

ESTUDIO TEÓRICO DEL EFECTO DE LOS SUSTITUYENTES EN LA
REGIOSELECTIVIDAD DE UNA SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA
AROMÁTICA DE SEGUNDO ORDEN

DANIELA GIL RESTREPO

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
QUÍMICO



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**
1 8 0 3

Instituto de Química
Grupo Química - Física Teórica
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Universidad de Antioquia

Director: Luis Fernando Moreno

Daniela Gil Restrepo : *ESTUDIO TEÓRICO DEL EFECTO DE LOS SUSTITUYENTES EN LA REGIOSELECTIVIDAD DE UNA SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA DE SEGUNDO ORDEN*

DIRECTOR:

Luis Fernando Moreno
Universidad de Antioquia

Medellín - Colombia

RESUMEN

Con la finalidad de comprender teóricamente a través de la mecánica cuántica la regio-selectividad de los sistemas aromáticos di-sustituidos en la reacción de sustitución electrofílica aromática, se evaluó en diferentes compuestos construidos a partir de la información de las propiedades electrónicas de los sustituyentes (donadores o extractores de densidad electrónica) los índices de reactividad, como las funciones de Fukui representadas en una isosuperficie, en forma condensada a través de las cargas atómicas, luego como un valor promedio de la densidad local en la molécula y por último por medio de los desplazamientos químicos independientes del núcleo (NICS), además se examinó la aromaticidad con la idea de encontrar una relación entre esta y la reactividad de los compuestos.

Se encontró como ya advertían los análisis de sistemas mono-sustituidos [30], el efecto de los sustituyentes son una parte fundamental a la hora de hablar de reactividad en estos compuestos aromáticos, debido a que dependiendo de la combinación que se haga entre ellos y de la posición que ocupen en el anillo se favorecen más unos sitios que otros en una tercera sustitución, además se observó que para la mayoría de los casos en los cuales surge un efecto cooperativo, la densidad electrónica será más o menos vigorosa dependiendo de la ubicación y naturaleza de los electrófilos. Se halló también que una sustitución meta direccionada por un sustituyente desactivante, bien sea fuerte o débil, se verá favorecida si en este lugar también existe donación de densidad de otro grupo funcional.

Respecto a la aromaticidad los resultados muestran que cada sustituyente afecta la nube electrónica π de manera diferente y esto se ve reflejado en la relación lineal que existe entre los NICS y la energía de los sistemas que poseen los mismos sustituyentes en diferentes posiciones, esta relación no es concluyente y requiere de una evaluación mas exhaustiva debido a que la estadística empleada es débil como consecuencia de la cantidad de datos utilizados.

ÍNDICE GENERAL

1	INTRODUCCIÓN	1
2	ANTECEDENTES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
3	OBJETIVOS.	7
4	MARCO TEÓRICO	9
4.1	Métodos de estructura electrónica	9
4.2	Funciones base	12
4.3	Descriptores de reactividad	15
4.4	Desplazamientos químicos independientes del núcleo (NICS)	17
5	METODOLOGÍA	19
5.1	Elección del sistema de prueba	19
5.2	Elección del método y la base	21
5.3	MultiWfn	25
5.4	NICS	33
6	RESULTADOS Y ANÁLISIS	35
A	GUÍA PROGRAMA MULTIWFN	65
B	GUÍA DE CÁLCULO DE LOS NICS	73
C	CONCLUSIONES	77
	BIBLIOGRAFÍA	83

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1	Perfil de reacción de dos etapas para la sustitución aromática electrofílica.	5
Figura 5.1	Estructura de Lewis para la anilina	20
Figura 5.2	Estructura de la bromoanilina	20
Figura 5.3	NitroFenol en posiciones orto, meta y para respectivamente . .	21
Figura 5.4	Energía vs Funciones de Base para la bromoanilina	22
Figura 5.5	Distancia de enlace (\hat{A}) vs Funciones de Base	23
Figura 5.6	Tiempo CPU vs Funciones de base	24
Figura 5.7	Zoom de Tiempo CPU vs Funciones de base	25
Figura 5.8	Análisis de F^- para meta – bromoanilina.	29
Figura 5.9	Isosuperficie de la meta – bromoanilina.	31
Figura 5.10	Análisis de datos para orto – bromoanilina	32
Figura 5.11	Isosuperficie de orto – bromoanilina	32
Figura 5.12	Análisis de datos de para – bromoanilina	33
Figura 5.13	Isosuperficie de para – bromoanilina	33
Figura 5.14	Sustitución paulatina del benceno para el análisis de aromaticidad.	34
Figura 6.1	Isosuperficie de densidad electrónica y gradiente de color aplicado a los resultados de los índices Fukui para el Clorobenceno. .	36
Figura 6.2	Isosuperficie de densidad electrónica y gradiente de color aplicado a los resultados de los índices Fukui para el Nitrobenceno. .	37
Figura 6.3	Isosuperficie de densidad electrónica y gradiente de color aplicado a los resultados de los índices Fukui para el Fenol.	38
Figura 6.4	Isosuperficie de densidad electrónica y gradiente de color aplicado a los resultados de los índices Fukui para el Orto-Nitrofenol. .	40
Figura 6.5	Isosuperficie de densidad electrónica y gradiente de color aplicado a los resultados de los índices Fukui para el orto-Nitroclorobenceno. .	41
Figura 6.6	Isosuperficie de densidad electrónica y gradiente de color aplicado a los resultados de los índices Fukui para el orto-clorofenol. .	43
Figura 6.7	Isosuperficie de densidad electrónica y gradiente de color aplicado a los resultados de los índices Fukui para el meta-Nitrofenol. .	44
Figura 6.8	Isosuperficie de densidad electrónica y gradiente de color aplicado a los resultados de los índices Fukui para el meta-Nitroclorobenceno .	46
Figura 6.9	Isosuperficie de densidad electrónica y gradiente de color aplicado a los resultados de los índices Fukui para el meta-clorofenol. .	47
Figura 6.10	Isosuperficie de densidad electrónica y gradiente de color aplicado a los resultados de los índices Fukui para el para-Nitrofenol. .	49
Figura 6.11	Isosuperficie de densidad electrónica y gradiente de color aplicado a los resultados de los índices Fukui para el para-Nitroclorobenceno. .	51
Figura 6.12	Isosuperficie de densidad electrónica y gradiente de color aplicado a los resultados de los índices Fukui para el para-Clorofenol .	52

Figura 6.13	Datos, regresión lineal para sistemas aromáticos mono, di y trisustituidos con los grupos funcionales NO ₂ y Cl en posiciones orto, meta y para. La energía esta expresada en unidades de Kcal/mol y ZZ en unidades de ppm.	54
Figura 6.14	Datos, regresión lineal para sistemas aromáticos mono, di y trisustituidos con los grupos funcionales NO ₂ y OH en posiciones orto, meta y para. La energía esta expresada en unidades de Kcal/mol y ZZ en unidades de ppm.	54
Figura 6.15	Datos, regresión lineal para sistemas aromáticos mono, di y trisustituidos con los grupos funcionales OH y Cl en posiciones orto, meta y para. La energía esta expresada en unidades de Kcal/mol y ZZ en unidades de ppm.	55
Figura 6.16	Gráfica, regresión lineal para sistemas aromáticos mono, di y trisustituidos con los grupos funcionales NO ₂ y Cl en posiciones orto, meta y para.	56
Figura 6.17	Diagrama de calor para sistemas aromáticos mono, di y trisustituidos con los grupos funcionales NO ₂ y Cl en posiciones orto, meta y para.	56
Figura 6.18	Regresión lineal para sistemas aromáticos mono, di y trisustituidos con los grupos funcionales NO ₂ y OH en posiciones orto, meta y para.	57
Figura 6.19	Diagrama de calor para sistemas aromáticos mono, di y trisustituidos con los grupos funcionales NO ₂ y OH en posiciones orto, meta y para.	58
Figura 6.20	Regresión lineal para sistemas aromáticos mono, di y trisustituidos con los grupos funcionales OH y Cl en posiciones orto, meta y para.	58
Figura 6.21	Diagrama de calor para sistemas aromáticos mono, di y trisustituidos con los grupos funcionales OH y Cl en posiciones orto, meta y para.	59
Figura 6.22	Desplazamiento ZZ(ppm) de los compuestos monosustituidos y disustituidos con el benceno como sistema de referencia.	59
Figura 6.23	Energía y longitud de enlace de la Orto-bromoanilina en diferentes bases de Pople a un nivel de teoría HF.	61
Figura 6.24	Energía y longitud de enlace de la Orto-bromoanilina en diferentes bases de Pople a un nivel de teoría B ₃ LYP.	62
Figura 6.25	Energía y longitud de enlace de la Orto-bromoanilina en diferentes bases de Pople a un nivel de teoría B ₃ PW91.	63
Figura 6.26	Energía y longitud de enlace de la Orto-bromoanilina en diferentes bases de Pople a un nivel de teoría MP2.	64
Figura A.1	input para generar archivos wfn	65
Figura A.2	Interfaz Multiwfn	66
Figura A.3	Cargar el archivo .Wfn	66
Figura A.4	Opciones para calcular las cargas de Hirshfeld	66
Figura A.5	cargas de Hirshfeld	67
Figura A.6	interfaz de MultiWfn para calcular la isosuperficie de densidad electrónica.	68

Figura A.7	Opciones para la cantidad de puntos de cuadrícula para un cálculo de isosuperficie	69
Figura A.8	isosuperficie de densidad electrónica	69
Figura A.9	pasos para calcular FML, pantalla-A	70
Figura A.10	Resultados Distribución de la función de Fukui en la superficie molecular local	71
Figura B.1	Molécula de benceno con átomos fantasma para el cálculo de NICS.	73
Figura B.2	Input para el cálculo de NICS.	74
Figura B.3	archivo de salida para un cálculo de NICS.	74

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 4.1	Resumen de los métodos de estructura electrónica. Este cuadro fue sacado de: <i>D.Suárez. objetivos y características de la química computacional y su aplicación al estudio de los materiales de carbono. Bol.Grupo español carbón.</i>	13
Cuadro 4.2	Funciones GTO _s más populares.	14
Cuadro 5.1	Clasificación de los sustituyentes por su efecto electrónico, fuerza de activación o desactivación del anillo de benceno y orientación de la densidad electrónica. <i>Clayden, J., Greeves, N., Warren, S. G. (2012). Organic chemistry. Oxford: Oxford University Press</i>	19
Cuadro 5.2	Cargas de Hirshfeld para la bromoanilina	27
Cuadro 5.3	Índices de Fukui para la meta – bromoanilina.	28
Cuadro 5.4	Función condensada de fukui (ΔF) para los carbonos de la meta – bromoanilina.	30
Cuadro 5.5	Distribución de la función de Fukui en la superficie local ($\bar{F}LM$) de la meta – bromoanilina	31
Cuadro 6.1	Cargas de Hirshfeld, índices de Fukui, Función dual de Fukui y $\bar{F}LM$ del clorobenceno	36
Cuadro 6.2	Cargas de Hirshfeld, índices de Fukui, Función dual de Fukui y $\bar{F}ML$ del Nitrobenceno	38
Cuadro 6.3	Cargas de Hirshfeld, índices de Fukui, Función dual de Fukui y $\bar{F}ML$ del Fenol	39
Cuadro 6.4	Cargas de Hirshfeld, índices de Fukui, Función dual de Fukui y $\bar{F}ML$ del orto-Nitrofenol.	41
Cuadro 6.5	Cargas de Hirshfeld, índices de Fukui, Función dual de Fukui y $\bar{F}ML$ del Orto-Nitroclorobenceno	42
Cuadro 6.6	Cargas de Hirshfeld, índices de Fukui, Función dual de Fukui y $\bar{F}ML$ del Orto-clorofenol	44
Cuadro 6.7	Cargas de Hirshfeld, índices de Fukui, Función dual de Fukui y $\bar{F}ML$ del Meta-Nitrofenol	45
Cuadro 6.8	Cargas de Hirshfeld, índices de Fukui, Función dual de Fukui y $\bar{F}ML$ del Meta-Nitroclorobenceno	47
Cuadro 6.9	Cargas de Hirshfeld, índices de Fukui, Función dual de Fukui y $\bar{F}ML$ del Meta-clorofenol	48
Cuadro 6.10	Cargas de Hirshfeld, índices de Fukui, Función dual de Fukui y $\bar{F}ML$ del Para-Nitrofenol	50
Cuadro 6.11	Cargas de Hirshfeld, índices de Fukui, Función dual de Fukui y $\bar{F}ML$ del Para-Nitroclorobenceno	51
Cuadro 6.12	Cargas de Hirshfeld, índices de Fukui, Función dual de Fukui y $\bar{F}ML$ del Para-Clorofenol	53

INTRODUCCIÓN

La necesidad de descubrir y aprender ha estado presente en el ser humano desde la prehistoria, las condiciones de la época y la evolución de la misma llevaron al hombre a siempre estar buscando alternativas que lo acerquen a la verdad, alternativas que le permitan entender el universo y su funcionamiento. Con esta búsqueda se formaron disciplinas como la Alquimia que aunque en sus inicios esta ciencia no era vista como tal, sino como algo místico, lleno de magia e irrealidad, sirvió mucho en la formación experimental de lo que se conoce ahora como Química.

La química a lo largo de su historia, por las necesidades socioeconómicas, culturales y científicas de la época ha sufrido diversas transformaciones y su desarrollo ha sido muy influenciado por la física, la matemática y la biología tanto que en ocasiones se ha hecho difícil distinguir entre las mismas. El auge científico actual está en el desarrollo de la mecánica cuántica la cual nace con el afán de explicar la naturaleza de algunos sucesos que por tratamientos tradicionales clásicos no son bien descritos. La ecuación de Schrodinger, la expresión matemática que en su momento prometió la solución a esta cuestión, no fue más que el inicio de la teoría, esta ecuación no pudo proporcionar soluciones analíticas excepto en el caso del hidrógeno y el helio y para asentar la teoría fue necesario abandonar muchas ideas antiguas y cambiar principios bien establecidos; por ejemplo, se requirió primero convencerse de la realidad física de la estructura atómica de la materia, mostrar después que la mecánica newtoniana no es directamente aplicable al estudio del átomo, que la electrodinámica de Maxwell no describe exhaustivamente el proceso elemental de la interacción entre un átomo y el campo de radiación [2] y entre otros muchos conceptos. Los postulados fundamentales de la mecánica cuántica afirman que los sistemas microscópicos se describen mediante "funciones de onda" que caracterizan por completo todas las propiedades físicas del sistema.

En particular, existen 'operadores' en la mecánica cuántica correspondientes a cada observable físico que, cuando se aplican a la función de onda permiten predecir la probabilidad de encontrar que el sistema exhibe un valor o rango de valores (escalar, vector, etc.) para ese observable.[3] Dichos postulados forman una base más rigurosa para la predicción de propiedades químicas y es aquí dónde empieza el trabajo sustancial de la química computacional, con ella se hacen descripciones profundas de fenómenos químicos que experimentalmente son extremadamente difíciles de explicar, toman mucho tiempo analizar o simplemente son más sencillos de ilustrar por este nuevo método.

por lo mencionado anteriormente, la imposibilidad de resolver analíticamente los problemas atómicos por métodos electrónicos, se buscó la posibilidad de implementar otras propiedades del sistema para su descripción como por ejemplo la densidad de probabilidad. El método llamado *DFT* por sus siglas en inglés Density functional

theory es una teoría de la estructura electrónica del estado fundamental, expresada en términos de la distribución de densidad electrónica $n(r)$, esta es un enfoque alternativo y complementario a los métodos tradicionales de la química cuántica que se expresan en términos de la función de onda de muchos electrones $\psi(r_1, \dots, r_N)$. *DFT* se fundamenta principalmente en el teorema de Hohenberg y kohn en el cual expresan que “La especificación de la densidad del estado fundamental $n(r)$, determina el potencial externo $V(\vec{r})$ de forma única”, luego por la integración de $n(r)$ se puede conocer el número de electrones (N) y con esto determinar el hamiltoniano (H) completo e implícitamente se estaría conociendo todas las propiedades ligadas a H [4], dicho de otra manera; cuando un agente externo perturba el sistema, N y $V(\vec{r})$ van a cambiar provocando a su vez una alteración en la energía del sistema, este cambio en la energía se puede representar mediante una expansión de Taylor de segundo orden, allí se pueden identificar varios términos que corresponde a la definición de algunas propiedades químicas utilizadas frecuentemente para evaluar la reactividad y selectividad en los sistemas químicos [13], muchos de estos sistemas son complejos y requieren de otros índices de reactividad para ser descritos, estos a menudo se definen como funciones continuas derivadas respecto al número de electrones (N) haciendo que la donación y aceptación de electrones no sean discriminadas, hacer esta diferenciación es importante desde el marco conceptual de la química, de hecho esto siempre ha sido reconocido en los índices de Fukui en donde se deriva por la derecha o por la izquierda la densidad obteniendo $f^+(r)$ para los sitios activos en caso de un ataque nucleofílico y $f^-(r)$ como sitios activos en un ataque electrofílico. Estos índices de Fukui que están basados en la teoría orbital de frontera (**FO**) brindan un enfoque cualitativo permitiendo que a través de la distribución de densidades electrónicas en los FO, se pueda visualizar de forma global el comportamiento regioselectivo de la molécula [23]. Esta propiedad que no hace parte de los descriptores de reactividad derivados de la perturbación del número de electrones y el potencial externo, también puede ser definidas dentro del marco *DFT*.

Todas estos conceptos son importantes a la hora de hacer un análisis regioselectivo en una molécula e incluso para predecir productos, por ejemplo una de las reacciones más trabajadas en el ámbito teórico y experimental de la Química es la sustitución aromática electrofílica ya que son de gran importancia en la producción de intermedios para la síntesis de productos químicos industriales, farmacéuticos, agroquímicos [35], bioquímicos, entre otros. Por esto en este trabajo se propone una análisis regioselectivo bajo el marco teórico *DFT* de compuestos aromáticos de segundo orden haciendo uso principalmente de los índices de Fukui y del desplazamiento químico independiente del núcleo para evaluar la aromaticidad y evidenciar así los comportamientos conjuntos e individuales de los sustituyentes en el sistema aromático.

Existen diversas investigaciones que explican en su mayoría de manera cualitativa apoyadas en la teoría de Lewis [30] la conducta de la sustitución aromática electrofílica, en general se habla de la importancia del efecto inductivo y de resonancia en la reactividad de los sitios activos y en como difiere el análisis si estos trabajan de manera conjunta o separada en el anillo de benceno. En muchos de los casos como por ejemplo en el grupo nitro una separación de esas dos propiedades por un estudio de orbitales de frontera (FO) es difícil debido a que este presenta dos orbitales degenerados [29],[18] pero se puede lograr haciendo un estudio de orbitales moleculares Kohn-Sham y reafirmar que este electrófilo es un extractor de densidad electrónica debido a que tanto el sistema σ como el π del fenilo dona densidad electrónica al sustituyente, el caso contrario pasa con el grupo amino, el cual dona densidad al fenilo a través del sistema π [30].

Los análisis a partir de los orbitales de frontera son bastante considerados en los estudios teóricos de los sistemas aromáticos pero como se expresó anteriormente no siempre son buenos descriptores por el hecho de que algunos sustituyentes se describen mejor por otros orbitales[18]. Recientemente han aparecido nuevas propuestas, una de ellas es el uso de la función de localización de electrones de Becke (ELF) que aunque su información es gráfica, cuantitativamente se conecta muy bien con los índices de Hammett, además el uso de esta función hace énfasis en la importancia de la repulsión local de Pauli como muestra de la electronegatividad local [14], otra de las propuestas que se encuentran en la literatura es el uso de las propiedades de átomos en moléculas para exhibir la capacidad de dirección de un electrófilo debido a las propiedades de distribución de carga en el fenilo [5], pero lo más frecuente es tropezarse con investigaciones fundamentadas en la teoría funcional de la densidad [6], la cual es la base de índices de reactividad como la dureza, la electrofilicidad, la blandura, funciones de Fukui y entre otros índices que se han ido desarrollando de acuerdo a la necesidad de los sistemas o la investigación misma, como por ejemplo el descriptor dual definido en términos de la variación de la dureza respecto al potencial externo[8] o la dureza de activación que no es tan nuevo, para este se crean complejos σ y se evalúa la energía de los electrones que quedan localizados en el complejo que luego se puede expresar en términos de la dureza de activación, entonces para sistemas que tienen una alta dureza de activación es más factible la sustitución[38].

Todos esto va enfocado a la descripción de la reacción, dado que si se puede predecir su comportamiento se podría ahorrar tiempo, reactivos y mejorar los rendimientos. Desde la teoría sabemos que los electrófilos empleados juegan un papel importante al definir la regioselectividad, pero también hay otros factores a tener en cuenta como catalizadores y solventes, en consecuencia existe otra cantidad de artículos dedicados a desarrollar reactivos que además de mejorar la regio-selectividad de la sustitución, generen menos residuos [24], en particular para la bromoanilina se halló una nueva

metodología de monobromación asistida con boro, un procedimiento de 3 etapas y con rendimiento del 94 % [22]. Además de los estudios bajo los principios de la mecánica cuántica, también se encuentran otros con nuevas herramientas como Machine learning para la predicción de estos sitios activos[4], así se podría seguir mencionando los tipos de investigaciones que se encuentran en la literatura para esta reacción y sería una lista larga, debido a que desde su descubrimiento ha sido de mucho interés. para nuestro enfoque en esta investigación que son los sistemas aromáticos de segundo orden coincidimos con unos pocos análisis que van desde un enfoque cualitativo[10] hasta uno didáctico [25], careciendo de una descripción cuantitativa que le de sentido a la conducta de la reacción.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las reacciones de sustitución aromática electrofílica se conocen desde el siglo XIX y desde entonces han sido foco de atención debido a que este mecanismo es clave para la obtención de muchos sustratos importantes en diferentes campos de la industria química. Desde su descubrimiento hasta ahora, algunos químicos experimentales y teóricos han dedicado parte importante de su vida académica a la interpretación de este mecanismo y su regioselectividad [22],[24],[30]. Durante varios periodos la comunidad científica se ha acogido a la representación del mecanismo de 2 etapas 4.1 en la que la primera implica la formación de un intermedio que es llamado con frecuencia como el complejo de Wheland o complejo σ , al parecer y según los resultados de varias investigaciones la aparición de estos complejos son determinantes en la formación de los sustratos y tienen mucho que ver con la regioselectividad del compuesto [1], pero incluso desde 1970 se pueden encontrar reportes en los que se concluye que estos dos pasos no son absolutos y el complejo π puede también determinar la barrera energética en la curva de energía potencial, lo cual no está de acuerdo con el mecanismo clásico de la reacción y propone la existencia no solo de uno, sino de varios tipos de mecanismos para la sustitución aromática electrofílica. Recientemente se publicó un artículo de la universidad de Georgia donde hacen énfasis en los aspectos anteriormente mencionados y además de esto alude a la importancia del solvente, los catalizadores y la naturaleza de los sustituyentes utilizados en el camino de reacción, tanto, que en las reacciones tradicionales de sustitución aromática electrofílica (*SEAr*) (halogenación, sulfonación y nitración) pudieron encontrar mecanismos concertados [16].

Es de notar que esta reacción tiene diferentes variables a considerar y en muchos de los estudios se suelen separar, una de las más estudiadas es la naturaleza de los sustituyentes, sus propiedades electrón donantes (activantes) o atrayentes (desactivantes) que se suelen analizar bajo criterios cualitativos ya establecidos o bajo índices de reactividad.

La mayoría de estos análisis se hacen en sistemas monosustituídos con rumbo a la predicción del sitio activo para una segunda sustitución, a veces resulta simple y el análisis cualitativo puede ser suficiente para la ilustración del problema, sin embargo los investigadores se han encontrado con situaciones específicas que se salen de la teoría, por ejemplo, los halógenos por sus características electrónicas son extractores

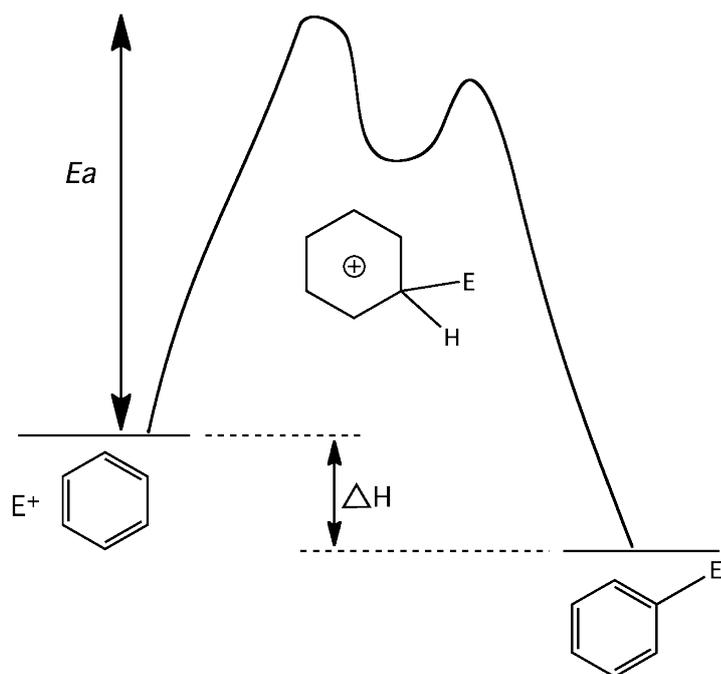


Figura 2.1: Perfil de reacción de dos etapas para la sustitución aromática electrofílica.

de densidad electrónica, efecto inductivo, pero como poseen un par de electrones libres, estos pueden entrar al anillo y producir un efecto resonante y es aquí donde se hace necesaria la separación de estos dos efectos, el inductivo y el resonante. Cuando estos dos efectos trabajan en direcciones contrarias es difícil hacer una predicción de si el anillo se activa o se desactiva [17] y por ende se complica la predicción de la regio-selectividad. Por estos sistemas y otras particularidades se evidencia la necesidad de evaluar más propiedades de reactividad en los sustratos de la reacción, pero como se mencionó anteriormente para las mono sustituciones la mayoría de las veces funciona bien y están bien descrito, por lo que se busca con este trabajo hacer una descripción cualitativa y cuantitativa mediante el uso de cálculos semi-empíricos de química computacional de sistemas aromáticos disustituidos y evidenciar si los efectos de cada uno de los sustituyentes actúan independientemente en el anillo o surgen efectos cooperativos o competitivos entre ellos, también es clave analizar los sitios activos en estos sistemas y ver la posibilidad de identificar un parámetro para la trisustitución según la combinación de sustituyentes empleada.

OBJETIVOS.

GENERAL

Describir a través de conceptos de la química cuántica el comportamiento de algunos sustituyentes frente a la sustitución electrofílica aromática de tercer orden, cuál es la relevancia de sus propiedades electrónicas y las posiciones que ocupen en el fenilo (o,m,p) en la reactividad de los sitios activos.

ESPECÍFICOS

- Comprender la influencia de los efectos competitivos o cooperativos entre los sustituyentes en la reactividad de los anillos aromáticos de segundo orden.
- Identificar si la aromaticidad funciona como un descriptor de reactividad en una SEAr.
- Establecer la posibilidad de predecir el sitio activo para una tercera sustitución considerando las características inductivas y de resonancia de los sustituyentes.

MARCO TEÓRICO

4.1 MÉTODOS DE ESTRUCTURA ELECTRÓNICA

La química teórica se ha visto como un instrumento básico para la ciencia experimental. La química computacional que surge de la necesidad de la química teórica de evolucionar con el mundo, creó nuevos métodos para la descripción de sistemas moleculares desde su estructura, energía, reactividad química, propiedades físicas y otras características. Estos métodos dependen ampliamente de ciertos parámetros entre los cuales están las cualidades del sistema; tamaño, tipo de átomos presentes en la molécula, las fuerzas de enlace, etc y ciertamente del software, se basan principalmente en las leyes de la mecánica cuántica, donde la solución de la ecuación de Schrödinger es el objetivo central.

En la introducción de este trabajo se hizo énfasis en que esta expresión matemática no tiene solución analítica conocida por lo cual se debe recurrir a aproximaciones y esto junto con las cualidades del sistema mencionados antes establece los diferentes métodos de estructura electrónica.

Métodos ab-initio

Este método obtiene la energía y la función de onda del sistema molecular a partir de una solución aproximada de la ecuación de Schrödinger 4.1, estos utilizan únicamente la información de las constantes físicas fundamentales partiendo del método variacional Hartree-Fock (HF) de cálculo de orbitales moleculares (OM) [21],[9].

$$E\Psi = \hat{H}\Psi \quad (4.1)$$

Entre estos se encuentran los métodos de Moller-Plesset (MP) y Coupled-Cluster (CC) que difieren en la capacidad de describir la correlación electrónica, por lo tanto están en la capacidad de describir cualquier propiedad del sistema con gran precisión y esto indudablemente incrementaría el costo computacional requiriendo también de un buen ordenador.

Métodos de mecánica molecular (MM)

Para la implementación de este método es necesario considerar los cambios conformacionales, cambios en las distancias de enlace, ángulos y si hay formación o rompimiento de enlaces, debido a que sus cálculos se basan en modelos simples de mecánica

clásica, oscilador armónico que se complementan considerando interacciones de tipo electrostáticas o de dipolo entre las cargas puntuales de los átomos que forman los enlaces [26].

Este método permite modelar sistemas de números grandes de átomos debido a que su tiempo de calculo no es muy exhaustivo porque se ayuda de datos experimentales y/o resultados obtenidos desde métodos ab-initio.

Teoría funcional de la densidad DFT

DFT es una formulación mecánica-cuántica en la que la variable principal es la densidad de probabilidad electrónica, de la cual es posible, en principio, determinar todas las propiedades de un sistema electrónico.

Al comienzo del planteamiento de la teoría, sus fundadores Hohenberg y Kohn, enunciaron un teorema que sería la base de *DFT*, la proposición supone un número arbitrario de electrones en una caja los cuales serán perturbados por un potencial externo $\vec{v}(\mathbf{r})$ y que al tiempo estarán percibiendo las fuerzas de repulsión coulumbicas entre ellos, luego ese potencial $\vec{v}(\mathbf{r})$ será función **única** de la densidad electrónica $n(\mathbf{r})$. El hamiltoniano del sistema se escribe como:

$$H = U + T + V \quad (4.2)$$

Donde T y U son la energía cinética y de interacción electrón-electrón, V se expresa como:

$$V = \int v(\vec{r})\psi^*(\vec{r})\psi(\vec{r})d\vec{r} \quad (4.3)$$

posteriormente definen un funcional universal de la densidad de carga $F[n(\vec{r})]$ que es la suma de la energía cinética y de interacción. Esto en consecuencia de que ψ es función de $n(\vec{r})$:

$$F[n(\vec{r})] \equiv (\psi, (T + U)\psi) \quad (4.4)$$

De donde se puede deducir que:

$$E_v[n] = \int v(\vec{r})n(\vec{r})d\vec{r} + F[n] \quad (4.5)$$

Los autores establecieron que este funcional único de la densidad alcanza su mínimo en el estado fundamental siempre y cuando el número total de partículas sea:

$$N[n] \equiv \int n(\vec{r})d\vec{r} \quad (4.6)$$

Más tarde ellos demostraron que una densidad $n'(\vec{r})$, asociada con otro potencial $v'(\vec{r})$ diferente de $v(\vec{r})$, conduce a un valor mínimo de la energía funcional anterior que es

mayor al obtenido con la densidad de estado fundamental $n(\vec{r})$ del sistema, este sería el segundo teorema de Hohenberg y Kohn, el teorema variacional:

$$\int v(\vec{r})n'(\vec{r})d\vec{r} + F[n'] > \int v(\vec{r})n(\vec{r})d\vec{r} + F[n] \quad (4.7)$$

Más adelante Kohn y Sham introdujeron una nueva aproximación en la cual reescriben la energía funcional de la siguiente manera:

$$E = \int v(\vec{r})n(\vec{r})d\vec{r} + \frac{1}{2} \iint \frac{n(\vec{r})n'(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}d\vec{r}' + T_s[n] + E_{xc}[n] \quad (4.8)$$

Al escribir la ecuación 4.8 de esta manera se presentan dos situaciones, una es la energía cinética de los electrones no interactuantes cuya densidad es $n(\vec{r})$ y otra es el coeficiente de correlación $E_{xc}[n]$ que tiene la misma densidad $n(\vec{r})$, de esta expresión de energía se deriva la ecuación Kohn-Sham 4.9 la cual describe un sistema de electrones que no interactúan moviéndose en el potencial [6].

$$\left\{ -\frac{1}{2} + \left[v(\vec{r}) + \int \frac{n(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' + \mu_{xc}(n(\vec{r})) \right] \right\} \psi_i(\vec{r}) = \epsilon_i \psi_i(\vec{r}) \quad (4.9)$$

Con esta formulación se requiere que el número de electrones sea constante en vista de que:

$$n(\vec{r}) = \sum_{i=1}^N |\psi_i(\vec{r})|^2 \quad (4.10)$$

Debido a que el término $E_{xc}[n]$ de la ecuación 4.8 no tiene solución analítica, se pueden encontrar tantos métodos *DFT* como aproximaciones existan para solucionar $E_{xc}[n]$. cabe resaltar que muchas de esas soluciones emplean datos ajustados a datos experimentales, lo que clasificaría ese método particular como un método semiempírico.

La ventaja de los métodos *DFT* es que si se elige bien la aproximación para resolver $E_{xc}[n]$ en el sistema en cuestión, son eficientes y fiables, son mucho más rápidos que los métodos *ab initio* y una de sus es que no se puede refinar sistemáticamente los resultados de los métodos *DFT* como sí que es posible con los métodos *ab initio* [11].

Métodos Semi-empíricos

Los métodos semiempíricos (SE) son métodos químico cuánticos donde se reemplaza valores esperados de la función de onda o de funcionales de la densidad electrónica por formas paramétricas ajustadas estadísticamente empleando grandes conjuntos

de datos experimentales (geometrías moleculares y calores de formación) y/o datos teóricos generados por métodos ab initio o DFT para obtener la energía y orbitales moleculares [27].

A continuación se presenta un cuadro resumen en el cual se exponen las ventajas y desventajas de los métodos mencionados y algunos ejemplos.

4.2 FUNCIONES BASE

Los cálculos cuánticos para moléculas se realizan como LCAO MO, es decir, combinación lineal de orbitales atómicos y orbitales moleculares, donde los orbitales moleculares se forman como una combinación lineal de orbitales atómicos:

$$\psi_i = \sum_{\mu=1}^n C_{\mu i} \phi_{\mu} \quad (4.11)$$

los orbitales atómicos (AO) son soluciones de las ecuaciones de Hartree-Fock para el átomo, es decir, son una función de onda para un solo electrón en el átomo. Existen dos tipos de funciones para describir orbitales, las de tipo Slater (STO) y las de tipo Gaussianas.

Funciones de tipo Slater (STO)

Fueron las primeras funciones utilizadas para describir orbitales, presentan una convergencia muy rápida y no son ortogonales. También son llamados como orbitales atómicos hidrogenoídes debido a su similitud con los orbitales atómicos del átomo de hidrógeno, son descritos en función de las coordenadas esféricas:

$$\phi_i(\sigma, n, l, m; r, \theta, \phi) = N r^{n-1} e^{-\sigma r} Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (4.12)$$

su forma normalizada es:

$$\begin{aligned} \phi_{1s} &= \left(\frac{\xi_1^3}{\pi}\right)^{\frac{1}{2}} e^{-\xi_1 r} \\ \phi_{2s} &= \left(\frac{\xi_2^5}{96\pi}\right)^{\frac{1}{2}} - r e^{-\frac{\xi_2 r}{2}} \\ \phi_{px} &= \left(\frac{\xi_2^5}{32\pi}\right)^{\frac{1}{2}} - x e^{-\frac{\xi_2 r}{2}} \end{aligned}$$

donde ξ_1 y ξ_2 son constantes determinadas según el tamaño de los orbitales.

Desafortunadamente las funciones (STO) no son adecuadas para cálculos rápidos de integrales de dos electrones, por este motivo, se introdujeron los orbitales de tipo gaussiano (GTO).

Método	Fundamento	Rango de aplicación	Ventajas	Desventajas	Ejemplos
Mecánica molecular MM	Potenciales de interacción	1- 10 ⁵ átomos	Gran rapidez muy eficientes en fases condensadas	Aplicabilidad delimitada por el potencial MM seleccionado.	AMBER REBO ReaxFF
ab-initio	Ecuación de Schrödinger y función de onda	1- 10 ² átomos Todo tipo de propiedades	Exactitud y precisión controlable	Lentos. Los métodos más avanzados son muy complicados de usar	HF,MP2 CCSD CCSD(T)
Teoría del funcional de la densidad DFT	Teorema de Khon-Sham y Densidad electrónica	1- 10 ³ átomos Todo tipo de propiedades	En general, más rápido que ab-initio pero su aplicabilidad es más limitada.	Exceso de métodos DFT disponibles. No hay pautas para mejorar sistemáticamente los resultados.	B ₃ LYP BLYP, BPW91 PBE
Semi-empíricos SE	Ecuación de Shrödinger y función de onda, Teorema de Khon-Sham y Densidad electrónica (como forma de ajuste)	1 - 10 ⁴ átomos muchas, pero no todas las propiedades moleculares	Gran rapidez, fáciles de usar, Bstante fiables en moléculas orgánicas	Errores no sistemáticos Escasa fiabilidad en moléculas con metales y especies inestables.	PM ₃ , PM6 SCC-DFTB

Cuadro 4-1: Resumen de los métodos de estructura electrónica. Este cuadro fue sacado de: D. Suárez. *objetivos y características de la química computacional y su aplicación al estudio de los materiales de carbono. Bol.Grupo español carbón.*

Funciones de tipo Gaussiano (GTO)

Estas funciones si son ortogonales y se puede aproximar la forma de la función STO sumando un número de gaussianas con diferentes exponentes y coeficientes, estas funciones se expresan como:

$$g(\alpha, l, m, n; x, y, z) = N e^{-\alpha r^2} x^l y^m z^n \quad (4.13)$$

Donde N es una constante de normalización, α se llama exponente, X,y, Z son coordenadas cartesianas y l,m,n no corresponden a los números cuánticos si no a exponentes integrales en coordenadas cartesianas. La forma normalizada de las funciones son:

$$g_s(\alpha, \vec{r}) = \frac{2\alpha^{\frac{3}{2}}}{\pi} e^{-\alpha r^2}$$

$$g_x(\alpha, \vec{r}) = \left(\frac{128\alpha^5}{\pi^3}\right)^{\frac{1}{4}} x e^{-\alpha r^2}$$

$$g_y(\alpha, \vec{r}) = \left(\frac{128\alpha^5}{\pi^3}\right)^{\frac{1}{4}} y e^{-\alpha r^2}$$

$$g_z(\alpha, \vec{r}) = \left(\frac{128\alpha^5}{\pi^3}\right)^{\frac{1}{4}} z e^{-\alpha r^2}$$

$$g_{xx}(\alpha, \vec{r}) = \left(\frac{2048\alpha^7}{9\pi^3}\right)^{\frac{1}{4}} x^2 e^{-\alpha r^2}$$

$$g_{yy}(\alpha, \vec{r}) = \left(\frac{2048\alpha^7}{9\pi^3}\right)^{\frac{1}{4}} y^2 e^{-\alpha r^2}$$

$$g_{zz}(\alpha, \vec{r}) = \left(\frac{2048\alpha^7}{9\pi^3}\right)^{\frac{1}{4}} z^2 e^{-\alpha r^2}$$

Existen muchas clases de funciones GTO's, las mas empleadas se muestran en el siguiente cuadro:

Bases de Pople.	4-31G, 6-31G, 3-21G, 6-311G, LP-31G, LP-41G
Bases de Dunning y Huzinaga	D95, D95V, cc-pVDZ, cc-pVQZ, cc-pV5Z, cc-pV6Z aug-cc-pVDZ
Bases de Jensen	cc-pc-0, cc-pc-1, cc-pc-2, ..., aug-cc-pc-0, ...
Pseudo-potenciales	LP-31G, CEP-4G, CEP-31G, CEP-121G, LANL1MB LANL1DZ, LANL2MB, LANL2DZ.

Cuadro 4.2: Funciones GTO_s más populares.

adicionalmente a estas bases se les puede adicionar funciones difusas (+ ó ++) para extenderse a zonas lejanas del núcleo, también sirven para representar la densidad electrónica de aniones, complejos débiles y estados excitados de moléculas, también se les puede adicionar funciones de polarización (f, 2d, 3d, 2df, 3df para el caso de átomos pesados, y d, 2p, 3p, 2pd, 3pd para el hidrógeno), un ejemplo sería 6-31++g(2d,p).

4.3 DESCRIPTORES DE REACTIVIDAD

los descriptores de reactividad de compuestos químicos se han beneficiado enormemente del desarrollo de la teoría funcional de densidad DFT, con el teorema Hohenberg- Kohn que como se dijo anteriormente establece que en la densidad se encuentra toda la información del sistema y por ende la reactividad química debe reflejarse en su sensibilidad a las perturbaciones. La mayoría de los conceptos provienen de DFT pero hasta ahora se han utilizado principalmente dentro de los métodos semiempíricos de MO, Hartree Fock o post-Hartree Fock, lo que ha permitido que la química teórica prediga con gran precisión las estructuras y la energía de las moléculas, esto es posible hacerlo a través del número de electrones y el potencial externo $v(\vec{r})$, ver ecuación

$$E = E[N, v(\vec{r})]$$

Aquí, N es una propiedad global y $v(\vec{r})$ es una función local que varía en cada punto del espacio, entonces $v(\vec{r})$ determina la densidad electrónica y a su vez el número de electrones (N), luego si un agente externo provoca una perturbación en el sistema, esta se verá reflejada a través de cambios en N lo que conduce a un cambio en la energía expresada por la siguiente expansión de Taylor de segundo orden:

$$\begin{aligned} \Delta E &\equiv E[N + \Delta N, v(\vec{r}) + \Delta v(\vec{r})] - E[N, v(\vec{r})] \\ &= \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(\vec{r})} \Delta N + \int \left(\frac{\delta E}{\delta v(\vec{r})} \right)_N \delta v(\vec{r}) d(\vec{r}) + \frac{1}{2!} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial^2 N} \right)_{v(\vec{r})} (\Delta N)^2 \\ &+ \int \left(\frac{\partial}{\partial N} \left(\frac{\delta E}{\delta v(\vec{r})} \right)_N \right)_{v(\vec{r})} \Delta N \delta v(\vec{r}) d(\vec{r}) + \frac{1}{2!} \iint \left(\frac{\delta^2 E}{\delta v^2(\vec{r})} \right)_N \delta v(\vec{r}) \delta v(\vec{r}) d(\vec{r}) d(\vec{r}) \end{aligned}$$

Esta expansión es realmente interesante en virtud de que varias derivadas que la componen son definiciones de propiedades químicas como la electronegatividad, representada en el término $\left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(\vec{r})}$, la dureza química que se define como $\left(\frac{\partial^2 E}{\partial^2 N} \right)_{v(\vec{r})}$, La función de Fukui; $\left(\frac{\partial}{\partial N} \left(\frac{\delta E}{\delta v(\vec{r})} \right)_N \right)_{v(\vec{r})}$ y la función de respuesta; $\left(\frac{\delta^2 E}{\delta v^2(\vec{r})} \right)_N$.

Todas estas expresiones han contribuido de gran manera a la descripción de la reactividad y selectividad de muchos sistemas moleculares pero cuando las estructuras son complejas, es necesario la utilización de otros parámetros que complementen la descripción, en este caso se utilizan índices que se derivan de los mencionados anteriormente, estos son principalmente la electrofilicidad y la nucleofilicidad, sin embargo

debido a que estos conceptos están definidos en la energía del sistema tomándola como una función continua y diferenciable con respecto N , los resultados de donación o aceptación de electrones en esencia son los mismos [34]. La discontinuidad de la energía la han tratado muchos investigadores introduciendo nuevos índices de reactividad, como la creación de un nuevo descriptor dual para nucleofilia y electrofília que se define en términos de la variación de la dureza con respecto al potencial externo, y se escribe como la diferencia entre las funciones de Fukui nucleofílica y electrofílica, pudiendo caracterizar ambos comportamientos reactivos [8], otro ejemplo es un índice de nucleofilicidad empírico basado en los potenciales de ionización en fase gaseosa, como tal es útil para clasificar y establecer el poder de nucleofilicidad de una serie de etilenos captodantes que participan en reacciones de cicloadición [31]. Desde una perspectiva química hacer la diferenciación entre donación y aceptación de densidad electrónica es importante y esto desde antes las funciones de Fukui lo habían considerado. De todos los índices de reactividad que se mencionaron solo se hará énfasis en los de Fukui que fueron los empleados en la investigación, para conocer un poco más sobre los otros índices de reactividad, pueden consultar en la siguiente cita: [7]

Índices de Fukui

En un comienzo Fukui propuso una teoría cualitativa basada en la distribución de densidad electrónica $\rho(\vec{r})$ en los orbitales de frontera (FO) debido a la importancia de los orbitales HOMO (orbital ocupado más alto en energía) y LUMO (orbital desocupado más bajo en energía) en la reactividad de los sistemas químicos [36]. Más adelante Parr y Yang demostraron que se podía definir las características de la teoría FO en términos de $\rho(\vec{r})$, con lo que consiguieron fijar la siguiente expresión: [23]

$$f(\mathbf{r}) = \left[\frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N} \right]_{\mathbf{v}(\vec{r})} \quad (4.14)$$

Esta ecuación para la función de Fukui no se puede derivar por la discontinuidad nombrada en párrafos atrás, En consecuencia los autores hicieron uso de la aproximación matemática para la solución de ecuaciones diferenciales; diferencias finitas, logrado obtener tres tipos de funciones, las cuales representan un ataque electrófilico, nucleofílico y radicalario como se muestra en las ecuaciones 4.15, 4.16, 4.17 respectivamente :

$$f^-(\mathbf{r}) = \rho_N(\mathbf{r}) - \rho_{N-1}(\mathbf{r}) \quad (4.15)$$

$$f^+(\mathbf{r}) = \rho_{N+1}(\mathbf{r}) - \rho_N(\mathbf{r}) \quad (4.16)$$

$$f^0(\mathbf{r}) = \left[\frac{\rho_{N+1}(\mathbf{r}) - \rho_{N-1}(\mathbf{r})}{2} \right] \quad (4.17)$$

Más tarde Yang y Mortier modificaron el concepto y lo llamaron funciones de Fukui condensadas [23], que llevan su nombre debido a que se aplican sobre cada una de las superficies atómicas definidas por un análisis de población. Estos índices se obtienen a partir de la integración de cada una de ecuaciones 4.15, 4.16, 4.17 en dicha superficie resultando en:

$$f_k^- = Q_k(N) - Q_k(N - 1) \quad (4.18)$$

$$f_k^+ = Q_k(N + 1) - Q_k(N) \quad (4.19)$$

$$f_k^0 = \frac{Q_k(N + 1) - Q_k(N - 1)}{2} \quad (4.20)$$

Aquí Q_k se refiere al análisis poblacional sobre el átomo k con las características electrónicas N , $N + 1$ ó $N - 1$. En este punto es importante considerar que los resultados son dependientes de la manera como exploremos la superficie atómica, existen cantidad de opciones para evaluar la población electrónica en estas superficies pero la mayoría no garantizan que $Q_k(N + 1) > Q_k(N) > Q_k(N - 1)$ lo que aumenta la probabilidad de obtener resultados negativos en las funciones de Fukui lo cual carece de un significado físico.

4.4 DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS INDEPENDIENTES DEL NÚCLEO (NICS)

La aromaticidad es un criterio de reactividad que desde hace unas cuantas décadas se ha vinculado a cambios tanto geométricos como energéticos, pero principalmente se relaciona con la deslocalización electrónica, que finalmente es considerada como la causa principal de los dos cambios anteriores, la semejanza en las distancias de enlace, la reducción de energía, electrones resonando en un sistema cíclico usualmente plano y **las corrientes inducidas de anillo** pueden ser detectadas y evaluadas por propiedades magnéticas [37].

Es para resaltar que la reactividad está dominada por el estado de transición más que por la energía del estado inicial y la aromaticidad es una propiedad del estado inicial, lo que hace que los criterios basados en la reactividad química no sean fáciles de cuantificar [37].

Hoy en día existen numerosos criterios e índices de aromaticidad debido a la imprecisión del concepto, por un largo tiempo, la susceptibilidad magnética era el concepto más fuerte para estas descripciones cuantitativas pero este cuenta con un problema de dependencia con el tamaño del anillo y del método empleado para su estimación, además de esto la mayoría de los sistemas aromáticos son demasiado pequeños para acomodar los protones internos por lo que se prefiere evaluar los cambios químicos de los hidrógenos en las posiciones de puente. Estudios constataron que el catión Li^+

debido a sus interacciones netamente electrostáticas era un buen marcador para *RMN*, pero luego, se demostró que este y los hidrógenos interferían en las funciones de onda del sistema a estudiar, por lo que surgió la idea de emplear átomos fantasmas, estos átomos acabarían con ese problema de distorsión y darían cuenta de los efectos de la nube de electrones σ y/o π sobre Bq, esta reflexión fue hecha por Schleyer, Maerker, Dransfeld, Jiao y Hommes en 1996 y condujo a lo que ahora se conoce como desplazamientos químicos independientes del núcleo (NICS). Es importante subrayar algunas particularidades de este índice, una de ellas no se fundamenta en el descriptor como tal si no más bien en todas las contribuciones de blindaje magnético debidas a las circulaciones locales de electrones en enlaces, pares solitarios y electrones centrales, por ejemplo los enlaces CC y CH contribuyen significativamente, tanto que para un hidrocarburo cíclico insaturado el valor de los NICS es diferente de cero [32].

Este tipo de *RMN* es muy útil para describir la aromaticidad y tiene ventaja sobre los otros métodos por su independencia del núcleo, porque es fácil de ejecutar y no requiere mucho tiempo de cálculo.

Se mencionó anteriormente que la aromaticidad se caracteriza principalmente por 3 criterios, estas características del sistema no son univocas y en **algunos casos** no coinciden, es decir, puede ser que una disminución en la energía no implique un cambio magnético o que uno geométrico no involucre una variación significativa en la energía, pero también existen sistemas en los que por lo menos dos propiedades se relacionan bien [20], es decir que en estos casos la aromaticidad es al menos un fenómeno estadísticamente bidimensional [2]. Desde diferentes perspectivas se ha intentado definir la dimensionalidad de la aromaticidad, relacionando descriptores de aromaticidad entre ellos, con la energía y/o índices de reactividad; por ejemplo Schleyer y Pühlhofer hallaron una relación lineal entre la dureza y los NICS [3]. por estas particularidades estudiar la dimensionalidad de la aromaticidad sigue siendo foco de estudio.

METODOLOGÍA

En este trabajo se pretende analizar diferentes propiedades electrónicas y estructurales en distintos sistemas aromáticos, tomando en cuenta la clasificación de los sustituyentes que se puede encontrar en diferentes textos tradicionales de química orgánica, esta clasificación se hace en torno a las propiedades electrón atrayentes y electrón donadoras de densidad de cada uno de los sustituyentes y la fuerza relativa de estos frente a la anterior cualidad, la distribución es la siguiente:

Efecto electrónico	Ejemplo	Activación	Dirección
Donación por conjugación	-NR ₂ , -OR, -OH	Muy activante	orto, para
Donación por efecto inductivo	Alquil	Activante	orto, para, meta
Donación por conjugación extracción por efecto inductivo	F,Cl,Br y I	Desactivante	orto, para
Extractor por efecto inductivo	-CF ₃ , -NR ₃ ⁺	Desactivante	meta
Extracción por conjugación	-NO ₂ , -CN, -COR, -SO ₃ R	Muy desactivante	meta

Cuadro 5.1: Clasificación de los sustituyentes por su efecto electrónico, fuerza de activación o desactivación del anillo de benceno y orientación de la densidad electrónica.

Clayden, J., Greeves, N., Warren, S. G. (2012). Organic chemistry. Oxford: Oxford University Press

5.1 ELECCIÓN DEL SISTEMA DE PRUEBA

Esta etapa de la investigación es un paso importante, debido a que con ello se determina la orientación del trabajo. Se elige 2 sustituyentes para el anillo de benceno a partir de la clasificación anterior, revisar el cuadro 5.1. En una primera instancia se pensó en combinar grupos funcionales de tal manera que permita mezclar tanto el efecto electrónico como la activación, es decir, seleccionar un sustituyente que active ya sea por resonancia o inducción y otro que desactive, pero además de esto es interesante poner a consideración si lo hacen de una manera fuerte o débil, estos conceptos de activación están fundamentados en la teoría de Lewis que a su vez está muy relacionada con la teoría de enlace de valencia, lo que lo convierte en una herramienta útil para predecir un producto mayoritario en una SE_{A_T}. Ver figura 5.1 [30].

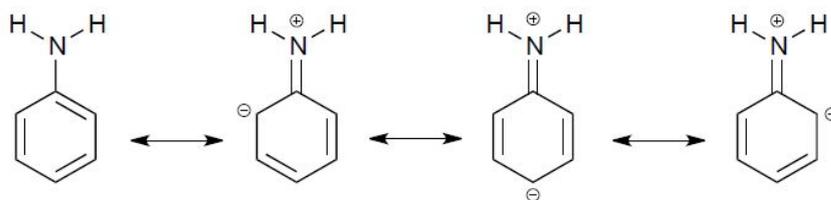


Figura 5.1: Estructura de Lewis para la anilina

En la literatura es común encontrar estudios relacionados con sistemas aromáticos debido a que son parte fundamental de infinidad de compuestos y es muy usual hallar entre estos la anilina en virtud que a partir de esta se pueden obtener desde polímeros hasta explosivos, entonces la mayoría de los estudios teóricos y experimentales de SE_{Ar} la incluyen; por la cantidad de información que se puede recopilar y por el efecto electrónico fuerte que posee la amina en el anillo, se eligió como primer sustituyente.

luego para la selección del segundo sustituyente, se observvo la importancia de incluir un halógeno teniendo en cuenta que las haloarilaminas son intermedios sintéticos versátiles [22] y porque las características electrónicas de los halógenos, que son donadores y extractores de densidad, hacen que su comportamiento ante la sustitución sea inesperado, es de resaltar que cuando se investiga sobre los halógenos como sustituyentes en el benceno se encuentran resultados poco concluyentes y las mayores complicaciones aparecen con el flúor [33], entonces por efectos prácticos de un primer análisis y la existencia de investigaciones cualitativas se opta por el bromo como segundo sustituyente, además de ser un buen grupo saliente, ver figura 5.2.

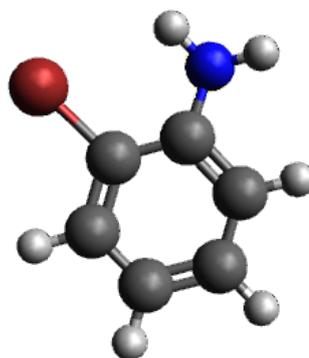


Figura 5.2: Estructura de la bromoanilina

Después de la selección del sistema de prueba se hacen todos los cálculos computacionales pertinentes que permitan cumplir los objetivos planteados en este trabajo, luego de analizar y encontrar una coherencia en los resultados procedemos a crear combinaciones de sustituyentes en las 3 posiciones posibles en un anillo aromático (*o,m,p*), ver ejemplo en la figura 5.3, y se analizan de la misma manera que el sistema de prueba para poder evidenciar de que forma se ven afectadas las propiedades del

sistema evaluadas y si se puede hablar de un predominio individual de alguna de las cualidades electrónicas de cada uno de los sustituyentes.

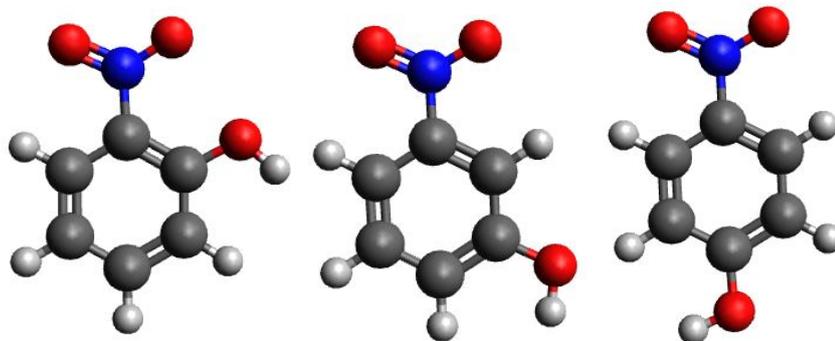


Figura 5.3: NitroFenol en posiciones orto, meta y para respectivamente

5.2 ELECCIÓN DEL MÉTODO Y LA BASE

Para realizar los cálculos de propiedades es imprescindible encontrar en primer lugar la geometría óptima de cada uno de los compuestos propuestos en la elección del sistema de prueba, para esto es necesario conocer que la naturaleza del modelo molecular, condicionan la elección del método y la base a emplear, además, el costo computacional y el tiempo de cálculo son parámetros importantes y es obligatorio tenerlos en cuenta, pues si bien ya es conocido el formalismo para hacer estos tipos de deducciones, las matemáticas que requerimos aún están en desarrollo, y por lo pronto se hace necesario recurrir a diferentes aproximaciones y dependiendo de su rigurosidad y de la cantidad que se emplee de las mismas, el cálculo tendrá más o menos costo computacional y tomará menor o mayor tiempo.

Para la elección del método y la base tomamos el sistema de prueba la bromoanilina, e hicimos diferentes cálculos con distintos métodos *ab-initio* y *DFT* y los acoplamos con las bases de Pople, ver en el marco teórico, para observar en términos de energía y tiempo de cálculo, cuál método y cuál función de base funciona mejor, ver gráfica 5.4 y gráfica 5.7 y luego haciendo una comparación entre esta y otra gráfica donde se relaciona la energía con la distancia de enlace C-Br, ver gráfica 5.5, dato experimental, se decide cuál de todos los modelos propuestos representan de una mejor manera el sistema.

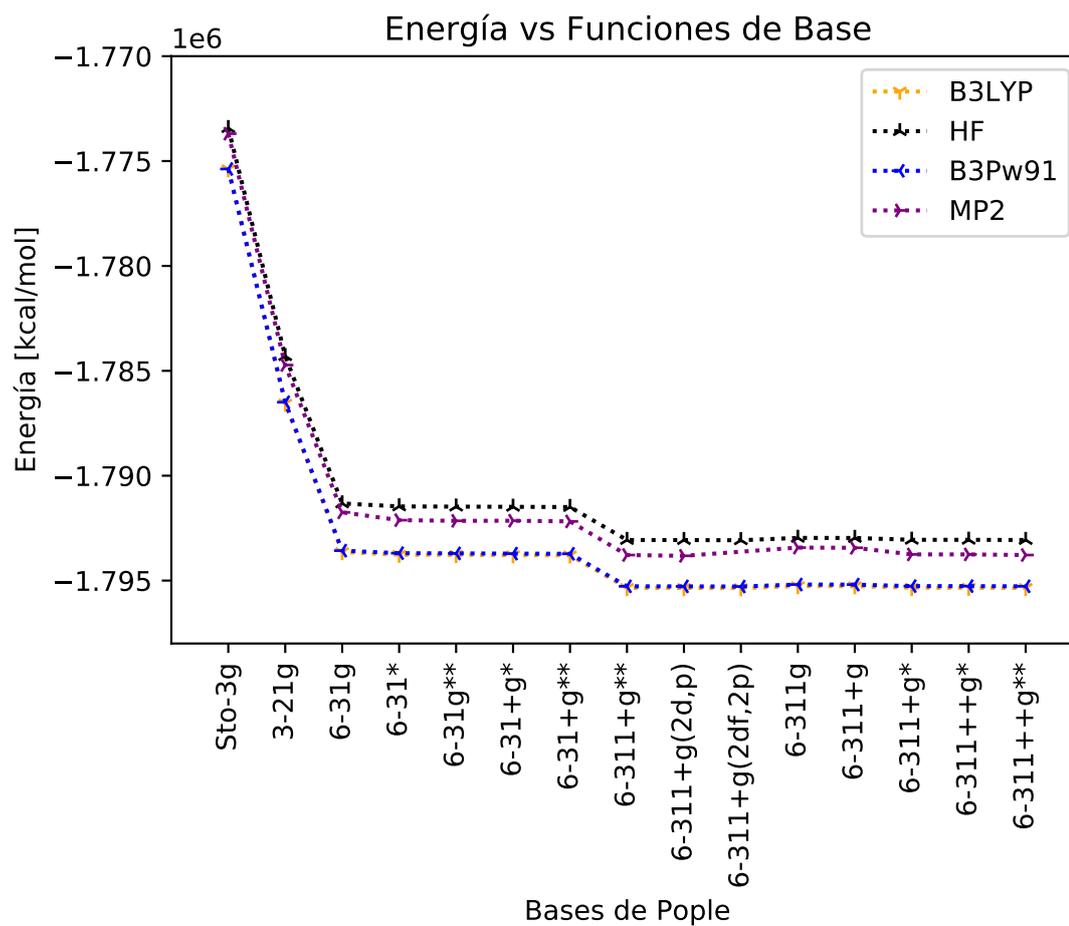


Figura 5.4: Energía vs Funciones de Base para la bromoanilina

En esta gráfica 5.4 se puede evidenciar como los métodos que incluyen correlación son quienes presentan las energías mas bajas, los *DFT* y el método perturbativo MP2, además parece ser que lo más significativo respecto a las bases empleadas es utilizar 3 gaussianas en los orbitales de valencia ya que el aumento de funciones dispersivas y difusas no muestran un cambio significativo en la energía.

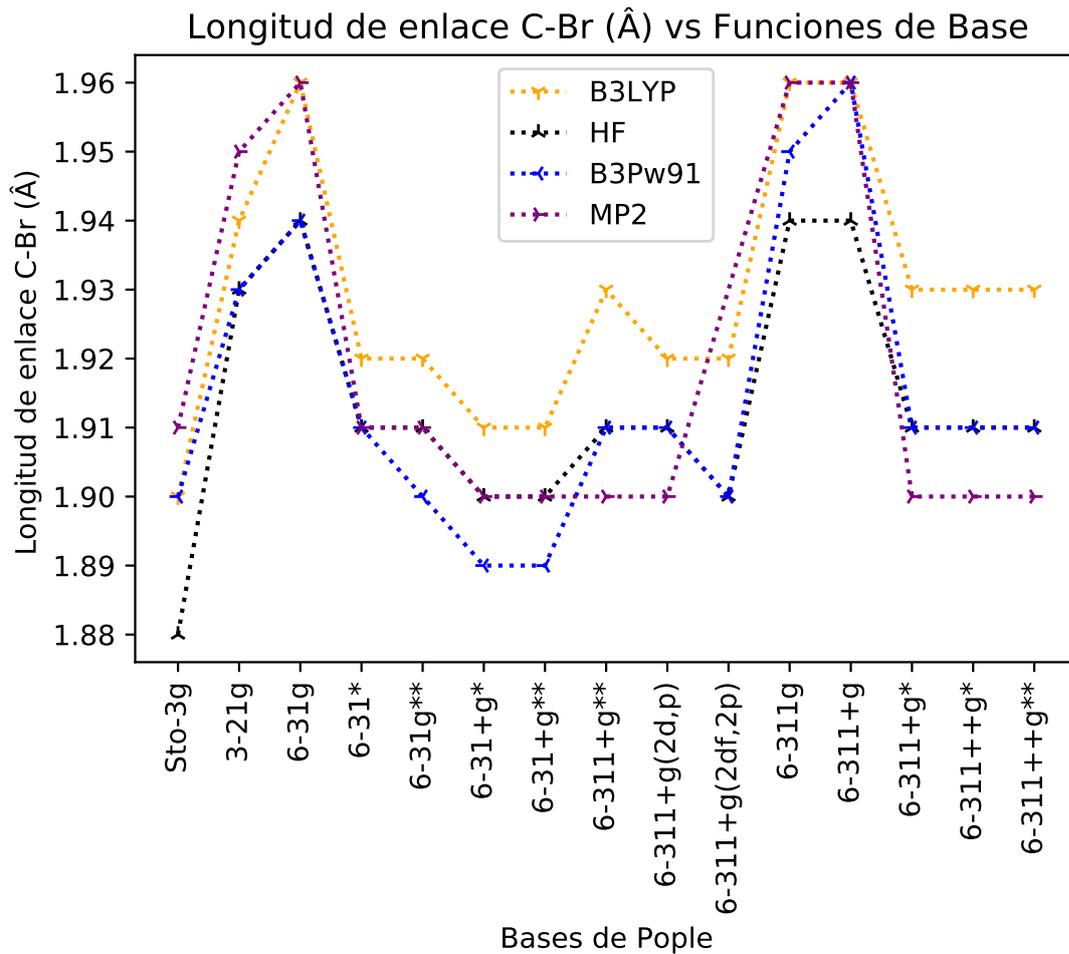


Figura 5.5: Distancia de enlace (Å) vs Funciones de Base

Teniendo en cuenta que la longitud de enlace C-Br experimentalmente es 1.87 Å [14], observamos la gráfica 5.5 y notamos que quienes se acercan más a este valor son los métodos B3PW91, MP2 y HF con bases como STO-3G, 6-31+g* y 6-31+g** pero para estas funciones de base las energías no son las más bajas para ninguno de los métodos anteriores ver gráfica 5.4, luego si volvemos analizar la gráfica 5.5 notamos que para MP2, B3PW91 y HF hay otros valores cercanos a esta distancia, siendo el método perturbativo el más próximo, pero al regresar a la gráfica 5.4, se nota que B3PW91 está por debajo en energía sobresaliendo entre los dos como mejor método, HF es el más alto en energía entonces se descarta como candidato.

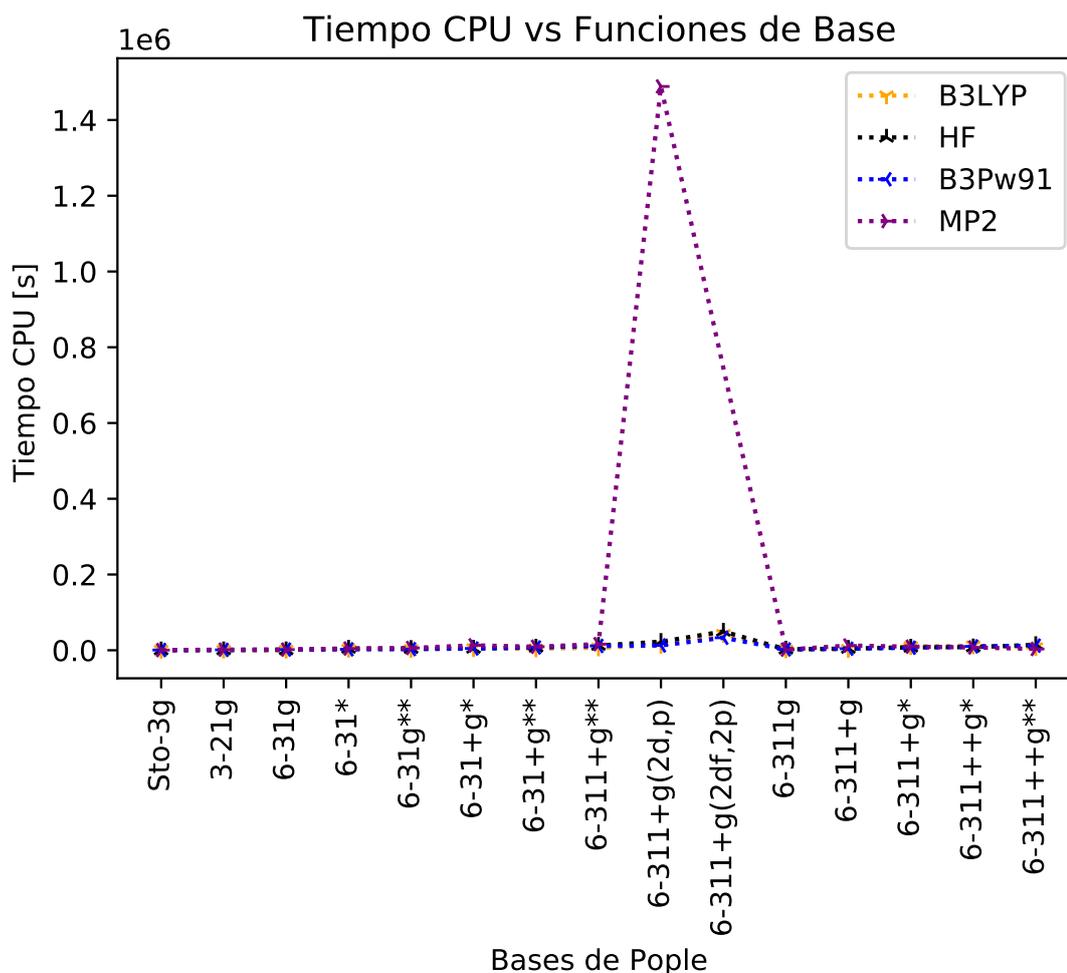


Figura 5.6: Tiempo CPU vs Funciones de base

Al querer concluir cual método y cuál función de base son los más adecuadas, se examina el tiempo de cálculo, ver gráfica 5.6, en esta se nota como MP2 con la base 6-311+g(2d,p) requiere mucho tiempo CPU, mientras que B3PW91 en esta misma base requiere mucho menos de la mitad del tiempo de cálculo, ver gráfica 5.7 y en cuanto a la distancia de enlace no está muy lejos de la experimental, además respecto a la energía, B3PW91 es más bajo. El asunto interesante o conclusión de esta sección es el punto coordinado donde x es **6-311+g(2df,2p)** en el cual todas las variables *energía*, *distancia*, *tiempo CPU* en la método **B3PW91** corresponde a un punto óptimo, además se debe tener presente que los sustituyentes propuestos son diversos; hay átomos con electronegatividad alta y otros baja, otros son de tamaño grande y otros más pequeños, etc, lo más adecuado es emplear bases que incluyan la mayoría de orbitales.

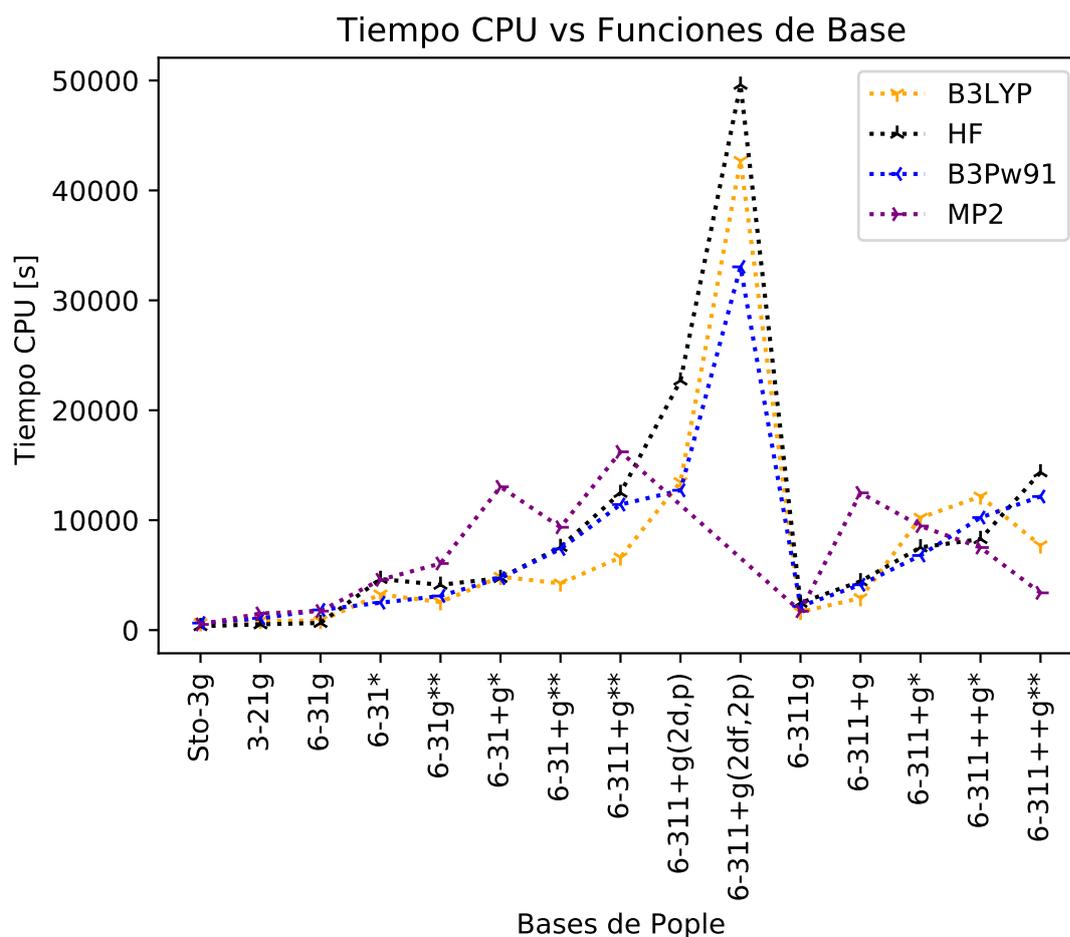


Figura 5.7: Zoom de Tiempo CPU vs Funciones de base

5.3 MULTIWFN

La teoría cuántica nos habla de la función de onda como el medio por el cual podemos obtener información sobre el sistema, pero generalmente captar estos datos por este camino puede llegar a ser un trabajo complicado, por lo que se han creado múltiples desarrollos de software que proponen análisis que van desde lo básico como hallar la energía hasta descripciones mucho más profundas, actualmente existe un gran número de programas que varían en la precisión de cálculo y en la complejidad de su interfaz. Multiwfn es un analizador de funciones de onda que se ejecuta en plataformas Windows y Linux, es muy útil porque admite diferentes archivos que son compatibles con muchos paquetes de química cuántica además de que es un programa interactivo, fácil de comprender y cuenta con un manual bien explicado con ejemplos ilustrados, tiene una buena eficiencia en relación a otros programas que generan datos de cuadrícula, arroja resultados muy comparables con otras aplicaciones reconocidas muy empleadas en este campo de la química y no requiere de mucha memoria para ejecutarse.[28]

En este trabajo nos interesaba estudiar la densidad electrónica en cada uno de los sitios activos del benceno sustituido y la visualización de funciones reales espacia-

les es una manera interesante y efectiva de hacerlo, por eso emplear Multiwfn como herramienta computacional fue muy útil y rápido, pues después de tener las geometrías optimizadas como se indicó en la sección anterior, calcular estas funciones era cuestión de 5 ó 10 minutos, dependiendo de la cantidad de pasos a ejecutar. En esta sección intentaremos ilustrar de una manera práctica y detallada el análisis de la molécula de prueba con este programa.

Análisis poblacional

Debido a la experiencia teórica de la química, es posible que a partir de la observación de la estructura atómica de un compuesto podamos inferir en que sitios se presenta más densidad electrónica y arriesgarnos a hablar de ataques electrofílicos en estos puntos, pero es importante tener un sustento teórico que le de validez a la observación. Las cargas de Hirshfeld hacen una descripción poblacional "dividiendo" la molécula en sus átomos, analizándolos de forma individual para luego hacer una diferencia de esas cargas con la molecular obteniendo lo que se define como densidad de deformación. La carga de Hirshfeld se define como:

$$\rho^{\text{pro}} = \sum_A \rho_A^{\text{free}}(r - R_A) \quad (5.1)$$

$$W_A^{\text{Hirsh}}(r) = \frac{\rho_A^{\text{free}}(r - R_A)}{\rho^{\text{pro}}(r)} \quad (5.2)$$

$$\rho^{\text{def}} = \rho(r) - \rho^{\text{pro}}(r) \quad (5.3)$$

$$\delta\rho_A(r) = W_A(r) \Delta\rho(r) \quad (5.4)$$

$$q_A = - \int W_A^{\text{Hirsh}}(r) \rho^{\text{def}}(r) dr \quad (5.5)$$

donde ρ^{pro} como se ve en ecuación 5.1 es la sumatoria de densidad de cada una de las contribuciones de todos los átomos constituyentes, que no se puede confundir con la distribución de carga molecular real $\rho(r)$. Para cada uno de estos átomos se define $W_A^{\text{Hirsh}}(r)$ ecuación 5.2 que especifica la participación relativa en ρ^{pro} de cada uno de ellos, luego la densidad de deformación atómica ρ^{def} definida en la ecuación 5.3 nos lleva a la ecuación 5.4 que integrándola arroja la carga atómica, ecuación 5.5. [19]

Luego de haber examinado muy superficialmente el fundamento teórico de las cargas atómicas según Hirshfeld, se procedió a calcularlas como se indica en el **apéndice A**

para el sistema de prueba, bromoanilina y se obtuvo los datos que se presentan en el cuadro 5.2, este está comprendido por 4 columnas de las cuales la primera corresponde al número del átomo numerado por el programa mismo basado en las coordenadas espaciales dadas en el input del archivo .wfn, la segunda columna se refiere a las cargas atómicas para el estado neutro de la molécula, es decir para el compuesto con carga 0 y multiplicidad 1, la siguiente, N + 1 pertenece a la bromoanilina con carga -1 y multiplicidad 2 y por último, la columna N - 1 es desde luego la molécula con carga +1 y multiplicidad 2.

PhNH ₂ Br			
#	N	N+1	N-1
1(C)	-0.037	-0.155	0.014
2(C)	-0.068	-0.115	0.053
3(C)	0.005	-0.095	0.044
4(C)	-0.076	-0.188	-0.025
5(C)	0.050	0.006	0.108
6(C)	-0.071	-0.189	0.021
7(H)	0.045	-0.012	0.083
8(H)	0.043	0.006	0.090
9(H)	0.038	-0.019	0.080
10(N)	-0.163	-0.202	-0.001
11(H)	0.123	0.094	0.174
12(H)	0.123	0.095	0.175
13(H)	0.040	-0.012	0.073
14(Br)	-0.052	-0.213	0.111

Cuadro 5.2: Cargas de Hirshfeld para la bromoanilina

Al analizar el cuadro, se nota que los átomos en los cuales la contribución en el estado neutro es mayormente negativo, donde en N + 1 también hay un aporte negativo significativo y en N - 1 es minoritario y positivo, son aquellos que como veremos en los siguientes análisis son propensos a ataques electrofílicos.

Índices de Fukui

Cuando se piensa en la descripción de los sitios reactivos de una molécula, lo más común es pensar como primer análisis en los índices de Fukui, estos pueden calcularse para 3 situaciones [12]; un ataque electrofílico, nucleofílico y uno radicalario, ver ecuaciones 5.6, 5.7 y 5.8 de los cuales solo el electrofílico es de nuestro interés.

$$F_A^- = q_N^A - q_{N-1}^A \quad (5.6)$$

$$F_A^+ = q_{N+1}^A - q_N^A \quad (5.7)$$

$$F_A^0 = \frac{q_{N+1}^A - q_{N-1}^A}{2} \quad (5.8)$$

En esta sección se presenta convenientemente las ecuaciones en términos de las cargas atómicas para hacer uso del análisis poblacional mencionado anteriormente, la relación conceptual entre estas dos propiedades se muestra en el marco teórico. Luego, para obtener el índice de Fukui de interés solo se deben aplicar la ecuación 5.6 en los datos del cuadro 5.2 pero para efectos complementarios también usamos la ecuación 5.7, los resultados para el sistema de prueba son los siguientes:

PhNH ₂ Br					
#	N	N+1	N-1	F-	F+
1(C)	-0.037	-0.155	0.014	0.050	0.118
2(C)	-0.068	-0.115	0.053	0.122	0.047
3(C)	0.005	-0.095	0.044	0.039	0.100
4(C)	-0.076	-0.188	-0.025	0.052	0.112
5(C)	0.050	0.006	0.108	0.058	0.044
6(C)	-0.071	-0.189	0.021	0.093	0.118
7(H)	0.045	-0.012	0.083	0.037	0.057
8(H)	0.043	0.006	0.090	0.046	0.038
9(H)	0.038	-0.019	0.080	0.042	0.057
10(N)	-0.163	-0.202	-0.001	0.162	0.039
11(H)	0.123	0.094	0.174	0.051	0.029
12(H)	0.123	0.095	0.175	0.052	0.028
13(H)	0.040	-0.012	0.073	0.032	0.052
14(Br)	-0.052	-0.213	0.111	0.163	0.161

Cuadro 5.3: Índices de Fukui para la meta – bromoanilina.

Como se sabe, F^- indica cuales átomos tienen una mayor densidad electrónica, de manera que los átomos con un F^- grande en magnitud es un sitio atractivo para un ataque electrofílico. Como nuestro objetivo es evaluar la reactividad de los carbonos en los que puede efectuarse una sustitución electrofílica, se extrajo del cuadro 5.3 los datos para estos 6 carbonos y con la ayuda de la librería Pandas de Python se obtuvo máximos y mínimos presentados como un gradiente de color, ver figura 5.8.

El gradiente se hace sobre cada columna y cada una debe interpretarse de una manera diferente teniendo en cuenta el significado teórico, por tanto para N nos interesa los valores negativos, es decir los que van más hacia el mínimo, color blanco, según la escala de colores presentada en la figura 5.8 ya que esto significaría que en estos átomos hay una mayor concentración de densidad electrónica y contribuyen negativamente a la carga neta de la molécula, las columnas restantes $N + 1$ y $N - 1$ presentan la misma tendencia y se interpreta similarmente, luego en F^- y F^+ que relacionan las cargas del estado neutro con los cargados se evidencia la contribución real de cada uno de los átomos, por ejemplo, en el carbono 2 si recorremos la fila vemos que la columna N y $N + 1$ muestran un aporte grande negativo mientras que en $N - 1$ es pequeño positivo, que aunque no es tan bajo, al calcular F^- y F^+ se muestra que el carácter electrofílico prima sobre el nucleofílico, esto desde la escala de color se verifica con los colores mas oscuros en F^- y los más claros para F^+ .

#	N	N+1	N-1	F-	F+	
0	1(C)	-0.037000	-0.155000	0.014000	0.050000	0.118000
1	2(C)	-0.068000	-0.115000	0.053000	0.122000	0.047000
2	3(C)	0.005000	-0.095000	0.044000	0.039000	0.100000
3	4(C)	-0.076000	-0.188000	-0.025000	0.052000	0.112000
4	5(C)	0.050000	0.006000	0.108000	0.058000	0.044000
5	6(C)	-0.071000	-0.189000	0.021000	0.093000	0.118000

Figura 5.8: Análisis de F^- para meta – bromoanilina.

Ahora bien, si vamos hasta la columna $N + 1$ vemos que para este sistema el carbono 6 hace el mayor aporte a la distribución de carga (ρ^{P^0}), al mismo tiempo que en el sistema neutro, por ende al aplicar la ecuación 5.7 el resultado será un F^+ grande, luego, si nos ubicamos en $N - 1$ este mismo carbono tiene una carga pequeña positiva que al aplicar 5.6 F^- también sería representativo, dando a entender que este sitio es electrofílico y nucleofílico, lo que es confuso, pero no se debe olvidar que las cargas **atómicas** empleadas se calculan en sistemas que aunque son la misma molécula poseen una carga molecular diferente, en consecuencia el comportamiento de los átomos involucrados en cada sistema molecular debe ser independiente.

Lo anterior evidenció la necesidad de introducir otros conceptos que pudieran ayudar a concluir sobre la reactividad de cada sitio en el anillo, uno de estos conceptos es el descriptor dual ΔF , ver ecuación 5.9 que expresa la respuesta local de la función de Fukui ante una variación del número de electrones, este se interpreta de acuerdo a su

magnitud y signo, luego, un sitio del anillo con características electrofílicas tendrá un ΔF grande y negativo [15], en el cuadro 5.4 se presentan los valores de ΔF para los átomos de interés en la bromoanilina, en este se puede visualizar que únicamente para los carbonos 2 y 5 ΔF es negativo, al revisar el cuadro 5.3 estos sitios tienen un F^- alto. Por otro lado el carbono 6 que presentaba una confusión por sus valores altos tanto en F^- y F^+ se encuentra que no tiene un ΔF negativo pero sí muy pequeño respecto a los demás carbonos, confirmando de esta forma su carácter electrofílico.

$$\Delta F_A = F_A^+ - F_A^- \quad (5.9)$$

Sin embargo se acude a dos alternativas más que involucran los índices de Fukui, de hecho una de ellas es la visualización de la isosuperficie ver figura 5.9, para esto el programa calcula la densidad electrónica para el sistema neutro y le resta la densidad del compuesto cargado positivamente, en el apéndice A se explica con detalle el procedimiento para visualizar la isosuperficie.

PhNH ₂ Br			
#	F-	F+	ΔF
1(C)	0.050	0.118	0.067
2(C)	0.122	0.047	-0.075
3(C)	0.039	0.100	0.061
4(C)	0.052	0.112	0.060
5(C)	0.058	0.044	-0.014
6(C)	0.093	0.118	0.026

Cuadro 5.4: Función condensada de Fukui (ΔF) para los carbonos de la meta – bromoanilina.

En la isosuperficie, ver figura 5.9 se ven proyectados los resultados obtenidos en el análisis poblacional y en los índices de Fukui. El carbono en posición para a la amina y orto al bromo que presentó el f^- mayor y el ΔF más negativo, ver cuadro 5.4 en la isosuperficie es el sitio que tiene mayor densidad electrónica, probablemente por el efecto cooperativo que surge allí debido a las propiedades electrónicas de cada uno de los sustituyentes; el grupo amino debido al par libre de electrones del nitrógeno dona densidad electrónica al anillo aromático la cual por resonancia se localiza en las posiciones mostradas en la figura 5.9, el caso del bromo es muy similar pero a diferencia del grupo amino en este no predomina el efecto resonante y entra en juego el efecto inductivo desactivando el anillo, este efecto luego se ve afectado por la participación de los pares libres del bromo en la resonancia del anillo, orientando la densidad electrónica en los mismos sitios que lo hace el grupo amino.

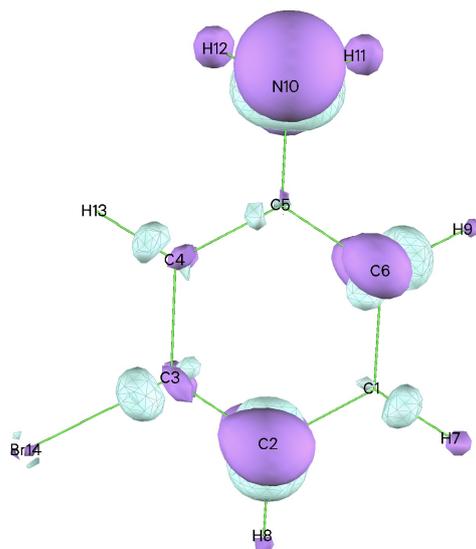


Figura 5.9: Isosuperficie de la meta – bromoanilina.

La otra alternativa fue la distribución de la función de Fukui en la superficie molecular local $\bar{F}LM$, donde básicamente se examina el valor promedio de esta función en cada átomo, esto es un complemento de la isosuperficie hallada anteriormente porque expresa cuantitativamente los resultados de la figura 5.9, ver cuadro 5.5.

PhNH ₂ Br				
	F-	F+	F	$\bar{F}LM$
1(C)	0.050	0.118	0.067	6.86E-05
2(C)	0.122	0.047	-0.075	1.74E-04
3(C)	0.039	0.100	0.061	4.99E-05
4(C)	0.052	0.112	0.060	7.59E-05
5(C)	0.058	0.044	-0.014	9.10E-05
6(C)	0.093	0.118	0.026	1.34E-04

Cuadro 5.5: Distribución de la función de Fukui en la superficie local ($\bar{F}LM$) de la meta – bromoanilina

Los resultados de $\bar{F}LM$ nos dice que para los carbonos 2 y 6 donde el valor promedio de la distribución de las funciones de Fukui es mayor, se encuentra la mayor densidad electrónica, estos resultados armonizan con los obtenidos en F- y por supuesto con lo observado en la isosuperficie.

Es importante poder contar con todas estas herramientas para hacer una buena descripción de los sitios activos del sistema, aunque estos descriptores tienen todos un

mismo enfoque; los índices de Fukui, para cada uno se obtuvieron resultados independientes que esclarecieron las características electrofílicas de los carbonos de interés. Además FLM esta libre de la ambigüedades de la elección del método para el análisis poblacional, que en nuestro caso elegimos las cargas de Hirshfeld.

Se consideró importante hacer un estudio del efecto de los sustituyentes en todas las posiciones de sustitución del anillo aromático; orto, meta y para, ver figuras 5.10, 5.11, 5.12 y 5.13, por eso, tanto para el sistema de prueba como para las demás moléculas propuestas se exhiben 3 resultados diferentes, estos se estudian de la misma manera que se hizo durante todo el capítulo para la meta – bromoanilina.

#		N	N-1	N+1	F+	F-	ΔF	FLM
0	1(C)	-0.042000	0.019000	-0.165000	0.123000	0.061000	0.062000	0.000083
1	2(C)	-0.061000	0.053000	-0.112000	0.052000	0.113000	-0.062000	0.000158
2	3(C)	-0.046000	-0.003000	-0.170000	0.124000	0.043000	0.081000	0.000060
3	4(C)	-0.023000	0.039000	-0.113000	0.089000	0.063000	0.027000	0.000075
4	5(C)	0.043000	0.102000	0.004000	0.039000	0.059000	-0.019000	0.000095
5	6(C)	-0.068000	-0.002000	-0.185000	0.117000	0.066000	0.052000	0.000094

Figura 5.10: Análisis de datos para orto – bromoanilina

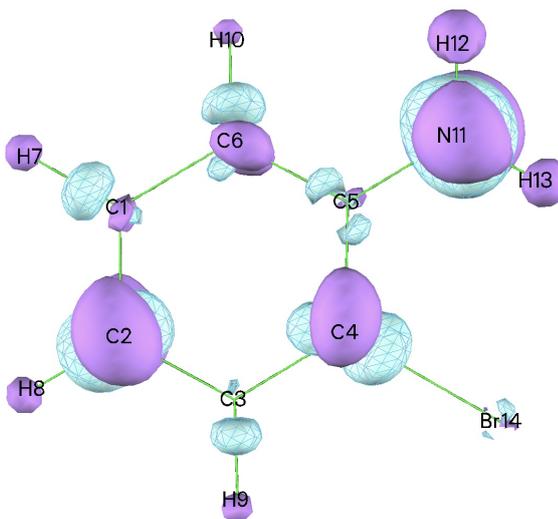


Figura 5.11: Isosuperficie de orto – bromoanilina

#	N	N-1	N+1	F+	F-	ΔF	FLM	
0	1(C)	-0.044000	0.005000	-0.165000	0.121000	0.050000	0.071000	0.000067
1	2(C)	-0.016000	0.062000	-0.048000	0.033000	0.078000	-0.045000	0.000084
2	3(C)	-0.044000	0.005000	-0.165000	0.121000	0.050000	0.071000	0.000067
3	4(C)	-0.066000	0.003000	-0.186000	0.120000	0.068000	0.052000	0.000097
4	5(C)	0.046000	0.106000	0.003000	0.044000	0.060000	-0.016000	0.000094
5	6(C)	-0.066000	0.003000	-0.186000	0.120000	0.068000	0.052000	0.000097

Figura 5.12: Análisis de datos de para – bromoanilina

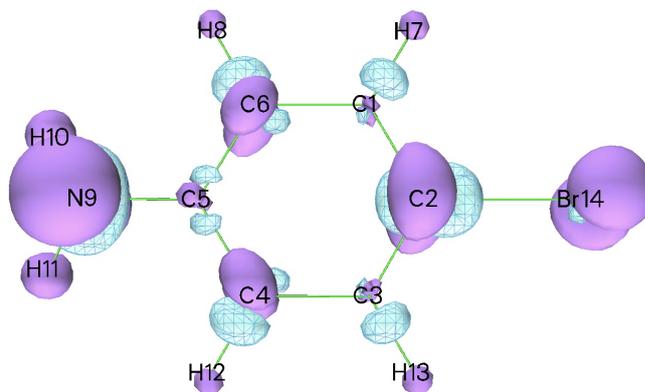


Figura 5.13: Isosuperficie de para – bromoanilina

5.4 NICS

Para la investigación era importante hacer una revisión de una sustitución paulatina del anillo de benceno hasta llegar a la tercer sustitución, ver figura 5.14 y estudiar como la aromaticidad del compuesto se podía ver afectada, se examino si existía una relación de esta con la energía y la reactividad de los sitios activos en el anillo, considerando que la deslocalización de los electrones que implica la aromaticidad se ve proyectada en una disminución de la energía, luego, el sitio sustituido sería más favorable respecto a los otros solo si su aromaticidad era mayor o muy similar a la del benceno que es el compuesto de referencia y si su energía era una de las más bajas. De esta manera podríamos imaginar que la aromaticidad podría servir como un descriptor de la reactividad.

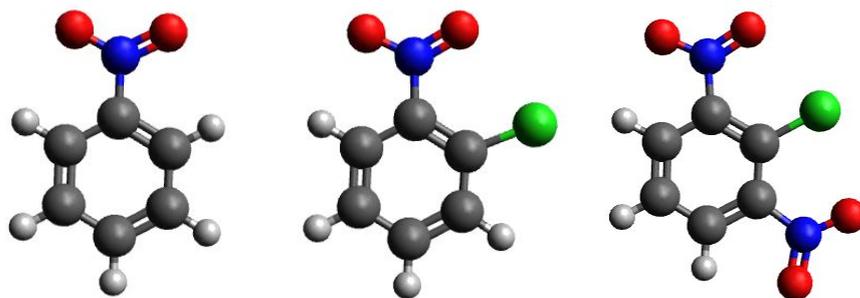


Figura 5.14: Sustitución paulatina del benceno para el análisis de aromaticidad.

La selección de los sustituyentes para hacer el análisis se hizo combinando las propiedades electrónicas de cada uno y reconociendo su relevancia en el campo experimental sintético, para la tercera sustitución en todos los casos se pensó en una nitración que por su simpleza puede sufrir varias transformaciones hacia otros grupos funcionales en el contexto de las rutas sintéticas orgánicas.

El primer paso fue la verificación de la correspondencia entre la energía y la aromaticidad así que se inició un análisis de datos provenientes de las optimizaciones y los cálculos de NICS (para ver el procedimiento del cálculo de NICS por favor revisar el **apéndice B**), en Python. Para empezar se reunió todos los datos de energía y desplazamientos en ZZ desde las mono-sustituciones hasta las tri-sustituciones y se hizo un análisis de correlación seguido por un gráfico de dispersión, el cual indicaba que había una relación muy débil entre estas dos variables y que no existía una tendencia bien definida. Luego se pensó en separar los datos por la cantidad de sustituciones hechas en el anillo debido a que la inclusión de un nuevo electrofílo perturbaría el sistema de una manera distinta pero la relación también era poca, por lo que más tarde se consideró la dependencia tan fuerte que tiene el comportamiento de estos sistemas con los sustituyentes y se analizó por tipos de grupos funcionales presentes en la molécula indiscriminando las posiciones de estos en el anillo, todo lo obtenido se presentará en la sección de resultados.

RESULTADOS Y ANÁLISIS

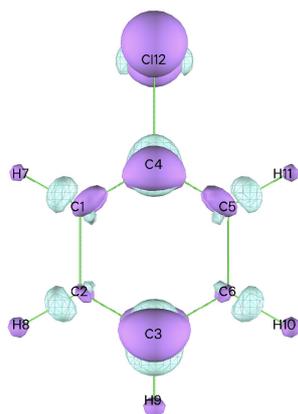
MONOSUSTITUCIONES

Para desarrollar los objetivos planteados sobre los compuestos di-sustituidos se inicio por la evaluación de los índices de reactividad en cada uno de los anillos **mono-sustituidos** como referencia para la identificación del efecto de cada uno de los sustituyentes en los sistemas de interés.

A continuación se presentan e interpretan los resultados como se introdujo en la metodología, para cada uno de los compuestos se analizo la isosuperficie apoyados en las tablas de gradiente obtenidas de los resultados de cada sistema.

Clorobenceno

La isosuperficie del Clorobenceno en la figura 6.1 muestra la distribución de densidad electrónica en los carbonos del anillo siguen la teoría de Lewis, siendo los carbonos en posición ipso y para al cloro, carbonos C₄ y C₃ respectivamente, los sitios donde hay una mayor localización de densidad, si nos fijamos en el gradiente de color, encontramos que a estos corresponden los tonos de gris más oscuros en F⁻, $\bar{F}LM$ y los más claros en F⁺ dando indicio de que son carbonos reactivos para un ataque electrofílico. En los carbonos C₂ y C₆, carbonos en posición meta al Cloro, según los índices de Fukui calculados hay un aporte menor de densidad electrónica en estos puntos del anillo por lo que en la tabla de gradiente, para estos carbonos F⁺ es mayor, luego, en la tabla de resultados en la columna $\bar{F}LM$, se puede observar que aunque en la isosuperficie la densidad localizada en C₁ y C₅, carbonos en posición orto al Cloro es mayor que en C₂ y C₆ la diferencia entre estos cuatro valores es mínima y los aportes a F⁺ son muy significativos lo que califica a C₃ como la mejor posición del anillo para una sustitución electrofílica aromática. C₄ que tiene características similares a C₃ es un poco menos reactivo debido a su proximidad al cloro, dado que este halógeno también es extractor de densidad electrónica.



#	F-	F+	FLM	
0	1(C)	0.071000	0.123000	0.000097
1	2(C)	0.068000	0.130000	0.000093
2	3(C)	0.135000	0.057000	0.000197
3	4(C)	0.095000	0.044000	0.000105
4	5(C)	0.071000	0.123000	0.000097
5	6(C)	0.068000	0.130000	0.000092

Figura 6.1: Isosuperficie de densidad electrónica y gradiente de color aplicado a los resultados de los índices Fukui para el Clorobenceno.

PhCl							
#	N	N + 1	N - 1	F ⁺	F ⁻	ΔF	$\bar{F}LM$
1(C)	-0.045	0.026	-0.168	0.123	0.071	0.053	9.70E-05
2(C)	-0.034	0.034	-0.165	0.130	0.068	0.062	9.27E-05
3(C)	-0.040	0.095	-0.097	0.057	0.135	-0.079	1.97E-04
4(C)	0.022	0.118	-0.022	0.044	0.095	-0.051	1.05E-04
5(C)	-0.045	0.026	-0.168	0.123	0.071	0.052	9.73E-05
6(C)	-0.034	0.034	-0.165	0.130	0.068	0.062	9.24E-05
7(H)	0.048	0.088	-0.011	0.059	0.040	0.018	1.53E-04
8(H)	0.048	0.091	-0.014	0.062	0.043	0.019	1.66E-04
9(H)	0.045	0.099	0.000	0.045	0.054	-0.009	2.10E-04
10(H)	0.048	0.091	-0.014	0.062	0.043	0.019	1.66E-04
11(H)	0.048	0.088	-0.011	0.059	0.040	0.018	1.53E-04
12(Cl)	-0.060	0.210	-0.166	0.106	0.270	-0.164	1.74E-04

Cuadro 6.1: Cargas de Hirshfeld, índices de Fukui, Función dual de Fukui y $\bar{F}LM$ del clorobenceno

Nitrobenzeno

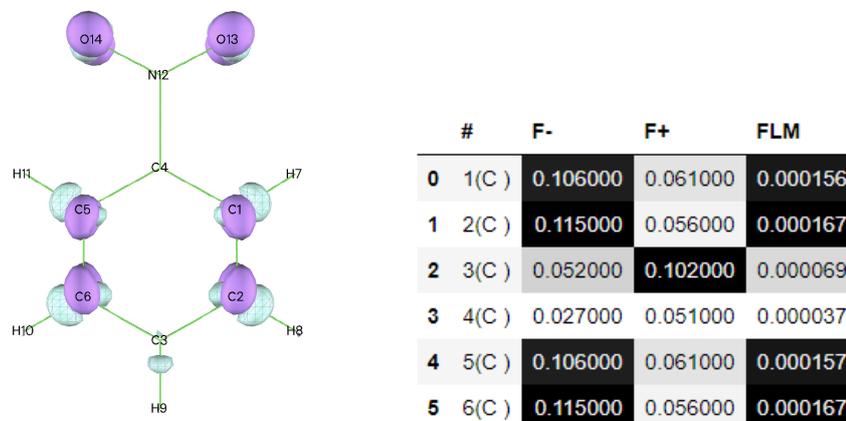


Figura 6.2: Isosuperficie de densidad electrónica y gradiente de color aplicado a los resultados de los índices Fukui para el Nitrobenzeno.

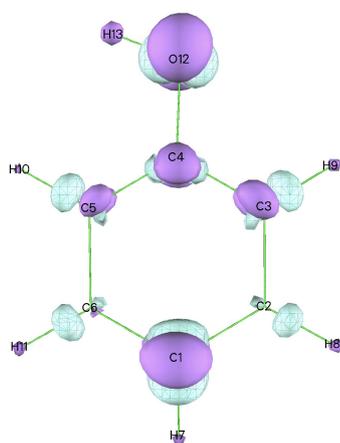
El nitrobenzeno tiene como grupo funcional el nitro que por sus propiedades electrónicas desactiva el anillo; extrae densidad electrónica de él, de este tipo de grupos funcionales en la literatura convencional de química orgánica se habla de grupos meta-orientadores. En la isosuperficie del nitrobenzeno se observa como los carbonos C₄ y C₃, posiciones ipso y para al nitro respectivamente no presentan densidad electrónica para el valor ISO propuesto en esa superficie, pero si se observa el cuadro de gradiente de color, estos sitios aportan a F⁻ desde un cuarto hasta aproximadamente la mitad de la densidad de los sitios activos, C₆ y C₂, carbonos meta al nitro, pero aportan aproximadamente el doble a F⁺ lo que explica que no sean puntos reactivos para una sustitución electrofílica. En el caso de C₄ su aporte tanto a F⁻ y F⁺ no es significativo respecto a los demás carbonos indicando que este no es buen sitio ni para un ataque electrofílico y nucleofílico, lo que luego se confirma con un valor muy pequeño de FLM.

Los carbonos C₁ y C₅, carbonos en posición orto al grupo nitro, según los resultados de los índices de reactividad calculados, son por muy poco menos activos que C₂ y C₆, exponiendo este compuesto como un sistema simétrico en donde las posiciones orto y meta del anillo son propensas a un ataque electrofílico.

PhNO ₂							
#	N	N + 1	N - 1	F ⁺	F ⁻	ΔF	F̄LM
1(C)	-0.029	0.077	-0.091	0.061	0.106	-0.044	1.56E-04
2(C)	-0.029	0.086	-0.085	0.056	0.115	-0.059	1.67E-04
3(C)	-0.023	0.029	-0.125	0.102	0.052	0.050	6.95E-05
4(C)	0.015	0.042	-0.036	0.051	0.027	0.024	3.68E-05
5(C)	-0.029	0.077	-0.091	0.061	0.106	-0.044	1.57E-04
6(C)	-0.029	0.086	-0.085	0.056	0.115	-0.059	1.67E-04
7(H)	0.057	0.098	0.023	0.033	0.042	-0.008	1.68E-04
8(H)	0.051	0.101	0.012	0.039	0.050	-0.011	1.95E-04
9(H)	0.051	0.092	0.001	0.050	0.041	0.009	1.57E-04
10(H)	0.051	0.101	0.012	0.039	0.050	-0.011	1.95E-04
11(H)	0.057	0.098	0.023	0.033	0.042	-0.008	1.67E-04
12(N)	0.246	0.272	0.151	0.095	0.026	0.070	1.94E-05
13(O)	-0.194	-0.079	-0.355	0.161	0.115	0.046	5.88E-05
14(O)	-0.194	-0.079	-0.355	0.161	0.115	0.046	5.87E-05

Cuadro 6.2: Cargas de Hirshfeld, índices de Fukui, Función dual de Fukui y F̄LM del Nitro-benceno

Fenol



#		F-	F+	FLM
0	1(C)	0.144000	0.060000	0.000245
1	2(C)	0.066000	0.128000	0.000118
2	3(C)	0.092000	0.128000	0.000164
3	4(C)	0.100000	0.052000	0.000197
4	5(C)	0.082000	0.123000	0.000147
5	6(C)	0.075000	0.131000	0.000131

Figura 6.3: Isosuperficie de densidad electrónica y gradiente de color aplicado a los resultados de los índices Fukui para el Fenol.

La figura 6.3, la isosuperficie del Fenol está de acuerdo con lo que la teoría de Lewis predice para este compuesto, debido a la presencia del grupo funcional OH, el efecto inductivo y resonante de este sobre el anillo lo activa dando una orientación orto-para, también la tabla de gradiente de color expone de manera muy marcada esta

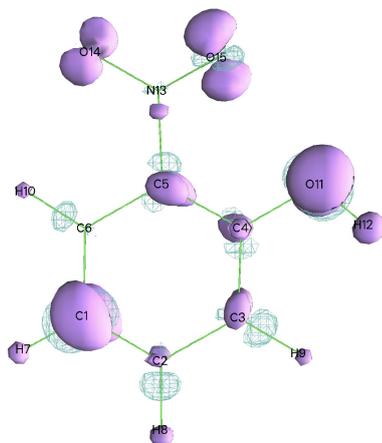
característica, pues son los carbonos C₁,C₃,C₄ y C₅ en posiciones para,orto e ipso quienes presentan un color más oscuro en F⁻, es decir; valores más altos, al igual que en $\bar{F}LM$. Es importante resaltar también los tonos oscuros de C₃ y C₅ en F⁺, indicando valores más altos en este índice que en F⁻; al contrario de los carbonos C₁ y C₄ que poseen los valores mas bajos en F⁺, es decir, C₁ y C₄ son sitios más atractivos para un ataque electrofílico y según los valores en la columna $\bar{F}LM$ C₁ lo es aún más.

PhOH							
#	N	N + 1	N - 1	F ⁺	F ⁻	ΔF	$\bar{F}ML$
1(C)	-0.059	0.085	-0.119	0.060	0.144	-0.084	2.45E-04
2(C)	-0.039	0.027	-0.167	0.128	0.066	0.063	1.18E-04
3(C)	-0.060	0.032	-0.187	0.128	0.092	0.036	1.64E-04
4(C)	0.074	0.174	0.022	0.052	0.100	-0.048	1.97E-04
5(C)	-0.073	0.009	-0.196	0.123	0.082	0.040	1.47E-04
6(C)	-0.041	0.034	-0.173	0.131	0.075	0.056	1.31E-04
7(H)	0.042	0.099	-0.005	0.046	0.058	-0.011	2.40E-04
8(H)	0.045	0.090	-0.019	0.064	0.045	0.019	1.85E-04
9(H)	0.047	0.095	-0.016	0.063	0.048	0.015	1.96E-04
10(H)	0.039	0.085	-0.023	0.062	0.047	0.015	1.97E-04
11(H)	0.044	0.091	-0.021	0.065	0.047	0.018	1.92E-04
12(O)	-0.198	-0.052	-0.244	0.047	0.146	-0.099	1.09E-04
13(H)	0.179	0.229	0.148	0.031	0.050	-0.020	1.99E-04

Cuadro 6.3: Cargas de Hirshfeld, índices de Fukui, Función dual de Fukui y FML del Fenol

DISUSTITUCIONES

Después de examinar los sistemas mono-sustituidos, se tiene una idea del comportamiento electrónico de cada uno de los sustituyentes propuestos, como orientan la densidad electrónica. Teniendo en cuenta esto y la fuerza con que los sustituyentes pueden activar o desactivar el anillo de benceno, se plantearon diferentes sistemas aromáticos Di-sustituidos, por ejemplo, la molécula de nitrofenol, combina un activante fuerte, OH y un desactivante fuerte NO₂, por otro lado, el nitroclorobenceno combina dos desactivantes del anillo, uno fuerte NO₂ y otro débil, Cl, poniendo en evidencia la relevancia de esta fuerza para perturbar la densidad electrónica en el anillo aromático, también se propuso como factor importante la orientación de los sustituyentes, es decir si estos estaban en posición orto, meta o para en el benceno.

Orto-Nitrofenol

#	F-	F+	FLM	
0	3(C)	0.087000	0.064000	0.000122
1	6(C)	0.059000	0.103000	0.000079
2	1(C)	0.135000	0.049000	0.000194
3	2(C)	0.066000	0.075000	0.000092
4	5(C)	0.064000	0.047000	0.000099
5	4(C)	0.077000	0.040000	0.000128

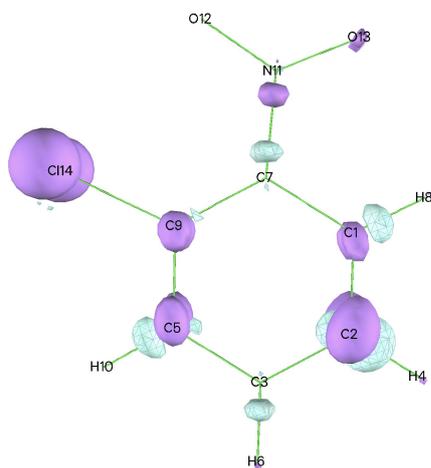
Figura 6.4: Isosuperficie de densidad electrónica y gradiente de color aplicado a los resultados de los índices Fukui para el Orto-Nitrofenol.

En este compuesto, hay dos grupos funcionales que como se mencionó anteriormente uno es extractor de densidad electrónica o desactivante del anillo (NO_2) y el otro aporta densidad electrónica o activa el anillo (OH), la combinación de estas dos propiedades y la posición de sustitución (orto) conllevan a un efecto cooperativo como lo muestra la figura 6.4 en el carbono C_1 . En este caso en el carbono C_1 que está dirigido tanto por el grupo nitro como el hidroxilo hay una mayor acumulación de densidad; en el cuadro de gradiente de color los colores más oscuros de F^- y $\bar{F}LM$, es decir, los valores más altos corresponden a este sitio, otro de los puntos donde surge este efecto es el carbono C_3 en posición orto al OH , es el segundo sitio activo del anillo como lo muestra los datos de la tabla de resultados, la diferencia entre estos dos puntos es el aporte a F^+ que para el carbono C_3 es mayor que en C_1 . Por otro lado el carbono en posición orto al grupo nitro e ipso al OH , C_4 , es el tercer sitio con más densidad electrónica y el que tiene el menor aporte a F^- a pesar de ser un punto desactivado por el NO_2 , lo cual sugiere que el grupo que orienta en el nitrofenol es el OH . También es de notar que el carbono C_2 el cual no está orientado por ninguno de los dos grupos funcionales tiene un aporte a F^- que probablemente exista por estar en medio de dos sitios en los cuales surge un efecto cooperativo.

PhNO ₂ OH							
	N	N + 1	N - 1	F ⁻	F ⁺	ΔF	F̄ LM
3(C)	-0.068	-0.131	0.019	0.087	0.064	-0.023	1.22E-04
6(C)	-0.022	-0.125	0.036	0.059	0.103	0.044	7.92E-05
1(C)	-0.047	-0.096	0.088	0.135	0.049	-0.086	1.94E-04
10(H)	0.052	0.003	0.094	0.042	0.050	0.008	1.61E-04
2(C)	-0.025	-0.100	0.041	0.066	0.075	0.009	9.24E-05
7(H)	0.049	0.012	0.102	0.053	0.037	-0.016	2.08E-04
5(C)	0.004	-0.043	0.068	0.064	0.047	-0.017	9.90E-05
8(H)	0.060	0.023	0.098	0.038	0.037	-0.001	1.48E-04
4(C)	0.089	0.048	0.166	0.077	0.040	-0.037	1.28E-04
9(H)	0.047	0.007	0.090	0.044	0.040	-0.004	1.76E-04
13(N)	0.235	0.147	0.245	0.010	0.087	0.077	2.79E-05
14(O)	-0.188	-0.342	-0.138	0.049	0.154	0.105	2.80E-05
15(O)	-0.209	-0.359	-0.139	0.070	0.150	0.080	3.80E-05
11(O)	-0.166	-0.203	-0.008	0.158	0.037	-0.120	7.37E-05
12(H)	0.189	0.158	0.238	0.049	0.031	-0.019	1.92E-04

Cuadro 6.4: Cargas de Hirshfeld, índices de Fukui, Función dual de Fukui y FML del orto-Nitrofenol.

Orto-Nitroclorobenceno



#		F-	F+	FLM
0	1(C)	0.081000	0.059000	0.000115
1	2(C)	0.124000	0.052000	0.000181
2	3(C)	0.048000	0.099000	0.000064
3	5(C)	0.088000	0.048000	0.000125
4	7(C)	0.040000	0.049000	0.000059
5	9(C)	0.077000	0.048000	0.000086

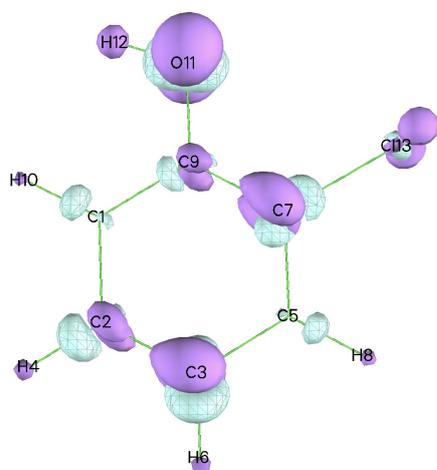
Figura 6.5: Isosuperficie de densidad electrónica y gradiente de color aplicado a los resultados de los índices Fukui para el orto-Nitroclorobenceno.

#	PhNO ₂ Cl						ΔF	F̄ _{ML}
	N	N + 1	N - 1	F ⁺	F ⁻			
1(C)	-0.023	0.058	-0.082	0.059	0.081	-0.022	1.15E-04	
2(C)	-0.030	0.094	-0.082	0.052	0.124	-0.071	1.81E-04	
3(C)	-0.018	0.030	-0.116	0.099	0.048	0.051	6.42E-05	
4(H)	0.055	0.104	0.017	0.037	0.050	-0.012	1.96E-04	
5(C)	-0.037	0.051	-0.085	0.048	0.088	-0.040	1.25E-04	
6(H)	0.056	0.095	0.009	0.047	0.038	0.009	1.47E-04	
7(C)	0.015	0.055	-0.034	0.049	0.040	0.009	5.88E-05	
8(H)	0.061	0.099	0.028	0.032	0.039	-0.006	1.53E-04	
9(C)	0.034	0.111	-0.015	0.048	0.077	-0.029	8.60E-05	
10(H)	0.054	0.094	0.019	0.035	0.040	-0.006	1.54E-04	
11(N)	0.238	0.245	0.149	0.089	0.008	0.081	1.60E-05	
12(O)	-0.191	-0.152	-0.344	0.153	0.039	0.114	3.54E-05	
13(O)	-0.197	-0.136	-0.351	0.154	0.060	0.094	3.38E-05	
14(Cl)	-0.017	0.252	-0.114	0.097	0.268	-0.171	1.78E-04	

Cuadro 6.5: Cargas de Hirshfeld, índices de Fukui, Función dual de Fukui y FML del Orto-Nitroclorobenceno

El nitroclorobenceno tiene como grupos funcionales un desactivante débil; el cloro y un desactivante fuerte; el nitro. La presencia del cloro que es un dirigente orto-para hace que las distribuciones de densidad electrónica sean similares al nitrofenol, aquí al igual que en el caso anterior surgen efectos cooperativos en las posiciones meta al nitro y orto-para al cloro. Tanto en la isosuperficie como en la tabla de gradiente de color en la figura 6.5 muestran la mayor localización de densidad electrónica; es decir, el F⁻ más oscuro y grande, en el carbono C₂, posición para al cloro, seguida por C₅ que está orto al mismo grupo funcional y ambos en posición meta al nitro, señalando la importancia del efecto cooperativo en esta molécula y la predominancia del cloro en la regioselectividad del mismo. La isosuperficie señala que la posición ipso al nitro está altamente desactivada y que el cloro a diferencia del hidroxilo en el nitrofenol no tiene la capacidad de donar densidad electrónica a este punto, además, si seguimos haciendo un cotejo entre este sistema y el anterior, deberíamos encontrar que en el carbono que está entre las posiciones que surge un efecto cooperativo, es decir C₃, tendría que haber un poco más de densidad electrónica localizada, pero en este caso, es C₁ quien posee mayor densidad, lo cual se puede explicar a partir del cuadro de gradiente de color que expone que la contribución a F⁺ de C₃ es mucho más del doble de su aporte a F⁻, mientras que en C₁ el mayor tributo se hace a F⁻ y su aporte a F⁺ es un poco menos de la mitad de F⁻, esto explica la cantidad de densidad localizada y además evidencia porque C₁ no es activo.

Orto-Clorofenol



#		F-	F+	FLM
0	1(C)	0.056000	0.121000	0.000076
1	2(C)	0.084000	0.125000	0.000115
2	3(C)	0.113000	0.055000	0.000157
3	5(C)	0.043000	0.127000	0.000059
4	7(C)	0.078000	0.100000	0.000090
5	9(C)	0.080000	0.043000	0.000129

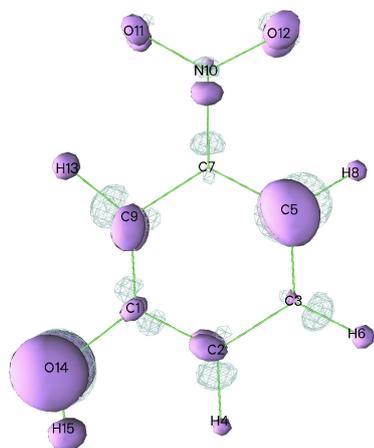
Figura 6.6: Isosuperficie de densidad electrónica y gradiente de color aplicado a los resultados de los índices Fukui para el orto-clorofenol.

La figura 6.6, la isosuperficie del clorofenol exhibe claramente la influencia del OH en la regioselectividad de este, debido a que son las posiciones para y orto al hidroxilo las que tienen mayor acumulación de densidad electrónica, con excepción del carbono 1; si nos fijamos en el cuadro de gradiente de color en la columna F⁺, C1 tiene una de las contribuciones más altas, un color oscuro, y en la columna F⁻ este mismo carbono contribuye en menor medida, este es el mismo caso de C5 el cual esta dirigido por el halógeno pero al igual que C1 no revela una buena densidad electrónica en la isosuperficie. En el caso del carbono C2, la figura 6.6 muestra un aporte importante de densidad allí, pero los datos reportados en el cuadro 6.6 en la columna FLM muestra que este no es un sitio activo por su valor bajo respecto a los otros carbonos, además, su color en la columna F⁺ es el más oscuro indicando que este es el carbono que más aporta a este índice. En conclusión el mejor sitio para un ataque electrofílico en esta molécula aromática es C3.

PhOHCl							
#	N	N + 1	N - 1	F ⁻	F ⁺	Δf	\bar{f}_{ML}
1(C)	-0.071	-0.192	-0.015	0.056	0.121	0.066	7.59E-05
2(C)	-0.039	-0.165	0.045	0.084	0.125	0.041	1.15E-04
3(C)	-0.052	-0.107	0.060	0.113	0.055	-0.058	1.57E-04
4(H)	0.046	-0.015	0.091	0.045	0.061	0.016	1.74E-04
5(C)	-0.042	-0.169	0.002	0.043	0.127	0.084	5.86E-05
6(H)	0.045	0.002	0.094	0.049	0.043	-0.006	1.92E-04
7(C)	0.006	-0.094	0.084	0.078	0.100	0.022	8.99E-05
8(H)	0.050	-0.009	0.086	0.036	0.059	0.023	1.37E-04
9(C)	0.070	0.027	0.150	0.080	0.043	-0.037	1.29E-04
10(H)	0.043	-0.014	0.082	0.039	0.057	0.018	1.54E-04
11(O)	-0.186	-0.231	-0.053	0.133	0.045	-0.088	6.74E-05
12(H)	0.185	0.157	0.231	0.046	0.028	-0.018	1.84E-04
13(Cl)	-0.055	-0.190	0.144	0.198	0.135	-0.063	1.38E-04

Cuadro 6.6: Cargas de Hirshfeld, índices de Fukui, Función dual de Fukui y FML del Ortoclorofenol

Meta-Nitrofenol



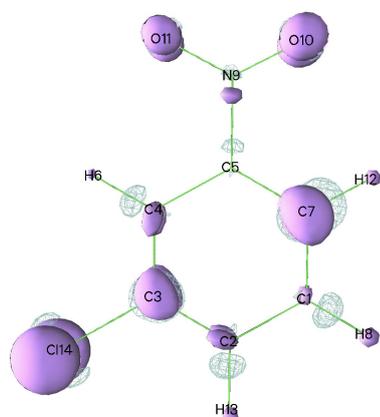
#		F ⁻	F ⁺	FLM
0	1(C)	0.081000	0.043000	0.000111
1	2(C)	0.068000	0.093000	0.000095
2	3(C)	0.063000	0.056000	0.000086
3	5(C)	0.115000	0.053000	0.000167
4	7(C)	0.046000	0.047000	0.000067
5	9(C)	0.071000	0.066000	0.000109

Figura 6.7: Isosuperficie de densidad electrónica y gradiente de color aplicado a los resultados de los índices Fukui para el meta-Nitrofenol.

#	PhNO ₂ OH						F ⁻	ΔF	F̄ML
	N	N + 1	N - 1	F ⁺	F ⁻				
1(C)	0.093	0.051	0.174	0.043	0.081	-0.038	1.11E-04		
2(C)	-0.046	-0.139	0.021	0.093	0.068	0.025	9.46E-05		
3(C)	-0.030	-0.085	0.034	0.056	0.063	-0.008	8.55E-05		
4(H)	0.050	0.005	0.089	0.045	0.039	0.006	1.57E-04		
5(C)	-0.040	-0.093	0.075	0.053	0.115	-0.062	1.67E-04		
6(H)	0.054	0.016	0.095	0.038	0.041	-0.003	1.58E-04		
7(C)	0.018	-0.029	0.064	0.047	0.046	0.001	6.67E-05		
8(H)	0.054	0.023	0.098	0.031	0.044	-0.013	1.74E-04		
9(C)	-0.036	-0.102	0.035	0.066	0.071	-0.005	1.09E-04		
10(N)	0.242	0.145	0.253	0.097	0.011	0.086	1.74E-05		
11(O)	-0.189	-0.352	-0.123	0.163	0.066	0.097	3.55E-05		
12(O)	-0.191	-0.354	-0.118	0.163	0.072	0.091	3.84E-05		
13(H)	0.069	0.034	0.113	0.035	0.043	-0.008	1.36E-04		
14(O)	-0.232	-0.276	-0.046	0.044	0.186	-0.142	7.21E-05		
15(H)	0.183	0.158	0.236	0.025	0.053	-0.028	2.08E-04		

Cuadro 6.7: Cargas de Hirshfeld, índices de Fukui, Función dual de Fukui y FML del Meta-Nitrofenol

En este compuesto, por la orientación meta de los dos sustituyentes y sus propiedades activantes y desactivantes no surgen efectos cooperativos y en cambio todos los carbonos tienen densidad electrónica localizada, pero como se evidencia en la isosuperficie de la figura 6.7 se localiza en unos más que en otros. Pareciera que la fuerza para activar o desactivar el anillo aromático no generara ninguna competencia entre los grupos funcionales a la hora de orientar los sitios activos, pues es notorio tanto en la figura 6.7 como en el cuadro de resultados 6.7 que el hidroxilo es el grupo director, además, si nos centramos en el carbono 5 que está en posición para el OH y observamos la isosuperficie vemos que este tiene una gran cantidad de densidad electrónica localizada y lo corrobora su valor alto en la columna F⁻ del cuadro 6.7 que por cierto es mucho más grande que el de los otros carbonos, las posiciones orto al OH son las siguientes en mostrar una alta densidad electrónica en la isosuperficie, estas densidades visualmente son similares y son difíciles de diferenciar, pero si analizamos el cuadro de gradiente de color, C₉ tiene una contribución a F⁻ muy similar a la de F⁺ mientras que C₂ contribuye en menor medida a F⁻ que a F⁺, incluso es el carbono 2 quien aporta más al índice F⁺. Lo que respecta al carbono meta al nitro C₃, al igual que C₉, la contribución a los índices de Fukui es muy parecida y por este motivo no sobresalen como puntos activos, así la mejor opción para un ataque electrofílico a C₅.

Meta-Nitroclorobenceno

#		F-	F+	FLM
0	1(C)	0.062000	0.055000	0.000083
1	2(C)	0.061000	0.096000	0.000084
2	3(C)	0.082000	0.040000	0.000090
3	4(C)	0.059000	0.056000	0.000082
4	5(C)	0.042000	0.050000	0.000060
5	7(C)	0.108000	0.058000	0.000159

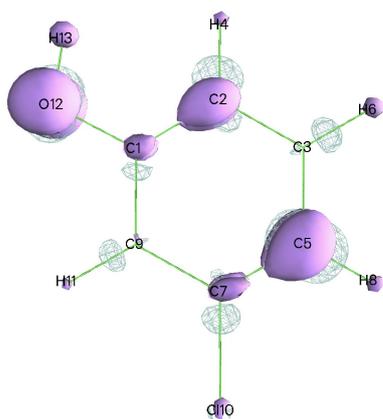
Figura 6.8: Isosuperficie de densidad electrónica y gradiente de color aplicado a los resultados de los índices Fukui para el meta-Nitroclorobenceno

A diferencia del anillo aromático sustituido en posición orto con nitro y cloro, esta sistema aromático no sufre efectos cooperativos y como en el caso anterior del nitrofenol, los cuatro carbonos sp^2 del anillo tienen densidad electrónica localizada, debido a esto, en un primer análisis cualquiera de los carbonos podría sufrir una sustitución electrofílica. Ahora bien, si se observa detalladamente la isosuperficie de la figura 6.8, el carbono C7 que está en posición para al cloro es el carbono que más densidad electrónica tiene localizada, incluso estando en una posición desactivada por el grupo nitro, luego las otras dos posiciones más favorecidas son las orto al cloro que en la isosuperficie se ven con un aporte igual o similar de densidad electrónica, pero, si nos fijamos en el cuadro de gradiente de color, C2 aporta un poco más a F^- que C4 y también como en todos los otros casos de carbonos en posición para al nitro, C2 tiene la mayor contribución a F^+ , por otro lado, C4 contribuye en igual manera a los índices F^- y F^+ , lo que se puede interpretar como un equilibrio y apuntar a lo mostrado en la isosuperficie de la figura 6.8. Estos carbonos de esta posición por lo que se acaba de exponer, no son buenos sitios activos. Por su parte el carbono C1, posición meta al nitro, según los índices F^- y F^+ calculados se comporta similar a C4, información que es confirmada por la columna FLM del cuadro 6.8 que muestra valores y colores parecidos en los carbonos C1, C2 y C4.

PhNO ₂ Cl							
#	N	N + 1	N - 1	F ⁺	F ⁻	ΔF	F̄ML
1(C)	-0.023	-0.078	0.038	0.055	0.062	-0.007	8.33E-05
2(C)	-0.027	-0.123	0.034	0.096	0.061	0.036	8.39E-05
3(C)	0.030	-0.010	0.112	0.040	0.082	-0.041	9.01E-05
4(C)	-0.033	-0.088	0.027	0.056	0.059	-0.004	8.22E-05
5(C)	0.024	-0.026	0.065	0.050	0.042	0.008	6.02E-05
6(H)	0.061	0.031	0.092	0.030	0.031	-0.001	1.19E-04
7(C)	-0.027	-0.084	0.082	0.058	0.108	-0.050	1.59E-04
8(H)	0.058	0.020	0.096	0.037	0.039	-0.001	1.51E-04
9(N)	0.240	0.149	0.256	0.092	0.015	0.077	1.65E-05
10(O)	-0.190	-0.349	-0.099	0.159	0.091	0.067	4.65E-05
11(O)	-0.190	-0.348	-0.113	0.158	0.077	0.081	4.06E-05
12(H)	0.060	0.027	0.101	0.033	0.041	-0.009	1.64E-04
13(H)	0.056	0.010	0.092	0.046	0.036	0.010	1.39E-04
14(Cl)	-0.039	-0.129	0.218	0.090	0.256	-0.166	1.65E-04

Cuadro 6.8: Cargas de Hirshfeld, índices de Fukui, Función dual de Fukui y FML del Meta-Nitroclorobenceno

Meta-CloroFenol



#	F ⁻	F ⁺	FLM
0 1(C)	0.079000	0.047000	0.000127
1 2(C)	0.103000	0.121000	0.000146
2 3(C)	0.057000	0.123000	0.000076
3 5(C)	0.134000	0.050000	0.000193
4 7(C)	0.054000	0.107000	0.000063
5 9(C)	0.052000	0.120000	0.000074

Figura 6.9: Isosuperficie de densidad electrónica y gradiente de color aplicado a los resultados de los índices Fukui para el meta-clorofenol.

#	PhOHCl						$\bar{F}ML$
	N	N + 1	N - 1	F ⁺	F ⁻	ΔF	
1(C)	0.079	0.031	0.157	0.047	0.079	-0.032	1.27E-04
2(C)	-0.076	-0.197	0.027	0.121	0.103	0.019	1.46E-04
3(C)	-0.033	-0.157	0.023	0.123	0.057	0.067	7.61E-05
4(H)	0.041	-0.018	0.088	0.058	0.047	0.011	1.89E-04
5(C)	-0.063	-0.113	0.071	0.050	0.134	-0.084	1.93E-04
6(H)	0.050	-0.010	0.091	0.059	0.041	0.018	1.58E-04
7(C)	0.025	-0.082	0.079	0.107	0.054	0.054	6.32E-05
8(H)	0.045	0.004	0.095	0.041	0.051	-0.010	1.86E-04
9(C)	-0.062	-0.182	-0.010	0.120	0.052	0.068	7.44E-05
10(Cl)	-0.056	-0.196	0.103	0.140	0.158	-0.018	1.14E-04
11(H)	0.054	-0.003	0.091	0.057	0.037	0.020	1.40E-04
12(O)	-0.185	-0.231	-0.043	0.046	0.142	-0.096	6.66E-05
13(H)	0.183	0.154	0.228	0.029	0.045	-0.016	1.83E-04

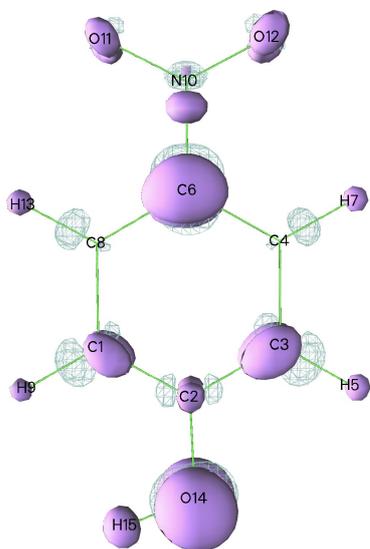
Cuadro 6.9: Cargas de Hirshfeld, índices de Fukui, Función dual de Fukui y FML del Meta-clorofenol

El cloro y el hidroxilo como se expresó en los análisis anteriores son grupos funcionales orto-para orientadores, los cuales por su posición de sustitución en este sistema aromático hacen que surjan efectos cooperativos en algunos de los carbonos orto al hidroxilo y al cloro; el carbono C2 en posición orto al OH tiene también un aporte de densidad electrónica por parte del Cl, debido a que se encuentra en posición para a este, C2 según muestra la isosuperficie de la figura 6.9 es uno de los sitios con más densidad localizada a lo cual el cuadro de gradiente de color de la figura 6.9 responde con un color oscuro y valores altos en F⁻ y $\bar{F}ML$, por su lado el carbono C5 que sufre el mismo efecto de C2, de acuerdo al cuadro de resultados 6.9 y la columna F⁻ tiene 0,031 más de densidad electrónica en virtud a su posición para al OH, hay que exaltar el hecho que el aporte del Carbono C2 a F⁺ es muy considerable, mucho más que el de C5 e incluso comparable con el aporte del carbono C3 que no esta dirigido por ninguno de los grupos funcionales y que es el que menos densidad electrónica posee. El carbono C9 que esta orientado tanto por el grupo hidroxilo como el cloro, y para el cual se espera un participación activa en la reacción de sustitución aromática electrofílica, en la columna F⁻ muestra un número pequeño, semejante a el carbono ipso C7 y a el no orientado C3, también se encuentra en el rango de valores de F⁺ para estos mismos carbonos. Con todo lo mencionado en este párrafo, el sitio con mejores características para ser sustituido es el carbono C5.

Para-Nitrofenol

El para-nitrofenol experimenta en sus carbonos C1 y C3 cooperatividad de los grupos funcionales NO₂ y OH, este hecho no significa que allí se acumula más densidad elec-

trónica que en los otros carbonos del anillo aromático, así lo muestra la isosuperficie de la figura 6.10 y los datos del cuadro de gradiente de color de la figura 6.10 en la columna F^- , donde estos carbonos no poseen precisamente los colores más oscuros ni valores más altos para este índice, por otro lado, el carbono ipso al grupo nitro, C6,



#		F-	F+	FLM
0	1(C)	0.077000	0.046000	0.000109
1	2(C)	0.081000	0.079000	0.000134
2	3(C)	0.090000	0.049000	0.000130
3	4(C)	0.051000	0.058000	0.000072
4	6(C)	0.114000	0.040000	0.000170
5	8(C)	0.060000	0.062000	0.000084

Figura 6.10: Isosuperficie de densidad electrónica y gradiente de color aplicado a los resultados de los índices Fukui para el para-Nitrofenol.

#	PhNO ₂ OH						F̄LM
	N	N + 1	N - 1	F ⁺	F ⁻	ΔF	
1(C)	-0.066	-0.112	0.012	0.046	0.077	-0.031	1.09E-04
2(C)	0.089	0.010	0.170	0.079	0.081	-0.002	1.34E-04
3(C)	-0.046	-0.095	0.044	0.049	0.090	-0.041	1.30E-04
4(C)	-0.023	-0.081	0.028	0.058	0.051	0.007	7.15E-05
5(H)	0.058	0.022	0.102	0.036	0.045	-0.008	1.73E-04
6(C)	0.003	-0.037	0.117	0.040	0.114	-0.073	1.70E-04
7(H)	0.060	0.028	0.096	0.033	0.036	-0.003	1.36E-04
8(C)	-0.025	-0.086	0.035	0.062	0.060	0.002	8.37E-05
9(H)	0.047	0.012	0.090	0.035	0.042	-0.007	1.70E-04
10(N)	0.236	0.133	0.251	0.103	0.015	0.088	4.35E-05
11(O)	-0.204	-0.371	-0.134	0.168	0.070	0.098	3.89E-05
12(O)	-0.202	-0.370	-0.128	0.168	0.074	0.094	4.01E-05
13(H)	0.059	0.026	0.096	0.033	0.037	-0.004	1.42E-04
14(O)	-0.174	-0.236	-0.015	0.062	0.159	-0.097	7.22E-05
15(H)	0.187	0.157	0.237	0.030	0.050	-0.020	1.96E-04

Cuadro 6.10: Cargas de Hirshfeld, índices de Fukui, Función dual de Fukui y FML del Para-Nitrofenol

que se encuentra desactivado por la extracción de densidad electrónica hecha por NO₂ y que está orientado por el grupo OH, es el sitio más activo según los índices calculados, pero estas posiciones ya sustituidas no son de interés ahora, como si es el caso de los carbonos C₁ y C₃, sitios precedentes de C₆ en la tabla de resultados con valores altos de densidad, mostrados en la columna F̄LM. Note también que en este compuesto al igual que en los anteriores ya analizados, el carbono en posición para al nitro, carbono C₂, es el que más contribuye al índice F⁺ indiferentemente de la donación de densidad electrónica hecha por el hidroxilo a este carbono.

Para-Nitroclorobenceno

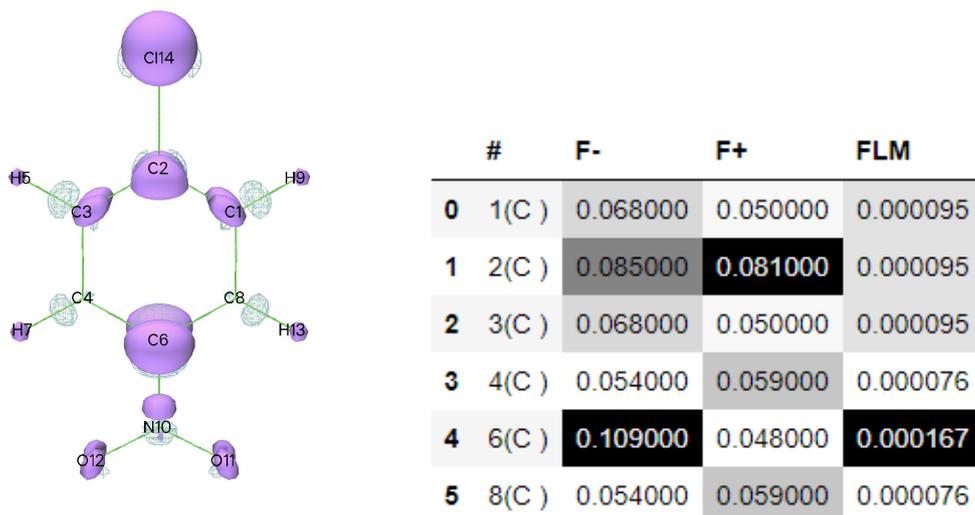


Figura 6.11: Isosuperficie de densidad electrónica y gradiente de color aplicado a los resultados de los índices Fukui para el para-Nitroclorobenceno.

PhNO ₂ Cl							
#	N	N + 1	N - 1	F ⁺	F ⁻	ΔF	F̄ML
1(C)	-0.035	-0.085	0.034	0.050	0.068	-0.018	9.48E-05
2(C)	0.037	-0.044	0.121	0.081	0.085	-0.004	9.46E-05
3(C)	-0.035	-0.085	0.034	0.050	0.068	-0.018	9.47E-05
4(C)	-0.021	-0.080	0.034	0.059	0.054	0.005	7.63E-05
5(H)	0.056	0.021	0.094	0.035	0.037	-0.002	1.44E-04
6(C)	0.018	-0.030	0.127	0.048	0.109	-0.060	1.67E-04
7(H)	0.063	0.030	0.097	0.032	0.035	-0.002	1.33E-04
8(C)	-0.021	-0.080	0.034	0.059	0.054	0.005	7.64E-05
9(H)	0.056	0.021	0.094	0.035	0.037	-0.002	1.44E-04
10(N)	0.239	0.149	0.252	0.090	0.013	0.077	3.69E-05
11(O)	-0.194	-0.349	-0.127	0.156	0.066	0.090	3.66E-05
12(O)	-0.194	-0.349	-0.127	0.156	0.066	0.090	3.66E-05
13(H)	0.063	0.030	0.097	0.032	0.035	-0.002	1.33E-04
14(Cl)	-0.034	-0.151	0.238	0.116	0.272	-0.156	1.74E-04

Cuadro 6.11: Cargas de Hirshfeld, índices de Fukui, Función dual de Fukui y FML del Para-Nitroclorobenceno

La isosuperficie de la figura 6.11 y el cuadro de gradiente de color de este compuesto aromático es similar al del para-nitrofenol, aunque en este caso los sustituyentes son un desactivante fuerte y uno débil, las orientaciones que brindan crean efectos cooperativos en los carbonos orto al Cl y metal al NO₂ dando más oportunidad a los carbonos C1 y C3 para sufrir el ataque electrofílico, el caso de C6 es el mismo expresado en el análisis del nitrofenol.

Para-Clorofenol

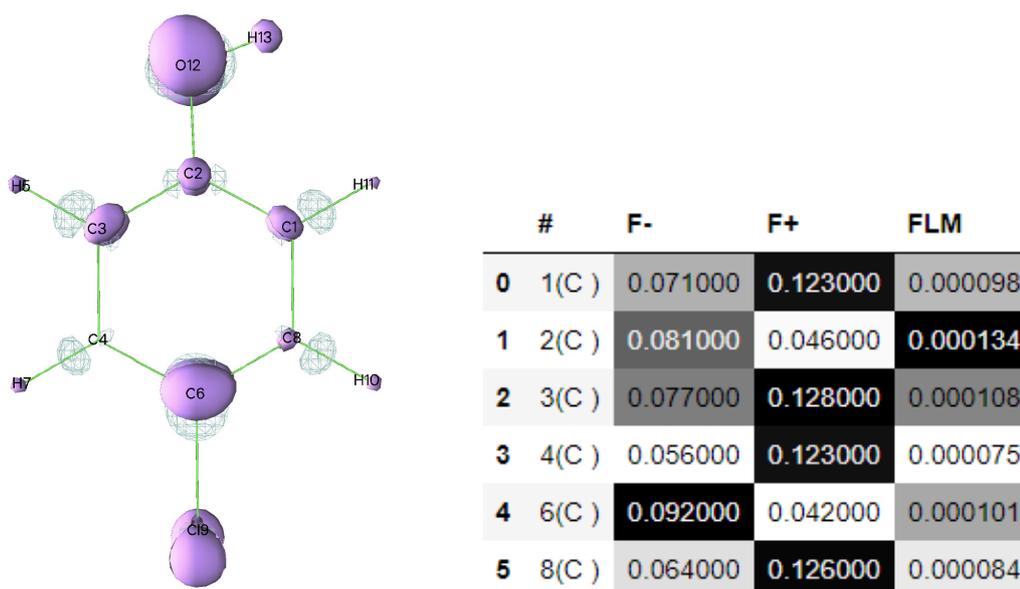


Figura 6.12: Isosuperficie de densidad electrónica y gradiente de color aplicado a los resultados de los índices Fukui para el para-Clorofenol

El para-clorofenol al combinar propiedades electrónicas similares de los sustituyentes, en términos de orientación de la densidad electrónica que cada uno confiere, no sufre ningún efecto cooperativo y los cuatro carbonos no sustituidos localizan densidad en diferentes proporciones; los carbonos en posición orto al hidroxilo según la isosuperficie de la figura 6.12 son los sitios más activos. Si se analiza el cuadro de gradiente de color todos los 4 carbonos diferentes a los de la posición ipso aportan en mayor medida al índice de Fukui F⁺, indicando que son sitios poco activos para ataque electrofílico, pero si se enfatiza en la columna FLM los carbonos 1 y 3 que no están sustituidos y poseen un valor alto en este índice, tiene más probabilidad de sufrir una sustitución electrofílica.

PhOHCl							
#	N	N + 1	N - 1	F ⁺	F ⁻	ΔF	$\bar{F}ML$
1(C)	-0.070	-0.194	0.001	0.123	0.071	0.052	9.78E-05
2(C)	0.074	0.028	0.156	0.046	0.081	-0.035	1.34E-04
3(C)	-0.051	-0.178	0.026	0.128	0.077	0.051	1.08E-04
4(C)	-0.041	-0.163	0.016	0.123	0.056	0.067	7.49E-05
5(H)	0.054	-0.006	0.096	0.060	0.042	0.018	1.64E-04
6(C)	0.007	-0.035	0.099	0.042	0.092	-0.050	1.01E-04
7(H)	0.051	-0.007	0.088	0.058	0.037	0.021	1.40E-04
8(C)	-0.043	-0.169	0.020	0.126	0.064	0.062	8.45E-05
9(Cl)	-0.069	-0.171	0.147	0.102	0.216	-0.114	1.45E-04
10(H)	0.049	-0.010	0.088	0.059	0.039	0.020	1.45E-04
11(H)	0.044	-0.015	0.085	0.058	0.041	0.017	1.64E-04
12(O)	-0.186	-0.232	-0.048	0.046	0.138	-0.092	6.46E-05
13(H)	0.182	0.152	0.227	0.029	0.046	-0.016	1.82E-04

Cuadro 6.12: Cargas de Hirshfeld, índices de Fukui, Función dual de Fukui y FML del Para-Clorofenol

NICS

Como se mencionó en la sección de metodología, se pretendía evaluar la variación de la energía con respecto a la aromaticidad calculada por RMN, (NICS), como posible índice de reactividad, al hacer el análisis de estos desplazamientos químicos independientes del núcleo se construyeron varios dataset en los cuales se consideraron propiedades que incurren en un cambio de energía en los sistemas aromáticos; como el tipo y cantidad de sustituyentes, la manera en cómo estos se orientan en el anillo de benceno, entre otros. Solo uno de los aspectos tomados en cuenta tuvo un parámetro de correlación con la aromaticidad, el cambio importante estuvo marcado por el tipo de sustituyentes en el anillo, por ende se crearon los siguientes conjuntos de datos:

- Dataset PHNO₂Cl

	Nombre	ZZ	Energía
0	PhCl	27.2463	-434050.8423
1	PhNO ₂	27.6702	-273981.9120
2	pPhNO ₂ _Cl	24.5574	-562370.2942
3	pPhNO ₂ _Cl_NO ₂	23.2699	-690679.4822
4	mPhNO ₂ _Cl	25.1802	-562369.4433
5	mPhNO ₂ _Cl_NO ₂	23.9401	-690676.1917
6	oPhNO ₂ _Cl	25.0165	-562362.1139
7	PhNO ₂ _Cl_NO ₂	23.9523	-690679.4823

Figura 6.13: Datos, regresión lineal para sistemas aromáticos mono, di y trisustituidos con los grupos funcionales NO₂ y Cl en posiciones orto, meta y para. La energía esta expresada en unidades de Kcal/mol y ZZ en unidades de ppm.

- Dataset PHNO₂OH

	Nombre	ZZ	Energía
0	PhOH	26.6719	-192861.7550
1	PhNO ₂	27.6702	-273981.9120
2	oPhNO ₂ _OH	23.9278	-321175.7473
3	mPhNO ₂ _OH	25.3035	-321181.5223
4	pPhNO ₂ _OH	23.4271	-321183.3827
5	PhNO ₂ _OH_NO ₂	21.5880	-449494.1648
6	PhNO ₂ _OH_NO ₂	21.5880	-449494.1648
7	PhNO ₂ _OH_NO ₂	21.5880	-449494.1648

Figura 6.14: Datos, regresión lineal para sistemas aromáticos mono, di y trisustituidos con los grupos funcionales NO₂ y OH en posiciones orto, meta y para. La energía esta expresada en unidades de Kcal/mol y ZZ en unidades de ppm.

- Dataset PHNCIOH

	Nombre	ZZ	Energia
0	PhCl	27.2463	-434050.8423
1	PhOH	26.6719	-192861.7550
2	oPhCl_OH	25.2116	-481248.6973
3	mPhCl_OH	24.4741	-481250.8060
4	pPhCl_OH	24.5285	-481250.3383
5	PhCl_OH_NO2	22.3800	-609568.8372
6	mPhCl_OH_NO2	22.9793	-609563.8831
7	pPhCl_OH_NO2	23.3981	-609563.0529

Figura 6.15: Datos, regresión lineal para sistemas aromáticos mono, di y trisustituidos con los grupos funcionales OH y Cl en posiciones orto, meta y para. La energía esta expresada en unidades de Kcal/mol y ZZ en unidades de ppm.

Note que en estos datos se incluyeron los sistemas aromáticos trisustituidos.

A continuación se presenta los resultados del análisis estadístico de los dataset anteriores, primero se realizó una regresión lineal que indica la tendencia de los datos y la variación del desplazamiento ZZ (ppm) respecto a la energía (Kcal/mol), por medio de un R^2 , por último se muestra un mapa de calor donde se representa la correlación entre las dos variables, esta puede ser fuerte o débil; $0 > \text{Correlación} \leq 1$, esto bajo un coeficiente de correlación de Pearson.

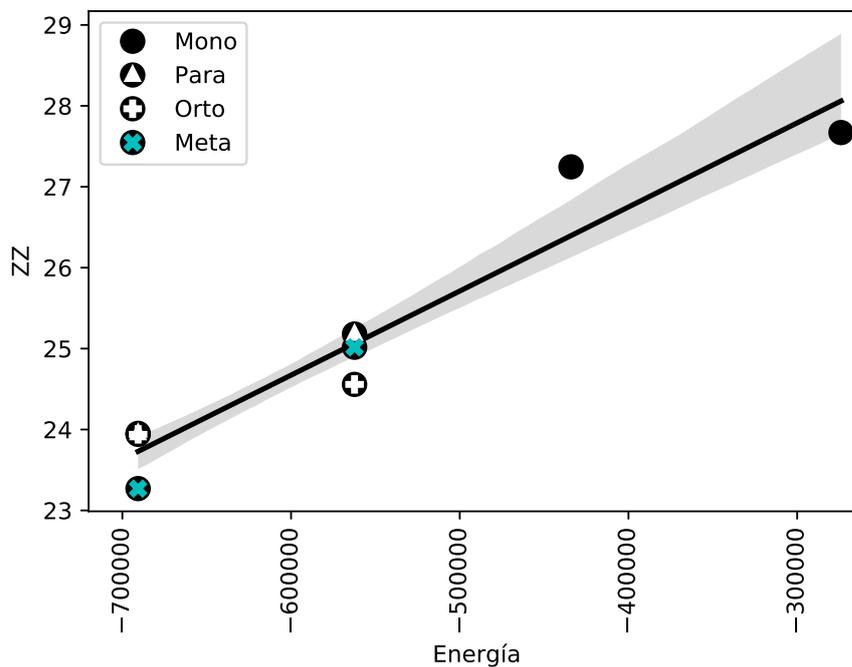
PhNO₂Cl

Figura 6.16: Gráfica, regresión lineal para sistemas aromáticos mono, di y trisustituidos con los grupos funcionales NO₂ y Cl en posiciones orto, meta y para.

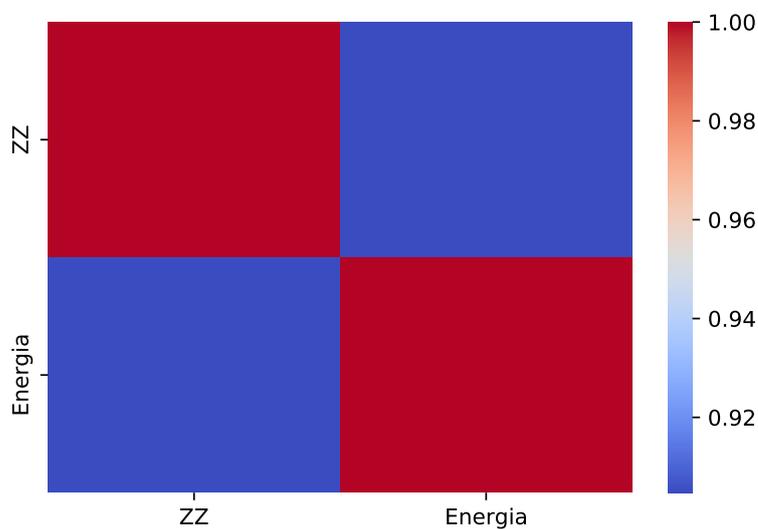


Figura 6.17: Diagrama de calor para sistemas aromáticos mono, di y trisustituidos con los grupos funcionales NO₂ y Cl en posiciones orto, meta y para.

Para este conjunto de datos que involucra el grupo funcional nitro y el halógeno cloro, ver figura 6.13, se obtuvo el mejor ajuste lineal, con un $R^2 = 0,917$ y un índice

de correlación entre la Energía y el desplazamiento ZZ (color azul en el mapa de calor de la figura 6.17) al rededor de 0.92 lo que se califica como una alta correlación, esto da a entender que existe una relación entre la aromaticidad, los grupos funcionales y la energía permitiendo considerar este camino para describir la reactividad de los sistemas aromáticos en una reacción de sustitución aromática electrofílica.

PhNO₂OH

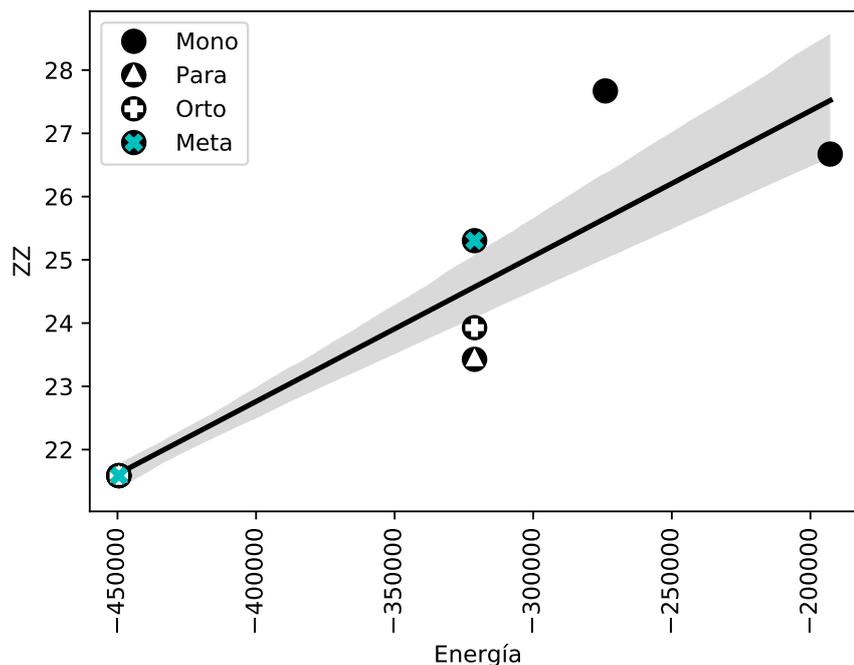


Figura 6.18: Regresión lineal para sistemas aromáticos mono, di y trisustituidos con los grupos funcionales NO₂ y OH en posiciones orto, meta y para.

Para el caso del dataset de las moléculas que tienen en su estructura el grupo funcional nitro y hidroxilo, ver figura 6.14, se obtuvo un $R^2 = 0,824$ y un índice de correlación entre la Energía y el desplazamiento ZZ (color azul en el mapa de calor de la figura 6.19) de 0.95 siendo esto una correlación alta. Note que aunque el porcentaje de variación de la variable de respuesta (R^2) es menor, sigue existiendo una muy buena correlación entre estas dos propiedades.

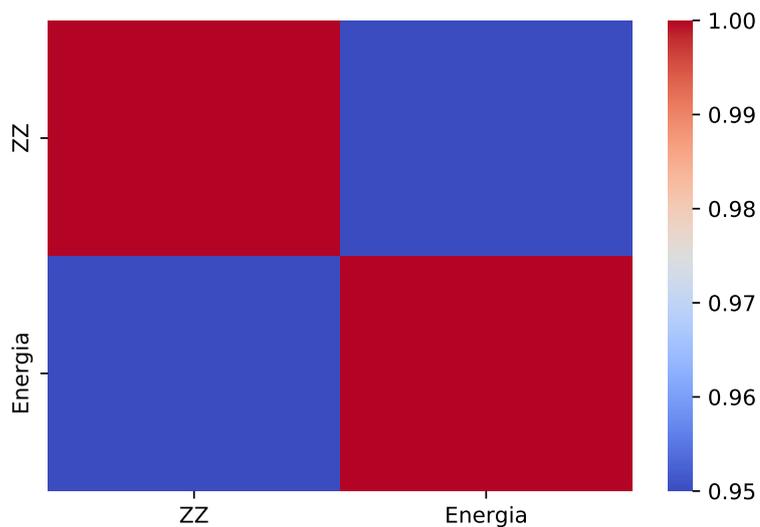


Figura 6.19: Diagrama de calor para sistemas aromáticos mono, di y trisustituidos con los grupos funcionales NO_2 y OH en posiciones orto, meta y para.

PhOHCl

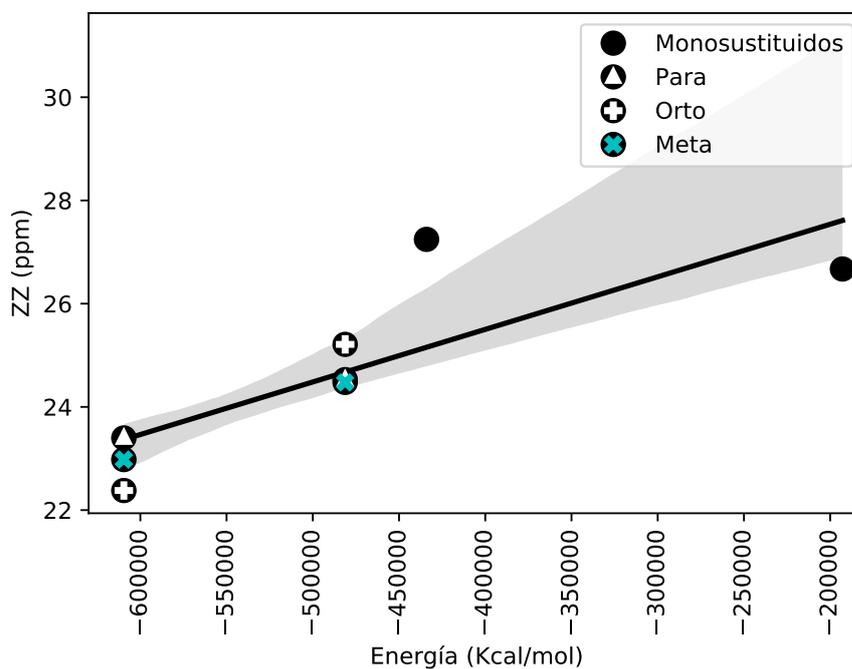


Figura 6.20: Regresión lineal para sistemas aromáticos mono, di y trisustituidos con los grupos funcionales OH y Cl en posiciones orto, meta y para.

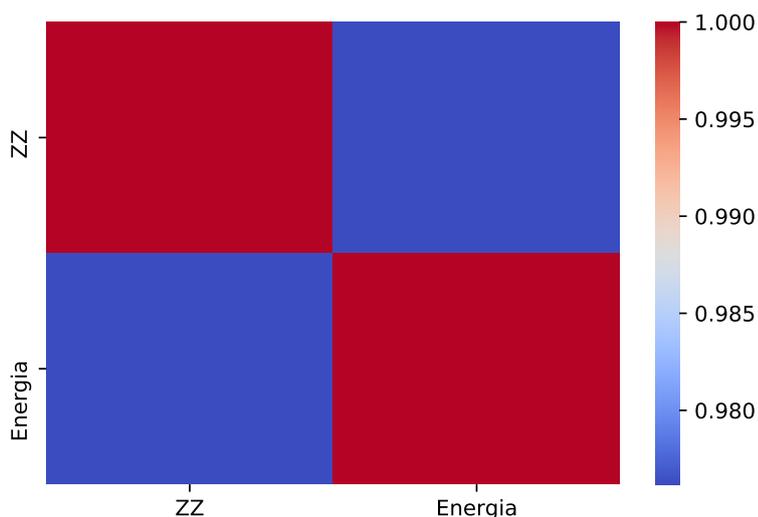


Figura 6.21: Diagrama de calor para sistemas aromáticos mono, di y trisustituidos con los grupos funcionales OH y Cl en posiciones orto, meta y para.

El análisis del conjunto de datos de los compuestos aromáticos con grupos funcionales como el hidroxilo y el halógeno Cl arroja un $R^2 = 0,674$ aunque fue el más bajo de los 3 casos estudiados, su índice de correlación entre la Energía y el desplazamiento ZZ (color azul en el mapa de calor de la figura 6.21) es de 0.98, la correlación entre las dos variables es alta.

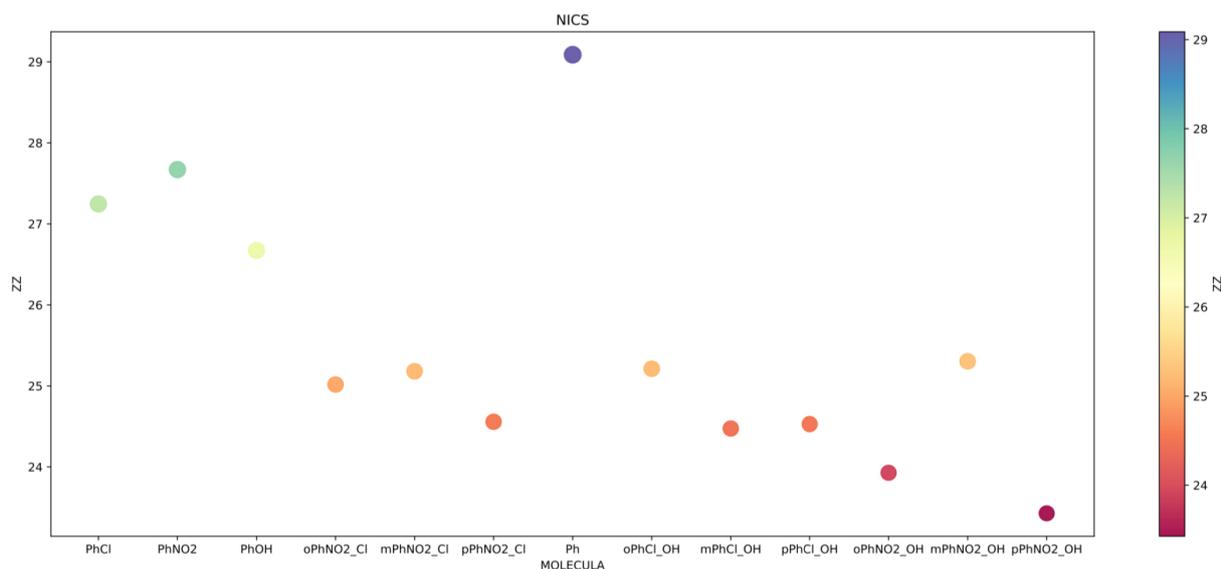


Figura 6.22: Desplazamiento ZZ(ppm) de los compuestos monosustituidos y disustituidos con el benceno como sistema de referencia.

La figura 6.22 muestra la propensión de los sistemas aromáticos estudiados a reducir su aromaticidad, esto visto desde el sistema de referencia, el benceno. En esta gráfica es fácil notar que cada sustitución reduce el desplazamiento en ZZ(ppm), pues son

los compuestos di-sustituídos los que más alejados están de este punto, además, la orientación de los sustituyentes parece tomar parte en la variación de este parámetro, los sistemas con NO_2 y en posición para tienen los valores más reducidos, seguidos por la posición orto y luego la meta, pero esta inclinación no está presente en todos los compuestos, cuando OH y Cl son los sustituyentes, las posiciones meta y para tienen los menores desplazamientos. Esto confirma que el tipo de sustituyentes y el grado de sustitución sobresalen en un estudio de aromaticidad.

Nombre	Base	Energía (Hartree)	Zero Point	kcal/mol	E Kcla/mol	Tiempo Cpu (opt) seg	Tiempo Cpu	Longitud de enlace (Å°)		
								C - C (1,40)	C - H (1,07)	C - Br (1,87)
orto1	Sto-3g	-2826.31	0.12	-1773430.63	-19647.67	354.30	43.50	1.38	1.08	1.88
orto2	3-21g	-2843.63	0.12	-1784302.08	-8776.22	523.10	62.10	1.38	1.07	1.93
orto3	6-31g	-2854.82	0.12	-1791323.57	-1754.73	650.40	84.60	1.38	1.07	1.94
orto4	6-31*	-2855.04	0.12	-1791464.82	-1613.48	4649.90	314.10	1.38	1.07	1.91
orto5	6-31g**	-2855.05	0.12	-1791474.60	-1603.70	4120.20	543.20	1.38	1.07	1.91
orto6	6-31+g*	-2855.07	0.12	-1791484.23	-1594.07	4736.60	590.80	1.38	1.07	1.90
orto7	6-31+g**	-2855.09	0.12	-1791494.09	-1584.21	7560.50	720.90	1.38	1.07	1.90
orto8	6-311+g**	-2857.59	0.11	-1793065.79	-12.51	12478.50	1481.30	1.38	1.07	1.91
orto9	6-311+g(2d,p)	-2857.59	0.11	-1793068.42	-9.88	22699.00	3566.60	1.38	1.07	1.91
orto10	6-311+g(2df,2p)	-2857.61	0.11	-1793078.30	0.00	49607.10	13951.70	1.38	1.08	1.90
orto12	6-311g	-2857.43	0.12	-1792965.27	-113.03	2480.90	319.40	1.38	1.07	1.94
orto13	6-311+g	-2857.44	0.12	-1792968.96	-109.34	4437.30	585.30	1.38	1.07	1.94
orto14	6-311+g*	-2857.58	0.11	-1793056.64	-21.66	7525.20	1347.60	1.38	1.07	1.91
orto15	6-311++g*	-2857.58	0.11	-1793056.72	-21.58	8282.90	1512.60	1.38	1.07	1.91
orto16	6-311++g**	-2857.59	0.11	-1793065.86	-12.44	14352.00	1650.70	1.38	1.07	1.91

Figura 6.23: Energía y longitud de enlace de la Orto-bromoanilina en diferentes bases de Pople a un nivel de teoría HF.

Nombre	Base	Energía (Hartree)	Zero Point	kcal/mol	E Kcal/mol	Tiempo Cpu (opt) seg	Tiempo Cpu	Longitud de enlace (Å)			
								C - C (1,40)	C - H (1,07)	C - Br (1,87)	
orto1	Sto-3G	-2826.31	0.12	-1773430.63	-19647.67	354.30	43.50	1.38	1.08	1.88	
orto2	3-21G	-2843.63	0.12	-1784302.08	-8776.22	523.10	62.10	1.38	1.07	1.93	
orto3	6-31G	-2854.82	0.12	-1791323.57	-1754.73	650.40	84.60	1.38	1.07	1.94	
orto4	6-31*	-2855.04	0.12	-1791464.82	-1613.48	4649.90	314.10	1.38	1.07	1.91	
orto5	6-31G**	-2855.05	0.12	-1791474.60	-1603.70	4120.20	543.20	1.38	1.07	1.91	
orto6	6-31+g*	-2855.07	0.12	-1791484.23	-1594.07	4736.60	590.80	1.38	1.07	1.90	
orto7	6-31+g**	-2855.09	0.12	-1791494.09	-1584.21	7560.50	720.90	1.38	1.07	1.90	
orto8	6-311+g**	-2857.59	0.11	-1793065.79	-12.51	12478.50	1481.30	1.38	1.07	1.91	
orto9	6-311+g(2d,p)	-2857.59	0.11	-1793068.42	-9.88	22699.00	3566.60	1.38	1.07	1.91	
orto10	6-311+g(2df,2p)	-2857.61	0.11	-1793078.30	0.00	49607.10	13951.70	1.38	1.08	1.90	
orto12	6-311g	-2857.43	0.12	-1792965.27	-113.03	2480.90	319.40	1.38	1.07	1.94	
orto13	6-311+g	-2857.44	0.12	-1792968.96	-109.34	4437.30	585.30	1.38	1.07	1.94	
orto14	6-311+g*	-2857.58	0.11	-1793056.64	-21.66	7525.20	1347.60	1.38	1.07	1.91	
orto15	6-311++g*	-2857.58	0.11	-1793056.72	-21.58	8282.90	1512.60	1.38	1.07	1.91	
orto16	6-311+++g**	-2857.59	0.11	-1793065.86	-12.44	14352.00	1650.70	1.38	1.07	1.91	

Figura 6.24: Energía y longitud de enlace de la Orto-bromoanilina en diferentes bases de Pople a un nivel de teoría B3LYP.

Nombre	Base	Energía (Hartree)	Zero Point	kcal/mol	E Kcla/mol	Tiempo Cpu (opt) seg	Tiempo Cpu	Longitud de enlace (Å°)		
								C - C (1,40)	C - H (1,07)	C - Br (1,87)
orto1	Sto-3g	-2829.40	0.11	-1775378.76	-19905.59	642.10	99.70	1.40	1.10	1.90
orto2	3-21g	-2847.12	0.11	-1786496.90	-8787.45	1066.40	191.50	1.39	1.08	1.93
orto3	6-31g	-2858.39	0.11	-1793572.62	-1711.73	1835.90	221.30	1.40	1.08	1.94
orto4	6-31*	-2858.59	0.11	-1793695.16	-1589.19	2495.00	556.50	1.39	1.09	1.91
orto5	6-31g**	-2858.60	0.11	-1793703.43	-1580.92	3106.20	671.20	1.39	1.08	1.90
orto6	6-31+g*	-2858.62	0.11	-1793715.04	-1569.31	4731.50	1068.60	1.39	1.09	1.89
orto7	6-31+g**	-2858.63	0.11	-1793723.40	-1560.95	7382.00	1310.80	1.39	1.09	1.89
orto8	6-311+g**	-2861.10	0.11	-1795273.76	-10.59	11421.90	2182.40	1.39	1.08	1.91
orto9	6-311+g(2d,p)	-2861.10	0.11	-1795276.15	-8.19	12719.90	3920.30	1.39	1.08	1.91
orto10	6-311+g(2df,2p)	-2861.12	0.11	-1795284.35	0.00	33046.90	13586.90	1.39	1.08	1.90
orto12	6-311g	-2860.97	0.11	-1795189.01	-95.33	2174.70	485.80	1.39	1.08	1.95
orto13	6-311+g	-2860.97	0.11	-1795192.73	-91.62	4124.30	939.50	1.39	1.08	1.96
orto14	6-311+g*	-2861.09	0.11	-1795265.06	-19.29	6787.50	1861.70	1.39	1.08	1.91
orto15	6-311++g*	-2861.09	0.11	-1795265.14	-19.20	10239.80	1957.90	1.39	1.08	1.91
orto16	6-311++g**	-2861.10	0.11	-1795273.84	-10.51	12152.40	2556.80	1.39	1.08	1.91

Figura 6.25: Energía y longitud de enlace de la Orto-bromoanilina en diferentes bases de Pople a un nivel de teoría B3PW91.

Nombre	Base	Energía (Hartree)	Zero Point	kcal/mol	E Kcal/mol	Tiempo Cpu (opt) seg	Tiempo Cpu	Longitud de enlace (Å)			
								C - C (1,40)	C - H (1,07)	C - Br (1,87)	
orto1	Sto-3g	-2826,72	0.12	-1773694.63	-20125.22	518.70	159.90	1.41	1.10	1.91	
orto2	3-21g	-2844,29	0.11	-1784724.02	-9095.83	1516.10	952.10	1.40	1.09	1.95	
orto3	6-31g	-2855,48	0.11	-1791746.65	-2073.20	1732.10	2767.20	1.41	1.09	1.96	
orto4	6-31*	-2856,08	0.11	-1792119.95	-1699.90	4581.50	11519.10	1.39	1.09	1.91	
orto5	6-31g***	-2856,13	0.11	-1792151.60	-1668.25	6061.60	18384.90	1.39	1.08	1.91	
orto6	6-31+g*	-2856,12	0.11	-1792147.09	-1672.76	13034.40	37034.70	1.40	1.09	1.90	
orto7	6-31+g**	-2856,17	0.11	-1792178.41	-1641.44	9354.90	92800.70	1.40	1.08	1.90	
orto8	6-311+g**	-2858,72	0.11	-1793782.34	-37.50	16217.90	142201.90	1.40	1.09	1.90	
orto9	6-311+g(2d,p)	-2858,78	0.11	-1793819.85	0.00	1488540.40	262714.60	1.39	1.08	1.90	
orto12	6-311g	-2858,16	0.11	-1793427.63	-392.22	1722.00	9372.40	1.40	1.09	1.96	
orto13	6-311+g	-2858,17	0.11	-1793437.59	-382.26	12483.20	31884.00	1.41	1.09	1.96	
orto14	6-311+g*	-2858,68	0.11	-1793752.65	-67.20	9466.20	91655.70	1.40	1.09	1.90	
orto15	6-311++g*	-2858,68	0.11	-1793752.77	-67.08	7513.30	83511.80	1.41	1.09	1.90	
orto16	6-311++g**	-2858,73	0.11	-1793782.45	-37.40	3387.80	7608.70	1.41	1.09	1.90	

Figura 6.26: Energía y longitud de enlace de la Orto-bromoanilina en diferentes bases de Pople a un nivel de teoría MP2.

El cálculo de esta propiedad con Multiwfn es verdaderamente sencillo, lo primero a considerar es que se debe tener el archivo con extensión .wfn, este lo obtenemos utilizando Gaussian o el mismo Multiwfn, solo hay que contar con la estructura optimizada y generar el siguiente input:

```
%chk=bromoanilina.chk
#p b3lyp/3-21g* iop(99/18=1) out=wfn
bromoanilina
0 1
C          -0.59426230    0.18442623    0.00000000
C          0.80089770    0.18442623    0.00000000
C          1.49843570    1.39217723    0.00000000
C          0.80078170    2.60068623   -0.00119900
C          -0.59404330    2.60060823   -0.00167800
C          -1.29164430    1.39240223   -0.00068200
H          -1.14402130   -0.76789077    0.00045000
H          2.59811570    1.39225723    0.00063400
H          -1.14416530    3.55288923   -0.00263100
H          -2.39124830    1.39258523   -0.00086200
N          1.53626286    3.87346565   -0.00127787
H          1.29588835    4.39730036   -0.81847876
H          1.29387121    4.39856716    0.81451297
Br         1.75534250   -1.47000114    0.00228403
bromoanilina.wfn
```

Figura A.1: input para generar archivos wfn

el archivo se guarda como X_wfn.com, en este caso fue bromoanilina_wfn.com y se envía como g09 X_wfn.com si esta trabajando en gaussian, al finalizar el cálculo debe generar 3 archivos, uno con extensión .chk, otro con .log y el que nos interesa .wfn. En muchas ocasiones no se genera el .wfn por lo que hay que dirigirse al archivo .log e identificar cuál es el error.

ANÁLISIS POBLACIONAL

Después de tener el archivo .wfn procedemos a cargarlo en el programa, ver figura A.3, seleccionamos el análisis de poblaciones (opción 7), luego la opción 1 que corresponde a las cargas de Hirshfeld y por ultimo preguntará por la manera que desea calcularlo si por las densidades atómicas de los átomos libres o generando una función de onda por usted mismo, ver figura A.4, el mismo programa nos hace la recomendación que sea desde los átomos libres, entonces seleccionamos esta opción e inmediatamente obtenemos los resultados de las cargas, ver figura A.5.

```

Multiwfn -- Acceso directo
Multiwfn -- A Multifunctional Wavefunction Analyzer
Version 3.8(dev), release date: 2021-Mar-24
Developer: Tian Lu (Beijing Kein Research Center for Natural Sciences)
Below paper ***MUST BE CITED*** if Multiwfn is utilized in your work:
  Tian Lu, Feihu Chen, J. Comput. Chem., 33, 580-592 (2012)
See "How to cite Multiwfn.pdf" in Multiwfn binary package for more information
Multiwfn official website: http://sobereva.com/multiwfn
Multiwfn English forum: http://sobereva.com/wfnbbs
Multiwfn Chinese forum: http://bbs.keinrci.com/wfn

( Number of parallel threads: 4 Current date: 2021-06-07 Time: 06:40:54 )

Input file path, for example E:\love.Life\Wico_Yazawa.wfn
(Supported: .wfn/.wfn/.fch/molden/31/chg/pdb/xyz/mol2/cub/grd, etc.)
Hint: Press ENTER button directly can select file in a GUI window. To reload the file last time used, simply input the
letter "o". Input such as ?miku.fch can open the miku.fch in the same folder as the file last time used.

```

Figura A.2: Interfaz Multiwfn

```

Multiwfn -- Acceso directo
Multiwfn -- A Multifunctional Wavefunction Analyzer
Version 3.8(dev), release date: 2021-Mar-24
Developer: Tian Lu (Beijing Kein Research Center for Natural Sciences)
Below paper ***MUST BE CITED*** if Multiwfn is utilized in your work:
  Tian Lu, Feihu Chen, J. Comput. Chem., 33, 580-592 (2012)
See "How to cite Multiwfn.pdf" in Multiwfn binary package for more information
Multiwfn official website: http://sobereva.com/multiwfn
Multiwfn English forum: http://sobereva.com/wfnbbs
Multiwfn Chinese forum: http://bbs.keinrci.com/wfn

( Number of parallel threads: 4 Current date: 2021-06-07 Time: 06:40:54 )

Input file path, for example E:\love.Life\Wico_Yazawa.wfn
(Supported: .wfn/.wfn/.fch/molden/31/chg/pdb/xyz/mol2/cub/grd, etc.)
Hint: Press ENTER button directly can select file in a GUI window. To reload the file last time used, simply input the
letter "o". Input such as ?miku.fch can open the miku.fch in the same folder as the file last time used.

```

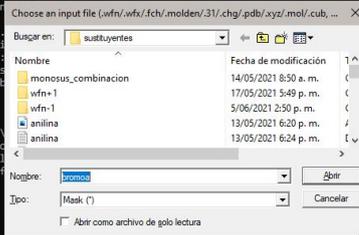


Figura A.3: Cargar el archivo .Wfn

```

Multiwfn -- Acceso directo
17 Basin analysis
19 Orbital localization analysis
21 Energy decomposition analysis
100 Other functions (Part 1)
300 Other functions (Part 3)
7
----- Population analysis and atomic charges -----
-2 Calculate interaction energy between fragments based on atomic charges
-1 Define fragment
0 Return
1 Hirshfeld atomic charge
2 Voronoi deformation density (VDD) atom population
10 Becke atomic charge with atomic dipole moment correction
11 Atomic dipole corrected Hirshfeld atomic charge (ADCH) (recommended)
12 CHELPG ESP fitting atomic charge
13 Merz-Kollmann (MK) ESP fitting atomic charge
14 AIM atomic charge
15 Hirshfeld-I atomic charge
16 CMS atomic charge
17 Electronegativity Equalization Method (EEM) atomic charge
18 Restraigned ElectroStatic Potential (RESP) atomic charge
19 Gasteiger (PEOE) charge
4
Citation: Theor. Chim. Acta. (Berl), 44, 129-138 (1977)
This task requests atomic densities, please select how to obtain them
1 Use build-in sphericalized atomic densities in free-states (more convenient)
2 Provide wavefunction file of involved elements by yourself or invoke Gaussian to automatically calculate them

```

Figura A.4: Opciones para calcular las cargas de Hirshfeld

```

Multwfn - Acceso directo
Hirshfeld charge of atom 10(H) is 0.04769465
Hirshfeld charge of atom 11(N) is -0.21437969
Hirshfeld charge of atom 12(H) is 0.10568189
Hirshfeld charge of atom 13(H) is 0.10567710
Hirshfeld charge of atom 14(Br) is -0.04303194
Summing up all charges: -0.00047019
Total dipole moment from atomic charges: 0.521482 a.u.
X/Y/Z of dipole moment vector: 0.511800 0.099611 -0.000091 a.u.
Final atomic charges, after normalization to actual number of electrons
Atom 1(C): -0.04729938
Atom 2(C): 0.00594565
Atom 3(C): -0.04497128
Atom 4(C): 0.03855475
Atom 5(C): -0.05695978
Atom 6(C): -0.03833295
Atom 7(H): 0.04700134
Atom 8(H): 0.05321261
Atom 9(H): 0.04185514
Atom 10(H): 0.04769998
Atom 11(N): -0.21433930
Atom 12(H): 0.10568690
Atom 13(H): 0.10568211
Atom 14(Br): -0.04283578
Calculation took up 1 seconds wall clock time
If outputting atom coordinates with charges to bromoanilina.chg in current folder? (y/n)

```

Figura A.5: cargas de Hirshfeld

FUNCIONES CONDENSADAS DE FUKUI Y DESCRIPTOR DUAL

Este análisis de las Funciones condensadas de Fukui se hizo a partir de las cargas atómicas y no de los orbitales moleculares de frontera como ya habíamos mencionado anteriormente, por ende, era necesario tener en primera instancia el análisis A.1, para luego aplicar las expresiones matemáticas 5.6 y 5.7 planteadas en el capítulo 3. En este punto del trabajo hay un desconcierto con estas fórmulas y las empleadas por el autor en el manual del programa Multiwfn, en estas las ecuaciones expresadas para hacer este procedimiento son las siguientes:

$$F_A^+ = q_N^A - q_{N+1}^A \quad (\text{A.1})$$

$$F_A^- = q_{N-1}^A - q_N^A \quad (\text{A.2})$$

Sustentadas en la definición de carga atómica:

$$q^A = Z^A - P^A \quad (\text{A.3})$$

y como la función condensada f^+ se puede definir como:

$$F_A^+ = P_{N+1}^A - P_N^A \quad (\text{A.4})$$

Entonces despejando P_N^A y P_{N+1}^A de A.3 y sustituyendo en A.2 se obtiene A.1.

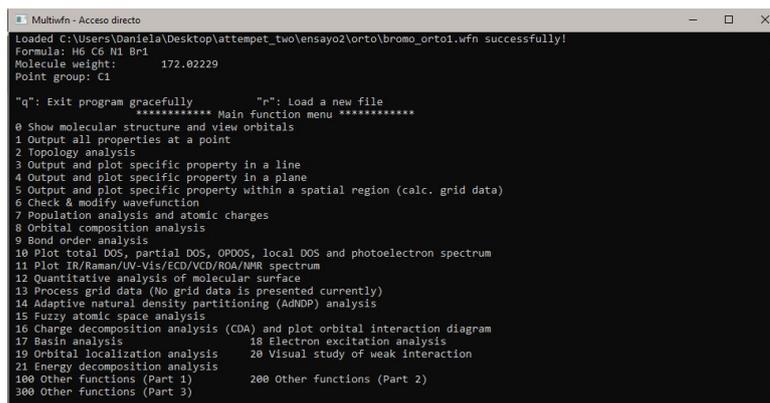
Pero para esto no existe en el manual un sustento válido, como un artículo o libro que lo respalde, por lo cual para todas las definiciones de funciones de Fukui nos basamos en los artículos [12] y [15] pero si utilizamos estas ecuaciones, 5.6 y 5.7 el resultado es incongruente, queda al contrario, siendo finalmente necesario emplear las definiciones del manual.

Para el descriptor dual, ecuación 5.9, como depende de los valores de las funciones de Fukui, también era necesario emplear dichas ecuaciones, de lo contrario los resultados eran discordantes.

ISOSUPERFICIE DE DENSIDAD ELECTRÓNICA

Con esta gráfica se hace un análisis cualitativo de la función de Fukui sobre la isosuperficie molecular, su cálculo es sencillo como todos los de Multiwfn, el procedimiento es el siguiente:

siempre el primer paso es tener los archivos .wfn para poder cargarlos en el programa, ver figura A.3. Después de subir los archivos al programa se elige la opción 5 del panel mostrado en la figura A.6 para indicarle que calcule los datos de cuadrícula:



```

Multiwfn - Acceso directo
Loaded C:\Users\Daniela\Desktop\attempet_two\ensayo2\orto\bromo_ortol.wfn successfully!
Formula: H6 C6 N1 Br1
Molecule weight: 172.02229
Point group: C1

"q": Exit program gracefully      "r": Load a new file
***** Main function menu *****
0 Show molecular structure and view orbitals
1 Output all properties at a point
2 Topology analysis
3 Output and plot specific property in a line
4 Output and plot specific property in a plane
5 Output and plot specific property within a spatial region (calc. grid data)
6 Check & modify wavefunction
7 Population analysis and atomic charges
8 Orbital composition analysis
9 Bond order analysis
10 Plot total DOS, partial DOS, OPDOS, local DOS and photoelectron spectrum
11 Plot IR/Raman/UV-Vis/ECD/VCD/ROA/NMR spectrum
12 Quantitative analysis of molecular surface
13 Process grid data (No grid data is presented currently)
14 Adaptive natural density partitioning (AdNDP) analysis
15 Fuzzy atomic space analysis
16 Charge decomposition analysis (CDA) and plot orbital interaction diagram
17 Basin analysis
18 Electron excitation analysis
19 Orbital localization analysis
20 Visual study of weak interaction
21 Energy decomposition analysis
100 Other functions (Part 1)
200 Other functions (Part 2)
300 Other functions (Part 3)
  
```

Figura A.6: interfaz de MultiWfn para calcular la isosuperficie de densidad electrónica.

El tercer paso no es tan intuitivo porque no aparece en las opciones, pero es igual a lo que se hizo anteriormente para hallar las funciones de Fukui condensadas y es cargar con la opción cero un archivo externo que contenga la información del sistema con carga +1 para luego restársela al sistema con la información de densidad total y obtener la superficie de interés, se debe entonces indicar que se va a cargar solo 1 un archivo y luego con un menos y el nombre del archivo separado por una coma cargarlo, así: `, nombre_archivo + 1.wfn`". Siguiendo a esto se debe elegir que tipo de datos se desea calcular en la cuadrícula y esto sería la opción 1 que corresponde a la densidad electrónica, después es necesario elegir la cantidad de puntos que va a tener la cuadrícula a lo cual el manual recomienda elegir la opción dos, ver figura A.8

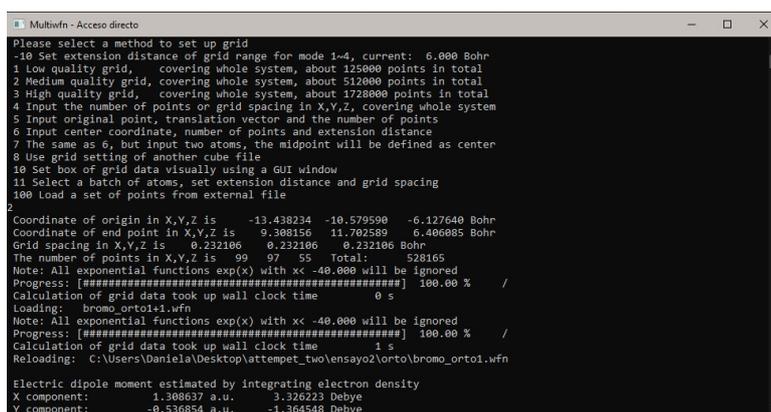


Figura A.7: Opciones para la cantidad de puntos de cuadrícula para un calculo de isosuperficie

Habiendo hecho todo el procedimiento anterior el programa procede a calcular y con la opción -1, podemos visualizar la isosuperficie de densidad electrónica.

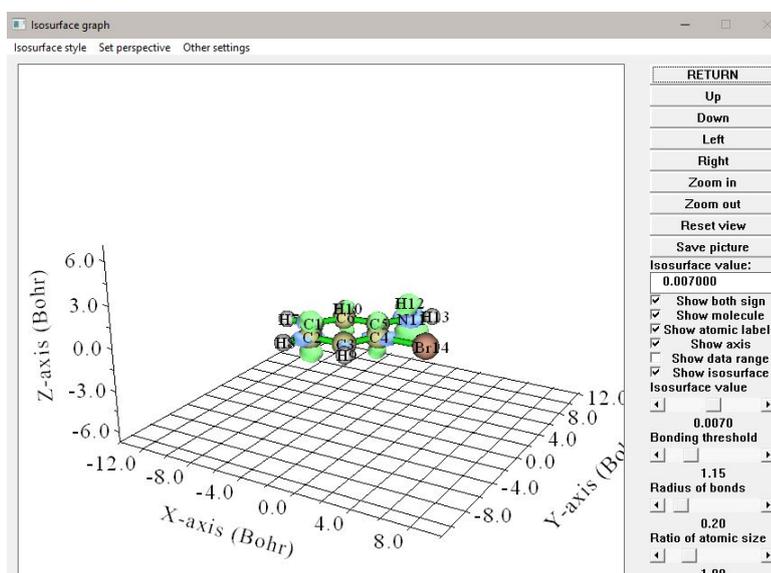


Figura A.8: isosuperficie de densidad electrónica

DISTRIBUCIÓN DE LA FUNCIÓN DE FUKUI EN LA SUPERFICIE MOLECULAR LOCAL (FML)

Otro método que empleamos del programa fue la localización y cuantificación de la distribución de la función de Fukui, es decir, examina el valor promedio de F^- en la superficie molecular local correspondiente a cada átomo, su cálculo no es tan simple porque requiere tener dos ventanas del programa MultiWfn abiertas debido a que uno de los procedimientos es hallar los datos de cuadrícula de la isosuperficie, como en el procedimiento anterior, pero en vez de visualizarla, en la otra ventana a partir del archivo generado, se cuantifica. para referirnos a las ventanas, se nombraran como pantalla-A y pantalla-B.

Para iniciar el análisis se abren dos ventanas, en la primera se sigue el siguiente proceso:

- Se carga el archivo .wfn de la molécula neutra, como se ha mostrado en las metodologías anteriores.
- se selecciona la opción **12** para indicar que se quiere hacer un análisis cuantitativo de la superficie.
- Luego se elige el número **2**, para que el mapeo de la función sea del potencial electrostático.
- Este es el paso donde se indica que se desea cargar el archivo nombre+1.wfn, se hace desde la opción **0**.
- eligiendo el número **1** se define e ISO de la superficie, el manual recomienda que sea 0.01 que para poder abarcar todos los puntos de interés del sistema.
- Luego de esto, se selecciona el número **1** expresando que la base del calculo es la densidad electrónica.
- finalmente seleccionamos **0** e iniciamos el análisis.
- Para finalizar, el programa nos pide introducir un archivo .txt que debemos generar en la pantalla-B por lo que esta pantalla permanece estática un momento.

```

Multiwfn - Acceso directo
5 Loading mapped function values from external file, current: Vertices data
6 Start analysis without considering mapped function
1
How to define the surface to be analyzed?
1 Isosurface of electron density
2 Isosurface of a specific real space function
5 Hirshfeld surface (isosurface of Hirshfeld weight) of a fragment
6 Becke surface (isosurface of Becke weight) of a fragment
10 Isosurface of a grid data loaded from external file
1
Input the isovalue for defining the isosurface, e.g. 0.5
Hint: Isovale of 0.001 is commonly used to define molecular vdW surface
0.01
NOTE: If this module is used in your research, please cite both the Multiwfn original paper and below paper, the latter
detailedly described the underlying algorithm employed in this module
Tian Lu, Feihu Chen, Quantitative analysis of molecular surface based on improved Marching Tetrahedra algorithm, J. Mol
Graph. Model., 38, 314-323 (2012)
***** Quantitative Molecular Surface Analysis *****
-1 Return to main menu
0 Start analysis now!
1 Select the way to define surface, current: Electron density, iso: 0.01000
2 Select mapped function, current: Function from external file
3 Spacing of grid points for generating molecular surface: 0.200000
4 Advanced options
5 Loading mapped function values from external file, current: Vertices data
6 Start analysis without considering mapped function

```

Figura A.9: pasos para calcular FML, pantalla-A

El resultado se obtiene unos segundos después, un archivo .txt que se usara en la siguiente pantalla, la secuencia a seguir en la pantalla del programa abierta es la siguiente:

- El primer paso en esta pantalla es el mismo que en la anterior, cargar el archivo .wfn neutro.
- lo siguiente es indicar que sobre el archivo .txt generado anteriormente se quiere las funciones de Fukui con la opción **5**.

- opción 0, seguida de la 1.
- luego se resta la función nombre+1.wfn como se ejemplificó antes.
- se da la opción 1 que elige el análisis de densidad electrónica
- ahora seleccionando el número 100 se puede cargar el archivo .txt generado en la pantalla-A y se genera un nuevo archivo .txt que se debe nombrar diferente al anterior.
- Teniendo estos archivos .txt guardados en la carpeta de archivos con extensión .wfn seleccionados, se cierra esa pantalla B y regresamos a la pantalla-A, allí cargamos el archivo .txt obteniendo los valores para cada átomo, estos se visualizan seleccionando la opción 11, ver figura A.10.

```

Multifwn - Acceso directo
5  4.86753  4.86753  0.00000  0.000004917  0.000172533
6  4.45746  4.45746  0.00000  0.000010900  0.000141061
7  15.96112 15.96112  0.00000  0.000050201  0.000252048
8  16.10720 16.10720  0.00000  0.000188398  0.000274015
9  17.02466 17.02466  0.00000  0.000039013  0.000226286
10 14.70589 14.70589  0.00000  0.000025804  0.000234003
11  4.50254  4.50254  0.00000  0.000004917  0.000222142
12 12.94725 12.94725  0.00000  0.000008108  0.000298431
13 14.50825 14.50825  0.00000  0.000008267  0.000237179
14 31.83773 31.83773  0.00000  0.000012285  0.000179167

Atom# All/Positive/Negative average All/Positive/Negative variance
1 8.28598E-05 8.28598E-05 NaN NaN 1.7111E-09 NaN
2 1.58395E-04 1.58395E-04 NaN NaN 1.7032E-09 NaN
3 6.04191E-05 6.04191E-05 NaN NaN 5.5161E-10 NaN
4 7.54437E-05 7.54437E-05 NaN NaN 1.9075E-09 NaN
5 9.44576E-05 9.44576E-05 NaN NaN 2.3085E-09 NaN
6 9.41267E-05 9.41267E-05 NaN NaN 8.5675E-10 NaN
7 1.52515E-04 1.52515E-04 NaN NaN 3.0481E-09 NaN
8 1.87554E-04 1.87554E-04 NaN NaN 1.7928E-09 NaN
9 1.27115E-04 1.27115E-04 NaN NaN 2.7189E-09 NaN
10 1.50361E-04 1.50361E-04 NaN NaN 2.4929E-09 NaN
11 1.37656E-04 1.37656E-04 NaN NaN 5.0170E-09 NaN
12 2.04460E-04 2.04460E-04 NaN NaN 4.1937E-09 NaN
13 1.37976E-04 1.37976E-04 NaN NaN 4.0048E-09 NaN
14 1.15360E-04 1.15360E-04 NaN NaN 8.4433E-10 NaN

If outputting the surface facets to locsurf.pdb in current folder? By which you can visualize local surface via third-part visualization program such as VMD (y/n)
    
```

Figura A.10: Resultados Distribución de la función de Fukui en la superficie molecular local

GUÍA DE CÁLCULO DE LOS NICS

Computar los desplazamientos químicos independientes del núcleo (NICS) es un proceso sencillo y de muy poco tiempo, no requiere de herramientas muy sofisticada ni programas computacionales costosos o de difícil acceso. Para calcular los NICS necesitamos como en cualquiera de los otros procesos mencionados aquí, tener la molécula de interés optimizada, luego de esto, extraemos las coordenadas optimizadas del archivo de salida de la optimización y con la ayuda de un visualizador gráfico, en este caso se empleó ChemCraft y Avogadro incorporamos en las coordenadas dos átomos Fantasma (Bq), ver figura B.1 uno que este en las coordenadas 0,0,0 en el centro del anillo y el siguiente en coordenadas de 1 \AA del centro del anillo, es decir, 0,0,1. Esta distancia de 1 \AA es el resultado de investigaciones en las cuales determinaron a que distancia las nube σ y π eran mejor descritas por estos átomos [37]. Después de crear las nuevas coordenadas en el programa Gaussian se crea el input mostrado en la figura B.2.

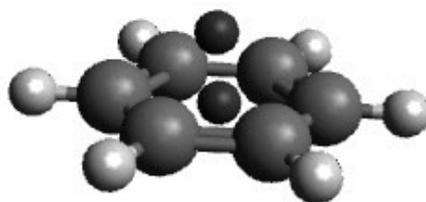


Figura B.1: Molécula de benceno con átomos fantasma para el cálculo de NICS.

Para la exploración de los resultados es necesario contar con el cálculo de NICS para el benceno, si bien este método no utiliza sistemas de referencia en su trabajo computacional, para aplicarlo a la aromaticidad si es necesario comparar los resultados de cada uno de los compuestos con los del benceno que es la molécula modelo de sistemas aromáticos y evidenciar como se distorsiona esta propiedad con cada uno de los cambios estructurales o electrónicos que se van haciendo.

```

chk=benceno_NICS.chk
%nproc=8
#p b3lyp/6-311++g** nmr

benceno

0 1
6 -1.159172959 0.777101775 0.046535566
6 0.089715625 1.392049448 -0.062320806
6 -1.248889414 -0.614947116 0.108856406
1 0.159515979 2.475067448 -0.110806644
1 -2.220528022 -1.093378801 0.193546981
6 1.248889414 0.614947116 -0.108856406
6 -0.089715625 -1.392049448 0.062320806
1 2.220528022 1.093378801 -0.193546981
1 -0.159515979 -2.475067448 0.110806644
6 1.159172959 -0.777101775 -0.046535566
1 2.061012043 -1.381688647 -0.082740337
1 -2.061012043 1.381688647 0.082740337
bq 0.000000000 0.000000000 0.000000000
bq 0.000000000 0.000000000 1.000000000

```

Figura B.2: Input para el calculo de NICS.

```

8 H Isotropic = 24.3547 Anisotropy = 5.2359
XX= 24.5175 YX= -1.6521 ZX= -0.1488
XY= -1.6469 YY= 27.0275 ZY= -0.1191
XZ= -0.1237 YZ= -0.0942 ZZ= 21.5192
Eigenvalues: 21.5059 23.7129 27.8453
9 H Isotropic = 24.3343 Anisotropy = 5.2403
XX= 27.7826 YX= -0.2856 ZX= -0.4069
XY= -0.2862 YY= 23.6899 ZY= -0.0626
XZ= -0.4043 YZ= -0.0881 ZZ= 21.5305
Eigenvalues: 21.5002 23.6749 27.8279
10 C Isotropic = 49.2407 Anisotropy = 185.6831
XX= -31.7433 YX= 48.5015 ZX= 11.8306
XY= 48.2956 YY= 7.3647 ZY= 3.4833
XZ= 11.6849 YZ= 3.4688 ZZ= 172.1006
Eigenvalues: -64.6469 39.3395 173.0294
11 H Isotropic = 24.3559 Anisotropy = 5.2451
XX= 24.9868 YX= 1.8915 ZX= -0.3044
XY= 1.8884 YY= 26.5597 ZY= -0.3315
XZ= -0.3208 YZ= -0.3393 ZZ= 21.5213
Eigenvalues: 21.4865 23.7286 27.8526
12 H Isotropic = 24.3559 Anisotropy = 5.2451
XX= 24.9868 YX= 1.8915 ZX= -0.3044
XY= 1.8884 YY= 26.5597 ZY= -0.3315
XZ= -0.3208 YZ= -0.3393 ZZ= 21.5213
Eigenvalues: 21.4865 23.7286 27.8526
13 Bq Isotropic = 8.0694 Anisotropy = 9.6501
XX= 4.8996 YX= 0.0229 ZX= 0.6297
XY= 0.0241 YY= 4.8640 ZY= 0.3931
XZ= 0.6450 YZ= 0.3873 ZZ= 14.4445
Eigenvalues: 4.8475 4.8578 14.5027
14 Bq Isotropic = 10.2818 Anisotropy = 28.5056
XX= 0.9219 YX= 0.0670 ZX= 2.1680
XY= 0.0683 YY= 0.8355 ZY= 1.3113
XZ= 1.8847 YZ= 1.1300 ZZ= 29.0879
Eigenvalues: 0.7600 0.7998 29.2855

```

Figura B.3: archivo de salida para un calculo de NICS.

El archivo de salida contiene la información de los desplazamientos para cada uno de los átomos incluyendo los Bq, ver figura B.3 pero es en estos últimos que se va a poner atención, se hace una comparación de los Bq del benceno y la molécula en

estudio. Es de nuestro interés para la aromaticidad los cambios en la coordenada ZZ que se refiere a los cambios en la nube electrónica π .

CONCLUSIONES

- Se logró determinar que B3PW91/6-311+g(2df,2p) es la mejor combinación de método y base para realizar los cálculos ab-initio de los sistemas aromáticos di-sustituidos propuestos.
- Los índices de Fukui son buenos descriptores locales de reactividad pero se pueden potenciar y lograr mejores conclusiones frente a los sitios activos en el anillo de benceno usando las variaciones como la función dual de Fukui y $\bar{F}LM$.
- los cálculos de los índices de Fukui y su isosuperficie permitieron evidenciar que un efecto cooperativo, no garantiza una mayor localización de densidad electrónica en el átomo de carbono que lo sufre.
- El análisis de aromaticidad hecho a través de RMN permitió mostrar una relación entre este parámetro y la energía de los sistemas aromáticos propuestos, aunque la estadística hecha sobre estos datos no puede ser concluyente debido al tamaño pequeño de los dataset, es necesario construir e incluir más sistemas.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia, en particular a mis padres por su esfuerzo y paciencia, por brindarme la oportunidad de crecer académicamente, les agradezco por todo su amor y motivación.

De igual manera quiero expresar mi agradecimiento a la familia Granda Arango por su presencia en mi vida, a doña Luz Dary por su cariño infinito, a Don Orlando por mostrarme que el conocimiento es el mejor camino para enfrentar la vida y a su hijo Camilo por su amor incondicional.

También le doy las gracias a cada uno de los profesores del instituto por compartir su conocimiento, por sembrar curiosidad y cariño a esta ciencia, por sus exigencias y en particular por sus consejos.

Finalmente, de manera muy especial quiero agradecer al profesor Luis Fernando Moreno quien me brindó su confianza y compañía en los pasos finales de mi formación como Químico.

DEDICATORIA

“La vida no es fácil, para ninguno de nosotros. Pero... ¡Que importa! hay que perseverar y, sobre todo, tener confianza en uno mismo. Hay que sentirse dotado para realizar alguna cosa y que esa cosa hay que alcanzarla, cueste lo que cueste” Marie Curie.
...A Cami, mi guía, mi apoyo, mi ejemplo...

BIBLIOGRAFÍA

- [1] George A.Olah. «Mechanism of Electrophilic Aromatic Substitutions». En: *American Chemical Society* Vol. 4 (1970), págs. 240-248. DOI: 10.1021/ar50043a002.
- [2] Giuseppe Musumarra Danila Pisano Alan R. Katritzky Piotr Barczynski y Mirosław Szafran. «Aromaticity as a quantitative concept. 1. A statistical demonstration of the orthogonality of classical and magnetic aromaticity in five- and six-membered heterocycles». En: *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 111.1 (1989), 7–15. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja00183a002>.
- [3] Giuseppe Musumarra Danila Pisano Alan R. Katritzky Piotr Barczynski y Mirosław Szafran. «Aromaticity as a quantitative concept. 1. A statistical demonstration of the orthogonality of classical and magnetic aromaticity in five- and six-membered heterocycles». En: *Chem. Phys.* Vol. 6 (2004), 242–248. DOI: <https://doi.org/10.1039/B312566C>.
- [4] Magnus J. Johansson Anna Tomberg y Per-Ola Norrby. «A Predictive Tool for Electrophilic Aromatic Substitutions Using Machine Learning». En: *J. Org. Chem.* (2018). DOI: 10.1021/acs.joc.8b022700.
- [5] Richard F. W. Bader y Cheng Chang. «Propertres of Atoms In Molecules: Electrophilic Aromatic Subgtituton». En: *J. Phys. Chem.* Vol. 93 (1989), págs. 2946-2956. DOI: 10.1021/j100345a020.
- [6] Diola Bagayoko. «Understanding density functional theory DFT and completing it in practice». En: *AIP Advances* Vol.4 (2014), págs. 127104-1,127104-12. DOI: 10.1063/1.4903408.
- [7] H. CHERMETTE. «Chemical Reactivity Indexes in Density Functional Theory». En: *Journal of Computational Chemistry* Vol.20 (1999), págs. 129-154. DOI: 10.1002/(SICI)1096-987X(19990115)20:1<129::AID-JCC13>3.0.CO;2-A.
- [8] André Grand Christophe Morell y Alejandro Toro-Labbé. «New Dual Descriptor for Chemical Reactivity». En: *J. Phys. Chem.* Vol.109 (2005), págs. 205-212. DOI: 10.1021/jp046577a.
- [9] C. J. Cramer. *Essentials of computational chemistry.Theories and models*. John Wiley Sons Ltd., 2004.
- [10] Jordan L. Ciza David C. Forbes Mohini Agarwal y Heather A. Landry. «Zeroing In on Electrophilic Aromatic Substitution». En: *Journal of Chemical Education* Vol.84.11 (2007), 9371–9373. DOI: 10.1021/ed084p1878.
- [11] Professor Dr. Richard Dronskowski. *Computational Chemistry of Solid State Materials: A Guide for Materials Scientists, Chemists, Physicists and others*. Wiley-VCH Verlag GmbH Co. KGaA., 2005. DOI: 10.1002/9783527612277.
- [12] H. Chermette F. Gilardoni J. Weber y T. R. Ward. «Reactivity Indices in Density Functional Theory: A New Evaluation of the Condensed Fukui Function by Numerical Integration». En: *J. Phys. Chem* Vol. 102 (1998), págs. 3607-3613. DOI: 10.1021/jp980521x.

- [13] Said F. Figueredo y Manuel S. Páeza. «Índices de poder electrofílico global y local para el estudio teórico de la reactividad química: Aplicación a derivados carbonilo α,β -insaturados». En: *Quím. Nova* Vol. 40.5 (2017), págs. 513-522. DOI: 10.21577/0100-4042.20170031.
- [14] Alain Sevin Franck Fuster y Bernard Silvi. «Topological Analysis of the Electron Localization Function (ELF) Applied to the Electrophilic Aromatic Substitution». En: *J. Phys. Chem.* Vol. 104.16 (2000), págs. 852-858. DOI: 10.1021/jp992783k.
- [15] Vincent Tognetti François Zielinski y Laurent Joubert. «Condensed descriptors for reactivity: A methodological study». En: *Chemical Physics Letters* Vol. 527 (2012), págs. 67-72. DOI: 10.1016/j.cplett.2012.01.011.
- [16] Boris Galabov y Didi Nalbantova. «Electrophilic Aromatic Substitution: New Insights into an Old Class of Reactions». En: *American Chemical Society* Vol. 49.6 (2016), 1191-1199. DOI: 10.1021/acs.accounts.6b00120.
- [17] E. S. Gould. *Mechanism and Structure in Organic Chemistry*. New York: Holt, Rinehart y Winston Inc., 1959.
- [18] Hajime Hirao y Tomohiko Ohwada. «Theoretical Study of Reactivities in Electrophilic Aromatic Substitution Reactions: Reactive Hybrid Orbital Analysis». En: *J. Phys. Chem.* Vol. 107.16 (2003), págs. 2875-2881. DOI: 10.1021/jp027330l.
- [19] F. L. Hirshfeld. «Bonded-Atom Fragments for Describing Molecular Charge Densities». En: *Theoret. Claim. Acta* Vol. 44 (1977), págs. 129-138. DOI: 10.1007/BF00549096.
- [20] Clémence Corminboeuf Ralph Puchta Hossein Fallah-Bagher-Shaidaei Chaitanya S. Wannere y Paul v. R. Schleyer. «Which NICS Aromaticity Index for Planar Rings Is Best?» En: *Org. Lett.* Vol. 8.5 (2006), 863-866. DOI: <https://doi.org/10.1021/ol0529546>.
- [21] F. Jensen. *Introduction to computational chemistry*. John Wiley Sons Ltd., 2007.
- [22] Xueshun Jiab Jingrui Zhao y Hongbin Zhaia. «A new mild regioselective bromination of arylamines». En: *Tetrahedron Letters* Vol.44 (2003), 9371-9373. DOI: 10.1016/j.tetlet.2003.09.228.
- [23] C. Van Alsenoy Julianna Oláh y A. B. Sannigrahi. «Condensed Fukui Functions Derived from Stockholder Charges: Assessment of Their Performance as Local Reactivity Descriptors». En: *J. Phys. Chem. A* Vol. 106.15 (2002), 3885-3890. DOI: 10.1021/jp014039h.
- [24] Gamal A. El-Hiti Keith Smith. «Regioselective Control of Electrophilic Aromatic Substitution Reactions». En: *Current Organic Synthesis* Vol.1.3 (2004), págs. 253-274. DOI: 10.2174/1570179043366747.
- [25] Guy Lamoureux y Carlos Árias Alvarez. «Grids to Illustrate Induction and Resonance Effects: Electrophilic Aromatic Substitution». En: *ChemRxiv. Preprint*. (2020). DOI: 10.26434/chemrxiv.11856015.v1.
- [26] A. R. Leach. *Molecular modelling. Principles and applications*. Pearson Education Ltd., 2001.
- [27] E. Lewars. *Computational chemistry. Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics*. Springer, 2011.

- [28] Tian Lu y Feiwu Chen. «Multiwfn: A Multifunctional Wavefunction Analyzer». En: *Journal of Computational Chemistry* Vol. 33 (2012), 580–592. DOI: 10.1002/jcc.22885.
- [29] Jorge Martínez. «Local reactivity descriptors from degenerate frontier molecular orbitals». En: *Chemical Physics Letters* Vol. 478 (2009), 310–322. DOI: 10.1016/j.cpllett.2009.07.086.
- [30] T. M. Krygowski O. A. Stasyuk H. Szatyłowicz y C. Fonseca Guerra. «How amino and nitro substituents direct electrophilic aromatic substitution in benzene: an explanation with Kohn–Sham molecular orbital theory and Voronoi deformation density analysis». En: *Phys. Chem. Chem. Phys.* Vol. 45.18 (2016), págs. 11624–11633. DOI: 10.1039/C5CP07483E.
- [31] Eduardo Chamorro c Paula Jaramillo a Luis R. Domingo b y Patricia Pérez. «A further exploration of a nucleophilicity index based on the gas-phase ionization potentials». En: *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* Vol. 865 (2008), 68–72. DOI: 10.1016/j.theochem.2008.06.022.
- [32] Alk Dransfeld Haijun Jiao Paul von Ragué Schleyer Christoph Maerker y Nicolaas J R van Eikema Hommes. «Nucleus-Independent Chemical Shifts: A Simple and Efficient Aromaticity Probe». En: *J Am Chem Soc.* Vol. 118.26 (1996), págs. 6317–6318. DOI: 10.1021/ja960582d.
- [33] Joel Rosenthal y David I. Schuster. «The Anomalous Reactivity of Fluorobenzene in Electrophilic Aromatic Substitution and Related Phenomena». En: *Journal of Chemical Education* Vol. 80.6 (2003), págs. 679 -690. DOI: 10.1021/ed080p679.
- [34] Manuel S. Páeza Said F. Figueredo y Francisco Torres. «Índices de poder electrofílico global y local para el estudio teórico de la reactividad química: Aplicación a derivados carbonilo α,β -insaturados». En: *Quim. Nova* Vol.40.5 (2017), págs. 513–522. DOI: 10.21577/0100-4042.20170031.
- [35] Keith; El-Hiti Smith y Gamal A. «Regioselective Control of Electrophilic Aromatic Substitution Reactions». En: *Current Organic Synthesis* Vol. 1.3 (2004), 253–274(22). DOI: 10.2174/1570179043366747.
- [36] A. D. Becke W. Kohn y R. G. Parr. «Density Functional Theory of Electronic Structure». En: *J. Phys. Chem.* Vol. 100 (1996), págs. 12974–12980. DOI: 10.1021/jp960669l.
- [37] Clémence Corminboeuf Ralph Puchta Zhongfang Chen Chaitanya S. Wannere y Paul von Ragué Schleyer. «Nucleus-Independent Chemical Shifts NICS as an Aromaticity Criterion». En: *Chem. Rev.* Vol. 105.10 (2005), págs. 3842–3888. DOI: 10.1021/cr030088.
- [38] Robert G. Parr Zhongxiang Zhou. «Activation Hardness: New Index for Describing the Orientation of Electrophilic Aromatic Substitution». En: *J. Am. Chem. Soc.* Vol.112.15 (1990), págs. 5720–5724. DOI: 10.1021/ja00171a007.