

**REACTIVIDAD QUÍMICA Y ESTRUCTURA
ELECTRÓNICA DE ENLACES DOBLES: UN
ESTUDIO DETALLADO DESDE MOLÉCULAS
PEQUEÑAS HASTA POLÍMEROS**

TESIS QUE PRESENTA
Myrna Hernández Matus
PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE
DOCTORA EN CIENCIAS (QUÍMICA)

JULIO 2004

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA – IZTAPALAPA
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

**REACTIVIDAD QUÍMICA Y ESTRUCTURA
ELECTRÓNICA DE ENLACES DOBLES: UN
ESTUDIO DETALLADO DESDE MOLÉCULAS
PEQUEÑAS HASTA POLÍMEROS**

TESIS QUE PRESENTA
Myrna Hernández Matus
PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE
DOCTORA EN CIENCIAS (QUÍMICA)



Julio 2004

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA – IZTAPALAPA
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ESTA TESIS SE DESARROLLÓ EN EL ÁREA DE
FISICOQUÍMICA TEÓRICA DEL DEPARTAMENTO
DE QUÍMICA, BAJO LA DIRECCIÓN DEL DR.
MARCELO E. GALVÁN ESPINOSA

EL EXAMEN DE GRADO SE LLEVÓ A CABO EL DÍA 30
DE JULIO DE 2004 A LAS 11:00 HRS. EN LA SALA
CUICACALLI DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
METROPOLITANA – IZTAPALAPA.

EL JURADO ESTUVO FORMADO POR LOS SIGUIENTES SINODALES:

DR. GABRIEL EDUARDO CUEVAS GONZÁLEZ BRAVO	(PRESIDENTE)
DR. ARTURO ROJO DOMÍNGUEZ	(SECRETARIO)
DRA. PATRIZIA CALAMINICI	(VOCAL)
DRA. RUBICELIA VARGAS FOSADA	(VOCAL)
DR. ROBIN PREENJA SAGAR	(VOCAL)

Agradecimientos

Mi gratitud y respeto a los miembros del jurado, quienes aportaron valiosos comentarios, sugerencias y correcciones a la presente tesis.

Agradezco a CONACYT por la beca-crédito No. 130440 que me fue otorgada como financiamiento para mis estudios de postgrado.

Mi gratitud al Área de Fisicoquímica Teórica de la Universidad Autónoma Metropolitana – Iztapalapa por el apoyo y el conocimiento recibidos durante mi formación.

Gracias a mi familia y a mis amigos por su cariño y comprensión.

Resumen

En este trabajo se analizan ciertas características del enlace doble, tales como reactividad y estructura electrónica, a partir de los más variados sistemas moleculares que lo contienen (etileno, etilenos sustituidos, toxinas marinas y sistemas periódicos) y de reacciones químicas en las cuales se encuentra implicado (isomerización *cis-trans* y epoxidación). Dada la diversidad de los sistemas a estudiar, fue necesaria la aplicación de diferentes tipos de metodología, desde teoría de funcionales de la densidad hasta mecánica y dinámica molecular, incluyendo métodos de ondas planas y semiempíricos; como se verá a lo largo de este estudio, una parte importante del mismo depende del uso de las energías de los orbitales moleculares de frontera y de la diferencia entre éstas, conocida como *gap* de energía.

Contenido

Resumen	V
Introducción	1
1. Antecedentes: el enlace doble	
1. 1. Un modelo simple para el enlace químico	5
1. 2. El enlace doble carbono-carbono	6
1. 2. 1. Reactividad química: una característica interesante	6
1. 2. 2. Estudios sobre el enlace doble: un poco de historia	8
2. Efectos del conjunto de base sobre el <i>gap</i> de energía del etileno y el <i>trans</i>-butadieno	
2. 1. Descripción del problema	11
2. 2. Metodología	14
2. 3. Resultados y discusión	15
2. 3. 1. Comparación geométrica del etileno	15
2. 3. 2. Extrapolaciones para el límite de base infinita	15
2. 3. 3. Efectos del corte en la energía y del tamaño de la supercelda sobre las energías de los orbitales de frontera	17
2. 3. 4. Comparación de los <i>gaps</i> de energía	20
3. Inestabilidades en la isomerización <i>cis-trans</i> y diferencias singulete-triplete en olefinas captodativas	
3. 1. Descripción del problema	23
3. 2. Metodología	25
3. 3. Resultados y discusión	26
3. 3. 1. Barreras rotacionales en olefinas captodativas	26
3. 3. 2. Superficie de energía potencial para la isomerización <i>cis-trans</i> del 1-amino-2-fluoroetileno	28
3. 3. 3. <i>Gaps</i> de energía singulete-triplete a lo largo de la coordenada de rotación	29

4. Barreras de activación y reactividad en reacciones de epoxidación

4. 1.	Descripción del problema	35
4. 2.	Metodología	37
4. 3.	Resultados y discusión	38
4. 3. 1.	Análisis local y global de los reactivos	38
4. 3. 2.	Geometría de los estados de transición	44
4. 3. 3.	Análisis local y global para los estados de transición	48
4. 3. 4.	Propiedades de activación	52
4. 3. 5.	Orbitales moleculares de frontera y <i>gaps</i> de energía	55
4. 3. 6.	Orden de enlace de una reacción de epoxidación	57

5. Búsqueda conformacional y estructura electrónica de toxinas marinas

5. 1.	Descripción del problema	59
5. 2.	Metodología	62
5. 3.	Resultados y discusión	63
5. 3. 1.	Búsqueda conformacional de la maitotoxina	63
5. 3. 2.	Conformación y estructura electrónica de la ciguatoxina 3C y la brevetoxina B	67
5. 3. 2. 1.	<i>Brevetoxina B</i>	68
5. 3. 2. 2.	<i>Ciguatoxina 3C</i>	69
5. 3. 3.	Comparación de densidades de estados y <i>gaps</i> de energía de la ciguatoxina 3C	70

6. Estructura electrónica de sistemas periódicos construidos a partir de tetrahidropirano

6. 1.	Descripción del problema	75
6. 2.	Metodología	76
6. 3.	Resultados y discusión	76
6. 3. 1.	Estructura de los diferentes sistemas periódicos basados en el tetrahidropirano	76
6. 3. 2.	Comparación de las densidades de estados y sus <i>gaps</i> de energía	78

Conclusiones	81
---------------------	----

Perspectivas	87
---------------------	----

Apéndice A	89
A. 1. Teoría de funcionales de la densidad	89
A. 1. 1. El método de Khon-Sham	90
A. 1. 2. Funciones de base localizadas	92
A. 1. 3. El método de ondas planas y la aproximación del pseudopotencial	94
A. 1. 4. La aproximación de la densidad local, la aproximación por gradientes generalizados y los métodos híbridos	96
A. 1. 5. Reactividad química	98
<i>A. 1. 5. 1. Orbitales moleculares de frontera</i>	98
<i>A. 1. 5. 2. Propiedades globales</i>	98
<i>A. 1. 5. 3. Propiedades locales</i>	101
<i>A. 1. 5. 4. Propiedades de activación</i>	102
A. 1. 6. Conductividad y el <i>gap</i> de energía	103
A. 2. Mecánica molecular y dinámica molecular	104
A. 2. 1. Campos de fuerza	104
A. 2. 2. Mecánica molecular	108
A. 2. 3. Dinámica molecular	109
<i>A. 2. 3. 1. Recocido simulado</i>	111
A. 3. Métodos semiempíricos	112
Apéndice B	
Artículos derivados de este trabajo	115
Bibliografía	117

Introducción

El estudio de enlaces dobles carbono-carbono ($C=C$) es una parte muy importante en el campo de la química, ya que se encuentran presentes en una gran cantidad de sustancias, y es precisamente la presencia de estos enlaces dobles la responsable de cambiar, en principio, la geometría del sistema molecular y en consecuencia sus propiedades físicas y químicas, con respecto a sistemas que sólo contengan enlaces sencillos.

Como se verá en el capítulo 1, la naturaleza del enlace doble es bastante peculiar, dado que se presenta en una gran variedad de sistemas moleculares y forma parte importante de diversas reacciones; en ese capítulo también se realiza una breve descripción de algunos de los estudios previos al presentado en este trabajo relacionados al enlace doble carbono-carbono.

El capítulo 2, presenta los efectos del conjunto de base sobre las energías de los orbitales moleculares de frontera (el más alto ocupado y el más bajo desocupado) y sobre la diferencia de estas cantidades, conocida como *gap* de energía, para el etileno y el *trans*-butadieno. Estos sistemas fueron elegidos debido a que el estudio requiere del análisis en el límite de base infinita, para lo cual es necesario que los sistemas a estudiar no contengan una gran cantidad de átomos, ya que se incrementaría en gran medida el costo computacional, pero sin descuidar el hecho de que los sistemas a estudiar contengan enlaces dobles en su estructura. En este caso se empleará la teoría de funcionales de la densidad junto con métodos de ondas planas y funciones de base localizadas.

Con respecto al capítulo 3, en éste se estudia la isomerización *cis-trans* de etilenos sustituidos, sus barreras rotacionales y, en especial, las inestabilidades de la función de onda de la aproximación restringida con respecto a la de la no restringida. Tales inestabilidades se presentan justo en la región del estado de transición, en donde los sistemas singulete y triplete se encuentran energéticamente

cuasidegenerados¹ debido a que el enlace doble se ha girado en un ángulo cercano a los 90°. Con el objeto de analizar este efecto de cuasidegeneración, se ha desarrollado una metodología tipo ensamble que toma en cuenta la permutación de los papeles de espín y que se basa en la teoría de funcionales de la densidad.

Otro tipo de reacción en donde el enlace doble juega un papel trascendental es la epoxidación, ya que un agente oxidante lo ataca directamente. Dadas estas características, en el capítulo 4 se estudian los aspectos que gobiernan la reactividad de esta reacción por medio de las energías de los orbitales moleculares de frontera y de propiedades globales y locales. También se analizan las características de activación que dan lugar a diversas reacciones de epoxidación, para lo cual se emplearon como reactivos, etilenos sustituidos y agentes oxidantes variados. Este estudio también fue llevado a cabo mediante la teoría de funcionales de la densidad.

Cambiando el tamaño de los sistemas estudiados, en el capítulo 5 se analizan toxinas marinas, en particular, la maitotoxina, la brevetoxina B y la ciguatoxina 3C. Las dimensiones de estos sistemas restringe en cierta forma el uso de la teoría de funcionales de la densidad debido al costo computacional que implicaría tal cálculo. La maitotoxina representa un reto para la química computacional debido a sus dimensiones (cerca de 500 átomos), las cuales conducen a la aplicación de métodos como la mecánica molecular y la dinámica molecular para realizar una búsqueda conformacional sobre su estructura. La brevetoxina B y la ciguatoxina 3C son de menor tamaño (más de 100 átomos), lo cual permite optimizaciones de geometría con métodos semiempíricos y de teoría de funcionales de la densidad, aunque este último tipo de cálculo representa un costo computacional alto ya sea a través de funciones de base localizadas o de ondas planas.

Y finalmente, en el capítulo 6, se analizan sistemas periódicos construidos con base en el tetrahidropirano, unidad estructural principal de las toxinas marinas

¹ El término «cuasidegenerado», se refiere a que no se tiene la certeza de que se tengan orbitales degenerados o no. Se sabe que son orbitales de energías muy similares, sin embargo, la estimación teórica es sólo una aproximación y podrían ser degenerados.

estudiadas en el capítulo 5. Aplicando el método de ondas planas, este estudio sobre sistemas periódicos tiene como objetivo analizar el comportamiento de una estructura lo suficientemente grande que contenga al tetrahidropirano pero también, dados los resultados del capítulo 5, analizar el comportamiento de estos sistemas con respecto a la inclusión de enlaces dobles en su estructura para probar la viabilidad de obtener un polímero conductor empleando enlaces dobles conjugados.

Finalmente, se presentan las conclusiones y perspectivas de este trabajo. Es importante mencionar que con el objeto de evitar el romper la continuidad en la discusión, la metodología empleada se describe brevemente en el Apéndice A.

1. Antecedentes: el enlace doble

1.1. Un modelo simple para el enlace químico

La formación y ruptura de los enlaces presentes en una molécula durante una reacción química es uno de temas que más influyen en el campo de la química, pero en sí, ¿qué es el enlace químico?

Esta es una pregunta aún sin resolver. Se ha tratado de describir el enlace químico a partir de diversos modelos, por ejemplo, se puede definir como la unión de dos átomos que comparten pares de electrones provenientes de sus correspondientes capas de valencia. Tomando en cuenta lo anterior se puede decir que cuando comparten sólo un par de electrones el enlace es llamado enlace sencillo, pero si comparten dos o hasta tres pares de electrones, forman enlaces dobles y triples, respectivamente, también conocidos como enlaces múltiples¹.

Son varios los elementos que pueden formar enlaces múltiples: en 1921, Lewis autoriza a E. D. Eastman, la inclusión de la siguiente generalización en uno de sus artículos: «(...) la habilidad de formar enlaces múltiples no polares es una característica de los elementos del primer periodo.»² (Eastman, 1921). Aplicando la cita anterior, los átomos que cumplen con ella son los de berilio, boro, carbono, nitrógeno y oxígeno. El litio y el flúor sólo tienen un electrón para compartir en su capa de valencia, por lo que no pueden formar enlaces múltiples; el neón, por su parte, no tiene electrones para compartir y no puede formar enlaces, aunque debe tenerse presente que en estos tres átomos puede haber excepciones.

Obviamente, los elementos del primer periodo no son los únicos en formar enlaces múltiples, de hecho, no son pocos los elementos en la naturaleza que tienen la capacidad suficiente para formar enlaces múltiples, principalmente, enlaces dobles.

¹ Este modelo no incluye enlaces en los cuales se comparte un número no entero de pares de electrones, sin embargo, no son enlaces que se estudien en este trabajo.

² Traducción del texto original.

1. 2. El enlace doble carbono-carbono

El carbono es el elemento básico de la vida, de tal manera que la mayoría de sus compuestos ocupan una rama aparte dentro de la química: la química orgánica. Este elemento también es conocido por ser uno de los pocos en formar diferentes tipos de enlaces, ya sea sencillos, dobles o triples, los ejemplos más simples de sistemas moleculares que se pueden formar con enlaces carbono-carbono se describen en la figura 1.1.



Figura 1.1. a) Etano, b) eteno o etileno y c) etino o acetileno.

Como se mencionó anteriormente, sólo serán considerados algunos sistemas moleculares que contienen enlaces dobles carbono-carbono, dado que éstos presentan una actividad química interesante, la cual será discutida a lo largo de este trabajo.

1. 2. 1. Reactividad química: una característica interesante

Como se verá en los siguientes capítulos, una de las formas más simples de estimar la reactividad química de los enlaces dobles carbono-carbono es mediante el estudio de los orbitales moleculares de frontera (OMF), los cuales son: el orbital molecular más alto ocupado, también conocido como HOMO (*highest occupied molecular orbital*) y el orbital molecular más bajo desocupado, o LUMO (*lowest unoccupied molecular orbital*). Para más detalles con respecto a los orbitales moleculares de frontera, ver Apéndice A.1.5.1.

Tomando en cuenta lo anterior, se presenta a continuación una descripción de las densidades de los OMF para el sistema molecular más sencillo que contiene un enlace doble en su estructura: el etileno.

La forma en que están distribuidas en el espacio las densidades de los OMF no es la misma, como puede apreciarse en la figura 1.2, el LUMO se encuentra sobre

los átomos de carbono, mientras que el HOMO abarca parte de la zona del enlace doble. Relacionando el HOMO y el LUMO con la reactividad, puede decirse que los átomos de carbono del etileno son más susceptibles a reaccionar con agentes nucleofílicos, dado que el LUMO describe el lugar de la molécula que recibe electrones (lugar electrofílico). Por su parte, el enlace doble comparte junto con los átomos de carbono la susceptibilidad de ser atacados por agentes electrofílicos, ya que el HOMO describe el lugar que dona electrones (lugar nucleofílico).

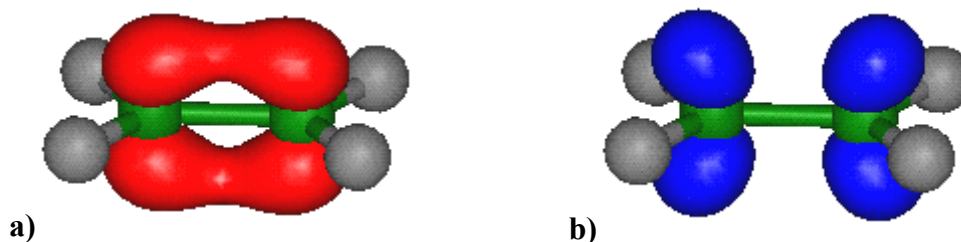


Figura 1.2. a) Densidad del orbital molecular más alto ocupado (HOMO) y b) densidad del orbital molecular más bajo desocupado (LUMO) de la molécula de etileno obtenidas con LDA/4-31G. Isosuperficie = 0.02.

Como una primera aproximación a la reactividad del enlace doble lo anterior es, en general, aceptable. Sin embargo, más adelante se verá que esto no siempre es así y que son varios los factores que afectan la estimación teórica de la reactividad del enlace doble, como por ejemplo, el nivel de cálculo al cual se realiza el estudio o el modelo teórico de reactividad que se emplee³.

Según se muestra en la figura 1.2, las densidades del HOMO y del LUMO de la molécula de etileno se calcularon por medio de la aproximación de la densidad local o LDA (*local density approximation*) y un conjunto de base pequeña, 4-31G, el cual es un nivel de cálculo relativamente bajo, pero suficiente como para dar una idea la propiedad deseada. Para una descripción del funcional LDA y de los conjuntos de base, ver Apéndice A.1.2. a A.1.4.

³ No debe confundirse la reactividad real de un sistema con la reactividad que se obtiene a partir de modelos teóricos, la cual es sólo una estimación. En este trabajo sólo se estudiará la reactividad a partir de modelos teóricos.

1. 2. 2. Estudios sobre el enlace doble: un poco de historia

El presente trabajo está basado sólo en métodos teóricos, por lo que en esta sección se mencionarán principalmente los estudios teóricos realizados sobre enlaces dobles, aunque también se tomarán en cuenta algunos estudios tanto teóricos como experimentales debido a que, en materia de enlaces dobles, la mayoría de las veces es muy difícil separar uno del otro. En este sentido algunos de los siguientes capítulos incluyen resultados experimentales obtenidos en la literatura, los cuales sólo son añadidos para ser comparados con los resultados obtenidos en este trabajo.

Uno de los primeros trabajos que se encuentran en la literatura y que se ocupan del enlace doble fue escrito por Lewis en 1916, el cual explica al enlace doble con respecto a la teoría del octeto como un punto de debilidad en la molécula debido a la repulsión mutua de los núcleos de los átomos que están enlazados. Podría decirse que en cierta forma Lewis tenía razón, ya que existe cierta repulsión entre los núcleos atómicos, pero dadas las características del enlace doble anteriormente descritas, la «debilidad» de éste se debe también a otras causas, como al hecho de que esté formado por un enlace sigma (σ) y uno pi (π). Energéticamente es más fácil romper un enlace π que un enlace σ .

Por otro lado, Carothers (1924) trata de resumir las características básicas de los enlaces dobles y sus principales reacciones, como la adición simple, la reducción y la hidrogenación catalítica entre otras.

Los primeros estudios del enlace doble a través de la teoría cuántica, curiosamente, son realizados en enlaces dobles carbono-carbono (Hückel, 1930; Mulliken, 1932), en donde se desarrollan teorías para el tratamiento de éstos. Lo mismo ocurrió con estudios sobre resonancia (Pauling y col., 1935), en este estudio teórico-experimental se analiza la resonancia como una característica que puede ser determinada por la geometría de la molécula, principalmente por la distancia de sus enlaces.

A partir de la década de los cuarenta, los estudios sobre enlaces dobles carbono-carbono fue en aumento y empezaron a ser más específicos, se realizaron estudios sobre el desplazamiento de estos enlaces en sistemas conjugados (Henne y

Turk, 1942; Henne y Chanan, 1944), sobre sus barreras de torsión (Luft, 1955), sobre su reactividad en enlaces dobles torcidos y comprimidos (Szwarc y Leavitt, 1956), la interacción que puede haber en sistemas no conjugados (Hoffman y col., 1970), los efectos electrónicos de los sustituyentes sobre las estabilidades de los enlaces dobles (Hine y Flachskam, 1973), por sólo mencionar algunos ejemplos, pues en realidad la lista llega a ser de un tamaño considerable (de hecho, existen miles de artículos teóricos y experimentales en la literatura relacionados con los enlaces dobles carbono-carbono).

Los estudios sobre enlaces dobles, en la actualidad, son mucho más especializados, se concentran en reacciones específicas, en una familia particular de moléculas, o incluso en un solo sistema o en una sola reacción en particular. Dos de las principales razones para que esto sea así, son: por un lado, la gran variedad de sistemas moleculares que contienen enlaces dobles en su estructura, desde muy pequeños como los etilenos sustituidos, hasta sistemas de gran tamaño como los polipéptidos; y, por otro lado, la gran variedad de reacciones químicas en las que el enlace doble juega un papel importante para el desarrollo de la misma.

Durante los siguientes capítulos se analizarán sistemas moleculares de los más variados tamaños con enlaces dobles en su estructura, a través de la aplicación de diversos métodos, los cuales dependerán de las características de los sistemas y de las propiedades de éstos que se desean estudiar. El reto principal de este estudio consiste en tratar de describir lo mejor posible, desde el punto de vista teórico, las propiedades necesarias para un análisis adecuado de los sistemas seleccionados.

2. Efectos del conjunto de base sobre el *gap* de energía del etileno y el *trans*-butadieno

2.1. Descripción del problema

Las energías de los orbitales moleculares de frontera (ver Apéndice A.1.5.1) han sido utilizadas desde hace tiempo en química y son, sin duda, cantidades importantes en la descripción de propiedades químicas de átomos y moléculas (Woodward y Hoffman, 1970; Fukui, 1971; Parr y Yang, 1989; Jean y Volatron, 1993). La diferencia entre estas energías orbitales es también importante (ver Apéndice A.1.6).

Desde el punto de vista químico, muchos eventos químicos están gobernados por el *gap* de energía, definido como:

$$\Delta E_{gap} = \varepsilon_L - \varepsilon_H. \quad (2.1)$$

Frecuentemente, las energías HOMO y LUMO (ε_H y ε_L) son utilizadas para aproximar el potencial de ionización (I) y la afinidad electrónica (A), respectivamente, por medio del teorema de Koopmans (1933). Se sabe que este teorema es válido sólo para la energía del HOMO obtenida a partir de la teoría de Hartree-Fock (HF). Si se asume que este teorema también es válido para otro tipo de métodos teóricos (Senet, 1997; Geerlings y col., 2003), el potencial químico (μ) puede estimarse con la teoría de funcionales de la densidad (TFD) como:

$$\mu \approx \frac{1}{2}(\varepsilon_H + \varepsilon_L). \quad (2.2)$$

También la dureza (η) puede evaluarse como la diferencia de las energías orbitales,

$$\eta \approx \varepsilon_L - \varepsilon_H, \quad (2.3)$$

esta expresión¹ es una forma útil de recurrir al principio de ácidos y bases duros y blandos (HSAB, *hard and soft acids and bases*), el cual es muy importante en

¹ La expresión de dureza es una aproximación, mientras que el *gap* de energía es una igualdad.

química inorgánica para caracterizar diferentes especies químicas (Pearson, 1963, 1973 y 1997; Parr y Chattaraj, 1991; Sen, 1993; Geerlings y col., 2003).

Por sí solos, los conceptos de electronegatividad y dureza son importantes, sin embargo, ambos son útiles para obtener otros parámetros de reactividad como el índice de electrofilia (Parr y col., 1999).

Aunque las energías de los orbitales de Kohn-Sham (KS) han sido utilizadas en las ecuaciones (2.2) y (2.3), tal empleo no tiene justificación, ya que para los funcionales de intercambio y correlación usados actualmente, dentro del método de KS en TFD, el teorema de Koopmans no es válido. Sin embargo, recientemente fue reportado que el *gap* de energía de KS, obtenido con algunos potenciales de intercambio y correlación que exhiben un comportamiento asintótico correcto, dan una aproximación razonable a las energías de excitación más bajas (Umrigar y col., 1998; Savin y col., 1998; Garza y col., 2000a, 2000b, 2001 y 2003; Zhan, 2003).

Por muchos años, la comunidad química ha utilizado la aproximación de Roothaan (1951) con el objeto de obtener la estructura electrónica de sistemas moleculares. Este método está basado en la representación matricial del hamiltoniano con conjuntos de base localizados. En etapas tempranas de este método, para sistemas moleculares, estos conjuntos de base representaron los orbitales de Hartree-Fock (HF), como combinaciones de funciones gaussianas (Szabo y Ostlund, 1996). Esta metodología se emplea ahora ampliamente con la aproximación KS en TFD (Johnson y col., 1993). En este sentido, los conjuntos de base reportados por Pople y su grupo, han sido utilizados en muchos paquetes computacionales actualmente disponibles. Adicionalmente a estos conjuntos de base, Dunning y su grupo presentaron una forma sistemática para construir los conjuntos de base que permiten una estimación de los valores para el límite de base infinita (Dunning, 1989; Kendall y col., 1992). Esta metodología esta sustentada por el principio variacional y tal límite de base infinita se aproxima empleando esquemas de extrapolación. En la literatura se han propuesto varias aproximaciones de extrapolación, algunas de estas son lineales como las descritas por Martin (1996),

$$E = A + \frac{B}{\left(l + \frac{1}{2}\right)^4} + \frac{C}{\left(l + \frac{1}{2}\right)^6}, \quad (2.4)$$

$$E = A + \frac{B}{\left(l + \frac{1}{2}\right)^4}, \quad (2.5)$$

y por Peterson y col. (1994),

$$E = A + B \cdot e^{-(l-1)} + C \cdot e^{-(l-1)^2} \quad (2.6)$$

o no lineales, como la descrita por Feller (1992),

$$E = A + B e^{-Cl}. \quad (2.7)$$

En las ecuaciones (2.4) a (2.7), l representa el momento angular máximo contenido en cada conjunto de base y E , la energía total. A , B y C son parámetros obtenidos por un procedimiento de ajuste. Aunque la aproximación de Dunning es útil para obtener una buena descripción de la estructura electrónica para átomos o moléculas, es un proceso muy costoso; sin embargo, para sistemas pequeños, los cálculos pueden ser viables y las estimaciones del límite para el conjunto de base infinito pueden lograrse por medio de las extrapolaciones. En trabajos previos se han estudiado cantidades relacionadas con la energía total, pero el impacto del conjunto de base sobre las energías de los orbitales y sobre el *gap* de energía, no han sido reportadas todavía.

Desde el punto de vista de la física del estado sólido, el *gap* es importante, puesto que permite la clasificación de un material con respecto a sus propiedades eléctricas (Kittel, 1996; Ashcroft y Mermin, 1981; ver Apéndice A.1.6). Esta rama de la física fue la primera en emplear conceptos de TFD para describir sistemas bajo condiciones periódicas. Como primera aproximación, la densidad electrónica en sistemas periódicos fue considerada como un gas de electrones homogéneo, lo anterior es conocido como LDA (*local density approximation*, Vosko y col., 1980; ver Apéndice A.1.4). Con el objeto de aplicar LDA con condiciones de frontera periódicas, un método de ondas planas (MOP, Payne y col., 1992; Apéndice A.1.3) es más conveniente que la aproximación de Roothaan mencionada anteriormente.

Como se ha discutido anteriormente, los métodos de funciones localizadas (MFL) y de ondas planas, proporcionan diferentes maneras de obtener la estructura electrónica de átomos y moléculas (Rappe y col., 1992; Makov y Payne, 1995; Makov y col., 1996; Ireta y Galván, 1996; Jarvis y col., 1997; Ireta y col., 1998). Aunque la energía total de ambos métodos no es comparable, vale la pena examinar

cómo comparan las energías de los orbitales en el límite de base infinita. De acuerdo a lo anterior, en este capítulo se mostrará una comparación entre un MOP y un MFL en la predicción de las energías de los orbitales moleculares de frontera. Con el objeto de obtener tal comparación, los sistemas moleculares estudiados son el etileno y el *trans*-butadieno, los cuales se encuentran bien caracterizados en la literatura.

2. 2. Metodología

En este trabajo, se utilizó LDA junto con el MFL y el MOP. La optimización completa de la geometría para el etileno y el *trans*-butadieno, se realizó con un MFL y el conjunto de base aug-cc-pVTZ. Sobre esta geometría, se exploró la dependencia de las energías con respecto al conjunto de base, realizando cálculos de un solo punto (geometría fija) y aplicando los conjuntos de base aug-cc-pVXZ, con $X = D, T, Q$ ó 5. Todos los cálculos se llevaron a cabo con el código NWChem (Harrison y col., 2000).

Las extrapolaciones de las ecuaciones (2.4) a (2.7) se llevaron a cabo por medio de ajustes lineales y no lineales dependiendo de las respectivas extrapolaciones y según el programa *Mathematica 4*, el objetivo de cada ajuste es buscar el valor para l tendiendo a infinito.

Las estructuras obtenidas con el MFL se utilizaron para hacer cálculos de un solo punto con el MOP. Se hicieron tres consideraciones dentro de este método: el empleo de un solo punto \mathbf{k} , $\Gamma(0,0,0)$, una determinación del tamaño adecuado de supercelda y una variación del corte en la energía para mostrar el impacto de esta cantidad sobre las energías de los orbitales (ver Apéndice A.1.3). Se utilizó el código desarrollado por Arias y su grupo (Ismail-Beigi y Arias, 2000) junto con pseudopotenciales generados con el funcional LDA, construidos con un corte en la energía de 40 Ry, para llevar a cabo los cálculos MOP (Ireta y Galván, 1996; Rappe y col., 1990). Debido al tipo de comparación involucrada en este trabajo, se logró una convergencia en la energía total de hasta 10 cifras después del punto decimal, en unidades atómicas, convergencia requerida para obtener resultados confiables en las diferencias de las energías de los orbitales.

2. 3. Resultados y discusión

2. 3. 1. Comparación geométrica del etileno

La geometría experimental (Duncan, 1974) y la que se obtuvo en este estudio con el nivel de cálculo LDA/aug-cc-pVTZ para la molécula de etileno, están reportadas en el cuadro 2.1. A partir de este cuadro se puede apreciar que la longitud obtenida para el enlace carbono-hidrógeno (R_{CH}) es ligeramente mayor que la experimental, no así el valor del ángulo de enlace (ϕ_{HCH}) y la distancia carbono-carbono (R_{CC}).

Cuadro 2.1: Comparación teórica y experimental de los parámetros geométricos para la molécula de etileno. Las distancias están en angstroms (Å) y los ángulos, en grados.

Parámetros geométricos	Experimento ^a	LDA/aug-cc-pVTZ
R_{CC}	1.334 ± 0.002	1.323
R_{CH}	1.081 ± 0.002	1.094
ϕ_{HCH}	117.37 ± 0.25	116.68

^a Parámetros obtenidos a partir de estimaciones de datos espectroscópicos y de difracción de electrones.

2. 3. 2. Extrapolaciones para el límite de base infinita

Las energías del HOMO y del LUMO, para etileno y *trans*-butadieno, obtenidas con conjuntos de bases localizadas se muestran en el cuadro 2.2. Se puede observar de este cuadro que las energías de los orbitales disminuyen cuando el tamaño del conjunto de base aumenta, lo cual sugiere que se pueden aplicar las aproximaciones de las extrapolaciones mencionadas en la sección 2.1. Aunque tal técnica de extrapolación está basada en el principio variacional de la energía total, ésta puede aplicarse sobre las energías de los orbitales debido a su comportamiento monótono con respecto al tamaño del conjunto de base. De esta forma, las

ecuaciones (2.4) a (2.7) se emplean para estimar el límite de conjunto de base infinita. En el cuadro 2.2, también se incluyen las energías de los orbitales extrapolados.

Cuadro 2.2: Dependencia de las energías HOMO y LUMO con respecto a los conjuntos de base de Dunning, y las estimaciones para el límite del conjunto de base infinita. Todos los valores se encuentran en unidades atómicas (u. a.).

conjunto de base y extrapolaciones	etileno		<i>trans</i> -butadieno	
	HOMO	LUMO	HOMO	LUMO
aug-cc-pVDZ	-0.255385	-0.044723	-0.221173	-0.076619
aug-cc-pVTZ	-0.256558	-0.045703	-0.222203	-0.077623
aug-cc-pVQZ	-0.256641	-0.045830	-0.222303	-0.077763
Ec. (2.4) [DTQ]	-0.256629	-0.045871	-0.222316	-0.077815
Ec. (2.5) [DTQ]	-0.256849	-0.045985	-0.222477	-0.077919
Ec. (2.6) [DTQ]	-0.256656	-0.045880	-0.222334	-0.077823
Ec. (2.7) [DTQ]	-0.256647	-0.045848	-0.222313	-0.077786
aug-cc-pV5Z	-0.256666	-0.045868	-0.222334	-0.077804
Ec. (2.4) [DTQ5]	-0.256652	-0.045881	-0.222333	-0.077824
Ec. (2.5) [DTQ5]	-0.256797	-0.045958	-0.222439	-0.077894
Ec. (2.6) [DTQ5]	-0.256669	-0.045885	-0.222343	-0.077826
Ec. (2.7) [DTQ5]	-0.256659	-0.045863	-0.222327	-0.077801

Desde el punto de vista del comportamiento de las energías de los orbitales, se espera que los valores de las extrapolaciones puedan encontrarse debajo de los resultados obtenidos con un conjunto de base grande. De acuerdo con lo anterior, las ecuaciones (2.5) y (2.6) son más confiables que las demás, ya que los valores obtenidos para el límite de base infinita son siempre más profundos que aquellos obtenidos por el conjunto de base localizada más grande, justo como se esperaba. Sin embargo, debe notarse que la ecuación (2.5) con tres puntos (DTQ, para la molécula de etileno) presenta resultados muy por debajo del resto de los valores, incluyendo a

los valores homólogos de 4 puntos (DTQ5). A partir de esta observación, las energías de los orbitales extrapolados para el *trans*-butadieno, deben tomarse con cuidado, ya que los valores para esa molécula pueden ser sobrestimados (desde el punto de vista de valores absolutos) con la extrapolación de la ecuación (2.5).

En el cuadro 2.2, se observa que el conjunto de base aug-cc-pVDZ muestra las diferencias más grandes en las energías de los orbitales, con respecto a los valores extrapolados y a los valores obtenidos con los demás conjuntos de base.

2. 3. 3. Efectos del corte en la energía y del tamaño de la supercelda sobre las energías de los orbitales frontera

La molécula de etileno presenta una geometría plana. Con el nivel de cálculo LDA/aug-cc-pVTZ, esta molécula mide 2.46 Å de largo (ℓ) por 1.86 Å de ancho (a). En esta parte del estudio, en donde se aplica el MOP, la molécula se orientó sobre el plano (x, z) de acuerdo a la figura 2.1.

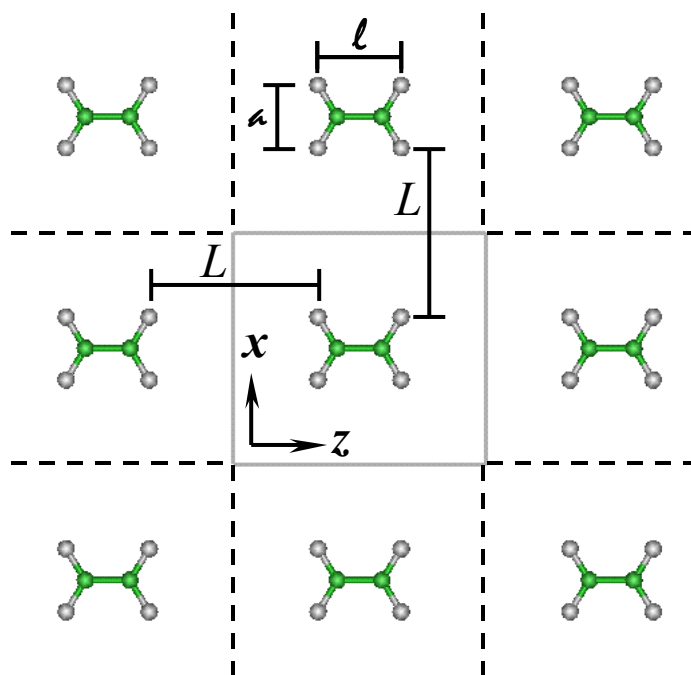


Figura 2.1. Representación esquemática de la geometría de la supercelda para la molécula de etileno en el plano (x, z): ℓ es el largo de la molécula, a es el ancho y L es la distancia entre átomos de superceldas vecinas, esta distancia se encuentra presente en las direcciones x , y y z . La supercelda es el área encerrada en la línea gris; las líneas de guiones muestran las superceldas vecinas en las direcciones x y z .

Se sabe que la distancia apropiada entre átomos de celdas vecinas, en las direcciones x , y y z , depende del sistema a ser estudiado. Usualmente una buena calibración de la distancia entre átomos de celdas vecinas, basada en la convergencia de la energía total, reduce los efectos de borde (Payne y col., 1992). El cuadro 2.3 muestra la dependencia de las energías de los orbitales con respecto a la distancia entre átomos de superceldas vecinas, L , para la molécula de etileno. En este caso, se utilizó un corte en la energía de 40 Ry, ya que los pseudopotenciales LDA utilizados en este trabajo fueron construidos con este valor (Ireta y Galván, 1996). La energía total y el gap también se reportan en el cuadro 2.3.

Cuadro 2.3: Efectos de la distancia, L , entre átomos de superceldas vecinas para el etileno, utilizando un corte en la energía de 40 Ry.

L (Å)	rel	E_{total} (u. a.)	HOMO (u. a.)	LUMO (u. a.)	ΔE_{gap} (eV)
5	32.75	-13.639856	-0.221705	-0.018763	5.52
10	28.86	-13.645712	-0.251675	-0.039714	5.77
15	28.82	-13.645655	-0.254689	-0.042828	5.76
20	28.84	-13.645681	-0.255488	-0.043642	5.76
25	28.83	-13.645667	-0.255795	-0.043942	5.76

A partir de este cuadro, puede verse que la energía total no exhibe ningún comportamiento monótono cuando aumenta el tamaño de la supercelda, en donde se encuentra contenida la molécula. En este caso, el tamaño de la supercelda aumenta, no así el número de ondas planas involucrado, el cual crece aunque no lo hace a la misma velocidad, ya que el corte en la energía se mantiene constante.

Definiendo la relación, rel , como

$$rel = \frac{\text{número total de ondas planas}}{\text{volumen de la supercelda}}, \quad (2.8)$$

se obtiene del cuadro 2.3 que rel no es constante cuando L aumenta, y consecuentemente la calidad de cada cálculo es diferente. Aunque la energía total no

muestra un comportamiento monótono, las energías de los orbitales sí lo hacen; de hecho, la energía HOMO se estabiliza en seis cifras significativas cuando $L = 20 \text{ \AA}$. Sin embargo, el resultado más importante en este estudio está relacionado con el *gap*. Puede observarse, en el cuadro 2.3, que esta cantidad se estabiliza para $L = 15 \text{ \AA}$. A partir de estos resultados, se utilizará $L = 20 \text{ \AA}$ para el resto de este estudio. Así, el tamaño de la supercelda es de $21.86 \times 20.00 \times 22.46 \text{ \AA}$ para el etileno, y de $23.10 \times 20.00 \times 24.57 \text{ \AA}$ para el *trans*-butadieno.

Cuadro 2.4: Efectos del corte en la energía para el etileno y el *trans*-butadieno, la distancia entre átomos de superceldas vecinas es de 20 \AA .

Corte en la E (Ry)	rel	E_{total} (u. a.)	HOMO (u. a.)	LUMO (u. a.)	ΔE_{gap} (eV)
etileno					
10	3.61	-12.663473	-0.246169	-0.027828	5.94
20	10.19	-13.332161	-0.255491	-0.039595	5.87
30	18.73	-13.592249	-0.254896	-0.042645	5.78
40	28.84	-13.645681	-0.255488	-0.043642	5.76
50	40.28	-13.657216	-0.255666	-0.043764	5.76
60	52.96	-13.662479	-0.255792	-0.043833	5.77
<i>trans</i> -butadieno					
10	3.60	-24.252371	-0.209550	-0.057644	4.13
20	10.19	-25.569568	-0.219482	-0.070971	4.04
30	18.73	-26.065799	-0.219618	-0.074075	3.96
40	28.82	-26.165863	-0.220285	-0.075170	3.95
50	40.29	-26.185244	-0.220472	-0.075342	3.95

En el cuadro 2.4 se presenta la dependencia de la energía total, las energías de los orbitales y el *gap* con respecto al corte en la energía, además de la relación (*rel*).

A partir de este cuadro, está claro que el comportamiento de la energía total es diferente al mostrado en el cuadro 2.3, porque en este caso, *rel* aumenta cuando aumenta el corte en la energía. El comportamiento en las energías de los orbitales es similar a aquél observado para la energía total, en este sentido, todos ellos son más profundos cuando hay un aumento en el corte en la energía. Vale la pena notar que, en los valores máximos del corte en la energía para cada molécula, la energía total converge más allá de la segunda cifra para el etileno, y más allá de la primera en el caso del *trans*-butadieno. En contraste, las energías HOMO y LUMO convergen arriba de la tercera cifra decimal, en ambas moléculas; por consiguiente, el comportamiento en las energías de los orbitales tiene un impacto directo en el *gap* de energía, ya que esta cantidad es casi constante a 40 Ry. Así, si lo que interesa es un estudio del *gap* de energía, no es necesario un corte en la energía muy grande.

Es importante hacer notar que cuando *rel* es comparada para el etileno y el *trans*-butadieno al mismo corte en la energía, el valor de esta cantidad es muy similar, lo cual es un resultado que debe de esperarse para un corte en la energía fijo. Esto es debido a que el número de ondas planas está distribuido con respecto al volumen de la supercelda.

2. 3. 4. Comparación de los *gaps* de energía

Una comparación entre el MOP y el MFL puede llevarse a cabo a través del *gap* de energía (cuadro 2.5). A partir de este cuadro, puede verse que el MFL predice el mismo *gap* de energía para la molécula de *trans*-butadieno, independientemente del conjunto de base o aproximación de extrapolación utilizada. Para el etileno, el *gap* de energía obtenido con los conjuntos de base considerados en este trabajo, difiere en 0.01 eV; esta diferencia es pequeña, ya que representa un error de sólo 2%. Comparando esos valores con aquellos obtenidos con el MOP, a un corte en la energía de 40 Ry, se obtienen diferencias en la segunda cifra decimal.

Cuadro 2.5: Comparación de los diferentes *gaps* de energía obtenidos entre funciones de base localizadas, incluyendo las aproximaciones a las extrapolaciones, y ondas planas. Todos los valores están dados en electrón-voltios (eV).

conjunto de base	ΔE_{gap}	
	etileno	<i>trans</i> -butadieno
aug-cc-pVDZ	5.73	3.93
aug-cc-pVTZ	5.74	3.93
aug-cc-pVQZ	5.74	3.93
Ec. (2.4) [DTQ]	5.74	3.93
Ec. (2.5) [DTQ]	5.74	3.93
Ec. (2.6) [DTQ]	5.74	3.93
Ec. (2.7) [DTQ]	5.74	3.93
aug-cc-pV5Z	5.73	3.93
Ec. (2.4) [DTQ5]	5.73	3.93
Ec. (2.5) [DTQ5]	5.74	3.93
Ec. (2.6) [DTQ5]	5.74	3.93
Ec. (2.7) [DTQ5]	5.74	3.93
Ondas planas	5.77	3.95

Los pseudopotenciales, en el MOP, están diseñados de tal manera que las energías de los pseudoorbitales atómicos para los orbitales de valencia sean las mismas que aquellas que se obtienen a partir de un cálculo con todos los electrones del sistema. Sin embargo, esta condición no implica que los orbitales moleculares, los cuales son el resultado del empleo de tales pseudopotenciales, deberían tener los mismos valores propios de un cálculo molecular con todos los electrones. Por esta razón, es importante resaltar que los valores obtenidos para el HOMO y el LUMO, en el límite del conjunto de base localizada infinito, son bastante similares a aquellos obtenidos con el MOP, siempre y cuando se utilicen un alto corte en la energía y superceldas con una distancia suficientemente grande entre átomos de superceldas vecinas.

3. Inestabilidades en la isomerización *cis-trans* y diferencias singulete-triplete en olefinas captodativas

3.1. Descripción del problema

Las olefinas captodativas que se emplean en este capítulo son etilenos sustituidos con diferentes tipos de sustituyentes en cada lado del enlace doble. Por un lado, presentan un fuerte donador de electrones (**X** en la Fig. 3.1), el cual «empuja» la carga electrónica hacia el enlace doble, mientras que en el otro extremo, un fuerte receptor de electrones que «jala» carga del mismo (**Z** en la Fig. 3.1). Este tipo de efecto donador-receptor de electrones sobre la distribución de la carga electrónica, afecta las propiedades del enlace doble, por ejemplo, en estudios de polarizabilidad (Zhu y Jiang, 2000), hiperpolarizabilidad (Bishop y col., 1998; Champagne y col., 2000), efectos del solvente (Wong y col., 1991; Luo y col., 2000) y otras propiedades (Shvo y Shanan-Atidi, 1969a y 1969b; Muñoz y col., 1993; Del Zoppo y col., 1998; Morales-Ríos y col., 1999; Chérioux y col., 2000; Wu y Fried, 2000).

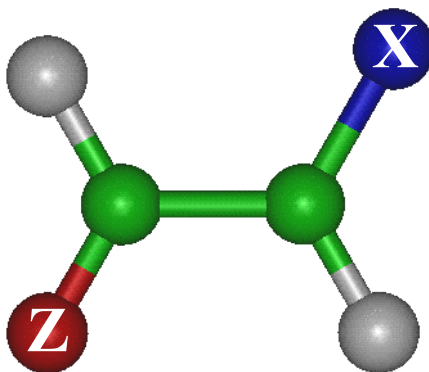


Figura 3.1. Representación esquemática de una olefina captodativa, donde **X** es un fuerte grupo electrodonador y **Z**, un fuerte grupo electroreceptor.

Tomando en cuenta una serie de olefinas captodativas, además del etileno y del 4,4'-diisotiocianatoestilbeno-2,2'-disulfonato¹ o DIDS (Diakov y col., 2001), se

¹ La molécula de DIDS no es una olefina captodativa, pero fue incluida en este estudio porque presenta características similares a las toxinas marinas estudiadas en el capítulo 5.

analizó el comportamiento de los métodos de la TFD para la descripción de barreras rotacionales en la isomerización *cis-trans* alrededor de los enlaces dobles. Algunas de estas barreras presentan un cierto tipo de estado de transición o TS (*transition state*) que desafía la metodología de TFD, ya que corresponde a una configuración de singlete de capa abierta.

Un singlete de capa cerrada representa a un sistema con todos sus electrones apareados, mientras que un sistema de capa abierta presenta electrones desapareados. En este estudio los sistemas de capa abierta poseen dos electrones desapareados en forma singlete (con espines diferentes) y en forma triplete (con el mismo espín), estos sistemas se presentan en la figura 3.2; nótese que el sistema singlete de capa abierta puede presentar lo que se conoce como intercambio de los papeles de espín (Perdew y col., 1995), esto es, el electrón con espín \uparrow puede ocupar el lugar del electrón con espín \downarrow , y viceversa, lo cual puede crear posibles estados degenerados o cuasidegenerados.



Figura 3.2. Representación esquemática de **a)** un sistema singlete (capa cerrada), **b)** un sistema singlete de capa abierta y **c)** un sistema triplete.

Durante el proceso de isomerización *cis-trans*, la situación anterior puede provocar inestabilidades en la función de onda en la región cercana al TS, por tanto, es necesario probar la solución restringida de KS o RKS (*restricted Kohn-Sham*, Apéndice A.1.1) y realizar cálculos aplicando KS no restringido o UKS (*unrestricted Kohn-Sham*, Apéndice A.1.1) con el objeto de buscar tales inestabilidades.

Por otro lado, no es posible calcular un sistema singlete de capa abierta a partir de un solo determinante de KS, se necesitarían dos de ellos de la forma $|\varphi_1^\alpha \varphi_1^\beta \cdots \varphi_n^\alpha \varphi_{n+1}^\beta|$ y $|\varphi_1^\alpha \varphi_1^\beta \cdots \varphi_n^\beta \varphi_{n+1}^\alpha|$ para hacerlo, sin embargo la aproximación de KS no permite el uso de más de un determinante. Además, se sabe que la energía del sistema puede ser la correcta cuando se emplea RKS, pero no es posible obtener el comportamiento correcto de la densidad de espín, ρ_s ; lo anterior se debe a que la ρ_s

del sistema es igual a cero, mientras que la ρ_s de cada uno de los dos determinantes por separado que describen al sistema es diferente de cero. En este contexto, vale la pena explorar si el empleo de conceptos derivados de la TFD, tales como potenciales de espín, μ_s , y dureza de espín, η_s , es válido para estimar *gaps* de energía singulete-triplete en la región del TS. Cabe mencionar que, en este caso, la metodología tradicional no puede aplicarse, por lo que se empleará una forma no convencional en el cálculo de μ_s y η_s a partir de un método tipo ensamble. La aplicación de este método para el estudio del *gap* de energía singulete-triplete en una reacción de isomerización *cis-trans*, representa una rigurosa prueba para el método, principalmente porque no es claro qué propiedades, además de la energía, están correctamente descritas para sistemas singuletes de capa abierta. Este estudio representa la primera aplicación de μ_s y η_s en una trayectoria de reacción.

Con el objeto de aislar los efectos de espín de aquellos provenientes de la simetría de la molécula, se seleccionó una olefina captodativa con un estado de transición de capa abierta asimétrico: 1-amino-2-fluoroetileno.

3. 2. Metodología

Todos los cálculos fueron llevados a cabo con el método KS utilizando el funcional híbrido de intercambio y correlación B3LYP (Apéndice A.1.4), dentro del programa GAUSSIAN98 (Frisch y col., 1998). Se utilizó la base 6-311G(*d, p*), ya que ha mostrado un buen comportamiento energético para este funcional (Crawford y col., 2001). La superficie de energía potencial para el 1-amino-2-fluoroetileno, con respecto a la rotación sobre el enlace doble, fue calculada fijando el ángulo de torsión, $\angle(\text{N-C-C-F})$, cada 10° y optimizando el resto de la molécula en cada punto.

La estimación de las barreras de activación para la isomerización *cis-trans*, de los diferentes compuestos se obtuvieron a partir del TS y la estructura *cis* o *trans* más estable. Con el objeto de detectar y deshacerse de las inestabilidades en la función de onda cerca de la región del TS, se empleó un procedimiento desarrollado por Seeger y Pople, 1977, y por Bauernschmitt y Ahlrichs, 1996. Esta inestabilidad aparece cuando la solución RKS no corresponde a un mínimo y el mínimo real sólo puede

obtenerse cuando la parte espacial de los orbitales de espín no están restringidos a ser el mismo para ambos tipos de simetría de espín (\uparrow ó \downarrow). El TS de cada molécula fue probado con este criterio de inestabilidad.

3. 3. Resultados y discusión

3. 3. 1. Barreras rotacionales en olefinas captodativas

Las barreras rotacionales calculadas para nuestra muestra de olefinas captodativas, se muestran en el cuadro 3.1. Para el etileno y el 1-amino-2-fluoroetileno, la función de onda RKS es inestable alrededor del TS; tal situación no se encuentra en el resto de las moléculas estudiadas.

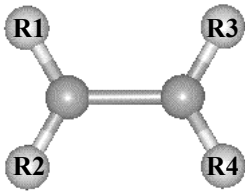
La comparación de los resultados obtenidos, con respecto a aquellos encontrados en la literatura (Douglas y col., 1955; Shvo y Shanan-Atidi, 1969a y 1969b; Wong y col., 1991; Dwyer y Jasien, 1996), muestra una buena concordancia cualitativa. Es importante resaltar que tanto la barrera rotacional del etileno como la del 1-amino-2-fluoroetileno, se reducen drásticamente al utilizar UKS con respecto al valor encontrado por la función de onda RKS.

En cuanto a las barreras obtenidas por experimentos de RMN, el cuadro 3.1 muestra que las tendencias se mantienen, pero son claramente sobrestimadas, ya que los valores verdaderos están relacionados con los efectos del solvente, que en este caso es el diclorometano (CH_2Cl_2). Se sabe que las barreras rotacionales disminuyen cuando las olefinas captodativas se encuentran en un medio de alta constante dieléctrica; además, la temperatura también puede ser importante (Wong y col., 1991) y una comparación directa entre ΔG^\ddagger y ΔE_a es siempre cuestionable. Con respecto a la molécula de DIDS, la barrera obtenida es sólo estimada, puesto que se tomó como estado de transición a la estructura a 90° con respecto al enlace doble y se realizó un cálculo de un solo punto.

Es interesante mencionar que la distancia C–C en todos los estados de transición (exceptuando al DIDS), oscila alrededor de 1.44 Å, un valor intermedio entre un enlace doble carbono-carbono típico (1.34 Å) y uno sencillo (1.54 Å).

En general, los sustituyentes de las olefinas captodativas, producen una reducción en la barrera rotacional con respecto al etileno y esa misma tendencia se observa para el nivel de teoría B3LYP/6-311G(*d, p*). Este comportamiento es importante, ya que la siguiente sección se centra en el estudio de un sistema para el cual no se encuentra información experimental disponible.

Cuadro 3.1. Barreras rotacionales para diferentes olefinas captodativas.

				ΔG^\ddagger (kcal/mol)	ΔE_a (kcal/mol)
R1	R2	R3	R4	Literatura	Este trabajo ^a
H	H	H	H	65.0 ^b	59.2 [90.8] ^c
H	H	F	NH ₂	-	55.4 [79.7] ^c
H	H	NH ₂	NO ₂	46.1 ^d	44.0
H	CO ₂ Me	NMe ₂	CO ₂ Me	15.6 ^e	23.0
Me	CO ₂ Me	NMe ₂	CO ₂ Me	< 9.1 ^e	14.2
Me	CO ₂ Me	NMe ₂	CN	14.8 – 14.9 ^e	21.8
H	CN	NH ₂	CN	-	43.8
H	CN	NMe ₂	CN	-	33.2
H	Ph(SCN) (SO ₃ ⁻)	Ph(SCN) (SO ₃ ⁻)	H	-	55.1 [75.5] ^{c,f}

^a Resultados con corrección de energía de punto cero B3LYP/6-311G(*d, p*).

^b Douglas y col., 1955; Dwyer y Jasien, 1996.

^c Los datos en paréntesis cuadrados corresponden a cálculos RKS.

^d Dato obtenido por la teoría del campo de reacción *ab initio* por MP2/6-31+G* (Wong y col., 1991).

^e Valores experimentales obtenidos por RMN (Shvo y Shanan-Atidi, 1969a y 1969b).

^f Resultado sin corrección en la energía de punto cero, debido a que el cálculo es muy costoso.

3.3.2. Superficie de energía potencial para la isomerización *cis-trans* del 1-amino-2-fluoroetileno

Con el objeto de analizar el comportamiento de las inestabilidades alrededor del TS, se obtuvo la superficie de energía potencial para la isomerización *cis-trans* para los estados singulete, triplete y singulete de capa abierta (Fig. 3.3) de 1-amino-2-fluoroetileno, ya que presenta inestabilidades en la función de onda RKS relacionadas con la existencia de estados degenerados. Tal degeneración usualmente proviene de dos fuentes: la simetría molecular y la simetría de espín. Dado que esta molécula no presenta simetría molecular, sólo se tomarán en cuenta los efectos de la simetría de espín.

Las barreras de activación que se presentan en el cuadro 3.1, corresponden a la diferencia energética entre el estado de transición y el isómero más estable. Para el 1-amino-2-fluoroetileno, el isómero *cis* es aproximadamente 3 kcal/mol más estable que el *trans*. Se analizó la posibilidad de que la estabilidad del isómero *cis* se debiera a un puente de hidrógeno intramolecular, N–H···F, sin embargo no se encontró ningún indicio de la existencia de éste, sólo se obtuvo una interacción electrostática.

En la zona de inestabilidad, que es de aproximadamente 50° alrededor del estado de transición, la función de onda RKS que describe el singulete de capa cerrada (línea punteada) es energéticamente mayor que la correspondiente a la función de onda UKS de un singulete de capa abierta (línea sólida). En esta región la superficie de energía potencial del estado singulete de capa cerrada no representa el estado basal de KS. Ya que la metodología sólo incluye un determinante, el estado singulete de capa abierta da una buena descripción de la energía, pero la densidad de espín es incorrecta (Perdew y col., 1995).

La figura 3.3 muestra que, alrededor del estado de transición, la energía del estado triplete optimizado es muy cercana al singulete de capa abierta, esto es, la diferencia es bastante pequeña dado que se encuentra alrededor de las 0.1 kcal/mol. El mismo comportamiento se presenta para el etileno, en donde la diferencia es de alrededor de 0.9 kcal/mol.

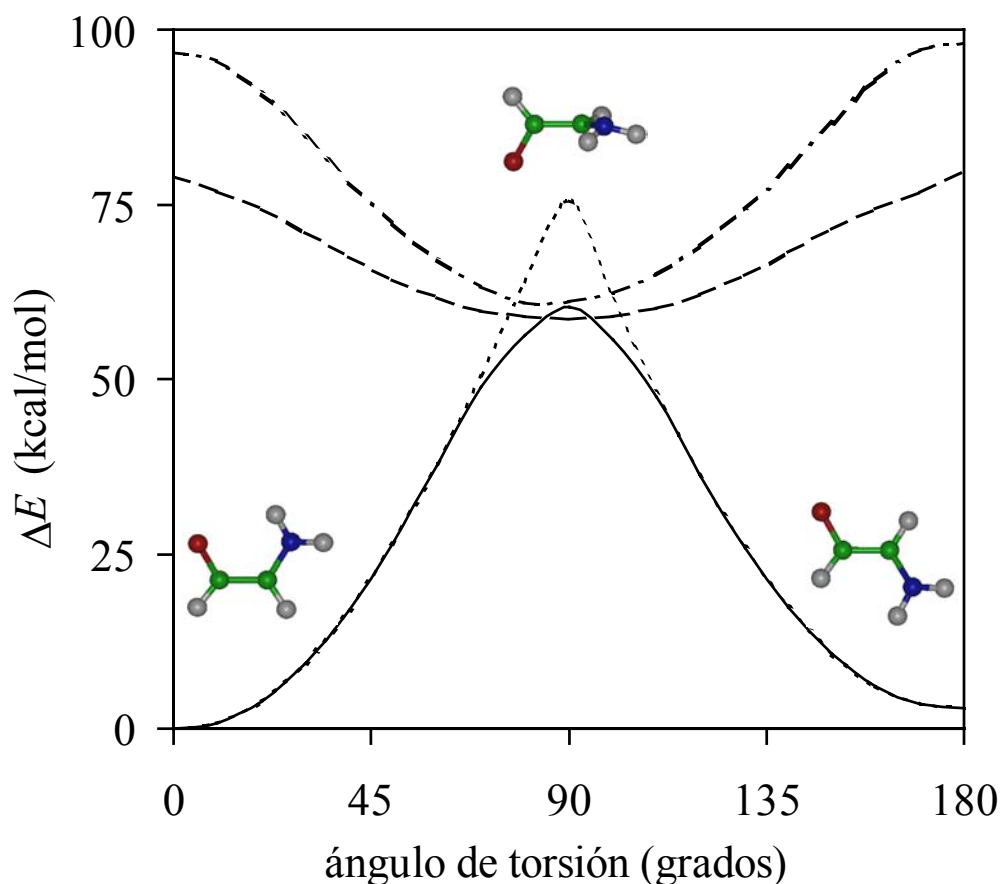


Figura 3.3. Superficies de energía potencial para la isomerización *cis-trans* del 1-amino-2-fluoroetileno. Cada punto fue obtenido por una optimización restringida en donde el ángulo de torsión fue fijado cada 10 grados, por tanto, las curvas son interpolaciones suaves de mallas de 19 puntos. La línea sólida corresponde al estado basal singlete; la punteada, al estado singlete de capa cerrada; la línea de guiones, al estado triplete; y la línea de puntos y guiones fue construida con cálculos de un solo punto del estado triplete en la geometría del estado basal singlete.

3. 3. 3. Gaps de energía singlete-triplete a lo largo de la coordenada de rotación

El *gap* singlete-triplete vertical corresponde a:

$$\Delta E_v = E^T - E^S, \quad (3.1)$$

donde E^S y E^T son las energías del singlete y del triplete respectivamente (debe notarse que este *gap* de energía no es el mismo que la diferencia entre el HOMO y el LUMO).

Esta diferencia ya ha sido exitosamente estimada para una serie de halocarbonos utilizando conceptos de TFD tales como potenciales de espín y dureza de espín (Vargas y col., 2002; Oláh y col., 2004) y para obtener energías de apareamiento en iones de metales de transición (Galván y Vargas, 1992). En esta sección aplicamos este formalismo para estudiar el *gap* de energía singulete-triplete a lo largo de la coordenada de torsión en la isomerización *cis-trans* del 1-amino-2-fluoroetileno. En particular, la expresión utilizada en este trabajo para calcular el *gap* de energía singulete-triplete es (Vargas y col., 1998)

$$\Delta E_v \cong \mu_s^{(s)+} + \mu_s^{(t)-}, \quad (3.2)$$

en donde $\mu_s^{(s)+}$ es el potencial de espín de un estado singulete, en la dirección de aumento de multiplicidad, esto es, hacia el triplete; y $\mu_s^{(t)-}$ es el potencial de espín del triplete vertical, en la dirección de disminución de multiplicidad, hacia el singulete. Aunque la ecuación (3.2) depende de la primera derivada de la energía, proviene de una expansión hasta segundo orden de la energía como función de N_s , que es el número de espín.

Sea el potencial de espín la derivada de la energía, $E[N, N_s; \nu(\vec{r})]$, con respecto a N_s , a un potencial externo, $\nu(\vec{r})$, y un número de electrones, N , constantes (Galván y col., 1988),

$$\mu_s = \left(\frac{\partial E}{\partial N_s} \right)_{N, \nu(\vec{r})}. \quad (3.3)$$

Esto indica que μ_s es una medida de propensión de una sistema a modificar su multiplicidad. El teorema de Janak permite calcular esta propiedad a partir de los valores propios de KS, $\varepsilon_{i\sigma}$ (Galván y Vargas, 1992),

$$\mu_s = \sum \sum \varepsilon_{i\sigma} \left(\frac{\partial n_{i\sigma}}{\partial N_s} \right)_{N, \nu(\vec{r})}, \quad (3.4)$$

Si el número de electrones y el potencial externo de un sistema permanece constante, un proceso de transferencia de espín se lleva a cabo moviendo un electrón de un orbital de espín a otro de diferente tipo de espín. Para el cálculo del potencial de espín, se tiene transferencia de espín del HOMO \downarrow al LUMO \uparrow , para la dirección de

aumento de multiplicidad, y del HOMO \uparrow al LUMO \downarrow , para la dirección de disminución. Entonces, las expresiones para μ_s , se convierten en,

$$\mu_s^+ = \frac{1}{2}(\varepsilon_{L\uparrow} - \varepsilon_{H\downarrow}), \quad (3.5)$$

$$\mu_s^+ = \frac{1}{2}(\varepsilon_{H\uparrow} - \varepsilon_{L\downarrow}). \quad (3.6)$$

Aplicando las ecuaciones (3.5) y (3.6) al singulete y al triplete, respectivamente, se obtienen las expresiones

$$\mu_s^{(S)+} = \frac{1}{2}(\varepsilon_{L\uparrow}^{(S)} - \varepsilon_{H\downarrow}^{(S)}), \quad (3.7)$$

$$\mu_s^{(T)-} = \frac{1}{2}(\varepsilon_{H\uparrow}^{(T)} - \varepsilon_{L\downarrow}^{(T)}). \quad (3.8)$$

Como se mencionó anteriormente, el sistema en cuestión es un singulete de capa abierta alrededor del TS, por lo que su descripción debe incluir al menos una combinación de dos estados degenerados, en donde los papeles de espín hayan sido cambiados. Este tipo de sistemas no puede ser tratado con el formalismo de KS a menos que se utilice una representación de ensamble (Filatov y Shaik, 1999). En este trabajo se seleccionó una representación de ensamble de dos estados, construida a partir de los determinantes de Slater correspondientes a singuletes de capa abierta, $|D_1\rangle = |\varphi_1^\alpha \varphi_1^\beta \cdots \varphi_n^\alpha \varphi_{n+1}^\beta|$ y $|D_2\rangle = |\varphi_1^\alpha \varphi_1^\beta \cdots \varphi_n^\beta \varphi_{n+1}^\alpha|$. Este ensamble toma la forma: $\frac{1}{2}(|D_1\rangle\langle D_1| + |D_2\rangle\langle D_2|)$, en donde los orbitales utilizados en ambos determinantes provienen del mismo cálculo UKS, ya que estos dos estados sólo difieren en la permutación de los espines. Para este modelo, la energía asociada con el equiensamble no variacional es igual al caso de un solo determinante de KS y el potencial de espín se vuelve de la forma

$$\mu_s^{(S)+} = \frac{1}{2}(\mu_s^{(S)+}(\text{estado 1}) + \mu_s^{(S)+}(\text{estado 2})). \quad (3.9)$$

Cada término en la ecuación (3.9) fue evaluado utilizando los valores propios provenientes del cálculo de un solo determinante UKS, por tanto, la ecuación de trabajo para el potencial de espín es

$$\mu_s^{(S)+} = \frac{1}{2} \left(\frac{\varepsilon_{L\uparrow}^{(S)} + \varepsilon_{L\downarrow}^{(S)}}{2} - \frac{\varepsilon_{H\uparrow}^{(S)} + \varepsilon_{H\downarrow}^{(S)}}{2} \right). \quad (3.10)$$

Una comparación entre los valores del potencial de espín, $\mu_s^{(s)+}$, obtenido por la ecuación (3.7) y el promedio de la ecuación (3.10), se muestran en la figura 3.4. De acuerdo con la ecuación (3.3), el negativo del potencial de espín representa la tendencia del sistema a cambiar la polarización de espín. Por consecuencia, se observa una interpretación interesante de las curvas de la figura 3.4: en el TS, la tendencia del triplete a convertirse en singulete es un máximo, al igual que la tendencia del singulete a convertirse en triplete. Esta situación corresponde a la idea de degeneración de los estados singulete y triplete.

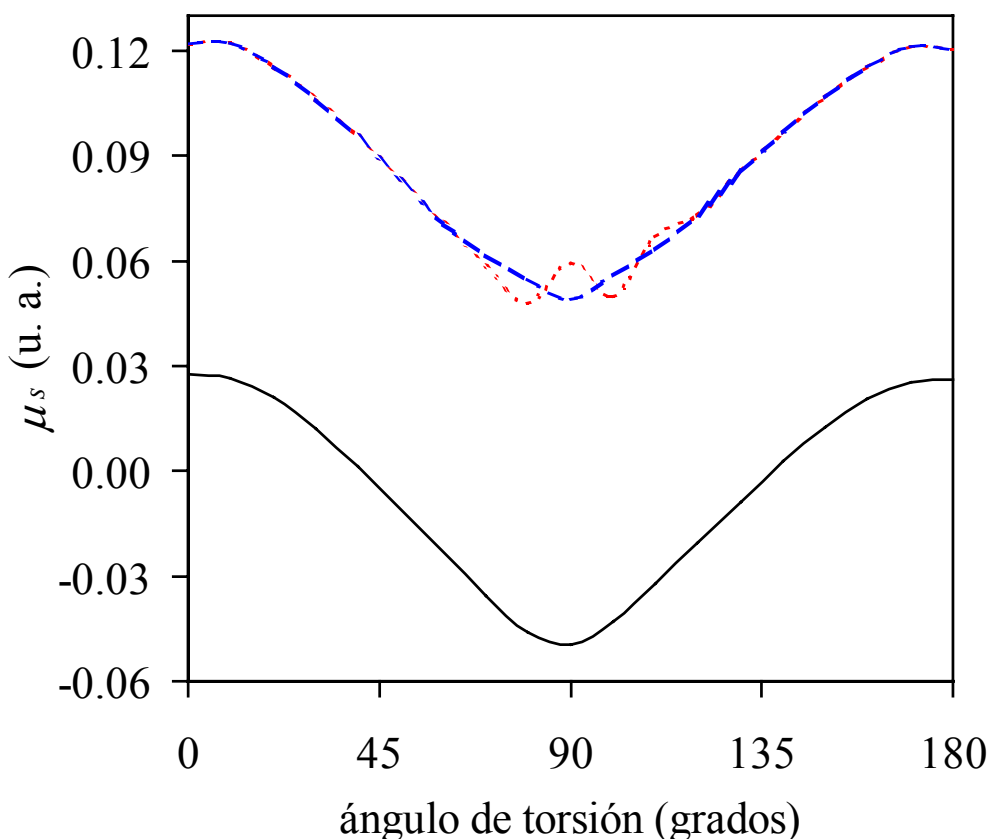


Figura 3.4. Potenciales de espín a lo largo de la coordenada de rotación para el estado singulete calculado con la ecuación (3.7), $\mu_s^{(s)+}$ (línea roja punteada) y la ecuación (3.10) (línea azul de guiones). El potencial de espín correspondiente para el estado triplete vertical, $\mu_s^{(t)-}$, obtenido a partir de la ecuación (3.8) se encuentra también mostrado (línea negra sólida).

Es notable la concordancia obtenida entre el *gap* de energía del singulete y el triplete vertical calculado por la ecuación (3.1) y el estimado a través de las ecuaciones (3.2), (3.8) y (3.10), ver figura 3.5. Es importante señalar que la ecuación (3.2) involucra potenciales de espín para los estados singulete y triplete, pero el modelo de ensamble sólo se aplica al estado singulete, ya que el triplete está correctamente descrito por el modelo de KS estándar. Las ecuaciones (3.1) y (3.2) pueden combinarse para obtener la energía aproximada del estado triplete, E^T , utilizando las cantidades, E^S , $\mu_s^{(s)+}$ y $\mu_s^{(t)-}$.

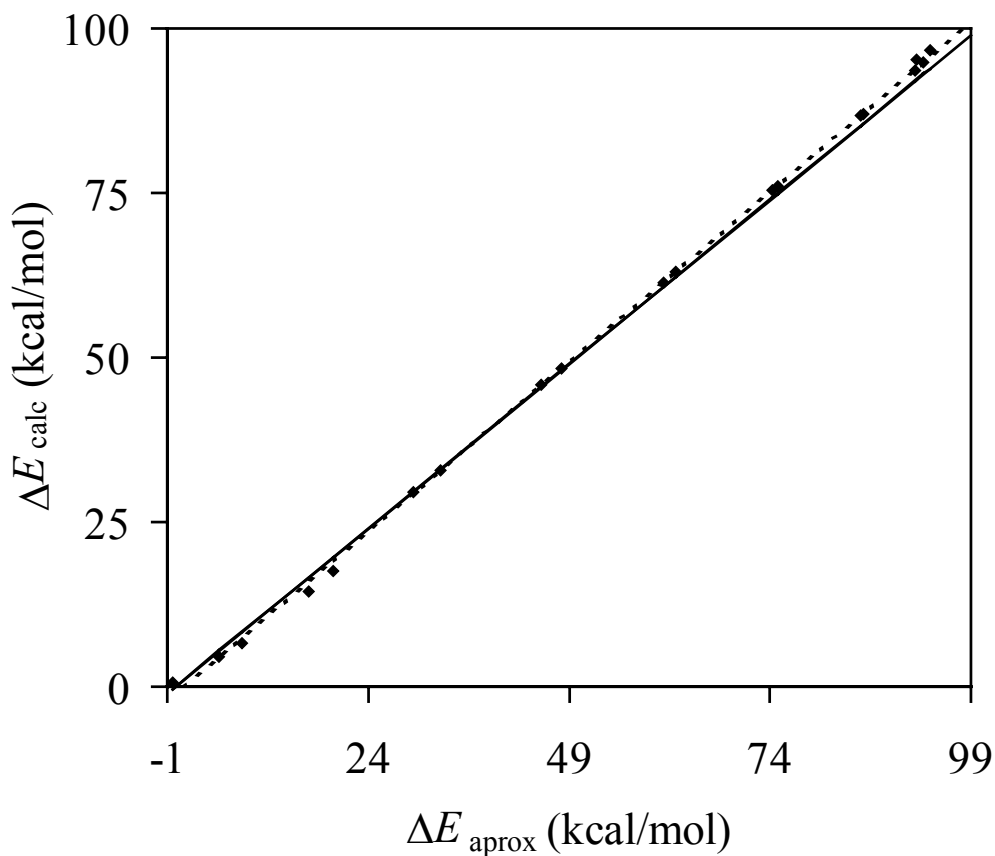


Figura 3.5. Comparación de los *gaps* de energía singulete-triplete obtenidos por cálculo directo, ΔE_{calc} , con la estimación dada por la ecuación (3.2) junto con las ecuaciones (3.8) y (3.10), ΔE_{aprox} . El comportamiento ideal se muestra por la línea sólida (pendiente=1); el comportamiento real se describe por la línea punteada (pendiente=0.9997).

En la figura 3.6, la energía del estado triplete estimada con ambas aproximaciones, ecuación (3.7) y ecuación (3.10), para $\mu_s^{(s)+}$, se compara con la E^T obtenida a partir de las ecuaciones UKS. Como puede verse, el uso de la ecuación (3.7) desarrolla un comportamiento oscilatorio alrededor del TS. En contraste, el uso del formalismo de ensamble, ecuación (3.10), suaviza estas oscilaciones dando una mejor descripción.

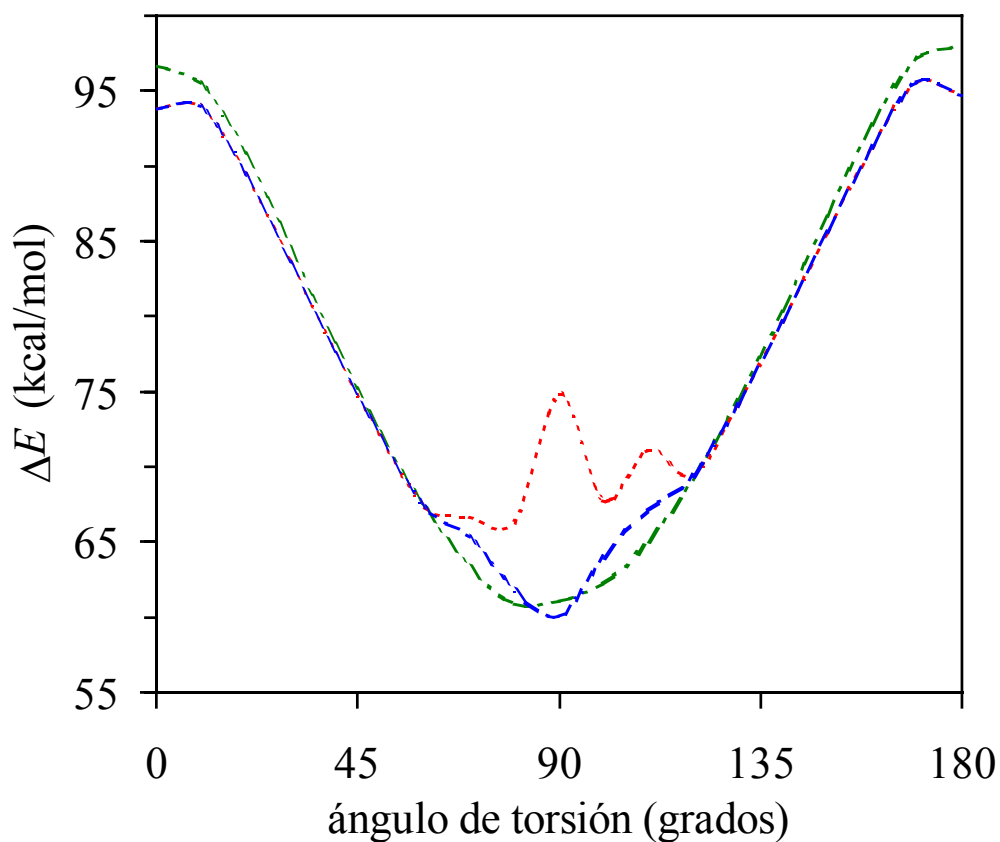


Figura 3.6. Estimación de la energía triplete por una expansión de segundo orden aplicando la ecuación (3.7) (línea roja punteada) y el mejoramiento dado por la ecuación (3.10) (línea azul de guiones). La línea verde de guiones y puntos corresponde a la energía UKS del triplete. El punto de referencia en la figura corresponde a la energía de un estado singulete en la geometría plana *cis*.

4. Barreras de activación y reactividad en reacciones de epoxidación

4.1. Descripción del problema

La epoxidación de alquenos llevada a cabo por peróxidos, tales como perácidos, ha sido ampliamente estudiada desde que Bartlett (1950) propuso un mecanismo de reacción en donde el TS es una configuración conocida con el nombre de “mariposa”, a través de un ataque concertado de un perácido sobre un alqueno. Este tipo de reacción es muy útil para estudiar las transformaciones que puede experimentar el enlace doble durante un proceso en el cual se encuentra implicado. Los diferentes TSs que puede presentar la epoxidación se encuentran esquematizados en la figura 4.1: la configuración *spiro* (Bach, 1977) es llamada así porque presenta al perácido en un plano perpendicular al enlace doble ($C1=C2$), a diferencia de la configuración plana, en donde el perácido y el enlace doble se encuentran en el mismo plano. A su vez, para la configuración *spiro*, en donde el alqueno se encuentra sustituido, se pueden encontrar dos estructuras: la *syn*, en donde O5, H7 y R' se encuentran del mismo lado de la estructura; y la *anti*, en donde O5 y H7 se encuentran opuestos a R' (Houk y col., 1997; Singleton y col., 1997). El TS encontrado con más frecuencia para los sistemas que aquí se emplean, es el correspondiente a la estructura *syn*. Debe señalarse que el mecanismo “mariposa” está descrito como una configuración plana.

Varios estudios han analizado la reacción de epoxidación desde diferentes puntos de vista (House y Rolland, 1957; Wolf y Barnes, 1969; Cetina y Zawadzki, 1969; Cetina y Solís, 1979; Woods y Beak, 1991; Bach y col., 1991, 1996, 1997, 1998a, 1998b y 2003; Yamabe y col., 1996; Houk, y col., 1996 y 1997; Singleton y col., 1997; Guillermo-Ramírez y col., 1998; Deubel, 2001; Gisdakis y Rösch, 2001; Okovytyy y col., 2002; Bach y Dmitrenko 2003; Barteau, 2003). En años recientes, ha surgido la controversia sobre la geometría del TS de esta reacción (Okovytyy y col., 2002), sin embargo, se ha demostrado una preferencia sobre la configuración *spiro* debido a una cierta interacción entre los orbitales del oxígeno y los del etileno

(Bach y Dmitrenko, 2003; Bach y Wolber, 1984). Otro aspecto importante de la geometría del TS es la sincronía, la cual describe si los enlaces C–O que se forman son simétricos; y la asincronía, en donde no existe simetría entre estos enlaces (Singleton y col., 1997; Beno y col., 1996).

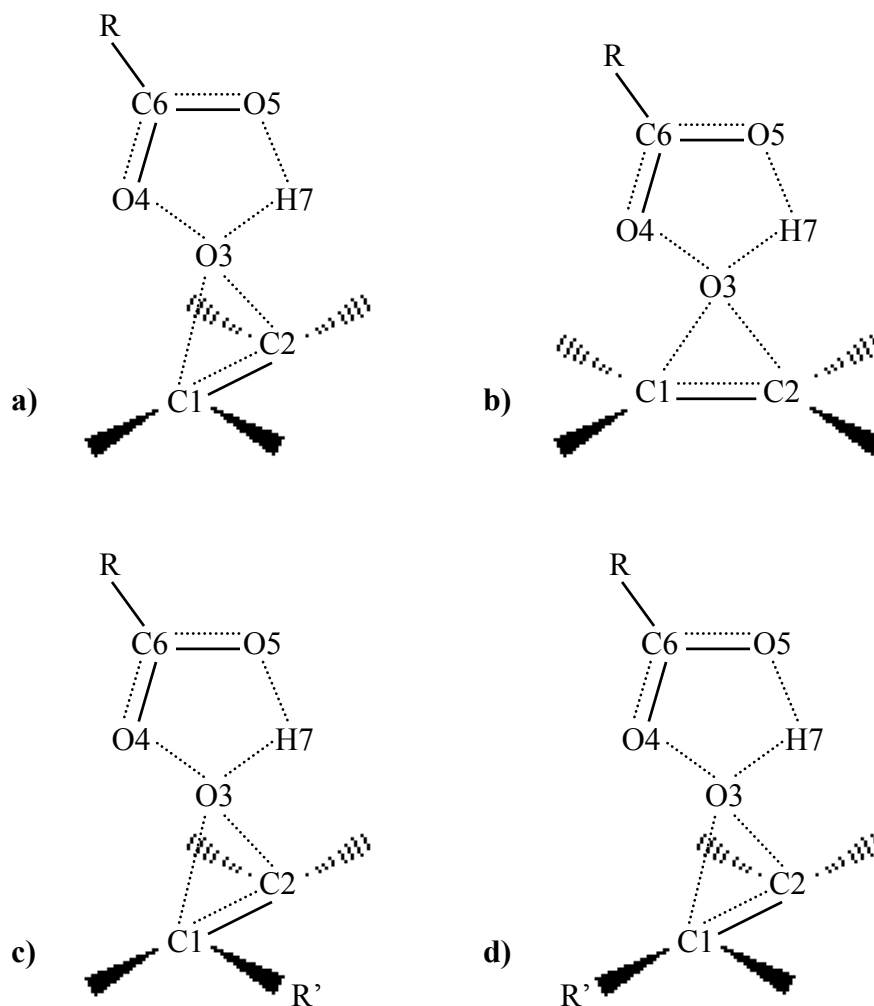


Figura 4.1. Esquemas del estado de transición de una reacción de epoxidación.
Configuraciones: **a)** *spiro*, **b)** *plana*, **c)** *syn*, y **d)** *anti*.

Por otro lado, Bach y col. (1998b) realizaron una clasificación práctica de las epoxidaciones de los alquenos basada en el patrón de simetría: (1) alqueno simétrico (etileno) y oxidante simétrico; (2) alqueno simétrico y oxidante asimétrico; (3) alqueno asimétrico y oxidante simétrico; y (4) alqueno y oxidante asimétricos.

A pesar de la gran variedad de estudios teóricos y experimentales anteriormente referidos con respecto a la epoxidación, sólo unos cuantos están relacionados con características de reactividad tales como la nucleofilia o la electrofilia (Deubel, 2001) o con cantidades que conduzcan al estudio de índices de reactividad, tales como la energía de los orbitales moleculares de frontera (Gisdakis y Rösch, 2001; Kim y col., 1998) o los propios índices de reactividad, tales como la electronegatividad y la dureza (Stark, 1997). Ver Apéndice A.1.5, relacionado con reactividad química.

En este capítulo se realizó un estudio sobre diferentes reactivos (etilenos sustituidos y diferentes agentes oxidantes) para diferentes reacciones de epoxidación y sus TSs, el análisis se llevó a cabo a través de índices de reactividad local y global desde el punto de vista de la TFD. El estudio se centra en las transformaciones que experimenta el enlace doble del alqueno, el cual recibe el oxígeno del agente oxidante para producir el epóxido, y en la transferencia del oxígeno, la cual se produce durante el mecanismo de reacción. A pesar de que la transferencia de protón también forma parte de la reacción, no se tomará en cuenta en el análisis debido a que no afecta directamente al enlace doble de la olefina.

4. 2. Metodología

Las propiedades globales, locales y de activación, empleadas en este trabajo están descritas en los apéndices *A.1.5.2*, *A.1.5.3* y *A.1.5.4*, respectivamente. También se hará uso del orden de enlace, cuya expresión está basada en el análisis de población de Mulliken y se le conoce como población de traslape total, q_{AB} , entre dos átomos (*A* y *B*), su expresión es

$$q_{AB} = \sum_m^A \sum_n^B 2P_{mn}S_{mn}, \quad (4.1)$$

en donde P_{mn} son los elementos de la matriz de densidad y S_{mn} , los elementos de la matriz de traslape.

Estudios previos (Bach y col., 1991 y 1998b; Bach y Dmitrenko, 2003), confirman que el uso del funcional híbrido B3LYP (Apéndice A.1.4) combinado con

el conjunto de base 6-31G*, es adecuado para el tratamiento de la reacción de epoxidación, por tanto, la optimización de los estados basales se llevó a cabo a este nivel de cálculo empleando el programa GAUSSIAN98 (Frisch y col., 1998), también se utilizaron todos los métodos de búsqueda de estados de transición disponibles en este programa.

Se realizaron cálculos de frecuencia con el objeto de asegurar la presencia de estados basales: los reactivos sólo presentaron frecuencias positivas, mientras que los TSs presentaron una frecuencia imaginaria. La frecuencia imaginaria única de cada TS debe describir la formación de los enlaces C1–O3 y C2–O3 del epóxido y el rompimiento del enlace O3–O4 del agente oxidante (ver Fig. 4.1 para numeración de los átomos). Sólo en un caso (reacción de etileno con ácido peroxifórmico) se llevó a cabo un cálculo IRC (*intrinsic reaction coordinate*, coordenada intrínseca de reacción, González y Schlegel, 1989 y 1990), el cual sigue la trayectoria de reacción, para obtener el orden de enlace a través de éste y confirmar el mecanismo concertado.

4. 3. Resultados y discusión

4. 3. 1. Análisis local y global de los reactivos

El índice de electrofilia, ω , el potencial químico, μ , la dureza química, η , y la transferencia de electrones, $\Delta N_{\text{máx}}$, se muestran en el cuadro 4.1 para los estados basales de los reactivos. Con el objeto de clasificar a los reactivos que intervienen en las reacciones de epoxidación estudiadas, se evaluaron sus índices de electrofilia. Los alquenos sustituidos estudiados fueron los siguientes: acrilonitrilo, *trans*-butadieno, etileno, propeno, metilviniléter (MVE) y dimetilvinilamina (DMVA). Los agentes oxidantes propuestos para la reacción de epoxidación fueron: ácido peroxinitroso (APN), ácido meta-cloro-peroxibenzoico (AMCPB), ácido

peroxibenzoico (APB), ácido peroxifórmico (APF), ácido peroxiacético (APA), oxiaqua¹ e ión peroximonocarbonato (IPMC).

Existe una clasificación de nucleófilos y electrófilos propuesta por Domingo y col. (2002b), la cual se basa en la magnitud de ω : a un valor grande de esta cantidad, más electrofílico es el sistema, mientras que a un valor pequeño, más nucleofílico. Así, se puede decir que en general los alquenos se comportan como nucleófilos (ver cuadro 4.1), a excepción del acrilonitrilo, el cual tiene un sustituyente fuertemente receptor de electrones ($-\text{CN}$). En contraste, los agentes oxidantes se comportan como electrófilos, a excepción de la oxiaqua y el IPMC.

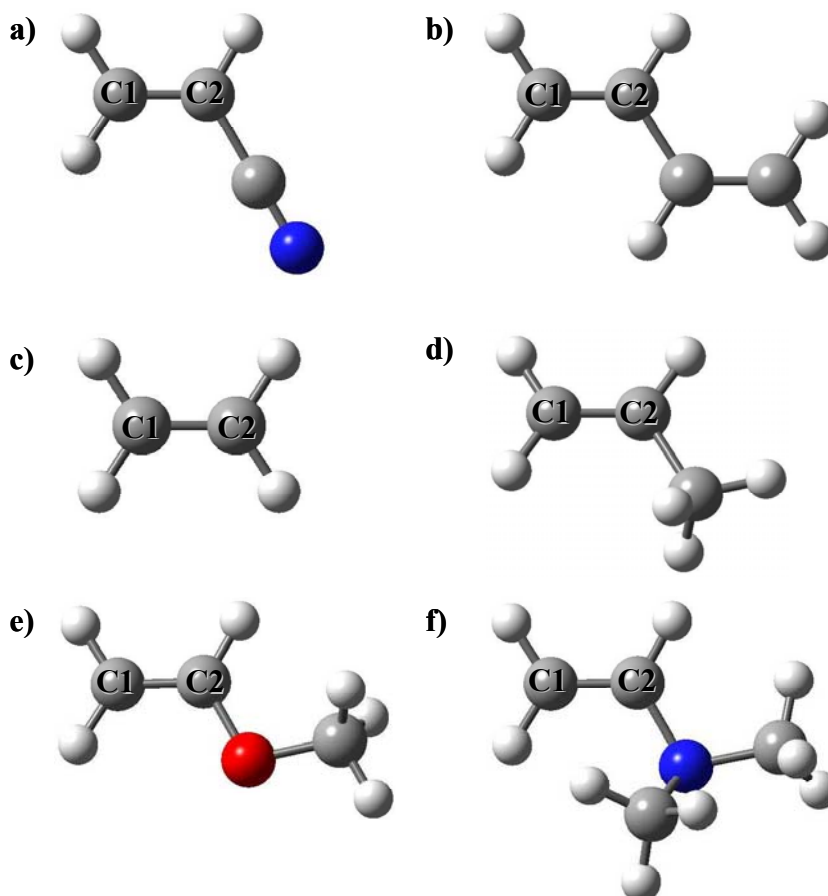


Figura 4.2. Reactivos empleados en las reacciones de epoxidación. Etilenos sustituidos: **a)** acrilonitrilo, **b)** *trans*-butadieno, **c)** etileno, **d)** propeno, **e)** metilviniléter (MVE) y **f)** dimetilvinilamina (DMVA).

¹ La oxiaqua es un isómero del peróxido de hidrógeno.

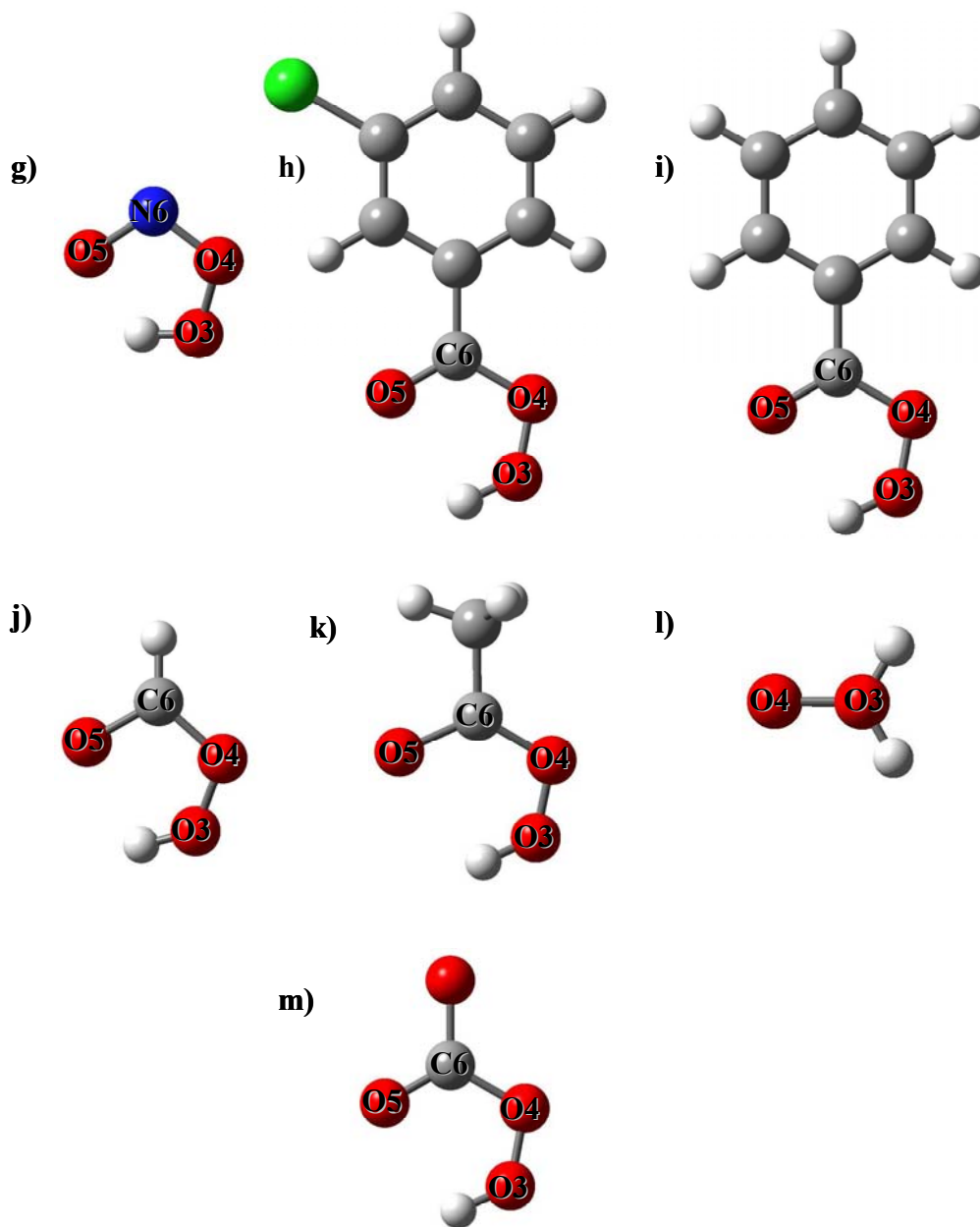


Figura 4.2. (Continuación) Agentes oxidantes: **g)** ácido peroxinitroso (APN), **h)** ácido meta-cloro-peroxibenzoico (AMCPB), **i)** ácido peroxibenzoico (APB), **j)** ácido peroxifórmico (APF), **k)** ácido peroxiacético (APA), **l)** oxiaigua e **m)** ión peroximonocarbonato (IPMC).

Se observa una tendencia similar en μ , ya que ésta se vuelve más negativa conforme ω aumenta; aunque se presenta una alta desviación (valor positivo) de esta tendencia con el IPMC, esto es debido a que este sistema es un anión y su carga negativa afecta directamente a μ . No se observa ninguna tendencia en η y S , pero en

general puede decirse que los electrófilos están ligeramente más disponibles a intercambiar carga con el medio que los nucleófilos. Para $\Delta N_{\text{máx}}$ sí existe cierta tendencia, ya que aumenta con respecto a ω , en este caso el *trans*-butadieno es la excepción, lo cual puede ser consecuencia de tener dos enlaces dobles. Debe notarse que de nuevo se encontró al IPMC con un valor negativo relacionado a su carga. La desviación de los valores del IPMC y del oxiagua con respecto a los demás reactivos puede ser un efecto del conjunto de base empleado.

Cuadro 4.1: Propiedades globales de los reactivos.

molécula	ω (eV)	μ (eV)	η (eV)	S (eV ⁻¹)	$\Delta N_{\text{máx}}$ (unidades e ⁻)
electrófilos					
APN ^a	2.87	-5.66	5.59	0.179	1.01
AMCPB ^a	2.03	-4.62	5.25	0.190	0.88
APB ^a	1.80	-4.49	5.60	0.179	0.80
acrilonitrilo ^b	1.74	-4.70	6.34	0.158	0.74
APF ^a	1.27	-4.34	7.42	0.135	0.58
APA ^a	1.08	-4.00	7.39	0.135	0.54
nucleófilos					
<i>trans</i> -butadieno ^b	1.04	-3.42	5.62	0.178	0.61
etileno ^b	0.73	-3.37	7.77	0.129	0.43
oxiagua ^a	0.69	-3.33	8.00	0.125	0.42
propeno ^b	0.60	-3.01	7.57	0.132	0.40
IPMC ^a	0.44	2.55	7.38	0.136	-0.34
MVE ^b	0.43	-2.45	6.99	0.143	0.35
DMVA ^b	0.27	-1.87	6.51	0.154	0.29

^a Agente oxidante.

^b Etileno sustituido.

En el cuadro 4.2, se presentan las propiedades locales de los sitios de los reactivos que toman parte en la epoxidación (ver Fig. 4.1 para la numeración de los

átomos). Para los agentes oxidantes, puede verse que en general, el sitio 6 tiene un valor alto en la función de Fukui electrofílica, f_k^+ , que está directamente relacionada con la blandura local, s_k^+ y con el índice de electrofílica local, ω_k , por lo que se puede decir que este sitio es más propenso al intercambio de carga; sin embargo, el sitio 6 se encuentra en el centro de la molécula y no toma parte en la epoxidación.

Cuadro 4.2: Propiedades locales de los reactivos. Los sitios k están numerados de acuerdo a la figura 4.1.

molécula	sitio (k)	f_k^+	f_k^-	s_k^+ (eV ⁻¹)	ω_k (eV)	$\Delta N(k)$ (unidades e ⁻)
APN ^a	O3	0.0261	0.5830	0.0047	0.0748	0.03
	O4	0.1339	0.2709	0.0239	0.3837	0.14
	O5	0.3102	0.1152	0.0555	0.8892	0.31
	N6	0.5298	0.0309	0.0947	1.5186	0.03
AMCPB ^a	O3	0.0072	0.0398	0.0014	0.0146	0.01
	O4	0.0489	0.0316	0.0093	0.0993	0.04
	O5	0.1160	0.0000	0.0221	0.2355	0.10
	C6	0.1855	0.0005	0.0353	0.3766	0.16
APB ^a	O3	0.0071	0.2262	0.0013	0.0128	0.01
	O4	0.0500	0.1443	0.0089	0.0899	0.04
	O5	0.1200	0.0000	0.0214	0.2158	0.10
	C6	0.1976	0.0026	0.0353	0.3554	0.16
acrilonitrilo ^b	C1	0.4688	0.3665	0.0740	0.8176	0.35
	C2	0.2650	0.2679	0.0418	0.4621	0.20
APF ^a	O3	0.0094	0.5783	0.0013	0.0120	0.01
	O4	0.1117	0.2877	0.0151	0.1416	0.06
	O5	0.2642	0.1208	0.0356	0.3351	0.15
	C6	0.6147	0.0133	0.0829	0.7795	0.36
APA ^a	O3	0.0094	0.5809	0.0013	0.0102	0.01
	O4	0.1040	0.2951	0.0141	0.1127	0.06
	O5	0.2330	0.1064	0.0315	0.2522	0.13
	C6	0.5378	0.0123	0.0727	0.5824	0.29
<i>trans</i> -butadieno ^b	C1	0.3369	0.3486	0.0599	0.3509	0.21
	C2	0.1631	0.1514	0.0290	0.1698	0.09

Cuadro 4.2: (Continuación)

molécula	sitio (k)	f_k^+	f_k^-	s_k^+ (eV ⁻¹)	ω_k (eV)	$\Delta N(k)$ (unidades e ⁻)
etileno ^b	C1	0.5000	0.5000	0.0644	0.3660	0.22
	C2	0.5000	0.5000	0.0644	0.3660	0.22
oxiagua ^a	O3	0.3947	0.4900	0.0493	0.2734	0.16
	O4	0.3947	0.4900	0.0493	0.2734	0.16
propeno ^b	C1	0.4776	0.5063	0.0631	0.2866	0.19
	C2	0.4665	0.4034	0.0617	0.2799	0.19
IPMC ^a	O3	0.4417	0.4255	0.0598	0.1941	0.61
	O4	0.4434	0.3794	0.0600	0.1948	0.61
	O5	-0.0006	0.0037	-0.0001	-0.0002	0.00
	C6	0.0282	0.0054	0.0038	0.0124	0.04
MVE ^b	C1	0.4360	0.4689	0.0624	0.1867	0.15
	C2	0.4626	0.2039	0.0662	0.1981	0.16
DMAE ^b	C1	0.3996	0.4106	0.0614	0.1077	0.12
	C2	0.4417	0.0924	0.0679	0.1191	0.13

^a Agente oxidante.^b Etileno sustituido.

El sitio 5 tiene un comportamiento similar, aunque sí es importante en la reacción aceptando un hidrógeno enlazado al sitio 3, lo cual está relacionado a ataques electrofílicos por medio de un valor relativamente alto en la función de Fukui nucleofílica, f_k^- . Por su parte, el sitio 4 presenta un comportamiento similar al del sitio 3.

Se puede decir que el carácter electrofílico está dado, en los agentes oxidantes, por el sitio 5 y, aún con más fuerza, por el sitio 6; las excepciones son de nuevo el oxiagua y el IPMC, sin embargo, esto es consistente con lo mostrado en el cuadro 4.1, en donde estos sistemas no son electrófilos. En contraste, el carbono no sustituido de los alquenos (sitio 1) es ligeramente mejor para recibir ataques de agentes electrofílicos que el carbono sustituido (sitio 2), ya que su f_k^- es mayor.

Esto significa que debe esperarse que el agente oxidante ataque inicialmente el sitio 2 y que la longitud del enlace C1–O3 sea más pequeña que la del enlace C2–O3 en el TS, aunque para alquenos simétricos, se espera que estas distancias sean simétricas. Se puede decir que el carácter nucleofílico para los alquenos sustituidos está dado por el sitio 1, exceptuando el acrilonitrilo, el cual presenta una f_k^- más débil que f_k^+ en el cuadro 4.1, y esto concuerda con el hecho de que la molécula se comporte como un electrófilo.

4. 3. 2. Geometría de los estados de transición

La geometría obtenida del TS para cada reacción de epoxidación se presenta en la figura 4.3. Las reacciones se han numerado en orden decreciente de ω de los reactivos: **I**, APN y etileno; **II**, AMCPB y etileno; **III**, APB y etileno; **IV**, APF y etileno; **V**, APA y etileno; **VI**, oxiagua y etileno; **VII**, IPMC y etileno; **VIII**, IPMC y propeno; **IX**, APF y acrilonitrilo; **X**, APF y *trans*-butadieno; **XI**, APF y propeno; **XII**, APF y MVE; y **XIII**, APF y DMVA. El análisis de estas reacciones produce tres tipos de reacción con respecto a la relación nucleófilo-electrófilo: el primer tipo contiene al agente oxidante como electrófilo y al alqueno como nucleófilo (**I** a **V** y **X** a **XIII**); el segundo, presenta un alqueno más electrófilo que el agente oxidante (**IX**); y el tercero, presenta un agente oxidante más nucleofílico que el alqueno (**VI** a **VIII**).

Como se muestra en la figura 4.3, casi todos los TSs son estructuras *spiro*; si se toma en cuenta los alquenos sustituidos, se observa que todos presentan configuración *anti* en lugar de *syn*, lo cual puede ser el resultado de la repulsión electrónica entre el sustituyente y el agente oxidante. La reacción **XIII** es la única que no muestra una estructura *spiro* ni plana, su geometría se encuentra en algún punto intermedio, aunque mantiene un cierto carácter *anti*.

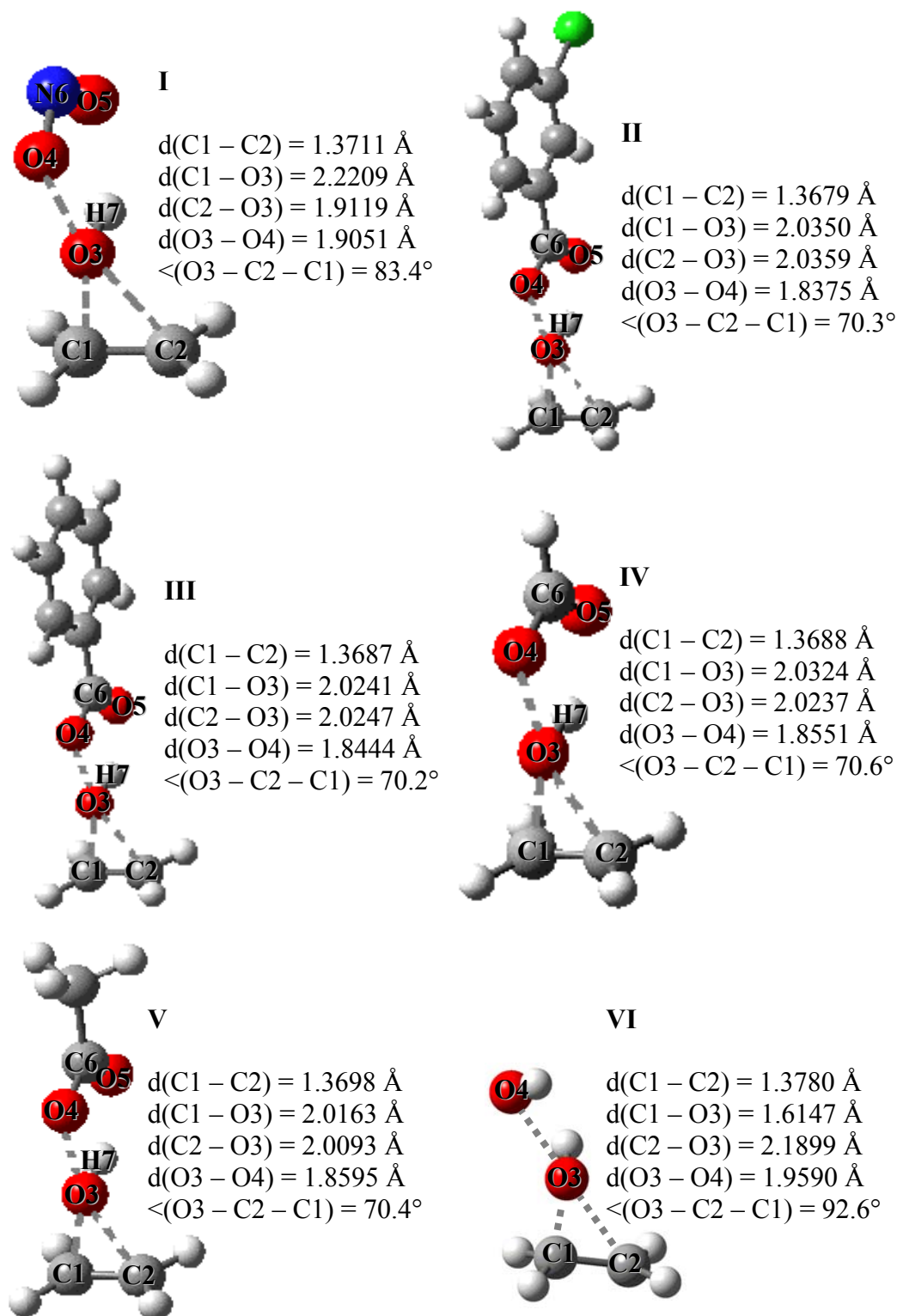


Figura 4.3. Geometría de los estados de transición obtenidos por B3LYP/6-31G*: **I**, APN y etileno; **II**, AMCPB y etileno; **III**, APB y etileno; **IV**, APF y etileno; **V**, APA y etileno; **VI**, oxiagua y etileno.

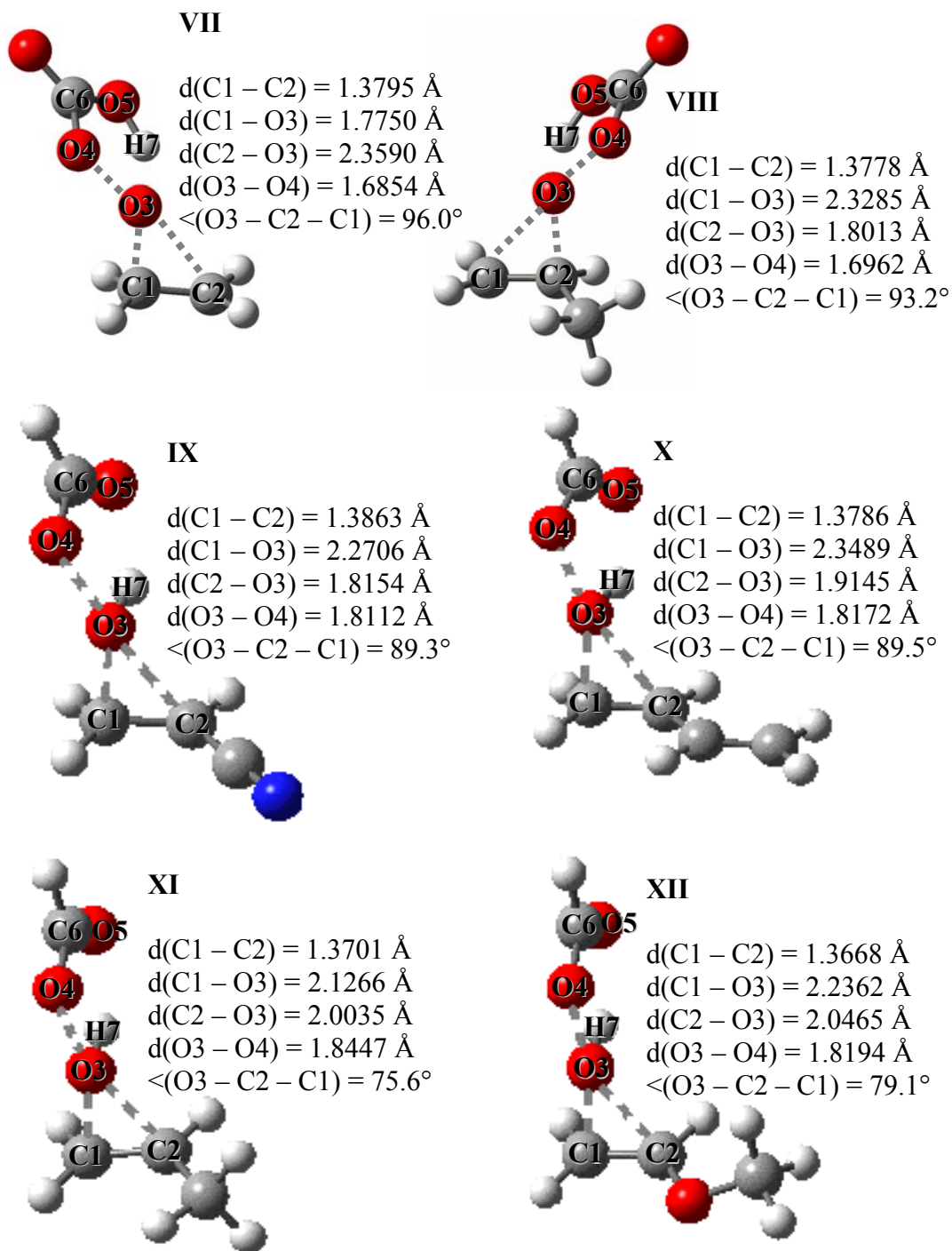


Figura 4.3. (Continuación) Geometría de los estados de transición obtenidos por B3LYP/6-31G*: **VII**, IPMC y etileno; **VIII**, IPMC y propeno; **IX**, APF y acrilonitrilo; **X**, APF y *trans*-butadieno; **XI**, APF y propeno; **XII**, APF y MVE.

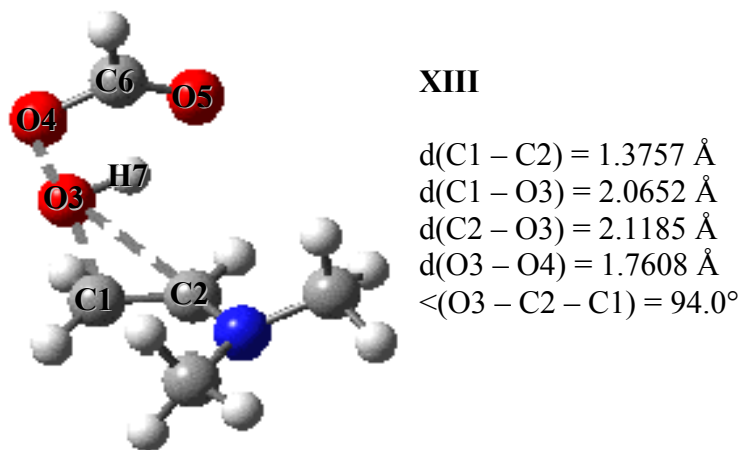


Figura 4.3. (Continuación) Geometría de los estados de transición obtenidos por B3LYP/6-31G*: **XIII**, APF y DMVA.

Tomando en cuenta la clasificación de simetría alqueno-oxidante propuesta por Bach (1998b), se tienen los siguientes casos. En el caso (1), en donde el alqueno y el oxidante son simétricos, se encuentran las reacciones **I** y **III** a **VII**, de las cuales se puede apreciar que los TSs de las reacciones **III**, **IV** y **V** son simétricos. La misma simetría se presenta en el caso (2), alqueno simétrico y oxidante asimétrico, representada por la reacción **II**. La simetría del TS está indicada por la formación simultánea de los enlaces C–O, que presentan distancias muy similares, y por el ángulo $\angle(\text{C2}-\text{C1}-\text{O3})$, el cual tiene una magnitud de alrededor de 70° .

La falta de simetría se muestra en las reacciones **VIII** a **XIII**, que corresponden al caso (3), alqueno asimétrico y oxidante simétrico, al igual que en las reacciones **I**, **VI** y **VII**, en donde la estructura del TS tiene una formación asimétrica de los enlaces C–O y el ángulo $\angle(\text{C2}-\text{C1}-\text{O3})$ se encuentra alrededor de 90° .

Estas características geométricas conducen a una trayectoria de reacción sincrono, cuando la estructura del TS es simétrica, o asincrono, cuando la estructura del TS es asimétrica.

Debe tomarse en cuenta que la longitud del enlace C1–C2 se encuentra entre 1.3668 \AA y 1.3863 \AA , los cuales son valores intermedios entre un enlace carbono-carbono sencillo (1.53 \AA) y un enlace carbono-carbono doble (1.34 \AA), aunque se encuentran un poco más cercanos a un enlace doble.

4.3.3. Análisis local y global para los estados de transición

Las propiedades globales de los TSs se describen en el cuadro 4.3. Con el índice de electrofilia, ω , se puede observar que, en general, las reacciones de epoxidación presentan un carácter electrofílico, las reacciones **VII** y **VIII** son una excepción, ya que presentan un carácter nucleofílico. El potencial químico, μ , se encuentra bien descrito en general, sin embargo, este comportamiento tampoco es respetado por las reacciones **VII** y **VIII**, lo cual proviene del hecho de tener un valor positivo para el IPMC. Puede decirse que la dureza, η , de los TSs se reduce mientras que la blandura, S , aumenta con respecto a los reactivos por separado. También se observa un aumento en $\Delta N_{\text{máx}}$, con respecto a los reactivos; las excepciones son de nuevo las reacciones **VII** y **VIII**, las cuales tienen valores negativos que pueden ser causados por el valor negativo presente en el IPMC como reactivo.

La característica de sincronía o asincronía de las reacciones estudiadas, dependen en gran medida de las propiedades locales de los átomos involucrados en la reacción, en específico los carbonos que forman el enlace doble de los alquenos (C1 y C2) y los oxígenos enlazados en los agentes oxidantes (O3 y O4). Las propiedades locales de los TSs están descritas en el cuadro 4.4.

Los agentes oxidantes son electrófilos y deben ser sensibles a ataques de agentes nucleofílicos, por tanto, f_k^+ debe tener valores más altos en ciertos sitios. Puede verse que, según lo esperado, el sitio 3 tiene una f_k^+ más grande ya que recibe directamente el ataque nucleofílico del alqueno. En contraste, cuando la reacción es asíncrona, el sitio 1 es más nucleofílico puesto que recibe el ataque electrofílico del sitio 3, lo cual puede apreciarse a través de los valores de f_k^- .

La excepción es la reacción **IX**, en donde el sitio 2 es más nucleofílico, lo cual es causado por el grupo sustituyente del acrilonitrilo, $-\text{CN}$ (según se discutió en la sección 4.3.1.), que está unido al C2. Las reacciones **II** a **V** son reacciones asíncronas y sus TSs son simétricos, por lo que los valores de f_k^- para los sitios 1 y 2 son prácticamente los mismos (cuadro 4.4).

Cuadro 4.3: Propiedades globales de los estados de transición.

reacción	reactivos	ω (eV)	μ (eV)	η (eV)	S (eV ⁻¹)	$\Delta N_{\text{máx}}$ (unidades e ⁻)
I	APN + etileno	3.28	-4.76	3.46	0.289	1.38
II	AMCPB + etileno	2.47	-4.58	4.25	0.235	1.08
III	APB + etileno	2.27	-4.51	4.48	0.223	1.01
IV	APF + etileno	2.46	-4.80	4.68	0.214	1.02
V	APA + etileno	2.20	-4.54	4.67	0.214	0.97
VI	oxiagua + etileno	2.89	-4.20	3.05	0.328	1.37
VII	IPMC + etileno	0.24	1.47	4.56	0.219	-0.32
VIII	IPMC + propeno	0.21	1.41	4.67	0.214	-0.30
IX	APF + acrilonitrilo	4.32	-5.61	3.64	0.274	1.54
X	APF + <i>trans</i> -butadieno	3.09	-4.70	3.57	0.280	1.32
XI	APF + propeno	2.36	-4.63	4.54	0.220	1.02
XII	APF + MVE	2.23	-4.37	4.28	0.234	1.02
XIII	APF + DMVA	2.01	-3.89	3.76	0.266	1.03

Cuadro 4.4: Propiedades locales de los estados de transición. Los sitios k están numerados de acuerdo a la figura 4.1.

reacción	sitio (k)	f_k^+	f_k^-	s_k^+ (eV ⁻¹)	ω_k (eV)	$\Delta N(k)$ (unidades e ⁻)
I	C1	0.2771	0.1972	0.0802	0.9099	0.38
	C2	0.1857	0.1002	0.0054	0.0610	0.03
	O3	0.3861	0.0455	0.1117	1.2679	0.53
	O4	0.2109	0.1507	0.0610	0.6924	0.29
	O5	0.0333	0.2006	0.0963	0.1093	0.05
	N6	0.0704	0.2753	0.0204	0.2311	0.10
II	C1	0.1209	0.0002	0.0284	0.2981	0.13
	C2	0.1220	0.0002	0.0287	0.3008	0.13
	O3	0.4845	0.0017	0.1140	1.1948	0.52
	O4	0.2264	0.0157	0.0533	0.5583	0.24
	O5	0.0072	0.0002	0.0017	0.0177	0.01
	C6	0.0136	0.0005	0.0032	0.0335	0.01
III	C1	0.1227	0.0000	0.0274	0.2782	0.12
	C2	0.1234	0.0000	0.0275	0.2797	0.12
	O3	0.4830	0.0000	0.1078	1.0949	0.49
	O4	0.2261	0.0011	0.0505	0.5126	0.23
	O5	0.0075	0.0271	0.0017	0.0169	0.01
	C6	0.0134	0.0005	0.0030	0.0303	0.01
IV	C1	0.1295	0.2261	0.0277	0.3180	0.13
	C2	0.1183	0.2213	0.0253	0.2905	0.12
	O3	0.4775	0.0162	0.1020	1.1726	0.49
	O4	0.2268	0.3900	0.0485	0.5570	0.23
	O5	0.0085	0.0390	0.0018	0.0209	0.01
	C6	0.0162	0.0300	0.0035	0.0397	0.02
V	C1	0.1309	0.2016	0.0280	0.2886	0.13
	C2	0.1210	0.1980	0.0259	0.2667	0.12
	O3	0.4778	0.0277	0.1023	1.0533	0.46
	O4	0.2262	0.4394	0.0484	0.4985	0.22
	O5	0.0075	0.0584	0.0016	0.0164	0.01
	C6	0.0139	0.0249	0.0030	0.0308	0.01
VI	C1	0.3997	0.3776	0.1308	1.1547	0.55
	C2	0.0091	0.0627	0.0030	0.0262	0.01
	O3	0.2598	0.0337	0.0850	0.7505	0.36
	O4	0.3219	0.5152	0.1053	0.9299	0.44

Cuadro 4.4: (Continuación)

reacción	sitio (k)	f_k^+	f_k^-	s_k^+ (eV ⁻¹)	ω_k (eV)	$\Delta N(k)$ (unidades e ⁻)
VII	C1	0.2405	0.4950	0.0528	0.0574	-0.08
	C2	0.0285	0.0626	0.0063	0.0068	-0.01
	O3	0.4286	0.2065	0.0941	0.1022	-0.14
	O4	0.2502	0.1462	0.0549	0.0597	-0.08
	O5	0.0022	0.0035	0.0005	0.0053	-0.00
	C6	0.0233	0.0054	0.0051	0.0056	-0.01
VIII	C1	0.2507	0.4760	0.0536	0.0534	-0.08
	C2	0.0268	0.0628	0.0057	0.0057	-0.01
	O3	0.4296	0.1943	0.0919	0.0916	-0.12
	O4	0.2403	0.1599	0.0514	0.0512	-0.07
	O5	0.0022	0.0036	0.0005	0.0005	0.00
	C6	0.0227	0.0059	0.0049	0.0048	-0.01
IX	C1	0.0083	0.1203	0.0023	0.0360	0.01
	C2	0.2560	0.2716	0.0704	1.1064	0.39
	O3	0.3268	0.0616	0.0899	1.4123	0.50
	O4	0.2461	0.2707	0.0677	1.0635	0.38
	O5	0.0077	0.0184	0.0021	0.0332	0.01
	C6	0.0162	0.0188	0.0044	0.0699	0.02
X	C1	0.0057	0.1767	0.0016	0.0177	0.01
	C2	0.2292	0.1501	0.0643	0.7092	0.30
	O3	0.3211	0.0507	0.0901	0.9937	0.42
	O4	0.2177	0.2445	0.0611	0.6737	0.29
	O5	0.0068	0.0155	0.0019	0.0210	0.01
	C6	0.0149	0.0165	0.0042	0.0460	0.02
XI	C1	0.0632	0.2293	0.0401	0.1495	0.06
	C2	0.1821	0.2271	0.0139	0.4305	0.19
	O3	0.4637	0.0171	0.1022	1.0958	0.47
	O4	0.2278	0.3557	0.0502	0.5384	0.23
	O5	0.0078	0.0346	0.0017	0.0183	0.01
	C6	0.0165	0.0263	0.0036	0.0389	0.02
XII	C1	0.0510	0.2834	0.0119	0.1138	0.05
	C2	0.1718	0.1489	0.0402	0.3831	0.18
	O3	0.4508	0.0195	0.1054	1.0056	0.46
	O4	0.2340	0.2871	0.0547	0.5219	0.24
	O5	0.0069	0.0211	0.0016	0.0155	0.01
	C6	0.0177	0.0196	0.0041	0.0395	0.02

Cuadro 4.4: (Continuación)

reacción	sitio (k)	f_k^+	f_k^-	s_k^+ (eV ⁻¹)	ω_k (eV)	$\Delta N(k)$ (unidades e ⁻)
XIII	C1	0.0191	0.3317	0.0051	0.0384	0.02
	C2	0.1709	0.0650	0.0455	0.3432	0.18
	O3	0.4179	0.0273	0.1112	0.8394	0.43
	O4	0.2431	0.1788	0.0647	0.4883	0.25
	O5	0.0074	0.0063	0.0020	0.0149	0.01
	C6	0.0183	0.0120	0.0049	0.0365	0.02

Por su parte, f_k^+ distribuye de forma local las cantidades globales S y ω , por medio de s_k^+ y ω_k ; de acuerdo a esto, el sitio 3 está más disponible a intercambiar carga electrónica, lo cual también puede observarse por medio de $\Delta N(k)$. Las cantidades locales anteriores presentan un comportamiento en el sitio 4 similar al del sitio 3 aunque de menor intensidad.

En contraste, las reacciones **VII** y **VIII** presentan valores negativos para $\Delta N_{\text{máx}}$, lo cual, según se muestra en el cuadro 4.4, es un comportamiento principalmente causado por O3 dado su valor en $\Delta N(k)$.

4.3.4. Propiedades de activación

Las propiedades de activación para las diferentes reacciones de epoxidación estudiadas en este trabajo se muestran en el cuadro 4.5; en éste se puede observar que la energía de activación (ΔE_a) es relativamente alta cuando el agente oxidante actúa como nucleófilo, sin embargo, una vez que se ha logrado alcanzar el TS, la frecuencia (ν) imaginaria que produce este estado es también alta. Las magnitudes altas en las frecuencias imaginarias refirman en gran medida la característica de TS, junto con la primera frecuencia real que es de alrededor de 100 cm⁻¹; las excepciones son los TSs obtenidos con IPCM en donde la primera frecuencia real es de aproximadamente 50 cm⁻¹.

Cuadro 4.5: Propiedades de activación de la reacción de epoxidación.

reacción	ΔE_a (kcal/mol)	ν (cm^{-1})	sitio (k)	$\Delta\omega_k$ (eV)	Δs (eV^{-1})
I	13.2	402.5 <i>i</i>	C1	0.5440	0.0158
			C2	0.2439	-0.0106
			O3	1.1931	0.1070
			O4	0.3088	0.0371
			O5	-0.7797	-0.0458
			N6	-1.2873	-0.0744
II	14.7	452.9 <i>i</i>	C1	-0.0678	-0.0359
			C2	-0.0651	-0.0356
			O3	1.1803	0.1126
			O4	0.4591	0.0440
			O5	-0.2177	-0.0204
			C6	-0.3430	-0.0321
III	15.7	461.0 <i>i</i>	C1	-0.0878	-0.0370
			C2	-0.0862	-0.0368
			O3	0.9669	0.0951
			O4	0.4226	0.0415
			O5	-0.1988	-0.0197
			C6	-0.3250	-0.0323
IV	14.1	447.2 <i>i</i>	C1	-0.0480	-0.0367
			C2	-0.0755	-0.0391
			O3	1.0869	0.0943
			O4	0.4152	0.0334
			O5	-0.3142	-0.0338
			C6	-0.7398	-0.0794
V	16.4	457.4 <i>i</i>	C1	-0.0774	-0.0363
			C2	-0.0992	-0.0384
			O3	1.0431	0.1010
			O4	0.3860	0.0344
			O5	-0.2358	-0.0299
			C6	-0.5517	-0.0697
VI	36.0	571.1 <i>i</i>	C1	0.7887	0.0664
			C2	-0.3397	-0.0614
			O3	0.4771	0.0357
			O4	0.6565	0.0560

Cuadro 4.5: (Continuación)

reacción	ΔE_a (kcal/mol)	ν (cm^{-1})	sitio (k)	$\Delta\omega_k$ (eV)	Δs (eV^{-1})
VII	23.8	550.1 <i>i</i>	C1	-0.3086	-0.0149
			C2	-0.3592	-0.0614
			O3	-0.0919	0.0343
			O4	-0.1352	-0.0051
			O5	0.0008	0.0006
			C6	-0.0068	0.0013
VIII	23.1	545.6 <i>i</i>	C1	-0.2331	-0.0095
			C2	-0.2741	-0.0559
			O3	-0.3867	0.0321
			O4	-0.4289	-0.0086
			O5	0.0011	0.0006
			C6	-0.0257	0.0010
IX	17.3	502.7 <i>i</i>	C1	-0.7817	-0.0717
			C2	0.6445	0.0286
			O3	1.4006	0.0886
			O4	0.9221	0.0526
			O5	-0.3018	-0.0335
			C6	-0.7095	-0.0784
X	11.8	459.7 <i>i</i>	C1	-0.3332	-0.0583
			C2	0.5393	0.0353
			O3	0.9816	0.0888
			O4	0.5319	0.0460
			O5	-0.3140	-0.0337
			C6	-0.7335	-0.0787
XI	12.0	429.8 <i>i</i>	C1	-0.1506	-0.0522
			C2	0.1304	-0.0260
			O3	1.0839	0.1009
			O4	0.3967	0.0351
			O5	-0.3166	-0.0339
			C6	-0.7406	-0.0792

Cuadro 4.5: (Continuación)

reacción	ΔE_a (kcal/mol)	ν (cm^{-1})	sitio (k)	$\Delta\omega_k$ (eV)	Δs (eV^{-1})
XII	8.5	392.1 <i>i</i>	C1	-0.0729	-0.0505
			C2	0.1965	-0.0222
			O3	0.9936	0.1041
			O4	0.3803	0.0397
			O5	-0.3197	-0.0340
			C6	-0.7401	-0.0787
XIII	2.9	375.4 <i>i</i>	C1	-0.0694	-0.0563
			C2	0.2242	-0.0224
			O3	0.8274	0.1099
			O4	0.3466	0.0496
			O5	-0.3202	-0.0336
			C6	-0.7428	-0.0780

Por lo general, para $\Delta\omega_k$ los cambios más importantes, al igual que como se presentó en las cantidades locales, se localizan sobre el sitio 3, lo que significa que este sitio se encuentra activo de forma electrofílica. El mismo comportamiento ocurre para Δs , confiriendo al sitio 3 la característica de ser el sitio de mayor actividad durante la parte de la trayectoria de reacción que comprende desde los reactivos hasta el TS de la epoxidación.

Las reacciones **VI** a **VIII** presentan un comportamiento diferente, en donde el sitio 4 tiene un valor más alto de $\Delta\omega_k$ que el sitio 3, lo cual es resultado de su característica nucleofílica; sin embargo, el comportamiento en Δs es el mismo que el que se presenta en el resto de las reacciones.

Es importante señalar que los demás sitios no son tan importantes en cuestiones de activación, y en general no presentan ninguna tendencia.

4.3.5. Orbitales moleculares de frontera y *gaps* de energía

Estudios previos revelan que existe una interacción entre el HOMO del alqueno y el LUMO del agente oxidante (Bach y Wolber, 1984; Kim y col., 1998), aunque esta interacción no es un factor dominante (Shea y Kim, 1992). Sin embargo,

Gisdakis y Rösch (2001) demostraron que existe una relación directa entre los orbitales moleculares de frontera y la energía de activación. Comparando ΔE_{gap} (que es la diferencia entre las energías de los orbitales HOMO y LUMO) del cuadro 4.6 con ΔE_a del cuadro 4.5, se aprecia una cierta tendencia en donde valores altos de la primera cantidad corresponden a valores altos de la segunda. Debe tomarse en cuenta que esta concordancia es sólo cualitativa, no existe una tendencia cuantitativa.

Cuadro 4.6: Energías de los orbitales moleculares de frontera y gaps de energía de los reactivos y los estados de transición.

reacción	reactivo			estado de transición		
	alqueno	agente oxidante	ΔE_{gap} (eV)	ε_H	ε_L	ΔE_{gap} (eV)
	(u. a.)	(u. a.)		(u. a.)	(u. a.)	
I	-0.26667	-0.10532	4.39	-0.23863	-0.11159	3.46
II	-0.26667	-0.07319	5.26	-0.24636	-0.09017	4.25
III	-0.26667	-0.06204	5.57	-0.24800	-0.08330	4.48
IV	-0.26667	-0.02308	6.63	-0.26233	-0.09025	4.68
V	-0.26667	-0.01120	6.95	-0.25262	-0.08095	4.67
VI	-0.26667	0.02465	7.93	-0.21059	-0.09827	3.06
VII	-0.26667	0.22932	13.50	-0.02953	0.13787	4.56
VIII	-0.24980	0.22932	13.04	-0.03401	0.13778	4.67
IX	-0.28921	-0.02308	7.24	-0.27282	-0.13922	3.64
X	-0.22903	-0.02308	5.60	-0.23813	-0.10711	3.57
XI	-0.24980	-0.02308	6.17	-0.25360	-0.08682	4.54
XII	-0.21834	-0.02308	5.31	-0.23910	-0.08194	4.28
XIII	-0.18836	-0.02308	4.50	-0.21192	-0.07374	3.76

Por otro lado, en el cuadro 4.6 se muestra una disminución en el *gap* de energía desde el estado basal de los reactivos al TS, la cual puede ser el resultado de lo siguiente: para el caso de diferentes agentes oxidantes (reacciones **I** a **VIII**) puede

apreciarse que hay un aumento en ε_H y una disminución en ε_L ; en contraste, hay una disminución en ε_H y un aumento en ε_L , para el caso de alquenos sustituidos (reacciones **IX** a **XIII**). Este efecto no lo presenta la reacción **IX** lo cual es provocado por el hecho de que el acrilonitrilo juega el papel de electrófilo en lugar de nucleófilo como en el resto de las reacciones.

Es importante notar que los valores más altos de ΔE_{gap} para los reactivos corresponden a reacciones en donde el IPMC se encuentra involucrado, sin embargo, los TSs presentan valores similares al resto de los TSs.

4.3.6. Orden de enlace de una reacción de epoxidación

El orden de enlace sólo fue analizado para la reacción de etileno con ácido peroxifórmico (etileno + APF) a través de cálculos IRC, el estado de transición se muestra en la figura 4.4.

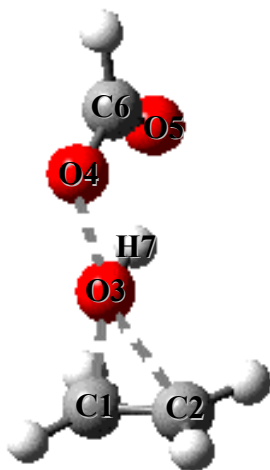


Figura 4.4. Geometría del estado de transición de la reacción de epoxidación del etileno con ácido peroxifórmico.

En la figura 4.5, se puede apreciar cómo cambian los órdenes de enlace de los principales enlaces relacionados con la epoxidación, por ejemplo: para C1–C2 (línea con asteriscos) se presenta un orden de enlace alto en los reactivos, el cual disminuye hasta aproximadamente la mitad de su valor en los productos, ya que pasa de ser un enlace doble a uno sencillo; lo mismo sucede con el enlace O3–O4 (línea con

rombos) que pasa de un enlace sencillo en los reactivos a no haber enlace en los productos. La numeración puede apreciarse en la figura 4.4, que representa al estado de transición de la epoxidación del etileno más el APF.

Por otro lado, si se observan los enlaces C1–O3 (línea con cuadrados) y C2–O3 (línea con equis), se aprecia un aumento del orden de enlace desde cero en los reactivos hasta un valor considerable que representa a un enlace sencillo en los productos. Dado que la reacción es sincrónica, se observa que ambos enlaces C–O se forman simultáneamente.

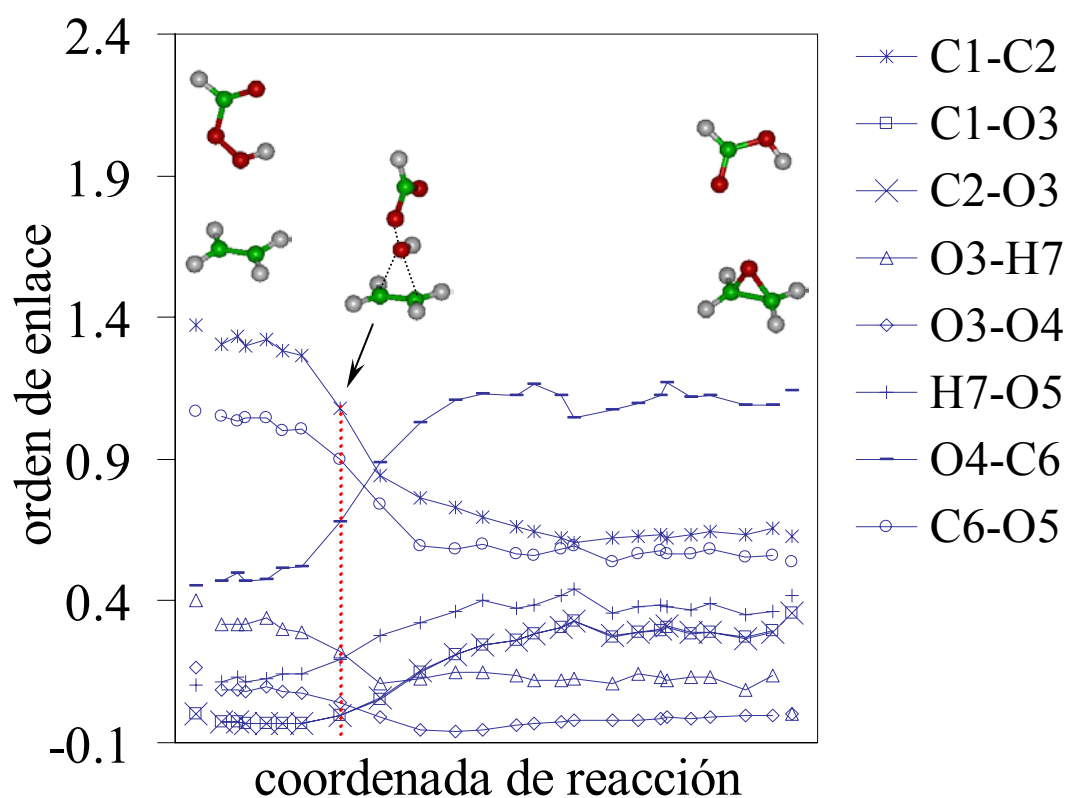


Figura 4.5. Orden de enlace a través de la coordenada de reacción de un cálculo IRC para la epoxidación de ácido peroxifórmico sobre etileno. El primer punto de la gráfica se refiere a los reactivos, el último punto, a los productos; los valores del estado de transición se encuentran señalados por la línea roja punteada.

Es importante notar la cercanía de este estado de transición con sus reactivos más que con sus productos, lo cual cumple con el principio de Hammond (1955) que establece que la geometría del TS va a ser más similar a los reactivos que a los productos cuando la reacción es exotérmica, como es en este caso.

5. Búsqueda conformacional y estructura electrónica de toxinas marinas

5.1. Descripción del problema

Las toxinas marinas son productos naturales de gran tamaño, sólo superadas en dimensiones por el ADN y los polipéptidos. La mayoría de ellas tienen estructuras conformadas por poliéteres y son sintetizadas por microorganismos dinoflagelados. Estos microorganismos se presentan en cantidades demasiado grandes en lo que se conoce como marea roja y son consumidos por peces y moluscos que, a su vez, son consumidos por los humanos. La ingestión de este tipo de toxinas en el humano provoca el desarrollo de diversos síntomas tales como envenenamiento neurotóxico, diarreico, amnésico o paralítico, o un padecimiento que incluye todos los malestares anteriores conocido como ciguatera (Anderson, 1989). De las toxinas marinas que se estudian en este capítulo, se encuentran la ciguatoxina 3C (CTX3C) y la maitotoxina (MTX), que provocan la ciguatera, y la brevetoxina B (BTXB), que está relacionada con envenenamiento neurotóxico.

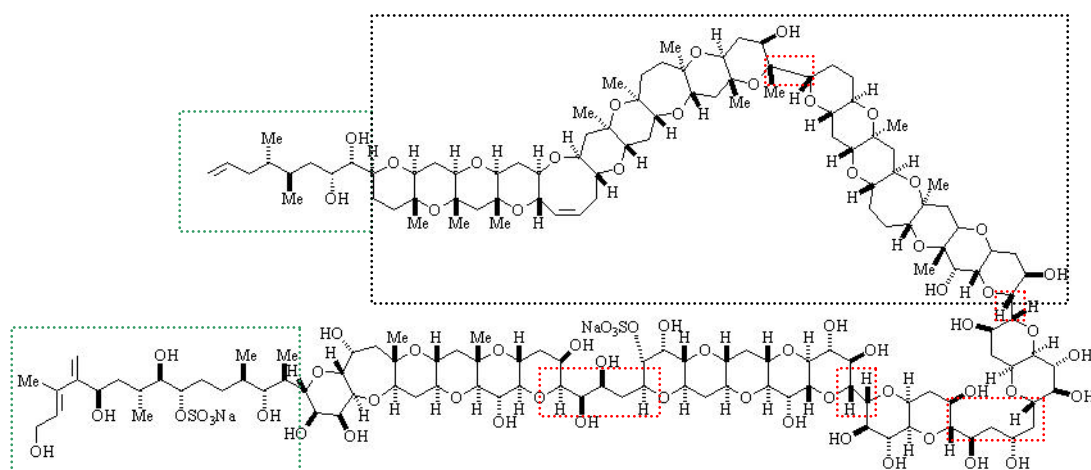


Figura 5.1. Maitotoxina ($C_{164}H_{256}O_{68}S_2Na_2$), sistema con 492 átomos. Los recuadros punteados en rojo indican los rotores internos de la molécula. Los recuadros punteados en verde indican los rotores externos de la molécula. El recuadro punteado en negro muestra la zona hidrofílica de la molécula, el resto de la molécula es hidrofóbica.

De entre las toxinas marinas, la de mayor tamaño es la MTX (Fig. 5.1), además de ser la más tóxica de todas. Fue descubierta en 1976 por Yasumoto y col. y tomó su nombre del pez tropical de donde fue extraída, conocido como *maito*. Es producida por el dinoflagelado *Gambierduscus toxicus*. La obtención de su estructura, fue un largo proceso que le llevó a diversos grupos de investigación, más de 10 años; ésta fue dilucidada hasta 1996 por Zheng y col. y confirmada por Kishi en 1998. Se han hecho algunos esfuerzos por sintetizarla, pero sólo se ha logrado hacerlo parcialmente (Sakamoto y col., 2001). Todavía no se tiene certeza de cómo actúa dentro del organismo, una vez que ha sido consumida y tampoco se conoce su distribución espacial correcta. Como puede observarse en la figura 5.1, una de las principales razones que dificultan la obtención de su conformación en el espacio está directamente relacionada con el gran número de grados de libertad de la molécula debido a rotores internos en la misma (recuadros punteados en rojo en la Fig. 5.1), aunados a sus dimensiones.

Dado que la estructura de la MTX es demasiado grande para ser calculada, desde el punto de vista teórico, por métodos de TFD. Una toxina del grupo de las CTXs, la ciguatoxina 3C (CTX3C, ver Fig. 5.2), se tomó en cuenta para su análisis, al ser también causante de la ciguatera (padecimiento que le da su nombre a la molécula), aunque su toxicidad no es tan alta como la de la MTX. La CTX3C fue aislada en 1988 por Stake y col. y fue la primera toxina marina en ser sintetizada (Hirama y col., 2001; Markó, 2001).

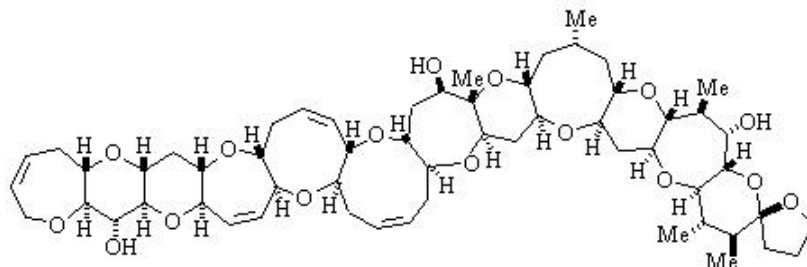


Figura 5.2. Ciguatoxina 3C (C₅₇H₈₀O₁₆), sistema con 153 átomos.

La brevetoxina, también estudiada en este capítulo por tener una estructura muy parecida a una parte de la MTX, es producida por el dinoflagelado *Gymnodinium breve* (de ahí su nombre), y fue descubierta por Lin y col. en 1981 y sintetizada en 1995 por Nicolaou y col. Se conocen varios tipos de brevetoxina, pero la más estudiada hasta el momento es la brevetoxina B (BTXB, Fig. 5.3), ya que es la que se encuentra con mayor frecuencia en la marea roja.

Son muy pocos los estudios teóricos de estructura electrónica que se han realizado en toxinas marinas (Chen y col., 2000a, 2000b y 2002). Los cálculos que se llevan a cabo en estos estudios sólo emplean el método semiempírico MNDO, el cual es un nivel de cálculo bajo aunque suficiente para fines cualitativos.

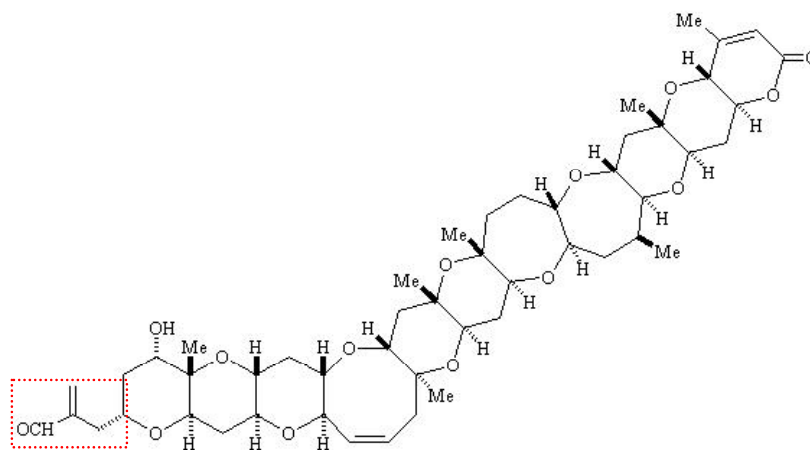


Figura 5.3. Brevetoxina B ($C_{50}H_{72}O_{14}$), sistema con 136 átomos. El recuadro punteado muestra la cadena lateral que fue sustituida por un átomo de hidrógeno en los cálculos.

Las tres estructuras anteriores forman una muestra representativa de toxinas marinas, las cuales serán analizadas a continuación a partir de diferentes métodos. Dadas las dimensiones y los grados de libertad inherentes a la MTX, sólo se ha podido realizar un análisis conformacional de la misma, ya que cualquier otro tipo de optimización de geometría conllevaría a cálculos computacionales costosos. En cuanto a la BTXB y CTX3C, se presentan análisis de las densidades de estados (DDE) y de densidades orbitales, con el objeto de localizar las densidades de los orbitales moleculares de frontera (OMF) de las mismas. La CTX3C es también

analizada con respecto a su DDE y a las densidades de los OMF, además de a los cambios que se suscitan en ésta al cambiar la geometría o el tamaño del conjunto de base, de una forma similar a la descrita en el capítulo 2.

5. 2. Metodología

Se aplicaron diversos métodos dependiendo del estudio realizado. La búsqueda conformacional de la MTX se llevó a cabo por medio de mecánica molecular (MM) y dinámica molecular (DM), con el campo de fuerza sistemático extensible o ESFF (*extensible systematic forcefield*, Shi y col., 2003), como está implementado en el programa *InsightII* (para mayor referencia de MM, DM y de campos de fuerza, ver el Apéndice A.2). Se realizaron cálculos de DM de 200 ps cada uno, aplicando el método de optimización conocido como recocido simulado (o *simulated annealing*). En la primera DM se empleó una temperatura de 1000 K, de este cálculo se seleccionaron las estructuras de menor energía para posteriormente realizar con cada una de ellas una nueva DM a una temperatura de 700 K. Las estructuras de menor energía nuevamente se seleccionaron y se utilizaron para una DM a 500 K, mismo procedimiento que se llevo a cabo, posteriormente, a 300 K. Las estructuras obtenidas de esta última temperatura, fueron minimizadas mediante MM. En total se realizaron cinco ciclos de recocido simulado, cada uno con alrededor de 35 cálculos de DM. No hay un número fijo de cálculos de DM por ciclo de recocido simulado porque cada DM arroja un número de diferente de estructuras de mínima energía.

En cuanto a la conformación y estructura electrónica de la CTX3C y la BTXB, se empleó MM con el campo de fuerza de valencia consistente¹ o CVFF (*consistent-valence forcefield*, Dauber-Osguthorpe y col., 1988) para la optimización inicial de las moléculas, después se utilizaron métodos semiempíricos, MNDO para la CTX3C, y MNDO y AM1 para la BTXB. Estas moléculas son relativamente más sencillas de optimizar dado que se trata de estructuras más pequeñas y rígidas que la

¹ El ESFF es un campo de fuerza que contiene parámetros que permiten calcular una gran variedad de sistemas moleculares, mientras que el CVFF se emplea para sistemas moleculares orgánicos.

MTX, con sólo unos pocos grados de libertad debido a sus cadenas laterales. Por otro lado, se obtuvieron las DDE y las densidades de los orbitales más bajos desocupados de la BTXB al nivel de cálculo LDA/4-31G.

Por su parte, la comparación de DDE y *gaps* de energía de la CTX3C, fue realizada tomando en cuenta consideraciones hechas en el capítulo 2, en donde se realiza una comparación de diferentes tamaños de conjuntos de base. Se ha analizado el impacto que este parámetro provoca en el estudio de este tipo de moléculas, tanto en su DDE como en sus *gaps* de energía, empleando los conjuntos de base: 4-31G, DZVP/A1, TZVP/A2 y ondas planas. Así mismo, también se analizan los cambios en los resultados al comparar una geometría obtenida por MNDO y otra, por LDA/DZVP/A1. Las DDE se graficaron empleando funciones gaussianas. Las densidades orbitales de esta molécula se calcularon con LDA/TZVP/A2.

Para el cálculo de ondas planas se utilizó una supercelda ortorrómbica con distancia de 5 Å a átomos de celdas vecinas y con dimensiones $38.12 \times 15.71 \times 9.08$ Å, los pseudopotenciales empleados fueron desarrollados por Ireta y Galván, 1996, con el funcional LDA, el corte en la energía fue de 40 Ry y se aplicó un solo punto \mathbf{k} [$\Gamma(0, 0, 0)$]. Es importante mencionar también que se utilizaron 200 estados virtuales para este cálculo. Para más detalles con respecto a esta metodología ver el Apéndice A.1.3.

5. 3. Resultados y discusión

5. 3. 1. Búsqueda conformacional de la maitotoxina

Como puede observarse en la figura 5.4, cinco estructuras de energía mínima fueron encontradas para la MTX; todas ellas contienen una carga negativa de -2, debido a que en el ambiente acuoso natural de la molécula, es muy probable que el sodio se ionice. La estructura de energía mínima encontrada durante la búsqueda conformacional se muestra en la figura 5.4.a).

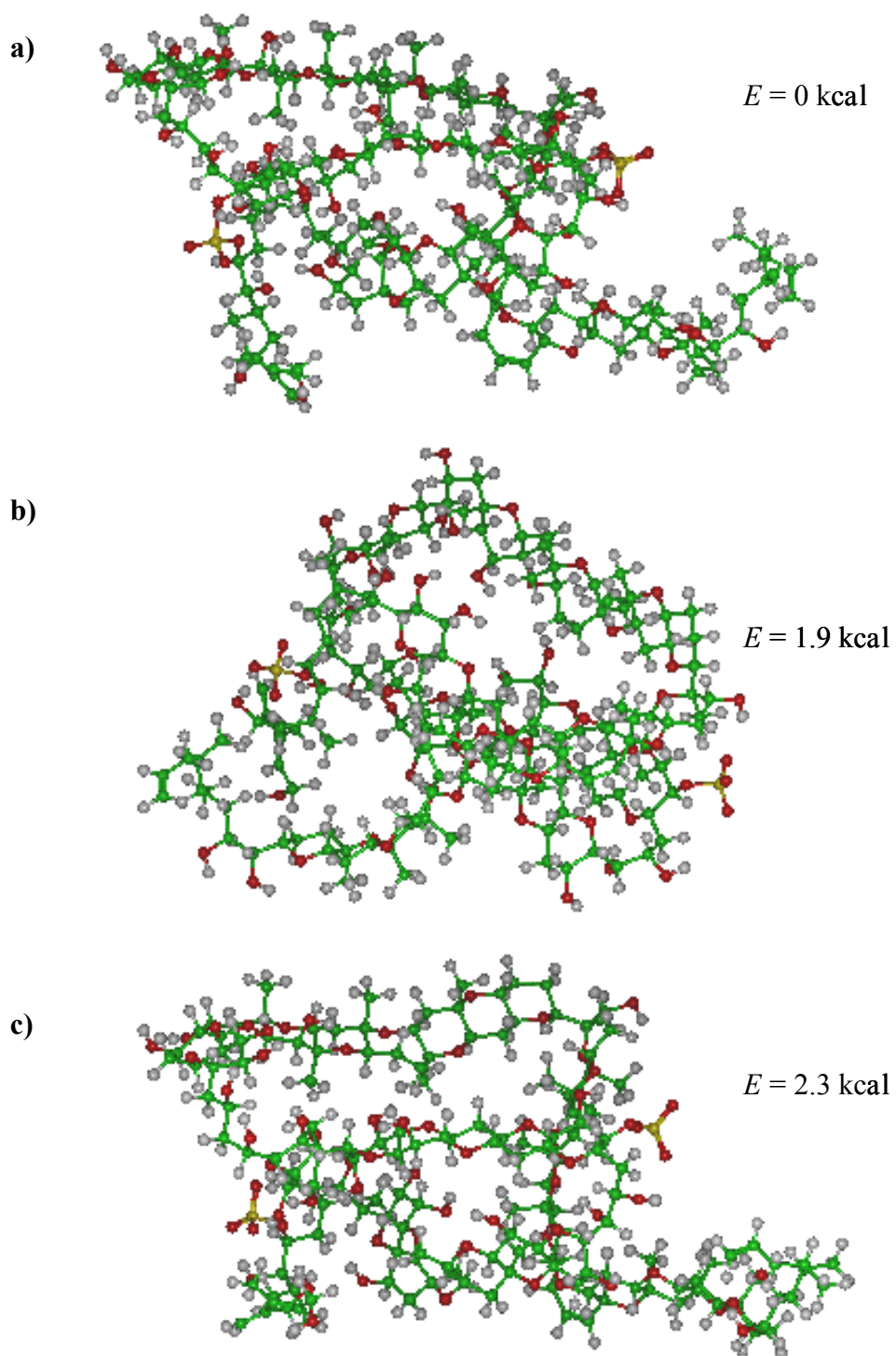


Figura 5.4. Estructuras de mínima energía de la MTX. Cada una indica su energía relativa a la de menor energía.

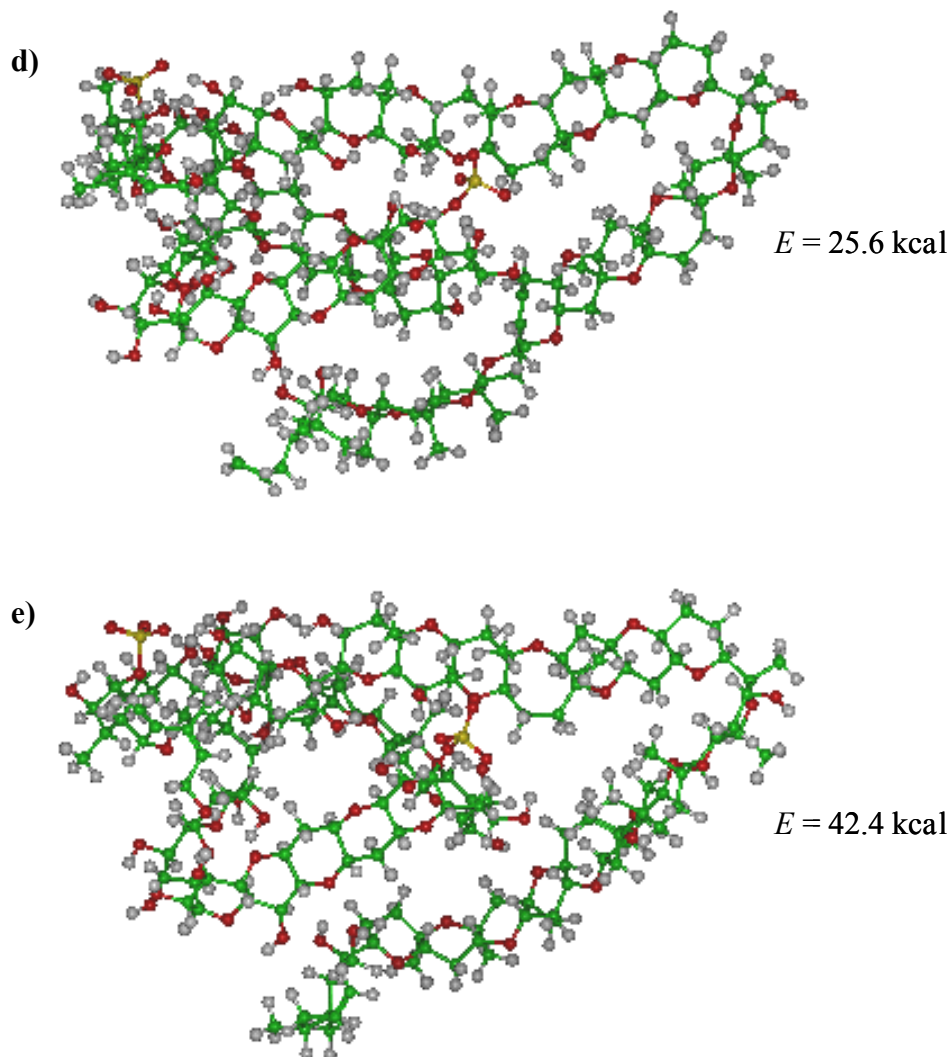


Figura 5.4. (Continuación) Estructuras de mínima energía de la MTX.
Cada una indica su energía relativa a la de menor energía.

Es importante mencionar que, a pesar de que se trató de obtener algún tipo de conformación no plegada, todas las conformaciones de mínima energía se encontraron plegadas, incluso aquellas de una energía inmediatamente mayor a las mostradas en esta figura. De lo anterior, se obtiene que la estructura de la MTX se encuentra plegada, principalmente por la presencia de puentes de hidrógeno, sin embargo, dado que por lo general se encuentra en un medio ambiente acuoso, valdría la pena realizar estudios de la molécula en dicho solvente.

Otra característica interesante de la conformación de esta molécula, se encuentra en un hueco presente en la conformación de energía mínima (Fig. 5.5). Tal hueco también se presenta en las demás estructuras, pero dado que la de menor energía es la más importante de todas, sólo se muestra el de ésta. Los huecos presentes en estas conformaciones están formados principalmente por su zona hidrofóbica (zona fuera del recuadro punteado en negro de la Fig. 5.1). Las dimensiones del hueco difieren con respecto a cada conformación, además de que no es de forma regular, aunque podría decirse que mide alrededor de 5 Å, espacio en el cual podrían albergarse moléculas pequeñas o iones metálicos.

Se sabe que la MTX es un ionóforo², principalmente para iones de calcio, Ca^{2+} , y sodio, Na^+ (Escobar y col., 1998). Tal característica de la MTX puede deberse al hueco antes mencionado, ya que el tamaño del mismo puede dejar pasar o alojar este tipo de iones (el Ca^{2+} , tiene un radio de aproximadamente 0.99 Å y el Na^+ , de 0.97 Å).

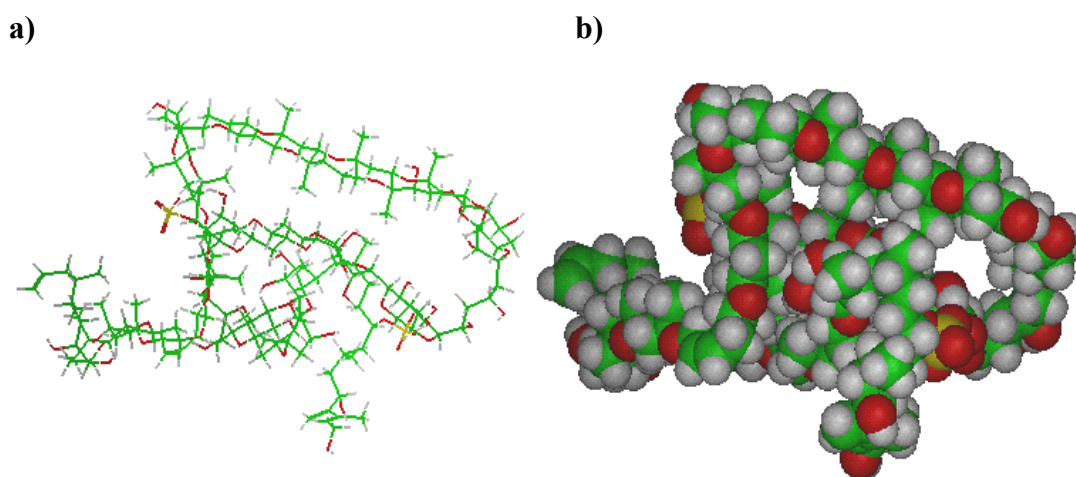


Figura 5.5. a) Hueco presente en la conformación de mínima energía. La estructura presenta un ángulo diferente al de la figura 5.4.a).
b) Superficie de esferas traslapantes de radios de van der Waals de la molécula en donde se puede apreciar con más claramente la presencia del hueco.

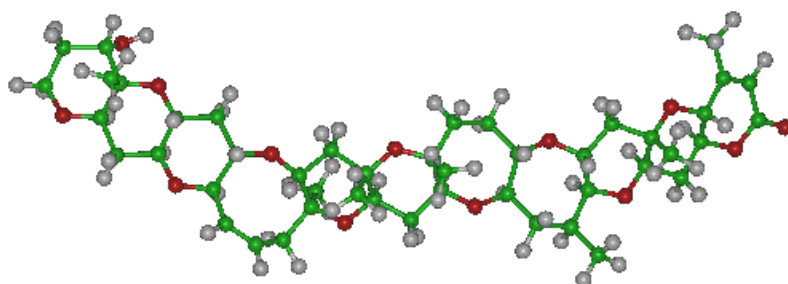
² Un ionóforo es un compuesto que facilita el movimiento de iones a través de membranas.

5.3.2. Conformación y estructura electrónica de la ciguatoxina 3C y la brevetoxina B

La geometría inicial de la CTX3C se obtuvo mediante MNDO, más adelante se mejoró la geometría al emplear LDA/DZVP/A1 en una optimización posterior. La BTXB presenta problemas en su optimización debido a su cadena lateral (recuadro punteado en la Fig. 5.3), por lo que sólo pudo obtenerse una geometría truncada con MNDO; tal truncamiento reduce las dimensiones del sistema de 136 a 126 átomos (la cadena lateral se sustituyó por un hidrógeno).

Las estructuras optimizadas con MNDO, de la BTXB y CTX3C, se muestran en la figura 5.6; como se puede observar, no existe plegamiento de estas moléculas ya que no contienen rotores internos como la MTX.

a)



b)

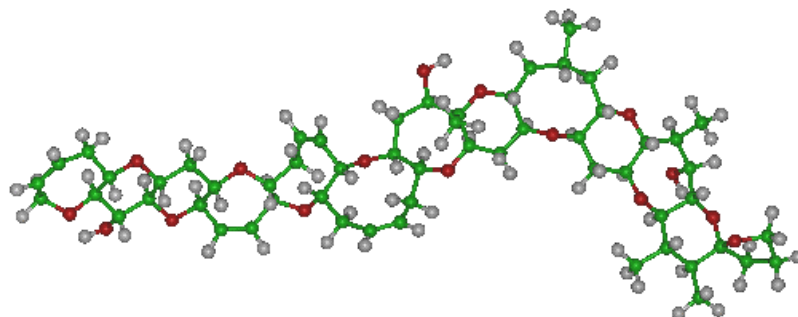


Figura 5.6. Estructuras optimizadas de a) la BTXB y b) la CTX3C.

5.3.2.1. Brevetoxina B

La DDE de la BTXB se muestra en la figura 5.7, en ella se observan dos picos después del nivel de Fermi (que se encuentra alineado en cero eV), uno de ellos corresponde al LUMO y el otro, al LUMO+1. El *gap* de energía obtenido para esta toxina es de 2.73 eV, que es un valor representativo de un sistema semiconductor (ver Apéndice A.1.6), esta característica debe tomarse en cuenta para el siguiente capítulo.

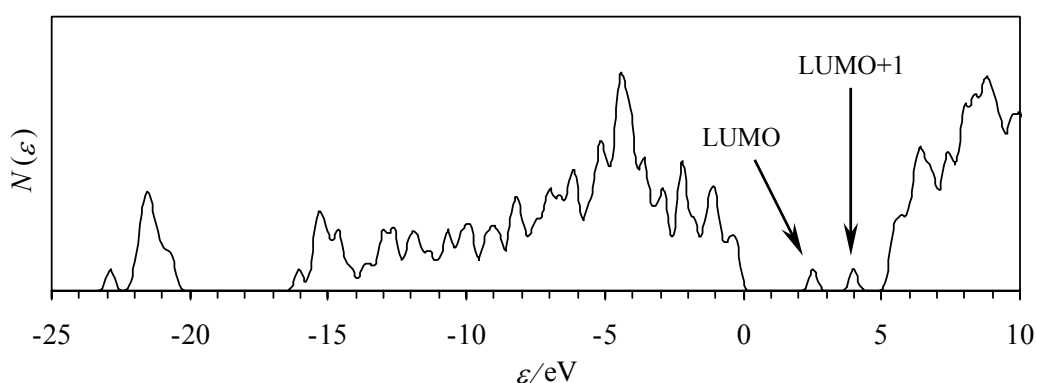


Figura 5.7. DDE de la BTXB calculada con LDA/4-31G en su geometría MNDO. El nivel de Fermi está alineado a 0 eV.

Es importante mencionar que las DDE se grafican por medio de gaussianas, y aunque el nivel de Fermi se encuentra ubicado en 0 eV, las gráficas no lo muestran así debido al ancho de la gaussiana empleado (0.2, en este caso), el cual suaviza dicha descripción.

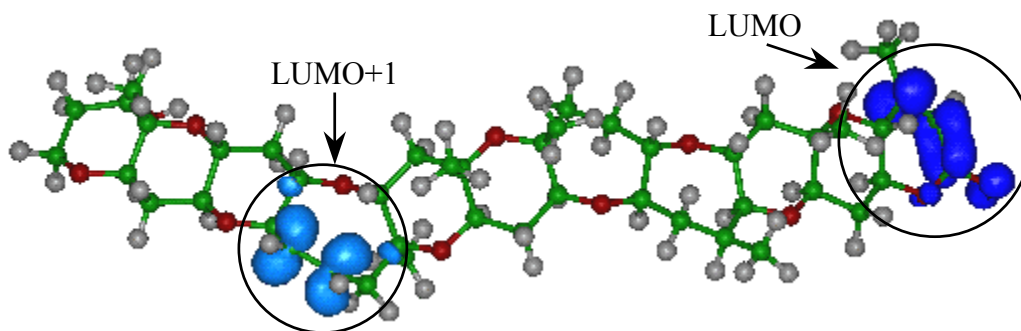


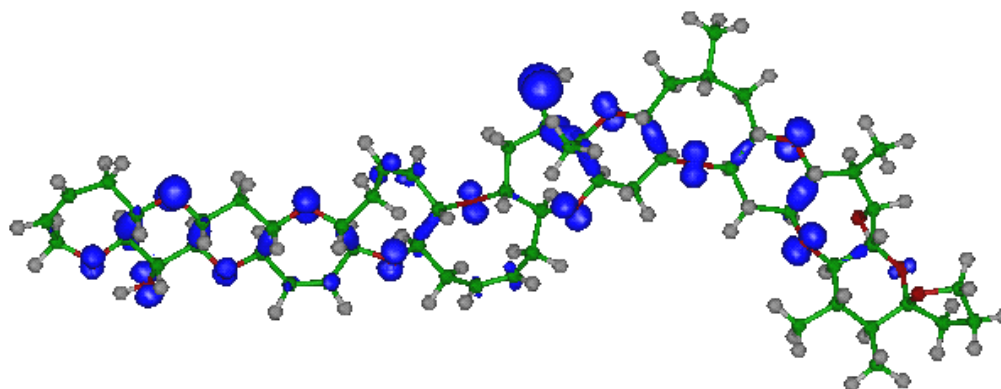
Figura 5.8. Banda LUMO de la BTXB. Isosuperficie = 0.005 u. a.

Ya que los picos se encuentran en el LUMO y el LUMO+1, es deseable saber en qué región de la molécula se localizan las densidades de dichos orbitales. Como se muestra en la figura 5.8, estos orbitales se localizan justo sobre los dobles enlaces del sistema: el LUMO se encuentra en un extremo de la molécula, no así el LUMO+1, lo que significa que el enlace doble del extremo reaccionará primero.

5.3.2.2. Ciguatoxina 3C

Con el objeto de localizar los orbitales moleculares frontera HOMO y LUMO y sus correspondientes bandas, se realizó el cálculo de las densidades orbitales a geometría congelada (obtenida con LDA/DZVP/A1) con el nivel de cálculo LDA/TZVP/A2, las cuales se muestran en la figura 5.9, para la CTX3C.

a)



b)

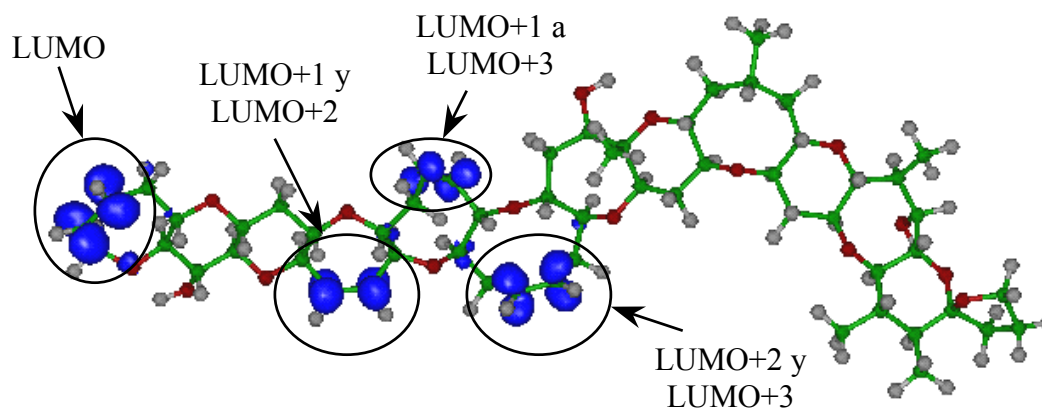


Figura 5.9. Bandas a) HOMO y b) LUMO de la CTX3C. Isosuperficie = 0.005 u. a.

En este caso, cada orbital de la banda HOMO (desde HOMO-6 hasta HOMO) se encuentra disperso sobre diferentes sitios de la molécula de CTX3C, pero puede observarse que están localizados principalmente sobre los oxígenos de la molécula, con excepción del oxígeno del pentaciclo que se sitúa en un extremo de la molécula, y en menor medida, sobre algunos de los enlaces sencillos localizados entre dos ciclos unidos. En cuanto a la banda LUMO (desde LUMO hasta LUMO+3), ésta se encuentra más definida, dado que cada orbital se localiza sobre uno o dos sitios de la molécula, en concreto, sobre todos los dobles enlaces de la estructura (Fig. 5.9.b); también puede apreciarse que el LUMO, está situado en un extremo de la molécula, mientras que el resto de los estados pertenecientes a la banda LUMO, están localizados en el centro de la estructura.

Por lo anterior, se espera que los ataques producidos por especies nucleofílicas sobre la CTX3C, se lleven a cabo principalmente sobre los enlaces dobles de los extremos de la molécula, mientras que los ataques producidos por especies electrofílicas, se logren por medio de los oxígenos. Una posibilidad alterna es la de una descomposición del sistema, de tal manera, que la reacción con especies electrofílicas podría romper algunos de los enlaces sencillos que unen dos ciclos.

Es interesante mencionar que cuando se intenta graficar orbitales más allá de la banda HOMO, esto es, HOMO-6 y de menor energía, la localización de estos orbitales comienza a residir en los dobles enlaces de la molécula aunque con menor intensidad que en la banda LUMO, lo cual demuestra que los dobles enlaces poseen características conferidas tanto por orbitales moleculares ocupados como por desocupados.

5.3.3. Comparación de densidades de estados y *gaps* de energía de la ciguatoxina 3C

El conjunto de base 4-31G, produce un nivel de cálculo bajo en comparación con otros; sin embargo, para comprobar si es lo suficientemente bueno como para describir este tipo de estructuras, se ha hecho un estudio tomando en cuenta diferentes conjuntos de base en dos diferentes tipos de geometría.

La comparación de las DDE de la geometría MNDO y LDA/DZVP/A1, calculadas con LDA/4-31G, se muestra en la figura 5.10. En esta figura, la descripción obtenida con la geometría MNDO (línea roja punteada) es ligeramente más compacta que la de la geometría LDA/DZVP/A1 (línea negra continua), en especial en relación con los estados virtuales, ya que los estados ocupados presentan una descripción similar. En la DDE calculada con LDA puede observarse que la banda LUMO se encuentra bien definida y separada del resto de los orbitales virtuales. El primer pico de izquierda a derecha de esta banda corresponde al estado LUMO; el tercer pico, más alto de todos contiene a los estados LUMO+1 y LUMO+2; y el último pico representa al estado LUMO+3. De esta figura se observa que la geometría no afecta en forma significativa los resultados de la DDE.

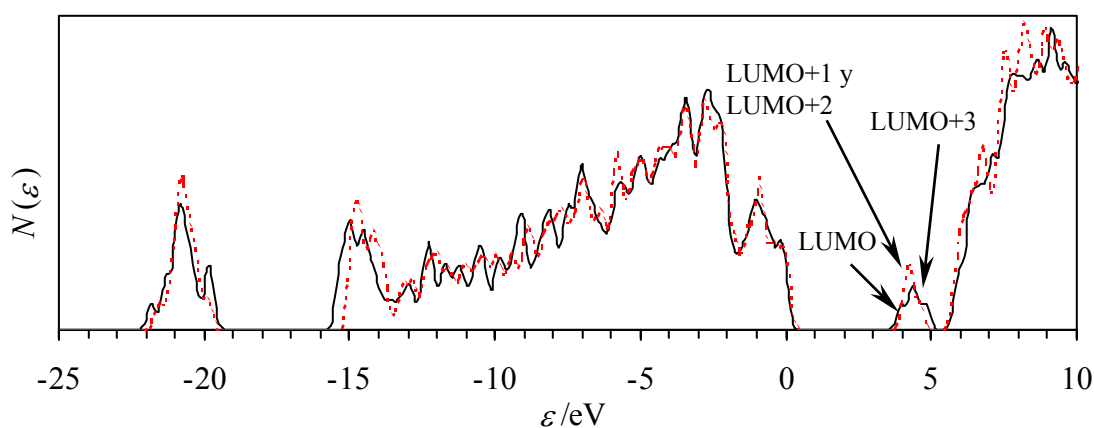


Figura 5.10. Comparación de las DDE de la CTX3C a diferentes geometrías: la línea roja punteada describe la geometría MNDO; la línea negra continua corresponde a la geometría LDA/DZVP/A1. Las DDE están calculadas con LDA/4-31G. El nivel de Fermi está alineado a 0 eV.

Por otro lado, si se toma en cuenta una geometría fija (LDA/DZVP/A1, en este caso) y se calcula la DDE con diferentes conjuntos de base, se obtiene la figura 5.11, en donde se emplearon los conjuntos de base 4-31G, DZVP/A1 y TZVP/A2.

A partir de esta figura puede verse que el conjunto de base 4-31G (línea verde punteada) describe a la DDE de una forma similar a DZVP/A1 (línea roja con guiones) para los estados desocupados, mientras que la descripción de los estados ocupados tiene mayor similitud entre DZVP/A1 y TZVP/A2 (línea azul continua).

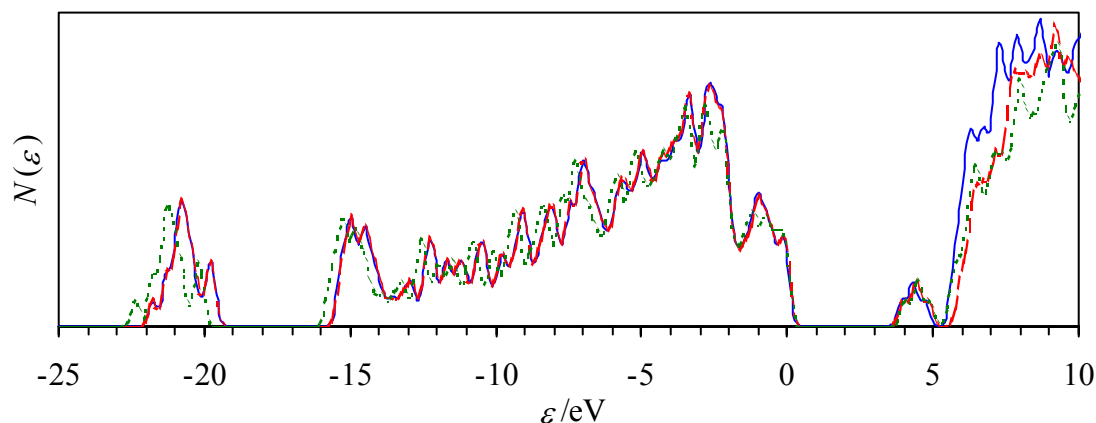


Figura 5.11. Comparación de las DDE de la CTX3C con diferentes conjuntos de base: la línea verde punteada corresponde al conjunto de base 4-31G; la línea roja con guiones, a DZVP/A1; y la línea azul continua, a TZVP/A2. La geometría de la CTX3C se obtuvo con LDA/DZVP/A1. El nivel de Fermi está alineado a 0 eV.

Empleando la misma geometría (LDA/DZVP/A1) y calculando la DDE con TZVP/A2 y ondas planas se obtiene la figura 5.12.

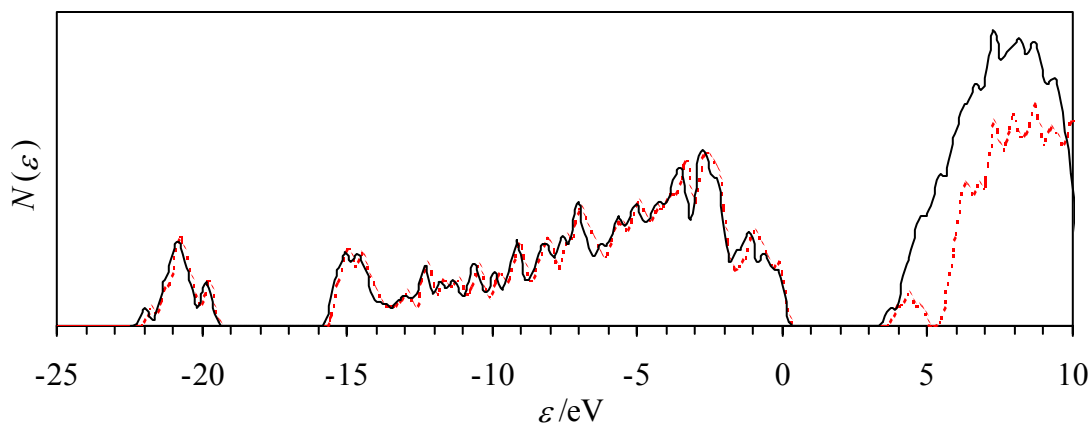


Figura 5.12. Comparación de las DDE de la CTX3C con diferentes tipos de conjuntos de base: la línea roja punteada corresponde a un conjunto de base localizado, TZVP/A2; y la línea negra continua, a ondas planas. La geometría de la CTX3C se obtuvo con LDA/DZVP/A1. El nivel de Fermi está alineado a 0 eV.

La DDE obtenida con ondas planas (línea negra continua) para los estados ocupados presenta pequeñas diferencias con respecto a la obtenida con TZVP/A2 (línea roja punteada), sin embargo para los desocupados, la descripción es más

compacta y la banda LUMO que se aprecia para conjuntos de base localizadas desaparece en ondas planas.

Las ondas planas corresponden a funciones no localizadas, esto es, el cálculo de una propiedad se realiza de forma homogénea en todo el espacio de la supercelda, mientras que las funciones localizadas lo llevan a cabo en la región que rodea los átomos de las moléculas. Dadas las diferencias anteriores en cuanto a la forma de realizar los cálculos, es de esperarse que ondas planas presente las diferencias mayores con respecto a los demás conjuntos de base.

En resumen, la geometría no cambia drásticamente los resultados de la DDE. Un conjunto de base pequeño como 4-31G presenta ligeras diferencias con respecto a conjuntos de base mayores como DZVP/A1 y TZVP/A2. También se observa que la descripción de la DDE va disminuyendo la distancia entre la banda LUMO y el resto de los estados desocupados conforme aumenta el tamaño del conjunto de base, llegando a eliminar esta distancia en el caso de ondas planas.

Una descripción cuantitativa de cómo afecta la geometría y el tamaño del conjunto de base en la DDE, puede establecerse a través del *gap* de energía, el cual se muestra en el cuadro 5.1.

Cuadro 5.1: *Gaps* de energía de la molécula de CTX3C a diferentes niveles de cálculo y a diferente geometría. Todos los valores están expresados en electrón-voltios (eV).

Método	ΔE_{gap}	
	Geometría MNDO	Geometría LDA/DZVP/A1
LDA/4-31G	4.01	4.00
LDA/DZVP/A1	4.06	3.97
LDA/TZVP/A2	3.99	3.92
LDA/Ondas planas	3.95	3.70

Como se puede observar en este cuadro, el *gap* de energía disminuye conforme el tamaño del conjunto de base aumenta. En cuanto al comportamiento de estos conjuntos de base con diferente geometría, se puede decir que el tamaño del

conjunto de base reduce el *gap* de energía, además, se encontraron valores menores de esta cantidad para la geometría LDA/DZVP/A1 que para la geometría MNDO, lo cual es válido para todos los conjuntos de base empleados.

Los cambios más notorios corresponden a la descripción de ondas planas, en donde el *gap* de energía es el más pequeño obtenido, lo cual puede ser el resultado de emplear un conjunto de base no localizado, que describe el comportamiento de una propiedad dentro del espacio completo de la supercelda en lugar de hacerlo sobre los átomos del sistema. En contraste, los conjuntos de base localizados no afectan en gran medida los valores del *gap* de energía.

El resultado LDA/Ondas planas//MNDO es un valor aún no convergido³ pero se espera que disminuya una vez concluido el cálculo. En cuanto al resultado LDA/Ondas planas//LDA/DZVP/A1, hay que tomar en cuenta que la distancia a átomos de celdas vecinas es de 5 Å y, según los resultados del capítulo 2, se esperaría que los valores del *gap* de energía sean mayores si esta distancia fuera más grande.

³ Se necesita una convergencia de 1×10^{-6} u. a. en la energía para alcanzar una convergencia de 1×10^{-4} en las energías de los orbitales. En el caso de LDA/Ondas planas//MNDO, sólo se alcanzó una convergencia de 1×10^{-4} .

6. Estructura electrónica de sistemas periódicos construidos a partir de tetrahidropirano

6.1. Descripción del problema

Tomando en cuenta el grado de avance de los grupos experimentales dedicados a sintetizar sustancias, tales como las toxinas marinas, y dados los resultados obtenidos en este tipo de sistemas moleculares, se ha propuesto para este capítulo el análisis de sistemas periódicos estructuralmente basados en el tetrahidropirano (Fig. 6.1). La idea de este estudio cumple principalmente con dos propósitos: en primer lugar, obtener las propiedades de sistemas poliméricos, pero con uno de los grupos funcionales frecuentes en las toxinas marinas estudiadas en el capítulo anterior; y en segundo lugar, analizar el comportamiento con respecto a la inclusión sistemática de enlaces dobles en sistemas periódicos, dado que, como se vio con la BTXB y la CTX3C, los enlaces dobles cumplen un papel importante como parte de la banda LUMO del sistema.

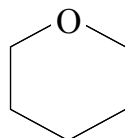


Figura 6.1. Tetrahidropirano, estructura básica de ciertas toxinas marinas.

Por su parte, los enlaces conjugados presentes en sistemas poliméricos han sido estudiados ampliamente desde la década de los setenta. Estos estudios incluyen desde cadenas lineales extendidas (Shirakawa y col., 1977; Chiang y col., 1977 y 1978), hasta heterociclos (Malhotra y col., 1986) y sus aplicaciones están principalmente relacionadas con la tecnología electrónica (Kanatzidis, 1990; Burroughes y col., 1990; Friend y col., 1999) debido a las propiedades conductoras que estos sistemas presentan. Por lo anterior, se sabe que un gran número de enlaces conjugados puede resultar en sistemas conductores poliméricos; uno de los sistemas

poliméricos estudiados en este capítulo puede tener tal propiedad conductora, como se verá más adelante.

6. 2. Metodología

Se estudiaron cuatro sistemas poliméricos: el primer sistema no incluye enlaces dobles, está totalmente basado en el tetrahidropirano; en el segundo sistema se insertó un enlace doble en medio de la estructura; en el tercero se distribuyeron dos enlaces dobles en forma simétrica; y en el cuarto, un arreglo de tres enlaces dobles produce un sistema conjugado.

Los cálculos de estos sistemas fueron llevados a cabo por medio del método de ondas planas (ver Apéndice A.1.3), imponiendo condiciones periódicas, en donde se emplearon pseudopotenciales LDA (Ireta y Galván, 1996), un corte en la energía de 40 Ry y cuatro puntos \mathbf{k} , para la optimización del sistema dentro de la supercelda, mientras que se emplearon 50 puntos \mathbf{k} para la descripción de las DDE. También se empleó en las superceldas una distancia hacia átomos de celdas vecinas de 5 Å, en los ejes x e y . Las superceldas están construidas de modo que la característica de polímero se obtiene al replicar el sistema a lo largo del eje z .

6. 3. Resultados y discusión

6. 3. 1. Estructura de los diferentes sistemas periódicos basados en el tetrahidropirano

Las dimensiones de las superceldas ortorrómbicas, empleadas en los cálculos son: a) para el sistema periódico sin enlaces dobles, $8.80 \times 7.61 \times 4.75$ Å; b) para el sistema periódico con un enlace doble, $9.19 \times 6.69 \times 4.71$ Å; c) para el sistema periódico con dos enlaces dobles, $9.29 \times 7.61 \times 4.69$ Å; y d) para el sistema periódico con tres enlaces dobles (conjugado), $9.44 \times 5.00 \times 4.73$ Å (ver Fig. 6.2).

Como se vio en el capítulo 2, una distancia de 5 Å a átomos de celdas vecinas no produce buenos resultados, pero es suficiente como para obtener una estimación cualitativa. Por lo anterior, es importante que esta distancia sea la misma en todas las superceldas para poder llevar a cabo una comparación directa de los resultados, ya que si fuera diferente, las interacciones con las celdas vecinas no serían similares.

Como se observa en la figura 6.2, los sistemas periódicos se arreglan de una forma similar dentro de su correspondiente supercelda, con excepción del sistema conjugado, el cual tiene una conformación completamente plana debido precisamente a la distribución de los enlaces dobles en su estructura.

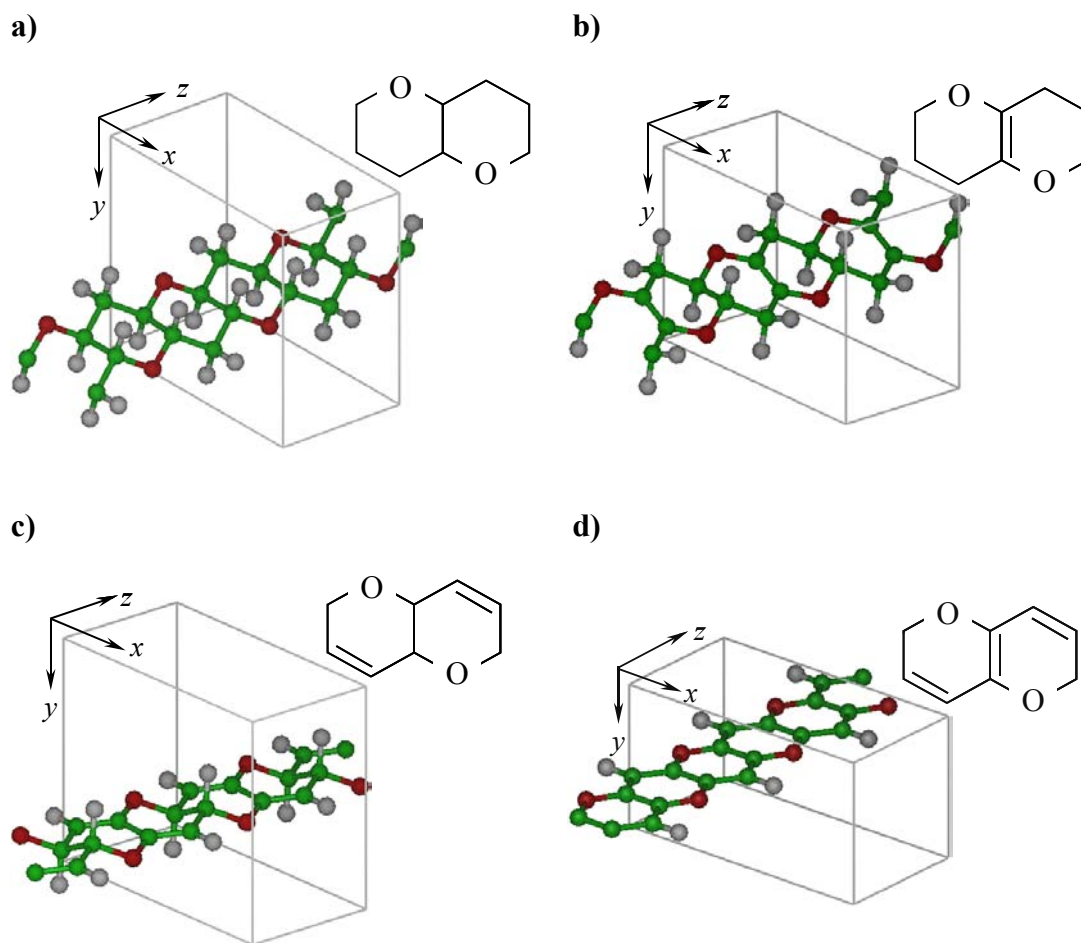


Figura 6.2. Estructuras poliméricas triplicadas en el eje z. Junto a cada supercelda (ortorrombo gris) se muestra el sistema contenido dentro de la misma.

6. 3. 2. Comparación de las densidades de estados y sus *gaps* de energía

La comparación de las DDE para los diferentes sistemas se muestra en la figura 6.3, en donde se debe observar que la ausencia de enlaces dobles en el primer sistema periódico aumenta el *gap* de energía; en contraste, cuando aumenta la presencia de enlaces dobles, el *gap* de energía disminuye.

De hecho, cuando el sistema periódico contiene tres enlaces dobles, la gráfica muestra que no existe ningún *gap* de energía en absoluto y la DDE describe una línea continua desde los estados ocupados hacia los estados desocupados del sistema. Si se observa el cuadro 6.1, se puede apreciar que sí existe un valor diferente de cero para el *gap* de energía, aunque éste es muy pequeño. El hecho de que la gráfica describa una línea continua es consecuencia del ancho de las curvas gaussianas que se emplean para realizar dicha gráfica, 0.2 en este caso, si el ancho de la gaussiana fuera menor, seguramente podría apreciarse dicho *gap* de energía.

La diferencia cuantitativa entre estos sistemas poliméricos puede observarse a través de sus *gaps* de energía, según se muestra en el cuadro 6.1. El sistema que carece de enlaces dobles presenta un *gap* de energía similar al de un semiconductor (4.81 eV); este mismo orden de magnitud también se encuentra presente en los sistemas con uno y dos enlaces (~ 3.00 eV). Sin embargo, el sistema periódico con tres enlaces, disminuyó drásticamente el *gap* de energía (0.10 eV), debido principalmente a la distribución conjugada de sus enlaces dobles; tales características le confieren, en forma teórica, un carácter de polímero conductor.

Ya que la distancia a átomos de celdas vecinas es pequeña (5 Å), se esperaría que los *gaps* de energía obtenidos con una distancia de 10 Å o mayor sean ligeramente más grandes (~ 0.2 eV mayores). En tal caso, el sistema sin enlaces dobles podría llegar a ser un aislante.

En relación con los sistemas de uno y dos enlaces dobles, se observa que sus *gaps* de energía son comparables con los de las toxinas marinas. Valdría la pena averiguar si estos sistemas periódicos presentan esta misma característica a nivel experimental.

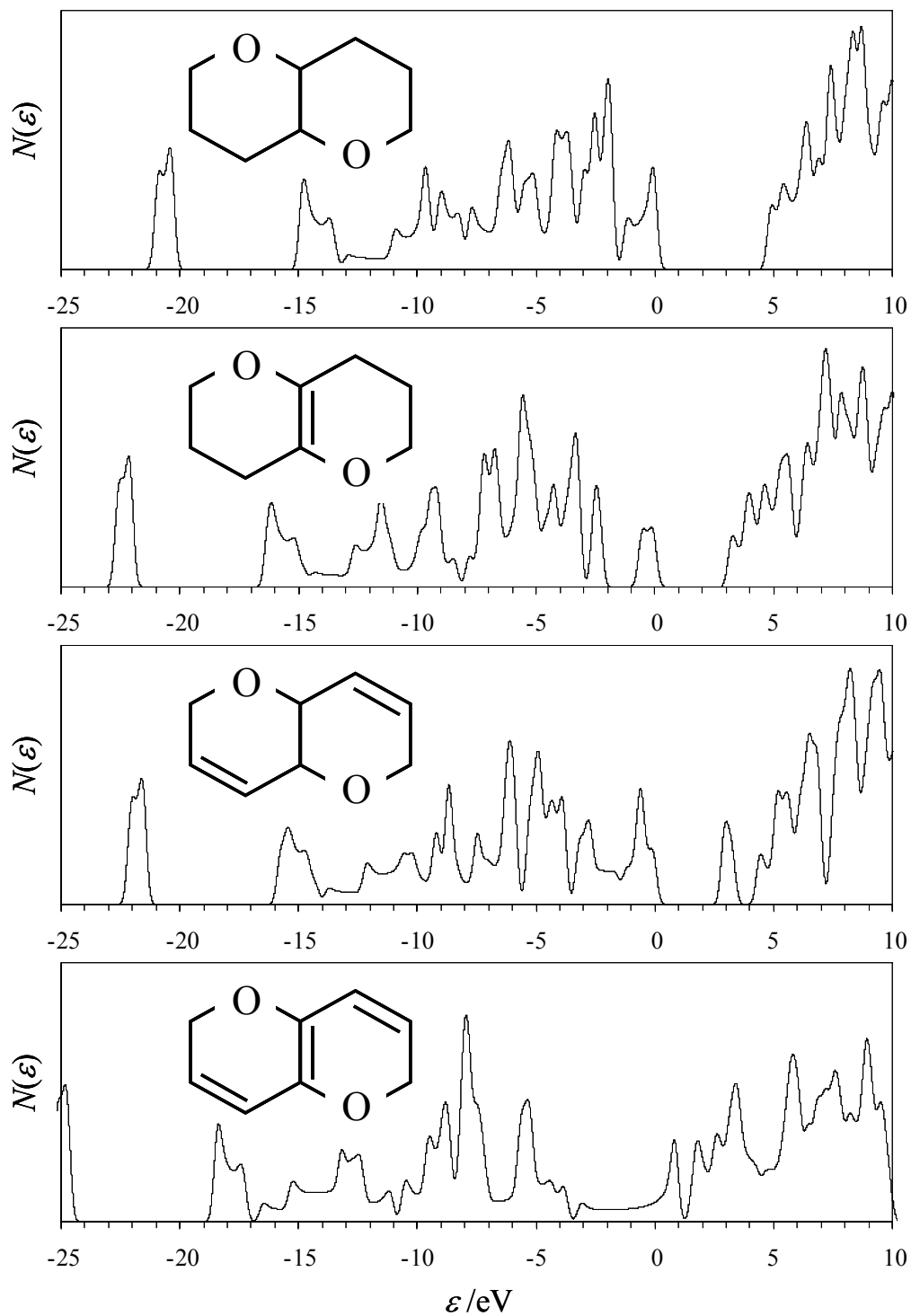


Figura 6.3. DDE para los diferentes sistemas periódicos. El nivel de Fermi está alineado a 0 eV.

Cuadro 6.1: Comparación de los *gaps* de energía de los diferentes sistemas periódicos.

Número de enlaces dobles dentro de la supercelda del sistema periódico	ΔE_{gap} (eV)
0	4.81
1	3.16
2	2.88
3	0.10

Conclusiones

Como se mencionó en el capítulo 1, existe una gran variedad de estudios especializados en las características de los enlaces dobles. A lo largo de este trabajo se pudo apreciar que los resultados se ven afectados con respecto a dos variables importantes, por un lado el ambiente que rodea al enlace doble y por el otro lado, el nivel de cálculo empleado. En varios capítulos se observa que la reactividad de los enlaces dobles está gobernada en cierta medida por el orbital molecular más alto desocupado (LUMO), el cual está directamente relacionado con la habilidad de un sistema para aceptar electrones, propiedad que a su vez depende de la energía relativamente pequeña que se necesita para romper el enlace π del enlace doble¹. Sin embargo, como se aprecia en la figura 1.2 y como se menciona en el capítulo 5, con respecto a la ciguatoxina 3C, el HOMO también juega un papel importante en el estudio de los enlaces dobles. Las conclusiones particulares de cada capítulo se presentan a continuación.

En cuanto a los efectos causados por el conjunto de base sobre las energías de los orbitales moleculares y sobre los *gaps* de energía del capítulo 2, se observa que los métodos de extrapolación empleados no son del todo necesarios, ya que las diferencias entre los valores obtenidos con los conjuntos de base más grandes son muy pequeños y los *gaps* de energía no cambian. Sin embargo, la aplicación de dichas extrapolaciones está justificada por el comportamiento monótono presente en los resultados obtenidos con los conjuntos de base de Dunning. En el caso de emplear extrapolaciones para la estimación de valores en el límite de base infinita, los resultados son bastante consistentes con lo esperado al aplicar la ecuación de Peterson (Ec. 2.6).

Para los métodos de ondas planas, la relación, *rel*, entre el número de ondas planas y el tamaño de la supercelda, puede ser muy importante para dar una idea sobre el comportamiento de la energía total. En este caso, si *rel* disminuye cuando

¹ El enlace doble está formado por un enlace pi (π) y un enlace sigma (σ), en donde el primero es energéticamente más débil que el segundo y, por ende, más fácil de romper.

aumenta el tamaño de la supercelda, la energía total del sistema no presentará ninguna tendencia monótona. En contraste, si el corte en la energía aumenta a un tamaño fijo de la supercelda, *rel* será mayor y la energía total exhibirá un comportamiento monótono con respecto a dicho corte en la energía.

Comparando los resultados obtenidos con el MFL y el MOP, es claro que se obtienen valores más negativos para las energías de orbitales a través del MFL. Debe tomarse en cuenta que las energías HOMO y LUMO son cantidades que pueden ser comparables entre ambos métodos, siempre y cuando se empleen conjuntos de base de gran tamaño en los cálculos. Para los sistemas estudiados, el MOP sobrestima ligeramente los *gaps* de energía con respecto a aquellos valores obtenidos por el MFL, aunque la diferencia se encuentra en la segunda cifra después del punto decimal, en electrón-voltios (eV).

A partir de los resultados obtenidos en este capítulo se puede decir que es factible obtener energías confiables de los orbitales moleculares para sistemas no cargados con el método de ondas planas, siempre y cuando se tengan presentes ciertas consideraciones como son: una distancia a átomos de celdas vecinas de 20 Å y un corte en la energía mínimo de 40 Ry. Lo anterior es importante debido a que un cálculo de ondas planas con tales características es considerablemente más factible, en cuanto a costo computacional, que un conjunto de base localizado de gran tamaño como aug-cc-pV5Z. Debe tomarse en cuenta que aug-cc-pVTZ y aug-cc-pVQZ proporcionan buenos resultados y tienen un costo computacional mucho menor incluso que el mencionado cálculo con ondas planas, aunque similar a emplear 15 Å de distancia a átomos de celdas vecinas.

Los valores obtenidos del *gap* de energía con el funcional LDA, tanto con ondas planas como con bases localizadas, sobreestiman a aquellos obtenidos experimentalmente: 4.36 eV para el etileno (Flicker y col., 1975; van Veen, 1976) y 3.22 eV para el *trans*-butadieno (Mosher y col., 1973a y 1973b; Flicker y col., 1978). Lo cual está de acuerdo con el desempeño conocido de LDA en la descripción teórica de *gaps* de energía.

En el estudio de la reacción de isomerización *cis-trans* en olefinas captodativas del capítulo 3, se observa que las rotaciones alrededor del enlace doble pueden producir inestabilidades en la solución Kohn-Sham restringida con respecto a la no restringida, para la región del estado de transición. Es recomendable realizar pruebas para localizar la posible presencia de dichas inestabilidades.

Con el objeto de describir correctamente el potencial de espín del sistema singulete de capa abierta, que se presenta para el 1-amino-2-fluoroetileno, se desarrolló un método de equiensamble. Es importante mencionar que el empleo de olefinas captodativas asimétricas permite concluir que la inestabilidad es una característica relacionada a la degeneración de espín en lugar de a la simetría de la molécula, simetría que sí se presenta en sistemas como el etileno.

Para la descripción del *gap* de energía singulete-triplete (diferente al *gap* de energía generado por la diferencia entre los orbitales moleculares de frontera) a lo largo de la coordenada de reacción, se encontró que la expansión a segundo orden de la energía produce una buena descripción sólo si se emplea el método de equiensamble. La estimación del *gap* de energía singulete-triplete, a través de las expresiones derivadas del método equiensamble, preserva un comportamiento cualitativo así como cierta descripción cuantitativa.

En cuanto al capítulo 4, relacionado a la epoxidación, se confirma que esta reacción es un proceso que prefiere la geometría *spiro* para su estado de transición; cuando se emplea un alqueno sustituido, la configuración es además *anti* y la reacción se clasifica como asíncrona, lo cual es consecuencia de lo siguiente: el ataque electrofílico lo recibe el carbono no sustituido del alqueno, sitio 1, y el ataque lo lleva a cabo el sitio 3, esto es consistente con el hecho de que el sitio 3 presenta el estado de activación más alto durante el proceso de reacción. En contraste, cuando se lleva a cabo una reacción síncrona, las propiedades de los carbonos que forman el enlace doble (C1 y C2) son prácticamente las mismas para ambos sitios, lo cual se describe claramente en el estudio del orden de enlace a través del camino de reacción.

También se encontró una cierta relación directa entre el *gap* de energía de los reactivos con respecto a la energía de activación. Cuando se emplean agentes oxidantes nucleofílicos como la oxiaqua o el IPMC, las características de las reacciones son muy diferentes a las de reacciones que emplean electrófilos como agentes oxidantes; sin embargo, de las dos especies oxidantes anteriormente mencionadas, las diferencias más grandes se encuentran en el IPMC debido a su carga negativa. Cambios no tan dramáticos pueden apreciarse cuando el alqueno juega un papel electrofílico, en este caso los cambios son locales y no tanto globales.

Por lo anterior, se puede concluir que el reactivo más importante en una reacción de epoxidación es el agente oxidante y que su comportamiento durante la reacción es más definido que el del alqueno.

En cuanto a las toxinas marinas del capítulo 5, se observa que la maitotoxina prefiere una conformación plegada cuando se encuentra en el vacío, la cual se debe a los diferentes rotores en su estructura y a los puentes de hidrógeno que se forman durante su plegamiento. Otra característica importante es que, a pesar de que los cálculos se realizan en el vacío, los grupos éster sulfónicos apuntan fuera de la estructura como se esperaría que sucediera en medio acuoso. Por otro lado, la presencia de un hueco en su estructura, indica la posibilidad de que pequeñas moléculas e iones, como el Ca^{2+} y el Na^+ , interactúen en su interior. Debe tomarse en cuenta que los cálculos de MM y DM, aquí aplicados, se llevan a cabo en el vacío, ambiente que no corresponde con el natural de la maitotoxina la cual está rodeada de agua por encontrarse en el mar. Valdría la pena aplicar más adelante cálculos que describan este ambiente.

En contraste, la geometría de la brevetoxina B y de la ciguatoxina 3C, las cuales no contienen rotores en su estructura, es más bien rígida y completamente extendida. No es posible sacar conclusiones definitivas acerca de la brevetoxina B dado que todavía no se ha obtenido una conformación de mínima energía confiable ni completa. Si se toman en cuenta los resultados obtenidos en la ciguatoxina 3C, se podría decir que la banda LUMO de la brevetoxina B reside sobre sus enlaces dobles y la banda HOMO, sobre los pares libres de los oxígenos. También se esperaría que

existan orbitales pertenecientes a la banda LUMO en la cadena lateral que fue truncada. Se observa que la BTXB presenta un *gap* de energía similar al de un semiconductor.

Para la densidad de estados de la ciguatoxina 3C, a diferente geometría, se puede decir que tiene ligeros efectos sobre la descripción de los estados virtuales. Cuando se emplean bases localizadas se presenta una banda LUMO bien definida. A geometría fija, el uso de conjuntos de base mayores reduce la distancia entre la banda LUMO y el resto de los orbitales virtuales; el uso de un conjunto de base de ondas planas desaparece esta distancia y comprime los estados virtuales.

El *gap* de energía de la ciguatoxina 3C es similar al de un semiconductor (~ 4.00 eV). La geometría MNDO describe valores más altos del *gap* de energía que la geometría LDA/DZVP/A1. Las diferencias del *gap* de energía debidas al cambio en el tamaño del conjunto de base es mayor en LDA/DZVP/A1 que en MNDO aunque estos cambios no son tan grandes (~ 0.30 eV y ~ 0.10 eV, respectivamente); sin embargo, se observa cierta reducción del *gap* de energía cuando el tamaño del conjunto de base aumenta. Por su parte, la banda LUMO se encuentra bien definida en los enlaces dobles de la estructura de la ciguatoxina 3C, mientras que la banda HOMO está dispersa en diferentes sitios, que corresponden principalmente a los pares de electrones de la molécula.

Y finalmente, en el capítulo 6 en donde se presenta el estudio sobre los sistemas periódicos construidos a partir de tetrahidropirano, se encontró una actividad relacionada a polímeros conductores al aumentar el número de enlaces dobles, esto es, el sistema periódico se transforma de un semiconductor (< 5.00 eV), cuando no hay enlaces dobles presentes, a un conductor (0.10 eV), cuando tres enlaces dobles están distribuidos en forma conjugada. Sería interesante que un grupo experimental pudiera sintetizar tal sistema con el fin de probar su conductividad.

Conclusiones

Perspectivas

Como se observa en el capítulo 5, las perspectivas de este trabajo se encuentran principalmente en las toxinas marinas. Una de las principales causas que complican el estudio de estos sistemas moleculares es su tamaño y el hecho de que no son sistemas polipeptídicos. Por lo general, los métodos para tratar moléculas de tales dimensiones están diseñados para polipéptidos, como por ejemplo el CVFF, sin embargo, las toxinas marinas son poliéteres, lo que dificulta un poco su tratamiento. Los métodos semiempíricos son de ayuda, pero hasta que se realicen varias pruebas y comparaciones con otros métodos no se puede tener confiabilidad en ellos. Los métodos de teoría de funcionales de la densidad, aplicada ya sean con funciones localizadas o con ondas planas, son factibles de utilizarse aunque con cierta reserva debido al costo computacional.

La maitotoxina necesita ser calculada en un ambiente acuoso y sería muy útil obtener su conformación en este medio, aunque sea a un nivel de cálculo bajo, para tener una idea más acertada de su estructura electrónica. En cuanto a la brevetoxina B, se está tratando de mejorar su estudio aumentando el nivel de cálculo a aquél empleado en la ciguatoxina 3C, y anexando la cadena lateral que se había eliminado por motivos de convergencia en la optimización. Sin embargo, aunque se siguen presentando los mismos problemas de optimización, se ha empezado a tratar con otros métodos semiempíricos del programa MOPAC.

Cabe mencionar que en el capítulo 3 se incluye el inicio de un estudio relacionado con la molécula de 4,4'-diisotiocianatoestilbeno-2,2'-disulfonato, esto es, el estudio de su barrera rotacional. Dicha molécula está relacionada con la maitotoxina (capítulo 5) al presentar el mismo efecto sobre membranas celulares, por lo cual es necesario realizar un análisis más profundo de ella.

Apéndice A

Aquí se presenta una revisión general de los métodos empleados a lo largo de este trabajo, por lo que se recomienda al lector consultar la bibliografía citada en este apéndice en caso de que sea necesaria una descripción más detallada.

Es importante mencionar que algunas palabras y abreviaturas provenientes de otros idiomas son de uso común en español, por esto se emplearán éstas y no las españolas cuando sea el caso.

A. 1. Teoría de funcionales de la densidad

La teoría de funcionales de la densidad (TFD) es en la actualidad una de las herramientas más importantes en la descripción de propiedades de sistemas atómicos y de los más diversos sistemas moleculares, en el área de la química teórica (Parr y Yang, 1989; Koch y Holthausen, 2001; Geerlings y col., 2003). Los inicios de esta teoría se remontan a los años veinte y treinta con los trabajos de Thomas (1927), de Fermi (1927) y de Dirac (1930); pero fueron los trabajos de Hohenberg y Kohn (HK) de 1964, y de Kohn y Sham (KS) de 1965, los que dieron la pauta a seguir en el desarrollo de esta teoría. Los métodos asociados a la TFD han sido implementados en el campo de la química computacional (Cramer, 2002), desde los años ochenta, obteniéndose muy buenos resultados hasta la fecha.

El teorema de HK (1964) establece que para moléculas con un estado basal no degenerado, la energía y todas las demás propiedades electrónicas moleculares pueden ser determinadas a partir de la densidad electrónica del estado basal del sistema, $\rho_0(x, y, z)$, en donde el subíndice cero denota el estado basal y x, y y z son las coordenadas espaciales que pueden resumirse en \vec{r} . Entonces, la energía del estado basal, E_0 , es un funcional de la densidad,

$$E_0 = E_0[\rho_0(\vec{r})]. \quad (\text{A.1})$$

A. 1. 1. El método de Kohn-Sham

Por su parte, el método de KS (Kohn y Sham, 1965), estima E_0 a partir de $\rho_0(\vec{r})$ considerando un sistema de referencia (sr) ficticio de n electrones no interactuantes con el mismo potencial externo, $v_{sr}(\vec{r})$, el cual es producido por las cargas externas al sistema de electrones y permite igualar la densidad del sistema de referencia, $\rho_{sr}(\vec{r})$, con la densidad del estado basal,

$$\rho_{sr}(\vec{r}) = \rho_0(\vec{r}), \quad (\text{A.2})$$

en donde

$$\rho_{sr}(\vec{r}) = \sum_{i=1}^n |\varphi_i^{KS}|^2 \quad (\text{A.3})$$

y a su vez, φ_i^{KS} son los conocidos como orbitales de KS.

Por lo anterior se puede decir que la TFD utiliza la densidad electrónica de un sistema, $\rho(\vec{r})$, ya sea atómico o molecular, como una variable básica a partir de la cual se pueden obtener las más diversas propiedades, y que debe cumplir con:

$$\int \rho(\vec{r}) d\vec{r}_1 = N, \quad (\text{A.4})$$

lo cual significa que la integración de $\rho(\vec{r})$ en todo el espacio, debe ser igual al número total de electrones del sistema, N .

Utilizando $\rho(\vec{r})$, se puede obtener $E[\rho(\vec{r})]$ del sistema a partir de un ciclo autoconsistente que resuelve:

$$E[\rho(\vec{r})] = F[\rho(\vec{r})] + E_{Ne}[\rho(\vec{r})], \quad (\text{A.5})$$

donde E_{Ne} es la energía de la interacción núcleo-electrón del sistema, y $F[\rho(\vec{r})]$ es el llamado funcional universal, el cual contiene las contribuciones de la energía cinética, la interacción coulombica clásica (electrón-electrón) y la parte no clásica debida a los efectos de la corrección a la autointeracción, el intercambio y la correlación electrónica. Debe tomarse en cuenta que el ciclo autoconsistente empleado durante este proceso se realiza a potencial externo constante, $v(\vec{r})$, esto es, a una geometría fija del sistema; cuando se requiere una optimización de la

geometría, el ciclo autoconsistente debe repetirse para cada desplazamiento en la geometría hasta lograr una energía mínima¹.

Por desgracia, el funcional universal, $F[\rho(\vec{r})]$, no ha podido ser obtenido hasta la fecha y son prácticamente nulas las esperanzas de obtenerlo, al menos en corto tiempo, en su lugar se han desarrollado los más diversos funcionales, lo cuales son empleados para describir sistemas de la forma más aproximada posible.

Los avances en materia de funcionales han tomado en cuenta principalmente la parte no clásica de $F[\rho(\vec{r})]$. La parte de la corrección a la autointeracción tiene relativamente poco tiempo de que estar siendo analizada a detalle y no se discutirá en este trabajo dado que no se emplea en ninguno de los cálculos realizados; sin embargo, el intercambio y la correlación juegan un papel importante en el campo de los funcionales actualmente más empleados en la química computacional. $F[\rho(\vec{r})]$ contiene una expresión conocida como energía de intercambio y correlación, $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$, la cual contiene a su vez los efectos de repulsión electrón-electrón no clásicos, además de una porción que corresponde a la energía cinética del sistema; dado que $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$ es una expresión cuántica, existen aproximaciones que permiten la separación ésta de la forma:

$$E_{xc}[\rho(\vec{r})] = E_x[\rho(\vec{r})] + E_c[\rho(\vec{r})]. \quad (\text{A.6})$$

Los funcionales de intercambio y correlación son muy variados, incluso algunos de ellos pueden ser sólo de intercambio o sólo de correlación, lo que permite en algunas ocasiones utilizarlos de forma combinada dependiendo de las necesidades del cálculo. En la sección A.2.2, se describe con un poco más de detalle estos funcionales.

El método de KS puede aplicarse de varias formas (Parr y Yang, 1989; Koch y Holthausen, 2001), aunque las empleadas en este trabajo sólo son la restringida (RKS, *restricted KS*) y la no restringida (UKS, *unrestricted KS*).

La forma RKS se emplea en el estudio de sistemas con todos sus electrones apareados (también llamados de capa cerrada), en donde la densidad de los espines

¹ En realidad, nunca se puede tener la certeza de alcanzar la geometría del sistema de mínima energía, también conocido como mínimo global.

α (o \uparrow) es igual a la densidad de los espines β (o \downarrow) de forma que la $\rho(\vec{r})$ del sistema completo puede expresarse como

$$\rho(\vec{r}) = 2\rho^\alpha(\vec{r}) = 2\rho^\beta(\vec{r}); \quad (\text{A.7})$$

en este caso, la parte espacial de los orbitales es la misma sólo difieren en la parte de espín según

$$\varphi_1(\vec{x}_1) = \varphi_1(\vec{r}_1)\alpha(s_1) \quad (\text{A.8})$$

y

$$\varphi_2(\vec{x}_2) = \varphi_1(\vec{r}_1)\beta(s_2). \quad (\text{A.9})$$

En contraste, la forma UKS se emplea en el estudio de sistemas con electrones desapareados (o de capa abierta), en donde la $\rho(\vec{r})$ del sistema es de la forma

$$\rho(\vec{r}) = \rho^\alpha(\vec{r}) + \rho^\beta(\vec{r}), \quad (\text{A.10})$$

pues en este caso, también la parte espacial de cada orbital es diferente, no sólo la parte de espín,

$$\varphi_1(\vec{x}_1) = \varphi_1(\vec{r}_1)\alpha(s_1) \quad (\text{A.11})$$

y

$$\varphi_2(\vec{x}_2) = \varphi_2(\vec{r}_2)\beta(s_2). \quad (\text{A.12})$$

Es por lo anterior que el costo computacional de un cálculo para sistemas de capa abierta es mayor que un cálculo para sistemas de capa cerrada.

A. 1. 2. Funciones de base localizadas

Los cálculos de TFD no sólo emplean diferentes funcionales, también se aplica lo que se conoce como funciones de base, las cuales son representaciones matemáticas de los orbitales atómicos de KS de los sistemas a analizar y son empleados para construir la densidad de carga del sistema de acuerdo a:

$$\rho(\vec{r}) = \sum_i^N |\varphi_i(\vec{r})|^2, \quad (\text{A.13})$$

en donde φ_i es el orbital de KS. Según la combinación lineal de orbitales atómicos, o LCAO (*linear combination of atomic orbitals*), la cual permite utilizar los orbitales atómicos de forma computacional, un orbital de KS se define como:

$$\varphi_i = \sum_{m=1}^M c_{mi} \eta_m, \quad (\text{A.14})$$

en donde el conjunto de las funciones de base, $\{\eta_m\}$, reciben precisamente el nombre de conjunto de base; si éste estuviera completo, se requeriría que $M = \infty$. Por su parte, c_{mi} son los coeficientes de las funciones de base, los cuales se actualizan en cada ciclo autoconsistente.

Se sabe que la calidad de un cálculo depende directamente del tamaño del conjunto de base, por lo que generalmente a mayor tamaño, mejores resultados se obtienen, aunque también debe tomarse en cuenta que el aumento del tamaño repercute directamente en el costo computacional; esto es consecuencia de que las funciones localizadas describan los sitios atómicos del sistema y sus regiones circundantes, empleando funciones de base para los electrones de las capas internas de los átomos y para los electrones de valencia; si se requiere ampliar y, en consecuencia, mejorar la descripción del conjunto de base, se emplean funciones polarizadas, que describen mejor las deformidades de las densidades atómicas dentro de un sistema, y funciones difusas, que se emplean para extender la descripción del sistema (son muy utilizadas para aniones).

Por lo anterior, diferentes conjuntos de base fueron utilizados con el objeto de satisfacer de una forma efectiva las necesidades del cálculo. Para un cálculo con muchos átomos o que no requería de gran exactitud en el resultado, se empleó un conjunto de base pequeño conocido como 4-31G, desarrollado por Pople (Szabo y Ostlund, 1996). Se sabe que con los conjuntos de base 6-31G* y 6-311G(*d*, *p*) (Szabo y Ostlund, 1996), los cuales contienen funciones polarizadas, y el método B3LYP, se pueden obtener resultados confiables y en algunas ocasiones, similares a los obtenidos por medio de la experimentación. Estos conjuntos de base son en cierta forma de un tamaño considerable aunque todavía permiten realizar cálculos con un costo computacional razonable.

Para cálculos un poco más confiables, se utilizaron los conjuntos de base desarrolladas por Godbout y col. (1992), DZVP y TZVP, junto con sus correspondientes bases auxiliares, A1 y A2, las cuales facilitan los cálculos disminuyendo el costo computacional. Este tipo de conjuntos de base también contiene funciones polarizadas. Como se aprecia en algunos de los capítulos de este trabajo, el empleo de estos conjuntos de base tiene como objetivo obtener resultados más exactos tanto en geometría como en propiedades. Sin embargo, en el capítulo 2 se utilizó el TZVP/A2 para llevar a cabo optimizaciones previas a conjuntos de base aún más grandes, tipo Dunning (Dunning, 1989; Kendall y col., 1992), conocidos como aug-cc-pVXZ, en donde X puede ser D, T Q ó 5; este tipo de cálculos es sumamente costoso, ya que tales conjuntos de base emplean funciones polarizadas y difusas, sin embargo es muy confiable y mejor aún que los cálculos realizados con conjuntos de base considerados como «completos», los cuales se describirán a continuación.

A. 1. 3. El método de ondas planas y la aproximación del pseudopotencial

Los métodos de ondas planas (MOP) desarrollados a la fecha (Payne y col., 1992), están basados en el teorema de Bloch (Kittel, 1996; Ashcroft y Mermin, 1981), el cual establece que una función de onda puede expandirse por medio de un conjunto de ondas planas. Debido a su naturaleza, un MOP necesita una gran cantidad de ondas planas para representar un orbital de KS, así, para llevar a cabo un cálculo en donde todos electrones del sistema sean tomados en cuenta, una enorme cantidad de ondas planas podría necesitarse. Las ondas planas son funciones de base no localizadas, ya que consideran todo el espacio en el cual se ha confinado a un sistema (este espacio es conocido como supercelda, el cual se describirá más adelante) de una forma homogénea.

Tomando en cuenta que los electrones de valencia de un sistema molecular son los principales involucrados en el enlace químico, es claro que ellos juegan un papel más importante que los electrones del carozo (mejor conocido por su nombre en inglés, *core*). En este contexto, el problema de tener una gran cantidad de ondas

planas puede resolverse por la aproximación de pseudopotenciales, donde los electrones del *core* y el potencial iónico son reemplazados por una función analítica o numérica. De esta forma, el número de ondas planas a ser utilizado se reduce considerablemente. Por tanto, la aproximación del pseudopotencial es crucial para el MOP.

Esta metodología ha sido diseñada para sistemas con condiciones periódicas, aunque existen varios trabajos en donde ha sido aplicada para estudiar sistemas finitos, ya sea atómicos o moleculares. En este contexto, algunas consideraciones deben tomarse en cuenta para llevar a cabo tal estudio: una de ellas se relaciona al tamaño de la celda en donde está contenido el sistema finito, el cual debe ser lo suficientemente grande con el objeto de evitar efectos de borde. Para este propósito, la aproximación de la supercelda produce la posibilidad de manejar sistemas no periódicos, dentro del marco del teorema de Bloch. Como fue señalado por Makov y Payne (1995), los resultados esperados para sistemas no periódicos son obtenidos en el límite para $L \rightarrow \infty$, en donde L es la dimensión lineal de la supercelda. El tamaño de la supercelda está directamente relacionado con el número de ondas planas involucradas en este tipo de cálculos; vale la pena señalar, que este número es un parámetro que debe ser optimizado antes de llevar a cabo un análisis relacionado con la estructura electrónica cuando el MOP es aplicado a sistemas finitos. Así, debe haber un balance entre el tamaño de la supercelda y el número de ondas planas que debe utilizarse, de tal manera que el costo computacional no sea muy alto, pero el cálculo produzca resultados confiables.

Otro punto que debe considerarse en un MOP, es el corte en la energía cinética. En la expansión de ondas planas, de los orbitales de KS, la condición de truncamiento de la base implica la inclusión de ondas planas, de las cuales, el vector de onda en unidades de energía,

$$\left(\frac{\hbar^2}{2m}\right)|\mathbf{k} + \mathbf{G}|^2, \quad (\text{A.15})$$

es más pequeño que el mencionado corte en la energía; por tanto, un aumento del corte en la energía aumenta a su vez el número de ondas planas y, como consecuencia, el cálculo se vuelve más costoso. Dentro de este esquema, un solo parámetro controla la calidad del conjunto de base: un análisis a través de diferentes

cortes en la energía debe realizarse con el objeto de obtener el valor más pequeño que describa apropiadamente al sistema.

Un elemento adicional relacionado con el MOP es la muestra de puntos \mathbf{k} que debe aplicarse. Tomando en cuenta que las ecuaciones básicas tienen que resolverse en un número adecuado de puntos \mathbf{k} , el trabajo de cómputo se incrementa si se utiliza un número grande de puntos \mathbf{k} . Afortunadamente, cuando el tamaño de la supercelda aumenta, el número de puntos \mathbf{k} disminuye. En particular, cuando un sistema finito es modelado por una supercelda grande, sólo un punto \mathbf{k} es requerido, éste es conocido como punto Gamma $[\Gamma(0, 0, 0)]$.

En resumen, para estudiar sistemas moleculares finitos dentro de la aproximación de la supercelda, en el contexto del MOP aplicando pseudopotenciales, se requiere calibrar la cantidad de vacío en la supercelda y el número de puntos \mathbf{k} , además de la calidad del conjunto de base.

A. 1. 4. La aproximación de la densidad local, la aproximación por gradientes generalizados y los métodos híbridos

La aproximación de la densidad local o LDA (*local density approximation*), propuesta por Vosko y col. (1980), está basada en el gas uniforme de electrones, el cual es un sistema ideal en el cual los electrones se mueven en un ambiente con carga positiva tal, que la carga total del sistema es neutra; el número de electrones, N , al igual que el volumen, V , del gas tienden a infinito, aunque la densidad electrónica, $\rho(\vec{r})$, permanece constante:

$$\frac{N}{V} = \rho(\vec{r}) \quad (\text{A.16})$$

El método LDA emplea la siguiente expresión para el cálculo de la energía de intercambio y correlación:

$$E_{XC}^{LDA}[\rho(\vec{r})] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{XC}(\rho(\vec{r})) d\vec{r}, \quad (\text{A.17})$$

en donde ε_{XC} es la energía de intercambio y correlación por partícula del gas uniforme de electrones con densidad, $\rho(\vec{r})$, que puede dividirse como:

$$\varepsilon_{XC}(\rho(\vec{r})) = \varepsilon_X(\rho(\vec{r})) + \varepsilon_C(\rho(\vec{r})). \quad (\text{A.18})$$

Por su parte, la aproximación por gradientes generalizados o GGA (*generalized gradient approximation*), no sólo utiliza la información contenida en $\rho(\vec{r})$, también incluye la información del gradiente de la densidad, $\nabla\rho(\vec{r})$, que mejora la descripción de la densidad electrónica, la cual en realidad no es homogénea, así la expresión para la $E_{XC}^{GGA}[\rho(\vec{r})]$ contiene un término extra, que puede escribirse como:

$$E_{XC}^{GGA}[\rho(\vec{r})] = \int f[\rho(\vec{r}), \nabla\rho(\vec{r})] d\vec{r}, \quad (\text{A.19})$$

que puede dividirse en:

$$E_{XC}^{GGA} = E_X^{GGA} + E_C^{GGA}. \quad (\text{A.20})$$

Es importante remarcar que la expresión $f[\rho(\vec{r}), \nabla\rho(\vec{r})]$ tiene muchas más formas de representarse que su contraparte en LDA.

En este trabajo, ningún funcional completamente GGA fue empleado, sin embargo, sí se realizaron estudios con un funcionales híbridos, mismos que reciben este nombre por ser mezclas de diferentes funcionales; en este trabajo se empleó el B3LYP (Stephens y col., 1994), el cual se describe en la siguiente expresión:

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1-a)E_X^{LSD} + aE_X^{\lambda=0} + bE_X^{B88} + cE_C^{LYP} + (1-c)E_C^{LSD}, \quad (\text{A.21})$$

en donde los parámetros a , b y c , son coeficientes semiempíricos que controlan las diferentes contribuciones del intercambio y la correlación (Becke, 1988 y 1993), estos parámetros fueron estimados a través de la base de datos experimental conocida como G2 (Curtiss y col., 1991) y cálculos *ab initio*; E_X^{LSD} corresponde al intercambio del funcional LSD (*local spin density*, von Barth y Hedin, 1972), que es una variante del LDA que se aplica a cálculos en donde se requiera el empleo del espín, como por ejemplo, sistemas con electrones desapareados (de capa abierta); $E_X^{\lambda=0}$ es el intercambio de Hartree-Fock² (HF); E_X^{B88} es el intercambio del funcional GGA de Becke (1988); E_C^{LYP} es la correlación del funcional GGA de Lee, Yang y Parr (1988); y E_C^{LSD} es la correlación del funcional LSD.

² El método de HF está basado en la función de onda del sistema en lugar de en la densidad electrónica como ocurre con TFD, y dado que no se empleó en este trabajo, no se describirá con más detalle.

A. 1. 5. Reactividad química

Uno de los grandes logros de la TFD está relacionado con el hecho de que cantidades como el potencial químico o la dureza de un sistema molecular aparezcan de forma natural dentro de esta teoría y sean de utilidad para estimar la reactividad de dichos sistemas. Dichas cantidades se describen en la sección *A.1.5.2*, pero antes debe hacerse mención de los orbitales moleculares de frontera que serán útiles para calcular propiedades globales.

A. 1. 5. 1. Orbitales moleculares de frontera

Los orbitales moleculares de frontera (OMF) son dos principalmente, el orbital molecular más alto ocupado, más comúnmente conocido por sus siglas en inglés, HOMO (*highest occupied molecular orbital*) y el orbital más bajo desocupado, o LUMO (*lowest unoccupied molecular orbital*). Por su naturaleza, el HOMO puede ser muy útil como una primera aproximación de la reactividad química de una molécula ya que indica el lugar desde el cual ésta puede ceder electrones; por su parte, el LUMO describe el lugar con mayor probabilidades para que electrones externos sean aceptados en la molécula.

A pesar de que lo anterior nos da una idea general sobre la reactividad de la molécula, el hecho de localizar al HOMO y al LUMO en una molécula no la garantiza por completo, por esto se han desarrollado diferentes cantidades destinadas a una mejor predicción de la reactividad.

A. 1. 5. 2. Propiedades globales

Estas cantidades son empleadas en la descripción de una cierta característica relacionada con el sistema completo. Una de estas cantidades es conocida como el potencial químico electrónico, μ , y se expresa como (Parr y Yang, 1989):

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(\bar{r})}, \quad (\text{A.22})$$

esto es, es el cambio de la energía total del sistema, E , cuando existe un cambio en el número total de electrones en el sistema, N , a un potencial externo fijo, $\nu(\vec{r})$; también puede describirse como un descriptor del proceso de transferencia de electrones. El negativo del μ se encuentra asociado al concepto de electronegatividad de la forma: $\mu = -\chi$.

Otra propiedad global relacionada con la reactividad es la dureza química, η , que puede describirse como (Pearson, 1997):

$$\eta = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{\nu(\vec{r})} = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{\nu(\vec{r})}, \quad (\text{A.23})$$

y se emplea para medir la resistencia del sistema para intercambiar carga electrónica con el ambiente, o lo que es lo mismo, mide la cantidad de carga que el sistema está dispuesto a intercambiar. En contraste, la habilidad del sistema para intercambiar carga electrónica se mide por medio de la blandura global, S , la cual es el inverso de η y está relacionada con la polarizabilidad electrónica del sistema,

$$S = \frac{1}{\eta}. \quad (\text{A.24})$$

y está relacionada con la polarizabilidad electrónica del sistema (Simón-Manso y Fuentealba, 1998).

Tomando en cuenta las aproximaciones por diferencias finitas para μ y η , en términos del potencial de ionización, I , y de la afinidad electrónica, A , se obtiene que,

$$\mu \approx -\frac{I + A}{2} \quad (\text{A.25})$$

y

$$\eta \approx (I - A) \geq 0. \quad (\text{A.26})$$

Aplicando la aproximación de Koopmans (1933) el potencial de ionización puede relacionarse a la energía del HOMO, ε_{H} , de la forma: $I \approx -\varepsilon_{\text{H}}$; lo anterior es válido sólo para el método de HF (Szabo y Ostlund, 1996), lo cual significa que sólo se puede aplicar para la energía de ionización de HF y la energía del HOMO de HF.

Sin embargo, esta idea puede extenderse para la afinidad electrónica y la energía del LUMO, ε_L , como: $A \approx -\varepsilon_L$. De hecho, en este trabajo no sólo se extiende a ε_L , sino que también se aplica para resultados obtenidos por medio de TFD. Se debe tratar con cierta reserva esta aproximación, la cual puede ser una buena o mala debido a lo siguiente: si la energía de ionización de KS se aproxima a ε_H , se están despreciando términos relacionados principalmente con el intercambio y la correlación, si tales términos son pequeños o se cancelan mutuamente, la aproximación puede resultar muy buena, pero esto no siempre será así y por desgracia, no hay forma de predecir este comportamiento.

Esta aproximación produce un cambio en la forma en que se pueden calcular μ y η en términos del HOMO y del LUMO, según:

$$\mu \approx \frac{\varepsilon_H + \varepsilon_L}{2} \quad (\text{A.27})$$

y

$$\eta \approx \varepsilon_L - \varepsilon_H. \quad (\text{A.28})$$

Otra cantidad global empleada en la reactividad es el índice de electrofilia global (Parr y col., 1999):

$$\omega \equiv \frac{\mu^2}{2\eta}, \quad (\text{A.29})$$

este índice de reactividad mide la estabilización en la energía cuando el sistema adquiere una carga adicional del ambiente.

Por su parte, dicha carga adicional también es conocida como la transferencia global de electrones de un sistema, la cual puede expresarse como (Parr y col., 1999)

$$\Delta N_{\text{máx}} = -\frac{\mu}{\eta} \quad (\text{A.30})$$

y mide la cantidad máxima de carga electrónica que un sistema puede aceptar.

A. 1. 5. 3. *Propiedades locales*

Los patrones de reactividad para sitios específicos en el sistema pueden estar asociados con funciones de respuesta local y han sido asociados a la selectividad del sistema (Li y Evans, 1995; Pérez y col., 2000). En este contexto, la función de Fukui es uno de los índices de reactividad local más útiles, el cual se relaciona con μ según la expresión (Parr y Yang, 1989),

$$f(\vec{r}) \equiv \left(\frac{\delta\mu}{\delta\nu(\vec{r})} \right)_N, \quad (\text{A.31})$$

cuantificando la sensibilidad de μ debido a una perturbación externa localizada, $\delta\nu(\vec{r})$. Sin embargo, también puede describirse como un índice que mide la carga en la densidad electrónica, en cierto punto en el espacio, cuando el sistema adquiere o dona cierta cantidad de electrones durante su interacción con el medio, en cuyo caso puede expresarse como:

$$f(\vec{r}) = \left(\frac{\partial\rho(\vec{r})}{\partial N} \right)_{\nu(\vec{r})}. \quad (\text{A.32})$$

La función de Fukui como una medida de un sitio específico (un átomo de la molécula), se conoce como función de Fukui condensada a un átomo k . Una de las expresiones empleada para calcular esta cantidad es (Contreras y col., 1999b; Fuentealba y col., 2000):

$$f_k^\alpha = \sum_{m \in k} f_m^\alpha = \sum_{m \in k} \left[|c_{m\alpha}|^2 + c_{m\alpha} \sum_{n \neq m} c_{n\alpha} S_{mn} \right], \quad (\text{A.33})$$

en donde $c_{m\alpha}$ y $c_{n\alpha}$ son elementos de la matriz de coeficientes, S_{mn} son elementos de la matriz de traslape, y $\alpha = +, -, \text{ ó } 0$, para ataques nucleofílicos, electrofílicos o radicales, respectivamente. Esto es, f_k^+ mide la capacidad de un sitio k para recibir ataques nucleofílicos y f_k^- , la capacidad para recibir ataques electrofílicos.

Otra cantidad local es la blandura local, la cual está definida como (Parr y Yang, 1989):

$$s(\vec{r}) \equiv \left(\frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial \mu} \right)_{v(\vec{r})}, \quad (\text{A.34})$$

esta cantidad mide la misma propiedad que la blandura global, pero en lugar de calcularla para todo el sistema, transmite la información sólo para ciertos sitios. Puede expresarse en términos de la función de Fukui y de la blandura local como (Parr y Yang, 1989)

$$s(\vec{r}) = f(\vec{r})S, \quad (\text{A.35})$$

lo cual significa que la blandura global está distribuida a lo largo de todo el sistema a través de la función de Fukui, como se puede observar a través de

$$s_k^\alpha = f_k^\alpha S. \quad (\text{A.36})$$

De la misma manera, el índice de electrofilia global y la transferencia de electrones puede transformarse en sus contrapartes locales como el índice de electrofilia local, ω_k y la transferencia local de electrones, $\Delta N(k)$, respectivamente, por medio del siguiente criterio (Domingo y col., 2002a):

$$\omega_k = \omega f_k^+, \quad (\text{A.37})$$

$$\Delta N(k) = \Delta N_{\max} f_k^+. \quad (\text{A.38})$$

A. 1. 5. 4. Propiedades de activación

El cambio de una propiedad local desde un punto a otro, dentro de un camino de reacción, puede conducir a información muy útil. Las propiedades de activación son aquellas en las cuales el punto inicial es un sitio del reactivo y el punto final es el mismo sitio pero en el estado de transición o TS (*transition state*). Los cambios de una propiedad local, sobre un sitio de activación pueden estar relacionados a características electrofílicas, nucleofílicas o radicalarias (Aizman y col., 2002), como por ejemplo, los cambios en la blandura local,

$$\Delta s_k \approx S^g \Delta f_k^+ + f_k^{+, \neq} \Delta S, \quad (\text{A.39})$$

en donde $\Delta f_k^+ = f_k^{+, \neq} - f_k^{+, g}$, $\Delta S = S^{\neq} - S^g$, el estado basal del reactivo está definido por g y el TS de la reacción, por \neq . En este caso, también pueden apreciarse los cambios en la función de Fukui nucleofílica local por medio de Δf_k^+ .

La misma idea puede aplicarse al índice de electrofilia global en la siguiente expresión (Pérez y col., 2002),

$$\Delta \omega_k \approx \omega^g \Delta f_k^+ + f_k^{+, \neq} \Delta \omega. \quad (\text{A.40})$$

en donde $\Delta \omega = \omega^{\neq} - \omega^g$.

A. 1. 6. Conductividad y el *gap*³ de energía

Como se observa lo largo del texto, las energías de los OMF, ε_H y ε_L , son cantidades importantes en la obtención de propiedades de átomos y moléculas. Una propiedad de gran utilidad, tanto en el campo de la química como de la física, está definida por la diferencia entre estas energías y es conocida como *gap* de energía:

$$\Delta E_{gap} = \varepsilon_L - \varepsilon_H. \quad (\text{A.41})$$

Esta cantidad provee una idea de la conductividad de un sistema, esto es, permite la clasificación de un material con respecto a sus propiedades eléctricas. No existe una tabla que muestre con exactitud qué tan aislante o conductor es un sistema, pero en general, cuando la magnitud del *gap* de energía se encuentra cerca de cero electrón-voltios (eV, unidad de medida de la conductividad), el material es considerado un excelente conductor, si esta cantidad es mayor, el material puede describirse como un semiconductor o un aislante.

Como se mencionó previamente, no existe un parámetro que defina de manera absoluta hasta dónde un sistema es aislante o semiconductor, pero la delgada línea entre uno y otro se encuentra alrededor de los 5 eV. Es más difícil establecer

³ La traducción de «*gap*», en el contexto de la química teórica, todavía no está bien definida en el idioma español, puede traducirse como «salto», «hueco», «intervalo», «brecha», etc. Es por esta situación que se emplea el vocablo en inglés.

una separación entre conductor y semiconductor (Ashcroft y Mermin, 1981; Hoffmann, 1988; Kittel, 1996).

Es importante mencionar que el *gap* de energía es una cantidad que puede emplearse para estimar la dureza de un sistema de forma aproximada, y puede resultar cualitativamente útil, aunque no así cuantitativamente.

A. 2. Mecánica molecular y dinámica molecular

A. 2. 1. Campos de fuerza

La mecánica molecular (MM) y la dinámica molecular (DM) aplicadas en este trabajo son métodos clásicos que emplean campos de fuerza.

Uno de los principales objetivos de la MM (Boyd y Lipkowitz, 1982; Rappé y Casewit, 1997), la cual también se le conoce con el nombre de regularización de la geometría, se relaciona con la búsqueda de la geometría de un sistema molecular dado y las energías asociadas a dicha geometría, reproduciendo la superficie de energía potencial para el movimiento de los átomos dentro de la molécula. Este método considera que la molécula es un conjunto de átomos unidos por fuerzas descritas por funciones de energía potencial relacionadas con características estructurales (longitudes de enlace, ángulos de torsión, interacciones de no enlace, etc.) que conforman un campo de fuerza. Por tanto, la energía potencial total de la molécula depende de las características estructurales de la molécula en ese momento del estudio, con respecto a las ideales; su forma más condensada se representa por

$$E = E_{\text{valencia}} + E_{\text{tc}} + E_{\text{no enlace}} \quad (\text{A.42})$$

En la expresión anterior, E_{valencia} es la suma de las interacciones de los átomos enlazados (interacciones de enlace o de la valencia), que incluyen las energías que describen las distancias entre los átomos (E_{enlace}), las de los ángulos de enlace ($E_{\text{ángulo}}$), las de los ángulos diedros o de torsión ($E_{\text{torsión}}$), las de los átomos fuera del plano (E_{fp}) y las interacciones entre los pares de átomos con un átomo en común (E_{paac}),

$$E_{valencia} = E_{enlace} + E_{ángulo} + E_{torsión} + E_{fp} + E_{paac}. \quad (A.43)$$

Las interacciones de términos cruzados, E_{tc} , son empleadas con el objeto de obtener una mayor exactitud en los cálculos y están constituidos por elementos tales como las distorsiones en distancias y ángulos causadas por átomos cercanos, en donde se incluyen las expresiones: enlace-enlace, enlace-ángulo-enlace, ángulo-ángulo, torsión-enlace, torsión-ángulo-ángulo, ángulo-torsión-ángulo, enlace-torsión-enlace, entre otros:

$$\begin{aligned} E_{tc} = & E_{enlace-enlace} + E_{enlace-ángulo-enlace} + E_{ángulo-ángulo} + E_{torsión-enlace} \\ & + E_{torsión-ángulo-ángulo} + E_{ángulo-torsión-ángulo} + E_{enlace-torsión-enlace}. \end{aligned} \quad (A.44)$$

La energía de las interacciones entre los átomos que no se encuentran enlazados, $E_{no\ enlace}$, toma en cuenta las interacciones de van der Waals (E_{vdW}), las electrostáticas o de Coulomb ($E_{Coulomb}$), y, en algunos casos, las relacionadas con los puentes de hidrógeno ($E_{puente\ H}$).

$$E_{no-enlace} = E_{vdW} + E_{coulomb} + E_{puente\ H}. \quad (A.45)$$

Pueden imponerse restricciones en distancias, ángulos o torsiones, añadiéndose a la expresión de la energía en los casos en los que se necesite estudiar alguna parte de la superficie de potencial. La simplicidad del cálculo es consecuencia de que la energía, E , sea obtenida a partir de una suma de términos para cada conjunto de coordenadas atómicas, de aquí que los datos de entrada requeridos por el método sólo sean suposiciones iniciales de estas coordenadas (geometría inicial).

Resumiendo, los campos de fuerza son modelos computacionales que tienen como objetivo describir grupos de moléculas a partir de términos de enlace, de no enlace y términos cruzados, describiendo la superficie de potencial para todos los grados de libertad internos de la molécula. De forma estricta, existe un campo de fuerza único para cada sistema molecular, sin embargo, realizando extrapolaciones e interpolaciones de los parámetros de un solo campo de fuerza, éste puede utilizarse para todo un conjunto de moléculas con características estructurales similares.

Se emplearon dos diferentes campos de fuerza, el CVFF y el ESFF, debido a que los tipos de átomos que forman los sistemas estudiados (toxinas marinas) presentan ambientes diferentes químicos.

El CVFF (Dauber-Osguthorpe y col., 1988), llamado así por sus siglas en inglés *consistent-valence forcefield* (campo de fuerza de valencia consistente), es un campo de fuerza de tipo clásico (derivado a partir del ajuste de datos experimentales) y fue diseñado para estudiar sistemas orgánicos, su expresión de la energía es:

$$E_{pot} = \sum_b D_b \left[1 - e^{-\alpha(b-b_0)} \right] \quad (1)$$

$$+ \sum_{\theta} H_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 \quad (2)$$

$$+ \sum_{\phi} H_{\phi} \left[1 + s \cos(n\phi) \right] \quad (3)$$

$$+ \sum_{\chi} H_{\chi} \chi^2 \quad (4)$$

$$+ \sum_b \sum_{b'} F_{bb'} (b - b_0)(b' - b'_0) \quad (5)$$

$$+ \sum_{\theta} \sum_{\theta'} F_{\theta\theta'} (\theta - \theta_0)(\theta' - \theta'_0) \quad (6)$$

$$+ \sum_b \sum_{\theta} F_{b\theta} (b - b_0)(\theta - \theta_0) \quad (7)$$

$$+ \sum_{\phi} F_{\phi\theta\theta'} \cos \phi (\theta - \theta_0)(\theta' - \theta'_0) \quad (8)$$

$$+ \sum_{\chi} \sum_{\chi'} F_{\chi\chi'} \chi\chi' \quad (9)$$

$$+ \sum \varepsilon \left[\left(\frac{r^*}{r} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r^*}{r} \right)^6 \right] \quad (10) \quad (A.46)$$

$$+ \sum \frac{q_i q_j}{\varepsilon r_{ij}} \quad (11),$$

en donde, (1) a (4) son las energías de deformación de longitudes de enlace, de ángulos de enlace, de ángulos de torsión e interacciones fuera del plano, respectivamente; (5) a (9) son los términos cruzados que representan las interacciones entre las deformaciones de las coordenadas internas; y (10) y (11) son las interacciones de los átomos no enlazados.

El ESFF (Shi y col., 2003), llamado así por sus siglas en inglés de *extensible systematic forcefield* (campo de fuerza sistemático extensible), es un campo de

fuerza del tipo basado en reglas, las cuales definen los valores de los parámetros, estas reglas dependen de características atómicas como la electronegatividad, la ionización, etc. (derivado a partir de la mezcla de cálculos de la TFD), y fue diseñado para cubrir gran parte de la tabla periódica, incluyendo elementos hasta el número atómico 86. Se utiliza para sistemas en los cuales los demás campos de fuerza no tienen parámetros. Su expresión de la energía es:

$$\begin{aligned}
 E_{pot} &= \sum_b D_b \left[1 - e^{-\alpha(r_b - r_b^0)} \right]^2 & (1) \\
 &+ \sum_a \frac{K_a}{\text{sen}^2 \theta_a^0} (\cos \theta_a - \cos \theta_a^0)^2 & (\text{normal}) \\
 &+ \sum_a 2K_a (\cos \theta_a + 1) & (\text{lineal}) \\
 &+ \sum_a K_a^{\theta_a} \cos^2 \theta_a & (\text{perpendicular}) \\
 &+ \sum_a \frac{2K_a}{n^2} (1 - \cos(n\theta_a)) + 2K_a^{-\beta(r_{13} - \rho_a)} & (\text{ecuatorial}) \\
 &+ \sum_{\tau} D_{\tau} \left(\frac{\text{sen}^2 \theta_1 \text{sen}^2 \theta_2}{\text{sen}^2 \theta_1^0 \text{sen}^2 \theta_2^0} + \text{sgn} \frac{\text{sen}^n \theta_1 \text{sen}^n \theta_2}{\text{sen}^n \theta_1^0 \text{sen}^n \theta_2^0} \cos[n\tau] \right) & (3) \\
 &+ \sum_o D_o \phi^2 & (4) \\
 &+ \sum_{nb} \left(\frac{A_i B_j + A_j B_i}{r_{nb}^9} + 3 \frac{B_i B_j}{r_{nb}^6} \right) & (5) \\
 &+ \sum_{nb} \frac{q_i q_j}{r_{nb}} & (6)
 \end{aligned} \tag{A.47}$$

en donde: (1) es la energía de deformación de longitudes de enlace; (2) es la energía correspondiente a los ángulos de enlace (D es la energía de disociación del enlace, r^0 es la longitud ideal de enlace y las constantes K dependen de la electronegatividad, la dureza, la ionización de los átomos, las anarmonicidades atómicas, los radios covalentes y las profundidades de los pozos de energía); (3) es la energía de los ángulos de torsión (las constantes dependen del orden de enlace central, el tamaño de anillo de los ángulos, la hibridación de los átomos y los parámetros atómicos para el átomo central que esta siendo ajustado); (4) representa a las interacciones fuera del plano (ϕ es el promedio de los tres posibles ángulos asociados con el centro fuera del

plano); y (5) y (6), describen a la energía de no enlace (van der Waals y coulombica, respectivamente). Este campo de fuerza no contiene términos cruzados, lo que reduce en cierta medida el costo computacional del cálculo.

Los ángulos de enlace (2) se clasifican según la simetría, los ciclos y la información del enlace π , de la siguiente forma: normal, ángulos sin restricciones y ángulos asociados con anillos de 3, 4 y 5 miembros; lineal, ángulos con átomos centrales de hibridación sp ; perpendicular, ángulos entre ligandos ecuatoriales y axiales alrededor de centros metálicos; ecuatorial, ángulos entre ligandos ecuatoriales, como los que se encuentran en estructuras como la trigonal bipyramidal; sistema π , ángulos entre pseudoátomos (contiene a todas las clases anteriores).

Las cargas parciales se determinan minimizando la energía electrostática con respecto a las cargas, tomando en cuenta que la suma de las cargas es la carga total de la molécula.

$$E = \sum_i \left(E_i^0 + \chi_i q_i + \frac{1}{2} \eta_i q_i^2 \right) + \sum_{i>j} B \frac{q_i q_j}{R_{ij}} \quad (\text{A.48})$$

En donde χ , es la electronegatividad, η , la dureza, el primer término es una expansión en series de Taylor de la energía de cada átomo como función de la carga, y el segundo es la ley de Coulomb entre las cargas.

La electronegatividad y la dureza para el ESFF, son determinadas a partir de cálculos con TFD. Mientras que las interacciones de van der Waals, se utiliza un potencial de atracción-repulsión 9-6 [(5) en (A.47)].

A. 2. 2. Mecánica molecular

La MM se inicia calculando la E de la geometría inicial, después se aplica un algoritmo que ajusta las coordenadas para disminuir el valor de la energía, iterando hasta alcanzar la convergencia requerida, por lo que si la geometría inicial se encuentra cerca de un mínimo de energía, el algoritmo se encargará de llevarla a ese mínimo. Sin embargo, las superficies de potencial por lo general contienen más de un mínimo (mínimos locales), algunos de los cuales pueden conducir a conformaciones geométricas más estables que no alcanzaría el sistema por medio de

un procedimiento que sólo implique MM. Otro inconveniente que presenta la MM es que no es apropiada para el estudio de propiedades en las que predominen los efectos electrónicos (interacciones de orbitales, rompimiento de enlace, etc.).

La cantidad de iteraciones para encontrar un mínimo depende de la naturaleza del algoritmo, de la expresión de energía y del tamaño de la molécula, por lo que la eficiencia de la MM se estima con respecto a la velocidad de evaluación de la energía y al número de iteraciones requeridas para alcanzar la convergencia. Algunos de los algoritmos más utilizados en MM, son: *steepest descents* (o descenso máximo), gradientes conjugados y métodos Newton-Raphson.

El algoritmo utilizado en este trabajo, fue el de gradientes conjugados. Este algoritmo es de gran uso en sistemas de tamaño considerable, y aunque sus cálculos son lentos, el número de iteraciones que realiza no es tan grande. Consiste en refinar la dirección hacia el mínimo en cada iteración, es decir, construye y sigue un conjunto de direcciones por medio de la expresión

$$\vec{h}_{i+1} = \vec{g}_{i+1} + \gamma_i \vec{h}_i, \quad (\text{A.49})$$

en donde, \vec{h}_{i+1} es el nuevo vector de dirección en el punto $i+1$, \vec{g}_{i+1} es el gradiente en el punto $i+1$, \vec{h}_i es la dirección previa del punto i y γ_i es una constante de escalamiento. Esta última puede calcularse por el método de Polak-Riviere o por el de Fletcher-Reeves, el primero de los cuales fue empleado en este trabajo:

$$\gamma_i = \frac{(\vec{g}_{i+1} - \vec{g}_i) \cdot \vec{g}_{i+1}}{\vec{g}_i \cdot \vec{g}_i}. \quad (\text{A.50})$$

2. 2. 3. Dinámica molecular

En el contexto de este trabajo, la DM (Rappé y Casewit, 1997) también tiene aplicaciones importantes para el estudio conformacional. Este método es de gran utilidad en el estudio de una infinidad de sistemas en sus más variados estados; resuelve las ecuaciones clásicas de movimiento (ecuaciones de Newton) para un sistema de N átomos interactuantes de acuerdo a un campo de fuerza (V) por lo que considera los cambios sufridos en las posiciones de los átomos de la molécula (dR) con respecto al tiempo (t),

$$-\frac{dV}{dR} = m \frac{d^2R}{dt^2}. \quad (\text{A.51})$$

Para resolver la ecuación anterior en forma numérica se utiliza un método de diferencias finitas, el cual, dadas las coordenadas y velocidades iniciales a un tiempo t , realiza un cálculo para un tiempo $t + \Delta t$. Las coordenadas iniciales pueden obtenerse de la MM, mientras que las velocidades se obtienen al principio del cálculo de acuerdo a la temperatura, T , la cual está prácticamente fija por medio de un método de control conocido como escalamiento de temperatura. Este método cambia las velocidades de los átomos con respecto a la temperatura del sistema y si ésta aumenta o disminuye, se iguala a la temperatura requerida a través de

$$\left(\frac{v_{nueva}}{v_{anterior}} \right)^2 = \left(\frac{T_{deseada}}{T_{sistema}} \right). \quad (\text{A.52})$$

Las velocidades iniciales se generan para mantener una distribución de Maxwell-Boltzmann a la temperatura deseada (siguiente ecuación) y ésta no permanece constante durante el cálculo,

$$f(v)dv = \left(\frac{m}{2\pi kt} \right)^{3/2} e^{-\frac{mv^2}{2kT}} 4\pi v^2 dv. \quad (\text{A.53})$$

Ahora bien, el escalamiento de velocidades se utiliza sólo en la etapa de equilibrio del sistema, para la etapa de recolección de datos se emplea el método de Berendsen y col., 1984, que consiste en multiplicar cada velocidad por un factor λ :

$$\lambda = \left[1 + \frac{\Delta t}{\tau} (T - T_0) \right]^{1/2}. \quad (\text{A.54})$$

En donde Δt es el intervalo de tiempo definido para la integración de las posiciones de movimiento (paso); τ , el tiempo de relajación característico; T_0 , la temperatura deseada; y T , la temperatura instantánea.

Otra de las finalidades del control de temperatura consiste en producir el ensamble estadístico correcto. Los ensambles estadísticos son descripciones de modelos con ciertas características: NVE , energía y volumen constantes; NVT , temperatura y volumen constantes (utilizado en este trabajo); NPT , temperatura y

presión constantes; NST , temperatura y estrés constantes; y NPH , presión y entalpía constantes. En todos ellos, el número de partículas, N , permanece constante.

El ensamble NVT , también conocido como ensamble canónico, es apropiado para el estudio de búsquedas conformacionales llevadas a cabo en el vacío sin condiciones periódicas.

Por su parte, los métodos de integración empleados para resolver la ecuación (A.51) deben cumplir con ciertas características para aumentar la eficiencia del cálculo: rapidez, poco requerimiento de memoria computacional, uso de pasos relativamente largos y buena conservación de la energía. Los más empleados son: el ABM4, Runge-Kutta-4 y la velocidad de Verlet (empleada en este trabajo).

En el algoritmo para la velocidad de Verlet, 1967, es el siguiente: dadas la posición, $\vec{r}(t)$, la velocidad, $\vec{v}(t)$, y la aceleración, $\vec{a}(t)$, a un tiempo t , se realizan los cálculos para un tiempo $t+\Delta t$ de la siguiente manera:

$$\vec{r}(t + \Delta t) = \vec{r}(t) + \Delta t \vec{v}(t) + \frac{\Delta t^2 \vec{a}(t)}{2} \quad (\text{A.55})$$

$$\vec{a}(t + \Delta t) = \frac{\vec{f}(t + \Delta t)}{m}, \quad (\text{A.56})$$

$$\vec{v}(t + \Delta t) = \vec{v}(t) + \frac{1}{2} \Delta t [\vec{a}(t) + \vec{a}(t + \Delta t)]. \quad (\text{A.57})$$

El paso, Δt , es crucial puesto que un paso muy grande puede causar inexactitud e inestabilidad en el cálculo y uno muy pequeño, un gran costo computacional; por tanto, éste debe ser adecuado para el integrador, por ejemplo, 1 fs (femtosegundo) es adecuado para el algoritmo de Verlet. Las fuerzas, $\vec{f}(t)$, sobre los átomos se evalúan derivando el campo de fuerzas con respecto a las posiciones nucleares.

A. 2. 3. 1. Recocido simulado

En este proceso (Kirkpatrick y col., 1983), se lleva a cabo una DM en donde se aumenta la temperatura del sistema hasta valores muy por encima de la temperatura ambiente (por ejemplo, 1000 K), misma que se toma como temperatura

máxima. Una vez terminada la DM, se seleccionan las estructuras de menor energía, las cuales se llevan a un mínimo local mediante MM. Después se realizan nuevos cálculos de DM con la muestra de conformaciones ya minimizadas del cálculo anterior, esta vez la temperatura se encontrará entre el mínimo y el máximo (la temperatura mínima suele estar cerca de la temperatura ambiente), y se obtiene una nueva muestra conformacional. El ciclo de DM anterior se repite hasta llegar a la temperatura mínima y la conformación mínima se emplea para un nuevo proceso de recocido simulado, que a su vez se repite hasta encontrar una muestra con conformaciones de mayor energía que la de la conformación inicial del proceso.

Se debe tomar en cuenta que la MM lleva al sistema molecular al cero absoluto (0 K) y no requiere de una temperatura dada para realizar los cálculos. Al final del proceso de recocido simulado se obtiene una muestra conformacional del sistema molecular; entre las estructuras de esta muestra se encuentra una conformación local de mínima energía. El proceso tendría que repetirse infinitamente para obtener con certeza la conformación global de mínima energía, lo cual es prácticamente imposible.

Es importante mencionar que hasta ahora, ningún procedimiento conduce con seguridad a la obtención de un mínimo absoluto.

A. 3. Métodos semiempíricos

Estos métodos nacieron en la época en que las computadoras no eran lo suficientemente poderosas como para aplicar la teoría ya desarrollada, por lo que se podría decir que son una aplicación de teoría combinada con aproximaciones empleadas en la forma de realizar los cálculos y con la inclusión de ciertos parámetros. En la actualidad, los métodos semiempíricos conducen a resultados aceptables cuando el tamaño del sistema excede el máximo requerido para otros métodos.⁴ Por ejemplo, algunos métodos semiempíricos son una muy buena forma de estudiar las conformaciones de sistemas moleculares de un tamaño considerable,

⁴ Tómese en cuenta que el máximo en el tamaño de un sistema molecular, depende en gran medida del poder computacional del cual se disponga.

obteniéndose geometrías confiables; con este propósito se realizaron cálculos con dos métodos semiempíricos: AM1 y MNDO.

El método MNDO obtiene su nombre del inglés *modified neglect of differential overlap* (que podría traducirse como, eliminación modificada del traslape diferencial), Dewar y Thiel (1977) desarrollaron este método basándose en el método NDDO (*neglect of diatomic differential overlap*, eliminación del traslape diferencial diatómico), para el C, H, O y N. En NDDO, la aproximación de los cálculos se encuentra en la forma de calcular integrales, MNDO incluye además ciertos parámetros en el cálculo de estas cantidades y añade el cálculo en forma aproximada de la energía de repulsión nuclear, aplicando también un parámetro para cada átomo. Los parámetros disponibles en la actualidad incluyen al H, He, Li, Be, B, C, N, O, F, Al, Si, P, S, Cl, Zn, Ge, Br, Sn, I, Hg y Pb.

El método AM1 es más nuevo, llamado así por *Austin Model 1* (Modelo de Austin 1), ya que en esa época, Dewar, uno de los mayores colaboradores en el desarrollo de este método, era miembro de la Universidad de Texas en Austin. Al igual que el método MNDO, también fue elaborado para trabajar con moléculas orgánicas, constituidas por C, H, O y N (Dewar y col., 1985). En este método se aplica una aproximación para el cálculo de la energía de repulsión nuclear similar a la del MNDO, pero la diferencia radica en que se emplean cuatro parámetros para cada átomo. Debido a su buen desempeño, hasta ahora, se han reportado las parametrizaciones de Li, Be, B, F, Mg, Al, Si, P, S, Cl, Zn, Ge, Br, Cd, I y Hg⁵, las cuales permiten ampliar el rango de sistemas moleculares sobre los cuales se pueden realizar estudios a partir de cálculos con AM1.

⁵ Una nueva versión del método semiempírico AM1, conocida como AM1-d, contiene las parametrizaciones para los átomos de Ti, V, Fe, Cu, Mo, Pd, Ag y Pt, pero este nuevo método no fue empleado en este estudio.

Apéndice B

Artículos derivados de este trabajo

El capítulo 2 está basado en el artículo: «**Wave function instabilities in the *cis-trans* isomerization and singlet-triplet energy gaps in a push-pull compound**», Myrna H. Matus, Renato Contreras, Andrés Cedillo y Marcelo Galván, 2003, *Journal of Chemical Physics*, **119**, 4112-4116.

El capítulo 3 está basado en el artículo: «**Basis set effects on frontier molecular orbital energies and energy gaps: A comparative study between plane waves and localized basis functions in molecular systems**», Myrna H. Matus, Jorge Garza y Marcelo Galván, 2004, *Journal of Chemical Physics*, **120**, 10359-10363.

Los capítulos 4, 5 y 6 han conducido a artículos que actualmente se encuentran en proceso de escritura.

Bibliografía

Aizman, A., Contreras, R., Galván, M., Cedillo, A., Santos, J. C., Chamorro, E., 2002, «The Markovnikov regioselectivity rule in the light of site activation models», *J. Phys. Chem. A*, **106**, 7844.

Anderson, D. M., 1994, «Toxic algal blooms and red tides: a global perspective», en *Red tides: biology, environmental science and toxicology*, editado por Okaichi, T., Anderson, D. M., Nemoto, T., Elsevier: New York.

Ashcroft, N. W., Mermin, N. D., 1981, *Solid state physics*, Saunders College: Philadelphia.

Bach, R. D., Dmitrenko, O., 2003, «Spiro versus planar transition structures in the epoxidation of simple alkenes. A reassessment of the level of theory required», *J. Phys. Chem. A*, **107**, 4300.

Bach, R. D., Wolber, G. J., 1984, «Mechanism of oxygen transfer from oxaziridine to ethylene: the consequences of HOMO–LUMO interactions on frontier orbital narrowing», *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1410.

Bach, R. D., Willis, C. L., Domagals, J. M., 1977, «MO studies on reactive intermediates» en *Applications of MO theory in organic chemistry*, Vol. 2, editado por Csizmadia, I. C., Elsevier: Amsterdam.

Bach, R. D., Owensby, A. L., González, C., Schlegel, H. B., 1991, «Transition structure for the epoxidation alkenes with peroxy acids. A theoretical study», *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 2338.

Bach, R. D., Ayala, P. Y., Schlegel, H. B., 1996, «A reassessment of the bond dissociation energies of peroxides. An *ab initio* study», *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 11258.

Bach, R. D., Glukhovtsev, M. N., González, C., Márquez, M., Estévez, C. M., Baboul, A. G., Schlegel, H. B. J., 1997, «Nature of the transition structure for alkene epoxidation by peroxyformic acid, dioxirane, and dimethyldioxirane: a comparison of B3LYP density functional theory with higher computational levels», *Phys. Chem. A*, **101**, 6092.

Bach, R. D., Glukhovtsev, M. N., Canepa, C., 1998a, «Oxidation of alkenes, sulfides, amines, and phosphines with peroxyxynitrous acid: comparison with other oxidants such as peroxyformic acid and dimehyldioxirane», *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 775.

Bach, R. D., Glukhovtsev, M. N., González, C., 1998b, «High-level computational study of the stereoelectronic effects of substituents on alkene epoxidations with peroxyformic acid», *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 9902.

Bach, R. D., Dmitrenko, O., Adam, W., Schambony, S., 2003, «Relative reactivity of peracids versus dioxiranes (DMDO and TFDO) in the epoxidation of alkenes. A combined experimental and theoretical analysis», *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 924.

Bartreau, M. A., 2003, «New perspectives on direct heterogeneous olefin epoxidation», *Topics in Catalysis*, **22**, 3.

Bartlett, P. D., 1950, «Recent work on the mechanisms of peroxide reactions», *Rec. Chem. Prog.*, **11**, 47.

Bauernschmitt, R., Ahlrichs, R., 1996, «Stability analysis for solutions of the closed shell Kohn-Sham equation», *J. Chem. Phys.*, **104**, 9047.

Becke, A. D., 1988, «Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior», *Phys. Rev. A*, **38**, 3098.

Becke, A. D., 1993, «Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange», *J. Chem. Phys.*, **98**, 5648.

Beno, B. R., Houk, K. N., Singleton, D. A., 1996, «Synchronous or asynchronous? An “experimental” transition state from a direct comparison of experimental and theoretical kinetic isotope effects for a Diels–Alder reaction», *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 9984.

Berendsen, H. J., Postma, J. P. M., Van Gunsteren, W. F., DiNola, A., Haak, J. R., 1984, «Molecular dynamics with coupling to an external bath», *J. Chem. Phys.*, **81**, 3684.

Bishop, D. M., Champagne, B., Kirtman, B., 1998, «Relationship between static vibrational and electronic hyperpolarizabilities of π -conjugated push-pull molecules within the two-state valence-bond charge-transfer model», *J. Chem. Phys.*, **109**, 9987.

Boyd, D. B., Lipkowitz, K. B., 1982, «Molecular mechanics. The method and its underlying philosophy», *J. Chem. Educ.*, **59**, 269.

Burroughes, J. H., Bradley, D. D. C., Brown, A. R., Marks, R. N., Mackay, K., Friend, R. H., Burns, P. L., Holmes, A. B., 1990, «Light-emitting diodes based on conjugated polymers», *Nature*, **347**, 539.

Carothers, W. H., 1924, «The double bond», *J. Am. Chem. Soc.*, **46**, 2226.

Cetina R., R., Solís C., H., 1979, «Epoxidation of some cycloolefins with m-chloroperbenzoic acid in chloroform solution», *Revista Latinoamericana de Quím.*, **10**, 140.

Cetina Rosado, R., Zawadzki, R., 1969, «Thermodynamic parameters of oxidation of steroidal olefins with m-chloroperbenzoic acid», *Bol. Inst. Quím. UNAM*, **21**, 206.

Champagne, B., Perpète, E. A., Jacquemin, D., van Gisbergen, S. J. A., Baerends, E.-J., Soubra-Ghaoui, C., Robins, K. A., Kirtman, B., 2000, «Assessment of conventional density functional schemes for computing the dipole moment and (hyper)polarizabilities of push-pull π -conjugated systems», *J. Phys. Chem. A*, **104**, 4755.

Chen, C., Ding, X., Feng, S., 2000a, «Studies on electronic structure and structure-activity relationship of ciguatoxin (CTX)», *Acta Physico-Chimica Sinica*, **16**, 307.

Chen, C., Feng, S., Ding, X., 2000b, «Studies on electronic structure and structure-activity relationship of brevetoxins (BTX)», *Acta Chimica Sinica*, **58**, 799.

Chen, C., Feng, S., Hu, Y., Yang, J., Jiang, H., Chen, J., 2002, «Studies on structure-activity relationship and molecular design of polyether marine toxins», *Jisuanji Yu Yingyong Huaxue*, **19**, 349.

Chérioux, F., Maillotte, H., Dudley, J. M., Audebert, P., 2000, «Enhancement of non-linear refractive index with reduction of absorption in push-pull molecules by reduction of their donor group strength», *Chem. Phys. Lett.*, **319**, 669.

Chiang, C. K., Fincher, C. R., Park, Y. W., Heeger, A. J., Shirakawa, H., Louis, E. J., Gau, S. C., MacDiarmid, A. G., 1977, «Electrical conductivity in doped polyacetylene», *Phys. Rev. Lett.*, **39**, 1098.

Chiang, C. K., Druy, M. A., Gau, S. C., Heeger, A. J., Louis, E. J., MacDiarmid, A. G., Park, Y. W., Shirakawa, H., 1978, «Synthesis of highly conducting films of derivatives of polyacetylene, (CH)_x», *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1013.

Contreras, R., Domingo, L. R., Andrés, J., Pérez, P., Tapia, O., 1999, «Nonlocal (pair site) reactivity from second-order static density response function: gas- and solution-phase reactivity of the acetaldehyde enolate as a test case», *J. Phys. Chem. A*, **103**, 1367.

Contreras, R., Fuentealba, P., Galván, M., Pérez, P., 1999b, «A direct evaluation of regional Fukui functions in molecules», *Chem. Phys. Lett.*, **304**, 405.

Cramer, C. J., 2002, *Essentials of computational chemistry: theories and models*, John Wiley & Sons Ltd.: West Sussex.

Crawford, T. D., Kraka, E., Stanton, J. F., Cremer, D., 2001, «Problematic *p*-benzyne: orbital instabilities, biradical character, and broken symmetry», *J. Chem. Phys.*, **114**, 10638.

Curtiss, L. A., Raghavachari, K., Trucks, G. W., Pople, J. A., 1991, «Gaussian-2 theory for molecular energies of first- and second-row compounds», *J. Chem. Phys.*, **94**, 7221.

Dauber-Osguthorpe, P., Roberts, V. A., Osguthorpe, D. J., Wolff, J., Genest, M., Hagler, A. T., 1988, «Structure and energetics of ligand binding to proteins: *escherichia coli* dihydrofolate reductase-trimethoprim, a drug-receptor system», *Proteins: structure, function and genetics*, **4**, 31.

Del Zoppo, M., Tommasini, M., Castiglioni, C., Zerbi, G., 1998, «A relationship between Raman and infrared spectra: the case of push-pull molecules», *Chem. Phys. Lett.*, **287**, 100.

Deubel, D. V., 2001, «Are peroxyformic acid and dioxirane electrophilic or nucleophilic oxidants? », *J. Org. Chem.*, **66**, 3790.

Dewar, M. J. S., Zoebisch, E. G., Healy, E. F., 1985, «AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model», *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902.

Dewar, M. J. S., Thiel, W., 1977, «Ground states of molecules. 38. The MNDO method. Approximations and parameters», *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4899.

Diakov, A., Koch, J.-P., Ducoudret, O., Müller-Berger, S., Frönter, E., 2001, «The disulfonic stilbene DIDS and the marine poison maitotoxina activate the same two types of endogeneous cation conductance in the cell membrane of *xenopus laevis* oocytes», *Eur. J. Physiol.*, **442**, 700.

Dirac, P. A. M., 1930, «Note on exchange phenomena in the Thomas atom», *Proc. Camb. Phil. Soc.*, **26**, 376.

Domingo, L. R., Aurell, M. J., Pérez, P., Contreras, R., 2002a, «Quantitative characterization of the local electrophilicity of organic molecules. Understanding the regioselectivity on Diels–Alder reactions», *J. Phys. Chem. A*, **106**, 6871.

Domingo, L. R., Aurell, M. J., Pérez, P., Contreras, R., 2002b, «Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels-Alder reactions», *Tetrahedron*, **58**, 4417.

Douglas, J. E., Rabinovitch, B. S., Looney, F. S., 1955, «Kinetics of the thermal *cis-trans* isomerization of dideuterioethylene», *J. Chem. Phys.*, **23**, 315.

Duncan, J. L., 1974, «The ground-state average and equilibrium structures of formaldehyde and ethylene», *Mol. Phys.*, **28**, 1177.

- Dunning, T. H., Jr., 1989, «Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen», *J. Chem. Phys.*, **90**, 1007.
- Dwyer, T. J., Jasien, P. G., 1996, «Electronic effects in a prototype push-pull ethylene: a study of rotational barriers in C₄H₄N₄ isomers», *J. Mol. Struct.*, **363**, 139.
- Eastman, E. D., 1921, «Double and triple bonds, and electron structures in unsaturated molecules», *J. Am. Chem. Soc.*, **43**, 438.
- Escobar, L. I., Salvador, C., Martínez, M., Vaca, L., 1998, «Maitotoxin, a cationic channel activator», *Neurobiology*, **6**, 59.
- Feller, D., 1992, «Application of systematic sequences of wave functions to the water dimer», *J. Chem. Phys.*, **96**, 6104.
- Fermi, E., 1927, «Un metodo statistice per la determinazione di alcune propieta dell' atomo», *Rend. Accad. Lincei*, **6**, 602.
- Filatov, M., Shaik, S., 1999, «A spin-restricted ensemble-referenced Kohn-Sham method and its application to diradicaloid situations», *Chem. Phys. Lett.*, **304**, 429.
- Flicker, W. H., Mosher, O. A., Kuppermann, A., 1975, «Singlet → triplet transitions in methyl-substituted ethylenes», *Chem. Phys. Lett.*, **36**, 56.
- Flicker, W. M., Mosher, O. A., Kuppermann, A., 1978, «Electron-impact investigation of excited singlet states in 1,3-butadiene», *Chem. Phys.*, **30**, 307.
- Friend, R. H., Gymer, R. W., Holmes, A. B., Burroughes, J. H., Marks, R. N., Taliani, C., Bradley, D. D. C., Dos Santos, D. A., Brédas, J. L., Lögdlund, M., Salaneck, W. R., 1999, «Electroluminescence in conjugated polymers», *Nature*, **397**, 121.
- Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Zakrzewski, V. G., Montgomery, J. A., Jr., Stratmann, R. E., Burant, J. C., Dapprich, S., Millam, J. M., Daniels, A. D., Kudin, K. N., Strain, M. C., Farkas, O., Tomasi, J., Barone, V., Cossi, M., Cammi, R., Mennucci, B., Pomelli, C., Adamo, C., Clifford, S., Ochterski, J., Petersson, G. A., Ayala, P. Y., Cui, Q., Morokuma, K., Malick, D. K., Rabuck, A. D., Raghavachari, K., Foresman, J. B., Cioslowski, J., Ortiz, J. V., Baboul, A. G., Stefanov, B. B., Liu, G., Liashenko, A., Piskorz, P., Komaromi, I., Gomperts, R., Martin, R. L., Fox, D. J., Keith, T., Al-Laham, M. A., Peng, C. Y., Nanayakkara, A., González, C., Challacombe, M., Gill, P. M. W., Johnson, B., Chen, W., Wong, M. W., Andres, J. L., González, C., Head-Gordon, M., Replogle, E. S., Pople, J. A., 1998, GAUSSIAN 98, *Revision A.7*, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA.

Fuentealba, P., Pérez, P., Contreras, R., 2000, «On the condensed Fukui function», *J. Chem. Phys.*, **113**, 2544.

Fukui, K., 1971, «Recognition of stereochemical paths by orbital interaction», *Accts. Chem. Res.*, **4**, 57.

Galván, M., Vargas, R., 1992, «Spin-potential in Kohn-Sham theory», *J. Phys. Chem.*, **96**, 1625.

Galván, M., Vela, A., Gázquez, J. L., 1988, «Chemical reactivity in spin-polarized density functional theory», *J. Phys. Chem.*, **92**, 6470.

Garza, J., Nichols, J. A., Dixon, D. A., 2000a, «The optimized effective potential and self-interaction correction in density functional theory: application to molecules», *J. Chem. Phys.*, **112**, 7880.

Garza, J., Nichols, J. A., Dixon, D. A., 2000b, «The role of the local-multiplicative Kohn-Sham potential on the description of occupied and unoccupied orbitals», *J. Chem. Phys.*, **113**, 6029.

Garza, J., Vargas, R., Nichols, J. A., Dixon, D. A., 2001, «Orbital energy analysis with respect to LDA and self-interaction corrected exchange-only potentials», *J. Chem. Phys.*, **114**, 639.

Garza, J., Fahlstrom, C. A., Vargas, R., Nichols, J. A., Dixon, D. A., 2002, «Orbitals from molecular orbital and density theories for ionic systems» en *Reviews in modern quantum chemistry: a celebration of the contributions of R. G. Parr*, Vol. II, editado por Sen, K. D., World Scientific: Singapore.

Geerlings, P., De Proft, F., Langenaeker, W., 2003, «Conceptual density functional theory», *Chem. Rev.*, **103**, 1793.

Gisdakis, P., Rösch, N., 2001, «Olefin epoxidation by dioxiranes and percarboxylic acids: an analysis of activation energies calculated by a density functional method», *J. Phys. Org. Chem.*, **14**, 328.

Godbout, N., Salahub, D. R., Andzelm, J., Wimmer, E., 1992, «Optimization of Gaussian-type basis sets for local spin density functional calculations. Part I. Boron through neon, optimization technique and validation», *Can. J. Chem.*, **70**, 560.

González, C., Schlegel, H. B., 1989, «An improved algorithm for reaction path following», *J. Chem. Phys.*, **90**, 2154.

González, C., Schlegel, H. B., 1990, «Reaction path following in mass-weighted internal coordinates», *J. Phys. Chem.*, **94**, 5523.

Guillermo Ramírez, G., Rubio, M., Ponce, P., Cetina, R., 1998, «Epoxidation mechanism: behavior of molecular orbitals», *Afinidad*, **55**, 143.

Hammond, G. S., 1955, «A correlation of reaction rates», *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 334.

Harrison, R. J., Nichols, J. A., Straatsma, T. P., Dupuis, M., Bylaska, E. J., Fann, G. I., Windus, T. L., Apra, E., Anchell, J., Bernholdt, D., Borowski, P., Clark, T., Clerc, D., Dachsel, H., de Jong, B., Deegan, M., Dyall, K., Elwood, D., Fruchtl, H., Glendenning, E., Gutowski, M., Hess, A., Jaffe, J., Johnson, B., Ju, J., Kendall, R., Kobayashi, R., Kutteh, R., Lin, Z., Littlefield, R., Long, X., Meng, B., Nieplocha, J., Niu, S., Rosing, M., Sandrone, G., Stave, M., Taylor, H., Thomas, G., van Lenthe, J., Wolinski, K., Wong, A., Zhang, Z., 2000, NWChem, *A computational chemistry package for parallel computers, Version 4.0*”, Pacific Northwest National Laboratory, Richland, WA.

Henne, A. L., Chanan, H. H., 1944, «Conjugated olefins by double bond displacement. II», *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 395.

Henne, A. L., Turk, A., 1942, «Conjugated olefins by double bond displacement», *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 826.

Hine, J., Flachskam, N. W., 1973, «Electronic effects of substituents on the stabilities of carbon-carbon double bonds», *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 1179.

Hirama, M., Oishi, T., Uehara, H., Inoue, M., Maruyama, M., Oguri, H., Satake, M., 2001, «Total synthesis of ciguatoxin CTX3C», *Science*, **294**, 1904.

Hoffmann, R., Heilbronner, E., Gleiter, R., 1970, «Interaction of nonconjugated double bonds», *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 706.

Hoffmann, R., 1988, *Solids and surfaces: a chemist's view of bonding in extended structures*, VCH Publishers: New York.

Hohenberg, P., Kohn, W., 1964, «Inhomogeneous electron gas», *Phys. Rev. B*, **136**, 864.

Houk, K. N., Condroski, K. R., Pryor, W. A., 1996, «Radical and concerted mechanisms in oxidations of amines, sulfides, and alkenes by peroxyxynitrite, peroxyxynitrous acid, and the peroxyxynitrite-CO₂ adduct: density functional theory transition structures and energetics», *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 13002.

Houk, K. N., Liu, J., DeMello, N. C., Condroski, K. R., 1997, «Transition states of epoxidations: diradical character, spiro geometries, transition state flexibility, and the origins of stereoselectivity», *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2428.

House, H. O, Rolland, S. R., 1957, «The stereochemistry of based-catalyzed epoxidation», *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 10147.

Hückel, E., 1930, «Quantum theory of double linkings», *Z. Physik*, **60**, 423.

InsightII, 1996, *Discover User Guide, Part I*, Molecular Simulations, San Diego, CA.

Ireta, J., Galván, M., 1996, «Plane waves basis sets in the description of diatomic anions and valence charge density», *J. Chem. Phys.*, **105**, 8231.

Ireta, J., Galván, M., Cho, K., Joannopoulos, J. D., 1998, «Local reactivity of charybdotoxin, a K⁺ channel blocker», *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 9771.

Ismail-Beigi, S., Arias, T., 2000, «New algebraic formulation of density functional calculation», *Comp. Phys. Comm.*, **128**, 1.

Jarvis, M. R., White, I. D., Godby, R. W., Payne, M. C., 1997, «Supercell technique for total-energy calculations of finite charged and polar systems», *Phys. Rev. B*, **56**, 14972.

Jean, Y., Volatron, F., 1993, *An introduction to molecular orbitals*, Oxford University Press: New York.

Johnson, B. G., Gill, P. M. W., Pople, J. A., 1993, «The performance of a family of density functional methods», *J. Chem. Phys.*, **98**, 5612.

Kanatzidis, M. G., 1990, «Conductive polymers», *Chem. Eng. News*, **3**, 36.

Kendall, R. A., Dunning, T. H., Jr., Thom, H., Harrison, R. J., 1992, «Electron affinities of the first-row atoms revisited. Systematic basis sets and wave functions», *J. Chem. Phys.*, **96**, 6796.

Kim, C., Traylor, T. G., Perrin, C. L., 1998, «MCPBA epoxidation of alkenes: reinvestigation of correlation between rate and ionization potential», *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 9513.

Kirkpatrick, S., Gelatt, C. D., Vecchi, M. P., 1983, «Optimization by simulated annealing», *Science*, **220**, 671.

Kishi, Y., 1998, «Complete structure of maitotoxin», *Pure and Appl. Chem.*, **70**, 339.

Kittel, C., 1996, *Introduction to solid state physics*, John Wiley & Sons: New York.

Koch, W., Holthausen, M. C., 2001, *A chemist's guide to density functional theory*, Wiley-VCH: Weinheim.

Kohn, W., Sham, L. J., 1965, «Self-consistent equations including exchange and correlation effects», *Phys. Rev. A*, **140**, 1133.

Koopmans, T., 1933, «Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den einzelnen Elektronen eines Atoms», *Physica*, **1**, 104.

Lee, C., Yang, W., Parr, R. G., 1988, «Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density», *Phys. Rev. B*, **37**, 785.

Lewis, G. N., 1916, «The atom and the molecule», *J. Am. Chem. Soc.*, **38**, 762.

Li, Y., Evans, J. N. S., 1995, «The Fukui function: a key concept linking frontier molecular orbital theory and the hard-soft-acid-base principle», *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 7756.

Lin, Y.-Y., Risk, M., Ray, S. M., van Engen, D., Clardy, J., Golik, J., James, J. C., Nakanishi, K., 1981, «Isolation and structure of brevetoxin B from the "red tide" dinoflagellate *pychodiscus brevis* (*gymnodinium breve*) », *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6773.

Luft, N. W., 1955, «Potential barriers about double bonds», *J. Phys. Chem.*, **59**, 572.

Luo, Y., Norman, P., Macak, P., Ågren, H., 2000, «Solvent-induced two-photon adsorption of a push-pull molecule», *J. Phys. Chem. A*, **104**, 4718.

Makov, G., Payne, M. C., 1995, «Periodic boundary conditions in *ab initio* calculations», *Phys. Rev. B*, **51**, 4014.

Makov, G., Shah, R., Payne, M. C., 1996, «Periodic boundary conditions in *ab initio* calculations. II. Brillouin-zone sampling for aperiodic systems», *Phys. Rev. B*, **53**, 15513.

Malhotra, B. D., Kumar, N., Chandra, S., 1986, «Recent studies of heterocyclic and aromatic conducting polymers», *Prog. Polym. Sci.*, **12**, 179.

Markó, I. E., 2001, «The art of total synthesis», *Science*, **294**, 1842.

Martin, J. M. L., 1996, «Ab initio total atomization energies of small molecules – towards the basis set limit», *Chem. Phys. Lett.*, **259**, 669.

Mathematica 4, 1988-2002, Wolfram Research Inc., Champaign, IL.

Morales-Ríos, M. S., Suárez-Castillo, O. R., Álvarez-Cisneros, C., Joseph-Nathan, P., 1999, «¹³C NMR and crystallographic evidence of push-pull effects in furoindolic β-enamino esters», *Can. J. Chem.*, **77**, 130.

Mosher, O. A., Flicker, W. M., Kuppermann, A., 1973a, «Triplet states in 1,3-butadiene», *Chem. Phys. Lett.*, **19**, 332.

Mosher, O. A., Flicker, W. M., Kuppermann, A., 1973b, «Electronic spectroscopy of *s-trans* 1,3-butadiene by electron impact», *J. Chem. Phys.*, **59**, 6502.

Mulliken, R. S., 1932, «Quantum theory of the double bond», *Phys. Rev.*, **41**, 751.

Muñoz, H., Díaz, F., Sánchez, A., Barajas, M., Labarrios, F., Tamariz, J., 1993, «New synthetic route for the preparation of potentially hypocholesteromic analogs of α -asarone. Determination of E/Z isomer content in natural and synthetic mixtures of α -asarone and its analogs», *Acta Mexicana de Ciencia y Tecnología*, **11**, 51.

Nicolaou, K.C., Rutjes, F. P. J. T., Theodorakis, E. A., Tiebes, J., Sato, M., Unstersteller, E., 1995, «Total synthesis of brevetoxina B. 2. Completion», *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 1173.

Oláh, J., De Proft, F., Veszprémi, T., Geerlings, P., 2004, «Spin-philicity and spin-donicity of substituted carbenes, silylenes, germynes, and stannylenes», *J. Phys. Chem.*, **108**, 490.

Okovytyy, S., Gorb, L., Leszczynski, J., 2002, «A reinvestigation of the mechanism of epoxidation of alkenes by peroxy acids. A CASSCF and UQCISD study», *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4215.

Parr, R. G., Szentpály, L., Liu, S., 1999, «Electrophilicity index», *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 1922.

Parr, R. G., Chattaraj, P. K., 1991, «Principle of maximum hardness», *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 1854.

Parr, R. G., Yang, W., 1989, *Density-functional theory of atoms and molecules*, Oxford University Press: New York.

Pauling, L., Brockway, L. O., Beach, J. Y., 1935, «The dependence of interatomic distance on single bond double bond resonance», *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 2705.

Payne, M. C., Teter, M. P., Allan, D. C., Arias, T. A., Joannopoulos, J. D., 1992, «Iterative minimization techniques for *ab initio* total-energy calculations: molecular dynamics and conjugate gradients», *Rev. Mod. Phys.*, **64**, 1045.

Pearson, R. G., 1963, «Hard and soft acids and bases», *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3533.

Pearson, R. G., 1973, *Hard and soft acids and bases*, Dowden, Hutchinson & Ross: Pennsylvania.

Pearson, R. G., 1997, *Chemical hardness: applications from molecules to solids*, Wiley-VCH: Weinheim.

Perdew, J. P., Savin, A., Burke, K., 1995, «Escaping the symmetry dilemma through a pair-density interpretation of spin-density functional theory», *Phys. Rev. A*, **51**, 4531.

Pérez, P., Simón-Manso, Y., Aizman, A., Fuentealba, P., Contreras, R., 2000, «Empirical energy-density relationships for the analysis of substituent effects in chemical reactivity», *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4756.

Pérez, P., Toro-Labbé, A., Aizman, A., Contreras, R., 2002, «Comparison between experimental and theoretical scales of electrophilicity in benzyhydryl cations», *J. Org. Chem.*, **67**, 4747.

Peterson, K. A., Woon, D. E., Dunning, T. H., 1994, «Benchmark calculations with correlated molecular wave functions. IV. The classical barrier height of the $H+H_2 \rightarrow H_2+H$ reaction», *J. Chem. Phys.*, **100**, 7410.

Rappé, A. K., Casewit, C. J., 1997, *Molecular mechanics across chemistry*, University Science Books.

Rappe, A. M., Joannopoulos, J. D., Bash, P. A., 1992, «A test of the utility of plane waves for the study of molecules from first principles», *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 6466.

Rappe, A., Rabe, K., Kaxiras, E., Joannopoulos, J. D., 1990, «Optimized pseudopotentials», *Phys. Rev. B*, **41**, 1227.

Roothaan, C. C. J., 1951, «New developments in molecular orbital theory», *Rev. Mod. Phys.*, **23**, 69.

Sakamoto, Y., Matsuo, G., Matsukura, H., Nakata, T., 2001, «Stereoselective syntheses of the C'D'E'F'-ring system of maitotoxina and FG-ring system of gambierol», *Org. Lett.*, **3**, 2749.

Satake, M., Murata, M., Yasumoto, T., 1993, «The structure of CTX3C, a ciguatoxina congener isolated from cultured *gambierdiscus toxicus*», *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1975.

Savin, A., Umrigar, C. J., Gonze, X., 1998, «Relationship of Kohn-Sham eigenvalues to excitation energies», *Chem. Phys. Lett.*, **288**, 391.

Seeger, R., Pople, J. A., 1977, «Self-consistent molecular orbital methods. XVIII. Constraints and stability in Hartree-Fock theory», *J. Chem. Phys.*, **66**, 3045.

Sen, K. D., 1993, *Chemical hardness*, Springer Verlag: Weinheim.

Senet, P., 1997, «Kohn-Sham orbital formulation of the chemical electronic responses, including the hardness», *J. Chem. Phys.*, **107**, 2516.

Shea, K., Kim, J.-S., 1992, «Influence of strain on chemical reactivity. Relative reactivity of torsionally distorted double bonds in MCPBA epoxidations», *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 3044.

Shi, S., Yan, L., Yang, Y., Fisher-Shaulsky, J., Thacher, T., 2003, «An extensible and systematic force field, ESFF, for molecular modeling of organic, inorganic, and organometallic systems», *J. Comp. Chem.*, **24**, 1059.

Shirakawa, H., Louis, E. J., MacDiarmid, A. G., Chiang, C. K., Heeger, A. J., 1977, «Synthesis of electrically conducting organic polymers: halogen derivatives of polyacetylene, (CH)_x», *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **114**, 3385.

Shvo, Y., Shanan-Atidi, H., 1969a, «Internal rotation in olefins. I. Kinetic investigation by nuclear magnetic resonance», *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 6683.

Shvo, Y., Shanan-Atidi, H., 1969b, «Internal rotation in olefins. II. Thermodynamic and kinetic investigation by nuclear magnetic resonance», *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 6689.

Simón-Manso, Y., Fuentealba, P., 1998, «On the density functional relationship between static dipole polarizability and global softness», *J. Phys. Chem. A*, **102**, 2029.

Singleton, D. A., Merrigan, S. R., Liu, J., Houk, K. N., 1997, «Experimental geometry of the epoxidation transition state», *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 3385.

Stark, M. S., 1997, «Epoxidation of alkenes by peroxy radicals in the gas phase: structure–activity relationships», *J. Phys. Chem. A*, **101**, 8296.

Stephens, P. J., Devlin, F. J., Chabalowski, C. F., Frisch, M. J., 1994, «Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields», *J. Phys. Chem.*, **98**, 11623.

Szabo, A., Ostlund, N. S., 1996, *Modern quantum chemistry: introduction to advanced electronic structure theory*, Dover Publications: New York.

Szwarc, M., Leavitt, F., 1956, «Reactivities of twisted or stretched C=C double bonds», *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3590.

Thomas, L. H., 1927, «The calculation of atomic fields», *Proc. Camb. Phil. Soc.*, **23**, 542.

- Umrigar, C. J., Savin, A., Gonze, X., 1998, «Are unoccupied Kohn-Sham eigenvalues related to excitation energies? » en *Electronic density functional theory: recent progress and new directions*, editado por Dobson, J. F., Vignale, G., Das, M. P., Plenum: New York.
- van Veen, E. H., 1976, «Low-energy electron-impact spectroscopy on ethylene», *Chem. Phys. Lett.*, **41**, 540.
- Vargas, R., Galván, M., Vela, A., 1998, «Singlet-triplet gaps and spin potentials», *J. Phys. Chem. A*, **102**, 3134.
- Vargas, R., Cedillo, A., Garza, J., Galván, M., 2002, «Reactivity criteria in spin-polarized density functional theory» en *Reviews in modern quantum chemistry: a celebration of the contributions of R. G. Parr*, Vol. II, editado por Sen, K. D., World Scientific: Singapore.
- Verlet, L., 1967, «Computer "experiments" on classical fluids. I. Thermodynamical properties of Lennard-Jones molecules», *Phys. Rev.*, **159**, 98.
- von Barth, U., Hedin, L., 1972, «Local exchange-correlation potential for the spin-polarized case. I», *J. Phys. C*, **5**, 1629.
- Vosko, S. H., Wilk, L., Nusair, M., 1980, «Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis», *Canadian J. Phys.*, **58**, 1200.
- Wolf, P. F., Barnes, R. K., 1969, «The borate ester induced decomposition of alkyl hydroperoxides. The epoxidation of olefins by electrophilic oxygen», *J. Org. Chem.*, **34**, 3441.
- Wong, M. W., Frisch, M. J., Wiberg, K. B., 1991, «Solvent effects. 1. The mediation of electrostatic effects by solvents», *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 4776.
- Woods, K. W., Beak, P., 1991, «The endocyclic restriction test: an experimental evaluation of the geometry at oxygen in the transition structure for epoxidation of an alkene by a peroxy acid», *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 6281.
- Woodward, R. B., Hoffmann, R., 1970, *The conservation of orbital symmetry*, Verlag Chemie: Weinheim.
- Wu, C. J., Fried, L. E., 2000, «Ring closure mediated by intramolecular hydrogen transfer in the decomposition of a push-pull nitroaromatic: TATB», *J. Phys. Chem. A*, **104**, 6447.
- Yamabe, S., Kondou, C., Minato, T., 1996, «A theoretical study of the epoxidation of olefins by peracids», *J. Org. Chem.*, **61**, 616.

Bibliografia

Yasumoto, T., Bagnis, R., Vernoux, J. P., 1976, «Toxicity of the surgeonfish. II. Properties of the principal water-soluble toxin», *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.*, **42**, 359.

Zhan, C.-G., Nichols, J. A., Dixon, D. A., 2003, «Ionization potential, electron affinity, electronegativity, hardness, and electron excitation energy: molecular properties from density functional theory orbital energies», *J. Phys. Chem. A*, **107**, 4184.

Zheng, W., DeMaittei, J. A., Wu, J., Duan, J. W., Cook, L. R., Oinuma, H., Kishi, Y., 1996, «Complete relative stereochemistry of maitotoxin», *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7946.

Zhu, W., Jiang, Y., 2000, «An investigation of the relationships between the bridge atomic charge sum and the molecular polarizabilities of push-pull polyenes», *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **496**, 67.