

ESTUDIO TEÓRICO DE LA REACTIVIDAD QUÍMICA
DEL REACTIVO DE LAWESSON FRENTE A UNA
FAMILIA DE δ -LACTAMAS BICÍCLICAS

TESIS QUE PRESENTA
AVELINO CORTÉS SANTIAGO
PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS

ABRIL 17, 2015

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA - IZTAPALAPA
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ASESOR:
DR. JORGE GARZA OLGUÍN

JURADO CALIFICADOR:

PRESIDENTE:

DR. JOSÉ LUIS GÁZQUEZ MATEOS

SECRETARIO:

DR. EDUARDO GONZALEZ ZAMORA

VOCAL:

DR. ALBERTO VELA AMIEVA

VOCAL:

DR. FERNANDO SARTILLO PISCIL

Agradecimientos

Mi más sincero agradecimiento a mi profesor, Dr. Jorge Garza Olguín, por sus conocimientos compartidos, sus palabras de ánimo y el apoyo incondicional que me mostró desde el primer momento. Sin su guía hubiera resultado imposible concluir el trabajo que aquí se muestra.

Mi reconocimiento y respeto a mis sinodales, Dr. José Luis Gázquez, Dr. Eduardo González, Dr. Alberto Vela, Dr. Rodolfo Esquivel y Dr. Fernando Sartillo, por la revisión de esta tesis y por sus valiosos comentarios y sugerencias.

A los profesores y compañeros del Área de Físicoquímica Teórica de la UAM-I, a la UAM misma, gracias.

Resumen

Los alcaloides naturales y sintéticos derivados de la familia de la piperidina muestran una amplia gama de actividades biológicas importantes. En la actualidad, el desarrollo de nuevas metodologías para su síntesis enantioselectiva es un tema de atención considerable y un reto en síntesis orgánica. Con este fin, en los últimos años se ha explorado la utilidad de δ -lactamas bicíclicas quirales en la síntesis enantioselectiva de alcaloides que soportan una unidad de piperidina como una característica estructural central. En esta tesis se ha desarrollado un procedimiento teórico para analizar la interrelación estructura y reactividad química de agentes tionantes tipo Lawesson hacia una familia de δ -lactamas bicíclicas del tipo hexahidrooxazolo[3,2-*a*]piridin-5-onas. Este procedimiento permitió comprender el rol que desempeñan los efectos estructurales en la reactividad de estas reacciones de tionación para la formación de intermediarios que permitan la síntesis enantioselectiva de alcaloides complejos de interés estructural y/o biológico por esta vía. Los descriptores de reactividad química usados en esta tesis se encuentran definidos dentro de la Teoría de Funcionales de la Densidad. El análisis energético y geométrico se complementó con el mapeo del potencial electrostático molecular lo que permitió visualizar las diferentes contribuciones electrostáticas. Para obtener estas cantidades, se calculó la estructura electrónica de todas las moléculas involucradas en este estudio usando un funcional híbrido, libre de parámetros empíricos, con una contribución de 1/5 de la energía de intercambio exacto, el cual se demostró que es el adecuado para este tipo de sistemas. Los resultados obtenidos concuerdan bien con las observaciones experimentales, pero además, muestran nuevas evidencias para explicar la reactividad química de estos sistemas.

Índice general

Agradecimientos	III
Resumen	V
Índice general	VII
Introducción.	1
1. Antecedentes y motivación.	5
1.1. El proceso de Tionación.	5
1.2. Compuestos tionados como precursores de alcaloides.	7
1.3. El problema experimental en el proceso de tionación.	9
1.4. Objetivos.	13
1.4.1. Objetivo General.	13
1.4.2. Objetivos particulares.	13
2. Fundamentos Teóricos.	17
2.1. Métodos de estructura electrónica.	17
2.1.1. Métodos basados en la función de onda.	17
2.1.2. Métodos basados en la densidad electrónica.	27
2.1.2.1. Teoría de funcionales de la densidad.	27
2.1.2.2. Método de Kohn-Sham.	28
2.1.2.3. Aproximaciones al funcional E_{xc}	32
2.2. Reactividad química.	35
2.2.1. Modelos de reactividad derivados en el contexto de la teoría de funcionales de la densidad.	35
2.2.1.1. Índices de reactividad globales.	36
2.2.1.2. Índices de reactividad locales.	39
2.2.2. Potencial electrostático molecular.	40

3. Metodología adecuada para el estudio del enlace P-S en el anillo P_2S_2 en el reactivo de Davy.	43
3.1. Estimación del rompimiento del enlace P-S en el reactivo de Davy.	44
3.1.1. Análisis conformacional del reactivo de Davy.	45
3.1.2. Energías conformacionales.	47
3.1.3. Energías de disociación.	49
3.1.4. Comparación con estructura de rayos-X.	56
3.1.5. Espectro IR.	58
3.1.6. Tres sistemas análogos al reactivo de Davy.	60
3.1.7. Impacto de la energía de intercambio exacto EE.	65
3.1.8. Energías de disociación verticales.	70
3.1.9. Energías libres de Gibbs para el rompimiento P-S.	76
3.1.10. Efecto del conjunto de funciones de base.	78
3.1.11. Conclusión.	81
4. Análisis de interacción molecular	83
4.1. Agentes tionantes (RTL).	83
4.1.1. Energías de disociación.	83
4.1.2. Parámetros de reactividad globales.	89
4.1.3. Parámetros de reactividad locales.	90
4.1.3.1. La Función de Fukui.	90
4.1.3.2. Potencias electroceptoras y electrodonadoras locales.	92
4.1.4. Reactividad de los monómeros de los RTL.	93
4.2. Reactividad Química de las familias de δ -lactamas bicíclicas.	98
4.2.1. Análisis estructural de la familia de oxazolopiperidonas tipo D (ETD).	99
4.2.2. Parámetros de reactividad globales y locales de las estructuras ETD.	101
4.2.3. Interacción entre las estructuras ETD y los monómeros de los RTL.	104
4.2.4. Efectos estéricos en la formación de los aductos [ETD]-[mon_RTL].	107
4.2.4.1. Análisis del efecto estérico a través del mapeo de los potenciales electrostáticos.	108
4.2.5. Análisis de la reactividad de la familia de oxazolopiperidonas tipo M (ETM).	110
4.2.5.1. Análisis conformacional de las estructuras ETM.	114
4.2.6. Reactividad de las estructuras ETM.	116
4.2.7. Interacción de los sistemas ETM con los monómeros de los RTL.	119
4.2.8. Análisis de los efectos estéricos en las ETM.	121
4.2.8.1. Mapeo del potencial electrostático.	121
4.2.9. Interacción de la familia de oxazolopiperidonas tipo D modificadas, ETD(bt), frente a reactivos tipo Lawesson.	122
4.2.10. Mecanismos de reacción.	135
Conclusiones	139

Perspectivas	143
Apéndice.	145
A. Reactividad química de moléculas pequeñas.	145
A.1. Planteamiento del problema.	146
A.2. Modelado del fullereno C ₆₀	147
A.3. Detalles computacionales.	148
A.4. Resultados y discusión.	149
A.5. Conclusiones.	155
Bibliografía	157

Introducción.

Uno de los objetivos principales de los químicos experimentales en el área de síntesis orgánica se centra en la investigación y el desarrollo de métodos que permitan la síntesis enantioselectiva de productos naturales y sintéticos. Resolver las dificultades que se presentan en el curso de estas reacciones constituye un constante reto debido a que el interés principal radica en obtener condiciones óptimas de trabajo que mejoren los resultados de las reacciones químicas en estudio. Una manera de avanzar en este sentido, es a través de analizar los hechos experimentales y conjuntarlos con la teoría. Con esto, se ha logrado comprender y predecir muchos de los fenómenos que ocurren en los procesos naturales y en los experimentos del laboratorio.

La aplicación de los conceptos cuánticos a sistemas químicos permite describir y racionalizar las propiedades estructurales en la reactividad de un sistema a partir de su estructura electrónica. En este sentido, uno de los grandes retos de la química teórica es el estudio y desarrollo de aproximaciones a la mecánica cuántica con el fin de elaborar teorías que permitan, por un lado, dar respuestas a las interrogantes de los químicos experimentales y, por otro, predecir posibles observaciones.

Esta tesis de doctorado establece un vínculo teórico-experimental, al caracterizar mediante el uso de la teoría, la reactividad química de agentes tionantes hacia una familia de compuestos bicíclicos del tipo oxazolopiperidonas con el fin de comprender y dar posibles respuestas y propuestas a los resultados experimentales inesperados que se obtienen al tratar de preparar compuestos tionados como intermediarios en la síntesis enantioselectiva de alcaloides y fármacos derivados de la piperidina.

El propósito principal es mostrar que mediante el uso de los métodos de la química teórica, concretamente con la Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD), es posible entender y predecir la reactividad química de estas especies como entes individuales y como especies interactuantes. Bajo esta perspectiva, se presenta un estudio teórico sobre la reactividad química del reactivo de Lawesson, que es uno de los agentes tionantes más efectivos que se conocen, y de varios compuestos análogos a él frente a una serie de compuestos que contienen un grupo oxo en su estructura, usando una metodología eficiente para calcular la estructura electrónica de estos sistemas. De forma consensuada, se admite que las reacciones que estudiamos aquí se dan de manera concertada¹⁻⁴. Lo que se encontró, es un mecanismo que difiere de éste.

Para su presentación, esta tesis está estructurada de la siguiente manera:

Un tema de gran controversia en las reacciones de tionación utilizando el reactivo de Lawesson, en particular en las reacciones propuestas en este trabajo, lo es sin duda, la manera en que este reactivo actúa frente a lactamas bicíclicas cuando éstas tienen diferentes sustituyentes. En algunos casos se realiza la tionación y en otros se forma un producto diferente. Se han dado explicaciones cualitativas a estos resultados por parte de los experimentalistas, sin obtener una explicación concluyente. Por esta razón, en el capítulo 1, se introducen los antecedentes y las motivaciones que llevaron al desarrollo del presente trabajo, además, los objetivos que se pretenden alcanzar en este estudio.

Lo que nos interesa en este trabajo, es el estudio de la reactividad química. Por consiguiente, es importante identificar los sitios reactivos, junto con su reactividad como un todo, de las moléculas en función de su estructura molecular y determinar así su reactividad relativa. En el capítulo 2, se describen en forma general, los conceptos de la química cuántica para el estudio de la estructura electrónica y los conceptos de la reactividad química en el formalismo de la TFD.

En el capítulo 3, se describe el procedimiento para diseñar la metodología adecuada para el estudio de la estructura electrónica de los sistemas de interés, utilizando métodos basados en la función de onda y métodos basados en la TFD. En este capítulo se hace énfasis de la importancia que tiene la energía de intercambio exacto en la descripción de la estructura electrónica de estos sistemas. Es importante mencionar que hasta antes de este trabajo, no se encontraron evidencias de trabajos teóricos para estudiar la estructura electrónica de las familias de lactamas bicíclicas. Por otra parte, el único trabajo teórico encontrado acerca de los agentes tionantes es el del reactivo de Davy realizado por Menzel et al.⁵ en el cual reportaron energías conformacionales y de disociación, además de señales de IR calculados con métodos limitados basados en función de onda, los cuales describiremos con detalle.

Identificar la reactividad global y local de las moléculas es sólo una parte para explicar la reactividad de estos sistemas. Las reacciones químicas, en general, dependen también de otras variables. En el capítulo 4, se presentan los resultados obtenidos junto con el análisis y discusión de estos acerca de la relación entre la estructura molecular y la reactividad de los compuestos estudiados. En este capítulo, se intenta dar una explicación acerca de la gran diferencia de reactividad de las especies químicas estudiadas, aún cuando presentan características muy similares. Con el análisis de los resultados obtenidos se propone un mecanismo de reacción para la tionación de las lactamas bicíclicas.

A continuación, se presentan las conclusiones generales y las perspectivas de este trabajo,

señalándose el gran impacto de la energía de intercambio exacto en el estudio de estos sistemas.

Finalmente, en el apéndice, se muestra la forma práctica para calcular los índices de reactividad en sistemas pequeños. Para este fin, se presenta un estudio detallado sobre la reactividad de gases nobles confinados en un fullereno C_{60} . El estudio ilustra el uso de los conceptos de reactividad en un sentido global y local.

Capítulo 1

Antecedentes y motivación.

1.1. El proceso de Tionación.

La transformación de un grupo funcional carbonilo en tio-carbonilo ha sido de gran interés en síntesis orgánica durante muchos años, siendo el pentasulfuro de fósforo y el reactivo de Lawesson (RL) los reactivos que frecuentemente se utilizan para esta transformación. El RL, [2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-ditiodifosfetano-2,4-disulfuro], es el anhídrido dimérico del ácido metoxifenilditiofosfínico^{6,7}. Este reactivo, está formado por un anillo de cuatro miembros compuesto por átomos alternados de azufre y fósforo, al cual se le unen dos grupos anisoles, tal como lo muestra la figura 1.1.

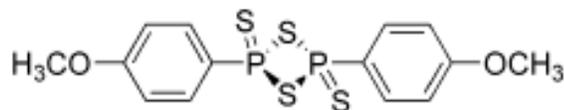


Figura 1.1: Estructura molecular del reactivo de Lawesson.

Es importante mencionar que el RL es el reactivo más usado en la actualidad para transformar un grupo carbonilo a tiocarbonilo, por lo cual, es estudiado experimentalmente con regularidad debido a sus importantes aplicaciones en síntesis orgánica.

Se ha demostrado experimentalmente que el RL convierte efectivamente el grupo oxo de compuestos tales como cetonas, ésteres o amidas, entre otros, a un grupo tio. Este proceso se representa esquemáticamente en la Figura 1.2. Esta conversión se lleva a cabo aún con la presencia de varios grupos funcionales tales como anillos aromáticos, heterociclos, halógenos, grupos funcionales nitro, nitrilo, alquil, alquilamina y éteres^{7,8}. A lo largo del documento, R y R¹ representarán diversos grupos funcionales.

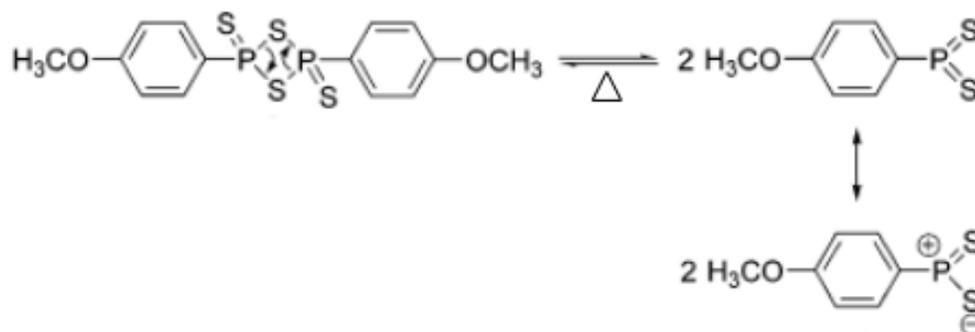


Figura 1.2: Representación esquemática del papel del RL en la tionación.

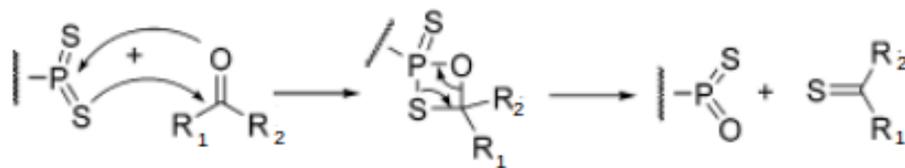
El posible mecanismo de la tionación se basa en colocar al RL a reflujo en benceno, tolueno o xileno, para provocar una disociación del RL por calentamiento. Los productos de la disociación, dos monómeros de ditiometafosfonato (iluros^a de Lawesson), pueden entonces reaccionar con grupos funcionales carbonilos para formar tio-oxafosfetanos⁹, los cuales se descomponen en la correspondiente tiocetona, de acuerdo al esquema mostrado en la Figura 1.3^{7,10,11}.

En suma, el reactivo de Lawesson es un reactivo indispensable en muchas reacciones químicas, principalmente por convertir casi todas las clases de grupos oxo en grupos tio, los cuales son grupos funcionales muy importantes en muchas reacciones orgánicas. Además,

^aUn iluro, es una molécula dipolar neutra con cargas positiva y negativa adyacentes (John McMurry. Organic Chemistry, 7th ed, Thomson/Brooks/Cole 2008).



Etapa 1



Etapa 2

Figura 1.3: Posible mecanismo de tionación. 1) Disociación del RL, 2) Formación de la tioacetona.

el RL es ampliamente utilizado en la síntesis de casi todos los tipos de compuestos heterocíclicos para incorporar en su estructura átomos de azufre¹².

1.2. Compuestos tionados como precursores de alcaloides.

El desarrollo de nuevas metodologías para sintetizar alcaloides de la familia de la piperidina es un reto en síntesis orgánica. Es bien conocido que el anillo de piperidina diversamente sustituido es la estructura que se encuentra con mayor frecuencia, formando parte de alcaloides (más de la mitad de los alcaloides conocidos lo contienen) y numerosos fármacos. En este contexto, las lactamas bicíclicas con estructura de oxazolopiperidonas, han mostrado

ser buenos materiales de partida para esta síntesis¹³. La diversidad estructural de estos alcaloides enantiopuros que contienen centros quirales, los convierten en extraordinarios modelos para probar las nuevas metodologías en síntesis asimétrica. En la Figura 1.4 se presentan algunos productos donde la piperidina está involucrada.

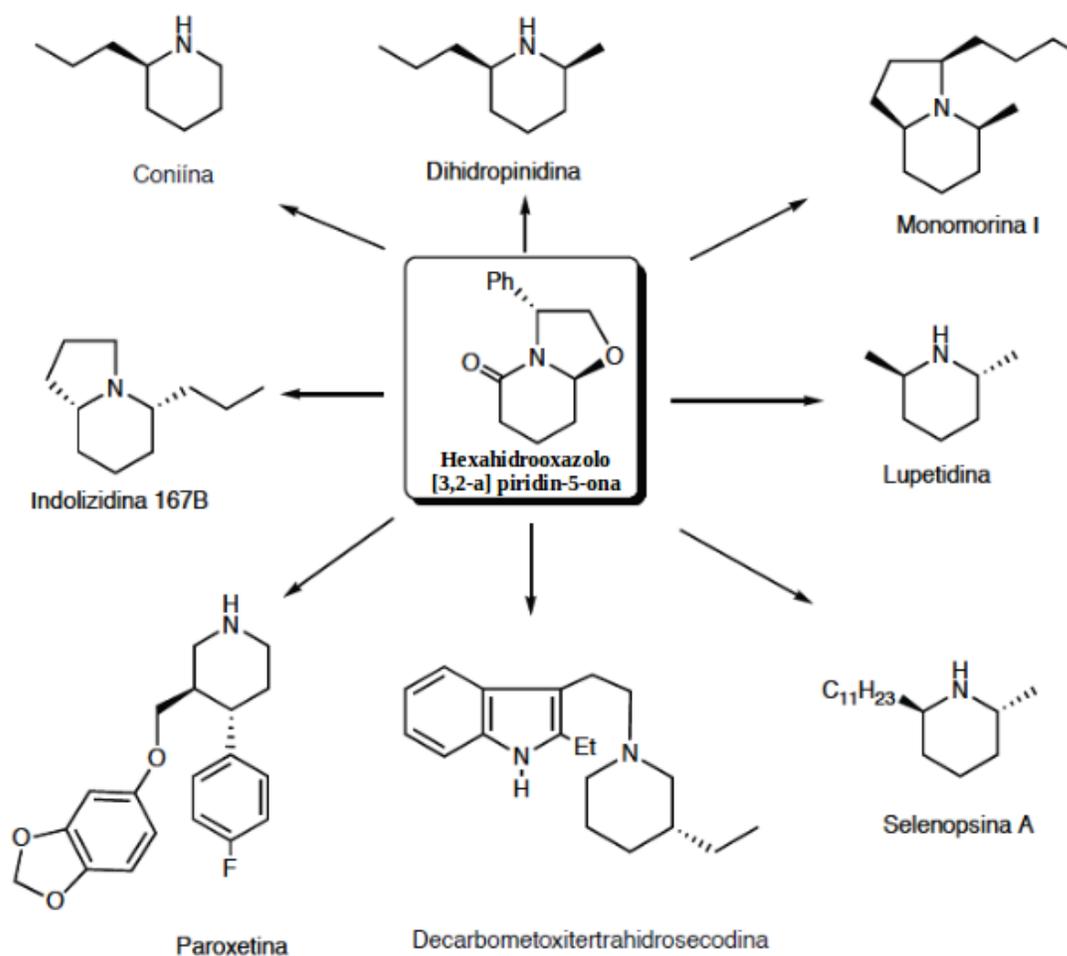


Figura 1.4: Síntesis enantioselectiva de diversos alcaloides piperidínicos.

Así, el conocimiento de la estructura, la configuración absoluta de los centros quirales y la completa caracterización espectroscópica de los alcaloides ha permitido utilizar estos

compuestos como referencia para evaluar la eficiencia química y estereoquímica de las nuevas metodologías que se proponen para la síntesis enantioselectiva de alcaloides.

Cabe mencionar que en las últimas tres décadas se ha desarrollado una apreciable cantidad de metodologías para sintetizar alcaloides con un alto grado de enantioselectividad utilizando como punto de partida estructuras nitrogenadas quirales enantiopuras conocidas como sintones¹⁴. De estos, las hexahidrooxazolo[3,2-a]piridin-5-onas (estructura central de la figura 1.4) han demostrado ser útiles en la preparación de intermediarios que permiten la síntesis enantioselectiva de una gran variedad de piperidinas multifuncionalizadas y alcaloides que contienen en su estructura el anillo de piperidina.

1.3. El problema experimental en el proceso de tionación.

Antes de abordar el problema del proceso de la tionación de los sintones mencionados, debemos decir que Gnecco y colaboradores, publicaron en los años 2003¹ y 2004^{2,3} una nueva metodología para transformar la función amida de la trans-hexahidrooxazolopiridin-5-ona, compuesto [1] de la Figura 1.5, en la correspondiente tioamida utilizando como agente tionante el reactivo de Lawesson para obtener como productos finales a la (+)-coniína, la (-)-dihidropinidina y la indolizidina (+)-167B.

Con este antecedente, el grupo de Gnecco, después de sintetizar los compuestos: (3R,6S,8aS)-6-metil-3-fenilhexahidrooxazolo[3,2-a]piridin-5-ona; y (3R,6S,8aS)-6-etil-3-fenilhexahidrooxazolo[3,2-a]piridin-5-ona, compuestos [7] y [8], respectivamente, de la figura 1.6, por una nueva y eficiente ruta,¹⁵ trataron de llevar a cabo la reacción de tionación en ambos compuestos utilizando el RL con la finalidad de obtener precursores que permitieran sintetizar alcaloides indolizidínicos y quinolizidínicos, de la misma manera en que lo hicieron con el compuesto [1]. Tal como se representa en el esquema de síntesis de la figura 1.7.

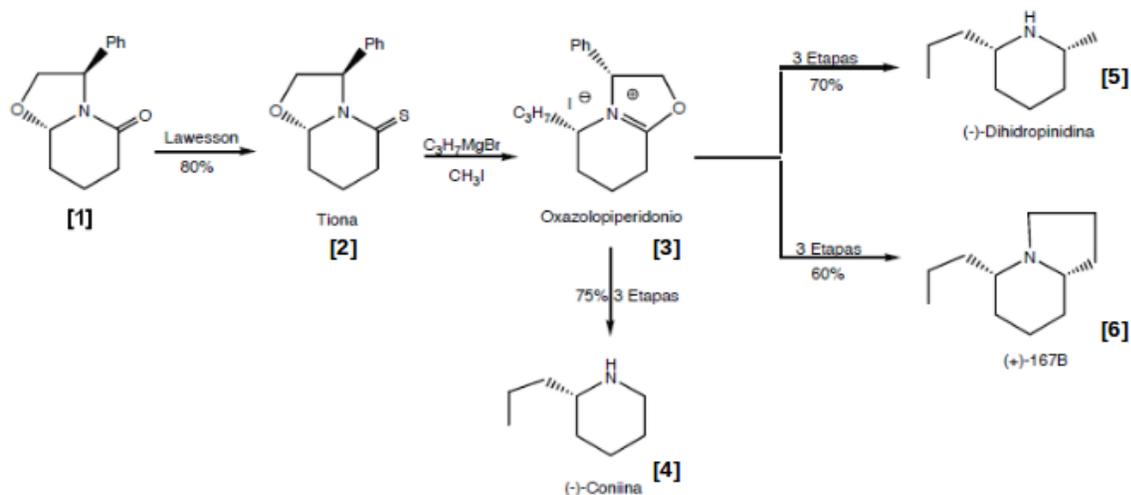


Figura 1.5: Esquema que muestra la síntesis de: (a) (+)-coniina, (b) (-)-dihidropinidina y (c) indolizidina (+)-167B a partir de la trans-hexahidrooxazolo[3,2-a]piridin-5-ona, [1].

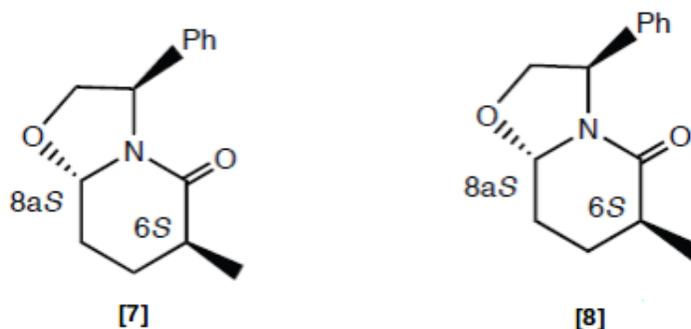


Figura 1.6: Compuestos sintetizados por Gnecco y colaboradores. (3R,6S,8aS)-6-metil-3-fenilhexahidrooxazolo[3,2-a]piridin-5-ona, [7] y (3R,6S,8aS)-6-etil-3-fenilhexahidrooxazolo[3,2-a]piridin-5-ona, [8]

Primero se estudió la reactividad del compuesto [7] con el reactivo de Lawesson siguiendo dos procedimientos diferentes. En ambos procedimientos se obtuvo una mezcla compleja de productos y tanto el espectro de RMN ^{-1}H y RMN ^{-13}C indicaron que se había obtenido

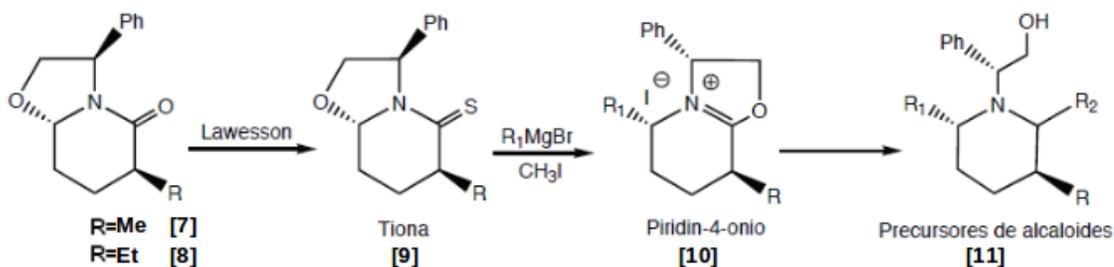


Figura 1.7: Esquema de síntesis propuesto para obtener precursores de alcaloides a partir de los oxazoles [7] y [8] por medio del reactivo de Lawesson.

mayoritariamente un compuesto diferente a la tioamida. Además en un estudio de IR se confirmó que la función oxazolo del compuesto [7] se había abierto, regenerando el doble enlace y no se había llevado a cabo la transformación de la amida en tioamida, obteniéndose el producto que se muestra la figura 1.8.

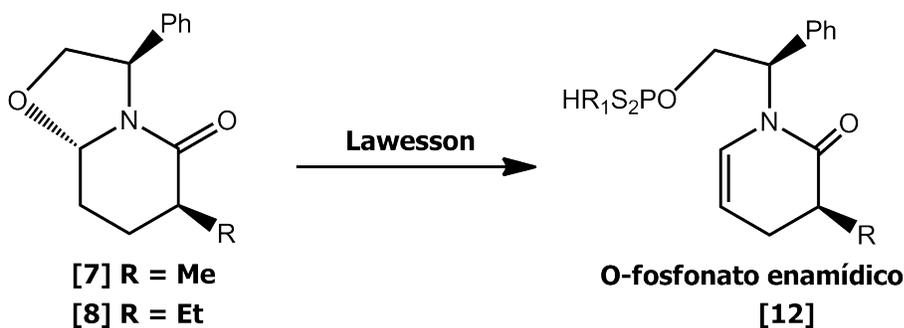


Figura 1.8: Esquema para la reacción entre el RL y las estructuras [7] y [8].

Como una alternativa para obtener el producto de tionación de este compuesto, se optó por utilizar el reactivo de Davy¹⁶ que es un agente tionante análogo al de Lawesson, pero de menor volumen. Tal vez, el iluro de Davy por ser más pequeño, facilitaría su coordinación con el oxígeno de la función amida y la reacción se realizaría sin problema. La reacción con el reactivo de Davy se hizo en diferentes condiciones y el resultado fue idéntico al obtenido con el reactivo de Lawesson. Adicionalmente, la hexahidrooxazolopiridin-5-ona

[8] también se hizo reaccionar con estos agentes tionantes y el resultado fue el mismo al encontrado en el compuesto [7]⁴.

Cabe mencionar que de manera independiente, Meyers ha descrito la transformación de una función amida que tiene un grupo metilo en la posición alfa en la correspondiente tioamida (figura 1.9).

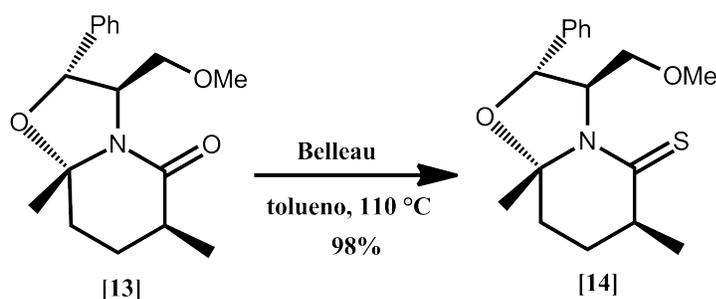


Figura 1.9: Transformación de un grupo amida a tioamida utilizando el Reactivo de Belleau según lo descrito por Meyers.

Meyers hizo reaccionar la (2S,3R,6S,8aS)-6,8a-dimetil-2-fenil-3-metoximetilhexahidrooxazolo[3,2-a]piridin-5-ona [12] con otro compuesto análogo al de Lawesson pero de mayor tamaño, el reactivo de Belleau,¹⁷ y obtuvo la (2S,3R,6S,8aS)-6,8a-dimetil-2-fenil-3-metoximetil-hexahidrooxazolo[3,2-a]piridin-5-tiona [13] con un rendimiento del 98 %¹⁸.

Se menciona el trabajo de Meyers porque como se puede ver, su estructura es muy parecida a las estructuras mostradas por los compuestos [1], [7] y [8], y en todo caso, éste pareciera ser un resultado anormal de acuerdo a lo reportado por Meyers para la tionación de la (2R,6S,8aS)-6,8a-dimetil-3-fenil-2-metoximetilhexahidrooxazolo[3,2-a]piridin-5-ona que es una estructura química y estereoquímicamente similar a la del compuesto [7] utilizando el reactivo de Belleau, un agente tionante de mayor volumen que el RL. Podría entonces pensarse que los efectos estéricos no son determinantes en estos procesos de tionación.

Hasta ahora no se ha dado una explicación con certeza a este comportamiento inesperado y, consecuentemente, lleva a plantear varias hipótesis que experimentalmente son difíciles de probar. Evidentemente, un estudio de la estructura electrónica del reactivo de Lawesson y compuestos análogos, como los reactivos de Davy y Belleau, es importante para caracterizarlos teóricamente, ya que experimentalmente estos han sido estudiados ampliamente⁷. Este problema y la posibilidad de utilizar los métodos de estructura electrónica para investigar y explicar los caminos de reacción han motivado el presente trabajo doctoral.

1.4. Objetivos.

Si bien, en el mecanismo aceptado para la transformación O/S de compuestos que contienen el grupo carbonilo se asume que el reactivo de Lawesson actúa en su forma monomérica de ditiometafosfonato, el proceso de tionación aún no es claramente comprendido.

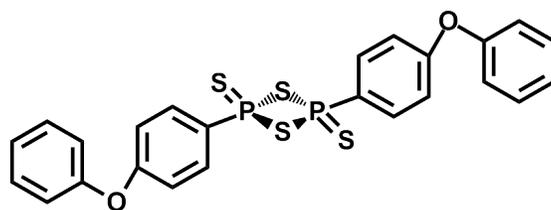
1.4.1. Objetivo General.

Entender a través de métodos teóricos reacciones de tionación donde esté involucrado el anillo P_2S_2 , para validar los mecanismos propuestos experimentalmente o para proponer nuevos.

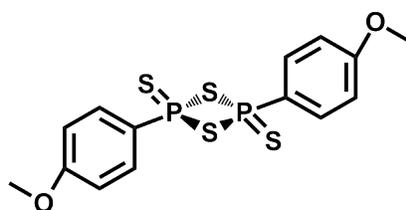
1.4.2. Objetivos particulares.

1. Estudiar la reactividad química, a nivel local y global, de los reactivos de Lawesson, Davy, Belleau y dos reactivos análogos propuestos como modelos: AT[H] y AT[OMe]. A estos reactivos en su conjunto les llamaremos reactivos tipo Lawesson (RTL) y se muestran a continuación en la figura 1.10.
2. Calcular el costo energético del proceso de disociación de los RTL.

Reactivos usados en los procesos de tionación



(a) Reactivo de Belleau



(b) Reactivo de Lawesson



(c) Reactivo de Davy

Dos compuestos análogos



(d) AT[OMe]



(e) AT[H]

Figura 1.10: Estructuras moleculares de los reactivos tipo Lawesson (RTL).

- Estudiar la reactividad química a nivel local y global de la familia de lactamas bicíclicas de la figura 1.11. A estas estructuras les llamaremos estructuras tipo D (ETD).
y la familia de estructuras análogas a la estructura utilizada por Meyers (figura 1.12).

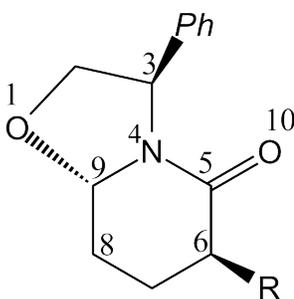


Figura 1.11: Estructuras moleculares de la familia de lactamas bicíclicas ETD.

Para diferenciarlas de las primeras, a éstas les llamaremos estructuras tipo M (ETM).

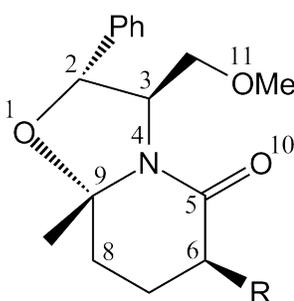


Figura 1.12: Estructuras moleculares de la familia de lactamas bicíclicas ETM.

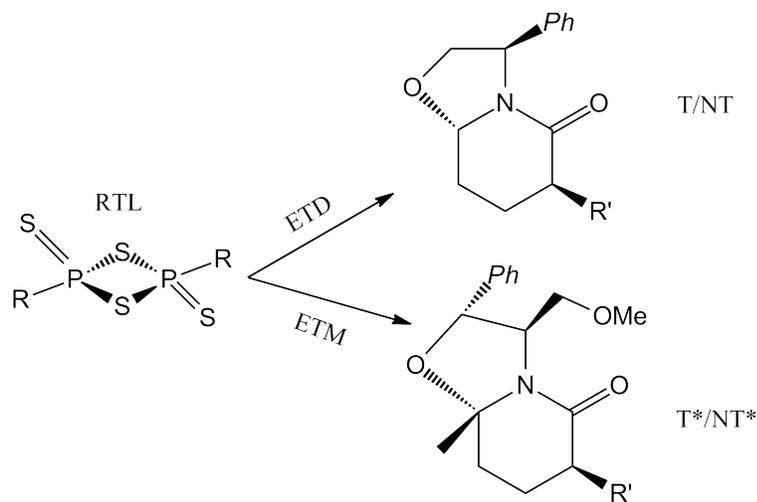
En ambas estructuras $R = -H, -CH_3, -CH_2CH_3, -OH$ y $-F$. La intención de usar varios sustituyentes es analizar la reactividad sobre los átomos: N4, C5, C6, C8, C9; O1, O10 y O11(en el caso de las estructuras de la figura 1.12). La importancia de usar $R = -OH$ y $-F$ con respecto a $R = -H, -CH_3$ y $-CH_2CH_3$, es analizar el efecto del sustituyente sobre los átomos de interés, además de estudiar los efectos estéricos.

4. Realizar un análisis de la influencia que los aspectos estructurales tienen sobre la conexión estructura-reactividad en la posible formación de aductos entre los RTL y las estructuras consideradas en el punto 2.

5. Establecer un posible mecanismo de reacción del proceso de tionación de estos compuestos y predecir los compuestos tionados de acuerdo a la siguiente tabla y esquema:

Tabla 1.1: Antecedentes y propuesta de sustituyentes tanto en las lactamas bicíclicas (R') como en los agentes tionantes (R). Las etiquetas T, NT y T^* corresponden a los resultados experimentales descritos en el capítulo anterior.

R	-CH ₂ CH ₃		-CH ₃		-H		-OH		-F	
	ETD	ETM	ETD	ETM	ETD	ETM	ETD	ETM	ETD	ETM
-PhOPh	?	?	?	T^*	?	?	?	?	?	?
-PhOCH ₃	NT	?	NT	?	T	?	?	?	?	?
-H	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
-SCH ₃	NT	?	NT	?	?	?	?	?	?	?
-OCH ₃	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?



Esquema de la interacción entre RTL y ETD o ETM.

En esta tabla y en el esquema, T/NT corresponde a la tionación o no tionación de los compuestos tipo ETD y T^*/NT^* corresponde al mismo proceso en las estructuras tipo ETM.

Capítulo 2

Fundamentos Teóricos.

2.1. Métodos de estructura electrónica.

2.1.1. Métodos basados en la función de onda.

Las ecuaciones de la mecánica cuántica, al resolverse, han mostrado ser una herramienta poderosa para la comprensión de un gran número de fenómenos químicos. Hoy en día se sabe que si la función de onda puede ser calculada, entonces todas las propiedades físicas y químicas que dependen de la estructura electrónica del sistema estarán determinadas. Para ello, se resuelve la ecuación de Schrödinger¹⁹ no relativista independiente del tiempo. Su forma es:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (2.1)$$

En esta ecuación diferencial de valores propios, \hat{H} , es el operador hamiltoniano asociado a un sistema de N-electrones y M-núcleos. Ψ , es la función de onda que describe el estado del sistema y depende de las coordenadas de todos los electrones (espaciales y de espín) y de las coordenadas de los núcleos. E , representa a la energía del sistema en dicho estado.

Por otra parte, debe de considerarse que la función de onda debe cumplir con ciertos requisitos para que sea físicamente aceptable: Ψ debe ser continua en todas partes, además debe ser una función cuadráticamente integrable y antisimétrica respecto al intercambio de las coordenadas de dos electrones cualesquiera. En esta tesis se hará uso de la aproximación de Born-Oppenheimer.

Existen varios enfoques para resolver la ecuación 2.1 y encontrar los estados electrónicos del sistema. Uno de ellos es el método de Hartree-Fock (HF) el cual está basado en el principio variacional²⁰. Para ello, aproxima a la función de onda multielectrónica como un determinante de Slater, construido por funciones monoeléctricas llamadas espín-orbitales. Este determinante en forma abreviada puede escribirse como:

$$|\Psi_0\rangle = |\chi_1\chi_2 \dots \chi_i\chi_j \dots \chi_N\rangle \quad (2.2)$$

donde cada espín-orbital es el producto de dos funciones: una función espacial y una función de espín, $\chi_a(\vec{x}) = \varphi_a(\vec{r})\sigma_a(\omega)$.

Suponiendo que el determinante está normalizado, la energía de HF expresada como un funcional del conjunto de espín-orbitales, está dada por:

$$E_0[\{\chi_a\}] = \langle \Psi_0 | \hat{H} | \Psi_0 \rangle = \sum_a^N \langle \chi_a | \hat{h} | \chi_a \rangle + \frac{1}{2} \sum_{a,b}^N \langle \chi_a \chi_b | | \chi_a \chi_b \rangle \quad (2.3)$$

donde:

$$\hat{h} = -\frac{1}{2}\nabla^2 + v(\vec{r}) \quad (2.4)$$

$v(\vec{r})$, es el potencial externo generado por los núcleos atómicos del sistema. y;

$$\langle \chi_a \chi_b | | \chi_a \chi_b \rangle = \langle \chi_a \chi_b | \chi_a \chi_b \rangle - \langle \chi_a \chi_b | \chi_b \chi_a \rangle \quad (2.5)$$

con:

$$\langle \chi_a \chi_b | \chi_c \chi_d \rangle = \int \int d\vec{x}_1 d\vec{x}_2 \frac{\chi_a^*(\vec{x}_1) \chi_b^*(\vec{x}_2) \chi_c(\vec{x}_1) \chi_d(\vec{x}_2)}{r_{12}} \quad (2.6)$$

Por lo tanto, la ecuación 2.3 puede ser reescrita como:

$$E[\{\chi_a\}] = \sum_a^N \langle \chi_a | -\frac{1}{2} \nabla^2 | \chi_a \rangle + \sum_a^N \langle \chi_a | v(\vec{r}) | \chi_a \rangle + \frac{1}{2} \sum_a^N \sum_b^N (\langle \chi_a \chi_b | \chi_a \chi_b \rangle - \langle \chi_a \chi_b | \chi_b \chi_a \rangle) \quad (2.7)$$

Es importante señalar que al expresar a la función de onda como un determinante de Slater, la densidad electrónica, $\rho(\vec{r})$, la cual está dada por el valor esperado del operador de densidad²⁰ $\hat{\rho}(\vec{r}) = \sum_a^N \delta(\vec{r}_a - \vec{r})$, toma la forma:

$$\rho(\vec{r}) = \sum_a^N \langle \chi_a | \hat{\rho}(\vec{r}) | \chi_a \rangle = \sum_a^N \varphi_a^*(\vec{r}) \varphi_a(\vec{r}) \quad (2.8)$$

en donde se ha integrado respecto al espín $\sigma_a(\omega)$. Esta cantidad cuando se integra sobre todo el espacio permite obtener el número total de electrones:

$$\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = \sum_a^N \int d\vec{r} |\varphi_a(\vec{r})|^2 = N \quad (2.9)$$

A su vez, la ecuación 2.8, permite escribir a la ecuación 2.7 de la forma:

$$E^{HF} = \sum_a^N \int d\vec{r} \varphi_a^*(\vec{r}) \left(\frac{1}{2} \nabla^2 \right) \varphi_a(\vec{r}) + \int d\vec{r} \rho(\vec{r}) v(\vec{r}) + \frac{1}{2} \int \int d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \frac{\rho(\vec{r}_1) \rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} - \frac{1}{2} \sum_a^N \sum_b^N \int \int d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \varphi_a^*(\vec{r}_1) \varphi_b(\vec{r}_1) \frac{1}{r_{12}} \varphi_b^*(\vec{r}_2) \varphi_a(\vec{r}_2) \delta_{\sigma_a \sigma_b} \quad (2.10)$$

En los últimos dos términos de esta ecuación se tienen dos contribuciones: la primera de ellas se identifica como una interacción coulombica directa entre dos distribuciones de carga, J_{ab} ; y la segunda contribución, es una interacción indirecta²¹, que resulta como consecuencia de la antisimetría impuesta sobre la función de onda (a través del determinante de Slater) y

la cual se conoce como la energía de intercambio, K_{ab} . Es importante notar que, cada par de electrones contribuye a J_{ab} ; y sólo si son de espines paralelos (de acuerdo a la delta de Kronecker, $\delta_{\sigma_a\sigma_b}$) contribuirán con $-K_{ab}$.

Entonces, de acuerdo al principio variacional, obtendremos la mejor aproximación posible a la energía del sistema, buscando los espín-orbitales $\{\chi_a\}$, que minimicen la energía electrónica E_0 . Así, el método variacional aplicado a la ecuación 2.7, lleva a las ecuaciones de Hartree-Fock:

$$\hat{f}|\chi_a\rangle = \epsilon_a|\chi_a\rangle \quad (2.11)$$

Aquí, ϵ_a es la energía orbital del espín-orbital χ_a y \hat{f} es el operador monoelectrónico de Fock²⁰ que actúa sobre un electrón asignado arbitrariamente al espín-orbital χ_a .

La expresión 2.11 representa un conjunto de ecuaciones no lineales y eso hace que las ecuaciones de HF deban ser resueltas de manera iterativa. Esto es, se propone un conjunto inicial de espín-orbitales $\{\chi_a\}_i$ y con estos se genera el operador de Fock y se resuelven las ecuaciones de HF, con lo que se obtiene un nuevo conjunto de espín-orbitales $\{\chi_k\}$. Este nuevo conjunto de espín-orbitales se vuelve a utilizar para construir un nuevo operador de Fock, y obtener otro potencial efectivo que se utiliza de nuevo en las ecuaciones de HF para obtener un nuevo conjunto de espín-orbitales. El proceso se repite hasta alcanzar la convergencia, esto es, hasta que la última $\{\chi_k\}_i$, sea la misma o muy similar a la $\{\chi_k\}_{i-1}$. Este procedimiento, se conoce como el método del campo autoconsistente o self-consistent-field method (SCF)²⁰.

Aunque la aproximación HF representa una gran simplificación para escribir la función de onda, las ecuaciones resultantes implican la resolución de un sistema de ecuaciones íntegro-diferenciales bastante complejo. Una manera de simplificar estas ecuaciones es mediante el método de Roothaan²². En esta propuesta, los espín-orbitales de HF se expresan

como una combinación lineal de funciones atómicas llamadas funciones de base:

$$\varphi_i = \sum_{\mu=1}^K c_{\mu i} \phi_{\mu} \quad (2.12)$$

Esto es, la función de onda total para sistemas multielectrónicos se construye a partir de los orbitales moleculares, donde cada orbital molecular se describe como una combinación lineal de orbitales atómicos (CLOA). De forma que las ecuaciones diferenciales de HF se convierten en un conjunto de ecuaciones algebraicas que pueden ser resueltas con técnicas de álgebra lineal. Si el conjunto de funciones de base ϕ_{μ} forma un conjunto completo, la energía y la función de onda del sistema que se obtienen, son las exactas dentro del método HF. Por mala fortuna, este no es el caso.

Utilizando la ecuación 2.12 en las ecuaciones HF (2.11) se obtienen en forma matricial, las ecuaciones de Hartree-Fock-Roothaan:

$$\sum_{\nu} F_{\mu\nu} C_{\nu i} = \epsilon_i \sum_{\nu} S_{\mu\nu} C_{\nu i} \quad (2.13)$$

$$\mathbf{FC} = \mathbf{SC}\epsilon \quad (2.14)$$

donde \mathbf{F} , es la matriz de Fock de elementos $F_{\mu\nu}$:

$$F_{\mu\nu} = \int d\vec{r}_1 \phi_{\mu}^*(1) \hat{f}(1) \phi_{\nu}(1) \quad (2.15)$$

\mathbf{S} , es la matriz de traslape de elementos:

$$S_{\mu\nu} = \int d\vec{r}_1 \phi_{\mu}^*(1) \phi_{\nu}(1) \quad (2.16)$$

\mathbf{C} , la matriz de coeficientes $c_{\mu i}$ de la combinación lineal y ϵ es la matriz diagonal con las energías de los espín-orbitales, ϵ_i . De esta manera, se ha transformado el problema del

cálculo de los espín-orbitales en el problema del cálculo de los coeficientes $c_{\mu i}$. Estos se calculan de la misma manera en el modo iterativo (SCF), obteniendo en cada paso un nuevo conjunto de coeficientes y continuando con el proceso hasta alcanzar la convergencia.

En la práctica, usualmente se utilizan combinaciones lineales de funciones de base tipo gaussianas.²³ Para tener una mejor representación de los orbitales atómicos, se utilizan las llamadas funciones gaussianas contraídas (CFG) y tienen la forma:

$$\phi_{\mu}^{\text{CGF}}(\vec{r} - \vec{R}_A) = \sum_{p=1}^L d_{p\mu} g_p(\alpha_{p\mu}, \vec{r} - \vec{R}_A) \quad (2.17)$$

donde los coeficientes de la contracción, $d_{p\mu}$, son constantes fijas dentro de un conjunto de base dado. L es el tamaño de la contracción y $\alpha_{p\mu}$ son los exponentes de la contracción. Este tipo de funciones de base son más prácticas desde el punto de vista computacional, ya que todas las integrales pueden ser evaluadas analítica o numéricamente de una manera razonablemente fácil²⁴.

Dentro del conjunto de funciones gaussianas, se han reportado conjuntos de bases que ofrecen un balance entre precisión y velocidad de cálculo. Merecen mención especial los *split valence*, introducidos por el grupo de Pople²⁵. En estos conjuntos de funciones, los exponentes y los coeficientes de la contracción de las bases se optimizaron sin tener en cuenta los efectos de la correlación electrónica. Sin embargo, dichas funciones se emplean a menudo en cálculos post-HF en los que sí se consideran los efectos de la correlación electrónica. Para superar esta contradicción, se han construido diversos conjuntos de funciones de base, entre los que cabe destacar los desarrollados por Dunning²⁶, las series cc-pVXZ, diseñados para su uso en métodos de cálculo que incluyen correlación electrónica (consistent correlation). La adición de funciones difusas da las series aumentadas, aug-cc-pVXZ, adecuadas para cálculos donde las interacciones a largo alcance son importantes.

El método HF es insuficiente para describir correctamente muchos sistemas debido a

que no contiene la correlación entre electrones de espines opuestos. Para corregir esto, es necesario incluir esta correlación, la cual, se conoce como la energía de correlación electrónica y se define como la diferencia entre la energía exacta no relativista en la base considerada y la energía Hartree-Fock²⁷:

$$E_{\text{corr}} = E_0^{\text{exacta}} - E_0^{\text{HF}} \quad (2.18)$$

Se han desarrollado varias estrategias para tratar de recuperar la mayor cantidad posible de este valor utilizando como punto de partida al método HF (conocidos como métodos post-Hartree-Fock). Una de ellas, es construir a la función de onda como una combinación lineal de determinantes de Slater, donde cada determinante representa una configuración electrónica generada por cada una de las ocupaciones de los electrones en los orbitales moleculares. La función de onda electrónica Ψ , se expresa entonces, como una combinación lineal de determinantes de Slater, Φ_i , del modo $\Psi = \sum_i c_i \Phi_i$. A este método se le conoce como *interacción de configuraciones (CI)*²⁸. Si se hiciera una combinación lineal de todas las posibles configuraciones electrónicas teniendo en cuenta todos los espín-orbitales posibles del sistema (ocupados y virtuales), se obtendría una *interacción de configuraciones completa* (Full-CI) y en consecuencia, la energía exacta del sistema. Los métodos CI son extremadamente costosos desde el punto de vista computacional, haciendo que en la práctica sean inviables para sistemas grandes.

Un procedimiento alternativo al método CI, para tratar de recuperar la mayor parte de la correlación electrónica, es la teoría de perturbaciones Møller-Plesset (MPPT, o Møller-Plesset Perturbation Theory)²⁹. Este método está basado en la teoría general de perturbaciones de Rayleigh- Schrödinger y en el método de HF. En esta aproximación, el hamiltoniano total del sistema se divide en dos partes: un hamiltoniano de orden cero, \widehat{H}_0 , que representa el sistema sin perturbar y del cual conocemos los valores propios y las funciones propias, y una perturbación V' :

$$\widehat{H} = \widehat{H}_0 + V' = \sum_i \widehat{f}(i) + V' \quad (2.19)$$

donde los $\widehat{f}(i)$ son los operadores monoeléctricos de Fock correspondientes al sistema no perturbado. V' corresponde a la diferencia entre las repulsiones electrónicas y el potencial efectivo de HF, esto es:

$$V' = \sum_{i<j} r_{ij}^{-1} - \sum_i \widehat{v}^{\text{HF}}(i) \quad (2.20)$$

Por la manera de elegir al sistema de referencia, la función de onda de HF, Ψ_0 , es una función propia de \widehat{H}_0 , con $E_0^{(0)} = \sum_a \epsilon_a$.

El efecto de las perturbaciones es mezclar el valor de la función de onda fundamental con términos provenientes de estados excitados. En general, este método se denota por MPn, en función del orden n en el que se trunque la serie. La corrección a la energía a primer orden (MP1) se obtiene:

$$E_0 \approx E_0^{(0)} + E_0^{(1)} = \sum_a \epsilon_a - \frac{1}{2} \sum_{ab} \langle ab || ab \rangle \quad (2.21)$$

donde:

$$E_0^{(1)} = \langle \Psi_0 | V' | \Psi_0 \rangle = -\frac{1}{2} \sum_{ab} \langle ab || ab \rangle \quad (2.22)$$

Esta es precisamente la energía de HF, así que se tiene que ir a segundo orden para ir más allá de HF. MP2 es el método perturbativo más simple y práctico para introducir la correlación electrónica e incorpora, únicamente, correcciones de energía hasta segundo orden:

$$E_0^{(2)} = \sum_{a<b, r<s}^N \frac{|\langle ab || rs \rangle|^2}{\epsilon_a + \epsilon_b - \epsilon_r - \epsilon_s} \quad (2.23)$$

en donde aparecen excitaciones dobles. Al aumentar los términos de la perturbación, añadimos más términos a la energía de correlación, pero con un considerable aumento del costo

computacional. El método MP2 ha sido muy empleado para incluir los efectos de la energía de correlación en las propiedades moleculares del estado fundamental, teniendo además la ventaja de ser consistente con el tamaño. La consistencia con el tamaño es una condición que deben cumplir los métodos de cálculo y consiste básicamente en garantizar que cuando se tiene un sistema formado por dos especies no interactuantes, $A \cdots B$, entonces:

$$E(A \cdots B) = E(A) + E(B) \quad (2.24)$$

Existen otros métodos que tienen una filosofía similar a la de los métodos perturbacionales, los métodos *coupled cluster* o de cúmulos acoplados (CC)^{30,31}, pero aquí, la función de onda a optimizar es exponencial en lugar de lineal. Así, la teoría CC define la función de onda exacta del estado fundamental de la forma:

$$\Psi_{CC} = e^{\hat{T}} \Phi_{\text{HF}} = \left(1 + \hat{T} + \frac{1}{2!} \hat{T}^2 + \frac{1}{3!} \hat{T}^3 + \dots\right) \Phi_{\text{HF}} \quad (2.25)$$

en donde Φ_{HF} , es la función de onda HF del estado fundamental, $e^{\hat{T}}$ es un operador de onda, \hat{T} es un operador de cúmulo y representa un conjunto de operadores de excitación electrónica posibles:

$$\hat{T} = \hat{T}_1 + \hat{T}_2 + \hat{T}_3 + \dots + \hat{T}_{MAX} \quad (2.26)$$

donde $\hat{T}_1, \hat{T}_2, \hat{T}_3$ son operadores construidos con operadores de creación y aniquilación^a que permiten generar excitaciones sobre un determinante de referencia. El primer término se escribe como:

^aConceptualmente, los operadores de creación y aniquilación son operadores que sobre una función de onda crean o aniquilan un electrón. Supongamos que $|\rangle$ representa a la función de onda que no contiene ningún electrón, entonces la acción del operador de creación, \hat{k}^\dagger , sobre esta función de onda es: $\hat{k}^\dagger |\rangle = |k\rangle = |\chi_k\rangle$. El operador de aniquilación, \hat{k} , hace precisamente lo contrario $\hat{k}|k\rangle = |\rangle$.

$$\widehat{T}_1 = \sum_{a,r} t_r^a \widehat{r}^\dagger \widehat{a} \quad (2.27)$$

y el segundo como:

$$\widehat{T}_2 = \frac{1}{4} \sum_{a,b,r,s} t_{ab}^{rs} \widehat{s}^\dagger \widehat{r}^\dagger \widehat{a} \widehat{b} \quad (2.28)$$

Así, cada operador de cluster \widehat{T}_i , aplicado a la función de onda de referencia provoca todas las excitaciones de orden i -ésimo. A los términos t_r^a y t_{ab}^{rs} , se les conoce como amplitudes.

Para el caso $\widehat{T} = \widehat{T}_2$ (CCD) se obtienen las amplitudes:

$$t_{ab}^{mn} \approx \frac{\langle mn|ab \rangle}{\epsilon_m + \epsilon_n - \epsilon_a - \epsilon_b} \quad (2.29)$$

Con las amplitudes obtenidas la energía se calcula:

$$E = \langle \Phi_{\text{HF}} | e^{-\widehat{T}} \widehat{H} e^{\widehat{T}} | \Phi_{\text{HF}} \rangle \quad (2.30)$$

En la práctica, el operador \widehat{T} se aproxima considerando únicamente algunos de los operadores que lo componen. El primer nivel de aproximación consiste en truncar la expansión de \widehat{T} hasta el operador de excitación de segundo orden: $\widehat{T} = \widehat{T}_1 + \widehat{T}_2$. Esto da lugar al método de *cúmulos acoplados simples y dobles* (CCSD, o Coupled Cluster Single and Double)³². Al incluir las excitaciones triples \widehat{T}_3 , CCSDT, se obtienen resultados muy precisos para las energías de correlación, pero exige un gran costo computacional. Para solucionar este problema, se ha desarrollado el método CCSD(T)³³ en el que el efecto de las excitaciones triples se incluye de forma aproximada, de modo que se hace computacionalmente accesible para sistemas pequeños. Este método es uno de los métodos actuales más utilizados para incluir la correlación electrónica.

2.1.2. Métodos basados en la densidad electrónica.

2.1.2.1. Teoría de funcionales de la densidad.

La teoría de funcionales de la densidad (TFD)³⁴ toma a la densidad electrónica, $\rho(\vec{r})$, como la variable básica y representa la alternativa a los métodos basados en la función de onda para introducir los efectos de la correlación electrónica en la resolución de la ecuación de Schrödinger. Esta teoría, fue construida sobre la base de los teoremas de Hohenberg y Kohn³⁵. El primero de ellos garantiza que $\rho(\vec{r})$ contiene toda la información para describir las propiedades de un sistema, mientras que el segundo plantea que el principio variacional puede ser igualmente extendido a $\rho(\vec{r})$.

De acuerdo a la TFD, la energía total de un sistema de electrones como un funcional de $\rho(\vec{r})$, se puede escribir como:

$$E[\rho(\vec{r})] = T[\rho(\vec{r})] + V_{ee}[\rho(\vec{r})] + V_{ne}[\rho(\vec{r})] \quad (2.31)$$

En esta ecuación, la energía cinética, $T[\rho(\vec{r})]$ y la energía de repulsión interelectrónica $V_{ee}[\rho(\vec{r})]$, son funcionales universales, en el sentido que no dependen del potencial externo $v(\vec{r})$. La energía de atracción entre núcleos y electrones $V_{ne}[\rho(\vec{r})]$, puede expresarse de modo exacto en función de la densidad:

$$V_{ne}[\rho(\vec{r})] = \int \rho(\vec{r})v(\vec{r})d\vec{r} \quad (2.32)$$

donde tomamos en cuenta el hecho de que todos los electrones experimentan el mismo potencial externo $v(\vec{r})$. Entonces, la ecuación 2.31 puede ser reescrita:

$$E[\rho(\vec{r})] = F[\rho(\vec{r})] + \int \rho(\vec{r})v(\vec{r})d\vec{r} \quad (2.33)$$

donde:

$$F[\rho(\vec{r})] = T[\rho(\vec{r})] + V_{ee}[\rho(\vec{r})] \quad (2.34)$$

es el funcional universal de HK. Este funcional fundamental depende únicamente de la densidad y a través de ella es una función del número de electrones y un funcional del potencial externo.

De acuerdo al segundo teorema de HK, para encontrar las propiedades del estado basal del sistema, se requiere minimizar el funcional de la energía (2.33) sujeto a la restricción $\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N$. Esto es:

$$\delta \left\{ E_{HK}[\rho(\vec{r})] - \mu \left[\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} - N \right] \right\} = 0 \quad (2.35)$$

en donde μ es el multiplicador indeterminado de Lagrange³⁶. Esta ecuación conduce a:

$$\int \left\{ \frac{\delta E_{HK}[\rho(\vec{r})]}{\delta \rho(\vec{r})} - \mu \right\} \delta \rho(\vec{r}) d\vec{r} = 0 \quad (2.36)$$

lo cual proporciona la condición de minimización restringida y permite obtener el valor de μ en el mínimo:

$$\mu = \frac{\delta E_{HK}[\rho(\vec{r})]}{\delta \rho(\vec{r})} = \frac{\delta F_{HK}[\rho(\vec{r})]}{\delta \rho(\vec{r})} + v(\vec{r}) \quad (2.37)$$

Esta ecuación puede resolverse exactamente si no fuera por el hecho de que no se conoce la expresión que relaciona $F_{HK}[\rho(\vec{r})]$ con la densidad. Esto es, la forma de $T[\rho(\vec{r})]$ y $V_{ee}[\rho(\vec{r})]$ no se conocen de manera exacta.

2.1.2.2. Método de Kohn-Sham.

Kohn y Sham (KS)³⁷, basándose en la expresión de $T[\Psi(\vec{r})]$ para una función monodeterminantal, escriben a $T[\rho(\vec{r})]$ tomando como referencia a la energía cinética de electrones

no interactuantes que se mueven en un potencial efectivo multiplicativo y local, $v_s(\vec{r}_i)$. Por lo tanto, el Hamiltoniano de un sistema de N -electrones no interactuantes sobre el que actúa un potencial determinado se puede escribir como:

$$\widehat{H}_s = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^N v_s(\vec{r}_i) = \sum_i \left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(i) \right) \quad (2.38)$$

Este sistema de referencia tiene asociado como función de onda un determinante de Slater, con lo que la densidad electrónica se expresa como en la ecuación 2.8, sólo que en este caso, en función de un conjunto de orbitales $\chi_i^{\text{KS}}(\vec{r})$, llamados orbitales de Kohn-Sham, de la siguiente forma:

$$\rho(\vec{r}) = \langle \chi_i^{\text{KS}} | \sum_i \delta(\vec{r}_i - \vec{r}) | \chi_i^{\text{KS}} \rangle = \sum_i \phi_i^{\text{KS}*}(\vec{r}) \phi_i^{\text{KS}}(\vec{r}) \quad (2.39)$$

el funcional de energía cinética estará dado por el valor esperado del operador, $\widehat{T} = \sum_i^N -\frac{1}{2} \nabla_i^2$; del modo:

$$T_s[\rho(\vec{r})] = \langle \chi_i^{\text{KS}} | \widehat{T} | \chi_i^{\text{KS}} \rangle = \sum_i^N \langle \chi_i^{\text{KS}} | -\frac{1}{2} \nabla^2 | \chi_i^{\text{KS}} \rangle \quad (2.40)$$

Naturalmente, T_s no representa la energía cinética del sistema real y por lo tanto;

$$T[\rho(\vec{r})] = T_c[\rho(\vec{r})] + T_s[\rho(\vec{r})] \quad (2.41)$$

De aquí que el funcional de HK en la forma de KS queda como:

$$F^{\text{KS}}[\rho(\vec{r})] = T_s[\rho(\vec{r})] + T_c[\rho(\vec{r})] + V_{ee}[\rho(\vec{r})] \quad (2.42)$$

KS escriben a V_{ee} como una contribución coulombica directa y una parte no conocida,

pero en principio pequeña, $G[\rho(\vec{r})]$, de la forma

$$V_{ee}[\rho(\vec{r})] = J[\rho(\vec{r})] + G[\rho(\vec{r})] \quad (2.43)$$

con la contribución coulombica definida por

$$J[\rho(\vec{r})] = \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}d\vec{r}' \quad (2.44)$$

Así, podemos definir a $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$ como; $E_{xc}[\rho(\vec{r})] = T_c[\rho(\vec{r})] + G[\rho(\vec{r})]$, para obtener:

$$F[\rho(\vec{r})] = T_s[\rho(\vec{r})] + J[\rho(\vec{r})] + E_{xc}[\rho(\vec{r})] \quad (2.45)$$

donde:

$$E_{xc}[\rho(\vec{r})] = T[\rho(\vec{r})] - T_s[\rho(\vec{r})] + V_{ee}[\rho(\vec{r})] - J[\rho(\vec{r})] \quad (2.46)$$

es el funcional de la energía de intercambio y correlación. Este funcional contiene la diferencia entre la energía cinética de los electrones del sistema real y los electrones del sistema no interactuante. De esta manera, el funcional de la energía se expresa como:

$$E^{\text{KS}}[\rho(\vec{r})] = T_s[\rho(\vec{r})] + \int \rho(\vec{r})v(\vec{r})d\vec{r} + J[\rho(\vec{r})] + E_{xc}[\rho(\vec{r})] \quad (2.47)$$

Es preciso mencionar que en esta expresión, son conocidos los tres primeros términos y sólo queda por conocer al funcional $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$. Sustituyendo en esta ecuación las expresiones para $T_s[\rho(\vec{r})]$, (ecuación 2.40) y $J[\rho(\vec{r})]$, (ecuación 2.44), queda:

$$E^{\text{KS}}[\rho(\vec{r})] = \sum_i^N \int d\vec{r} \phi_i^{\text{KS}*}(\vec{r}) \left[-\frac{1}{2} \nabla^2 \right] \phi_i^{\text{KS}}(\vec{r}) + \int \rho(\vec{r})v(\vec{r})d\vec{r} + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}d\vec{r}' + E_{xc}[\rho(\vec{r})] \quad (2.48)$$

En donde, la ecuación 2.40 se ha integrado respecto al espín. Es muy importante notar,

que de no ser por el último término de 2.48, esta forma de la expresión para E^{KS} sería casi idéntica a la forma de la expresión para la energía E^{HF} , (ecuación 2.10).

De la misma manera que en el método HF, se expresa esta ecuación en el lenguaje orbital y aplicando el principio variacional, se buscan los orbitales de Kohn-Sham, $\chi_i^{\text{KS}}(\vec{r})$, que minimizan la energía sujetos a la condición $\langle \chi_i^{\text{KS}} | \chi_j^{\text{KS}} \rangle = \delta_{ij}$. El conjunto de ecuaciones monoelectrónicas resultantes son:

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{\text{eff}}(\vec{r}) \right] \chi_i^{\text{KS}}(\vec{r}) = \varepsilon_i \chi_i^{\text{KS}}(\vec{r}) \quad (2.49)$$

que se conocen como las ecuaciones de Kohn-Sham.

Las ecuaciones (2.49), al igual que con el método de HF, se resuelve iterativamente mediante un proceso autoconsistente. Se parte de un conjunto de orbitales moleculares de prueba, $\{\chi_i^{\text{KS}}(\vec{r})\}$, con los que se determina la densidad electrónica mediante la ecuación 2.39. Esta densidad sirve para obtener $v_{\text{eff}}(\vec{r})$, y solucionar a continuación la ecuación de valores propios. Este proceso se repite hasta llegar a la convergencia. La parte clave del método de KS es que el potencial local se fija de manera que se cumpla, $\rho^{\text{KS}}(\vec{r}) = \rho^{\text{real}}(\vec{r})$.

Con este procedimiento se obtienen, en principio de forma exacta, la densidad electrónica y la energía del estado fundamental del sistema en cuestión. El problema aquí, es que el funcional exacto de la energía de intercambio y correlación, $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$, es desconocido y nos vemos obligados a resolver estas ecuaciones exactas, de manera aproximada. Por lo tanto, la calidad de los resultados que se puedan obtener de un cálculo, usando el formalismo KS, depende de la aproximación que se use para E_{xc} . Así pues, una parte fundamental en la TFD es la determinación de este funcional y para ello se han propuesto diversas aproximaciones.

2.1.2.3. Aproximaciones al funcional E_{xc} .

Gracias al trabajo de Levy³⁸, el funcional exacto para la energía de intercambio y correlación, se puede definir por una búsqueda sobre todas las funciones de onda multi-electrónicas, antisimétricas, que produzcan una densidad electrónica dada. Así, se pueden derivar muchas condiciones exactas (restricciones que debe de cumplir este funcional)³⁹, pero en realidad la aplicación de esta búsqueda, directa o indirectamente⁴⁰, sería más difícil que las aproximaciones de los métodos tradicionales de función de onda para sistemas de N -electrones. Por lo que se requiere hacer simplificaciones.

Una propiedad común de los funcionales disponibles es que, E_{xc} , se divide en una parte de intercambio y una parte de correlación.

$$E_{xc}[\rho] = E_x[\rho] + E_c[\rho] \quad (2.50)$$

Los primeros métodos usaron aproximaciones a funcionales locales o *local density approximation*, *LDA*, esto es, los funcionales solamente dependen de la densidad electrónica en cada punto del espacio asociada a un gas de electrones.

Para mejorar la aproximación *LDA*, es necesario añadir información sobre la no uniformidad de la densidad electrónica. Una manera de hacer esto es introducir información acerca del gradiente de la densidad: $\nabla\rho(\vec{r})$. De esta forma, se tiene en cuenta el valor de la densidad en cada punto y cómo varía ésta, alrededor de cada punto. Una expresión general para la energía de intercambio y correlación que tome en cuenta esta información, puede formularse como⁴¹:

$$E_{xc}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int d\vec{r} \varepsilon_x(\rho_\alpha, \rho_\beta) \rho(\vec{r}) E_{xc}(\rho_\alpha, \rho_\beta, \nabla\rho_\alpha, \nabla\rho_\beta) \quad (2.51)$$

donde F_{xc} cumple con la regla de la suma para el hueco de intercambio y correlación⁴². Esta aproximación se conoce como la aproximación por expansión en gradientes, GEA⁴³ (*gradient expansions approximation*). El problema de la aproximación GEA es que la derivada funcional diverge en regiones donde la densidad es pequeña. La aproximación de gradientes generalizado o GGA (*generalized gradient approximation*)⁴⁴ se desarrolla a partir de la aproximación GEA para evitar estas divergencias.

Dentro de la aproximación GGA, muchos funcionales de intercambio se expresan de la siguiente manera:

$$E_x^{\text{GGA}} = \int d\vec{r} \rho(\vec{r}) \varepsilon_x^{\text{LDA}} \rho(\vec{r}) F_x(s) \quad (2.52)$$

donde $F_x(s)$, es una función del gradiente reducido de la densidad:

$$s = \frac{|\nabla\rho|}{2k_F(\rho)\rho} \quad (2.53)$$

donde, $k_F = (3\pi^2)^{1/3} \rho^{1/3}(\vec{r})$, es el momento de Fermi local.

Definiendo de esta manera a s , se tienen en cuenta los posibles efectos de una densidad no homogénea. Por ejemplo, la función $F_x(s)$ del funcional de Perdew, Becke y Ernzerhof, PBE⁴⁵ es:

$$F_x^{\text{PBE}}(s) = 1 + \kappa - \frac{\kappa}{1 + \frac{\mu s^2}{\kappa}} \quad (2.54)$$

Una parte notable del PBE es la incorporación de un parámetro $\kappa = 0,804$, que esté relacionado con la cota local de Lieb-Oxford.^{21,46} Los funcionales de correlación tienen expresiones analíticas aún más complejas.

En general, los funcionales de intercambio y correlación GGA mejoran la descripción energética de los sistemas químicos. Se obtienen errores promedio de 10 kcal/mol en pruebas termoquímicas respecto al valor experimental⁴⁷.

Además de la densidad y de su gradiente, la aproximación, meta-GGA (*meta generalized gradient approximation*), incorpora la densidad de la energía cinética y/o el laplaciano de la densidad:

$$\tau(\vec{r}) = -\frac{1}{2} \sum_i^N |\nabla \chi_i^{\text{KS}}(\vec{r})|^2 \quad (2.55)$$

$$E_{\text{xc}}^{\text{meta-GGA}}[\rho] = \int f(\rho, \nabla \rho, \nabla^2 \rho, \tau) d\vec{r} \quad (2.56)$$

Las expresiones analíticas, se vuelven cada vez más complejas como es evidente. Los funcionales meta-GGA más conocidos son tal vez, el TPSS⁴⁸ y el revTPSS⁴⁹.

Por otra parte, se han desarrollado funcionales que incorporan una fracción del intercambio exacto, EE, (término K_{ab} de la ecuación 2.10 evaluado con los orbitales de KS) en su construcción, por esta razón se les llama *funcionales híbridos*:

$$E_{\text{xc}}^{\text{hib}} = c_{\text{HF}} E_{\text{x}}^{\text{EE}} + c_{\text{TFD}} E_{\text{xc}}^{\text{TFD}} \quad (2.57)$$

Entre los cuales se puede mencionar el funcional híbrido de tres parámetros B3LYP^{50,51}, que a la fecha, tal vez sea el funcional híbrido más utilizado

$$E_{\text{xc}}^{\text{B3LYP}} = E_{\text{x}}^{\text{LSDA}} + 0,20(E_{\text{x}}^{\text{EE}} - E_{\text{xc}}^{\text{LSDA}}) + 0,72E_{\text{x}}^{\text{B88}} + E_{\text{c}}^{\text{VWN}} + 0,81\Delta E_{\text{c}}^{\text{LYP}}. \quad (2.58)$$

Aquí, los parámetros c_0, c_x, y, c_c fueron ajustados empíricamente de tal forma que reproduzcan las energías de atomización, energías de ionización y afinidades protónicas de un conjunto de datos experimentales.

Existen funcionales híbridos no empíricos, basados en la conexión adiabática, con la forma:

$$E_{\text{xc},n}^{\text{hib}} = E_{\text{xc}}^{\text{aprox}} + \frac{1}{n}(E_{\text{x}}^{\text{EE}} - E_{\text{x}}^{\text{aprox}}) \quad (2.59)$$

donde E_{xc}^{approx} , representa una aproximación al funcional de intercambio y correlación, E_x^{EE} al intercambio exacto y n es un entero que surge dentro de la aproximación adiabática⁵². En particular para PBE0⁵³, $n = 4$, y E_{xc}^{approx} , está asociado con el funcional PBE. El funcional PBE0, a diferencia del anterior, es un funcional libre de parámetros empíricos, construido a partir de argumentos puramente teóricos. También se ha justificado el uso de $n=2, 3$ y 5 ⁵⁴.

2.2. Reactividad química.

A través de cálculos teóricos, es posible obtener información fundamental sobre la estructura, propiedades y transformaciones de un sistema molecular y de esta manera estudiar las respuestas de un sistema químico frente a diferentes perturbaciones. En este sentido, la forma de describir teóricamente el comportamiento de un sistema molecular, es realizar cálculos sobre el su estado inicial y mapear varias propiedades de la molécula, tales como, la distribución de carga, el potencial electrostático, la forma de los orbitales moleculares, entre otros, para identificar regiones en el sistema molecular, donde las reacciones son más probables de ocurrir. Una aproximación más precisa, es calcular las energías totales, o mejor aún, las entalpías o energías libres de todas las especies que involucra una reacción química (reactivos, productos e intermediarios de reacción). Este conocimiento permitirá entonces, predecir la factibilidad de una reacción química.

2.2.1. Modelos de reactividad derivados en el contexto de la teoría de funcionales de la densidad.

Una gran fortaleza de la teoría de funcionales de la densidad, es que ha sido apropiada para definir y elucidar conceptos muy importantes en el ámbito de la estructura molecular y la reactividad química. La TFD se ha convertido en un amplio y riguroso marco teórico

unificador para el desarrollo de una teoría formal de la reactividad química⁵⁵. Esto se debe fundamentalmente a que a través de un formalismo de ensamble, análogo al de la termodinámica⁵⁶, presenta una estructura matemática que es adecuada para la descripción cualitativa y predicción cuantitativa de las respuestas químicas frente a perturbaciones externas en el sistema. Este es precisamente el objetivo central de una teoría formal de reactividad química. Así, una jerarquía completa de índices (descriptores) de reactividad de naturaleza global, local y no local, se han derivado en el marco formal de la TFD, estableciéndose una relación directa con conceptos químicos de relevancia fundamental.

2.2.1.1. Índices de reactividad globales.

Puesto que el hamiltoniano de un sistema sólo depende del número de electrones N , y del potencial externo $v(\vec{r})$, $E = [N, v(\vec{r})]$. Los cambios de la energía debido a la variación de N y $v(\vec{r})$ se expresa como:

$$dE = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(\vec{r})} dN + \int \left(\frac{\delta E}{\delta v(\vec{r})} \right)_N \delta v(\vec{r}) d\vec{r}. \quad (2.60)$$

Por otra parte, se puede utilizar el hecho de que la energía también se puede expresar como un funcional de la densidad electrónica $\rho(\vec{r})$, y del potencial externo $v(\vec{r})$, $E = [\rho(\vec{r}), v(\vec{r})]$. Los cambios en E respecto a la variación de estas cantidades es:

$$dE = \int \left(\frac{\delta E}{\delta \rho(\vec{r})} \right)_{v(\vec{r})} \delta \rho(\vec{r}) d\vec{r} + \int \left(\frac{\delta E}{\delta v(\vec{r})} \right)_{\rho(\vec{r})} \delta v(\vec{r}) d\vec{r}. \quad (2.61)$$

Si se incorpora (2.37) en (2.61), y se considera que $v(\vec{r})$ cambia, se obtiene:

$$dE = \mu dN + \int \rho(\vec{r}) \delta v(\vec{r}) d\vec{r} \quad (2.62)$$

La comparación de esta ecuación con (2.60) permite identificar a μ como:

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(\vec{r})} \quad (2.63)$$

y nos indica cómo cambia la energía al variar el número de electrones; μ , es el *potencial químico electrónico* (debido a que esta definición es análoga a la del potencial químico en termodinámica clásica) y mide la tendencia de escape de los electrones desde la nube electrónica. Por lo tanto, esta cantidad es el descriptor natural de la transferencia de carga. El negativo de μ es identificado con el concepto clásico de *electronegatividad* ($\mu = -\chi$)⁵⁷. Así, cuando un sistema interacciona con su entorno, los electrones fluyen de una región de baja electronegatividad (μ grande) hacia regiones de alta electronegatividad (μ pequeña). Es importante mencionar que en la literatura existe un gran número de definiciones de este importante concepto de la química, comenzando desde el trabajo de Pauling, el cual está esencialmente basado en ideas intuitivas y hechos experimentales⁵⁸. La justificación teórica para este concepto está enmarcado en la TFD.

Por otro lado, los términos de las segundas derivadas de la energía, en la expansión en series de Taylor, también tienen un significado físico muy claro.

$$\begin{aligned} \Delta E[N, v(\vec{r})] &= \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(\vec{r})} dN + \int d\vec{r} \left(\frac{\delta E}{\delta v(\vec{r})} \right)_N \delta v(\vec{r}) + \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(\vec{r})} (dN)^2 \\ &+ \int d\vec{r} \left(\frac{\delta \delta E}{\delta v(\vec{r}) \partial N} \right) \delta v(\vec{r}) dN + \frac{1}{2} \int \int d\vec{r} d\vec{r}' \left(\frac{\delta^2 E}{\delta v(\vec{r}) \delta v(\vec{r}')} \right)_N \delta v(\vec{r}) \delta v(\vec{r}') + \dots \end{aligned} \quad (2.64)$$

La segunda derivada de E con respecto a N , nos indica la resistencia de μ al cambio en el número de electrones:

$$\eta = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(\vec{r})} = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(\vec{r})} \quad (2.65)$$

η , es el descriptor global de la dureza química⁵⁹ y ha sido un indicador de estabilidad del sistema.

La respectiva aproximación por diferencias finitas de (2.63) y (2.65) permite expresar a μ y η en términos del potencial de ionización (I) y la afinidad electrónica (A) definidos por:

$$\mu = -\chi \approx -\frac{I + A}{2} \quad (2.66)$$

y

$$\eta \approx I - A \quad (2.67)$$

Es importante notar que debido a la naturaleza de la estructura electrónica de átomos y moléculas, es necesario tomar en cuenta la direccionalidad en la evaluación de las derivadas con respecto al número de electrones⁶⁰. Así, el potencial químico (ecuación 2.63) se evalúa como:

$$\mu^\pm = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(\vec{r})}^\pm \quad (2.68)$$

donde, \pm indica si el sistema debe ganar (+) o perder (-) electrones. Para sistemas neutros la dureza puede ser aproximada en la forma⁶¹:

$$\eta = \mu^+ - \mu^- \quad (2.69)$$

Por otra parte, y aplicando el concepto de direccionalidad, se ha definido otro índice de reactividad global en términos de μ y η ; la potencia electrodonadora (o electroaceptora)^{61,62}, la cual está definida de la siguiente manera:

$$\omega^\pm = \frac{(\mu^\pm)^2}{2\eta^\pm} \quad (2.70)$$

Esta cantidad describe simultáneamente, la capacidad de un sistema para ganar (+), o perder carga (-), $(\mu^\pm)^2$, y la resistencia del mismo para intercambiar carga con su entorno, η^\pm . Por ejemplo, un buen electrófilo se caracterizará por un valor pequeño de μ^+ y un valor

pequeño de η^+ .

Todas estas cantidades, se definen como respuestas globales del sistema a perturbaciones globales a potencial externo $v(\vec{r})$ constante, los cuales se relacionan con aspectos termodinámicos o energéticos de los sistemas químicos. Además, estas definiciones son importantes para elucidar el comportamiento químico en los sistemas que implican procesos de transferencia de carga.

2.2.1.2. Índices de reactividad locales.

Las respuestas locales a perturbaciones globales (o locales), vienen descritas por su parte a través de índices que están asociados con la selectividad de los sitios específicos reactivos en las moléculas. Entre estos índices, se encuentra la función de Fukui⁶³:

$$f(\vec{r}) \equiv \left(\frac{\delta\mu}{\delta v(\vec{r})} \right)_N = \left(\frac{\partial\rho(\vec{r})}{\partial N} \right)_{v(\vec{r})} \quad (2.71)$$

Esta cantidad mide qué tan sensible es el potencial químico electrónico frente a una perturbación externa localizada, $\delta v(\vec{r})$. La función de Fukui también cuantifica las variaciones sobre la densidad electrónica, en cada punto del espacio, cuando el sistema recibe o dona electrones mientras interacciona con su entorno. En el cálculo de $f(\vec{r})$ es necesario tomar en cuenta la direccionalidad en la evaluación de las derivadas de la densidad, como sucedió en el caso de las derivadas de la energía, respecto al número de electrones. De acuerdo con el teorema del ensamble, la función de Fukui a temperatura 0 K está dada por^{60,64}:

$$f^+(\vec{r}) = \left(\frac{\delta\mu^+}{\delta v(\vec{r})} \right)_N = \left(\frac{\partial\rho(\vec{r})}{\partial N} \right)_{v(\vec{r})}^+ \approx \rho_{N+1}(\vec{r}) - \rho_N(\vec{r}), \quad (2.72)$$

$$f^-(\vec{r}) = \left(\frac{\delta\mu^-}{\delta v(\vec{r})} \right)_N = \left(\frac{\partial\rho(\vec{r})}{\partial N} \right)_{v(\vec{r})}^- \approx \rho_N(\vec{r}) - \rho_{N-1}(\vec{r}). \quad (2.73)$$

En ausencia de relajación electrónica, se obtiene la aproximación por orbitales moleculares de frontera³⁴:

$$f^+(\vec{r}) \approx \rho_{LUMO}(\vec{r}) \quad (2.74)$$

$$f^-(\vec{r}) \approx \rho_{HOMO}(\vec{r}) \quad (2.75)$$

donde, $f^+(\vec{r})$, está relacionada con ataques nucleofílicos, y $f^-(\vec{r})$, predice la reacción con un electrófilo.

Un índice de reactividad local que da información sobre la máxima cantidad de carga que puede donar o aceptar un sitio k en un molécula es la *potencia electrodonadora o electroaceptora local*. Esta cantidad se define de la siguiente manera⁶¹:

$$\omega_k^\pm(\vec{r}) = \omega^\pm f_k^\pm(\vec{r}) \quad (2.76)$$

Esta expresión muestra, que el mayor poder electrófilo de una molécula se desarrollará en la posición en la que la función de Fukui muestre su máximo valor $f_k^+(\vec{r})$ para un ataque nucleofílico. $f_k^-(\vec{r})$ da cuenta de un ataque electrofílico.

A diferencia de la función de Fukui la potencia electrodonadora, o electroaceptora, puede ser usada para comparar sitios reactivos en diferentes moléculas, lo cual es muy importante cuando se estudia el efecto de los sustituyentes.

2.2.2. Potencial electrostático molecular.

Los métodos basados en el mapeo de propiedades moleculares son altamente cualitativos y son muy utilizados para entender el curso de una reacción. Este es el principal propósito de calcular y mapear potenciales electrostáticos, otra cantidad local.

Se define el potencial electrostático molecular, MEP (molecular electrostatic poten-

tial)⁶⁵, como la energía de interacción de una carga puntual positiva con los núcleos y electrones de una molécula, y está dado por:

$$V_{MEP}(\vec{r}) = \sum_A \frac{Z_A}{|\vec{R}_A - \vec{r}|} - \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r}' - \vec{r}|} d\vec{r}' \quad (2.77)$$

donde Z_A , es la carga nuclear sobre el átomo A, localizado en la posición R_A . El punto \vec{r} , es la posición de la carga de prueba positiva. El signo de V_{MEP} especifica el carácter repulsivo ($V_{MEP} > 0$, o atractivo ($V_{MEP} < 0$) de la molécula en un punto dado del espacio. En la expresión anterior, el primer término representa la repulsión entre la carga de prueba positiva y los núcleos, y el segundo término, es su atracción con los electrones. Así, la carga de prueba positiva evitará regiones de la molécula donde el potencial es positivo y favorecerá potenciales negativos, regiones donde hay mayor concentración de electrones.

Estos índices de reactividad locales, al igual que el potencial electrostático, se han asociado con los conceptos de reactividad de sitios o selectividad de sistemas químicos en sus estados fundamentales. En particular, la función de Fukui $f(\vec{r})$, constituye en sí misma, una generalización, en el marco formal de la TFD, de los modelos aproximados basados en orbitales de frontera (HOMO y LUMO) desarrollados por Fukui y colaboradores^{63,66}, donde las densidades de estos orbitales son decisivas para determinar la reactividad química.

Capítulo 3

Metodología adecuada para el estudio del enlace P-S en el anillo P_2S_2 en el reactivo de Davy.

Se tiene claro que los sistemas a estudiar en esta tesis son de tamaño medio, de hecho se podría decir que son de tamaño grande cuando se consideran los aductos formados entre los reactivos tipo Lawesson (estructuras de la figura 1.10) y las oxazolopiperidonas (figuras 1.11 y 1.12). Esto limita el espectro de los métodos de la química cuántica a usar. Por lo tanto, en la primera parte de este trabajo, se hizo un análisis teórico del reactivo de Davy y tres análogos a éste, usando métodos basados en la función de onda y métodos basados en la TFD. Este estudio fue necesario para determinar el método teórico adecuado para describir el rompimiento del enlace P-S en compuestos que contienen en su estructura el anillo P_2S_2 , tal como es el caso del reactivo de Lawesson y el reactivo de Belleau, entre otros compuestos semejantes, los cuales son muy utilizados en los procesos de tionación.

3.1. Estimación del rompimiento del enlace P-S en el reactivo de Davy.

El reactivo de Davy (estructura c de la figura 1.10) es un compuesto representativo de la familia de los ditiadifosfetanos⁶⁷⁻⁷³ ampliamente usado en los procesos de tionación en compuestos que contienen un grupo oxo en su estructura. Los átomos de azufre en este reactivo presentan una característica importante: debido a que los átomos S1, S2 y S3, etiquetados de acuerdo a la figura 3.1, tiene un ambiente químico diferente, hace que probablemente induzcan un comportamiento químico particular.

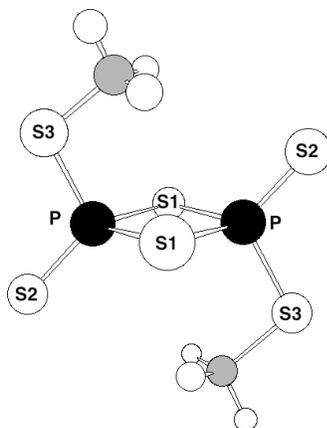


Figura 3.1: Estructura molecular del reactivo de Davy en su conformación más estable.

Un posible camino para el proceso de tionación, consiste en el rompimiento de este reactivo en dos monómeros idénticos, donde los átomos de azufre y fósforo forman una estructura plana, como se muestra en la figura 3.2.⁷⁴

La caracterización del reactivo de Davy se ha realizado usando técnicas teóricas y experimentales.^{5,75} De esta manera, se han reportado datos de rayos-X, espectroscopía Raman e Infrarroja (IR), derivados de la caracterización experimental.^{5,75} Adicional a esta información, se sabe que este reactivo, y reactivos análogos, se disocian cuando se calientan

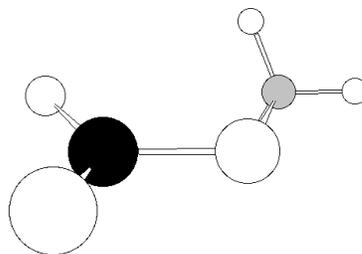


Figura 3.2: Monómero del reactivo de Davy. El círculo negro representa al átomo de fósforo, los círculos grandes a los átomos de azufre, el gris al átomo de carbono y los círculos pequeños a los hidrógenos.

alrededor de 380 K.

Desde el punto de vista teórico, este compuesto ha sido analizado usando el método de HF con el conjunto de funciones base 6-31G*. A las geometrías encontradas por este método se les aplicó el método MP2/6-31G* para calcular las diferencias de energía entre los conformeros exhibidos por el reactivo de Davy, donde, después de este procedimiento Menzel et al. encontraron pequeñas diferencias de energía⁵. También se estimó la energía de disociación para este compuesto con respecto a dos monómeros idénticos con el método MP2/6-31G*//HF/6-31G*. Menzel et al., estimaron que la ΔG_{298} es de alrededor de 40 kJ/mol (9.6 kcal/mol). La asignación de las señales para este reactivo en el espectro IR fue hecho con el método HF/STO-3G.⁵ Hasta donde sabemos, este estudio lo han realizado con el propósito de caracterizar el reactivo de Davy y el rompimiento que le corresponde. Infortunadamente, este reporte utilizó métodos muy limitados de la química cuántica basados en la función de onda.

3.1.1. Análisis conformacional del reactivo de Davy.

El primer paso de nuestro estudio teórico fue la búsqueda de los conformeros más estables asociados al reactivo de Davy, para el cual se obtuvieron siete diferentes conformeros. En

cuatro de estos, los grupos $-CH_3$ están en posición *trans* y en los otros tres, en posición *cis*, tal como se muestran en la figura 3.3.

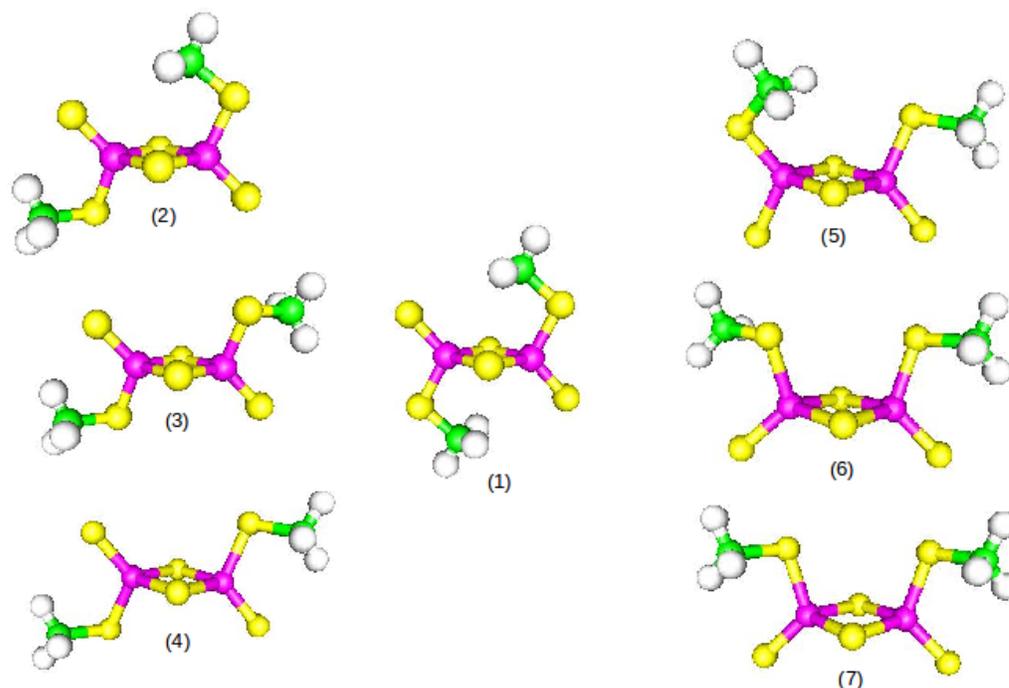


Figura 3.3: Conformeros del reactivo de Davy encontrados teóricamente. El conformero (1) corresponde a la estructura de más baja energía.

Estas estructuras, se obtuvieron usando los métodos de HF, MP2 y cuatro funcionales de intercambio y correlación dentro del método de Kohn-Sham: PBE, TPSS, B3LYP y PBE0. En todos estos métodos se utilizaron los conjuntos de funciones base 6-31G*,^{76,77} 6-31G(3df,3pd),^{76,77} 6-311G**,^{78,79} 6-311++G(3df,3pd)^{78,79} y el conjunto aug-cc-pVTZ.⁸⁰ Todos los cálculos se realizaron con el código computacional NWChem v6.0.⁸¹

De acuerdo al análisis de frecuencias calculadas con los métodos HF, B3LYP, PBE0, PBE y TPSS, los conformeros de la figura 3.3 corresponden a mínimos sobre la superficie de energía potencial de los sistemas estudiados. Los resultados obtenidos con todos estos

métodos y bases, muestran que el reactivo de Davy en la conformación (1) alcanza la mayor estabilidad. Se tiene que aclarar que en el código NWChem v6.0 no están disponibles las segundas derivadas analíticas para los métodos MP2 y TPSS, por lo que deben ser evaluadas numéricamente, por esta razón no se consideró tal esfuerzo computacional en todos los conformeros, particularmente con el método MP2. Sin embargo, en este primer análisis, hicimos un cálculo de frecuencias aplicando el método MP2 solamente en el caso de la estructura más estable (conformero (1) de la figura 3.3).

3.1.2. Energías conformacionales.

La tabla 3.1 muestra los resultados de las energías conformacionales de todas las estructuras obtenidas con los diferentes métodos y bases descritos relativas al conformero (1), donde, E es la energía conformacional relativa y EZ es la energía conformacional relativa con la corrección de la energía de punto cero ZPE (Zero point energy). De los resultados presentados en esta tabla, vemos que las energías conformacionales no muestran diferencias significativas en los métodos KS con los conjuntos de base empleados. Por ejemplo, si nos fijamos en los métodos B3LYP, PBE0, PBE y TPSS con el conjunto de funciones base aug-cc-pVTZ, la diferencia de energía entre el conformero (1) y el conformero (2) está entre 0.1 y 1.5 kcal/mol cuando se toma en cuenta la corrección de la energía de punto cero (EZ), y entre 1.1 y 1.5 sin esta corrección (E). En los métodos basados en la función de onda esta diferencia es de 1.4 kcal/mol con la corrección EZ y 1.5 kcal/mol sin la corrección ZPE para el caso de HF y de 2.9 kcal/mol en E para el caso de MP2. Para ir del conformero (1) al conformero (3), la diferencia de energía está entre 2.0 y 2.8 kcal/mol ya sea con (E) o sin corrección del ZPE para los métodos basados en KS, y entre 2.8 y 5.6 kcal/mol para EZ en los métodos basados en la función de onda. Se debe notar que, de todos los métodos utilizados aquí, el método MP2 es el que presenta las mayores diferencias en la energía para pasar de una conformación a otra, alrededor de 2.9 kcal/mol para pasar del conformero (1)

Tabla 3.1: Energías conformacionales relativas al conformero (1) de los diferentes conformeros del reactivo de Davy encontrados teóricamente. EZ corresponde a la energía electrónica (E) más la energía de punto cero (Z). Todas estas cantidades están reportadas en kcal/mol.

Conformero	HF		MP2		B3LYP		PBE0		PBE		TPSS	
	E	EZ	E	EZ	E	EZ	E	EZ	E	EZ	E	EZ
6-31G*												
1	0.0	0.0	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2	1.2	1.1	1.6		1.0	0.9	1.4	1.4	1.2	1.2	1.1	1.1
3	2.3	2.1	3.0		1.7	1.6	2.6	2.5	2.1	2.1	2.0	2.0
4	2.3	2.1	3.0		1.8	1.8	2.6	2.5	2.3	2.3	2.2	2.2
5	2.6	2.4	3.0		2.1	2.0	2.9	2.8	2.5	2.4	2.5	2.4
6	3.4	3.3	3.1		2.4	2.3	3.0	3.0	2.5	2.5	2.5	2.4
7	2.4	2.2	2.8		1.9	1.8	2.7	2.6	2.3	2.3	2.2	2.2
6-311G*												
1	0.0	0.0	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2	0.9	0.8	1.2		0.8	0.8	1.1	1.1	1.0	1.0	0.9	0.9
3	1.7	1.4	2.3		1.5	1.4	2.1	2.0	1.8	1.8	1.5	1.6
4	1.7	1.4	2.3		1.6	1.5	2.1	2.0	1.8	1.8	1.8	1.7
5	1.7	1.5	1.9		1.5	1.4	2.0	2.0	1.7	1.7	1.6	1.6
6	3.0	2.9	2.3		2.0	2.0	2.5	2.4	2.0	2.0	2.0	1.9
7	1.5	1.3	1.6		1.3	1.3	1.8	1.8	1.6	1.6	1.5	1.4
6-31G(3df,3pd)												
1	0.0	0.0	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2	1.8	1.8	3.5		1.4	1.4	1.9	1.9	1.6	1.6	1.5	1.6
3	3.4	3.3	6.8		2.6	2.5	3.6	3.5	3.0	3.0	2.8	2.8
4	3.4	3.3	6.8		2.6	2.5	3.6	3.5	3.0	3.0	3.1	3.1
5	3.2	3.1	5.5		2.6	2.5	3.4	3.3	2.8	2.8	2.7	2.6
6	3.6	3.5	4.7		2.5	2.5	3.2	3.2	2.6	2.6	2.6	2.6
7	3.1	2.9	5.4		2.4	2.4	3.2	3.2	2.7	2.7	2.6	2.6
6-311++G(3df,3pd)												
1	0.0	0.0	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2	1.6	1.6	3.0		1.3	1.5	1.7	1.9	1.4	1.7	1.3	1.3
3	3.1	2.9	5.9		2.4	2.5	3.2	3.4	2.6	2.8	2.3	2.4
4	3.1	2.9	5.9		2.4	2.5	3.2	3.4	2.6	2.8	2.6	2.6
5	2.9	2.8	4.9		2.4	2.5	3.0	3.1	2.5	2.7	2.3	2.3
6	3.3	3.3	4.3		2.5	2.7	2.9	3.2	2.4	2.8	2.4	2.4
7	2.7	2.6	4.7		2.2	2.3	2.8	3.0	2.4	2.6	2.2	2.2
aug-cc-pVTZ												
1	0.0	0.0	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2	1.5	1.4	2.9		1.2	0.2	1.5	1.3	1.2	0.1	1.1	1.2
3	2.8	2.6	5.6		2.1	2.0	2.8	2.8	2.3	2.2	2.0	2.0
4	2.9	2.7	5.6		2.3	2.1	2.8	2.8	2.5	2.4	2.2	2.2
5	2.6	2.5	4.5		2.1	1.2	2.6	2.5	2.2	1.1	1.9	2.0
6	3.2	3.1	4.1		2.3	1.3	2.7	1.8	2.2	1.0	2.1	2.2
7	2.5	2.3	4.4		2.0	1.1	2.5	2.4	2.1	1.0	1.9	1.9

al conformero (2), y de 2.7 kcal/mol para pasar del conformero de (2) al (3) con la base aug-cc-pVTZ. En los métodos KS y HF, utilizados en este estudio, se mantiene la relación aproximadamente entre 0.1 y 2 kcal/mol para pasar de una conformación a otra, tomando como base a los conformeros (1) y (2) que son los que mantienen las energías más bajas en todos los métodos y bases empleadas. En el resto de los conformeros, del (3) al (7), las diferencias de energía varían entre 0.1 y 0.5 kcal/mol, en el caso de los métodos KS y HF. En general, estas tendencias se mantienen con los demás conjuntos de funciones de base. En el caso de MP2, la diferencia entre estos conformeros está entre 1.1 y 1.5 kcal/mol. Por otra parte, es importante notar que en MP2, las diferencias de energía empiezan a ser más notables con los conjuntos de funciones de base 6-31G(3df,3pd), 6-311++G(3df,3pd) y el conjunto aug-cc-pVTZ. Así, el método MP2 muestra un mayor impacto en las energías conformacionales con los conjuntos de funciones de base con mayor funciones de polarización. Por el lado de los métodos KS, los resultados de la tabla 3.1 sugieren que bien se pueden utilizar cualquiera de estos métodos para estudiar las diferentes conformaciones del reactivo de Davy.

3.1.3. Energías de disociación.

A continuación, se calculó el costo energético del proceso de disociación de estos conformeros para formar sus respectivos monómeros (etapa 1 de la figura 1.3) con los mismos métodos y bases. En la tabla 3.2 se muestran los resultados de estas energías.

En esta tabla, DZ representa a la energía de disociación ΔE , con la corrección de la energía de punto cero y DZB representa a DZ más la corrección por el efecto del error de superposición del conjunto de funciones base, BSSE (Basis set superposition error), calculado de acuerdo a la propuesta de Boys y Bernardi.⁸²

En la tabla, se observa que las energías de disociación (D) obtenidas, ya sea con la

Tabla 3.2: Energías de disociación de los conformeros del reactivo de Davy. DZ corresponde a la energía de disociación (D) más ZPE y DZB a D más ZPE y BSSE. Todas estas cantidades están reportadas en kcal/mol.

Conformero	HF		MP2		B3LYP		PBE0		PBE		TPSS	
	DZ	DZB	DZ	DZB	DZ	DZB	DZ	DZB	DZ	DZB	DZ	DZB
6-31G*												
1	13.7	9.0			9.3	5.2	21.0	16.3	15.2	10.7	11.6	7.4
2	12.6	7.9			8.4	4.4	19.6	15.1	14.1	9.7	10.5	6.4
3	11.7	6.8			7.7	3.8	18.5	14.1	13.1	8.9	9.6	5.7
4	11.7	7.1			7.6	3.7	18.5	14.1	12.9	8.8	9.4	5.5
5	11.3	6.7			7.3	3.5	18.2	13.8	12.8	8.6	9.3	5.4
6	10.4	5.7			7.0	3.0	18.1	13.5	12.8	8.4	9.1	5.1
7	11.5	6.8			7.5	3.6	18.4	13.8	12.9	8.7	9.4	5.4
6-311G**												
1	18.4	10.2			9.1	3.2	21.7	14.6	14.8	8.8	11.9	5.8
2	17.6	9.6			8.3	2.7	20.5	13.8	13.8	8.1	11.0	5.3
3	17.0	9.1			7.7	2.2	19.6	13.0	13.1	7.4	10.3	4.7
4	17.0	9.3			7.7	2.2	19.6	13.0	13.1	7.4	10.1	4.7
5	16.9	9.0			7.7	2.1	19.7	13.0	13.1	7.4	10.3	4.7
6	15.5	7.6			7.1	1.4	19.2	12.5	12.8	7.0	9.9	4.2
7	17.1	9.0			7.9	2.2	19.9	13.1	13.3	7.5	10.5	4.7
6-31G(3df,3pd)												
1	15.2	12.8			13.1	9.3	25.5	22.3	20.6	16.7	16.5	13.1
2	13.4	11.2			11.7	8.2	23.6	20.6	19.0	15.4	15.0	11.9
3	11.9	10.0			10.5	7.2	22.0	19.2	17.6	14.2	13.7	10.9
4	11.9	10.0			10.5	7.2	22.0	19.2	17.6	14.2	13.5	10.6
5	12.1	10.1			10.6	7.3	22.3	19.4	17.7	14.3	13.9	11.0
6	11.7	9.5			10.5	7.1	22.4	19.4	17.9	14.3	13.9	10.8
7	12.2	10.2			10.7	7.5	22.4	19.6	17.9	14.5	14.0	11.1
6-311++G(3df,3pd)												
1	15.0	12.4			11.2	8.9	24.5	22.0	19.1	16.7	15.2	12.7
2	13.4	10.9			9.7	7.5	22.6	20.2	17.4	15.1	13.9	11.5
3	12.0	9.6			8.7	6.5	21.1	18.8	16.2	14.0	12.8	10.5
4	12.0	-73.3			8.7	6.5	21.1	18.8	16.2	14.0	12.6	10.3
5	12.1	9.7			8.7	6.6	21.4	19.0	16.3	14.1	12.9	10.6
6	11.7	9.2			8.5	6.3	21.3	18.9	16.3	14.0	12.8	10.4
7	12.3	-91.3			8.9	6.8	21.5	19.2	16.4	14.3	13.0	10.7
aug-cc-pVTZ												
1	14.7	14.3	32.0	25.7	7.7	7.2	20.3	19.8	14.1	13.5	14.0	13.4
2	13.3	12.9			7.4	7.0	19.1	18.6	13.9	13.4	12.8	12.3
3	12.2	11.8			5.7	5.3	17.6	17.2	11.9	11.4	12.0	11.5
4	12.1	11.7			5.6	5.2	17.6	17.2	11.7	11.2	11.8	11.3
5	12.3	11.8			6.5	6.0	17.9	17.4	13.0	12.5	12.0	11.5
6	11.6	11.2			6.4	5.9	18.6	18.1	13.0	12.5	11.8	11.2
7	12.4	12.0			6.6	6.2	17.9	17.5	13.1	12.5	12.1	11.6

corrección del ZPE (DZ) o con la corrección ZPE más BSSE (DZB), no difieren apreciablemente entre las funciones de base consideradas para cualquier método basado en KS e incluso para HF. En el caso de los métodos KS, las mayores diferencias se alcanzan con los conjuntos de funciones de base 6-31G(3df,3pd) y 6-311++G(3df,3pd) para la energía de disociación en el conformero más estable respecto de los demás conjuntos de funciones de base. También, se tiene que para el conformero (1) se obtuvieron las energías de disociación más grandes en todos los métodos y bases consideradas en este análisis seguido por el conformero (2) tanto para las energías calculadas DZ como DZB, lo cual está en concordancia con los resultados obtenidos para las energías conformacionales, ya que estas estructuras son las más estables como lo muestran los valores de la tabla 3.1. Los resultados de las energías de disociación para el resto de los conformeros no muestran gran diferencia entre éstos si comparamos cada método con una base en particular.

Por otra parte, es de resaltar los resultados tan discordantes obtenidos para DZB en los conformeros (4) y (7) con el conjunto base 6-311++G(3df,3pd) en el método HF respecto a los resultados obtenidos por los demás conjuntos de funciones base (y métodos). Si nos fijamos en la estructura de estos conformeros, vemos que en el conformero (4) los grupos metilo están en la posición *trans* y en el conformero (7) en la posición *cis*, pero tienen la particularidad que estos grupos metilo apuntan hacia el mismo plano en ambas estructuras a diferencia de los demás conformeros (figura 3.3). Tal vez el método de HF, en este caso en particular, las funciones difusas sobre los metilos no describen adecuadamente los fragmentos de estas estructuras y en este caso el efecto del BSSE no sólo se ve afectado por la energía de las interacciones sino también por la geometría y en consecuencia por las propiedades de la superficie de energía potencial.

Ahora, si se comparan los resultados de los diferentes conformeros entre los métodos, tomando cualquier conjunto base como referencia, notamos una gran diferencia entre los valores de la energía de disociación entre todos los métodos, ya sea con correcciones DZ o

DZB. Como ya hemos mencionado antes, sólo para el confórmero (1) con el conjunto de funciones base aug-cc-pVTZ, tenemos resultados DZ y DZB con el método MP2. Tomando estos resultados vemos que también hay diferencias importantes de todos los métodos usados con respecto a MP2. Se nota claramente que MP2 estima a la energía de disociación con valores relativamente altos con respecto a KS o HF. De todos los métodos usados, el método B3LYP es el que da las energías de disociación más bajas en todos los conjuntos de funciones base y es el que presenta la mayor diferencia en la energía de disociación del confórmero más estable con respecto a MP2. La menor diferencia en estas energías para este confórmero respecto a MP2 se obtienen con el método PBE0.

Con el fin de tener una comparación entre todos los métodos, incluido el método MP2, en la tabla 3.3 se muestran los resultados que se obtuvieron para las energías de disociación con y sin la corrección por el efecto del BSSE. En esta tabla, D representa a la energía de disociación (ΔE) y DB representa a la energía de disociación (D) con la corrección por el efecto del error de superposición del conjunto de funciones base.

Como era de esperarse, cuando comparamos estas energías entre los diferentes métodos y conjuntos de funciones de base, las energías de disociación son mayores sin el efecto del ZPE, pero hay que darse cuenta que lo hicieron de manera proporcional en todos los métodos y en todas los conjuntos de funciones de base. Por lo que los resultados siguen un comportamiento muy similar a los resultados mostrados en la tabla 3.2. B3LYP sigue siendo el método que más se aleja de los resultados de MP2 en todos los conjuntos de funciones base. Notamos que los resultados del funcional PBE0, sin tomar en cuenta el efecto del BSSE en la energía de disociación, con los conjuntos de funciones base 6-31G* y 6-311G** es cuando más se acercan a los resultados de MP2 en estas mismas bases. Si se toma como referencia al confórmero más estable, esta diferencia es de 2.1 kcal/mol con el conjunto base 6-31G* y de 1.0 kcal/mol con el conjunto 6-311G**. Sin embargo, cuando se toma en cuenta el efecto del BSSE en las energías, esta diferencia aumenta de manera importante,

Tabla 3.3: Energías de disociación con corrección BSSE de los conformeros del reactivo de Davy. D corresponde a la energía de disociación (ΔE) y DB a esta energía corregida por el error de superposición del conjunto de funciones base. Todas estas cantidades están reportadas en kcal/mol.

Confórmero	HF		MP2		B3LYP		PBE0		PBE		TPSS	
	D	DB	D	DB	D	DB	D	DB	D	DB	D	DB
6-31G*												
1	15.2	10.5	20.1	-0.6	10.4	6.3	22.2	17.5	16.2	11.8	12.5	8.4
2	14.0	9.3	18.5	-1.8	9.5	5.5	20.8	16.2	15.1	10.7	11.4	7.3
3	13.0	8.2	17.1	-2.6	8.7	4.9	19.6	15.2	14.1	9.9	10.5	6.6
4	13.0	8.4	17.1	-2.6	8.6	4.7	19.6	15.2	13.9	9.8	10.3	6.4
5	12.7	8.1	17.1	-2.8	8.3	4.5	19.3	14.9	13.8	9.6	10.1	6.2
6	11.8	7.1	17.0	-3.2	8.0	4.0	19.2	14.6	13.7	9.4	10.0	6.0
7	12.9	8.1	17.3	-2.8	8.5	4.6	19.5	14.9	13.9	9.7	10.3	6.3
6-311G**												
1	19.8	11.5	21.7	-1.4	10.1	4.2	22.7	15.6	15.7	9.7	12.2	6.2
2	18.9	10.9	20.5	-2.1	9.3	3.6	21.6	14.8	14.7	9.0	11.3	5.6
3	18.1	10.3	19.4	-2.6	8.7	3.1	20.6	14.0	13.9	8.3	10.6	5.0
4	18.1	10.4	19.4	-2.6	8.6	3.1	20.6	14.0	13.9	8.2	10.4	4.9
5	18.1	10.2	19.8	-2.7	8.6	3.0	20.7	14.0	14.0	8.2	10.6	4.9
6	16.8	8.9	19.4	-3.2	8.1	2.4	20.2	13.5	13.7	7.9	10.2	4.5
7	18.3	10.2	20.1	-2.6	8.8	3.1	20.9	14.1	14.1	8.3	10.7	5.0
6-31G(3df,3pd)												
1	16.5	14.1	33.6	21.8	14.1	10.4	26.6	23.4	21.6	17.6	17.4	14.0
2	14.6	12.4	30.1	19.3	12.7	9.2	24.7	21.7	19.9	16.3	15.9	12.8
3	13.0	11.1	26.8	16.7	11.5	8.2	23.0	20.2	18.6	15.1	14.6	11.7
4	13.0	11.1	26.8	16.7	11.5	8.2	23.0	20.2	18.6	15.1	14.4	11.5
5	13.2	11.2	28.1	17.6	11.5	8.2	23.3	20.5	18.7	15.3	14.8	11.9
6	12.9	10.7	28.9	18.1	11.6	8.1	23.5	20.5	18.9	15.3	14.8	11.7
7	13.4	11.3	28.2	17.8	11.7	8.4	23.4	20.6	18.8	15.4	14.8	12.0
6-311++G(3df,3pd)												
1	16.2	13.6	32.3	22.3	12.0	9.7	25.3	22.8	19.7	17.3	16.0	13.5
2	14.6	12.1	29.3	19.9	10.7	8.5	23.6	21.2	18.3	16.0	14.8	12.4
3	13.1	10.7	26.4	17.2	9.6	7.4	22.1	19.8	17.1	14.9	13.7	11.4
4	13.1	-72.2	26.4	17.2	9.6	7.4	22.1	19.8	17.1	14.9	13.5	11.2
5	13.3	10.9	27.4	18.2	9.6	7.5	22.3	20.0	17.2	15.0	13.8	11.5
6	12.9	10.4	28.1	18.7	9.5	7.4	22.4	20.0	17.3	15.0	13.7	11.3
7	13.5	-90.1	27.7	18.5	9.8	7.7	22.5	20.2	17.3	15.1	13.9	11.6
aug-cc-pVTZ												
1	16.0	15.6	33.2	27.0	11.2	10.7	24.3	23.8	18.7	18.1	14.9	14.3
2	14.5	14.1	30.3	24.5	10.1	9.6	22.8	22.4	17.4	16.9	13.8	13.3
3	13.3	12.9	27.6	22.2	9.1	8.7	21.5	21.1	16.4	15.9	12.9	12.4
4	13.2	12.8	27.6	22.2	9.0	8.5	21.5	21.1	16.2	15.7	12.7	12.2
5	13.4	13.9	28.7	23.0	9.1	8.7	21.7	21.3	16.5	16.0	13.0	12.4
6	12.8	12.4	29.1	23.3	9.0	8.5	21.6	21.1	16.4	15.9	12.7	12.2
7	13.6	13.1	28.8	23.2	9.3	8.8	21.8	21.4	16.6	16.1	13.0	12.5

esto es, de 18.1 kcal/mol en la base 6-31G* y de 17.0 kcal/mol con la base 6-311G**. Es de resaltar, en las energías DB, los resultados de MP2 con estos conjuntos de funciones de base que indican que estos compuestos a 298 K prefieren estar como monómeros. Sin embargo, a partir del conjunto 6-31G(3df.3pd) (la cual es una base doble-zeta como la 6-31G* pero con más funciones de polarización, igual para los conjuntos triple-zeta) hay una consistencia muy marcada, en particular entre los resultados de MP2 y en general de los métodos KS. Por esta razón, tomando las diferencias de energía entre D y DB se construyó la tabla 3.4, y de esta manera ser más claros sobre el efecto del BSSE en los conjunto de funciones base para el cálculo de las energías de disociación en estos sistemas con todos estos métodos.

Así, en la tabla 3.4, se están reportando las diferencias energéticas entre los resultados de la energía de disociación con y sin corrección del BSSE de la tabla anterior. En esta tabla, por una parte se nota con claridad, que los conjuntos de funciones base con mayor funciones de polarización minimizan la diferencia energética entre las energías de disociación con y sin corrección del efecto del BSSE en todos los métodos usados. En particular, esta diferencia es más notable en el método MP2. Además, se observa que esta minimización es sistemática en todos los métodos, conforme se aumenta el conjunto de funciones base la diferencia entre D y DB disminuye, particularmente con los tres conjuntos de funciones base más polarizadas. Por último, se muestra que el efecto del BSSE tiene un mayor impacto sobre el método MP2, lo cual está de acuerdo con la observación hecha por Garza et al.⁸³ donde muestra que este efecto sigue el orden: $BSSE_{MP2} > BSSE_{KS} > BSSE_{HF}$. Esta observación se alcanza para estos sistemas con los conjuntos de funciones de base con un número mayor funciones de polarización en su construcción, en particular con el conjunto de funciones de base aug-cc-pVTZ. Lo que demuestra que en estos sistemas es muy importante utilizar conjuntos de funciones base con mayor funciones de polarización en su construcción para el cálculo de su estructura electrónica, tal como se ha sugerido para sistemas que involucran compuestos hipervalentes.⁸⁴

Tabla 3.4: Efecto del conjunto de funciones de base sobre las energías de disociación de los confórmers del reactivo de Davy. Estos resultados se obtienen de la diferencia entre D y DB. Todas estas cantidades están reportadas en kcal/mol.

Confórmero	HF	MP2	B3LYP	PBE0	PBE	TPSS
6-31G*						
1	4.7	20.7	4.1	4.7	4.4	4.1
2	4.7	20.3	4.0	4.6	4.4	4.1
3	4.8	19.7	3.8	4.4	4.2	3.9
4	4.6	19.7	3.9	4.4	4.1	3.9
5	4.6	19.9	3.8	4.4	4.2	3.9
6	4.7	20.2	4.0	4.6	4.3	4.0
7	4.8	20.1	3.9	4.6	4.2	4.0
6-311G**						
1	8.3	23.1	5.9	7.1	6.0	6.0
2	8.0	22.6	5.7	6.8	5.7	5.7
3	7.8	22.0	5.6	6.6	5.6	5.6
4	7.7	22.0	5.5	6.6	5.7	5.5
5	7.9	22.5	5.6	6.7	5.8	5.7
6	7.9	22.6	5.7	6.7	5.8	5.7
7	8.1	22.7	5.7	6.8	5.8	5.7
6-31G(3df,3pd)						
1	2.4	11.8	3.7	3.2	4.0	3.4
2	2.2	10.8	3.5	3.0	3.6	3.1
3	1.9	10.1	3.3	2.8	3.5	2.9
4	1.9	10.1	3.3	2.8	3.5	2.9
5	2.0	10.5	3.3	2.8	3.4	2.9
6	2.2	10.8	3.5	3.0	3.6	3.1
7	2.1	10.4	3.3	2.8	3.4	2.8
6-311++G(3df,3pd)						
1	2.6	10.0	2.3	2.5	2.4	2.5
2	2.5	9.4	2.2	2.4	2.3	2.4
3	2.4	9.2	2.2	2.3	2.2	2.3
4	85.3	9.2	2.2	2.3	2.2	2.3
5	2.4	9.2	2.1	2.3	2.2	2.3
6	2.5	9.4	2.1	2.4	2.3	2.4
7	103.6	9.2	2.1	2.3	2.2	2.3
aug-cc-pVTZ						
1	0.4	6.2	0.5	0.5	0.6	0.6
2	0.4	5.8	0.5	0.4	0.5	0.5
3	0.4	5.4	0.4	0.4	0.5	0.5
4	0.4	5.4	0.5	0.4	0.5	0.5
5	0.5	5.7	0.4	0.4	0.5	0.6
6	0.4	5.8	0.5	0.5	0.5	0.5
7	0.5	5.6	0.5	0.4	0.5	0.5

La conclusión hasta el momento es que, con base en el análisis de los resultados discutidos hasta ahora, se puede decir que estos no muestran un método claro para estudiar la disociación de estos compuestos ya que todos ellos tienen una variación importante entre sus resultados, aún, si se toma como referencia la energía de disociación calculada para el confórmero más estable con el método MP2 y el conjunto de funciones de base aug-cc-pVTZ con las correcciones a la energía por los efectos del ZPE y BSSE.

3.1.4. Comparación con estructura de rayos-X.

En la búsqueda de la metodología adecuada para describir la estructura electrónica de estos sistemas, se recurrió al análisis de los datos experimentales obtenidos de rayos-X del reactivo de Davy. Mediante este análisis, encontramos que el confórmero (1) corresponde a la estructura molecular del reactivo de Davy obtenida de la información experimental. En la tabla 3.5 se presenta una comparación, usando desviaciones estándar, entre nuestros resultados obtenidos con los seis métodos probados y la información experimental de rayos-X. Es importante mencionar que, para efectos del cálculo de las desviaciones estándar, se han omitido los átomos de hidrógeno en todas las estructuras. Los resultados que se encuentran entre paréntesis, se refieren solamente a la geometría del anillo definido por los átomos P-S1-S1-P (figura 3.1).

La tabla 3.5, muestra resultados importantes: primero, es claro que en el método MP2, al ir aumentando el tamaño del conjunto de funciones de base, la desviación estándar aumenta, lo que significa que conforme aumenta el conjunto de funciones de base, aumenta la diferencia estructural con respecto a la información de rayos-X. Segundo, a diferencia de los resultados de MP2, en el método PBE0, al aumentar el tamaño del conjunto de estas funciones, la desviación estándar disminuye y en consecuencia disminuye la diferencia estructural con la geometría obtenida experimentalmente, excepto al pasar del conjunto 6-31G* al conjunto 6-311G**, en la que esta diferencia aumenta. Sin embargo, en los re-

Tabla 3.5: Desviaciones estándar entre los parámetros geométricos predichos por los seis métodos probados con respecto a la información experimental de rayos X obtenida para el reactivo de Davy. Los resultados obtenidos sólo para el anillo P_2S_2 están entre paréntesis.

HF	MP2	B3LYP	PBE0	PBE	TPSS
6-31G*					
0.041	0.064	0.060	0.055	0.061	0.062
(0.037)	(0.040)	(0.059)	(0.039)	(0.060)	(0.058)
6-311G**					
0.045	0.083	0.064	0.057	0.065	0.064
(0.043)	(0.050)	0.062)	(0.043)	(0.064)	(0.062)
6-31G(3df,3pd)					
0.030	0.107	0.037	0.050	0.044	0.047
(0.026)	(0.049)	(0.036)	(0.026)	(0.036)	(0.034)
6-311++G(3df,3pd)					
0.030	0.101	0.038	0.047	0.041	0.044
(0.026)	(0.046)	(0.038)	(0.024)	(0.036)	(0.034)
aug-cc-pVTZ					
0.037	0.101	0.051	0.043	0.049	0.049
(0.031)	(0.047)	(0.051)	(0.029)	(0.049)	(0.046)

sultados que muestra la tabla 3.5, se observa que en general, este comportamiento pasa en todos los métodos usados en este análisis. Tercero, al aumentar las funciones de polarización en las base 6-31G* para pasar al conjunto 6-31G(3df,3pd) y del conjunto 6-311G** al conjunto 6-311++G(3df,3pd), en el que además se agregaron funciones difusas, las desviaciones estándar disminuyen, excepto en el método MP2 en el cual éstas aumentan. Cuarto, en general, el método HF es el método que presenta las menores desviaciones estándar, seguido por el método PBE0. Sin embargo, cabe mencionar que, en particular el método PBE0 tiene una consistencia clara entre las desviaciones estándar y el tamaño del conjunto

de funciones base utilizada, obteniéndose la menor diferencia respecto a la estructura de rayos-X con el conjunto de funciones de base aug-cc-pVTZ. Además, cuando solamente se comparan las geometrías del anillo P-S1-S1-P, el funcional PBE0, excepto en la base 6-31G*, muestra la diferencia más pequeña en todas las demás bases empleadas, seguida por el método HF. Por último, es importante señalar que el método MP2, es el método que presenta las mayores desviaciones de la estructura experimental con todas las funciones de base empleadas. En conclusión, se tiene que los métodos HF y PBE0 dan la mejor predicción geométrica cuando se utiliza la información experimental de la estructura de rayos-X como referencia.

3.1.5. Espectro IR.

Adicionalmente a los datos de rayos-X, comparamos los datos obtenidos teóricamente con el espectro experimental de IR que se tiene del reactivo de Davy. En la tabla 3.6, se muestran las posiciones de las bandas más intensas en el IR calculadas con los 6 métodos teóricos considerados, los cuales fueron contrastados con la información experimental que se tiene de la espectroscopía IR. Entre paréntesis se reportan las desviaciones de cada banda respecto a la información obtenida experimentalmente.

En esta tabla, no se encuentra un orden claro en cuanto a los resultados para las dos bandas más intensas respecto a las reportadas experimentalmente cuando se comparan los métodos con los diferentes conjuntos de funciones base. Así que tomando como referencia el conjunto de funciones base aug-cc-pVTZ vemos que las tres diferencias más pequeñas para la frecuencia ν_1 , respecto al experimental, sigue el orden: $|\Delta\nu_1^{TPSS}| < |\Delta\nu_1^{HF}| < |\Delta\nu_1^{PBE0}|$, y para la frecuencia ν_2 : $|\Delta\nu_2^{PBE0}| < |\Delta\nu_2^{MP2}| < |\Delta\nu_2^{TPSS}|$. En este punto del análisis, se tiene que el método PBE0, es el que da la mejor comparación con la información experimental tanto de rayos-X como de IR.

Tabla 3.6: Frecuencias IR las dos bandas más intensas, en cm^{-1} . Entre paréntesis las desviaciones respecto al espectro experimental.

Banda	HF	MP2	B3LYP	PBE0	PBE	TPSS
631G*						
ν_1	720. (54.)		694. (28.)	726. (60.)	499. (-167.)	698. (32.)
ν_2	600. (59.)		510. (-31.)	542. (1.)	696. (155.)	498. (-43.)
6311G**						
ν_1	702. (36.)		680. (14.)	713. (47.)	480. (-186.)	687. (21.)
ν_2	584. (43.)		491. (-50.)	525. (-16.)	684. (143.)	482. (-59.)
6-31G(3df,3pd)						
ν_1	732. (66.)		706. (40.)	735. (69.)	707. (41.)	709. (43.)
ν_2	591. (50.)		518. (-23.)	549. (8.)	511. (-30.)	512. (-29.)
6-311++G(3df,3pd)						
ν_1	727. (61.)		698. (32.)	729. (63.)	699. (33.)	702. (36.)
ν_2	587. (46.)		510. (-31.)	543. (2.)	503. (-38.)	507. (-34.)
aug-cc-pVTZ						
ν_1	717. (51.)	758. (92.)	514. (-152.)	726. (60.)	515. (-151.)	693. (27.)
ν_2	584. (43.)	556. (15.)	691. (150.)	550. (9.)	698. (157.)	499. (-42.)

^a Experimentalmente, ν_1 se encuentra en 666 cm^{-1} y ν_2 en 541 cm^{-1} .

Entonces, sobre la geometría obtenida con el método PBE0/aug-cc-pVTZ del confórmero más estable del reactivo de Davy, se hicieron cálculos de un solo punto con los demás métodos utilizados usando el mismo conjunto de funciones base para calcular las energías de disociación cuyos resultados se muestran en la siguiente tabla 3.7.

Tabla 3.7: Energías de disociación con corrección BSSE para la estructura más estable del reactivo de Davy obtenidas sobre la geometría PBE0/aug-cc-pVTZ. Todas estas cantidades están reportadas en kcal/mol.

HF		MP2		B3LYP		PBE		TPSS	
D	DB	D	DB	D	DB	D	DB	D	DB
16.0	15.5	32.8	26.8	10.7	10.2	18.6	18.1	14.8	14.2

En la tabla 3.7, vemos que los resultados son casi los mismos que los obtenidos anteriormente, tanto para D como para DB, en todos los métodos.

3.1.6. Tres sistemas análogos al reactivo de Davy.

Con la finalidad de tener más referencias en la construcción de la metodología adecuada para estudiar el rompimiento del enlace P-S en el reactivo de Davy, se contruyeron tres sistemas análogos a éste, donde los grupos $-CH_3$ mostrados en la figura 3.1, se sustituyeron por grupos $-H$, $-OH$ y $-F$, para analizar el efecto de estos grupos de diferente naturaleza sobre el anillo P_2S_2 . En la figura 3.4, se representan esquemáticamente los tres confórmeros más estables en la conformación *trans* de estos sistemas.

En esta figura, los círculos de color gris representan al grupo R , esto es, a los diferentes sustituyentes: $-CH_3$, $-H$, $-OH$ o $-F$. Con $R = CH_3$ se recupera el reactivo de Davy. Se debe mencionar que no se consideraron las conformaciones *cis* de estos compuestos entre los diferentes grupos R unidos al átomo de azufre S3, debido a que para pasar de la conformación *trans* a *cis* se requiere romper y formar enlaces, por lo que evidentemente, se deben

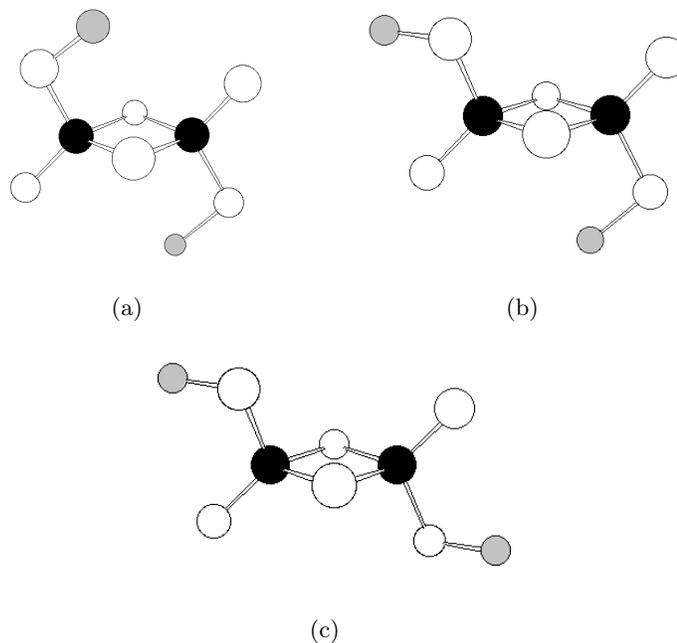


Figura 3.4: Conforméros más estables del reactivo de Davy y tres de sus análogos. Los círculos blancos representan a los átomos de azufre, los negros a los átomos de fósforo y los grises representan al grupo R , con $R = CH_3, H, OH$ o F

involucrar grandes cambios de energía. A estos modelos, se les hizo un estudio conformacional con los seis métodos probados en el caso anterior y con el conjunto de funciones base aug-cc-pVTZ. En la tabla 3.8 se reportan las energías conformacionales correspondientes a estos modelos junto con las energías correspondientes a los tres conforméros más estables del reactivo de Davy. De acuerdo con esta tabla, el conformero (a) es el más estable para todos los sistemas seguido por los conforméros (b) y (c) en este orden, en todos los métodos probados con el conjunto de funciones base aug-cc-pVTZ.

En general, se observa que las energías relativas entre los conforméros (a), (b) y (c), no muestran diferencias apreciables entre los distintos métodos en todos los sistemas considerados. Sin embargo, es preciso notar que en los métodos B3LYP, PBE0 y PBE, al considerar la energía de punto cero, las energías relativas tienden a aumentar en los sistemas con

Tabla 3.8: Energías conformacionales para las tres estructuras más estables del reactivo de Davy y tres de sus análogos, usando el conjunto de funciones base aug-cc-pVTZ. EZ corresponde a la energía (E) más la energía de punto cero. Todas estas cantidades están reportadas en kcal/mol.

Confórmero	HF		MP2		B3LYP		PBE0		PBE		TPSS	
	E	EZ	E	EZ	E	EZ	E	EZ	E	EZ	E	EZ
$[S_2PSCH_3]_2$												
(a)	0.0	0.0	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
(b)	1.5	1.4	2.9		1.2	0.2	1.5	1.3	1.2	0.1	1.1	1.2
(c)	2.8	2.6	5.6		2.1	2.0	2.8	2.8	2.3	2.2	2.0	2.0
$[S_2PSH]_2$												
(a)	0.0	0.0	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
(b)	0.8	0.5	0.4		0.6	2.3	0.4	2.4	0.4	3.0	0.5	0.3
(c)	1.7	1.3	2.5		1.2	2.9	1.3	3.2	1.1	3.6	1.1	1.0
$[S_2PSOH]_2$												
(a)	0.0	0.0	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
(b)	1.5	1.4	1.4		0.9	2.4	0.7	2.6	0.4	2.4	0.4	0.3
(c)	3.1	2.9	3.4		1.8	3.8	1.5	3.6	0.8	3.1	0.8	0.6
$[S_2PSF]_2$												
(a)	0.0	0.0	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
(b)	3.2	3.1	1.6		2.0	2.2	1.8	1.8	1.2	1.3	1.1	1.2
(c)	6.7	6.6	3.9		4.6	4.7	4.4	4.3	3.7	3.7	3.4	3.5

$R = H, OH$ y F . Contrario a este sentido, en el método HF se observa una disminución en las energías relativas de todos los confórmeros cuando se toma en cuenta la energía de punto cero en todos los sistemas. Por otro lado, el funcional TPSS no exhibe importantes cambios en la energías conformacionales cuando se incorpora la energía del punto cero. Evidentemente, la curvatura de la superficie de energía potencial en los mínimos es distinta entre B3LYP, PBE0 y PBE con respecto a los métodos HF y TPSS. Por otra parte, los métodos de función de onda (HF y MP2) muestran que la energía de correlación tiene un impacto importante cuando $R = CH_3$ y F . Por otro lado, si se toma al método MP2 como referencia, vemos que únicamente, los métodos PBE0 y PBE muestran resultados acorde a

MP2 sólo para el caso particular del confórmero (b) con $R = H$.

Para analizar lo que lleva a estabilizar al confórmero (a) en el reactivo de Davy, mapeamos el potencial electrostático generado por los 4 sistemas. Lo que se encontró fue que para el reactivo de Davy ($R = CH_3$) existe acumulación de carga negativa sobre el anillo cuando se tiene el confórmero (c) y posiblemente sea esta la causa de que los grupos metilos interactúen con esta acumulación de carga para producir al confórmero (a) como el más estable. En la figura 3.5 se presenta esta cantidad.

En los confórmeros con $R = CH_3$ y H , se observa que la carga negativa que ceden estos grupos, se concentra sobre los átomos de azufre de los extremos que fueron etiquetados en la figura 3.1 como S2, extendiéndose en menor grado sobre los azufres etiquetados como S3, quedando una densidad de carga ligeramente neutra sobre el anillo P-S1-P-S1. En los confórmeros con $R = OH$ y F , se nota que la carga negativa se concentra sobre el átomo de oxígeno y el átomo de flúor y contrario a los casos anteriores, esta carga se extiende marcadamente sobre los átomos de azufre S2 y muy poco sobre los átomos de azufre S3, quedando el anillo P-S1-P-S1 con una ligera deficiencia de carga en el caso del confórmero donde $R = F$, y es aún más notoria la deficiencia de carga en el caso en que $R = OH$. Estos resultados sugieren que el sistema con $R = OH$ es el que presentará un costo energético de disociación menor que cualquiera de los otros tres.

En la tabla 3.9 se reporta la energía de disociación para el confórmero más estable de la figura 3.4 (confórmero (a)) con los diferentes grupos R , obtenidas con los seis métodos probados y el conjunto de funciones de base aug-cc-pVTZ. De la tabla, los métodos HF y MP2, muestran el impacto que tiene la energía de correlación en el proceso de disociación de estos sistemas, no importa que grupo R esté unido a los átomos S3 (figura 3.1). En este caso, la mayor diferencia se da en 17.2 kcal para D, y en 11.4 kcal para DB cuando $R = CH_3$. La menor diferencia se da en 10.1 kcal/mol para D y de 4.4 kcal/mol para DB cuando $R = OH$.

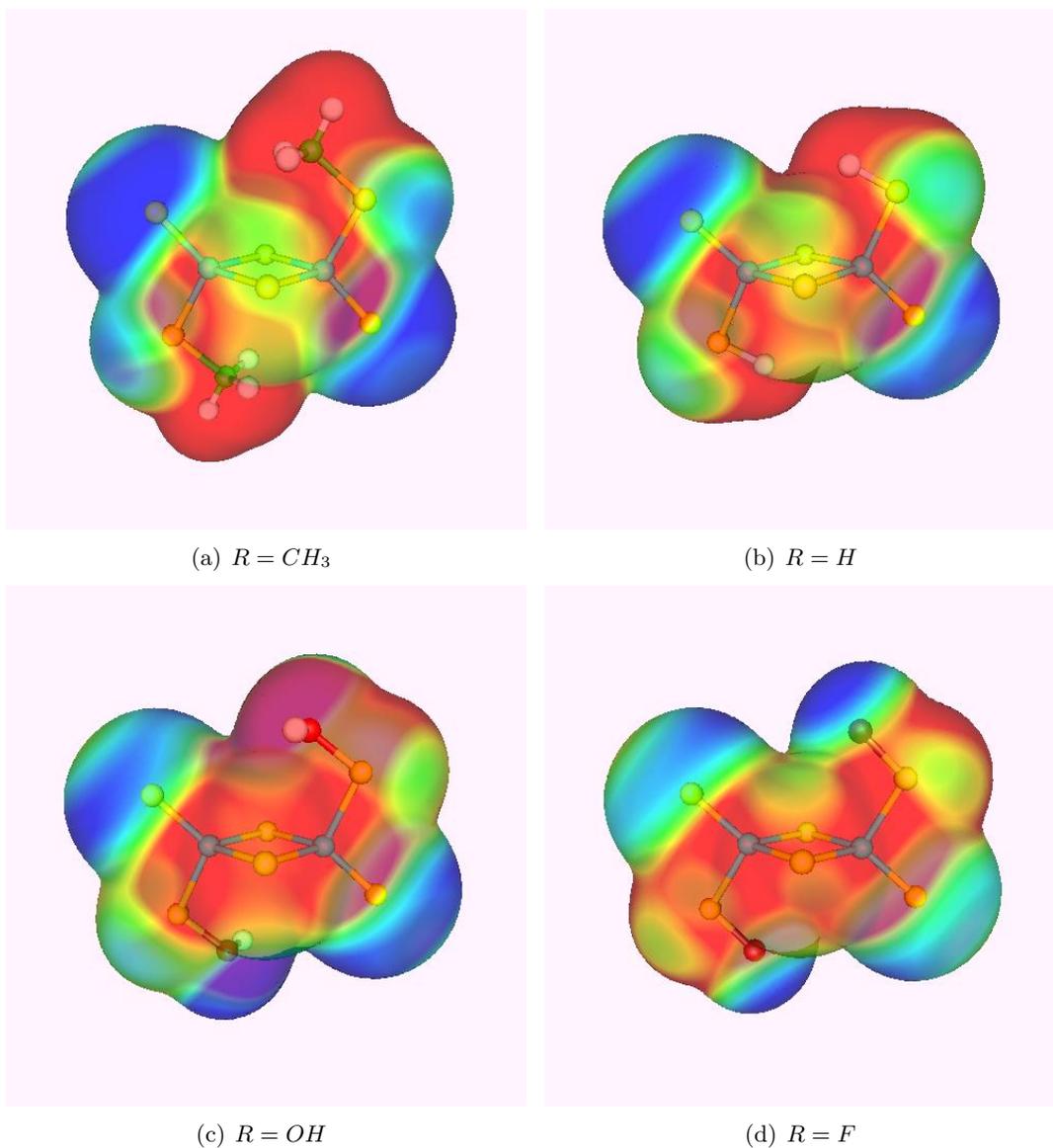


Figura 3.5: Mapeo del potencial electrostático de los conformeros más estables del reactivo de Davy y sus análogos sobre un contorno de densidad de $0.001 \text{ electrones/bohr}^3$ usando el método PBE0/6-311G**. Los valores azules representan el valor más negativo, -0.015 , y el rojo el más positivo, 0.015 .

Por el lado de los métodos KS, los métodos PBE0, PBE y TPSS muestran que cuando el sustituyente es el grupo $-OH$ se alcanza el menor costo energético de la disociación, lo cual,

Tabla 3.9: Energías de disociación del conformero (a) de la figura 3.4 con los diferentes grupos R , obtenidas con el conjunto aug-cc-pVTZ. D corresponde a la energía de disociación (ΔE) y DB a la energía de disociación con la corrección BSSE. Todas estas cantidades están reportadas en kcal/mol.

Conformero (R)	HF		MP2		B3LYP		PBE0		PBE		TPSS	
	D	DB	D	DB	D	DB	D	DB	D	DB	D	DB
$-CH_3$	16.0	15.6	33.2	27.0	11.2	10.7	24.3	23.8	18.7	18.1	14.9	14.3
$-H$	16.1	15.7	30.2	24.4	11.4	11.0	23.9	23.4	18.5	18.0	15.0	14.5
$-OH$	21.2	20.7	31.3	25.1	12.9	12.3	23.7	23.2	17.1	16.6	14.0	13.4
$-F$	18.8	18.2	30.8	25.2	12.9	12.4	25.3	24.7	19.6	19.1	16.4	15.8

está de acuerdo con los resultados del mapeo del potencial electrostático. Por otra parte, cada uno de estos métodos, muestran resultados similares entre los grupos $-H$, $-OH$ y $-F$ a los obtenidos para el reactivo de Davy ($R = CH_3$), pero no muestran una tendencia clara en cuanto a resultados entre ellos. Además, ninguno de los métodos KS da resultados similares a los obtenidos con el método MP2. Ahora, si se comparan todos los métodos, vemos que muestran una gran discrepancia entre los resultados obtenidos con todos éstos. Por lo tanto, realizamos pruebas adicionales con otros métodos para decidir cual de ellos da una superficie de energía potencial confiable para el reactivo de Davy.

3.1.7. Impacto de la energía de intercambio exacto EE.

Con el propósito de tener una referencia adicional para estimar las energías de disociación de estos compuestos, se realizaron cálculos de un sólo punto con el método CCSD(T)/aug-cc-pVTZ sobre la geometría más estable del reactivo de Davy, optimizada con el método PBE0/aug-cc-pVTZ. Además, se consideraron otros funcionales de intercambio y correlación adicionales a los empleados hasta ahora, entre ellos, los funcionales: VMT⁸⁵, VT84⁸⁶ y OPTX⁸⁷; variantes de funcionales PBE: PBE_{mol}⁴⁷, PBE_{mol}-

0B⁴⁷, PBE_{mol}-LYP⁸⁸ y revPBE⁸⁹; variantes de funcionales TPSS: revTPSS⁴⁹, TPSS09⁴⁹ y TPSSh⁹⁰; y por último, algunos funcionales construidos por el grupo de Thrular: M05⁹¹, M05-2X⁹², M06⁹³, M06-2X⁹³, M06-HF⁹⁴ y M06-L⁹⁵. Con todos estos funcionales se evaluaron las energías de un solo punto, también sobre la geometría optimizada PBE0/aug-cc-pVTZ del reactivo de Davy para ser consistentes con el método CCSD(T). En la tabla 3.10, se reportan las energías de disociación, D , y las energías correspondientes corregidas por el error de superposición del conjunto de funciones base, DB , para todos los métodos utilizados en este estudio. En la tabla, uno puede darse cuenta que el impacto del BSSE

Tabla 3.10: Energías de disociación, en kcal/mol, para el conformero más estable del reactivo de Davy estimadas sobre la geometría PBE0/aug-cc-pVTZ en todos los métodos. D corresponde a la energía de disociación (ΔE) y DB es la energía de disociación con la corrección BSSE.

	HF	MP2	CCSD(T)				
D	16.0	32.8	28.7				
DB	15.5	26.8	23.2				
	PBE0	PBE _{mol} -0B	PBE	PBE-mol	revPBE	PBE _{mol} -LYP	B3LYP
D	24.3	21.1	18.6	14.9	11.4	4.0	10.7
DB	23.9	20.7	18.1	14.4	10.9	3.5	10.2
	VMT	VT84	OPTX	TPSS	revTPSS	TPSSh	TPSS 09
D	15.6	15.4	5.5	14.8	18.3	17.4	18.3
DB	15.0	14.8	5.0	14.2	17.8	16.8	17.8
	M05	M05-2X	M06	M06-2X	M06-HF	M06-L	
D	17.3	26.0	21.7	25.6	35.4	17.3	
DB	16.7	25.1	20.5	24.9	31.8	15.4	

en D es muy importante en los métodos MP2 y CCSD(T), como ya se ha discutido con anterioridad en la tabla 3.4. Por otro lado, se sabe que el efecto del BSSE corregido por

el método de contrapeso de Boys y Bernardi es sobreestimado. Así que, tomando como referencia al método CCSD(T) consideramos que la energía de disociación del reactivo de Davy está entre 28.7 y 23.2 kcal/mol. Al analizar la tabla 3.10, se encuentra que los métodos PBE0, M05-2X y M06-2X están dentro de este intervalo. Contrario a esto, los métodos B3LYP, revPBE, PBE_{mol}-LYP y OPTX son los métodos que peores resultados dan en referencia a CCSD(T). Estos resultados, también se representan gráficamente en la figura 3.6, en la cual están representados los intervalos de las energías de disociación de todos los métodos a través de barras horizontales, en donde el extremo derecho de estas barras representan a las energías D y el izquierdo a las energías DB de cada método.

Si se toman las barras pertenecientes a CCSD(T) y a MP2 y se comparan los extremos derechos que están sin corrección del BSSE con los extremos izquierdos los cuales tienen esta corrección, vemos que MP2 sobrestima a CCSD(T) en ambos casos. A partir del análisis de estos datos, es notable ver que los resultados obtenidos con funcionales GGAs son muy diferentes a los obtenidos con CCSD(T). Sin embargo, también vale la pena señalar que los funcionales que contienen una contribución del intercambio exacto, EE (Exact Exchange), son los que se acercan más a los resultados dados por la referencia CCSD(T). Por ejemplo, hay que darse cuenta, que existe una diferencia apreciable entre las energías de disociación obtenidas con PBE y PBE0, lo que indica que el intercambio exacto tiene un impacto significativo en la predicción de estas energías. Por este motivo, se decidió evaluar la energía de disociación vertical (D_v) añadiendo porciones de EE, en intervalos de 0.05, restando la parte correspondiente del intercambio de PBE al funcional de intercambio-correlación, tal como se muestra en la ecuación 2.59. En la tabla 3.11, se presenta la energía de disociación vertical para el reactivo de Davy y tres de sus análogos. En este caso, se ha analizado solamente el costo energético del rompimiento de los enlaces sin permitir la relajación geométrica de los monómeros. En la tabla, D_v , representa la energía de disociación sin relajación geométrica (ΔE_v) y D_vB , representa a la misma cantidad corregida

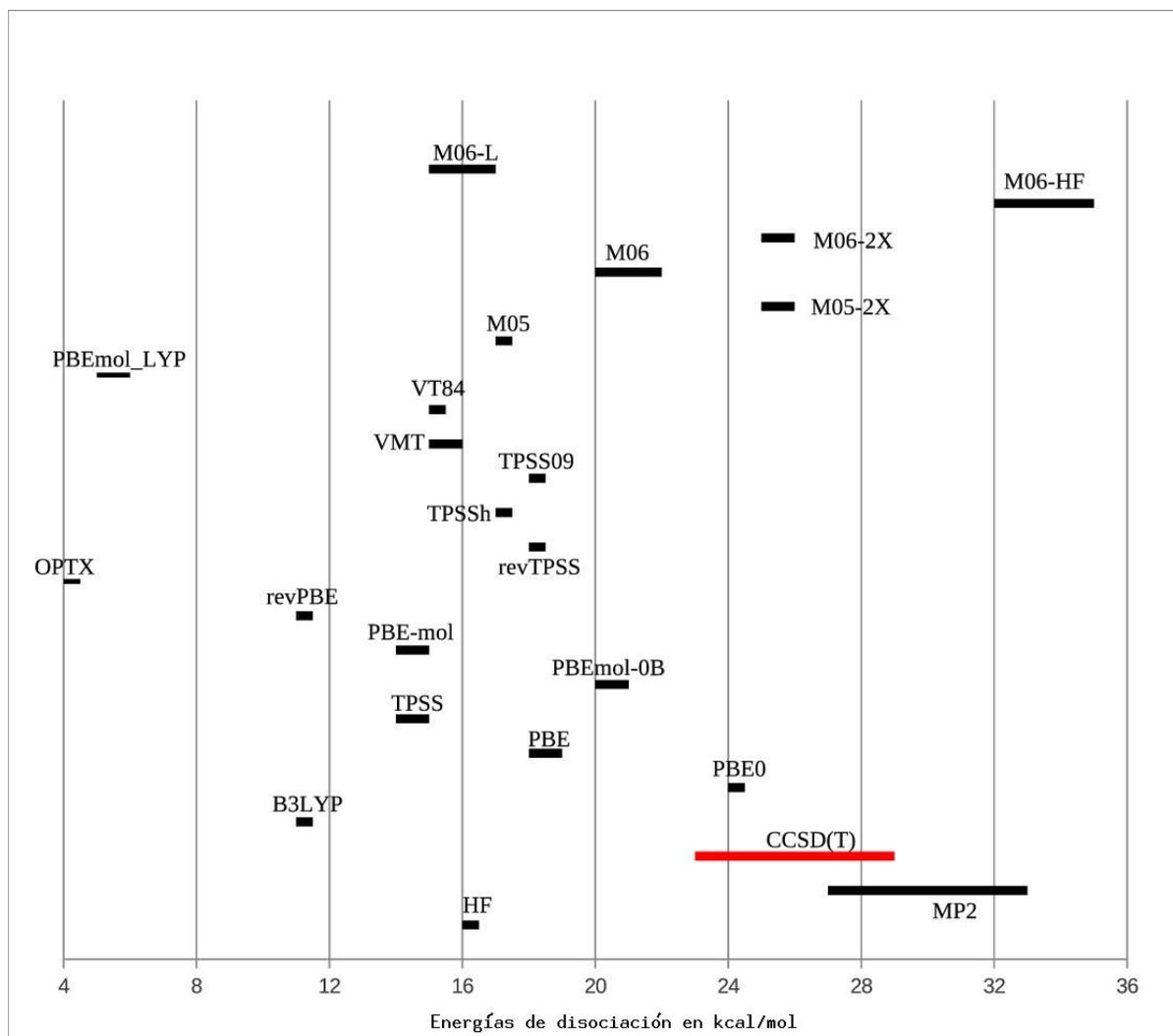


Figura 3.6: Comparación de los resultados de las energías de disociación con todos los métodos probados respecto al método CCSD(T). El extremo derecho de las barras corresponde a D y el izquierdo a DB .

por el BSSE. Estas energías se calcularon sobre las geometrías de los conformeros que se obtuvieron con el método PBE0/aug-cc-pVTZ. Lo primero que hay que destacar en relación con esta tabla es el gran impacto del EE sobre la D_v , una pequeña parte de EE provoca cambios importantes en las energías de rompimiento de estos sistemas. Se nota que hay una consistencia muy clara del efecto del intercambio exacto en todos los sistemas, conforme se

Tabla 3.11: Energías de disociación vertical (en kcal/mol) estimadas sobre las geometrías obtenidas con el método PBE0/aug-cc-pVTZ. n está definida en la ecuación 2.59 y R en la figura 3.4.

Mix			R							
			CH3		H		OH		F	
PBE	EE	n	D_v	D_vB	D_v	D_vB	D_v	D_vB	D_v	D_vB
1.00	0.00		67.5	67.0	67.8	67.3	63.1	62.6	69.0	68.4
0.95	0.05	20	70.6	70.1	70.8	70.3	64.0	63.4	72.3	71.8
0.90	0.10	10	73.7	73.2	73.8	73.4	67.1	66.6	75.7	75.1
0.85	0.15		76.8	76.3	76.9	76.4	70.3	69.7	78.9	78.4
0.80	0.20	5	79.9	79.4	79.9	79.4	73.5	72.9	82.2	81.7
0.75	0.25	4	83.0	82.6	82.9	82.5	79.7	79.2	85.4	84.9
CCSD(T)			82.4	76.8	79.2	74.2	74.2	70.2	81.7	71.6

aumenta esta contribución, la energía de rompimiento aumenta. Claramente, la mezcla con 0.20 del intercambio exacto (con $n = 5$ en la ecuación 2.59) da los resultados más cercanos al método CCSD(T). Nos referiremos a este funcional de intercambio-correlación con esta construcción como PBE0-1/5.

Es importante analizar si es probable que una función de onda multirreferencial está implicada⁹⁶, por lo que es necesario comprobar si un determinante de Slater es una buena referencia para la estimación de la energía de correlación en estos sistemas. Tomando en cuenta esto, analizamos las energías orbitales obtenidas para los orbitales ocupados y desocupados de HF y no se encontró alguna posible degeneración de estos orbitales en todo el sistema. Sin embargo, en el caso del monómero (la geometría plana mostrada en la figura 3.2), encontramos una posible degeneración entre los tres orbitales ocupados de mayor energía, pero no encontramos degeneración alguna, en el caso de los orbitales desocupados

de menor energía. De igual manera, realizamos dos cálculos multiconfiguracionales SCF (MCSCF), uno para el reactivo de Davy y uno más para su correspondiente monómero mediante el uso de 10 orbitales activos y 8 electrones, precisamente, para ver una posible condición multireferencial. Estos resultados indican que el coeficiente más grande de la expansión multiconfiguracional corresponde precisamente al determinante de Hartree-Fock. También probamos la posibilidad de un probable carácter multirreferencial a través de la prueba T_1 (test- T_1)⁹⁷ y encontramos que con el conjunto de funciones de base aug-cc-pVDZ, para el reactivo de Davy $T_1 = 0.0170$ y para su monómero $T_1 = 0.0163$. Esta prueba indica que los sistemas de capa cerrada con $T_1 < 0.02$, pueden ser descritos por métodos basados en un determinante. De hecho, en un estudio del sistema P_2S_2 hay evidencia de que métodos correlacionados, basados en un único determinante como referencia, son adecuados para la descripción de este sistema.⁹⁸

3.1.8. Energías de disociación verticales.

Es importante mencionar que también se hicieron cálculos de estructura electrónica sobre estos sistemas en estado triplete y encontramos que las energías relativas de todos ellos son mucho más altas que las energías en estado singulete. Por lo tanto, la principal preocupación en este contexto se refiere a la geometría plana exhibida por el producto del proceso de disociación. Por esta razón, evaluamos la energía de disociación en dos etapas: I) Primero, evaluamos el rompimiento del enlace sin relajación de la geometría de los monómeros ($S \rightarrow 2M^*$, ΔE_v), similar a la energía de disociación vertical evaluada en la tabla 3.11. De esta manera, se evita la posible degeneración presentada por el producto. II) En esta etapa, se permite la relajación de la geometría del monómero pasando de una conformación piramidal a una conformación plana, evaluando la energía adiabática ($2M^* \rightarrow 2M$, ΔE_a). En la primera etapa un BSSE es involucrado, pero en la segunda, no hay ningún problema en términos de este efecto espurio. Los resultados obtenidos haciendo este

3.1. Estimación del rompimiento del enlace P-S en el reactivo de Davy. 71

procedimiento sobre las geometrías PBE0/aug-cc-pVTZ, se presentan en la tabla 3.12.

Tabla 3.12: Energías de disociación con ($\Delta E_v B$) y sin (ΔE_v) corrección del BSSE en kcal/mol. ΔE_v representa la energía de disociación vertical y ΔE_a la energía de relajación geométrica de los monómeros. Todos los cálculos se realizaron con el conjunto base aug-cc-pVTZ.

Sistema	HF	MP2	CCSD(T)	PBE0	PBE0-1/5	PBE	M05-2X	M06-2X
ΔE_v								
CH3	87.2	92.4	82.4	83.0	79.9	67.5	86.3	86.0
H	88.0	89.0	79.2	82.9	79.9	67.8	84.3	83.5
OH	85.3	88.7	79.1	79.7	73.5	63.1	79.7	79.2
F	92.9	91.6	81.7	85.4	82.2	69.0	87.4	86.5
$\Delta E_v B$								
CH3	86.8	86.4	76.8	82.6	79.4	67.0	85.5	85.3
H	87.6	83.7	74.2	82.5	79.4	67.3	83.6	82.9
OH	84.8	82.6	75.0	79.2	72.9	62.6	78.7	78.4
F	92.4	86.0	71.6	84.9	81.7	68.4	86.6	85.7
ΔE_a								
CH3	-71.2	-59.6	-53.6	-58.7	-56.8	-48.9	-60.3	-60.4
H	-71.7	-59.7	-53.4	-59.0	-57.2	-49.3	-60.4	-60.3
OH	-74.8	-67.1	-60.7	-65.8	-60.8	-55.5	-62.5	-62.6
F	-74.5	-61.0	-54.4	-60.1	-58.1	-49.6	-61.8	-61.9
$\Delta E_v B + \Delta E_a$								
CH3	15.5	26.8	23.2	23.9	22.7	18.1	25.1	24.9
H	15.9	24.0	20.8	23.4	22.3	17.9	23.2	22.6
OH	10.0	15.6	14.3	13.5	12.1	7.0	16.2	15.8
F	17.9	25.0	17.1	24.7	23.5	18.8	24.8	23.9

Para la predicción ΔE_v , el funcional PBE0-1/5 en el sistema con $R = OH$ subestima ligeramente a CCSD(T), en el sistema con $R = F$ lo sobreestima y los dos sistemas restantes ($R = CH_3$ y $R = H$) están dentro del intervalo de CCSD(T). El funcional PBE0 sobreestima ligeramente a CCSD(T) en los casos en que $R = CH_3$, H y OH , con $R = F$ está fuera del intervalo de energías calculado por CCSD(T). Los resultados con $R = OH$ de los funcionales M05-2X y M06-2X sobreestiman ligeramente y los demás casos están fuera de este intervalo. Sin duda, los métodos HF y MP2 están fuera de este intervalo, ya que sobreestiman significativamente en todos los casos y PBE da una pronunciada subestimación. Así, para la predicción ΔE_v , claramente los resultados del funcional PBE0-1/5 son los más cercanos a los de CCSD(T). Todo este análisis se muestra también gráficamente en la figura 3.7, donde las barras horizontales tienen el mismo significado que en la figura 3.6. También, de la tabla 3.12 y de esta figura, hay que señalar el gran efecto del BSSE presentado por el método CCSD(T) en el sistema con $R = F$. Probablemente, el conjunto de funciones base aug-cc-pVTZ no está bien balanceado en el átomo de flúor en relación con este método.

Para la segunda etapa en nuestro proceso de disociación (en el cálculo de las energías adiabáticas, ΔE_a), donde el BSSE no está presente, el funcional PBE0-1/5 presenta los resultados más cercanos a los dados por el método CCSD(T), de hecho los resultados del sistema $R = OH$ son casi los mismos. En la figura 3.8, se muestran de manera gráfica las desviaciones en porcentaje de todos estos métodos respecto de CCSD(T). También se notan con claridad que los resultados exhibidos por los métodos M05-2X y M06-2X son bastante similares entre sí, dando valores que exceden nuestro método de referencia.

Es un hecho importante que en el cálculo de las energías de disociación, se tiene que tomar en cuenta el efecto del BSSE, por lo tanto, en el último grupo de resultados de la tabla 3.12, se consideran primero el rompimiento de los enlaces P-S y después la relajación geométrica $\Delta E_v B + \Delta E_a$. En la figura 3.9, se representan gráficamente de las desviaciones

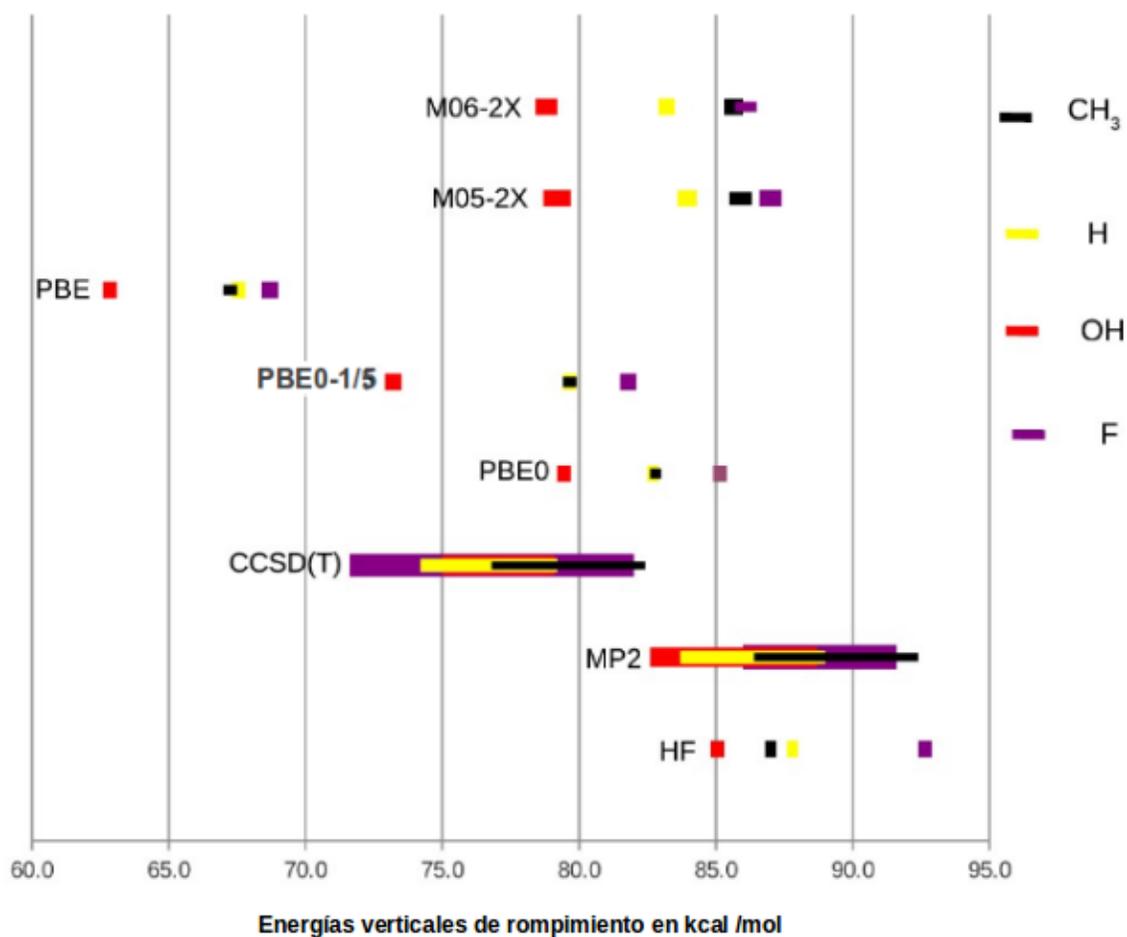


Figura 3.7: Comparación de los resultados de las energías verticales de rompimiento, en kcal/mol, con los métodos mostrados respecto al método CCSD(T). El extremo derecho de las barras corresponde a ΔE_v y el izquierdo a $\Delta E_v B$

en porcentaje de estos resultados respecto a los obtenidos por CCSD(T). En la gráfica, se observa que en promedio, los resultados del método PBE0-1/5 son los que más se acercan a nuestra referencia, sobre todo cuando $R = CH_3$ (reactivo de Davy). En esta etapa en particular, el funcional PBE muestra que el efecto de la contribución del intercambio exacto no pareciera ser tan relevante en el sistema $R = F$, en este funcional. Por otra parte, hay

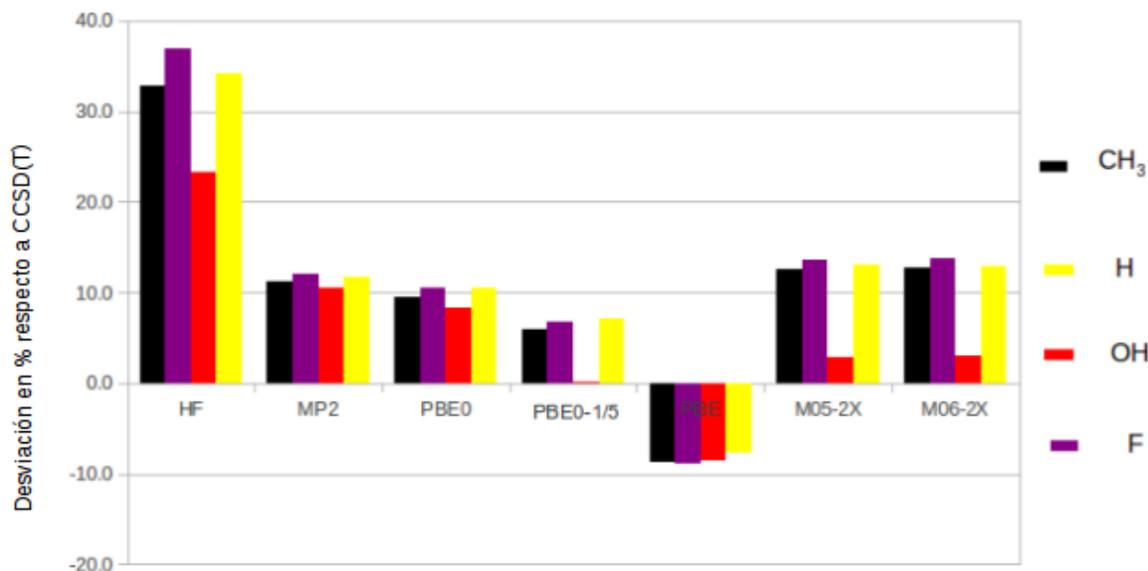


Figura 3.8: Desviación en porcentaje de los resultados de las energías de relajación geométrica, ΔE_a , con todos los métodos probados en esta etapa respecto al método CCSD(T).

que notar que el método HF en este mismo sistema, es el que presenta la menor desviación de la referencia. Los resultados obtenidos con los funcionales M05-2X y M06-2X siguen siendo muy similares entre sí y con MP2, desviándose de CCSD(T) un poco más que los funcionales PBE0 y PBE0-1/5, pero del mismo modo, estos funcionales de intercambio y correlación, cancelan errores y dan resultados que están dentro del intervalo de las energías de disociación totales, $\Delta E_v + \Delta E_a$ (con y sin efecto del BSSE), calculada por el método CCSD(T), tal como se muestra en la gráfica de la figura 3.10. Con claridad se nota, que los funcionales PBE0, PBE0-1/5, M05-2X y M06-2X dan resultados que están dentro del intervalo de energías calculadas por nuestra referencia, aunque los métodos PBE0 y PBE0-1/5 subestiman ligeramente para el caso del conformero con $R = OH$. Los métodos HF y PBE están dentro de este intervalo cuando $R = F$ y lo subestiman pronunciadamente en los otros tres casos. MP2 sobreestima visiblemente a CCSD(T) en todos los sistemas.

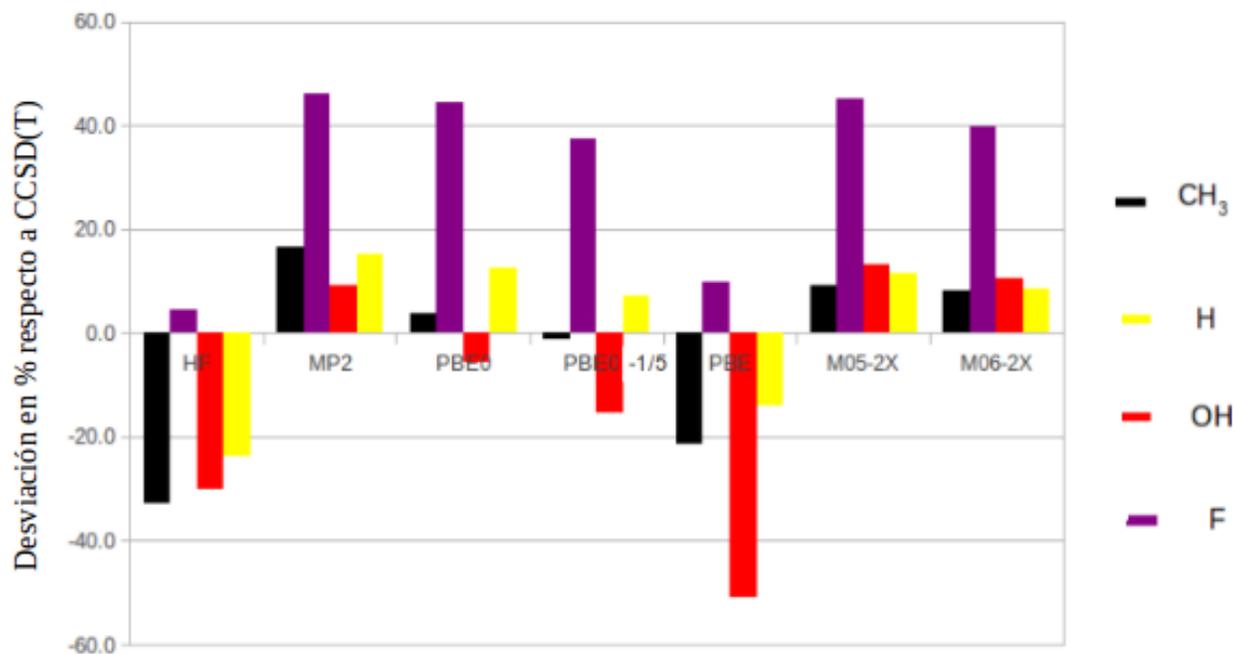


Figura 3.9: Desviación en porcentaje de los resultados de las energías de disociación, $\Delta E_v B + \Delta E_a$, con los métodos probados respecto a CCSD(T).

Ahora bien, cuando la geometría se relaja aplicando el funcional PBE0-1/5 con el conjunto base aug-cc-pVTZ, se obtiene una desviación con respecto a la geometría experimental de 0.042 que es menor que el error de PBE0, pero más grande que la predicción HF (véase la tabla 3.5). Para las dos bandas más intensas de IR, este funcional de intercambio-correlación predice 721 cm^{-1} y 543 cm^{-1} , lo que representa una diferencia con el experimento de 55 cm^{-1} y 2 cm^{-1} , respectivamente. Evidentemente, este funcional da mejores resultados que el funcional de intercambio-correlación PBE0. Cuando se hace una estimación de la energía de disociación, con relajación de la geometría para el reactivo de Davy usando este funcional de intercambio-correlación, PBE0-1/5/aug-cc-pVTZ, el resultado obtenido comprende entre $D=23.2\text{ kcal/mol}$ y $DB=22.7\text{ kcal/mol}$, resultado que está dentro del intervalo calculado por el método CCSD(T)/aug-cc-pVTZ.

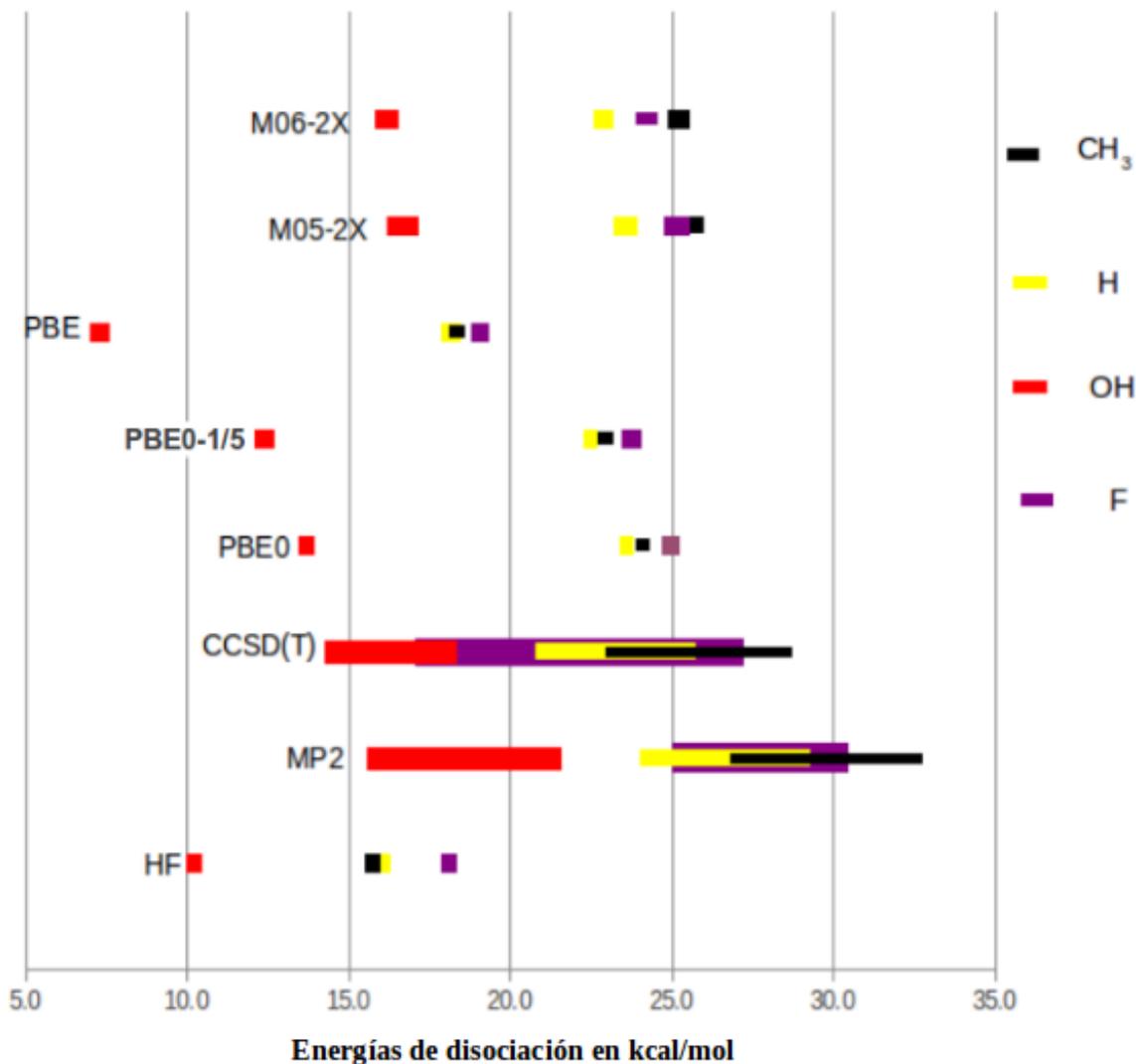


Figura 3.10: Comparación de los resultados de las energías de disociación totales con y sin efecto del BSSE, en kcal/mol, de todos los métodos de la tabla 3.12 respecto al método CCSD(T).

3.1.9. Energías libres de Gibbs para el rompimiento P-S.

De acuerdo con la información experimental, el proceso para la ruptura de los enlaces P-S se produce alrededor de los 383 K. En la tabla 3.13, se reportan las energías libres de

Tabla 3.13: Energías libres de Gibbs (en kcal/mol) a diferentes temperaturas para el proceso de disociación del reactivo de Davy. Las energías se obtuvieron con el conjunto base aug-cc-pVTZ.

T (K)	HF	MP2	B3LYP	PBE0	PBE0-1/5	PBE	M05-2X	M06-2X
298	0.4	11.8	-7.4	4.9	3.3	-0.4	10.6	11.1
320	-0.7	10.7	-8.4	3.8	2.2	-1.3	9.6	10.1
340	-1.6	9.8	-9.3	2.8	1.2	-2.2	9.7	9.2
360	-2.5	8.8	-9.3	1.9	0.3	-3.0	7.6	8.3
380	-4.6	7.9	-11.1	1.0	-0.7	-3.8	6.7	7.4
400	-5.4	7.0	-12.0	0.0	-1.7	-4.5	5.7	6.5
420	-5.3	6.0	-12.8	-0.9	-2.6	-5.3	4.8	5.6
440	-6.2	5.1	-13.7	-1.8	-3.5	-6.1	3.8	4.7
460	-7.1	4.2	-14.5	-2.7	-4.4	-6.8	2.9	3.8
480	-8.0	3.3	-15.4	-3.6	-5.3	-7.5	1.9	3.0
500	-9.0	2.3	-15.2	-4.4	-6.2	-8.2	1.0	2.1

Gibbs a varias temperaturas para este proceso, estimadas por algunos de los métodos de la química cuántica que hemos estado utilizado en esta discusión junto con el conjunto de funciones base aug-cc-pVTZ. A partir de esta tabla, es evidente que los métodos B3LYP y PBE predicen que el reactivo de Davy es disociado incluso a 298 K. La disociación que predice el método HF está en el límite de esta temperatura. En aparente contradicción, los métodos MP2, M05-2X y M06-2X predicen que este reactivo, si se disocia, probablemente lo hará a una temperatura superior a los 500 K. El método PBE0-1/5 predice que alrededor de los 380 K el proceso es exergónico para el reactivo de Davy. Así, el funcional de intercambio-correlación, PBE0-1/5, predice que la disociación del reactivo de Davy, concuerda bien con la observación experimental. En la figura 3.11 se muestra gráficamente este análisis.

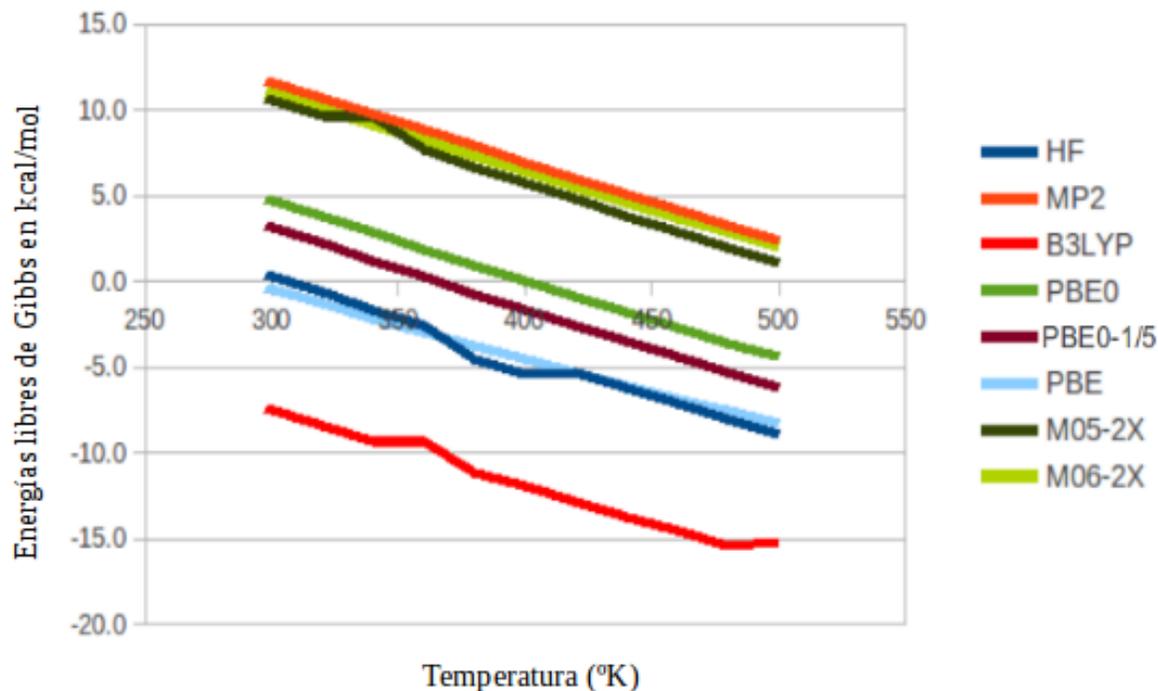


Figura 3.11: Comparación entre los resultados de la tabla 3.13 para las energías de libres de Gibbs, en kcal/mol, a diferentes temperaturas (en °K) con los métodos que aquí se muestran.

3.1.10. Efecto del conjunto de funciones de base.

Todos los resultados que hemos analizado y discutido del reactivo de Davy y de sus tres análogos, se han realizado tomando como referencia el método CCSD(T) acoplado con el conjunto de funciones de base aug-cc-pVTZ. Sin embargo, también hemos discutido los resultados del reactivo de Davy y sus conformeros usando otros conjuntos de funciones base. Hemos estimado energías conformacionales (tabla 3.1), energías de disociación (tablas 3.2 y 3.3), estructura de rayos-X (tabla 3.5) y espectro IR (tabla 3.6), usando los conjuntos de funciones base: 6-31G(p), 6-31G(3df,3pd), 6-311G(d,p), 6-311++G(3df,3pd) y adicional a éstas, también se probó el conjunto de funciones de base 6-311++G(d,p). Estos resultados se compararon con los resultados obtenidos por el conjunto aug-cc-pVTZ. En las gráficas

de la figura 3.12 se muestran las desviaciones en porcentaje para las energías conformacionales de los conformeros (b) y (c) relativas al conformero (a) (figura 3.4) del reactivo de Davy, de todas estas bases respecto al conjunto aug-cc-pVTZ. Es importante notar en estas gráficas, que el efecto de las funciones de polarización sobre el método MP2 es muy importante. Al incrementar estas funciones al conjunto 6-31G(p) para obtener el conjunto 6-31G(3df,3pd) la desviación del conjunto aug-cc-pVTZ se reduce casi a la mitad. La diferencia más pequeña, en este método, se alcanza cuando se incrementan las funciones de polarización al conjunto 6-311++G(d,p) para obtener el conjunto 6-311++G(3df,3pd). Contrario a MP2, en los métodos HF, B3LYP, PBE0, PBE0-1/5, PBE y TPSS cuando se incrementan las funciones de polarización se incrementa la diferencia con aug-cc-pVTZ. Es claro que, excepto en TPSS, en estos métodos es más importante las funciones difusas para las energías conformacionales. Al agregarle funciones difusas al conjunto 6-311G(d,p) hay una disminución muy pronunciada de la desviación de estos resultados respecto a aug-cc-pVTZ. Así, se obtiene la menor diferencia, menos del 5 %, con el conjunto de funciones base 6-311++G(d,p).

En el caso de las energías de disociación de los tres conformeros más estables del reactivo de Davy, encontramos que en general, en los métodos KS los conjuntos de funciones base desarrollados por el grupo de Pople, dan las menores desviaciones respecto al conjunto aug-cc-pVTZ. En particular, con los métodos PBE0 y PBE0-1/5 esta desviación es del menos del 10 %. Además, se puede apreciar que los resultados obtenidos para las energías de disociación con el método con PBE0-1/5/aug-cc-pVTZ, son casi los mismos a los obtenidos con el método PBE0-1/5/6-311++G(d,p). Por otra parte, es importante mencionar la consistencia del efecto de las funciones de polarización sobre el método MP2, y las menores desviaciones respecto del conjunto aug-cc-pVTZ se da con los conjuntos de funciones base 6-31G(3df,3pd) y 6-311++G(3df,3pd) (y en este caso también en HF). De igual manera, también se nota con claridad el impacto de las funciones difusas en este método si compa-



Figura 3.12: Desviación en % de las energías conformacionales de los conformeros (b) y (c) respecto al conformero (a) (figura 3.4) del reactivo de Davy.

ramos las desviaciones de los conjuntos base 6-311G(d,p) y 6-311++G(d,p) con respecto a aug-cc-pVTZ. Todo este análisis se muestra gráficamente en la figura 3.13.

3.1.11. Conclusión.

Con base en el análisis de todos los resultados mostrados y discutidos en este capítulo, podemos concluir que el método basado en la teoría de funcionales de la densidad más adecuado para estudiar este tipo de sistemas es el método PBE0-1/5 acoplado con el conjunto de funciones base 6-311++G** debido a que, en general, los resultados obtenidos por éste concuerdan bien con los resultados del método CCSD(T)/aug-cc-pVTZ, el cual hemos utilizado como referencia.

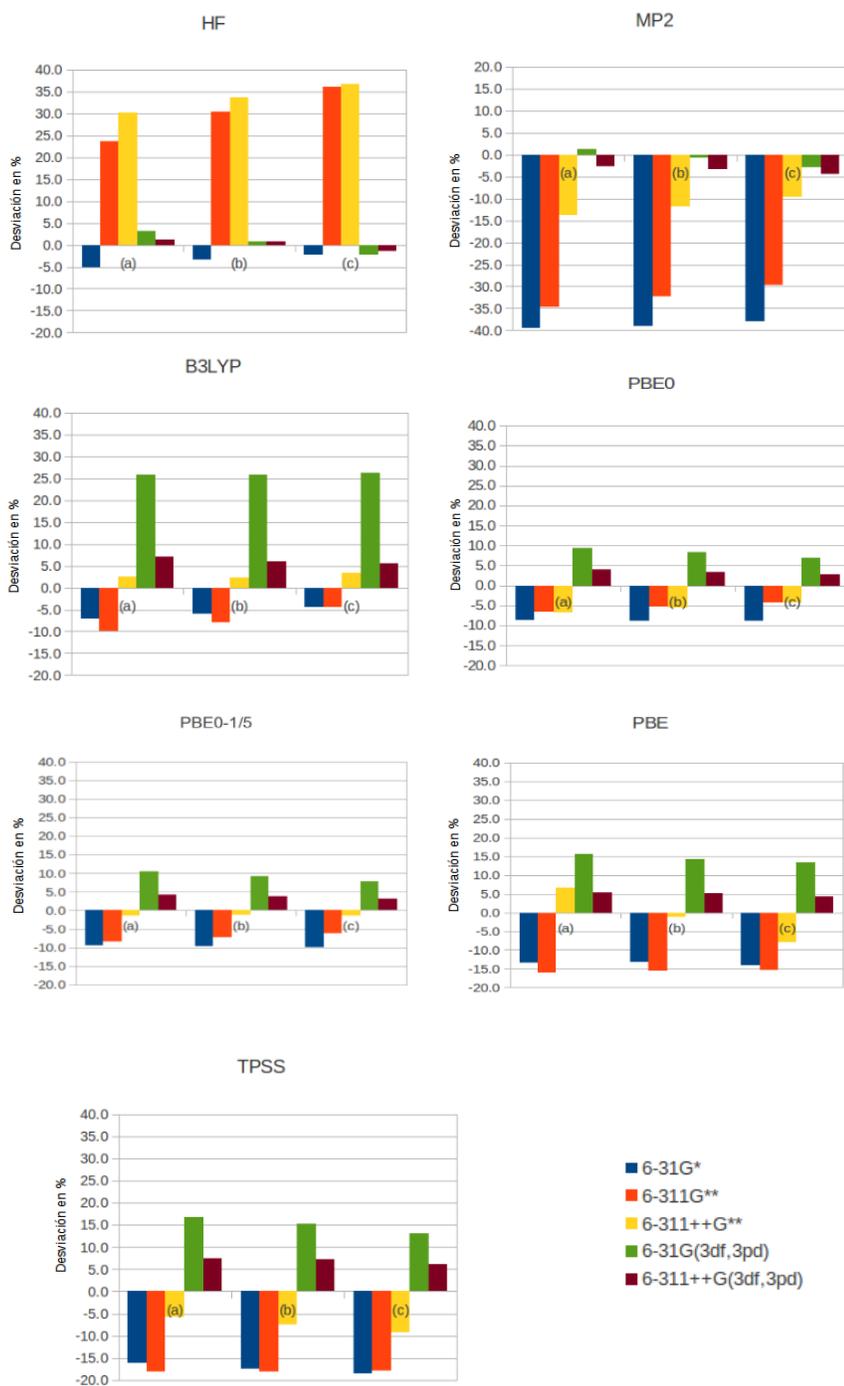


Figura 3.13: Desviación en % de la energía de disociación respecto al conjunto de funciones base aug-cc-pVTZ de los 3 conformeros más estables del reactivo de Davy (figura 3.4).

Capítulo 4

Análisis de interacción molecular

De aquí en adelante, todos nuestros resultados se obtuvieron utilizando la metodología que hemos calibrado en el capítulo anterior, el método PBE0-1/5/6-311++G(d,p) implementado en el código NWChem v6.0. Para visualizar los potenciales electrostáticos, se utilizó el programa gOpenMol-3.0.0.⁹⁹

4.1. Agentes tionantes (RTL).

4.1.1. Energías de disociación.

Un objetivo planteado en esta tesis es estudiar la reactividad química a nivel local y global, además de calcular el costo energético del proceso de disociación de los reactivos mostrados en la figura 1.10. La característica principal de estas estructuras es el anillo central etiquetado como S1, P y S2 en la figura 3.1, donde únicamente cambian los grupos R unidos a los átomos de fósforo. Esto es, si $R = -PhOPh$ se tiene el reactivo de Belleau, con $R = -PhOCH_3$, se tiene el reactivo de Lawesson, $R = -SCH_3$, el reactivo de Davy, si $R = -OCH_3$, el modelo propuesto AT[OMe] y finalmente con $R = -H$, el modelo AT[H].

Con base en esto, se hizo la búsqueda conformacional de estas estructuras. Las estructuras más estables asociadas a los reactivos de Belleau, Lawesson y los dos modelos propuestos análogos a éstos, AT[OMe] y AT[H], se muestran en la figura 4.1.

Para cada una de estas estructuras se estimó la energía de disociación para obtener los monómeros. En la tabla 4.1 se reportan los resultados de las energías de disociación obtenidas para estos compuestos, donde D es la energía de disociación, DZ es la energía de disociación con la corrección del ZPE; DB tiene la corrección del BSSE y DZB es la energía de disociación con ambas correcciones. En esta tabla, también se ha incluido al reactivo de Davy para tener los resultados completos de todos los agentes tionantes a estudiar en este trabajo con esta metodología. Los resultados de esta tabla muestran que

Tabla 4.1: Energías de disociación D (en kcal/mol), con correcciones ZPE (DZ), BSSE (DB) y ZPE más BSSE (DZB).

Agentes Tionantes	Energías de disociación			
	D	DZ	DB	DZB
Belleau	25.5	21.9	20.7	17.2
Lawesson	25.1	24.3	20.6	19.7
Davy	22.8	21.9	16.7	15.7
AT[H]	28.2	25.8	24.1	21.8
AT[OMe]	30.0	28.7	25.0	23.7

no hay diferencia apreciable en las energías de disociación D y DB entre los reactivos de Belleau y de Lawesson, pero presentan una diferencia de 2.5 kcal/mol en las energías de disociación DZ y DZB. El reactivo de Davy presenta una diferencia aproximada de 2.5 kcal/mol en la energía D, respecto a los reactivos de Belleau y de Lawesson. DZ en Davy es la misma que la obtenida para Belleau y hay una diferencia de 2.4 kcal/mol con el reactivo

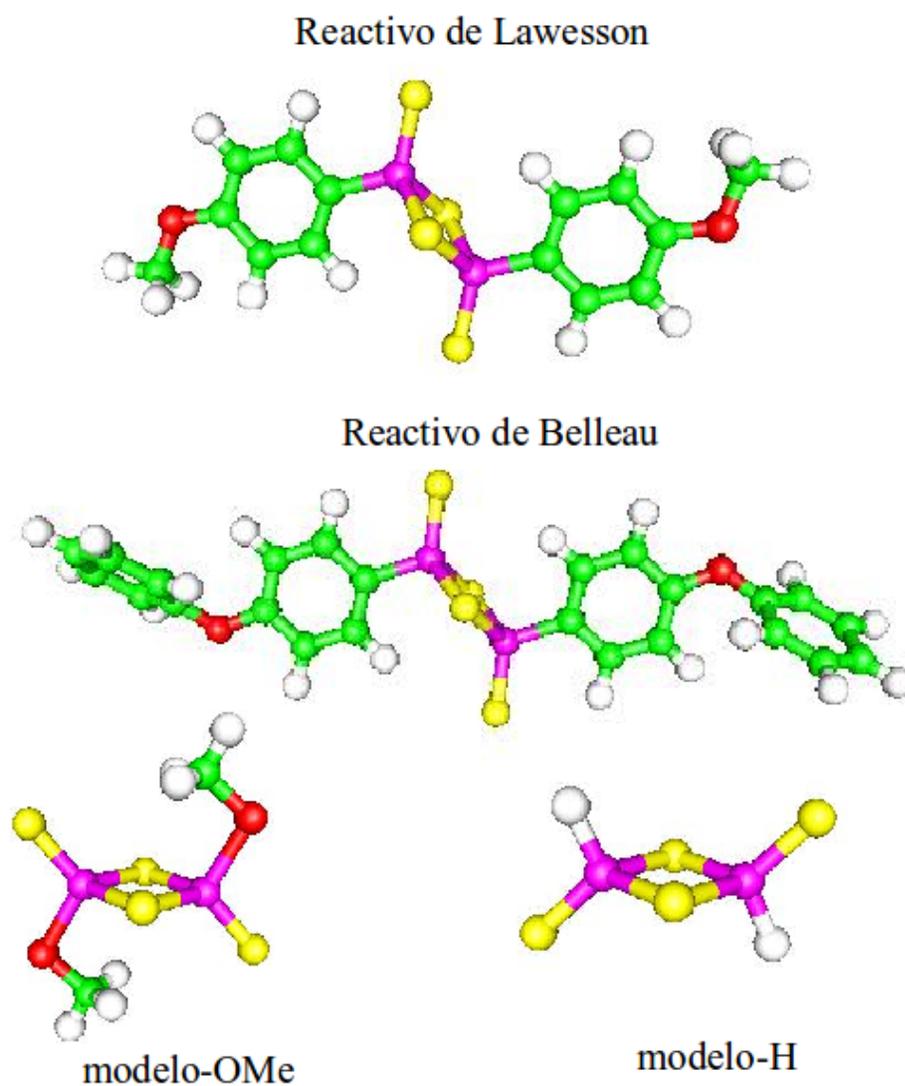


Figura 4.1: Estructuras químicas más estables asociadas al reactivo de Lawesson, reactivo de Belleau y los dos modelos propuestos.

de Lawesson. Sin embargo, Davy presenta una diferencia importante con estos reactivos cuando se toma en cuenta sólo el efecto del BSSE en la energía de disociación (DB), lo cual se refleja en las energías DZB en la cual hay una diferencia de 1.5 kcal/mol respecto a Belleau y de 4.0 kcal/mol con respecto a Lawesson. Por otra parte, al intercambiar los grupos R que están unidos a los átomos de fósforo de estos reactivos por grupos metoxi, $-OCH_3$ (modelo AT[OMe]) o por grupos hidrógeno, $-H$ (modelo AT[H]), se incrementa la energía de disociación considerablemente en todos los casos. Así que, en caso de existir, estos grupos estabilizarían aún más el anillo central del agente tionante, lo que implicaría un mayor gasto energético para llevar a cabo la disociación de estos compuestos, lo cual, dificultaría las reacciones de tionación por acción de los monómeros de estos modelos.

Por otro lado, el mapeo del potencial electrostático generado por estos sistemas, representado en la figura 4.2, muestra una mayor concentración de carga, y muy parecida, en el anillo central de los sistemas Belleau y Lawesson respecto al anillo del reactivo de Davy, lo que podría explicar el resultado de sus energías de disociación tan cercanas entre éstos y mayor que en el reactivo de Davy. Aquí, el color azul indica las regiones donde la densidad electrónica es mayor, mientras que las regiones en rojo indican una menor población electrónica. Los estados intermedios siguen el orden de estos colores hacia un lado o hacia el otro, según una mayor o menor presencia de electrones y así el color amarillo o verde en ciertas zonas de las estructuras indicarán un balance electrónico homogéneo, como el que se espera esté presente en un enlace covalente. En el caso de los modelos AT[OMe] y AT[H], se nota que la concentración de carga en el anillo central es muy parecida entre ellos y con el reactivo de Davy. Sin embargo, el átomo de oxígeno en el modelo AT[OMe] exhibe una mayor acumulación de carga debido a que es más electronegativo que el átomo de azufre, lo que trae como consecuencia un mayor efecto inductivo electrodonador del grupo metilo y del átomo de P, lo que se refleja en una distancia de enlace O-P de 1.6 Å y de 1.4 Å para el enlace O-C, contra una distancia de enlace S-P de 2.1 Å y de 1.8 Å para el enlace S-C

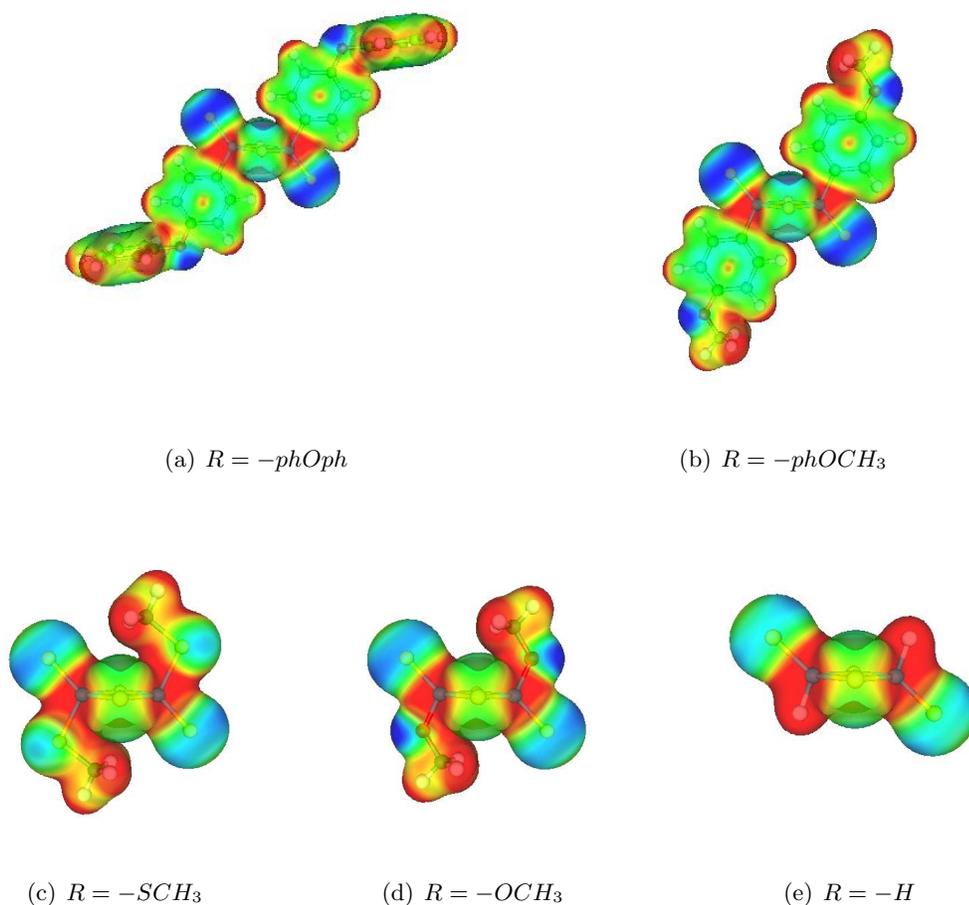


Figura 4.2: Mapeo del potencial electrostático de los conformeros más estables de los agentes tionantes sobre un contorno de densidad de $0.012 \text{ electrones/bohr}^3$. Los colores azules representan los valores más negativos, -0.010 u.a. y el rojo los valores más positivos, 0.035 u.a.

en el reactivo de Davy, lo cual provoca que los átomos de fósforo ligados al anillo tenga una interacción más fuerte con los átomos de azufre. Además, el ángulo C-O-P del modelo AT[OMe] es de 125° , contra 103° del ángulo C-S-P en el reactivo de Davy, el cual hace que la interacción entre los hidrógenos del grupo metilo y el anillo central sea menos intensa que en el reactivo de Davy, lo cual provoca un sistema más estable y como consecuencia, un

incremento en su energía de disociación. Si se toma como “*blanco*” la energía de disociación del modelo AT[H], vemos que las energías de disociación de los reactivos que se usan experimentalmente están por abajo de éste y por arriba la energía de disociación del modelo propuesto AT[OMe].

Ahora bien, en la tabla 4.2 se presentan las energías libres de Gibbs, ΔG calculadas a varias temperaturas para la ruptura de los enlaces P-S del anillo de estos compuestos. De acuerdo a estos resultados, el reactivo de Belleau empieza a disociarse alrededor de los

Tabla 4.2: Energías libres de Gibbs (en kcal/mol) a diferentes temperaturas para el rompimiento P-S de los reactivos de Belleau, Lawesson, Davy y los modelos AT[OMe] y AT[H].

T(K)	ΔG				
	Belleau	Lawesson	Davy	AT[H]	AT[OMe]
298.0	3.5	3.0	2.6	9.4	10.4
320.0	2.7	1.6	1.6	8.4	9.4
340.0	1.9	0.4	0.7	7.5	8.5
360.0	1.1	-0.9	-0.1	6.7	7.6
380.0	0.3	-2.1	-1.0	5.8	6.7
400.0	-0.4	-3.3	-1.9	5.0	5.9
420.0	-1.2	-4.6	-2.7	4.1	5.0
440.0	-1.9	-5.8	-3.6	3.3	4.1
460.0	-2.6	-7.0	-4.4	2.5	3.2
480.0	-3.4	-8.3	-5.2	1.6	2.4
500.0	-4.1	-9.5	-6.1	0.8	1.5

400 K, el reactivo de Lawesson cerca de los 360 K y el reactivo de Davy alrededor de los

380 K, lo cual está de acuerdo con lo que se encontró anteriormente (ver tabla 3.13) y que corresponde a la temperatura experimental de disociación de estos compuestos. Los compuestos representados por los modelos AT[OMe] y AT[H] no disocian en este intervalo de temperaturas, aún así, los resultados de sus ΔG 's sugieren que estos tienden a disociarse por arriba de los 500 K.

4.1.2. Parámetros de reactividad globales.

A las estructuras encontradas en el apartado anterior, se le hizo un análisis de reactividad usando los descriptores locales y globales descritos en el Capítulo 3. En la tabla 4.3, se muestran los valores de la energía de ionización (I), afinidad electrónica (A), electronegatividad (χ), dureza (η), potencia electrodonadora (ω^+) y potencia electroaceptora (ω^-), propiedades globales de los diferentes agentes tionantes. Es importante mencionar que evaluar estas cantidades por la aproximación de diferencias finitas nos lleva a evaluar la energía del sistema neutro, del anión y del catión. Sin embargo, existe un planteamiento por parte de Vargas, Garza y Cedillo para evaluar a estas cantidades haciendo uso solamente de la información del sistema neutro¹⁰⁰. En este trabajo se utilizó este planteamiento para evaluar los índices de reactividad de los sistemas considerados. En algunos casos se evaluaron I y A a partir del anión, catión y neutro para comparar con la aproximación propuesta por Vargas et al.

Los resultados de esta tabla, muestran que los valores calculados de A y de ω^+ , son muy pequeños en todos los casos, lo que indica que estos sistemas tienen poca proclividad a aceptar electrones. Así mismo, de acuerdo a los resultados de χ y de ω^- , se observa que los agentes tionantes menos electronegativos y más nucleofílicos son los reactivos de Lawesson y Belleau. Es importante mencionar que la donación de carga implica un proceso desestabilizador, y por lo tanto, un valor bajo de la potencia electrodonadora indica una alta nucleofilia. Los valores de χ y de ω^- obtenidos para este conjunto de reactivos nos

Tabla 4.3: Energía de ionización (I), afinidad electrónica (A), electronegatividad (χ), dureza (η), potencia electroceptora (ω^+) y potencia electrodonadora (ω^-) (en eV) de los reactivos de Belleau, Lawesson, Davy y los modelos AT[OMe] y AT[H].

Reactivo	I	A	χ	η	ω^+	ω^-
Belleau	8.22	0.09	4.15	8.14	0.55	4.71
Lawesson	8.18	0.07	4.13	8.11	0.54	4.67
Davy	9.19	0.88	5.03	8.31	1.05	6.09
AT[H]	9.70	0.82	5.26	8.89	1.04	6.30
AT[OMe]	9.45	0.48	4.97	8.97	0.83	5.79

han permitido proponer el siguiente orden de reactividad en cuanto al carácter nucleofílico de cada reactivo: Lawesson \approx Belleau $>$ AT[OMe] $>$ Davy $>$ AT[H]. Por otra parte, los reactivos de Lawesson y Belleau también son los que presentan los valores más bajos de I y de η . La dureza molecular da una aproximación a la reactividad a través del Principio de Máxima Dureza, por el cual los sistemas más reactivos poseen una dureza baja y los sistemas menos reactivos presentan una dureza alta.

4.1.3. Parámetros de reactividad locales.

4.1.3.1. La Función de Fukui.

La cuantificación de la función de Fukui es posible a través de un esquema de condensación sobre una región atómica considerando la carga de un átomo en la molécula. Así, las ecuaciones 3.63 y 3.64 dan lugar a las ecuaciones de trabajo de las funciones de Fukui definidas para cada uno de los átomos k de la molécula A : $f_{Ak}^+ \approx q_{Ak}(N_A) - q_{Ak}(N_A + 1)$ para un ataque nucleofílico y $f_{Ak}^- \approx q_{Ak}(N_A - 1) - q_{Ak}(N_A)$ para un ataque electrofílico. Pero en este trabajo se usó la propuesta de Contreras y colaboradores¹⁰¹ para calcular

estas cantidades a partir de la información de los orbitales frontera de los sistemas con N -electrones.

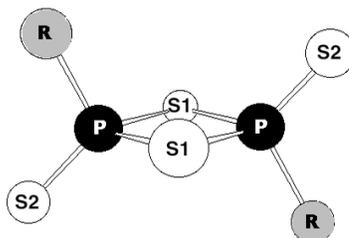


Tabla 4.4: Funciones de Fukui condensadas (en a.u.) de los reactivos de Belleau, Lawesson, Davy y los modelos AT[OMe] y AT[H].

sistema	átomos			
	f_{Ak}^+		f_{Ak}^-	
	S1	P	S2	S1
Belleau	0.34	0.25	0.22	0.12
Lawesson	0.34	0.24	0.20	0.12
	S1	S3		
Davy	0.39	0.10	0.32	0.10
	S1	S2		
AT[H]	0.36	0.08	0.37	0.10
AT[OMe]	0.36	0.08	0.37	0.10

La tabla 4.4 presenta los dos valores más altos obtenidos de las funciones de Fukui condensadas para un ataque nucleofílico, f_{Ak}^+ , y para un ataque electrofílico, f_{Ak}^- . Los valores más altos de la función f_{Ak}^+ , se obtienen para el átomo S1 en todos los sistemas, seguido por el átomo de P en el caso de los reactivos de Belleau y de Lawesson, del átomo S3 en el caso del reactivo de Davy (representado en la figura 3.1) y en el átomo S2 en los

modelos AT[H] y AT[OMe]. Esto indica, que el átomo S1 presenta la más alta reactividad para un ataque nucleofílico. Es de notarse que para el átomo de P (en Belleau y Lawesson) también se obtiene un valor alto de f_{Ak}^+ y, por lo tanto, representa otro lugar disponible para el nucleófilo. En el caso de f_{Ak}^- , los valores de la función de Fukui presentan el mismo comportamiento en todos los sistemas moleculares, por lo tanto, el átomo S2 estaría más disponible para un ataque electrofílico en todos estos compuestos.

4.1.3.2. Potencias electroceptoras y electrodonadoras locales.

Es necesario considerar que la función de Fukui debe satisfacer $\int d\mathbf{r}f(\mathbf{r}) = 1$. Esta relación es muy importante y tiene que tomarse en cuenta cuando se hace un análisis de reactividad química, ya que si se estudia un sistema con un considerable número de átomos resultará que el valor de la función de Fukui tendrá valores muy pequeños en cada sitio porque debe de integrar siempre a uno. Por esta razón, esta cantidad no permite hacer una comparación entre sitios activos pertenecientes a diferentes sistemas.

Para poder comparar los sitios reactivos entre estos sistemas, se obtuvieron las potencias electroceptoras $\omega_k^+(\vec{r})$ y electrodonadoras $\omega_k^-(\vec{r})$ locales, calculadas con la ecuación 2.70 al mismo nivel de teoría. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 4.5.

En términos generales, los resultados de esta tabla muestran que el átomo de azufre S1, es el que presenta el valor más alto de $\omega_k^+(\vec{r})$ en cada uno de los sistemas estudiados. Así, la tendencia del átomo de azufre S1 como centro nucleofílico en los reactivos es: Davy > AT[H] > AT[OMe] > Belleau \approx Lawesson. Por otra parte, los valores de $\omega_k^-(\vec{r})$ permiten establecer la siguiente tendencia para el átomo de azufre S2, de estos reactivos, ante un ataque electrofílico: AT[H] > AT[OMe] > Davy > Belleau > Lawesson.

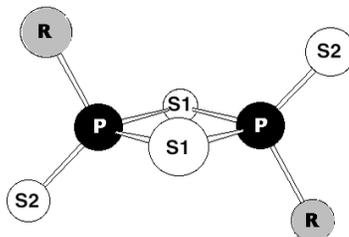


Tabla 4.5: Potencias electroceptoras, $\omega_k^+(\vec{r})$, y electrodonadoras, $\omega_k^-(\vec{r})$, locales (en eV) de los reactivos de Belleau, Lawesson, Davy y los modelos AT[OMe] y AT[H].

sistema	átomos			
	$\omega_k^+(\vec{r})$		$\omega_k^-(\vec{r})$	
	S1	P	S2	S1
Belleau	0.19	0.14	1.05	0.57
Lawesson	0.18	0.13	0.95	0.56
	S1	S3		
Davy	0.41	0.11	1.96	0.59
	S1	S2		
AT[H]	0.37	0.08	2.34	0.66
AT[OMe]	0.30	0.06	2.12	0.60

4.1.4. Reactividad de los monómeros de los RTL.

Uno de los mecanismos propuestos para realizar reacciones de tionación es a través de la actividad de los monómeros (de tipo iluro) que resultan de la disociación simétrica de estos agentes tionantes. Por esta razón, en la figura 4.3 analizamos la reactividad química de cada uno de los monómeros que se muestran junto con su potencial electrostático.

Siguiendo el mismo código de colores como en el caso de los dímeros de la figura 4.2, puede apreciarse claramente a las regiones de mayor y menor concentración electrónica en azul y rojo, respectivamente, en estas estructuras monoméricas. En general, se observa una concentración de carga sobre los átomos de azufre S1. Esto último es consistente con el hecho de que los átomos S1, más electronegativos, polarizan hacia ellos la mayor parte de la densidad electrónica y, en consecuencia, los átomos de fósforo están fuertemente desprovistos de electrones y por eso esta zona es marcadamente roja. Este efecto se observa en todas las estructuras.

En la tabla 4.6, se muestran los resultados de los parámetros de reactividad global calculados sobre estos monómeros y en la figura 4.4, se muestra la gráfica de estos valores junto con los valores de estas cantidades calculadas anteriormente para los dímeros (tabla 4.5).

Tabla 4.6: Energía de ionización (I), afinidad electrónica (A), electronegatividad (χ), dureza (η), potencia electroaceptora (ω^+) y potencia electrodonadora (ω^-) (en eV) de los monómeros de los reactivos de Belleau, Lawesson, Davy y los modelos AT[OMe] y AT[H].

Reactivo	I	A	χ	η	ω^+	ω^-
mon_Belleau	9.87	0.76	5.32	9.11	1.01	6.33
mon_Lawesson	9.86	0.75	5.30	9.11	1.01	6.31
mon_Davy	10.29	0.36	5.33	9.93	0.81	6.14
mon_AT[H]	10.63	0.77	5.70	9.85	1.06	6.76
mon_AnT[OMe]	10.28	-0.09	5.09	10.37	0.60	5.70

En esta última figura, también se ha incluido un tercer conjunto de datos etiquetados como mon*, los cuales se refieren al cálculo de estos parámetros a partir de la información del cálculo de los monómeros con N+1, N-1 y N electrones, con el fin de comparar con

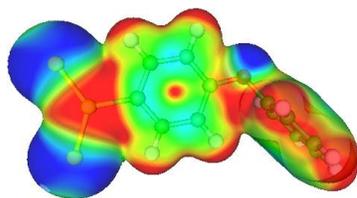
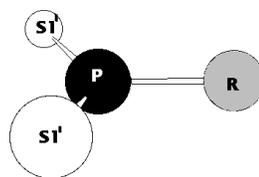
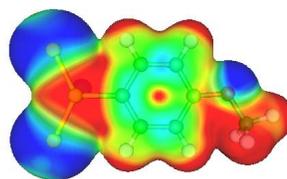
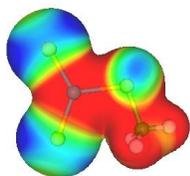
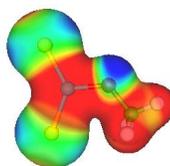
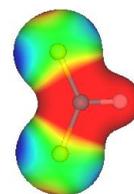
(a) *mon_Belleau*(b) *mon_Lawesson*(c) *mon_Davy*(d) *mon_ATOMe*(e) *mon_ATH*

Figura 4.3: Mapeo del potencial electrostático de los monómeros de las estructuras más estables de los agentes tionantes sobre un contorno de densidad de $0.012 \text{ electrones/bohr}^3$. Los colores azules representan los valores más negativos, -0.010 u.a. y el rojo los más positivos, 0.035 u.a.

el cálculo de estas cantidades a partir solamente de la información de las estructuras con N electrones. Con base en esto, se nota claramente que estos esquemas de cálculo siguen la misma tendencia en todos los resultados obtenidos para los monómeros en todas estas cantidades. Ahora, comparando únicamente los resultados de los monómeros y de los díme-

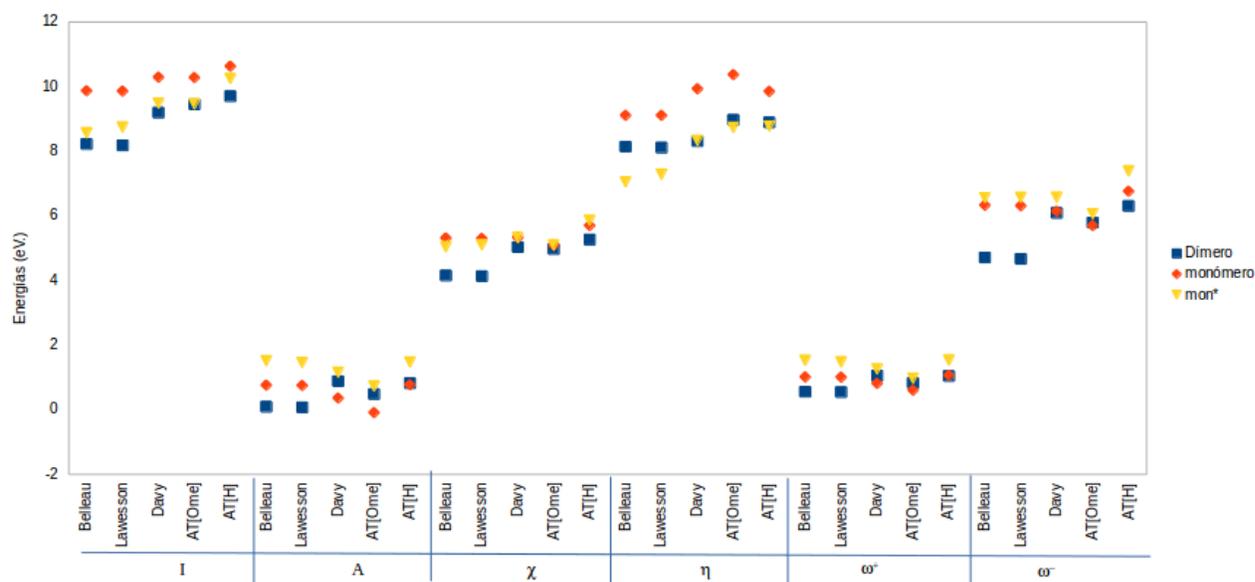


Figura 4.4: Parámetros de reactividad globales de los dímeros y los monómeros de los agentes tiorantes.

ros obtenidos con la propuesta de Vargas, Garza y Cedillo, representados en la gráfica por diamantes y cuadrados respectivamente, se nota que en general hay un aumento en todos los valores numéricos de los monómeros respecto de los valores numéricos de los dímeros en todas estas cantidades y además siguen las mismas tendencias, en particular en las cantidades I, χ y η . Sin embargo, es importante notar que en el caso de A, ω^+ y ω^- , los monómeros mon_Belleau y mon_Lawesson, son los que presentan los valores más altos en contraparte con los dímeros de estos reactivos que son los que presentan los valores más bajos respecto a los monómeros mon_Davy, mon_AT[H] y mon_AT[OMe]. Así, en general, estos reactivos presentan un alto potencial de ionización y una baja afinidad electrónica, un aumento de su electronegatividad y de su dureza en forma de monómeros y, en particular, un aumento de la potencia electroaceptora y electrodonadora de los monómeros

mon.Belleau y mon.Lawesson y, en consecuencia, una disminución de la disponibilidad de estos reactivos a donar carga.

Por último, en la tabla 4.7 se muestran los valores más altos que se obtuvieron para las funciones de Fukui condensadas f_{Bl}^+ , f_{Bl}^- y las potencias $\omega_l^+(\vec{r})$, $\omega_l^-(\vec{r})$, sobre los átomos de cada monómero. De acuerdo con los resultados de esta tabla, se nota claramente que

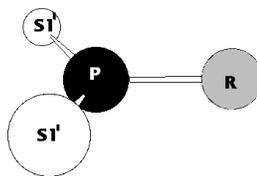


Tabla 4.7: Funciones de Fukui condensadas (en u.a.) y potencias electroceptoras y electrodonadoras locales (en eV) de los monómeros de los reactivos de Belleau, Lawesson, Davy y los modelos AT[OMe] y AT[H].

Sistema	f_{Bl}^+	f_{Bl}^-	$\omega_l^+(\vec{r})$	$\omega_l^-(\vec{r})$
	átomos			
	P	S1'	P	S1'
mon_Belleau	0.34	0.45	0.35	2.88
mon_Lawesson	0.34	0.46	0.35	2.89
mon_Davy	0.44	0.49	0.36	3.03
mon_AT[OMe]	0.49	0.50	0.29	2.86
mon_AT[H]	0.46	0.45	0.48	3.04

el átomo de P es el sitio, en cada uno de los monómeros, por donde se va a añadir carga proveniente de algún nucleófilo (es importante recordar que en el caso de los dímeros, los átomos de azufre S1, de acuerdo con sus resultados de estas cantidades, son los más lábiles para aceptar carga en todos los sistemas) y el átomo de azufre etiquetado como S1' es el

átomo que tiene mayor probabilidad de donar carga ante un ataque electrofílico. Ahora, si nos fijamos sólo en los valores de las potencias electroceptoras, $\omega_i^+(\vec{r})$, vemos que el átomo de P del sistema mon_AT[H] es el que tiene el mayor poder electroceptor, seguido por los sistemas mon_Belleau, mon_Lawesson y mon_Davy, los cuales tienen valores de $\omega_i^+(\vec{r})$ casi idénticos, por último el sistema mon_A[OMe]. Por otra parte, si ahora nos fijamos sólo en los resultados de $\omega_i^-(\vec{r})$, vemos que todos los sistemas tiene resultados muy parecidos entre sí, por lo que es complicado establecer una tendencia de poder electrodonador de acuerdo al átomo S1' en estos sistemas.

4.2. Reactividad Química de las familias de δ -lactamas bicíclicas.

Sin duda, un estudio muy importante de las sustancia, es el análisis de los aspectos estructurales de las moléculas que las componen y de la influencia que tiene cada estructura en particular sobre sus propiedades físicas y químicas. En este contexto, cuando hacemos referencia a los aspectos estructurales incluimos la distribución espacial de los átomos dentro de la molécula y la estructura electrónica de la misma, teniendo en cuenta que ambos factores guardan una íntima relación entre ellos, lo que permite en muchos casos establecer las relaciones estructura-reactividad de un compuesto en particular.

La naturaleza quiral de las lactamas bicíclicas estudiadas aquí, implica analizar sus estructuras, conformaciones y configuraciones, y de estos, la relación existente entre los cambios conformacionales, configuracionales y electrónicos. Esto se refleja en la estabilidad relativa de los distintos isómeros, así como en la reactividad de los mismos frente a sustratos de distinta naturaleza. Es por eso, que en este apartado, se presentan los resultados y la discusión del estudio comparativo de los aspectos estructurales y las propiedades de reactividad correspondientes a estas familias de lactamas bicíclicas quirales representantes de

compuestos nitrogenados cuyas estructuras están relacionadas con las oxazolopiperidonas.

4.2.1. Análisis estructural de la familia de oxazolopiperidonas tipo D (ETD).

En la figura 4.5 se muestran los conformeros más estables encontrados para cada una de las estructuras de la familia de oxazolopiperidonas tipo D (ETD) planteadas en el tercer objetivo de esta tesis Doctoral. Tal como se muestra en la figura, lo que hace diferentes a estas estructuras es el sustituyente $R = -Et, -Me, -H, -OH$ y F , sobre el átomo de carbono- α (C6), correspondiente al grupo carbonilo amidílico. En este estudio conformacional, se encontró que las estructuras (a), (b) y (c) corresponden a las estructuras experimentales reportadas por Gnecco et al^{1,15}. Las estructuras (d) y (e) son dos modelos análogos propuestos con el fin de analizar la influencia de los grupos OH y F , dos grupos altamente electronegativos (en contraparte con los sustituyentes alquilo de menor electronegatividad) sobre la distribución electrónica y sus efectos sobre la estructura-reactividad de las oxazolopiperidonas presentadas.

En estas conformaciones, los átomos que constituyen el esqueleto C(3)-N(4)-C(5)-O(10) tienden a colocarse en una disposición casi plana, obteniendo un ángulo diedro que oscila entre 10.4° y 11.5° para las estructuras (a), (b), (c) y (e); y de 14.1° en la estructura (d). Por otra parte, el ángulo diedro entre los átomos O(10)-C(5)-C(6)-A(R), aquí A es el átomo de cada grupo R unido directamente a C(6), oscila entre 50.6° y 52.5° en el caso de las estructuras (a), (b), (c) y (e). La estructura (d), presenta un valor inferior de 39.8° .

El valor de las distancias de enlace C(5)=O(10) en casi todas las estructuras es de 1.22 \AA (ligeramente menor en la estructura (e) 1.21 \AA). Esta distancia corresponde a la distancia típica de enlace C=O(1.22 \AA) en una cetona. La distancia de enlace C(5)-C(6) y C(6)-C(7) es de 1.53 \AA y 1.52 \AA respectivamente, en todos los casos y corresponde a una

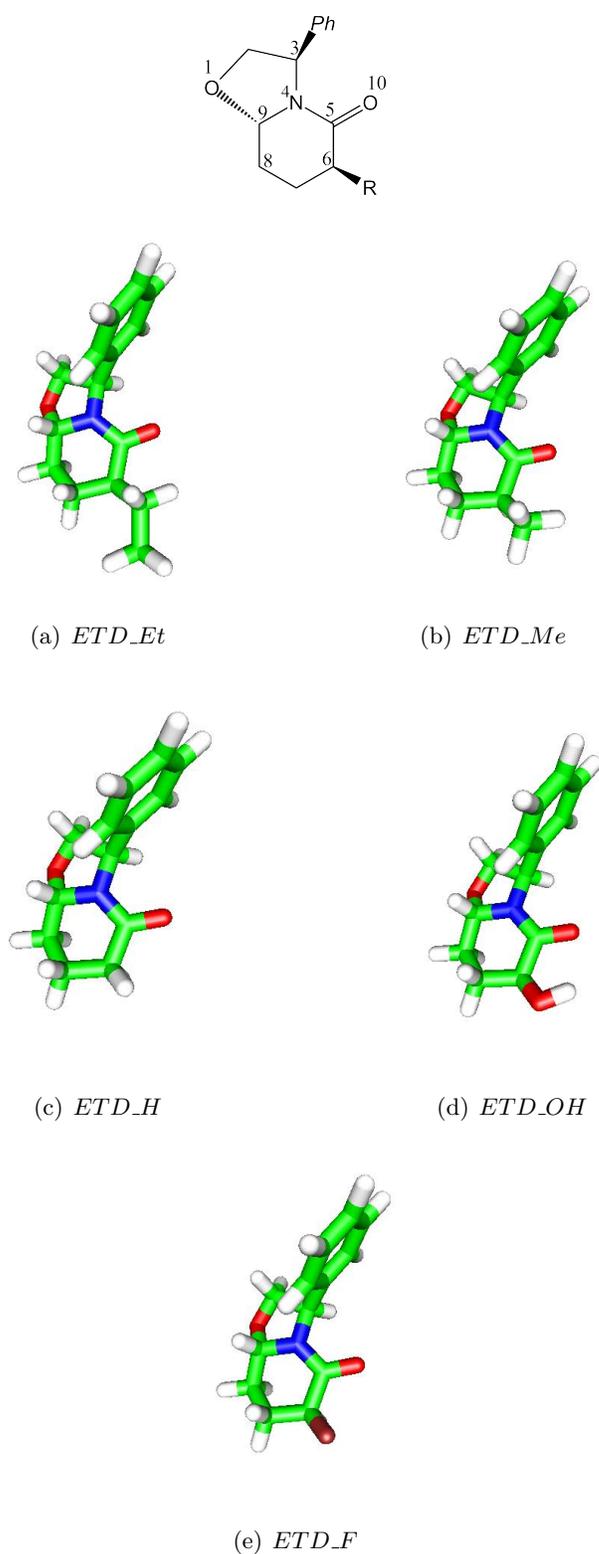


Figura 4.5: Estructuras químicas más estables de la familia de oxazolopiperidonas tipo D (ETD) propuestas en este trabajo.

distancia típica de enlace C-C (1.53 Å). De igual forma, se encontró que las distancias de enlace C(9)-O(1) son del orden de la distancia típica de enlace C-O (1.42 Å) en todas las estructuras. Las observaciones hechas hasta aquí, permiten afirmar que los sustituyentes representados por el grupo R, no influyen en la estructura de estos compuestos, excepto cuando R=OH, en que hay una diferencia del ángulo diedro O(10)-C(5)-C(6)-A(R) entre 10.8° y 12.7°, aproximadamente, respecto a las demás estructuras, el cual es prácticamente despreciable tratándose de un ángulo diedro.

4.2.2. Parámetros de reactividad globales y locales de las estructuras ETD.

A continuación realizamos un estudio de la reactividad química a nivel local y global de las ETD con la finalidad de estudiar los sitios reactivos más propensos a interactuar, en particular con los reactivos tipo Lawesson (RTL) y la posible formación de los aductos correspondientes, los cuales sirven de intermediarios en los procesos de tiónación de estos compuestos. En la tabla 4.8, se muestran los resultados de los parámetros de reactividad globales de los compuestos mostrados en la figura 4.5.

Tabla 4.8: Energía de ionización (I), afinidad electrónica (A), electronegatividad (χ), dureza (η), potencia electroceptora (ω^+) y potencia electrodonadora (ω^-) (en eV) de las ETD.

Reactivo	I	A	χ	η	ω^+	ω^-
ETD_Et	9.32	-2.07	3.63	11.39	0.05	3.68
ETD_Me	9.32	-2.05	3.63	11.37	0.06	3.69
ETD_H	9.32	-2.06	3.64	11.38	0.05	3.68
ETD_OH	9.30	-1.96	3.67	11.27	0.06	3.73
ETD_F	9.32	-2.06	3.63	11.38	0.05	3.68

Los resultados de esta tabla, muestran valores muy cercanos en todos los parámetros de reactividad global calculados entre las diferentes estructuras ETD por lo que resulta difícil establecer una tendencia de reactividad utilizando estos criterios. Así, los sustituyentes sobre el átomo C(6) tienen poco efecto sobre estos parámetros.

Por otro lado, es claro que los valores obtenidos de A , χ y de ω^+ , son más bajos que los que se obtuvieron para los monómeros de los RTL en todos los casos, lo que indica que estos sistemas tienen menor tendencia que éstos a aceptar carga. Así mismo, los resultados más bajos de I y de ω^- indica una mayor nucleofilia que los monómeros de los RTL. Por otra parte, estas estructuras, presentan valores más altos de η en relación a los RTL. Aún así, estos valores resultan relativamente cercanos para que prefieran enlazarse a especies ácidas de valores cercanos de dureza química, y en este contexto, se puede pensar que estas especies van a interactuar más fácilmente con el RTL mon_AT[OMe] (ver tabla 4.6).

Es muy importante analizar los sitios reactivos de las ETD, con especial atención sobre los átomos de interés descritos en el capítulo 1. Hemos visto que las ETD van a preferir ceder carga ante los RTL, es por esta razón que en las tablas 4.9 y 4.10 se presentan las funciones de Fukui $f_{C_m}^-$ y las potencias electrodonadoras locales $\omega_m^-(\vec{r})$ para estos sistemas.

La tabla 4.9, muestra que en los sistemas ETD_Et, ETD_Me y ETD_H el valor más grande de las $f_{C_m}^-$ está en el átomo de oxígeno del grupo carbonilo amidílico O(10), seguido por el átomo N(4). En este punto, es importante mencionar que en el caso de los sistemas ETD_OH y ETD_F, los dos valores más altos de estas funciones, se alcanzan para los átomos de carbono del grupo fenilo en la posición *para* con un valor de 0.20 u.a. y 0.19 u.a., respectivamente. Es por esta razón que se han etiquetado con un asterisco (*). Si bien sabemos que no se pueden comparar los resultados de la función de Fukui entre sistemas distintos, es notable darse cuenta que no importa la naturaleza del sustituyente, la reactividad de los sitios C(6), C(8), C(9) y O(1) en relación a $f_{C_m}^-$ no se modifica, ya que como se observa

Tabla 4.9: Funciones de Fukui $f_{C_m}^-$ (en u.a.) sobre los átomos mostrados de las ETD. Los resultados marcados con un * es porque no corresponden a los valores más altos obtenidos de estas funciones para esos sistemas.

Átomo	ETD_Et	ETD_Me	ETD_H	ETD_OH	ETD_F
O(10)	0.30	0.30	0.29	0.12*	0.16*
N(4)	0.12	0.12	0.13	0.07*	0.09*
C(5)	0.05	0.05	0.05	0.03	0.03
C(6)	0.04	0.04	0.03	0.02	0.02
C(9)	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01
O(1)	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
C(8)	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01

Tabla 4.10: Potencias electrodonadoras locales $\omega_m^-(\vec{r})$ (en eV.) sobre los átomos mostrados de las ETD.

Átomo	ETD_Et	ETD_Me	ETD_H	ETD_OH	ETD_F
O(10)	1.11	1.68	1.07	0.46	0.60
N(4)	0.46	0.69	0.48	0.25	0.33
C(5)	0.18	0.27	0.18	0.12	0.10
C(6)	0.15	0.22	0.12	0.08	0.09
C(9)	0.05	0.08	0.06	0.03	0.04
O(1)	0.05	0.04	0.03	0.03	0.03
C(8)	0.03	0.05	0.03	0.02	0.02

sus resultados son casi idénticos.

En la tabla 4.10, se muestran los resultados obtenidos para la potencias electrodonadoras

locales $\omega_m^-(\vec{r})$. Aquí, los resultados muestran que el mayor poder hacia un sitio electrofílico lo exhibe el átomo O(10) cuando el sustituyente sobre C(6) es el grupo alquilo correspondiente. Por otra parte, de los valores numéricos de esta tabla podemos darnos cuenta de cómo los grupos -OH y -F disminuyen el poder reactivo de los átomos mostrados en esta tabla, en referencia a la donación de carga.

4.2.3. Interacción entre las estructuras ETD y los monómeros de los RTL.

Como ya se ha comentado en el apartado anterior, se espera actividad nucleofílica de las ETD, en particular del átomo de oxígeno amidílico O(10) hacia el átomo de fósforo que es el sitio más electrofílico de los monómeros de los RTL. Considerando este hecho, se decidió modelar la interacción entre los reactivos ETD_H y el monómero mon_Lawesson, (debido a que de esta reacción se obtiene experimentalmente la tiónación de la ETD_H), y tratar de encontrar la estructura del estado de transición para el intercambio O/S entre estos reactivos. Lo que se obtuvo como resultado, fue una estructura muy semejante a la reportada como intermediaria para estos procesos de tiónación.

Después de este último resultado, tratamos de encontrar las estructuras del estado de transición para cada una de las reacciones entre ETD_Me y ETD_Et con el mismo monómero pero no fue posible obtenerlas a pesar de muchos intentos. Por lo tanto, consideramos el argumento de Gnecco y colaboradores, esto es, que si no se habían podido obtener estas estructuras es porque no se formaron los aductos correspondientes (transición espirobiciclo^a)⁴ entre la parte del grupo $C = O$ de las ETD correspondientes, con la respectiva parte del grupo PS del mon_Lawesson, tal como lo muestra más el esquema de la figura 4.6, y como consecuencia, no se llevan a cabo estas reacciones de tiónación por esta vía en particular, tal como está reportado experimentalmente.

^aUn compuesto espirobicíclico, es un compuesto en el cuál dos anillos están unidos por un átomo en común. Moss, G. P. *Pure Appl. Chem.*, Vol. 71, 3 **1999** p551.

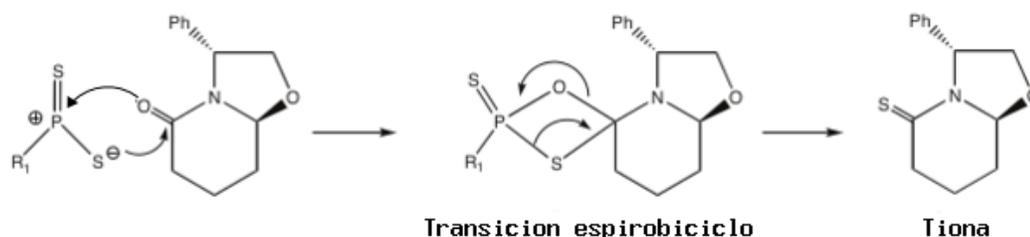


Figura 4.6: Esquema para la reacción de tionación entre los reactivos ETD_H-mon_Lawesson a través de la transición espirobiciclo.

Tomando en cuenta este análisis, se decidió ver qué posibles aductos se forman entre las ETD y los monómeros de los RTL y a partir de ahí tratar de calcular los estados de transición entre los aductos formados. Primero, decidimos formar el aducto [ETD_H]-[mon_Lawesson], tal como se muestra en la figura 4.7. Este aducto se formó probando varias orientaciones de interacción entre estos reactivos.

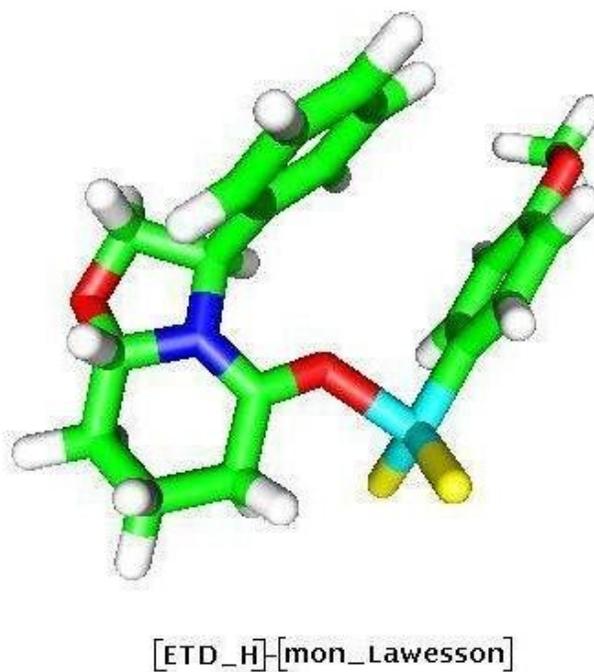


Figura 4.7: Aducto formado entre la estructura ETD_H y la estructura mon_Lawesson.

También se pudo formar el aducto [ETD_H]-[mon_Davy] (en este caso sólo probando pocas orientaciones) e incluso, con mucha intuición química, el aducto [ETD_H]-[mon_Belleau]. Sin embargo, no fue posible formar estos mismos aductos con las estructuras ETD_Me y ETD_Et, a pesar de que se realizaron varias orientaciones diferentes de interacción entre estos reactivos y estos monómeros. De esta misma manera, se probaron la formación o no formación de todos los aductos entre todas las estructuras ETD y todos los monómeros RTL estudiados. Estos resultados se resumen en la tabla 4.11. En ésta, la X representa a los aductos que no se forman y el símbolo \checkmark representa la formación de éstos entre los reactivos mostrados.

Tabla 4.11: Interacción entre las ETD y los monómeros RTL. La X representa los adutos no formados y la \checkmark representa a los aductos que se forman. El primer número entre paréntesis es la distancia en Å de la interacción O-P y el segundo corresponde a la distancia C(5)-O(10) en cada uno de estas interacciones.

	ETD_Et	ETD_Me	ETD_H	ETD_OH	ETD_F
mon_Belleau	X (2.45) (1.24)	X (2.53) (1.24)	\checkmark (2.07) (1.25)	\checkmark (1.95) (1.27)	X (2.86) (1.22)
mon_Lawesson	X (2.32) (1.24)	X (2.37) (1.24)	\checkmark (2.03) (1.26)	\checkmark (2.01) (1.25)	X (2.77) (1.22)
mon_Davy	X (2.13) (1.24)	X (2.47) (1.24)	\checkmark (2.02) (1.26)	\checkmark (1.96) (1.27)	X (2.80) (1.22)
mon_AT[OMe]	\checkmark (1.94) (1.28)	\checkmark (1.95) (1.27)	\checkmark (1.95) (1.26)	\checkmark (1.91) (1.27)	X (2.23) (1.24)
mon_AT[H]	\checkmark (1.96) (1.27)	\checkmark (1.97) (1.27)	\checkmark (1.96) (1.26)	\checkmark (1.96) (1.26)	X (2.34) (1.24)

Es muy importante notar en estos resultados que el aducto [ETD_H]-[mon_Lawesson] formado y 4 de los no formados: [ETD_Et]-[mon_Lawesson], [ETD_Et]-[mon_Davy], [ETD_Me]-

[mon_Lawesson] y [ETD_Me]-[mon_Davy] (resaltados dentro de la tabla en negrita), concuerdan bien con la evidencia experimental reportada^{1,4}, para generar o no, el intermediario en la reacción de tiónación. En la misma tabla, la primera cantidad entre paréntesis muestra la distancia de la interacción O-P y la segunda cantidad muestra la distancia del enlace C(5)-O(10) en las ETD. Como se puede apreciar, estos datos sugieren que para la formación de los aductos la distancia de enlace O-P está entre 1.94 y 2.07 Å y la distancia C(5)-O(10) está entre 1.25 y 1.28 Å. También se puede ver que las distancias entre estos mismos átomos en los aductos que no se forman es de 1.24 Å cuando el sustituyente en las ETD es un grupo alquilo y de 1.22 Å cuando el sustituyente es un grupo F con los tres primeros monómeros, lo cual quiere decir que el grupo carbonilo no siente la interacción con el átomo de fósforo de estos monómeros. Además, las distancias O-P es notablemente mayor en los 5 sistemas con ETD_F.

4.2.4. Efectos estéricos en la formación de los aductos [ETD]-[mon_RTL].

En los resultados presentados en la tabla 4.11 se puede apreciar que los dos últimos monómeros pueden formar más fácilmente los aductos correspondientes, lo cual se refleja en las distancias de enlace O-P más cortas y las distancias de enlace C-O más largas. Lo mismo pasa con las ETD en el caso de que el sustituyente sea un grupo -H o un grupo -OH. Cuando los sustituyentes son estos grupos, se forman todos los aductos. Visualmente parecen ser los sistemas que presentan menor volumen. En el caso particular del grupo -F, tal vez, las razones obedecen más a la alta electronegatividad del átomo de flúor. Este efecto se refleja sobre el átomo O(10), sobre el que provoca una disminución del valor de su potencia electrodonadora $\omega_m^-(\vec{r})$, tal como ya se discutió.

4.2.4.1. Análisis del efecto estérico a través del mapeo de los potenciales electrostáticos.

Para estudiar con mayor claridad el papel de los efectos estéricos en estas reacciones, comparamos los potenciales electrostáticos de las ETD con $R = Et, Me$ y H con el reactivo mon_Lawesson, los cuales se muestran en la figura 4.8.

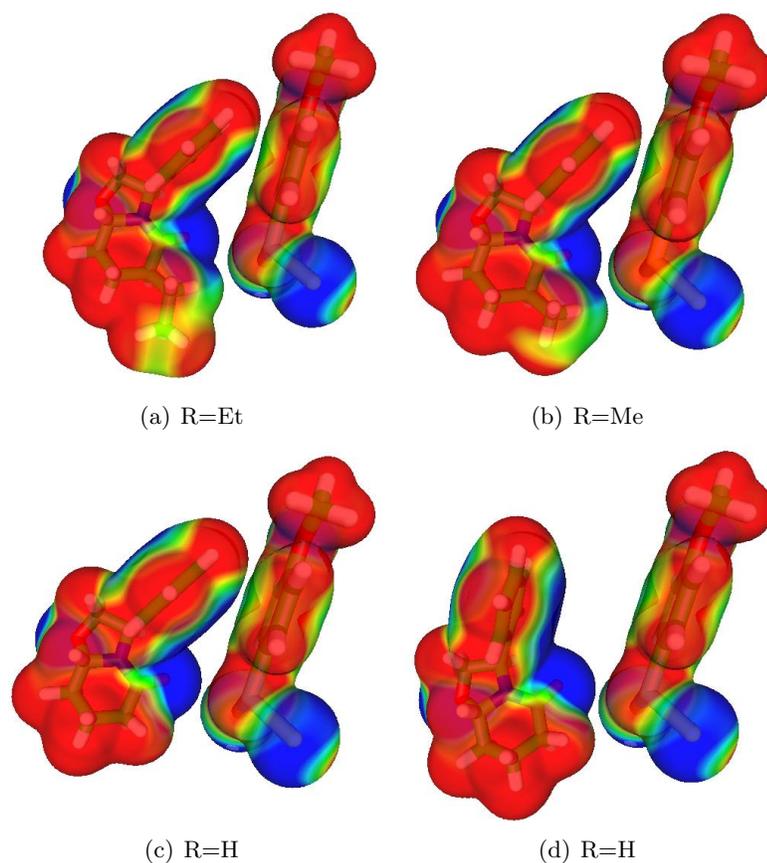


Figura 4.8: Comparación de los potenciales electrostáticos entre el monómero de Lawesson y las ETD con $R = Et, Me$ y H , sobre un contorno de densidad de $0.005 \text{ electrones/bohr}^3$. Los valores azules representan el valor más negativo, -0.010 , y el rojo el más positivo, 0.035 .

En la figura, claramente se nota: primero, que el átomo de fósforo del mon_Lawesson no puede atacar de manera frontal al oxígeno amidílico debido a que experimentaría una

repulsión electrostática entre los potenciales negativos de los átomos de azufre con la región del potencial negativo dominada por el átomo de oxígeno y el anillo bencénico, por lo que rompe la planaridad piramidalizándose para quedar disponible a la interacción con el átomo de oxígeno amidílico. Segundo, también es claro el efecto estérico de los grupos *Me* y *Et* en relación al grupo *H*, además de que el grupo fenilo de las ETD, por su orientación, también tiene un efecto importante para la formación del aducto. Tercero, en la figura (c) pareciera que hay cierto impedimento estérico por parte del grupo fenilo de la ETD pero basta una rotación de esta molécula para quedar disponible hacia la formación del aducto, tal como lo muestra la figura (d). Caso contrario en las estructuras (a) y (b) en que cualquier rotación impide la formación del aducto ya sea por parte del grupo *Me* o *Et* y el grupo fenilo de las ETD. Así, estas estructuras fueron las más impedidas para interaccionar por la protección estérica sobre la región del C=O, lo que obligó a los monómeros de Lawesson y Davy a buscar lugares menos protegidos. Por esta razón, es más fácil reaccionar con el átomo O(1) de acuerdo a la evidencia experimental⁴. El mismo comportamiento sucede cuando el monómero en cuestión es el del reactivo de Davy (figura 4.9).

En la figura 4.10, se muestran los potenciales electrostáticos entre las mismas ETD y el monómero del modelo propuesto AT[OMe], en donde se puede apreciar cómo la influencia de la mayor electronegatividad del átomo de oxígeno del mon.AT[OMe] provoca la contracción de esta estructura por efecto inductivo electroattractor, hacia el grupo metilo y hacia el átomo de fósforo. De esta manera, el efecto estérico se minimiza y por consiguiente se logra la formación de los aductos en los tres casos mostrados.

Estos análisis nos dicen que los efectos estéricos juegan un papel muy importante en la reactividad química de las especies aquí involucradas. Tan importante que son capaces de determinar el curso de una reacción. Sin duda, este tipo de efecto nos indica si hay las condiciones de disponibilidad de los sitios reactivos entre estos compuestos para que puedan interaccionar y formar los aductos correspondientes.

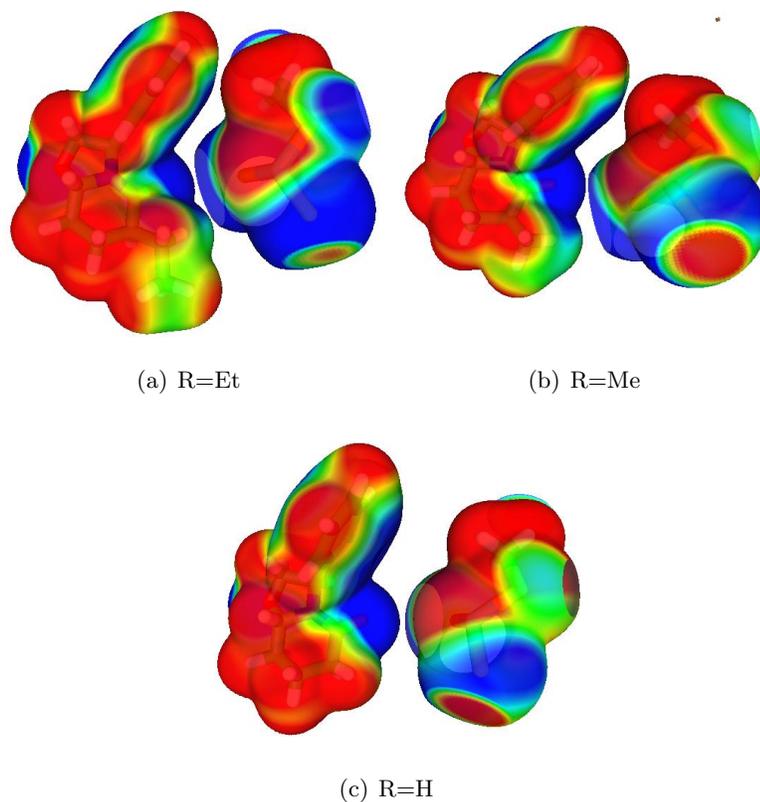


Figura 4.9: Comparación de los potenciales electrostáticos del monómero de Davy y las ETD con $R = Et, Me$ y H , sobre un contorno de densidad de $0.001 \text{ electrones/bohr}^3$. Los valores azules representan el valor más negativo, -0.015 u.a. , y el rojo el más positivo, 0.015 u.a.

4.2.5. Análisis de la reactividad de la familia de oxazolopiperidonas tipo M (ETM).

A continuación y como complemento del segundo objetivo planteado en el capítulo 2, se realizó el mismo estudio con las estructuras tipo M (ETM).

Como primera etapa, se eligió intercambiar el grupo *-metoximetil* por un grupo *-metoxi* en la posición C(3) en estas estructuras. A éstas, se les etiquetó como estructuras ETM'y se muestran en la figura 4.11. Se hizo esta elección como modelo estructural con la idea

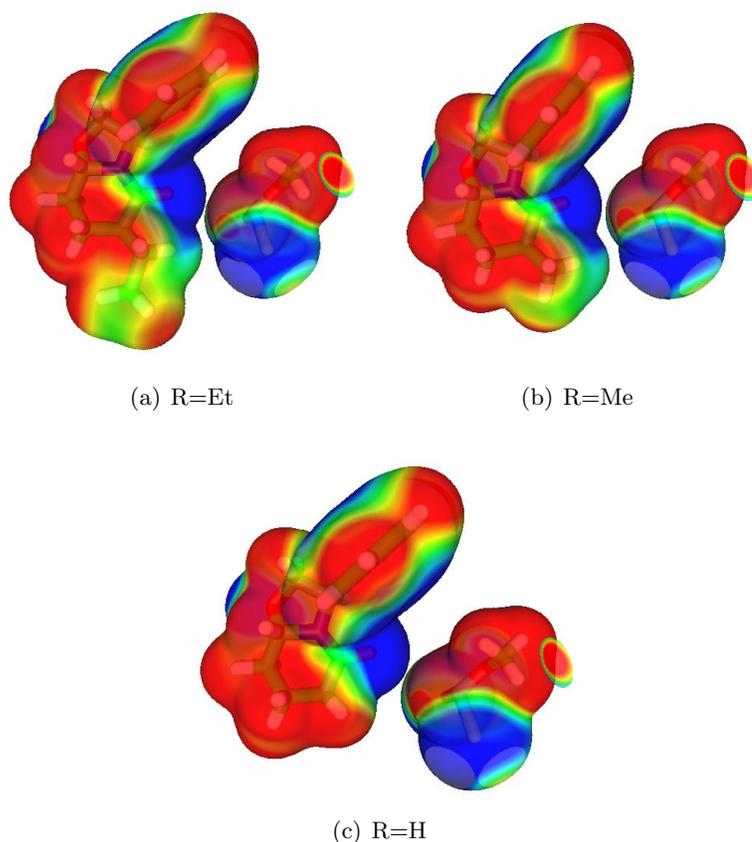


Figura 4.10: Comparación de los potenciales electrostáticos del monómero del modelo propuesto AT[OMe] y las ETD con $R = Et, Me$ y H , sobre un contorno de densidad de $0.001 \text{ electrones/bohr}^3$. Los valores azules representan el valor más negativo, -0.015 u.a. , y el rojo el más positivo, 0.015 u.a.

de mantener una estereoquímica semejante en los centros quirales comunes con las ETD y minimizar al mismo tiempo la congestión estérica en torno al carbonilo amídico por la posición del sustituyente sobre el átomo C(3) cuya estereoquímica es 3R (en esa posición hay un grupo fenilo en las ETD y en este caso tenemos un grupo *-metoxi* que es de menor volumen) y estudiar de esta manera la variación estructural y electrónica que conlleva la sustitución de los diferentes grupos R en la posición C(6) sobre esta región molecular.

Los resultados estructurales son bastante similares a los obtenidos por las ETD. Las distancias de enlace C(5)=O(10), C(5)-C(6), C(6)-C(7) y C(9)-O(1) son de igual magnitud

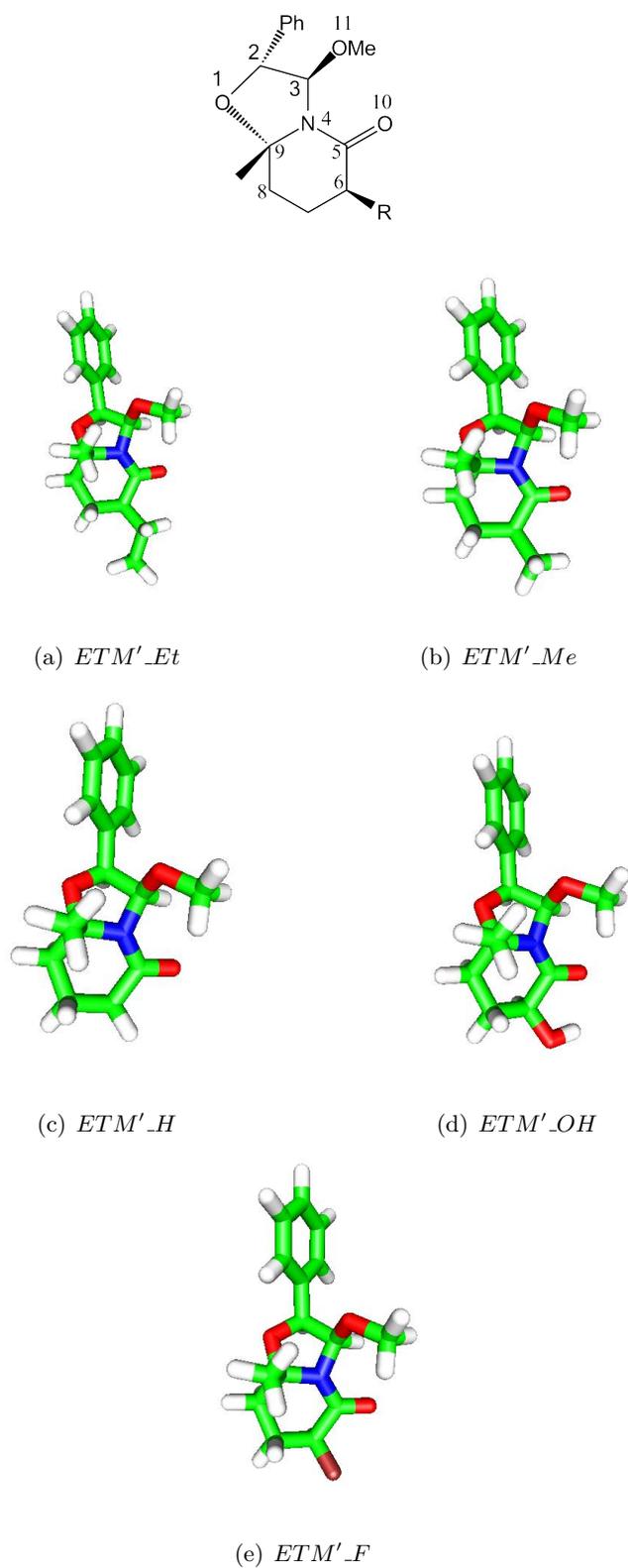


Figura 4.11: Conformeros más estables de la familia de estructuras tipo M'(ETM').

que en las ETD. Los ángulos diedros C(3)-N(4)-C(5)-O(10) varían entre 5.3° y 6.6° ; y los ángulos O(10)-C(5)-C(6)-A(R) entre 3.0° y 5.4° respecto a las mostradas por las estructuras ETD en todos los casos.

Los resultados de los parámetros de reactividad global de estas estructuras también son muy cercanas a las ETD, tal como lo muestra la tabla 4.12.

Tabla 4.12: Energía de ionización (I), afinidad electrónica (A), electronegatividad (χ), dureza (η), potencia electroaceptora (ω^+) y potencia electrodonadora (ω^-) (en eV) de las ETM', obtenidas con el método PBE0-1/5/6-311++G**.

Reactivo	I	A	χ	η	ω^+	ω^-
ETM'_Et	9.35	-1.76	3.79	11.11	0.09	3.89
ETM'_Me	9.35	-1.60	3.87	10.95	0.12	3.99
ETM'_H	9.38	-1.84	3.77	11.22	0.08	3.85
ETM'_OH	9.50	-1.28	4.11	10.78	0.19	4.30
ETM'_F	9.60	-1.19	4.20	10.79	0.21	4.42

Y el mismo resultado se obtiene cuando se predice la formación de los aductos como en el caso de las ETD (tabla 4.11). Resulta interesante que ni siquiera se forme el aducto [ETM'_Me]-[mon_Belleau], de acuerdo a lo reportado experimentalmente, siendo que el grupo *metoxi* en la posición C(3) es más pequeño que el *metoximetil* y mucho más que el grupo fenilo, aunque tal vez no lo suficiente como para liberar el impedimento estérico sobre la región C(5)=O(10) de estas estructuras.

Al analizar las funciones de Fukui y las potencias electrodonadoras locales, nos damos cuenta que los valores más altos de estas cantidades no están sobre los átomos O(10) o N(4), como en el caso de las ETD, sino sobre los átomos con orientación *para* en el grupo fenilo. Es como si toda la lactama bicíclica actuara como un sustituyente activador del anillo

bencénico. Resulta difícil pensar que la reacción se llevaría por estos sitios de las ETM'. En todo caso, se esperaría que el monómero de Belleau interactuara por la parte del O(1) del grupo oxazol de la ETM'_Me que es el sitio menos protegido por los efectos estéricos, tal como se discutió en el apartado anterior.

4.2.5.1. Análisis conformacional de las estructuras ETM.

Resulta muy importante para este proyecto, obtener el aducto [ETM_Me]-[mon_Belleau], para poder entender con mayor claridad el papel de los efectos electrónicos y estéricos sobre las propiedades fisicoquímicas de estos sistemas. Entonces, se decidió hacer un estudio conformacional de la estructura ETM_Me para analizar las posibles orientaciones de los sustituyentes de esta estructura y determinar la que permite la interacción con el monómero correspondiente.

En la figura 4.12, se muestran los conformeros encontrados de la ETM_Me. Todos los conformeros corresponden a mínimos sobre la superficie de energía potencial. Los valores entre paréntesis son las energías conformacionales, en kcal/mol con la corrección del ZPE, relativas al conformero M1 que es el conformero más estable encontrado. Es importante resaltar que la diferencia estructural entre los conformeros M3 y M6, se da sobre el átomo C(8). En el caso de M3, digamos que si el plano fuera la hoja del papel, C(8) se encuentra hacia atrás y, hacia al frente, en el caso del conformero M6. Lo mismo pasa entre los conformeros M4 y M7. Esta diferencia estructural, representa una diferencia de energía de 3.2 kcal/mol entre los conformeros M3 y M6, y una diferencia de 4.2 kcal/mol entre los conformeros M4 y M7. En base a esta observación, se trató de probar el mismo efecto en el conformero más estable, pero todos los posibles intentos llevaron siempre a M1. El mismo estudio se realizó también con las estructuras ETM_Et y ETM_H, obteniéndose los mismos resultados. Por otra parte, comparando la perspectiva del conformero M1 con la estructura experimental reportada, resultó ser bastante similar a ésta. Ambas se muestran en la figura

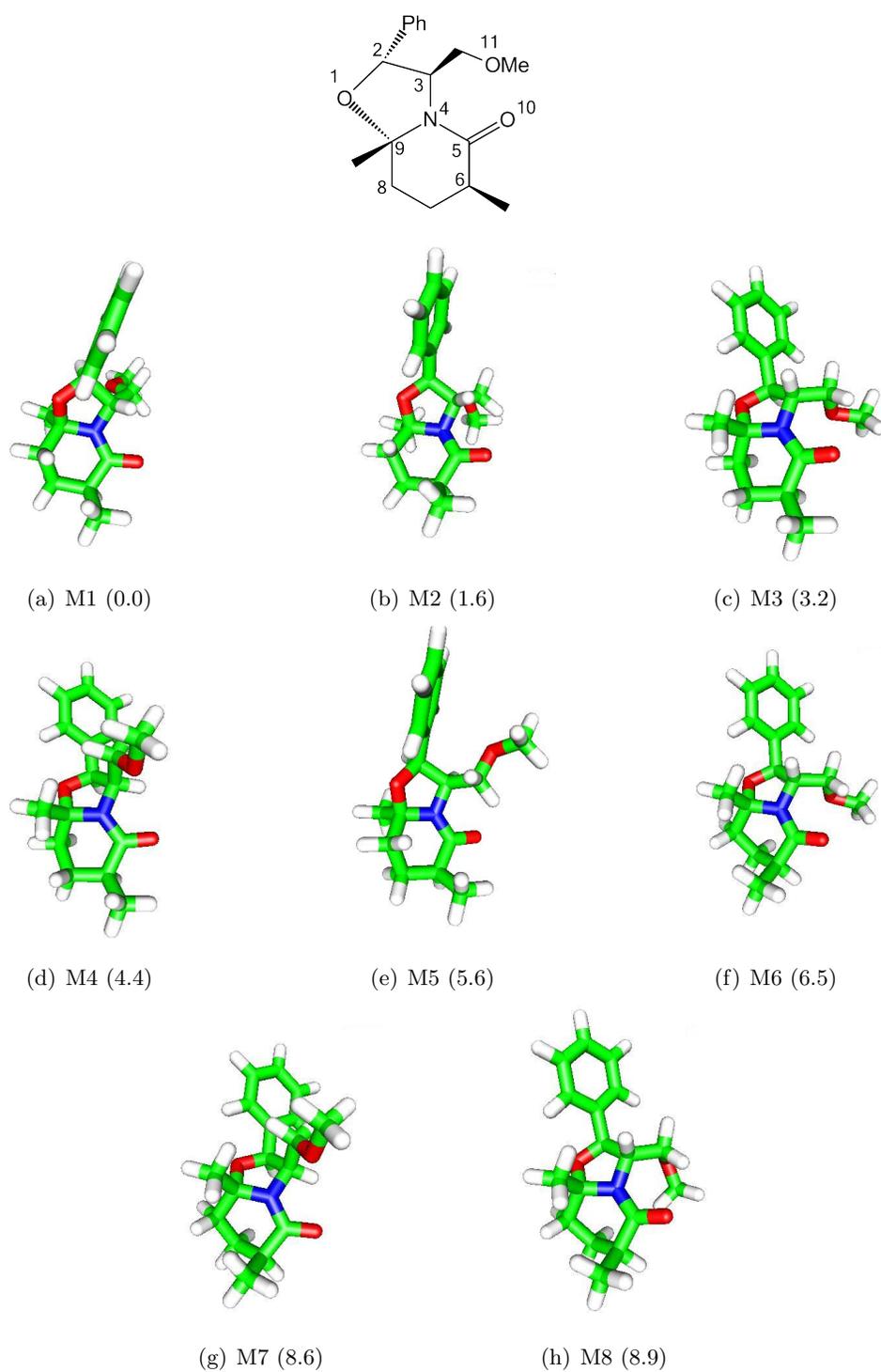


Figura 4.12: Conformeros encontrados de la estructura ETM_Me. Los resultados entre paréntesis corresponden a las energías conformacionales (en kcal/mol) relativas al conformero M1, el cual es el más estable de todos ellos.

4.13 tal como lo describe esquemáticamente el artículo publicado por Meyers¹⁸.

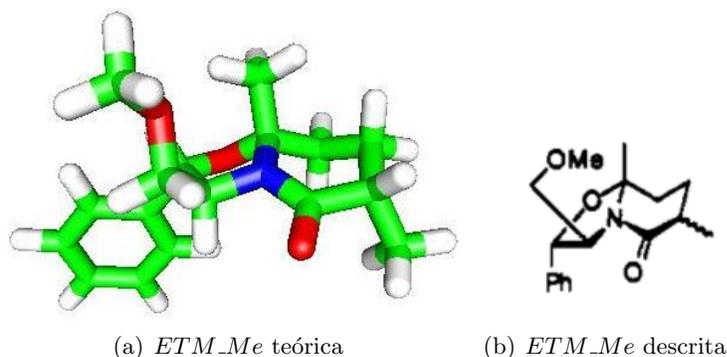


Figura 4.13: Estructura *ETM_Me* obtenida (a) comparada con la descrita esquemáticamente (b).

4.2.6. Reactividad de las estructuras ETM.

Entonces, sobre la conformación M1, se hicieron las sustituciones propuestas sobre el átomo C(6) para obtener la familia de ETM y sobre ellas se les hizo los estudios de estructura y reactividad tal como en los casos anteriores.

Los resultados de las distancias de enlace y ángulos seleccionados, son similares a las estructuras ETD. Así mismo los resultados de los parámetro de reactividad globales son similares tal como lo muestran los datos de la tabla 4.13, que a su vez se presentan de manera gráfica, en la figura 4.14, en comparación con los datos obtenidos para las estructuras ETD.

Los resultados de las funciones de Fukui y de las potencias electrodonadoras locales en los átomos de interés para estos sistemas se presentan en las tablas 4.14 y 4.15, respectivamente. De acuerdo con estos resultados, el átomo N(4) muestra los valores más altos de reactividad en estos sistemas, sin embargo resulta casi imposible que la interacción se de a través de este átomo, por lo tanto, la otra posibilidad que queda para un ataque ante un electrófilo es el átomo O(10).

Tabla 4.13: Energía de ionización (I), afinidad electrónica (A), electronegatividad (χ), dureza (η), potencia electroceptora (ω^+) y potencia electrodonadora (ω^-) (en eV) de las ETM.

Reactivo	I	A	χ	η	ω^+	ω^-
ETM_Et	9.23	-2.03	3.60	11.26	0.05	3.65
ETM_Me	9.25	-2.03	3.61	11.28	0.06	3.67
ETM_H	9.29	-2.01	3.64	11.30	0.06	3.70
ETM_OH	9.13	-1.92	3.60	11.05	0.06	3.67
ETM_F	9.13	-1.70	3.71	10.83	0.09	3.81

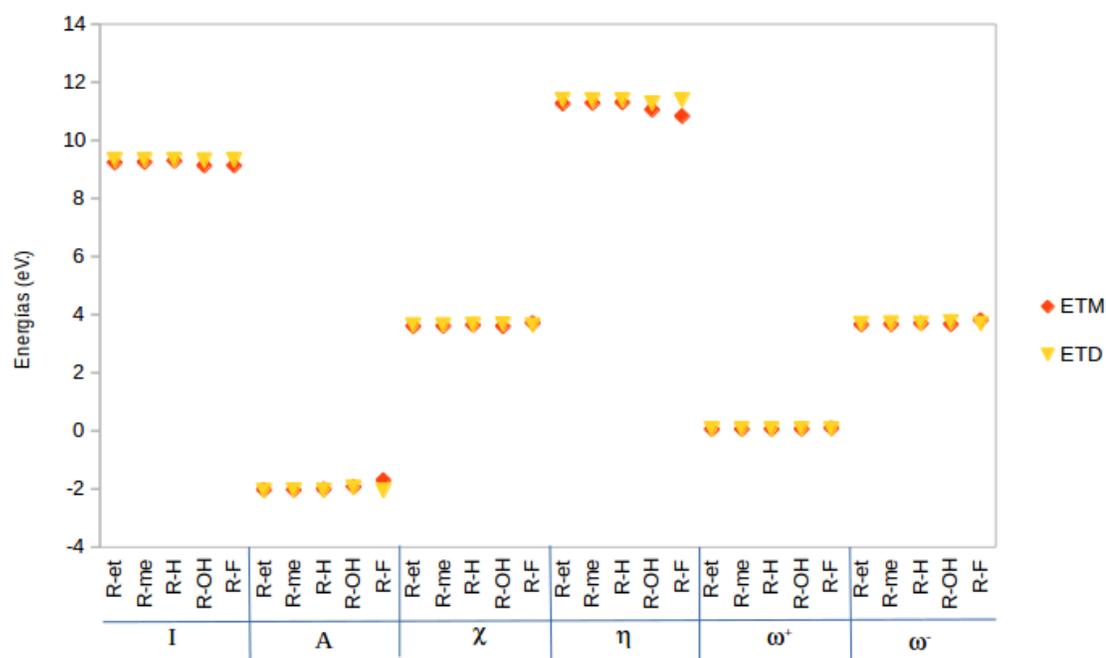


Figura 4.14: Comparación de la reactividad global ETD y ETM.

Tabla 4.14: Funciones de Fukui f_{Dn}^- (en u.a.) sobre los átomos mostrados de las ETM. Los resultados marcados con un * es porque no corresponden a los valores más altos obtenidos de estas funciones para esos sistemas.

Átomo	ETM_Et	ETM_Me	ETM_H	ETM_OH	ETM_F
N(4)	0.28	0.27	0.27	0.17	0.17
O(10)	0.21	0.22	0.23	0.08*	0.09*
O(1)	0.03	0.03	0.03	0.05	0.04
C(5)	0.03	0.03	0.03	0.01	0.01
C(9)	0.03	0.03	0.03	0.02	0.02
C(8)	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
O(11)	0.01	0.01	0.01	0.03	0.02
C(6)	0.01	0.01	0.01	0.00	0.00

Tabla 4.15: Potencias electrodonadoras locales $\omega_n^-(\vec{r})$ (en eV.) sobre los átomos mostrados de las ETM.

Átomo	ETM_Et	ETM_Me	ETM_H	ETM_OH	ETM_F
N(4)	1.01	0.98	1.01	0.62	0.63
O(10)	0.76	0.82	0.84	0.30	0.34
O(1)	0.12	0.12	0.12	0.20	0.13
C(5)	0.12	0.12	0.10	0.04	0.02
C(9)	0.11	0.10	0.11	0.08	0.06
C(8)	0.05	0.05	0.05	0.04	0.02
O(11)	0.04	0.03	0.03	0.11	0.08
C(6)	0.03	0.04	0.04	0.00	0.01

Por otra parte, resulta interesante que la reactividad del oxígeno del grupo oxazol O(1) presenta un notable incremento de la potencia electrodonadora local, al igual que el átomo C(9) respecto a los valores que se obtuvieron para los sistemas ETD y ETM'. En contraparte, el átomo C(6) presenta una disminución. Los átomos C(6) y O(11) presentan los valores más bajos tanto en f_{Dn}^- como en $\omega_n^-(\vec{r})$.

4.2.7. Interacción de los sistemas ETM con los monómeros de los RTL.

Después de este análisis, se probó la interacción entre la estructura ETM_Me y la estructura mon_Belleau y esta vez sí se pudo formar el aducto mostrado en la figura 4.15.

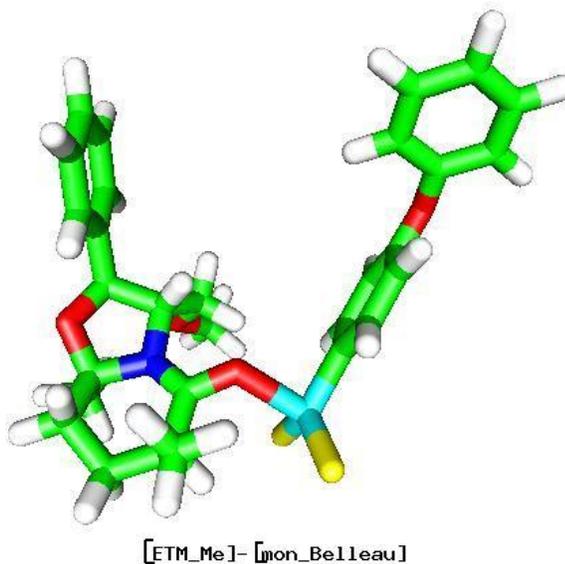


Figura 4.15: Aducto formado entre la estructura ETM_Me y la estructura mon_Belleau.

En esta figura, se ve con mayor claridad la posición del átomo C(8) que está hacia el frente del plano del papel. De aquí que, nuestro resultado ahora sí concuerda bien con la

evidencia experimental en el sentido de que éste es el primer paso que se espera para formar el intermediario a partir del cual se obtiene el producto tionado reportado por Meyers. Una vez formado este aducto, se probaron de nueva cuenta todos los demás que se podían formar entre estas familias de compuestos. Los resultados se resumen en la tabla 4.16. Las etiquetas en la tabla, tienen el mismo significado que las etiquetas de la tabla 4.11.

Tabla 4.16: Interacción entre las ETM y los monómeros RTL. La X representa los adutos no formados y la \checkmark representa a los aductos que se forman. El primer número entre paréntesis es la distancia en Å de la interacción O-P y el segundo corresponde a la distancia de enlace C(5)-O(10) en cada una de estas interacciones.

	ETM_Et	ETM_Me	ETM_H	ETM_OH	ETM_F
mon_Belleau	\checkmark (2.05) (1.27)	\checkmark (2.08) (1.27)	\checkmark (1.98) (1.27)	\checkmark (1.92) (1.28)	X (2.57) (1.23)
mon_Lawesson	\checkmark (2.07) (1.27)	\checkmark (2.10) (1.26)	\checkmark (1.98) (1.27)	\checkmark (1.92) (1.28)	X (2.57) (1.23)
mon_Davy	\checkmark (1.88) (1.29)	\checkmark (1.89) (1.29)	\checkmark (1.98) (1.27)	\checkmark (1.92) (1.28)	\checkmark (1.92) (1.28)
mon_AT[Ome]	\checkmark (1.82) (1.29)	\checkmark (1.82) (1.30)	\checkmark (1.83) (1.28)	\checkmark (1.83) (1.29)	\checkmark (1.83) (1.29)
mon_AT[H]	\checkmark (1.97) (1.28)	\checkmark (1.96) (1.28)	\checkmark (1.96) (1.28)	\checkmark (1.88) (1.28)	\checkmark (2.11) (1.25)

Hay que notar que en general, las distancias de interacción O-P, en la formación de estos aductos, son más cortas y las distancias C(5)-O(10) más largas, que en los aductos formados con las ETD (tabla 4.11).

Sin duda, estos resultados son bastante asombrosos. A excepción de la interacción de la ETM cuando el sustituyente es el átomo de F con los monómeros de Belleau y Lawesson, éstos nos predicen claramente que las ETM prácticamente interaccionan con todos los

monómeros de los RTL propuestos.

4.2.8. Análisis de los efectos estéricos en las ETM.

Hasta aquí, hemos encontrado los posibles aductos que servirán para la formación de los intermediarios para la reacción de tiónación de estos compuestos, pero no hemos respondido aún a una de las interrogantes planteadas en esta tesis: ¿Por qué se realiza la reacción de tiónación de la estructura ETM.Me con el reactivo de Belleau? Siendo que los resultados de reactividad y estructura de estos compuestos coinciden con los obtenidos para las estructuras ETD y, sin embargo, en éstas no es posible ni siquiera formar el aducto [ETD.Me]-[mon.Davy], entre muchos otros, de los mostrados en la tabla 4.16.

4.2.8.1. Mapeo del potencial electrostático.

Hemos discutido cómo es que los efectos estéricos son muy importantes en estos tipos de procesos auxiliándonos del mapeo del potencial electrostático. Así que el siguiente paso fue comparar los potenciales electrostáticos de los sistemas ETM.Me y mon.Belleau. Estos se muestran en la figura 4.16.

Con claridad, se muestra en esta figura que los efectos estéricos de los grupos *fenilo* en la posición C(2), *metilo* en C(6) y *metilmetoxi* en la posición C(3) sobre la región del grupo C=O de la ETM.Me no son tan pronunciados, lo que permite que el monómero mon.Belleau interaccione sin ningún problema por este sitio a través del átomo de fósforo. En esta figura, las estructuras (a) corresponden a los reactivos vistos de frente y en la (b) son las estructuras vistas del lado posterior. El resultado es el mismo para todos los aductos que se forman según la tabla 4.16.

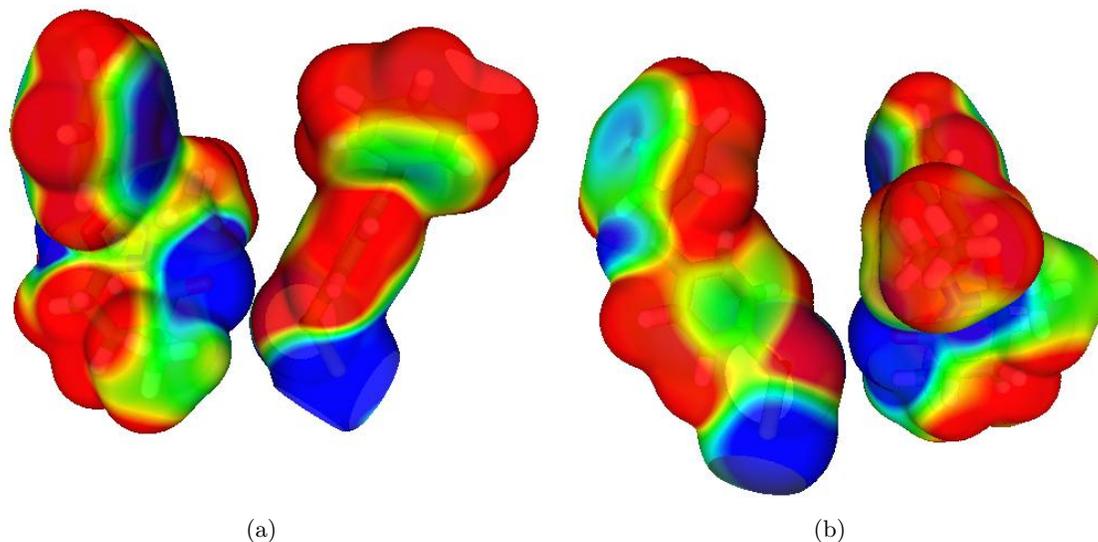


Figura 4.16: Comparación de los potenciales electrostáticos del monómero de Belleau y la ETM con $R = Me$ sobre un contorno de densidad de $0.001 \text{ electrones}/\text{borh}^3$. Los valores azules representan el valor más negativo, -0.015 u.a. , y el rojo el más positivo, 0.015 u.a. Estructura (a) vista anterior y (b) vista posterior.

4.2.9. Interacción de la familia de oxazolopiperidonas tipo D modificadas, ETD(bt), frente a reactivos tipo Lawesson.

En el análisis de la formación de los aductos de las ETM con los RTL y, en su caso, de las ETM', tal parece que es fundamental la posición del átomo C(8) en las ETM y de la forma en que se encuentran el sustituyente en C(3), debido a que en la forma en que se encuentran, minimizan el efecto estérico del grupo *metilo* unido a C(6) sobre la zona reactiva, alrededor del grupo C=O.

Tomando esto en cuenta, decidimos modificar la ETD_Me sólo en la posición del átomo C(8) y en la posición del *hidrógeno* del carbono C(9) de la misma manera que en la ETM_Me (se decidió no modificar el grupo *fenilo* en C(3) teniendo cuidado en conservar la configuración absoluta de los centros quirales C(3), C(6) y C(9), los cuales fueron determinados por

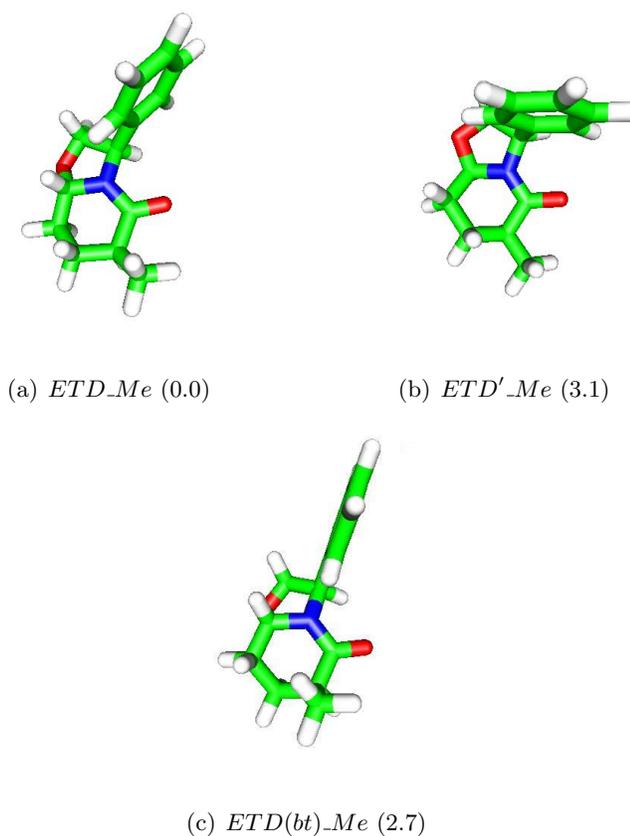


Figura 4.17: Comparación entre dos estructuras modificadas de (a) *ETD_Me*; (b) *ETD'_Me* y (c) *ETD(bt)_Me*. Los valores entre paréntesis representan a los valores de la energía, en kcal/mol, relativa al conformero (a).

la técnica de rayos-X¹⁵ como (3R), (6S) y (8aS)^a.

En la figura (4.17) se muestran, además de la conformación de mínima energía, en (a), dos conformaciones adicionales de la estructura *ETD_Me*, las cuales se generaron de dos maneras. La primera propuesta fue pasar al átomo de *H* unido a C(9) de axial “*arriba*” a axial “*abajo*”, *ETD'_Me*, mostrado en (b). Esta propuesta la rechazamos porque no minimiza el efecto estérico del grupo *metilo* en C(6) y tampoco del grupo *fenilo* en C(3),

^aRecordemos que en nuestro caso, por claridad en nuestro estudio, al átomo de carbono C(8a), le llamamos C(9)

al contrario, lo incrementa. Además de que para pasar de axial “*arriba*” a axial “*abajo*” al átomo de *H* se necesitaría romper y formar enlaces, y por lo tanto, se involucraría una gran cantidad de energía. La segunda propuesta fue pasar directamente al átomo de carbono C(8) de “*abajo*” hacia “*arriba*” del plano del papel, tal como lo muestra la estructura (c) ETD(bt), de esta misma figura. Sobre esta última se generaron todas las ETD(bt) y se les calcularon los índices de reactividad como en los casos anteriores. La tabla 4.17, muestra los respectivos valores de *I*, *A*, χ , η , ω^+ y ω^- calculados para cada uno de los sistemas ETD(bt).

Tabla 4.17: Energía de ionización (I), afinidad electrónica (A), electronegatividad (χ), dureza (η), potencia electroaceptora (ω^+) y potencia electrodonadora (ω^-) (en eV) de las ETD(bt).

Reactivo	I	A	χ	η	ω^+	ω^-
ETD(bt)_Et	10.12	-1.95	4.09	12.07	0.09	4.18
ETD(bt)_Me	10.19	-1.90	4.15	12.10	0.10	4.25
ETD(bt)_H	9.76	-1.92	3.92	11.68	0.09	4.01
ETD(bt)_OH	9.31	-1.88	3.72	11.20	0.08	3.79
ETD(bt)_F	9.74	-1.76	3.99	11.50	0.11	4.10

La gráfica de la figura 4.18, muestra estos datos comparados con el resto de las familias de oxazolopiperidonas estudiadas. La gráfica muestra un ligero incremento en los valores *I* y de η en la familia ETD(bt) respecto a las demás. Pero en general los datos son muy cercanos entre ellos.

Los resultados de las funciones de Fukui para los átomos de interés, se muestran en la tabla 4.18. La tabla muestra que el valor más grande de la función de Fukui se da en el átomo O(10) para las estructuras ETD(bt)_Et, ETD(bt)_Me y ETD(bt)_OH y los valores

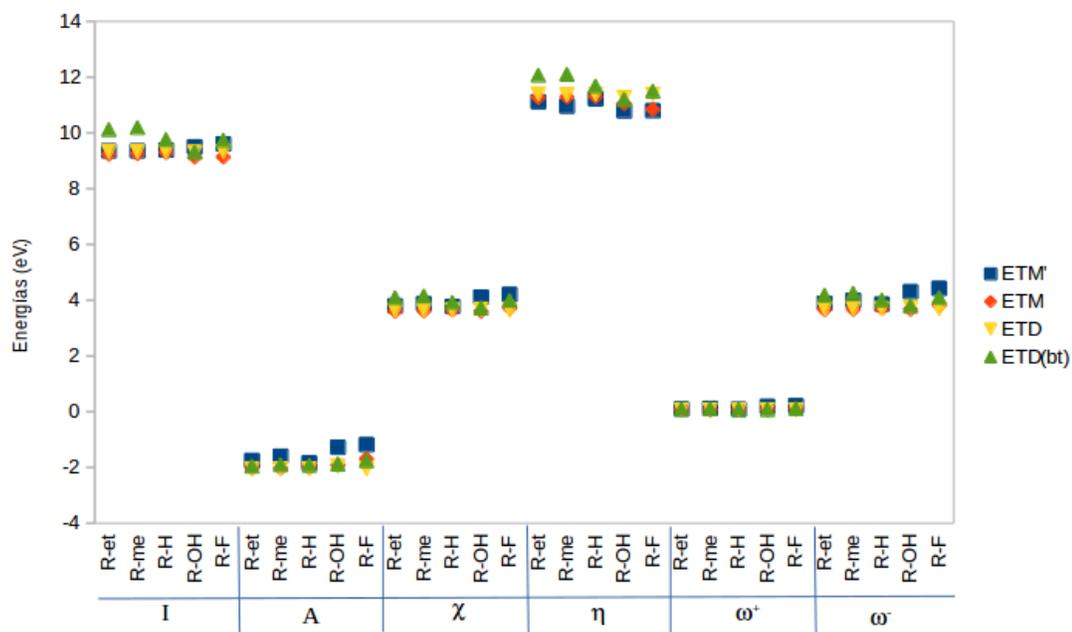


Figura 4.18: Comparación de los criterios de reactividad global entre las familias de oxazolopiperidonas estudiadas.

más pequeños sobre los átomos C(8), C(9) y O(1). En el caso de ETD(bt)_H y ETD(bt)_F, los valores más altos se presentan sobre los átomos de carbono en la posición *para* del grupo fenilo, y el resto de los átomos presentan valores similares. El valor calculado de las potencias electrodonadoras locales en los átomos de interés para estos sistemas se presentan en la tabla 4.19.

Hemos visto que a nivel global, estos sistemas tienen potencias electrodonadoras muy parecidas, pero a nivel local, el mayor poder nucleofílico se alcanza para el átomo O(10) cuando en la estructura ETD(bt) el sustituyente es un grupo *metilo*.

Por último, en la gráfica de la figura 4.19, se muestra la comparación de las potencias electrodonadoras locales entre las familias de oxazolopiperidonas estudiadas. Aquí se puede observar que en general hay una disminución de $\omega_l^-(\vec{r})$ cuando en las familias de las estruc-

Tabla 4.18: Funciones de Fukui f_{Ak}^- (en u.a.) sobre los átomos mostrados de las ETD(bt). Los resultados marcados con un * tienen el mismo significado que para los anteriores sistemas.

Átomo	ETD(bt)_Et	ETD(bt)_Me	ETD(bt)_H	ETD(bt)_OH	ETD(bt)_F
O(10)	0.47	0.49	0.01*	0.26	0.02*
C(5)	0.08	0.08	0.00	0.07	0.01
C(6)	0.07	0.05	0.00	0.05	0.01
N(4)	0.05	0.02	0.03	0.08	0.04
C(9)	0.02	0.01	0.00	0.01	0.01
O(1)	0.02	0.04	0.02	0.01	0.02
C(8)	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00

Tabla 4.19: Potencias electrodonadoras locales $\omega_l^-(\vec{r})$ (en eV.) sobre los átomos mostrados de las ETD(bt).

Átomo	ETD(bt)_Et	ETD(bt)_Me	ETD(bt)_H	ETD(bt)_OH	ETD (bt)_F
O(10)	1.94	2.08	0.03	0.99	0.09
C(5)	0.34	0.33	0.01	0.25	0.03
C(6)	0.30	0.21	0.00	0.17	0.02
N(4)	0.23	0.10	0.12	0.30	0.17
C(9)	0.07	0.04	0.01	0.05	0.02
O(1)	0.08	0.16	0.08	0.04	0.07
C(8)	0.01	0.00	0.00	0.02	0.00

turas mostradas, el sustituyente es un grupo *OH* o un grupo *F*. Estos resultados también muestran que los mayores valores de $\omega_l^-(\vec{r})$ se encuentran sobre los átomos O(10) y N(4), excepto para la familia de estructuras ETM', en donde el mayor valor de esta cantidad se

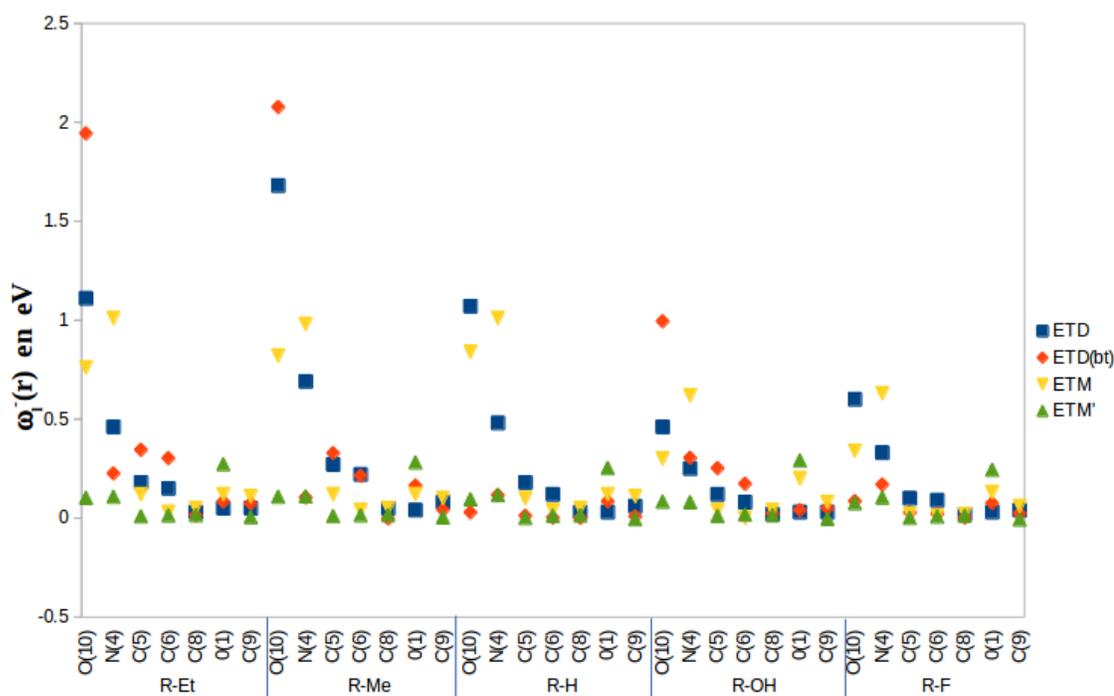


Figura 4.19: Comparación de las potencias electrodonadoras locales entre las 4 familias de oxazopiperidonas estudiadas.

obtiene para el átomo O(1), en todos los casos. Es de notarse además, que los átomos mostrados: C(5), C(6), C(8), C(9) y O(1) muestran valores muy cercanos entre ellos y entre las estructuras estudiadas. Así, los valores más grandes se encuentran sobre los átomos O(10) y N(4), alcanzándose los valores más altos para estos átomos, en las estructuras ETD y ETD(bt) cuando el sustituyente es un grupo *metilo* seguido de un grupo *etilo*. Es notable que en el caso de las ETM cuando $R = Me, Et$ o H los valores de $\omega_l^-(\vec{r})$ sobre O(10) y N(4) son bastante similares.

Enseguida, se calculó la interacción de cada una de estas nuevas ETD(bt), generadas con los diferentes grupos R sobre el átomo de carbono C(6), con el reactivo mon-Lawesson.

La correspondiente formación de los aductos con estas estructuras, se muestran en la tabla 4.20.

Tabla 4.20: Interacción entre las ETD(bt) y los monómeros RTL. La X representa los adutos no formados y la \checkmark representa a los aductos que se forman. El primer número entre paréntesis es la distancia en Å del enlace O-P y el segundo corresponde a la distancia C-O en cada una de estas interacciones.

	ETD(bt)_Et	ETD(bt)_Me	ETD(bt)_H	ETD(bt)_OH	ETD(bt)_F
mon_Belleau	\checkmark (2.08) (1.26)	\checkmark (2.10) (1.25)	\checkmark (2.06) (1.26)	\checkmark (2.06) (1.26)	X (2.06) (1.26)
mon_Lawesson	\checkmark (2.03) (1.26)	\checkmark (2.04) (1.26)	\checkmark (2.08) (1.25)	\checkmark (1.99) (1.26)	X (2.85) (1.22)
mon_Davy	\checkmark (1.90) (1.27)	\checkmark (1.91) (1.27)	\checkmark (1.96) (1.27)	\checkmark (1.97) (1.27)	X (2.46) (1.23)
mon_AT[Ome]	\checkmark (1.84) (1.28)	\checkmark (1.84) (1.28)	\checkmark (2.08) (1.25)	\checkmark (1.83) (1.28)	\checkmark (1.88) (1.27)
mon_AT[H]	\checkmark (1.96) (1.27)	\checkmark (1.97) (1.26)	\checkmark (1.99) (1.26)	\checkmark (1.92) (1.27)	\checkmark (1.04) (1.25)

De los resultados de la tabla, resultó bastante sorprendente ver que, a excepción del resultado entre la estructura ETD(bt)_F con el mon_Davy, los resultados de esta tabla son casi idénticos a los resultados que presentan los aductos con las ETM (4.16). De nueva cuenta, vemos cómo las distancias O-P se acortan y las distancias C-O se empiezan a alargar, en todos los casos donde los aductos se forman. Es muy importante mencionar que el resultado del análisis de frecuencias en todos los aductos formados con todas las familias de oxazolopiperidonas y los diferentes monómeros de los reactivos tipo Lawesson, nos dicen que estas estructuras, se encuentran en un mínimo sobre la superficie de energía potencial, lo que quiere decir que estos aductos, corresponden a intermediarios en estas reacciones de tiónación.

Debemos enfatizar que la única diferencia entre las ETD(bt) y las ETD es el cambio que se le hizo al átomo de C(8) al pasarlo de *atrás* hacia *el frente* del plano del anillo lactámico, y este cambio permitió la formación de los aductos mostrados en la tabla 4.20. Entonces, mapeamos el potencial electrostático para poder observar cómo es que se forman estos aductos, en particular sobre las estructuras ETD(bt)_Me y ETD(bt)_Et con el reactivo mon_Lawesson. En La figura 4.20 se muestran las orientaciones que deben tomar los reactivos correspondientes para que se formen estos aductos.

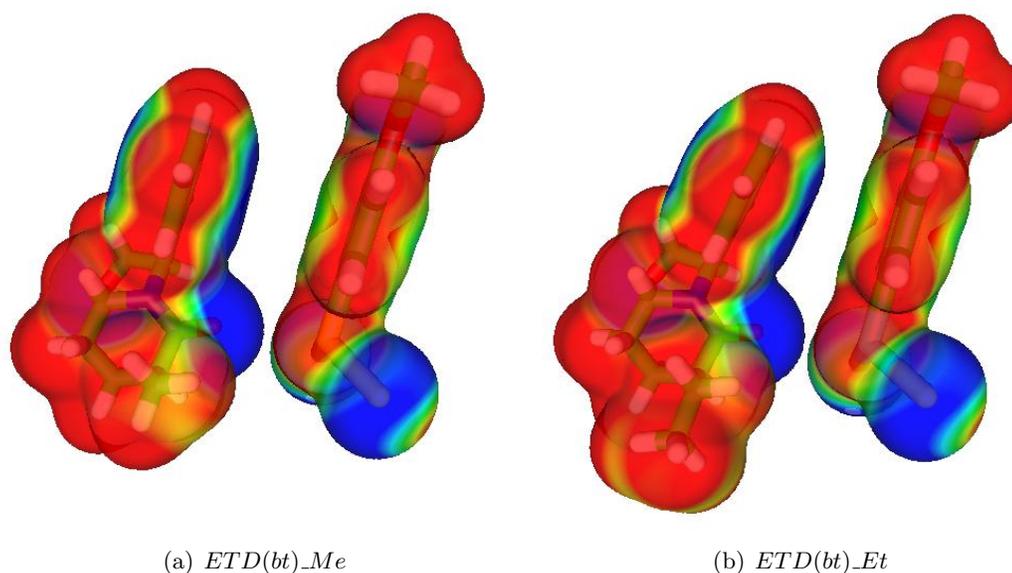
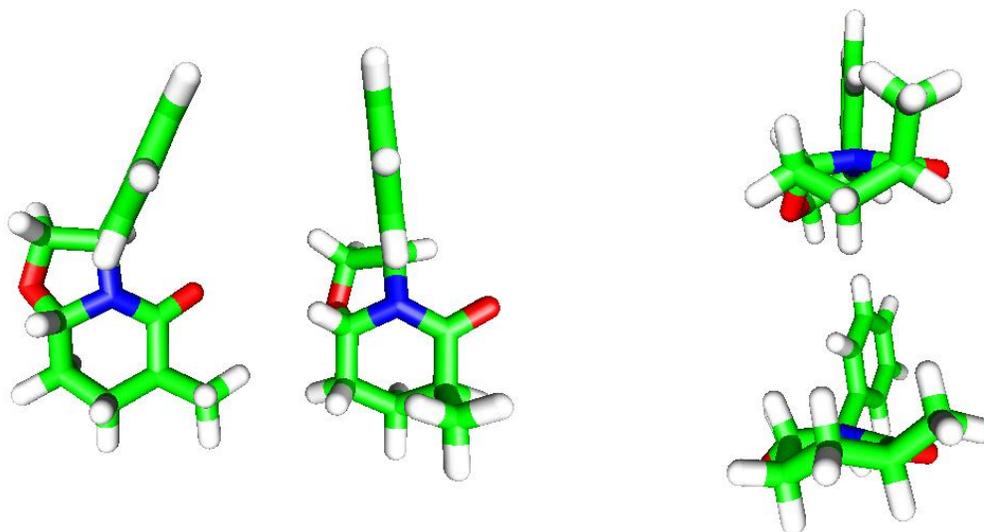


Figura 4.20: Comparación de los potenciales electrostáticos del monómero de Lawesson y las ETD(bt) con (a) $R = Me$ y (b) $R = Et$ sobre un contorno de densidad de $0.001 \text{ electrones}/\text{borh}^3$. Los valores azules representan el valor más negativo, -0.015 u.a. y el rojo el más positivo, 0.015 u.a.

Claramente se nota, cómo al hacer este cambio de posición del átomo de carbono C(8) en las ETD para pasar a las ETD(bt), los grupos fenilo y los respectivos grupos R sobre el átomo de carbono C(6), se “*hacen a un lado*” lo que permite que el reactivo mon_Lawesson pueda interactuar con estas estructuras por la zona reactiva alrededor del grupo C=O a través de su átomo de fósforo y exactamente el mismo efecto pasa con las demás estructuras

que se forman al cambiar el grupo *R* en C(6) de la ETD(bt).

Para analizar cómo este pequeño cambio en C(8) en las ETD hizo que se obtuvieran estos importantes resultados, comparamos entonces, a las estructuras ETD_Me y ETD(bt)_Me, es decir, para analizar la diferencia estructural que se obtiene al pasar a C(8) de atrás hacia adelante del plano, tal como lo muestra la figura 4.21.



(a) ETD_Me y ETD(bt)_Me vista de frente y en la misma perspectiva

(b) ETD_Me y ETD(bt)_Me en conformación silla y bote, respectivamente

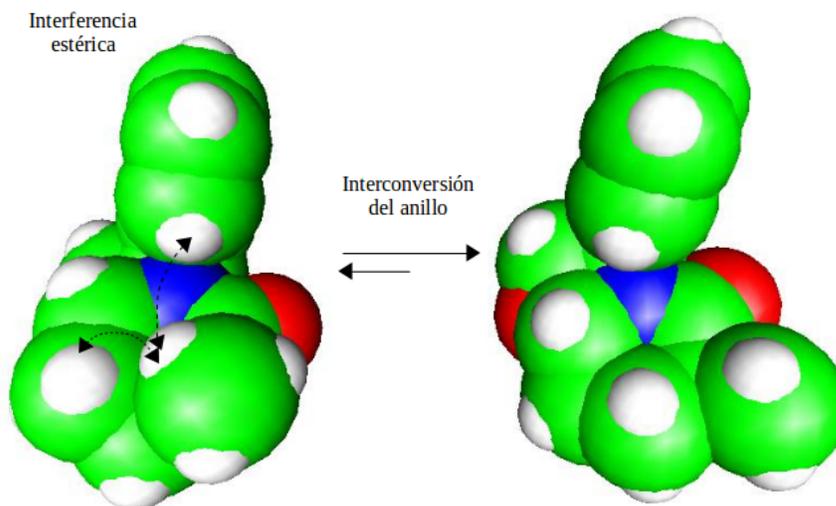
Figura 4.21: Comparación entre la estructura ETD_Me y la estructura modificada ETD(bt)_Me.

Lo que podemos observar en las estructuras (a), es que en la estructura ETD_Me, el grupo metilo en C(6) está en una posición ecuatorial, mientras que en la ETD(bt)_Me está en posición axial. En otras palabras, al hacer este cambio en C(8), es como si pasara la parte de la lactama de una conformación “silla” (ETD_Me) a una conformación “bote” (ETD(bt)_Me), tal como lo muestran las estructuras (b) de esta figura. La diferencia energética de entre estos conformeros es de 2.7 kcal/mol, aproximadamente.

Con este cambio de conformación, el ángulo de torsión C(10)-C(5)-C(6)-C(me) se incre-

menta de -83.4° a -107.4° , y el ángulo C(5)-N(4)-C(3)-C(fenilo) de 50.6° a 91.0° . Por lo tanto, se reducen los efectos estéricos de los grupos (*metilo* y *fenilo*) sobre la región C=O. Tal vez, esta sea la manera en que ETD(bt)-Me permite que el monómero de Lawesson pueda interaccionar por esta región para formar el correspondiente aducto.

La diferencia de energía entre las conformaciones axial y ecuatorial tal vez sea producto de la tensión estérica ocasionada por la interacción del grupo metilo 1,3-axial. El grupo metilo axial en el C(6) está muy cercano al hidrógeno axial a tres carbonos de distancia, en el carbono C(8) y, por otro lado, las interacciones del grupo metilo con el fenilo serían importantes en la conformación “*bote*”, como lo muestra la figura 4.22, resultando en 2.7 kcal/mol de tensión estérica.



(a) ETD-Me en conformación bote y silla, respectivamente

Figura 4.22: Interconversión de la estructura ETD-Me axial y ecuatorial. La conformación ecuatorial es más estable que la conformación axial por 2.7 kcal/mol.

Ahora bien, se sabe de la termodinámica que el equilibrio de dos conformaciones moleculares se determina por la diferencia de la energía libre de Gibbs entre las dos conformaciones.

A partir de esta diferencia de energía, se puede determinar la constante de equilibrio para los dos conformaciones a través de la ecuación: $\Delta G^0 = -RT \ln K_{eq}$. Una vez conociendo el valor de K_{eq} , es posible calcular los porcentajes de las dos conformaciones en equilibrio. Las respectivas K_{eq} para la interconversión silla-bote (s-bt), junto con el porcentaje de cada conformero en el equilibrio se presentan en la tabla 4.21.

Tabla 4.21: Constantes de equilibrio K_{eq} obtenidas a diferentes temperaturas para la interconversión silla-bote (s-bt). El % representa el porcentaje del conformero *silla* en equilibrio a estas temperaturas.

T(K)	K_{eq}^{s-bt}	%
298	0.008	99.2
320	0.011	99.0
340	0.014	98.6
360	0.018	98.3
380	0.022	97.9
400	0.026	97.4
420	0.031	97.0
440	0.037	96.5
460	0.042	95.9
480	0.048	95.4
500	0.055	94.8

La energía libre de Gibbs de un estado a otro con las correcciones termodinámicas es de 2.9 kcal/mol a las temperaturas mostradas en la tabla anterior. Así, en la tabla a una temperatura de 298 K, una diferencia de energía de 2.9 kcal/mol significa que alrededor de 99.2

por ciento de las moléculas de la ETD_Me tienen al grupo metilo ecuatorial en un momento dado (conformación silla) y sólo el 0.8 por ciento tienen al grupo metilo axial (conformación bote) en el equilibrio. Conforme aumenta la temperatura, aumenta el porcentaje de moléculas en conformación bote en el equilibrio. Tomando este análisis en cuenta, y debido a que nuestros resultados predicen que el sistema ETD_Me va a interaccionar con el monómero de Lawesson sólo en la conformación bote, este resultado, podría estar de acuerdo con el postulado de *Hammond-Leffler*¹⁰² que entre otras cosas dice que *no todos los conforméromos más estables siempre son los más reactivos*. Esto quiere decir, que cuando en una reacción química existen en equilibrio dos especies, no necesariamente la especie más estable es la que va a dar el producto mayoritario. En nuestro caso la ETD_Me en conformación silla que es el más estable, no da el producto mayoritario, es más, ni siquiera da la reacción. Tal vez porque la reacción entre ésta y el reactivo de Lawesson es menos energética que la reacción entre la ETD(bt)_Me y el reactivo de Lawesson.

Hemos analizado que las reacciones de tioración en las ETD, con $R = Me$ o Et , no se dan por cuestiones estéricas. Sin embargo, el postulado de Hammond-Leffler, anticiparía que un conforméromo menos estable sí daría el producto ya que en el curso de la reacción puede estar la interconversión entre estos conforméromos. En este sentido, comparamos la energía del aducto ETD_H que es la reacción que sí da experimentalmente con la energía del aducto con ETD(bt)_H, ambos con el mon.Lawesson, y la diferencia es de 2.9 kcal/mol a 298 K, esto es, son conformacionalmente móviles a temperatura ambiente.

En este punto, cabe mencionar que, experimentalmente se puede dirigir a un conforméromo en particular siempre y cuando se utilice un elemento de *anclaje*, esto es, diseñar un grupo funcional que fije a la molécula. Por ejemplo, en nuestro caso, poner un grupo que inhiba la conformación silla y deje exclusivamente a la conformación bote. Puede ser un grupo metilo en la posición C(8) de la ETD_Me y entonces hay interacción 1,3 de axiales, una de ellas

entre metilos, y entonces es muy probable se vaya a la conformación bote. El problema es que se tendría que hacer otro compuesto.

Por otro lado, también se sabe que la selectividad entre las trayectorias de una reacción química controlada cinéticamente o termodinámicamente es relevante cuando el producto A se forma más rápidamente (el llamado producto cinéticamente controlado) que el producto B porque la energía de activación para el producto A es menor que para el producto B, aunque el producto B sea más estable (el llamado producto termodinámicamente controlado). Éste es nuestro caso.

Así, las condiciones de reacción como la temperatura, la presión, o el disolvente, afectan qué trayectoria de la reacción puede ser favorecida: bien la controlada cinéticamente o la controlada termodinámicamente. Esto se cumple sólo si la energía de activación de las dos trayectorias difieren en que una trayectoria tenga una energía de activación menor que la otra. Como parece ser el caso de nuestros sistemas de acuerdo al postulado de Hammond-Leffler.

Por lo tanto, el poder diferenciar muy bien entre el control termodinámico y el control cinético para estas reacciones, en específico de la reacción entre las ETD_{Me} y ETD(bt)_{Me} con el reactivo de Lawesson, va a determinar los productos finales de la reacción cuando estas trayectorias de reacción compiten, conduciendo a productos diferentes (experimentalmente la primera da un producto diferente a la tiónación y teóricamente ambas dan el correspondiente producto tionado). Las condiciones de reacción mencionadas arriba influyen sobre la selectividad, esto es, sobre qué trayectoria es tomada. Habrá que explorar este camino.

4.2.10. Mecanismos de reacción.

La búsqueda de la trayectoria de reacción para los sistema que estamos estudiando es complicada. Estas estructuras tienen un tamaño considerable y consecuentemente un alto número de grados de libertad. Sin embargo, los resultados que hemos obtenido de reactividad tanto a nivel local como global, además del análisis que los efectos estructurales tienen sobre la densidad, realizado en todos los sistemas estudiados, nos permiten racionalizar un mecanismo de reacción, en particular, para los procesos de tionación entre los compuestos de las familias de oxazolopiperidonas y los reactivos tipo Lawesson estudiados en esta tesis. Por supuesto que, en el caso ideal, un mecanismo de reacción debería responder a los cambios estructurales y a los energéticos que ocurren en cada paso de la reacción.

De acuerdo a los resultados de los índices de reactividad, se tiene que los reactivos tipo Lawesson en su forma monómera, el átomo de fósforo es electrofílico y, consecuentemente, este átomo puede ser atacado por un sustrato donador de electrones, como el oxígeno del grupo carbonilo amidílico, tal como lo han descrito algunos autores en la literatura. Así, el mecanismo propuesto es el siguiente:

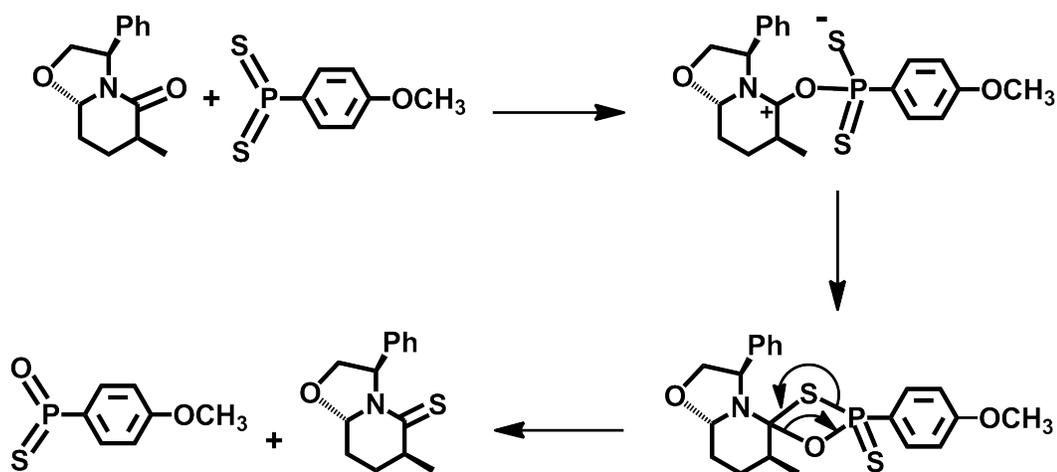


Figura 4.23: Mecanismo de reacción.

En este mecanismo se involucra un factor cinético exhibido por la relativa facilidad con que el átomo de fósforo cambia su número de coordinación para formar el aducto con la oxazolopiperidona, el cuál se mostró claramente en el análisis de la interacción O-P a través del potencial electrostático. También está involucrado un factor termodinámico, ya que se forma un enlace P=O (130 kcal/mol) más fuerte que el inicial P=S (90 kcal/mol)¹⁰³. Además, sobre el átomo de nitrógeno también existe una zona rica en densidad electrónica y eventualmente, por estructuras de resonancia, también puede hacer una contribución a este mecanismo de reacción.

Aunque uno de los mecanismos aceptados para la transformación O/S en compuestos carbonílicos propone una reacción concertada a través de una transferencia de densidad electrónica entre el grupo carbonilo y el grupo P=S como lo mostrado en la figura 1.3, y es el reportado por el grupo de Gnecco específicamente para la reacción de tionación entre el reactivo de Lawesson y la trans-hexahidrooxazolopiridin-5-ona (estructura [1] mostrada en la figura 1.5), el mecanismo propuesto en esta tesis está de acuerdo con lo reportado por algunos autores en la literatura en el sentido de un mecanismo de tionación no concertado, debido a que el átomo de oxígeno de los compuestos carbonílicos aumenta su nucleofilia en las reacciones con el reactivo de Lawesson^{10,104}.

Por lo tanto, las tioamidas derivadas de las δ -lactamas bicíclicas, con estructuras oxazolopiperidónicas como las estudiadas en esta tesis doctoral, se pueden preparar por tionación de las correspondientes amidas, empleando algún reactivo tipo Lawesson como reactivo para el intercambio O/S de acuerdo a la siguiente tabla.

Tabla 4.22: Resultados del estudio teórico para la predicción de la tionación de las familias de lactamas bicíclicas con los reactivos tipo Lawesson. Las etiquetas T* (tiona) y NT* (no tiona) corresponden a resultados experimentales y están en correspondencia con los resultados teóricos.

R	\mathbf{R}		$-\text{CH}_2\text{CH}_3$		$-\text{CH}_3$		$-\text{H}$		$-\text{OH}$		$-\text{F}$	
	ETD	ETM	ETD	ETM	ETD	ETM	ETD	ETM	ETD	ETM	ETD	ETM
<i>Belleau</i>	NT	T	NT	T*	T	T	T	T	T	T	NT	NT
<i>Lawesson</i>	NT*	T	NT*	T	T*	T	T	T	T	T	NT	NT
Davy	NT*	T	NT*	T	T	T	T	T	T	T	NT	T
<i>AT[Ome]</i>	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	NT	T
<i>AT[H]</i>	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	NT	T

Naturalmente, para corroborar esta propuesta se requiere un análisis detallado de la cinética involucrada y el papel que pueda jugar el disolvente.

Conclusiones

Las conclusiones de esta tesis se pueden ubicar en dos apartados: el primero, corresponde a la metodología usada y el segundo, al análisis de la reactividad de las δ -lactamas bicíclicas y los reactivos tipo Lawesson estudiados.

Respecto al primer apartado, en esta tesis hemos estimado la energía de disociación asociada al reactivo de Davy, usando el método CCSD(T)/aug-cc-pVTZ, en 23.2 kcal/mol cuando se toma en cuenta la corrección del BSSE y de 28.7 kcal/mol sin esta corrección. En cualquiera de estos dos valores se tiene una diferencia apreciable de lo reportado hasta ahora. Por otra parte, encontramos que los resultados obtenidos por los métodos MP2 y HF no están dentro de este intervalo de energías, MP2 sobrestima y HF subestima a éstas pronunciadamente. Demostramos con claridad que en los métodos basados en la TFD es muy importante la contribución del intercambio exacto para la descripción de la estructura electrónica de sistemas tipo Davy. Adicionando el 0.20 del intercambio exacto al funcional de intercambio-correlación PBE (PBE0-1/5) o 0.25 (PBE0), los resultados caen dentro del intervalo de energías obtenidas por la referencia CCSD(T)/aug-cc-pVTZ. El funcional híbrido PBE0 da una energía de disociación de 24.3 kcal/mol y el funcional híbrido de intercambio-correlación modificado, PBE0-1/5, una energía de 23.2 kcal/mol. Sin embargo, los funcionales de intercambio-correlación meta-GGA M05-2X y M06-2X exhiben una energía de disociación entre 24.9 y 26.0 kcal/mol que también caen dentro del intervalo dado

cuando usamos el método CCSD(T)/aug-cc-pVTZ. También, calculamos la energía libre de Gibbs para la disociación del reactivo de Davy a diferentes temperaturas, encontrando que cuando se aplica el método PBE0-1/5/aug-cc-pVTZ, éste disocia alrededor de los 380 K, la cual, es la temperatura de disociación reportada experimentalmente. Ningún otro de los funcionales de intercambio-correlación probados da un resultado similar cuando se consideran los efectos térmicos. Finalmente, encontramos que con los conjuntos de funciones base 6-311G(d,p), 6-311++G(d,p) y 6-311++G(3df,3pd) se obtienen resultados similares a los obtenidos usando el conjunto de funciones base aug-cc-pVTZ, ya sea para las energías de disociación o para las energías conformacionales del reactivo de Davy. Con la información generada en este apartado, encontramos una metodología apropiada para estudiar el papel que desempeñan los reactivos tipo Lawesson, los cuales están íntimamente relacionados con el reactivo de Davy, en la tiónación de la familia de las lactamas bicíclicas analizadas en esta tesis doctoral.

Los resultados presentados en esta tesis muestran la importancia del análisis de las propiedades de reactividad globales y locales, así como estructurales y estéricas para describir el comportamiento reactivo de los sistemas estudiados. Respecto a las propiedades globales, los resultados presentados en el capítulo 4 muestran que las lactamas bicíclicas son las que presentan los valores de dureza más grandes. Los valores de los potenciales de ionización y las potencias electroceptoras son muy cercanos entre estos sistemas y los sistemas tipo Lawesson, y las afinidades electrónicas, la electronegatividad y la potencia electrodonadora son más grandes en los sistemas tipo Lawesson que en las lactamas bicíclicas. Por lo tanto, estas últimas son las que presentan una mayor tendencia a donar carga. Los resultados del análisis local sugieren que los sitios de mayor reactividad están sobre el átomo de oxígeno del grupo $C=O$ por parte de las oxazolopiperidonas y sobre el átomo de P en los monómeros de los reactivos tipo Lawesson. También, se obtiene que los reactivos tipo Lawesson aumentan sus valores de reactividad en su forma monomérica y la energía de disociación

para generar estos monómeros se encuentran entre 22.8 y 25.5 kcal/mol para los sistemas Lawesson, Belleau y Davy; y entre 28.2 y 30.0 kcal/mol en otros dos modelos propuestos. El resultado de las energías libres de Gibbs, predicen que los sistemas Lawesson, Belleau y Davy disocian entre los 360 y 400 K, y los dos modelos propuestos lo harán, si se disocian, a una temperatura superior a los 500 K.

Por otra parte, se puede concluir que es casi nulo el efecto del sustituyente en las familias de lactamas bicíclicas sobre los átomos N(4), C(5), C(6), C(8), C(9), O(1), O(10) y O(11) cuando $R = Et, Me$ o H . Así mismo, los efectos estéricos son relevantes al intercambiar el grupo H por cualquiera de los grupos Me o Et en estos compuestos, en particular en la familia de estructuras tipo D (ETD).

Finalmente, se propone un mecanismo alternativo de reacción que difiere del reportado experimentalmente para la reacción de tianación entre la trans-hexahidrooxazopiridin-5-ona (δ -lactama bicíclica [1]) y el reactivo de Lawesson, por la participación de un intermediario que resulta de la formación de los aductos. Estos aductos se forman de acuerdo a los resultados mostrados en la tabla 4.22, al final del capítulo 4.

Los problemas abordados en este trabajo y la forma en que se fueron resolviendo, son una muestra importante de cómo los métodos teóricos de estructura electrónica, particularmente los métodos basados en la Teoría de los Funcionales de la Densidad, y los conceptos de reactividad derivados dentro de esta teoría, permiten abordar estos problemas, tan complejos, que hoy en día experimentalmente son muy difíciles de resolver. De esta manera, no sólo se dan respuestas a las interrogantes planteadas debido a resultados experimentales inesperados, sino que permiten aportar un punto de vista importante para su comprensión y su posible solución fundamentada en resultados teóricos.

Perspectivas

La energía de activación es un punto importante que falta por determinar, por un lado nos dará información acerca de la cinética de la reacción y por otro, podría explicar si este tipo de reacciones son conformacionalmente permitidas y qué conformación está más cerca para alcanzar el estado activado. Así como obtener las coordenadas de reacción intrínsecas para las reacciones de tioración estudiadas y complementar el estudio cinético. Determinar el efecto que el disolvente puede llegar a ejercer sobre estos reactivos, permitirá ver de que manera la trayectoria de reacción puede ser modificada.

Otro aspecto importante que hay que considerar es analizar cómo se modifica la densidad electrónica, ante los cambios estructurales, y como afecta a la reacción bajo el control cinético y termodinámico. Bajo control cinético de reacción, la reacción directa es más rápida que la reacción inversa y un control de reacción termodinámico se alcanza cuando la reacción inversa es lo suficientemente rápida, tal que el equilibrio se establezca dentro del tiempo de reacción. De esta forma, el producto termodinámico siempre estará favorecido. Sin duda, habrá que explorar estos caminos.

Por otra parte, la minimización de la energía total de un sistema cristalino frente a las variables de posición nuclear conduce a la geometría de equilibrio del sistema. Sin duda, otra tarea pendiente es determinar la estructura cristalina de estos compuestos con la metodología desarrollada en esta tesis y calcular sus propiedades fisicoquímicas para

estudiar los efectos estructurales y electrónicos dentro de una celda unitaria.

Muchas de las aproximaciones usadas para describir la reactividad química se basan en el concepto de orbitales frontera. Así, los resultados de reactividad presentados en esta tesis indican que los índices de reactividad obtenidos a través de la propuesta de Vargas, Garza y Cedillo, tienen un futuro promisorio. En este sentido, una de las líneas de trabajo abiertas, es el estudio detallado de la reactividad de los intermediarios y de las estructuras del estado de transición a través de esta propuesta. Además, dado que la función de Fukui se puede determinar mediante varios esquemas de población electrónica, se debe de considerar, realizar un análisis de sensibilidad de estos sistemas al esquema utilizado para calcular las cargas atómicas, particularmente con el método de Hirshfeld y de su variante iterativa.

Los mecanismos de reacción para procesos que involucran grupos carbonilos frente al reactivo de Lawesson propuestos en la literatura, ya sea concertado o por etapas, se asume que el oxígeno del grupo carbonilo se coordina preferentemente con el átomo de fósforo del RL para formar el anillo de tio-oxofosfetano. Nuestros resultados muestran un mayor poder electrodonador del átomo de azufre del monómero de Lawesson que el átomo de oxígeno del carbonilo. Sería interesante explorar la posibilidad de que sea el átomo de azufre del monómero de Lawesson el que se coordine con el carbono del carbonilo para formar el tio-oxafosfetano y en consecuencia realizar la tionación por esta vía.

Apéndice A

Reactividad química de moléculas pequeñas.

En este apartado^a se presenta un estudio sobre la reactividad química de los gases nobles He, Ne, Ar y Kr, confinados en un cascarón esférico con un potencial atractivo, usado para simular al fullereno C_{60} . Son dos objetivos los que se persiguen con este apartado: el primero es mostrar la forma como se calculan los índices de reactividad en sistemas pequeños y el segundo es ilustrar el carácter reactivo de los gases nobles cuando cada átomo está confinado en el centro de la esfera. En relación con el primer objetivo de este apartado, es bien conocido que muchos funcionales de intercambio-correlación no cancelan correctamente el problema de la autointeracción coulombica¹⁰⁵ y los potenciales que se obtienen, no tienen el comportamiento asintótico correcto¹⁰⁶. Así, se usaron dos funcionales de intercambio y correlación para resolver las ecuaciones de Kohn-Sham; la principal diferencia entre estos

^aEste apartado está basado en el artículo *Noble Gases Encaged by the C_{60} Increase Their Chemical Reactivity* por Avelino Cortés-Santiago, Rubicelia Vargas, and Jorge Garza. *J. Mex. Chem. Soc.* **2012**, *56(3)*, 270-274.

dos funcionales es que sólo uno de ellos incorpora explícitamente la corrección a la autointeracción y el comportamiento asintótico correcto. Respecto al segundo propósito, el interés particular de este tipo de sistemas, se debe a que abren una nueva posibilidad de obtener reacciones con gases inertes cuando éstos se encuentran confinados.

A.1. Planteamiento del problema.

El confinamiento que se ejerce sobre los sistemas cuánticos, ha dado tendencias inesperadas en las propiedades químicas y físicas de la materia. En particular, el confinamiento impuesto por fullerenos o nanotubos es un tema que ocupa mucha atención en la actualidad debido a que ofrecen la oportunidad de adaptarse a posibles aplicaciones tecnológicas^{107–116}.

Una forma de estudiar la estructura electrónica de sistemas encapsulados por fullerenos es mediante la resolución de las ecuaciones de Kohn-Sham o Hartree-Fock para todo el sistema, el fullereno (anfitrión) más el huésped confinado correspondiente. Esta estrategia, se utiliza para estudiar los efectos del fullereno en sistemas cuánticos encerrados por estas jaulas. Sin embargo, a veces uno está interesado sólo en la estructura electrónica del huésped cuando éste está confinado y el modelo anfitrión-huésped no proporciona esta información porque también están presentes los electrones del anfitrión. Por lo tanto, varios modelos de confinamiento se han utilizado para estudiar la respuesta huésped cuando éste está encerrado por un confinamiento¹¹⁷. Recientemente, se ha informado de un modelo para el C_{60} con el fin de ver los efectos ejercidos por este sistema en el átomo de hidrógeno dando resultados interesantes¹¹⁸. Una extensión natural de este modelo es su aplicación en átomos con muchos electrones. En consecuencia, se presentan en este estudio una discusión detallada sobre los predictores reactividad química de los gases nobles encerrados por el modelo C_{60} .

A.2. Modelado del fullereno C₆₀.

A partir del estudio realizado por Xu et al. para el modelado del C₆₀¹¹⁹, hay muchos reportes en donde la caja impuesta por el fullereno ha sido útil para describir los efectos sobre sistemas atómicos confinados^{117,120–127}. Tal modelo se basa en dos suposiciones: 1) El fullereno puede ser modelado por un cascarón esférico; 2) El cascarón esférico representa un potencial atractivo, el cual es sugerido por la técnica experimental de espectroscopía fotoelectrónica. La primera propuesta para el modelo C₆₀, se basa en un potencial escalón, U_S , cuya expresión es¹²¹:

$$U_S(\vec{\mathbf{r}}) = \begin{cases} -u_0, & a \leq \vec{\mathbf{r}} \leq b \\ 0, & \text{en cualquier otro caso} \end{cases}. \quad (\text{A.1})$$

En la ecuación A.1, u_0 , representa un potencial constante; a , representa el radio interior de la esfera y; b , el radio exterior del cascarón esférico. Con este simple modelo, es posible obtener una perspectiva acerca de los efectos inducidos por el C₆₀ en sistemas atómicos, la mayoría de éstos están relacionados con propiedades ópticas. Recientemente, Nascimento et al.¹¹⁸ publicaron un potencial alternativo para simular al C₆₀. En este modelo, el potencial escalón es sustituido por una función gaussiana de la forma:

$$U_S(\vec{\mathbf{r}}) = -u_0 e^{[-(\vec{\mathbf{r}}-\vec{\mathbf{r}}_c)^2/\sigma^2]} \quad (\text{A.2})$$

En esta ecuación, $\vec{\mathbf{r}}_c$, representa la posición donde se centra la función gaussiana; σ , su amplitud y; u_0 tiene el mismo significado que la ecuación (A.1). Evidentemente, la aplicación de este modelo en átomos de muchos electrones es un paso natural. El propósito principal de este trabajo, está relacionado con el estudio de la reactividad química de átomos, en particular de gases nobles, cuando estos sistemas están dentro de la capa definida por la

ecuación (A.2).

A.3. Detalles computacionales.

Para evaluar ω^+ y ω^- de acuerdo a la ecuación (2.70), se siguieron las siguientes etapas:

a) Se calcularon las derivadas de la energía con respecto al número de electrones, tomando en cuenta la direccionalidad, para obtener μ^+ y μ^- . b) Se calculó la dureza para los sistemas neutros de acuerdo a la ecuación (2.69). c) Se calcularon las potencias electrodonadoras y electroceptoras por medio de la ecuación (2.70). Para este estudio, se utilizó una ocupación fraccional, esto es, se calculó la energía total para el sistema neutro y ocho puntos adicionales, cuatro a la derecha y cuatro a la izquierda, con incrementos de 0.01 electrones. Mediante el uso de una interpolación polinómica de Lagrange, se estimó la derivada de la derecha (+) con cinco puntos, y el mismo procedimiento se aplicó para el lado izquierdo (-). Todas las derivadas se evaluaron sobre el sistema neutro. Así, en este trabajo se realizaron nueve cálculos por cada átomo. Estos pasos se aplicaron en los átomos de He, Ne, Ar y Kr cuando están confinados por el C_{60} y cuando se encuentran libres. La contribución de intercambio fue la reportada por Dirac¹²⁸ (D) y la contribución de correlación fue la reportada por Perdew y Wang (PW92)¹²⁹. Por otro lado, ya se ha mencionado que muchos funcionales de intercambio y correlación no cancelan correctamente la energía de autointeracción electrónica, por lo tanto, se aplicó la corrección a la autointeracción (self-interaction correction o SIC) propuesta por Perdew y Zunger¹³⁰. Además, debido a que la capa no está cercana al núcleo, se aplicó una corrección al comportamiento asintótico correcto usando para ello, un potencial efectivo optimizado (optimized effective potential o OEP)^{131,132} dentro de la aproximación de Krieger-Lee-Iafrate^{133,134}. Por lo tanto, se presentan los resultados obtenidos con el funcional de intercambio y correlación DPW92 y con la corrección DPW92-SIC-OEP. Así, se realizaron 144 cálculos para los cuatro átomos

considerados, con una versión modificada del código numérico Herman-Skillman¹³⁵, por lo que los efectos del conjunto de funciones base no están presentes.

A.4. Resultados y discusión.

En la tabla A.1 se reportan las energías totales, en unidades atómicas (u.a.) obtenidas para los gases nobles, libres y confinados, con los funcionales de intercambio y correlación DPW92 y DPW92-SIC-OEP, para diferentes valores de carga. Con esta tabla, se pretende hacer incapié en la diferencia entre los valores de la energía total obtenida cuando se aplica, o no, la corrección SIC-OEP al átomo libre o confinado por el fullereno.

En esta tabla se muestra claramente que con la aproximación SIC-OEP las energías totales son más bajas que cuando ésta no se toma en cuenta, situación que ya ha sido discutida por Garza et al.^{136,137} Así, la discusión se centra sobre el funcional de intercambio y correlación DPW92-SIC-OEP debido a que este funcional además de que da las energías más bajas fue diseñado para obtener el comportamiento asintótico correcto en el potencial correspondiente. La primera tendencia importante que se observa en la tabla A.1, se relaciona con los pequeños cambios obtenidos en la energía total cuando los gases nobles están libres y tratan de enlazar electrones adicionales. Esta tendencia está en concordancia con los pequeños valores de electronegatividad observados en estos sistemas. Sin embargo, esta tendencia se revierte cuando los átomos están confinados por la capa de potencial atractivo representada por el fullereno.

En la figura A.1 se representan gráficamente los cambios en la energía total como una función del número de electrones para cada uno de los cuatro átomos considerados en este trabajo. En estas gráficas se utilizó al átomo neutro como referencia, por esta razón las energías de referencia para cada uno de estos sistema es cero.

Tabla A.1: Energías totales para los átomos de He, Ne, Ar y Kr, libres y confinados, para diferentes valores de carga, obtenidas con los funcionales DPW92 y DPW92-SIC-OEP.

Carga	DPW92		DPW92-SIC-OEP	
	Libre	Confinado	Libre	Confinado
He				
0.04	-2.8111	-2.8112	-2.8958	-2.8959
0.00	-2.8345	-2.8345	-2.9198	-2.9198
-0.04	-2.8347	-2.8394	-2.9199	-2.9244
Ne				
0.04	-128.2064	-128.2065	-129.2660	-129.2660
0.00	-128.2299	-128.2300	-129.2859	-129.2859
-0.04	-128.2303	-128.2351	-129.2861	-129.2907
Ar				
0.04	-525.9133	-525.9153	-528.4039	-528.4055
0.00	-525.9289	-525.9311	-528.4198	-528.4215
-0.04	-525.9295	-525.9365	-528.4203	-528.4267
Kr				
0.04	-2750.0687	-2750.0737	-2756.8653	-2756.8653
0.00	-2750.0829	-2750.0881	-2756.8752	-2756.8800
-0.04	-2750.0835	-2750.0939	-2756.8758	-2756.8854

^a Todas las cantidades están expresadas en unidades atómicas (u.a.).

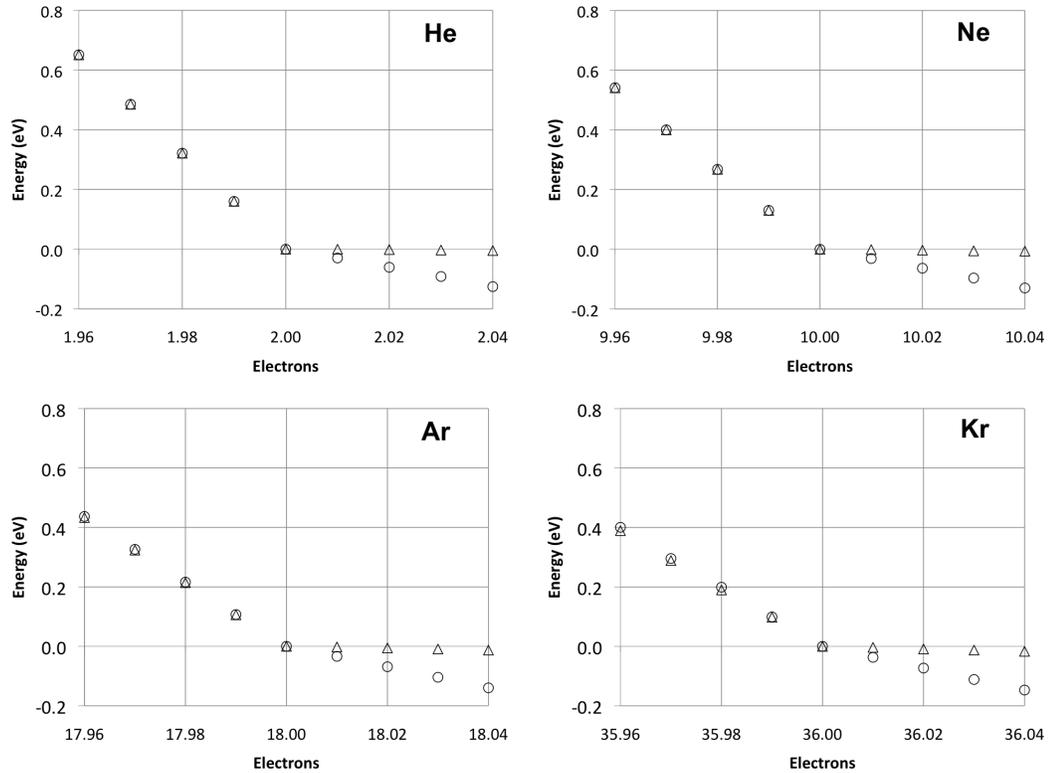


Figura A.1: Energía (en eV) como una función del número de electrones. Los triángulos corresponden a los átomos libres y los círculos a los átomos confinados. Estos resultados fueron obtenidos con el método DPW92-SIC-OEP.

Una característica importante observada en todas las gráficas, es la línea recta obtenida cuando se cambia el número de electrones, lo cual corresponde con el comportamiento esperado para átomos donde una nueva capa se está abriendo y cuando el comportamiento asintótico correcto del potencial de intercambio-correlación se está aplicando, tal como la asociada con la aproximación DPW92-SIC-OEP. Mediante el análisis de estas gráficas, se puede concluir que la pendiente relacionada con el proceso de aceptación de electrones se incrementa cuando los gases nobles están confinados por el fullereno. Contrario a este comportamiento, los átomos, ya sean libres o confinados, dan un comportamiento similar cuando tratan de dar electrones. En consecuencia, los potenciales químicos μ^+ deben

cambiar, ya que representan la pendiente de la línea recta cuando los átomos considerados aceptan electrones. En la Tabla A.2, se reportan los potenciales químicos para los cuatro átomos cuando están confinados o libres, y para las dos aproximaciones del funcional de intercambio-correlación.

Tabla A.2: Potenciales químicos y dureza (en paréntesis) para los átomos de He, Ne, Ar y Kr.

DPW92				DPW92-SIC-OEP			
Libre		Confinado		Libre		Confinado	
μ^+	μ^-	μ^+	μ^-	μ^+	μ^-	μ^+	μ^-
He							
0.027	-0.575	-0.084	-0.575	0.000	-0.590	-0.098	-0.590
(0.601)		(0.491)		(0.590)		(0.492)	
Ne							
-0.006	-0.190	-0.118	-0.180	-0.002	-0.427	-0.109	-0.427
(0.184)		(0.061)		(0.425)		(0.318)	
Ar							
-0.007	-0.378	-0.129	-0.383	-0.004	-0.386	-0.119	-0.389
(0.371)		(0.254)		(0.382)		(0.270)	
Kr							
0.008	-0.347	-0.145	-0.373	-0.001	-0.405	-0.148	-0.342
(0.354)		(0.228)		(0.404)		(0.194)	

^a Todas las cantidades están expresadas en hartrees.

^b Se ha asumido que $\eta = \eta^+ = \eta^-$, de acuerdo a Gázquez et al.⁶¹

El valor obtenido para μ^+ es el primer resultado importante obtenido cuando las derivadas numéricas se calculan en los átomos libres de los gases nobles, ya que esta cantidad es cercana a cero, lo cual corresponde con el comportamiento esperado para estos sistemas. Entonces, de acuerdo con nuestro procedimiento, μ^+ predice que los gases nobles libres no aceptarán electrones adicionales. Sin embargo, este comportamiento cambia claramente cuando estos átomos están en el interior del C_{60} debido a que en todos ellos aumentan de manera importante esta cantidad. En conclusión, los gases nobles aumentan su potencial químico, para enlazar los electrones, cuando están encapsulados por el fullereno C_{60} . Es importante notar los valores positivos para los átomos de He y Kr predichos por el funcional

de intercambio-correlación DPW92. Este resultado incorrecto podría ser una consecuencia, ya sea, de la derivada numérica o por un problema intrínseco derivado de este funcional. Pensamos que esta última posibilidad es la responsable de tal comportamiento, ya que este problema se corrige cuando se utiliza la aproximación corregida por SIC-OEP. Otro resultado importante, es el comportamiento observado para μ^- con respecto a μ^+ justo cuando se aplica la aproximación SIC-OEP, ya que mientras μ^+ aumenta, μ^- descende, ambos en valor absoluto. De hecho, μ^- es casi el mismo para los átomos libres o confinados cuando se utiliza esta corrección. Por lo tanto, el potencial impuesto por la función gaussiana actúa sólo para átomos capaces de aceptar electrones adicionales. En la misma tabla, se reporta entre paréntesis las durezas, en donde se observa otra tendencia interesante; la dureza de los gases nobles se reduce con respecto al sistema de libre, es decir, los gases nobles son más suaves dentro del fullereno que cuando están libres. Naturalmente, este resultado se debe conectar con los cambios producidos en la densidad electrónica. En la figura A.2, se presenta la diferencia entre las densidades orbitales obtenidos para los átomos libres y confinados, $\rho^{confinado} - \rho^{libre}$. En particular, se reporta el comportamiento exhibido por algunas de las densidades orbitales para el átomo de Kr.

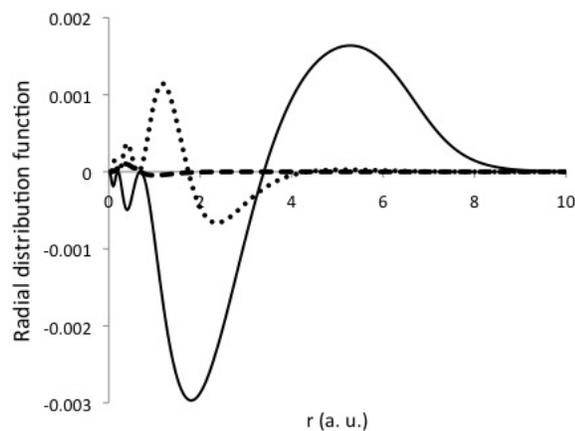


Figura A.2: Diferencias de densidades orbitales para el átomo de Kr. Orbitales: 4p (línea continua), 4s (línea punteada) y 3d (línea discontinua).

Claramente, los orbitales más afectados son los que pertenecen a la capa de valencia en una región cercana al potencial gaussiano. Además, en esta región $\rho^{confinado} > \rho^{libre}$, lo que sugiere que se incrementará la polarizabilidad, lo cual deberá confirmarse en un trabajo futuro.

Finalmente, se reportan las potencias electrodonadoras y electroceptoras en la tabla A.3.

Tabla A.3: Potencias electrodonadoras y electroceptoras para los átomos de He, Ne, Ar y Kr.

DPW92				DPW92-SIC-OEP			
Libre		Confinado		Libre		Confinado	
ω^+	ω^-	ω^+	ω^-	ω^+	ω^-	ω^+	ω^-
He							
0.001	0.275	0.007	0.336	0.000	0.295	0.010	0.353
Ne							
0.000	0.098	0.114	0.262	0.000	0.215	0.019	0.287
Ar							
0.000	0.193	0.033	0.288	0.000	0.195	0.026	0.281
Kr							
0.000	0.170	0.046	0.305	0.000	0.203	0.057	0.302

^a Todas las cantidades están expresadas en hartrees.

Se observa claramente, que el valor de las potencias electroceptoras es cero cuando los átomos están libres. Sin embargo, cuando los átomos están confinados por el fullereno, su respuesta es completamente diferente, incluso para el átomo confinado de He, esta cantidad no es cero. Naturalmente, el átomo de Kr es el sistema que presenta la mayor respuesta. En este punto surge la pregunta: ¿los valores de los predictores químicos encontrados para estos sistemas, son grandes o pequeños? Para tener una mejor claridad, se evaluaron los mismos predictores de reactividad química en el átomo de Mg libre con el método DPW92-SIC-OEP. Para este sistema, se encontró, en unidades atómicas, que $\mu^+ = -0,050$, $\mu^- = -0,175$, $\eta = 0,126$, $\omega^+ = 0,010$ y $\omega^- = 0,122$. Comparando estos números con los reportados en

las tablas A.2 y A.3, se nota claramente que los átomos de Ne, Ar y Kr confinados por el fullereno muestran una potencia electrodonadora más grande que el átomo de Mg libre. Entonces, a partir de estos resultados, es que se afirma que los gases nobles incrementan su reactividad química cuando éstos están confinados por el fullereno C_{60} . Por otra parte, se debe decir que aunque a veces se considera al átomo de Mg para ser estudiado dentro de los fullerenos, la elección de este átomo como referencia en este trabajo se hizo de manera arbitraria. Por último, es importante mencionar que es necesario estudiar toda la tabla periódica bajo un régimen de confinamiento similar al considerado en este trabajo.

A.5. Conclusiones.

Mediante el uso de un modelo simple para el fullereno C_{60} , se evaluaron para los átomos de He, Ne, Ar y Kr, el potencial químico, la dureza, la potencia electrodonadora y la potencia electroaceptora. Los resultados encontrados en este estudio, muestran una reducción de la dureza η y un incremento, tanto del potencial químico μ^+ , como de la potencia electroaceptora ω^+ , cuando los átomos de los gases nobles estudiados están confinados por el fullereno en comparación que cuando éstos se encuentran libres. Estos resultados sugieren un incremento en la reactividad química de estos sistemas. Evidentemente, esta predicción debe ser confirmada por modelos más realistas, donde podrían incorporarse incluso las interacciones de Van der Waals¹³⁸.

Bibliografía

- [1] Roa, L. F.; Gnecco, D.; Galindo, A.; Juárez, J.; Terán, J.; Bernés, S. *Acta. Cryst.*, **2003**, *E59*, 0519.
- [2] Roa, L. F.; Gnecco, D.; Galindo, A.; Terán, J.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 3393.
- [3] Roa, L. F.; Gnecco, D.; Galindo, A.; Terán, J.; Bernés, S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 847.
- [4] García Lumbreras Ana M. *Síntesis de 6-metil y 6-etil hexahidroxazolo-3,2a-piridin-5-onas derivadas del -R-2-fenilglicinol. Aplicación de la 3r,6s,8aS-6-metil-3-fenilhexahidroxazolo-3,2a-piridin-5-ona en la síntesis de la indolizidina 209. Abril 2008 Clave: DCQ2008 L8 S5* Ubicación: Biblioteca Niels Bohr del área de Ciencias Naturales y Exactas. BUAP. Mexico.
- [5] Menzel, F.; Kaiser, V.; Brockner, W.; Ystenes, M. *Polyhedron* **1994**, *13*, 579.
- [6] Scheibye, S.; Pedersen, B. S.; Lawesson, S. -O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 223.
- [7] Turan, O.; Erdal, E.; Olcay, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5210.
- [8] Gnecco, D.; Terán, J.; Juárez, J.; Galindo, A.; Romero, N. *J. Sulfur Chemistry* **2007**, *28*, 293.
- [9] Jesberger, M.; Davis, T. P.; Barner, L. *Syntesis* **2003**, *13*, 1929.
- [10] Cherkasov, R. A.; Kuttyrev, G. A.; Pudovik, A. N. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2567.
- [11] Jagodzinski, T. S. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 197.
- [12] Khidre, M. D.; Yakout, E. M. A.; Rafet, M.; Mahran, H. *Phosphorus.; Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998**, *133*, 119.
- [13] Meyers, A. I.; Brengel, G. P. *Chem. Commun.*, **1997**, *1*, 1-8.

- [14] Terán, J.; Juárez, J.; Galindo, A.; Orea, L.; Gnecco, D. *HETEROCYCLES*, **2007**, *71*, 2699.
- [15] Lumbreras, A.; Gnecco, D.; Terán, J.; Juárez, J.; Orea, L.; Hernández, S.; Enriquez, R. *J. Mex. Chem. Soc.*, **2007**, *51*, 103.
- [16] Davy, H. J. *J. Chem. Commun.* **1982**, 457.
- [17] Lajoie, G.; Lepine, F.; Maziak, L.; Belleau, B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3815.
- [18] Meyers, A. I.; Devine, P. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2633.
- [19] Schrödinger, E. *Ann. Physik* **1926**, *79*, 361.
- [20] Szabo, A.; Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*; Dover Publications, New York, 1996.
- [21] Lieb, E. H.; Oxford, S. *Int. J. Quantum Chem.* **1981**, *19*, 427.
- [22] Roothan, C. C. *J. Rev. Mod. Phys.* **1951**, *23*, 69.
- [23] Boys, S. F. *Proc. R. Soc. (London)* **1950**, *A 200*, 542.
- [24] Jensen, F. *Introduction to computational chemistry. Second ed. John Wiley and Sons, Ltd.* **2007**.
- [25] Hariharan, P. C.; Pople, J. A. *Theor. Chim. Acta.* **1973**, *28*, 213.
- [26] Dunning, T. H. *J. Chem. Phys.* **1970**, *53*, 2823.
- [27] Löwdin, P. O. *Adv. Chem. Phys.* **1959**, *2*, 207.
- [28] Sherrill, C. D.; Schaefer, H. F. *Adv. Quantum Chem.* **1999**, *34*, 143.
- [29] Møller, C.; Plesset, M.S. *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618.
- [30] Cizek, J. *J. Chem. Phys.* **1966**, *45*, 4256.
- [31] Cizek, J.; Paldus, J. *Physica Scripta.* **1980**, *21*, 251.
- [32] Purvis, G. D.; Bartlett, R. J. *Chem. Phys.* **1982**, *76*, 1910.
- [33] Lee, T. J.; Scuseria, G. E. *Quantum Mechanical Electronic Structure Calculations with Chemical Accuracy, edited by S. R. Langhoff (Kluwer, Dordrecht).* **1995**, pp. 47-108.
- [34] Parr, R. G.; Yang, W. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University, Nueva York, 1989.
- [35] Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev. B* **1964**, *136*, 864.

- [36] Parr, R. G. *Ann. Rev. Phys. Chem.* **1983**, *34*, 631.
- [37] Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev. A*, **1965**, *140*, 1133.
- [38] Levy, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1979**, *76*, 6062.
- [39] Perdew, J. P.; Kurth, S. *A primer in Density Functional Theory*; Fiolhais, C.; Nogueira, M.; Marques, M. (Eds.); Springer-Verlag: Berlín, 2003.
- [40] Bartlett, R. J.; Lotrich, V. F.; Schweigert, I. V. *J. Chem. Phys.*, **2005**, *123*, 062205.
- [41] Langreth D.C; Perdew J.P. *Phys. Rev. B*, **1980**, *21*, 5469. Langreth D.C; Perdew J.P. *Phys. Rev. B*, **1983**, *28*, 1809. Perdew J.P. *Phys. Rev. B*, **1986**, *33*, 8822. Becke, A. D. *Phys. Rev. A*, **1988**, *38*, 3098.
- [42] Gunnarsson, O.; Lundqvist, B. I. *Phys. Rev. B*. **1976**, *13*, 4274.
- [43] Tal, Y., Bades. R.F.W. *Int. J. Quantum Chem. Symp* **1978**, *12*, 153.
- [44] Perdew, J. P., Yue, W. *Phys. Rev. B* **1986**, *33*, 8800.
- [45] Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1997**, *78*, 1396.
- [46] Lieb, E. H. *Phys. Lett. A* **1979**, *70*, 444.
- [47] del Campo, J. M.; Gázquez, J. L.; Trickey, S. B.; Vela, A. *The Journal of Chemical Physics* **2012**, *136*, 104108.
- [48] Tao, J.; Perdew, J. P.; Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E. *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *91*, 146401.
- [49] Perdew, J. P.; Ruzsinszky, A.; Csonka, G. I.; Constantin, L. A.; Sun, J. *Physical Review Letters* **2009**, *103*.
- [50] Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993** *98*, 5648.
- [51] Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B*. **1988**, *37*, 785.
- [52] Perdew, J. P.; Ernzerhof, M.; Burke, K.; *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 9982.
- [53] Adamo, C.; Barone, V. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 6158.
- [54] Cortona, P. *J. Chem. Phys.* **2012**, *136*, 086101.
- [55] Geerlings, P.; Proft, F. D.; Langenaeker, W. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1793.
- [56] Parr, R. G.; Bartolotti, L. J. *J. Phys. Chem.* **1983** *87*, 2810. Chermette, H. *J. Comp. Chem.* **1999**, *20*, 129.
- [57] Parr, R. G.; Donnelly, R. A.; Levy, M.; Palke, W. E. *J. Chem. Phys.* **1978**, *69*, 3801.

- [58] *Electronegativity, Structure and Bonding*, vol 66, Ed. By Sen, K. D.; Jorgensen, C. K. Springer-Verlag, Berlin, (1987).
- [59] Parr, R. G.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7512.
- [60] Ayers, P. W. *J. Mathem. Chem.* **2008**, *43*, 285.
- [61] Gázquez, J. L.; Cedillo, A.; Vela, A. *J. Phys. Chem.* **2007**, *A 111*, 1966.
- [62] Parr, R. G.; Szentpály, L. V.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1922.
- [63] Parr, R. G.; Yang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4049.
- [64] Orozco, A. U.; Vela, A. *J. Mex. Chem. Soc.* **2012**, *56*, 294.
- [65] Pauli, W. *Electrodynamics*; Dover: Mineola, NY, 2000.
- [66] Yang, W.; Parr, R. G.; Pucci, R. *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 2862.
- [67] Davy, H.; Metzner, P. *Journal of Chemical Research-S* **1985**, 272.
- [68] Davy, H.; Metzner, P. *Chemistry Industry* **1985**, 824.
- [69] Yokoyama, M.; Hasegawa, Y.; Hatanaka, H.; Kawazoe, Y.; Imamoto, T. *Synthesis-Stuttgart* **1984**, 827.
- [70] Thuillier, A. *Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements* **1985**, *23*, 253.
- [71] Wipf, P.; Jenny, C.; Heimgartner, H. *Helvetica Chimica Acta* **1987**, *70*, 1001.
- [72] Boge, A.; Voss, J. *Chemische Berichte* **1990**, *123*, 1733.
- [73] Yousif, N. M.; Pedersen, U.; Yde, B.; Lawesson, S. O. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2663.
- [74] Rauchfuss, T. B.; Zank, G. A. *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 3445.
- [75] Kaiser, V.; Menzel, F. *Zeitschrift Fur Kristallographie* **1993**, *206*, 279.
- [76] Hehre, W. J.; Ditchfie.R; Pople, J. A. *Journal of Chemical Physics* **1972**, *56*, 2257.
- [77] Francl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; Defrees, D. J.; Pople, J. A. *Journal of Chemical Physics* **1982**, *77*, 3654.
- [78] Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. *Journal of Chemical Physics* **1980**, *72*, 650.
- [79] McLean, A. D.; Chandler, G. S. *Journal of Chemical Physics* **1980**, *72*, 5639.
- [80] Dunning, T. H. *Journal of Chemical Physics* **1989**, *90*, 1007.

- [81] Valiev, M.; Bylaska, E. J.; Govind, N.; Kowalski, K.; Straatsma, T. P.; Van Dam, H. J. J.; Wang, D.; Nieplocha, J.; Apra, E.; Windus, T. L.; de Jong, W. *Computer Physics Communications* **2010**, *181*, 1477.
- [82] Boys, S.F.; Bernardi, F. *Mol. Phys.* **1970**, *19*, 553.
- [83] Garza, J.; Ramírez, J. Z.; Vargas, R. *Journal of Physical Chemistry A* **2005**, *109*, 643.
- [84] Sordo, J. A. *Chem Physics Letters* **2000**, *316*, 167.
- [85] Vela, A.; Medel, V.; Trickey, S. B. *The Journal of Chemical Physics* **2009**, *130*, 244103.
- [86] Vela, A.; Pacheco-Kato, J. C.; Gázquez, J. L.; del Campo, J. M.; Trickey, S. B. *The Journal of Chemical Physics* **2012**, *136*, 144115.
- [87] Handy, N.; Cohen, A. *Molecular Physics* **2001**, *99*, 403.
- [88] Lee, C. T.; Yang, W. T.; Parr, R. G. *Physical Review B* **1988**, *37*, 785.
- [89] Zhang, Y. K.; Yang, W. T. *Physical Review Letters* **1998**, *80*, 890.
- [90] Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E.; Tao, J. M.; Perdew, J. P. *Journal of Chemical Physics* **2003**, *119*, 12129.
- [91] Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G. *Journal of Chemical Physics* **2005**, *123*, 161103.
- [92] Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G. *Journal of Chemical Theory Comput* **2006**, *2*, 364.
- [93] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theoretical Chemistry Accounts* **2008**, *120*, 215.
- [94] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 13126.
- [95] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem.* **2006**, *125*, 194101.
- [96] Yue, L.; Roca-Sanjuan, D.; Lindh, R.; Ferre, N.; Liu, Y.-J. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2012**, *8*, 4359.
- [97] Lee, T.; Taylor, P. R. *Int. J. Quantum Chem.: Quantum Chem. Symp.* **1989**, *23*, 199.
- [98] Császár, A. G. *The Journal of Physical Chemistry A* **1997**, *101*, 201.
- [99] L. Laaksonen: *A graphics program for the analysis and display of molecular dynamics trajectories* *J. Mol. Graphics* **10** **1992**, *33*; D.L. Bergman, L. Laaksonen and A. Laaksonen: *Visualization of Solvation Structures in Liquid Mixtures* *J. Mol. Graphics Modelling* **15** **1997** 301.
- [100] Vargas, R.; Garza, J.; Cedillo, A. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 8880.

- [101] Contreras, R.; Fuentealba, P.; Galván, M.; Pérez, P. *J. Chem. Phys. Lett.* **1999**, *304*, 405.
- [102] Yarnell, Amanda. *Hammond Postulate: 1955 paper used transition-state theory to explain structure-reactivity relationships*. Chemical Engineering News. **2003**, *81(20)*, 42.
- [103] Corbridge, D. E. C. En *Phosphorous. An outline of its Chemistry, Biochemistry and Technology*; Elsevier: Amsterdam, **1980**.
- [104] Beltrand, G.; Baceiredo, A. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 5015. Westheimer, F. H. *Chem. Rev.*, **1981**, *81*, 313. Hussong, R.; Heydt, H.; Maas, G.; Regitz, M. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 1263.
- [105] Kummel, S.; Kronik, L. *Rev. Mod. Phys.* **2008**, *80*, 3.
- [106] Perdew, J. P.; Levy, M. *Phys. Rev. Lett.* **1983**, *51*, 1884.
- [107] Bethune, D. S.; Johnson, R. D.; Salem, J. R.; Devries, M. S.; Yannoni, C. S. *Nature* **1993**, *366*, 123.
- [108] Dillon, A. C.; Jones, K. M.; Bekkedahl, T. A.; Kiang, C. H.; Bethune, D. S.; Heben, M. J. *Nature* **1997**, *386*, 377.
- [109] Estrada-Salas, R. E.; Valladares, A. A. *Journal of Molecular Structure-Theochem* **2008**, *869*, 1.
- [110] Li, G.; Sabirianov, R. F.; Lu, J.; Zeng, X. C.; Mei, W. N. *Journal of Chemical Physics* **2008**, *128*, 074304.
- [111] Sano, N.; Suzuki, T.; Hirano, K.; Akita, Y.; Tamon, H. *Plasma Sources Science Technology* **2011**, *20*, 034002.
- [112] Tellgmann, R.; Krawez, N.; Lin, S. H.; Hertel, I. V.; Campbell, E. E. B. *Nature* **1996**, *382*, 407.
- [113] Wan, H. J.; Zhao, F. Q.; Zeng, B. Z. *Colloids and Surfaces B-Biointerfaces* **2011**, *86*, 247.
- [114] Yang, S. Y.; Yoon, M.; Hicke, C.; Zhang, Z. Y.; Wang, E. *Physical Review B* **2008**, *78*, 115435.
- [115] Zhang, M.; Harding, L. B.; Gray, S. K.; Rice, S. A. *Journal of Physical Chemistry A* **2008**, *112*, 5478.
- [116] Madjet, M. E.; Chakraborty, H. S.; Manson, S. T. *Physical Review Letters* **2007**, *99*, 243003.
- [117] Dolmatov, V. K.; Baltenkov, A. S.; Connerade, J. P.; Manson, S. T. *Rad. Phys. Chem.* **2004**, *70*, 417.

- [118] Nascimento, E. M.; Prudente, F. V.; Gimaraes, M. N.; Maniero, A. M. *J. Phys. B.* **2011**, *44*, 015003 (7pp).
- [119] Xu, Y. B.; Tan, M. Q.; Becker, U. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *76*, 3538.
- [120] Connerade, J. P.; Dolmatov, V. K.; Lakshmi, P. A. *J. Phys. B.* **2000**, *33*, 251.
- [121] Connerade, J. P.; Dolmatov, V. K.; Lakshmi, P. A.; Manson, S. T. *J. Phys. B.* **1999**, *32*, L239.
- [122] Connerade, J. P.; Dolmatov, V. K.; Manson, S. T. *J. Phys. B.* **1999**, *32*, L395.
- [123] Connerade, J. P.; Dolmatov, V. K.; Manson, S. T. *J. Phys. B.* **2000**, *33*, 2279.
- [124] Dolmatov, V. K.; Brewer, P.; Manson, S. T. *J. Phys. A.* **2008**, *78*, 013416.
- [125] Dolmatov, V. K.; Connerade, J. P.; Lakshmi, A. P.; Manson, S. T. *Surf. Rev. Lett.* **2002**, *9*, 39.
- [126] Dolmatov, V. K.; Manson, S. T. *J. Phys. B.* **2008**, *41*, 165001.
- [127] Baltenkov, A. S.; Becker, U.; Manson, S. T.; Msezane, A. Z. *J. Phys. B.* **2010**, *43*, 115102.
- [128] Dirac, P. A. M. *Proc. Cambridge Phil. Soc.* **1930**, *26*, 376.
- [129] Perdew, J. P.; Wang, Y. *Phys. Rev. B.* **1992**, *45*, 13244.
- [130] Perdew, J. P.; Zunger, A. *Phys. Rev. B.* **1981**, *23*, 5048.
- [131] Sharp, R. T.; Horton, G. K. *Phys. Rev.* **1953**, *90*, 317.
- [132] Talman, J. D.; Shadwick, W. F. *Phys. Rev. A.* **1976**, *14*, 36.
- [133] Krieger, J. B.; Li, Y.; Iafrate, G. J. *Phys. Rev. A.* **1992**, *46*, 5453.
- [134] Krieger, J. B.; Yan, L.; Iafrate, G. J. *Phys. Rev. A.* **1992**, *45*, 101.
- [135] Herman, F.; Skillman, S. *Atomic Structure Calculations*; Prentice-Hall: New-Jersey, **1963**.
- [136] Garza, J.; Nichols, J. A.; Dixon, D. A. *J. Chem. Phys.* **2000**, *112*, 7880.
- [137] Garza, J.; Vargas, R.; Nichols, J. A.; Dixon, D. A. *J. Chem. Phys.* **2001**, *114*, 639.
- [138] Tkatchenko, A.; Scheffler, M. *Phys. Rev. Lett.* **2009**, *102*, 073005.

