



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA *Iztapalapa*

DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA ESTUDIOS DE POSGRADO

**“ESTUDIO TEÓRICO DE LA ACIDEZ DEL
ALCOHOL DE PIRKLE Y SUS DERIVADOS”**

PRESENTA: Q. RAMSÉS ELÍAS

RAMÍREZ GUTIÉRREZ

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS

POSGRADO EN QUÍMICA

AREA

FISICOQUÍMICA TEÓRICA

ASESOR

Dr. FRANCISCO MENDEZ RUÍZ

21 de Enero del 2010

Durante el periodo doctoral, se participó en tres congresos y se publicó un artículo como se muestra a continuación:

Participación como expositor en el congreso “Second Mexican Meeting on Mathematical and Experimental Physics”, con el cartel “Estudio Teórico de la Acidez del (*R*)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol”. Que se llevó a cabo en el Colegio Nacional, México D. F., el 8 de Septiembre de 2004,

Participación como expositor en la primera reunión de la Academia Nacional de Química Orgánica, con el cartel “La Importancia de las Interacciones Acido-Base en la Formación de Complejos Diastereoméricos”. Que se llevó a cabo en la Universidad Autónoma de Tlaxcala. Apizaco, Tlax., del 29 de Noviembre al 3 de Diciembre del 2004.

Participación como expositor en la segunda reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, con el cartel “Estudio Teórico de la Acidez del 2,2,2-trifluoroetanol”. Que se llevó a cabo en la Facultad de Química de la Universidad de Guanajuato, Gto., del 20 al 24 de Febrero del 2006.

El artículo lleva por nombre:

Influence of Fluorine Atoms and Aromatic Rings on the Acidity of Ethanol

Ramírez, Ramsés, E.; Garcia-Martinez, Cirilo.; Méndez, Francisco. *J. Phys.*

Chem. A. **2009**, 113, 10753-10758.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral no hubiese sido posible sin la cooperación desinteresada de todas y cada una de las personas que a continuación citaré.

A mi director de tesis, Dr. Francisco Méndez Ruíz, por permitirme ser parte de su grupo de trabajo, y por los sabios consejos y enseñanzas que han venido guiando mi formación no solamente académica, si no como persona, y a su gran paciencia para culminar este proyecto de investigación, de verdad gracias.

Al Dr. Cirilo García Martínez, por haberme brindado la confianza para desarrollar un tema de investigación, y por participar activamente en este proyecto.

Al Dr. Jorge Garza Olguín, mi muy especial y sincero agradecimiento por haberme facilitado muchos de los conocimientos que son parte de mi formación académica, ya que además de ser una persona muy preparada tiene una gran calidad humana.

A mi Comité Revisor de Tesis, Dra. Annia Galano Jiménez, Dr. Marcelo Galván Espinoza, Dr. Robin Preenja Sagar, Dr. Hugo Jiménez Vázquez y Dr. Cirilo García Martínez, cuyas observaciones y contribuciones han sido de gran ayuda para la evaluación y revisión de este trabajo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por brindarme el apoyo económico como becario con número de registro 61626 (134559) y 32261E; y así poder realizar los estudios de Doctorado.

Índice

Capitulo 1 Introducción	4
Capitulo 2 Antecedentes	7
2.1. Análisis de solutos quirales de bajo peso fórmula en fase líquida	8
2.2. Justificación del estudio	9
Capitulo 3 Teoría	12
3.1. Métodos <i>Ab-initio</i>	13
3.2. Teoría de Hartree-Fock	14
3.3. Teoría de Perturbaciones	15
3.4. La función de densidad electrónica	17
3.5. Teoría de Funcionales de la Densidad	18
3.6. El principio HSAB	20
3.7. Propiedades Termodinámicas	24
Capitulo 4 Acidez del etanol, sus derivados y el alcohol de Pirkle	28
4.1. Estudio de la influencia de átomos de flúor y anillos aromáticos en la acidez del etanol	29
4.2. Influencia de los sustituyentes en la 1a acidez del hidroxilo	33
4.3. Influencia de los sustituyentes en la acidez del hidrógeno metilénico o metínico	35
4.4. Acidez del O-H contra C-H	36

Capítulo 5 Estudio de derivados del alcohol de Pirle 10-sustituidos	39
5.1. La acidez y la influencia del sustituyente	40
5.3. Estudio de la distribución de la carga en los derivados sustituidos en C-10	46
Capítulo 6 Perspectivas	52
Conclusiones	55
Referencias	57
Apéndices	62
A.1. Orbitales moleculares	62
A.2. Conjunto base mínimo (STO-KG)	63
A.3. Conjunto base extendido (DZ-TZ)	64
A.4. Funciones de polarización	64
A.5. Funciones difusas	64
A.6. Selección de una base	65
B.1. El método SCF	66
C.1. El calculo de variaciones	70
C.2. La ecuación de Euler	71
C.3. Multiplicadores de Lagrange	73
D.1 La energía libre de Gibbs y la constante K	75

CAPÍTULO 1

Introducción

Durante las últimas décadas, la química teórica se ha utilizado como herramienta para el estudio de sistemas y procesos fisicoquímicos. En particular, son de interés para el químico teórico los aspectos energéticos y dinámicos presentes en diferentes ramas de la química, como son: la termodinámica química, la cinética química, la electroquímica, la mecánica estadística, la espectroscopía, etc.

Desde las primeras aplicaciones de la química teórica al estudio de sistemas de más de un electrón mediante el uso de métodos aproximados, se ha logrado conocer las propiedades de las moléculas [1]. Hasta hace no muchos años, el uso de algoritmos en las computadoras permitió el cálculo de cantidades fisicoquímicas conocidas, como son: la entalpía, la entropía, la energía libre de Gibbs, por mencionar algunas. Dichas cantidades, son de gran utilidad para interpretar la reactividad de los sistemas moleculares de interés [2].

Para conocer la reactividad de un sistema molecular, es necesario entender como se puede afectar la estructura de dicho sistema, sobre todo, cuando existen efectos electrónicos involucrados (efectos inductivos y de resonancia) por la presencia de sustituyentes [3]. El uso de sustituyentes para conocer las características químicas de una estructura, en la cual, se conoce su reactividad *a priori*, es útil para dilucidar los efectos electrónicos presentes como una prueba fehaciente de la perturbación en las vecindades de los centros específicos de reacción [2].

La determinación experimental de la reactividad de una molécula a partir de sustituciones sistemáticas por grupos electrodonadores ó electroaceptores de carga, es una metodología ampliamente utilizada para estudiar y predecir el comportamiento termodinámico y cinético de una familia de moléculas [4].

Los efectos electrónicos llevan implícitos fenómenos de distribución y transferencia de carga, mientras que los efectos estructurales, se manifiestan como cambios en las distancias, ángulos de valencia y de torsión, que son características adoptadas por las especies después de la modificación de su entorno [5]. En química orgánica, comparar la acidez de dos sitios

dentro de una misma estructura cuando se tienen condiciones de distribución y transferencia de carga debido a la presencia de un sustituyente, permite conocer la posible afinidad de sitios ácidos por sitios básicos [2]. Para ello, es necesario calcular la magnitud de la constante de la reacción ácido-base, que es la medida de la afinidad por la transferencia del protón [6].

En este trabajo, se realizó un estudio teórico de la acidez en fase gas de una serie de derivados de etanol, ariletanol y arilfluoroetanol, los cuales poseen dos sitios ácidos y por lo tanto son capaces de formar complejos de tipo ácido-base con solutos que contienen uno o más sitios básicos dentro de la misma estructura. Para dicho estudio, se utilizó la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) [7], el principio de ácidos y bases duros y blandos (HSAB) [8], y la energía libre de Gibbs ($\Delta_{\text{acid}}G^0$), como una definición de la acidez [9, 10].

A partir de la interpretación de dichos resultados, se sugiere como perspectiva, posibles sitios de reconocimiento para formar complejos tomando en cuenta la información experimental de ^1H RMN. Por lo tanto, a partir de los átomos reactivos de las especies interactuantes, se pretende conocer cuales son los requisitos estructurales y electrónicos que deben tener nuestros sistemas (alcohol de Pirkle) para obtener un modelo de complejación del tipo ácido-base. Por esta razón, para el desarrollo de la tesis se propusieron los siguientes objetivos:

Objetivos generales

1. Hacer un estudio teórico de la acidez en fase gas de una serie de derivados de etanol, ariletanol y arilfluoroetanol, utilizando la energía libre de Gibbs.
2. Analizar la estabilidad de los aniones a partir de la distribución de carga con la función de Fukui, y relacionar los resultados con los valores obtenidos de las energías libres de Gibbs.

Objetivos particulares

1. Calcular la acidez en fase gas del etanol y sus 15 derivados fluorados y arilados.
2. Analizar el incremento o disminución de la acidez, en los hidrógenos hidroxílico y metínico o metilénico presentes en el etanol y sus derivados a partir de la influencia del efecto inductivo y de resonancia.
3. Relacionar los resultados teóricos con resultados experimentales mediante análisis de regresión lineal.
4. Determinar la influencia de los sustituyentes en la acidez de los hidrógenos hidroxílico y metínico del alcohol de Pirkle.
5. Analizar mediante la función de Fukui, la distribución de carga en las estructuras sustituidas.
6. Sugerir la capacidad y fuerza del hidrógeno metínico del alcohol de Pirkle para formar una segunda interacción del tipo ácido-base.

CAPÍTULO 2

Antecedentes

Las publicaciones del siglo XIX de Van't Hoff y Le Bel intentando explicar la asimetría molecular de los compuestos químicos deducida por Pasteur años antes, marcaron el principio de la estereoquímica, que es aquella parte de la ciencia que se ocupa del estudio de las moléculas en tres dimensiones. Una parte importante de la estereoquímica es la estereoisomería, que se refiere al estudio de compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular (isómeros). Una clase particular de isómeros son aquellos que se diferencian por la orientación espacial de sus átomos y se les conoce como estereoisómeros, cuyas propiedades son idénticas con la excepción de que solo un tipo de luz puede distinguirlos (rotación específica), de aquí se concluye que existe una característica propia de las moléculas y se propone la existencia de los llamados isómeros especulares o enantiómeros [11].

Los enantiómeros son moléculas no superponibles con su imagen especular, es decir, si colocamos una molécula frente a un espejo y la imagen reflejada no puede hacerse coincidir en todas sus partes con la molécula (figura 2.1), significa que existe enantiomería [12]. Las moléculas que presentan enantiomería se dice que son quirales; que significa “sentido de las manos”, refiriéndose una vez más a ese par de imágenes especulares no superponibles.

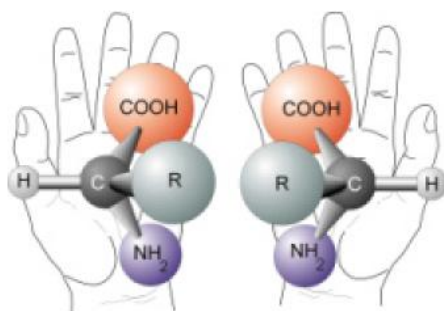


Figura 2.1. Enantiómeros de un compuesto con quiralidad.

La quiralidad es condición necesaria y suficiente para la existencia de los enantiómeros, que son isómeros con imágenes especulares recíprocas, propiedades físicas y químicas idénticas, exceptuando la dirección de rotación del plano de la luz polarizada y su interacción frente a reactivos ópticamente activos [11].

Si existe más de un centro quiral en una molécula, ésta tendrá además de enantiómeros, estructuras que no son imágenes especulares a las cuales se les denomina diastereómeros. Los diastereómeros tienen propiedades químicas similares puesto que son miembros de una misma familia; sin embargo, esas propiedades no son idénticas. Para reacciones similares, las energías de activación y las velocidades de reacción son diferentes; y al mismo tiempo, presentan propiedades físicas diferentes, distintos puntos de fusión y de ebullición, solubilidades para un disolvente determinado, índices de refracción, etc. [12].

El fenómeno del enantiomerismo es muy común en moléculas orgánicas y trae como consecuencia la necesidad de métodos de síntesis quiral o de purificación de enantiómeros a partir de mezclas racémicas [13], ya que el uso de racematos de cualquier índole, no es recomendable como sucede en la industria farmacéutica [12]. En la actualidad existen una gran cantidad de técnicas de análisis para la determinación de la pureza enantiomérica de racematos, entre las que destaca la utilización de aditivos quirales para formar complejos diastereoméricos que pueden ser analizados mediante técnicas espectroscópicas como la de ^1H RMN [14, 15 y 16].

2.1. Análisis de solutos quirales de bajo peso fórmula en fase líquida

La pureza de los solutos quirales de bajo peso fórmula se expresa como un porcentaje del exceso enantiomérico ($\%ee$) y generalmente se determina por polarimetría, cromatografía enantioselectiva y resonancia magnética nuclear (RMN) en fase líquida. La manera más rápida de determinar el $\%ee$ por RMN consiste en agregar un aditivo quiral a la solución que contenga el soluto quiral diez minutos antes de obtener el espectro de RMN del protón.

Un aditivo quiral de carácter ácido normalmente desdobra el espectro de RMN dejando ver las señales de resonancia de ambos enantiómeros presentes en el soluto quiral que contenga sitios de basicidad.

La relación algebraica de las áreas relativas de una señal específica para cada enantiómero, da el %ee del soluto quiral:

$$\%ee = \frac{([enantiomero\ mayoritario] - [enantiomero\ minoritario])}{[enantiomero\ mayoritario\ o\ soluto\ quiral]} \cdot 100$$

Los enantiómeros de fenil-, 1-naftil y 9-antriltrifluoroetanol de alto %ee, son aditivos quirales de solvatación con carácter ácido que hacen posible tanto la determinación del %ee como la configuración de centros estereogénicos. La interpretación del corrimiento de señales del espectro de RMN causado por alguno de los aditivos quirales de solvatación arriba mencionados, se basa en suponer que los hidrógenos hidroxílico (OH) y metínico (CH) del aditivo quiral interaccionan con los sitios de basicidad del soluto mediante interacciones de tipo puente de hidrógeno, dando lugar a complejos diastereoméricos en solución [17]. Dichos complejos producen el desdoblamiento de señales en el espectro, son de baja estabilidad termodinámica y no se pueden aislar. La consideración de que el hidrógeno hidroxílico interacciona con el sitio de mayor basicidad en el soluto mientras que el hidrógeno metínico lo hace con el sitio de menor basicidad, funciona bien para solutos que contienen uno o dos sitios de basicidad. En contraste, los solutos quirales que contienen más de dos centros de basicidad producen resultados ambiguos, y su análisis por RMN no consiste solamente en correlacionar directamente el orden de basicidad en el soluto con el orden de acidez en el aditivo quiral de solvatación [3].

2.2. Justificación del estudio

El (S)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol mejor conocido como alcohol de Pirkle, y su enantiómero (ver fig. 2.2), son los aditivos quirales de solvatación más empleados para realizar el análisis experimental de solutos quirales por RMN en solución.

En este contexto, la no equivalencia de los desplazamientos químicos inducidos por el enantiómero puro en los espectros de ^1H RMN, sugieren la existencia de enlaces por puente de hidrógeno para formar complejos enantioméricos como se ha mencionado anteriormente.

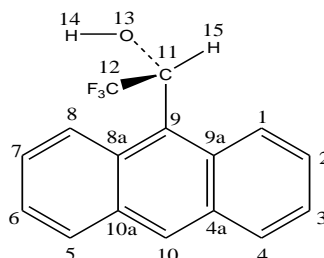


Figura 2.2. (*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol (alcohol de Pirkle).

Previamente, Rzepa *et al.*, han discutido de forma puntual tres sitios de reconocimiento para el alcohol de Pirkle, la primera interacción (la más fuerte) la genera el hidrógeno hidroxílico, mientras que el hidrógeno metínico da lugar a una interacción secundaria, y existe una tercera interacción (la más débil) de tipo π -stacking con los anillos bencénicos [18].

La habilidad del hidrógeno metínico para formar enlaces débiles secundarios se infiere de estudios en la preferencia conformacional de ésteres derivados de alcoholes secundarios [19], mientras las interacciones de tipo π -stacking, provienen del análisis de difracción de rayos X en el empaquetamiento intermolecular de cristales racémicos.

Sin embargo, la interacción más fuerte es determinante en la molécula para interaccionar con el sustrato, ya que permite anclar la estructura y mantener la posición ortogonal del grupo antrilo con respecto al trifluorometilo, esto induce a la no equivalencia espectral a campos altos en ^1H RMN para los átomos presentes de los sustratos, ya que el grupo antrilo genera desplazamientos químicos debido a campos magnéticos secundarios que se presentan cuando los anillos bencénicos son expuestos a un campo magnético intenso [11]. La circulación de los electrones π en los anillos aromáticos, produce un efecto de protección en los hidrógenos de los sustratos quirales generando desplazamientos característicos en las señales de ^1H RMN, que permiten dilucidar la configuración absoluta de los diastereómeros puros [20, 21 y 22].

Con los datos experimentales anteriores, es posible intuir la acidez de los hidrógenos hidroxílico y metínico del alcohol de Pirkle, sin embargo, la determinación experimental de la acidez del hidrógeno metínico es muy complicada, ya que experimentalmente es prácticamente imposible remover dicho hidrógeno sin perturbar el hidrógeno hidroxílico.

Esto motivó a la realización del estudio sistemático de la acidez en fase gas del etanol y sus tres derivados que contienen: uno, dos y tres átomos de flúor en el carbono-2.

En cada uno de estos compuestos, también se sustituyó un hidrógeno del carbono-1 por fenilo, 1-naftilo y 9-antrilo, respectivamente. Los resultados correspondientes se presentan en el capítulo 4, y con base al estudio ácido-base del etanol y de sus derivados fluorados y arilados, se proponen, en las perspectivas (capítulo 6), dos sitios de interacción en fase gas para el (*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol que se ha utilizado como aditivo quiral [14, 15 y 16] con substratos quirales que contienen tres centros de basicidad.

En el capítulo siguiente, se muestra la parte teórica que corresponde a la metodología utilizada para conocer los sitios ácidos del alcohol de Pirkle.

CAPITULO 3

Teoría

La química cuántica nos ayuda a encontrar soluciones cuantitativas a diferentes problemas de interés fisicoquímico, a partir de la aplicación de la ecuación de Schrödinger (3.1) no relativista e independiente del tiempo [23, 24]:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (3.1)$$

Siendo \hat{H} el operador Hamiltoniano para un sistema de M núcleos y N electrones, Ψ la función de onda y E la energía. \hat{H} se puede escribir en unidades atómicas de la forma:

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (3.2)$$

con M_A y Z_A como la masa y el número atómico de los núcleos A , mientras que r y R , son los vectores de posición de los electrones y los núcleos, y ∇_i^2 y ∇_A^2 se conocen como los operadores Laplacianos que involucran diferenciación con respecto al i -ésimo electrón y el A -ésimo núcleo, y están relacionados con la energía cinética del sistema.

Dentro de la aproximación de Born-Oppenheimer, el Hamiltoniano (3.2) se reduce a un Hamiltoniano electrónico \hat{H}_{elec} , en el cual la energía cinética nuclear y energía de repulsión nuclear están ausentes debido a que se considera, que los núcleos son mas pesados que los electrones y por tanto los electrones se mueven en un campo de núcleos fijos. La solución a la ecuación de Schrödinger 3.1, con el Hamiltoniano electrónico debido a la aproximación de Born-Oppenheimer, se puede escribir con una función de onda y energía electrónica de la forma [25].

$$\hat{H}_{elec} \Psi_{elec} = E_{elec} \Psi_{elec} \quad (3.3)$$

En la actualidad existen varios métodos para resolver la ecuación (3.3), cada método tiene sus propias aproximaciones y con base a su naturaleza, es posible obtener resultados con una precisión adecuada que permite conocer los valores propios que están asociados a la energía del sistema .

3.1. Métodos *Ab-initio*

Los métodos pueden dividirse en dos categorías: los métodos semiempíricos, que utilizan un Hamiltoniano simplificado con un conjunto de parámetros experimentales, y los *Ab-initio*, que se clasifican en métodos que manejan la función de onda para resolver la ecuación (3.3) y los que utilizan la función de densidad electrónica ($\rho(\mathbf{r})$). A estos últimos se les conoce como Teoría de Funcionales de la Densidad [7] y emplean varios funcionales para su solución.

La función de onda Ψ_{elec} en la ecuación (3.3) que describe la distribución espacial y de espín para N electrones, se obtiene a partir de un conjunto de funciones de onda unielectrónicas $\chi_N(\mathbf{x})$, donde \mathbf{x} indica las coordenadas espaciales y de espín.

$$\Psi_{elec}(\chi_1(\mathbf{x}), \chi_2(\mathbf{x}), \dots, \chi_N(\mathbf{x})) \quad (3.4)$$

En el tratamiento molecular, los electrones asignados al conjunto $\{\chi_N(\mathbf{x})\}$ de funciones unielectrónicas, se les conoce como Orbital-Molecular-Espín (OMS), y están escritos como el producto de una parte espacial $\psi(\mathbf{r})$ y una función de espín $\alpha(\omega)$ o $\beta(\omega)$, correspondiente a un espín hacia arriba o hacia abajo respectivamente:

$$\chi_N(\mathbf{x}) = \psi(\mathbf{r})\alpha(\omega) \quad \text{ó} \quad \psi(\mathbf{r})\beta(\omega) \quad (3.5)$$

En la parte espacial de los orbitales moleculares (MO), es factible hacer una expansión a partir de un conjunto de K funciones base (ϕ_μ) llamados orbitales atómicos (OA), con coeficientes de expansión $c_{\mu i}$ [25]:

$$\psi_i(r_1) = \sum_{\mu=1}^K c_{\mu i} \phi_{\mu}(r_1) \quad (3.6)$$

La combinación lineal de orbitales atómicos (CLOA) tiene como objetivo proveer un conjunto base útil para la solución de la ecuación 3.3, pero la forma de las funciones base puede variar de acuerdo a las necesidades que se tengan para un determinado estudio (Apéndice A).

3.2. Teoría de Hartree-Fock

En la aproximación de Hartree-Fock (HF) se conocen importantes aseveraciones para la elucidación de la química moderna, ya que constituye el primer paso hacia las aproximaciones más precisas que existen dentro de los métodos de estructura electrónica. La función de onda antisimétrica se emplea para describir el estado basal de un sistema N -electrónico mediante un simple determinante de Slater normalizado, y se puede escribir de acuerdo con la notación de Dirac [26]:

$$|\Psi_0\rangle = |\chi_1(x_1)\chi_2(x_2)\cdots\chi_k(x_N)\rangle \quad (3.7)$$

En este determinante de Slater, los N electrones están especificados por funciones que representan su posición, y da lugar a términos de intercambio que se originan de la naturaleza antisimétrica del determinante. Para un determinante que representa una función aproximada es posible minimizar la energía de un sistema utilizando el principio variacional [27], optimizando E_0 con respecto a la función de onda:

$$E_0 = \langle \Psi_0^* | \hat{H} | \Psi_0 \rangle \quad (3.8)$$

Esta definición implica la siguiente condición para los coeficientes de expansión en la ecuación (3.6):

$$\frac{\partial E}{\partial C_{\mu i}} = 0 \quad (3.9)$$

El procedimiento para obtener la aproximación de un cálculo HF es mediante el uso de un método de campo autoconsistente (SCF) [23], el cual determina la mejor función de onda electrónica posible y en consecuencia la mejor energía electrónica E_0 . El método SCF dentro de la aproximación de Born-Oppenheimer se lleva a cabo habiendo escogido un conjunto de funciones base, las cuales llevan implícitas las coordenadas del sistema. Después se calcula un potencial efectivo resolviendo la ecuación (3.3) obteniendo funciones base mejoradas; este proceso se repite hasta no obtener cambios entre dos iteraciones consecutivas (Apéndice B).

3.3. Teoría de Perturbaciones

Un método alternativo para hacer aproximaciones a la estructura electrónica de átomos y moléculas, es la teoría de perturbaciones debida a Møller y Plesset (MP) [24, 25, 26 y 28], el cual tiene una simplicidad conceptual que no fue utilizada por los químicos cuánticos hasta que fue redescubierta por Pople en 1975. Este método está basado en la teoría de Rayleigh-Schrödinger (RS), en la cual la función de onda sin perturbar se obtiene de la función de Hartree-Fock. De acuerdo con la teoría RS, el operador Hamiltoniano \hat{H} de un sistema atómico o molecular bajo consideración es dividido en dos partes: la primera parte, tiene un Hamiltoniano de orden cero \hat{H}_0 , el cual tiene valores propios y funciones propias conocidas que se toman como funciones base para encontrar los valores de \hat{H} , y la segunda parte, tiene una perturbación \hat{V} , que modifica a \hat{H}_0 .

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \hat{V} \quad (3.10)$$

Aquí los valores propios y las funciones propias de \hat{H}_0 serán mejoradas hasta que alcancen un valor muy similar a los valores propios y funciones propias de \hat{H} , y esto se puede hacer cuando se introduce un parámetro λ que controla la magnitud de la perturbación de la forma:

$$\hat{H}_\lambda = \hat{H}_0 + \lambda \hat{V} \quad (3.11)$$

donde los valores propios y funciones propias de \hat{H}_0 son conocidas

$$\hat{H}_0 |\Psi^{(0)}\rangle = E^{(0)} |\Psi^{(0)}\rangle \quad (3.12)$$

En el esquema de MP, la suma de los operadores unielectrónicos de Fock son tomados como \hat{H}_0 , y las correspondientes funciones propias serán los determinantes de HF. De acuerdo con RS, la función propia exacta Ψ_λ y valores propios E_λ de \hat{H}_λ son expandidos en potencias de λ .

$$\Psi_\lambda = \Psi^{(0)} + \lambda \Psi^{(1)} + \lambda^2 \Psi^{(2)} + \dots \quad (3.13)$$

y

$$E_\lambda = E^{(0)} + \lambda E^{(1)} + \lambda^2 E^{(2)} + \dots \quad (3.14)$$

Después de hacer la expansión se reagrupan los términos para determinar las correcciones a diferente orden; es fácil notar que para la energía MP a primer orden es la energía HF,

$$E_0^{(1)} = \langle \Psi_o^{(0)} | \hat{V} | \Psi_o^{(0)} \rangle \quad (3.15)$$

la segunda contribución para generar la energía MP2 o de segundo orden está dada por:

$$E_0^{(2)} = \sum_{s \neq 0} \frac{|\langle \Phi_s^{(0)} | \hat{V} | \Phi_0 \rangle|^2}{E_0^{(0)} - E_s^{(0)}} \quad (3.16)$$

En la práctica, es factible truncar la serie para obtener el orden de energía aproximado; por ejemplo, MP2 implica que el método fue truncado hasta el segundo orden, MP3 de tercer orden y así sucesivamente. El hecho de truncar la serie a segundo orden implica una mejor aproximación que la de primer orden, sin embargo, el costo computacional es más elevado.

Esto significa, que para una serie de tercer orden se obtendrán mejores resultados, pero el tiempo de cálculo será superior.

3.4. La función de densidad electrónica

Al igual que los métodos de estructura electrónica, como son HF y MP en donde la magnitud básica es la función de onda, también existen métodos alternativos para los cuales la unidad básica es la función de densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$, que es una función tridimensional que genera el número de electrones en una unidad de volumen a cierta posición de \mathbf{r} , y en términos de la función de onda puede ser expresada como:

$$\rho(\mathbf{r}_1) = N \int \dots \int |\Psi(x_1, x_2, \dots, x_N)|^2 ds_1 dx_2, \dots, dx_N \quad (3.17)$$

Esta, es una función simple, no negativa que depende de las variables x , y y z , e integra, al número total de electrones N :

$$\int \rho(\mathbf{r}) dr = N \quad (3.18)$$

En la práctica, y dentro de la aproximación de HF (para el caso de RHF), la ecuación (3.18) se define como (ver apéndice B):

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{\lambda=1}^K \sum_{\sigma=1}^K P_{\lambda\sigma} \phi_{\lambda}^* \phi_{\sigma} \quad (3.19)$$

Integrando a la derecha y a la izquierda de la ecuación (3.19) y usando la ecuación del apéndice B (B6) y (3.18), se obtiene la siguiente expresión para el número total de electrones dentro de la molécula [25].

$$N = \sum_{\lambda=1}^K \sum_{\sigma=1}^K P_{\lambda\sigma} S_{\sigma\lambda} \quad (3.20)$$

En un sistema, la función de densidad electrónica es el número de electrones por unidad de volumen y es una cantidad de suma importancia para desarrollar teoremas que dan origen a la DFT.

3.5. Teoría de Funcionales de la Densidad

Para conocer los valores propios de la ecuación 3.3 es necesario proponer una función de onda electrónica Ψ_{elec} que depende de $3N$ coordenadas espaciales y de N coordenadas de espín; sin embargo, existe una formulación alternativa en la mecánica cuántica en donde la magnitud básica es la función de densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ (ver 3.4.).

La idea original de utilizar la densidad electrónica en lugar de la función de onda, fue postulada por Thomas y Fermi para un gas de electrones, pero debido a su inexactitud para tratar átomos y moléculas, no fue empleada sino hasta la década de los 60, en que Hohenberg y Kohn [29] demostraron dos teoremas que son la base de la llamada Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) [7].

Los conceptos básicos de la teoría se muestran con dos teoremas:

i).- El potencial externo $v(\mathbf{r})$ debido a los núcleos, es un funcional único de $\rho(\mathbf{r})$; y dicha función de densidad determina la energía total del sistema $E[\rho(\mathbf{r})]$.

ii).- La función de densidad aproximada es siempre $\rho(\mathbf{r}) \geq 0$, para toda \mathbf{r} y

$$\int \rho'(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N, \quad E_0 \leq E[\rho'(\mathbf{r})]$$

El segundo teorema de Hohenberg-Kohn provee una justificación para la aplicación del principio variacional (Apéndice C) para el funcional $E[\rho(\mathbf{r})]$. Este funcional puede ser dividido en varias contribuciones, donde $\rho(\mathbf{r})$ determina todas las propiedades del estado basal.

$$E[\rho(\mathbf{r})] = T[\rho(\mathbf{r})] + V_{ne}[\rho(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] \quad (3.21)$$

En la ecuación anterior, $T[\rho(\mathbf{r})]$ expresa la energía cinética de los electrones, $V_{ne}[\rho(\mathbf{r})]$ la interacción núcleo-electrón y $V_{ee}[\rho(\mathbf{r})]$ la repulsión electrón-electrón.

También la expresión (3.21) puede escribirse de la forma.

$$E[\rho(\mathbf{r})] = F_{HK}[\rho(\mathbf{r})] + \int \rho(\mathbf{r})v(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (3.22)$$

donde

$$F_{HK} = T[\rho(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] \quad (3.23)$$

y

$$V_{ne}[\rho(\mathbf{r})] = \int \rho(\mathbf{r})v(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (3.24)$$

La forma exacta de $T[\rho(\mathbf{r})]$ es aún desconocida, y el potencial $V_{ee}[\rho(\mathbf{r})]$ puede ser dividido en dos partes, de la forma:

$$V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] = J[\rho(\mathbf{r})] + K[\rho(\mathbf{r})] \quad (3.25)$$

donde $J[\rho(\mathbf{r})]$ es el término clásico coulombico que se puede escribir de la forma:

$$J[\rho(\mathbf{r})] = \iint \frac{1}{r_{12}} \rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (3.26)$$

y $K[\rho(\mathbf{r})]$ es el termino para el intercambio y la correlación.

La búsqueda de la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ para el estado basal comienza con la condición de minimización para:

$$\frac{\delta E[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} = 0 \quad (3.27)$$

Junto con la condición donde la densidad electrónica debe integrar al número total de electrones N presente en el sistema atómico o molecular.

$$N = N[\rho(\mathbf{r})] = \int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (3.28)$$

Esto implica la necesidad de utilizar la ecuación:

$$\frac{\delta}{\delta \rho(\mathbf{r})} \left\{ E_{HK}[\rho(\mathbf{r})] - \mu \left[\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} - N \right] \right\} = 0 \quad (3.29)$$

En este caso μ es el multiplicador de Lagrange; y la combinación de (3.22) y (3.29), genera:

$$\frac{\delta}{\delta \rho(\mathbf{r})} \left\{ E_{HK}[\rho(\mathbf{r})] - \int \rho(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \right\} = \mu \quad (3.30)$$

o, finalmente

$$v(\mathbf{r}) + \frac{\delta E_{HK}[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} = \mu \quad (3.31)$$

Esta ecuación puede ser considerada análoga a la ecuación de Schrödinger, y sirve para determinar la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ del estado basal, el multiplicador de Lagrange [27] μ tiene propiedades especiales que se describen en el principio HSAB. Es preciso resaltar, que en la práctica todo se resuelve utilizando la aproximación de Kohn-Sham [30].

3.6. El principio HSAB

El principio HSAB [8] sustentado en DFT [7], se puede derivar a partir de la relación cualitativa que existe entre la blandura y la polarizabilidad. Parr y Pearson, dieron una prueba del principio HSAB como un recurso para obtener información estructural y energética que nos permite analizar propiedades de equilibrio y reactividad de átomos y moléculas [31].

Recientemente se han obtenido expresiones matemáticas fundamentales para estudiar

los cambios en la energía de las reacciones químicas, las cuales se asocian directamente a los descriptores clásicos de la reactividad química [32], expresiones como son la electronegatividad, la dureza, las funciones de Fukui, etc. [33], son conceptos bien definidos en DFT.

Si consideramos en DFT, que la energía electrónica de un sistema con un número total de electrones N varía de un estado basal a otro, obtenemos la expresión diferencial fundamental:

$$dE = \mu dN + \int d\mathbf{r} \rho(\mathbf{r}) \delta v(\mathbf{r}) \quad (3.32)$$

A partir de esta expresión, es posible obtener cantidades importantes, si tomamos en cuenta que también es la diferencial total de la energía $E = E [N, v]$, donde v es el potencial externo que actúa sobre los N electrones debido a la presencia de los núcleos [34].

De acuerdo con la ecuación 3.32 y sabiendo que la energía depende de la densidad $E = E [\rho(\mathbf{r})]$, se puede obtener el potencial químico μ , que es igual a la derivada de E con respecto N cuando v está fijo, y se identifica a μ como el negativo de la electronegatividad χ .

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_v = -\chi \quad (3.33)$$

Esta cantidad indica la tendencia de una especie para ganar electrones, que coincide con la definición de Pauling [35], es decir maneja la transferencia electrónica en el sentido de que cuando dos sistemas con diferente μ se unen, sus μ cambian hasta tener un valor igual (Principio de igualación de electronegatividad). Valores pequeños de χ (μ cercanos a cero) implican especies electrodonadoras, y valores grandes de χ (μ muy negativas) involucra especies electroceptoras. [36, 37].

De manera similar para el cambio en el potencial químico asociado al número total de electrones y a un potencial externo, $\mu = \mu [N, v]$, se obtiene la derivada de segundo orden para la energía con respecto al número de electrones cuando v se mantiene constante [7]:

$$\eta = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_v = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_v \quad (3.34)$$

Donde η ha sido definida por Parr y Pearson [38], como la dureza química absoluta, y representa la resistencia a la transferencia de carga del sistema. A partir de la diferencial total del potencial químico, también se obtiene $f(\mathbf{r})$ la cual se identifica como la función de Fukui, definida por Parr y Yang [39], y es igual a la derivada funcional de μ con respecto a v cuando N se encuentra fijo (3.35), donde la segunda igualdad proviene de una relación de Maxwell.

$$f(\mathbf{r}) = \left(\frac{\delta \mu}{\delta v(\mathbf{r})} \right)_N = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_v \quad (3.35)$$

La función $f(\mathbf{r})$ es una cantidad local, la cual adquiere diferentes valores para diferentes sitios de una misma especie, de ahí que esté directamente asociada como un parámetro de reactividad. Por ello, se asume que el potencial químico y la densidad electrónica son funciones diferenciables de N y debido a la discontinuidad de esta derivada, Yang y Parr propusieron asociar la función de Fukui a diferentes índices de reactividad. En el caso de ataques nucleofílicos en un sistema se tendría:

$$f^+(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_v^+ \quad (3.36)$$

para ataque electrofílico

$$f^-(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_v^- \quad (3.37)$$

y para ataque por radical

$$f^0(\mathbf{r}) = \frac{1}{2} \left[\left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_v^+ + \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_v^- \right] \quad (3.38)$$

Donde el superíndice indica que las derivadas se realizan hacia la derecha (+) ó izquierda (-) [40].

Debido a que es difícil hacer la evaluación de las derivadas (3.36 y 3.37), Yang y Parr propusieron evaluar la función de Fukui (ecuación 3.35) por medio de diferencias finitas, calculando la densidad electrónica de las especies y haciendo las restas correspondientes [41].

$$f_{Ai}^+ \cong \rho(N_A + 1) - \rho(N_A) \text{ ataque nucleofílico} \quad (3.39)$$

$$f_{Ai}^- \cong \rho(N_A) - \rho(N_A - 1) \text{ ataque electrofílico} \quad (3.40)$$

y

$$f_{Ai}^0 \cong \frac{1}{2}(f_{Ai}^+ + f_{Ai}^-) \text{ ataque de radicales libres} \quad (3.41)$$

donde $\rho(N+1)$, $\rho(N)$ y $\rho(N-1)$ son las densidades del sistema con $N+1$, N y $N-1$ electrones respectivamente. De manera similar, la función de Fukui también puede aproximarse de forma condensada alrededor de cada sitio atómico con la carga del i -ésimo átomo en la molécula A , utilizando por ejemplo el análisis de población de Mülliken [42].

Es importante resaltar que dentro de la estructura de la DFT se generan ecuaciones básicas para la descripción de eventos químicos, y de esta forma se introduce un lenguaje coherente de parámetros cuantitativos como por ejemplo la blandura, la cual a su vez se puede clasificar en local y global. La blandura global S , que es el inverso de η (3.34) está dada por:

$$S = \left(\frac{\partial N}{\partial \mu} \right)_v = \frac{1}{\eta} \quad (3.42)$$

y de acuerdo con la siguiente identidad, la blandura local $s(\mathbf{r})$ se define como:

$$s(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial \mu} \right)_v = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_v \left(\frac{\partial N}{\partial \mu} \right)_v = S f(\mathbf{r}) \quad (3.43)$$

De manera similar para las ecuaciones 3.39, 3.40 y 3.41, es posible considerar a la blandura condensada en la forma:

$$s_{Ai}^+ = S_A f_{Ai}^+ \text{ para un ataque nucleofílico} \quad (3.44)$$

$$s_{Ai}^- = S_A f_{Ai}^- \text{ para un ataque electrofílico} \quad (3.45)$$

$$s_{Ai}^0 = S_A f_{Ai}^0 \text{ para un ataque de radicales} \quad (3.46)$$

Y los valores relativos que se obtienen de las ecuaciones (3.39-3.41) para una molécula, muestran que las funciones de Fukui generan la misma información que la blandura local. Por simplicidad, uno puede calcular la función de Fukui para conocer la reactividad inherente en una molécula como si fuese la blandura local. Esto implica que la región de una molécula donde la función de Fukui es grande también es químicamente más blanda que la región donde la función de Fukui es pequeña. Así se establece una aproximación al principio HSAB, en un sentido local, donde es posible reconocer la dureza o blandura de los sitios específicos de reacción en una molécula [43].

De esta forma se cuantifican los conceptos en química, obedeciendo una descripción cuantitativa en la reactividad de las moléculas [32]. Las ecuaciones anteriores, se han utilizado ampliamente por muchos grupos de investigadores para predecir la dirección de la reactividad molecular y los sitios específicos de interacción entre dos especies, la aplicación de los descriptores globales y locales de la reactividad se han usado para analizar la selectividad en reacciones de diferentes tipos [34, 43, 44, 45 y 46].

3.7. Propiedades Termodinámicas

Además de obtener descriptores locales de la reactividad, en este estudio se calculó la energía libre de Gibbs $\Delta_{\text{acid}}G^0$ en fase gas, como una aproximación a la constante de acidez.

Esta cantidad termodinámica está ligada a las propiedades microscópicas y macroscópicas de los sistemas mediante la mecánica estadística [9, 47].

Es decir, la termodinámica estadística es la parte de la física que determina el comportamiento termodinámico de sistemas macroscópicos a partir de consideraciones microscópicas utilizando herramientas estadísticas y las leyes mecánicas.

Para predecir el comportamiento de un gas, la mecánica exigiría calcular la trayectoria exacta de cada una de las partículas que lo componen (lo cual es un problema inabordable). La termodinámica hace algo radicalmente opuesto, establece principios cualitativamente diferentes a los mecánicos para estudiar una serie de propiedades macroscópicas sin preguntarse en absoluto por la naturaleza real de la materia de estudio.

La mecánica estadística media entre ambas aproximaciones, pues ignora los comportamientos individuales de las partículas, preocupándose en vez de ello por el comportamiento promedio de las partículas. De esta forma se pueden calcular las propiedades termodinámicas de un gas a partir del conocimiento genérico de las moléculas que lo componen aplicando leyes mecánicas. Así, es posible obtener propiedades que caracterizan a una especie como es el caso de las frecuencias vibracionales, obtenidas por la derivación de la energía con respecto a los desplazamientos nucleares, que puede ser usada para calcular entropías y correcciones de energías de punto cero para la energía molecular.

A partir de la aproximación de la mecánica estadística del gas ideal, la entalpía $H(T)$ a una temperatura T , está dada por [48]:

$$H(T) = H_{tras}(T) + H_{rot}(T) + H_{vib}(T) + RT \quad (3.47)$$

con

$$\begin{aligned} H_{tras} &= \frac{3}{2}RT \\ H_{rot}(T) &= \frac{3}{2}RT \quad (\text{para moléculas lineales}) \\ H_{vib}(T) &= H_{vib}(0) + \Delta H_{vib}(0 \rightarrow T) \end{aligned} \quad (3.48)$$

Siendo $H_{vib}(0)$ la energía vibracional de punto cero (ZPVE), y esta dada por:

$$H_{vib}(0) = \frac{1}{2}h \sum_i^{\text{modos normales}} n_i \quad (3.49)$$

y

$$H_{vib}(0 \rightarrow T) = N_0 h \sum_i^{\text{modos normales}} \frac{v_i}{(e^{hv_i/kT} - 1)} \quad (3.50)$$

con R, N_0, k y h las constantes de los gases ideales de Avogadro, Boltzmann y Planck respectivamente y v_i las frecuencias de los modos normales de vibración.

La entropía molar esta dada por:

$$S = S_{tras} + S_{rot} + S_{el} + S_{vib} \quad (3.51)$$

con

$$\begin{aligned} S_{tras} &= \frac{5}{2}R + \frac{5}{2}R \ln T - R \ln P + R \ln \frac{(2\pi m)^{1/2} k^{5/2}}{h^3} \\ S_{rot} &= \frac{3}{2}R + R \ln \left[\frac{1}{\sigma} \left(\frac{kT}{hc} \right)^{3/2} \left(\frac{\pi}{ABC} \right)^{1/2} \right] \\ S_{el} &= R \ln \omega \\ S_{vib} &= R \sum_i^{\text{modos normales}} \left[u_i (e^{u_i} - 1)^{-1} - \ln(1 - e^{-u_i}) \right] \end{aligned} \quad (3.52)$$

donde $u_i = \frac{hv_i}{kT}$, m es la masa molecular, P la presión, c la velocidad de la luz, σ el numero de simetría, A, B, C son constantes rotacionales y ω la degeneración del estado basal electrónico [49]. Con ayuda de estas expresiones es posible calcular propiedades

termodinámicas para gases ideales, sin embargo, su aplicación a sistemas moleculares da buenos resultados.

Dichas propiedades se utilizan para indicar la estabilidad, espontaneidad y viabilidad de un proceso, así como en la formación y rompimiento de enlaces. También es posible encontrar un criterio adecuado para cuantificar el equilibrio de sistemas mediante una función conocida como la energía libre de Gibbs, y es muy útil para asignar valores absolutos para cada compuesto químico. La variación de energía libre entre dos estados bien definidos (reactivos y productos), se puede relacionar con una constante de equilibrio (ver apéndice D) para una reacción, a temperatura constante, de la forma: [9].

$$\Delta G^0 = -RT \ln K \quad (3.53)$$

Si la constante K se toma como una medida de la acidez en una determinada reacción, entonces es posible relacionar la energía libre de Gibbs para una desprotonación, como: [50]

$$pK_a = \frac{\Delta_{acid} G^0}{2.303 RT} \quad (3.54)$$

La ecuación anterior puede ser útil para predecir la fuerza de enlace en sistemas moleculares que presentan propiedades ácido-base o interacciones del tipo donador-aceptor de Brönsted-Lowry, como fue sugerido por Pimental y McClellan [51].

CAPÍTULO 4

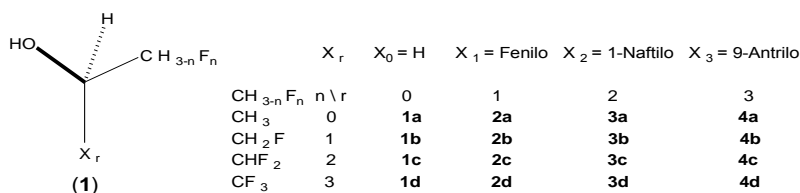
Acidez del etanol, sus derivados y el alcohol de Pirkle

En los antecedentes de este trabajo, se señaló que el (*R*) y/o (*S*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol se utilizan para determinar la pureza enantiomérica y la configuración absoluta de solutos quirales, ya que este alcohol y su enantiomero poseen carácter ácido [14]. Por otro lado, es importante observar la falta de información experimental de la acidez de los derivados de ariltrifluoroetanol, ya que hasta la fecha solo se conocen los valores de pK_a (OH) para el 2,2,2-trifluoroetanol y 2,2,2-trifluoro-1-feniletanol que son de 12.43 y 11.90, respectivamente [22, 52]. Los valores corresponden al hidrógeno hidroxílico, debido a que determinar la acidez de los hidrógenos metilénico y metínico es difícil [53]. Con el propósito de evaluar la acidez de los hidrógenos hidroxílico, metilénico y metínico del etanol y sus derivados arilfluorados en fase gas, se decidió hacer una investigación teórica basado en la DFT, a partir del etanol, analizando la influencia que puede tener el grupo arilo y los átomos de flúor presentes.

4.1. Estudio de la influencia de átomos de flúor y anillos aromáticos en la acidez del etanol

En este trabajo se hicieron diferentes sustituciones de átomos de hidrógeno en el etanol por átomos de flúor y anillos aromáticos como lo muestra el esquema 4.1.

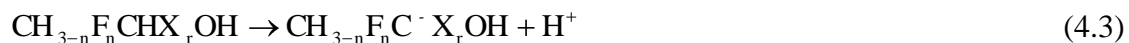
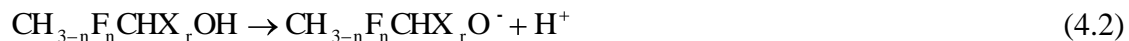
Esquema 4.1. Estructura general de los derivados de fluoroetanol estudiados



La información del esquema 4.1 se puede condensar en la ecuación:



Donde n y r son el número de átomos de flúor y anillos aromáticos respectivamente (n, r = 0 a 3) y $X_0 = H$, $X_1 = 1\text{-fenilo}$, $X_2 = 1\text{-naftilo}$, $X_3 = 9\text{-antrilo}$. Este estudio se hizo utilizando la energía libre de Gibbs [9, 10, 47, 48 y 49] para un rompimiento heterolítico en fase gaseosa a $T=298.15$ K, y para ello se utilizaron las ecuaciones:



La acidez absoluta en fase gas $\Delta_{acid}G^0(OH)$ y $\Delta_{acid}G^0(CH)$, fue calculada a partir de las ecuaciones:

$$\Delta_{acid}G^0(OH)_{n,r} = G^0(CH_{3-n}F_nCHX_rO^-) + G^0(H^+) - G^0(CH_{3-n}F_nCHX_rOH) \quad (4.4)$$

$$\Delta_{acid}G^0(CH)_{n,r} = G^0(CH_{3-n}F_nC^-X_rOH) + G^0(H^+) - G^0(CH_{3-n}F_nCHX_rOH) \quad (4.5)$$

Se optimizaron las estructuras de los fluoroalcoholes utilizando el funcional híbrido B3LYP [54] y la teoría de perturbaciones MP2 [28], con un conjunto base doble y triple zeta (6-31G(d,p), 6-31+G(d,p), 6-31+G(2d,2p), 6-311G(d,p), 6-311+G(d,p), 6-311+G(2d,2p)) (Apéndice A), implementados en GAUSSIAN03 [55]. Los cálculos de frecuencias fueron hechos para confirmar que las estructuras obtenidas corresponden a la energía mínima. La energía libre de Gibbs de los alcoholes **1a-4d** y sus aniones fueron obtenidos del análisis vibracional, y para el caso del protón, $G^\circ(\text{H}^+, \text{g}) = -6.26 \text{ kcal mol}^{-1}$ fue obtenida considerando la energía traslacional, usando relaciones de termodinámica estadística [10]. De acuerdo a los resultados, la acidez de los alcoholes sustituidos crece al incrementar el número de anillos aromáticos y átomos de flúor, y al observar los datos de la tabla 4.1., es posible sugerir que los efectos de resonancia e inductivos en general influyen en diferentes proporciones.

Tabla 4.1. Resultados obtenidos para las estructuras **1a-1d**, los valores están dados en kcal mol^{-1}

Método	$\Delta_{\text{acid}} G^\circ(\mathbf{1a}, \text{g})_{0,0}$	$\Delta_{\text{acid}} G^\circ(\mathbf{1b}, \text{g})_{1,0}$	$\Delta_{\text{acid}} G^\circ(\mathbf{1c}, \text{g})_{2,0}$	$\Delta_{\text{acid}} G^\circ(\mathbf{1d}, \text{g})_{3,0}$
MP2/6-31G(d,p)	389.90 ^a (431.09) ^b	384.63 (410.33)	379.53 (405.16)	371.34 (397.73)
B3LYP/6-31G(d,p)	386.59 (427.60)	381.21 (406.32)	376.45 (405.60)	369.25 (395.95)
MP2/6-31+G(d,p)	371.95 (408.78)	366.04 (c)	357.52 (385.54)	352.28 (376.31)
B3LYP/6-31+G(d,p)	369.22 (405.81)	363.32 (c)	358.53 (381.70)	350.40 (373.63)
MP2/6-31+G(2d,2p)	370.52	364.95	360.43	352.33
B3LYP/6-31+G(2d,2p)	369.81	362.95	356.63	350.98
MP2/6-311G(d,p)	384.98	380.45	376.18	368.44
B3LYP/6-311G(d,p)	379.71	374.75	370.46	362.84
MP2/6-311+G(d,p)	372.89	367.09	362.18	354.06
B3LYP/6-311+G(d,p)	369.14	363.16	358.15	350.10
MP2/6-311+G(2d,2p)	371.30 (406.20)	366.02 (c)	361.60 (384.82)	353.49 (376.54)
B3LYP/6-311+G(2d,2p)	369.95 (405.64)	364.27 (c)	359.62 (382.02)	351.82 (374.31)
Experimental	370.69 ± 2.00 ^d (j) 371.41 ± 2.00 ^e 371.65 ± 109 ^f	364.48 ± 2.86 ^g (j) 363.52 ± 3.58 ^h 364.96 ± 3.34 ⁱ	359.22 ± 2.00 ^d (j)	354.20 ± 2.00 ^d (j)

^a $\Delta_{\text{acid}} G^\circ(\text{OH})_{n,0}$ obtenidos de la ecuación (4.4), ^b $\Delta_{\text{acid}} G^\circ(\text{CH}_2)_{n,0}$ obtenidos de la ecuación (4.5). ^c No obtenidos. ^{d-i} Valores experimentales (obtenidos de <http://webbook.nist.gov/chemistry/>): ^d Datos de referencia 22. ^e Datos de referencia 56. ^f Datos de referencia 57. ^g Datos de referencia 58. ^h Datos de referencia 59. ⁱ Datos de referencia 60. ^j No se encontraron datos en la literatura.

La tabla 4.1. muestra que, en general, los valores de las energías libres de Gibbs calculados para $\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{OH})$ con las funciones 6-31G(d,p) y 6-311G(d,p), sobreestiman los valores experimentales por 16 y 10 kcal mol⁻¹ para el método B3LYP y por 19 y 15 kcal mol⁻¹ para el nivel MP2 respectivamente.

Sin embargo, cuando las funciones difusas son incluidas, los valores con 6-31+G(d,p) y 6-311+G(d,p) subestiman las cantidades experimentales por 2.5 y 2.0 kcal mol⁻¹ para B3LYP y sobreestiman por 2.0 y 1.9 kcal mol⁻¹ para el nivel MP2 de teoría. Cuando se agrega una función de polarización extra los cálculos se aproximan muy bien a los datos experimentales, las diferencias disminuyen a 2.2 y 0.9 kcal mol⁻¹ para B3LYP y para MP2 0.9 y 1.5 kcal mol⁻¹ con 6-31+G(2d,2p) y 6-311+G(2d,2p) respectivamente.

Por tanto, de acuerdo con la discusión anterior es posible obtener una descripción satisfactoria utilizando B3LYP/6-311+G(2d,2p) para estimar la acidez de los alcoholes primarios, el uso de este método (DFT-B3LYP) se puede justificar también por los buenos resultados reportados en la literatura para calcular afinidades electrónicas [61], acidez de derivados de tiocarbonilos [62], fenoles [63], energías de disociación de fenoles [4] y parámetros termodinámicos de amino ácidos [64, 65].

Para calcular la acidez de los alcoholes secundarios **2a-4d**, solo se emplearon algunas funciones de base, ya que los resultados obtenidos para **1a-1d** sugieren que las funciones difusas dan una buena aproximación con los valores experimentales.

En la tabla 4.2., se dan los valores obtenidos con B3LYP/6-31+G(d,p), B3LYP/6-311+G(2d,2p), MP2/6-31+G(d,p), que muestran una buena tendencia entre si, y aunque no se han encontrado valores experimentales para la mayoría de las estructuras se observa una tendencia constante después de introducir las funciones difusas, con un intervalo de desestimación no mayor al que ofrece el único dato experimental **2a**.

Los valores no obtenidos de las tablas 4.1. y 4.2., que se presentan entre paréntesis (c), se refieren a estructuras que exhiben un fenómeno muy particular conocido como “efecto anomérico” [66]. Este efecto se ha manifestado generalmente en azúcares, carbohidratos, ciclohexanos sustituidos, y en estructuras que presentan átomos con pares de electrones no apareados, como en este caso [67, 68].

Dicho fenómeno, hace difícil la minimización de las estructuras correspondientes a los carbaniones, y la optimización de las moléculas se encuentra aún en proceso.

Tabla 4.2. Valores de energías libres de Gibbs para hidrógeno hidroxílico $\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{n,0}$ e hidrógeno metínico $\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH}_2)_{n,0}$ para **2a-2d**, **3a-3d** y **4a-4d**. Todos los valores están kcal mol⁻¹

Método	$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\mathbf{2a}, \mathbf{g})_{0,1}$	$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\mathbf{2b}, \mathbf{g})_{1,1}$	$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\mathbf{2c}, \mathbf{g})_{2,1}$	$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\mathbf{2d}, \mathbf{g})_{3,1}$
B3LYP/6-31G(d,p)	373.43 ^a (385.75) ^b	369.79 (374.87)	365.01 (369.68)	359.24 (367.27)
B3LYP/6-31+G(d,p)	359.12 (373.84)	355.05 (c)	349.92 (353.99)	343.75 (349.72)
B3LYP/6-311+G(2d,2p)	359.79 (372.69)	353.05 (c)	348.18 (355.98)	344.98 (353.58)
MP2/6-31+G(d,p)	359.81 (378.90)	357.93 (c)	352.62 (352.10)	345.99 (359.43)
Experimental	361.37 ± 2.86 ^d (e)	e (f)	e (f)	e (f)
Método	$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\mathbf{3a}, \mathbf{g})_{0,2}$	$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\mathbf{3b}, \mathbf{g})_{1,2}$	$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\mathbf{3c}, \mathbf{g})_{2,2}$	$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\mathbf{3d}, \mathbf{g})_{3,2}$
MP2/6-31+G(d,p)	359.71 ^a (370.80) ^b	352.72 (c)	346.31 (361.91)	343.61 (358.10)
B3LYP/6-311+G(2d,2p)	357.74 (364.85)	355.12 (c)	347.10 (357.72)	343.66 (352.65)
Experimental	e (f)	e (f)	e (f)	e (f)
Método	$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\mathbf{4a}, \mathbf{g})_{0,3}$	$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\mathbf{4b}, \mathbf{g})_{1,3}$	$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\mathbf{4c}, \mathbf{g})_{2,3}$	$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\mathbf{4d}, \mathbf{g})_{3,3}$
B3LYP/6-31G(d,p)	365.44 ^a (364.24) ^b	361.97 (361.18)	358.17 (360.69)	352.74 (355.99)
B3LYP/6-31+G(d,p)	353.57 (352.61)	346.82 (c)	344.18 (349.07)	338.83 (344.74)
B3LYP/6-311+G(2d,2p)	354.37 (353.23)	351.53 (c)	343.77 (348.79)	340.20 (345.08)
Experimental	e (f)	e (f)	e (f)	e (f)

^a $\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{n,1}$ valores obtenidos de la ecuación (4.4). ^b $\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH})_{n,1}$ valores obtenidos de la ecuación (4.5). ^c No obtenidos. ^d Valores experimentales de acidez para el hidrógeno hidroxílico $\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{0,1}$ de la referencia 58. ^{e-f}. No se ha encontrado ningún dato experimental en la literatura.

Las tablas 4.1. y 4.2. sugieren, que con DFT y MP2 se obtienen valores muy cercanos a los resultados experimentales $\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{n,r}$.

4.2. Influencia de los sustituyentes en la acidez del hidroxilo

De las tablas 4.1. y 4.2. se puede observar, que la acidez de **1a-4d** se incrementa cuando el número de átomos de flúor y de anillos aromáticos aumenta. Si asignamos $\delta\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n,r}}^{\text{F}}$ y $\delta\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n,r}}^{\Phi}$ a las contribuciones de acidez del hidrógeno hidroxílico debido al flúor y a los anillos aromáticos respectivamente, cada contribución podría ser calculada por las ecuaciones (4.6) y (4.7):

$$\delta\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n,r}}^{\text{F}} = \Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n,r}} - \Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{OH})_{0,\text{r}} \quad \text{n, r} = 0-3 \quad (4.6)$$

$$\delta\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n,r}}^{\Phi} = \Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n,r}} - \Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n},0} \quad \text{n, r} = 0-3 \quad (4.7)$$

Donde $\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{OH})_{0,\text{r}}$ y $\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n},0}$ son la acidez de los derivados arilados y fluorados respectivamente. Debido a los buenos resultados que se obtienen con el nivel B3LYP/6-311+G(2d,2p), las contribuciones de las ecuaciones 4.6. y 4.7., se calcularon con este método y los valores se muestran en la tabla 4.3. Ahí se puede observar que para los alcoholes primarios **1b**, **1c** y **1d**, la contribución debida a los átomos de flúor $\delta\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n,r}}^{\text{F}}$ decrece 5.68, 10.33 y 18.13 kcal mol⁻¹ respecto a **1a** respectivamente, mientras que los $\delta\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n,r}}^{\Phi}$ para alcoholes secundarios **2a**, **3a** y **4a**, disminuyen en 10.16, 12.21 y 15.58 kcal mol⁻¹, respecto a **1a**.

Se puede notar, que el incremento en la acidez para alcoholes secundarios es proporcional al tamaño y al efecto de resonancia de los anillos aromáticos. La comparación entre columnas y renglones para el esquema 4.1., hace evidente que la sustitución de un hidrógeno en **1a** por un átomo de flúor, causa un menor efecto que la sustitución de un grupo fenilo en **2a**; la sustitución de dos hidrógenos en **1a** por dos átomos de flúor, causa un efecto equivalente que el grupo naftilo en **3a**; y la sustitución de tres hidrógenos en **1a** por tres átomos de flúor tiene mayor efecto que el grupo antrilo en **4a**.

El incremento en la acidez absoluta de los fluoro-alcoholes secundarios **2b-4b**, **2c-4c** y **2d-4d**, que provienen de agregar anillos aromáticos a **1a-1d**, tienen un termino extra $\delta\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n,r}}^{\text{F},\Phi}$ que puede ser caracterizado como una combinación no lineal de los efectos del flúor y los anillos aromáticos, y puede ser calculado por la ecuación:

$$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{0,0} - \Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n,r}} = \delta\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n,r}}^{\text{F}} + \delta\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n,r}}^{\Phi} + \delta\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n,r}}^{\text{F},\Phi} \quad (4.8)$$

Esta ecuación, con n, r = 1-3 proporciona valores de $\delta\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n,r}}^{\text{F},\Phi}$ en un intervalo de 1.06 (**2b**) a -3.96 (**4d**) para alcoholes secundarios contenidos en la tabla 4.3.

Tabla 4.3. Valores de acidez absoluta en fase gaseosa del hidrógeno hidroxílico $\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n,r}}$, $\delta\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n,r}}^{\text{F}}$, $\delta\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n,r}}^{\Phi}$ y $\delta\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n,r}}^{\text{F},\Phi}$ para **1a-4d**. Todos los valores están en kcal mol⁻¹

$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n,r}}$ n/r	$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n,0}}$ r=0	$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n,1}}$ r=1	$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n,2}}$ r=2	$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n,3}}$ r=3
$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{0,r}$ n=0	369.95 ^a (0) ^c (0) ^b (0) ^d	359.79 (-10.16) (0) (0)	357.74 (-12.21) (0) (0)	354.37 (-15.58) (0) (0)
$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{1,r}$ n=1	364.27 (0) (-5.68) (0)	353.05 (-11.22) (-6.74) (1.06)	355.12 (-9.15) (-2.62) (-3.06)	351.53 (-12.74) (-2.84) (-2.84)
$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{2,r}$ n=2	359.62 (0) (-10.33) (0)	348.18 (-11.44) (-11.61) (1.28)	347.10 (-12.52) (-10.64) (0.31)	343.77 (-15.85) (-10.60) (0.27)
$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{3,r}$ n=3	351.82 (0) (-18.13) (0)	344.98 (-6.84) (-14.81) (-3.32)	343.66 (-8.16) (-14.08) (-4.05)	340.20 (-11.62) (-14.17) (-3.96)

^a $\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n,r}}$ valores obtenidos de la ecuación (4.4). ^b $\delta\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n,r}}^{\text{F}}$ valores obtenidos de la ecuación (4.6). ^c $\delta\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n,r}}^{\Phi}$ valores obtenidos de la ecuación (4.7). ^d $\delta\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH})_{\text{n,r}}^{\text{F},\Phi}$ valores obtenidos de la ecuación (4.8).

4.3. Influencia de los sustituyentes en la acidez del hidrógeno metilénico o metínico

La forma en que se describen los resultados anteriores para el hidrogeno hidroxílico, puede ser extendida para analizar la acidez del hidrógeno metilénico y metínico en los fluoroalcoholes. Si utilizamos las ecuaciones presentadas anteriormente para el átomo de flúor $\delta\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH})_{\text{n,r}}^{\text{F}}$, anillos aromáticos $\delta\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH})_{\text{n,r}}^{\Phi}$, y la mezcla de las contribuciones $\delta\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH})_{\text{n,r}}^{\text{F},\Phi}$ para la acidez del C-H, se pueden obtener valores de forma análoga mediante las ecuaciones:

$$\delta\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH})_{\text{n,r}}^{\text{F}} = \Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH})_{\text{n,r}} - \Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH})_{0,\text{r}} \quad \text{n,r}=0-3 \quad (4.9)$$

$$\delta\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH})_{\text{n,r}}^{\Phi} = \Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH})_{\text{n,r}} - \Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH})_{\text{n},0} \quad \text{n,r}=0-3 \quad (4.10)$$

$$\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH})_{0,0} - \Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH})_{\text{n,r}} = \delta\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH})_{\text{n,r}}^{\text{F}} + \delta\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH})_{\text{n,r}}^{\Phi} + \delta\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH})_{\text{n,r}}^{\text{F},\Phi} \quad (4.11)$$

Al igual que en los resultados para el O-H, se utilizó el nivel B3LYP/6-311+G(2d,2p), los datos se muestran en la tabla 4.4. En alcoholes primarios **1c** y **1d**, las contribuciones en $\delta\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH})_{\text{n,r}}^{\text{F}}$ disminuyen 23.62 y 31.13 kcal mol⁻¹, mientras que las contribuciones para alcoholes secundarios **2a**, **3a** y **4a** en $\delta\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH})_{\text{n,r}}^{\Phi}$, decrecen en 32.95, 40.79 y 52.41 kcal mol⁻¹, respectivamente. En este caso, la sustitución de dos y tres átomos de flúor en **1a** causa un efecto menor que la sustitución sistemática de anillos aromáticos. Por ejemplo, la contribución del antrilo en **4a** es 21.08 kcal mol⁻¹ más fuerte que el efecto de tres átomos de flúor en **1d**. Además, la magnitud de los valores cruzados $\delta\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH})_{\text{n,r}}^{\text{F},\Phi}$ para **2c**, **2d**, **3c**, **3d**, **4c** y **4d**, varían desde -6.91 a -23.18 kcal mol⁻¹.

Tabla 4.4. Valores de acidez absoluta en fase gas para CH metilénico o metínico para **1a-4d**, y contribuciones para átomos de flúor $\delta\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH})_{n,r}^{\text{F}}$, anillos aromáticos $\delta\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH})_{n,r}^{\Phi}$ y la mezcla

$\delta\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH})_{n,r}^{\text{F},\Phi}$. Todos los valores están en kcal mol⁻¹

$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH})_{n,r}$ n/r	$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH})_{n,0}$ r=0	$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH})_{n,1}$ r=1	$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH})_{n,2}$ r=2	$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH})_{n,3}$ r=3
$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH})_{0,r}$ n=0	405.64 ^a (0) ^c (0) ^b (0) ^d	372.69 (-32.95) (0) (0)	364.85 (-40.79) (0) (0)	353.23 (-52.41) (0) (0)
$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH})_{1,r}$ n=1	e (e) (e) (e)	e (e) (e) (e)	e (e) (e) (e)	e (e) (e) (e)
$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH})_{2,r}$ n=2	382.02 (0) (-23.62) (0)	355.98 (-26.04) (-16.71) (-6.91)	357.72 (-24.30) (-7.13) (-16.49)	348.79 (-33.23) (-4.44) (-19.18)
$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH})_{3,r}$ n=3	374.31 (0) (-31.33) (0)	353.58 (-20.73) (-19.11) (-12.22)	352.65 (-21.66) (-12.20) (-19.13)	345.08 (-29.23) (-8.15) (-23.18)

^a $\delta\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH})_{n,r}^{\text{F}}$ valores obtenidos de la ecuación (4.9). ^b $\delta\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH})_{n,r}^{\Phi}$ valores obtenidos de la ecuación (4.10). ^c $\delta\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH})_{n,r}^{\text{F},\Phi}$ valores obtenidos de la ecuación (4.11). ^e No calculados.

Si comparamos las contribuciones de los átomos de flúor y los anillos aromáticos (tablas 4.3. y 4.4.) para los hidrógenos hidroxílico y metilénico o metínico respectivamente, se puede observar que las contribuciones prácticamente se duplican para el hidrogeno metilénico o metínico con respecto a las contribuciones del flúor (ver los valores en las columnas), pero se triplican para las contribuciones de los anillos aromáticos (ver los valores en los renglones), esto sugiere que el efecto de resonancia de los anillos aromáticos, es mas fuerte que el efecto inductivo de los flúors.

4.4. Acidez del O-H contra C-H

De acuerdo a los resultados anteriores, y después de hacer un análisis, se puede inferir que en general la acidez del O-H es mayor que la del C-H. Esta diferencia entre las sustituciones de átomos de flúor y anillos aromáticos, junto con la mezcla de las contribuciones cruzadas fueron estimadas por las ecuaciones 4.12, 4.13, 4.14 y 4.15, y los valores se presentan en la tabla 4.5.

$$\delta\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH}-\text{OH})_{n,r} = \Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH})_{n,r} - \Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{OH})_{n,r} \quad n, r=0, 2-3 \quad (4.12)$$

$$\delta\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH}-\text{OH})_{n,r}^{\text{F}} = \Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH}-\text{OH})_{n,r} - \Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH}-\text{OH})_{0,r} \quad n, r=0-3 \quad (4.13)$$

$$\delta\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH}-\text{OH})_{n,r}^{\Phi} = \Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH}-\text{OH})_{n,r} - \Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH}-\text{OH})_{n,0} \quad n, r=0-3 \quad (4.14)$$

$$\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH}-\text{OH})_{0,0} - \Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH}-\text{OH})_{n,r} = \delta\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH}-\text{OH})_{n,r}^{\text{F}} + \delta\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH}-\text{OH})_{n,r}^{\Phi} + \delta\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH}-\text{OH})_{n,r}^{\text{F},\Phi} \quad n, r=1-3 \quad (4.15)$$

Valores positivos para $\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH}-\text{OH})_{n,r}$ indican que el hidrógeno hidroxílico es más ácido que el metilénico o metínico, y valores negativos indican lo contrario. Para el $\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH}-\text{OH})_{n,r}$ disminuye desde 35.69 kcal mol⁻¹ para el alcohol primario **1a**, hasta 4.88 kcal mol⁻¹ para el alcohol secundario **4d**, y la magnitud de $\delta\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH}-\text{OH})_{n,0}^{\text{F}}$ para los alcoholes primarios **1c** (-12.29 kcal mol⁻¹) y **1d** (-13.20 kcal mol⁻¹) muestran las propiedades inductivas del flúor para estabilizar la carga negativa del carbanión resultante.

En una forma similar, los valores $\delta\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH}-\text{OH})_{0,r}^{\Phi}$ de alcoholes secundarios **2a**, **3a** y **4a** disminuyen desde 22.79, 28.58 y 36.83 kcal mol⁻¹, respectivamente. Estos datos son proporcionales al número de anillos aromáticos y sugieren que la carga negativa del carbanión se estabiliza mucho mejor en el grupo antrilo después del rompimiento heterolítico para el enlace C-H. Como se puede observar, la sustitución del segundo y tercer átomo de flúor en **1a**, (**1c** y **1d**) tiene menor efecto que la adición del segundo y tercer anillo aromático en **1a**, (**3a** y **4a**), la diferencia es de 15.29 y 23.66 kcal mol⁻¹ respectivamente; aquí se muestra una inversión de acidez, ya que de acuerdo a las tabla 4.5., el hidrógeno hidroxílico es menos ácido que el hidrógeno metínico para **4a**, con una magnitud de 1.14 kcal mol⁻¹. Los valores para $\delta\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH}-\text{OH})_{n,r}^{\text{F},\Phi}$, debido a la contribución de los fluoro-alcoholes **2c**, **2d**, **3c**, **3d**, **4c** y **4d** varían desde -8.19 a -19.22 kcal mol⁻¹.

Tabla 4.5. Valores para el hidrógeno metilénico y metínico de $\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH} - \text{OH})_{n,r}$ en fase gas, de la reacción (4.2) para **1a-4d**. Los valores de $\delta\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH} - \text{OH})_{n,r}^{\text{F}}$, $\delta\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{OH} - \text{CH})_{n,r}^{\Phi}$ y $\delta\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH} - \text{OH})_{n,r}^{\text{F},\Phi}$ que representan las contribuciones del flúor, anillo aromático y fluoro-anillo a la acidez del $\text{CH}_{3-n}\text{F}_n\text{CHX}_r\text{OH}$ están en kcal mol⁻¹

$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH} - \text{OH})_{n,r}$ n/r	$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH} - \text{OH})_{n,0}$ r=0	$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH} - \text{OH})_{n,1}$ r=1	$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH} - \text{OH})_{n,2}$ r=2	$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH} - \text{OH})_{n,3}$ r=3
$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH} - \text{OH})_{0,r}$ n=0	35.69 ^a (0) ^c (0) ^b (0) ^d	12.90 (-22.79) (0) (0)	7.11 (-28.58) (0) (0)	-1.14 (-36.83) (0) (0)
$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH} - \text{OH})_{1,r}$ n=1	e (e) (e) (e)	e (e) (e) (e)	e (e) (e) (e)	e (e) (e) (e)
$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH} - \text{OH})_{2,r}$ n=2	22.40 (0) (-13.29) (0)	7.80 (-14.60) (-5.10) (-8.19)	10.62 (-11.78) (3.51) (-16.80)	5.02 (-17.38) (6.16) (-19.45)
$\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH} - \text{OH})_{3,r}$ n=3	22.49 (0) (-13.20) (0)	8.60 (-13.89) (-4.30) (-8.90)	8.99 (-13.50) (1.88) (15.08)	4.88 (-17.61) (6.02) (-19.22)

^a $\delta\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH} - \text{OH})$ valores obtenidos de la ecuación (4.12). ^b $\delta\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH} - \text{OH})_{n,r}^{\text{F}}$ valores obtenidos de la ecuación (4.13). ^c $\delta\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH} - \text{OH})_{n,r}^{\Phi}$ valores obtenidos de la ecuación (4.14). ^d $\delta\Delta_{\text{acid}} G^{\circ}(\text{CH} - \text{OH})_{n,r}^{\text{F},\Phi}$ valores obtenidos de la ecuación (4.15). ^e No calculados.

Los cálculos muestran que los fluoroalcoholes exhiben acidez para el hidrógeno metilénico y metínico, la cual es usualmente mas baja que la del hidrogeno hidroxílico, pero en principio es posible una inversión del orden de acidez al introducir anillos aromáticos [69].

CAPITULO 5

Estudio de derivados del alcohol de Pikle 10-sustituidos

De acuerdo con los resultados anteriores en el capítulo 4, el hidrógeno metínico es cada vez más ácido que el hidrógeno hidroxílico, en la medida en que los hidrógenos en la molécula del etanol se sustituyen por anillos aromáticos. Este fenómeno tiene que ver directamente con la estabilidad de los carbaniones de tipo bencílico como se observará en este capítulo.

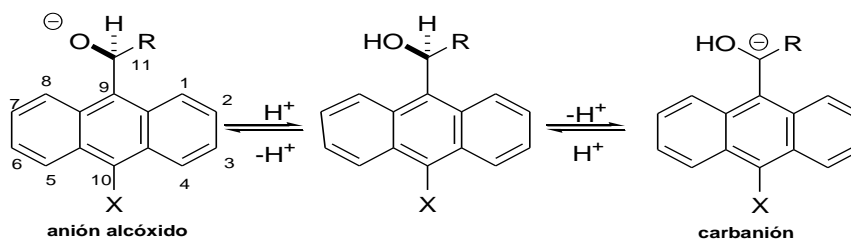
En virtud de que los enantiómeros de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol son los aditivos quirales de solvatación más usados, como se expuso en los antecedentes, se estudiaron los carbaniones de tipo bencílico de 6 derivados de (*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol sustituidos en el carbono 10 (ver figura 2.2). Algunos trabajos experimentales [70, 71], atribuyen la estabilidad de aniones similares al efecto de la deslocalización de la carga negativa dentro del anillo aromático. En este apartado, se investigó la estabilidad de diferentes carbaniones 10-sustituidos, es decir, se optimizaron seis estructuras con diferentes sustituyentes, se calcularon los valores de las energías libres de Gibbs y las funciones de Fukui para analizar los sitios reactivos de las moléculas, con el funcional B3LYP y la base 6-31+G(d,p) implementados en el paquete GAUSSIAN03 [55].

5.1. La acidez y la influencia de los sustituyentes

En este estudio, se muestra la estabilidad que pueden tener los enantiómeros puros *10*-sustituidos del **4a** y su derivado fluorado **4d**, que son ampliamente utilizados como aditivos y selectores quirales [72 y 73]. La acidez particular que presentan los hidrógenos hidroxílico y metínico ha sido atribuida empíricamente al efecto electroattractor del grupo trifluorometilo [74], sin embargo, nuestros resultados previos señalan que los anillos aromáticos también tienen influencia en la acidez.

Los resultados del capítulo 4, sugieren que el anillo aromático deslocaliza más eficientemente la carga negativa del carbanión que la del anión alcóxido (esquema 5.1.). Dado que la manera más simple de comprobar esta consideración es mediante la introducción de sustituyentes capaces de conjugarse con los orbitales *p* del anillo aromático, se sustituyó el hidrógeno del carbono 10 de **4a** y **4d** por los grupos electrodonadores y electroattractores que se indican a continuación.

Esquema 5.1. Formación del anión alcóxido y carbanión de los enantiómeros *10*-sustituidos, los sustituyentes R y X se muestran abajo



4a, R=CH ₃ , X=H	4d, R=CF ₃ , X=H
4o, R=CH ₃ , X=NH ₂	4e, R=CF ₃ , X=NH ₂
4p, R=CH ₃ , X=OCH ₃	4f, R=CF ₃ , X=OCH ₃
4q, R=CH ₃ , X=CH ₃	4g, R=CF ₃ , X=CH ₃
4r, R=CH ₃ , X=CN	4h, R=CF ₃ , X=CN
4s, R=CH ₃ , X=NO ₂	4k, R=CF ₃ , X=NO ₂
4t, R=CH ₃ , X=SO ₂ CF ₃	4n, R=CF ₃ , X=SO ₂ CF ₃

La alta deslocalización electrónica de la carga en los aniones es sinónimo de estabilidad proporcionada por el anillo aromático; resultados experimentales [70, 71] sugieren que la carga negativa de carbaniones de tipo bencílico “se localiza” en el carbono-11 y el carbono-10 del grupo antrilo, y por lo tanto se comporta como un nucleófilo ambidentado.

La intuición química, sin embargo, advierte que el carácter ambidentado de este carbanión no puede atribuirse exclusivamente al efecto de resonancia, debido a que el cambio de hibridación del carbono-11 aumenta considerablemente el efecto de repulsión entre los hidrógenos en C-1 y C-8 con los grupos R y OH (efecto peri).

El cálculo de la acidez a partir de la energía libre de Gibbs para **4o-4t** y **4e-4n** (Tabla 5.1.) muestra que el sustituyente X tiene un efecto más grande en la acidez del hidrógeno metínico, que en el hidrógeno hidroxílico; los valores para $\Delta_{acid}G^0(\text{CH})$ y $\Delta_{acid}G^0(\text{OH})$ disminuyen 40 y 18 kcal mol⁻¹ respectivamente con NH₂ y SO₂CF₃ en los extremos. La acidez del CH es mayor que la del OH para **4o-4t** y **4h-4n**, por tanto $\delta\Delta_{acid}G^0 > 0$, mientras que la acidez del CH es menor que la del OH para **4e-4g**, por lo cual $\delta\Delta_{acid}G^0 < 0$. Así mismo, $\delta\Delta_{acid}G^0$ sugiere que la acidez del CH de **4r-4t** y **4h-4n** se incrementa con respecto a la acidez del OH, cuando aumenta la capacidad electroattractora del sustituyente [75].

Tabla 5.1. Resultados obtenidos para las estructuras **4o-4t** y **4e-4n**, los valores están dados en kcal mol⁻¹

Sustituyente	Alcohol	$\Delta_{acid}G^0(\text{OH})$	$\Delta_{acid}G^0(\text{CH})$	$\delta\Delta_{acid}G^0$
NH₂	4o (4e)	356.16 (341.98)	352.32 (351.27)	3.84 (-9.29)
OCH₃	4p (4f)	353.40 (339.03)	347.84 (347.35)	5.56 (-8.32)
CH₃	4q (4g)	353.30 (339.60)	348.04 (346.58)	5.26 (-6.98)
CN	4r (4h)	344.11 (329.99)	328.50 (329.21)	15.61 (0.78)
NO₂	4s (4k)	343.72 (330.14)	318.62 (319.51)	25.10 (10.63)
SO₂CF₃	4t (4n)	338.04 (325.58)	311.92 (311.77)	26.12 (13.81)

Además, el valor promedio de las diferencias de acidez $\Delta_{acid}G^0(\text{OH})_{4e-4n} - \Delta_{acid}G^0(\text{OH})_{4o-4t} \approx -13.73$ kcal mol⁻¹ (Tabla 5.2.) implican que, la estabilización del anión alcóxido se debe fundamentalmente al efecto electroattractor del trifluorometilo, mientras que el valor promedio cercano a cero de $\Delta_{acid}G^0(\text{CH})_{4e-4n} - \Delta_{acid}G^0(\text{CH})_{4o-4t} \approx -0.25$ kcal mol⁻¹ sugiere que la deslocalización de la carga negativa, no se debe al efecto del grupo trifluorometilo, sino al efecto del anillo aromático.

Tabla 5.2. Valores de $\Delta_{\text{acid}}G^0(\text{OH})_{4e-4n} - \Delta_{\text{acid}}G^0(\text{OH})_{4o-4t} = \delta\Delta_{\text{acid}}G^0(\text{OH})$, y $\Delta_{\text{acid}}G^0(\text{CH})_{4e-4n} - \Delta_{\text{acid}}G^0(\text{CH})_{4o-4t} = \delta\Delta_{\text{acid}}G^0(\text{CH})$ están en kcal mol⁻¹

Estructura	$\delta\Delta_{\text{acid}}G^0(\text{OH}) = -13.73$	$\delta\Delta_{\text{acid}}G^0(\text{CH}) = -0.25$
4e-4o	-14.18	-1.05
4f-4p	-14.37	-0.49
4g-4q	-13.70	-1.46
4h-4r	-14.12	0.71
4k-4s	-13.58	0.89
4n-4t	-12.46	-0.15

El análisis de regresión lineal de $\Delta_{\text{acid}}G^0(\text{OH})$ y $\Delta_{\text{acid}}G^0(\text{CH})$, en términos de las constantes de Hammett de los sustituyentes en fase gas $\sigma_p^-(g)$ y en fase acuosa $\sigma_p^-(aq)$, muestran que los cambios estructurales en las moléculas, son proporcionales a las energías libres de Gibbs calculadas (Tabla 5.3.).

Por otro lado, el efecto de los sustituyentes en el anillo central del antrilo puede ser analizado en términos de la electronegatividad de fragmentos $\chi_{xc_6H_4}$ [4]; suponiendo que el efecto peri es despreciable. Las tendencias (Tabla 5.3.) entre la energía libre de Gibbs y la electronegatividad del fragmento sugieren que el anillo central es más aromático que los extremos [76].

Tabla 5.3. Coeficientes de correlación para **4o-4t** y **4e-4n**, provenientes del análisis de regresión lineal entre las $\Delta_{\text{acid}}G^0$, las constantes de Hammett σ_p y propiedades electrónicas $\chi_{XC_6H_4}$:

$$\Delta_{\text{acid}}G^0 = b + mX_i \quad (\text{Los valores de } \Delta_{\text{acid}}G^0 \text{ están en kcal mol}^{-1})$$

y	X _i		
	$\sigma_p^-(g)$	$\sigma_p^-(aq)$	$\chi_{xc_6H_4}$
$\Delta_{\text{acid}}G^0$	R ²	R ²	R ²
$\Delta_{\text{acid}}G^0(\text{OH})_{4o-4t}$	0.974	0.955	0.991
$\Delta_{\text{acid}}G^0(\text{CH})_{4o-4t}$	0.985	0.976	0.979
$\Delta_{\text{acid}}G^0(\text{OH})_{4e-4n}$	0.966	0.953	0.986
$\Delta_{\text{acid}}G^0(\text{CH})_{4e-4n}$	0.982	0.972	0.974

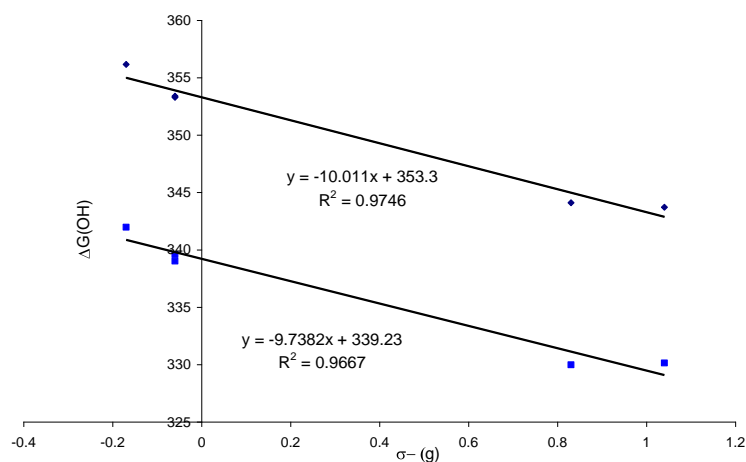


Gráfico 5.1. Regresión lineal de **4e-4n** y **4o-4t**, $\Delta_{\text{acid}} G^{\theta}(\text{OH})$ vs σ_p^- . (Los valores de $\Delta_{\text{acid}} G^{\theta}$ están en kcal mol⁻¹)

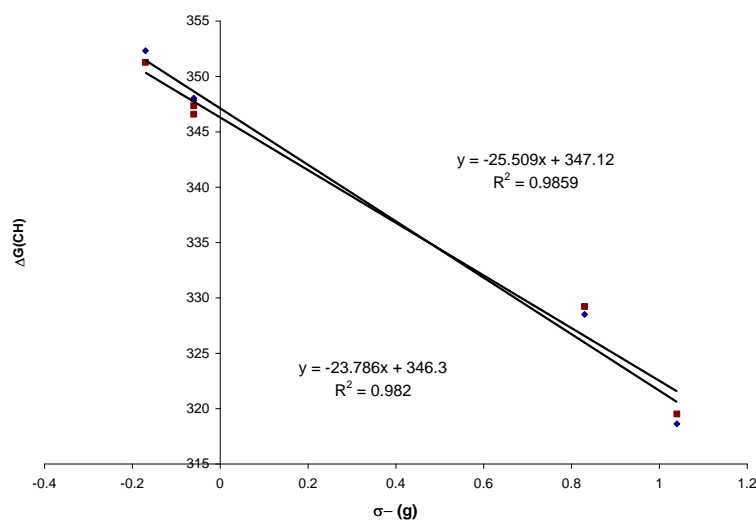


Gráfico 5.2. Regresión lineal de **4e-4n** y **4o-4t**, $\Delta_{\text{acid}} G^{\theta}(\text{CH})$ vs σ_p^- . (Los valores de $\Delta_{\text{acid}} G^{\theta}$ están en kcal mol⁻¹)

Las tendencias obtenidas con regresión lineal para los carbaniones y alcóxidos 10-sustituidos en fase gas (gráficos 5.1. y 5.2.), muestran que existe un comportamiento similar, al de las estructuras estudiadas por Hammet (ácido benzoico *p*-sustituido en fase gas).

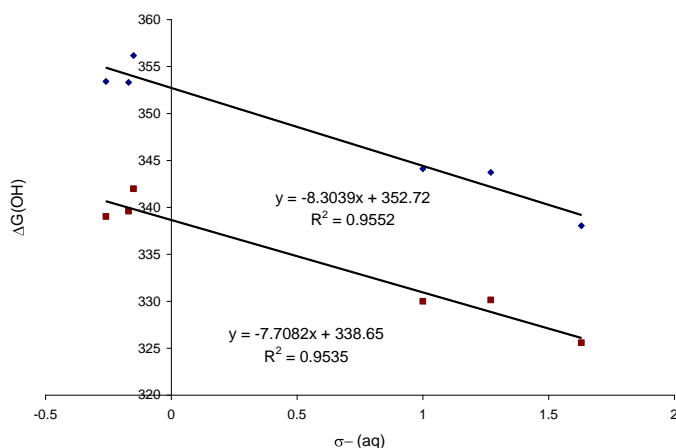


Gráfico 5.3. Regresión lineal de **4e-4n** y **4o-4t**, $\Delta_{\text{acid}}G^{\theta}(\text{OH})$ vs σ_p^{-} (C_6H_4). (Los valores de $\Delta_{\text{acid}}G^{\theta}$ están en kcal mol^{-1})

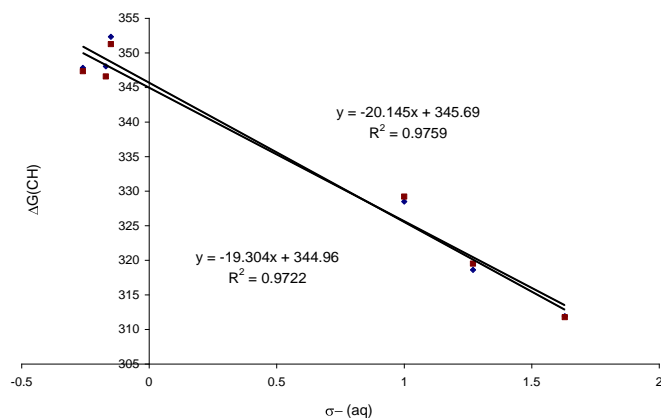


Gráfico 5.4. Regresión lineal de **4e-4n** y **4o-4t**, $\Delta_{\text{acid}}G^{\theta}(\text{CH})$ vs σ_p^{-} (C_6H_4). (Los valores de $\Delta_{\text{acid}}G^{\theta}$ están en kcal mol^{-1})

Como una extensión al posible comportamiento que puedan tener los carbaniones y alcóxidos *10*-sustituidos en fase gas, también se compararon las tendencias de las estructuras calculadas, con las estructuras estudiadas por Hammet (ácido benzoico *p*-sustituido en fase acuosa).

Los gráficos 5.3. y 5.4. muestran que existe un comportamiento similar para las dos fases, lo que sugiere, que es posible que los alcoholes *10*-sustituidos tengan el mismo comportamiento con respecto a la acidez experimental.

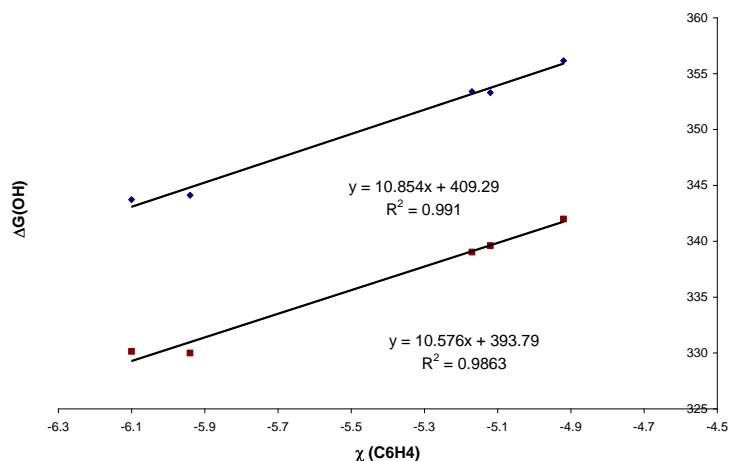


Gráfico 5.5. Regresión lineal de **4e-4n** y **4o-4t**, $\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{OH})$ vs $\chi(\text{C}_6\text{H}_4)$: (Los valores de $\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}$ están en kcal mol^{-1})

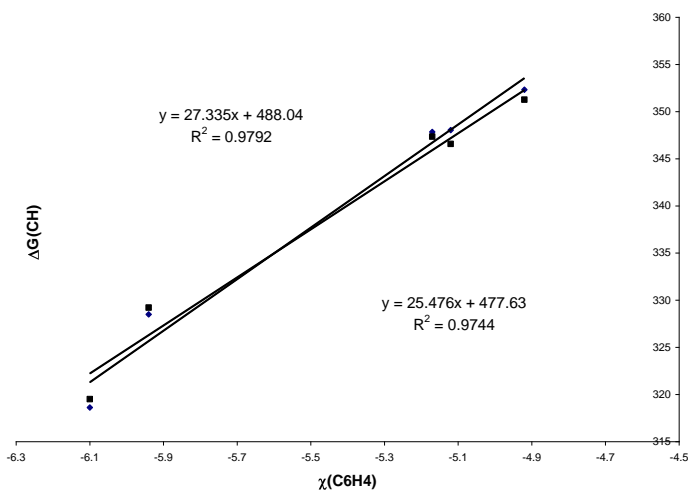


Gráfico 5.6. Regresión lineal de **4e-4n** y **4o-4t**, $\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}(\text{CH})$ vs $\chi(\text{C}_6\text{H}_4)$: (Los valores de $\Delta_{\text{acid}}G^{\circ}$ están en kcal mol^{-1})

De acuerdo con resultados experimentales [76] y los resultados obtenidos para la energía libre de Gibbs y el fragmento [4] que se muestran en los gráficos 5.5. y 5.6., se puede intuir, que el anillo aromático central del grupo antrilo es el más afectado por el sustituyente. Esta aseveración, se deduce de la alta correlación que existe en los gráficos anteriores.

5.2. Estudio de la distribución de la carga en los derivados sustituidos en C-10

En este apartado se hizo un breve análisis utilizando las funciones de Fukui, que fueron calculadas por diferencias de densidad utilizando la ecuación 3.40 y graficadas con gOpenMol [77], para este caso se tomaron todos los sustituyentes presentados en la tabla 5.1.

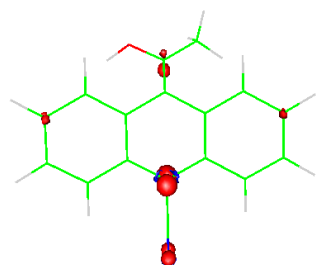
La evaluación de la densidad de carga en una molécula, esta basada en la afirmación que dice “las regiones de la molécula donde la función de Fukui es más grande, son químicamente más blandas, que la regiones donde la función de Fukui es pequeña”. Esto se obtiene al invocar al principio HSAB en un sentido local, que establece un acercamiento para conocer los sitios reactivos de una molécula dentro de los parámetros de reactividad para ácidos y bases duros y blandos. Como la función de Fukui representa el cambio de la densidad electrónica en un punto dado con respecto al número de electrones y puede ser evaluada para ataques nucleofílicos, electrofílicos y por radicales, en este caso, y debido a que se intuye un ataque electrofílico en los derivados sustituidos en C-10 solo se calcularon las funciones de Fukui $f^-(\mathbf{r})$.

Tomando en cuenta los resultados anteriores, en particular los valores de energías libres de Gibbs; se puede hacer un análisis de las funciones de Fukui en términos de la estabilidad para todos los aniones, que fueron calculadas a -0.01 y 0.01 u.a. de isosuperficie.

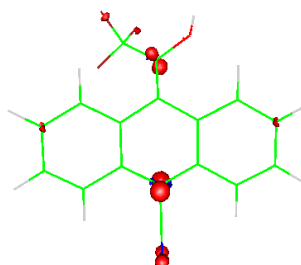
Para los carbaniones, cuando X = CN, NO₂ y SO₂CF₃ que en este caso son grupos electroattractores (esquema 5.2.), se observan contribuciones para un ataque electrofílico situadas principalmente sobre el carbono de tipo bencílico, los carbonos 2 y 7 del antrilo y en forma mayoritaria para el carbono 10. Estas contribuciones no cambian cuando R = CH₃ y R = CF₃.

Por otro lado, el alcóxido básicamente no introduce la carga al grupo antrilo, por el contrario mantiene toda la densidad sobre el oxígeno y cuando R = CF₃, este anión comparte un pequeña porción de la carga con el grupo CF₃. Esto explica el hecho de que el oxígeno al estar alejado de los anillos aromáticos y debido a su capacidad para soportar la carga, se estabiliza sin mayores dificultades, algo que no sucede con el carbanión.

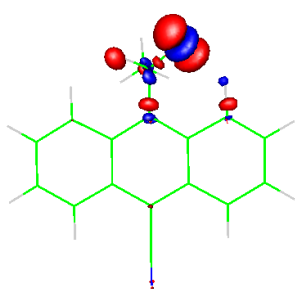
Esquema 5.2. Representación del anión alcóxido y carbanión de los enantiómeros *10*-sustituidos, calculados con las funciones de Fukui y con sustituyentes electroattractores



C⁻

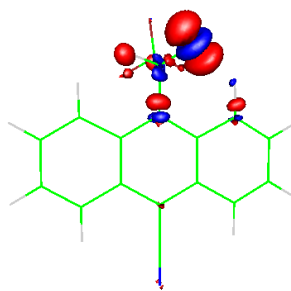


X = CN

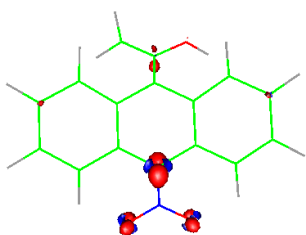


R = CH₃

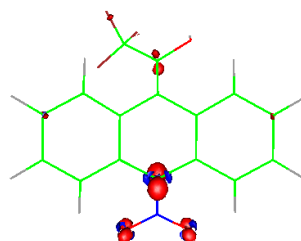
O⁻



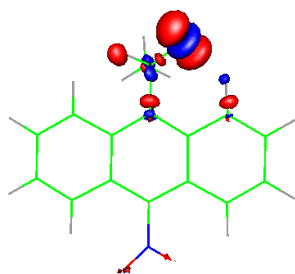
R = CF₃



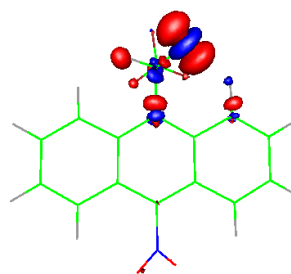
C⁻

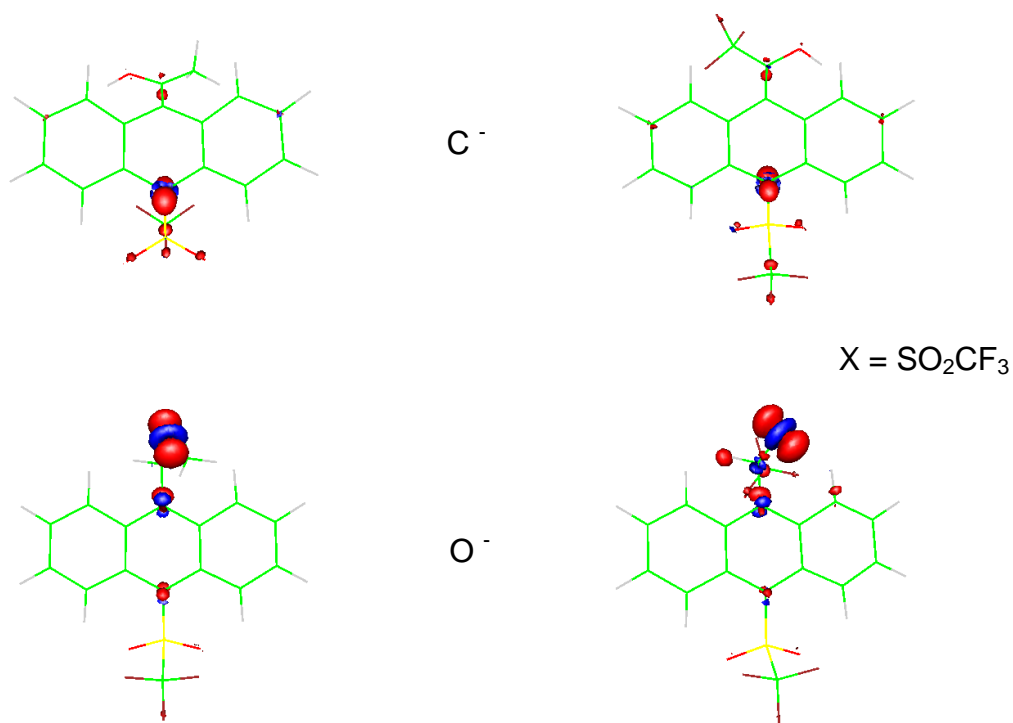


X = NO₂



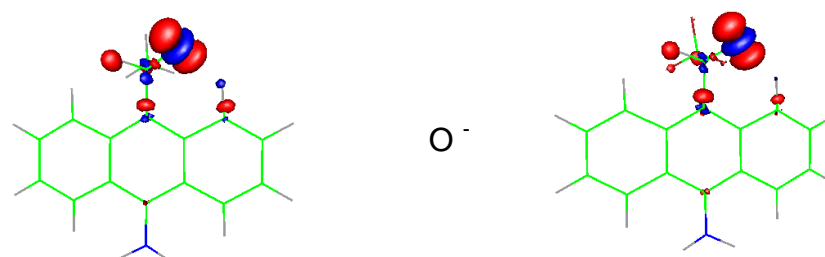
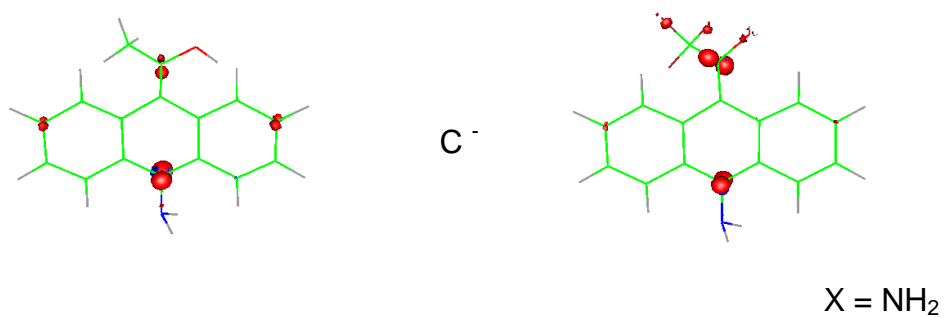
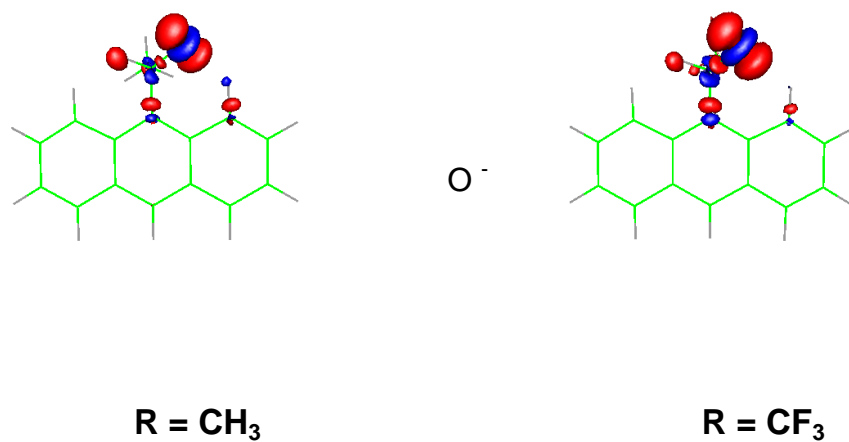
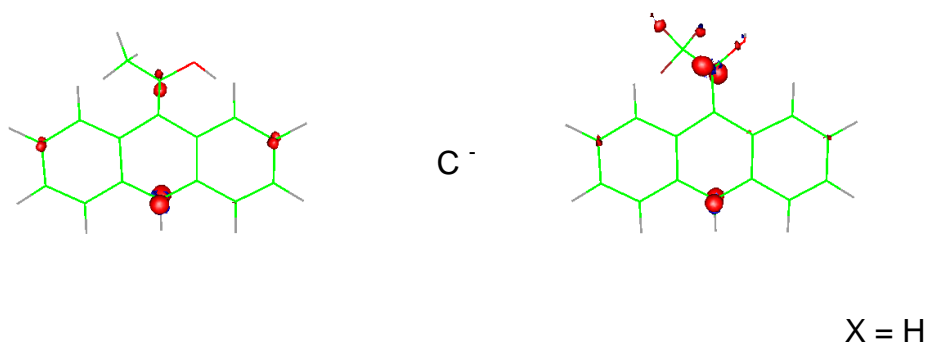
O⁻

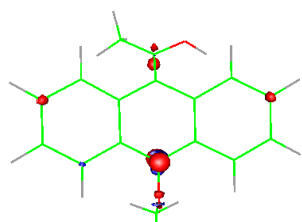




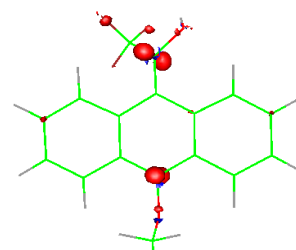
Si se hace un análisis para las contribuciones del carbanión cuando se tiene un grupo electrodonador en C-10, (como es el caso del H, NH₂, CH₃ y OCH₃) cambian de forma sustancial por la presencia del sustituyentes (Esquema 5.3.). Cuando se tiene R = CH₃ las contribuciones se hacen mas grandes en las posiciones 2 y 7 del antrilo y del carbono 10, pero si R = CF₃ se observa claramente el efecto inductivo atractor de este grupo y las contribuciones al grupo antrilo disminuyen notablemente para los carbonos 2 y 7, depositando una cantidad de carga sobre el trifluorometilo. Por otro lado, para el OCH₃ se observan pocas diferencias, sin embargo se sigue manifestando el hecho de que la carga permanece principalmente en el oxigeno y una pequeña cantidad en el carbono 10.

Esquema 5.3. Representación del anión alcóxido y carbanión de los enantiómeros *10*-sustituidos, calculados con las funciones de Fukui y con sustituyentes electrodonadores

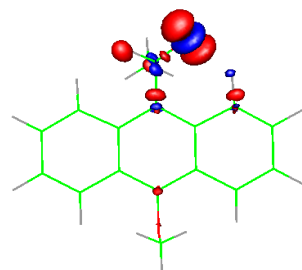




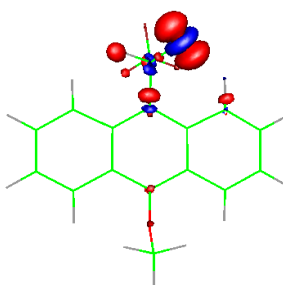
C⁻



X = OCH₃

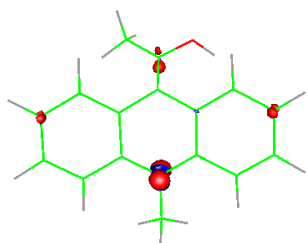


O⁻

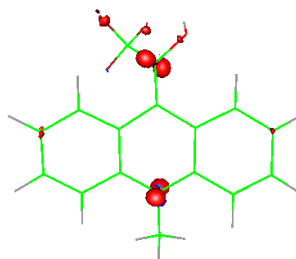


R = CH₃

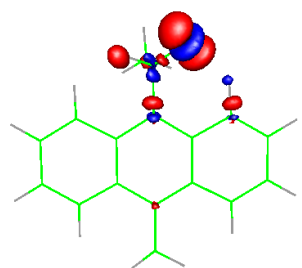
R = CF₃



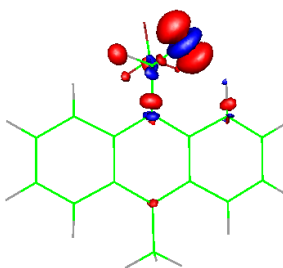
C⁻



X = CH₃



O⁻



En general, los valores mayoritarios de $f^-(\mathbf{r})$ para **4a-4t** y **4d-4n** en los alcóxidos, están localizados principalmente en el oxígeno y en forma menos pronunciada en los carbonos 9 y 10 de las moléculas. Sin embargo, para los carbaniones, la deslocalización de la carga en el anillo aromático contribuye a la estabilidad y al carácter nucleofílico ambidentado del anión.

La estabilidad de los carbaniones puede ser explicada a partir de la deslocalización de la carga en el grupo antrilo; a mayor estabilidad más débil como base es el carbanión y mas fuerte su ácido conjugado y viceversa. En otras palabras, en la medida en que el carbanión es más estable, posee menos reactividad y por tanto, disminuye su capacidad para tratar de recuperar el hidrógeno extraído; y esto se puede corroborar con los valores de energías libres de Gibbs calculados.

CAPÍTULO 6

Perspectivas

Como perspectiva de este trabajo, se tiene información experimental de ^1H RMN de la (*S*)-dihidro-3-hidroxi-4,4-dimetil-2(3H)-furanona (estructuras 6.1) como soluto quiral y el alcohol de Pirkle (*R*) como agente de solvatación, esto es, con el propósito de dilucidar la estructura de un complejo diastereomérico preferencial.

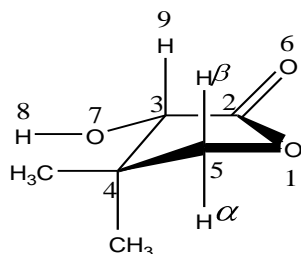


Figura 6.1. (*S*)-dihidro-3-hidroxi-4,4-dimetil-2(3H)-furanona

Los resultados de ^1H RMN del complejo formado, entre soluto aditivo quiral mostraron que casi todos los corrimientos del alcohol de Pirkle son de protección. La magnitud de estos corrimientos expresada como $\Delta\delta$ en partes por billón (ppb) para un hidrógeno específico del soluto, es la diferencia del desplazamiento químico en los espectros de la muestra conteniendo el aditivo quiral menos el desplazamiento químico en el espectro del soluto puro. En la Tabla 6.1 se muestran los datos correspondientes al soluto (6.1).

Tabla 6.1. $\Delta\delta$, en ppb del soluto (6.1) en cloroformo deuterado y en presencia de (*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol

Relación molar soluto-CSA	H3 β	H5 α	H5 β	OH	CH ₃ β	CH ₃ α
1:1.1	-52.9	-28.8	-38.2	-2.7	-32.8	-24.0
1:2.17	-98.9	-53.8	-72.5	-0.4	-61.4	-44.7
1:3.2	-143.3	-77.9	-105.0	+1.3	-89.3	-64.9
1:4.2	-183.0	-101.0	-135.5	+54	-115.3	-83.2

Los datos de la tabla anterior muestran que el alcohol de Pirkle induce corrimientos a campo alto en casi todas las señales del espectro de RMN del soluto, también es notable que el átomo H3 β es el que presenta mayor corrimiento a campo alto, Este hecho se interpreta empíricamente como que los hidrógenos H3 β , H5 β y CH₃ β están ubicados enfrente del grupo antrilo. Tomando en cuenta la posición del átomo H3 β y la configuración de los centros estereogénicos del soluto y del aditivo quiral, a partir de la magnitud en los desplazamientos inducidos, y suponiendo que la basicidad del oxígeno hidroxílico fuera mayor que la de los otros dos átomos de oxígeno del soluto, se deduce que el oxígeno del hidroxilo y el del carbonilo del soluto son los átomos que podrían dar lugar a las interacciones primaria y secundaria respectivamente (ver figura 6.2.). La estructura corresponde al conformero más estable, ya que muestra al grupo hidroxilo con la orientación adecuada para formar un complejo diastereomérico preferencial con el alcohol de Pirkle.

La magnitud de los corrimientos en los espectros, sugiere que la interconversión del anillo del soluto no es un obstáculo para la formación de este modelo de complejación; ya que, los resultados experimentales que se obtuvieron con el soluto (*R*) en presencia del enantiómero del alcohol de Pirkle (*S*) le complementan.

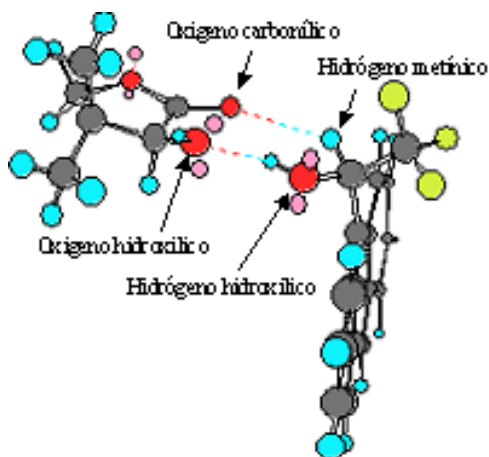


Fig. 6.2. Modelo de complejación entre el alcohol de Pirkle y el soluto 6.1.

El análisis de los resultados, no solo permite la determinación de la pureza enantiomérica y la configuración absoluta de los solutos con el alcohol de Pirkle, también sugiere un modelo de complejación soluto-CSA del tipo ácido-base, ya que el alcohol de Pirkle reconoce la quiralidad de los solutos [17].

La formación de complejos diastereoméricos vía un rápido equilibrio reversible con el solvatante infiere, de acuerdo a lo expuesto anteriormente, la formación de enlaces por puente de hidrógeno que pueden ser determinantes para el análisis del complejo [53].

De acuerdo con lo expuesto hasta el momento, el alcohol de Pirkle tiene dos sitios ácidos que pueden interactuar con solutos que tengan sitios básicos formando enlaces por puente de hidrógeno, por tanto, se propone hacer un estudio teórico de los enlaces por puente de hidrógeno de los complejos soluto-aditivo quiral, utilizando la afinidad protónica PA [52], la constante de acidez pK_a [53], y los resultados teóricos obtenidos en nuestro trabajo, como son la acidez absoluta en fase gas, la función de Fukui, y los resultados experimentales de ^1H RMN.

El estudio de la fuerza del enlace entre el donador y el aceptor, involucra cantidades químicas como son la electronegatividad, la dureza, etc., sus variaciones sugieren que la fuerza del enlace esta íntimamente ligado a las propiedades ácido-base, que pueden ser explicados por metodologías basadas en intervalos de energías libres de Gibbs ($\Delta_{acid}G^o$), que con ayuda de la química teórica es posible encontrar propiedades que permitan desarrollar una teoría para enlaces por puente de hidrógeno [54].

Conclusiones

En el presente trabajo se lograron buenas correlaciones entre los resultados teóricos y experimentales. Con el fin de entender con mayor claridad los resultados obtenidos, se presenta una serie de conclusiones de forma desglosada:

1. Se logró hacer un estudio termodinámico de las estructuras para conocer la acidez del etanol y sus derivados fluorados y arilados, observándose características especiales para el alcohol de Pirkle.
2. Los resultados obtenidos, mostraron la importancia y contribución que tienen los sustituyentes para dilucidar la acidez de una determinada estructura.
3. Los cálculos de regresión lineal, muestran excelentes tendencias para el comportamiento de los alcoholes sustituidos, al ser comparados con la parte experimental.
4. La función de Fukui reproduce de forma adecuada el carácter nucleofílico ambidentado y la estabilidad del carbanión frente a los alcóxidos. Además, muestra claramente la distribución de la carga en los aniones *10*-sustituidos.
5. El análisis de la distribución de la carga representada en la función de Fukui, pone de manifiesto las características adoptadas por las estructuras cuando están expuestas a efectos inductivos y de resonancia.

6. Estudiar de forma sistemática los derivados fluorados y arilados del etanol, es útil para comprobar la importancia de los cálculos teóricos cuando se tienen sistemas que son difíciles de ionizar experimentalmente.
7. De acuerdo con los resultados teóricos, el hidrógeno metínico del alcohol de Pirkle, no solo es capaz de formar una segunda interacción. Si no que además, es capaz de incrementar su acidez en la medida en que la estructura es sustituida por anillos aromáticos y esta a su vez por grupos electroattractores en el carbono-10.
8. La inversión de acidez mostrada, entre el hidrógeno metilénico o metínico con el hidrógeno hidroxílico, al agregar anillos aromáticos a las estructuras, da la posibilidad al alcohol de Pirkle de acomplejarse con algún soluto como se sugiere en las perspectivas.

REFERENCIAS

- [1] Andrés, J.; Beltrán, J.; *Química Teórica y Computacional*, Publicaciones de la Universitat Jaume, D. L. 2000.
- [2] a) Taft, R. W.; Topson, R. D. *Prog. Phys. Org. Chem.* **1987**, 16, 1., b) Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 165., c) Isaacs, N.; *Physical Organic Chemistry*, Second Edition, Addison Wesley Longman. 1995.
- [3] a) March, J. *Advanced Organic Chemistry* (Sixth Edition), Wiley, New York, 2006., b) Seyhan Ege.; *Química Orgánica Estructura y Reactividad*, Tomo 1, Editorial Reverté. S. A. 1998.
- [4] Romero, M. de L.; Méndez, F. *J. Phys. Chem. A.* **2003**, 107, 5874-5875.
- [5] Hammett, L. P. *Chem. Rev.* **1935**, 17, 225.
- [6] Butler, I. S.; Harrod, J. F.; *Química Inorgánica Principios y aplicaciones*, Addison-Wesley Iberoamericana, U. S. A. 1992.
- [7] Parr, R. G.; Yang, W. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford, New York, NY, 1989.
- [8] Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533.
- [9] Mahan, B. H. *Termodinámica Química Elemental*, Editorial Reverté, S. A. 1972.
- [10] Levine, I. N. *Physical Chemistry*, McGraw Hill: New York, 1996.
- [11] Morrison, R. T.; Boyd, R. N. *Química Orgánica*, Quinta Edición, Addison-Wesley Iberoamericana, New York, 1990.
- [12] <http://organica.fcien.edu.uy/pr4/practico4.htm>. (Consultado Nov. 2009.)
- [13] Wade, L. G. *Química Orgánica*, Segunda edición. Prentice-Hall Hispanoamericana, México, 1993.
- [14] García-Martínez, C.; Taguchi, Y.; Oishi, A.; Hayamizu, K. *Tetrahedron: Asymmetry.* **1998**, 9, 995-965.

- [15] García-Martínez, C.; Taguchi, Y.; Oishi, A.; Hayamizu, K. *Magn. Reson. Chem.* **1998**, 36, 429-435.
- [16] Joseph-Nathan, P. *Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno*, CINVESTAV, IPN, México, D. F. 1973.
- [17] Pirkle W. H.; Sikkenga D. L.; Pavlin M. S. ; *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 384-387.
- [18] Pirkle W. H.; Hoover D.; *J. In Topics in stereochemistry*, vol 13, N. L. Allinger, E. L. Eliel and S. H. Wilen, eds. Jhon Wiley & Sons, N. Y. 263-331, 1982.
- [19] Pirkle W. H.; Hauske J. R.; *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 801-805.
- [20] Jaime, C.; Segura, C.; Dinaréz, I.; Font, J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 154-158.
- [21] de Moragas, M.; Cervelló, E.; Port, A.; Jaime, C.; Virgili, A.; Ancian, B. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8689-8695.
- [22] Bartmess, J. E.; Scott, J. A.; McIver, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6046-6056.
- [23] Levine, I. N. *Quantum Chemistry* (Fourth Edition), Prentice Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, 1991.
- [24] Pilar, F. L. *Elementary Quantum Chemistry* (Second Edition), McGraw-Hill, New York, 1990.
- [25] Szabo, A.; Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry*, Mc Millan, New York, 1989.
- [26] Nouredine Zettili. *Quantum Mechanics Concepts and Applications*, John Wiley & Sons, LTD, Chichester U.S.A. 2007.
- [27] (a) Chow, T. L. *Mathematical Methods for Physicists: A concise introduction*, Cambridge University Press., 2003. (b) Arfken, G. B., Weber, H. J. *Mathematical Methods for Physicists*, Academic Press, Fifth Edition; 2001.
- [28] (a) Møller, C.; Plesset, M. S. *Phys. Rev.* **1934**, 46, 618. (b) Head-Gordon, M.; Pople, J. A.; Frisch, M. J. *Chem. Phys.Lett.* **1988**, 153, 503. (c) Frisch, M. J.; Head-Gordon, M.; Pople, J. A. *Chem. Phys. Lett.* **1990**, 166, 275. (d) Frisch, M. J.; Head-Gordon, M.; Pople, J. A. *Chem.Phys. Lett.* **1990**, 166, 281.
- [29] Hohenberg, P.; Khon, W. *Phys. Rev. B.* **1964**, 136, 864.
- [30] Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* **1965**, 140, A1133.
- [31] Méndez. F.; García-Garibay, M. A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7061-7066.
- [32] Gázquez, J. L. *Theoretical Organic Chemistry.* **1998**, Florida Atlantic University, USA.
- [33] Gázquez, J. L. *Structure and Bonding.* **1993**, Vol 80, Springer-Verlag, Berlin-Heidelber.

- [34] Yang, W.; Mortier, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5708.
- [35] Huheey, J. E.; Keiter, E. A.; Keiter, R. L. *Química Inorgánica (Principios de estructura y reactividad)*, Cuarta edición, Oxford University Press, Harla México, 1993.
- [36] Pearson, R. G. *J. Org. Chem. Soc.* **1989**, 54, 1423.
- [37] Pearson, R. G. *Inor. Chim. Acta.* **1992**, 198, 781.
- [38] Parr, R. G.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7512.
- [39] Parr, R. G.; Yang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4049.
- [40] Gilardoni, F.; Weber, J.; Chermette, H.; Ward, T. R. *J. Phys. Chem. A.* **1998**, 102, 3607-3613.
- [41] Yang, W.; Mortier, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5708.
- [42] Mulliken, R. S. *J. Chem Phys.* **1955**, 23, 1833.
- [43] Méndez, F.; Gázquez, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9298.
- [44] Méndez, F.; Tamariz, J.; Geerlings, P. *J. Phys. Chem. A.* **1998**, 102, 6296.
- [45] Méndez, F., Gázquez, J. L. *Theoretical Models for Structure, Properties and Dynamics in Chemistry.* **1994**, S. R. Gadre (ed.), Proceedings of Indian Academy of Sciences (Chem. Sci.), 106, 183.
- [46] Damoun, S.; Van de Woude, G.; Méndez, F.; Geerlings, P. *J. Phys. Chem. A.* **1997**, 101, 886.
- [47] Atkins, P. W. *Fisicoquímica* (Tercera Edición), Addison-Wesley Iberoamericana, S. A. Wilmington, Delaware, E. U. A. 1991.
- [48] McQuarrie, D. A. *Statistical mechanics*, University Science Books, USA, 2000.
- [49] Ochterski, J. W., Ph. D. *Thermochemistry in Gaussian.* **2000**, help@gaussian.com, Gaussian, Inc.
- [50] Klicic, J. J.; Friesner, R. A.; Liu, S.; Guida, W. C. *J. Phys. Chem. A.* **2002**, 106, 1327-1335.
- [51] Jeffrey, G. A. *An Introduction to Hydrogen Bonding*, New York Oxford, Oxford University Press, 1997.
- [52] Stewart, R.; Van der Linden, R. *Can. J. Chem.* **1960**, 38, 399-406.
- [53] Papadimitriou, A. V.; Promitis, Y. G.; Lazarou, Y. G.; Papagiannakopoulos, P. *J. Phys. Chem. A.* **2003**, 107, 3733-3740.

- [54] (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648. (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys.Rev. B.* **1988**, 37, 785. (c) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J.Phys. Chem.* **1994**, 98, 11623.
- [55] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J.R.; Montgomery, J. A., Jr.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S.S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G.A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H.P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A.D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J.B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M.A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. Gaussian 03, Revision C.02; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2004.
- [56] Haas, M. J.; Harrison, A. G. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.* **1993**, 124, 115-124.
- [57] Raymond, T. M.; Davico, G. E.; Schartz, R. L.; Lineberg, W. C. *J. Chem. Phys.* **2000**, 112, 1158-1169.
- [58] Graul, S. T.; Schnute, M. E.; Squires, R. R. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.* **1990**, 96, 181.
- [59] Claire, R. L.; McMahon, T. B. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.* **1980**, 33, 21.
- [60] Dawson, J. H. J.; Jennings, K. R. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.* **1977**, 25, 47.
- [61] Li, Q. S.; Xu, W. G.; Xie, Y.; Schaefer, H. F. III. *J. Phys. Chem A.* **1999**, 103, 7496-7505.
- [62] Alcamí, M.; Mo, O.; Yañez, M. *J. Phys. Org. Chem.* **2002**, 15, 174-186.
- [63] Romero, M. de L.; Méndez, F. *J. Phys. Chem. A.* **2004**, 107, 4526-4530.
- [64] Zhang, K.; Chung-Phillips, A. *J. Phys. Chem. A.* **1998**, 102, 3625-3634.
- [65] Miao, R.; Jin, Ch.; Yang, G.; Hong, J.; Zhao, Ch.; Zhu, L. *J. Phys. Chem. A.* **2005**, 109, 2340-2349.
- [66] Cortés, F.; Tenorio, J.; Collera, O.; Cuevas, G. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2918-2924.

- [67] Omoto, K.; Marusaki, K.; Hirao, H.; Imade, M.; Fujimoto, H. *J. Phys. Chem. A.* **2000**, 104, 6469-6504.
- [68] Christen, D.; Mack, H-G.; Rüdiger, S.; Oberhammer, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3720-3723.
- [69] Ramírez, R. E.; Garcia-Martinez, C.; Mendéz, F. *J. Phys. Chem. A.* **2009**, 113, 10753-10758.
- [70] Takagi, M.; Nojima, M.; Kusabayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 103, 4676-4684.
- [71] Engler, T. A.; Shechter, H. *Tetrahedrom Lett.* **1984**, 24, 4645-4648.
- [72] Wenzel, T. J.; Wilcox, J. D. *Chirality.* **2003**, 15, 256-270.
- [73] Pirkle, W. H.; Finn, J. M. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2935-2938.
- [74] Pirkle, W. H.; Sikkenga, D. L.; Pavlin, M. S. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 384-387.
- [75] Berger, T. A.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9753-9761.
- [76] (a) Schleyer, P. v. R.; Manoharan, M.; Jiao H.; Stahl, F. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3643-3646.
(b) Aihara, J.; Kanno, H. *J. Phys. Chem. A.* **2005**, 109, 3717-3721. c) Wheland, G. W. *Resonance in Organic Chemistry*; Wiley: New York , 517, 1955.
- [77] <http://www.csc.fi/english/pages/gOpenMol> (Consultado Dic. 2008.)
- [78] Gilli, G.; Gilli, G. *J. Mol. Struct.* **2000**, 552, 1-15.
- [79] Gilli, P.; Pretto, L.; Gilli, G. *J. Mol. Struct.* **2007**, 844-845, 328-339.
- [80] Paola Gilli., Loretta Pretto., Valério Bertolasi., Gastone Gilli., *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42 (1), 33-44.

APÉNDICE A

A.1. Orbitales moleculares

La combinación lineal de orbitales atómicos CLOA; utilizado como función de base para átomos en moléculas en métodos *Ab-initio*, tiene como principio construir un conjunto base útil para la solución de la ecuación de Schrödinger (3.3).

Las funciones para átomos hidrogenoides fueron candidatos apropiados para construcción de un conjunto base con la forma:

$$\Psi_{nlm}(r, \theta, \varphi) = N_{nl} \left(\frac{2Zr}{n} \right)^l L_{n+l}^{2l+1} \left(\frac{2Zr}{n} \right) e^{-Zr/n} Y_{lm}(\theta, \varphi) \quad (\text{A.1})$$

donde n , l y m son números cuánticos y r , θ y φ las coordenadas esféricas para los electrones con relación a los núcleos, mientras que, N_{nl} es la constante de normalización y $Y_{lm}(\theta, \varphi)$ y L_{n+l}^{2l+1} son los armónicos esféricos y los polinomios asociados de Laguerre respectivamente, y Z es la carga nuclear.

Posteriormente los orbitales tipo Slater (STO) que tienen una estructura similar pero mucho más simple que (A.1), también fueron elegidos para resolver la ecuación de Schrödinger.

$$\xi_{nlm}^{ST}(r, \theta, \varphi; \zeta) = N_{nor} r^{n-1} e^{-\zeta r} Y_{lm}(\theta, \varphi) \quad (\text{A.2})$$

donde N_{nor} es la constante de normalización y ζ es el exponente orbital de Slater. Sin embargo, el costo computacional era muy alto al utilizar este tipo de funciones.

De aquí el surgimiento de un nuevo tipo de funciones llamadas orbitales tipo Gaussian (GTO), que pueden ser expresadas de la forma:

$$\xi^{GT}(x, y, z; \alpha) = N_{nor} x^p y^q z^s e^{-\alpha r^2} \quad (\text{A.3})$$

con N_{nor} como la constante de normalización, p , q y s son cantidades positivas ($p+q+s=l$) y α el exponente orbital Gaussiano.

Como se puede observar las expresiones (A.2) y (A.3) muestran diferente aproximación radial. Los GTO a largas distancias manifiestan aproximaciones incorrectas, sin embargo, aunque los STO muestran correcta aproximación radial, la evaluación de integrales bieletrónicas llega a ser extremadamente difícil para moléculas poliatómicas. Por tanto, un número de gaussianas (llamadas no contraídas o funciones primitivas) se contraen en una combinación lineal para formar un STO:

$$\xi^{CGT} = \sum_{j=1}^K C_j \xi_j(x, y, z; \alpha_j) \quad (\text{A.4})$$

Con K conocido como grado de contracción.

A.2. Conjunto base mínimo (STO-KG)

Los coeficientes de expansión y exponentes orbitálicos de las primitivas gaussianas en (A.4) pueden ahora ser optimizados como una aproximación a orbitales tipo Slater generando un conjunto base STO-3G. Un primer tipo de conjunto base que puede ser considerado como un “conjunto base mínimo”, es aquel que contiene un número de funciones base suficiente para acomodar todos los electrones de un átomo.

A.3. Conjunto base extendido (DZ-TZ)

Una extensión simple de un conjunto base mínimo es cuando se escogen dos funciones (DZ) o tres funciones (TZ) para cada orbital atómico de un átomo.

No obstante, el incremento en la flexibilidad parece ser muy importante para las regiones de valencia de la molécula. Por lo tanto, uno usualmente trata a los orbitales de la capa interna con un nivel mínimo y usa la calidad de DZ y TZ para los orbitales de valencia. El conjunto base mas común para usar como DZ son 3-21G y 6-31G, designado por Pople y colaboradores.

A.4. Funciones de polarización

Aunque los conjuntos base DZ y TZ incrementan la flexibilidad sobre un conjunto base mínimo, en general este tipo de funciones no siempre es suficiente para representar la deformación de la simetría molecular. Por tanto, el conjunto base DZ y TZ, difícilmente pueden describir los cambios en la estructura electrónica de una molécula cuando el ambiente muestra baja simetría. Por ejemplo, la polarización de la densidad electrónica que sufren los hidrógenos cuando están enlazados a una molécula, no es bien representada si se utiliza un orbital tipo-*s*; en este caso es necesario describir el fenómeno mediante funciones base tipo-*p* para átomos de hidrógeno, y orbitales tipo-*d* para átomos mas pesados como el carbono. A este tipo de funciones, que permite a los orbitales cambiar de forma se les llama funciones de polarización y son denotadas como: 6-31G(**d,p**) ó 6-31G(**).

A.5. Funciones difusas

En ciertas aplicaciones de cálculo de aniones, es necesario incluir funciones con exponentes pequeños, esto extiende las regiones de valencia y representan muy bien las regiones donde los enlaces son débiles como es el caso de enlaces por puente de hidrógeno. Este conjunto base, se representa por un signo + en la función 6-31+G(**).

A.6. Selección de una base

En la practica, la selección de un conjunto base es muy importante y aunque no existe una metodología para hacerlo, siempre es necesario buscar la forma de ganar calidad, reducir costo y obtener una representación máxima de las propiedades en los sistemas a estudiar.

APÉNDICE B

B.1 El método SCF

La solución de las ecuaciones de Hartree-Fock, utilizando el método SCF tiene la forma:

$$f(1)\psi_i(r_1) = \varepsilon_i\psi_i(r_1) \quad (\text{B.1})$$

Donde $f(1)$ es el operador de Fock unielectrónico formado por:

$$f(1) = h(1) + \sum_{a=1}^{N/2} [J_a(1) - K_a(1)] \quad (\text{B.2})$$

Que son los operadores:

$$\begin{aligned} h(1) &= -\frac{1}{2}\nabla^2 - \sum_A \frac{Z_A}{|R_A - r|} && \text{Hamiltoniano del core} \\ J_a(1) &= \int dr_2 \frac{\psi_a^*(2)\psi_a(2)}{r_{12}} && \text{Operador Coulombico} \\ K_a(1) &= \left[\int dr_2 \frac{\psi_a^*(2)\psi_i(2)}{r_{12}} \right] \psi_a(1) && \text{Operador de Intercambio} \end{aligned} \quad (\text{B.3})$$

Y para resolver (B.1) se propone un conjunto finito de funciones base (ϕ_μ).

$$\psi_i(r_1) = \sum_{\mu=1}^K C_{\mu i} \phi_\mu(r_1) \quad (\text{B.4})$$

Posteriormente se aplica por la izquierda $\int dr_1 \phi_{\mu}^*(1)$

$$\sum_{\nu} C_{\nu i} \int dr_1 \phi_{\mu}^*(1) f(1) \phi_{\nu}(1) = \varepsilon_i \sum_{\nu} C_{\nu i} \int dr_1 \phi_{\mu}^*(1) \phi_{\nu}(1) \quad (\text{B.5})$$

Esto implica que se tienen dos matrices:

$$S_{\mu\nu} = \int dr_1 \phi_{\mu}^*(1) \phi_{\nu}(1) \quad \Sigma \text{ matriz de traslape} \quad (\text{B.6})$$

Que debe ser ortogonalizada y

$$F_{\mu\nu} = \int dr_1 \phi_{\mu}^*(1) f(1) \phi_{\nu}(1) \quad \Phi \text{ matriz de Fock} \quad (\text{B.7})$$

Por lo tanto $F_{\mu\nu}$ se puede reescribir de la siguiente forma, utilizando (B.3)

$$F_{\mu\nu} = \int dr_1 \phi_{\mu}^*(1) h(1) \phi_{\nu}(1) + \sum_{a=1}^{N/2} \int dr_1 \phi_{\mu}^*(1) \left[J_a(1) - K_a(1) \right] \phi_{\nu}(1) \quad (\text{B.8})$$

Y el primer término se conoce como:

$$H_{\mu\nu}^{core} = \int dr_1 \phi_{\mu}^*(1) h(1) \phi_{\nu}(1) \quad (\text{B.9})$$

Después de utilizar un conjunto de funciones base que representen los orbitales para los operadores Coulombico y de Intercambio, el operador de Fock queda de la forma siguiente:

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^{core} + \sum_{\sigma,\lambda} P_{\lambda\sigma} \left[\langle w|\sigma\lambda \rangle - \frac{1}{2} \langle \lambda|\sigma\nu \rangle \right] \quad (\text{B.10})$$

Donde el segundo término se puede representar por:

$$G_{\mu\nu} = \sum_{\sigma,\lambda} P_{\lambda\sigma} \left[\langle v|\sigma\lambda \rangle - \frac{1}{2} \langle \mu\lambda|\sigma\nu \rangle \right] \quad \text{matriz } \Gamma \quad (\text{B.11})$$

Y lleva implícita la matriz densidad, conformada por los coeficientes de expansión y las integrales bielectrónicas.

$$P_{\lambda\sigma} = 2 \sum_{a=1}^{N/2} C_{\lambda a} C_{\sigma a}^* \quad \Pi \text{ matriz densidad} \quad (\text{B.12})$$

Por último la matriz de Fock, se puede escribir de la forma reducida:

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^{core} + G_{\mu\nu} \quad (\text{B.13})$$

Y la energía electrónica se obtiene mediante la ecuación

$$E_0 = \frac{1}{2} \sum_{\mu} \sum_{\nu} P_{\nu\mu} (H_{\mu\nu}^{core} + F_{\mu\nu}) \quad (\text{B.14})$$

El procedimiento SCF para un cálculo de estructura electrónica es como sigue:

- 1.- Se especifica una molécula (con un conjunto de coordenadas nucleares $\{R_A\}$, números atómicos $\{Z_A\}$, y número de electrones N) y un conjunto base $\{\phi_\mu\}$.
- 2.- Se calculan todas las integrales moleculares requeridas, $S_{\mu\nu}$, $H_{\mu\nu}^{core}$, y $\langle\mu|\lambda\sigma\rangle$.
- 3.- Se diagonaliza la matriz de traslape Σ mediante una transformación unitaria, y para ello se obtiene una matriz Ξ .
- 4.- Se obtiene la matriz densidad Π (B.12).
- 5.- Se calcula la matriz Γ (B.11), desde la matriz densidad Π y las integrales bielectrónicas $\langle\mu|\lambda\sigma\rangle$.
- 6.- Se suma Γ al Hamiltoniano del core, para obtener la matriz de Fock $\Phi = H^{core} + \Gamma$.
- 7.- Se calcula la matriz de Fock transformada $\Phi^{\bar{}} = \Xi^{\bar{}} \Phi \Xi$.
- 8.- Se diagonaliza $\Phi^{\bar{}}$ para obtener $X^{\bar{}}$ y ϵ .
- 9.- Se calcula $X^{\bar{}} = \Xi X^{\bar{}}$.
- 10.- Se determina una nueva matriz Π desde $X^{\bar{}}$.
- 11.- Se determina cuando el procedimiento ha convergido, utilizando un criterio de energía y de función de base. Si el procedimiento no ha convergido se regresa al paso 5, con una nueva matriz densidad.
- 12.- Si el procedimiento ha convergido, entonces se calcula la energía (ecuación B.14) y otras cantidades de interés.

APENDICE C

C.1. El calculo de variaciones

Uno de los problemas elementales del cálculo diferencial es encontrar mínimos y máximos de funciones, por ejemplo, si consideramos una función $y = f(x)$, la condición necesaria para encontrar un punto estacionario en $x = a$ es:

$$f'(a) = 0 \tag{C.1}$$

Este punto estacionario es un mínimo o un máximo si $f''(a) > 0$ o $f''(a) < 0$ respectivamente. Para el cálculo de variaciones se tienen problemas similares pero más complicados: el problema central es encontrar una función $f(x)$ de tal manera que al integrar esta sea un mínimo o un máximo. Cada función de $f(x)$ es llamada un funcional y es escrita como $F[f(x)]$: donde cada función $f(x)$ corresponde a cierto valor del funcional.

En la actualidad existen muchos problemas en matemáticas, física y química que requieren el uso del cálculo de variaciones, un ejemplo claro en la mecánica cuántica se encuentra cuando se tiene que la energía es un funcional de la función de onda $E[\Psi(r,t)]$: ya que, para cada función de onda existe un valor propio asociado a este. Lo mismo puede decirse para $E[\rho(r)]$, la energía es un funcional, y así se toma en Teoría de Funcionales de la Densidad.

C.2. La ecuación de Euler

Considerando la siguiente integral

$$F = \int_{x_1}^{x_2} I(x, y(x), y'(x)) dx \quad (C.2)$$

donde el integrando I es una función de x , $y(x)$ y $y'(x)$. Y si enfocamos el problema para encontrar el valor estacionario de esta integral para puntos fijos x_1 y x_2 , donde $y(x)$ tiene valores fijos y consideramos una función $Y(x)$ adyacente a $y(x)$, de tal suerte que la diferencia es:

$$\delta y(x) = Y(x) - y(x) \quad (C.3)$$

Y esta diferencia es infinitesimalmente pequeña para todos los valores de x entre x_1 y x_2 . La variación de la integral F puede ser escrita como:

$$\begin{aligned} \delta F &= \int_{x_1}^{x_2} I(x, Y(x), Y'(x)) dx - \int_{x_1}^{x_2} I(x, y(x), y'(x)) dx \\ &= \int_{x_1}^{x_2} I(x, y(x) + \delta y(x), y'(x) + \delta y'(x)) dx - \int_{x_1}^{x_2} I(x, y(x), y'(x)) dx \\ &= \int_{x_1}^{x_2} \left(\frac{\partial I}{\partial y(x)} \delta y(x) + \frac{\partial I}{\partial y'(x)} \delta y'(x) \right) dx \end{aligned} \quad (C.4)$$

desde

$$\delta y'(x) = \delta \frac{dy(x)}{dx} = \frac{d(Y(x) - y(x))}{dx} = \frac{d}{dx}(Y(x) - y(x)) = \frac{d}{dx} \delta y(x) \quad (C.5)$$

La integral (C.4) da:

$$\delta F = \int_{x_1}^{x_2} \left(\frac{\partial I}{\partial y(x)} \delta y(x) + \frac{\partial I}{\partial y'(x)} \frac{d}{dx} \delta y(x) \right) dx \quad (C.6)$$

Y el segundo termino de esta integral, después de una integración por partes da:

$$\left[\frac{\partial I}{\partial y'(x)} \delta y(x) \right]_{x_1}^{x_2} - \int_{x_1}^{x_2} \frac{d}{dx} \left(\frac{\partial I}{\partial y'(x)} \right) \delta y(x) dx \quad (C.7)$$

Donde los puntos x_1 y x_2 son diferencia entre los puntos estacionarios $\delta y(x_1) = 0$ y $\delta y(x_2) = 0$, por lo que el primer termino de (C.7) se anula.

Insertando la expresión (C.7) en la integral y aplicando la condición $\delta F = 0$, (C.6) nos da:

$$0 = \int_{x_1}^{x_2} \left(\frac{\partial I}{\partial y(x)} - \frac{d}{dx} \frac{\partial I}{\partial y'(x)} \right) dx \quad (C.8)$$

El término anterior, debido a la arbitrariedad de $\delta y(x)$; la ecuación de Euler queda definida de la forma:

$$\frac{\partial I}{\partial y(x)} - \frac{d}{dx} \frac{\partial I}{\partial y'(x)} = 0 \quad (C.9)$$

C.3. Multiplicadores de Lagrange

Un problema relativamente frecuente en física matemática consiste en obtener el extremal de una función $f(x_1, \dots, x_n)$ donde no todas las variables son independientes debido a un conjunto de restricciones que prescriben una determinada relación entre ellas. Aquí es necesario denotar estas restricciones por las ecuaciones $g_1(x_1, \dots, x_n) = 0, \dots, g_k(x_1, \dots, x_n) = 0$ con $k < n$. Para proceder con el cálculo del valor extremal utilizamos el método siguiente:

Sean $\delta x_1, \dots, \delta x_n$ cambios pequeños en las variables x_1, \dots, x_n de manera que

$$\begin{aligned} \delta f &= \frac{\partial f}{\partial x_1} \delta x_1 + \frac{\partial f}{\partial x_2} \delta x_2 + \dots + \frac{\partial f}{\partial x_n} \delta x_n \\ \delta g_1 &= \frac{\partial g_1}{\partial x_1} \delta x_1 + \frac{\partial g_1}{\partial x_2} \delta x_2 + \dots + \frac{\partial g_1}{\partial x_n} \delta x_n \\ &\vdots \\ \delta g_k &= \frac{\partial g_k}{\partial x_1} \delta x_1 + \frac{\partial g_k}{\partial x_2} \delta x_2 + \dots + \frac{\partial g_k}{\partial x_n} \delta x_n \end{aligned} \quad (\text{C.10})$$

Sistema que podemos reescribir como

$$\delta f + \alpha_1 \delta g_1 + \dots + \alpha_k \delta g_k = \sum_{i=1}^n \left(\frac{\partial f}{\partial x_i} + \sum_{j=1}^k \alpha_j \frac{\partial g_j}{\partial x_i} \right) \delta x_i \quad (\text{C.11})$$

Para valores arbitrarios de $\alpha_1, \dots, \alpha_k$. Ahora bien, si suponemos que en el punto $x_i + \delta x_i$ para $i=1, \dots, k$, $g_i = 0$, entonces $\delta g_1 = \delta g_2 = \dots = \delta g_k = 0$. En este caso (C.11) se reduce a:

$$\delta f = \sum_{i=1}^n \left(\frac{\partial f}{\partial x_i} + \sum_{j=1}^k \alpha_j \frac{\partial g_j}{\partial x_i} \right) \delta x_i \quad (\text{C.12})$$

Por otra parte, las k ecuaciones $\delta g_1 = \delta g_2 = \dots = \delta g_k = 0$ pueden pensarse como k ecuaciones que nos permiten expresar $\delta x_1, \dots, \delta x_n$ en términos de $\delta x_{k+1}, \dots, \delta x_n$. Si escogemos $\alpha_1, \dots, \alpha_n$ de manera que satisfagan las ecuaciones

$$\frac{\partial f}{\partial x_i} + \sum_{j=1}^k \alpha_j \frac{\partial g_j}{\partial x_k} = 0 \quad \alpha = 1, \dots, k \quad (\text{C.13})$$

La ecuación (C.12) se reduce a

$$\delta \mathcal{F} = \sum_{i=k+1}^n \left(\frac{\partial f}{\partial x_i} + \sum_{j=1}^k \alpha_j \frac{\partial g_j}{\partial x_k} \right) \delta x_i \quad (\text{C.14})$$

Donde $\delta x_{k+1}, \dots, \delta x_n$ son ahora independientes. Como f tiene un valor extremal en este punto, $\delta \mathcal{F} = 0$ y esta condición se satisface si y solo si en la ecuación (C.14)

$$\frac{\partial f}{\partial x_i} + \sum_{j=1}^k \alpha_j \frac{\partial g_j}{\partial x_k} = 0$$

Que combinada con la ecuación (C.13) da

$$\frac{\partial f}{\partial x_i} + \sum_{j=1}^k \alpha_j \frac{\partial g_j}{\partial x_k} = 0 \quad i = 1, \dots, n \quad (\text{C.15})$$

Los parámetros indeterminados $\alpha_1, \dots, \alpha_n$ quedan determinados por las k ecuaciones $g_1(x_1, \dots, x_n) = \dots = g_k(x_1, \dots, x_n) = 0$. Con esto y la ecuación (C.15) se puede determinar los valores x_1, \dots, x_n para las cuales $\delta \mathcal{F} = 0$.

APÉNDICE D

D.1. La energía libre de Gibbs y la constante K

El método mas inmediato para hallar la energía libre de Gibbs se deduce de la relación entre energía libre, entalpía y entropía, de acuerdo con ecuación:

$$\Delta G^0 = \Delta H^0 - T\Delta S^0 \quad (\text{D.1})$$

donde se toman en cuenta todas las contribuciones para la parte traslacional, rotacional y vibracional, tanto para la entalpía, como para la entropía (pg. 25 y 26).

Esta ecuación es la definición de la variación de la energía libre en un proceso isotérmico aplicado al caso especial en el que los estados, inicial y final del sistema son los estados standard de los reaccionantes y los productos. Cuando se dispone de una tabla para los valores de entalpía y entropía de una reacción dada, es posible calcular la variación de la energía normal ΔG^0 para una reacción de la forma:

$$\Delta G^0 = \sum \Delta G_f^0(\text{productos}) - \sum \Delta G_f^0(\text{reactivos}) \quad (\text{D.2})$$

La variación de energía libre normal es una constante determinada que mide la diferencia de energía libre entre dos estado bien definidos: el estado normal de los reaccionantes y el de los productos, y esta constante se puede determinar a partir del equilibrio alcanzado por una reacción hipotética entre gases ideales, como se muestra en D.3.



A partir de esta expresión, se puede deducir una ecuación para la variación de la energía libre que se produce cuando los reaccionantes a las presiones arbitrarias P_A , P_B se convierten en productos a las presiones arbitrarias P_C , P_D .

Con lo anterior, es posible obtener una relación entre la energía libre de Gibbs y la constante de equilibrio K . Partiendo de la definición de energía libre, en su forma diferencial, como se muestra en la ecuación D.4, y suponiendo que T y P son constantes, por ende $dq = TdS$:

$$\begin{aligned} dG &= dH - TdS - SdT \\ &= dq + Vdp - TdS - SdT \\ dG &= VdP - SdT \end{aligned} \tag{D.4}$$

Esta importante relación, se expresa la variación de la energía libre de Gibbs con la presión y la temperatura. Para una variación isotérmica de la presión,

$$\begin{aligned} dG &= VdP \\ \int_{G^0}^G dG &= \int_{P_0}^P VdP \quad (a \ T \ \text{constante}) \end{aligned} \tag{D.5}$$

Considerando solamente el caso de gases ideales:

$$G - G^0 = \int_{P_0}^P \frac{RT}{P} dP = RT \ln \frac{P}{P_0} \tag{D.6}$$

Aquí, G es la energía libre de un mol de un gas ideal a una presión arbitraria P , y G^0 es la energía libre standard de un mol de dicho gas. Esto indica que, puesto que la presión es standard, entonces $P_0 = 1 \text{ atm}$.

$$G = G^0 + RT \ln P \tag{D.7}$$

Para hallar ΔG , la variación de energía libre, se parte de las ecuaciones D.2 y D.3

$$\begin{aligned}\Delta G &= \sum \Delta G(\text{productos}) - \sum \Delta G(\text{reactivos}) \\ &= cG_C + dG_D - aG_A - bG_B\end{aligned}\tag{D.8}$$

Si se sustituye para cada término de la ecuación D.7, donde la energía libre de cada reaccionante y producto es tomado de la forma:

$$\Delta G = cG_C + dG_D - aG_A - bG_B + RT(c \ln P_C + d \ln P_D - a \ln P_A - b \ln P_B)\tag{D.9}$$

Pero:

$$\Delta G^0 = cG_C + dG_D - aG_A - bG_B\tag{D.10}$$

Es decir, la variación de energía libre standard de la reacción es la diferencia entre las energías libres standard de los productos y los reactivos. Por tanto, la ecuación D.9 se puede escribir así:

$$\Delta G = \Delta G^0 + RT \ln \frac{(P_C)^c (P_D)^d}{(P_A)^a (P_B)^b}\tag{D.11}$$

El cociente de las potencias de los productos y reactivos de D.11, tiene la forma de una constante de equilibrio; cada presión esta elevada a una potencia que es coeficiente estequiométrico de dicho compuesto en la reacción química. Además, si la energía libre de los reaccionantes y productos esta en equilibrio, la reacción no presenta tendencia a producirse en ninguna dirección, de esto resulta que, $\Delta G = 0$ y la expresión D.11, se puede escribir:

$$0 = \Delta G^0 + RT \ln K\tag{D.12}$$

Despejando ΔG^0

$$\Delta G^0 = -RT \ln K\tag{D.13}$$

Que es la expresión 3.53 de la pagina 27.