



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

DESARROLLO DE UNA TEORÍA DE REACTIVIDAD QUÍMICA LOCAL
DEPENDIENTE DE LA TEMPERATURA ELECTRÓNICA.

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. JULIETA REYNA LUNA

Dr. JOSÉ MARCO ANTONIO FRANCO PÉREZ
FACULTAD DE QUÍMICA

México, Cd. Mx., marzo de 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

DESARROLLO DE UNA TEORÍA DE REACTIVIDAD QUÍMICA LOCAL
DEPENDIENTE DE LA TEMPERATURA ELECTRÓNICA.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. JULIETA REYNA LUNA

Dr. JOSÉ MARCO ANTONIO FRANCO PÉREZ
FACULTAD DE QUÍMICA



Ciudad de México, marzo de 2024

Agradecimientos

A mi tutor, el Dr. José Marco Antonio Franco Pérez por dirigir mi proyecto de investigación.

A los miembros de mi jurado, Dr. José Luis Gázquez Mateos, Dr. Juan Raúl Álvarez Idaboy, Dr. J. Jesús Hernández Trujillo, Dr. Fernando Cortés Guzmán y Dr. Joaquín Barroso Flores por el tiempo y empeño que dedicaron en la lectura de mi informe de investigación y las sugerencias para mejorarlo.

Al CONAHCYT por el apoyo otorgado a través de la beca con No. CVU: 1150766.

Desarrollo de una Teoría de Reactividad Química Local Dependiente de la Temperatura Electrónica.

INTRODUCCIÓN

Comprender la reactividad de moléculas y materiales en química es crucial para desentrañar las leyes que rigen las transformaciones de la materia y para diseñar reacciones eficientes. En este campo, la teoría de reactividad química conceptual basada en la teoría de funcionales de densidad (CDFT) destaca por su habilidad para predecir y cuantificar patrones de reactividad. Esto se logra a través de descriptores químicos y principios fundamentales de reactividad, enriqueciendo nuestra comprensión de las interacciones químicas^{1,2}. Cada descriptor de reactividad se asocia a alguna de las derivadas parciales de la energía electrónica E , respecto a sus variables naturales el número de electrones N y el potencial externo $v(\mathbf{r})$. De esta manera disponemos del potencial químico electrónico μ y la dureza (derivadas a primer y segundo orden respecto a N), así como de la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ y la función de Fukui $f(\mathbf{r})$ (derivadas a primer y segundo orden respecto a $v(\mathbf{r})$). El potencial químico es un índice de la dirección del flujo electrónico en una interacción química, la dureza está íntimamente relacionada con el principio de ácidos y bases duros y blandos (HSAB) de Pearson, la densidad proporciona la distribución de electrones en el espacio molecular, mientras que la función de Fukui revela los sitios más propensos a intercambiar carga electrónica.

En algunos estudios se ha mostrado que la inclusión de la temperatura en la CDFT proporciona un marco teórico más robusto y confiable para describir procesos reactivos.³ Particularmente, dentro del marco Gran Ensemble a temperaturas mayores a cero, se ha mostrado que la energía es una función continua y diferenciable en el número de electrones, lo cual resulta indispensable para definir de manera unívoca a todos los coeficientes de respuesta en la variable N . Con este nuevo marco teórico se ha dado soporte sólido a la definición y uso de varios descriptores de reactividad; de igual forma, se han realizado propuestas a descriptores inherentemente ambiguos en la formulación independiente de la temperatura, tal es caso de la dureza local. Siendo la temperatura una variable independiente en el Gran Ensemble, nuevos descriptores han sido desarrollados como índices de respuesta ante variaciones de dicha propiedad; de ellos resalta la capacidad calorífica de los sistemas electrónicos, con la cual se ha inferido que existe un proceso de transferencia de energía en las etapas preliminares de una interacción química, la cual podría promover la transferencia de electrones entre especies.

En el presente proyecto utilizamos el formalismo del Gran Ensemble de Fermiones para definir e interpretar seis nuevos descriptores de reactividad propios de cada uno de los átomos que constituyen a una especie molecular, mostrando su utilidad para describir procesos reactivos. Para ello recurrimos a la partición molecular basada en la teoría de Bader de átomos en moléculas. Cada átomo es descrito por su propia ecuación de equilibrio, de la cual se pueden obtener coeficientes de respuesta en términos de cada una de sus variables naturales. Previamente,⁴ se ha propuesto un esquema de cálculo para obtener el valor de dichas variables, es decir, tanto para la temperatura electrónica como para el potencial químico de cuenca, mostrando que estas cantidades se encuentran relacionadas con la reactividad de átomos en moléculas, sin profundizar en su interpretación. Dos nuevas cantidades fueron también definidas; el Descriptor de Donación Orbital y Descriptor de Aceptación Orbital (ODD y OAD, por sus siglas en inglés, respectivamente), con los cuales se sugirió que existen procesos reactivos que involucran a los orbitales de frontera, de una manera local.

OBJETIVO

General. Comprobar y evaluar la capacidad regioselectiva de diez descriptores de reactividad química de átomos en moléculas para cuantificar, describir e interpretar diferentes procesos químicos a través de tendencias con medidas experimentales o teóricas.

Específicos. 1) Construir una base de especies químicas constituidas por 452 moléculas. 2) Evaluar la robustez de los descriptores, tanto los previamente reportados (4) como los nuevos aquí considerados (6), a través de la comparación de matrices de correlación construidas con datos obtenidos mediante tres diferentes métodos teóricos para el cálculo de la densidad electrónica de 452 moléculas. 3) Explorar la capacidad descriptiva, regioselectiva y cuantitativa de los diez descriptores al confrontar sus valores numéricos con cantidades experimentales (constantes de reacción y/o velocidad) correspondientes a cuatro distintas familias de reacciones químicas. 4) Con la información recabada, se asignará una interpretación química confiable a cada descriptor.

MARCO TEÓRICO

Temperatura electrónica y potencial químico efectivo de un átomo en una molécula. La definición de estas dos propiedades constituye la base fundamental para la construcción del formalismo abordado en el presente proyecto. Ambas cantidades son consideradas como variables libres en una distribución Fermi-Dirac, por átomo. Su definición requiere del uso de un esquema de partición del espacio molecular. Nuestra elección fue la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas desarrollada por Bader (QTAIM por sus siglas en inglés),⁵ por los motivos que se expondrán a continuación.

En primera instancia, consideramos a una especie química en su geometría de equilibrio, cuyos fragmentos moleculares están definidos con base en los principios del esquema QTAIM. Los átomos (cuencas, Ω) que componen a las especies se consideran sistemas abiertos, capaces de intercambiar energía y densidad de electrones con el entorno. La población de cada cuenca se determina integrando la densidad de electrones sobre el volumen encerrado por su correspondiente superficie de densidad de flujo cero,^{5,6}

$$\langle N \rangle_{\Omega} = \int_{\Omega} \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (1)$$

mientras que su energía de equilibrio se puede obtener usando el teorema del virial atómico,

$$\langle E_{\Omega} \rangle = -T_{\Omega} = \frac{1}{2} V_{\Omega} \quad (2)$$

El número de formas posibles en que una colección de fermiones en cada una de las cuencas, ocupan al conjunto de estados propios de una partícula (los estados de Kohn-Sham) está dado por la función de probabilidad de Fermi-Dirac,

$$W_{\Omega} = \Pi [f_{i,\Omega}!(1-f_{i,\Omega})!]^{-1} \quad (3)$$

donde la cantidad $f_{i,\Omega}$ indica la probabilidad de que un estado i se encuentre ocupado por fermiones embebidos dentro de la cuenca Ω . Utilizando la aproximación de Stirling, la ecuación anterior puede expresarse como:

$$\ln W_{\Omega} = -\sum_{i=1}^{\infty} \{f_{\Omega,i} \ln f_{\Omega,i} + (1-f_{\Omega,i}) \ln (1-f_{\Omega,i})\} = S_{\theta,\Omega} \quad (4)$$

donde $S_{\theta,\Omega}$ es la entropía de fermiones por cuenca. La mejor distribución se encuentra extremizando a la Eq. (4),

$$\delta S_{\theta,\Omega} + \theta_{\Omega} \left[\langle E \rangle_{\Omega} - \sum_i^{\infty} f_{\Omega,i} \varepsilon_i \right] + \alpha_{\Omega} \left[\langle N \rangle_{\Omega} - \sum_i^{\infty} f_{\Omega,i} \right] = 0 \quad (5)$$

imponiendo las condiciones de conservación en energía y de número de partículas,

$$\sum_i^{\infty} f_{\Omega,i} \varepsilon_i = \langle E \rangle_{\Omega} \quad (6)$$

$$\sum_i^{\infty} f_{\Omega,i} = \langle N \rangle_{\Omega}$$

respectivamente, siendo θ_{Ω} y α_{Ω} los multiplicadores de Lagrange asociados, obteniendo así,

$$f_{\Omega,i} = \left[1 + e^{\theta_{\Omega}(\varepsilon_i - \mu_{\Omega})} \right]^{-1} \quad (7)$$

θ_{Ω} y $\mu_{\Omega} = -\alpha_{\Omega}/\theta_{\Omega}$ son denominados temperatura electrónica y potencial químico efectivo de cuenca, respectivamente, donde θ_{Ω} sigue una relación de inversos con la definición de temperatura termodinámica (por la constante de Boltzmann). Note que estas dos cantidades (θ_{Ω} y μ_{Ω}) se deben obtener resolviendo el sistema de ecuaciones (6) con ayuda de la ecuación (7) mediante una estrategia numérica, utilizando, por ejemplo un algoritmo tipo Newton-Raphson.

Los estados de equilibrio de cada uno de los colectivos de fermiones (para cada cuenca) estarán determinados por el Gran Potencial de Fermiones (GPF) a un nivel local,

$$\Gamma_{\Omega} = -kT \ln \Xi_{\Omega} = -kT \ln \sum_{i=1}^{\infty} \left[1 + e^{\theta_{\Omega}(\mu_{\Omega} - \varepsilon_i)} \right] \quad (8)$$

De esta manera, tomando derivadas de la Eq. (8) respecto a sus variables naturales, es posible obtener un conjunto de coeficientes valiosos para analizar la respuesta de un átomo en una molécula cuando se modifica alguna de las restricciones del ensamble.

DESARROLLO DEL MODELO

El marco teórico expuesto en el presente proyecto lo hemos denominado Reactividad Química de Átomos en Moléculas (CRAIM por sus siglas en inglés). Consideramos 10 descriptores diferentes de reactividad atómica, clasificados en 4 rubros: **a) variables naturales del gran ensamble**, **b) coeficientes de respuesta del gran potencial**, **c) Condiciones de extremo de la energía de cuenca**, así como, **d) descriptores de reactividad orbital en cada cuenca**. La tabla 1 engloba las definiciones estándar y las definiciones empleando el enfoque CRAIM para el conjunto de los diez indicadores de reactividad utilizados en este estudio.

A continuación, presentamos las ecuaciones de trabajo de los nuevos descriptores, así como sus definiciones, asignadas a priori, con base en su similitud con el formalismo del gran ensamble de fermiones, y en sus análogos definidos en la CDFT, mismas que serán corroboradas comparando sus tendencias obtenidas con propiedades experimentales o teóricas asociadas con diversos procesos químicos.

a) Variables naturales del gran ensamble.

Temperatura electrónica (θ_{Ω}^{-1}). Desde su concepción (Ghosh&Parr,1986)^{7,8} la temperatura electrónica se ha definido como un campo escalar el cual guarda una relación con otro campo escalar, la densidad de energía cinética, cuyo componente sustancial es el integrando que proporciona el valor del funcional de energía cinética. La temperatura electrónica es una cantidad teórica, de naturaleza ambigua, la cual se ha utilizado de manera conveniente para estudiar diversos aspectos y propiedades de la estructura electrónica de moléculas, como energías de correlación, reactividad química,⁹ entre otros. Es de notar que, por construcción (como campo escalar), ninguno de los modelos de temperatura electrónica satisface el principio termodinámico de igualdad. Cada modelo propuesto encuentra sustento en su existencia, precisamente en la ambigüedad inherente al concepto de densidad de energía cinética y de temperatura local. En este contexto, proponemos que el descriptor temperatura electrónica (θ_{Ω}^{-1}) proporcionará información correspondiente al ambiente que experimentan los electrones embebidos en una cuenca. Si el valor de θ_{Ω} es bajo, los electrones tendrán una alta densidad de energía cinética, lo que podría hacerlos más reacios a reaccionar, lo cual es consistente con la correspondencia entre temperatura y dureza, previamente mencionada. Por conveniencia, usaremos la inversa de esta cantidad, denotada como θ_{Ω}^{-1} .

Dado que la temperatura electrónica está asociada con la densidad de energía cinética, planteamos que cuando los potenciales químico y externo se mantienen constantes, los átomos con mayor energía cinética de una molécula van a transferir parte de su energía a los átomos con menor energía cinética

de otra molécula. Lo anterior conlleva a las siguientes dos implicaciones en nuestra consideración de átomos en moléculas: 1) la temperatura electrónica puede interpretarse como un indicador del flujo de energía cuando no hay intercambio de electrones entre cuencas, 2) la naturaleza dura de un átomo en una molécula podrá atenuarse si cierta cantidad de energía es liberada hacia el entorno, promoviendo entonces el intercambio de carga electrónica. Por tanto, un centro reactivo podría favorecer a un proceso químico si es capaz de intercambiar energía, antes del intercambio de carga electrónica. Aunque no es posible revelar unívocamente cuál de estos dos procesos (transferencia de energía o de electrones) sucederá primero durante una interacción química, se podría obtener información comparando los valores obtenidos para este descriptor correspondiente a un centro reactivo común, con los patrones de reactividad de una familia de reacciones (Propiedad M).

Cuando el valor de M para la reacción más susceptible le corresponde el valor más alto de θ_{Ω}^{-1} , la familia de reacciones bajo estudio podría ocurrir mediante la liberación de energía del átomo Ω hacia los alrededores, potencialmente hacia algún átomo de otra especie. Contrariamente, si para la reacción más favorecida se observa que el centro de mayor reactividad tiene el menor valor de θ_{Ω}^{-1} , el proceso requerirá que la energía proveniente de los alrededores (otro reactivo) fluya hacia dicho átomo.

Potencial químico local (μ_{Ω}). El potencial químico electrónico en la CDFT se identifica como una medida de la tendencia de los electrones a fluir en una dirección en particular (de valores altos a bajos de μ). Por tanto, proponemos que μ_{Ω} podría proporcionar indicios de las propiedades de acidez o basicidad de los átomos en una molécula. En este contexto, se espera que si el átomo reactivo Ω en una molécula actúa como base (dona electrones), se observará el valor más alto de μ_{Ω} por ser el sitio más reactivo. Por el contrario, si el proceso depende de la capacidad del átomo reactivo para capturar electrones (ácido), este tendrá un valor bajo (más negativo) de μ_{Ω} . El perfil μ_{Ω} vs M (donde M es una propiedad cualquiera experimentalmente medida para varias reacciones del mismo tipo, indicando que tan favorable es la reacción) exhibirá una tendencia creciente para sitios reactivos Ω que donarán carga fraccional. De este modo, el átomo reactivo con el valor más alto de μ_{Ω} se asociará con el valor de M de la reacción más favorecida.

Consideramos pertinente mencionar que las cantidades temperatura y potencial químico de cuenca no son propiedades equivalentes a sus contrapartes termodinámicas. Nuestros modelos de temperatura electrónica y potencial químico atómicos son cantidades meramente teóricas que explotan la naturaleza ambigua de temperatura electrónica y no deben de considerarse como propiedades termodinámicas.

b) Coeficientes de respuesta del gran potencial.

Blandura química atómica (S_{Ω}). La blandura explica las propiedades duro/blando de una molécula, por lo que esperamos que este descriptor proporcione información equivalente para átomos en moléculas. Su ecuación de trabajo se puede obtener extendiendo directamente su definición correspondiente dentro del marco de GPF, es decir,

$$S_{\Omega} = \theta_{\Omega} \sum_i^{\infty} f_{\Omega,i} (1 - f_{\Omega,i}). \quad (9)$$

La blandura atómica S_{Ω} representa la fluctuación en el número de electrones dentro de cada cuenca atómica. Particularmente, resulta útil para describir procesos en los que la interacción entre dos átomos blandos (de dos especies reactivas diferentes) es significativa. En tales circunstancias, se espera que la reacción más favorecida (valor de M) involucrará al centro reactivo con el mayor valor de S_{Ω} . Para el caso opuesto, podrá sugerirse que la interacción es de tipo duro-duro.

Hiperblandura química ($S_{\Omega}^{(2)}$). La primera hiperblandura $S_{\Omega}^{(2)}$ es un descriptor de tercer orden del GPF, la cual tiene la siguiente ecuación de trabajo,

$$S_{\Omega}^{(2)} = \theta_{\Omega}^2 \sum_i^{\infty} f_{\Omega,i} (1 - f_{\Omega,i}) (1 - 2f_{\Omega,i}) \quad (10)$$

Recordando que la primera hiperdureza ha sido previamente identificada como un indicador de la estabilidad electrónica de una especie química (las especies con hiperdureza negativa son menos estables que las que tienen valores positivos),¹⁰ el descriptor hiperblandura nos podría proporcionar información sobre la estabilidad electrónica de un átomo en una molécula. La primera hiperdureza está relacionada con la primera hiperblandura de acuerdo con la siguiente ecuación,¹¹

$$S^{(2)} = -\eta^{-3} \eta^{(2)} \quad (11)$$

lo que indicaría que, cuanto más positiva es el valor de la cantidad $S_{\Omega}^{(2)}$, más reactiva será la cuenca (nótese que es una cantidad no acotada y puede tomar cualquier valor real).

Entropía electrónica ($S_{\theta,\Omega}$). De acuerdo con la segunda ley de la termodinámica, un proceso sucede naturalmente desde un estado de baja entropía a uno de alta entropía. Por tanto, proponemos que los átomos con valores de entropía más bajos son más susceptibles a las perturbaciones si pueden ser conducidos hacia un estado de mayor entropía. La ecuación de trabajo para este descriptor fue definida en la Eq. (4), y la tabla 1 muestra su definición como coeficiente de respuesta,

$$S_{\theta,\Omega} = \sum_i s_{\Omega,i} \text{ con } s_{\theta,\Omega,i} = -[f_{\Omega,i} \ln f_{\Omega,i} + (1 - f_{\Omega,i}) \ln (1 - f_{\Omega,i})] \quad (12)$$

Capacidad calorífica ($C_{v,\Omega}$). Recientemente se ha indicado que la capacidad calorífica de los sistemas electrónicos explica la capacidad de un átomo o molécula para intercambiar energía con el entorno. Dicha transferencia de energía puede ocurrir en las primeras etapas de una interacción química, antes de que se produzca el intercambio de electrones. La ecuación de trabajo para la capacidad calorífica de un átomo en una molécula es la siguiente,

$$C_{v,\Omega} = \theta_{\Omega}^2 \sum_i^{\infty} f_{\Omega,i} (1 - f_{\Omega,i}) (\mu_{\Omega} - \varepsilon_i)^2 \quad (13)$$

De acuerdo con su definición termodinámica, entre mayor sea la capacidad calorífica, mayor será la cantidad de energía intercambiada ante una variación de temperatura específica. En consecuencia, proponemos que a medida que aumente la cantidad $C_{v,\Omega}$, el perfil comparativo obtenido con las medidas experimentales se ajustará en dirección al proceso más favorecido, indicando que la transferencia de energía con los alrededores favorece a la reacción. Contrariamente, a medida que disminuya la cantidad $C_{v,\Omega}$, implicará que la tendencia de un centro reactivo a transferir energía obstaculiza al proceso químico; en este caso el átomo reactivo con menor $C_{v,\Omega}$ será el proceso con el valor de M más favorecido (menos desfavorecido).

c) *Condiciones de extremo de la energía de cuenca.*

Índice de electrofilicidad (ω_{Ω}). El índice de electrofilicidad global (para toda la molécula) es un descriptor exitoso y ampliamente utilizado en la CDFT para reproducir tendencias de reactividad.² Se define como el negativo de la diferencia entre el valor de energía en el punto mínimo del perfil E vs N (aproximado) y la energía de un estado de referencia con un número entero de electrones (con frecuencia el estado neutro) y representa la estabilización de energía máxima debida a la aceptación de carga electrónica fraccional. Para obtener un descriptor equivalente dentro de nuestro marco teórico de átomos en moléculas, es importante recalcar que el potencial químico es la variable independiente en el GPF. Discusiones recientes³ han resaltado que las variaciones en el potencial químico, manteniendo constantes a la temperatura y al potencial externo, dan como resultado un

intercambio de carga electrónica fraccional con el entorno hasta que se alcanza un nuevo estado de equilibrio. Esta idea permite el desarrollo de un descriptor de electrofiliidad examinando las propiedades de extremo del perfil $\langle E_\Omega \rangle$ vs μ_Ω evaluando la diferencia de energía entre los estados $\langle E_\Omega \rangle|_{\mu_\Omega=\mu_{\Omega,eq}}$ (energía atómica virial en equilibrio, resolviendo el sistema de ecuaciones (6)) y $\langle E_\Omega \rangle|_{\mu_\Omega=\mu_{\Omega,min}}$ (mínimo en el perfil de energía atómica). Dado que $v(\mathbf{r})$ y θ_Ω son constantes, ambas energías promedio se obtienen utilizando la geometría molecular de mínima energía (sólo cambia el valor de μ_Ω). La ecuación de trabajo para el índice de electrofiliidad de una cuenca es,

$$\omega_\Omega = \left| \langle E_\Omega \rangle|_{\mu_\Omega=\mu_{\Omega,min}} - \langle E_\Omega \rangle|_{\mu_\Omega=\mu_{\Omega,eq}} \right| = \sum_{i=1}^{\infty} \left| \Delta f_{\Omega,i}^{\mu \rightarrow \mu_i} \cdot \varepsilon_i \right| \quad (14)$$

con

$$\Delta f_{\Omega,i}^{\mu \rightarrow \mu_{final}} = \frac{\exp[-\theta_\Omega \Delta \mu_\Omega] - 1}{1 + \exp[-\theta_\Omega \Delta \mu_\Omega] + \exp[\theta_\Omega (\mu_\Omega - \varepsilon_i)] + \exp[\theta_\Omega (\varepsilon_i - \mu_{\Omega,min})]} \quad (15)$$

y $\Delta \mu_\Omega = \mu_{\Omega,final} - \mu_{\Omega,eq}$ con $\mu_{\Omega,final} = \mu_{\Omega,min}$. Es pertinente notar que la cantidad $\mu_{\Omega,min}$ debe determinarse numéricamente. Cuanto mayor sea ω_Ω , más se estabiliza la cuenca después de un intercambio de fermiones. Observe que las Eqs (14) y (15) indican que una cuenca atómica se estabilizaría si acepta ($\mu_{\Omega,eq} < \mu_{\Omega,min}$) o dona ($\mu_{\Omega,eq} > \mu_{\Omega,min}$) carga fraccional. Como ejemplo ilustrativo, la figura 1 muestra el perfil $\langle E_\Omega \rangle$ vs μ_Ω a valores de energía cercanos a $\langle E_\Omega \rangle|_{\mu_\Omega=\mu_{\Omega,eq}}$ para los átomos de H y O que constituyen a la molécula H₂O, utilizando densidades obtenidas al nivel ω B97XD/aug-cc-pVQZ. El átomo de hidrógeno muestra un valor de $\langle E_H \rangle|_{\mu_H=\mu_{H,min}}$ igual a -0.81 au en las condiciones $\mu_{H,min} = -57.79$ au y $\theta_{H,eq} = 0.085$ au, mientras que $\langle E_O \rangle|_{\mu_O=\mu_{O,min}} = -75.89$ au para $\mu_{O,min} = -0.30$ au y $\theta_{O,eq} = 6.82$ au. Las electrofiliidades calculadas indican correctamente que los átomos de hidrógeno en la molécula de agua son sustancialmente más electrofílicos que los átomos de oxígeno por un factor de veinte ($\omega_H = 28.38$ eV $\omega_O = 1.44$ eV).

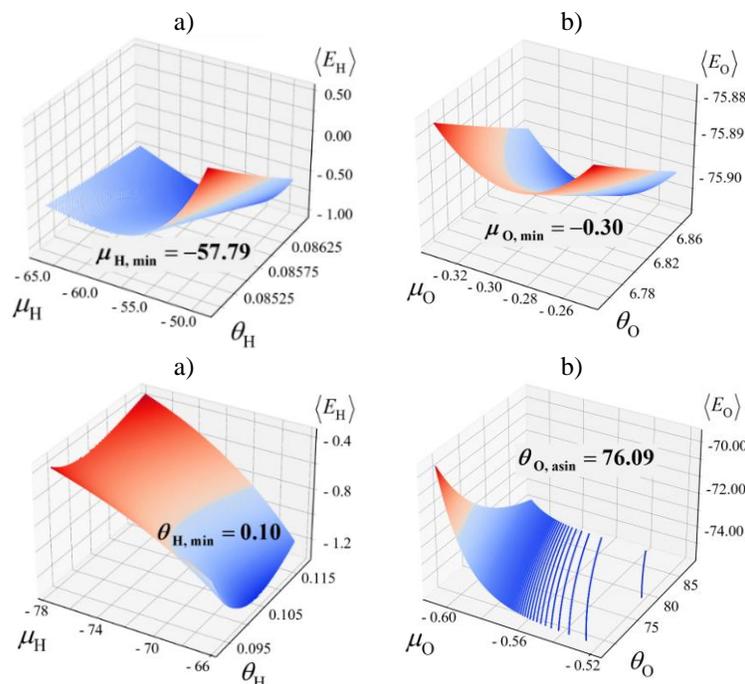


Figura 1. Perfil $\langle E_\Omega \rangle$ vs μ_Ω en valores de energía cercanos a $\langle E_\Omega \rangle|_{\mu_\Omega=\mu_{\Omega,eq}}$, para los átomos: a) H y b) O de la molécula de agua al nivel de teoría ω B97XD/aug-cc-pVQZ.

Figura 2. Perfil $\langle E_\Omega \rangle$ vs θ_Ω en valores de energía cercanos a $\langle E_\Omega \rangle|_{\theta_\Omega=\theta_{\Omega,eq}}$, para los átomos: a) H y b) O que constituyen a la molécula H₂O al nivel de teoría ω B97XD/aug-cc-pVQZ.

El índice de electrofilicidad de cuenca es concebido como una medida de estabilización del centro reactivo debido a la aceptación de carga electrónica durante un proceso químico. Se espera que el átomo con mayor electrofilicidad sea el más reactivo en un proceso de aceptación de carga y esté involucrado en el proceso más favorecido en el análisis de una familia de reacciones, ya que este sufre un proceso de estabilización energética, no obstante, si un átomo altamente electrofílico es saturado rápidamente con fermiones, este será desestabilizado mientras la transferencia de carga continúe, lo que podría obstaculizar el proceso de reacción. Lo anterior podría suceder durante un proceso en donde una base fuerte dona carga a un átomo electrofílico rodeado por sustituyentes electrodonadores, los cuales podrían contribuir a que este se sature rápidamente de electrones una vez las condiciones de equilibrio sean removidas.

Índice de termofilicidad (Λ_Ω). Dentro del marco teórico del GPF, la dependencia de la energía promedio con la temperatura electrónica puede utilizarse para desarrollar un índice de termofilicidad atómico, análogo al índice de electrofilicidad. En este caso, buscamos el valor mínimo de la energía como una función de la temperatura electrónica. Cuando los potenciales externo y químico se mantienen constantes, un cambio en la temperatura conduce a una redistribución de electrones entre todos los estados de una partícula disponibles. Por lo tanto, dicho proceso de minimización tiene como objetivo encontrar la distribución de electrones energéticamente más estable para valores dados de μ_Ω y $v(\mathbf{r})$. Recuerde que el marco CREAM se construye bajo la condición de $v(\mathbf{r})$ constante, para mantener fijo el conjunto de estados de una partícula. El índice de termofilicidad puede ser un excelente descriptor para aquellos procesos en los que los átomos de las moléculas intercambian energía de manera primordial e indicaría la cantidad de energía necesaria para estabilizar un átomo sin transferencia neta de carga electrónica fraccionaria. Las ecuaciones de trabajo del descriptor de termofilicidad se pueden definir para dos escenarios posibles, primero, cuando se cumplen todas las condiciones para un mínimo.

$$\Lambda_\Omega = \left| \langle E_\Omega \rangle \Big|_{\theta_\Omega = \theta_{\Omega, \min}} - \langle E_\Omega \rangle \Big|_{\theta_\Omega = \theta_{\Omega, \text{eq}}} \right| = \sum_{i=1}^{\infty} \left| \Delta f_{\Omega, i}^{\theta \rightarrow \theta_{\min}} \right| \varepsilon_i \quad (16)$$

o sí el perfil $\langle E_\Omega \rangle$ vs θ_Ω exhibe un comportamiento asintótico hacia un valor en específico ($\langle E_\Omega \rangle \Big|_{\theta_\Omega = \theta_{\Omega \rightarrow \infty}}$) a medida que $\theta_\Omega \rightarrow \infty$,

$$\Lambda_\Omega = \left| \langle E_\Omega \rangle \Big|_{\theta_\Omega = \theta_{\Omega, \infty}} - \langle E_\Omega \rangle \Big|_{\theta_\Omega = \theta_{\Omega, \text{eq}}} \right| = \sum_{i=1}^{\infty} \left| \Delta f_{\Omega, i}^{\theta \rightarrow \theta_\infty} \right| \varepsilon_i \quad (17)$$

con

$$\Delta f_{\Omega, i}^{\theta \rightarrow \theta_{\text{final}}} = \frac{\exp[\Delta\theta_\Omega (\varepsilon_i - \mu_\Omega)] - 1}{1 + \exp[\varepsilon_i - \mu_\Omega] \{ \exp[\Delta\theta_\Omega] + \exp[-\theta_\Omega] + \exp[\theta_{\Omega, \min}] \}} \quad (18)$$

en ambos casos, mientras que $\Delta\theta_\Omega = \theta_{\Omega, \text{final}} - \theta_\Omega$ con $\text{final} = \min$ (Eq. (16)) o $\text{final} = \infty$ (Eq. (17)). Tome en cuenta que tanto $\theta_{\Omega, \min}$ como $\theta_{\Omega, \infty}$ deben determinarse numéricamente. Nuestro análisis indica que $\Delta\theta_\Omega$ puede tomar cualquier valor real positivo o negativo, lo que sugiere que un átomo puede calentarse o enfriarse durante una interacción química. Las figuras 2a y 2b representan al perfil $\langle E_\Omega \rangle$ vs θ_Ω para valores de energía cercanos a $\langle E_\Omega \rangle \Big|_{\theta_\Omega = \theta_{\Omega, \text{eq}}}$, considerando el mismo par de átomos (H y O en la molécula de agua). $\langle E_H \rangle \Big|_{\theta_H = \theta_{H, \min}} = -0.67$ au para las condiciones $\theta_{H, \min} = 0.098$ au y $\mu_{H, \text{eq}} = -73.85$ au, mientras que $\langle E_O \rangle \Big|_{\theta_O = \theta_{O, \infty}} = -76.15$ au para $\theta_{O, \infty} = 76.09$ au y $\mu_{O, \text{eq}} = -0.578$ au. Como puede observarse, el primero presenta un extremo mientras que el segundo muestra un

comportamiento asintótico. Las termofilicidades calculadas son $\Lambda_H = 19.42$ eV y $\Lambda_O = 2.20$ eV, indicando que el hidrógeno puede intercambiar más energía que el oxígeno en un proceso reactivo. Cuando la transferencia de energía del entorno sature rápidamente al átomo reactivo, se dificultará el curso de la reacción, por este motivo, a medida que disminuyen los valores del Λ_Ω (de mayor a menor) la alineación con los datos experimentales se moverá en dirección al proceso más favorecido, por ende, el centro reactivo con menor Λ_Ω será el que favorezca el proceso. Por otro lado, se favorecerá la reacción química cuando la transferencia de energía no sature al átomo reactivo, en este caso, conforme aumenten los valores de Λ_Ω (de menor a mayor) el ajuste con los datos experimentales irá en dirección al proceso más favorecido.

d) *Descriptores de reactividad orbitales en cada cuenca.*

La reactividad química de los átomos en las moléculas se puede analizar en una resolución orbital utilizando los descriptores ODD y OAD, previamente reportados,⁴ siendo de particular interés químico el ODD en el HOMO y el OAD en el LUMO.

$$\text{ODD}_{\Omega, \text{HOMO}} \equiv \Delta E_\Omega \Big|_{n_{\Omega, \text{HOMO}}}^0 = -n_{\Omega, \text{HOMO}} \mu_\Omega + \frac{1}{\theta_\Omega} s_{\Omega, \text{HOMO}} \quad (19)$$

$$\text{OAD}_{\Omega, \text{LUMO}} \equiv \Delta E_\Omega \Big|_0^{n_{\Omega, \text{LUMO}}} = (1 - n_{\Omega, \text{LUMO}}) \mu_\Omega + \frac{1}{\theta_\Omega} s_{\Omega, \text{LUMO}} \quad (20)$$

respectivamente, donde $s_{\theta, \Omega, i}$ se encuentra definido en la Eq. (12) El primero corresponde a la variación de energía que se observa cuando el orbital HOMO dona cierta cantidad de carga electrónica, pasando de $f_{\Omega, \text{HOMO}} = n_{\Omega, \text{HOMO}}$ (ocupado fraccionalmente) a $f_{\Omega, \text{HOMO}} = 0$ (totalmente desocupado), mientras que el segundo es la variación de energía observada cuando el orbital LUMO acepta carga, pasando de $f_{\Omega, \text{LUMO}} = 0$ (totalmente desocupado) a $f_{\Omega, \text{LUMO}} = n_{\Omega, \text{LUMO}}$ (ocupado fraccionalmente). Observe que el descriptor $\text{ODD}_{\Omega, \text{HOMO}}$ es semidefinido positivo (μ_Ω es negativo y que $\theta_\Omega^{-1} s_{\Omega, \text{HOMO}}$ es positivo), mientras que el descriptor $\text{OAD}_{\Omega, \text{LUMO}}$ puede tomar cualquier número real, aunque principalmente proporcionaría valores negativos. Este resultado se alinea con la información revelada por el índice de electrofilicidad atómica; la aceptación de carga es un proceso estabilizador, mientras que el de donación es desestabilizador. Como consecuencia, el descriptor $\text{ODD}_{\Omega, \text{HOMO}}$ producirá tendencias opuestas a los resultados experimentales cuando un átomo está donando carga, ya que este proceso incurre en una penalización energética. Contrariamente, el descriptor $\text{OAD}_{\Omega, \text{LUMO}}$ puede alinearse mejor con las tendencias experimentales cuando el centro reactivo dona carga electrónica.

Para hacer comparaciones adecuadas entre la reactividad de átomos que pertenecen a diferentes especies moleculares, decidimos utilizar descriptores *intensivos*, los cuales se encuentran divididos por el número de electrones promedio de cuenca. A partir de este punto nos referiremos a la blandura ($\bar{S}_\Omega = S_\Omega / \langle N_\Omega \rangle$), la hiperblandura ($\bar{S}_\Omega^{(2)} = S_\Omega^{(2)} / \langle N_\Omega \rangle$), la electrofilicidad ($\bar{\omega}_\Omega^\mu = \omega_\Omega^\mu / \langle N_\Omega \rangle$), la entropía ($\bar{S}_{\theta, \Omega} = S_{\theta, \Omega} / \langle N_\Omega \rangle$) y la termofilicidad ($\bar{\Lambda}_\Omega = \Lambda_\Omega / \langle N_\Omega \rangle$) como propiedades intensivas (μ_Ω y θ_Ω son intensivos). Por simplicidad se omitirá la notación de propiedades intensivas, asimismo, el uso de la palabra "intensivo".

Tabla 1. Funciones respuesta de reactividad presentadas en este trabajo para el estudio de la reactividad química de cuencas atómicas.

Descriptor	Definición estándar	Definición CRAIM
Potencial químico	$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})}$	$\mu_{\Omega} = \left(\frac{\partial \langle E \rangle_{\Omega}}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r}), \beta_{\Omega}}$
Temperatura electrónica	$T = \left(\frac{\partial U}{\partial S_{\theta}} \right)_{v, N}$	$\frac{\theta_{\Omega}^{-1}}{k_B} = \left(\frac{\partial \langle E \rangle_{\Omega}}{\partial S_{\theta, \Omega}} \right)_{v(\mathbf{r}), \langle N_{\Omega} \rangle} *$
Blandura química	$S = \left(\frac{\partial N}{\partial \mu} \right)_{v(\mathbf{r})}$	$S_{\Omega} = \left(\frac{\partial \langle N_{\Omega} \rangle}{\partial \mu_{\Omega}} \right)_{v(\mathbf{r}), \theta_{\Omega}} = \left(\frac{\partial \sum_i^{\infty} f_{\Omega, i}}{\partial \mu_{\Omega}} \right)_{v(\mathbf{r}), \theta_{\Omega}}$
Hiperblandura química	$S^{(n)} = \left(\frac{\partial^{(n)} N}{\partial \mu^{(n)}} \right)_{v(\mathbf{r})}$	$S_{\Omega}^{(n)} = \left(\frac{\partial^{(n)} \langle N_{\Omega} \rangle}{\partial \mu_{\Omega}^{(n)}} \right)_{v(\mathbf{r}), \theta_{\Omega}} = \left(\frac{\partial^{(n)} \sum_i^{\infty} f_{\Omega, i}}{\partial \mu_{\Omega}^{(n)}} \right)_{v(\mathbf{r}), \theta_{\Omega}}$
Capacidad calorífica	$C_v = \left(\frac{\partial E}{\partial T} \right)_{v, N}$	$C_{v, \Omega} = \left(\frac{\partial \langle E \rangle_{\Omega}}{\partial \theta_{\Omega}^{-1}} \right)_{v(\mathbf{r}), \langle N_{\Omega} \rangle}$
Entropía electrónica	$S_{\theta} = \left(\frac{\partial \Gamma}{\partial T} \right)_{\mu, v(\mathbf{r})}$	$S_{\theta, \Omega} = \left(\frac{\partial \Gamma_{\theta}}{\partial \theta_{\Omega}^{-1}} \right)_{\mu_{\Omega}, v(\mathbf{r})}$
Índice de electrofilicidad	$\omega = \Delta E _{N=N_{\min}}$	$\omega_{\Omega} = \Delta E_{\Omega} _{\mu_{\Omega}=\mu_{\Omega, \min}}$
Índice de termofilicidad		$\Lambda_{\Omega} = \Delta E_{\Omega} _{\theta_{\Omega}=\theta_{\Omega, \min}}$
Donador en HOMO		$ODD_{\Omega, \text{HOMO}} = \Delta E_{\Omega} _{n_{\Omega, \text{HOMO}}}^0$
Aceptor en LUMO		$OAD_{\Omega, \text{LUMO}} = \Delta E_{\Omega} _{n_{\Omega, \text{LUMO}}}^1$

METODOLOGÍA TEÓRICA/COMPUTACIONAL.

Se construyó una base de datos constituida por 452 moléculas con diversas características estructurales, incluyendo a los siguientes grupos funcionales: ácidos carboxílicos, alcanos, alcoholes, aldehídos, amidas, aminas, aminoácidos, cetonas, ésteres, etenos, etinos, fenoles, sulfonas, sulfóxidos, sulfuros en sistemas alifáticos, aromáticos y/o cíclicos. Sus correspondientes geometrías moleculares fueron optimizadas usando el funcional ω B97XD con el conjunto base 6-311++G(d,p). Comprobamos que todas las geometrías de equilibrio encontradas correspondieran a un mínimo de su Superficie de Energía Potencial (SEP) mediante un análisis de frecuencias vibracionales.

La densidad electrónica de estas especies fue posteriormente obtenida a tres diferentes niveles de teoría, particularmente ω B97XD¹²/aug-cc-pVQZ, ω B97XD/6-311++G(d,p) y M06-2X¹³/aug-cc-pVQZ. Utilizamos esas densidades para realizar la partición del espacio molecular utilizando el marco QTAIM, extrayendo posteriormente los valores de $\langle E \rangle_{\Omega}$ y $\langle N \rangle_{\Omega}$ necesarios para calcular el potencial

químico y la temperatura de cuenca (Eq. (6)). La partición del espacio molecular se realizó con el software AIMALL.¹⁴ Todos los cálculos basados en aproximaciones al funcional exacto de la densidad electrónica se realizaron con el paquete de programas Gaussian 09.¹⁵

Implementamos varias rutinas basadas en el lenguaje Python 3.6. La primera de ellas orientada a la estimación de los parámetros μ_Ω y θ_Ω . Las cantidades $\mu_{\Omega,\min}$ y $\theta_{\Omega,\min}$ requeridas para determinar los valores de electrofilicidad Eq. (14) y termofilicidad Eq. (17) atómica fueron calculadas mediante un algoritmo Newton-Raphson implementado en la librería SciPy. Las expresiones encontradas para los descriptores S_Ω , $S_\Omega^{(2)}$, $C_{v,\Omega}$, $S_{\theta,\Omega}$, $ODD_{\Omega,HOMO}$ y $OAD_{\Omega,LUMO}$ fueron también incorporadas en nuestros scripts de Python. Los gráficos 3D mostrados en las figuras 1 y 2 se generaron con la librería Matplotlib, en tanto que los gráficos 2D mostrados en las figuras 3, 5-7 se realizaron usando el software RStudio¹⁶ mediante las librerías ggplot2 y corrplot.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Correlación Entre Descriptores Y Protocolos Teóricos

Exploramos la potencial relación entre los diferentes descriptores, así como su robustez ante el protocolo teórico utilizado para el cálculo de densidades, utilizando matrices de correlación (ver figura 3a-c). Se hace notorio que los tres métodos de cálculo considerados en la sección anterior reproducen tendencias y relaciones equivalentes entre sí para los descriptores μ_Ω , $OAD_{\Omega,LUMO}$, $ODD_{\Omega,HOMO}$, θ_Ω y $S_{\theta,\Omega}$. Estos hallazgos indican que el formalismo propuesto exhibe un notable nivel de robustez a través de los tres diferentes protocolos teóricos, para dichos descriptores. No obstante, los coeficientes de correlación obtenidos entre ω_Ω vs Λ_Ω y Λ_Ω vs S_Ω , $S_\Omega^{(2)}$ resultaron ser los más sensibles al nivel de teoría, incluso se observó un cambio de signo en el valor de r comparando los valores obtenidos con el método $\omega B97XD/6-311++G(d,p)$ contra los obtenidos empleando los niveles $\omega B97XD/aug-cc-pVQZ$ y $M06-2X/aug-cc-pVQZ$. Puesto que los valores de r correspondientes son demasiado bajos, consideramos a estas discrepancias como irrelevantes. En consecuencia, la discusión posterior se basó exclusivamente en resultados obtenidos al nivel de teoría $\omega B97XD/aug-cc-pVQZ$.

Al examinar la matriz de correlación entre descriptores, se pueden identificar las siguientes relaciones. El potencial químico atómico guarda una relación lineal tanto con el descriptor $OAD_{\Omega,LUMO}$ como con la $S_{\theta,\Omega}$, pues el valor absoluto de los coeficientes de correlación correspondientes es igual a 1. Puede establecerse por tanto que los tres descriptores representan una medida de la acidez/basicidad atómica, y podrían mostrar las mismas tendencias al analizar patrones de reactividad de grupos de moléculas. En adelante, usaremos principalmente (pero no exclusivamente) al potencial químico para discutir nuestros resultados de acidez/basicidad. Asimismo, puede observarse que la relación entre μ_Ω y θ_Ω es cercana a la linealidad ($R^2 = 0.98$), no obstante, dado que estas son las variables libres del Gran Ensemble de Fermiones, ninguna de ellas será descartada. Contrariamente, el descriptor $ODD_{\Omega,HOMO}$ no muestra correlación evidente con ninguno de los descriptores y por tanto, puede utilizarse para discernir patrones de reactividad específicos a un nivel local. Por otra parte, los bajos valores de r obtenidos con los tres métodos teóricos resultaron ser no significativos para ω_Ω , Λ_Ω , S_Ω , $S_\Omega^{(2)}$ y $C_{v,\Omega}$, por ende, se supondría que dichos descriptores no reproduzcan las mismas tendencias entre sí al analizar patrones de reactividad para ningún sistema químico.

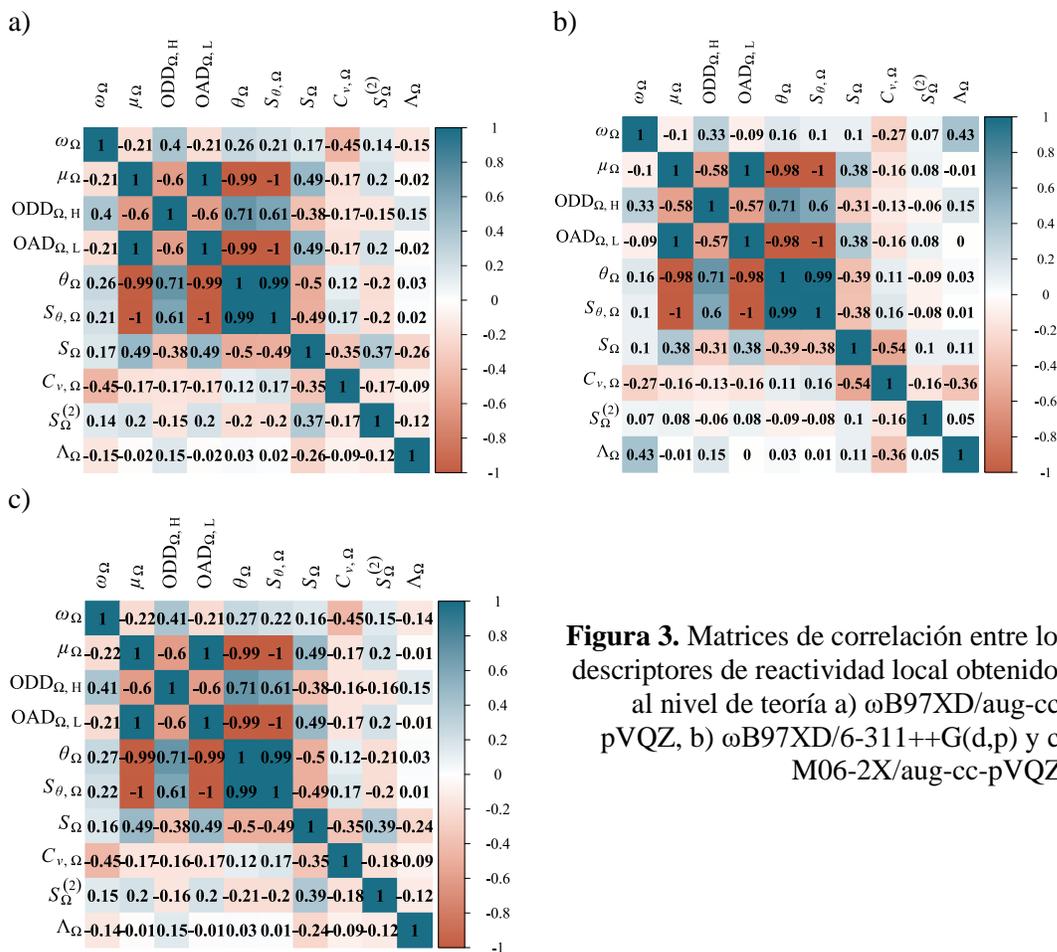


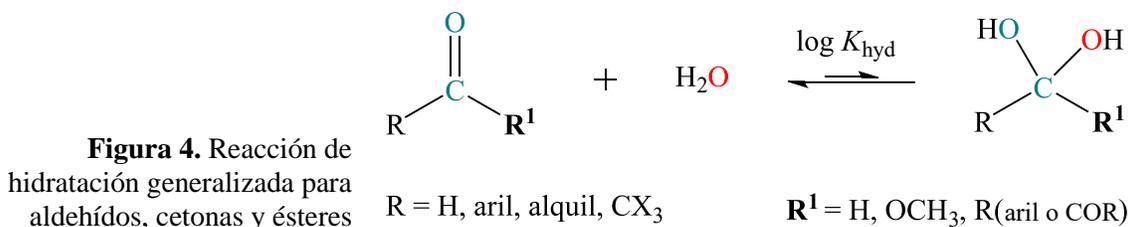
Figura 3. Matrices de correlación entre los descriptores de reactividad local obtenidos al nivel de teoría a) ω B97XD/aug-cc-pVQZ, b) ω B97XD/6-311++G(d,p) y c) M06-2X/aug-cc-pVQZ.

ANÁLISIS DE TENDENCIAS CON DATOS EXPERIMENTALES.

El análisis de los sistemas químicos se enfocó en evaluar la eficacia de nuestros descriptores de reactividad locales para reproducir las tendencias mostradas por 169 especies químicas que participan en cuatro diferentes reacciones, las cuales fueron: 1) Adición nucleofílica al grupo carbonilo: reacción de hidratación en aldehídos, cetonas y ésteres, 2) Sustitución electrofílica aromática: Bromación en bencenos mono y poli sustituidos, 3) Adición electrofílica en etenos mono sustituidos: Adición Markovnikov y, 4) Afinidad protónica de aminas.

1) Adición nucleofílica al grupo carbonilo: reacción de hidratación en aldehídos, cetonas y ésteres.

En disolución acuosa, los aldehídos, cetonas o ésteres se encuentran en equilibrio con su forma hidratada. Se considera que en el grupo carbonilo (C=O), el carbono tiene una carga parcial positiva (δ^+) y, el oxígeno una carga parcial negativa (δ^-) entonces, el mecanismo molecular para la reacción de hidratación consiste en una adición nucleofílica de una molécula de agua hacia el átomo de C $^{(\delta^+)}$ y, además, ocurre la adición de un protón al átomo de O $^{(\delta^-)}$.¹⁷ La figura 4 muestra la reacción de hidratación generalizada para aldehídos, cetonas y ésteres.



En la tabla 2 mostramos los valores de los descriptores de reactividad local para la molécula de agua. Se sabe que la molécula de agua es considerada como un nucleófilo blando. Particularmente, el átomo de oxígeno muestra el valor más bajo (cerca de cero) de μ_{O} , remarcando su naturaleza básica, actuando como donador de carga electrónica. De igual forma, el átomo de oxígeno muestra el valor más alto de S_{O} , indicando que este es un átomo que actúa como un nucleófilo blando. El valor pequeño de $S_{\theta, \text{O}}$ (entropía) indica que el oxígeno es el sitio más reactivo en la molécula del agua. Respecto a los átomos de hidrógeno, su alto valor de electrofilicidad ω_{H} , los identifica como sitios electrofílicos capaces de aceptar carga electrónica debido a que, el enlace O-H se encuentra polarizado por la diferencia en electronegatividades. Al mismo tiempo, el valor del μ_{H} resultó ser el más bajo (más negativo) mostrando su carácter ácido, así como su capacidad para disociarse como protón libre. También, el descriptor S_{H} es consistente con el comportamiento “duro” de la especie H^+ . Tanto $C_{\nu, \text{H}}$ como θ_{H}^{-1} , muestran los valores más altos, indicando la susceptibilidad de este átomo para intercambiar energía probablemente hacia sus alrededores, lo que favorecería posteriormente el intercambio de carga fraccional hacia el átomo de hidrógeno.

Tabla 2. Descriptores de reactividad local para la molécula de agua (en unidades atómicas)

Átomo	μ_{O}	θ_{O}^{-1}	S_{O}	$S_{\text{O}}^{(2)}$	$C_{\nu, \text{O}}$	$S_{\theta, \text{O}}$	ω_{O}
O	-0.6	0.2	0.6	-1.5	0.5	0.0	0.1
H	-73.9	11.7	0.1	0.0	40.4	84.7	1.0

Descriptores en unidades atómicas

▪ Aldehídos

En estos sistemas, fueron considerados 25 aldehídos para describir a nivel local su reactividad ante un proceso de hidratación. Estructuralmente, las especies consideradas están constituidas tanto por sustituyentes electroattractores como electrodonadores en sistemas aromáticos o alifáticos.

Con el objetivo de evaluar la eficacia de los descriptores de reactividad local, realizamos dos diferentes análisis que nos permitieron poner a prueba su poder regioselectivo y cuantitativo. El primero, consistió en identificar el sitio más susceptible de reacción para la adición nucleofílica y, el segundo, en correlacionar los valores de los descriptores del sitio reactivo identificado, con sus respectivas constantes de hidratación. Un análisis equivalente se realizó para todas las familias de reacciones aquí estudiadas.

Descriptor Regioselectivo. *Índice de electrofilicidad.*

El descriptor ω_{C} fue el único capaz de identificar de forma correcta al sitio reactivo (carbono carbonilo) en los aldehídos, siendo seleccionado como el sitio más probable de reacción, es decir, el carbono carbonilo resultó ser el átomo con el ω_{O} más alto sobre todos los átomos en cada molécula estudiada, excepto para: OHCH_2CHO y $p\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CHO}$, donde el hidrógeno del grupo OH y el carbono del sustituyente CF_3 resultaron ser los sitios de reacción más prominentes, respectivamente. Otro resultado sobresaliente de nuestro análisis regioselectivo, fue la descripción de la reactividad

local del oxígeno carbonilo, el cual resultó ser el sitio más probable para adicionar un H^+ por sus altos valores de μ_o sobre todos los átomos en cada molécula, excepto para los compuestos nitrogenados mostrando ser el nitrógeno el sitio más prominente por donar carga electrónica.

Además, los altos valores del descriptor S_o indican que el oxígeno carbonilo es el sitio más blando, excepto para los aldehídos que se encuentran sustituidos con halógenos y NO_2 . A su vez, los altos valores de blandura S_c de entre todos los átomos de carbono en cada molécula, sugieren que el átomo de carbono carbonilo es el sitio blando. Estos indicios sugieren que el grupo carbonilo interacciona como una especie blanda, el cual tiene la habilidad de reaccionar vía adición nucleofílica con nucleófilos blandos.

Descriptor cuantitativo. *Índice de electrofilicidad.*

Las figuras 5a y 5b muestran los perfiles de correlación ω_c vs $\log K_{hyd}$. Analizando las características estructurales, encontramos que la tendencia positiva está conformada por aldehídos aromáticos y alifáticos con sustituyentes electroattractores. Por el contrario, la tendencia negativa está constituida por aldehídos alifáticos con sustituyentes electrodonadores, de lo cual se podría concluir que, a nivel local, el descriptor ω_c logra capturar el efecto del sustituyente sobre la reactividad.

Los valores de ω_c en los aldehídos del perfil (fig. 5a) muestran un carácter ligeramente más electrofílico debido a la desestabilización de la carga parcial positiva en el carbono carbonilo por la presencia del grupo electroattractor y, es estabilizada al aceptar carga electrónica proveniente por el nucleófilo, lo que favorece la formación del hidrato. Por otro lado, el reemplazo por sustituyentes electrodonadores da lugar a un decremento en la reactividad electrofílica del carbono carbonilo, lo que limita la capacidad de aceptar carga electrónica proveniente del nucleófilo (agua), desfavoreciendo la formación del hidrato (fig. 5b). Satisfactoriamente, el comportamiento de los perfiles de correlación confirma a posteriori la definición e interpretación propuesta para este descriptor. Cabe resaltar que, para estos sistemas, siete de las veinticinco moléculas, las cuales son, Acridina-9-carbaldehído, HCHO, $OHCH_2CHO$, $OHCHO$, 2-hidroxipropanal, CH_3COCHO y $CH_3(CH_2)_4CHO$ fueron descartadas puesto que no se ajustaron a la tendencia, sin embargo, la regioselectividad del átomo reactivo fue bien descrita por ω_c .

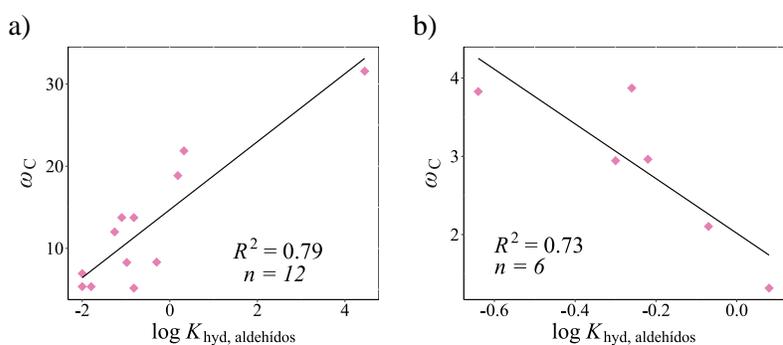


Figura 5. Perfil de correlación entre las variables ω_c vs $\log K_{hyd}$
a) con sustituyentes electroattractores
b) con sustituyentes electrodonadores en aldehídos.

Los valores del descriptor ω_c junto con las constantes de hidratación ($\log K_{hyd}$)¹⁸⁻²² utilizadas en cada perfil de la figura 5 se encuentran enlistadas en la tabla 3.

Tabla 3. Moléculas y valores de ω_c utilizadas en los perfiles de correlación de la figura 5.

Pendiente positiva			Pendiente negativa		
Aldehído	ω_c	$\log K_{hyd}$	Aldehído	ω_c	$\log K_{hyd}$
CCl_3CHO	31.57	4.45	$CH_3(CH_2)_2CHO$	2.96	-0.22

3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃ CHO	21.87	0.32	CH ₃ CH ₂ CHO	2.10	-0.07
4-C ₆ H ₅ NO	18.86	0.18	(CH ₃) ₃ CCHO	3.82	-0.64
m-NO ₂ C ₆ H ₄ CHO	13.75	-1.1	(CH ₃) ₂ CHCHO	2.94	-0.3
p-NO ₂ C ₆ H ₄ CHO	13.74	-0.82	CH ₃ CHO	1.31	0.08
p-CF ₃ C ₆ H ₄ CHO	12.00	-1.26	CH ₃ (CH ₂) ₃ CHO	3.87	-0.26
2-C ₆ H ₅ NO	8.32	-0.3			
3-C ₆ H ₅ NO	8.28	-0.98			
C ₆ H ₅ CHO	6.93	-2			
m-ClC ₆ H ₄ CHO	5.35	-2			
p-ClC ₆ H ₄ CHO	5.34	-1.8			
4-Cl-3-NO ₂ C ₆ H ₃ CHO	5.16	-0.82			

Descriptor local en unidades atómicas.

▪ *Cetonas*

Estudiamos el proceso de hidratación correspondiente a 19 diferentes cetonas utilizando los descriptores de reactividad. Basándose en sus características estructurales, todas las cetonas estudiadas son alifáticas sustituidas por grupos electroattractores y/o electrodonadores.

Descriptor Regioselectivo. *Índice de electrofilicidad*.

El análisis de la reactividad local sobre todos los átomos en cada molécula de cetona estudiada mostró que únicamente el descriptor ω_c identifica al carbono carbonilo como el sitio más susceptible de reacción para la adición nucleofílica, excepto en la molécula CF₃COCH₃, donde el carbono del sustituyente CF₃ resultó ser el sitio de reacción más prominente. Por otro lado, los altos valores del descriptor blandura S_o , revelan que el átomo de oxígeno carbonilo es el sitio más blando, excepto para los compuestos CF₃COCH₃, 1,3-dicloroacetona, CHCl₂COCH₃, hidroxiacetona y CH₂ClCOCH₃, siendo los halógenos los sitios más blandos. Sin embargo, el análisis de reactividad local sólo en los átomos de carbono, los valores de S_c también sugieren que el átomo de carbono carbonilo es el más blando sobre el resto de los átomos de carbono en la molécula, indicando que el grupo carbonilo en las cetonas reacciona como una especie blanda. En esta perspectiva, los compuestos carbonilos son especies que tienen la habilidad de reaccionar vía adición nucleofílica con nucleófilos blandos.

Descriptor cuantitativo. *Índice de electrofilicidad*

Cabe resaltar que, para este sistema, los descriptores ω_c y μ_c dieron las mejores correlaciones con los datos experimentales, cuyos perfiles se muestran en las figuras 6a,b. Desde el punto de vista estructural, el reemplazo del grupo R¹ = H por un grupo alquilo da lugar a un decremento en la reactividad electrofílica del átomo de carbono carbonilo para las cetonas con respecto a los aldehídos, lo que puede ser evidenciado comparando los valores reportados en la tabla 3 con la tabla 4, confirmando así, que los aldehídos son más reactivos que las cetonas. No obstante, el perfil mostrado en la fig. 6a muestra que los carbonos carbonilo de las cetonas se comportan como electrófilos, por lo tanto, la carga parcial positiva será estabilizada al aceptar carga electrónica proveniente del nucleófilo (agua), favoreciendo la formación del hidrato. Asimismo, el perfil usando los valores de μ_c (fig. 6b) muestra que la reacción también depende de la capacidad del carbono carbonilo para capturar electrones.

Ya que las correlaciones obtenidas son aceptables, concluimos que la reactividad de la reacción está gobernada principalmente por la transferencia de carga electrónica de la molécula agua al grupo carbonilo. Aunque las moléculas 1,3-dicloroacetona, CHCl₂COCH₃, 2,5-hexanodiona y CH₃CO(CH₂)₈CH₃ y 1,2-ciclohexdiona no se ajustaron a la tendencia, fueron descritas correctamente por el descriptor regioselectivo ω_c .

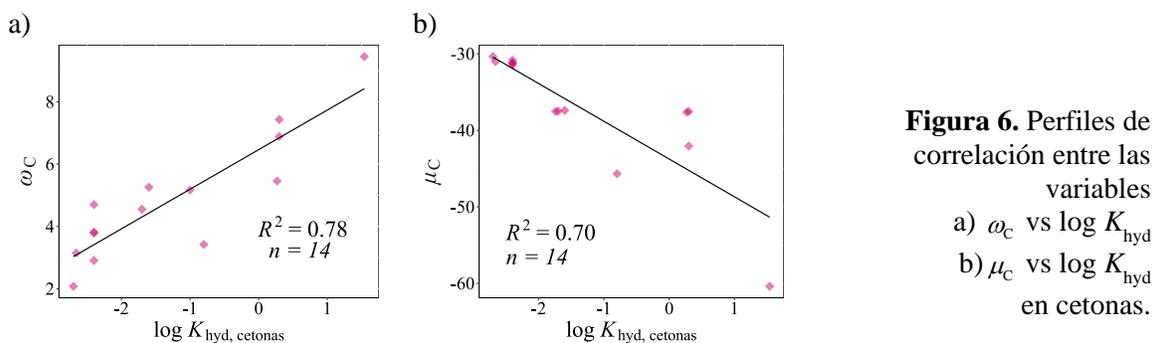


Figura 6. Perfiles de correlación entre las variables
 a) ω_C vs $\log K_{\text{hyd}}$
 b) μ_C vs $\log K_{\text{hyd}}$
 en cetonas.

Los valores de los descriptores y las constantes de hidratación^{20,21,23,24} utilizadas en la figura 6, se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Moléculas y valores de ω_C y μ_C utilizadas en los perfiles de correlación de la figura 6.

Cetona	ω_C	μ_C	$\log K_{\text{hyd}}$	Cetona	ω_C	μ_C	$\log K_{\text{hyd}}$
CF ₃ COCH ₃	9.45	-60.39	1.54	Hidroxiacetona	4.55	-37.49	-1.7
Dihidroxiacetona	7.43	-42.06	0.3	CH ₃ CO(CH ₂) ₂ CH ₃	3.82	-31.20	-2.4
CH ₂ ClCOCH ₃	5.17		-1	CH ₃ CH ₂ COCH ₂ CH ₃	3.79	-31.20	-2.4
3,4-hexanediona	6.89	-37.53	0.3	CH ₂ FCOCH ₃	3.42	-45.69	-0.8
CH ₃ COCOCH ₃	5.46	-37.65	0.27	Ciclobutanona	3.15	-31.03	-2.66
3-OH-2-butanona	5.26	-37.40	-1.6	CH ₃ COCH ₂ CH ₃	2.91	-30.82	-2.4
CH ₃ COC(CH ₃) ₃	4.70	-31.47	-2.4	CH ₃ COCH ₃	2.08	-30.36	-2.7

Descriptores locales en unidades atómicas.

▪ Ésteres

Finalmente, la última familia de compuestos carbonilos estudiada fue el grupo funcional éster. Los descriptores de reactividad local fueron utilizados para reproducir la reactividad de 34 ésteres, los cuales contienen en su estructura sustituyentes electroattractores y/o electrodonadores en moléculas aromáticas y/o alifáticas

Descriptor Regioselectivo. *Índice de electrofilicidad.*

Es indudable notar que el descriptor ω_C predice correctamente al átomo de carbono carbonilo como el sitio más probable de reacción para la adición nucleofílica, debido a que posee los valores más altos de este descriptor, excepto para la molécula CF₃COOCH₃, donde el carbono con el sustituyente CF₃ resultó ser el sitio de reacción más prominente. Es de resaltar que los valores del descriptor blandura S_O de los átomos de oxígeno carbonilo son menores que los del átomo de oxígeno del grupo R¹ = OCH₃, por aproximadamente 6×10^{-5} au, lo que sugiere que ambos átomos tienen propiedades de blandura equivalentes. Por otra parte, los altos valores del descriptor blandura local sólo en los átomos de carbono de cada molécula de éster estudiada, identificaron al átomo de carbono carbonilo como el más blando.

Descriptor cuantitativo. *Entropía electrónica*

Contrariamente a lo observado con aldehídos y cetonas, el descriptor ω_C no mostró correlación aceptable para estas reacciones. No obstante, para estos sistemas, el descriptor $S_{\theta,C}$ muestra la mejor relación, seguida por los descriptores μ_C , θ_C^{-1} y Λ_C , cuyos perfiles se muestran en la figura 7 a-c.

Desde el punto de vista estructural, el reemplazo del grupo $R^1 = H$ por un grupo metoxilo da lugar a un decremento en la constante de hidratación para los ésteres, lo que puede ser notorio comparando los valores de $\log k_{\text{hyd}}$ mostrados en las tablas 3 y 4 con la tabla 5, sin embargo, el comportamiento ácido del átomo de carbono carbonilo podría ser comparable con valores del μ_C en las cetonas. De la correlación observada con el descriptor $S_{\theta,C}$ (figura 7b), podemos inferir que el átomo de carbono carbonilo incrementará su entropía local debida a la aceptación de carga electrónica. En cuanto a los descriptores $S_{\theta,C}$ y μ_C , lograron capturar el efecto del sustituyente al separar en dos grupos los compuestos estudiados. El grupo formado por $n = 9$, consta de sustituyentes electrodonadores, en cuanto al grupo formado por $n = 16$, por sustituyentes electroattractores. Además, las tendencias obtenidas con los descriptores $S_{\theta,C}$ y μ_C están en buen acuerdo con los datos experimentales, siendo los ésteres sustituidos con grupos electroattractores los más reactivos. Por último, el perfil obtenido mediante el descriptor θ_C^{-1} sugiere que, a diferencia de aldehídos y cetonas, para los ésteres la transferencia de energía es importante en la adición nucleofílica por parte del electrófilo. La figura 7c muestra que el átomo de carbono carbonilo se comporta como un centro caliente, el cual liberará energía a un átomo frío, probablemente, al átomo de oxígeno de la molécula de agua (tabla 2), para posteriormente promover el intercambio de carga electrónica. Estos resultados son consistentes con la interpretación inicial realizada para los descriptores $S_{\theta,C}$ y μ_C .

En general, las correlaciones obtenidas por los descriptores $S_{\theta,C}$, μ_C y θ_C^{-1} son aceptables, lo que nos permitió considerar que, al ser los ésteres menos reactivos, la evolución de la reacción depende de la transferencia de energía antes que la transferencia de carga electrónica de la molécula agua al grupo carbonilo. Como en aldehídos y cetonas, las moléculas $\text{CCl}_3\text{COOCH}_3$, $\text{NCCH}_2\text{COOCH}_3$, $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{COOCH}_3$, $4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{COOCH}_3$, $\text{ClCH}_2\text{COOCH}_3$, $\text{CHCl}_2\text{COOCH}_3$, $\text{BrCH}_2\text{COOCH}_3$, $2,4\text{-(NO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COOCH}_3$ y $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CH-COOCH}_3$ no se ajustaron a la tendencia y fueron descartadas del perfil de correlación.

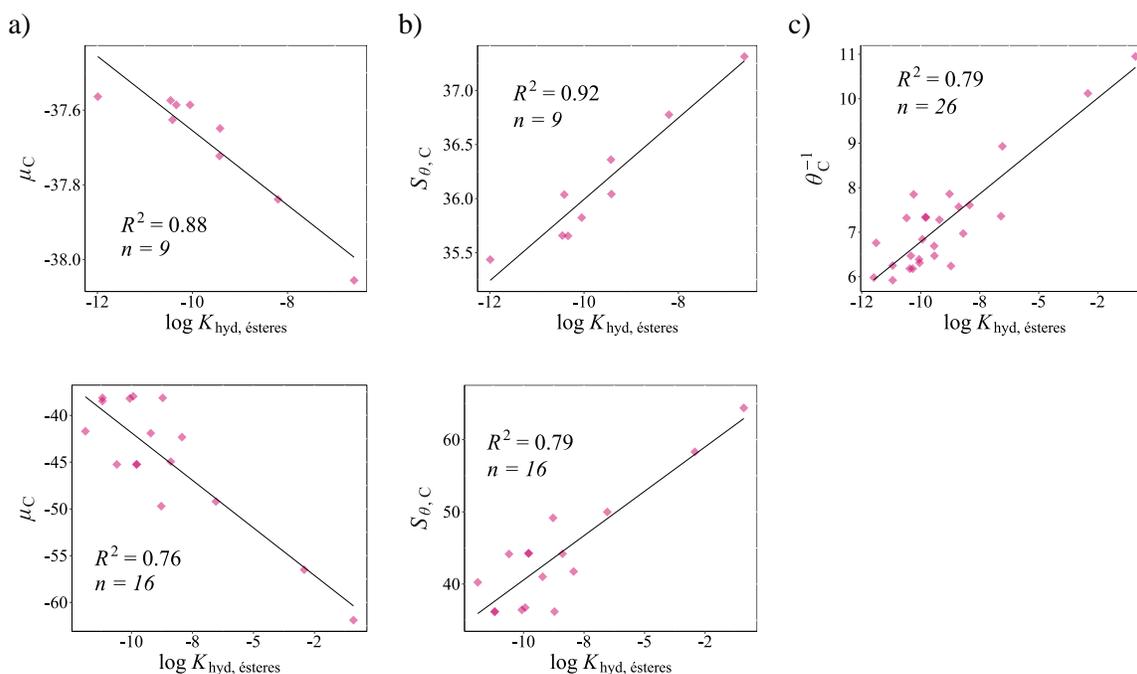


Figura 7. Perfiles de correlación entre las variables a) μ_C vs $\log K_{\text{hyd}}$, b) $S_{\theta,C}$ vs $\log K_{\text{hyd}}$, c) θ_C^{-1} vs $\log K_{\text{hyd}}$ en ésteres.

Los valores de los descriptores μ_c y $S_{\theta,c}$ con las constantes de hidratación²⁵ utilizadas en los perfiles de correlación de la figura 7 se encuentran en la tabla 5.

Tabla 5. Moléculas y valores de μ_c , $S_{\theta,c}$ utilizados en los perfiles de correlación de la figura 7.

Éster	μ_c	$S_{\theta,c}$	$\log K_{hyd}$	Éster	μ_c	$S_{\theta,c}$	$\log K_{hyd}$
	$n = 16$				$n = 9$		
CF ₃ COOCH ₃	-61.89	64.39	-0.9	HCOOCH ₃	-38.05	37.31	-6.6
CHF ₂ COOCH ₃	-56.50	58.30	-2.92	CH ₃ COOCH ₃	-37.83	36.77	-8.2
3,5-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₄ COOCH ₃	-49.70	49.15	-8.78	CH ₃ OCH ₂ COOCH ₃	-37.72	36.36	-9.42
FCH ₂ COOCH ₃	-49.20	49.98	-6.54	CH ₃ (CH ₂) ₂ COOCH ₃	-37.64	36.04	-9.42
2-NO ₂ C ₆ H ₄ COOCH ₃	-45.24	44.16	-10.6	(CH ₃) ₂ CHCOOCH ₃	-37.62	36.03	-10.42
3-NO ₂ C ₆ H ₄ COOCH ₃	-45.24	44.25	-9.8	(CH ₃) ₃ CCH ₂ COOCH ₃	-37.58	35.65	-10.34
4-NO ₂ C ₆ H ₄ COOCH ₃	-45.23	44.25	-9.78	(CH ₃) ₃ CCOOCH ₃	-37.58	35.82	-10.05
CH ₃ OOCCH ₂ COOCH ₃	-44.94	44.19	-8.39	(C ₂ H ₅) ₂ CHCOOCH ₃	-37.57	35.65	-10.46
OHCH ₂ COOCH ₃	-42.32	41.73	-7.93	(C ₂ H ₅) ₃ CCOOCH ₃	-37.56	35.43	-11.99
CH ₃ OCH ₂ COOCH ₃	-41.90	41.00	-9.21				
4-CH ₃ OC ₆ H ₄ COOCH ₃	-41.69	40.23	-11.89				
(C ₆ H ₅) ₂ CH-COOCH ₃	-38.46	36.13	-11.19				
C ₆ H ₅ COOCH ₃	-38.19	36.42	-10.07				
C ₆ H ₅ CH ₂ COOCH ₃	-38.13	36.18	-8.72				
4-CH ₃ OC ₆ H ₄ COOCH ₃	-38.12	36.21	-11.19				
CH ₂ CHCOOCH ₃	-37.96	36.74	-9.93				

Descriptores locales en unidades atómicas.

2) Sustitución electrofílica aromática: Bromación en bencenos mono y poli sustituidos

En la sustitución electrofílica aromática (SEAr)²⁶ uno de los átomos de hidrógeno unidos al anillo aromático es reemplazado por otro grupo o átomo deficiente de electrones (electrófilo); este es atraído por la nube π de electrones del anillo, promoviendo un enlace entre un carbono del grupo aromático y el sustituyente, dando origen a la formación de un carbocatión. Posteriormente, la regeneración de la aromaticidad del anillo ocurre cuando el átomo de hidrógeno es sustraído y, el par de electrones reconstituye a la nube π .

SEAr en bencenos sustituidos

El átomo o grupo que se encuentra unido en el anillo aromático influye fuertemente en la velocidad de reacción y dirige la orientación de sustitución del electrófilo a las posiciones orto-para simultáneamente, o a las posiciones meta. La tabla 6 muestra las orientaciones de algunos sustituyentes que pueden estar unidos al anillo aromático.

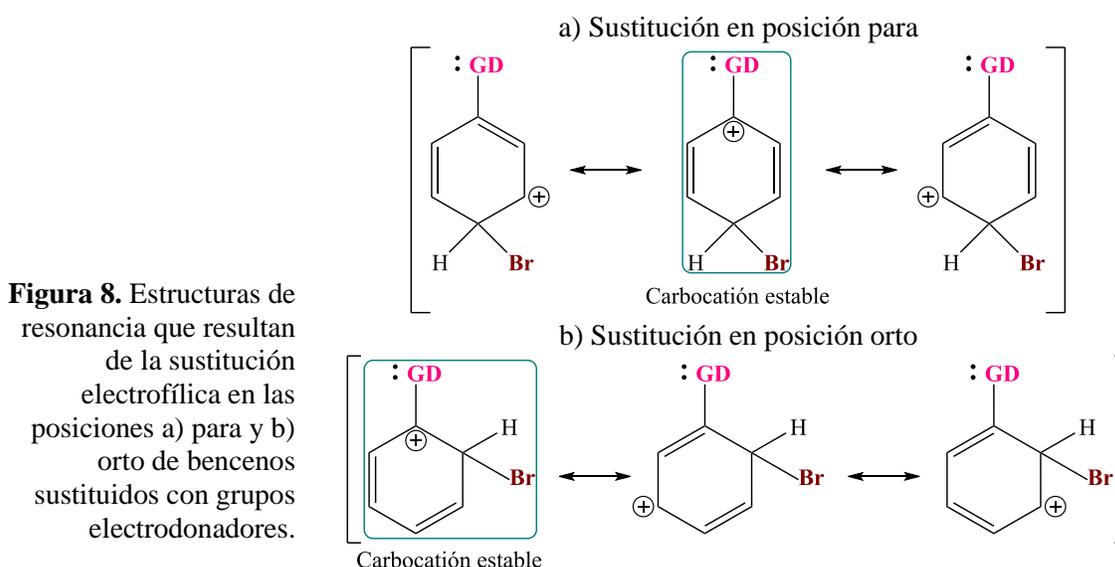
Tabla 6. Efecto de los sustituyentes para la orientación en la sustitución electrofílica aromática.

Orientador	Activante fuerte	Activante moderado	Activante débil	Desactivante débil
orto-para	NH ₂ , NR ₂ , OH	-OCH ₃	-R (alquilo)	-F, Cl, Br, I
Orientador meta	Desactivante moderado	Desactivante fuerte		
	COOH, CHO, CN	-NO ₂		

En este sentido, estudiamos la bromación de una serie de bencenos mono y poli sustituidos, los cuales contienen grupos -OH, -R, -OCH₃, -NR₂, -Br, -Cl y -F, que, de acuerdo con la tabla 6, son sustituyentes clasificados como orientadores orto-para. Todos los orientadores orto-para son considerados como grupos electrodonadores y activantes, excepto los halógenos, debido a su

comportamiento desactivante provocado por su alta electronegatividad, no obstante, son considerados orientadores orto-para. Asimismo, estos grupos poseen al menos un par libre de electrones que es donado al anillo aromático por resonancia, lo que aumenta la densidad electrónica de la nube π y, aumentará la velocidad de reacción en la sustitución electrofílica aromática. Otra excepción son los grupos alquilo, los cuales no tienen ningún par libre de electrones, sin embargo, se consideran orientadores orto-para y activantes por hiperconjugación.

Las estructuras de resonancia del carbocatión que se forma durante la SEAr correspondiente a la bromación de bencenos sustituidos por grupos orientadores orto-para, se ilustran en la figura 8. A partir de dichas estructuras se observa que la sustitución en las posiciones para (figura 8a) y orto (figura 8b) dan como resultado la formación de un carbocatión en la posición *ipso*,²⁶ el cual es estabilizado por el par de electrones libre del grupo donador (GD). Como resultado, este es el carbocatión más estable formado en el transcurso de la reacción. Los descriptores de reactividad local fueron utilizados para examinar 23 bencenos mono y poli sustituidos. Cabe resaltar que, para esta serie de compuestos, el análisis de la reactividad local se realizó únicamente sobre los átomos de carbono pertenecientes al anillo aromático.



Descriptor Regioselectivo. Índice de electrofiliidad.

El paso determinante en la SEAr de los compuestos estudiados corresponde por tanto a la formación del carbocatión más estable. Nuestro índice de electrofiliidad ω_c , identificó correctamente a la posición de dicho carbocatión, el cual atraerá densidad de carga para regenerar la aromaticidad. Además, el descriptor S_c mostró que este átomo de carbono es el más blando del anillo aromático, indicando que dicho carbono es propenso a modificar su distribución electrónica, lo cual es conveniente en un intermediario de reacción. La comparación de las estructuras de resonancia mostradas en las figuras 8a y 8b con las posiciones más electrofílicas predichas por el índice de electrofiliidad (tabla 7), sugieren que, a nivel local, el descriptor ω_c logra capturar tanto el efecto de resonancia como el efecto inductivo de los sustituyentes en el anillo aromático.

Descriptor cuantitativo. Índice de electrofiliidad

La figura 9 muestra el perfil de correlación entre el descriptor ω_c vs $\log k$. Analizando las características estructurales, se encontró que la tendencia mostrada en la figura 9a con $n = 11$ está

conformada por bencenos sustituidos por grupos activantes fuertes y moderados, mientras que, el perfil mostrado en la figura 9a con $n = 8$ por bencenos sustituidos con grupos activantes débiles.

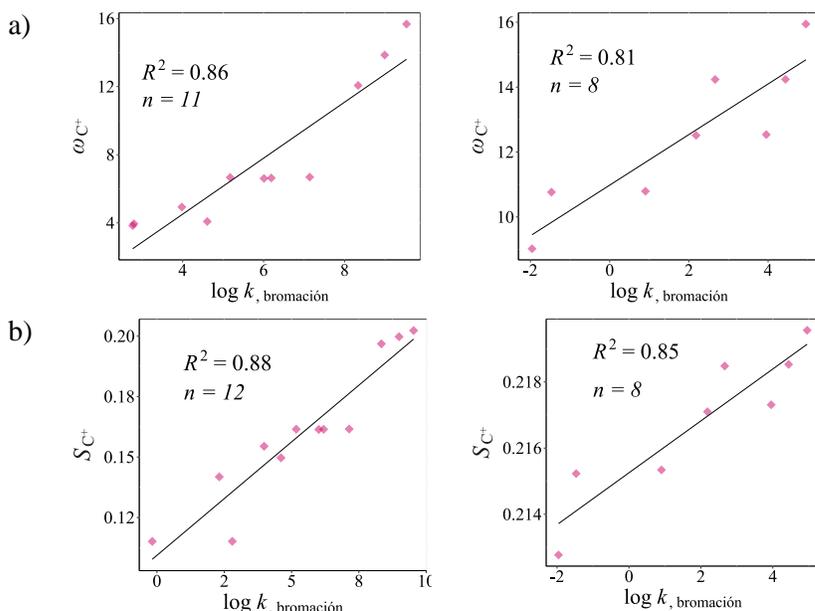


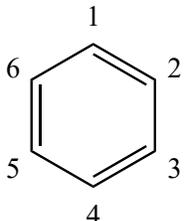
Figura 9. Perfiles de correlación entre las variables
a) ω_{C^+} vs $\log k$
b) S_{C^+} vs $\log k$
en bencenos sustituidos.

Ya que ambas tendencias mostradas en la figura 9a son positivas, fue posible considerar que el centro reactivo estudiado es un electrófilo estabilizado por transferencia de carga, el cual coincide con la posición del carbocatión más estable mostrada en la figura 8, por tanto, la carga positiva será estabilizada al aceptar carga electrónica derivada por la regeneración de la aromaticidad a causa de la salida de un protón. De igual forma, la correlación con la blandura atómica indica que este carbono es altamente susceptible de modificar su densidad electrónica, favoreciendo la regeneración de la aromaticidad (figura 9b).

Los valores del descriptor ω_{C^+} y S_{C^+} en las posiciones C^+ junto con las constantes de velocidad²⁷ de las moléculas que conforman cada uno de los perfiles de la figura 9 se reportan en la tabla 7.

Tabla 7. Moléculas y valores de ω_C utilizadas en los perfiles de correlación de la figura 10

Sustituyente	S_{C^+}	ω_{C^+}	C_{SEA}	C^+	$\log k$	Sustituyente	S_{C^+}	ω_{C^+}	C_{SEA}	C^+	$\log k$
	$n = 8$						$n=12$				
1,2,3,5-(Me) ₄	0.219	14.24	4	5	4.44	1-MeO-3,5-(Me) ₂	0.162	6.69	4	1	7.14
1,3,5-(Me) ₃	0.217	12.54	2	1	3.95	1-MeO-2,5-(Me) ₂	0.161	6.64	4	1	6.19
1,2,3,4-(Me) ₄	0.218	14.24	5	6	2.66	1-MeO-2,3-(Me) ₂	0.161	6.61	4	1	6.01
1,2,3-(Me) ₃	0.217	12.51	4	5	2.18	1-MeO-3,4-(Me) ₂	0.162	6.67	6	1	5.174
1,3-(Me) ₂	0.215	10.79	4	5	0.90	1-MeO	0.154	4.93	4	1	3.98
1,4-(Me) ₂	0.215	10.77	2	1	1.47	1-MeO-3-F	0.115	3.95	6	1	2.799
1-Me	0.213	9.022	4	3	1.96	1,4-(MeO) ₂	0.142		2	1	2.315
						1-MeO-4-F	0.115		2	1	-0.17

	1-MeO-3-Cl	3.84			2.766	
	1-N(Me) ₂ -3,5-(Me) ₂	0.202	15.67	4	1	9.531
	1-N(Me) ₂ -3-Me	0.200	13.86	4	1	8.992
	1-N(Me) ₂	0.197	12.07	4	1	8.336
	C ₆ H ₅ OH	0.150	4.08	4	1	4.608

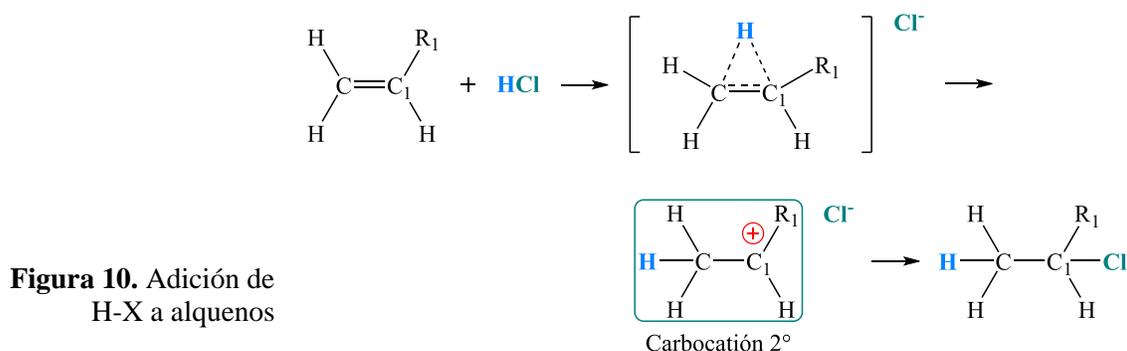
C⁺ posición donde se forma el intermediario de reacción (carbocatión), sitio identificado por ω_{C^+} y S_{C^+}

C_{SEA} posición donde se lleva a cabo la sustitución electrofílica aromática.

Descriptores locales en unidades atómicas.

3) Adición electrofílica en etenos mono-sustituídos: Adición Markovnikov

La adición de haluros de hidrógeno H-X a alquenos asimétricos da lugar a la formación de haluros de alquilo. La figura 10 muestra el proceso global correspondiente.



En principio, la reacción podría dar como producto a dos isómeros estructurales. Sin embargo, se ha demostrado que la reacción es selectiva hacia sólo un producto. Esto se debe a que el mecanismo de adición propuesto^{28,29} (fig. 10) transcurre en dos etapas a través de la formación de un carbocatión, como intermediario. En consecuencia, la etapa determinante a la selectividad de un solo isómero será la formación del carbocatión más estable, favoreciendo su cinética. Por tanto, las reacciones con mayor rapidez que lleven a la formación del haluro de alquilo más sustituido, se clasifican como adiciones de Markovnikov, quien enunció la regla empírica:

“En la adición de ácidos a olefinas insaturadas, la porción negativa de la especie adicionada se une al átomo de carbono que lleva unidos menos hidrógenos”.

Para validar la eficiencia de los nuevos descriptores de reactividad, evaluamos la energía de activación (EA) a la adición de cloruro de hidrógeno en 20 diferentes alquenos sustituidos.

Descriptor Regioselectivo. *Orbital donador en HOMO.*

El análisis de la reactividad local sobre los átomos de carbono C = C₁ en cada alqueno mostró que el descriptor $ODD_{C,HOMO}$ identifica al carbono menos sustituido (C) como el sitio más susceptible para donar carga electrónica y favorecer la adición del H⁺, excepto para los sustituidos con: CHO, COCH₃, COF, COOH, donde el carbono más sustituido (C₁) resultó ser el sitio de reacción más prominente por su naturaleza electroatrayente. Por otro lado, el descriptor S_{C_1} identificó la posición C₁ como el sitio más blando, excepto para los sustituyentes CHO, COCH₃, COF, COOH, donde se favorecerá la adición del ion (blando) Cl⁻ a la posición del carbocatión formado (C₁).

Descriptor cuantitativo. *Orbital donador en HOMO* en (C) y, blandura química en (C₁). Para este sistema, los descriptores $ODD_{C,HOMO}$ y S_{C_1} tienen las mejores relaciones lineales, cuyos perfiles se muestran en la figura 11. Con base en la figura 10, el proceso depende tanto de la adición de un H⁺ al carbono (C), como la adición de ion Cl⁻, en (C₁). La figura 11a muestra el perfil obtenido entre $ODD_{C,HOMO}$ vs EA, el cual será asociado al proceso de protonación del (C), donde el proceso más favorecido es para la especie con el valor más pequeño de $ODD_{C,HOMO}$. De igual forma, la correlación con la blandura atómica (fig. 11b) indica que (C₁) es altamente susceptible de modificar su densidad de electrones favoreciendo la aceptación de la carga electrónica proveniente del anión cloruro. En consecuencia, los resultados obtenidos corroboran satisfactoriamente la definición e interpretación propuesta sobre los descriptores aquí estudiados.

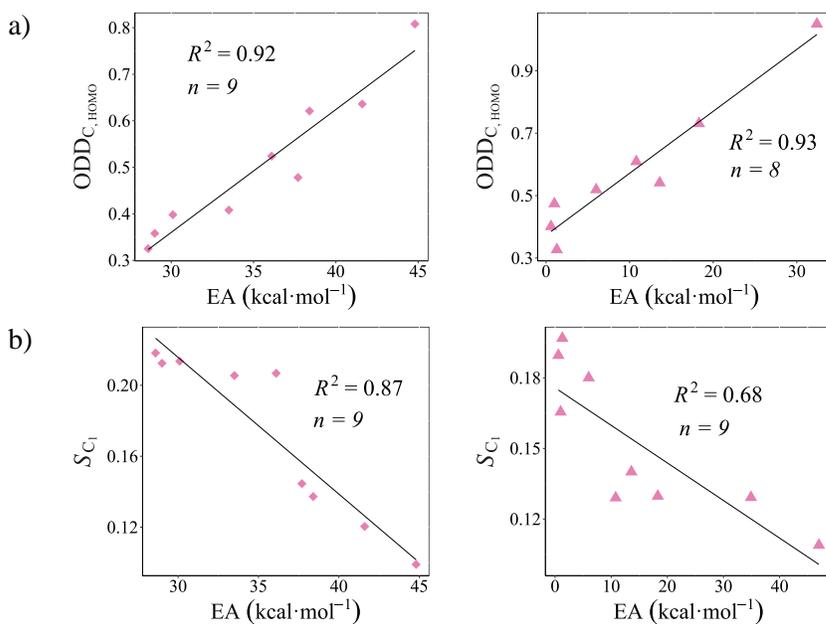


Figura 11. Perfiles de correlación. Entre las variables a) $ODD_{C_1,HOMO}$ vs EA, b) $\theta_{C_1}^{-1}$ vs EA y c) S_{C_1} vs EA en alquenos asimétricos.

Los valores del descriptor S_{C_1} y $ODD_{C,HOMO}$ junto con las energías de activación³⁰ para las moléculas que conforman cada uno de los perfiles de correlación se reportan en la tabla 8.

Tabla 8. Conjunto de moléculas y valores de $\theta_{C_1}^{-1}$, S_{C_1} , $ODD_{C_1,HOMO}$ utilizadas en los perfiles de correlación de la figura 12.

R ₁	S_{C_1}	$ODD_{C,HOMO}$	EA	R ₁	S_{C_1}	$ODD_{C,HOMO}$	EA
	▲ N = 9	▲ N = 8			◆ N = 9		
F		1.05	32.4	CCH	0.205	0.408	33.5
NCH ₃ CH ₃	0.191	0.327	1.3	CH ₂ CH ₃	0.218	0.325	28.6
NH ₂	0.176	0.519	6	CH ₃	0.213	0.398	30.1
NHCH ₃	0.184	0.401	0.6	CHCH ₂	0.212	0.358	29
NHNH ₂	0.164	0.474	1	CHO	0.137	0.621	38.4
NHOH	0.133	0.609	10.8	COCH ₃	0.144	0.478	37.7
NO ₂	0.116		47	COF	0.099	0.808	44.8
OCH ₃	0.142	0.541	13.6	COOH	0.120	0.636	41.6
OCN	0.133		34.9	H	0.206	1.05	36.1

OH	0.133	0.731	18.3
----	-------	-------	------

Descriptores locales en unidades atómicas. Los valores de EA se reportan en kcal·mol⁻¹.

4) Afinidad protónica de aminas

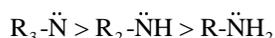
La afinidad protónica en fase gas³¹ de un compuesto se define como el negativo de la energía liberada por la asociación de un H⁺ y una molécula neutra (B) para producir el ácido conjugado de la molécula HB⁺, es decir, el negativo del cambio de entalpía de la siguiente reacción,



Sin embargo, puede resultar más conveniente visualizar la afinidad protónica como el cambio de entalpía correspondiente al siguiente equilibrio, la escisión heterolítica del enlace HB⁺



La afinidad protónica es una medida de la especie B a aceptar un protón. Por tanto, a mayor afinidad protónica el compuesto B acepta más fácilmente a dicha especie, lo que indica que B es una base fuerte y, su ácido conjugado es débil; así mismo, a menor afinidad protónica, el compuesto B no acepta con facilidad a un protón (es susceptible de donar al protón enlazado, Eq. (22)), por lo que, la especie B se comporta como base débil mientras que, su ácido conjugado es fuerte. En este contexto, hemos estudiado la basicidad de diferentes aminas alifáticas primarias, secundarias y terciarias mediante nuestros descriptores de reactividad local. En general, las aminas alifáticas o aromáticas se consideran compuestos básicos debido al par de electrones libres localizado en el átomo de nitrógeno, cuánto mayor es la disponibilidad del par de electrones libres, mayor es su carácter básico. El siguiente orden de basicidad en fase gas para las aminas (esquema 1) es comúnmente aceptado,^{32,33}



Esquema 1. Orden de basicidad de las aminas terciarias, secundarias y primarias.

Desde el punto de vista estructural, la presencia de tres grupos R = alquilo (grupos electrodonadores) en las aminas 3° incrementan la densidad de carga sobre el átomo de nitrógeno, haciéndolas más básicas y, dejando su par de electrones libre más disponible para aceptar fácilmente un protón con respecto a las aminas 2° y 1°. El análisis de reactividad local se llevó a cabo tanto en la forma protonada de la especie B (HB⁺ ácido conjugado), como en la forma neutra de la especie B para 24 aminas. Este análisis se realizó sobre todos los átomos pertenecientes a cada amina considerada.

Descriptor Regioselectivo. *Potencial químico.*

La regioselectividad de la reacción se realizó en las aminas neutras enlistadas en la tabla 9, y fue predicha por el descriptor μ_{N} , el cual mostró los valores más altos (cerca de cero) en el átomo de nitrógeno, siendo este el sitio reactivo más prominente para actuar como donador de electrones y aceptar un protón en fase gas.

Descriptor cuantitativo. *Donador del orbital HOMO* en B y, *potencial químico* en HB⁺

De acuerdo con la ecuación (21) la afinidad protónica describe el proceso de protonación de la especie B, por lo tanto, el proceso dependerá de la capacidad del átomo de nitrógeno para donar electrones y, formar la especie NH⁺, de manera que, el perfil de correlación observado muestra una pendiente negativa debido a que, el sitio más reactivo será aquel que tenga el valor más pequeño de $\text{ODD}_{\text{N,HOMO}}$ y, mayor afinidad protónica, es decir, será la base más fuerte (más fácil a protonarse). La figura 12a muestra el perfil de correlación del $\text{ODD}_{\text{N,HOMO}}$ vs AP. Este resultado sugiere que el proceso de protonación en una reacción ácido-base involucra a los orbitales de frontera a un nivel local, particularmente al orbital HOMO en las inmediaciones del átomo a protonarse.

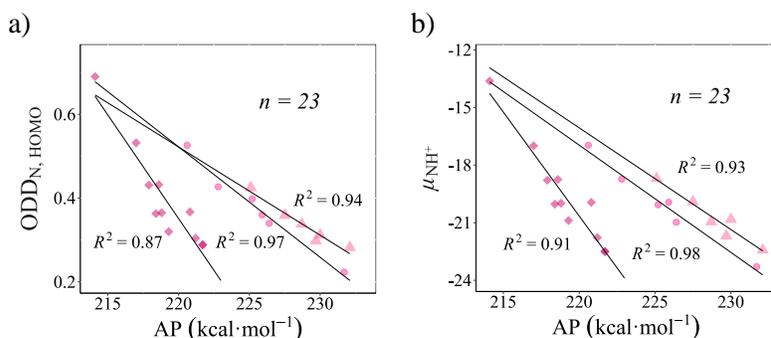


Figura 12. Perfil de correlación entre a) $ODD_{N,HOMO}$ vs AP y b) μ_{NH^+} vs AP. Las viñetas en ambos perfiles representan: (▲) aminas terciarias, (●) aminas secundarias y (◆) aminas primarias.

El análisis de la tendencia de reactividad de la especie HB^+ , se llevó a cabo mediante el descriptor μ_{NH^+} (figura 12b). De acuerdo con el equilibrio expresado en la ecuación (22) la afinidad protónica describe el proceso de disociación de la especie HB^+ , es decir, la escisión heterolítica del enlace quedando el par de electrones sobre la especie B. Por lo tanto, el proceso dependerá de la capacidad del átomo de nitrógeno para aceptar electrones debido a la ruptura del enlace $N-H^+$, de manera que, el perfil de correlación observado tendrá pendiente negativa (de valores altos a bajos), situación que indica que el sitio más reactivo será aquel que tenga el valor más bajo de μ_{NH^+} y, la mayor AP. La figura 12b muestra el perfil de correlación del μ_{NH^+} vs AP.

Las tendencias obtenidas con los descriptores $ODD_{N,HOMO}$ y μ_{NH^+} categorizan en tres grupos al conjunto total de moléculas analizadas: (▲) aminas terciarias, (●) aminas secundarias y (◆) aminas primarias. Debido a que, las correlaciones obtenidas por los descriptores $ODD_{N,HOMO}$ y μ_{NH^+} son altas, consideramos que la reactividad de la reacción está gobernada principalmente por la transferencia de carga electrónica del átomo de nitrógeno al átomo de hidrógeno. Finalmente, como resultado del análisis de los resultados, satisfactoriamente se corrobora la definición e interpretación (sección Desarrollo del modelo) propuesta para los descriptores aquí discutidos.

Los valores de los descriptores y, las afinidades protónicas³⁴ experimentales junto con las moléculas usadas en los perfiles de correlación de la figura 12 se encuentran enlistados en la tabla 9.

Tabla 9. Valores de $ODD_{N,HOMO}$ y μ_{NH^+} utilizados en los perfiles de correlación de la figura 13.

(●) aminas 2°	μ_{NH^+}	$ODD_{N,H}$	AP (B)	(▲) aminas 3°	μ_{NH^+}	$ODD_{N,H}$	AP (B)
Triacetona	-23.29	0.22	231.7	deshidroquinuclidina	-22.54	0.282	232.1
Piperidina	-20.97	0.34	226.4	1-CH ₃ -piperidina	-21.68	0.29	229.7
Pirrolidina	-20.07	0.39	225.2	1-CH ₃ -pirrolidina	-20.95	0.33	228.7
CH ₃ CH ₂ NHCH ₂ CH ₃	-19.93	0.36	225.9	CH ₃ N(CH ₂ CH ₃) ₂	-20.82	0.31	230
CH ₃ CH ₃ NHCH ₃	-18.73	0.42	222.8	CH ₃ CH ₃ NCH ₂ CH ₃	-19.90	0.35	227.5
CH ₃ NHCH ₃	-16.96	0.52	220.6	CH ₃ CH ₃ CH ₃ N	-18.69	0.42	225.1
(◆) aminas 1°	μ_{NH^+}	$ODD_{N,H}$		(◆) aminas 1°	μ_{NH^+}	$ODD_{N,H}$	
CH ₃ CH ₃ CH ₃ CNH ₂	-19.94	0.36	220.8	endo-2-aminonorborane	-22.50	0.28	221.7
CH ₃ CH ₂ CH ₂ NH ₂	-18.79	0.43	217.9	exo-2-aminonorborane	-22.49	0.28	221.7
CH ₃ CH ₃ CHNH ₂	-18.75	0.43	218.6	Ciclohexilamina	-21.77	0.30	221.2
CH ₃ CH ₂ NH ₂	-16.99	0.53	217	CH ₃ CH ₃ CH ₃ CCH ₂ NH ₂	-20.88	0.32	219.3

CH ₃ NH ₂	-13.62	0.69	214.1	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	-20.03	0.36	218.4
				CH ₃ CH ₃ CHCH ₂ NH ₂	-19.98	0.36	218.8

Descriptores locales en unidades atómicas. Los valores de AP se reportan en kcal·mol⁻¹.

CONCLUSIONES

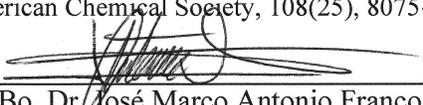
La utilidad por los descriptores de reactividad local aquí definidos como conceptos para estudiar la reactividad química fue demostrada estudiando la reactividad de un conjunto de 169 reacciones químicas. En general, los altos valores del descriptor ω_c predijeron satisfactoriamente la regioselectividad para la adición nucleofílica del agua. La comparación de los descriptores ω_c , μ_c , $S_{\theta,c}$ y θ_c^{-1} con los datos experimentales, fueron los mejores para reproducir la reactividad local del carbono carbonilo. Para el caso de los 23 sistemas aromáticos que participan en una SEAr, los altos valores de ω_c y S_{c^+} encontraron satisfactoriamente la posición del carbocatión que se forma en este mecanismo. Al igual, la comparación de estos descriptores con sus respectivas constantes de velocidad confirman ser los mejores para reproducir la reactividad de sistemas aromáticos. Otro sistema similar, debido a la formación de una nube π , fue el estudio de 20 alquenos asimétricos que reaccionan con haluros de ácido en una adición Markovnikov, en cuyo caso, el descriptor S_c también identificó correctamente la posición del carbocatión formado en el mecanismo de reacción. En este caso, los descriptores S_c y $ODD_{C,HOMO}$, resultaron ser los mejores para reproducir la reactividad en alquenos asimétricos. Finalmente, en el estudio de la afinidad protónica de 24 diferentes aminas, el descriptor $ODD_{N,HOMO}$ encontró satisfactoriamente el sitio reactivo para la adición del protón, además de, ser el mejor en reproducir la reactividad local al comparar los valores del $ODD_{N,HOMO}$ con las medidas experimentales.

Por otra parte, el estudio de la reactividad para todos los sistemas fue obtenido a partir de la información proporcionada por el nivel de teoría $\omega B97XD/$ aug-cc-pVQZ, el cual mostró ser la mejor opción para los propósitos del presente trabajo con base en los coeficientes de correlación obtenidos por la matriz de correlación, no obstante, debe de recordarse que los descriptores desarrollados por nuestro grupo de investigación, mostraron un alto grado de robustez antes los diferentes niveles de teoría aquí considerados.

REFERENCIAS

1. Chattaraj, P. K. (Ed.). (2009). Chemical reactivity theory: a density functional view. CRC press.
2. Parr, R. G., Szentpály, L. V., & Liu, S. (1999). Electrophilicity index. *Journal of the American Chemical Society*, 121(9), 1922-1924
3. Gázquez, J. L., Franco-Pérez, M., Ayers, P. W., & Vela, A. (2019). Temperature-dependent approach to chemical reactivity concepts in density functional theory. *International Journal of Quantum Chemistry*, 119(2), e25797.
4. Franco-Pérez, M. (2022). The electronic temperature and the effective chemical potential parameters of an atom in a molecule. A Fermi–Dirac semi-local variational approach. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 24(2), 807-816.
5. Bader, R. F., & Nguyen-Dang, T. T. (1981). Quantum theory of atoms in molecules–Dalton revisited. In *Advances in Quantum Chemistry* (Vol. 14, pp. 63-124). Academic Press
6. Matta, C. F., & Boyd, R. J. (2007). An introduction to the quantum theory of atoms in molecules. *The quantum theory of atoms in molecules: from solid state to DNA and drug design*.
7. Ghosh, S. K., & Parr, R. G. (1986). Phase-space approach to the exchange-energy functional of density-functional theory. *Physical Review A*, 34(2), 785.
8. Ghosh, S. K., Berkowitz, M., & Parr, R. G. (1984). Transcription of ground-state density-functional theory into a local thermodynamics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 81(24), 8028-8031.
9. Guo, C., He, X., Rong, C., Lu, T., Liu, S., & Chattaraj, P. K. (2021). Local temperature as a chemical reactivity descriptor. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 12(23), 5623-5630.

10. Morell, C., Grand, A., Toro-Labbé, A., & Chermette, H. (2013). Is hyper-hardness more chemically relevant than expected? *Journal of molecular modeling*, 19, 2893-2900
11. Cárdenas, C., Rabi, N., Ayers, P. W., Morell, C., Jaramillo, P., & Fuentealba, P. (2009). Chemical reactivity descriptors for ambiphilic reagents: dual descriptor, local hypersoftness, and electrostatic potential. *The Journal of Physical Chemistry A*, 113(30), 8660-8667.
12. Chai, J. D., & Head-Gordon, M. (2008). Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 10(44), 6615-6620
13. Zhao, Y., & Truhlar, D. G. (2008). The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theoretical chemistry accounts*, 120, 215-241.
14. Keith, T. A. (2017). *AIMAll*. Version, 19, 12.
15. Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., ... & Cioslowski, J. (2009). *Gaussian 09*. Gaussian Inc Wallingford
16. RStudio Team (2020). *RStudio: Integrated Development for R*. RStudio, PBC, Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>
17. Morrison, R. T., Boyd, R. N., Fiedler, P., Rock, C., ZugazagotíaHerranz, R. (1990). *Química orgánica*. Chile: Addison-Wesley Iberoamericana
18. McClelland, R. A., Sukhai, P., Engell, K. M., & Sorensen, P. E. (1994). Hydration equilibria of 9-acridinecarboxaldehyde. *Canadian Journal of Chemistry*, 72(11), 2333-2338.
19. Cabani, S., Gianni, P., & Matteoli, E. (1972). Kinetic study of the hydration reaction of 2-, 3-, and 4-pyridinecarboxaldehyde. *The Journal of Physical Chemistry*, 76(21), 2959-2966.
20. Doussin, J. F., & Monod, A. (2013). Structure-activity relationship for the estimation of OH-oxidation rate constants of carbonyl compounds in the aqueous phase. *Atmospheric Chemistry and Physics*, 13(23), 11625-11641.
21. Elrod, M. J., Sedlak, J. A., & Ren, H. (2021). Accurate Computational Model for the Hydration Extent of Atmospherically Relevant Carbonyls on Aqueous Atmospheric Particles. *ACS Earth and Space Chemistry*, 5(2), 348-355.
22. McClelland, R. A., & Coe, M. (1983). Structure-reactivity effects in the hydration of benzaldehydes. *Journal of the American Chemical Society*, 105(9), 2718-2725.
23. Gómez-Bombarelli, R., González-Pérez, M., Pérez-Prior, M. T., Calle, E., & Casado, J. (2009). Computational calculation of equilibrium constants: Addition to carbonyl compounds. *The Journal of Physical Chemistry A*, 113(42), 11423-11428.
24. Montoya, M. R., & Mellado, J. R. (1994). Use of convolutive potential sweep voltammetry in the calculation of hydration equilibrium constants of α -dicarbonyl compounds. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 370(1-2), 183-187.
25. Guthrie, J. P., & Cullimore, P. A. (1980). Effect of the acyl substituent on the equilibrium constant for hydration of esters. *Canadian Journal of Chemistry*, 58(13), 1281-1294.
26. Bailey, P. S. (2001). *Química orgánica: conceptos y aplicaciones*. United States: Pearson educacion
27. Dubois, J. E., Aaron, J. J., Alcais, P., Doucet, J. P., Rothenberg, F., & Uzan, R. (1972). Quantitative study of substituent interactions in aromatic electrophilic substitution. I. Bromination of polysubstituted benzenes. *Journal of the American Chemical Society*, 94(19), 6823-6828.
28. Weininger, S. J., Stermitz, F. R. (1988). *Química orgánica*. Spain: Reverté.
29. Linstromberg, W. W. (1977). *Curso breve de química orgánica*. Spain: Reverté
30. Meneses, L., Araya, A., Pilaquina, F., Contreras, R., & Fuentealba, P. (2007). Local hardness: An application to electrophilic additions. *Chemical Physics Letters*, 446(1-3), 170-175.
31. Gutiérrez Ríos, E. (2021). *Química*. Spain: Reverte
32. Teijón, J. M., García Pérez, J. A. (1996). *Química: teoría y problemas*. Spain: Tébar Flores.
33. Brauman, J. I., Riveros, J. M., & Blair, L. K. (1971). Gas-phase basicities of amines. *Journal of the American Chemical Society*, 93(16), 3914-3916.
34. Dewar, M. J., & Dieter, K. M. (1986). Evaluation of AM1 calculated proton affinities and deprotonation enthalpies. *Journal of the American Chemical Society*, 108(25), 8075-8086.


Vo. Bo. Dr. José Marco Antonio Franco Pérez

Tutor