$\Delta E^-$	N. Mayr
3 <sup>a</sup>	-0,2122	-0,0226	-3,195	5,160	1,319	5,55
3 <sup>b</sup>	-0,2105	-0,0246	-3,198	5,060	1,348	5,75
3 <sup>c</sup>	-0,2046	-0,0250	-3,123	4,886	1,331	6,22
3 <sup>d</sup>	-0,2273	-0,0488	-3,757	4,856	1,937	2,83
3 <sup>e</sup>	-0,2197	-0,0325	-3,430	5,095	1,540	4,38
3 <sup>f</sup>	-0,2196	-0,0321	-3,424	5,103	1,532	4,42
3 <sup>g</sup>	-0,2107	-0,0208	-3,149	5,167	1,279	6,00
3 <sup>h</sup>	-0,2159	-0,0290	-3,332	5,088	1,455	6,08
3 <sup>i</sup>	-0,2081	-0,0192	-3,093	5,140	1,241	6,91
3 <sup>j</sup>	-0,2066	-0,0175	-3,049	5,148	1,204	7,22
3 <sup>k</sup>	-0,2035	-0,0205	-3,048	4,978	1,244	7,26
3 <sup>l</sup>	-0,2069	-0,0213	-3,105	5,052	1,272	6,54
3 <sup>m</sup>	-0,1932	-0,0201	-2,902	4,710	1,192	7,22
3 <sup>n</sup>	-0,2057	-0,0242	-3,127	4,939	1,320	6,44
3 <sup>o</sup>	-0,2264	-0,0424	-3,658	5,007	1,781	3,87

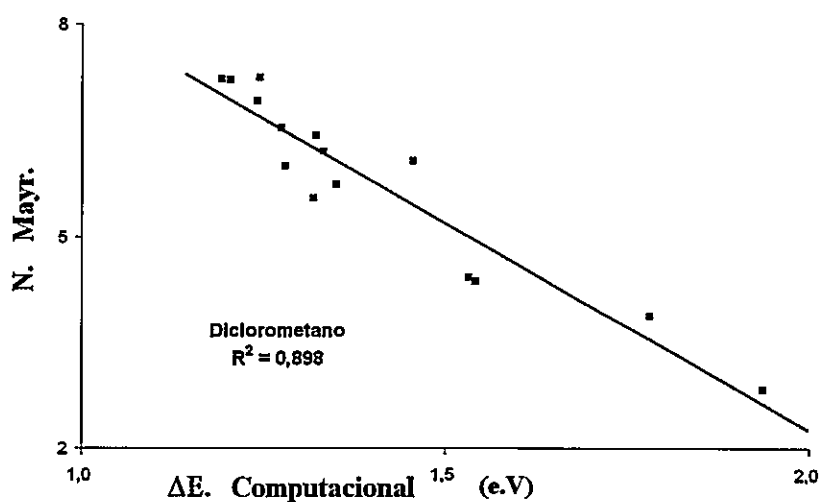


Figura V.4. Comparación entre energía de desestabilización (teórico) y nucleofilia de Mayr (experimental) para una familia de derivados de Indol.

De la figura V.4 se observa que existe una correlación razonable entre los datos experimentales y teóricos ( $R^2 = 0,898$ ), concluyéndose que a medida que aumenta la nucleofilia experimental  $N^{13}$ , la energía de desestabilización disminuye ( $\Delta E^-$ ). Por lo tanto, de esta familia el peor nucleófilo es aquel que tiene el más alto valor de  $N$  y el más bajo valor de  $\Delta E^-$ , esto es el indol **3d**. Por otro lado, el mejor nucleófilo es aquel con el valor de  $N$  más bajo y el valor de  $\Delta E^-$  más alto, esto es, los sistemas **3k** y **3m**, respectivamente.

### V.3.5. Escala de desestabilización de Aminas cíclicas, en acetonitrilo. Comparación con datos experimentales de Mayr.

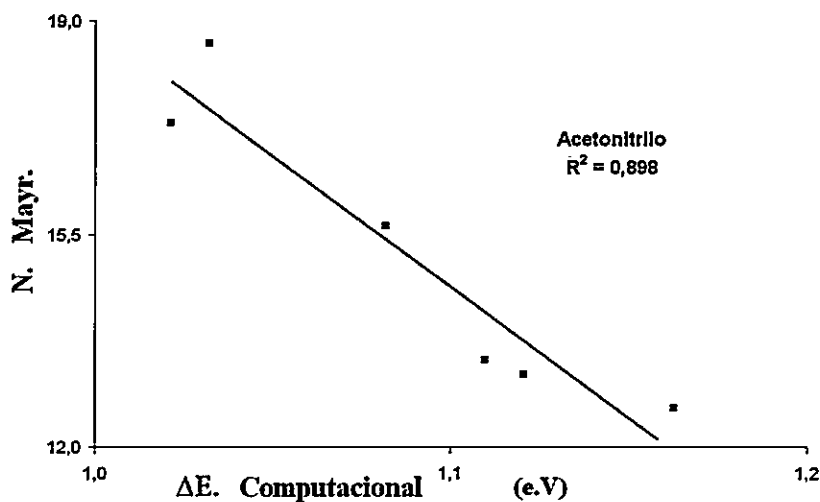
En este análisis se presenta la comparación de los datos de nucleofilia obtenidos a partir de los reportados por Mayr en acetonitrilo ( $\text{CH}_3\text{CN}$ )<sup>12a-12b</sup> con respecto a los datos obtenidos computacionalmente a partir del modelo de tercer orden. Estos datos se encuentran reportados en la tabla V.9 y la comparación gráfica en la figura V.5.

**Tabla V.7.**  $E_{\text{HOMO}}$  y  $E_{\text{LUMO}}$  en fase gas, potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía de desestabilización de piridinas sustituidas (en e.V.) Números de nucleofilia de Mayr de aminas cíclicas en acetonitrilo ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ).

Sistema	$E_{\text{Homo}}$	$E_{\text{Lumo}}$	$\mu$	$\eta$	$\Delta N$	$\Delta E^-$	$N(\text{CH}_3\text{CN})$
Anilina	-0,2138	-0,0125	-3,079	5,479	-1,124	1,154	12,39
p- $\text{CH}_3$ -Anilina	-0,2191	-0,0140	-3,171	5,582	-1,136	1,201	13,19
p- $\text{CH}_3\text{O}$ -Anilina	-0,2382	-0,0203	-3,517	5,929	-1,187	1,391	12,19
Morfolina	-0,2581	-0,0261	-3,867	6,315	-1,225	1,579	11,44
Piperidina	-0,2615	-0,0353	-4,039	6,156	-1,312	1,767	11,10
Pirrolidina	-0,2776	-0,0523	-4,488	6,130	-1,464	2,191	10,50

<sup>12</sup> a) Brotzel, F.; Chu, Y. C.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 3679.

b) Kanzian, T.; Nigst, T. A.; Maier, A.; Pichl, S.; Mayr, H.; *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 72, 6379.



**Figura V.5.** Comparación entre valores de nucleofilia de Mayr en acetoniitrilo y energía de desestabilización obtenida a partir de datos computacionales ( $E_{HOMO}$  y  $E_{LUMO}$ ) para aminas cíclicas.

Como ya se ha visto en los dos casos anteriores, para aminas cíclicas también se obtiene una correlación ( $R^2 = 0,898$ ) entre los valores teóricos y experimentales. Esta comparación podría mejorarse introduciendo interacciones específicas soluto-solvente. Sin embargo, se puede observar que de todos los nucleófilos, el mejor es el p-CH<sub>3</sub>-Anilina (considerando el valor de N de Mayr y aproximadamente el valor teórico) ya que tiene el mayor valor de nucleofilia y su energía de desestabilización es de las menores de la escala. Del modo contrario el peor nucleófilo es Pirrolidina, ya que tiene el menor valor de electrofilia de Mayr (N) y el mayor valor de desestabilización energética.

### V.3.6. Escala de desestabilización de Aniones en fase acuosa. Comparación con datos experimentales de Mayr.

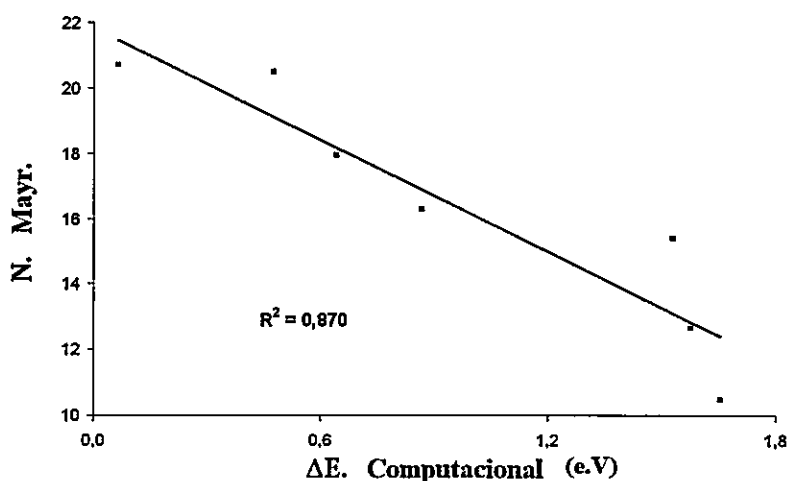
Además de los análisis realizados en sistemas neutros en los cuales se pudo comprobar que existe correlación entre los datos teóricos y experimentales<sup>13</sup>, también se realizó un análisis similar con sistemas cargados negativamente. Para estos sistemas fue posible encontrar una

<sup>13</sup> Minegishi, S.; Mayr, H.; *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 286.

cantidad importante de datos experimentales. La comparación teórico-experimental se muestra en la tabla V.8 y en la figura V.6.

**Tabla V.8.**  $E_{HOMO}$  y  $E_{LUMO}$  en fase gas (en u.a), potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía de desestabilización de aniones (valores en e.V.). Números de nucleofilia de Mayr para reacciones de aniones en diversos solventes.

Sistema	$E_{HOMO}$	$E_{LUMO}$	$\mu$	$\eta$	$\Delta N$	$\Delta E^-$	N
$OH^-$	-0,3647	0,0000	-4,962	9,924	-1,000	1,654	10,47 (H <sub>2</sub> O)
$CF_3CH_2O^-$	-0,3475	0,0000	-4,728	9,456	-1,000	1,576	12,66 (H <sub>2</sub> O)
$HOO^-$	-0,3371	0,0000	-4,586	9,172	-1,000	1,529	15,40 (H <sub>2</sub> O)
$CN^-$	-0,1913	0,0000	-2,602	5,205	-1,000	0,867	16,27 (CH <sub>3</sub> CN)
$SCN^-$	-0,1414	0,0000	-1,924	3,848	-1,000	0,641	17,94 (CH <sub>3</sub> CN)
$N_3^-$	-0,1049	0,0000	-1,427	2,853	-1,000	0,476	20,50 (DMSO)
$CH_2NO_2^-$	-0,0139	0,0000	-0,190	0,379	-1,000	0,063	20,71 (DMSO)



**Figura V.6.** Comparación entre datos de desestabilización energética teóricos ( $\Delta E$ ) y datos de nucleofilia experimentales ( $N$ ) de aniones.

La comparación con datos en solución es un tanto más complicada pues los datos experimentales están en solventes diferentes. Se tomaron series de reacciones realizadas en

fase acuosa. Para los aniones estudiados en esta fase se puede decir que el peor nucleófilo es el ión hidroxilo tanto por su energía de desestabilización, que es alta con respecto a los otros aniones en fase acuosa, como por su índice de nucleofilia de Mayr<sup>15</sup> que es bajo. Por otra parte, el mejor nucleófilo de los tres, es el anión peróxido ya que a diferencia del ión hidroxilo, tiene una energía de desestabilización mejor y su índice de nucleofilia de Mayr es el mayor. La mayor nucleofilia observada para peróxido de hidrógeno puede además explicarse por un efecto alfa: esto es, por tener un par de electrones libres adyacentes. La baja nucleofilia del hidroxilo a su vez puede ser asociada con su mayor energía de solvatación. Este efecto, como veremos mas adelante, se relaciona con un paso de desolvatación de reactantes, incluido el ion OH<sup>-</sup>, que ocurre previo al proceso de formación/ruptura de enlaces en el estado de transición.

### **V.3.7. Escala de estabilización para Bencenos sustituidos, en diclorometano y dimetilsulfóxido. Comparación con datos experimentales de Mayr.**

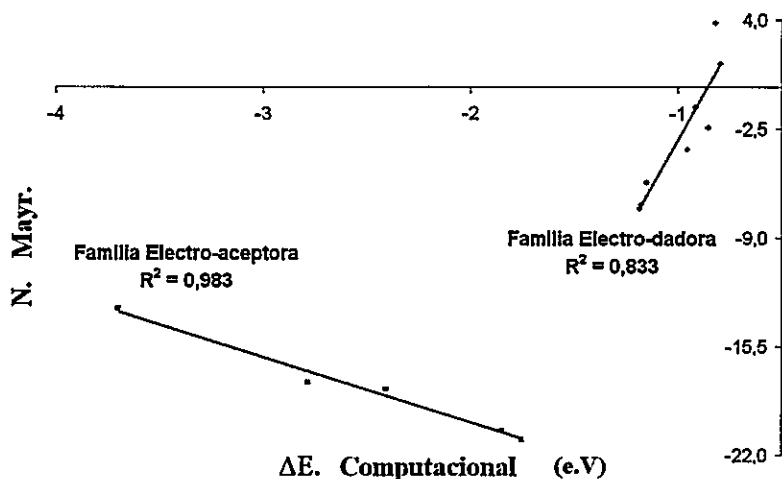
Hasta ahora se han realizado análisis con sistemas considerados nucleófilos. Para ello se han tomado los datos publicados por Mayr et al, quienes han realizado reacciones de nucleófilos con electrófilos específicos para determinar los valores de nucleofilia. Estos datos han sido comparados con valores que se derivan del índice de tercer orden teórico planteado en esta tesis (Capítulo IV). Sin embargo, un ejercicio interesante de realizar es usar los datos experimentales de Potencial de ionización (P.I)<sup>7</sup> y electroafinidades (E.A)<sup>7</sup>, para obtener una escala experimental de nucleofilia o electrofilia obtenida por el modelo de tercer orden y esta escala compararla con la escala cinética propuesta por Mayr<sup>14a-14b</sup> para los mismos sistemas. Esto se realizó para dos familias de sistemas electrofílicos en dos solventes diferentes. Una de esas familias corresponde a sistemas con sustituyentes electro-dadores y la otra familia contiene a sistemas con sustituyentes electro-aceptores. Los datos que resultan de este modelo se muestran en la Tabla V.9.

<sup>14</sup> a) Dichiarante, V.; Fagnoni, M.; Albini, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1282.  
b) Kaumanns, O.; Lucius, R.; Mayr, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9675.

**Tabla V.9.** Potencial de Ionización (P.I), electroafinidad (E.A) en solvente respectivo, potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía de estabilización de sistemas cíclicos (e.V). Números de nucleofilia de Mayr para sistemas cíclicos en diclorometano y dimetilsulfóxido (DCM y DMSO).

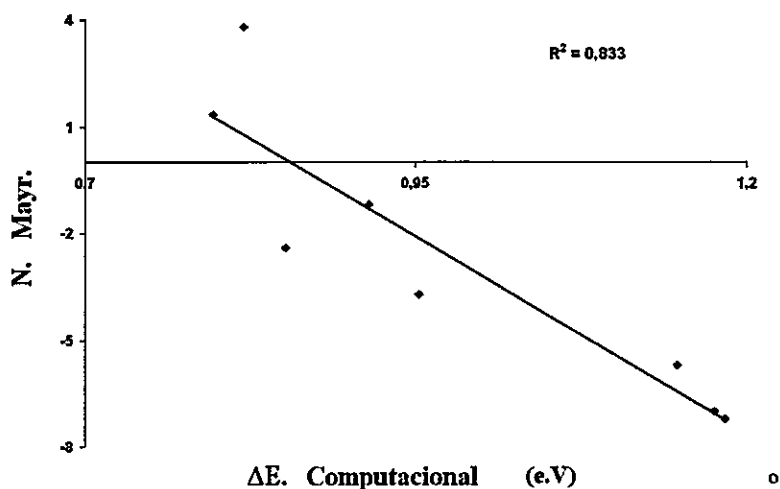
<b>Electro-Dadora</b>	<b>P.I.</b>	<b>E.A.</b>	<b><math>\mu</math></b>	<b><math>\eta</math></b>	<b><math>\Delta N</math></b>	<b><math>\Delta E^+</math></b>	<b>E (DCM)</b>
Anilina	7,74	-1,13	-3,30	8,87	-0,745	-0,820	3,80
Furano	8,90	-1,76	-3,57	10,66	-0,670	-0,797	1,36
Metoxibenceno	8,25	-1,09	-3,58	9,34	-0,767	-0,915	-1,18
Propeno	9,73	-1,99	-3,87	11,72	-0,660	-0,852	-2,41
o-Xileno	8,56	-1,12	-3,72	9,68	-0,769	-0,953	-3,70
Fluorobenceno	9,20	-0,87	-4,17	10,07	-0,827	-1,148	-5,70
Clorobenceno	9,08	-0,75	-4,17	9,83	-0,847	-1,176	-7,00
Bromobenceno	9,00	-0,70	-4,15	9,70	-0,856	-1,184	-7,20
<b>Electro-Atractor</b>	<b>P.I.</b>	<b>E.A.</b>	<b><math>\mu</math></b>	<b><math>\eta</math></b>	<b><math>\Delta N</math></b>	<b><math>\Delta E^+</math></b>	<b>E (DMSO)</b>
Trinitrobenceno	10,96	2,63	-6,795	8,330	-1,631	-3,695	-13,19
4-nitro-Benzaldehido	10,27	1,69	-5,981	8,579	-1,394	-2,779	-17,67
4-ciano-Benzaldehido	10,10	1,22	-5,660	8,881	-1,275	-2,404	-18,06
Benzaldehido	9,49	0,49	-4,990	9,000	-1,109	-1,844	-20,55
4-metil-Benzaldehido	9,33	0,37	-4,852	8,957	-1,083	-1,752	-21,11

Para los datos resumidos en la Tabla V.9, se obtuvo un gráfico en el cual se comparan los datos obtenidos computacionalmente frente a los datos experimentales obtenidos de literatura<sup>16a-16b</sup>. Este gráfico, corresponde a la Figura V.7.



**Figura V.7.** Comparación entre valores de electrofilia de Mayr en DCM y DMSO con respecto a la energía de estabilización obtenida a partir de datos experimentales (P.I. y E.A.) para sistemas cíclicos.

Se puede observar que existen dos familias claramente diferenciadas. Realizando un análisis de similaridad de los sistemas de cada familia se puede notar que una familia la componen sistemas electro-dadores y la otra familia está compuesta por sistemas electro-aceptores. Para el caso de los sistemas electro-aceptores, por ejemplo, es lógico pensar que el mejor electrófilo será el sistema con menos densidad electrónica en el anillo, lo cual ocurre con el 1,3,5-trinitrobenceno. Esto queda de manifiesto tanto con el valor de electrofilia de Mayr (E) como por la energía de estabilización experimental ( $\Delta E^+$ ). Sin embargo, para sistemas que son electro-dadores, la escala se invierte, esto es, el índice de Mayr (E) para los sistemas electro-dadores resumidos en la tabla V.9 predice que el mejor electrófilo será la Anilina y el peor electrófilo será el Bromobenceno. Esto último nos muestra el hecho de que los sistemas no siempre actúan como electrófilos o nucleófilos, sino que son ambifílicos y que se comportaran como uno u otro respecto del sistema con el que reaccionen. En este caso, los sistemas que aparecen en la familia electro-dadora no corresponden del todo a sistemas electrofílicos sino que más bien funcionan como sistemas nucleofílicos. De hecho si en la tabla V.9 los valores de energía de estabilización para la familia de sistemas electro-dadores ( $\Delta E^+$ ), son invertidos en su signo para obtener una escala de nucleofilia (energía de desestabilización,  $\Delta E^-$ ) se obtiene un grafico como el que se muestra en la figura V.8,



**Figura V.8.** Comparación entre valores de nucleofilia de Mayr en DCM con respecto a la energía de desestabilización obtenida a partir de datos experimentales (P.I. y E.A.) para sistemas cíclicos.

De la figura V.8 se observa que a medida que aumenta la energía de desestabilización la nucleofilia disminuye. Por otra parte se puede decir que dentro de los sistemas pertenecientes a la familia electro-dadora la Anilina corresponde al mejor nucleófilo y el bromobenceno corresponderá al peor nucleófilo de la familia.

### V.3.8. Escala de desestabilización de solventes convencionales. Comparación con datos experimentales de Mayr y Grunwald–Winstein.

Otro análisis importante que se puede realizar es una comparación cualitativa entre sistemas nucleofílicos y solventes convencionales que en determinadas circunstancias se comportan como nucleófilos. Para ello en primer lugar es necesario realizar una comparación entre datos computacionales obtenidos con el modelo de tercer grado y datos experimentales obtenidos de trabajos realizados por Mayr y Grunwald–Winstein<sup>15a-15b</sup>. Estos datos se

<sup>15</sup> a) Kevill, D. N.; Miller, B. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7399–7406.

b) Kevill, D. N.; D'Souza, M. *J. J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1997**, *2*, 1721–1724.



muestran en la tabla V.10. Las comparaciones entre los datos teóricos y los datos experimentales, se muestran en las figuras V.9 y V.10.

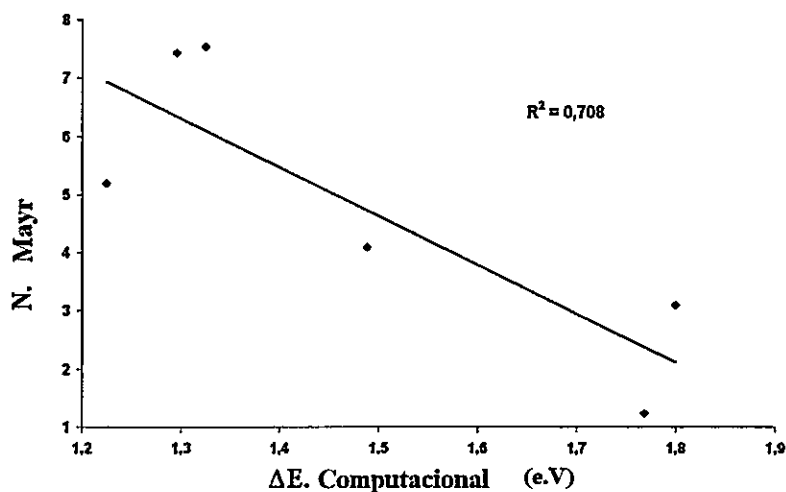
**Tabla V.10.**  $E_{HOMO}$  y  $E_{LUMO}$  en fase gas, potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía de desestabilización de solventes convencionales (en e.V). Números de nucleofilia de Mayr (a) y de Grunwald–Winstein (b) para solventes convencionales en fase líquida.

Sistema	$E_{Homo}$	$E_{Lumo}$	$\mu$	$\eta$	$\Delta N$	$\Delta E^-$	$N^{(a)}$	$N_T^{(b)}$
Trifluoroetanol	-0,3193	-0,0215	-4,637	8,105	-1,144	1,768	1,23	-3,93
Ac. Fórmico	-0,3102	-0,0258	-4,572	7,741	-1,181	1,800	3,10	-2,44
Ac. Acético	-0,2941	-0,0108	-4,148	7,709	-1,076	1,488	4,10	-1,78
Agua	-0,3230	0,0191	-4,135	9,309	-0,888	1,224	5,20	-1,38
Etanol	-0,2806	-0,0017	-3,840	7,588	-1,012	1,295	7,44	0,37
Metanol	-0,2843	-0,0026	-3,903	7,666	-1,018	1,325	7,54	0,17

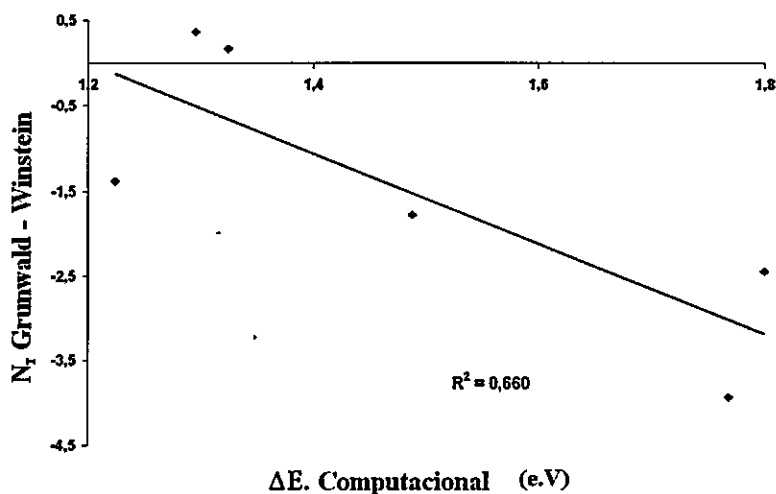
a. Datos de Mayr.

b. Datos de Grunwald–Winstein.

En la figura V.9 se presenta la comparación entre los datos experimentales de nucleofilia de solventes convencionales de Mayr frente a datos obtenidos de modo computacional. Por otra parte en la figura V.10 se presentan la comparación entre los datos de nucleofilia del solvente experimental de Grunwald–Winstein y los datos computacionales obtenidos a partir del modelo polinómico de tercer orden.



**Figura V.9.** Comparación entre valores de nucleofilia de Mayr para solventes convencionales en fase líquida con respecto a la energía de desestabilización obtenida a partir de datos computacionales en fase gas.



**Figura V.10.** Comparación entre valores de nucleofilia del solvente de Grunwald-Winstein para solventes convencionales en fase líquida con respecto a la energía de desestabilización obtenida a partir de datos computacionales en fase gas.

Como se puede observar en ambas figuras V.9 y V.10, la correlación que se obtiene es bastante pobre,  $R^2 = 0,71$  (figura V.9) y  $R^2 = 0,66$  (figura V.10). Esto nos indica que las

comparaciones entre datos de nucleofilia obtenidos de modo experimental para solventes convencionales en fase condensada y datos calculados computacionalmente para los mismos sistemas pero en fase gas, no correlacionan del todo. Estas desviaciones se podrían explicar, en primer lugar, debido al método y las bases utilizadas para obtener los datos computacionales. En este sentido, para mejorar los datos computacionales, en primer lugar se deben realizar utilizando un modelo que sea capaz de incorporar interacciones específicas, en ese sentido y respondiendo a tal condición, la metodología híbrida QM/MM, aparece como una buena elección para este propósito.

### V.3.9. Escala de desestabilización de aniones en metanol. Comparación con datos experimentales de Pearson para análisis de solvólisis.

Otro análisis teórico realizado, fue la escala relativa de familias de sistemas nucleofílicos con respecto a un solvente convencional específico. Este análisis permite predecir de un modo aproximado (con datos computacionales) el comportamiento de sistemas nucleofílicos en solventes convencionales comparado con el comportamiento que tiene mismo solvente actuando como nucleófilo (solvólisis). Para ello en primer lugar, se deduce una escala teórica de desestabilización energética (nucleofilia) para una familia de solventes convencionales usualmente utilizados en química orgánica (Tabla V.11).

*Tabla V.11.  $E_{HOMO}$  y  $E_{LUMO}$  en fase gas, potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía de desestabilización de solventes convencionales (en e.V). Constante dieléctrica ( $\epsilon$ ).*

Sistema	$E_{HOMO}$	$E_{LUMO}$	$\mu$	$\eta$	$\Delta N$	$\Delta E^-$	$\epsilon$
Hexano	-0,3132	0,0086	-4,145	8,757	-0,947	1,308	2,0
$CCl_2CCl_2$	-0,2685	-0,0494	-4,325	5,963	-1,451	2,091	2,2
1,4-Dioxano	-0,2502	0,0080	-3,296	7,027	-0,938	1,030	2,3
Benceno	-0,2601	-0,0176	-3,778	6,601	-1,145	1,442	2,3
Tolueno	-0,2478	-0,0159	-3,588	6,308	-1,137	1,360	2,4

<b>Tricloroetileno</b>	-0,2690	-0,0425	-4,238	6,163	-1,375	1,943	3,4
<b>Dietileter</b>	-0,2609	0,0077	-3,445	7,309	-0,943	1,082	4,3
<b>Cloroformo</b>	-0,3215	-0,0579	-5,162	7,175	-1,439	2,476	4,8
<b>Ac. Acético</b>	-0,2941	-0,0108	-4,148	7,709	-1,076	1,488	6,2
<b>THF</b>	-0,2464	-0,0014	-3,371	6,667	-1,011	1,136	7,5
<b>DCM</b>	-0,3160	-0,0317	-4,730	7,737	-1,223	1,928	9,1
<b>Piridina</b>	-0,2650	-0,0411	-4,165	6,091	-1,368	1,899	12,5
<b>Ciclohexanona</b>	-0,2488	-0,0316	-3,815	5,909	-1,291	1,642	15,6
<b>n-Butanol</b>	-0,2798	-0,0007	-3,816	7,596	-1,005	1,278	18,0
<b>Acetona</b>	-0,2592	-0,0280	-3,908	6,290	-1,243	1,619	21,0
<b>Trifluoroetanol</b>	-0,3193	-0,0215	-4,637	8,105	-1,144	1,768	26,1
<b>Etanol</b>	-0,2806	-0,0017	-3,840	7,588	-1,012	1,295	30,0
<b>Metanol</b>	-0,2843	-0,0026	-3,903	7,666	-1,018	1,325	33,0
<b>Acetonitrilo</b>	-0,3406	-0,0116	-4,792	8,952	-1,071	1,710	37,0
<b>DMF</b>	-0,2559	-0,0058	-3,560	6,805	-1,046	1,242	38,0
<b>DMSO</b>	-0,2385	-0,0057	-3,323	6,335	-1,049	1,162	47,0
<b>Ac. Fórmico</b>	-0,3102	-0,0258	-4,572	7,741	-1,181	1,800	58,0
<b>Agua</b>	-0,3230	0,0191	-4,135	9,309	-0,888	1,224	80,0
<b>Formamida</b>	-0,2842	-0,0591	-4,671	6,125	-1,525	2,375	109,0

En este caso, la tabla nos muestra la desestabilización que sufrirán los sistemas en el eventual caso que estos solventes actúen como nucleófilos en alguna reacción en particular. Por lo tanto, se puede decir que los mejores 5 solventes de esta escala corresponderán a aquellos que sus energías de desestabilización sean bajas, estos son; 1,4-dioxano, dietileter, THF, DMSO y agua. Por el contrario, los peores 5 solventes de esta escala en cuanto a su nucleofilia, serían; Cloroformo, Formamida, tetracloroetileno, tricloroetileno y DCM. Sin embargo, la bibliografía nos muestra que además del agua otro solvente utilizado como solvente es el metanol<sup>16a-16b</sup>. Este solvente no sólo ha sido utilizado para actuar como solvente de la reacción, sino que también se ha utilizado como nucleófilo para diferentes

<sup>16</sup> (a) Lin, X.; Zhao, C.; Phillips, D. L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9279.

(b) Gandler, J. R.; Saunders, O. L.; Barbosa, R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4677.

reacciones de solvólisis<sup>17a-17b</sup>. En ese sentido, construir una escala en la cual sea posible determinar si un sistema solvatado en un solvente específico será más nucleofílico que el propio solvente, serviría para discriminar entre solventes que podrían solvolizar frente a sistemas nucleofílicos en diversas reacciones. Es por ello, que haciendo uso del trabajo desarrollado por Pearson<sup>2</sup> en el cual se da cuenta de la nucleofilia de diversos sistemas en metanol, es posible desarrollar una escala teórica con la que se comparen las nucleofilias de los sistemas en estudio frente a la nucleofilia del solvente, en este caso, metanol. Los datos reportados por Pearson y los calculados por medio del modelo polinómico de tercer orden se muestran en la tabla V.12.

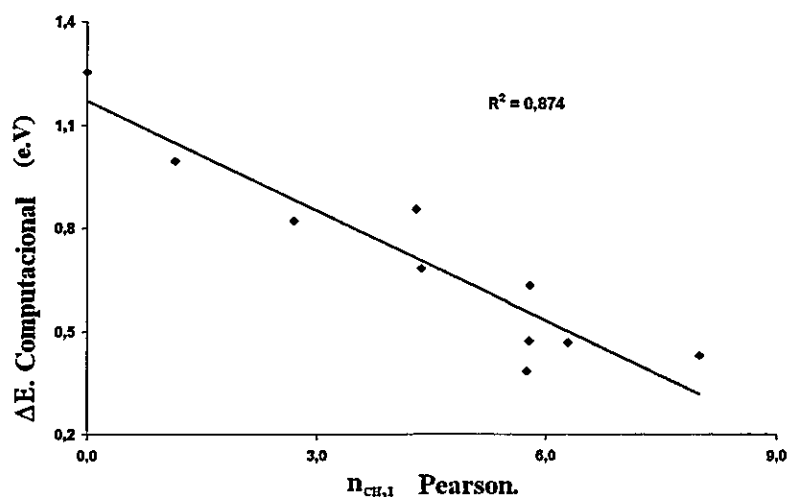
**Tabla V.12.**  $E_{HOMO}$  y  $E_{LUMO}$  en fase gas, potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía de desestabilización de solventes convencionales (en e.V). Números de nucleofilia de Pearson<sup>2</sup> para aniones en metanol.

Sistema	$E_{HOMO}$	$E_{LUMO}$	$\mu$	$\eta$	$\Delta N$	$\Delta E^-$	$N^a$
$SH^-$	-2,581	0,000	-1,291	2,581	-1,000	0,430	8,000
$C_6H_5O^-$	-2,305	0,000	-1,153	2,305	-1,000	0,384	5,750
$CH_3O^-$	-2,810	0,000	-1,405	2,810	-1,000	0,468	6,290
$N_3^-$	-2,834	0,000	-1,417	2,834	-1,000	0,472	5,780
$Br^-$	-3,791	0,000	-1,896	3,791	-1,000	0,632	5,790
$Cl^-$	-4,090	0,000	-2,045	4,090	-1,000	0,682	4,370
$F^-$	-4,925	0,000	-2,463	4,925	-1,000	0,821	2,700
$CH_3COO^-$	-5,124	0,000	-2,562	5,124	-1,000	0,854	4,300
$NO_3^-$	-5,975	0,000	-2,988	5,975	-1,000	0,996	1,150
Metanol	-7,736	0,071	-3,833	7,807	-0,982	1,254	0,000

La comparación gráfica de los datos obtenidos computacionalmente en fase gas, frente a los datos experimentales obtenidos de literatura se muestra en la figura V.11.

<sup>17</sup> (a) Wang, G.; Fife, W. K.; *Langmuir*. 1997, 13, 3320.

(b) Bunnett, J. F.; Eck, D. L.; *J. Org. Chem.* 1971, 36, 897.



**Figura V.11.** Comparación entre valores de nucleofilia de aniones en metanol de Pearson con respecto a la energía de desestabilización en fase gas.

De este gráfico se puede observar que todos los aniones son mejores nucleófilos que el metanol. Esta tendencia sirve para demostrar el hecho de que es posible realizar una escala relativa, en este caso de aniones, en los cuales se comparen sistemas nucleofílicos frente a un solvente que eventualmente puede actuar como nucleófilo. En este caso particular, para cualquier disolución de estos aniones en metanol, la tendencia nos predice que el metanol en ningún caso actuará como nucleófilo frente a estos aniones, es decir, sólo solvatará a las especies que participan de la reacción. Además de ello, la tendencia nos permite decir que los mejores nucleófilos serán aquellos con un valor de nucleofilia de Pearson mayor y por tanto una desestabilización energética menor, esto es:  $\text{SH}^-$  y  $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-$ . En cambio, los peores nucleófilos serán aquellos que tengan el valor de nucleofilia de Pearson menor y por tanto una desestabilización energética mayor, esto es:  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  y  $\text{NO}_3^-$ . Nótese que en la escala de Pearson, algunos sistemas neutros tienen nucleofilias mayores que sistemas aniónicos, impidiendo con esto, obtener valores de nucleofilia computacionales para sistemas neutros en fase gas. Ya que para obtener mejores regresiones nuevamente se hace necesario contar con una buena descripción del solvente. Sin embargo, los datos experimentales de Pearson nos muestran que la nucleofilia no es un concepto absoluto con el cual se puedan realizar escalas totales, sino que dependen de varios factores, entre ellos el electrófilo y el medio de reacción.

**V.3.10. Análisis local de la coordenada intrínseca de reacción (IRC) para una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular S<sub>N</sub>2.**

Todos los análisis realizados anteriormente pretenden demostrar la utilidad del modelo de tercer orden, para describir el comportamiento tanto de sistemas electrofílicos como nucleofílicos. Como se ha mostrado, todos los cálculos se han realizado a partir de los estados fundamentales de los sistemas estudiados, sin necesidad de encontrar estados de transición y por consecuencia, sin encontrar energías de activación. Todo lo anterior demuestra la utilidad del modelo y de las escalas propuestas, a un nivel global de los sistemas estudiados. Sin embargo, tan importante como lo anterior, es el estudio de las propiedades a nivel local, ya que como se ha visto en bibliografía, el análisis local permite estudiar la evolución de las propiedades electro-dadoras y electro-ceptoras desde reactantes hasta los estados de transición, lo que introduce el concepto de activación y desactivación de sitios a lo largo de la coordenada de reacción.

Esta información es de gran relevancia para el estudio de mecanismos de reacción<sup>18</sup>. Como se mostró en el capítulo precedente, el modelo de tercer orden es posible proyectarlo por medio de la función de Fukui. Esta proyección permite encontrar la electrofilia y la nucleofilia local de los sistemas estudiados. Este análisis no es nuevo, ya que la proyección del índice de Parr<sup>4</sup> por medio de la función de Fukui ha servido para describir el comportamiento de grupos salientes en diversas reacciones<sup>19</sup>. Este estudio, permite conocer cómo cambia localmente la electrofilia (estabilización) del sustrato aceptor y la nucleofilia (desestabilización) del sustrato dador.

El primer análisis realizado es con una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular (S<sub>N</sub>2), específicamente:  $\text{Br}^- + \text{CH}_3\text{Cl} \rightarrow \text{BrCH}_3 + \text{Cl}^-$ , en fase acuosa. En esta reacción se tiene un sustrato electrofílico (CH<sub>3</sub>Cl) el cual es atacado por un nucleófilo aniónico para formar un producto de sustitución (BrCH<sub>3</sub>) más el grupo saliente o nucleófilo. El análisis realizado es por medio de la coordenada IRC de la reacción. Del perfil completo de energía se

<sup>18</sup> Domingo, L. R.; Arnó, M.; Contreras, R.; Perez, P. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 952.

<sup>19</sup> Campodónico, P. R.; Pérez-Méndez, C.; Aliaga, M.; Gazitúa, M.; Contreras, R. *Chem. Phys. Lett.* **2007**, *447*, 375.

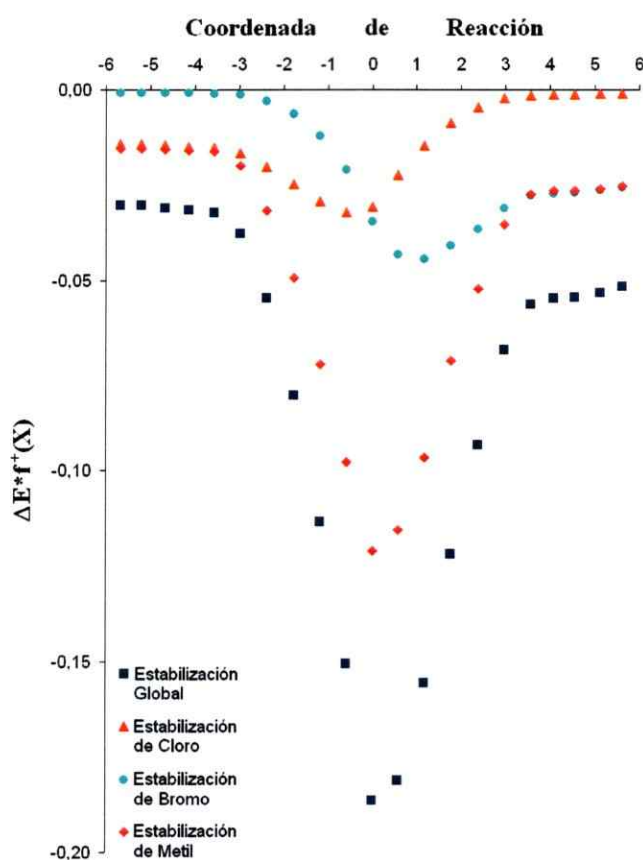
toman algunos puntos del avance de la reacción. A las estructuras elegidas se les calcula la energía del HOMO ( $E_{\text{HOMO}}$ ) y del LUMO ( $E_{\text{LUMO}}$ ); con las cuales se obtiene el correspondiente índice ya sea estabilización o desestabilización del grupo o de la estructura completa, utilizando los índices derivados anteriormente. Tales energías luego son proyectadas usando la función de Fukui correspondiente. De este modo se determinan los patrones de activación/desactivación de todos los fragmentos que participan en la reacción. En el caso de las reacciones  $S_N2$ , se estudian los fragmentos  $\text{Br}^-$ ,  $\text{CH}_3$  y  $\text{Cl}^-$ . Los datos de proyección energética, tanto de estabilización ( $\Delta E^+ \cdot f^+$ ) como de desestabilización ( $\Delta E^- \cdot f^-$ ) sobre los fragmentos se muestran en la tabla V.13.

**Tabla V.13.** Energía de estabilización ( $\Delta E^+ \cdot f^+$ ) y energía de desestabilización ( $\Delta E^- \cdot f^-$ ) en la coordenada de la reacción tipo  $S_N2$  del ataque de  $\text{Br}^-$  sobre  $\text{CH}_3\text{Cl}$  (en e.V).

Coordenada	$\Delta E^+ \cdot f^+$	$\Delta E^+ \cdot f^+$	$\Delta E^+ \cdot f^+$	$\Delta E^- \cdot f^-$	$\Delta E^- \cdot f^-$	$\Delta E^- \cdot f^-$
	(Cl)	(CH <sub>3</sub> )	(Br)	(Cl)	(CH <sub>3</sub> )	(Br)
-5,67	-0,01412	-0,01537	-0,00067	0,00001	0,00015	0,03000
-5,21	-0,01421	-0,01540	-0,00070	0,00001	0,00016	0,03013
-4,68	-0,01448	-0,01559	-0,00075	0,00002	0,00018	0,03062
-4,14	-0,01476	-0,01577	-0,00079	0,00002	0,00019	0,03111
-3,56	-0,01518	-0,01612	-0,00087	0,00003	0,00022	0,03193
-2,97	-0,01658	-0,01982	-0,00127	0,00004	0,00027	0,03736
-2,38	-0,02021	-0,03166	-0,00284	0,00006	0,00041	0,05424
-1,78	-0,02477	-0,04941	-0,00613	0,00011	0,00062	0,07957
-1,18	-0,02917	-0,07221	-0,01197	0,00024	0,00090	0,11220
-0,58	-0,03204	-0,09774	-0,02093	0,00068	0,00132	0,14871
0,00	-0,03063	-0,12111	-0,03454	0,07745	0,00445	0,10438
0,58	-0,02226	-0,11565	-0,04314	0,12195	0,00380	0,05531
1,18	-0,01474	-0,09664	-0,04429	0,12497	0,00365	0,02705
1,78	-0,00854	-0,07113	-0,04076	0,12055	0,00079	0,00041
2,38	-0,00458	-0,05224	-0,03644	0,09257	0,00053	0,00015
2,97	-0,00226	-0,03530	-0,03082	0,06795	0,00036	0,00008
3,56	-0,00137	-0,02737	-0,02766	0,05609	0,00027	0,00005



4,07	-0,00123	-0,02644	-0,02701	0,05440	0,00023	0,00004
4,55	-0,00117	-0,02643	-0,02691	0,05426	0,00022	0,00003
5,11	-0,00107	-0,02588	-0,02626	0,05298	0,00019	0,00003
5,61	-0,00098	-0,02511	-0,02545	0,05134	0,00017	0,00002



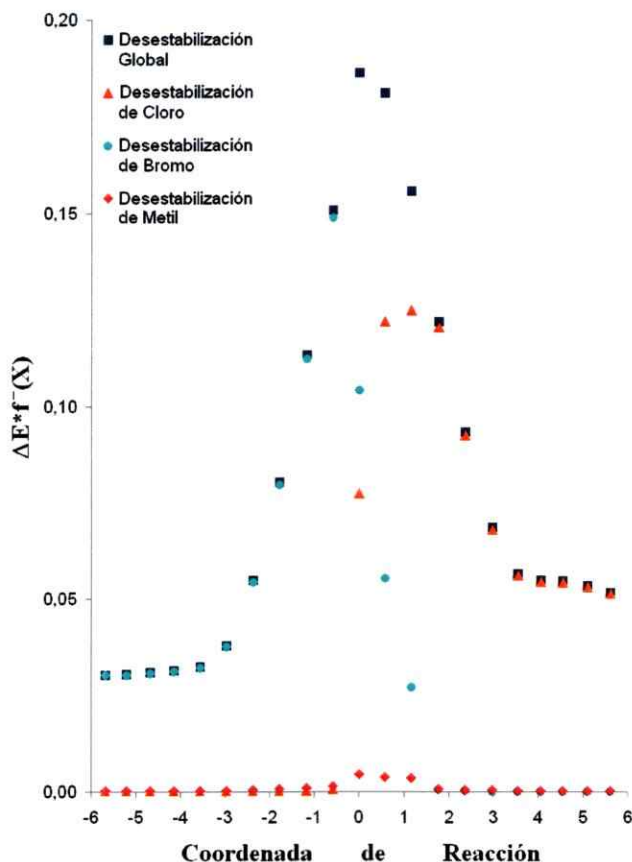
**Figura V.12.** Energía de estabilización de los fragmentos presentes en una reacción tipo  $S_N2$ , a través de la coordenada de reacción.

El gráfico correspondiente a la estabilización (electrofilia) de los fragmentos a través de la coordenada de reacción, se muestra en la figura V.12. En primer lugar, el perfil azul muestra la estabilización global del sistema, esto es, que ocurre con la energía de la estructura completa (los tres fragmentos) si estos fuesen considerados como un electrófilo. Por lo tanto, el perfil de color azul corresponde al resultado de la adición entre las energías de

estabilización de cada fragmento, en cada punto de la coordenada de reacción. En este sentido, como se observa en la figura, la estabilización es máxima cuando esta supermolécula alcanza el estado de transición. Dentro de esta reacción tenemos un sistema aniónico, el cual claramente actuará como nucleófilo y un sustrato neutro, el cual actuará como electrófilo. De la observación de la figura V.12 se puede notar que el fragmento que más se estabiliza y por tanto, el más electrófilo es el  $\text{CH}_3$  (perfil rojo) lo cual tiene lógica, ya que de los otros dos fragmentos, uno corresponde al nucleófilo ( $\text{Br}^-$ , perfil celeste) y el otro corresponde al nucleófilo ( $\text{Cl}^-$ , perfil anaranjado) o grupo saliente; ambos sistemas con mayor densidad electrónica que el fragmento metilénico. Otro punto importante de resaltar es la implicancia conceptual de la estabilización de los fragmentos  $\text{Br}^-$  y  $\text{Cl}^-$ . Como se observa en la figura V.12, la estabilización de estos fragmentos se produce antes del estado transición, en el caso de  $\text{Cl}^-$  y después del estado de transición, en el caso del  $\text{Br}^-$ . Esto es importante de resaltar ya que demuestra que el estado de transición de una reacción tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$  no pasa por un carbocatión completamente plano para reacciones no degeneradas como este caso. Además demuestra que en este punto de la coordenada de reacción no es donde se producen todos los cambios sino que pueden ocurrir antes o después del mismo. En el caso del ion  $\text{Cl}^-$  su energía de estabilización es mínima en un punto previo al estado de transición. Esto debido a que está enlazado aun con el fragmento  $\text{CH}_3$  siendo por lo tanto parte constitutiva del electrófilo en los reactivos. Después del estado de transición la energía del ion  $\text{Cl}^-$  aumenta. Esto debido a que efectivamente comienza la ruptura del enlace y por lo tanto deja de ser parte del electrófilo, para transformarse en un nucleófilo o grupo saliente.

Del modo contrario, el ion  $\text{Br}^-$  es el nucleófilo en los reactivos, por lo que su estabilización es máxima después del estado de transición que es cuando formalmente se está formando el enlace con el fragmento  $\text{CH}_3$  y por lo tanto pasa a formar parte del electrófilo en los productos. En este sentido, el punto de la coordenada en donde el fragmento nucleofílico ( $\text{Br}^-$ ) y electrofílico ( $\text{Cl}^-$ ) llegan a su máxima estabilización, son los puntos en donde efectivamente el nucleófilo concluye con la formación del enlace con el fragmento  $\text{CH}_3$  y en donde el electrófilo comienza efectivamente con la ruptura del enlace formado con el fragmento  $\text{CH}_3$ .

La transformación de los sistemas de nucleófilo en los reactivos a electrófilo (o nucleófugo) en los productos, en el caso del  $\text{Br}^-$  y de nucleófugo (o parte del electrófilo) en los reactivos a nucleófilo en los productos por parte del  $\text{Cl}^-$ , se observa en particular en el perfil de energía del fragmento  $\text{CH}_3$ . En los reactivos, la energía del fragmento  $\text{CH}_3$  es la misma que el fragmento  $\text{Cl}^-$ , debido a que son fragmentos de la misma molécula. En el electrófilo en cambio el fragmento  $\text{Br}^-$  (nucleófilo) tiene una energía cercana a cero y diferente de la energía del electrófilo. Por otra parte, cuando se pasa a los productos se puede observar que la energía del que era el nucleófilo en los reactivos ( $\text{Br}^-$ ) ahora tiene la misma energía que el fragmento  $\text{CH}_3$ ; demostrándose con esto que ahora forman parte de la misma molécula, el electrófilo. En cambio el que era el fragmento nucleófugo ( $\text{Cl}^-$ ) y parte del sustrato electrofílico en los reactivos, en los productos tiene una energía diferente debido a que finalizada la reacción pasó a ser el fragmento nucleófilo. Así cómo es posible describir que ocurre con los fragmentos si estos son considerados como electrófilos, como se muestra en la figura V.12, en la figura V.13 se describe la desestabilización de los fragmentos (nucleofilia) a través de la coordenada de reacción, es decir, se muestra que ocurre en la coordenada si estos fragmentos son considerados como nucleófilos.



**Figura V.13.** Energía de desestabilización de los fragmentos presentes en una reacción tipo  $S_N2$ , a través de la coordenada de reacción.

En la figura V.13 se muestra el perfil global de la reacción en color azul. En este perfil nuevamente se observa que el máximo de la desestabilización se obtiene en el estado de transición del perfil de reacción. Otra observación importante es con respecto a la energía del perfil global tanto en los reactivos como en los productos. Al comienzo de la reacción el perfil global tiene la energía correspondiente a la energía de desestabilización del  $Br^-$  (perfil celeste), el nucleófilo de la reacción. Esto es lógico ya que es el nucleófilo quien se desestabiliza al donar parte de su carga. En este sentido, el nucleófilo se desestabiliza hasta un máximo, en un punto de la coordenada previo al estado de transición. Esto nos muestra nuevamente que en algunos casos no es en el estado de transición en donde se producen todos los cambios asociados a este tipo de reacción. En este sentido, el punto de la coordenada en

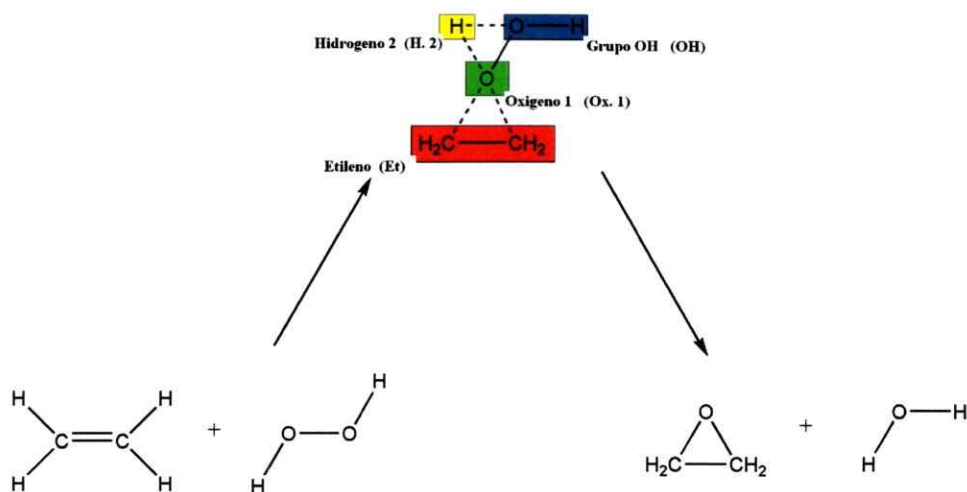
donde el nucleófilo alcanza el máximo de la desestabilización, correspondería al punto en donde se comienza a formar el enlace con el sustrato electrofílico ( $\text{CH}_3$ , perfil rojo). Como se observa en la figura V.13, es el nucleófilo quien se desestabiliza al donar parte de su carga, es por ello que los fragmentos que conforman el sustrato electrofílico ( $\text{CH}_3$  y  $\text{Cl}^-$ ) tienen una energía de desestabilización casi nula al comienzo de la reacción. La máxima desestabilización que ocurre sobre el sustrato  $\text{CH}_3$  es en el estado de transición. Esto debido a que existe una región en la coordenada en donde comienza la formación del enlace entre el nucleófilo ( $\text{Br}^-$ ) y el sustrato  $\text{CH}_3$  y finaliza la ruptura del enlace entre el grupo saliente ( $\text{Cl}^-$ ) y el mismo sustrato  $\text{CH}_3$ . Esta región se conoce como complejo activado en la teoría de colisiones. Sin embargo, en esta misma región es en donde ocurren los mayores cambios para el fragmento nucleofílico y el grupo saliente. Antes se hizo notar que la máxima desestabilización energética del nucleófilo ocurre en un punto previo al estado de transición y es en este mismo punto en donde comienza la desestabilización del grupo saliente. Esto es claro y es debido a que una vez alcanzado el estado de transición se desactiva para formar parte del que es el producto o electrófilo al final de la reacción. En cambio, en la zona de la coordenada posterior al estado de transición el grupo saliente alcanza un máximo en su energía de desestabilización. Esto debido a que es en este punto de la coordenada en donde se produciría la ruptura del enlace entre el grupo saliente y el fragmento  $\text{CH}_3$ . Por otra parte la energía del fragmento nucleofílico ( $\text{Br}^-$ ) decrece hasta llegar a un mínimo igual a la energía del fragmento  $\text{CH}_3$ . Esto debido a que forman parte de la misma estructura. Por último, el perfil global de energía alcanza una energía similar a la energía de desestabilización que alcanza el nucleófilo esto debido a que en los productos el grupo saliente pasa a ser un nucleófilo y por tanto quien determina la energía de desestabilización al final de la reacción.

### **V.3.11. Análisis local de la coordenada IRC para una reacción de Adición.**

En química orgánica una importante reacción que ha sido bastante estudiada es la reacción de adición. Esta reacción tiene diversos tipos de mecanismos siendo uno de ellos, el mecanismo en donde se obtiene como producto final un heterociclo, tal como un epóxido. En

este caso, se estudió la epoxidación de etileno con agua oxigenada en fase gas, tal como se muestra en el esquema V.2. Se realizó el estudio del mecanismo térmico de adición de peróxido de hidrógeno a etileno (hay otras propuestas mecanísticas que involucran cruce de sistema que no consideraremos aquí). Por medio del perfil IRC y al igual que en el caso de las reacciones  $S_N2$  se calcularon las energías de algunos puntos de la IRC para obtener así las energías del HOMO y del LUMO en cada punto. La reacción estudiada se muestra en el esquema a continuación. Los valores de la energía de cada fragmento (ver los colores del estado de transición en el esquema) se muestran en la tabla V.14.

*Esquema V.2. Reacción de epoxidación de etileno a partir de peróxido de hidrogeno.*



**Tabla V.14.** Energía de estabilización ( $\Delta E^+ \cdot f^+$ ) y energía de desestabilización ( $\Delta E^- \cdot f^-$ ) en la coordenada de la reacción de epoxidación de etileno con peroxido de hidrogeno (en e.V).

Coord.	$\Delta E^+ \cdot f^+$	$\Delta E^+ \cdot f^+$	$\Delta E^+ \cdot f^+$	$\Delta E^+ \cdot f^+$	$\Delta E^- \cdot f^-$	$\Delta E^- \cdot f^-$	$\Delta E^- \cdot f^-$	$\Delta E^- \cdot f^-$
Reac.	(Ox.1)	(H.2)	(OH)	(Et)	(Ox. 1)	(H.2)	(OH)	(Et)
-5,94	-0,1622	-0,0028	-0,2550	-0,5844	0,0855	0,0098	0,0705	0,8386
-5,34	-0,1656	-0,0022	-0,2654	-0,5490	0,0846	0,0099	0,0737	0,8141
-4,74	-0,1680	-0,0035	-0,2726	-0,5225	0,0871	0,0101	0,0802	0,7892

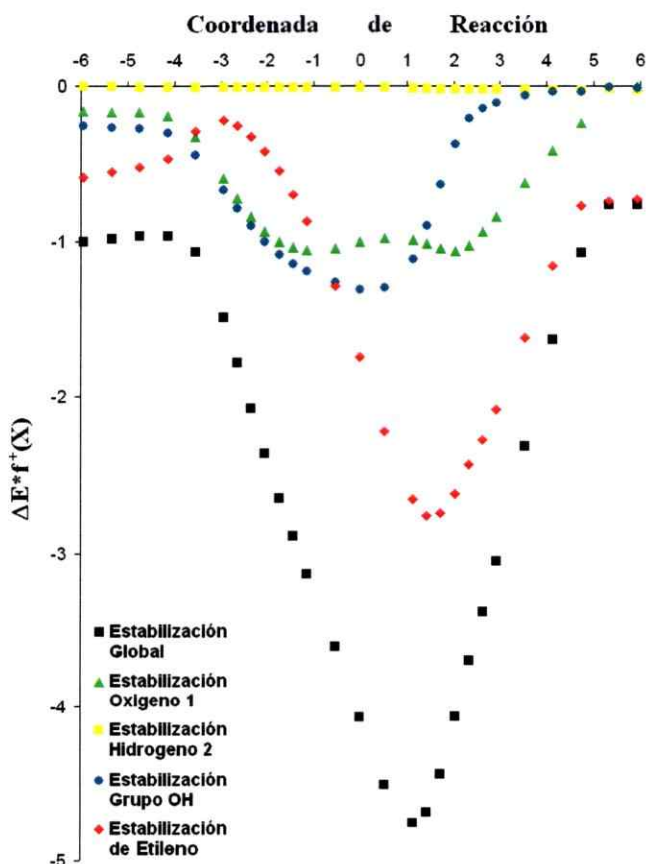
*Capítulo V: Aplicaciones del modelo de reactividad de tercer orden*

---

-4,14	-0,1889	-0,0049	-0,3015	-0,4686	0,0929	0,0104	0,0911	0,7696
-3,54	-0,3289	-0,0042	-0,4449	-0,2881	0,1023	0,0109	0,1130	0,8399
-2,94	-0,5941	-0,0073	-0,6713	-0,2188	0,1329	0,0132	0,1944	1,1511
-2,64	-0,7243	-0,0073	-0,7910	-0,2564	0,1584	0,0146	0,2754	1,3307
-2,34	-0,8408	-0,0071	-0,9042	-0,3252	0,1860	0,0158	0,3880	1,4876
-2,04	-0,9344	-0,0070	-1,0024	-0,4228	0,2116	0,0166	0,5346	1,6040
-1,74	-1,0000	-0,0072	-1,0825	-0,5469	0,2305	0,0169	0,7143	1,6749
-1,44	-1,0409	-0,0075	-1,1449	-0,6977	0,2380	0,0169	0,9222	1,7138
-1,14	-1,0569	-0,0078	-1,1929	-0,8720	0,2335	0,0167	1,1540	1,7253
-0,54	-1,0421	-0,0079	-1,2657	-1,2887	0,1955	0,0168	1,6710	1,7211
0,00	-1,0032	-0,0072	-1,3120	-1,7441	0,1451	0,0181	2,2053	1,6980
0,54	-0,9782	-0,0062	-1,2994	-2,2213	0,1036	0,0193	2,7747	1,6074
1,14	-0,9921	-0,0091	-1,1126	-2,6434	0,0938	0,0158	3,3892	1,2586
1,44	-1,0146	-0,0137	-0,9040	-2,7522	0,1036	0,0113	3,6414	0,9280
1,74	-1,0465	-0,0184	-0,6345	-2,7349	0,1237	0,0113	3,6684	0,6310
2,04	-1,0623	-0,0207	-0,3738	-2,6081	0,1689	0,0173	3,4052	0,4736
2,34	-1,0259	-0,0205	-0,2069	-2,4406	0,2114	0,0245	3,0541	0,4040
2,64	-0,9392	-0,0192	-0,1440	-2,2790	0,1575	0,0262	2,8916	0,3061
2,94	-0,8400	-0,0187	-0,1058	-2,0841	0,1048	0,0258	2,7028	0,2153
3,54	-0,6246	-0,0202	-0,0595	-1,6166	0,0427	0,0219	2,1640	0,0922
4,14	-0,4161	-0,0241	-0,0385	-1,1545	0,0156	0,0163	1,5675	0,0337
4,74	-0,2353	-0,0302	-0,0333	-0,7730	0,0053	0,0110	1,0444	0,0110
5,34	-0,0068	-0,0131	-0,0050	-0,7431	0,0021	0,0080	0,7540	0,0039
5,94	-0,0023	-0,0233	-0,0125	-0,7298	0,0011	0,0080	0,7568	0,0020

---

En la figura V.14, se muestra la energía de estabilización en la coordenada de reacción para cada fragmento presente en la reacción de epoxidación.



**Figura V.14.** Energía de estabilización de los fragmentos presentes en una reacción de epoxidación, a través de la coordenada de reacción.

El perfil de reacción de color negro, corresponde al perfil de energía de estabilización para el sistema completo, es decir, considerando la energía de estabilización de todos los fragmentos involucrados que corresponde a la suma de las energías de estabilización punto a punto en la coordenada de reacción, de todos los fragmentos involucrados en la epoxidación. En esta reacción el peróxido actúa como nucleófilo y el etileno como electrófilo. Por lo tanto, es el etileno (fragmento Et. perfil rojo), como fragmento electrofílico quien se debe estabilizar más que los demás fragmentos, tal como se muestra en la figura V.14. Como se mencionó anteriormente, es el epóxido el fragmento que más se estabiliza, resultado que es coherente también con el hecho de que en los productos el heterociclo o epóxido formado tenga la misma energía que el perfil global de la reacción (perfil negro). Por otra parte el fragmento OH (perfil azul) actúa como un pseudo-nucleófilo ya que luego de que el peróxido



de hidrogeno se fragmenta para formar el grupo OH, el protón (fragmento H.2, perfil amarillo) y el átomo de oxigeno que termina por generar el epóxido junto al etileno (fragmento Ox.1, perfil verde), el grupo OH se une al hidrogeno (H.2) dando parte de su carga. Es por ello que en la figura, la energía del fragmento OH es igual a la del fragmento H.2 al final de la reacción. En este sentido la energía del átomo de oxigeno (Ox. 1, perfil verde) también finaliza con la misma energía que el agua que se forma al final de la reacción. Esto se podría deber al comportamiento que tiene tal átomo de oxigeno en la reacción. Al observar el perfil completo del oxigeno (Ox. 1, perfil verde) se puede notar que tiene 2 mínimos: el primero de estos se explica debido a la formación del enlace entre el oxigeno y el doble enlace del etileno, esto antes del estado de transición. Por otra parte el segundo mínimo en el perfil del oxigeno se explica por la ruptura del enlace entre los dos oxígenos del peróxido. Por último, se puede observar que el hidrogeno que pasa a través de los oxígenos del peróxido (H.2 perfil amarillo) no estabiliza su energía al pasar de reactivos a productos; esto posiblemente se debe al traspaso del hidrogeno de un oxigeno al otro en el peróxido, por lo que mantendría su densidad electrónica sin cambios en toda la coordenada de reacción.

Por otra parte, se puede realizar un análisis de la desestabilización energética que pueden sufrir los fragmentos en la coordenada de reacción. Este análisis se reporta en la figura V.15.

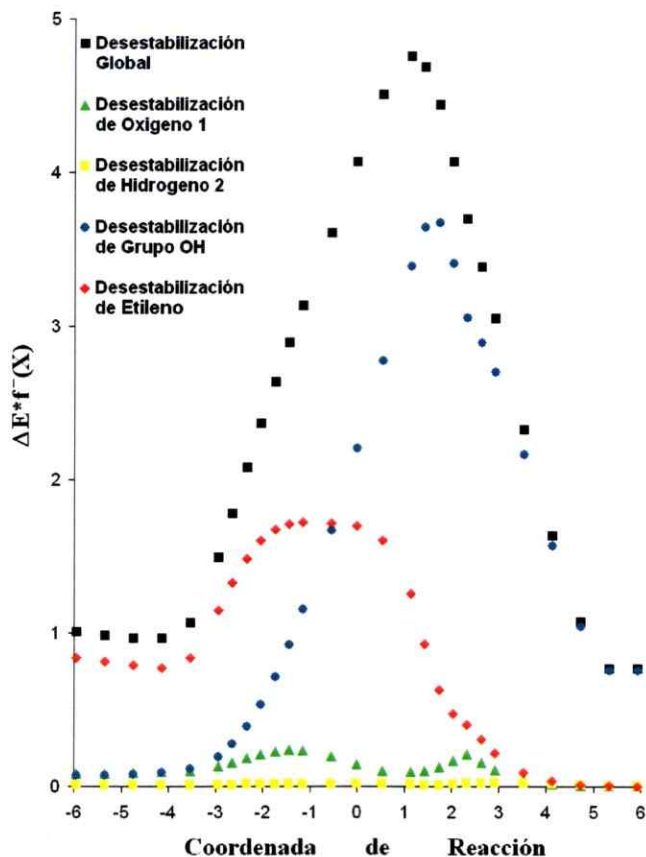


Figura V.15. Energía de desestabilización de los fragmentos presentes en una reacción de epoxidación, a través de la coordenada de reacción.

En este gráfico, el perfil de color negro corresponde a la suma de los perfiles punto a punto sobre toda la coordenada de reacción. En este análisis se mantienen las tendencias encontradas en el gráfico de estabilización. En primer lugar se observa que el etileno (fragmento Et, perfil rojo) sufre una desestabilización energética importante, la cual ocurre antes del estado de transición. Esta desestabilización corresponde al hecho de que el etileno debe donar parte de la carga del doble enlace para formar el heterociclo con el oxígeno del peróxido de hidrógeno. Luego de alcanzar un máximo en la energía de desestabilización, el etileno nuevamente baja hasta llegar a la misma energía que tiene el oxígeno (fragmento Ox. 1) que forma parte del epóxido al final de la reacción. Con respecto a uno de los fragmentos que actúa como nucleófilo, el grupo OH del peróxido (fragmento OH, perfil azul), en la coordenada se puede observar que después del estado de transición se produce un máximo en

la desestabilización de la energía de este fragmento (fragmento OH). Esto se debe a que el grupo OH dona parte de su carga al hidrogeno que se encuentra unido al oxigeno que posteriormente formará el epóxido, tal como se observa en el esquema V.2. Donar parte de su carga hace que el fragmento OH (perfil azul) se desestabilice hasta un punto máximo para luego alcanzar una energía final correspondiente a la energía de desestabilización total de la reacción (perfil negro). Por otra parte, un resultado interesante de mencionar es con respecto al oxigeno perteneciente al peróxido de hidrogeno que posteriormente pasa a formar parte del epóxido. Como se puede observar, el perfil correspondiente al oxigeno (fragmento Ox. 1, perfil verde) tiene similar comportamiento que el perfil en el gráfico de estabilización (figura V.14). Sin embargo, la desestabilización que sufre el oxigeno a través de la coordenada de reacción es menor que la estabilización que ocurriría sobre este oxigeno. Esto puede significar que este oxigeno más que actuar como nucleófilo lo hace como electrófilo. Aun así este oxigeno dona parte de su carga para formar el enlace en el epóxido, esto se observa en la desestabilización que sufre a través de la coordenada de reacción. Por último, el átomo de hidrogeno que se transfiere entre los oxígenos del peróxido no sufre mayores cambios, tal como se observa en la figura V.15 y tal como se comporta su energía de estabilización analizada a partir de la figura V.14. Esto se debe a que este hidrogeno (perfil amarillo) al transferirse no sufre mayores cambios en su densidad al cambiar el átomo al que se enlaza.

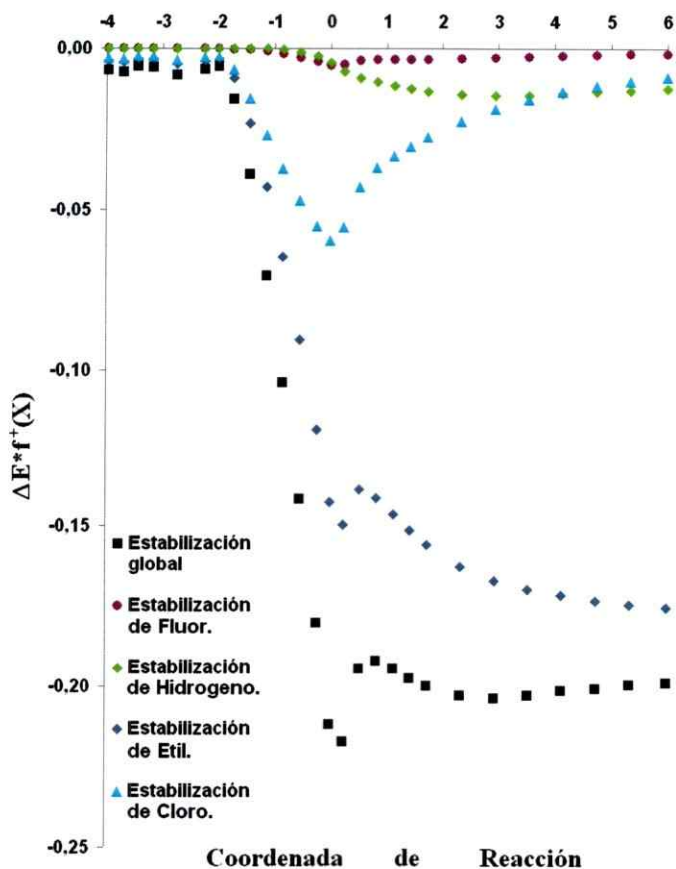
### **V.3.12. Análisis local de la IRC para una reacción de eliminación E2.**

Por último se realizó un análisis similar a una reacción de eliminación bi-molecular, E2. La reacción utilizada para este estudio es:  $F^- + H_3CCH_2Cl \rightarrow HF + H_2CCH_2 + Cl^-$ . A continuación, en la tabla V.15 se reportan los datos de energías de estabilización para cada fragmento de una reacción de eliminación a través de la coordenada de reacción.

Tabla V.15. Energía de estabilización ( $\Delta E^+ \cdot f^+$ ) en la coordenada de la reacción de eliminación de fluoruro con cloroetano (en e.V).

Coordenada	$\Delta E^+ \cdot f^+$ (F)	$\Delta E^+ \cdot f^+$ (H)	$\Delta E^+ \cdot f^+$ (Et)	$\Delta E^+ \cdot f^+$ (Cl)
-3,96	-0,000067	0,000061	-0,0039	-0,0029
-3,43	-0,000055	0,000051	-0,0033	-0,0025
-3,16	-0,000054	0,000051	-0,0034	-0,0025
-2,75	-0,000075	0,000070	-0,0048	-0,0035
-2,25	-0,000058	0,000049	-0,0038	-0,0028
-1,99	-0,000050	0,000039	-0,0032	-0,0023
-1,73	-0,000150	0,000091	-0,0092	-0,0065
-1,44	-0,000444	0,000118	-0,0231	-0,0016
-1,14	-0,000999	-0,000026	-0,0427	-0,0027
-0,84	-0,001810	-0,000425	-0,0645	-0,0037
-0,54	-0,002930	-0,001160	-0,0904	-0,0047
-0,24	-0,004310	-0,002460	-0,1180	-0,0055
0,00	-0,005310	-0,004450	-0,1430	-0,0060
0,24	-0,005030	-0,007200	-0,1500	-0,0055
0,54	-0,003750	-0,009130	-0,1390	-0,0428
0,84	-0,003540	-0,010300	-0,1410	-0,0370
1,14	-0,003520	-0,011500	-0,1460	-0,0333
1,44	-0,003510	-0,012600	-0,1510	-0,0302
1,74	-0,003460	-0,013400	-0,1560	-0,0275
2,34	-0,003270	-0,014400	-0,1630	-0,0227
2,94	-0,002980	-0,014700	-0,1670	-0,0188
3,54	-0,002660	-0,014500	-0,1700	-0,0158
4,14	-0,002350	-0,014000	-0,1720	-0,0134
4,74	-0,002110	-0,013500	-0,1740	-0,0116
5,34	-0,001900	-0,013100	-0,1750	-0,0102
5,99	-0,001720	-0,012600	-0,1760	-0,0090

En la figura V.16, se muestra la energía de estabilización en la coordenada de reacción para cada fragmento componente de la reacción de eliminación.



**Figura V.16.** Energía de estabilización de los fragmentos presentes en una reacción de eliminación, a través de la coordenada de reacción.

Para esta reacción se tiene que la suma de las energías de todos los fragmentos, punto a punto en la coordenada de reacción, conforma lo que es el perfil de energía de estabilización global de toda la estructura. En este caso, el fragmento que más se estabiliza es el etilo (perfil morado), esto debido a que en el rango previo al estado de transición el cloro que forma parte del cloroetano comienza a escapar como grupo saliente, mientras el flúor comienza a abstraer un hidrogeno del haloalcano. En el estado de transición, el fragmento etilo (perfil morado) alcanza un mínimo local en su perfil de reacción, para luego seguir estabilizándose. Esto debido, a que pasado el estado de transición comienza la formación del doble enlace que finaliza con el eteno.

Otro punto importante es lo que ocurre con el cloro (fragmento Cl, perfil celeste). En este caso, el cloro se desestabiliza hasta alcanzar un mínimo justo en el punto del estado de transición. Esto se debe a que el fragmento etilo dona parte de su carga al cloro lo cual hace que este se estabilice en su energía hasta el punto en el cual el etilo no es capaz de donar mas carga debido a la ruptura del enlace carbono-hidrogeno mediado por el flúor. Es por ello, que posterior al estado de transición, la energía del cloro aumenta, ya que este fragmento ya no forma parte del electrófilo, sino que se ha transformado en un nucleófilo. La formación del enlace flúor-hidrogeno queda demostrada gracias a la estabilización que sufre el hidrogeno. Como se observa en la figura V.16 el hidrogeno se estabiliza hasta llegar a un mínimo en un punto posterior al estado de transición. Esto debido a que el enlace flúor-hidrogeno se termina de formar pasado este punto en la coordenada de reacción. Por último, la estabilización del flúor es menor a los demás fragmentos, ya que este sistema actúa más bien como un nucleófilo al abstraer un hidrogeno del cloroetano. También se estudió el perfil de los fragmentos en función de su energía de desestabilización, lo cual se muestra en la tabla V.16.

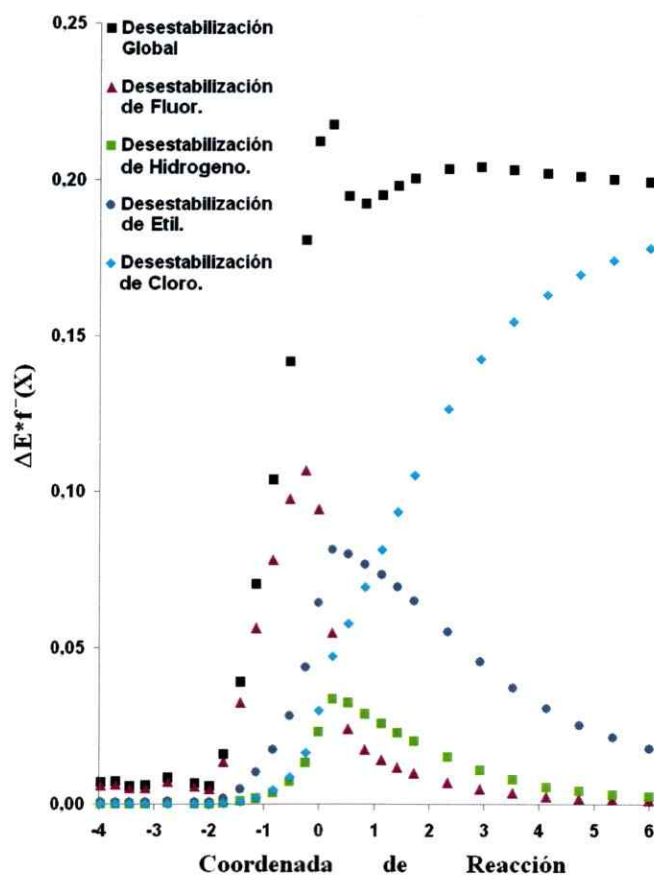
*Tabla V.16. Energía de desestabilización ( $\Delta E^- \cdot f$ ) en la coordenada de la reacción de eliminación de fluoruro con cloroetano (en e.V).*

Coordenada	$\Delta E^- \cdot f$ (F)	$\Delta E^- \cdot f$ (H)	$\Delta E^- \cdot f$ (Et)	$\Delta E^- \cdot f$ (Cl)
-3,96	0,00601	0,00014	0,00060	0,00006
-3,70	0,00643	0,00015	0,00065	0,00007
-3,43	0,00506	0,00012	0,00052	0,00006
-3,16	0,00513	0,00012	0,00054	0,00006
-2,75	0,00729	0,00017	0,00079	0,00010
-2,25	0,00569	0,00013	0,00063	0,00009
-1,99	0,00484	0,00011	0,00055	0,00008
-1,73	0,01357	0,00030	0,00169	0,00026
-1,44	0,03247	0,00083	0,00479	0,00086
-1,14	0,05635	0,00188	0,01009	0,00216
-0,84	0,07835	0,00373	0,01734	0,00443

-0,54	0,09769	0,00716	0,02806	0,00864
-0,24	0,10680	0,01330	0,04367	0,01656
0,00	0,09433	0,02318	0,06434	0,03012
0,24	0,05473	0,03349	0,08167	0,04731
0,54	0,02406	0,03249	0,08009	0,05788
0,84	0,01731	0,02888	0,07665	0,06941
1,14	0,01397	0,02580	0,07341	0,08157
1,44	0,01168	0,02290	0,06966	0,09345
1,74	0,00979	0,02003	0,06518	0,10515
2,34	0,00691	0,01485	0,05524	0,12610
2,94	0,00490	0,01072	0,04559	0,14252
3,54	0,00350	0,00766	0,03725	0,15450
4,14	0,00254	0,00551	0,03046	0,16308
4,74	0,00189	0,00405	0,02529	0,16959
5,34	0,00144	0,00303	0,02119	0,17417
5,99	0,00108	0,00227	0,01762	0,17803

---

El gráfico de energía de desestabilización de los fragmentos, en función de la coordenada de reacción para este mecanismo, se muestra en la figura V.17.



**Figura V.17.** Energía de estabilización de los fragmentos presentes en una reacción de eliminación, a través de la coordenada de reacción.

De este gráfico se puede observar que el flúor (perfil morado) se desestabiliza hasta llegar a un máximo en un punto previo al estado de transición. Esto se debe a que el flúor abstrae un hidrogeno del fragmento etilo donando parte de su carga para la formación del enlace. En este sentido, la abstracción del hidrogeno se puede observar en su propio perfil (fragmento H, perfil verde). Se observa que el hidrogeno también se desestabiliza en energía, llegando a un máximo en un punto cercano y posterior al estado de transición; región en la cual la máxima energía de desestabilización del átomo de hidrogeno se mantiene constante hasta la formación del enlace con el átomo de flúor. En este sentido, el átomo de flúor posterior al estado de transición comienza su estabilización, debido a que ha perdido su capacidad de donar carga,



transformándose en un electrófilo en la forma de H-F. Otro fragmento en el cual se debe realizar un análisis, es sobre el fragmento etilo (perfil morado). Este fragmento se desestabiliza en energía hasta llegar a un máximo justo en el punto del estado de transición. La desestabilización se debe a que el fragmento etilo debe donar parte de su carga al cloro (perfil celeste) para que este sea capaz de escapar como grupo saliente. Posterior al estado de transición, punto en donde ocurre la máxima desestabilización del fragmento etilo, la energía de éste comienza a disminuir, debido a que se comienza a formar el doble enlace. Por último, se tiene el perfil del cloro (perfil celeste). En este se puede observar que el átomo de cloro sufre una desestabilización desde los reactantes. En este sentido el cloro se desestabiliza desde un mínimo hasta un máximo debido a que este átomo es un grupo saliente, por lo tanto desde su estado como reactivo unido al fragmento etilo, el cloro comienza a aceptar carga desde el etilo, hasta llegar a un máximo en su desestabilización, energía que corresponde al estado en el cual el cloro se encuentra como anión.

#### **V.4. Conclusiones.**

Análisis computacionales de energías del HOMO y LUMO, comparados con datos experimentales de potenciales de ionización y electroafinidad, permiten concluir que para sistemas neutros estudiados, el modelo y la base B3LYP/6-311+g(d,p) y B3LYP/6-311+g(3df,2p) producen buenas correlaciones. El uso de estas bases para realizar comparaciones de energías de estabilización (electrofilia) y energías de desestabilización (nucleofilia) con datos experimentales de electrofilia y nucleofilia también produce buenas correlaciones. En algunos casos, el cuadro mejora al incorporar efectos de solvente implícitos o explícitos. La aplicación sistemática del modelo de tercer orden permite concluir que, aun cuando exista una incoherencia matemática en el desarrollo teórico del modelo de reactividad de tercer orden, éste permite describir de forma aproximada el comportamiento de los sistemas nucleofílicos.

El uso de los índices de electrofilia (estabilización energética) local y nucleofilia (desestabilización energética) local, esto es, proyección de los índices globales por medio de

la función de Fukui, permiten reconocer los cambios que ocurren en los fragmentos involucrados en reacciones químicas. Esto se logra por medio del estudio de las energías de estabilización o desestabilización de los fragmentos moleculares (o átomos) involucrados en el perfil de la reacción. Estos estudios permiten reconocer de mejor forma que ocurre en el mecanismo de la reacción analizando completamente las energías de cada fragmento.

## CAPÍTULO VI

### MODELO DE REACTIVIDAD CINÉTICO-TERMODINÁMICO.

#### VI.1 Introducción.

En los capítulos previos se diseñó un modelo a partir del trabajo realizado por Parr et al<sup>1</sup>, específicamente con respecto al índice de electrofilia, dentro del marco de la Teoría de las Funcionales de la Densidad. A partir de este modelo de electrofilia se han publicado diversos trabajos, tanto ampliando el estudio de Parr, como aplicando el índice a diversos sistemas. El índice de electrofilia global ha sido uno de los más utilizados actualmente para describir de un modo simple y aproximado escalas de electrofilia<sup>2</sup>, escalas de nucleofuga<sup>3</sup> y explicar algunos mecanismos de reacción<sup>4</sup>. Sin embargo, no es el único modelo que se ha utilizado para describir estas escalas de reactividad. Previo al modelo propuesto por Parr et al, ya se habían realizado algunas aproximaciones experimentales para describir los conceptos de filia (electrofilia y nucleofilia) y nucleofuga (habilidad de grupos salientes). Entre esos modelos se pueden destacar los propuestos por Swain–Scott<sup>5</sup>, Ritchie<sup>6</sup>, Edwards<sup>7</sup>, Legon–Millen<sup>8</sup> y Mayr<sup>9</sup>, entre otros.

<sup>1</sup> Parr, R.G.; Szentpály, L.V.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1922.

<sup>2</sup> Domingo, L. R.; Chamorro, E.; Perez, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4615.

<sup>3</sup> Campodónico, P. R.; Aizman, A. Contreras, R. *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *422*, 340.

<sup>4</sup> Campodónico, P. R.; Fuentealba, P.; Castro, E. A.; Santos, J. G.; Contreras, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1754.

<sup>5</sup> Swain, C.G.; Scott, C. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 141.

<sup>6</sup> Ritchie, C.D. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 2239.

<sup>7</sup> Edwards, J. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1819.

<sup>8</sup> Legon, A. C.; Millen, D. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 356.

<sup>9</sup> (a) Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Rev.* **2003**, *36*, 66.

(b) Brotzel, F.; Kempf, B.; Singer, T.; Zipse, H.; Mayr, H. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 336.

(c) Lakhdar, S.; Westermaier, M.; Terrier, F.; Goumont, R.; Boubaker, T.; Ofial, A.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9088.

(d) Brotzel, F.; Chu, Y. C.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3679.

(e) Kanzian, T.; Nigst, T. A.; Maier, A.; Pichl, S.; Mayr, H.; *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6379.

(f) Minegishi, S.; Mayr, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 286.

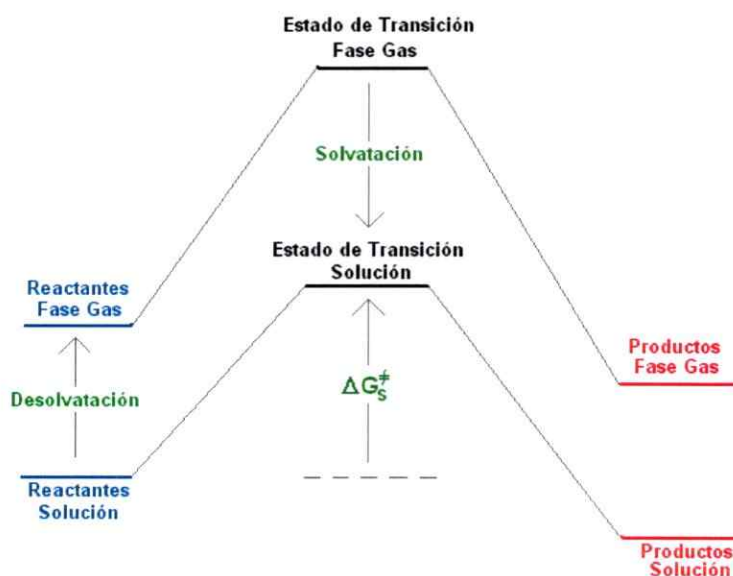
Además de lo realizado respecto a escalas de reactividad en el marco de la DFT conceptual, en esta tesis se propone también un modelo de electrofilia y nucleofilia dentro de un marco clásico desarrollado en torno a parámetros experimentales utilizando principalmente cantidades termodinámicas de equilibrio y de activación. Mientras las primeras están relacionadas con el control termodinámico de la reacción, el segundo se relaciona directamente con los aspectos cinéticos del proceso. El potencial termodinámico más completo, en el sentido que es aquel que contiene la mayor cantidad de información, es la energía libre de Gibbs ( $G$ ), que controla los aspectos térmicos del proceso incluyendo las contribuciones entrópicas. Dentro de todas las formas de la función  $G$ , la energía libre de activación es un índice adecuado para describir el proceso global que contiene una componente intrínseca cinética más una componente esencialmente termodinámica que tiene que ver con las interacciones de las especies en equilibrio con el solvente. Sorprendentemente, estudiando la energía libre de activación en solución,  $\Delta G_s^\ddagger$ , se tiene acceso nítido a los conceptos de electrofilia, nucleofilia, nucleofuga y otros conceptos relacionados con los aspectos térmicos y mecanísticos de una reacción química.

Es importante notar que al tomar a la energía libre de activación como índice de reactividad, el problema de la “universalidad” de los conceptos de filias y fugas se resuelve inmediatamente. De este modo, valores pequeños de  $\Delta G_s^\ddagger$ , se asocian con velocidades grandes, y por tanto con constantes de velocidad grandes, y de ese modo, cada una de las especies puede ser jerarquizada como más nucleofílica o más electrofílica. La implementación es sencilla, pues se procede de un modo análogo al que conduce a las escalas experimentales ya que para jerarquizar una familia de nucleófilos se compara la reactividad de esta familia frente a un electrófilo de referencia.

## VI.2. Modelo Teórico.

El método de análisis y jerarquización de electrofilos, nucleófilos y también nucleofugos se deriva de un modo sencillo, utilizando el modelo descrito en el Esquema VI.1

*Esquema VI.1. Ciclo termodinámico para obtención de energía libre de activación en solución.*



En este esquema se muestra un proceso arbitrario que inicia con la desolvatación de los reactantes [R] para llevar al sistema a la fase gaseosa. Enseguida, en esta fase se forma el estado de transición [ET] con una barrera de energía  $\Delta G_g^\ddagger$ , que corresponde a la energía libre de activación de la reacción en ausencia del solvente. Enseguida, se solvata el estado de transición y a través de un ciclo termodinámico sencillo se define la energía libre de la reacción en solución,  $\Delta G_s^\ddagger$ , que corresponde directamente a la electrofilia o nucleofilia (incluyendo los índices de electrofuga o nucleofuga). El desarrollo matemático para llegar a la ecuación propuesta es el siguiente:

$$\Delta G_{Des}^R + \Delta G_g^\ddagger = \Delta G_s^\ddagger + \Delta G_{Des}^{ET} \quad (1)$$

$$\Delta G_{Des}^R + \Delta G_g^\ddagger = \Delta G_s^\ddagger - \Delta G_{Solv}^{ET} \quad (2)$$

$$\Delta G_s^\ddagger = \Delta G_g^\ddagger + \Delta G_{Des}^R + \Delta G_{Solv}^{ET} \quad (3)$$

$$\Delta G_s^\ddagger = \Delta G_g^\ddagger + \delta \Delta G_{Solv} \quad (4)$$

Nótese que tanto la electro/núcleo-filia y la electro/núcleo-fuga están compuestos ahora de una componente cinética intrínseca dada por el término  $\Delta G_g^\ddagger$  (el cual corresponde a la energía de activación en fase gas). Más una componente termodinámica dada por el término  $\delta \Delta G_{Solv}$  (el cual corresponde a la suma entre la energía de desolvatación de los reactantes,  $\Delta G_{Des}^R$ , mas la energía de solvatación del estado de transición,  $\Delta G_{Solv}^{ET}$ ). En la ecuación (4) se observa la relación existente entre el  $\Delta G_s^\ddagger$  (factor que corresponde a la energía de activación en solución) y la componente cinética y termodinámica,  $\Delta G_g^\ddagger$  y  $\delta \Delta G_{Solv}$ , respectivamente. Tal como se describió con anterioridad, el factor  $\Delta G_g^\ddagger$  es la energía libre entre los reactantes y el estado de transición en fase gas, factor que corresponde a la componente cinética del descriptor de reactividad que se propone. Este factor sólo depende de las características propias de los reactantes, es decir, del nucleófilo y del electrófilo y de la estructura del estado de transición. Dentro de este descriptor también hay una componente termodinámica que corresponde a  $\delta \Delta G_{Solv}$ . Este factor es la diferencia energética entre el reordenamiento del solvente entre los reactantes y el estado de transición en solución. Un aspecto novedoso de este modelo es que se introduce explícitamente la energía de solvatación del estado de transición.

### VI.2.1 Modelo Teórico basado en las ecuaciones de Brönsted y Marcus.

Un modelo similar al descrito ha sido propuesto anteriormente por Shaik et al<sup>10</sup>. Sin embargo la ventaja cualitativa de este modelo frente al de Shaik, es el uso de todos los reactantes en el cálculo de la desolvatación. En el modelo de Shaik, se propone que la energía de desolvatación corresponde sólo al del sistema aniónico (para reacciones S<sub>N</sub>2).<sup>11a-11b</sup> Si se considera que la reacción S<sub>N</sub>2 se produce por la transferencia de un grupo (en este caso el carbocation CH<sub>3</sub><sup>+</sup>) entre el nucleófilo y el grupo saliente, entonces se puede hacer uso de la ecuación de Marcus<sup>12a-12c</sup>, a saber;

$$\Delta G_s^\ddagger = \frac{(\Delta G_s^\circ + \lambda)^2}{4\lambda} \quad (1)$$

A partir de esta ecuación, en donde  $\Delta G_s^\ddagger$ , corresponde a la energía libre de Gibbs de activación en solución,  $\Delta G_s^\circ$ , es la energía libre de Gibbs de reacción en solución y,  $\lambda$ , corresponde a la energía de reorganización del solvente, se propone que una forma de analizar si los mecanismos para cada una de las reacciones son asíncronos o síncronos, es por medio de la caracterización del estado de transición a través de la definición de Leffler<sup>13</sup> del coeficiente de Brönsted. Este coeficiente está definido como<sup>13</sup>;

$$\beta = \left[ \frac{\partial \Delta G_s^\ddagger}{\partial \Delta G_s^\circ} \right] \quad (2)$$

En donde  $\Delta G_s^\ddagger$ , es la energía libre de activación, y  $\Delta G_s^\circ$ , corresponde a la energía libre de reacción. El coeficiente de Brönsted es un descriptor del postulado de

<sup>10</sup> Shaik, S.; Schlegel, H. B.; Wolfe, S. *Theoretical Aspects of Physical Organic Chemistry: The S<sub>N</sub>2 Mechanism*, John Wiley & Sons, Inc., EEUU, 1992.

<sup>11</sup> (a) Morell, C.; Ayers, P.W.; Grand, A.; Gutierrez-Oliva; S.; Toro-Labbé, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 7239.

(b) Pérez, P. *J. Phys. Chem. A.* **2003**, *107*, 522.

<sup>12</sup> (a) Caldin, E. F. *The Mechanisms of fast Reactions in Solution*; 2<sup>nd</sup> Ed. IOS Press; Amsterdam, 2003.

(b) Herrera, B.; Toro-Labbé, A. *J. Phys. Chem. A.* **2007**, *111*, 5921.

(c) Zwickl, J.; Shenvi, N.; Schmidt, J. R.; Tully, J. C. *J. Phys. Chem. A.* **2008**, *112*, 10570.

<sup>13</sup> Leffler, J. E. *Science*, **1953**, *117*, 340.

Hammond<sup>14</sup>, el cual relaciona la energía libre de la reacción con la posición de la energía libre de activación esto es con la posición del estado de transición. El coeficiente  $\beta$  básicamente establece que si el estado de transición es similar en energía al complejo-reactante (o al complejo-producto), entonces su estructura será similar a tal complejo también. Esto se traduce que para una reacción exotérmica (la cual tiene un  $\beta < 1/2$ ) el estado de transición es parecido a los reactantes y por otro lado si la reacción es endotérmica (para la cual se tiene  $\beta > 1/2$ ) entonces el estado de transición será parecido a los productos<sup>15</sup>. Aun así existen reacciones en las cuales se presenta un comportamiento anti-Hammond<sup>16</sup>. En el caso presente analizaremos situaciones en que el postulado de Hammond, se cumple.

De la sustitución de la ecuación (2) en la ecuación (1) se obtiene una expresión práctica del coeficiente  $\beta$ , a saber;

$$\beta = \left[ \frac{\partial \Delta G_S^\ddagger}{\partial \Delta G_S^\circ} \right] = \frac{\Delta G_S^\circ}{2\lambda} + \frac{1}{2} \quad (3)$$

De la ecuación (3) se observa que son necesarios los valores de  $\lambda$  para obtener los valores de  $\beta$ . Trabajos encontrados en bibliografía han establecido que un método para calcular los valores de  $\lambda$  de reacciones no degeneradas ( $\Delta G_S^\circ \neq 0$ ) es a través de un promedio aritmético entre los valores de  $\lambda$  para reacciones degeneradas<sup>17</sup>. Por lo tanto, será el valor de  $\beta$  el que permitirá decir si es que el mecanismo es sincrónico o asíncrónico, usando el siguiente criterio: si  $\beta \neq 1/2$ , se interpretará como un mecanismo asíncrónico, por lo cual alguna de las dos etapas, la entrada del nucleófilo (donde  $\beta < 1/2$ ), o la fuga del grupo saliente (donde  $\beta > 1/2$ ), será más importante. Del modo contrario, si  $\beta = 1/2$ , se interpreta como que el mecanismo es sincrónico, por tanto la entrada del nucleófilo como

<sup>14</sup> Hammond, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334.

<sup>15</sup> Martínez, J.; Toro-Labbé, A. *Chem. Phys. Lett.*, **2004**, *392*, 132

<sup>16</sup> (a) Solà, M.; Toro-Labbé, A. *J. Phys. Chem. A.* **1999**, *103*, 8847.

(b) Bulat, F. A.; Toro-Labbé, A. *J. Phys. Chem. A.* **2003**, *107*, 3987.

(c) Kurz, J. L. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5117.

<sup>17</sup> Wladkowski, B. D.; Brauman, J. I. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 13158.



la fuga del grupo saliente se producen de forma completamente concertada y sincrónica (ejemplo de ello son las reacciones degeneradas). Esto último es de suma importancia ya que permitirá además realizar una discriminación correcta en términos de la Filia o la Fuga asociada al mecanismo. En las secciones siguientes se ilustra el modelo basado en la energía libre de activación en solución para diferentes sistemas, donde se muestra que el modelo cinético-termodinámico es capaz, aparte de jerarquizar escalas de electrofilia, nucleofilia y nucleofuga, incorporando efectos de solvente no como un factor de estabilización de estados de transición, sino como una componente de reorganización del medio en respuesta a la ruptura y formación de enlaces.

### **VI.3. Detalles Computacionales.**

Se realizaron cálculos de optimización de geometría y de frecuencia sobre los reactantes, estados de transición y productos de la reacción. Estos cálculos, se realizaron con un nivel de teoría B3LYP/6-311++g(d,p). Esto debido a que la reacción elegida inicialmente fue una sustitución nucleofílica bimolecular, con aniones como grupos nucleofílicos, lo cual hace necesario el uso de funciones difusas para describir de mejor forma a los orbitales moleculares. También se realizaron cálculos utilizando la misma base pero cambiando el modelo a HF, tales datos demostraron ser similares a los obtenidos por medio de B3LYP. Para las reacciones de epoxidación se mantuvo el mismo método y base.

Además se realizaron cálculos IRC con el objeto de conocer los complejos de reacción entre los distintos nucleófilos y sustratos electrófilos. Cabe señalar que en fase gas (de las reacciones  $S_N2$ ), los reactantes antes de formar el estado de transición (ET), forman un complejo de reacción, que es el precursor para la formación del ET. Este complejo supermolécula tiene menor energía que los reactivos, lo cual implica que los perfiles de reacción tanto en fase gas como en solución para la misma reacción, son similares pero no iguales. Cabe consignar que en fase gas, además de producirse un complejo supermolécula entre el ET y los reactantes, este complejo también se produce

entre el mismo ET y los productos. En todos los cálculos (optimización, frecuencias, búsqueda de ET) realizados en solución (agua) se utilizó el método de solvente continuo (PCM)<sup>18</sup>, para determinar la influencia del solvente dentro de las reacciones y de las escalas de filia y fuga. Para todos los cálculos, se utilizó el paquete de programas GAUSSIAN 03<sup>19</sup>.

#### **VI.4. Reacción de Sustitución Nucleofílica Bimolecular.**

##### **VI.4.1. Mecanismo de Sustitución Nucleofílica Bimolecular.**

La sustitución Nucleofílica bimolecular en solución (en este caso, usando agua como solvente) es un sistema molecular adecuado para el estudio de los factores termodinámicos y cinéticos, debido a que su mecanismo tiene un amplio uso e importancia en química, esto último demostrado por un amplio número de trabajos desarrollados tanto experimentalmente como teóricamente<sup>20a-b,10</sup>. Para poder encontrar escalas de filia o de fuga asociados al mecanismo S<sub>N</sub>2, primero es necesario realizar una discriminación entre las ecuaciones en las cuales se puede analizar filia y en las que se puede analizar fuga. Para ello se utilizó el coeficiente de Brønsted (definido en la ecuación (3)). Para la obtención del coeficiente  $\beta$ , fue necesario obtener los valores de  $\lambda$  para cada reacción, para lo cual se utilizó la siguiente expresión:

$$\lambda_{xy} = \frac{\lambda_{xx} + \lambda_{yy}}{2} \quad (4)$$

En este caso  $\lambda_{xy}$  corresponde al valor de energía de reorganización para una reacción no degenerada  $[X^- + CH_3Y \rightarrow XCH_3 + Y^-]$ , por lo que  $\lambda_{xx}$  y  $\lambda_{yy}$  corresponden a

<sup>18</sup> Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R.; *Chem.Rev.* **2005**, *105*, 2999.

<sup>19</sup> *Gaussian 03, Revision E.01*, Frisch, M. J.; Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

<sup>20</sup> (a) Glukhovtsev, M.N.; Pross, A.; Radom, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2024.

(b) Glukhovtsev, M.N.; Pross, A.; Radom, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6273.

los valores de energía de reorganización para las reacciones degeneradas  $[X^- + CH_3X \rightarrow XCH_3 + X^-]$ , obtenidas a partir de la ecuación de Marcus (definido en la ecuación (4) del capítulo VI), en donde X, Y = F, Cl, Br, I, OH, CN.

#### VI.4.2. Resultados y Discusión.

Los resultados para las 36 reacciones estudiadas, se muestran en la tabla VI.1, que contiene datos obtenidos tanto computacionalmente así como los valores experimentales de literatura para las energías libres de activación y de reacción. Con ello se obtuvieron los valores de  $\lambda$  y de  $\beta$ . Este último coeficiente es con el cual se realizó la discriminación para la descripción de escalas de filia ( $\beta < 1/2$ ) o de fuga ( $\beta > 1/2$ ), y la clasificación correspondiente al mecanismo definido con respecto a su grado de sincronidad.

**Tabla VI.1.** Valores de energía libre de reacción ( $\Delta G_s^{\circ (Exp)}$ ), energías libres de activación en solución calculados ( $\Delta G_s^{\ddagger (Teo)}$ ) y experimental ( $\Delta G_s^{\ddagger (Exp)}$ ), valores de  $\lambda$  y de  $\beta$  para las 36 reacciones. Todos los valores (salvo  $\beta$ ) en kcal/mol.

	X	Y	$\Delta G_s^{\ddagger}$ (Exp)	$\Delta G_s^{\ddagger}$ (Teo)	$\Delta G_s^{\circ}$ (Exp)	$\lambda$	$\beta$	Mecanismo
1	CN	CH <sub>3</sub> Br	21,51	11,63	-37,28	159,91	0,383	AsN
2	CN	CH <sub>3</sub> I	21,99	10,45	-35,13	156,51	0,388	AsN
3	CN	CH <sub>3</sub> Cl	22,94	13,13	-35,85	165,51	0,392	AsN
4	CN	CH <sub>3</sub> F	25,33	20,28	-36,33	176,11	0,397	AsN
5	OH	CH <sub>3</sub> Br	22,71	6,29	-23,42	131,00	0,411	AsN
6	OH	CH <sub>3</sub> I	23,18	5,73	-21,27	127,60	0,417	AsN
7	OH	CH <sub>3</sub> Cl	24,62	7,68	-21,98	136,60	0,420	AsN
8	OH	CH <sub>3</sub> F	26,02	13,57	-22,47	147,20	0,424	AsN
9	I	CH <sub>3</sub> Br	21,80	11,44	-2,15	91,40	0,488	Boderline AsN/S
10	Cl	CH <sub>3</sub> Br	24,70	15,30	-1,43	100,40	0,493	Boderline AsN/S
11	OH	CH <sub>3</sub> CN	39,95	39,95	-2,21	196,11	0,494	Boderline AsN/S
12	I	CH <sub>3</sub> F	27,96	25,31	-1,19	107,60	0,494	Boderline AsN/S
13	F	CH <sub>3</sub> Br	26,50	11,10	-0,96	111,00	0,496	Boderline AsN/S
14	I	CH <sub>3</sub> Cl	23,90	13,61	-0,72	97,00	0,496	Boderline AsN/S
15	Cl	CH <sub>3</sub> F	29,60	27,60	-0,48	116,60	0,498	Boderline AsN/S
16	F	CH <sub>3</sub> F	31,80	20,03	0,00	127,20	0,500	S
17	Cl	CH <sub>3</sub> Cl	26,50	17,17	0,00	106,00	0,500	S
18	Br	CH <sub>3</sub> Br	23,70	14,74	0,00	94,80	0,500	S

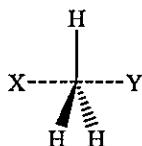
19	I	CH <sub>3</sub> I	22,00	9,92	0,00	88,00	0,500	S
20	OH	CH <sub>3</sub> OH	41,80	34,42	0,00	167,20	0,500	S
21	CN	CH <sub>3</sub> CN	48,43	48,43	0,00	225,02	0,500	S
22	F	Cl	29,60	12,50	0,48	116,60	0,502	Boderline S/AsNf
23	Cl	I	24,60	13,92	0,72	97,00	0,504	Boderline S/AsNf
24	Br	F	27,50	27,61	0,96	111,00	0,504	Boderline S/AsNf
25	F	I	29,20	10,53	1,20	107,60	0,506	Boderline S/AsNf
26	CN	OH	42,16	42,16	2,21	196,11	0,506	Boderline S/AsNf
27	Br	Cl	26,10	16,72	1,43	100,40	0,507	Boderline S/AsNf
28	Br	I	23,90	13,17	2,15	91,40	0,512	Boderline S/AsNf
29	F	OH	48,49	43,23	22,47	147,20	0,576	AsNf
30	Cl	OH	46,60	52,43	21,98	136,60	0,580	AsNf
31	I	OH	44,45	50,16	21,27	127,60	0,583	AsNf
32	Br	OH	43,13	52,46	23,42	131,00	0,589	AsNf
33	F	CN	61,66	47,72	36,33	176,11	0,603	AsNf
34	Cl	CN	58,79	55,67	35,85	165,51	0,608	AsNf
35	I	CN	57,12	52,67	35,13	156,51	0,612	AsNf
36	Br	CN	58,79	55,59	37,28	159,91	0,617	AsNf

La tabla VI.1 resume las energías libres de activación experimentales, las energías libres de activación computacionales y las energías libres de reacción en solución de 36 procesos S<sub>N</sub>2, esto junto con los valores de  $\lambda$  y  $\beta$ . La clasificación realizada en la tabla VI.1 se construye en orden creciente de  $\beta$ . Se observa que para las reacciones que tienen un  $\beta < 1/2$ , (reacciones 1 a 8) corresponderán a un proceso AsN, es decir, asíncrono con entrada del nucleófilo como etapa determinante. Del mismo modo las reacciones 9 a 15 que corresponden a un proceso borderline entre AsN y S, esto es, entre un proceso asíncrono con entrada del nucleófilo como etapa determinante y un proceso completamente síncrono. Las siguientes 6 reacciones corresponden a procesos completamente concertados y por lo tanto síncronos por lo que son caracterizados como S, por lo cual tienen un valor de  $\beta = 1/2$ .

Por otro lado para las reacciones que tienen un valor  $\beta > 1/2$ , es decir, las reacciones 22 a 28 corresponden a reacciones borderline entre S y AsNf, esto es, entre un proceso completamente síncrono y un proceso asíncrono con salida del nucleófugo como etapa determinante. Para finalizar, las últimas 8 reacciones corresponden a reacciones catalogadas como AsNf, esto es, un proceso asíncrono con salida del nucleófugo como

etapa determinante. Para comprobar que la sincronicidad de las reacciones se realizaron cálculos de NBO para observar el orden de enlace en el estado de transición de 6 reacciones. El orden de enlace permite discernir cuan sincrónico es la entrada de un grupo atacante frente a la fuga de un grupo saliente. La clasificación obtenida en la tabla VI.1 en base a la sincronicidad de las reacciones se encuentra en concordancia con lo que se observa en el orden de enlace. La tabla VI.2 nos muestra los valores de orden de enlace para algunas reacciones sacadas de la tabla VI.1.

Tabla VI.2. Valores teóricos de orden de enlace, distancia de enlace (en Å) y ángulos reacciones seleccionadas de la tabla VI.1.



Species	$r_{CX}$	$r_{CY}$	$\angle XCH$	$\angle YCH$	$NBO_{CX}$	$NBO_{CY}$	$\beta$	Tipo
$X \cdots CH_3 \cdots Y$								
$NC \cdots CH_3 \cdots Br$	2,32	2,36	85,6	94,7	0,40	0,57	0,383	AsN
$CN \cdots CH_3 \cdots F$	1,83	2,15	87,7	92,3	0,42	0,51	0,397	AsN
$Cl \cdots CH_3 \cdots Br$	2,38	2,51	90,2	89,9	0,48	0,49	0,493	AsN/S
$NC \cdots CH_3 \cdots CN$	2,10	2,10	90,0	90,0	0,50	0,50	0,500	S
$Br \cdots CH_3 \cdots Br$	2,52	2,52	90,0	90,0	0,49	0,49	0,500	S
$Br \cdots CH_3 \cdots F$	2,36	2,05	93,8	86,2	0,59	0,34	0,504	S/AsNf
$Br \cdots CH_3 \cdots OH$	2,24	2,34	98,8	82,7	0,67	0,31	0,589	AsNf
$Cl \cdots CH_3 \cdots CN$	2,22	2,30	94,6	85,4	0,56	0,41	0,608	AsNf

La tabla VI.2 resume los valores de orden de enlace para los estados de transición de las reacciones seleccionadas. Se observa que, por ejemplo, para las reacciones asíncronas tales como las dos primeras y las dos últimas de la tabla VI.2, el orden de enlace es mayor para el nucleófilo o el nucleófilo, lo cual corrobora el hecho de que el mecanismo no es completamente concertado. En cambio para reacciones sincronas, por ejemplo, las dos reacciones centrales en la tabla VI.2, el modelo predice que ambos tanto nucleófilo como nucleófilo tendrán la misma contribución en el estado de transición, tal

como se muestra en la tabla VI.2 a partir del orden de enlace. Esto último es de suma importancia, ya que nos muestra que el valor de  $\beta$  puede actuar como un discriminante del tipo de mecanismo de la reacción, ya que si bien la reacción  $S_N2$  es concertada, existen dos factores (nucleófilo y nucleófugo) que influyen en el mecanismo y hace que las reacciones sean diferentes. Esta diferencia es fundamental al momento de realizar escalas de nucleofilia o nucleofuga, debido a que las escalas de nucleofilia solo podrán ser establecidas en reacciones en las cuales el factor determinante del mecanismo sea la entrada del nucleófilo. Del modo contrario, una escala de nucleofuga, solo podrá ser obtenida en el caso de reacciones en donde el mecanismo de la reacción este "determinado" principalmente por la fuga del grupo saliente. Para determinar cuál de los dos factores es más importante, ya sea la entrada del nucleófilo o la fuga del grupo saliente, nuevamente es el coeficiente de Brønsted el que clasifica el tipo de mecanismo asociado. Si consideramos un  $\beta < 1/2$ , según el postulado de Hammond el estado de transición tendrá una estructura similar a la de los reactivos, por lo cual será la entrada del nucleófilo el factor más importante de cambio en tal mecanismo, lo cual hará que en tal tipo de reacciones sólo sea posible realizar escalas de nucleofilia. Del modo contrario, si el  $\beta > 1/2$ , entonces el estado de transición será similar en estructura a los productos, por lo cual será la fuga del grupo saliente el factor más importante en este tipo de mecanismo.

De este modo, para realizar una escala pura, ya sea de nucleofilia o nucleofuga, en primer lugar es necesario clasificar las reacciones según el tipo de mecanismo que ellas tengan. Una vez realizada la clasificación es posible realizar una escala sólo reordenando las reacciones en función de la energía libre de activación en solución (dado que la energía libre de activación será considerada como el descriptor de nucleofilia o nucleofuga). Esto último genera un problema intrínseco, dado que las reacciones al ser ordenadas de ese modo impiden obtener una escala ya sea de nucleofilia o de nucleofuga dado que no se tiene fijo el nucleófilo o el grupo saliente.

**VI.4.3. Nucleofilia y Nucleofuga en reacciones S<sub>N</sub>2.**

El análisis previo nos permitió separar las reacciones en las que el factor más importante es la entrada del nucleófilo o la fuga del grupo saliente. Conociendo esto, es posible realizar escalas relativas de nucleofilia para la familia en la que la entrada del nucleófilo es más importante, es decir, para aquellas en las que el  $\beta < 1/2$ , o escalas relativas de fuga para la familia en la que el  $\beta > 1/2$ . En este caso solo se consideraron aquellas reacciones en donde la correlación solo fuese alta entre las energías libres de activación tanto computacional como experimental. De este análisis se obtuvo la escala relativa para cada una de las familias que se muestra en la tabla VI.3,

**Tabla VI.3.** Valores de energía libre  $\Delta G_s^o$  de reacción ( $\Delta G_s^o$  (Exp)), energías libres de activación en solución calculados ( $\Delta G_s^\ddagger$  (Teor)) y experimental ( $\Delta G_s^\ddagger$  (Exp)), y de  $\beta$ . Todos los valores (salvo  $\beta$ ) en kcal/mol.

	X	Y	$\Delta G_s^\ddagger$ (Exp)	$\Delta G_s^\ddagger$ (Teor)	$\Delta G_s^o$ (Exp)	$\beta$
1	CN	Br	21,51	20,08	-37,28	0,383
2	I	Br	21,80	18,31	-2,15	0,488
3	CN	Cl	22,94	21,74	-35,85	0,392
4	I	Cl	23,90	20,46	-0,72	0,496
5	Cl	Br	24,70	22,42	-1,43	0,493
6	CN	F	25,33	29,19	-36,33	0,397
7	OH	F	26,02	21,89	-22,47	0,424
8	Cl	F	29,60	34,73	-0,48	0,498
9	OH	CN	47,41	47,41	-3,05	0,492
10	I	I	22,00	16,81	0,00	0,500
11	Br	Br	23,70	21,77	0,00	0,500
12	Cl	Cl	26,50	24,29	0,00	0,500
13	F	F	31,80	27,64	0,00	0,500
14	OH	OH	41,80	42,49	0,00	0,500
15	CN	CN	56,26	56,26	0,00	0,500
16	Br	I	23,90	20,22	2,15	0,512
17	Cl	I	24,60	21,04	0,72	0,504
18	Br	Cl	26,10	23,74	1,43	0,507
19	F	Cl	29,60	19,91	0,48	0,502
20	F	OH	48,49	50,09	22,47	0,576
21	CN	OH	50,46	50,46	3,05	0,508
22	Br	CN	58,79	61,36	37,28	0,617
23	Cl	CN	58,79	61,70	35,85	0,608
24	F	CN	61,66	54,35	36,33	0,603

De la tabla VI.3 se desprenden nuevamente 3 familias para las cuales se realizaron los cálculos de energías libres de activación en solución. En la siguiente tabla se detalla el orden relativo a la nucleofilia o nucleofuga en cada una de las familias.

**Tabla VI.4.** Valores experimentales de energía libre de activación en solución  $\Delta G_s^\ddagger$  y los correspondientes valores de  $\beta$ . Todos los valores, excepto  $\beta$ , en kcal/mol.

X	Y	$\Delta G_s^\ddagger$ (Exp)	$\beta$	Tipo
CN	Br	21,51	0,383	AsN
I	Br	21,80	0,488	Boderline AsN/S
OH	Br	22,71	0,411	AsN
Br	Br	23,70	0,500	S
Cl	Br	24,70	0,493	Boderline AsN/S
F	Br	26,50	0,496	Boderline AsN/S
Br	Br	23,70	0,500	S
Br	I	23,90	0,512	Boderline S/AsNf
Br	Cl	26,10	0,507	Boderline S/AsNf
Br	F	27,50	0,504	Boderline S/AsNf
Br	OH	43,13	0,589	AsNf
Br	CN	58,79	0,617	AsNf
CN	F	25,33	0,397	AsN
OH	F	26,02	0,424	AsN
I	F	27,96	0,494	Boderline AsN/S
Cl	F	29,60	0,498	Boderline AsN/S
F	F	31,80	0,500	S
F	I	29,20	0,506	Boderline S/AsNf
F	Cl	29,60	0,502	Boderline S/AsNf
F	F	31,80	0,500	S
F	OH	48,49	0,576	AsNf
F	CN	61,66	0,603	AsNf

Considerando las familia de reacciones en donde solo se pueden establecer escalas de nucleofilia, y dejando el grupo saliente fijo, por ejemplo  $\text{Br}^-$ , se pueden tomar las reacciones 1, 5, 9, 11, 13 y 17 (tabla VI.1) de las cuales se podrá observar que la escala de nucleofilia asociada a tales reacciones es  $\text{CN}^- > \text{I}^- > \text{OH}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^-$ . Este resultado está en acuerdo con lo reportado en bibliografía<sup>21</sup>. Del mismo modo, para

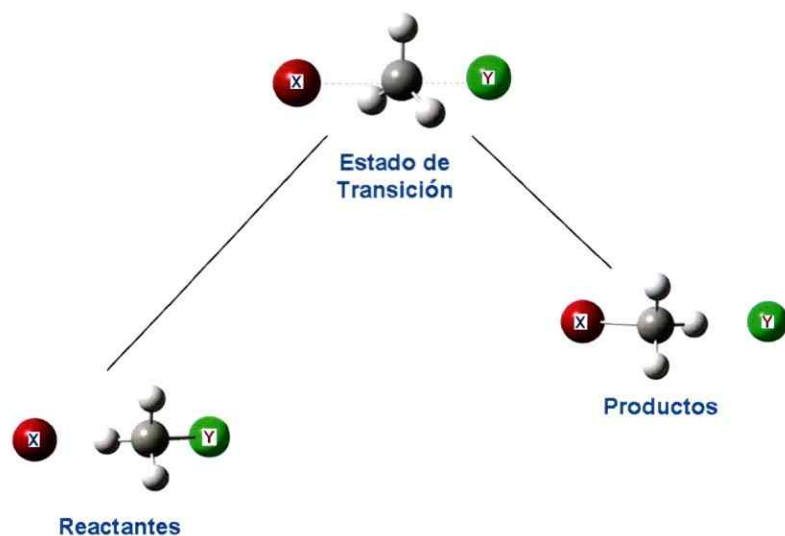
<sup>21</sup> Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry; Part A: Structure and Mechanisms*, 5<sup>th</sup> Ed. Springer: Berlin, 2007.



establecer una escala de nucleofuga se debe considerar la tercera familia de reacciones de la tabla VI.1, en donde se deja el nucleófilo fijo, como ejemplo  $\text{Br}^-$ . En tales casos las energías libres de activación en solución muestran que el orden de nucleofuga es  $\text{Br}^- > \text{I}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^- > \text{OH}^- > \text{CN}^-$ , en completo acuerdo con lo observado experimentalmente.

#### VII.3.4. Contribución Termodinámica y Cinética de las escalas de filia y fuga.

El modelo utilizado para encontrar los factores termodinámicos y cinéticos que determinan las barreras de reacción en solución se obtiene a partir del ciclo descrito en el esquema VI.1. Este modelo es similar al que propone Shaik<sup>3c</sup>. En el modelo propuesto por Shaik la energía de desolvatación de los reactantes sólo considera al anión<sup>3c</sup>, si bien la solvatación de un anión es mayor que la de un sistema neutro, en este trabajo se muestra que la contribución de la especie neutra también es significativa pues corresponde en muchos de ellos a una especie zwitteriónica con un momento dipolar permanente distinto de cero y grande.



Esquema VI.2. Perfil de Reacción de Sustitución Nucleofílica Bimolecular.

El esquema VI.2 muestra el perfil de una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular, en donde X corresponde al nucleófilo de la reacción e Y corresponde al nucleófilo de la misma reacción. La elección de esta reacción se debe a que se adapta al modelo sugerido en el esquema VI.1, ya que una reacción S<sub>N</sub>2 ocurre en una etapa lo cual hace que el análisis sea simple de realizar. Si bien una reacción con una etapa determinante hace que el análisis sea más simple, en el caso presente, la presencia de sincronicidad o asincronicidad determina el mecanismo de un modo significativo. Se espera próximamente probar el modelo para reacciones en las cuales se presenten más de un estado de transición.

**Tabla VI.5.** Energía libre de activación en fase gas ( $\Delta G_g^\ddagger$ ), diferencia de energías libres de desolvatación de los reactivos y solvatación de los estados de transición ( $\Delta G_{solv}$ ), energía libre de activación en solución calculada ( $\Delta G_s^\ddagger$  (Teor)). Todos los valores en kcal/mol.

	X	Y	$\Delta G_g^\ddagger$	$\Delta G_{solv}$	$\Delta G_s^\ddagger$ (Teor)	$\beta$
1	CN	Br	1,34	18,74	20,08	0,383
2	I	Br	2,61	15,69	18,31	0,488
3	CN	Cl	4,65	17,09	21,74	0,392
4	I	Cl	3,86	16,60	20,46	0,496
5	Cl	Br	0,68	21,74	22,42	0,493
6	CN	F	17,44	11,75	29,19	0,397
7	OH	F	0,76	21,13	21,89	0,424
8	Cl	F	22,88	11,85	34,73	0,498
9	OH	CN	16,56	30,85	47,41	0,492
10	I	I	-3,67	20,48	16,81	0,500
11	Br	Br	3,33	18,44	21,77	0,500
12	Cl	Cl	4,70	19,59	24,29	0,500
13	F	F	1,62	26,02	27,64	0,500
14	OH	OH	17,62	24,88	42,49	0,500
15	CN	CN	35,57	20,69	56,26	0,500
16	Br	I	-1,51	21,73	20,22	0,512
17	Cl	I	-2,15	23,19	21,04	0,504
18	Br	Cl	7,56	16,18	23,74	0,507
19	F	Cl	-10,29	30,19	19,91	0,502
20	F	OH	19,32	30,77	50,09	0,576
21	CN	OH	34,88	15,58	50,46	0,508
22	Br	CN	38,05	23,65	61,70	0,617
23	Cl	CN	41,62	19,74	61,36	0,608
24	F	CN	17,68	36,67	54,35	0,603

Los valores de energías libres de activación en solución, de la tabla VI.5, fueron contrastados con los datos experimentales (tabla VI.3). Esto se detalla en la figura VI.1

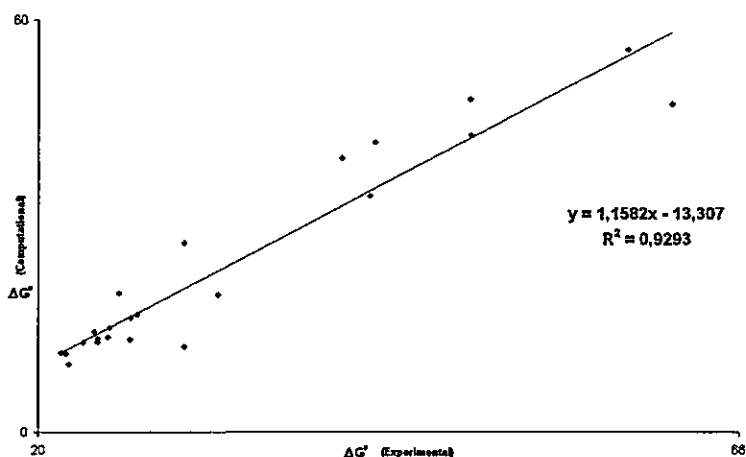


Figura VI.1. Comparación entre  $\Delta G_s^\ddagger$  (Experimental) versus  $\Delta G_s^\ddagger$  (Teórico).

En la tabla VI.5, se muestran las diferencias de energía correspondientes a la energía libre de activación en fase gas (a), diferencia de energías libres de desolvatación de los reactantes y solvatación de los estados de transición (b). Por último las energías libres de activación en solución como suma de las dos energías libres previamente calculadas. El solvente utilizado en este caso fue agua, solvente prótico que solvata fuertemente a los aniones debido a los fuertes puentes de hidrogeno que se forman entre el anión y el solvente. A esto último también hay que sumar el hecho de que mientras más voluminoso sea el anión o nucleófilo, menor efecto de desolvatación que sufrirá y por lo tanto será un mejor nucleófilo. Esto es importante, dado que en el modelo propuesto, existe un factor que se relaciona específicamente con la solvatación y/o desolvatación de especies involucradas en la reacción (Reactantes y Estado de Transición). El término  $\Delta G_{solv}$  nos indica en la tabla VI.5 que las especies más voluminosas tendrán un factor de desolvatación menor, lo cual explicaría que para el caso de los halógenos la escala de nucleofilia (por ejemplo para las reacciones 2, 5 y 11)

sea en el siguiente orden;  $I^- > Br^- > Cl^-$ , tal como se encuentra reportado en literatura<sup>21</sup>. Esto se puede notar de forma más clara en la tabla VI.6.

**Tabla VI.6.** Valores de energía libre a de activación en fase gas ( $\Delta G_g^\ddagger$ ), diferencia de energías libres de desolvatación de los reactantes y solvatación de los estados de transición ( $\Delta G_{solv}$ ), energía libre de activación en solución calculada ( $\Delta G_s^\ddagger$  (Teor)). Todos los valores en kcal/mol.

X	Y	$\Delta G_g^\ddagger$ (a)	$\Delta G_{solv}$ (b)	$\Delta G_s^\ddagger$ (Teor)	$\beta$
CN	Br	1,34	18,74	20,08	0,383
I	Br	2,61	15,69	18,31	0,488
Br	Br	3,33	18,44	21,77	0,500
Cl	Br	0,68	21,74	22,42	0,493
Br	I	-1,51	21,73	20,22	0,512
Br	Br	3,33	18,44	21,77	0,500
Br	Cl	7,56	16,18	23,74	0,507
Br	CN	38,05	23,65	61,70	0,617

Se puede observar también que en el término  $\Delta G_g^\ddagger$  no se producen variaciones significativas entre las reacciones (con grupo saliente constante, salvo en el caso del F<sup>-</sup>), por lo tanto en el caso en estudio se puede determinar que la dependencia de la nucleofilia es principalmente termodinámica, es decir, se encuentra determinada principalmente por la desolvatación de los reactantes y solvatación del estado de transición. Anteriormente se analizaron las escalas de nucleofilia y sus contribuciones cinéticas y termodinámicas, dadas por el valor del  $\Delta G_s^\ddagger$ . Una propiedad del presente modelo es que no sólo es posible analizar nucleofilia o electrofilia según sea el tipo de reacción, sino que también permite obtener datos correspondientes a electrofuga y nucleofuga. De los resultados obtenidos se puede decir que si bien en el caso del término  $\Delta G_{solv}$  se mantiene una tendencia creciente a medida que aumenta el volumen del grupo saliente, los valores son similares entre las reacciones de una misma familia (manteniendo el nucleófilo fijo), por lo cual en este caso, el factor predominante como se observa en la tabla VI.6 sigue siendo principalmente termodinámico. Del análisis de los datos se puede decir que nuevamente el modelo explica de manera satisfactoria la escala,

en este caso, de nucleofuga. Por ejemplo, si se considera la familia de los halógenos, manteniendo fijo el nucleófilo, como  $\text{Br}^-$ , la energía libre de activación en solución nos muestra que la nucleofuga sigue el orden  $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^-$ , de la misma forma en que se reporta en bibliografía<sup>21</sup>

## **VI.5. Reacción de Epoxidación.**

### **VI.5.1. Análisis del mecanismo de reacción de Epoxidación.**

Dentro de los productos obtenidos por síntesis orgánica, cabe destacar la importancia de los epóxidos de alquenos por sus numerosas aplicaciones. Estos compuestos son intermedios de síntesis, muy versátiles debido a la gran variedad de reacciones que pueden sufrir, la mayoría de las cuales implica la apertura del anillo oxirano<sup>22</sup>. En el esquema VI.2 se muestran los grupos funcionales que pueden formarse a partir de los epóxidos, que son de gran utilidad en síntesis orgánica<sup>23</sup>.

El método tradicional de epoxidación de alquenos utiliza como oxidante ácidos percarboxílicos. La velocidad de reacción aumenta en alquenos sustituidos con grupos dadores de electrones, como los grupos alquilo, y disminuye notablemente con los grupos atrayentes de electrones. La reactividad del ácido percarboxílico también está sujeta a efectos electrónicos, aumentando la velocidad de epoxidación los grupos atrayentes de electrones, al incrementar su electrofilia, mientras que disminuye con los grupos dadores de electrones. El ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA) es el más usado. El disolvente también influye en la reacción, siendo poco deseables los hidrofílicos por su interferencia con el enlace de hidrógeno intramolecular del ácido percarboxílico, mientras que los disolventes aromáticos y clorados son los que proporcionan velocidades de reacción más elevadas. Este sistema presenta el inconveniente de generar cantidades estequiométricas

<sup>22</sup> Carretero Gonzaga, J. (2008). *Epoxidación regioselectiva de diofelinas terpénicas mediante catalizadores heterogéneos*. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid.

<sup>23</sup> Fiege, H.; *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*, Sexta Edición, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002.

de un ácido carboxílico, cuya presencia influye en la estabilidad de los epóxidos formados por apertura de su anillo oxirano<sup>22</sup>.

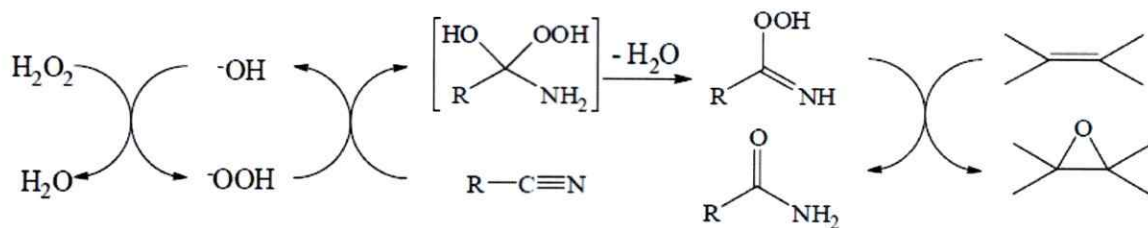
**Esquema VI.3.** Reactividad del grupo epóxido para dar diferentes grupos funcionales.

	Reactivo <sup>a</sup>	Producto	Nombre		Reactivo <sup>a</sup>	Producto	Nombre
1	H <sub>2</sub> O		Diol vecinal	12	HX		Halohidrina
2	ROH		β-Hidroxieter	13	NH <sub>3</sub>		Monoalcanol amina
3	HCN		β-Hidroxinitrilo	14	H <sup>+</sup> Ácido Lewis		Aldehído o cetona
4	(Calor)		Alcohol alílico	15	PR <sub>3</sub>		Olefina
5	H <sub>2</sub> S		β-Hidroxitiol	16	H <sub>2</sub> /Cat.		Alcohol
6	SO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>		β-Hidroxi sulfonato	17	Agente oxidante		Ác. α-Hidroxi carboxílico
7	H <sub>2</sub> N-CS-NH <sub>2</sub> RSCN		Episulfito	18	CH <sub>3</sub> -SO-CH <sub>3</sub>		α-Hidroxi cetona
8	RCOOH		β-Hidroxiester	19	Ph-NCO		N-fenil oxazolidona
9	R-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et		Lactona	20	CO <sub>2</sub>		Carbonato
10	R-PO(OR')(OH)		Ác. diester fosfónico	21	RO-CO-OR'		1,3-Dioxolano
11	NR <sub>3</sub> /HX		Betaina	22		Polimero	

a. Reactivo reaccionando con un epóxido.

Otro método empleado en este tipo de reacciones se basa en la utilización de halohidrinás, formadas por el ataque electrófilo de HOCl a un alqueno, que en condiciones básicas fuertes, proporciona el epóxido. El principal inconveniente de este método es la formación de bicloruros y éteres halogenados como subproductos. La epoxidación en fase vapor con oxígeno o aire sobre un catalizador de plata soportada, se utiliza comercialmente para la obtención de óxido de etileno. Sin embargo, este método catalítico no es eficaz en la epoxidación de alquenos con enlaces C-H alílicos, debido a que la oxidación se produce en dicha posición<sup>24</sup>. Un importante ejemplo de epoxidación catalítica en medio homogéneo es la utilización de alquilhidroperóxidos como t-butil hidroperóxido (TBHP) o etilbenceno hidroperóxido (EBHP) como oxidantes y metales de transición de valencia elevada como catalizadores (Mo<sup>VI</sup>, W<sup>VI</sup>, V<sup>V</sup> y Ti<sup>IV</sup>), siendo los de molibdeno particularmente efectivos. Aunque el peróxido de hidrógeno y los alquilhidroperóxidos siguen el mismo mecanismo, el peróxido de hidrógeno no suele ser utilizado como oxidante en estas reacciones por su contenido en agua (por cuestiones de seguridad, el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> se usa normalmente como solución acuosa entre el 30-60%), que inhibe fuertemente la actividad catalítica del metal<sup>25</sup>. La catálisis básica se ha empleado para la epoxidación de olefinas utilizando como catalizadores hidróxidos (NaOH y KOH) o sales (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), que producen la epoxidación de alquenos con peróxido de hidrógeno en presencia de nitrilos, un reactivo empleado en cantidades estequiométricas que produce amidas<sup>22</sup>, tal como se muestra en el esquema VI.4.

**Esquema VI.4.** Mecanismo de epoxidación de alquenos con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> alcalino en presencia de nitrilos.



<sup>24</sup> Grigoropoulou, G.; Clark, J.H.; Elings, J.A.; *Green Chem.* **2003**, 5, 1.

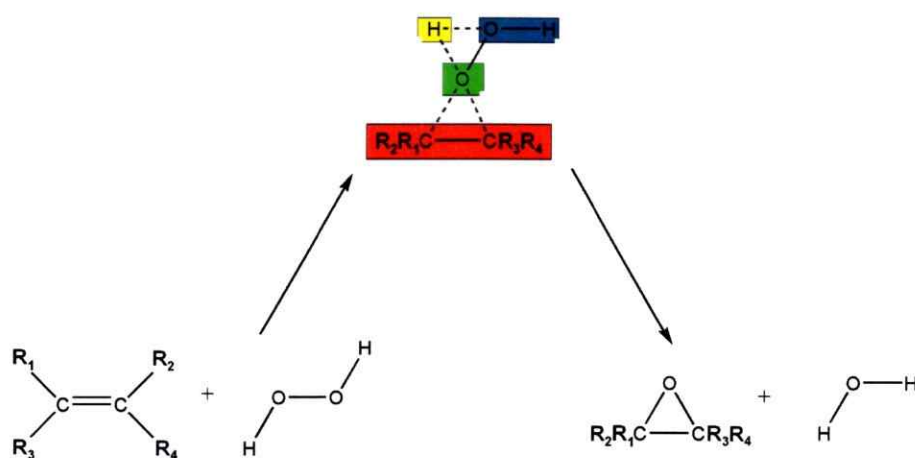
<sup>25</sup> Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Topics in Catal.* **2002**, 19, 133.

Sin embargo, estos métodos tradicionales para la obtención de epóxidos no cumplen los principios de la química verde, debido a que con ellos se generan subproductos en cantidades estequiométricas, se emplean disolventes organoclorados muy contaminantes o se necesitan como catalizadores metales pesados de difícil separación y recuperación<sup>22</sup>. Debido a la contaminación asociada a los métodos tradicionales de epoxidación de alquenos, en los últimos años ha habido bastante investigación sobre la epoxidación con oxidantes menos contaminantes, siendo el peróxido de hidrógeno el más adecuado, ya que su único subproducto es el agua<sup>24,25</sup>. Sin embargo, este oxidante es poco reactivo, por lo que necesita ser activado a través del empleo de catalizadores, generalmente metales de transición soportados sobre diversos materiales, tales como: catalizadores de titanio<sup>26</sup>, de wolframio<sup>27</sup>, de manganeso<sup>28</sup> y hierro<sup>29</sup>, entre otros.

### VI.5.2. Resultados y Discusión.

Se realizó un estudio en fase gas y en fase acuosa para la reacción entre etilenos sustituidos y peróxido de hidrógeno, como se describe en el esquema VI.5 siguiente;

**Esquema VI.5.** Mecanismo de epoxidación de alquenos con  $H_2O_2$ .



<sup>26</sup> Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Appl. Catal. A: General*. **2001**, 212, 175.

<sup>27</sup> Venturello, G.; Alneri, E.; Ricci, M. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3831.

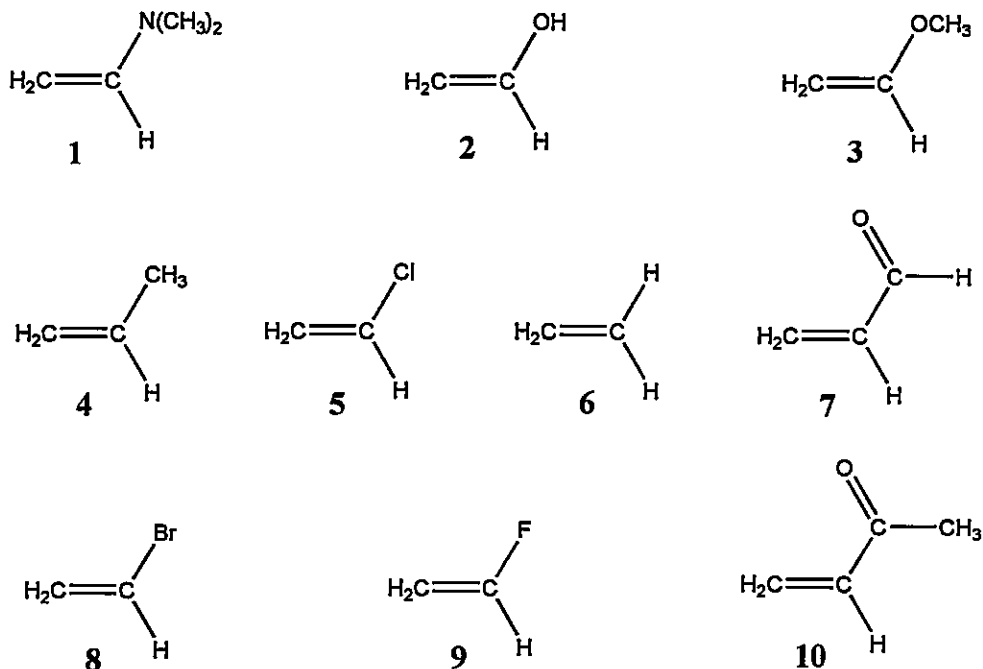
<sup>28</sup> Anelli, P. L.; Banfi, S.; Montanari, F.; Quici, S. *Chem. Commun.* **1989**, 779.

<sup>29</sup> Chen, K.; Que, L. Jr. *Chem. Commun.* **1999**, 1375.



Realizando cambios sobre los sustituyentes del etileno y manteniendo constante el nucleófilo, en este caso, el peróxido de hidrógeno, se puede establecer una escala de electrofilia en función de la energía libre de activación en solución acuosa, conociendo además todas sus contribuciones. Contribuciones que corresponden a la energía libre en fase gas más la suma correspondiente a la energía libre de desolvatación de los reactantes con la energía libre de solvatación del estado de transición, el cual en términos prácticos corresponde al reordenamiento que sufre el solvente entre los reactivos y el estado de transición para una reacción concertada. La descripción de las diferentes energías libres involucradas para una serie de reacciones de epoxidación entre una familia de etilenos sustituidos (mostrados en el esquema VI.6) y peróxido de hidrógeno, se reportan en la tabla VI.7.

*Esquema VI.6. Familia de etilenos sustituidos involucrados en reacciones de epoxidación con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.*



**Tabla VI.7.** Valores teóricos de energías libres de activación en fase acuosa y en fase gas; energías libres de desolvatación de reactantes; energías libres de solvatación de estado de transición y suma de energías libres de solvatación y desolvatación. Valores en kcal/mol.

	Sustrato	$\Delta G_s^\ddagger$	$\Delta G_g^\ddagger$	$\Delta G_{Des}^R$	$\Delta G_{solv}^{TS}$	$\delta\Delta G_{solv}$
1	<b>N,N-dimetilaminoetileno</b>	24,57	29,03	17,33	-21,80	-4,46
2	<b>Etenol</b>	31,92	38,83	24,14	-31,05	-6,91
3	<b>Metoxietileno</b>	33,09	37,55	18,09	-22,54	-4,46
4	<b>Propeno</b>	36,98	40,89	16,06	-19,97	-3,92
5	<b>Cloroetileno</b>	39,43	43,44	17,38	-21,39	-4,02
6	<b>Etileno</b>	40,48	43,39	15,83	-18,74	-2,91
7	<b>Etilenaldehido</b>	40,51	41,34	21,27	-22,10	-0,83
8	<b>Bromoetileno</b>	40,65	43,38	17,43	-20,17	-2,73
9	<b>Fluoretileno</b>	41,50	43,87	17,85	-20,22	-2,37
10	<b>Metilvinilcetona</b>	42,75	41,73	20,76	-19,74	1,03

En la tabla anterior se puede observar, en primer lugar, que el orden es ascendente con respecto a la energía libre de activación en solución ( $\Delta G_s^\ddagger$ ). Además, en esta tabla se desglosa la energía libre de activación en fase condensada (agua en este caso) en tres componentes, el primero de ellos, la energía libre de activación en fase gas ( $\Delta G_g^\ddagger$ ), el segundo, la energía libre de desolvatación de los reactantes ( $\Delta G_{Des}^R$ ) y por último, la energía libre de solvatación del estado de transición ( $\Delta G_{Solv}^R$ ). En general, la Tabla VI.7 muestra que el factor más importante de los tres es la energía libre de activación en fase gas en comparación a la energía libre de desolvatación de los reactantes y la energía libre de solvatación del estado de transición. Esto implica que son las variables intrínsecas (independientes del solvente) las que determinan principalmente la reactividad de estos sistemas en las reacciones estudiadas. Sin embargo, para los sistemas 5 al 10 principalmente, se observa que las energías libres en fase gas son similares, esto significa que las energías libres de solvatación o desolvatación si bien no son las energías que

determinan la reactividad, tales energías libres sí definen el orden que tiene la escala que se forma a partir de la energía libre de activación en fase condensada. En ese sentido se puede ver que la suma de energías de solvatación/desolvatación ( $\Delta G_{solv}$ ) tiene la misma tendencia que la energía de activación en solución en cuanto al orden de la escala. Además se observa que entre la energía libre de desolvatación de reactantes y energía libre de solvatación del estado de transición, este último término es ligeramente mayor de los dos. Esto se explica en primer lugar por el tamaño del estado de transición que se forma, lo cual en conjunto con las diferencias de carga que se generan debido a la ruptura de enlaces (del etileno y del peróxido de hidrógeno) y formación de enlaces (entre el etileno y un oxígeno del peróxido de hidrógeno) hacen que exista una interacción mas fuerte entre esta estructura (el estado de transición) y el solvente. Por lo tanto, de la Tabla VI.7 se observa que la reacción más rápida será la que tenga como sustrato al N,N-dimetilaminoetileno. Esto debido a que el grupo amino (grupo electrodonador) hace que la densidad electrónica se localice específicamente en el doble enlace del etileno, logrando con esto que el etileno sustituido sea más reactivo nucleofilicamente y por tanto susceptible de atacar al peróxido de hidrógeno, quien actúa en este caso como electrófilo. Por otro lado, se tiene que la reacción más lenta será aquella que tenga como sustrato a la metilvinilcetona. Esto debido a que el grupo ceto (grupo electroattractor) hace que la densidad electrónica se deslocalice del doble enlace del etileno, provocando la desactivación del sistema aumentando su electrofilia y siendo entonces susceptible de ser atacado por el peróxido de hidrógeno.

Cabe señalar, que en general sistemas etilénicos sustituidos son caracterizados como reactivos electrofílicos. En este sentido, la escala propuesta en la tabla VI.7, describe el orden asociado a una familia de etilenos sustituidos. Es por ello que considerando lo anterior, dentro de esta familia, el mejor electrófilo será el N,N-dimetilaminoetileno, y el peor electrófilo de la familia será la metilvinilcetona. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, la caracterización de electrófilo o nucleófilo, no sólo depende del tipo de familia que se tenga, sino que además de eso, también depende del reactivo con el que reaccionen cada uno de los sistemas de la familia de etilenos.

### VII.5. Conclusiones.

Se propone un modelo de nucleofilia que se expresa en términos de la energía libre de activación en solución ( $\Delta G_s^\ddagger$ ). El modelo no sólo considera a nucleófilos en la reacción sino que incorpora a una familia de grupos salientes ordenados por su índice de nucleofuga. El modelo permite además conocer las componentes cinéticas y termodinámicas de la reacción en estudio, por medio de un ciclo termodinámico en donde el factor cinético corresponde a  $\Delta G_g^\ddagger$ , el cual sólo depende de los sistemas involucrados en la reacción, es decir, el electro/núcleo-filo y el sustrato.

Por otro lado, el factor termodinámico que corresponde a  $\delta\Delta G_{solv}$  considera los efectos del solvente sobre los sistemas involucrados en la reacción que permiten obtener más información sobre los mecanismos de reacción. Este modelo de reactividad se diferencia de los índices planteados por la DFT en el sentido que engloba a todos los sistemas involucrados en una reacción química, incluyendo a los reactantes y al estado de transición.

Este modelo además de definir la reactividad como la energía libre de activación en solución, permite conocer el peso de cada una de sus contribuciones. Por medio de un ciclo, se obtienen las energías asociadas, estas son: la energía libre de activación en fase gas (intrínseco), la energía de desolvatación de los reactantes y la energía de solvatación del estado de transición.

Se propone además un descriptor que permite discriminar las reacciones  $S_N2$  sincronas de las asíncronas. Esto es de suma importancia ya que permite describir de mejor forma el mecanismo de la reacción, además de facilitar el análisis de las escalas de filia y fuga para un conjunto de reacciones que aparentemente siguen un mecanismo único.

El modelo aplicado a una reacción de epoxidación entre una familia de etilenos sustituidos y peróxido de hidrógeno, permite determinar de forma computacional el

orden en la reactividad de la familia de etilenos sustituidos, en donde el sistema más reactivo, resultó ser el N,N-dimetilaminoetileno y el menos reactivo resultó ser la metilvinilcetona.

El estudio por medio del modelo polinómico de tercer orden, sobre la familia de etilenos sustituidos, permite concluir en primer lugar, que algunos sistemas frente al peróxido de hidrógeno actúan como nucleófilos, siendo el caso, por ejemplo, del N,N-dimetilaminoetileno, quien es según el índice planteado el mejor nucleófilo de la familia. En segundo lugar, sólo dos sistemas de la familia actúan como electrófilos frente al peróxido de hidrógeno, por ejemplo, la metilvinilcetona, quien a su vez también resultó ser el sistema menos reactivo de la familia.

## CAPÍTULO VII.

### PROYECCION DE LOS MODELOS DESARROLLADOS.

#### VII.1 Introducción.

Se ha mostrado en los capítulos anteriores, el desarrollo de modelos de reactividad a partir de la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) y de un modelo cinético-termodinámico. Los índices derivados de la DFT son modelos que han sido de gran utilidad en el área de la fisicoquímica orgánica teórica, debido a que permiten no sólo jerarquizar la reactividad global y local de átomos y moléculas, sino que además permiten explicar conceptos clásicos en química cómo selectividad y activación de sitios. Este marco conceptual facilita además la proposición de mecanismos de reacción y es en este sentido un modelo poderosamente predictivo<sup>1a-1c</sup>. También hemos discutido con cierto detalle el rol del solvente en la modificación de las distintas escalas de reactividad. El medio de reacción es fundamental para entender las transformaciones químicas dentro de un marco completo. Los solventes orgánicos actualmente en uso son una fuente importante de toxicidad para el hombre y su entorno. En la química moderna, una cantidad importante de esfuerzos han sido dedicados a reemplazar estos compuestos orgánicos volátiles por materiales plasmáticos conocidos como líquidos iónicos. Los líquidos iónicos son materiales que poseen una gran estabilidad térmica, con presiones de vapor cercanas a cero y algunos de ellos presentan capacidades catalíticas a temperatura ambiente. Por estas y otras razones, han sido crecientemente utilizados como solventes de primera elección. Recientemente, se ha demostrado que conociendo empíricamente su desempeño como solventes, es posible diseñarlos para cada reacción específica, de modo de optimizar el rendimiento de las reacciones. Por esta propiedad han sido clasificados como solventes de diseño o “task specific solvents”.

---

<sup>1</sup> (a) Morell, C.; Grand, A.; Toro-Labbé, A. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 205.

(b) Domingo, L.R.; Aurell, M. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 959.

(c) De Vleeschouwer, F.; Van Speybroeck, V.; Waroquier, M.; Geerlings, P.; De Proft, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2721.

Sin embargo a pesar de todas las bondades que los líquidos iónicos han prestado en la creciente área de Química Verde, la descripción teórica de sus efectos como solventes y catalizadores es extremadamente compleja. La razón es simple: los líquidos iónicos no son especies catión-anión ligadas (dipolos). Esto hace que desde el punto de vista de la Química Cuántica, el estudio teórico de efectos de medio tenga asociado un Hamiltoniano de tres cuerpos, a saber, el sustrato, el catión y el anión como entidades independientes. Este aspecto elimina inmediatamente la utilización de modelos de continuo desarrollados para solventes dipolares neutros. Actualmente, el estudio teórico de efectos de solvente en líquidos iónicos se realiza utilizando dinámicas moleculares clásicas o cuánticas o por medio de métodos híbridos QM/MM. Otra manera de contribuir al estudio de efectos de medio es a través de relaciones lineales de energías de solvatación usando parámetros empíricos introducidos por Reichardt.

En este Capítulo se propone que la caracterización de cationes y aniones como entidades independientes puede ser abordada con la ayuda de los modelos propuestos en esta Tesis.

## **VII.2. Proyecciones de escalas de estabilización y desestabilización, para cationes y aniones, respectivamente, utilizados en Líquidos Iónicos.**

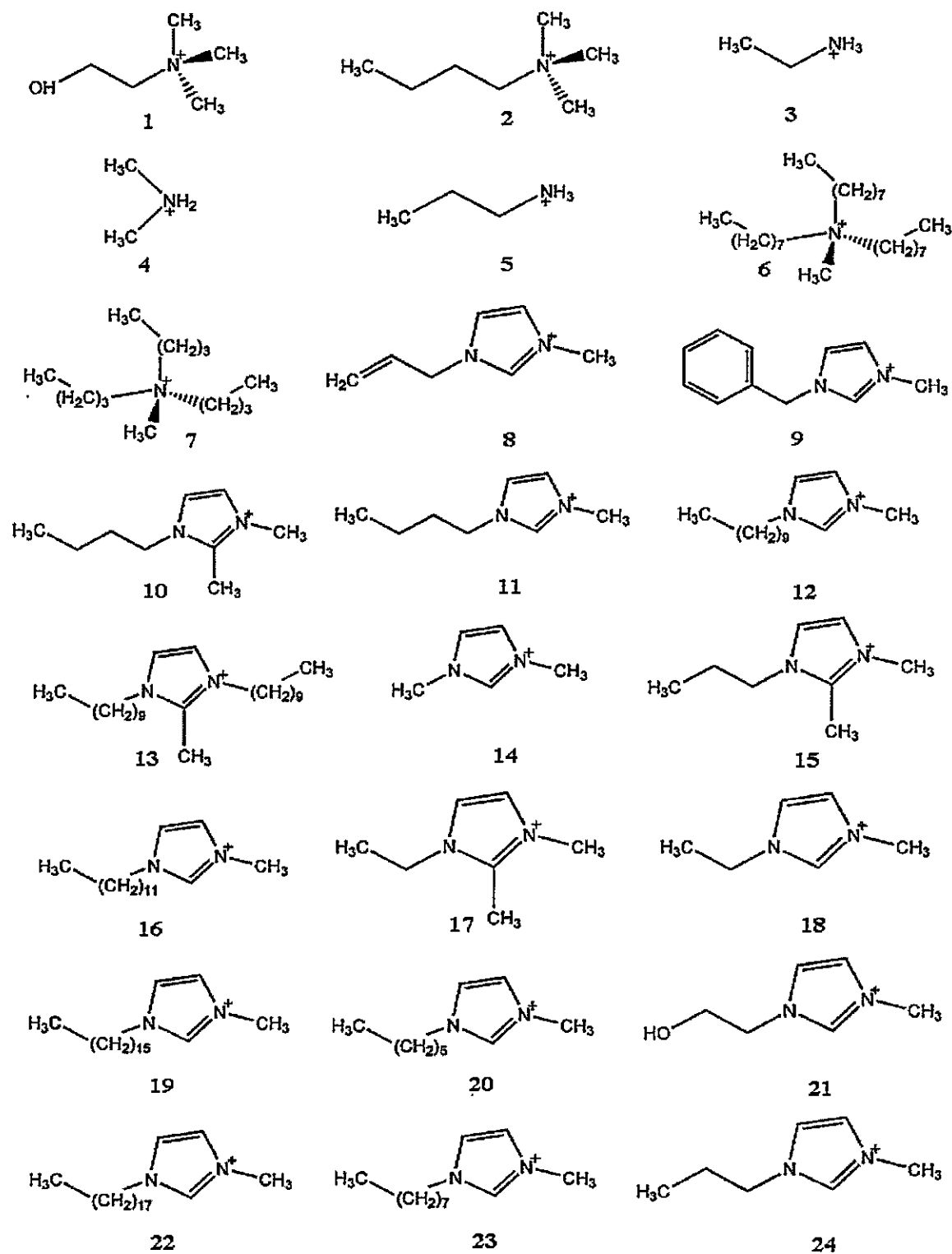
En esta tesis se discuten propiedades electrónicas de iones usados como componentes en este tipo de solventes verdes. En la tabla VII.1 se muestran algunos de los cationes frecuentemente utilizados en la preparación de LIs y en la Tabla VII.2 se muestran alguna de sus propiedades electrónicas<sup>2a-2c</sup>.

<sup>2</sup> (a) Welton, T.; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071.

(b) Chowdhury, S.; Mohanb, R. S.; Scott, J. L. *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 2363.

(c) Jain, N.; Kumar, A.; Chauhan, S.; Chauhan, S. M. S. *Tetrahedron.* **2005**, *61*, 1015.

Esquema VII.1. Cationes frecuentemente utilizados en líquidos iónicos.





Esquema VII.1. Cationes frecuentemente utilizados en líquidos iónicos (Continuación).

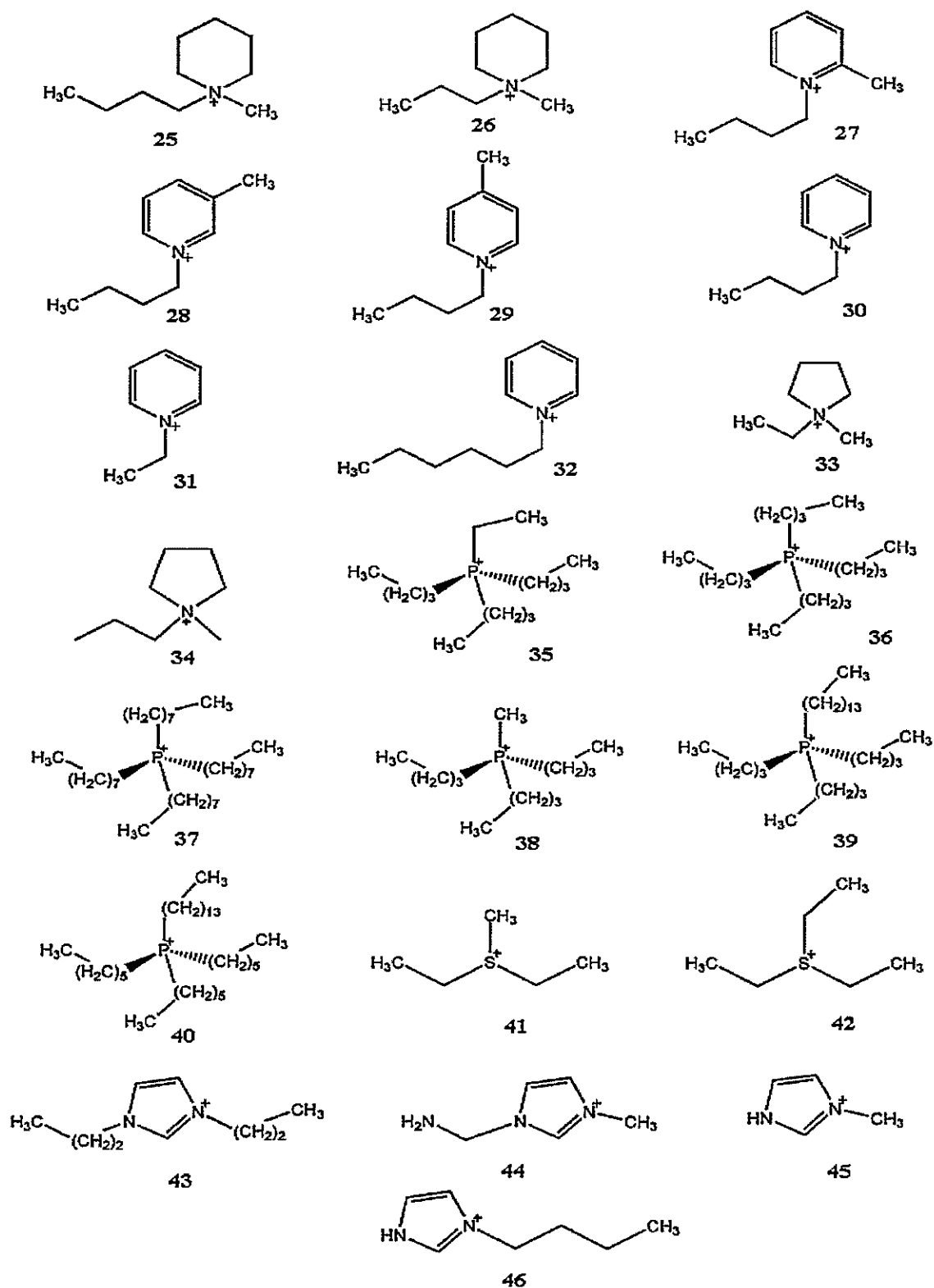


Tabla VII.1.  $E_{HOMO}$  y  $E_{LUMO}$  en fase gas, potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía máxima de estabilización de cationes usados en líquidos iónicos (valores en e.V).

Sistema	$E_{Homo}$	$E_{Lumo}$	$\mu$	$\eta$	$\Delta N$	$\Delta E^+$
Catión 10	-0,5059	-0,0564	-7,650	12,231	1,251	-3,190
Catión 12	-0,4929	-0,0604	-7,527	11,770	1,279	-3,209
Catión 45	-0,5182	-0,0619	-7,893	12,416	1,271	-3,345
Catión 11	-0,5225	-0,0613	-7,943	12,552	1,266	-3,351
Catión 21	-0,5285	-0,0630	-8,047	12,668	1,270	-3,408
Catión 18	-0,5259	-0,0636	-8,021	12,580	1,275	-3,409
Catión 47	-0,5335	-0,0714	-8,231	12,574	1,309	-3,592
Catión 46	-0,5421	-0,0759	-8,409	12,686	1,326	-3,716
Catión 40	-0,3474	-0,1207	-6,369	6,169	2,065	-4,384
Catión 37	-0,4392	-0,1230	-7,649	8,604	1,778	-4,533
Catión 7	-0,4525	-0,1251	-7,859	8,909	1,764	-4,622
Catión 36	-0,4449	-0,1264	-7,773	8,668	1,793	-4,647
Catión 39	-0,4467	-0,1298	-7,843	8,624	1,819	-4,755
Catión 25	-0,4558	-0,1326	-8,006	8,794	1,821	-4,859
Catión 26	-0,4789	-0,1337	-8,334	9,394	1,774	-4,929
Catión 33	-0,4580	-0,1354	-8,073	8,777	1,840	-4,951
Catión 3	-0,7011	-0,1072	-10,997	16,160	1,361	-4,989
Catión 35	-0,4854	-0,1364	-8,461	9,497	1,782	-5,026
Catión 34	-0,5007	-0,1390	-8,704	9,843	1,769	-5,131
Catión 2	-0,4610	-0,1456	-8,253	8,584	1,923	-5,290
Catión 1	-0,4330	-0,1507	-7,941	7,681	2,068	-5,474
Catión 43	-0,4853	-0,1668	-8,872	8,665	2,048	-6,056
Catión 48	-0,4124	-0,1678	-7,893	6,656	2,372	-6,240
Catión 42	-0,4965	-0,1741	-9,124	8,775	2,080	-6,325
Catión 15	-0,4170	-0,1767	-8,077	6,540	2,470	-6,650
Catión 17	-0,4194	-0,1781	-8,128	6,566	2,476	-6,709
Catión 24	-0,4348	-0,1879	-8,472	6,720	2,521	-7,120
Catión 20	-0,4146	-0,1854	-8,163	6,237	2,617	-7,121
Catión 4	-0,6060	-0,1996	-10,961	11,060	1,982	-7,242

Catión 23	-0,3903	-0,1849	-7,825	5,590	2,800	-7,303
Catión 8	-0,4213	-0,1905	-8,324	6,282	2,650	-7,354
Catión 5	-0,5069	-0,2028	-9,655	8,276	2,333	-7,509
Catión 14	-0,4426	-0,1965	-8,695	6,695	2,598	-7,529
Catión 9	-0,3761	-0,1862	-7,651	5,166	2,962	-7,553
Catión 16	-0,3562	-0,1847	-7,360	4,665	3,155	-7,740
Catión 29	-0,4508	-0,2334	-9,309	5,917	3,147	-9,765
Catión 27	-0,4444	-0,2335	-9,223	5,739	3,214	-9,880
Catión 28	-0,4432	-0,2361	-9,243	5,636	3,280	-10,106

A diferencia de los solventes convencionales para los cuales se han establecido escalas de nucleofilia experimentales<sup>3</sup>, para líquidos iónicos esta información no está disponible<sup>4a-4b</sup>. Sin embargo, como se sabe, el efecto del solvente en las reacciones químicas es fundamental, no sólo en términos de la estabilización o desestabilización que puedan generar en los reactivos y estados de transición, sino que también en el eventual ataque nucleofílico sobre los sustratos electrofílicos, por parte de los aniones componentes del líquido iónico, o en el eventual ataque que pueden sufrir los cationes (electrófilos) componentes de estos solventes iónicos. En la tabla VII.1, se muestran los valores de  $\Delta E^+$  que corresponde a la energía de estabilización de los cationes componentes de los líquidos iónicos. De esta información se puede decir que los sistemas con mayor valor de  $\Delta E^+$  corresponden a los sistemas que menos se estabilizan cuando reciben carga del entorno y por lo tanto, son sistemas poco electrofílicos. Esto significa que tales sistemas (los peores electrofílicos) son poco susceptibles de sufrir ataques nucleofílicos frente a los sistemas catiónicos con un bajo valor de  $\Delta E^+$ .

Se puede observar que los sistemas 10, 12, 45, 11 y 21 corresponden a aquellos sistemas menos electrofílicos y, por lo tanto, menos susceptibles de ser atacados por un

<sup>3</sup> Minegishi, S.; Kobayashi, S.; Mayr, H.; *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 5174.

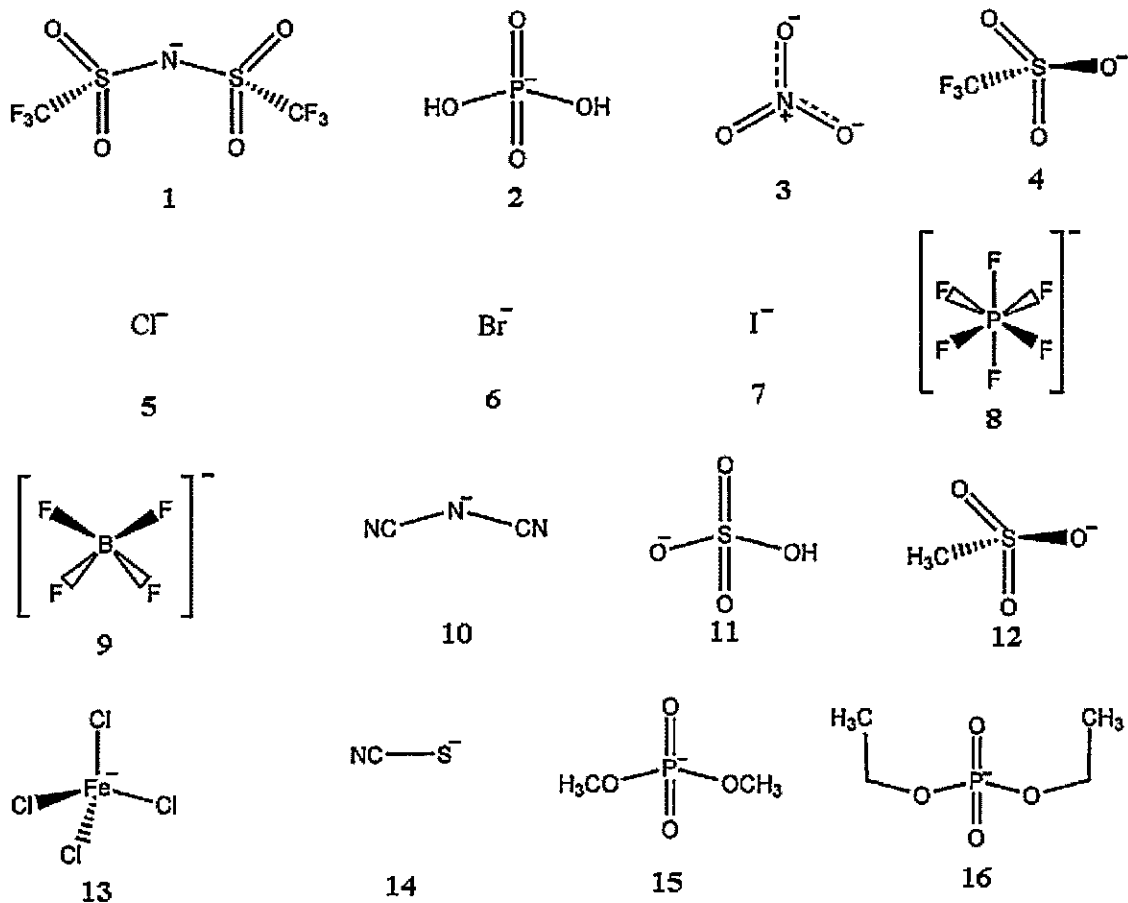
<sup>4</sup> (a) Crowhurst, L.; Falcone, R.; Lancaster, N. L.; Llopis-Mestre, V.; Welton T. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 8847.

(b) Crowhurst, L.; Lancaster, N. L.; Perez-Arlandis, J. M.; Welton, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 11549.

nucleófilo. Esta escala, si bien es cierto, no puede ser comprobada porque no existen datos experimentales de nucleofilia, si existen trabajos experimentales en los cuales se sugiere que los cationes pueden establecer interacciones específicas con los sustratos a través de puentes de hidrógeno<sup>21a-21c</sup>.

Además de los datos de cationes que se presentan en la tabla VII.1, también se reportan los datos de desestabilización de aniones componentes de líquidos iónicos, datos que se muestran en la tabla VII.2 a partir de los aniones que se muestran en el esquema VII.2.

Esquema VII.2. Aniones frecuentemente usados en Líquidos Iónicos.



Esquema VII.2. Aniones frecuentemente usados en Líquidos Iónicos (Continuación).

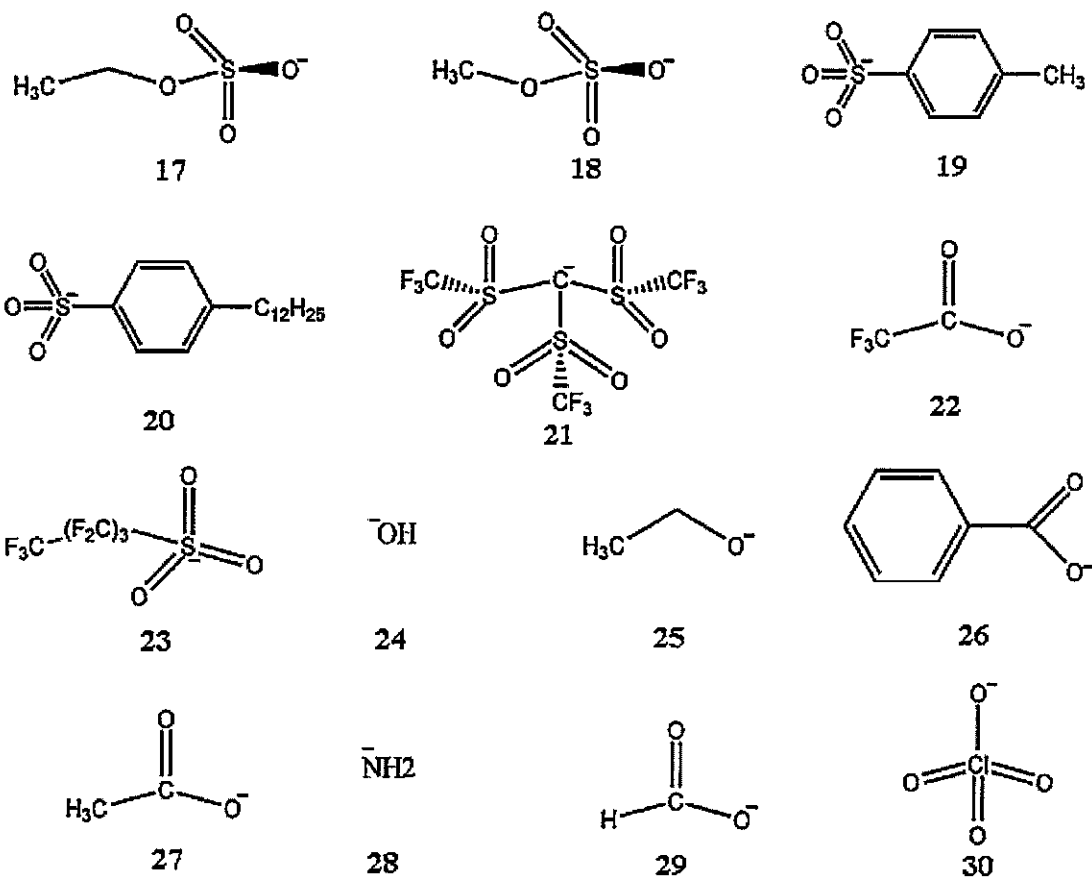


Tabla VII.2.  $E_{HOMO}$  y  $E_{LUMO}$  en fase gas, potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía máxima de desestabilización de aniones usados en líquidos iónicos (en e.V).

Sistema	$E_{HOMO}$	$E_{LUMO}$	$\mu$	$\eta$	$\Delta N$	$\Delta E^-$
Anión 28	-0,0493	0,0000	-0,671	1,341	-1,000	0,224
Anión 24	-0,1091	0,0000	-1,484	2,968	-1,000	0,495
Anión 25	-0,1110	0,0000	-1,510	3,019	-1,000	0,503
Anión 6	-0,1393	0,0000	-1,896	3,791	-1,000	0,632
Anión 14	-0,1411	0,0000	-1,920	3,840	-1,000	0,640
Anión 5	-0,1503	0,0000	-2,045	4,090	-1,000	0,682

Anión 10	-0,1770	0,0000	-2,408	4,816	-1,000	0,803
Anión 29	-0,1858	0,0000	-2,528	5,056	-1,000	0,843
Anión 27	-0,1882	0,0000	-2,561	5,122	-1,000	0,854
Anión 26	-0,1975	0,0000	-2,688	5,375	-1,000	0,896
Anión 3	-0,2197	0,0000	-2,989	5,979	-1,000	0,996
Anión 2	-0,2225	0,0000	-3,028	6,055	-1,000	1,009
Anión 15	-0,2230	0,0000	-3,034	6,068	-1,000	1,011
Anión 22	-0,2267	0,0000	-3,084	6,169	-1,000	1,028
Anión 12	-0,2292	0,0000	-3,118	6,236	-1,000	1,039
Anión 18	-0,2413	0,0000	-3,283	6,566	-1,000	1,094
Anión 11	-0,2415	0,0000	-3,285	6,570	-1,000	1,095
Anión 17	-0,2417	0,0000	-3,289	6,578	-1,000	1,096
Anión 4	-0,2666	0,0000	-3,627	7,254	-1,000	1,209
Anión 30	-0,2811	0,0000	-3,824	7,649	-1,000	1,275
Anión 1	-0,3055	0,0000	-4,156	8,313	-1,000	1,385
Anión 9	-0,3773	0,0000	-5,134	10,268	-1,000	1,711
Anión 8	-0,4075	0,0000	-5,544	11,088	-1,000	1,848

En la tabla VII.2 se puede observar que los aniones con un menor valor de  $\Delta E^-$  corresponden a los sistemas que menos se desestabilizarían en una reacción entre el anión (nucleófilo) y un electrófilo, por lo que son buenos nucleófilos relativos en la escala. Por el contrario, los sistemas aniónicos que tienen un valor de  $\Delta E^-$  mayor corresponden a aquellos sistemas que más se desestabilizarían en una reacción. Es por ello que los sistemas: 8, 9, 1, 30 y 4 son los sistemas considerados como menos nucleofílicos de esta familia de aniones componentes de líquidos iónicos. De la revisión bibliográfica se puede observar que los aniones 8, 9 y 1 son los más utilizados como iones componentes de estos solventes verdes<sup>2a-2c</sup>. Cabe destacar que para realizar el análisis computacional de estos sistemas es necesario considerar la energía del LUMO igual a cero, esto porque los cálculos realizados fueron hechos en fase gaseosa, lo cual fue demostrado en el capítulo III.

### **VII.3. Conclusión.**

En el presente capítulo se mostró la utilidad que tienen los índices de reactividad derivados de la DFT, específicamente el modelo de tercer orden derivado en esta tesis. En ese sentido, a partir del modelo global de electrofilia y de nucleofilia derivados en el capítulo 4 fue posible derivar una escala tanto para sistemas catiónicos como para sistemas aniónicos en función de la estabilización (electrofilia) o desestabilización (nucleofilia) energética que tienen estos sistemas cuando forman líquidos iónicos como solventes verdes.

En este sentido, se llegó a la conclusión de que los mejores sistemas aniónicos para formar un solvente verde, son aquellos que sufren una alta desestabilización. Esto debido a que aun siendo sistemas cargados serán muy poco nucleofílicos y por lo tanto tendrán una baja probabilidad de actuar como nucleófilos, es decir, de generar una solvólisis en la reacción en la cual estén involucrados. Por otro lado, en el caso de los cationes, se tiene que los mejores sistemas para formar un solvente iónico, serán aquellos que tengan una energía de estabilización baja, esto es, que sean poco electrofilos. Esto debido a que se espera que no actúen como electrófilos en la reacción en la que se encuentren involucrados desplazando a un sustrato electrofílico.

## CAPÍTULO VIII

### CONCLUSIONES GENERALES.

En la primera parte de este trabajo se ha presentado una discusión general en términos clásicos acerca de los orígenes de los conceptos de nucleofilia y electrofilia y se han contrastado con los conceptos termodinámicos de acidez y basicidad. Se ha propuesto un modelo basado en la expresión de Marcus que permite identificar una componente termodinámica y otra cinética para definir escalas de filia. El modelo se ha validado para un conjunto de 36 reacciones de sustitución nucleofílica que cursan a lo largo de un canal  $S_N2$  y que incorporan el efecto del solvente en reactantes y en la región del estado de transición.

La desolvatación del estado de transición juega un rol importante en los mecanismos asíncronos concertados. La comparación e identificación de mecanismos síncronos y asíncronos se realizó usando coeficientes de Bronsted y parámetros semi-empíricos para el término de reorganización del solvente de la ecuación de Marcus. Enseguida se ha desarrollado un modelo cúbico que describe de manera única los índices de electrofilia y nucleofilia, modelo que es consistente conceptualmente y que además mantiene coherencia con el modelo cuadrático desarrollado por Parr. Se demostró cuales son las condiciones en las cuales es posible tener tanto potenciales químicos electrónicos positivos como negativos en fase gas. Con esto se logró demostrar que la ocurrencia de valores de potencial químico electrónico positivos, son resultados espureos que se obtienen cuando las energías mono-electrónicas de los orbitales de frontera, particularmente el LUMO no han convergido convenientemente. Estos resultados se presentan con mayor frecuencia cuando se usan bases de Pople, incluso cuando se incorporan funciones de polarización.



A través de un profundo análisis de bases se encontró que los valores de energía del LUMO no convergen aun cuando se sumen funciones de polarización. Es por ello que los resultados dan como aproximación válida para sistemas aniónicos la consideración de que su electroafinidad sea cero,  $A = 0$ . Considerar  $A = 0$ , es consistente con un modelo de nucleofilia que está relacionado sólo con el primer potencial de ionización, en sistemas aniónicos en fase gas. Esto último también se demostró ser válido para los mismos sistemas en solución.

Se desarrollaron dos modelos de reactividad, uno de ellos planteado en el marco de la Teoría de las Funcionales de la Densidad y el otro planteado por medio de un ciclo termodinámico que involucra a los reactivos y al estado de transición asociados a un perfil de reacción. El modelo polinómico de tercer orden permite describir ambos índices, de electrofilia y nucleofilia, logrando con esto demostrar la relación existente entre los índices propuestos. Se demuestra también, que los índices planteados por medio de la DFT están relacionados con conceptos cinéticos.

Utilizando los índices desarrollados con el modelo polinómico de tercer orden, se encontraron diversas correlaciones con datos experimentales obtenidos de trabajos publicados. Tales regresiones permiten concluir que, especialmente el índice de nucleofilia es útil en la descripción de escalas de reactividad para sistemas dadores de electrones. Además se plantea el estudio de los índices de reactividad; estabilización (electrofilia) y desestabilización (nucleofilia) a través de la coordenada de reacción para cada fragmento involucrado en la reacción. Este estudio, permite conocer los cambios que ocurren para cada fragmento a medida que ocurre la reacción, esto es, el paso de reactivos a productos, pasando por el estado de transición.

El segundo modelo planteado, se desarrolla a partir de un ciclo termodinámico que relaciona reactivos y estado de transición de reacciones concertadas. El índice de reactividad que determina el orden de las escalas, es la energía libre de activación en solución. El modelo permite conocer las componentes asociadas al índice propuesto, las cuales son; la energía libre de activación en fase gas, la energía libre de desolvatación de

reactivos y la energía libre de solvatación del estado de transición. Este modelo aplicado a la reacción de epoxidación de una familia de etilenos sustituidos frente a peróxido de hidrógeno permite concluir que el principal componente de la energía libre de activación en solución es la energía libre en fase gas. Esto significa que la reacción es gobernada principalmente por el factor cinético.

## ANEXOS

A.1. ENERGÍAS DE SOLVATACIÓN.

Un análisis importante de realizar es con respecto al modelo PCM utilizado para describir los efectos de solvente. El modelo de cargas de polarización, PCM, resuelve variacionalmente las ecuaciones de Hartree-Fock, o Kohn-Sham. El Hamiltoniano utilizado agrega al potencial externo, el potencial de campo de reacción y entrega como resultado la componente electrostática de la interacción soluto-solvente mas las contribuciones de polarización orientacional del solvente y la polarización electrónica del soluto. Sin embargo, el modelo PCM no da información acerca de las interacciones débiles soluto-solvente como enlaces de hidrógeno principalmente y fuerzas de inducción. Por esta razón, es conveniente introducir métodos híbridos o de supermolécula para lograr una descripción más realista del sistema. El modelo PCM, es un método que utiliza como primera aproximación la ecuación de Born<sup>1</sup> (Ecuación A.1) para describir la energía electrostática entre el soluto y el solvente.

$$\Delta G_{elect} = -\frac{1}{2} \left( 1 - \frac{1}{\epsilon} \right) \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (\text{A.1})$$

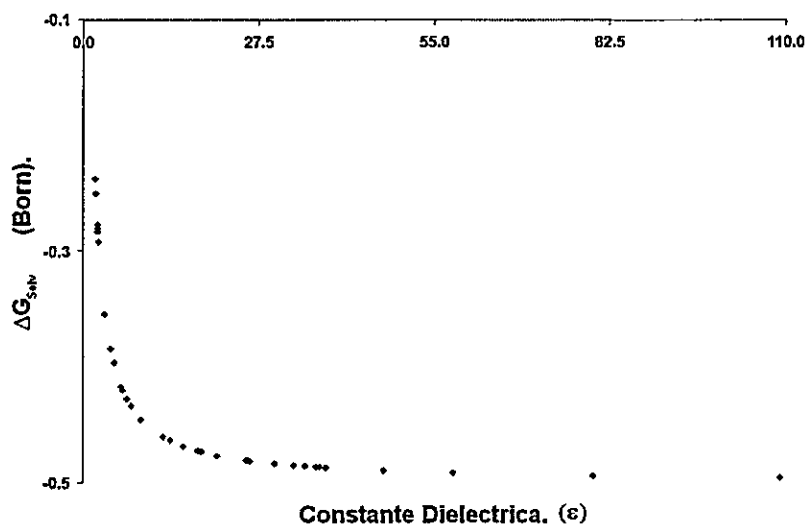
La expresión A.1 es la ecuación generalizada de Born, en donde  $\epsilon$  corresponde a la constante dieléctrica del solvente,  $q_i$  y  $q_j$  corresponden a las cargas parciales relacionadas con las cargas fuentes del soluto y las cargas de polarización del solvente y  $r_{ij}$  corresponde a la distancia entre  $q_i$  y  $q_j$ . Ahora bien, si se considera que la energía electrostática entre el soluto y el solvente es la más importante contribución a la energía de solvatación (despreciando la energía de cavitación y la de dispersión-repulsión), esto es, que la energía de solvatación es aproximadamente igual a la energía de electrostática entre el soluto y el solvente ( $\Delta G_{elect} \approx \Delta G_{solv}$ ), entonces se puede realizar

<sup>1</sup> Bashford, D.; Case, D. A. *Annu. Rev. Phys. Chem.* 2000, 51, 129.

un gráfico aproximado que nos indique como cambia la energía de solvatación cuando cambia la constante dieléctrica, datos que están descritos en la tabla A.1.1 y en la figura A.1.1

*Tabla A.1.1. Constante dieléctrica, y aproximación a la energía libre de solvatación (en Kcal/mol) considerando solo el cambio de la constante dieléctrica.*

Solvente	Cte. ( $\epsilon$ )	$\Delta G_{\text{Solv}}$	Solvente	Cte. ( $\epsilon$ )	$\Delta G_{\text{Solv}}$
Heptano	1,9	-0,474	Ciclopentanona	13,6	-0,926
Hexano	2,0	-0,500	Ciclohexanona	15,6	-0,936
$\text{CCl}_4$	2,3	-0,559	n-Butanol	18,0	-0,944
1,4-Dioxano	2,3	-0,565	Acetona	21,0	-0,952
Benceno	2,3	-0,565	Benzonitrilo	25,6	-0,961
Tolueno	2,4	-0,583	Trifluoroetanol	26,1	-0,962
Tricloroetileno	3,4	-0,708	Etanol	30,0	-0,967
Dietileter	4,3	-0,767	Metanol	33,0	-0,970
Cloroformo	4,8	-0,792	Acetonitrilo	37,0	-0,973
Ac. Acetico	6,2	-0,839	DMF	38,0	-0,974
Yodometano	6,9	-0,854	DMSO	47,0	-0,979
THF	7,5	-0,867	Ac. Formico	58,0	-0,983
DCM	9,1	-0,890	Agua	80,0	-0,988
Piridina	12,5	-0,920	Formamida	109,0	-0,991



*Figura A.1.1. Energía de solvatación en función de la constante dieléctrica.*

De la Figura A.1.1 se puede observar que el aumento en la energía de solvatación cuando crece la constante dieléctrica es menor a medida que la constante dieléctrica es muy grande, es decir, los cambios en la energía de solvatación con respecto a la constante dieléctrica sólo son importantes en un rango limitado del dominio. Este fenómeno se describe como saturación dieléctrica en electrostática clásica. En solventes con constantes dieléctricas grandes la diferencia entre las energías de solvatación (específicamente entre las energías electroestáticas) no será importante, por lo que pasaran a tomar mayor importancia las otras interacciones, las de cavitación y repulsión-dispersión. En especial esta última que contribuye de forma importante cuando la constante dieléctrica del soluto en cuestión es grande. Sin embargo, es esta misma energía de repulsión-dispersión la responsable que los análisis por PCM no sean del todo precisos al momento de ser comparados datos computacionales con datos experimentales.

Aun cuando a constantes dieléctricas altas la contribución de la energía de repulsión-dispersión se torne importante, esta no sobrepasa el valor de la energía electroestática, razón por la cual es posible realizar un análisis total como el resumido en el gráfico de la figura V.6, en donde se observa que aun cuando los sistemas estudiados en la tabla V.8

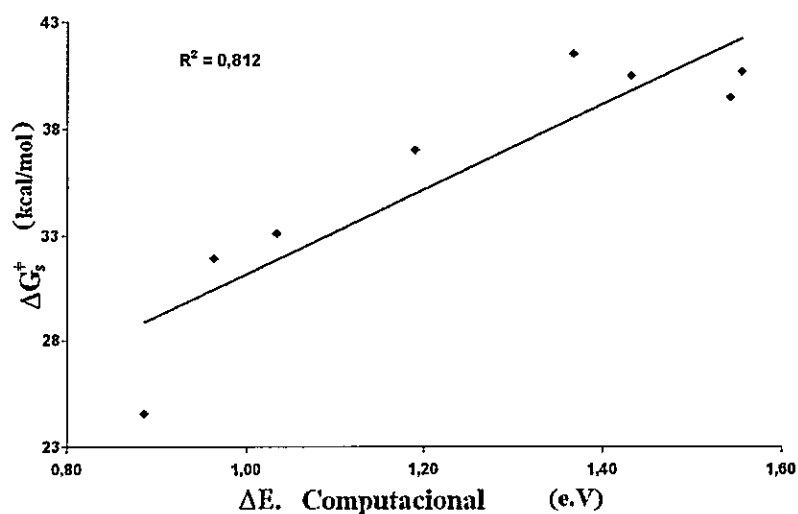
fueron realizados de forma experimental en solventes diferentes, se puede hacer un análisis computacional como si estuviesen solvatados en un mismo solvente (Agua:  $\Delta G_{solv} = -0,988$ ; DMSO:  $\Delta G_{solv} = -0,979$ ; Acetonitrilo:  $\Delta G_{solv} = -0,973$ ). De este modo se puede observar que el anión  $\text{CH}_2\text{NH}_2^-$  solvatado en DMSO es el mejor nucleófilo y del modo contrario, el anión  $\text{OH}^-$  solvatado en agua es el peor nucleófilo.

**A.2. COMPARACIÓN DE MODELOS PROPUESTOS.**

Un análisis importante que es posible realizar, es la comparación entre la escala desarrollada por el modelo anteriormente descrito y la escala desarrollada por medio del modelo polinómico de tercer orden, para la familia de etilenos sustituidos descritos en el esquema VII. 5. Los datos obtenidos por medio del modelo polinómico se muestran en la tabla A.2.1 y en el grafico de la figura A.2.1, a continuación,

*Tabla A.2.1.  $E_{HOMO}$  y  $E_{LUMO}$  en fase acuosa, potencial químico electrónico, dureza química, diferencia de carga máxima y energía máxima de desestabilización de etilenos sustituidos (en e.V). Energía libre de activación en fase acuosa (en Kcal/mol).*

	Sustrato	$E_{HOMO}$	$E_{LUMO}$	$\mu$	$\eta$	$\Delta N$	$\Delta E$	$\Delta G_s^\ddagger$
1	N,N-dimetilaminoetileno	-0,2052	0,0033	-2,747	5,674	0,968	0,887	24,57
2	Etenol	-0,2389	0,0092	-3,125	6,751	0,926	0,964	31,92
3	Metoxietileno	-0,2379	0,0033	-3,192	6,565	0,972	1,035	33,09
4	Propeno	-0,2631	0,0002	-3,577	7,163	0,999	1,191	36,98
5	Cloroetileno	-0,2733	-0,0202	-3,994	6,887	1,160	1,544	39,43
6	Etileno	<b>-0,2813</b>	<b>-0,0110</b>	<b>-3,976</b>	<b>7,355</b>	<b>1,081</b>	<b>1,433</b>	<b>40,48</b>
7	Etilenaldehido	-0,2782	-0,0813	-4,891	5,359	1,825	2,976	40,51
8	Bromoetileno	-0,2674	-0,0225	-3,945	6,665	1,184	1,556	40,65
9	Fluoretieno	-0,2794	-0,0072	-3,900	7,408	1,053	1,368	41,50
10	Metilvinilcetona	-0,2740	-0,0772	-4,779	5,355	1,785	2,843	42,75
	Peróxido de Hidrógeno	-0,2978	-0,0043	-4,111	7,986	1,030	1,411	



*Figura A.2.1. Comparación entre energías de estabilización (modelo DFT) y energías libres de activación en solución, para una reacción entre una familia de etilenos sustituidos con peróxido de hidrógeno.*

De la tabla A.2.1 y de la figura A.2.1 se observa que existe una relación entre los datos obtenidos por medio de los dos modelos desarrollados en esta tesis. Si bien esta relación no es óptima ( $R^2 = 0,812$ ) esto se debe a que el modelo de solvatación, como ya se ha descrito, no es del todo eficiente para describir de forma precisa las energías de los orbitales moleculares de frontera. Cabe señalar que al realizar el gráfico de la figura A.2.1, se descartaron los datos de la metilvinilcetona (10) y del etilnaldehído (7) debido a que se escapaban de la regresión. Las razones se estima, son las mismas que hacen obtener la regresión descrita en la figura A.2.1. Sin embargo, es posible decir que existe una relación, dando más coherencia al hecho que los datos computacionales que se obtienen del modelo de tercer orden (derivados de la DFT) están relacionados con datos cinéticos, esto es, la energía libre de activación en solución.

Otro punto importante de hacer notar es con respecto a los valores de potencial químico electrónico ( $\mu$ ) obtenidos para todas las especies. La tabla A.2.1 nos muestra que el potencial químico electrónico del peróxido de hidrógeno es mayor que el potencial químico electrónico del etilnaldehído (7) y de la metilvinilcetona (10), por lo tanto, sólo frente a estos etilenos el peróxido de hidrógeno actuará como nucleófilo, atacando al doble enlace de los etilenos mencionados. Del modo contrario, el potencial



químico electrónico del peróxido de hidrógeno es menor que el potencial químico electrónico de los demás etilenos sustituidos (etilenos: 1,2,3,4,5,6,8,9 y 10). Por lo tanto, frente a tales sistemas, el peróxido de hidrógeno actuaría como electrófilo, siendo entonces atacado por los etilenos en las reacciones estudiadas. Es por tal razón que las energías mostradas en la tabla A.2.1 para los etilenos sustituidos están en función de una desestabilización, lo cual queda graficado en la figura A.2.1. Esto quiere decir, que a medida que las energías libres de activación en solución de los etilenos sustituidos reaccionando con peróxido de hidrógeno aumentan, también lo hará la energía de desestabilización de tales etilenos, obteniéndose con esto, que el mejor nucleófilo (etileno sustituido) será aquel que tenga el menor valor de desestabilización y por lo tanto, el menor valor de energía libre de activación.

**PUBLICACIONES Y PRESENTACIONES DERIVADAS DE LA TESIS**

- C. Pérez-Méndez, P. Fuentealba, R. Contreras. *“On the Gas-Phase Electronic Chemical Potential of Anions”* *J. Chem. Theory. Comput.* 5 (2009) 2944.
- C. Pérez-Méndez, R. Contreras. *“Electrophilicity and Nucleophilicity from a third order energy expansion”*. (En preparación)
- R. Ormazábal-Toledo, C. Pérez-Méndez, R. Contreras. *“Solvation and Desolvation effects in Nucleophilic Substitution Reaction”*. (En preparación)
- *“El Problema de la Filia y los alcances de la Teoría de las Funcionales de la Densidad”*. XXVII Jornadas Chilenas de Química. Termas de Chillan - Chillan, Chile. Noviembre 2007.
- *“Theoretical Approaches to the Concepts of Philicities in Organic Chemistry”*. VI Workshop of Computational Chemistry and Molecular Spectroscopy. Punta de Tralca, Chile. Octubre 2008.
- *“Electronic chemical potential of anions in gas phase”*. XIII Conference on the Applications of Density Functional Theory in Chemistry and Physics. Lyon, Francia. Septiembre 2009.
- *“Partición del descriptor de Nucleofilia en Reacciones de Sustitución Nucleofílica Bimolecular”*. XXVIII Jornadas Chilenas de Química. Termas de Chillan - Chillan, Chile. Noviembre 2009.
- *“Partición del descriptor de Nucleofilia en Reacciones de Sustitución Nucleofílica Bimolecular”*. XVII Simposio Nacional de Química Orgánica. Mendoza, Argentina. Noviembre 2009.
- *“Representación Teórica de los conceptos de filia en Química Orgánica”*, II Encuentro Gallego de Cinética y Catálisis, Portomarín, España. Enero 2010.
- *“Electrophilicity and nucleophilicity from third order energy model”*. VII Workshop of Computational Chemistry and Molecular Spectroscopy. Punta de Tralca, Chile. Octubre 2010.
- *“Índices de electro/nucleo-filia derivados de la DFT para aniones y cationes utilizados en Líquidos Iónicos”*. XXXVII Congreso de Químicos Teóricos de Expresión Latina (QUITEL). Riviera Maya, México. Diciembre 2011.

## EPÍLOGO.

Una pregunta recurrente a quienes estamos realizando un doctorado es ¿cuáles son las razones por las que realizamos un postgrado? Existen tantas respuestas como personas realizando tales estudios, si bien es cierto, algunas de éstas son muy similares entre unas y otras, no es menos cierto que dichas también tienen matices que las hacen diferenciarse y ser únicas.

En mi caso, la respuesta a tal pregunta sufrió diferentes transformaciones a lo largo de mi postgrado. En ese sentido, soy capaz de reconocer hasta tres respuestas diferentes, cada una de ellas distintas entre si debido a que dependían de las circunstancias en las que estuviese involucrado en el momento en que se realizaba tal interrogante.

La etapa en la cual es posible reconocer la primera de las respuestas, es cuando se ingresa al postgrado. En ese sentido, para muchos, significa un avance no solo en cuanto a lo que "currículo" pueda significar, sino que también respecto a los aprendizajes, al crecimiento profesional y a las redes de colaboración que se pueden generar, las cuales son casi imprescindibles en el mundo globalizado de hoy. Por lo tanto, la primera respuesta es: *"ya que una vez que se termina la licenciatura, tienes pocas posibilidades de desarrollo, entonces es necesario seguir los estudios ya sea realizando una nueva carrera o complementando con algunos cursos de profundización o profesionalizantes, o por otro lado, ingresando a algún postgrado, siendo en nuestro caso la mejor alternativa el doctorado"*.

Una segunda etapa, que es posible reconocer dentro del postgrado, es durante y posterior a la finalización de los cursos lectivos. En muchos casos la decepción es mayúscula al notar que éstos solo fueron un compilado de lo que se había realizado durante la licenciatura. No obstante, existen cursos (principalmente los electivos) que

permitieron determinar de forma personal cual es el camino que uno quiere darle al postgrado y su influencia en el momento de definir el tema de tesis (y todo lo que eso conlleva). En esta etapa, la respuesta a la pregunta guía de este epílogo corresponde a decir: *"ingresé al doctorado porque consideré que me daría herramientas adecuadas para poder desenvolverme en una eventual futura carrera científica, lo cual no sólo no es así, dado que las herramientas no son suficientes, sino que además, aun cuando los instrumentos hayan sido los adecuadas, el trabajo de especialización es siempre constante, no menos motivador, pero sí de un esfuerzo importante, el cual junto con el tiempo debe ser obtenido desde otros niveles de la vida que cada uno tiene, por lo tanto, ¿Por qué hice un doctorado?, porque tenía y aun tengo la ilusión de realizar ciencia de punta para el país, sin dejar de lado mis otros intereses"*.

Ahora bien, la tercera respuesta se deriva de la última etapa que puede ser reconocida en el proceso de postgrado, esto es, la tesis. Durante este momento, ya no existe presión efectiva, en cuanto a pruebas por rendir o trabajos que realizar. La tensión es impuesta por uno mismo y el sistema que te obliga a ser eficiente. En ese sentido, la rigidez de la dinámica que se impone uno mismo termina por lograr que cada persona pierda las perspectivas de lo que es realizar un postgrado, esto es, crecer de forma profesional sin perder en lo personal. Sin embargo, existen momentos en los cuales es posible frenar la vorágine en la cual uno se encuentra para pensar y evaluar el presente. En esos instantes es posible tener la madurez suficiente como para concluir si realmente se está creciendo profesionalmente sin estar perdiendo personalmente. En mi caso, tal evaluación dio un resultado negativo en la balanza, el cual solo podía ser modificado, por medio del retorno a los intereses que me motivaron no solo a realizar un doctorado, sino que también a dedicarme a la ciencia.

En ese sentido, mi interés no solo es y era por el hecho de estudiar las diferentes problemáticas o misterios que existen en ciencia, específicamente en química, sino que también porque tenía y tengo la convicción de que el estudio de las ciencias puede llevar a generar progreso para el país. Es por ello que en esta etapa, no solo dediqué esfuerzos en realizar una buena tesis, esto es, que además de ser bien evaluada por el comité

correspondiente también me dejase satisfecho a mí mismo, sino que también mis esfuerzos derivaron en generar discusión y conciencia sobre cómo se estaban llevando a cabo algunas cosas respecto de la ciencia, no solo en la facultad sino que también en el país.

En relación a lo anterior, conocido es el episodio el cual marcó no solo mi carrera académica, sino que también mi vida personal. En honor a la verdad, debo decir que tal hecho es uno de los más importantes durante mi doctorado debido a que no solo comprendí la importancia de los seres queridos, sino que entendí en gran medida como funciona la sociedad. Dicha vivencia pasó del aprendizaje formal a ser una experiencia de vida, tanto o quizás más importante que los estudios académicos obtenidos durante el proceso doctoral. Es por ello que, durante tal etapa del doctorado, se puede reconocer una última respuesta a la pregunta principal, siendo esta: *“ingresé al doctorado para crecer profesionalmente, para profundizar los conocimientos que obtuve durante los años de estudio del pregrado, para abrir campos de estudio en química, para fomentar y hacer crecer la ciencia en Chile, sin embargo, no solo logré algunos de tales objetivos, sino que también obtuve conocimientos que no estaban en mis planes, experiencias de vida que hacen fortalecer el carácter, que permiten conocerse aun más en cuanto a sus capacidades y límites, lo cual es tanto o más importante que todos los conocimientos logrados en todas las asignaturas realizadas durante el proceso doctoral”*.

En síntesis, podría decir que el balance es positivo, debido a que; aun cuando muchas de las experiencias tanto en el proceso doctoral formal como en los aprendizajes no formales hayan sido no satisfactorios y quizás no agradables, estos, vistos desde el prisma optimista siempre generaron y generará crecimiento personal.