

Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa

**REACTIVIDAD QUÍMICA EN REACCIONES
DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLARES DE
NITRONAS Y OLEFINAS CAPTODATIVAS.
UN ESTUDIO TEÓRICO**

TESIS QUE PRESENTA EL M. EN Q.
MIGUEL ÁNGEL MORALES CORTÉS

PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS (QUÍMICA)

SEPTIEMBRE DE 2007

**División de Ciencias Básicas e Ingeniería
Departamento de Química
Área de Fisicoquímica Teórica**

ESTA TESIS SE DESARROLLÓ EN
EL AREA DE FISICOQUÍMICA
TEÓRICA DEL DEPARTAMENTO DE
QUÍMICA, BAJO LA DIRECCIÓN
DEL DR. FRANCISCO MÉNDEZ
RUIZ.

.

EL EXAMEN SE LLEVÓ A CABO EL DIA 13 DE SEPTIEMBRE DE
2007 A LAS 11:00 HRS. EN EL SALÓN 001 DEL EDIFICIO DE
POSGRADO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
– IZTAPALAPA.

EL JURADO ESTUVO FORMADO POR LOS SIGUIENTES SINODALES

DR. JOSÉ LUIS GÁZQUEZ MATEOS	(PRESIDENTE)
DR. RODOLFO O. ESQUIVEL OLEA	(SECRETARIO)
DR. GABRIEL E. CUEVAS GONZÁLEZ-BRAVO	(VOCAL)
DR. JUVENCIO ROBLES GARCÍA	(VOCAL)
DR. JOAQUÍN TAMARIZ MASCARÚA	(VOCAL)

Agradecimientos

Agradezco al Dr. Francisco Méndez Ruiz, por la dirección de esta tesis y por su amistad.

Mi agradecimiento y respeto a los miembros del jurado, Dr. José Luis Gázquez, Dr. Juvencio Robles, Dr. Joaquín Tamaríz, Dr. Gabriel Cuevas y al Dr. Rodolfo Esquivel, por la revisión de esta tesis y por sus valiosos comentarios y sugerencias.

A los miembros del Área de Físicoquímica Teórica, compañeros y amigos de muchos años.

Agradezco también al CONACYT por el financiamiento recibido

Finalmente, de manera especial agradezco a mi familia, a quienes dedico esta tesis, por su constante amor, apoyo y estímulo.

Alejandra, Diana, Elizabeth y Miguel Ángel.

RESUMEN

La Teoría de Funcionales de la Densidad constituye no sólo un marco teórico en el que se desarrollan metodologías de cómputo muy eficientes, sino que de aquí se desprenden de manera natural definiciones cuantitativas de conceptos muy arraigados en la química descriptiva. Los conceptos empíricos de electronegatividad, dureza, y blandura toman un nuevo impulso al tener una forma rigurosa definirlos, de establecer una escala y de estimar sus valores. Al ser obtenidos en sistemas atómicos y moleculares han permitido generar una visión muy amplia del tema de la reactividad química. Estos parámetros ayudan a entender el comportamiento de un sistema y conducen a principios que sirven de guía para el trabajo experimental.

Esta tesis presenta la aplicación del principio de ácidos y bases duros y blandos, a nivel local, al problema de la reactividad química en las reacciones de cicloadición entre una familia de nitronas y un conjunto de olefinas captodativas. Esencialmente se evalúa la energía de interacción en términos de los índices de reactividad de las moléculas reactivas individuales.

En los casos estudiados se obtuvieron resultados que explicaron satisfactoriamente la regioselectividad observada experimentalmente, la cual no pudo ser racionalizada empleando la teoría de orbitales moleculares de frontera.

De esta manera, se muestra la utilidad de los criterios de reactividad provenientes de la teoría de funcionales de la densidad, tanto globales como locales, en el estudio de sistemas de gran interés en la síntesis orgánica.

Abstract

The chemical reactivity of nitrones and captodative olefins 1-acetylviny carboxilates leading to regioselectivity in 1,3-dipolar cycloaddition reactions was estimated in terms of the interaction energy values. This values were obtained from the recently formulated model based in terms of density functional theory (DFT) and the hard and soft acids and bases principle (HSAB). The model was able to rationalize the regiochemistry, identifying the nucleophilic and electrophilic atoms involved in the process, suggesting the specific direction of the electronic process at each of the reaction sites. The regiochemistry predicted is in agreement with the experimental results.

INDICE

RESUMEN	VI
Introducción	1
Lista de publicaciones	4
Capítulo 1: Antecedentes	
Estructura electrónica molecular.	
Ecuación de Schrödinger	5
Método de Hartree-Fock	8
Propiedades Moleculares	11
La densidad electrónica	12
Trayectoria de reacción	13
El potencial electrostático	15
Teoría de orbitales moleculares frontera	16
Capítulo 2: Marco teórico de reactividad.	19
Teoremas de Hohenberg y Kohn	20
Ecuaciones de Kohn-Sham	22
El potencial químico	24
Derivadas del potencial químico	27
Principio de ácidos y bases duros y blandos	29
Energía de interacción	33
Capítulo 3: El problema de la reactividad a nivel local	
Parámetros locales	35
Función de Fukui y reactividad local	36
Blandura y dureza locales	39
Principio HSAB local	41
Aplicaciones del principio HSAB local	44

Capítulo 4: Reacciones de cicloadición 1,3-dipolares. Nitronas y olefinas captodativas	
Reacciones pericíclicas.	46
Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar	47
Regio- y estereoselectividad	50
Nitronas y olefinas captodativas	52
Capítulo 5: Regioselectividad de olefinas captodativas en cicloadiciones 1,3-dipolares	
Resultados	57
Análisis de orbitales frontera	58
Parámetros de reactividad global	61
Energía de interacción a nivel local	64
Capítulo 6: Selectividad de olefinas captodativas β-sustituidas en cicloadiciones 1,3-dipolares	
Resultados	68
Parámetros de reactividad global	70
Energía de interacción a nivel local	74
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	80
BIBLIOGRAFÍA	82

Introducción

“No puede haber duda de que en la mecánica cuántica se tiene la solución completa a los problemas de la química”

G. N. Lewis^{*}, 1933

El objetivo central de la Química es el conocimiento de las propiedades, estructura y reactividad de las sustancias, lo que significa que no solo es necesario acumular información experimental, sino que además se requiere su incorporación a un marco teórico que permita su interpretación y uso como guía del trabajo cotidiano. Las evidencias experimentales que se acumularon a finales del siglo XIX fueron la base y el estímulo que dieron lugar en el siglo XX al nacimiento de la mecánica cuántica,¹ pieza fundamental en nuestra concepción actual de los fenómenos químicos. En esta teoría se reconoce que los átomos y moléculas no pueden ser descritos correctamente por la mecánica clásica de Newton sino que se requiere conocer la función de onda del sistema, la cual proporciona información de su estructura electrónica: energía, densidad de carga, momento dipolar, potencial electrostático, etc.^{2,3}

El estudio de la reactividad química es un tema de gran actualidad porque permite profundizar en la comprensión ordenada de las miles de reacciones químicas conocidas

^{*} Lewis, G. N. *J. Chem. Phys.* 1933, 1, 17.

hasta hoy. Su propósito es describir, racionalizar y llegar a predecir, a partir de un número limitado de datos, la forma en que las moléculas reaccionan.⁴

Este estudio ha evolucionado desde la clasificación empírica de las sustancias hasta su estado actual de sofisticación que incluye la formulación de nuevos conceptos y la reformulación de otros, así como su evaluación mediante modernos programas de computación.⁵

Una teoría que recientemente ha mostrado su gran utilidad en la formalización de conceptos tradicionales dentro de la química es la Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD).⁶ Propiedades como la electronegatividad, la dureza y la blandura confirman aquí su razón de ser y adquieren una nueva dimensión. Es posible cuantificarlas y aplicarlas a una gran variedad de sustancias y reacciones, de manera que cada vez estamos más cerca de contar con una teoría unificada de reactividad.

Por otra parte, el crecimiento actual en la capacidad de cómputo y el desarrollo de programas muy eficientes hace que cada día sea más fácil realizar cálculos de estructura electrónica, no solo de moléculas modelo, sino también de moléculas de mayor tamaño y con un nivel de cálculo cada vez más alto. Para complementar este crecimiento en el poder de cómputo es necesario continuar el esfuerzo teórico, de manera que los resultados numéricos que se obtienen del cálculo conduzcan a predicciones confiables y puedan interpretarse y tener sentido tanto para el mismo investigador "teórico" como para el investigador "experimental".

El propósito de este trabajo se centra en la descripción de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares, para las cuales se ha acumulado a lo largo de los años gran cantidad de información experimental.⁷ Estas reacciones se encuentran entre las más importantes de las reacciones pericíclicas, debido a que proporcionan una vía directa y versátil de síntesis de compuestos heterocíclicos.

En particular nos interesan las reacciones 1,3-dipolares en las cuales una nitrona (1,3-dipolo) reacciona con una olefina captodativa (dipolarófilo) para dar una isoxazolidina (anillo heterocíclico).

El uso de olefinas captodativas en reacciones de cicloadición ha despertado recientemente un gran interés.^{8,9} Siendo las olefinas captodativas moléculas geminalmente sustituidas

por un grupo electroceptor y un grupo electrodonador, se esperaría una baja reactividad y selectividad, al presentarse efectos electrónicos opuestos sobre un mismo grupo funcional. Sin embargo, se han reportado las cicloadiciones 1,3-dipolares de nitronas con olefinas en las que se obtiene solamente uno de los regioisómeros.¹⁰ Es esta regioselectividad la que representa un reto pues además de ser un resultado no anticipado, no ha sido posible explicarlo satisfactoriamente en términos tradicionales como el que representa la teoría de orbitales frontera, por lo que es un campo en el que el marco teórico de la TFD realiza una aportación original. Recientemente, Houk¹¹ ha resaltado la importancia del esquema conceptual de la TFD en la predicción de reactividad y regioselectividad de cicloadiciones 1,3-dipolares y Diels-Alder.

Es evidente que el problema de reactividad y selectividad no puede resolverse sin una descripción que discrimine los diferentes sitios de una molécula, es decir, se requiere del uso de variables "locales" que permitan identificar qué centros actúan como nucleófilos y cuáles como electrófilos en una reacción.

En el capítulo 1 se presenta una revisión de los conceptos tradicionales de la química cuántica relacionados con la descripción de la estructura electrónica y el problema de la reactividad química.

En el capítulo 2 se presentan los conceptos generales que aparecen en la TFD y que son el marco de referencia de los índices de reactividad que se utilizarán en el presente trabajo.

En el capítulo 3 se desarrolla la teoría de los índices de reactividad locales y se describe su aplicación en diversos sistemas químicos.

En el capítulo 4 se describen los antecedentes de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares, así como la descripción tanto de las nitronas como de las olefinas captodativas.

En los capítulos 5 y 6 se muestran los resultados obtenidos en la descripción global, local y del cálculo de energía de interacción en algunas reacciones de cicloadición entre nitronas y olefinas captodativas, lo que describe el proceso de flujo electrónico en los sitios de reacción y permite comprender la regioselectividad que los sistemas presentan.

Al final, se presentan las conclusiones y perspectivas de este trabajo.

Lista de publicaciones

Las contribuciones originales de investigación publicadas a la fecha en revistas con arbitraje internacional, en las que participa el autor, y que se discuten en esta tesis son:

Herrera, R.; Nagarajan, A.; Morales, M. A.; Mendez, F.; Jimenez-Vazquez, H. A.; Zepeda, L. G.; Tamariz, J. **Regio- and Stereoselectivity of Captodative Olefins in 1,3-Dipolar Cycloadditions. A DFT/HSAB Theory Rationale for the Observed Regiochemistry of Nitrones** *J. Org. Chem.* **2001**, *66*(4), 1252-1263.

Rafael Herrera, Jorge A. Mendoza, Miguel A. Morales, Francisco Méndez, Hugo A. Jiménez-Vázquez, Francisco Delgado, Joaquín Tamariz **Selectivity in 1,3-Dipolar Cycloadditions of β -Substituted Captodative Olefins - An Experimental and DFT Transition State Study.** *Eur. J. Org. Chem.* **2007**(14), 2352-2364

Capítulo 1.

ANTECEDENTES.

"La mayoría de los principios generales de la estructura molecular y la naturaleza del enlace químico fueron formulados hace tiempo por los químicos mediante la inducción, a partir de un gran cúmulo de experiencias. Durante las décadas recientes estos principios se han hecho más precisos y más útiles mediante la aplicación de poderosos métodos experimentales y teorías de la física moderna."

L. Pauling*, 1938

ESTRUCTURA ELECTRÓNICA MOLECULAR

Con la cita anterior inicia un texto clásico dentro de la química teórica. 'La Naturaleza del Enlace Químico', escrito por Linus Pauling. Se refiere a los avances que la química experimental había logrado hasta ese momento y menciona la forma en que los principios de la mecánica cuántica, formulados en la década de 1920 a 1930, iban ganando terreno al tratar de ser aplicados a los sistemas químicos.

Ecuación de Schrödinger

La mecánica cuántica establece que la energía y demás propiedades observables de un sistema atómico o molecular pueden obtenerse mediante la solución de la ecuación de Schrödinger.¹² La química cuántica aplica esta teoría y, para un gran número de problemas de interés químico, se sabe que es suficiente con la solución a la expresión no

*Pauling, L. en "The Nature of the chemical bond", Cornell University Press; Ithaca, N. Y. 1939

relativista e independiente del tiempo:

$$H\Psi = E\Psi \quad (1.1)$$

donde H es el operador Hamiltoniano para el sistema, Ψ es la función de onda y E es la energía.

Para un sistema que contenga N electrones y M núcleos el operador Hamiltoniano puede ser escrito, en unidades atómicas, como

$$H = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (1.2)$$

donde M_A , M_B y Z_A , Z_B son las masas y los números atómicos de los núcleos A y B, r_{ij} , r_{iA} y R_{AB} son las magnitudes de los vectores de posición que conectan al electrón i con el j, al electrón i con el núcleo A y al núcleo A con el núcleo B, respectivamente. ∇_i^2 y ∇_A^2 son los operadores laplacianos respecto a las coordenadas del electrón i y del núcleo A.

La función de onda de un sistema de N electrones es una función de 4N coordenadas, 3N coordenadas espaciales (x, y, z), y N coordenadas de spin σ .

$$\Psi = \Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N); \quad \mathbf{r}_i \rightarrow (x_i, y_i, z_i, \sigma_i) \quad (1.3)$$

La dependencia de la función de onda en el spin electrónico se introduce en la mecánica cuántica no relativista como una hipótesis adicional.

Sólo existe solución analítica exacta de la ecuación de Schrödinger para los sistemas más simples, lo cual llevó a pensar que tal vez nunca podría contarse con resultados teóricos comparables con los valores experimentales disponibles.

A este respecto, Dirac* decía en 1928: “*Las leyes físicas necesarias para la teoría matemática de una gran parte de la física y la totalidad de la química se conocen por completo, y la dificultad es solamente que la aplicación exacta de estas leyes conduce a ecuaciones demasiado complicadas para poderse resolver*”.

Pero esto ha ido cambiando gracias al esfuerzo incansable de investigadores como Mulliken, Roothaan, Slater, Clementi y Pople,¹³ entre muchos otros, quienes han

* Dirac, P. A. M. *Proc. Roy. Soc.* **1929**, 123, 714

desarrollado numerosas técnicas y métodos para obtener soluciones aproximadas, cada vez de mayor calidad, cuyos resultados llegan a competir en precisión con los datos experimentales. Adicionalmente, el desarrollo de equipos de cómputo de mayor rapidez de procesamiento, alta capacidad de almacenamiento de datos y menor precio, han permitido una aplicación más extendida de la teoría.

Resolver la ecuación de Schrödinger de un sistema molecular es una tarea compleja que puede simplificarse al hacer algunas aproximaciones. Una de las más importantes es la aproximación de Born-Oppenheimer,¹⁴ la cual se basa en el hecho de que los núcleos son mucho más pesados que los electrones y por tanto puede considerarse que los electrones se mueven rápidamente en torno a los núcleos que permanecen fijos

Dentro de esta aproximación,¹⁵ el Hamiltoniano se reduce a su parte electrónica y el valor propio de la energía U es sólo la suma de la energía electrónica y la repulsión internuclear. Es decir, aún cuando se omite considerar explícitamente la energía cinética de los núcleos, la energía U depende paramétricamente de la posición de dichos núcleos, $U(\mathbf{R}_\alpha)$. Ψ_{el} es solución de la siguiente ecuación de valores propios:

$$(H_{el} + V_{NN})\Psi_{el} = U(\mathbf{R}_\alpha) \Psi_{el} \quad (1.4)$$

en donde el hamiltoniano electrónico H_{el} y el de repulsión nuclear V_{NN} tienen la forma:

$$H_{el} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad (1.5)$$

$$V_{NN} = \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (1.6)$$

Cuando la búsqueda de la solución de la ecuación de Schrödinger se realiza evaluando de forma exacta las expresiones matemáticas que van surgiendo, se dice que estamos ante un método *ab-initio* (a primeros principios), a diferencia de cuando en el proceso se utiliza información experimental para facilitar el problema, en cuyo caso el método se conoce como semiempírico.

La química cuántica ha sido exitosa como se puede apreciar en la precisión alcanzada en el cálculo de una gran variedad de propiedades de diversos sistemas químicos,¹⁶⁻¹⁸ barreras rotacionales, líneas espectrales, entalpías de enlace, geometría

moleculares de equilibrio, etc. Pero no se puede considerar que sustituya a los métodos experimentales de análisis, sino que los complementa pues permite estudiar tanto a moléculas estables como a aquellas demasiado reactivas, peligrosas o imposibles de mantener en el laboratorio, además de que permite racionalizar con un sustento sólido los patrones de reactividad observados

Método de Hartree-Fock

En la teoría de orbitales moleculares, los electrones se asignan a un conjunto de funciones monoeléctricas o spin-orbitales $\{\chi_k(\mathbf{r}_i)\}$, los cuales se escriben como el producto de una parte espacial (orbital molecular $\psi_a(x_i, y_i, z_i)$) y una función de spin ($\alpha(\sigma_i)$ o $\beta(\sigma_i)$). Los orbitales moleculares se determina mediante el método de Hartree-Fock¹⁹⁻²¹, en el cual la función de onda se construye como un producto antisimetrizado de spin-orbitales llamado determinante de Slater Φ :

$$\Phi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) = (1/\sqrt{N!}) \det | \chi_1(\mathbf{r}_1), \chi_2(\mathbf{r}_2), \dots, \chi_N(\mathbf{r}_N) | \quad (1.7)$$

Esta función describe un sistema de N electrones utilizando N spin-orbitales. La manera de establecer la forma de los spin-orbitales se apoya en el empleo del principio variacional, el cual establece que la mejor función de onda de entre un conjunto de funciones de prueba, será aquella que corresponda al menor valor esperado de la energía,

$$E_0 = \int \Phi_0^* H \Phi_0 d\tau \quad (1.8)$$

lo que define el proceso de búsqueda de la solución. En la ecuación (1.8), $\int d\tau$ denota la integración sobre el rango completo de todas las coordenadas del sistema.

La minimización variacional de la ecuación (1.8) sujeta a la condición de ortonormalidad de los spin-orbitales conduce a las ecuaciones de Hartree-Fock, que son las ecuaciones de Euler-Lagrange del problema:

$$F(\mathbf{r}_1) \chi_i(\mathbf{r}_1) = \varepsilon_i \chi_i(\mathbf{r}_1) \quad (1.9)$$

donde ε_i es la energía orbital y el operador de Fock está dado por:

$$F(\mathbf{r}_1) = H^{core}(\mathbf{r}_1) + \sum_{j=1}^{N/2} [2J_j(\mathbf{r}_1) - K_j(\mathbf{r}_1)] \quad (1.10)$$

$$H^{core}(\mathbf{r}_1) = -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{R_{1A}} \quad (1.11)$$

El operador de Coulomb J_j y el operador de intercambio K_j están definidos por:

$$J_j(\mathbf{r}_1)f(\mathbf{r}_1) = f(\mathbf{r}_1) \int \chi_j^*(\mathbf{r}_2) \left(\frac{1}{r_{12}} \right) \chi_j(\mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_2 \quad (1.12)$$

$$K_j(\mathbf{r}_1)f(\mathbf{r}_1) = \chi_j(\mathbf{r}_1) \int \chi_j^*(\mathbf{r}_2) \left(\frac{1}{r_{12}} \right) f(\mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_2 \quad (1.13)$$

donde f es una función arbitraria y las integrales están evaluadas sobre todo el espacio.

El operador de Fock de la expresión (1.11) contiene en su primer término el operador de energía cinética monoeléctrico y el operador de energía potencial para la atracción núcleo-electrón. El operador de Coulomb representa la energía potencial de interacción electrostática clásica entre un electrón y el resto de la nube electrónica. El operador de intercambio no tiene una interpretación física simple y proviene de la restricción que indica que la función de onda debe ser antisimétrica respecto al intercambio de electrones.

Una propuesta que permitió que el cálculo de funciones de onda de Hartree-Fock se agilizará fue la que hizo Roothaan²² y que consiste en desarrollar los orbitales moleculares espaciales como una combinación lineal de un conjunto de funciones de base monoeléctricas $\{\phi_\mu\}$, llamadas orbitales atómicos:

$$\psi_a(x_1, y_1, z_1) = \sum_{\mu=1}^k c_{\mu a} \phi_\mu(x_1, y_1, z_1) \quad (1.14)$$

La expresión (1.14) define lo que se conoce como Combinación Lineal de Orbitales Atómicos (CLOA). Para representar correctamente los orbitales moleculares, las funciones de base deberían formar un conjunto completo, lo que significa que el número de funciones debe ser infinito. En la práctica, se utiliza un número limitado de funciones pero si este número es grande y las funciones se eligen bien, los orbitales son representados con un error mínimo.

La sustitución del desarrollo (1.14) en las ecuaciones de Hartree-Fock (1.9) para

sistemas de capa cerrada, considerando que cada orbital espacial está doblemente ocupado, por un electrón con spin α y otro con spin β , conduce a las ecuaciones que definen al método de Hartree-Fock restringido (RHF).

$$\sum_{\nu=1}^K (F_{\mu\nu} - \varepsilon_i S_{\mu\nu}) c_{\nu i} = 0 \quad \mu=1, \dots, K \quad (1.15)$$

ε_i representa la energía electrónica del orbital molecular ψ_a , $S_{\mu\nu}$ son los elementos de la matriz de traslape :

$$S_{\mu\nu} = \int \phi_{\mu}(x_1, y_1, z_1) \phi_{\nu}^*(x_1, y_1, z_1) dx_1 dy_1 dz_1 \quad (1.16)$$

y $F_{\mu\nu}$ son los elementos de la matriz de Fock:

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^{core} + \sum_{\lambda=1}^K \sum_{\sigma=1}^K P_{\lambda\sigma} \left[\langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle - \frac{1}{2} \langle \mu\lambda | \nu\sigma \rangle \right] \quad (1.17)$$

Las cantidades $\langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle$ que aparecen en la ecuación (1.17) son, en la notación de Dirac, integrales de repulsión bielectrónica:

$$\langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle = \iint \phi_{\mu}^*(\mathbf{r}_1) \phi_{\nu}(\mathbf{r}_1) \left(\frac{1}{r_{12}} \right) \phi_{\lambda}^*(\mathbf{r}_2) \phi_{\sigma}(\mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (1.18)$$

Las integrales están multiplicadas por los elementos de la matriz P:

$$P_{\lambda\sigma} = 2 \sum_{i=1}^{occ} c_{\lambda i}^* c_{\sigma i} \quad (1.19)$$

en donde la suma corre sobre todos los orbitales moleculares ocupados.

Los elementos de matriz $H_{\mu\nu}^{core}$ corresponden a integrales sobre operadores monoeléctricos,

$$H_{\mu\nu}^{core} = \int \phi_{\mu}(x_1, y_1, z_1) H^{core} \phi_{\nu}^*(x_1, y_1, z_1) dx_1 dy_1 dz_1 \quad (1.20)$$

La energía electrónica queda de la siguiente forma:

$$E_{el} = + \frac{1}{2} \sum_{\mu=1}^K \sum_{\nu=1}^K P_{\lambda\sigma} (H_{\mu\nu}^{core} + F_{\mu\nu}) \quad (1.21)$$

Las ecuaciones de Hartree-Fock-Roothaan (1.15), se resuelven de manera iterativa ya que el operador de Fock incluye en su definición a los orbitales moleculares que se buscan. El procedimiento se conoce como método de campo autoconsistente (SCF por sus siglas en inglés) y se inicia con una matriz de arranque \mathbf{P}_0 . La matriz \mathbf{P}_0 permite el cálculo de una matriz de Fock inicial, la cual a su vez conduce a un conjunto de coeficientes que se utilizan para generar una nueva matriz \mathbf{P} . El procedimiento se repite una y otra vez hasta que se alcanza la convergencia, es decir, hasta que la diferencia entre los elementos de inicio y de salida de la última iteración no sean mayores que un valor umbral establecido previamente.

Se parte de un número K de funciones de base lo que conduce a tener $2K$ orbitales moleculares de los cuales $2K-N$ quedan desocupados. Entre mayor es K , más flexibilidad tiene el método para construir la función de onda y la energía obtenida será menor, aproximándose así al límite que se conoce como de Hartree-Fock. Los orbitales desocupados se conocen como orbitales virtuales y pueden ser utilizados para anticipar el comportamiento que tendrá el sistema cuando interactúe con un segundo sistema atómico o molecular, en especial si el primer sistema ha de recibir una transferencia de carga del segundo, pues dicha carga ocupará los orbitales virtuales de menor energía.

La solución obtenida en el método de Hartree-Fock difiere de la solución exacta de la ecuación de Schrödinger debido a que el operador de Fock considera que la interacción entre los electrones se da sólo de forma promediada, lo que simplifica el cálculo a costa de restarle exactitud. La diferencia de energía entre el valor exacto y el que proviene del método de Hartree-Fock define a la energía de correlación.

Propiedades moleculares

Una vez que se tiene una solución aproximada a la ecuación de Schrödinger, sea ésta el resultado del método de Hartree-Fock o de métodos alternativos, la función puede ser usada para calcular una variedad de cantidades moleculares de interés como el valor esperado de una observable física o la densidad electrónica. Asimismo puede explorarse el comportamiento reactivo a través del análisis de la hipersuperficie de potencial, del potencial electrostático molecular o de la energía, forma y simetría de los orbitales moleculares de las especies en estudio.

Así por ejemplo, el valor de una propiedad física A , asociada al operador \mathbf{A} , se calcula como el valor esperado de dicho operador:

$$\langle \mathbf{A} \rangle = \int \Psi^* \mathbf{A} \Psi d\tau \quad (1.22)$$

La densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$.

Esta es una función de la posición y proporciona el número de electrones por unidad de volumen. A partir de la función de onda de multielectrónica, se obtiene de la integral:

$$\rho(x_1, y_1, z_1) = N \int \dots \int \Psi^*(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) \Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) d\sigma_1 d\mathbf{r}_2 \dots d\mathbf{r}_N \quad (1.23)$$

La densidad electrónica integra al número de electrones N y ha sido estudiada exhaustivamente. La densidad electrónica de un átomo en su estado basal decrece monótonicamente conforme la distancia al núcleo aumenta. En el caso molecular, la densidad electrónica, en una primera vista, parece compuesta por la superposición de densidades atómicas. En un análisis más detallado, la diferencia entre la densidad molecular y la simple superposición de densidades atómicas muestra detalles característicos de la formación del enlace.

Las funciones de onda SCF que provienen del método de Hartree-Fock producen densidades electrónicas razonablemente buenas lo que conduce a geometrías moleculares y momentos dipolares que en muchos casos son comparables con los experimentales. En este método la densidad electrónica está dada por:

$$\rho(x, y, z) = \sum_{\mu=1}^K \sum_{\nu=1}^K P_{\mu\nu} \phi_{\mu}^*(x, y, z) \phi_{\nu}(x, y, z) \quad (1.24)$$

Al integrar la ecuación anterior se obtiene:

$$N = \sum_{\mu=1}^K \sum_{\nu=1}^K P_{\mu\nu} S_{\mu\nu} \quad (1.25)$$

Esta ecuación constituye la base, en el caso molecular, para asociar un cierto número de electrones con cada uno de los átomos que constituyan el sistema. El análisis de población de Mulliken²³ considera las propiedades de las matrices \mathbf{P} y \mathbf{S} y muestra que

se puede re-escribir la expresión para N de la siguiente manera:

$$N = \sum_{\mu=1}^K P_{\mu\mu} + \sum_{\mu=1}^K \sum_{\nu>\mu}^K Q_{\mu\nu} \quad (1.26)$$

$Q_{\mu\nu} = 2 P_{\mu\nu} S_{\mu\nu}$, es la población de traslape y $P_{\mu\mu}$ es el número de electrones asociados con la función ϕ_{μ} . Las funciones ϕ_i 's generalmente están centradas en los átomos que forman la molécula y contribuyen a la población electrónica de éstos. La población electrónica del orbital ϕ_{μ} queda expresada como:

$$N_{\mu} = P_{\mu\mu} + \sum_{\nu>\mu}^K Q_{\mu\nu} \quad (1.27)$$

La suma sobre las poblaciones orbitales asociadas a un átomo A en particular, conduce a la población atómica N_A :

$$N_A = \sum_{\mu \in A} N_{\mu} \quad (1.28)$$

Esta cantidad puede utilizarse para evaluar la carga del átomo en la molécula,

$$q_A = Z_A - N_A, \quad (1.29)$$

El concepto de carga de un átomo en una molécula se ha utilizado frecuentemente para modelar las interacciones electrostáticas entre átomos no enlazados en cálculos de mecánica molecular, para racionalizar diversos fenómenos químicos así como para interpretar la reactividad química. Sin embargo, debe decirse que el procedimiento incluido en las ecuaciones (1.27) a (1.29) no es el único empleado para definir la carga de un átomo en una molécula.²⁴

Trayectoria de reacción.

Una vez que establecemos un método para resolver la ecuación de Schrödinger podemos intentar la descripción de lo que sucede cuando dos sistemas reactivos se acercan. El curso de una reacción está determinado por la función de energía potencial $U(\mathbf{R}_{\alpha})$ de la ecuación (1.4). \mathbf{R}_{α} indica las coordenadas de los M núcleos de las moléculas reactivas.

Para hacer esto y determinar el sitio por el cual un reactivo se va a unir a otro, la química cuántica enseña que es necesario determinar la trayectoria de reacción, es decir, el camino que lleva de los reactivos a los productos, pasando por la estructura de transición. Se requiere el cálculo exhaustivo de cada uno de los caminos posibles de reacción, realizando en cada punto la búsqueda de la geometría óptima. Esto es, deben realizarse cálculos que incorporen la aproximación de Born-Oppenheimer para diversas configuraciones nucleares, a partir de lo cual se puede construir la hipersuperficie²⁵ de energía potencial asociada con el sistema en ausencia de vibraciones. Las regiones de mayor interés de la superficie multidimensional son las que corresponden a estados estacionarios. Los mínimos de energía corresponden a puntos en los cuales todas las constantes de fuerza son positivas. La estructura de transición corresponde a un punto silla, un punto máximo sobre el camino de mínima energía que separa los mínimos de energía de la superficie de energía potencial correspondientes a reactivos y productos. La estructura de transición no es una molécula estable, y en ese punto la hipersuperficie de energía potencial tiene una y sólo una segunda derivada negativa (frecuencia vibracional imaginaria).

La diferencia de energía entre el estado de transición y los reactivos se conoce como energía de activación y es la barrera que se tiene que atravesar para que la reacción se lleve a cabo. La magnitud de esta energía de activación determina la rapidez con que ocurre la reacción.

La búsqueda de la trayectoria de reacción puede ser muy complicada, en particular si las moléculas reactivas son de gran tamaño y tienen un alto número de grados de libertad. Para determinar la superficie de reacción con mucho detalle, es necesario resolver la ecuación de Schrödinger en alrededor de 10 puntos de la superficie para cada una de las $3M-6$ variables lo que significa 10^{3M-6} cálculos. En algunos casos, una correcta descripción de la superficie requiere ir más allá del nivel de Hartree-Fock e incluir la correlación electrónica. Y aún si se realiza esta tarea, no queda claro si la información obtenida se puede generalizar para una familia de moléculas reactivas. Como alternativa a este modo de enfrentar el problema, los químicos han realizado, a través de los años, generalizaciones empíricas que incluyen la definición de conceptos intuitivos y teorías

simples que ayudan a entender el comportamiento general en diferentes circunstancias. La idea es resumir la información contenida en la función de onda y que puede quedar opacada por la complejidad de los cálculos necesarios para alcanzar una buena precisión.

El Potencial electrostático

El potencial electrostático²⁶ $V(\mathbf{R})$ es una propiedad molecular que permite, desde un punto de vista clásico, estudiar la forma en que las moléculas interactúan. El potencial electrostático evalúa la energía de interacción entre la molécula (distribución electrónica molecular más los núcleos atómicos que la soportan) y una carga unitaria de prueba en la posición \mathbf{R} , considerando que la distribución electrónica no se ve afectada por la presencia de dicha carga.

$$V(\mathbf{R}) = \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{R}|} - \int \frac{\rho(\mathbf{r})}{|\mathbf{r} - \mathbf{R}|} d\mathbf{r} \quad (1.30)$$

El primer término es la contribución de los núcleos y el segundo es la contribución de la distribución de carga electrónica molecular, extendiéndose la integral sobre todo el espacio. Para calcular el potencial electrostático molecular, se obtiene primero una función de onda electrónica aproximada para la geometría de equilibrio y se utiliza la ecuación (1.23) para evaluar la densidad electrónica que se empleará en (1.30).

La densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ indica cómo está distribuida la carga de una molécula en cada punto \mathbf{r} del espacio, mientras que el potencial electrostático molecular indica la energía de interacción entre una carga de prueba en la posición \mathbf{R} y la distribución de cargas nucleares y electrónicas.

El potencial electrostático molecular es generalmente positivo en las regiones internas de las moléculas, debido a la importante contribución de los núcleos. En las regiones externas, este potencial puede ser positivo o negativo.²⁷ Por ejemplo, en el caso de la molécula de agua, es negativo en torno al átomo de oxígeno, pero positivo alrededor de los átomos de hidrógeno. Aunque no es una descripción exacta de la manera que interactúan los sistemas, es una forma útil de evaluar el comportamiento reactivo. Cuando dos moléculas se aproximan entre sí, el potencial electrostático puede dar indicios de lo que ocurrirá. Una región molecular con un potencial electrostático negativo indica una

región en la que la presencia electrónica domina y, por tanto, será susceptible de sufrir un ataque electrofílico.²⁸

Teoría de orbitales moleculares frontera.

A fin de aproximarse al problema de la reactividad en el contexto de la teoría de orbitales moleculares, podemos considerar que dos moléculas que se acercan se provocan mutuamente una perturbación en sus orbitales moleculares, la cual puede ser descrita en términos de la teoría de perturbaciones propuesta por Coulson y Longuet-Higgins.^{29,30} Cuando las moléculas se aproximan sus orbitales interactúan, siendo frecuentemente más intensa la interacción del orbital ocupado de mayor energía (HOMO) de la especie donadora con el orbital desocupado de menor energía (LUMO) de la especie aceptora. Estos orbitales fueron denominados por Fukui^{31,32} orbitales frontera y han permitido comprender la evolución de muchas reacciones.

Considerando que las estructuras de las especies reactivas no difieren mucho de las estructuras iniciales de los reactivos, Klopman³³ y Salem³⁴ derivaron una expresión para el cambio energético que ocurre cuando dos sistemas (denominados r y s) interactúan, provocándose una mutua perturbación de sus orbitales moleculares.

$$\Delta E = -\sum_{ab} (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab} + \sum_{k<l} \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}} + \left(\sum_{r,oc} \sum_{s,vir} - \sum_{r,vir} \sum_{s,oc} \left(\frac{2 \left(\sum_{ab} (c_{ra} c_{sb} \beta_{ab})^2 \right)}{\epsilon_r - \epsilon_s} \right) \right) \quad (1.31)$$

Donde

q_a y q_b son las cargas totales ϵ iniciales en los orbitales atómicos a y b ,

β y S son integrales de resonancia y traslape,

Q_k y Q_l son las cargas totales en los átomos k y l ,

ϵ es la constante dieléctrica del medio,

R_{kl} es la distancia entre los átomos k y l ,

c_{ra} y c_{sb} son los coeficientes del orbital atómico a en el orbital molecular r , y del orbital atómico b en el orbital molecular s ,

ϵ_r y ϵ_s son las energías de los orbitales moleculares r y s , respectivamente.

El primer término es de repulsión y proviene de la interacción entre los orbitales llenos de ambas moléculas. En el caso que una molécula pueda ser atacada en dos sitios diferentes, este primer término es aproximadamente igual para el ataque en cada uno de ellos y, tratándose de una cicloadición, no será muy diferente para las dos orientaciones posibles. Debido a esto, cuando se trata de explicar la reactividad diferencial se ignora el primer término de la ecuación (1.32).

El segundo término describe la interacción coulombica y contiene la carga de cada átomo en las moléculas. Se vuelve importante cuando se trata de una reacción entre moléculas iónicas. Cuando la diferencia entre ϵ_r y ϵ_s es grande, habrá poca transferencia de carga y la contribución del tercer término será pequeña. En tal caso, la energía de perturbación estará principalmente determinada por las cargas totales de los dos reactivos, y se dice que está controlada por la carga. Esto se puede esperar cuando ϵ_r es baja (la especie r es difícil de ionizar) y cuando ϵ_s es muy alta (la especie s tiene poca tendencia a aceptar electrones). Estas propiedades corresponden a las asociadas con las interacciones duro-duro en el contexto del principio HSAB que se discutirá en el siguiente capítulo.

El tercer término representa las interacciones entre los orbitales ocupados y los virtuales de la simetría apropiada y es válido siempre que $\epsilon_r \neq \epsilon_s$. Cuando un nucleófilo de baja electronegatividad se acerca a un electrófilo con alta electronegatividad, el término ($\epsilon_r - \epsilon_s$) es pequeño y la energía perturbativa tiene fuerte dependencia de la interacción de los orbitales frontera. Se puede observar que el HOMO del reactivo que actúa como un donador de electrones y el LUMO de la molécula que actúa como aceptor de electrones son los que participan más eficazmente. Una vez identificado el carácter ácido o básico de los reactivos, lo siguiente es identificar los sitios reactivos de cada molécula. Para esto se identifican los coeficientes de los orbitales atómicos que más contribuyen a los orbitales frontera. El tercer término de la expresión (1.32) predice que la interacción más intensa se da entre aquellos átomos cuyo producto de coeficientes sea mayor.

Aunque puede suceder que no sólo el HOMO y el LUMO sean los actores principales, sino también algunos orbitales cercanos a ellos (dependiendo de sus energías

relativas así como de sus orientaciones espaciales), el análisis de reactividad basado en los orbitales frontera ha tenido un gran éxito en la predicción de la reactividad.

La mayoría de las veces, cuando se analiza la reactividad en las cicloadiciones aplicando la teoría de perturbaciones se centra la atención en el último término de la ecuación (1.32), considerando sólo interacciones entre orbitales π de ambos reactivos. Se acostumbra considerar las interacciones entre los orbitales frontera no sólo porque la energía de estabilización depende del inverso de la diferencia de energías orbitales, que es mínima entre los orbitales frontera, sino además porque esta diferencia disminuye conforme la reacción avanza.

Las primeras aplicaciones de la teoría de orbitales frontera condujeron a las reglas de selección de simetría orbital para las cicloadiciones concertadas. Woodward y Hoffmann^{35,36} emplearon también esta teoría para racionalizar la selectividad *exo/endo*.

Capítulo 2

MARCO TEÓRICO DE REACTIVIDAD

“Creo que es muy interesante que uno pueda ver la función de onda de Schrödinger por medio del estudio de rayos X. Este trabajo debe continuarse experimentalmente. Creo que mucha información relativa a la naturaleza del enlace químico resultará de él”.

Linus Pauling, 1926.

TEORIA DE FUNCIONALES DE LA DENSIDAD

No obstante que actualmente es posible obtener resultados muy precisos de una gran variedad de sistemas químicos mediante métodos tradicionales de la química cuántica, sigue vigente el interés por ampliar el campo de acción de la teoría, mediante métodos que alcancen una gran precisión a un cada vez menor costo computacional, además de permitir transformar dichos resultados (energías totales, geometrías moleculares, densidades electrónicas, etc.) y enmarcarlos en un formalismo que permita una más fácil interpretación. En años recientes, la teoría de funcionales de la densidad, TFD, ha surgido como una herramienta poderosa que ha permitido agilizar el cálculo de la estructura electrónica de átomos y moléculas al mismo tiempo que permite definir conceptos químicos adecuados para la descripción de la reactividad.^{4,37}

Los inicios de la teoría de funcionales de la densidad pueden ubicarse en los trabajos de Thomas y Fermi³⁸ en 1927, así como de Dirac³⁹ en 1930. Pero fueron los trabajos de Hohenberg y Kohn⁴⁰ en 1964 y de Kohn y Sham⁴¹ en 1965 los que sentaron las bases firmes de esta teoría. El premio Nobel compartido por W. Kohn y J. Pople en 1998 reconoce claramente el impacto de TFD y de la química computacional en la química actual.

Teoremas de Hohenberg y Kohn.

La revolución provocada por la teoría de funcionales de la densidad se basa en dos teoremas establecidos por Hohenberg y Kohn⁴⁰.

1. El potencial externo $v(\mathbf{r})$ queda determinado por la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$.

Puesto que $\rho(\mathbf{r})$ determina también al número de electrones, se concluye que determina a la función de onda del estado basal Ψ y a todas las demás propiedades del sistema.

$v(\mathbf{r})$ es el potencial debido a los núcleos del sistema molecular.

$$v(\mathbf{r}) = \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|\mathbf{r} - \mathbf{R}_A|} \quad (2.1)$$

\mathbf{R}_A y Z_A definen la posición y la carga nuclear del átomo A, respectivamente.

2. Para una función $\rho_t(\mathbf{r})$ de prueba, tal que $\rho_t(\mathbf{r}) \geq 0$ en todo el espacio y que $\int \rho_t(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N$, se cumple que:

$$E_0 \leq E_v[\rho_t(\mathbf{r})] \quad (2.2)$$

siendo E_0 la energía exacta del sistema y E_v el funcional de la densidad evaluado en la densidad de prueba $\rho_t(\mathbf{r})$. La igualdad solo se obtiene si $\rho_t(\mathbf{r})$ coincide con $\rho_0(\mathbf{r})$, la densidad exacta del sistema. Este teorema establece un principio variacional en el que la variable es la función $\rho(\mathbf{r})$.

En el funcional de la densidad $E_v[\rho(\mathbf{r})]$ pueden identificarse los siguientes términos:

$$E[\rho(\mathbf{r})] = T[\rho(\mathbf{r})] + V_{ne}[\rho(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] \quad (2.3)$$

$T[\rho(\mathbf{r})]$ es la energía cinética electrónica, $V_{ne}[\rho(\mathbf{r})]$ es la energía de atracción núcleo-electrón y $V_{ee}[\rho(\mathbf{r})]$ es la energía de repulsión electrónica.

A partir de la ecuación anterior, el funcional de energía puede re-escribirse como:

$$E[\rho(\mathbf{r})] = F_{HK}[\rho(\mathbf{r})] + \int \rho(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (2.4)$$

Siendo

$$F_{HK}[\rho(\mathbf{r})] = T[\rho(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] \quad (2.5)$$

$$\text{y} \quad \int \rho(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = V_{ne}[\rho(\mathbf{r})] \quad (2.6)$$

$F_{HK}[\rho(\mathbf{r})]$ es un funcional independiente del potencial externo y por tanto se considera un funcional universal de $\rho(\mathbf{r})$.

La forma exacta del funcional de energía cinética, $T[\rho(\mathbf{r})]$, es desconocida hasta ahora, pero existen formas de estimar dicha energía. El término $V_{ee}[\rho(\mathbf{r})]$ puede ser escrito como:

$$V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] = J[\rho(\mathbf{r})] + K[\rho(\mathbf{r})] \quad (2.7)$$

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

$$J[\rho(\mathbf{r})] = \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (2.8)$$

y $K[\rho(\mathbf{r})]$ es un término no clásico que contiene lo que se denomina energía de intercambio y correlación.

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

$$\delta \{ E[\rho(\mathbf{r})] - \mu \left(\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} - N \right) \} = 0 \quad (2.9)$$

lo que conduce a la ecuación de Euler-Lagrange:

$$\mu = \frac{\delta E_v[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} = v(\mathbf{r}) + \frac{\delta F_{HK}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad (2.10)$$

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

Esta ecuación puede considerarse el análogo de la ecuación de Schrödinger y puede ser usada para determinar la densidad del estado basal. En esta reformulación de la mecánica ondulatoria la variable más significativa es la densidad electrónica y esto la hace un marco teórico descriptivo de mayor simplicidad pero de gran alcance.

Si se conociera la forma exacta de $F_{HK}[\rho(\mathbf{r})]$, contaríamos con una forma alternativa y exacta para conocer las propiedades electrónicas del sistema. Aun cuando esta forma exacta no está aun disponible, el contar con una forma explicita aproximada permitiría aplicar este método a cualquier sistema.

Ecuaciones de Kohn-Sham

Una forma práctica de aplicar la ecuación (2.10) fue establecida por Kohn y Sham⁴¹ mediante la introducción de orbitales para describir la densidad. Si se parte de un sistema de referencia constituido por N electrones no interactuantes descritos por el operador Hamiltoniano:

$$H_{ref} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N v_i(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N h_{ref,i} \quad (2.11)$$

H_{ref} describe a un sistema que no incluye la interacción electrón-electrón pero que tiene una densidad electrónica igual a la del sistema interactuante.

El funcional de energía cinética del sistema de referencia puede escribirse como:

$$T_s[\rho] = \sum_i^N \int \Psi_i^* \left(-\frac{1}{2} \nabla^2\right) \Psi_i d\tau \quad (2.12)$$

donde los spin-orbitales Ψ_i se utilizan para construir la densidad electrónica.

$$\rho = \int \sum_i^N |\Psi_i(\mathbf{r}, \sigma)|^2 d\sigma \quad (2.13)$$

Al introducir la expresión del funcional de energía cinética en la ecuación (2.5), esta fórmula queda de la forma siguiente

$$E_{HK}[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (2.14)$$

$J[\rho]$ es la energía de interacción coulombica clásica. $E_{xc}[\rho]$ es el término de energía de intercambio-correlación que contiene la diferencia entre la energía cinética exacta y T_s , la parte no clásica de V_{ee} y la corrección de autointeracción para $J[\rho]$.

La ecuación de Euler se transforma en:

$$\mu = v_{ef}(\mathbf{r}) + \frac{\delta T_s[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad (2.15)$$

Aquí se introduce el potencial efectivo definido como:

$$v_{ef}(\mathbf{r}) = v(\mathbf{r}) + \frac{\delta J[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} = v(\mathbf{r}) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + v_{xc}(\mathbf{r}) \quad (2.16)$$

$v_{xc}(\mathbf{r})$ es el potencial de intercambio y correlación.

Lo anterior transforma la ecuación de Euler-Lagrange en las ecuaciones de Kohn-Sham:

$$\left(-\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{ef}(\mathbf{r})\right) \Psi_i = \varepsilon_i \Psi_i \quad (2.17)$$

Los orbitales Ψ_i que resultan del proceso anterior se conocen como los orbitales de Kohn-Sham

Las ecuaciones de Kohn-Sham pueden verse como el resultado de la búsqueda variacional de los orbitales que minimizan el funcional de energía, con la restricción de ortonormalidad de los orbitales. Como puede verse de las ecuaciones (2.15) y (2.16), son ecuaciones no lineales que deben ser resueltas de forma iterativa, pero a diferencia de las ecuaciones de Hartree-Fock, son computacionalmente menos demandantes e incluyen a la energía de correlación una vez que se propone una forma explícita para v_{xc} .⁴²

Aunque no se tiene una expresión exacta para v_{xc} , se cuenta con expresiones que le dan forma práctica al método. Inicialmente, se utilizó la llamada aproximación de densidad local (LDA).^{38,39,43} En esta aproximación, que es la más simple, se introduce la densidad de energía de intercambio y correlación y se considera que depende sólo de la densidad electrónica.

Cuando se consideran funcionales que involucran no sólo a la densidad sino a sus gradientes, se tiene lo que se conoce como un funcional no local, o corregido por gradientes. Una de las implementaciones no locales para v_{xc} más utilizadas es la conocida como funcional B3LYP.⁴⁴ Su rendimiento ha sido evaluado intensivamente, en particular en el cálculo de propiedades termodinámicas.⁴⁵

El empleo del método de Kohn-Sham se ha extendido como herramienta poderosa con una alta calidad a un costo computacional relativamente bajo comparado con los métodos tradicionales de la química cuántica.⁴⁶ En particular si se requieren cálculos de estructura electrónica que incluyan a la correlación.

El potencial químico.

El significado físico del multiplicador de Lagrange μ en la ecuación de Euler-Lagrange (2.10) fue reconocido en 1978 por Parr y colaboradores.⁴⁷ Si empezamos por considerar la expresión de la energía como un funcional tanto de la densidad como del potencial externo, tenemos que

$$\delta E = \int \left[\frac{\delta E}{\delta \rho(r)} \right]_{v(r)} \delta \rho(r) dr + \int \left[\frac{\delta E}{\delta v(r)} \right]_{\rho} \delta v(r) dr \quad (2.18)$$

Retomando de la ecuación (2.10) que $\left[\frac{\delta E}{\delta \rho(\mathbf{r})} \right]_{v(r)} = \mu$, el resultado de la teoría de perturbaciones a primer orden $\left[\frac{\delta E}{\delta v(\mathbf{r})} \right]_{\rho} = \rho(\mathbf{r})$ y tomando en cuenta que $\int \delta \rho(r) dr = dN$, se obtiene:

$$\delta E = \mu dN + \int \left[\frac{\delta E}{\delta v(\mathbf{r})} \right]_{N} \delta v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (2.19)$$

De las ecuaciones (2.18) y (2.19) se desprende que :

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} . \quad (2.20)$$

En analogía con el caso termodinámico, a μ se le conoce como el potencial químico electrónico y es una medida de la tendencia de escape de un electrón que pertenece a una nube electrónica. Esta expresión se identifica con el negativo de la electronegatividad χ definida en 1961 por Iczkowski y Margrave.⁴⁸

Si se hace un gráfico de la energía de un átomo o molécula como función del número de electrones y asumiendo una relación cuadrática entre estas variables, se obtiene la aproximación por diferencias finitas:

$$\mu = -\frac{PI + AE}{2} \quad (2.21)$$

PI y AE son el potencial de ionización y la afinidad electrónica del sistema. La ecuación (2.21) corresponde al negativo de la propuesta por Mulliken⁴⁹ para la electronegatividad.

$$\mu = -\chi_M \quad (2.22)$$

Las expresiones (2.20) a (2.22) muestran la clara relación del multiplicador de Lagrange μ con el concepto de electronegatividad propuesto por Pauling⁵⁰ (basado en ideas intuitivas y datos experimentales), que tanto efecto ha tenido en la química descriptiva.⁵¹ Esta identificación proporciona además una sólida base para comprender el postulado de Sanderson^{52,53} referente a la igualación de electronegatividades:

“Cuando dos o más átomos, con electronegatividades diferentes se unen para formar un compuesto, sus electronegatividades se ajustan a un mismo valor intermedio respecto de los valores iniciales”.

La ecuación de Euler-Lagrange asegura que el potencial químico tiene un valor constante, es decir, uniforme en todos los puntos de una molécula en su estado basal. Si la electronegatividad es el negativo del potencial químico, se comprende ahora que, cuando dos moléculas con electronegatividades (potenciales químicos) diferentes reaccionan y forman una tercera molécula en su estado basal, ésta debe alcanzar un estado basal en el que su electronegatividad (potencial químico) tenga un valor constante como resultado de la transferencia de carga. La igualación de electronegatividades surge de manera natural dentro de la teoría de funcionales de la densidad.

Como una aproximación a la ecuación (2.21), el potencial de ionización y la afinidad electrónica pueden remplazarse por las energías del HOMO y el LUMO, usando el teorema de Koopmans⁵⁴ dentro del esquema de Hartree-Fock. Esta aproximación de “orbitales congelados” considera que los spin-orbitales en el estado con $(N\pm 1)$, es decir, los correspondientes al anión y al catión, son los mismos que los que describen a la especie neutra. De este modo, el potencial de ionización y la afinidad electrónica se identifican con las energías del HOMO y LUMO por:

$$\epsilon_{\text{HOMO}} \approx -\text{PI} \quad \epsilon_{\text{LUMO}} \approx -\text{AE} \quad (2.23)$$

La expresión del potencial químico en esta aproximación es:

$$\mu \approx \frac{1}{2}(\epsilon_{\text{HOMO}} + \epsilon_{\text{LUMO}}) \quad (2.24)$$

La ecuación anterior puede ser particularmente útil cuando se trata un sistema con un número de electrones grande, pues sólo requiere del cálculo de la estructura electrónica del sistema neutro para su evaluación a diferencia de la ecuación (2.21) que requiere del cálculo del sistema neutro, del catión y del anión. Estos últimos, evaluados en la geometría de equilibrio del sistema neutro.

Derivadas del potencial químico

El cambio en el potencial químico μ puede evaluarse a partir de su dependencia en el número de electrones y el potencial externo, $\mu = \mu(N, v(\mathbf{r}))$:

$$\delta\mu = \left(\frac{\partial\mu}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})} dN + \int \left(\frac{\delta\mu}{\delta v(\mathbf{r})} \right)_N \delta v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (2.25)$$

Definiendo las derivadas que participan en la expresión de la siguiente manera,

$$\eta = \left(\frac{\partial\mu}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})} \quad \text{y} \quad f(\mathbf{r}) = \left(\frac{\delta\mu}{\delta v(\mathbf{r})} \right)_N \quad (2.26)$$

queda la expresión:

$$\delta\mu = \eta dN + \int f(\mathbf{r}) \delta v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (2.27)$$

Esta ecuación constituye una pieza fundamental en el estudio de la reactividad química y en ella aparecen dos cantidades sumamente importantes, la dureza η y la función de Fukui $f(\mathbf{r})$.

Dureza y blandura

La primera derivada de μ con respecto al número de electrones se conoce como la dureza.

$$\eta = \left(\frac{\partial\mu}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})} = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(\mathbf{r})} \quad (2.28)$$

La dureza representa la resistencia del potencial químico al cambio en el número de electrones. La identificación establecida por Parr y Pearson⁵⁵ de esta cantidad con el concepto cualitativo que caracterizaba a ácidos y bases de Lewis, es muy significativa. Al igual que la identificación del potencial químico con la electronegatividad, ofrece una definición precisa que permite su cuantificación y su comparación con resultados experimentales.

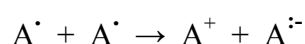
Al inverso de la dureza se le llama la blandura S :

$$S = \frac{1}{\eta} = \left(\frac{\partial N}{\partial \mu} \right)_{v(\mathbf{r})} \quad (2.29)$$

En la aproximación de diferencias finitas, las derivadas que definen tanto a dureza (ecuación (2.28)) como a la blandura (ecuación (2.29)) pueden evaluarse fácilmente utilizando la afinidad electrónica y el potencial de ionización.

$$\eta = PI - AE \quad S = \frac{1}{PI - AE} \quad (2.30)$$

El significado físico de la dureza puede apreciarse mejor considerando el proceso siguiente, en el cual existe la transferencia de un electrón entre 2 átomos o moléculas de la misma especie:



El cambio de energía para esta reacción es $\Delta E = PI - AE$, cuya relación con la dureza es inmediata. La dureza puede verse como la resistencia de una especie química a intercambiar carga, a polarizarse.

Intuitivamente, se puede apreciar que la blandura está relacionada con la polarizabilidad y con la capacidad de carga, definida empíricamente como la derivada de la carga de un sistema respecto a su electronegatividad, de acuerdo a la idea original de Pearson^{56,57} al introducir el principio de ácidos y bases duros y blandos (HSAB) que discutiremos más adelante.

Función de Fukui

El segundo término de la ecuación (2.27) define a la función de Fukui, introducida por Parr y Yang⁵⁸ que, como veremos más adelante, constituye una generalización del concepto de orbitales frontera. Utilizando una relación de Maxwell, la función de Fukui puede re-escribirse como:

$$f(r) = \left(\frac{\delta \mu}{\delta v(\mathbf{r})} \right)_N = \left(\frac{\partial \rho}{\partial N} \right)_v \quad (2.31)$$

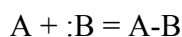
de donde se desprende que $f(\mathbf{r})$ es una función normalizada a uno.

Una de las principales preguntas que se plantean al hablar de reactividad es acerca de cuál será la dirección preferida que seguirán dos reactivos al acercarse mutuamente y si ésto está relacionado con las propiedades asociadas a átomos o grupos de átomos dentro de las moléculas. Puesto que la densidad electrónica contiene toda la información acerca del sistema en su estado basal, suena razonable que la reactividad química sea un reflejo de la sensibilidad de dicha densidad a las perturbaciones. La función de Fukui es una medida de la respuesta del sistema electrónico ante una perturbación en el número de electrones y esto es de primera importancia cuando se trata de describir una unión ácido-base.

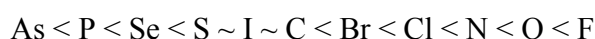
En el siguiente capítulo describiremos el papel que juega la función de Fukui en la descripción local de reactividad.

Principio de ácidos y bases duros y blandos (HSAB).

Los conceptos de dureza y blandura fueron introducidos en la química por Pearson⁵⁹⁻⁶² a principios de los años sesenta en relación con el estudio generalizado de las reacciones ácido-base de Lewis.



donde A es un aceptor de electrones o ácido de Lewis y B es un donador electrónico o base de Lewis. Se tenía conocimiento de que no se podía establecer una escala de fuerza ácida o básica que permitiera comprender el ordenamiento observado de intensidades de interacción. Basándose en una amplia variedad de datos experimentales, Pearson⁶³⁻⁶⁵ presentó una clasificación de los ácidos de Lewis en dos grupos, *a* y *b*, partiendo de la estabilidad de los compuestos formados con bases de Lewis que habían sido ordenadas de acuerdo a la electronegatividad del átomo donador:



estableciendo que los ácidos de Lewis del grupo *a* formaban complejos más estables con átomos donadores de la derecha de la serie mientras que los del grupo *b* interactuaban

preferentemente con átomos de la izquierda de la serie. Esta clasificación mostraba que, con frecuencia, los ácidos del tipo *a* (identificado como duro) tenían átomos aceptores con carga positiva y de volumen pequeño, mientras que los del tipo *b* (denominados blandos) tenían átomos aceptores de menor carga y mayor volumen lo que hace pensar que la polarizabilidad es un factor determinante. Las observaciones anteriores llevaron a clasificar también a las bases como *duras* (las de baja polarizabilidad y alta electronegatividad) o *blandas* (muy polarizables y de baja electronegatividad)

En este contexto Pearson estableció el principio de ácidos y bases duros y blandos, (HSAB):

“Tanto cinética como termodinámicamente, los ácidos duros prefieren coordinarse con las bases duras y los ácidos blandos prefieren a las bases blandas”.

Las ecuaciones (2.28) y (2.29) además de definir a la dureza y la blandura sientan las bases para una demostración formal del principio HSAB.^{4,55} Chattaraj⁶⁶ y colaboradores discuten el principio HSAB indicando que en el proceso de interacción entre un ácido A y una base B pueden considerarse dos etapas sucesivas. En la primera ocurre una transferencia de carga que trae como consecuencia la igualación de potenciales químicos y enseguida se da una redistribución interna de carga.

La primera etapa produce una disminución de energía ΔE_v que se desprende del siguiente análisis. Si A y B intercambian electrones manteniendo cada uno su potencial externo constante (es decir, se mantienen alejados uno de otro), y tomando el desarrollo hasta un segundo orden de la energía como una función de N alrededor de N_o , se obtiene:

$$E_A = E_A^o + \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} (N_A - N_A^o) + \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)} (N_A - N_A^o)^2$$

$$E_A = E_A^o + \mu_A (N_A - N_A^o) + \frac{1}{2} \eta_A (N_A - N_A^o)^2 \quad (2.32)$$

$$E_B = E_B^o + \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} (N_B - N_B^o) + \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)} (N_B - N_B^o)^2$$

$$E_B = E_B^o + \mu_B (N_B - N_B^o) + \frac{1}{2} \eta_B (N_B - N_B^o)^2 \quad (2.33)$$

Tomando en cuenta la igualación de electronegatividades, al formarse el enlace,

$$\left(\frac{\partial E_A}{\partial N_A} \right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial E_B}{\partial N_B} \right)_{v(r)},$$

$$\mu_A + \eta_A (N_A^o - N_A) = \mu_B + \eta_B (N_B^o - N_B) \quad (2.34)$$

se puede calcular la magnitud de la transferencia de carga,

$$\Delta N = (N_A - N_A^o) = -(N_B - N_B^o) \quad (2.35)$$

$$\Delta N = \frac{\mu_B^o - \mu_A^o}{(\eta_A^o + \eta_B^o)} \quad (2.36)$$

Se puede apreciar que la transferencia de carga es proporcional a la diferencia de potenciales químicos (electronegatividades). La diferencia de potenciales químicos promueve la transferencia mientras que las durezas constituyen una resistencia. Si ambas especies A y B son blandas, η_A^o y η_B^o son pequeñas, lo que conduce a una mayor estabilidad como lo muestra la expresión de energía:

$$\Delta E_v = -\frac{(\mu_B^o - \mu_A^o)^2}{2(\eta_A^o + \eta_B^o)} = -\frac{(\mu_B^o - \mu_A^o)^2}{2(S_A^o + S_B^o)} S_A^o S_B^o \quad (2.37)$$

Entre menor (mayor) sea la suma de las durezas (blanduras), más estabilizante será la transferencia de carga. La siguiente etapa de redistribución ocurre a potencial químico constante, y se considera que en este paso se aplica el principio de mínima blandura. Si suponemos a S_A fija y planteamos a S_B en función de ésta ($S_B = \alpha S_A$), la pregunta es cuál será el valor óptimo α . Entra mayor sea el valor de $S_A S_B / (S_A + S_B)$, mayor será la estabilidad debido a la transferencia de carga mientras que la segunda etapa está guiada por la búsqueda de un menor valor de S_A y S_B . El análisis de estas tendencias opuestas puede hacerse considerando la expresión:

$$\frac{S_A^o S_B^o}{(S_A^o + S_B^o)} = \frac{S_A^o \alpha}{(1 + \alpha)} \quad (2.38)$$

Para un valor fijo de S_A^o , un valor de $\alpha/(1+\alpha) = 1$ corresponde a una máxima energía de interacción y máxima blandura, mientras que un valor de cero corresponde al caso contrario. Una solución que concilia ambos extremos corresponde a $\alpha/(1+\alpha) = 1/2$, de donde se deduce que $\alpha=1$ y se demuestra la validez del enunciado HSAB.

Una demostración alternativa⁶⁷⁻⁷⁰ parte de la separación de la densidad en una parte de *core* y otra de valencia efectiva

$$\rho(\mathbf{r}) = \rho_c(\mathbf{r}) + N_e f(\mathbf{r}) \quad (2.39)$$

N_e es el número de electrones de valencia efectivos, $f(\mathbf{r})$ es la función de Fukui y $\rho_c(\mathbf{r})$ la densidad electrónica de *core*. N_e es igual a $N - N_c$

A partir de la separación anterior, se puede escribir la energía electrónica a segundo orden como

$$E[\rho] = \mu N_e - \frac{1}{2} \eta N_e^2 + E_{core}[\rho] \quad (2.40)$$

La energía de interacción cuando A y B se unen para dar AB puede escribirse

$$\Delta E_{AB} = E_{AB} - E_A - E_B + E_{AB}^{NN} \quad (2.41)$$

siendo el último término la energía de repulsión nuclear. Si se desarrolla esta expresión incluyendo la igualdad de electronegatividades y la aditividad de blanduras, se obtiene una expresión para la cual se puede buscar un valor óptimo de S_B , para un S_A fijo.

$$\frac{\partial \Delta E_{AB}}{\partial S_B} = 0 \quad (2.42)$$

La búsqueda del valor extremo para ΔE_{AB} conduce a la expresión

$$S_B = S_A \frac{1 + \sqrt{y}}{y - 1} \quad (2.43)$$

y es una función de los potenciales químicos, blanduras y número de electrones

efectivos. Por inspección se identifica que y debe ser cercano a 4, lo que conduce a la afirmación de que $S_B \approx S_A$ como lo establece el principio HSAB.

Energía de interacción

En la discusión del principio HSAB se introdujo la conveniencia de definir la energía de interacción en dos etapas

$$\Delta E = \Delta E_v + \Delta E_\mu \quad (2.44)$$

La primera expresa la estabilización proveniente de la igualación de potenciales químicos a potencial externo constante y corresponde a la ecuación (2.37). La segunda se identifica con el reacomodo electrónico a potencial químico fijo, cuya energía electrónica puede escribirse de la siguiente manera

$$\Delta E_\mu = E[\rho_{AB}] - E[\rho_{AB}^*] = E[\rho_{AB}] - E[\rho_A^*] - E[\rho_B^*] \quad (2.45)$$

$\rho_{AB}^* = \rho_A^* + \rho_B^*$ es la densidad electrónica del sistema AB con potencial químico μ_{AB} . Al aplicar la ecuación (2.40) en la expresión (2.45) considerando μ constante, e incluir la repulsión nuclear, se obtiene

$$\Delta E_\mu = -\frac{1}{2} N_e^2 (\eta_{AB} - \eta_{AB}^*) = -\frac{1}{2} N_e^2 \left(\frac{1}{S_{AB}} - \frac{1}{S_{AB}^*} \right) \quad (2.46)$$

En el caso de S_{AB} y S_{AB}^* se puede hacer uso de la aditividad aproximada de las blanduras para expresarlas en términos de las blanduras de A y de B, con lo que la ecuación anterior queda finalmente como:

$$\Delta E_\mu = -\frac{1}{2} \frac{\lambda}{(S_A^o + S_B^o)} \quad (2.47)$$

donde λ es una constante que involucra el número de electrones de valencia en la interacción y la constante de proporcionalidad entre S_{AB} , S_{AB}^* y $S_A + S_B$. La elección $\lambda = 1$ permite obtener valores relativos de la energía de interacción.

Finalmente, se obtiene para la energía de interacción global, que considera tanto la transferencia de carga como el reacomodo interno la expresión:

$$\Delta E = \Delta E_\nu + \Delta E_\mu = -\frac{(\mu_B^o - \mu_A^o)^2}{2(S_A^o + S_B^o)} S_A^o S_B^o - \frac{1}{2} \frac{\lambda}{(S_A^o + S_B^o)} \quad (2.48)$$

Capítulo 3

EL PROBLEMA DE LA REACTIVIDAD A NIVEL LOCAL

"La estabilidad de enlaces entre átomos diferentes por un carácter iónico especial, determinado por la diferencia de electronegatividades de los átomos de los elementos, realmente aclaró las propiedades químicas de sustancias inorgánicas de una manera que era extrema para su tiempo. De hecho, aún lo es."

Linus Pauling, 1976.

PARÁMETROS LOCALES

De acuerdo a la teoría de funcionales de la densidad todas las propiedades de un sistema electrónico en su estado basal quedan determinadas por la función densidad. Esto no significa que podamos conformarnos con conocer el valor de la densidad electrónica en cada punto del espacio. En el capítulo 2 presentamos los conceptos de potencial químico y dureza los cuales evalúan la respuesta energética ante el cambio en el número de electrones. En el estado basal, dichas cantidades son parámetros que caracterizan al sistema completo y son independientes de la posición, es decir, son parámetros globales. El conocimiento completo de la densidad implica conocer también cómo responde ésta ante perturbaciones. Saber cómo reacciona la densidad punto a punto ante cambios estructurales y la presencia de otra especie reactiva proporcionará la base para entender la

reactividad química, en particular lo referente a la selectividad o reactividad local. Mucho esfuerzo se ha dedicado al establecimiento de parámetros de reactividad locales que reconozcan la existencia de sitios preferidos de reacción. Revisamos aquí algunos de los resultados más significativos.

La función de Fukui y reactividad química.

Se ha reconocido el importante papel que juega el potencial químico y resulta igualmente importante describir la manera en que se modifica cuando las variables que definen el sistema cambian. Si consideramos al potencial químico como una función del número de electrones y un funcional del potencial externo, la ecuación (2.25) nos describe la forma en que estas cantidades están relacionadas.^{71,72}

Cuando dos reactivos se aproximan, la cantidad $d\mu$ mide la extensión de la reacción. El primer término de la ecuación (2.25) sólo incluye cantidades globales y es menos sensible a la dirección que siguen los reactivos al aproximarse al inicio de la reacción. El segundo término mide la reactividad química en un sentido semejante al que lo hacen los orbitales frontera en el contexto de la función de onda. La función $f(\mathbf{r})$ es una cantidad local y Parr y Yang⁵⁸ propusieron originalmente que:

“Cuando dos sitios tienen disposición semejante a reaccionar con un reactivo dado, el reactivo prefiere aquel que se asocia con una mayor respuesta en el potencial químico del sistema”.

Puesto que una reacción química ocurre en la dirección en que los potenciales químicos se igualen, cabría esperar que una molécula sea más susceptible a ser atacada en las zonas en donde se produce un mayor cambio del potencial químico.

El cálculo de la función de Fukui presenta una dificultad al reconocer que las derivadas respecto de N que la definen presentan discontinuidad. Sin embargo, esta discontinuidad tiene un significado en su interpretación química. Tenemos que identificar tres diferentes funciones de Fukui de acuerdo a la dirección del cambio en N , lo que indica que la función de Fukui toma diferentes valores dependiendo del comportamiento del sitio reactivo:

$f^+(\mathbf{r})$ corresponde a la derivada por la derecha, se utiliza cuando N se incrementa, describe a una especie aceptora de electrones (electrófilo) y mide la reactividad hacia un ataque nucleofílico.

$$f^+(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_v^+ \quad (3.1)$$

$f^-(\mathbf{r})$, la derivada por la izquierda, se utiliza cuando N disminuye, describe a una especie donadora de electrones (nucleófilo) y mide la reactividad hacia un ataque electrofílico.

$$f^-(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_v^- \quad (3.2)$$

$f^o(\mathbf{r})$, se utiliza en el caso de reacciones en que no hay transferencia de carga (reacciones entre radicales). Para evaluarla se recomienda usar el promedio de las dos funciones anteriores.^{73,74}

$$f^o(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_v^o = \frac{1}{2} (f^+(\mathbf{r}) + f^-(\mathbf{r})) \quad (3.3)$$

En la aproximación de diferencias finitas para un sistema de N_0 electrones, las funciones anteriores toman la forma:

$$f^+(\mathbf{r}) = \rho_{N_0+1}(\mathbf{r}) - \rho_{N_0}(\mathbf{r}) \quad (3.4)$$

$$f^-(\mathbf{r}) = \rho_{N_0}(\mathbf{r}) - \rho_{N_0-1}(\mathbf{r}) \quad (3.5)$$

$$f^o(\mathbf{r}) = \frac{1}{2} (\rho_{N_0+1}(\mathbf{r}) - \rho_{N_0-1}(\mathbf{r})) \quad (3.6)$$

donde $\rho_{N_0}(\mathbf{r})$, $\rho_{N_0+1}(\mathbf{r})$ y $\rho_{N_0-1}(\mathbf{r})$ son las densidades electrónicas de los sistemas electrónicos con un número de electrones N_0 , N_0+1 y N_0-1 respectivamente.

De lo anterior, puede verse que la función de Fukui involucra principalmente variaciones en los orbitales frontera. Dentro de la aproximación que no considera relajación de los orbitales ante cambios en el número de ocupación (orbitales

congelados), es decir, que estos son los mismos tanto en el sistema neutro como en el catión y el anión, las ecuaciones (3.4) a (3.6) pueden aproximarse como:

$$f^+(\mathbf{r}) = \rho_{LUMO}(\mathbf{r}) = |\phi_{LUMO}(\mathbf{r})|^2 \quad (3.7)$$

$$f^-(\mathbf{r}) = \rho_{HOMO}(\mathbf{r}) = |\phi_{HOMO}(\mathbf{r})|^2 \quad (3.8)$$

$$f^o(\mathbf{r}) = \frac{1}{2}(\rho_{LUMO}(\mathbf{r}) - \rho_{HOMO}(\mathbf{r})) \quad (3.9)$$

donde $\rho_{HOMO}(\mathbf{r})$ y $\rho_{LUMO}(\mathbf{r})$ representan las densidades electrónicas de los orbitales frontera HOMO y LUMO respectivamente. Las expresiones anteriores constituyen un punto de encuentro entre la teoría de funcionales de la densidad y la teoría de orbitales moleculares.⁷⁵

La función de Fukui es una función en el espacio tridimensional y por tanto tiene un valor para cada punto del espacio. Aunque es posible representarla mediante isosuperficies o mapas de contorno,⁷⁶⁻⁷⁸ en química, cuando nos interesa describir la reactividad preferimos asignar valores numéricos a átomos o grupos de átomos, lo que permite ordenar y comparar valores entre una región y otra o entre una serie de moléculas relacionadas. La simplificación que reduce una función de tres variables a un solo valor para cada fragmento de la molécula nos lleva a las funciones condensadas.

Aun cuando en principio el cálculo de las variables de reactividad que aparecen en DFT puede hacerse sin referencia a la función de onda, es una práctica común utilizar la teoría de orbitales moleculares para obtenerlas. Yang y Mortier⁷⁹ propusieron las funciones de Fukui en su forma condensada basados en un análisis de población de Mulliken. Los tres índices, definidos para cada uno de los átomos k de una molécula A , pueden expresarse como:

$$f_{Ak}^+ = q_{Ak}(N_o + 1) - q_{Ak}(N_o) \quad (3.10)$$

$$f_{Ak}^- = q_{Ak}(N_o) - q_{Ak}(N_o - 1) \quad (3.11)$$

$$f_{Ak}^o = \frac{1}{2}(q_{Ak}(N_o + 1) - q_{Ak}(N_o - 1)) \quad (3.12)$$

donde $q_{AK}(N_A-1)$, $q_{AK}(N_A)$ y $q_{AK}(N_A+1)$ son las poblaciones de carga del átomo k en el catión, en la molécula neutra y en el anión respectivamente. Este procedimiento requiere de tres cálculos distintos al mismo nivel de teoría y precisión numérica (para el sistema neutro, y para el catión y el anión a la misma geometría del sistema neutro). Las ecuaciones anteriores se han utilizado en diferentes sistemas buscado obtener tendencias en su reactividad.^{80,81}

Al determinar los índices locales a través de las ecuaciones (3.10) a (3.12) algunas veces se obtienen funciones de Fukui condensadas negativas que, a primera vista, parecen contradecir la lógica. Este problema ha sido estudiado en detalle y no existe una respuesta definitiva que asegure que estos valores no son físicamente aceptables.^{82,83}

También se ha propuesto recurrir a la aproximación de orbitales congelados,^{84,85} así como a otros análisis de población⁸⁶⁻⁸⁸ para obtener las funciones condensadas.

La normalización de la función de Fukui se traduce, en el caso de las funciones condensadas, en la condición

$$\sum_k f_k = 1 \quad (3.13)$$

Blandura y dureza locales.

Siendo la blandura S el inverso de la dureza global, la que a su vez es la derivada de μ respecto de N , se puede introducir una versión local de S .^{73,89}

$$s(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial \mu} \right)_v \quad (3.14)$$

$s(\mathbf{r})$ es llamada blandura local. Partiendo de la ecuación (2.29) que define a la blandura global y aplicando la regla de la cadena, $s(\mathbf{r})$ se puede escribir como el producto de la blandura global y la función de Fukui,

$$s(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial \mu} \right)_v = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_v \left(\frac{\partial N}{\partial \mu} \right)_v = S f(\mathbf{r}) \quad (3.15)$$

Se puede interpretar que $f(\mathbf{r})$ indica la forma en que se distribuye la blandura global entre las diferentes partes de la molécula y como consecuencia $s(\mathbf{r})$ integra a la

blandura global.

$$\int s(\mathbf{r})d\mathbf{r} = \int S f(\mathbf{r})d\mathbf{r} = S \int f(\mathbf{r})d\mathbf{r} = S \quad (3.16)$$

Tanto $f(\mathbf{r})$ como $s(\mathbf{r})$ contienen información de la selectividad de sitios y por tanto son útiles al establecer secuencias relativas de reactividad al interior de una molécula, pero al contener $s(\mathbf{r})$ información de la blandura global molecular es un índice más apropiado para establecer secuencias de reactividad intermolecular.⁹⁰

Nuevamente pueden definirse tres funciones asociadas con el comportamiento ante un ataque nucleofílico, electrofílico y por radicales:

$$s^+(\mathbf{r}) = Sf^+(\mathbf{r}) \quad (3.17)$$

$$s^-(\mathbf{r}) = Sf^-(\mathbf{r}) \quad (3.18)$$

$$s^o(\mathbf{r}) = Sf^o(\mathbf{r}) \quad (3.19)$$

Las ecuaciones (3.10)-(3.12) que definen a las funciones de Fukui condensadas, en la aproximación de diferencias finitas, conducen a la definición de las correspondientes blanduras locales condensadas.^{91,92}

$$s_{Ak}^+ = Sf_{Ak}^+ \quad (3.20)$$

$$s_{Ak}^- = Sf_{Ak}^- \quad (3.21)$$

$$s_{Ak}^o = Sf_{Ak}^o \quad (3.22)$$

La búsqueda de una versión local de dureza ha resultado más complicada que en el caso de la blandura.⁹³ Partiendo de la expresión global de la dureza, es posible definir también una dureza local como:

$$\eta(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial \mu}{\partial \rho(\mathbf{r})} \right)_v \quad (3.23)$$

Esta cantidad aparece cuando se aplica la regla de la cadena a la dureza global.

$$\eta = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_v = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_v = \int \left(\frac{\partial \mu}{\partial \rho(\mathbf{r})} \right)_v \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_v d\mathbf{r} = \int \eta(\mathbf{r})f(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (3.24)$$

Se puede demostrar que:

$$\eta(\mathbf{r}) = \int \left(\frac{\delta^2 F_{HK}}{\delta \rho(\mathbf{r}') \delta \rho(\mathbf{r})} \right) x(\rho(\mathbf{r}')) d\mathbf{r}' \quad (3.25)$$

$x(\rho(\mathbf{r}))$ es una función arbitraria⁹⁴ de $\rho(\mathbf{r})$ normalizada a 1. Esto lleva a que exista ambigüedad en la definición de $\eta(\mathbf{r})$ debido a la presencia de la función $x(\rho(\mathbf{r}))$. La dureza local definida por (3.23), a diferencia de la blandura local, no integra a la dureza global. Sólo lo hace cuando antes se multiplica por la función de Fukui. En el caso que se elija $x(\rho(\mathbf{r})) = \rho(\mathbf{r})/N$, se cumple que la $s(\mathbf{r})$ y $\eta(\mathbf{r})$ son recíprocos en el sentido que

$$\int s(\mathbf{r})\eta(\mathbf{r})d\mathbf{r} = 1 \quad (3.26)$$

Por otra parte Berkowitz⁹⁵ y colaboradores han demostrado que $\eta(\mathbf{r})$ puede ser aproximada razonablemente en la región de valencia de un átomo o molécula por

$$\eta(\mathbf{r}) = -\frac{1}{2N}V^{el}(\mathbf{r}) \quad (3.27)$$

Donde $V^{el}(\mathbf{r})$ es la parte electrónica del potencial molecular electrostático y proporciona la energía de interacción con una carga unitaria positiva, por lo que puede ser usado como índice de reactividad hacia ataques electrofílicos.

Principio HSAB local.

La discusión anterior describe la reactividad local considerando la identificación de átomos en moléculas. Dichos átomos intercambian electrones por lo que pueden ser considerados subsistemas abiertos y la cantidad natural para describirlos es el gran potencial^{4,96,97} Ω_i en analogía con la termodinámica.

$$\Omega_i = E_i - (N_i - N_i^o)\mu_i \quad (3.28)$$

Considerando el cambio en Ω para los átomos k en **A** y l en **B** y despreciando el cambio en el potencial externo, se obtienen las expresiones,⁹⁸

$$\Delta\Omega_A^k = -\frac{1}{2} \frac{(\mu_B - \mu_A)^2}{(s_{Ak} + s_{Bl})^2} s_{Ak} s_{Bl}^2 \quad (3.29)$$

$$\Delta\Omega_B^l = -\frac{1}{2} \frac{(\mu_B - \mu_A)^2}{(s_{Ak} + s_{Bl})^2} s_{Bl}^2 s_{Ak} \quad (3.30)$$

Al minimizar $\Delta\Omega_{Ak}$ respecto a s_{Ak} considerando $(\mu_B - \mu_A)$ y s_{Bl} fijos, se obtiene que debe cumplirse la condición

$$s_{Ak} = s_{Bl} \quad (3.31)$$

que es la misma condición que se obtiene al minimizar $\Delta\Omega_{Bl}$ respecto a s_{Bl} considerando $(\mu_B - \mu_A)$ y s_{Ak} fijos. De este modo, la interacción entre **A** y **B** se favorece cuando ocurre a través de aquellos átomos cuyas blanduras sean aproximadamente iguales, y además se implica que aun cuando el sitio más blando de A sea el más reactivo, puede haber otros sitios no tan blandos que se comporten como los más reactivos dependiendo del valor de blandura de la molécula B. Esto constituye un enunciado del principio HSAB a nivel local.

Para hacer una descripción detallada de las interacciones a nivel atómico, es necesaria una versión local del principio HSAB. En el capítulo anterior se estableció que en la expresión para la energía de interacción de una pareja ácido-base de Lewis pueden identificarse dos términos, ΔE_v y ΔE_μ que corresponden a los cambios de energía a potencial externo constante y potencial químico constante, respectivamente.

Si en las ecuaciones (2.37) y (2.38) que describen la interacción, se invoca un punto de vista local,^{98,99} es decir, se reconoce que ambas moléculas tienen sitios localmente preferidos de reacción, y se considera que la interacción entre las moléculas **A** y **B** ocurre específicamente a través del átomo k de la primera y del átomo l de la segunda, la energía de interacción toma la forma

$$\begin{aligned} \Delta E_{int,AB}^{kl} &= -\frac{1}{2} \frac{(\mu_A - \mu_B)^2}{s_{Ak} + s_{Bl}} s_{Ak} s_{Bl} - \frac{1}{2} \frac{\lambda}{s_{Ak} + s_{Bl}} \\ \Delta E_{int,AB}^{kl} &= -\frac{1}{2} \frac{(\mu_A - \mu_B)^2}{S_A f_{Ak} + S_B f_{Bl}} S_A f_{Ak} S_B f_{Bl} - \frac{1}{2} \frac{\lambda}{S_A f_{Ak} + S_B f_{Bl}} \end{aligned} \quad (3.32)$$

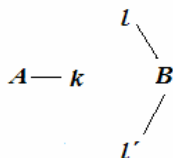
En la ecuación (3.32) se han sustituido los valores globales de las ecuaciones (2.37) y (2.38) por los valores locales condensados de los sitios de las moléculas que participan directamente en la interacción. $S_{Af_{Ak}}$ y $S_{Bf_{Bj}}$ definen a las blanduras locales condensadas y sus valores dependen del tipo de proceso que sufran los átomos en cuestión. $s^-_{Ak}=S_{Af^-}_{Ak}$, describirá la respuesta ante un ataque electrofílico y $s^+_{Ak}=S_{Af^+}_{Ak}$ lo hará ante un ataque nucleofílico. Esta expresión posibilita la evaluación de la reactividad relativa de diferentes sitios de la molécula **A** ante los diferentes sitios de la molécula **B** partiendo de información que hace referencia exclusivamente a las propiedades de las moléculas reactivas aisladas. Respecto a λ , anteriormente se mencionó que darle un valor de 1 permitía obtener valores relativos que permiten comparar reactividad. En un estudio para analizar la reactividad de los iones enolato¹⁰⁰ se ha utilizado el valor de 0.5 mientras que en otro estudio se estableció que, para una correcta asignación de regioselectividad¹⁰¹ se requería de un valor de λ mayor de 0.2. En el caso de interacciones débiles se ha propuesto definir a λ en función del cambio en la densidad que ocurre en el proceso de interacción.¹⁰²

$$\lambda = \sum_i^M N_i^{eq} - \sum_i^M N_i^o \quad (3.33)$$

donde N es el número de electrones, la suma sobre i corre sobre los M átomos de que participan en la interacción y los superíndices “ eq ” y “ o ” representan a la molécula AB y al átomo aislado A, respectivamente. Este procedimiento ha producido valores entre 0.1 y 0.05 para la interacción de moléculas como N₂, CO₂ y CO sobre zeolitas de Li, Na y K. Al analizar interacciones entre pares de bases del DNA¹⁰³ se obtuvieron valores del orden de 0.01. En este último caso se presentan interacciones múltiples y se realizó la evaluación a través de la suma de las energías de interacción de los diferentes pares de sitios reactivos.

Adicionalmente a la ecuación (3.32), que permite evaluar la interacción local entre reactivos y que confirma la preferencia de unión entre sitios de dureza semejante, se han definido criterios que permiten cuantificar el cumplimiento del principio HSAB a nivel local. Por ejemplo, en el caso de la adición del isocianuro a un dipolarófilo heteronuclear

comentado anteriormente, una de las especies presenta un sitio reactivo pero la otra presenta dos,

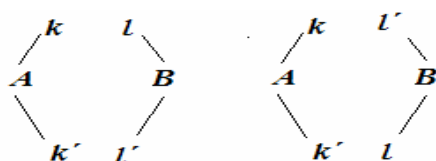


se ha propuesto^{104,105} evaluar las diferencias

$$\Delta S_1 = |S_{Ak} - S_{Bl}| \quad \text{y} \quad \Delta S_2 = |S_{Ak} - S_{Bl'}| \quad (3.33)$$

La menor de las cantidades anteriores reflejará un mejor cumplimiento del principio HSAB local e indicará cuál de los dos posibles productos se verá favorecido.

Cuando se tienen dos especies con dos sitios reactivos cada una, como en el caso de las cicloadiciones,



se han utilizado las cantidades

$$\Delta_n = (S^-_{Ak} - S^+_{Bl})^2 + (S^-_{Ak'} - S^+_{Bl'})^2 \quad \text{y} \quad \Delta_r = (S^-_{Ak} - S^+_{Bl'})^2 + (S^-_{Ak'} - S^+_{Bl})^2 \quad (3.34)$$

S^-_{Ak} y $S^-_{Ak'}$ son los valores de blandura para ataque electrofílico de los dos átomos del nucleófilo A en la cicloadición, mientras que S^+_{Bl} y $S^+_{Bl'}$ son las blanduras para ataque nucleofílico para los dos átomos del electrófilo B. Entre menor sea el valor de Δ mejor sería el cumplimiento del principio HSAB local. Consecuentemente el producto preferido debería corresponder a la orientación asociado con el menor valor de Δ .¹⁰⁶

Aplicaciones del principio HSAB

Las aplicaciones más frecuentes de las propiedades locales se dan en la interpretación y predicción de mecanismos de reacción y en particular en la racionalización de la selectividad de sitios y/o la regioselectividad.⁹² Como ejemplo,

tenemos los siguientes casos.

- a) En la reacción del radical metilo con olefinas monosustituidas¹⁰⁷ se ha observado que la adición ocurre en el extremo menos sustituido de la olefina. El cálculo de las blanduras locales para una serie de olefinas ($\text{CH}_2=\text{CHX}$, con $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{CH}_3, \text{NH}_2, \text{OH}, \text{CN}, \text{CHO}, \text{NO}_2, \text{CF}_3$ y SiH_3) muestra que, en todos los casos, el carbono menos sustituido de la olefina presenta una blandura local mayor para el ataque por radicales (s^0) que el otro átomo de carbono, lo que lo identifica como el sitio preferido de reacción, de acuerdo al valor Δ y a lo observado experimentalmente.
- b) En el caso de la reacción de adición del isocianuro HNC a dipolarófilos heteronucleares¹⁰⁴ $\text{X}=\text{Y}$ (con $\text{X} = \text{C}, \text{Si}, \text{P}$ y $\text{Y} = \text{P}, \text{N}, \text{O}, \text{S}$) el ataque inicial ocurre a través de la unión del átomo de carbono del isocianuro con uno de los átomos del dipolarófilo existiendo en estos casos una clara preferencia observada experimentalmente por uno de ellos. El isocianuro actúa como un nucleófilo por lo que el sitio más electrofílico del dipolarófilo debe ser el sitio preferido de reacción. Los valores de blandura local para ataque nucleofílico (s^+) fueron calculados para los átomos X y Y del dipolarófilo y se encontró que en prácticamente todos los casos el sitio preferido de ataque correspondía al átomo con la mayor blandura, lo que explica la selectividad observada.
- c) En la reacción Diels-Alder entre 1,3-butadienos monosustituidos y alquenos monosustituidos,¹⁰⁰ la adición que da lugar al producto *orto* se ve favorecida respecto del producto *meta* como consecuencia de que es en el primer caso que se encuentran unidos los átomos con valores de blandura local condensada más cercanos.
- d) Cuando el óxido de benzonitrilo lleva a cabo su cicloadición 1,3-dipolar con *p*-nitrobenzoato de vinilo y con *p*-nitrobenzoato de 1-acetil vinilo la energía de interacción¹⁰¹ permite racionalizar el resultado experimental.

Capítulo 4

REACCIONES DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLARES. NITRONAS Y OLEFINAS CAPTODATIVAS.

"El primer intento de generalización raramente triunfa. La especulación se anticipa a la experiencia, pues los resultados de la observación se acumulan lentamente."

J. J. Berzelius, 1830.

REACCIONES PERICICLICAS

El estudio de los mecanismos de reacción ha sido un campo en el que la fisicoquímica orgánica ha logrado en los últimos años grandes avances. Las modernas técnicas experimentales permiten conocer detalles cada vez más finos de la forma en que se transforman las sustancias químicas.¹⁰⁸ Y sin embargo, tales avances experimentales requieren con frecuencia de un formalismo y una metodología que permita la interpretación de las mediciones realizadas y que las complemente en los casos en que la complejidad de los sistemas no permita su observación directa. Es este análisis combinado entre teoría y experimento el que hace posible llegar a entender y predecir la reactividad química.

Dentro del arsenal de reacciones de las cuales disponen los químicos para la síntesis de productos naturales, las transformaciones pericíclicas han mostrado gran utilidad en lo que se refiere a la síntesis regio- y estereoselectiva de compuestos. La capacidad recurrente que muestran las transformaciones pericíclicas para la obtención selectiva de ciertos productos ha motivado a muchos investigadores a estudiarlas detenidamente y a proponer diversas teorías que buscan explicar este hecho.^{30,109,110} El objetivo final es que, al desarrollar una síntesis, el químico experimental cuente con un antecedente teórico firme que le permita realizar con mayor precisión su tarea, optimizando tiempo y recursos.

Las reacciones pericíclicas fueron definidas por Woodward y Hoffmann^{36,111} como “reacciones en las cuales todos los cambios a primer orden en el enlace se llevan a cabo de forma concertada en una curva cerrada”. Es decir, presentan comúnmente mecanismos con una estructura cíclica de transición, en la cual la ruptura y la formación de enlaces ocurren de manera concertada, sin la formación de un intermediario. Se acostumbra clasificar las reacciones pericíclicas en cinco clases principales. Éstas son: las cicloadiciones, las reacciones electrocíclicas, las transposiciones sigmatrópicas, las reacciones quelotrópicas y las reacciones de transferencia de grupos.

Las cicloadiciones son de los procesos más interesantes en la química orgánica, tanto desde el punto de vista de su mecanismo como de su participación en la síntesis de muy diversos productos.^{7,112,113} La regioselectividad y la estereoselectividad de estos procesos puede ser modificada tanto controlando los reactivos, por ejemplo con la inclusión de ciertos sustituyentes, como incluyendo la participación de complejos metálicos que actúan como catalizadores. En particular, la comprensión de los principios que guían tanto a las reacciones de Diels-Alder como a las cicloadiciones 1,3-dipolares tiene una historia en la que han sido tan importantes las contribuciones teóricas como las experimentales,³⁰ y aunque se ha aprendido mucho de estos procesos, todavía existen algunos resultados que causan controversia.

Reacciones de cicloadición 1,3-dipolares.

Una reacción de cicloadición 1,3-dipolar ocurre entre un compuesto denominado 1,3-dipolo y un dipolarófilo con el propósito de formar compuestos heterocíclicos de cinco miembros. Su descripción general fue establecida por Huisgen¹¹⁴ en los años sesenta y se le ha dedicado una gran atención por lo significativo que resulta comprender su mecanismo.¹¹⁵⁻¹¹⁶ El término 1,3-dipolo proviene del hecho de que en la teoría de enlace de valencia el reactivo sólo puede describirse apropiadamente considerando contribuciones de resonancia dipolar.

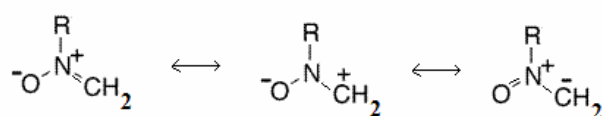


Figura 4.1. Estructuras de resonancia de una nitrona.

El 1,3-dipolo es un sistema cuyo centro lo constituyen tres átomos sobre los cuales se distribuyen 4 electrones π , como en un anión alílico. Existe una amplia variedad de dipolos que incluyen combinaciones de átomos de carbono, oxígeno y nitrógeno en su estructura. En la Figura 4.2 se ilustran estos sistemas. La figura anterior corresponde a una nitrona.

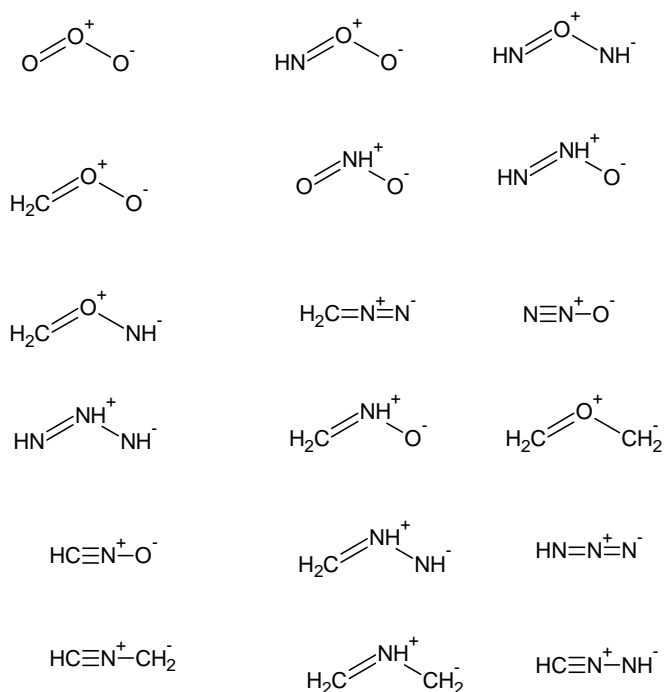


Figura 4.2. Dipolos comúnmente usados en cicloadiciones 1,3-dipolar.

En el caso de los dipolarófilos, se incluyen a una gran variedad de compuestos, entre los que se encuentran alquenos y alquinos, isocianatos, isotiocianatos, compuestos tricarbónicos, fosforenos, sulfenos y grupos sulfenilo.

El potencial que representan estas reacciones en la síntesis heterocíclica es enorme, dada la gran cantidad de combinaciones de heteroátomos que pueden dar lugar, debido a la variedad de sustituyentes que pueden incluirse tanto en el dipolo como en el dipolarófilo.

La comprensión completa del mecanismo que siguen las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares sigue siendo un reto.¹¹ Desde un inicio, Huisgen^{117,118} propuso un mecanismo de un solo paso en el que cuatro centros dan lugar a dos nuevos enlaces, los cuales se encuentran parcialmente formados en el estado de transición, pero no siempre de forma sincronizada. Esto se ve apoyado por consideraciones de simetría y por evidencias que señalan que estos procesos son con frecuencia regioselectivos y con entropías de reacción negativas. Sin embargo, en algunos casos se ha considerado la posibilidad de un mecanismo por pasos con un diradical como intermediario.^{119,120}

La mayoría de las cicloadiciones tienen energías de activación bajas, de modo que, si las entropías de activación de los estados de transición de los isómeros son semejantes, se espera que las energías relativas de los complejos débilmente enlazados vayan de la mano de las energías relativas de los diferentes estados de transición, y queden bien descritos por un tratamiento perturbativo. De esta manera, el mecanismo del proceso de cicloadición se ha explicado en muchos casos considerando que éste se encuentra controlado por los orbitales moleculares frontera.¹²¹ Dentro de la teoría de orbitales moleculares y de acuerdo a Sustmann, las reacciones de cicloadición pueden clasificarse en tres tipos principales.¹²²⁻¹²⁴

Tipo I. La interacción dominante se da entre el HOMO del dipolo y el LUMO del dipolarófilo. A esta categoría pertenecen la mayoría de los casos descritos y se conoce como de demanda electrónica *normal*.

La reacción entre una nitrona con alquenos sustituidos ejemplifica este tipo de reacciones. El mecanismo se entiende comúnmente en términos de la interacción entre el HOMO de la nitrona y el LUMO del alqueno, el cual disminuye su energía (se activa), si

el alqueno se encuentra sustituido por un grupo electro-atractor.

Otro caso en el que se aplica esta descripción es cuando un alqueno se ve activado por su coordinación con un ácido de Lewis, dando lugar a la polarización del doble enlace y a la existencia de una mayor electrofilicidad en uno de los extremos del doble enlace. Como ejemplo tenemos a la reacción entre la nitrona y la acroleína en presencia de BF_3

Tipo II. La interacción principal se da entre el LUMO del dipolo y el HOMO del dipolarófilo. A estos casos se les conoce como de demanda electrónica *inversa*.

Este caso puede ocurrir por ejemplo, cuando una nitrona, activada por la presencia de un ácido de Lewis, se enfrenta a un alqueno rico en electrones.

Tipo III. Se caracteriza por la similitud de las energías de HOMO y LUMO del par dipolo-dipolarófilo. En este caso tanto la diferencias entre el HOMO del dipolo y el LUMO del dipolarófilo como entre el LUMO del dipolo y el HOMO del dipolarófilo se vuelven importantes en la determinación de la selectividad. A estos casos se les conoce como de demanda electrónica neutra.

En otros casos, cuando la diferencia entre las energías de los orbitales frontera de las parejas reactivas son muy grandes, se anticipa un mecanismo vía intermediarios zwitteriónicos. Esta vía se ve favorecida por la presencia de efectos estéricos importantes en por lo menos uno de los extremos del dipolo.

Regio- y estereoselectividad.

La regioselectividad se da en los casos en que el dienófilo se encuentre sustituido asimétricamente, formándose en general una mezcla de aductos isoméricos de orientación llamados regioisómeros (Figura 4.3). La proporción en que aparecen los diferentes regioisómeros depende tanto de factores electrónicos como estéricos.¹²⁵ Cuando se obtiene preferente o exclusivamente uno de ellos, se dice que la reacción es regioselectiva.

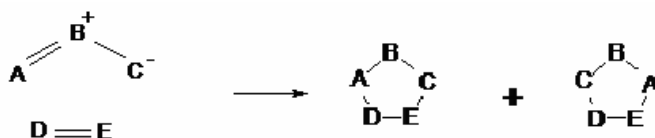


Figura 4.3. El producto de la adición puede ser una mezcla de regioisómeros

Cada uno de los regioisómeros formados pueden presentar a su vez estereoisómeros (Figura 4.4); esto es, moléculas de un compuesto con la misma composición y conectividad entre sus átomos, pero diferente orientación espacial de los sustituyentes.

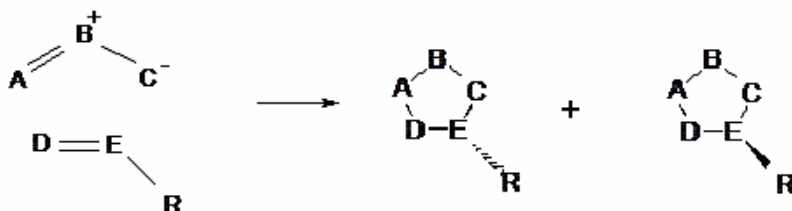


Figura 4.4. Cada uno de los regioisómeros puede presentar a su vez estereoisómeros.

La formación de uno de los estereoisómeros en una proporción mayor que el otro se denomina estereoselectividad.

Como ejemplo de lo anterior se tiene que en la adición de óxidos de nitrilo a olefinas monosustituidas se producen isoxazoles 5-sustituidos, independientemente del tipo de sustituyente.^{126,128} Los diazo compuestos sufren adiciones 1,3-dipolares con una gran variedad de olefinas, produciendo el compuesto sustituido en la posición C-5, al igual que ocurre cuando se utilizan las diarilnitril aminas.^{129,130}

Acompañando al estudio experimental exhaustivo que se ha dado de estas reacciones, sobre todo en los últimos 30 años, la química teórica ha hecho su contribución, mediante el cálculo cada vez más preciso de los parámetros que caracterizan a estas reacciones.¹¹⁷ Pero aún cuando se han podido comprender de forma cualitativa las causas de muchos de estos procesos, utilizando la teoría de orbitales frontera y la teoría de perturbaciones, existen también algunos casos que no pueden ser tratados exitosamente de esta manera. En ocasiones la elección de los orbitales participantes es difícil y, en otros casos, se ha mostrado que las interacciones electrostáticas pueden ser más importantes que los orbitales frontera para racionalizar la reactividad y regioselectividad.

Nitronas y olefinas captodativas.

Uno de los atractivos de la cicloadición 1,3-dipolar es la gran variedad de compuestos útiles que pueden obtenerse partiendo de 1,3-dipolos y dipolarófilos con diferentes sustituyentes. El interés principal de este trabajo se centra en reacciones de cicloadición 1,3-dipolares entre nitronas y olefinas captodativas. De estos compuestos se tienen antecedentes que conviene repasar.

Nitronas.

Las nitronas (óxidos de azometino) son 1,3-dipolos que al reaccionar con olefinas producen isoxazolidinas, las cuales presentan un comportamiento diferenciado^{127,131-133}, respecto de su selectividad. A la fecha, se han estudiado olefinas que contienen sustituyentes con demanda electrónica diversa, a fin de determinar los factores que controlan la regio- y estereoselectividad en estas cicloadiciones.

Así, se ha establecido experimentalmente¹³⁴ que cuando reaccionan con olefinas que poseen un sustituyente fuertemente electroatractor se produce la isoxazolidina sustituida en C-4. Por ejemplo, cuando se hace reaccionar el nitroetileno con la *N*-metil nitrona se produce una mezcla de los isómeros *cis*- y *trans*- de la isoxazolidina 4-sustituida en proporción 2:1. Pero cuando la olefina porta un sustituyente electrodonador o electroatractor moderado el isómero preferido es el sustituido en C-5, como ocurre cuando se hacen reaccionar nitronas sustituidas con olefinas ricas en electrones, como los vinil éteres. La reacción se ve dirigida hacia la formación del isómero 5-sustituido. Esta tendencia no se altera aun cuando se modifican las características electrónicas de la nitrona. Esto ha sido avalado en muchos casos por un análisis de orbitales frontera.

En algunos casos no existe una preferencia clara y no se presenta regioselectividad. Por ejemplo, en la adición de la *N*-fenil, *C*-*p*-anisyl nitrona con la metil

vinil cetona (mvc) la reacción produce una mezcla de isómeros a, b, c y d en una proporción 2:10:7:1 (Figura 4.5).¹²⁶

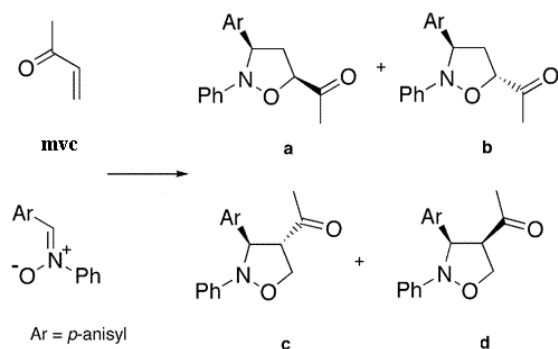


Figura 4.5. Reacción de cicloadición de una nitrona con metilvinil cetona. Los isómeros **a** y **b** corresponden al regioisómero sustituido en C-5 mientras que **c** y **d** corresponden al regioisómero sustituido en C-4.

La regioselectividad prácticamente no existe, pues se obtuvo una mezcla de 4- y 5-acetil isoxazolidinas en una proporción 40:60. La obtención de una mezcla de regioisómeros puede explicarse de forma tradicional considerando la ecuación (1.32) que viene de teoría de la teoría de perturbaciones. Centrando nuestra atención en el término de traslape que viene de la interacción de los orbitales frontera de la nitrona (1,3-dipolo) y la metil vinil cetona (dipolarófilo) se puede ver que la interacción está dominada por el LUMO del dipolarófilo y el HOMO del dipolo (reacción Tipo 1). Sin embargo los coeficientes de los orbitales en los sitios de interacción de la nitrona (carbono y oxígeno) son muy semejantes y esto conduce a que no exista una regioselectividad marcada.

Olefinas captodativas.

La regioselectividad observada en las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares que incluyen alquenos monosustituídos puede ser explicada en términos de la teoría de orbitales frontera. Sin embargo, esta teoría predice resultados incorrectos en situaciones en las que se emplean olefinas disustituídas. Uno de estos casos especiales incluye las olefinas captodativas como dipolarófilos. Las olefinas captodativas son alquenos

sustituidos geminalmente; es decir, presentan dos sustituyentes sobre un mismo átomo de carbono. Uno de ellos es un grupo electrodonador y el otro es un grupo electroattractor.

Estas olefinas resultan ser un sistema muy interesante por el efecto que tiene la presencia de grupos con efectos electrónicos contrarios sobre la reactividad del átomo de carbono y ha sido estudiado recientemente por Tamariz y colaboradores.^{134,135}

Se ha reportado¹³⁴ la cicloadición 1,3-dipolar de 1-acetilvinil carboxilatos (**1a-1c**) con óxido de arilo nitrilo (**2**), óxido de propionitrilo (**3**), diazoalquenos (**4**) y difenil nitril imina (**5**), produciéndose una alta regioselectividad en la que el heterociclo sustituido en C-5 es el producto principal (Figura 4.6).

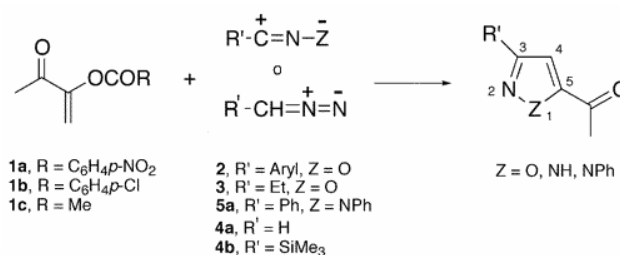


Figura 4.6 Cicloadición 1,3-dipolar de 1-acetilvinil carboxilatos con diversos dipolos obteniéndose el regioisómero sustituido en C-5.

Adicionalmente se sabe que, en la reacción entre el 1-acetilvinil *p*-nitrobenzoato y el óxido de benzonitrilo, ocurre sólo la formación del isoxazol sustituido en la posición C-5 (Figura 4.7).¹³⁴

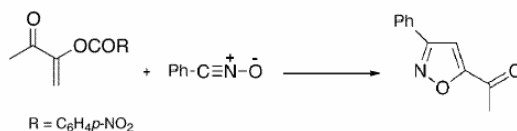


Figura 4.7 Formación de isoxazol. Reacción en la que la teoría de orbitales frontera no hace una correcta predicción.

Existen reacciones estudiadas que se asemejan a ésta en la que participan alquenos sustituidos terminales y en la que se sugiere que está dominada por el LUMO del dipolo y

el HOMO del dipolarófilo, en esta reacción la regioselectividad observada no pudo explicarse¹⁰¹ mediante el estudio de los orbitales frontera de ambos reactivos.

Nitronas en cicloadición con olefinas captodativas.

Ahora consideramos las reacciones en que participan las nitronas como dipolos y las olefinas captodativas como dipolarófilos.

Se ha reportado¹³⁶ la cicloadición 1,3-dipolar de 1-acetilvinil carboxilatos **1**, con nitronas **2**. Las reacciones fueron muy regioselectivas, produciéndose el heterociclo sustituido en C-5, siendo su estereoisómero *endo* el que estuvo presente en mayor cantidad (Figura 4.8).

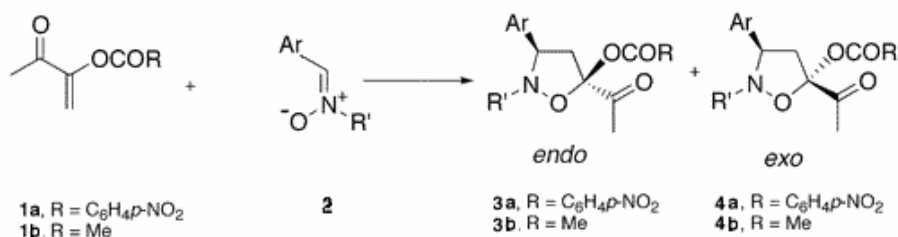


Figura 4.8. Reacción de adición de una olefina captodativa con fenil aril nitrona, obteniéndose exclusivamente el regioisómero sustituido en C-5.

Otra familia de reacciones interesantes se presenta¹³⁷ entre la difenil nitrona como dipolo y 1-acetilvinil carboxilatos, sustituidos con grupos alquilo en la posición β , como dipolarófilos. Aquí se modifica fuertemente la regioselectividad de las cicloadiciones 1,3-dipolares respecto de la reactividad observada en sus análogos no β -sustituidos, obteniéndose las correspondientes isoxazolidinas C-4 disustituidas (Figura 4.9) a diferencia de los heterociclos isoméricos disustituidos en C-5 obtenidos con las olefinas no β -sustituidas.

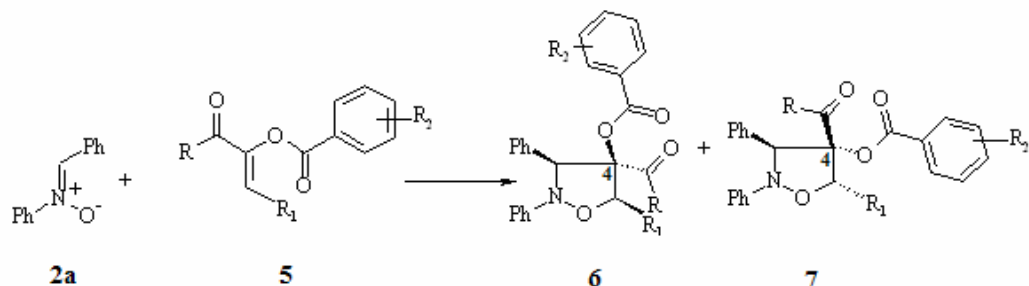


Figura 4.9 .Reacción de adición dipolar entre difenilnitrona (**2a**) y olefinas captodativas β-sustituidas (**5**) dan lugar a la formación del regioisómero disustituido en el carbono C-4 de la isoxazolidina (en sus dos formas estereoisoméricas (**6**) y (**7**)).

Estos son algunos resultados experimentales que ilustran el comportamiento en reacciones de cicloadición 1,3-dipolares en las que participan olefinas captodativas y nitronas. En particular, en los dos últimos casos descritos la teoría de orbitales frontera no es capaz de explicar la regioselectividad observada experimentalmente por lo que estas reacciones se analizarán en los siguientes capítulos a la luz de los parámetros de reactividad que surgen en la TFD.

Capítulo 5

REGIOSELECTIVIDAD DE OLEFINAS CAPTODATIVAS EN CICLOADICIONES 1,3-DIPOLARES

"Un cálculo preciso no es sinónimo de interpretación útil.
Calcular una molécula no significa entenderla."

R. G. Parr, 1985

RESULTADOS

Como hemos mencionado anteriormente, dada la versatilidad de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares y el interés por comprender su mecanismo se han realizado numerosos estudios en los que se incluyen sustituyentes con muy variada demanda electrónica.¹³⁷⁻¹³⁹ En particular se hicieron reaccionar 1-acetilvinil carboxilatos con *N*-fenil nitronas, obteniéndose¹⁴⁰ solamente las oxazolidinas sustituidas en C-5 (figura 5.1).

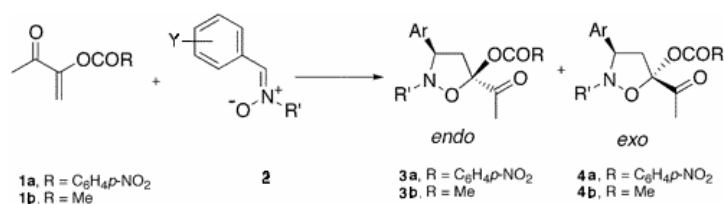


Figura 5.1. La reacción de nitronas con 1-acetilvinil carboxilatos solo produce el regioisómero sustituido en C-5, con una preferencia a la formación del estereoisómero endo. La identidad del sustituyente R' y Y de la nitrona se incluye en la tabla 5.1 .

En la Tabla 5.1 se muestran las proporciones de estereoisómeros que se presentan experimentalmente cuando se llevan a cabo las reacciones descritas en la Figura 5.1.

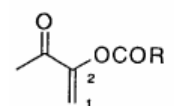
Tabla 5.1 Adición 1,3-Dipolar de olefinas 1 con nitronas 2					
olefina	nitrona	R'	Y	Proporción de estereoisómeros	rendimiento (%)
1a	2a	Ph	H	(89:11)	70
1a	2b	Ph	<i>p</i> -Cl	(90:10)	75
1a	2c	Ph	<i>p</i> -Br	(87:13)	70
1a	2d	Ph	<i>p</i> -NO ₂	(85:15)	70
1a	2e	Ph	<i>p</i> -MeO	(83:17)	80
1a	2f	Ph	<i>p</i> -Me	(95:5)	80
1a	2g	Ph	<i>m</i> -NO ₂	(89:11)	75
1a	2h	<i>t</i> -Bu	H	(100:0)	44
1a	2i	Bn	<i>p</i> -MeO	(85:15)	50
1a	2j	Bn	<i>p</i> -Me	(60:40)	30
1b	2c	Ph	<i>p</i> -Br	(73:27)	70
1b	2f	Ph	<i>p</i> -Me	(82:18)	50
1b	2h	<i>t</i> -Bu	H	(100:0)	45

Análisis de orbitales frontera.

Numerosos estudios previos señalan que las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares son concertadas y que la regioquímica puede ser entendida haciendo un análisis de los orbitales frontera. Para tratar de explicar la regioselectividad observada exclusivamente dirigida hacia el isómero sustituido en C-5, en contraste con otras olefinas captodativas,¹⁴¹ se realizó un cálculo a nivel RHF/3-21G y 6-31G*. Se muestran en la

Tabla 5.2 los resultados de los orbitales frontera para los reactivos participantes en algunas de las reacciones descritas en la Tabla 5.1.

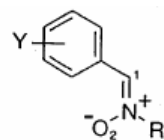
Tabla 5.2 Cálculos HF de energías(eV) y coeficientes de los orbitales moleculares frontera para las olefinas **1a** y la metil vinil cetona (mvc) y nitronas



1a, R = C₆H₄p-NO₂



mvc



2a, R' = Ph, Y = H
2d, R' = Ph, Y = p-NO₂
2e, R' = Ph, Y = p-OMe
2h, R' = t-Bu, Y = H
2k, R' = Bn, Y = H

compuesto	Base empleada	E _{HOMO}	E _{LUMO}	HOMO		LUMO	
				C1	C2	C1	C2
1a	3-21G	-11.046	2.242	-0.299	-0.297	0.255	-0.197
	6-31G*	-11.012	2.459	-0.359	-0.356	0.294	-0.239
mvc	3-21G	-10.539	2.900	0.294	0.303	-0.296	0.175
	6-31G*	-10.499	2.922	-0.346	-0.367	0.311	-0.207
2a	3-21G	-8.214	1.642	-0.171	0.266	-0.229	-0.123
	6-31G*	-7.959	2.028	0.222	-0.312	-0.233	-0.171
2d	3-21G	-8.898	0.356	0.199	-0.267	0.145	0.112
	6-31G*	-8.644	0.864	0.254	-0.312	-0.151	-0.159
2e	3-21G	-7.854	1.821	-0.139	0.243	0.238	0.117
	6-31G*	-7.599	2.228	-0.187	0.291	-0.246	-0.164
2h	3-21G	-8.288	2.382	0.168	-0.318	0.208	0.131
	6-31G*	-8.019	2.608	0.219	-0.346	0.211	-0.178
2k	3-21G	-8.420	2.170	0.162	-0.308	-0.217	-0.132
	6-31G*	-8.080	2.466	0.216	-0.339	0.217	-0.177

De los datos mostrados en esta tabla se desprende que las interacciones entre la olefina **1a** y las nitronas **2a**, **2d**, **2e**, **2h** y **2k**, están gobernadas por el HOMO de la nitrona

(dipolo) y el LUMO de la olefina (dipolarófilo). Esto se puede apreciar por la diferencia de energía entre orbitales frontera que se muestran en la Tabla 5.3. La menor de las diferencias corresponde a los orbitales frontera más cercanos entre sí. La primera columna muestra que es el HOMO de la nitrona el que tendría la mayor interacción con el LUMO de la olefina.

Tabla 5.3 Diferencia de energía (eV) para los orbitales moleculares frontera de las olefinas 1a y nitronas 2 . Nivel de cálculo RHF/6-31G*			
nitrona	HOMO-LUMO	LUMO-HOMO	diferencia
2a	10.419	13.041	2.622
2d	11.103	11.876	0.772
2e	10.058	13.240	3.182
2h	10.478	13.621	3.143
2k	10.540	13.479	2.939
HOMO-nitrona/LUMO-olefina y LUMO-nitrona/HOMO-olefina			

El análisis de las interacciones entre los orbitales frontera se realiza considerando las magnitudes de los coeficientes de los orbitales atómicos en los átomos terminales del dipolo y los del doble enlace del dipolarófilo, como se ilustra en la figura incluida en la Tabla 5.2. De este modo, la orientación preferida correspondería a la interacción de los átomos con los mayores coeficientes. Para la olefina **1a** y las nitronas **2**, ésto significa que el regioisómero preferido corresponde al sustituido en C-4 (Figura 5.2), lo que es contrario a lo observado experimentalmente.

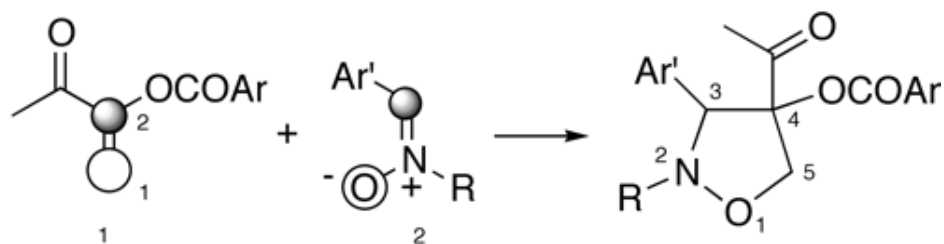


Figura 5.2 La teoría de orbitales frontera predice la formación del regioisómero C-4 en contradicción con lo observado experimentalmente.

Queda claro que, como podía anticiparse por el estudio previo del caso de los óxidos de aril nitrilo,¹⁰¹ la teoría de orbitales de frontera no proporciona una explicación satisfactoria de la regioselectividad, lo que nos ha llevado a realizar un estudio alternativo basado en la aplicación del principio local de Ácidos y Bases Duros y Blandos y en la estimación de la energía de interacción ΔE_{int} , dentro del marco de la teoría de funcionales de la densidad, de acuerdo a lo descrito en el capítulo 3.

Parámetros de reactividad global

Para caracterizar la reactividad de las olefinas y nitronas consideradas, se realizó el cálculo de estructura electrónica a nivel RHF/6-31G** con el programa Gaussian98,¹⁴² optimizando la estructura de la especie neutra de todas las moléculas, olefinas **1** y nitronas **2**, por el método de gradientes. En seguida se hizo el cálculo de estructura electrónica de los cationes y aniones correspondientes, a la geometría de equilibrio de las especies neutras. Esto es para cumplir con la condición de potencial externo constante.

Se reportan a continuación (Tabla 5.4) los resultados de las longitudes de enlace C-N y N-O para las nitronas estudiadas, así como las cargas de Mulliken de los átomos de carbono, nitrógeno y oxígeno. Se incluye la nitrona (CH₂NHO) como referencia. Se puede apreciar tanto el cambio en los parámetros geométricos, como de la distribución de cargas en función de los sustituyentes presentes

Tabla 5.4 Geometría y carga (u.a.) de los dipolos estudiados obtenidos a nivel HF/6-31G** con optimización de geometría.					
Dipolo	d(C-N)	d(N-O)	q(C)	q(N)	q(O)
nitrona	1.279	1.586	-0.22	-0.02	-0.59
2a	1.280	1.277	0.14	-0.09	-0.63
2e	1.280	1.282	0.32	-0.10	-0.64
2f	1.280	1.279	0.31	-0.10	-0.63
2i	1.275	1.279	0.16	-0.03	-0.64
2j	1.276	1.275	0.15	-0.02	-0.64
2d	1.282	1.267	0.12	-0.07	-0.61

Los parámetros de reactividad globales, tabla 5.5, se obtienen del potencial de ionización PI y la afinidad electrónica AE verticales, ecuación (2.21) y (2.30).

Tabla 5.5 Propiedades Globales (eV) para Nitronas 2a, 2d-f, y 2h-k, y Olefinas 1a, 1b y mvc		
Compuesto	Potencial químico(μ^A)^a	Blandura global (S)^b
2a	-2.59	0.153
2d	-3.12	0.178
2e	-2.45	0.154
2f	-2.52	0.155
2h	-2.25	0.142
2i	-2.23	0.143
2j	-2.31	0.144
2k	-2.36	0.143
1a^c	-4.56	0.107
1b	-3.63	0.095
mvc	-3.17	0.099

A partir de estos hechos, realizamos la estimación de la energía de interacción entre reactivos en términos de los parámetros de reactividad global que aparecen en la teoría de funcionales de la densidad.

El estudio aplica las expresiones mencionadas en el capítulo anterior, en las que se considera que cuando las moléculas A y B interactúan para formar la molécula AB, producen una perturbación mutua que puede ser dividida en dos etapas. En la primera ocurre una transferencia parcial de carga como resultado de la igualación de electronegatividades. El siguiente paso corresponde a una reorganización electrónica a potencial químico constante. La energía de interacción $\Delta E_{int} = \Delta E_v + \Delta E_\mu$ representa la energía de estas etapas.

Para el estudio de la interacción a nivel global, sin considerar los sitios específicos por los que ésta ocurre, la energía de interacción entre la nitrona A y la olefina B está dada por la ecuación (2.48). En el presente caso le asignaremos un valor de 1 a λ , la constante relacionada con el número efectivo de electrones involucrados en el proceso.

De acuerdo a esta ecuación, cuando el primer término se vuelve dominante ocurre una fuerte transferencia de electrones entre los nucleófilos de baja electronegatividad y los electrófilos de alta electronegatividad. La diferencia de potenciales químicos (electronegatividades) estimula esta transferencia. Valores altos de blandura aumentan la magnitud de este primer término ΔE_v .

Cuando el segundo término es el que tiene mayor peso ocurre poca transferencia de carga entre el nucleófilo y el electrófilo. ΔE_μ se ve favorecido por valores bajos de blandura.

La Tabla 5.6 muestra que, en general, la energía de interacción aumenta conforme las blanduras globales de las nitronas decrecen. Respecto a las olefinas, no se tiene un orden simple respecto a sus blanduras. La metil vinil cetona, que tiene un valor intermedio de blandura, aparece con energías más bajas de interacción. Mientras que las olefinas captodativas **1a** y **1c**, ambas tienen valores cercanos de energía de interacción.

Los resultados obtenidos muestran que el término ΔE_v , que mide la transferencia de carga, no es tan importante como el término ΔE_μ , que mide la redistribución electrónica.

Tabla 5.6 Energía de interacción global(ΔE_{int}) Valores en kJ/mol para el par nitrona-olefina, calculada con la ecuación 2.48				
nitrona	S^a (eV ⁻¹)	olefina 1c ($S = 0.095$ eV ⁻¹)	olefina mvc ($S = 0.099$ eV ⁻¹)	olefina 1a ($S = 0.107$ eV ⁻¹)
2d	0.178	-177.614	-173.919	-175.966
2f	0.155	-196.761	-190.993	-196.964
2e	0.154	-198.062	-192.081	-198.629
2a	0.153	-197.749	-192.102	-197.396
2j	0.144	-206.717	-200.172	-207.127
2i	0.143	-208.340	-201.575	-209.086
2k	0.143	-206.999	-200.551	-207.042
2h	0.142	-209.195	-202.432	-209.733

Energía de interacción a nivel local

Desde un punto de vista local, la interacción se da a través de los átomos C y O de la nitrona y C1 (no sustituido) y C2 (carbono geminalmente sustituido) de la olefina. Si suponemos que sólo estos átomos participan en la transferencia de carga y en la redistribución electrónica, la energía relativa al proceso de formación del enlace queda expresada por la ecuación (3.32):

$$\Delta E_{int,AB}^{kl} = -\frac{1}{2} \frac{(\mu_A - \mu_B)^2}{S_A f_{Ak} + S_B f_{Bl}} S_A f_{Ak} S_B f_{Bl} - \frac{1}{2} \frac{\lambda}{S_A f_{Ak} + S_B f_{Bl}}$$

S_{Aa} y S_{Bb} son las blanduras condensadas y caracterizan las blanduras de los posibles sitios de reacción en el dipolo y el dipolarófilo.

Es esta energía de interacción a nivel local la que consideramos que determina la regioquímica de cada par olefina-nitrona. La Tabla 5.7 muestra las funciones de Fukui condensadas para los ataques nucleofílico y electrofílico para los átomos de carbono de las nitronas, y de los átomos C1 y C2 de las olefinas. Las cargas de los reactivos fueron obtenidas empleando el análisis de población de Mulliken y utilizando las ecuaciones (3.10)-(3.12).

Tabla 5.7 Valores de la Función de Fukui Condensada para el C y O en la Nitrona y el C1 y C2 en la Olefina.				
nitrona	f_C^+	f_C^-	f_O^+	f_O^-
2d	0.283	0.089	-0.079	0.442
2k	0.182	0.110	0.152	0.438
2h	0.180	0.112	0.145	0.450
2j	0.183	0.111	0.149	0.438
2i	0.202	0.117	0.148	0.438
2a	0.194	0.114	0.156	0.443
2f	0.195	0.114	0.152	0.443
2e	0.211	0.121	0.149	0.443
olefina	f_{C1}^+	f_{C1}^-	f_{C2}^+	f_{C2}^-
1c	0.316	-0.085	0.128	-0.008
1a	0.034	-0.067	-0.059	-0.035
mvc	0.335	0.002	0.052	0.098

En la cicloadición de una nitrona y una olefina existen cuatro pares de posibles interacciones de inicio del proceso: C-C1, C-C2, O-C1 y O-C2, y dos clases de blanduras condensadas para cada átomo, correspondientes a los posibles ataques nucleofílicos y electrofílicos. Esto da varias posibles combinaciones entre las funciones que describen la reactividad: $s_C^+ s_{C1}^-$, $s_C^- s_{C1}^+$, $s_C^+ s_{C1}^+$, $s_C^- s_{C1}^-$, etc. Por ejemplo, el término $s_C^+ s_{C1}^-$ describe el caso en que el átomo de carbono de la nitrona es el aceptor de electrones (centro electrofílico) y el carbono C1 olefínico es el donador (centro nucleofílico), mientras que el término $s_C^- s_{C1}^+$ significa que el átomo de carbono de la nitrona es el

donador de electrones (centro nucleofílico) y el carbono C1 olefínico es el aceptor electrónico (centro electrofílico).

Para predecir el término de interacción principal en el proceso de enlace nitrona-olefina, se calculó la energía de interacción considerando las 16 interacciones posibles para cada par nitrona/olefina. Estos resultados muestran que la interacción más importante corresponde al término $s_C^- s_{C1}^-$, y sugiere que la interacción más importante ocurrirá entre el átomo de carbono de la nitrona y el átomo olefínico C1 con una mutua electrodonación en el proceso de enlace. Existen estudios independientes en otros sistemas en los que la dirección de la transferencia de carga no resulta fácil de determinar y en los que se avala la propuesta de una mutua donación electrónica.^{143,144}

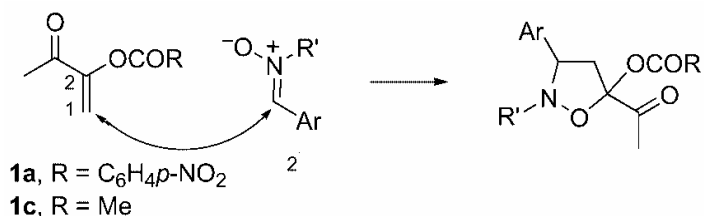


Figura 5.3 La energía de interacción sugiere que el proceso más significativo es una mutua electrodonación en el proceso de enlace.

El histograma de la Figura 5.4 muestra las energías de interacción relativas, ΔE_{int} entre olefinas y nitronas. Los valores representados son relativos al valor de la energía de interacción del par olefina **1c**-nitrona **2d**. Los valores de blandura local se incrementan desde la nitrona **2d** hasta la **2e** y de la olefina **1c** a la **mv**.

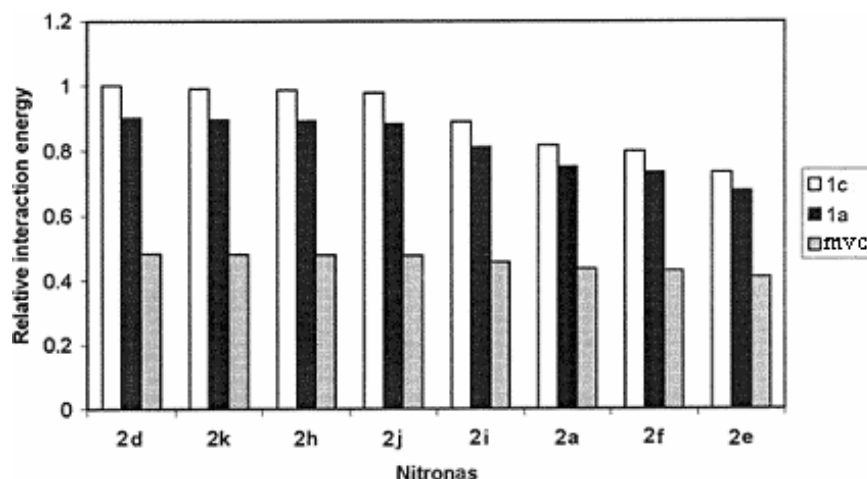


Figura 5.4 Histograma de los valores de energía relativa de interacción. La blandura de las nitronas incrementa de izquierda a derecha.

En general, las energías de interacción se incrementan cuando la blandura condensada nucleofílica de ambos átomos decrece. Este resultado confirma la importancia del término ΔE_{μ} que anticipaba el análisis a nivel global.

Este resultado también sugiere que el control de la regioselectividad depende principalmente de la presencia de grupos electrodonadores y no sólo de la presencia del grupo electroatractor. El histograma muestra que la energía de interacción aumenta en el orden de las olefinas $1c > 1a > mvc$. Los grupos electrodonadores en las olefinas captodativas incrementan la energía de interacción al aumentar el término $s_C^- s_{C1}^-$, estimulando la capacidad electrodonadora y la nucleofilicidad del carbono olefínico C1 y promoviendo consecuentemente la regioselectividad.

Por otra parte, el grupo electroatractor en la metilvinilcetona (mvc) disminuye el término de energía de interacción correspondiente a la combinación $s_C^- s_{C1}^-$, disminuyendo la capacidad electrodonadora y la nucleofilicidad del átomo olefínico C1 conduciendo a la pérdida de regioselectividad.

Capítulo 6

SELECTIVIDAD DE OLEFINAS CAPTODATIVAS β -SUSTITUIDAS EN CICLOADICIONES 1,3-DIPOLARES

“Existen dos situaciones posibles: si el resultado confirma la hipótesis, entonces tu has hecho una medición. Si el resultado es contrario a la hipótesis, entonces has hecho un descubrimiento”.

Enrico Fermi

RESULTADOS

Aplicando el esquema propuesto, hemos estudiado un conjunto adicional de reacciones, para las cuales se han caracterizado tanto el dipolo como el dipolarófilo a través de los parámetros mencionados.

En la Figura 4.9 se mostró cómo las olefinas captodativas 1-acetilvinil carboxilatos sustituidas con grupos alquilo en la posición β modifican fuertemente la regioselectividad de las cicloadiciones 1,3-dipolares, respecto de la reactividad observada (ver Figura 4.8) en sus análogos no sustituidos. Cuando la reacción de estas olefinas captodativas (**5**) se lleva a cabo con difenil nitrona (**2a**), las correspondientes isoxazolidinas C-4 disustituidas se obtienen como una mezcla (**6** y **7**) o como

estereoisómeros únicos (Figura 6.1), a diferencia de los heterociclos isoméricos disustituídos en C-5 obtenidos con las olefinas no sustituidas (1).

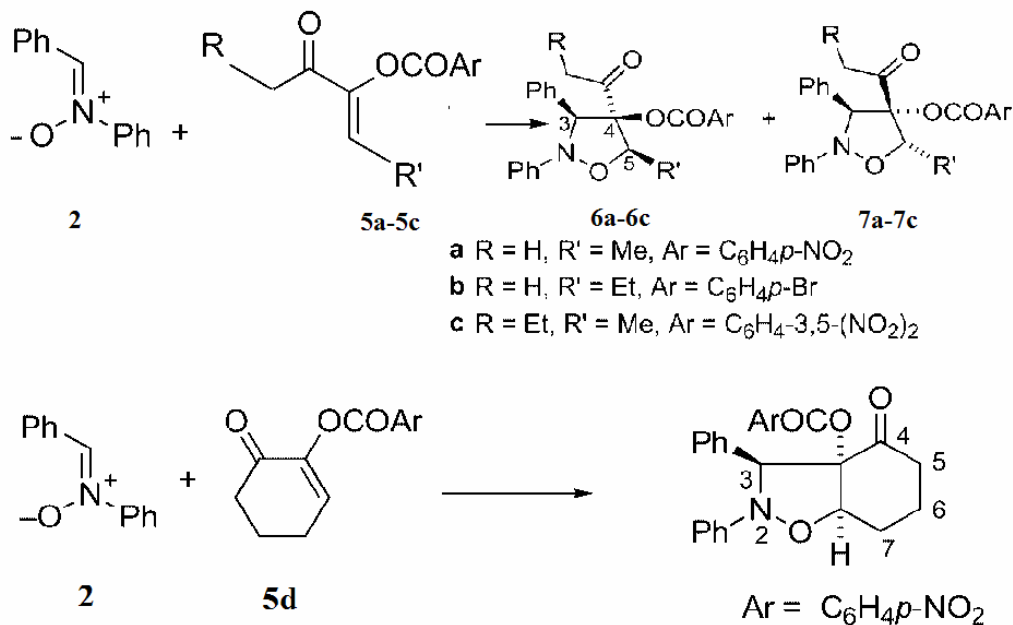


Figura 6.1 Obtención de isómeros sustituidos en C-4 al hacer reaccionar olefinas captodativas β-sustituidas con difenil nitrona.

Sin embargo, también se observa que olefinas β-sustituidas reaccionan con óxido de benzonitrilo (**8a**) para dar los acetil isoxazoles sustituidos en C-5 (**9**), de igual manera que se observa con los dipolarófilos no sustituidos descritos en el capítulo anterior.

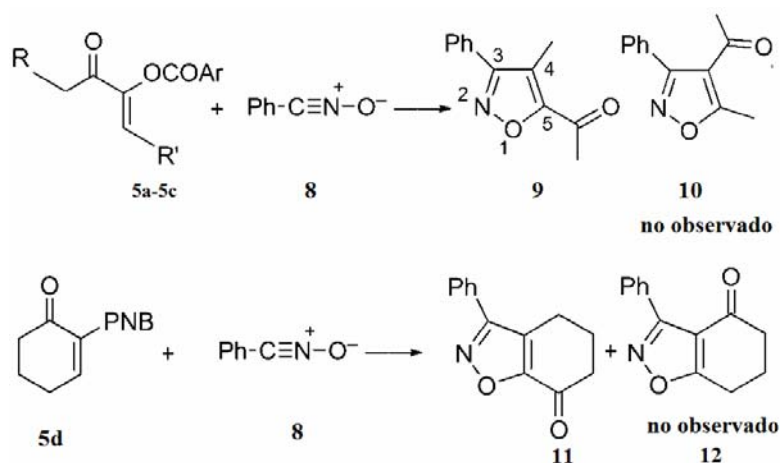


Figura 6.2 Obtención de regioisómeros al reaccionar olefinas captodativas β-sustituidas con óxido de benzonitrilo.

Este extraño comportamiento de las reacciones entre 1,3-dipolos y olefinas captodativas β -sustituidas se ha racionalizado con base en cálculos de los estados de transición¹⁴³ y aquí presentamos resultados que complementan la interpretación.

Realizaremos el análisis basado en los índices de reactividad local que surgen de la teoría de funcionales de la densidad.

Una de las dificultades a resolver es la determinación de los conformeros más estables de las moléculas reactivas. Este es un punto importante puesto que el número de conformeros posibles para una molécula flexible puede ser muy grande y la conformación que una molécula presenta puede ejercer una influencia decisiva en las propiedades moleculares y la reactividad y selectividad correspondientes.

Realizamos una búsqueda conformacional inicial utilizando el método de mecánica molecular contenido en el programa Spartan, lo cual nos permitió identificar las estructuras más estables que posteriormente fueron optimizadas mediante cálculos *ab initio*, como se indica más adelante. Como se menciona en la sección anterior, la aplicación de la metodología propuesta requiere la determinación de la geometría optimizada de las moléculas neutras en cuestión.

Las formas iónicas de las moléculas, catión y anión, fueron estudiadas a la geometría correspondiente a la forma neutra.

Parámetros de reactividad global.

La primera etapa en el estudio de reactividad requiere del cálculo de los parámetros globales de reactividad. Las propiedades DFT de las olefinas y dipolos fueron obtenidas de los cálculos *ab initio* de las formas neutras e iónicas de las moléculas a nivel B3LYP/6-31G** y empleando el programa Gaussian98.¹⁴² Este nivel de teoría se ha considerado adecuado para modelar el estado de transición en cicloadiciones 1,3-dipolares de nitronas y otros dipolos.^{145,146}

La Tabla 6.1 muestra los valores calculados de μ y S para los dipolos y dipolarófilos

Tabla 6.1. Valores de las propiedades globales (en eV), para nitronas y olefinas (B3LYP/6-31G**)		
Compuesto	Potencial químico	Blandura global
2a	-3.65	0.140
8a	-3.88	0.111
5a	-5.10	0.128
5b	-4.57	0.113
5c	-5.40	0.131
5d	-4.93	0.126

Se puede observar que los sustituyentes nitro disminuyen el potencial químico (aumentan la electronegatividad) de las olefinas ($\mu_{5c} < \mu_{5a} < \mu_{5d} < \mu_{5b}$) mientras que los grupos fenilo aumentan el potencial químico del dipolo ($\mu_{8a} < \mu_{2a}$); es decir, aumentan el carácter nucleofílico del dipolo. Esto se refleja en la transferencia de carga (Figura 6.3).

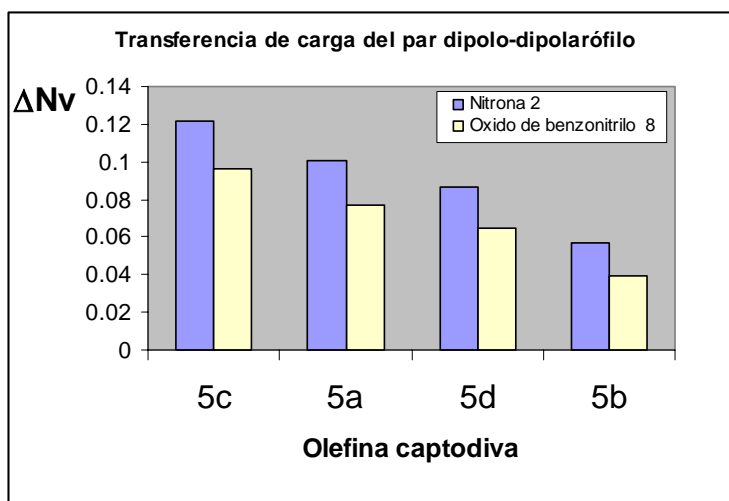


Figura 6.3 Histograma de los valores de ΔN_v calculados mediante la expresión (2.36).

Los electrones fluyen inicialmente del nucleófilo (dipolo) al electrófilo (olefina). Los valores de ΔN_v aumentan conforme la olefina incrementa el número de grupos nitro y el dipolo aumenta en grupos fenilo. Como podía esperarse, la transferencia de carga es máxima para la pareja en la que la olefina es más deficiente en electrones y el dipolo es más rico en ellos.

El efecto de los sustituyentes en la regioselectividad puede ser formulado en términos de las energías involucradas en los procesos de transferencia y redistribución de carga a través de los átomos específicamente involucrados en la formación del enlace.

Los átomos de carbono de la olefina captodativa (el geminalmente sustituido (C_{gem}) y el carbono β -sustituido (C_β)), interactúan con los átomos de carbono y oxígeno de los dipolos para producir los heterociclos sustituidos en C-4 y/o C-5.

Los pares de átomos que dan lugar a los nuevos enlaces son C_{gem} -C y C_β -O en el caso del heterociclo sustituido en C-4 y C_{gem} -O y C_β -C en el caso del regioisómero sustituido en C-5. La energía relacionada con estas interacciones debe indicar la preferencia sobre los posibles productos.

Se asume que la energía de interacción involucrada en el proceso de formación del producto puede dividirse en dos etapas, la primera relacionada con el flujo de carga como consecuencia del proceso de igualación de electronegatividades y la segunda correspondiente a un reajuste interno resultado del principio de máxima dureza.

La aplicación de la expresión (3.28) a este proceso queda indicada en la siguiente ecuación.

$$\Delta E_{int}^{kl} = -\frac{1}{2} \frac{(\mu_{dipolo} - \mu_{olefina})^2}{s_{dipolo,k} + s_{olefina,l}} s_{dipolo,k} s_{olefina,l} - \frac{1}{2} \frac{\lambda}{s_{dipolo,k} + s_{olefina,l}} \quad (6.1)$$

$s_{dipolo,k}$ será el valor de blandura local condensada para algunos de los átomos reactivos del dipolo (C / O) y $s_{olefina,l}$ será el valor correspondiente para alguno de los átomos de la olefina (C_{gem}/C_β). Los valores de blandura local condensada se calculan mediante el esquema planteado en el capítulo 3 (ecuaciones (3.10)-(3-12) y (3-20)-(3-22)), a través del valor de la blandura global y de la función de Fukui condensada,

considerando que existen diferentes funciones de Fukui según se trate de un ataque electrofílico (f^-), nucleofílico (f^+) o neutro (f^0).

La Tabla 6.2 muestra los valores de las propiedades locales para los dipolos **2** y **8** y las olefinas **5a-5d**.

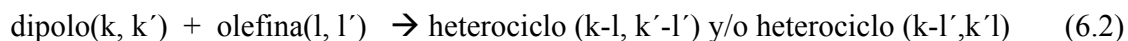
TABLA 6.2. VALORES DE LAS PROPIEDADES LOCALES PARA DIPOLOS Y DIPOLAROFILOS (B3LYP/6-31G**)				
Dipolo	f_c^+	f_c^-	f_{Oc}^+	f_{Oc}^-
2	0.098	0.094	0.098	0.169
8	0.0775	0.203	0.172	0.219
Olefinas	$f_{C\beta}^+$	$f_{C\beta}^-$	f_{Cgem}^+	f_{Cgem}^-
5a	0.084	0.045	-0.060	0.113
5b	0.151	0.043	-0.039	0.047
5c	0.046	0.037	-0.053	0.104
5d	0.107	0.073	-0.027	0.100

Como ya mencionamos antes, el parámetro λ en la ecuación (6.1) es una constante relacionada con el número efectivo de electrones en el proceso. Usaremos el valor de $\lambda = 1$, como se ha hecho en algunos estudios anteriores,¹⁰¹ buscando obtener valores relativos de reactividad que distingan las diferentes trayectorias de reacción.

A fin de analizar la regioselectividad es necesario calcular las blanduras atómicas para ataque electrofílico (s^+_{Cgem} , $s^+_{C\beta}$, s^+_C , s^+_O) y para ataque nucleofílico (s^-_{Cgem} , s^-_{β} , s^-_C , s^-_O). Aun cuando el potencial químico indica el carácter global (electrofílico o nucleofílico) de los reactivos, a nivel local es necesario reconocer cuáles de estos parámetros es el que caracteriza a los sitios en cada reacción específica, pues al evaluar el cambio de energía se considera no sólo la transferencia de carga, sino además el acomodamiento interno.

Energía de interacción a nivel local.

La energía total de interacción del proceso:



se calcula considerando que los dos procesos de formación del enlace ocurren simultáneamente y deben ser tomados en cuenta.

$$\Delta E_{\text{int}}^{kl,k'l'} = \Delta E_{\text{int}}^{kl} + \Delta E_{\text{int}}^{k'l'} \quad (6.3)$$

Se obtuvieron los valores de $\Delta E_{\text{int}}^{kl,k'l'}$ para cada pareja dipolo-olefina y para cada una de las combinaciones que dan lugar a los regioisómeros sustituidos en C-4 y C-5. De las cantidades evaluadas, la más negativa indicará el regioisómero preferido. La Tabla 6.3 muestra los valores de $\Delta E_{\text{int}}^{kl,k'l'}$ para las diferentes formas de aproximación entre los reactivos en el caso de la difenil nitrona (**2**) y la olefina (**5a**). Para cada una de las formas de aproximación entre reactivos se analizan diferentes demandas electrónicas de los sitios.

TABLA 6.3 ENERGÍA DE INTERACCIÓN PARA CADA DIRECCIÓN DE ACERCAMIENTO Y FORMA DE ATAQUE DE CADA CENTRO REACTIVO.							
Isomero no observado				Isomero observado			
Olefina 5a	dipolo 2	ΔE (kcal/mol)	Suma	Olefina 5a	dipolo 2	ΔE (kcal/mol)	Suma
S ⁺ C _β	S ⁻ C	-484.41	-1205.4	S ⁺ C _β	S ⁻ O	-335.37	-2471.9
S ⁺ C _{gem}	S ⁻ O	-701.02		S ⁺ C _{gem}	S ⁻ C	-2136.6	
S ⁺ C _β	S ⁻ C	-484.41	-892.66	S ⁺ C _β	S ⁻ O	-335.37	-744.23
S ⁻ C _{gem}	S ⁺ O	-408.25		S ⁻ C _{gem}	S ⁺ C	-408.86	
S ⁻ C _β	S ⁺ C	-590.49	-998.74	S ⁻ C _β	S ⁺ O	-335.37	-998.07
S ⁻ C _{gem}	S ⁺ O	-408.25		S ⁻ C _{gem}	S ⁺ C	-589.21	
S ⁻ C _β	S ⁺ C	-590.49	-1311.5	S ⁻ C _β	S ⁺ O	-589.21	-2725.8
S ⁺ C _{gem}	S ⁻ O	-721.02		S ⁺ C _{gem}	S ⁻ C	-2136.57	

Los valores de la tabla indicarían (valores sombreados), que la interacción más intensa ocurre cuando el C_{β} de la olefina se une al oxígeno de la nitrona (actuando el primero como nucleófilo y el segundo como electrófilo), al tiempo que el C_{gem} de la olefina recibe carga del carbono de la nitrona. La Figura 6.4 ilustra el proceso.

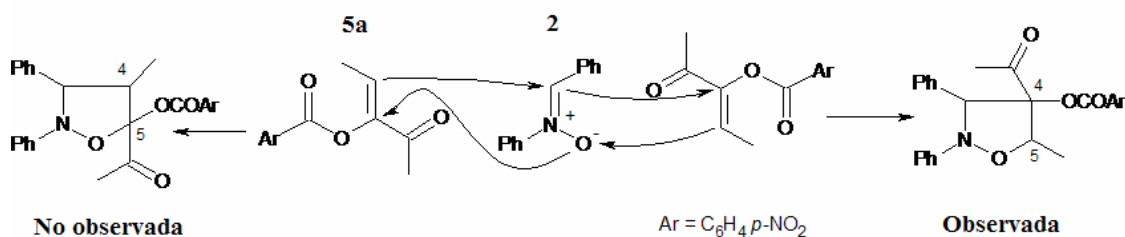


Figura 6.4. La energía de interacción calculada indica el regioisómero preferido. La interacción más intensa ocurre entre el dipolo **2** y la olefina **5a** dando lugar al heterociclo C-4.

La energía de interacción relativa para las diferentes parejas estudiadas se muestra en la Figura 6.5. Ahí se comparan las interacciones relativas a la más intensa.

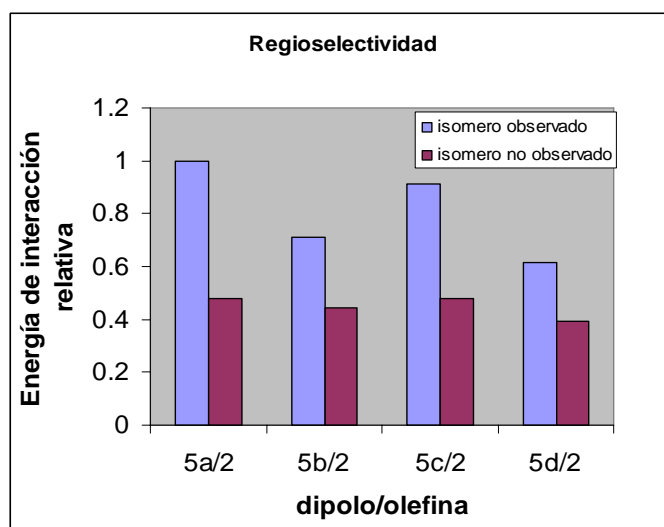


Figura 6.5 Comparación entre las energías de interacción relativas que dan lugar a la formación preferida de uno de los isómeros.

En el caso del óxido de benzonitrilo los resultados de la energía de interacción, considerando las dos diferentes orientaciones de encuentro molecular y los diferentes

caracteres nucleofílico y electrofílico que cada átomo reactivo puede tener, se muestran en la Tabla 6.4.

TABLA 6.4 ENERGÍA DE INTERACCIÓN PARA CADA DIRECCIÓN DE ACERCAMIENTO OXIDO DE BENZONITRIL-OLEFINA Y FORMA DE ATAQUE DE CADA CENTRO REACTIVO.							
Isómero no observado				Isómero observado			
Olefina 5a	dipolo 8	ΔE (kcal/mol)	Suma	Olefina 5a	dipolo 8	ΔE (kcal/mol)	Suma
S^+C_β	S^-O	-330.48		S^+C_β	S^-C	-348.58	
S^+C_{gem}	S^-C	-785.51	-1116.0	S^+C_{gem}	S^-O	-699.07	-1047.6
S^+C_β	S^-O	-330.48		S^+C_β	S^-C	-348.58	
S^-C_{gem}	S^+C	-500.63	-831.11	S^-C_{gem}	S^+O	-344.44	-693.02
S^-C_β	S^+O	-464.88		S^-C_β	S^+C	-803.40	
S^-C_{gem}	S^+C	-500.63	-965.51	S^-C_{gem}	S^+O	-344.43	-1147.8
S^-C_β	S^+O	-464.88		S^-C_β	S^+C	-803.39	
S^+C_{gem}	S^-C	-785.51	-1250.4	S^+C_{gem}	S^-O	-699.07	-1502.5

En este caso, la interacción más favorable se da cuando el C_β de la olefina **5** se enlaza al carbono del óxido de benzonitrilo y el C_{gem} de la olefina se une al oxígeno del dipolo. Esta interacción revierte la orientación observada con esta misma olefina pero en donde el dipolo era la nitrona (Figura 6.4). No sólo cambia la orientación sino la dirección de la interacción. El C_β de la olefina actúa como nucleófilo hacia el carbono del dipolo que actúa como electrófilo y el C_{gem} de la olefina es un electrófilo ante el oxígeno del dipolo. Esto se ilustra en la Figura 6.5.

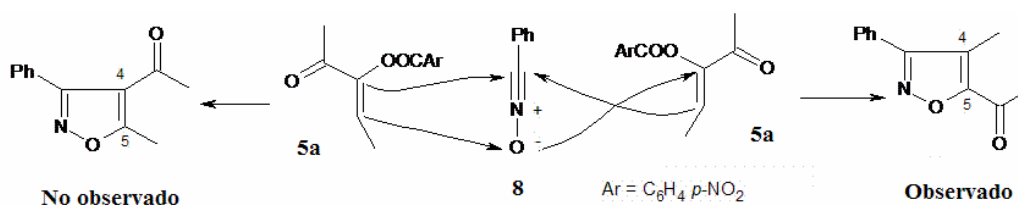


Figura 6.6 El dipolo se une a la olefina **5a** produciéndose el heterociclo C-5.

De los valores obtenidos para todas las parejas estudiadas de óxido de benzonitrilo **8**-olefina **5**, la interacción más favorable corresponde a la formación preferida del heterociclo C-5 que es el observado experimentalmente. Como muestra la Figura 6.7, a la pareja dipolo **8**-olefina **5b** le corresponde la energía de interacción más intensa.

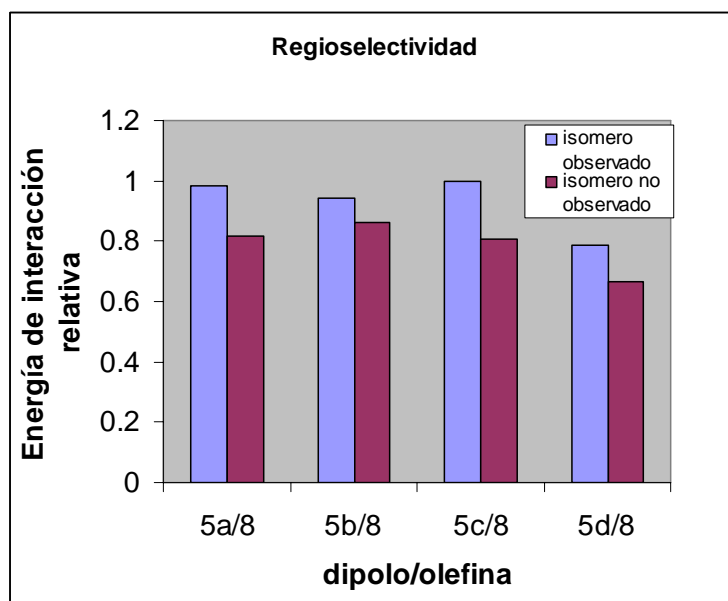


Figura 6.7 Se muestra un histograma que compara las energías de interacción relativas para los isómeros C-4 y C-5 de las parejas olefina/óxido de benzonitrilo.

Los resultados anteriores sugieren que después que el proceso de igualación de electronegatividades ha ocurrido, el dipolo **2** y las olefina **5** se aproximan para que ocurra la formación del enlace al tiempo que se redistribuye la carga. En el caso de la interacción más intensa, con la olefina **5a**, el dipolo **2** disminuye su carga en el carbono y la aumenta en el oxígeno, mientras que en la olefina aumenta la carga de C_{gem} y disminuye en C_{β} .

La interacción del dipolo **2** con todas las olefinas **5** ocurre en la misma dirección, obteniéndose en todos los casos el heterociclo C-4 como el más estable.

Lo contrario ocurre en la interacción entre el dipolo **8** y las olefinas **5**. La interacción más fuerte se da cuando el carbono del dipolo y el C_{β} de la olefina se unen, al tiempo que lo hacen el oxígeno del dipolo con el C_{gem} de la olefina lo que conduce a la

formación del isómero C-5 que es el observado experimentalmente. En este caso, el C_{gem} de la olefina aumenta su carga y el C_{β} la disminuye. La interacción más intensa se da entre el óxido de benzonitrilo **8** y la olefina **5c**, en cuyo caso el carbono del dipolo aumenta su carga mientras que el oxígeno la disminuye.

Tabla 6.5. Valores relativos de ΔE_{int} para el par olefina/dipolo. Los valores de los pares 2/5 son relativos al valor de la energía de interacción del par 2/5a (heterociclo C-4). La interacción más intensa ocurre entre $s^+_{C_{gem}} / s^-_C$ y $s^-_{C_{\beta}} / s^+_O$.						
Heterociclo C-4				Heterociclo C-5		
Dipolo/Olefina	s_k^n	s_l^n	ΔE_{int} relativa	s_k^n	s_l^n	ΔE_{int} relativa
2/5a	s_C^-	$s_{C_{gem}}^+$	1	s_C^+	$s_{C_{\beta}}^-$	0.48
	s_O^+	$s_{C_{\beta}}^-$		s_O^-	$s_{C_{gem}}^+$	
2/5b	s_C^-	$s_{C_{gem}}^+$	0.71	s_C^+	$s_{C_{\beta}}^-$	0.44
	s_O^+	$s_{C_{\beta}}^-$		s_O^-	$s_{C_{gem}}^+$	
2/5c	s_C^-	$s_{C_{gem}}^+$	0.91	s_C^+	$s_{C_{\beta}}^-$	0.47
	s_O^+	$s_{C_{\beta}}^-$		s_O^-	$s_{C_{gem}}^+$	
2/5d	s_C^-	$s_{C_{gem}}^+$	0.62	s_C^+	$s_{C_{\beta}}^-$	0.39
	s_O^+	$s_{C_{\beta}}^-$		s_O^-	$s_{C_{gem}}^+$	
Para los pares 2/8 los valores son relativos al valor de energía del par 8/5c (heterociclo C-5)						
8/5a	s_C^-	$s_{C_{gem}}^+$	0.82	s_C^+	$s_{C_{\beta}}^-$	0.98
	s_O^+	$s_{C_{\beta}}^-$		s_O^-	$s_{C_{gem}}^+$	
8/5b	s_C^+	$s_{C_{gem}}^-$	0.86	s_C^+	$s_{C_{\beta}}^-$	0.94
	s_O^+	$s_{C_{\beta}}^-$		s_O^-	$s_{C_{gem}}^+$	
8/5c	s_C^+	$s_{C_{gem}}^-$	0.80	s_C^+	$s_{C_{\beta}}^-$	1
	s_O^+	$s_{C_{\beta}}^-$		s_O^-	$s_{C_{gem}}^+$	
8/5d	s_C^-	$s_{C_{gem}}^+$	0.66	s_C^+	$s_{C_{\beta}}^-$	0.79
	s_O^+	$s_{C_{\beta}}^-$		s_O^-	$s_{C_{gem}}^+$	

Lo anterior muestra que el esquema propuesto permite realizar un primer análisis de la regioselectividad en las cicloadiciones, el cual se basa exclusivamente en las

propiedades de las moléculas reaccionantes, sugiriendo el sentido en el que se dan los cambios.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

En el presente trabajo se han descrito las interacciones entre dipolos (nitronas y óxido de benzonitrilo) y dipolarófilos (olefinas captodativas) a través del estudio de la energía de interacción a la luz del principio local de ácidos y bases duros y blandos desarrollado dentro del marco de la teoría de funcionales de la densidad.

Se identifican a las olefinas como aceptoras de carga y a los dipolos como donadores, aumentando la carga transferida a medida que la electronegatividad de la olefina aumenta y la del dipolo disminuye de acuerdo al principio de igualación de electronegatividades.

La energía de interacción permite identificar cuál de las posibles orientaciones de los reactivos es más favorable, dando un indicio además de la dirección en que ocurre el reacomodo de la carga en el proceso guiado por la búsqueda de máxima dureza. En los casos estudiados el regioisomero observado experimentalmente coincide con la predicción obtenida mediante el cálculo de la energía de interacción, basado en los índices de reactividad local. El formalismo de orbitales frontera no permite anticipar correctamente el producto observado.

La posibilidad de predecir la regioselectividad mediante el cálculo de la energía de interacción, considerando simultáneamente la formación de ambos enlaces pero sin requerir el cálculo de la estructura electrónica a lo largo de la trayectoria de reacción, permite anticipar que este esquema de análisis será de gran utilidad.

Sin lugar a dudas, la reactividad es un asunto complejo en el que simultáneamente se presentan múltiples factores: propiedades electrónicas de los reactivos, efecto de sustituyentes, efectos estéricos, efectos de disolvente, interacciones secundarias, etc.

El análisis para determinar el efecto que la presencia de todos estos factores puede tener en el curso de la reacción es muy laborioso, y requiere de un elevado número de cálculos para describir tanto los cambios electrónicos como los cambios estructurales que se presentan a lo largo de la trayectoria de la reacción. Por esta razón es que el enfoque mostrado en el presente estudio constituye una alternativa atractiva no sólo por su mayor sencillez en los parámetros que maneja, sino en la posibilidad de describir situaciones que se escapan a otro tipo de análisis como el de orbitales frontera.

Consideramos necesario precisar elementos del formalismo teórico aplicado, como lo es la evaluación del parámetro λ , así como la inclusión de otras alternativas de cálculo en los parámetros utilizados. También esperamos extender la teoría y las aplicaciones de ésta, de manera que sea posible estudiar el problema de la estereoselectividad. Esto requiere necesariamente de una descripción que incluya la geometría molecular en la estimación de las energías de interacción.

Otros efectos que son necesarios considerar son la presencia del disolvente y la relajación de la estructura molecular que se presenta al ocurrir la reacción.

Los problemas abordados en este trabajo son sólo una pequeña parte de los casos en los que el principio de ácidos y bases duros y blandos a nivel local puede ser aplicado y en los que puede aportar un punto de vista importante para su comprensión.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Reviews in Computational Chemistry*. Lipkowitz, K. B.; Boyd, D. B. eds. VCH Publishers, Inc. 1990. Vol. 1.
2. *Modern Quantum Chemistry*. Szabo, A.; Ostlund, N. S., MacMillan, New York, 1989.
3. *Quantum Chemistry*. Levine, I. N.. Fifth Edition. Prentice Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, 2001.
4. *Chemical Reactivity and Reactions Paths*. Klopman, G. Ed. Wiley, New York, 1974.
5. *Handbook of Computational Chemistry*. Clark, T. Wiley-Interscience, New York, 1985.
6. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*. Parr, R. G.; Yang, W. Oxford University Press: Oxford, 1989.
7. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*. Padwa, A., Ed.; Wiley Interscience: New York, 1984. vols. 1 y 2.
8. Tamariz, J.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 188.
9. Reyes, A.; Aguilar, R.; Muñoz, A. H.; Zwick, J. C.; Rubio, M.; Escobar, J. L.; Soriano, M.; Toscano, R.; Tamariz, J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1024.
10. Nagarajan, A.; Zepeda, G.; Tamariz, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6835.
11. Ess, D. H.; Jones, G. O.; Houk, K. N. *Advanced Synthesis and Catalysis* **2006**, 348, 2337.
12. *Modern Theoretical Chemistry*, Schaefer, H. F. III Ed. Plenum Press; New York, vols. 3 y 4. 1977.
13. *Reviews in Computational Chemistry*. Lipkowitz, K. B.; Boyd, D. B. eds. VCH Publishers, Inc. 1994. Vol. 5.
14. Pack, R. T.; Hirschfelder, J. O. *J. Chem. Phys.* **1970**, 52, 528.
15. Sutcliffe, B. T. *J Chem. Soc. Faraday Trans.* **1993**, 89, 2321.
16. Schneider, A. C., *J. Comp. Chem.* **1997**, 18, 775.
17. Scott, A. P.; Radom, L. *J. Phys. Chem.* **1996**, 110, 16502.
18. Baker, J.; Muirt, M.; Andzelm, J. *J. Chem. Phys.* **1995**, 102, 2063.

19. Roothan, C. C. *J. Rev. Mod. Phys.* **1960**, 32, 179.
20. Binkley, J. S.; Pople, J. A. ; Dobosh, P. A. *Mol. Phys.* **1974**, 28, 1423.
21. *Ab initio Molecular Orbital Theory*. Hehre, W. J.; Radom, L; Schleyer, P. v. R.; Pople, J. A.. Wiley, New York, 1986.
22. Roothan, C. C. *J. Rev. Mod. Phys.* **1951**, 23, 69.
23. Mulliken, R. S. *J. Chem. Phys.* **1955**, 23, 2343.
24. *Reviews in Computational Chemistry*. Bachrach, S. M.; Lipkowitz, K. B.; Boyd, D. B. eds. VCH Publishers, Inc. 1994. Vol. 5, cap. 3.
25. *Introduction to Computacional Chemistry*. Jensen, F. Wiley. New York. 1999.
26. Scroco, E; Tomasi, J. *Adv. Quantum Chem.* **1978**, 11, 115.
27. *Theoretical and Computational Chemistry*; Murray, J., Sen, K. D., Eds., Elsevier: Amsterdam, 1966, Vol. 3 (Electrostatic Potentials – Concepts and Applications).
28. *Molecular Electrostatic Potentials: Concepts and Applications*. Murray, J. N.; Sen, K. D. Ed.; Elsevier, Amsterdam, 1996.
29. Coulson, C. A.; Longuet-Higgins, H. C. *Proc. Roy. Soc. A*, **1947**, 192, 16.
30. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*. Fleming, Y.; Wiley-Interscience: Londres, 1976
31. Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1971**, 4, 57.
32. *Theory of Orientation and Stereoselection*. Fukui, K.; Springer-Verlag: Berlin, 1973.
33. Klopman, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 223.
34. Salem, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 543.
35. Hoffmann, R.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4388.
36. *The Conservations of Orbital Simmetry*. Woodward, R. B.; Hoffmann, R.. Academic Press, New York, 1970.
37. *Modern Density Functional Theory: A tool for chemistry*. Seminario, J. M.; Politzer, P. *Theoretical and Computational Chemistry*, Vol. 2. Elsevier Science B. V. 1995.
38. Thomas, L. H. *Proc. Camb. Phil. Soc.*, **1927**, 23, 542; Fermi, E. *Z. Phys.* **1928**, 48, 73.
39. Dirac, P. A. M. *Proc. Camb. Phil. Soc.*, **1930**, 26, 376.

40. Hohenberg, P; Kohn, W. *Phys. Rev. B*, **1964**, 136, 864.
41. Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev. A*, **1965**, 140, 1133.
42. Baerends, E. J.; Gritsenko, O. V. *J. Phys. Chem. A* **1997**, 101, 5383.
43. *Self-Consistent Fields in Atoms*. March, N. H. Oxford, Pergamon, 1975.
44. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648; Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B*. **1988**, 37, 785.
45. Wiest, O.; Montiel, D. C.; Houk, K. N. *J. Phys. Chem.* **1997**, 101, 8378.
46. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, Foresman, J. B. AE Frisch, 2a ed., Gaussian, 1996.
47. Parr, R. G.; Donnelly, R. A.; Levy, M.; Palke, W. E. *J. Chem. Phys.* **1978**, 68, 3801.
48. Iczkowski, R. P.; Margrave, J. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3547.
49. Mulliken, R. S. *J. Chem. Phys.* **1934**, 2, 782.
50. Pauling, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54, 3570
51. *Electronegativity*, Sen, K. D., Ed.; Structure and Bonding 66; Springer-Verlag; Berlin, 1987.
52. Sanderson, R. T. *J. Phys. Chem.* **1951**, 114, 670.
53. Mortier, W. J.; Ghosh, S. K.; Shankar, S. . *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4315.
54. Koopmans, T. A. *Physica* **1933**, 1, 104.
55. Parr, R. G.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7512.
56. *Chemical Hardness*. Pearson, R. G.; Wiley-VCH: Weinheim, 1997
57. Politzer, P.; Huheey, J.; Murray, J. S.; Grodzicki, M. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1992**, 259, 99.
58. Parr, R. G.; Yang W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4049.
59. Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533.
60. Pearson, R. G. *Science* **1966**, 151, 172.
61. Pearson R G *J. Chem. Ed.* **1987**, 64, 561.
62. Pearson, R. G. *Coord. Chem. Rev.* **1990**, 100, 403.

63. Pearson, R. G. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 250.
64. *Hard and Soft Acids and Bases*. Pearson, R. G.; Dowden, Hutchinson and Ross: Stroudsville, PA, 1973
65. Pearson R. G. *J. Chem. Ed.* **1968**, 45, 981.
66. Chattaraj, P.; Lee, H.; Parr, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1855.
67. Parr R G, Gázquez J L. *J. Phys. Chem.* **1993**, 97 3939.
68. Gázquez, J. L. en *Chemical Hardness*; Sen, K. D., Ed.; Struct. Bonding **1993**, 80, 27.
69. Gazquez, J. L. *J. Phys. Chem. A* **1997**, 101, 8967.
70. Gazquez, J. L. *J. Phys. Chem. A* **1997**, 101, 9469.
71. Gázquez, J. L.; Vela, A.; Galvan, M. en *Electronegativity*, Sen, K. D., Ed.; Structure and Bonding Vol. 66, pg. 79 Springer-Verlag; Berlin, 1987.
72. Roy, R. K. Krishnamurthy, S.; Geerlings, P.; Pal, S. *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 3746.
73. Yang, W.; Parr, R. G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1985**, 82, 6723.
74. Méndez, F.; Galván, M.; Garritz, A.; Vela, A.; Gázquez, J. L. *J. Mol. Struct.: (THEOCHEM)* **1992**, 277, 81.
75. Yang, W.; Parr, R. G.; Pucci, R. *J. Chem. Phys.* **1984**, 81, 2862.
76. Flurchick, K.; Bartolotti, L. *J. Mol. Graphics*, **1995**, 13, 10.
77. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1988**, 163, 305.
78. Méndez, F.; Galván, M. en *Density Functional Methods in Chemistry*; Labanowski, J. K., Andzelm, J. W., Eds.; Springer-Verlag: New York, 1991; pg 387.
79. Yang, W.; Mortier, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5708.
80. De Proft, F.; Martin, J. M. L.; Geerlings, P. *Chem. Phys. Lett.*, **1996**, 256, 400.
81. Nguyen, L. T.; Ngoc Le, T.; De Proft, F.; Chandra, A. K.; Langenaeker, W.; Nguyen, M. T.; Geerlings, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 121, 5992.
82. Roy, R. K.; Hirao, K.; Krishnamurty, S.; Pal, S. *J. Chem. Phys.* **2001**, 115, 2901.
83. Fuentealba, P; Perez, P.; Contreras, R. *J. Chem. Phys.* **2000**, 113, 2544.
84. Fuentealba, P; Perez, P.; Contreras, R. *Chem. Phys. Lett.*, **1999**, 304, 405.


85. Tiznado, W.; Chamorro, E.; Contreras, R.; Fuentealba, P. *J. Phys. Chem. A* **2005**, 109, 3220.
86. De Proft, F.; Van Alsenoy, C.; Peeters, A.; Langenaeker, W.; Geerlings, P. *J. Comp. Chem.* **2002**, 23, 1198.
87. Maslen, E. N.; Spackman, M. *Aust. J. Phys.* **1985**, 38, 273.
88. Hirschfeld, F. L. *Theor. Chim. Acta* **1977**, 44, 129.
89. Yang, W.; Parr, R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, 82, 6723.
90. Langenaeker, W.; De Decker, M.; Raeymaekers, P.; Geerlings, P. *J. Mol. Struct.: (THEOCHEM)* **1990**, 207, 115.
91. Misra, G. P.; Sannigrahi, A. B. *J. Mol. Struct (THEOCHEM)* **1996**, 361, 63.
92. Chandra, A. K.; Nguyen, M. T. *Int. J. Mol. Sci.* **2002**, 3, 310.
93. Ghosh, S. K.; Berkowitz, M. *J. Phys. Chem.* **1997**, 83, 864.
94. Langenaeker, W.; De Proft, F.; Geerlings, P. *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 6424.
95. Berkowitz, M.; Ghosh, S. K.; Parr, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 6811.
96. Chattaraj, P. K.; Lee, H.; Parr, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1855.
97. Cedillo, A.; Chattaraj, P. K.; Parr, R. G. *Int. J. Quant. Chem.* **2000**, 77, 403.
98. Gazquez, J. L.; Mendez, F. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 4591.
99. Damoun S.; Van de Goude G.; Méndez F.; Geerlings P. *J. Phys. Chem. A* **1997**, 101, 886.
100. Méndez, F.; Gázquez, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9298.
101. Méndez, F.; Tamariz, J.; Geerlings P. *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 6292.
102. Pal, S.; Chandrakumar, K. R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4145.
103. Chandrakumar, K. R. S.; Pal, S. *J. Phys. Chem. B* **2001**, 105, 4541.
104. Chandra, A. K.; Geerlings, P.; Nguyen, M. T. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6417.
105. Nguyen, M. T.; Le, T. N.; De Prof., F.; Chandra, A. K.; Langenaeker, W.; Nguyen, M. T.; Geerlings, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5992.
106. Ponti, A. *J. Phys. Chem. A* **2000**, 104, 8843.

107. Chandra, A. K.; Geerlings, P.; Nguyen, M. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1997**, 2, 1415.
108. Zewail, A. H. *Science* **1988**, 242, 1645.
109. Wiest, O.; Houk, K. N. *Top. Curr. Chem.* **1996**, 183, 1.
110. Houk, K. N.; Li, Y.; Evanseck, J. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 682.
111. Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem.* **1969**, 81, 797.
112. Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1990
113. Cossio, F. P.; Morao, I.; Jiao, H.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6737.
114. Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, 6, 16.
115. Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 403.
116. Huisgen, R.; Mloston, G.; Langhals, E. *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 1805.
117. Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 633.
118. Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 565.
119. Firestone, R. A. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2285.
120. Firestone, R. A. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2181.
121. Houk, K. N.; Sims, J.; Watts, C. R.; Luskus, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7287.
122. Sustmann, R.; Shubert, R. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2739.
123. Sustmann, R.; Trill, H. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4271.
124. Sustmann, R. *Pure Appl. Chem.* **1974**, 40, 569.
125. Houk, K. N.; Sims, J.; Watts, C. R.; Luskus, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7301.
126. Herrera, R.; Nagarajan, A.; Morales, M. A.; Mendez, F.; Jimenez-Vazquez, H. A.; Zepeda, L. G.; Tamariz, J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1252.
127. Houk, K. N.; Chang, Y. M.; Strozier, R. W.; Caramella, P. *Heterocycles* **1977**, 7, 793.
128. Boa, A. N.; Booth, S. E.; Dawkins, D. A.; Jenkins, P. R.; Fawcett, J.; Russell, D. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1993**, 1, 1277.

129. Sustman, R.; Sicking, W. *Chem. Ber.* **1987**, 120, 1653.
130. Bianchi, G.; Gandolfi, R.; De Micheli, C. *J. Chem. Res.* **1981**, 6.
131. Padwa, A.; Fisera, L. Koehler, K. F.; Rodriguez, A.; Wong, G. S. K. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 276.
132. David, D. M.; Bakavoli, M.; Pyne, S. G.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Tetrahedron* **1995**, 51, 12393.
133. Gilbertson, S. R.; Dawson, D. P.; Lopez, O. D.; Marshall, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4431.
134. Jiménez, R.; Pérez, L.; Tamariz, J.; Salgado, H. *Heterocycles*, **1993**, 35, 591.
135. Jiménez-Vázquez, H. A.; Ochoa, M. E.; Zepeda, G.; Modelli, A.; Jones, D.; Mendoza, J. A.; Tamariz, J. *J. Phys. Chem. A* **1997**, 101, 10089.
136. Nagarajan, A.; Zepeda, G.; Tamariz, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6835.
137. Merino, P.; Revueltas, J.; Tejero, T.; Chiacchio, U.; Rescifina, A.; Romeo, G. *Tetrahedron* **2003**, 59, 3581.
138. Marakchi, K.; Kabbaj, O.; Komaha, N.; Jalal, R.; Essefar, M., *J. Mol. Struct (THEOCHEM)*, **2003**, 620, 271.
139. Milet, A.; Gimbert, Y.; Greene, A. E. *J. Comp. Chem.* **2006**, 27, 157.
140. Herrera, R.; Mendoza, J. A.; Morales, M. A.; Méndez, F.; Jiménez-Vázquez, H. A.; Delgado, F.; Tamariz, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**(14), 2352.
141. Döpp, D.; Henseleit, M. *Chem. Ber.* **1982**, 115, 798.
142. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A.; 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.; Salvador, P., Dannenberg, J. J., 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., Peng, C., Nanayakkara, A., Challacombe, M., Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Chen, W., Wong, M. W.; Andrés, J. L., Gonzalez, R., Head-Gordon, M.; Replogle, E. S. y Pople, J. A., Gaussian 98, revision A.11; Gaussian Inc.: Pittsburgh, PA, 1998.
143. Fujitake, M.; Hirota, E. *J. Chem. Phys.* **1989**, 91, 3426.
144. Carter, E. A.; Goddard, W. A., III *J. Chem. Phys.* **1988**, 88, 1752.
145. Di Valenti, C.; Freccero, M.; Gandolfi, R.; Rastelli, A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6112.
146. Su, M. D.; Liao, H. Y.; Chung, S. Y. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6710.

ESTA TESIS SE DESARROLLÓ EN EL
AREA DE FISICOQUÍMICA TEÓRICA
DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA,
BAJO LA DIRECCIÓN DEL DR.
FRANCISCO MÉNDEZ RUIZ.


Bo. Vo. Dr. Francisco Méndez Ruiz
05/10/2007

EL EXAMEN SE LLEVÓ A CABO EL DIA 13 DE SEPTIEMBRE DE 2007
A LAS 11:00 HRS. EN EL SALÓN 001 DEL EDIFICIO DE POSGRADO
DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA –
IZTAPALAPA.

EL JURADO ESTUVO FORMADO POR LOS SIGUIENTES SINODALES

DR. JOSÉ LUIS GÁZQUEZ MATEOS	(PRESIDENTE)
DR. RODOLFO O. ESQUIVEL OLEA	(SECRETARIO)
DR. GABRIEL E. CUEVAS GONZÁLEZ-BRAVO	(VOCAL)
DR. JUVENCIO ROBLES GARCÍA	(VOCAL)
DR. JOAQUÍN TAMARIZ MASCARÚA	(VOCAL)