



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE QUÍMICA

ELUCIDACIÓN DEL MECANISMO DE  
EPIMERIZACIÓN DE MONOSACÁRIDOS MEDIANTE  
DFT CONCEPTUAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICO**

PRESENTA:

**RODRIGO CORTÉS MEJÍA**



MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## **JURADO**

<b>Presidente</b>	<b>Dr. Carlos Amador Bedolla</b>
<b>Vocal</b>	<b>Dr. J. Jesús Hernández Trujillo</b>
<b>Secretario</b>	<b>Dr. Jorge Martín del Campo Ramírez</b>
<b>Primer Suplente</b>	<b>Dr. Tomás Rocha Rinza</b>
<b>Segundo Suplente</b>	<b>Dr. Juan Raúl Álvarez Idaboy</b>

Esta tesis fue desarrollada en:

Departamento de Física y Química Teórica  
Entrepiso de la División de Estudios de Posgrado, Edificio B  
Facultad de Química  
Ciudad Universitaria  
Universidad Nacional Autónoma de México

---

Dr. Jorge Martín del Campo Ramírez  
Asesor de Tesis

---

Rodrigo Cortés Mejía  
Sustentante

---

## RESUMEN

---

---

La teoría de funcionales de la densidad (DFT, por sus siglas en inglés) propone una manera alterna a la resolución de la ecuación de Schrödinger, con una precisión comparable con otros métodos más costosos, pero requiriendo un esfuerzo computacional mucho menor. En adición a lo anterior, el planteamiento de la DFT proporciona un marco de trabajo muy sólido para el estudio de la reactividad química. Este enfoque es conocido como DFT conceptual o de reactividad química, y mediante el planteamiento y uso de descriptores de reactividad es capaz de precisar el comportamiento local y global de las especies de interés. Con este esquema también es posible estudiar la manera en que tales especies interactúan entre sí, mostrando gran utilidad en la predicción y descripción de numerosos procesos químicos.

Bajo el marco propuesto por la teoría de funcionales de la densidad (DFT), este trabajo se enfoca en el estudio del mecanismo de epimerización del D-gliceral como carbohidrato modelo. Se proponen sistemas que permiten comparar la epimerización por transferencias de H intramoleculares y asistidas hasta por dos moléculas de agua, con el objetivo de resaltar la importancia de los modelos de solvatación explícitos en el estudio de procesos de transferencia de protón. Los perfiles de fuerza de reacción de la epimerización con 0, 1 y 2 moléculas de H<sub>2</sub>O permiten identificar los puntos clave de los procesos, los cuales son analizados usando en el descriptor dual (derivado de la función de Fukui) como indicador del cambio en el carácter reactivo al interior de las regiones involucradas en la isomerización del D-gliceral. Este descriptor permite identificar diferencias que surgen en los mecanismos de los diferentes sistemas al incluir agua como mediador de transferencia.

---

# CONTENIDO

---

---

<b>Resumen</b> . . . . .	<b>ii</b>
<b>1. Introducción</b> . . . . .	<b>1</b>
<b>2. Objetivo</b> . . . . .	<b>5</b>
<b>3. Antecedentes</b> . . . . .	<b>6</b>
3.1. Descripción estructural . . . . .	7
3.1.1. Monosacáridos . . . . .	7
3.1.2. Configuración de aldosas . . . . .	9
3.2. Interconversión en monosacáridos . . . . .	11
3.2.1. Reacomodo de Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein . . . . .	12
3.3. Transferencias de electrones acopladas a protón . . . . .	14
<b>4. Marco teórico</b> . . . . .	<b>16</b>
4.1. Métodos de estructura electrónica . . . . .	17
4.2. Teoría de funcionales de la densidad (DFT) . . . . .	18
4.2.1. Densidad electrónica . . . . .	19
4.2.2. Primeros intentos: el modelo Thomas-Fermi . . . . .	20
4.2.3. Primer teorema de Hohenberg-Kohn: prueba de existencia . . . . .	21
4.2.4. Segundo teorema de Hohenberg-Kohn: principio variacional . . . . .	22
4.2.5. Aproximación de Kohn-Sham . . . . .	23
4.3. Superficie de energía potencial . . . . .	26
4.3.1. Fuerza de reacción . . . . .	33
4.4. DFT de reactividad química . . . . .	36
4.4.1. Principios fundamentales de la DFT conceptual: potencial químico, dureza y electrones fraccionarios . . . . .	37

4.4.2. Esquema general de la DFT conceptual . . . . .	42
4.4.3. Función de Fukui . . . . .	44
4.4.4. Función de Fukui condensada . . . . .	46
4.4.5. El descriptor dual . . . . .	49
<b>5. Metodología . . . . .</b>	<b>51</b>
5.1. Estudio del efecto del agua como mediador de transferencia protónica . . . . .	51
5.2. Análisis del mecanismo de reacción: función de Fukui y descriptor dual . . . . .	53
<b>6. Resultados y discusión . . . . .</b>	<b>54</b>
6.1. D-gliceraldehído a (E)-prop-1-eno-1,2,3-triol . . . . .	56
6.1.1. Efecto del agua como mediador de transferencia en la formación del enediol. . . . .	57
6.1.2. Descriptor dual en la formación del intermediario . . . . .	65
6.2. (E)-prop-1-eno-1,2,3-triol a L-gliceraldehído . . . . .	72
6.2.1. Efecto del agua como mediador de transferencia en la formación del L-gliceral . . . . .	72
6.2.2. Descriptor dual hacia la formación del epímero . . . . .	78
<b>7. Conclusiones . . . . .</b>	<b>84</b>
7.1. Perspectivas . . . . .	85
<b>Apéndice . . . . .</b>	<b>85</b>
<b>A. Descriptor dual condensado . . . . .</b>	<b>86</b>
<b>Referencias . . . . .</b>	<b>91</b>

---

## INTRODUCCIÓN

---

Hasta mediados del siglo XX, la química de carbohidratos no era más que una rama menor de la química orgánica. A pesar de la enorme importancia nutricional, industrial, biológica, médica y sintética, los carbohidratos permanecieron lejos de los escenarios principales de la química por mucho tiempo. Muy probablemente se debió a que no se comportan como compuestos orgánicos típicos; los azúcares son solubles en agua, más no en solventes orgánicos; no es posible destilarlos; con frecuencia presentan problemas para ser cristalizados; y son capaces de interconversión (disolver un azúcar reductor de cinco o seis átomos de carbono en agua producirá una solución con al menos seis compuestos diferentes) [1].

El comportamiento "atípico" de los carbohidratos se debe en gran medida a su complejidad estructural, ya que además de contener grupos funcionales relativamente reactivos, cuentan con una gran cantidad de centros quirales, que confieren una flexibilidad estructural considerable. Esto permite tener familias de compuestos similares cuya única diferencia reside en la configuración de uno o más centros estereogénicos. Además de proporcionar variedad estructural dentro de un grupo de compuestos, los centros quirales, en combinación con los grupos funcionales, adicionan también más de una posibilidad configuracional en una sola molécula de carbohidrato. Esta misma gama de posibilidades estructurales y características de reactividad promueven, bajo las condiciones adecuadas, la interconversión estructural entre moléculas similares. Una de estas posibilidades es la epimerización,

que consiste en la inversión de un centro quiral de determinado carbohidrato por medio de la formación de un intermediario enediol. Esta reacción es producto de una tautomería prototrópica que puede o no ser asistida por especies mediadoras.

El comportamiento peculiar de los carbohidratos mencionado anteriormente representa severas complicaciones para su estudio experimental, incluso en el contexto actual. Sin embargo, la visión moderna de la química de carbohidratos ha dejado de ser de carácter individual. Ahora otras ramas sintéticas se benefician de la extensión de reacciones propias de los carbohidratos, mientras que los azúcares son usados como materias primas en gran variedad de rutas sintéticas (especialmente para compuestos quirales). Esta situación ha promovido que otras ramas de la química, como la química computacional [2], participen en el estudio del comportamiento atípico de los carbohidratos, el cual ha provocado gran controversia desde su descubrimiento. Esta contribución interdisciplinaria ha permitido afrontar el problema con una perspectiva diferente, considerando que existe poco en común entre resultados experimentales y que incluso han llegado a ser contradictorios [3–6].

La teoría de funcionales de la densidad (DFT, por sus siglas en inglés) ofrece una forma alterna a la resolución de la ecuación de Schrödinger, haciendo posible la determinación de propiedades estructurales, termodinámicas y cinéticas, entre muchas otras, con una precisión comparable con los métodos a primeros principios con correlación electrónica, pero requiriendo un esfuerzo computacional mucho menor. Esto ha colocado a la DFT como herramienta predominante en estudios de estructura electrónica y molecular [7].

Adicional a lo anterior, la DFT proporciona un marco muy sólido para el estudio de la reac-



tividad química haciendo posible identificar conceptos significativos que originalmente fueron establecidos de manera intuitiva, tales como la electronegatividad o la dureza química. También ha permitido derivar nuevas cantidades que describen la manera local y global en que dos especies químicas interactúan. Esta tendencia ha promovido el surgimiento de una sub rama de la DFT conocida como Teoría cualitativa de los funcionales de la densidad, DFT de reactividad química o DFT conceptual [8].

La DFT conceptual ha demostrado ser muy útil en la descripción y predicción de procesos químicos. Dos conceptos relevantes dentro de este marco son la función de Fukui [9] y el descriptor dual [10]. La primera muestra la capacidad de un sitio en particular, en una molécula, para donar o aceptar electrones. El segundo se define como la respuesta en la función de Fukui debida al cambio en el número de electrones y permite conocer de manera simultánea el carácter nucleofílico y electrofílico local. Geerlings *et al* [11] han demostrado la utilidad práctica de estos descriptores aplicándolos a las reglas de Woodward y Hoffmann para reacciones pericíclicas.

Esta contribución se enfoca en el estudio del mecanismo de transferencia de protones en D-gliceraldehído dentro del marco de la reacción de epimerización asistida y no asistida por moléculas de agua. El uso del D-gliceral como modelo de estudio se justifica debido a que se trata del monosacárido más sencillo, el cual cuenta con las características estructurales y de reactividad de esta familia de compuestos con la ventaja de carecer de las complicaciones que surgen en cadenas más largas por la existencia de varios tipos de estructuras cíclicas. Para este estudio se utilizan la función de Fukui y el descriptor dual para conocer la manera en que el comportamiento químico local dentro de los sistemas

evoluciona e influye en el transcurso de la epimerización.

## OBJETIVO

---

Este proyecto tiene como objetivo el estudio de la epimerización del gliceraldehído como consecuencia de la transferencia intra e intermolecular de hidrógeno. Empleando algunas herramientas contempladas en el marco de trabajo de la teoría de funcionales de la densidad, tales como curvas de energía potencial, perfiles de fuerza de reacción y la evolución del descriptor dual a lo largo de la reacción, se pretende evaluar la importancia de la participación de agua como mediadora, así como intentar elucidar el tipo de transferencia de H involucrada.

## ANTECEDENTES

---

Los carbohidratos son las biomoléculas más abundantes sobre la superficie de la Tierra. La diversidad de funciones en las que participan les confiere una enorme importancia dentro de los sistemas biológicos. Entre los múltiples papeles que desempeñan destacan la producción de energía (oxidación de glucosa), así como la capacidad de almacenar y aprovechar fuentes energéticas (síntesis y degradación de almidón y/o glucógeno). La importancia nutricional de los carbohidratos radica en que las células vivas pueden oxidar cierto tipo de azúcares por medio de una serie de reacciones enzimáticas que generan energía. Los organismos que requieren oxidar carbohidratos los obtienen ingiriendo fuentes que los contengan, como las plantas, las cuales a su vez sintetizan D-glucosa (el carbohidrato más abundante) por medio de fotosíntesis, proceso que requiere agua,  $\text{CO}_2$  y luz como fuente energética.

Algunas otras funciones que desempeñan son: elementos estructurales y de protección (polímeros insolubles como la celulosa y la quitina), en tejido conectivo animal, lubricantes en uniones del esqueleto, así como señalización molecular en procesos metabólicos y de reconocimiento celular [12].

Todas estas funciones son posibles gracias a la diversidad y flexibilidad estructural que poseen los carbohidratos, sin embargo estas características también son responsables de

la complejidad intrínseca de estas biomoléculas y de la dificultad asociada con su estudio.

### 3.1. Descripción estructural

Los carbohidratos (o sacáridos) son polihidroxi aldehídos o cetonas (o compuestos que puedan hidrolizarse para formar alguno de los anteriores), cuyo nombre deriva de su fórmula empírica más común:  $C_n(H_2O)_n$ , aunque también se encuentran variantes con nitrógeno, fósforo o azufre.

Es posible clasificar a los azúcares de acuerdo con su grado de asociación en monosacáridos, oligosacáridos y polisacáridos. Los monosacáridos o azúcares simples constan de una sola unidad de polihidroxi aldehído o cetona que puede estar en forma de cadena abierta o cerrada. El grupo de los oligosacáridos abarca pequeñas cadenas de unidades de monosacáridos unidos por un tipo de enlace característico en carbohidratos llamado glucosídico. Finalmente, los polisacáridos contienen 20 o más unidades monoméricas que pueden unirse de forma lineal o ramificada.

#### 3.1.1. Monosacáridos

Dependiendo de la posición del grupo funcional carbonilo en un monosacárido, los carbohidratos de este tipo se denominan aldosas (cuando se trata de un aldehído) o cetosas (figura 3.1).

El número de átomos de carbono enlazados en la cadena también es relevante para su clasificación. Los sacáridos más pequeños constan de tres átomos de carbono (triosas) y

son el gliceraldehído y la dihidroxiacetona.

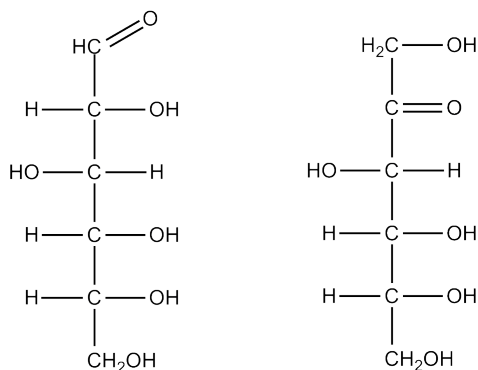


Figura 3.1: Monosacáridos representativos: *D*-glucosa (una aldohexosa) y *D*-fructosa (una cetohexosa).

Los carbohidratos de cuatro carbonos son *tetrosas*, los de cinco *pentosas* y los de seis *hexosas*. Los carbohidratos de más de seis átomos de carbono son muy escasos debido al incremento en la inestabilidad al crecer la cadena.

Un tercer aspecto vital en la clasificación de los monosacáridos es la configuración de sus centros estereogénicos, los cuales permiten la existencia de pares enantioméricos *R* y *S*. En el caso de carbohidratos, así como en el de los aminoácidos, se emplea la notación *D* o *L*. En la proyección de Fischer de un monosacárido el grupo carbonilo siempre se coloca en la parte superior (en el caso de aldosas) o en la parte más cercana posible al extremo superior (en el caso de las cetosas). Si el grupo OH del centro asimétrico más bajo (segundo C de abajo hacia arriba) se encuentra orientado a la derecha el compuesto será un azúcar de tipo *D*, en caso contrario será *L* (figura 3.2).

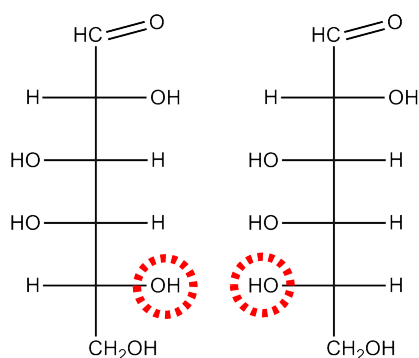


Figura 3.2: Isómeros D y L de la galactosa.

Cabe destacar que la importancia de la configuración de los centros quirales va más allá de un fin taxonómico, puesto que en la naturaleza sólo los monosacáridos tipo D son útiles para procesos biológicos; los de configuración L no pueden ser reconocidos por las enzimas que los procesan y por tanto son inútiles (al menos en los sistemas vivos que han sido estudiados). De aquí que la química de carbohidratos se centre mayoritariamente en azúcares D.

### 3.1.2. Configuración de aldosas

El número de centros asimétricos en aldosas es  $C_n - 2$ . De este modo las aldotetrosas tendrán 2 centros, las aldopentosas tres y las aldohexosas cuatro. La abundancia de estereoisómeros da origen a una familia bastante extensa de D-aldosas, en donde la variación en la configuración de un solo centro quiral origina un compuesto diferente.

Los diastereoisómeros que difieren únicamente en la configuración de uno de sus centros asimétricos son llamados *epímeros*. La figura 3.3 ejemplifica la relación estructural que existe entre los miembros de la familia de las D-aldosas. La adición de un centro estereo-

génico al D-gliceral da origen a dos posibles isómeros: la D-eritrosa y la D-treosa. A su vez, cada una, genera un par de isómeros que conservan la configuración de la estructura predecesora, pero difieren en cuanto al nuevo centro quiral.

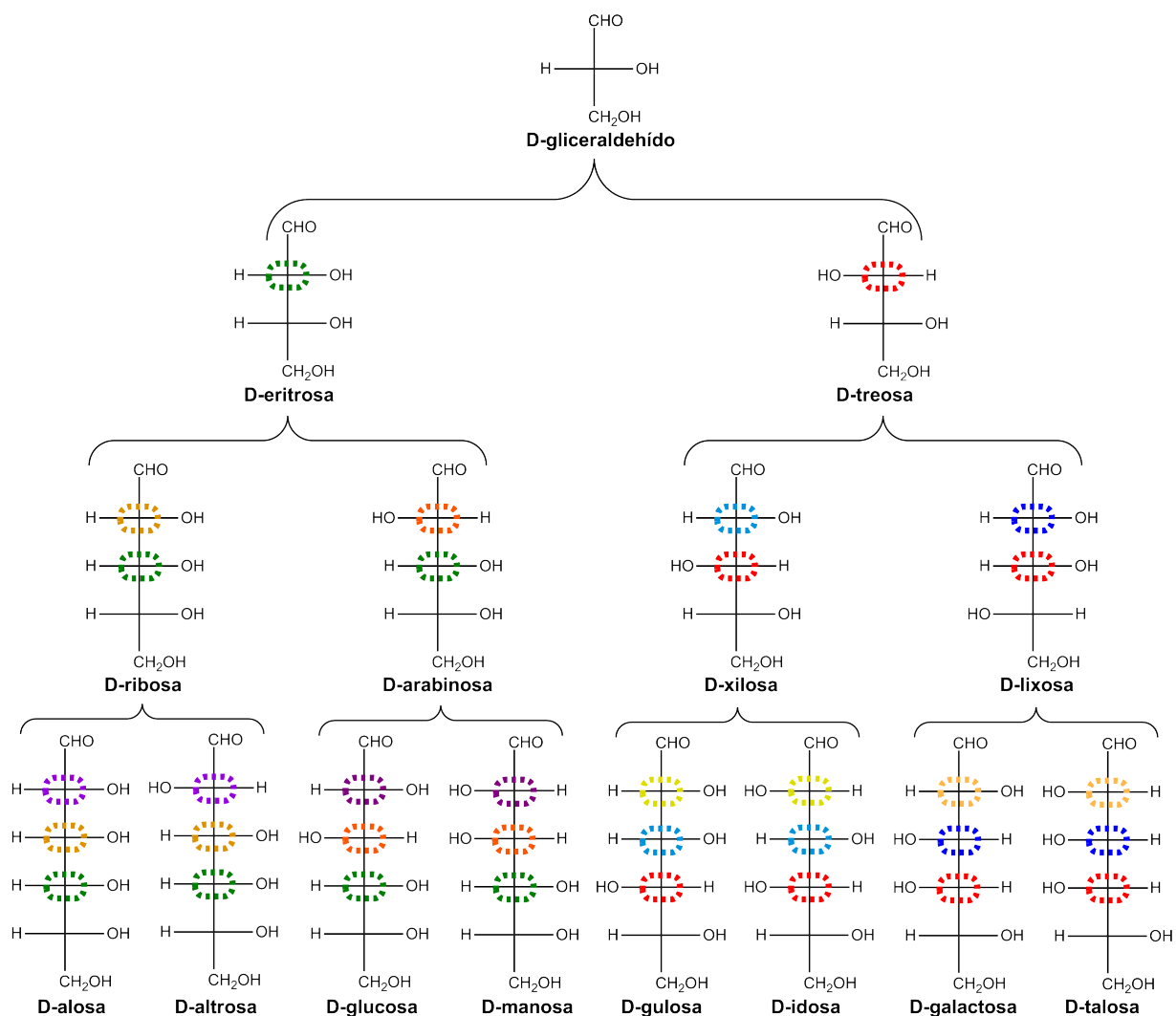


Figura 3.3: Familia de D-aldosas. Los epímeros son pares de monosacáridos que difieren en la configuración de solo un centro quiral, y que se derivan de una misma estructura.

Los azúcares con el carbonilo ubicado en la segunda posición de arriba hacia abajo se



denominan cetosas. Este tipo de estructuras tendrá un centro asimétrico menos que una aldosa con igual número de átomos de carbono, lo que conlleva a que una cetosa tenga la mitad de estereoisómeros con respecto a la aldosa análoga [13].

Si bien es cierto que los carbohidratos son las biomoléculas más abundantes, también es un hecho que no todos se encuentran con la misma abundancia. En la naturaleza hay algunos que son sumamente abundantes, mientras que muchos otros son muy escasos o simplemente no han sido encontrados en fuentes naturales (particularmente aquellos con configuración L).

Y aunque la idea de sintetizar a los más raros a partir de algún carbohidratos más abundante (dada la relación entre estereoisómeros) resulta muy persuasiva, existe un problema mayor. Las reacciones mediante las cuales es posible generar estos isómeros son reversibles, y más aún no requieren de una inversión energética considerable. La tendencia en estos equilibrios dependerá de la energía libre relativa de las especies involucradas. De aquí que los carbohidratos con mayor energía se encuentren en menor proporción dentro de soluciones en equilibrio [1].

### **3.2. Interconversión en monosacáridos**

Adicional a la considerable diversidad en la familia de los carbohidratos como producto de la complejidad estructural de estos, existe la posibilidad, bajo las condiciones adecuadas, de que un solo tipo de monosacárido dé lugar a una mezcla con dos variantes adicionales al reactivo original, es decir, la cetosa o aldosa correspondiente y un epímero. Este

fenómeno es el responsable de las enormes complicaciones que surgen al estudiar monosacáridos de forma experimental.

### 3.2.1. Reacomodo de Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein

La reacción fue nombrada por sus descubridores, como “reacomodo de Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein” (este es el nombre más largo jamás asignado a una reacción química [14]). Dada la complejidad del nombre, de aquí en adelante nos referiremos a esta reacción como *LdB-AvE* (fig. 3.4).

Fue descubierta en 1885 por los químicos neerlandeses Cornelis Adriaan Lobry van Troostenburg de Bruyn (profesor en la Universidad de Amsterdam) y Willem Alberda van Ekenstein (investigador del Laboratorio Gubernamental de Azúcares en los Países Bajos) mientras realizaban estudios acerca de la degradación de D-glucosa en soluciones acuosas alcalinas [1]. Durante esta investigación observaron la presencia de otros azúcares en un medio en el cual sólo se había disuelto D-glucosa. Estos fueron aislados e identificados como D-manosa y D-fructosa [15]. Así mismo, reportaron que resultaba posible encontrar a los tres monosacáridos independientemente de si se usaba manosa o fructosa pura como reactivo inicial. Este reacomodo involucra dos procesos: epimerización (conversión de D-glucosa a D-manosa) y la interconversión aldosa-cetosa (D-glucosa a D-fructosa).

Normalmente se emplean medios alcalinos para llevar a cabo la reacción (o reacomodo) de LdB-AvE, aunque también se pueden emplear medios ácidos. Entre los reactivos más comúnmente utilizados destacan el sodio y el hidróxido de calcio, sin embargo este tipo de bases tienden a provocar reacciones simultáneas a la epimerización e interconversión,

como la migración del grupo carbonilo al C-3 de la cadena, y la formación de gran cantidad de subproductos con el paso del tiempo, lo cual claramente indica descomposición (se han llegado a aislar más de 50 compuestos diferentes de una mezcla inicial de D-glucosa e hidróxido de sodio acuoso) [16]. Existen alternativas que mejoran mucho el proceso, como el uso de piridina, trietilamina [17] o incluso resinas de intercambio aniónico [18]. Aún bajo condiciones menos extremas es indispensable determinar el tiempo óptimo de reacción para evitar la formación de isómeros menos favorecidos, así como de productos de descomposición. Además no todos los carbohidratos reaccionan con la misma rapidez, por lo que las condiciones adecuadas para un sistema pueden resultar poco aptas para otros, puesto que dependen en gran medida de la naturaleza del sistema de estudio.

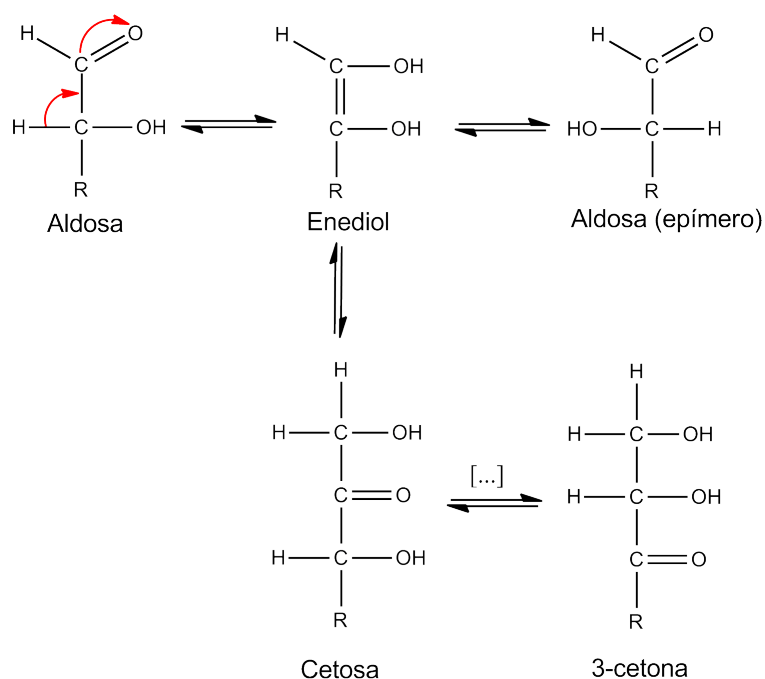


Figura 3.4: Mecanismo general del reacomodo de LdB-AvE. Consta de la formación del intermediario enediol y la posterior isomerización. Es posible, hipotéticamente, llegar a la cetona en posición tres después de una secuencia similar al mecanismo planteado.

El mecanismo del reacomodo de LdB-AvE (presentado de manera global en la figura 3.4) parte de la formación de un intermediario enediol (sugerido por primera vez por Wohl y Neuberg en 1900 [19]). Esto sucede con la pérdida del enlace entre el C-2 y su hidrógeno. Posteriormente existen tres posibilidades: la recuperación del enlace original, el reestablecimiento del enlace C-2-hidrógeno con otra configuración (*epimerización*) o la formación de enlace entre un H y otro átomo de carbono de la cadena (formación de cetosa). Esto fue confirmado al llevar a cabo experimentos en óxido de deuterio; al equilibrio se encontró que la glucosa, manosa y fructosa habían incorporado deuterio del medio a su estructura [1].

### 3.3. Transferencias de electrones acopladas a protón

Todo proceso que involucre el movimiento de protones y electrones es conocido generalmente como transferencia de electrones acoplado a protón (PCET, por sus siglas en inglés). Estas reacciones pueden suceder por mecanismos concertados (transferencia simultánea) o por un mecanismo secuencial (transferencia por pasos), siendo la principal diferencia entre éstas la existencia de un intermediario estable dentro de los mecanismos secuenciales [20]. Además existe una serie de condiciones que pueden afectar el tipo de mecanismo, tales como acción del solvente o efecto túnel en protones. Independientemente del tipo de mecanismo por el cual se dé una transferencia acoplada protón-electrón, estas reacciones resultan indispensables para muchos procesos de conversión energética, como regulación de procesos oxidativos en organismos vivos u oxidación de H<sub>2</sub> en celdas de hidrógeno [21].

Las reacciones PCET concertadas pueden clasificarse en dos subclases principales. La primera es llamada *transferencia de átomo de hidrógeno* (HAT, por sus siglas en inglés),

definida como una clase de reacciones en las que el electrón e hidrógeno transferidos provienen de un mismo sitio donador. La segunda categoría es llamada *transferencia electrón-protón* (EPT, por sus siglas en inglés), y contempla reacciones en las cuales la transferencia tanto del electrón, como del protón sucede entre diferentes aceptores y donadores (figura 3.5).

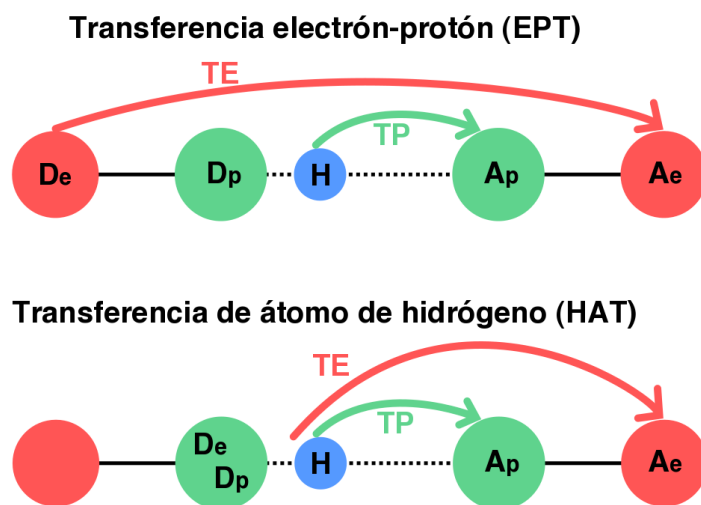


Figura 3.5: Diagrama general de reacciones HAT y EPT. La transferencia electrónica (TE) ocurre entre un sitio donador de electrones ( $D_e$ ) y un sitio aceptor de electrones ( $A_e$ ), mientras que la transferencia de protón (TP) ocurre entre un sitio donador ( $D_p$ ) y un sitio aceptor ( $A_p$ ).

Las definiciones antes mencionadas no son del todo rigurosas, dada la naturaleza de protones y electrones. Sin embargo, es posible diferenciar entre HAT y EPT de manera cuantitativa, dependiendo del grado de adiabaticidad de la transferencia de protones y electrones [20].

## MARCO TEÓRICO

---

La química es capaz de jugar con su objeto de estudio como pocas otras ciencias. Puede estudiar lo que ya existe en la naturaleza, pero también puede darse el lujo de crear algo nuevo y encargarse también de estudiarlo. Por medio de la construcción y transformación de moléculas, la materia se vuelve un objeto de estudio con posibilidades infinitas. Como consecuencia de esto, hubo que dividir a la química en subramas, cada vez más finas y específicas, que pudieran ayudar a comprender un poco mejor las observaciones y los resultados obtenidos. Una de estas ramas es la química teórica, la cual se vale de combinar leyes fundamentales de la física con modelos matemáticos con el fin de estudiar fenómenos con relevancia química a niveles no contemplados por las demás subdisciplinas de la química. La química cuántica se basa en el principio fundamental de la mecánica cuántica, el cual sostiene que existe una función de onda  $\Psi$  que determina la totalidad del estado mecanocuántico de un sistema. La probabilidad de que una partícula se encuentre en el elemento diferencial de volumen  $dr$  está dada por  $|\Psi(\mathbf{r}, t)|^2 dr$ .

Las moléculas pueden ser consideradas como conjuntos de partículas cargadas (núcleos positivos y electrones negativos), que difieren entre sí según el tipo de núcleos y número de electrones que las componen, o por variaciones en la configuración nuclear de los sistemas (diferentes geometrías) [22]. Formalmente, sólo es posible resolver de manera

exacta sistemas de una y dos partículas; para sistemas de múltiples cuerpos es posible obtener soluciones numéricas, bajo la consigna de tener que realizar una enorme cantidad de operaciones matemáticas lo cual limitó por mucho tiempo a la química teórica. El verdadero crecimiento de esta rama llegó con el desarrollo de computadoras cada vez más poderosas y accesibles. El surgimiento de la química computacional ha permitido apoyar el desarrollo de métodos teóricos, revelando posibles limitaciones y ayudando a proponer mejoras. El fin de esta interdependencia teórico-experimental es permitir la resolución de nuevos problemas con la mejor precisión posible.

#### **4.1. Métodos de estructura electrónica**

Tienen como objetivo la descripción detallada de la distribución electrónica en el sistema de interés, y aunque son principalmente utilizados para obtener el valor de la energía en el estado basal, también es posible conocer muchas otras propiedades a partir de los diferentes marcos que estos plantean, como predicción de reacciones o incluso para complementar estudios experimentales. Tradicionalmente esto se ha hecho empleando métodos basados en función de onda, que resultan ser muy costosos computacionalmente [23].

Los métodos de función de onda contemplan principalmente: método de Hartree-Fock (HF), teoría de perturbaciones (MP), interacción de configuraciones y cúmulos acoplados. Estos se basan en la solución del problema por medio de un enfoque HF, que en general tiene como objetivo la aproximación de una función de onda a través de una combinación lineal antisimétrica de productos de espin-orbitales.

Estos métodos son frecuentemente utilizados para sistemas finitos, como moléculas en fase gas. Si los sistemas estudiados son muchos mas grandes o se utilizan métodos más sofisticados, los cálculos se tornan considerablemente más tortuosos debido al incremento en la demanda de poder y tiempo de cómputo [24]. De aquí la necesidad de métodos que permitan resolver problemas de estructura electrónica con buena precisión, y que no requieran tiempos de cómputo exorbitantes.

## 4.2. Teoría de funcionales de la densidad (DFT)

Como su nombre lo indica, DFT propone que es posible expresar de manera exacta todos los componentes de la energía de un sistema como funcionales de la densidad electrónica,  $\rho(r)$ , de modo que en vez de tener que resolver la ecuación de Schrödinger para sistemas electrónicos altamente acoplados, bastaría con conocer la densidad electrónica del sistema [23].

Dado que los sistemas de interés químico son de tamaño considerable, un tratamiento por medio de métodos de función de onda podría tornarse prohibitivamente grande. Como alternativa, la aproximación de Kohn y Sham, planteada dentro del marco de la DFT, propone el mapeo de un sistema interactuante real a uno ficticio no interactuante. Este último, de acuerdo con su definición, deberá tener la misma densidad electrónica basal que el sistema real. La consecuencia final de esta suposición es un conjunto de ecuaciones monoeléctricas, mucho más sencillas de resolver que la ecuación de Schrödinger de un sistema electrónico totalmente acoplado.



### 4.2.1. Densidad electrónica

La interpretación probabilística de la función de onda planteada por el primer postulado de la mecánica cuántica es el fundamento de la definición de la densidad electrónica. Esto es la integral múltiple sobre las coordenadas de spin de todos los electrones ( $s_i$ ) y sobre todas las variables espaciales ( $\mathbf{x}_i$ ) salvo una [25]

$$\rho(\mathbf{r}_1) = N \int \dots \int |\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N)|^2 ds_1 d\mathbf{x}_2 \dots d\mathbf{x}_N. \quad (4.1)$$

La densidad electrónica determina la probabilidad de encontrar a cualquiera de los  $N$  electrones dentro del elemento de volumen  $d\mathbf{r}_1$  con un espín arbitrario, mientras que los otros  $N - 1$  electrones tienen posiciones arbitrarias y un espín consistente con  $\Psi$ . Formalmente,  $\rho(\mathbf{r})$  es proporcional a una densidad de probabilidad, pero en la práctica se hace referencia a ella como densidad electrónica. Esta integral múltiple representa la probabilidad de que un electrón esté dentro de un determinado elemento de volumen, sin embargo, dado que los electrones son indistinguibles entre sí, la probabilidad de encontrar cualquier electrón en esta posición es simplemente  $N$  veces la de un electrón en particular.  $\rho(\mathbf{r})$  es una función no negativa que se desvanece al infinito,

$$\lim_{r \rightarrow \infty} \rho(\mathbf{r}) = 0 \quad (4.2)$$

e integrarla da el número total de electrones del sistema [25]:

$$\int \rho(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 = N. \quad (4.3)$$

Una de las principales ventajas de emplear la densidad electrónica como cantidad fundamental es que se trata de un observable, y por tanto es posible medirla de forma experi-

mental (difracción de rayos X), situación que es imposible para la función de onda.

#### 4.2.2. Primeros intentos: el modelo Thomas-Fermi

Si bien el desarrollo formal de la DFT data de la década de 1960 y su uso generalizado de fines del siglo XX, la idea de utilizar la densidad electrónica, en vez de la función de onda, como fuente de información de sistemas atómicos y moleculares es casi tan vieja como la propia mecánica cuántica y se debe a los trabajos de Thomas y Fermi realizados en 1927 [25].

El modelo que plantearon considera únicamente la energía cinética de los electrones, mientras que las contribuciones núcleo-electrón y electrón-electrón son tratadas de forma clásica. Esto los llevó a una expresión de energía cinética (ec. 4.4) para el modelo del gas de electrones uniforme

$$T_{TF}[\rho(\mathbf{r})] = \frac{3}{10}(3\pi^2)^{2/3} \int \rho^{5/3}(\mathbf{r}) d\mathbf{r}. \quad (4.4)$$

Al combinar esta expresión con la expresión clásica para el potencial de atracción núcleo-electrón y la repulsión interelectrónica, se obtiene la expresión de Thomas-Fermi para la energía de un átomo:

$$E_{TF}[\rho(\mathbf{r})] = \frac{3}{10}(3\pi^2)^{2/3} \int \rho^{5/3}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} - Z \int \frac{\rho(\mathbf{r})}{r} d\mathbf{r} + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2. \quad (4.5)$$

Aunque esta expresión no es una aproximación particularmente precisa, puesto que no solo es bastante burda, sino que también ignora todo intercambio, su aportación principal

es la expresión de la energía totalmente en términos de  $\rho(\mathbf{r})$ , teniendo como resultado el primer funcional de la densidad para la energía.

#### 4.2.3. Primer teorema de Hohenberg-Kohn: prueba de existencia

*"El potencial externo  $V_{ext}(\mathbf{r})$  es (incluyendo una constante) un funcional único de  $\rho(\mathbf{r})$ ; y que, como  $V_{ext}(\mathbf{r})$  determina a  $\hat{H}$ , el estado basal del sistema de muchas partículas es también un funcional único de  $\rho(\mathbf{r})$ ."*

Esta es la idea central del trabajo publicado en 1964 por P. Hohenberg y W. Kohn [26]. En este demostraron que la densidad del estado basal determina al operador hamiltoniano, el cual a su vez caracteriza a todos los estados del sistema. En consecuencia, todas las propiedades de todos los estados están determinados por la densidad del estado basal.

Dado que la energía completa del estado basal es un funcional de la densidad electrónica del mismo estado, entonces debe cumplirse lo mismo para todos sus componentes individuales, por lo que la expresión correspondiente de energía queda como:

$$E_0[\rho] = \hat{T}[\rho_0] + E_{ee}[\rho_0] + E_{Ne}[\rho_0]. \quad (4.6)$$

en donde  $E_{Ne}$  se refiere a la atracción núcleo-electrón,  $E_{ee}$  es la repulsión interelectrónica y  $\hat{T}$  es la energía cinética. Considerando esto, es posible separar las componentes energéticas que dependen del sistema de las universales (no dependen de  $N, R_A$  o  $Z_A$ )

$$E_0[\rho_0] = \underbrace{\int \rho_0(\mathbf{r}) \hat{V}_{Ne} d(\mathbf{r})}_{\text{dependiente del sistema}} + \overbrace{\hat{T}[\rho_0] + E_{ee}[\rho_0]}^{\text{universal}}. \quad (4.7)$$

Es posible agrupar los términos universales dentro de un nuevo término, el cual es conocido como funcional universal de Hohenberg-Kohn  $F_{HK}$ , que arroja el valor esperado  $\langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \Psi \rangle$  al proporcionar cualquier densidad arbitraria:

$$F_{HK}[\rho] = \hat{T}[\rho] + E_{ee}[\rho] = \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \Psi \rangle. \quad (4.8)$$

La forma exacta del funcional universal se desconoce; sin embargo, conocer a  $F_{HK}$  equivaldría a resolver la ecuación de Schrödinger de manera exacta y así conocer la energía de cualquier sistema. Desafortunadamente se desconoce la forma exacta tanto de  $\hat{T}[\rho]$  como de  $E_{ee}[\rho]$ , y aunque es sabido que la repulsión electrónica debe tener una componente coulombica clásica  $J[\rho]$ , también existe una parte no clásica desconocida,  $E_{ncl}[\rho]$ , que describe el intercambio y la correlación del sistema

$$E_{ee} = J[\rho] + E_{ncl}[\rho] = \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{1,2}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 + E_{ncl}[\rho]. \quad (4.9)$$

#### 4.2.4. Segundo teorema de Hohenberg-Kohn: principio variacional

Si la densidad electrónica es suficiente para conocer las propiedades de interés, entonces es necesario tener la certeza de que la densidad que se está utilizando es la densidad del estado basal. En su trabajo de 1964 Hohenberg y Kohn realizaron una adaptación del principio variacional original. En esta reinterpretación sostienen que  $F_{HK}[\rho]$  arrojará el valor mínimo de la energía  $E_0$  si y sólo si el valor de la densidad utilizado es el que corresponde con el estado basal [25]:

$$E_0 \leq E[\tilde{\rho}] = T[\tilde{\rho}] + E_{Ne}[\tilde{\rho}] + E_{ee}[\tilde{\rho}] \quad (4.10)$$

donde  $\tilde{\rho}$  es una densidad electrónica de prueba asociada con una función de onda antisimétrica y un hamiltoniano que esté asociado con un  $V_{ext}$ .

#### 4.2.5. Aproximación de Kohn-Sham

En su trabajo de 1965, Walter Kohn y Lu Jeu Sham propusieron que si resultaba demasiado complicado expresar la energía cinética de un sistema por medio de un funcional explícito, entonces debían intentar calcularla de la manera más exacta posible [27]. Para esto recurrieron a la expresión exacta de la energía cinética de un sistema no interactuante (considerando a los electrones como fermiones no cargados, que por tanto no poseen interacción coulombica):

$$T_S = -\frac{1}{2} \sum_i^N \langle \varphi_i | \nabla^2 | \varphi_i \rangle \quad (4.11)$$

Considerando que las funciones de onda de fermiones que no interactúan son representables mediante un determinante de Slater, entonces es posible establecer un sistema de referencia no interactuante descrito por un operador Hamiltoniano (ec.4.12) al cual se le ha introducido un potencial local efectivo  $V_s(\vec{r})$ .

$$\hat{H}_S = -\frac{1}{2} \sum_i^N \nabla_i^2 + \sum_i^N V_S(\mathbf{r}_i) \quad (4.12)$$

La manera de vincular al sistema ficticio con el sistema real es por medio un potencial  $V_S$  adecuado, de modo que la densidad resultante de sumar los módulos de los cuadrados de los orbitales (llamados orbitales de Kohn-Sham) sea idéntica a la densidad del estado

fundamental del sistema real [25].

Aunque la densidad de ambos sistemas sea exactamente la misma, la energía cinética del sistema no interactuante y del sistema real no serán iguales. Para compensar esto, Kohn y Sham introdujeron la separación del funcional universal  $F[\rho]$ , adquiriendo la forma:

$$F[\rho(\mathbf{r})] = T_S[\rho(\mathbf{r})] + J[\rho(\mathbf{r})] + E_{XC}[\rho(\mathbf{r})] \quad (4.13)$$

en donde  $T_{S[\rho]}$  es la energía cinética del sistema de referencia,  $J[\rho]$  es un operador de interacción coulombica y  $E_{XC}$  es la energía de intercambio y correlación, definida como:

$$E_{XC}[\rho] \equiv (T[\rho] - T_S[\rho]) + (E_{ee}[\rho] - J[\rho]) \quad (4.14)$$

El funcional  $E_{XC}[\rho]$  (ec. 4.14) engloba las contribuciones no contempladas por  $T_S[\rho]$  ni  $J[\rho]$ , como correcciones al efecto de autointeracción, energía cinética no contemplada por  $T_S$  y efectos de intercambio y correlación.

Si se aplica el principio variacional (segundo teorema de Hohenberg-Kohn) a los orbitales de Kohn-Sham, se tendrán como resultado  $N$  ecuaciones, las cuales definen a los orbitales de KS ( $\varphi_i$ ) mediante la minimización de la energía:

$$\left( -\frac{1}{2}\nabla^2 + \left[ \int \frac{\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_2 + V_{xc}(\mathbf{r}) - \sum_A^M \frac{Z_A}{r_{1A}} \right] \right) \varphi_i = \varepsilon_i \varphi_i \quad (4.15)$$

en donde  $M$  es el número de núcleos y  $V_{XC}$  es el potencial de intercambio y correlación. Esta ecuación depende de la densidad, y en consecuencia también de los orbitales  $\varphi_i$ , lo que hace posible resolverla de modo iterativo, similar al método de Hartree-Fock. Desafortunadamente,

tunadamente, la forma exacta de  $E_{XC}$  se desconoce, por lo que también es desconocida la forma explícita del potencial de intercambio y correlación  $V_{XC}$ , y únicamente se ha definido como una derivada funcional con la forma:

$$V_{XC} \equiv \frac{\delta E_{XC}}{\delta \rho} \quad (4.16)$$

Si se conociera la forma exacta de  $E_{XC}$  y  $V_{XC}$ , esta estrategia llevaría a la energía exacta, puesto que a diferencia de HF (en donde se asume que la función de onda es un sólo determinante de Slater), el método de Kohn-Sham es en principio exacto. Las aproximaciones (y problemas) surgen al tratar de elegir la forma explícita del funcional para  $E_{XC}$  y  $V_{XC}$ . El primer ejemplo es la *aproximación local de la densidad* (o LDA, por sus siglas en inglés), en la cual se construye la densidad a partir de un modelo de gas uniforme de electrones. LDA es de gran utilidad en tanto la densidad electrónica no varíe con respecto a la posición (como en sistemas periódicos), sin embargo en muchos sistemas moleculares este no es el caso, por lo que este funcional no resulta muy útil. En el siguiente escalón se encuentra la *aproximación del gradiente generalizado* (o GGA, por sus siglas en inglés), la cual además de tomar en cuenta la densidad local, también considera la variación de la densidad con respecto a la posición. Las aproximaciones de tipo meta-GGA consideran la manera en que cambia el gradiente de la densidad con respecto a la posición. Existe una considerable variedad de aproximaciones cuyo fin es obtener una expresión más precisa del funcional de intercambio, tal que se ha convertido en el tema central de estudio de la teoría de funcionales de la densidad.

### 4.3. Superficie de energía potencial

La superficie de energía potencial (PES, por sus siglas en inglés) representa la relación entre la energía de una molécula (o conjunto de moléculas) y su geometría. Al considerar la aproximación Born-Oppenheimer el concepto de geometría molecular adquiere significado, haciendo válido a su vez el de superficie de energía potencial, lo que simplifica la aplicación de la ecuación de Schrödinger al permitir un enfoque centrado en la energía electrónica.

La energía de un sistema electrónico puede describirse por medio de la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo simplificada

$$\hat{\mathbf{H}}_{tot} \Psi_{tot} = E_{tot} \Psi_{tot} \quad (4.17)$$

$$\hat{\mathbf{H}}_{tot} = \hat{\mathbf{T}}_e + \hat{\mathbf{T}}_N + \hat{\mathbf{V}}_{Ne} + \hat{\mathbf{V}}_{ee} + \hat{\mathbf{V}}_{NN} \quad (4.18)$$

en donde el operador hamiltoniano tradicional  $\hat{\mathbf{H}}_{tot}$  (ec. 4.18) incluye términos de energía cinética de electrones  $\hat{\mathbf{T}}_e$  y núcleos  $\hat{\mathbf{T}}_N$ , potencial atractivo núcleo-electrón  $\hat{\mathbf{V}}_{Ne}$  y potenciales de repulsión interelectrónico  $\hat{\mathbf{V}}_{ee}$  e internuclear  $\hat{\mathbf{V}}_{NN}$ . La función de onda,  $\Psi$ , es una función de  $3N$  coordenadas ( $N$  es el número total de partículas). El resultado de esto es un sistema en donde el movimiento de los electrones está altamente acoplado, haciendo su resolución extremadamente difícil.

Dado que los núcleos se mueven en una escala de tiempo mucho mayor que los electrones, Max Born y J. Robert Oppenheimer propusieron considerarlos como partículas fijas.



Consecuentemente, resolver el sistema únicamente para los electrones permite ignorar la energía cinética de los núcleos (la repulsión internuclear es también constante). De este modo es posible plantear un operador hamiltoniano electrónico determinado por las posiciones nucleares (un  $\hat{\mathbf{H}}_{elec}$  para cada punto de la superficie de energía potencial) [22]. Tal operador tiene la forma:

$$\hat{\mathbf{H}}_{elec} = - \sum_i \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 - \sum_i \sum_A \frac{e^2 Z_A}{r_{iA}} + \sum_i \sum_{i<j} \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_A \sum_{A<B} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}}. \quad (4.19)$$

Considerando el uso de unidades atómicas ( $\hbar = e^2 = m_e = 1$ ), el operador queda como:

$$\hat{\mathbf{H}}_{elec} = - \sum_i \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_i \sum_A \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_i \sum_{i<j} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_A \sum_{A<B} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}}. \quad (4.20)$$

Bajo este marco, es posible representar la energía total de un arreglo de átomos como una curva (o superficie multidimensional) empleando las posiciones atómicas como variables. Este tipo de representaciones son conocidas como *superficies de energía potencial* y son soluciones a la ecuación de Schrödinger electrónica.

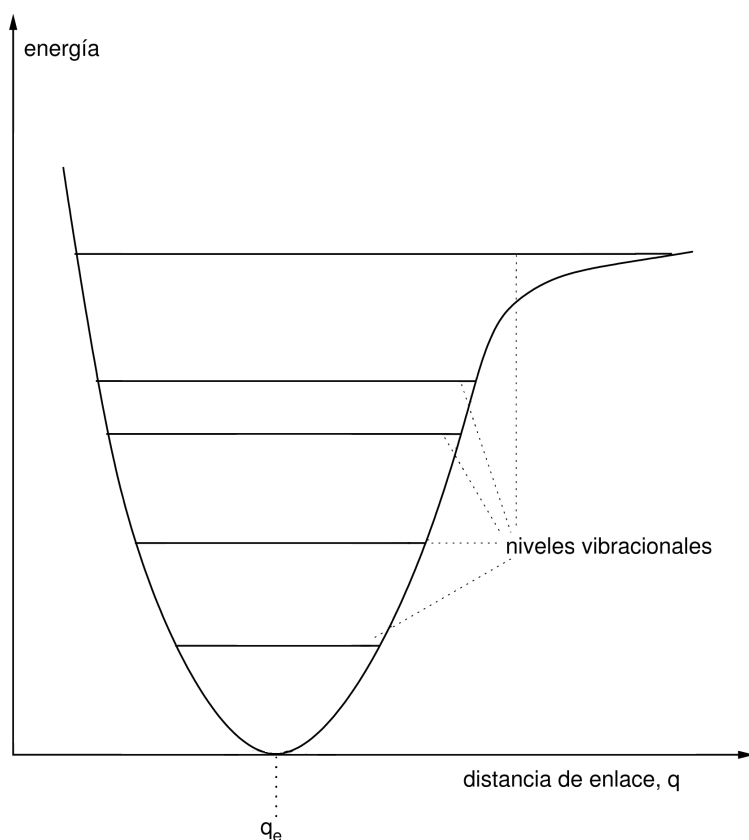


Figura 4.1: Curva de energía potencial. Dado que las moléculas están vibrando constantemente, su energía no será cero y sólo podrán ocupar los niveles vibracionales permitidos. La distancia de equilibrio está indicada por  $q_e$ .

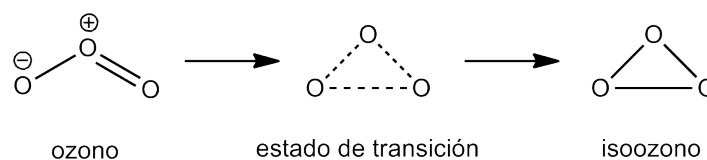
Siguiendo el principio de incertidumbre de Heisenberg, las moléculas vibran incesantemente alrededor de la distancia de enlace de equilibrio, de modo que siempre poseen energía cinética (T) y potencial (V), incluso cuando se trata únicamente de energía cinética de punto cero. Esto puede observarse en curvas de energía potencial (figura 4.1), en donde una serie de líneas por encima de la parte más baja representan la cantidad de energía vibracional de una molécula, de modo que realmente nunca estará al fondo del pozo, sino que ocupará uno de los niveles vibracionales [28].

La figura 4.1 representa una PES unidimensional en una gráfica de  $V$  vs  $q$  (energía potencial vs distancia de enlace) correspondiente con una molécula diatómica AB en donde el único parámetro variable es la distancia de enlace  $q_{AB}$ . Si se considera una molécula triatómica, como el agua, entonces el número de parámetros geométricos aumenta (al menos en uno, si consideramos las distancias de enlace iguales): distancias O-H, y ángulo de enlace H-O-H. Como consecuencia, la representación adecuada de tal PES requeriría una superficie 2D sobre un gráfico de tres dimensiones, de modo que la energía pueda variar de acuerdo con las distancias y/o ángulos de enlace.

Continuando con el incremento del número de átomos en una molécula, se llega a que la representación de las distancias de enlace y ángulos requeriría, al menos, una superficie 3D sobre un gráfico de cuatro dimensiones, y dadas las limitaciones de nuestro espacio tridimensional, tal hipersuperficie no puede ser construida adecuadamente (se necesitarían cuatro ejes perpendiculares entre sí), de modo que la interpretación de  $V = f(q_1, q_2, \dots, q_n)$  se vuelve enteramente matemática y resulta poco práctica. Para enfrentar esta limitación es posible considerar uno o más parámetros como constantes, contraer una serie de parámetros dentro de otro nuevo ( $\xi$ ) o simplemente tomar secciones de las superficies o hipersuperficies, de modo que los diagramas en 2D o 3D resultantes permitan una interpretación simplificada y práctica de las hipersuperficies de n-dimensiones.

Uno de los temas centrales de la química computacional consiste en la determinación de la relación energía-estructura en moléculas que reaccionan. Esto requiere un análisis profundo de la PES en el cual se deben identificar los puntos o regiones clave, así como el camino de reacción, por mencionar los más destacados.

Con el fin de profundizar acerca de la utilidad de las superficies de energía potencial, se presenta el ejemplo planteado por Lewars [28]. Este utiliza a la isomerización del ozono como sistema modelo para la obtención de la PES contenida dentro de la figura 4.2.



Para fines prácticos, dicha PES considera únicamente dos parámetros geométricos: la distancia de enlace O-O (se asumen como equivalentes y que permanecen iguales a lo largo de la reacción) y el ángulo de enlace O-O-O. En esta representación es posible observar un conjunto de regiones en las cuales el plano tangente a la superficie es horizontal (paralelo a la horizontal de los parámetro geométricos). Estos son llamados puntos estacionarios, los cuales están definidos matemáticamente como el punto en el cual la primera derivada de la energía potencial con respecto a cada parámetro geométrico es cero:

$$\frac{\partial V}{\partial \xi_1} = \frac{\partial V}{\partial \xi_2} = \dots = 0 \quad (4.21)$$

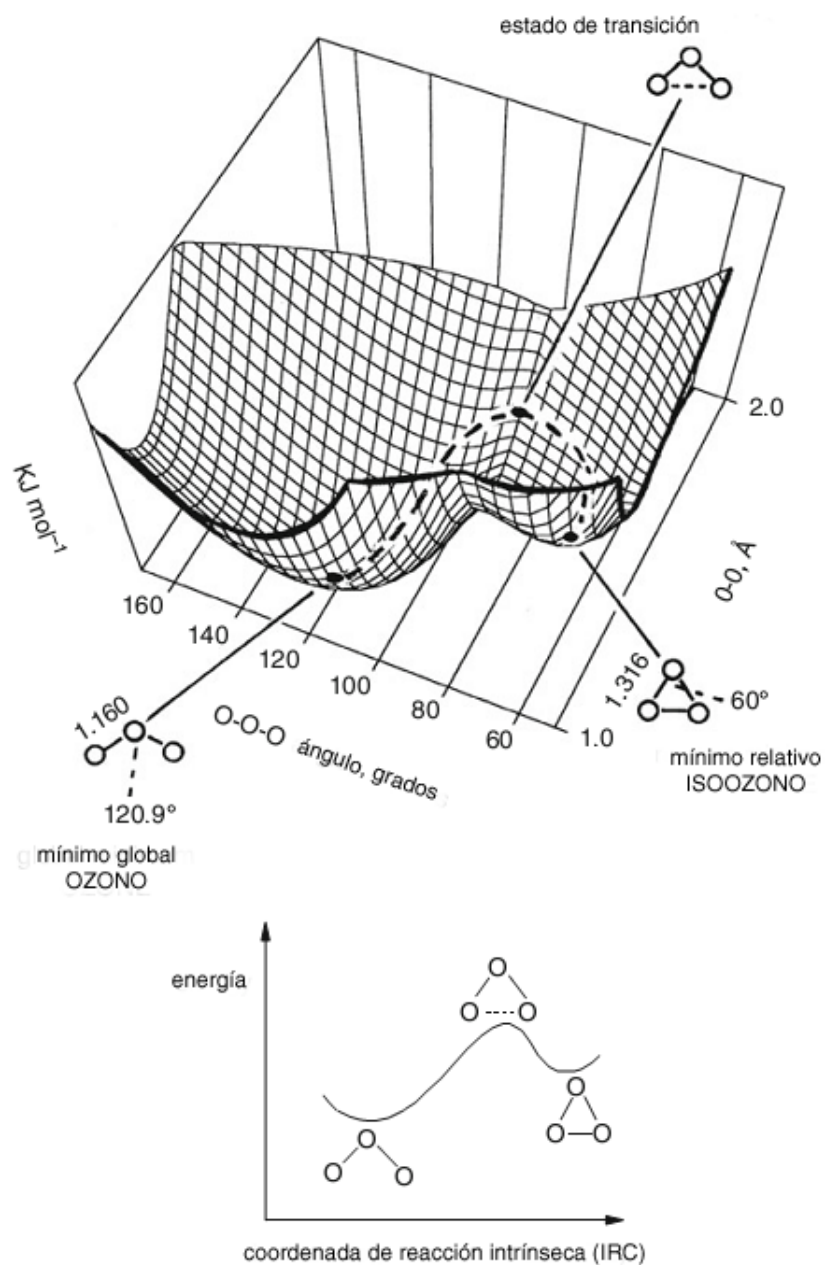


Figura 4.2: a) PES de la isomerización de ozono. Los mínimos de productos y reactivos están conectados a través del camino de menor energía por una línea punteada que corresponde con la IRC. b) Extracto que muestra al estado de transición como el punto de mayor energía a lo largo de la coordenada intrínseca de reacción [28].

El extracto de la figura 4.2 muestra el camino de menor energía que seguiría una molécula para ir de un mínimo a otro al sobrepasar la barrera de activación. Es conocido como coordenada de reacción intrínseca (cuyo acrónimo en inglés es IRC), y su eje horizontal es una composición de los parámetros geométricos utilizados en la PES original, de modo que cualitativamente representa el progreso de una reacción.

Los puntos estacionarios pueden ser máximos, mínimos o puntos silla. Los primeros corresponden con geometrías de alta energía no favorecidas. Los mínimos son puntos que poseen menor energía que las regiones circundantes y las estructuras correspondientes pertenecen a moléculas favorecidas. Existen dos posibles mínimos: el mínimo global será el punto de menor energía sobre la totalidad de la PES, un mínimo local es el punto más bajo comparado con otros puntos contiguos. Finalmente, un punto de silla es un máximo a lo largo de la coordenada de reacción (estado de transición) y un mínimo en todas las demás direcciones, descrito por:

$$\frac{\partial^2 V}{\partial \xi^2} > 0 \quad (4.22)$$

para todos los parámetros  $\xi$ , excepto a lo largo de la IRC, y

$$\frac{\partial^2 V}{\partial \xi^2} < 0 \quad (4.23)$$

a lo largo de la coordenada intrínseca de reacción.

Dado que cada paso de una reacción química tiene asociado un cambio de parámetros geométricos, debido al movimiento de alguno de los componentes, es posible emplear las

ecuaciones de movimiento clásicas para establecer los trayectos de mínima energía que unen a reactivos y productos, que al ser expresadas en modos normales se obtiene el IRC (perfil 4.2b) denotado como  $\xi$ , y que permite un análisis simplificado del curso de una reacción.

#### 4.3.1. Fuerza de reacción

Un cambio en la energía potencial  $V(\xi)$  implica que existe una fuerza asociada con el proceso que indujo tal cambio. Esto se debe a que el mecanismo de una reacción está vinculado con el desplazamiento de los núcleos al transformar reactivos en productos. Tales desplazamientos están asociados con la fuerza neta que actúa en el sistema conforme la reacción transcurre. Esta fuerza está definida, de acuerdo con la ecuación 4.24, como el negativo del gradiente de la energía potencial  $V(\xi)$  a lo largo de la coordenada de reacción intrínseca  $\xi$ .

$$F(\xi) = -\frac{\partial V}{\partial \xi} \quad (4.24)$$

$F(\xi)$  es conocida como *fuerza de reacción*, y su incremento se da de forma contraria a la energía potencial [29] y por tanto un valor positivo de fuerza favorecerá la obtención de productos, mientras que un valor negativo se opondrá al proceso.

Aunque la forma del perfil de fuerza de reacción  $F(\xi)$  está determinada por  $V(\xi)$ , el perfil de fuerza contiene información adicional relevante acerca del mecanismo de reacción; al mínimo y al máximo del perfil de  $V(\xi)$  les corresponde un valor de cero en el perfil de fuerza, mientras que a cada punto de inflexión del perfil de energía le corresponde un mínimo o un máximo en el perfil de fuerza. Los ceros, máximos y mínimos permiten definir los pun-

tos claves de una reacción a lo largo de la IRC, los cuales separan al perfil de fuerza en regiones que arrojan información valiosa acerca del mecanismo de reacción y los factores que influyen sobre este.

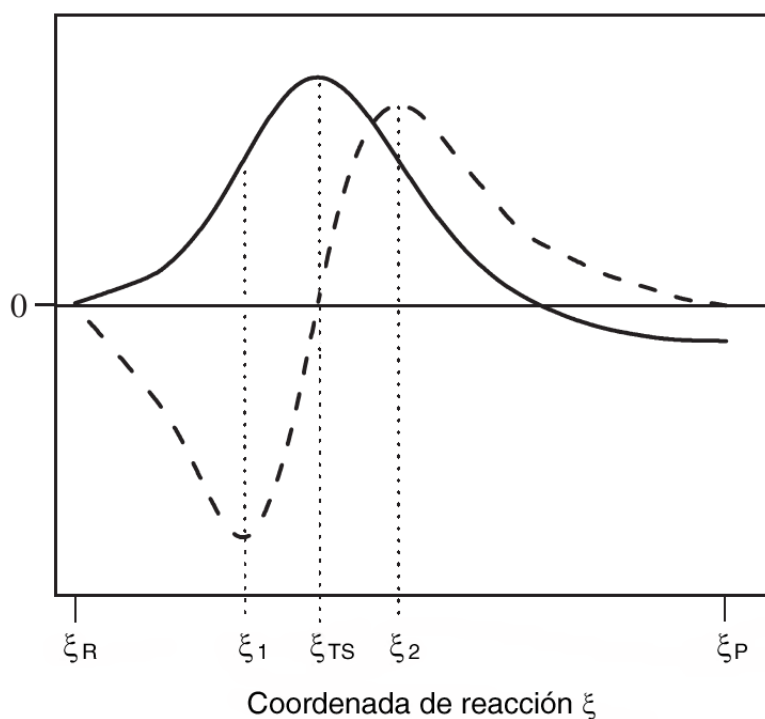


Figura 4.3: Superposición de perfiles de energía potencial (línea continua) y fuerza de reacción (línea punteada) para un proceso de tipo  $A \rightarrow B$ .  $\xi_R$  y  $\xi_P$  corresponden con reactivos y productos,  $\xi_1$  y  $\xi_2$  son el mínimo y máximo del perfil  $F(\xi)$ ,  $\xi_{TS}$  es el máximo de  $V(\xi)$ .

Como se observa en la figura 4.3, partiendo de los reactivos  $\xi_R$ ,  $V(\xi)$  crece rápidamente al inicio, mientras que  $F(\xi)$  decrece y se hace cada vez más negativa hasta alcanzar el primer punto de inflexión de  $V(\xi)$  en  $\xi_1$ , en donde  $F(\xi)$  es mínimo:

$$\left(\frac{\partial^2 V(\xi)}{\partial \xi^2}\right)_{\xi_1} = 0 = \left(\frac{\partial F(\xi)}{\partial \xi}\right)_{\xi_1} \quad (4.25)$$



En esta primera etapa, la conversión está caracterizada por una fuerza opositora cada vez más negativa, hasta llegar a  $\xi_1$ , a partir de donde surge una fuerza positiva que contrarresta a la fuerza opositora.

Tras sobrepasar  $\xi_1$  la curva de energía modifica su comportamiento e incrementa más lentamente, mientras que  $F(\xi)$  también comienza a incrementar. En el estado de transición  $\xi_{TS}$ ,  $V(\xi)$  es máximo y, al cancelarse las fuerzas opositora e impulsora,  $F(\xi)$  adquiere un valor de cero:

$$\left(\frac{\partial V(\xi)}{\partial \xi}\right)_{\xi_{TS}} = 0 = F(\xi_{TS}) \quad (4.26)$$

A continuación, cuando  $\xi > \xi_{TS}$ , la fuerza impulsora domina, lo que se traduce en valores cada vez más positivos en  $F(\xi)$  y el decremento de  $V(\xi)$ . La fuerza de reacción continúa incrementando hasta llegar al valor máximo  $F(\xi_2)$  (segundo punto de inflexión de  $V(\xi)$ ). A partir de aquí la fuerza comienza a disminuir hasta ser cero al llegar a los productos  $\xi_P$  [30].

Considerando los puntos clave anteriores es posible definir tres zonas a lo largo del IRC:  $\xi_R \rightarrow \xi_1$ ,  $\xi_1 \rightarrow \xi_2$  y  $\xi_2 \rightarrow \xi_P$ . La primera etapa  $\xi_R \rightarrow \xi_1$  es considerada como preparativa debido a que en esta ocurren principalmente modificaciones estructurales que facilitarán las etapas subsecuentes y tiene asociada una  $F(\xi)$  negativa (u opositora) debido a la resistencia de los reactivos a adquirir formas distorsionadas. La zona del estado de transición se ubica entre  $\xi_1 \rightarrow \xi_{TS}$  y  $\xi_{TS} \rightarrow \xi_2$ , e incluye formación y ruptura de enlaces, además de otros efectos electrónicos extensivos; la fuerza impulsora (formación de nuevos enlaces) comienza a contrarrestar los efectos que se oponen (ruptura). Al neutralizar todo efecto opositor la fuerza impulsora es predominante hasta llegar al punto máximo. Finalmente, la

región  $\xi_2 \rightarrow \xi_P$  constituye la zona de productos, y está asociada con el relajamiento estructural de las especies involucradas, que eventualmente llegan a una geometría de equilibrio.

#### 4.4. DFT de reactividad química

La reactividad propia de una entidad química puede describirse en términos de la manera en que su estructura electrónica responderá ante la presencia de otro reactivo. Esto se debe a que, al aproximarse una especie a la molécula de interés, es posible observar dos efectos: el primero es inducido por un cambio al potencial externo al que están sujetos los electrones, adicionando al de los núcleos de la molécula el de los electrones y núcleos del reactivo; el segundo es producto de la posible transferencia de electrones, lo cual alteraría la cantidad de electrones en ambas especies con respecto a su estado aislado. Como consecuencia, resulta lógica la descripción de la reactividad con funciones de respuesta, las cuales tienen forma de derivadas parciales de la energía total con respecto al potencial externo, al número de electrones del sistema o a ambos [31].

El planteamiento original de la DFT permite su implementación dentro del esquema de reactividad por derivadas de la energía total del sistema, haciendo posible extraer información importante acerca de conceptos y principios químicamente relevantes. A esta implementación se le conoce como *DFT conceptual* o *DFT de reactividad química* [8].

#### 4.4.1. Principios fundamentales de la DFT conceptual: potencial químico, dureza y electrones fraccionarios

De acuerdo con el primer teorema de Hohenberg y Kohn, la energía del estado basal está expresada en términos de la densidad electrónica de este estado fundamental  $\rho(\mathbf{r})$  y el potencial externo  $\nu(\mathbf{r})$ , de acuerdo con:

$$E[\rho] = F[\rho] + \int dr \rho(\mathbf{r})\nu(\mathbf{r}) \quad (4.27)$$

en donde  $F[\rho]$  es el funcional universal de Hohenberg y Kohn, que engloba a los funcionales de energía cinética electrónica y de interacción interelectrónica. Todo esto bajo la normalización adecuada de la densidad electrónica según la ecuación 4.28 [32].

$$N = \int dr \rho(\mathbf{r}) \quad (4.28)$$

Si existe una  $\rho'$  aproximada a la densidad exacta del estado base, normalizada por 4.28, entonces el segundo teorema de Hohenberg y Kohn nos indicará que la energía obtenida de

$$E[\rho'] = F[\rho'] + \int dr \rho'(\mathbf{r})\nu(\mathbf{r}) \quad (4.29)$$

obedece el principio variacional

$$E_v[\rho'] \geq E_v[\rho]. \quad (4.30)$$

que al tener  $\rho' = \rho$ , se obtiene la energía exacta del sistema. Al asumir que  $E_v[\rho]$  es diferenciable, el principio variacional 4.30 requiere que la densidad del estado basal satisfaga

el principio estacionario (producto de minimizar 4.27):

$$\delta \left\{ E_v[\rho] - \mu \left[ \int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} - N \right] \right\} = 0, \quad (4.31)$$

donde  $\mu$  es el multiplicador de Lagrange correspondiente. Tras efectuar la variación con respecto a la densidad  $\rho$  se llega finalmente a la ecuación de Euler-Lagrange 4.32.

$$\mu = \left( \frac{\delta E}{\delta \rho(\mathbf{r})} \right)_v = v(\mathbf{r}) + \frac{\delta F}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad (4.32)$$

El multiplicador de Lagrange  $\mu$  asociado con la restricción  $N[\rho'] = N$  del principio estacionario establecido por la ecuación 4.31 es la derivada con respecto al valor de la restricción,  $N$ , del mínimo del funcional  $E[\rho']$ . Esto significa que  $\mu$  puede reescribirse como una derivada parcial con la forma:

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_v \quad (4.33)$$

La derivada funcional análoga a la anterior, pero con respecto al potencial externo  $v(\mathbf{r})$  se puede obtener a partir de la ecuación 4.27, dando como resultado la expresión

$$\rho(\mathbf{r}) = \left( \frac{\delta E}{\delta v(\mathbf{r})} \right)_N \quad (4.34)$$

que es la densidad electrónica [31].

La diferencial total de  $E = E(\rho, v)$  se obtiene a partir de la ecuación 4.27

$$dE[N, v(\mathbf{r})] = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})} dN + \int \left( \frac{\delta E}{\delta v(\mathbf{r})} \right) \delta v(\mathbf{r}) d\mathbf{r}, \quad (4.35)$$

y sustituyendo respectivamente 4.33 y 4.34 dentro de 4.35 se obtiene la expresión del cambio de primer orden en la energía

$$dE[N, v(\mathbf{r})] = \mu dN + \int \rho(\mathbf{r}) \delta v(\mathbf{r}) d\mathbf{r}, \quad (4.36)$$

la cual demuestra que la densidad no sólo determina la energía total de un sistema, sino también la manera en que esta varía al modificarse el número de electrones  $N$  y el potencial externo  $v(r)$  [33].

La primera relación fundamental, y piedra angular de la DFT de reactividad química (eq. 4.33) establecida por Parr *et al* [31], que identifica a  $\mu$  como un potencial químico electrónico, revela aspectos importantes sobre la reactividad de una especie química. Es posible interpretar  $\mu$  como una forma de medir la tendencia de escape de los electrones de cierto sistema: al aproximarse dos especies el flujo de electrones va dirigido de zonas de mayor potencial hacia zonas de menor potencial, tal que  $\mu$  será constante cuando el sistema llegue al equilibrio. El comportamiento de  $\mu$  se ha asociado con la electronegatividad, como lo muestra la ecuación 4.37

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_v = -\chi \quad (4.37)$$

La importancia de esta contribución reside en la capacidad de calcular la electronegatividad de átomos, cúmulos, e incluso moléculas, sobrepasando la capacidad de las escalas de electronegatividad existentes hasta entonces.

El siguiente concepto básico de la teoría de funcionales de la densidad de reactividad

química proviene del cambio de segundo orden en la energía debido a cambios en  $N$  y  $v$ , los cuales pueden observarse como cambios de primer orden en el potencial y la densidad:

$$d\mu[N, v(\mathbf{r})] = \left( \frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})} dN + \int \left( \frac{\delta \mu}{\delta v(\mathbf{r})} \right) \delta v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (4.38)$$

$$d\rho[N, v(\mathbf{r}); \mathbf{r}] = \left( \frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})} dN + \int \left( \frac{\delta \rho(\mathbf{r})}{\delta v(\mathbf{r}')} \right) \delta v(\mathbf{r}') d\mathbf{r}' \quad (4.39)$$

El primer término del lado derecho de la ecuación 4.38 ha sido identificado como la dureza absoluta  $\eta$ :

$$\eta = \left( \frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_v = \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_v \quad (4.40)$$

Esta definición ha permitido construir un marco teórico sólido alrededor de la teoría HSAB (ácidos y bases duros y blandos) introducida por Pearson a principios de la década de 1960.  $\eta$  modula la electronegatividad de una especie química de acuerdo con la carga del sistema: incrementar el número de electrones del sistema disminuye la electronegatividad del mismo, esto también puede interpretarse como la resistencia del potencial químico a cambios en el número de electrones [8].

Las definiciones de electronegatividad y dureza, según las ecuaciones 4.37 y 4.40 requieren que la energía sea diferenciable con respecto al número de electrones. Esto fue establecido por Perdew, Parr, Levy y Balduz [34] al extender el teorema de Hohenberg y Kohn a sistemas abiertos con números fraccionarios de electrones, que surge como un promedio en el tiempo tras permitir que un átomo  $X$  intercambie libremente electrones con una especie  $Y$ . Esta extensión se basa en el colectivo gran canónico, que en el límite

inferior de temperatura absoluta conlleva a una expresión no suave de la energía en función del número de electrones [32]. De acuerdo con Perdew y colaboradores, el gráfico de energía vs  $N$  está formada por una serie de líneas rectas que conectan las energías de los estados fundamentales con los valores enteros del número de electrones, pero su derivada ( $\mu = \partial E / \partial N$ ) tiene discontinuidades en valores enteros de  $N$ . Si se introduce un incremento con valor entero en  $N$ , el potencial químico presentará un salto de valor constante, haciendo que  $\mu(N)$  tenga forma de una función escalón con valores constantes entre las discontinuidades que se presentan donde  $N$  sea entero. Como consecuencia de lo anterior,  $\partial E / \partial N$  tendrá valores diferentes al ser evaluada por la izquierda o por la derecha. El resultado será la respuesta de la energía de un sistema ante perturbaciones de tipo nucleofílicas ( $dN > 0$ ) o electrofílicas ( $dN < 0$ ). Considerar las discontinuidades en las derivadas permite obtener diferentes respuestas tanto para la adición, como para la remoción de carga [8].

Los aspectos relacionados con el carácter electrónico de una perturbación se incluyen más frecuentemente en descriptores de reactividad de segunda derivada (como la dureza) y/o en descriptores locales (función de Fukui), que en la misma electronegatividad. Esta última es comúnmente tratada empleando un enfoque más tradicional, en el cual la electronegatividad se calcula como el promedio de las derivadas por la derecha (ec. 4.42) y por la izquierda (ec. 4.41), llegando finalmente a la expresión de electronegatividad de Mulliken, denotada por la ecuación 4.43

$$\chi^- = - \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)^- = E_{N_0-1} - E_{N_0} = I \quad (4.41)$$

$$\chi^+ = - \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)^+ = E_{N_0} - E_{N_0+1} = A \quad (4.42)$$

$$\chi^0 = - \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)^0 = \frac{1}{2} (\chi^+ + \chi^-) = \frac{1}{2}(I + A) \quad (4.43)$$

en donde  $I$  es la primera energía de ionización y  $A$  es la afinidad electrónica [32].

#### 4.4.2. Esquema general de la DFT conceptual

La introducción de la electronegatividad como descriptor de reactividad en DFT surge de considerar la respuesta de un sistema al ser perturbado por un cambio en el número de electrones bajo un potencial externo fijo.

La consideración anterior, asumiendo que es posible hacer derivadas de orden superior de  $E$  con respecto a  $N$  o  $v(r)$ , permite el surgimiento de una serie de funciones de respuesta (fig.4.4), las cuales ofrecen información variada acerca de la especie de interés.

La figura 4.4 ejemplifica al esquema de derivación más difundido en la DFT de reactividad química ( $\delta^n E / \partial^m N \delta^{m'} v(r)$ ). Este fue planteado considerando el límite de temperatura a 0K y el colectivo canónico ( $E = E[N, v(r), T]$ ), vinculado con el gran canónico mediante relaciones de Maxwell. Cabe destacar que, a pesar de que existen derivadas hasta  $n = 3$ , la plena identificación de los descriptores se ha limitado hasta  $n = 2$ , entre los cuales también se conocen definiciones alternativas.



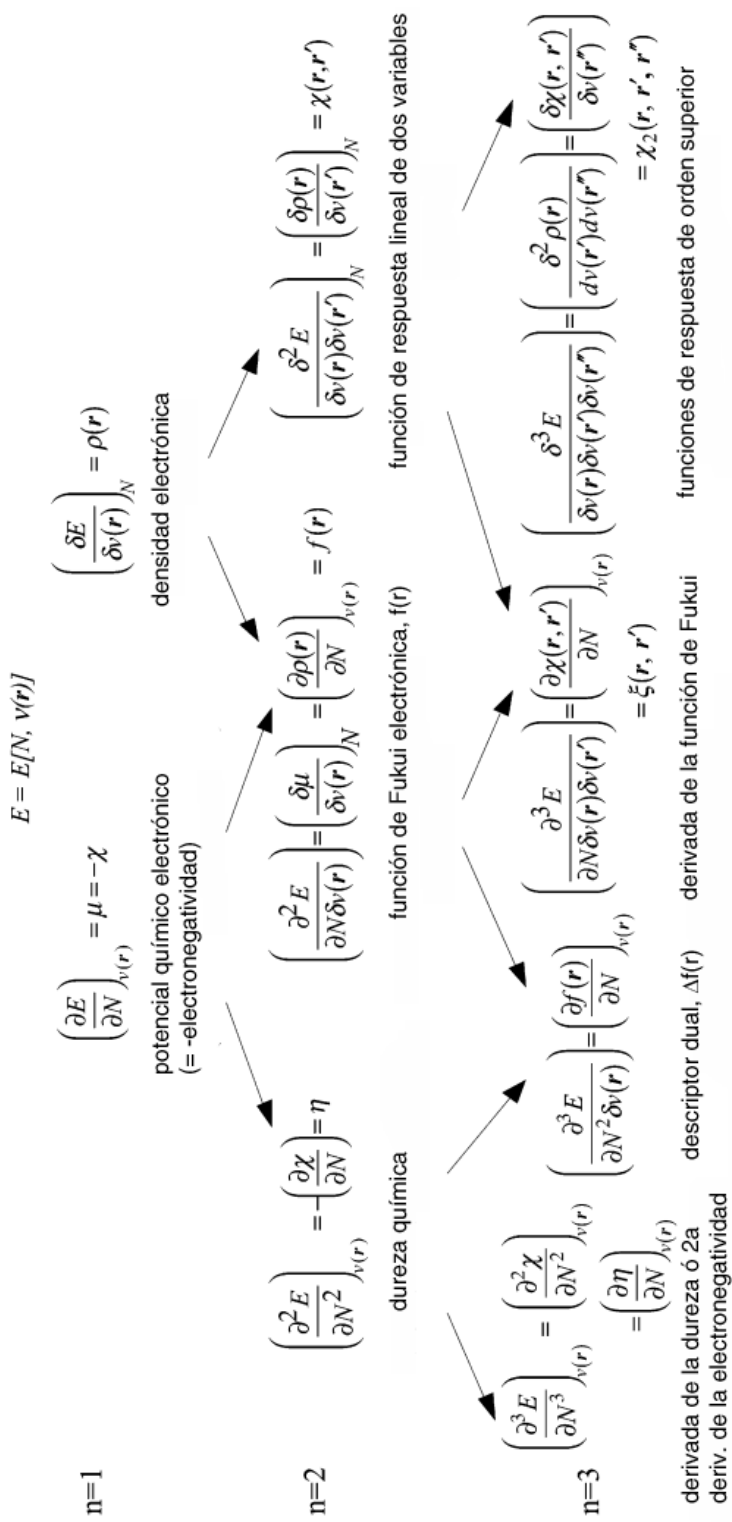


Figura 4.4: Esquema de derivadas de la energía ( $\delta^n E / \partial^m N \delta^{m'} v(r)$ ) para obtener las funciones de respuesta en el colectivo canónico,  $n \leq 3$

Diferenciar con respecto al número de electrones o al potencial externo da como resultado dos tipos de cantidades, que como ejemplifican las derivadas a primer orden, pueden ser de carácter global (potencial químico, ec. 4.32) o local (densidad electrónica, 4.34). Las del primer tipo caracterizan a un sistema en su totalidad, mientras que las segundas varían punto por punto. En las derivadas de segundo orden es posible observar uno de dos efectos: el primero es el incremento en la localidad al evaluar la respuesta de una cantidad local en el punto  $\mathbf{r}$  a una perturbación en el punto  $\mathbf{r}'$ ; el segundo es un incremento en la globalidad de los descriptores al continuar derivando  $\mu$  o  $\eta$  con respecto al número de electrones [8].

En cierta medida, las cantidades obtenidas por medio de este esquema poseen ventajas con respecto al uso de orbitales moleculares. Con esto se hace referencia a que, en principio, son experimentalmente accesibles ya que están definidas como respuestas de la energía [11].

#### 4.4.3. Función de Fukui

La función de Fukui es un descriptor de tipo local, que se ubica dentro de la familia de funciones de respuesta de segundo orden en el esquema general de la DFT de reactividad química. Está definida como el cambio en la derivada de la densidad electrónica debido a un cambio infinitesimal en el número de electrones, cuya definición formal surge de la consideración de las ecuaciones 4.34 y 4.37 de la teoría perturbativa a primer orden [9]:

$$f(\mathbf{r}) = \left( \frac{\delta\mu}{\delta v(\mathbf{r})} \right)_N \quad (4.44)$$

Asumiendo que la energía total  $E$  como función de  $N$  y  $v(r)$  es una diferencial exacta

entonces es posible aplicar relaciones de Maxwell entre las derivadas para obtener

$$f(\mathbf{r}) = \left( \frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_v, \quad (4.45)$$

que es la representación más común de la función de Fukui.

Como consecuencia del comportamiento del potencial químico, la función de Fukui también será discontinua en los puntos en los que  $N$  es entero, dando como resultado tres funciones de Fukui diferentes:  $f^+(\mathbf{r})$  (ec. 4.46) cuando el número de electrones incrementa en  $+\delta$ ,  $f^-(\mathbf{r})$  (4.47) cuando el número de electrones decrece  $-\delta$  y  $f^0(\mathbf{r})$  (4.48), que es el promedio de las dos anteriores [35].

$$f^+(\mathbf{r}) = \left( \frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_v^+ \approx \rho_{N_0+1}(\mathbf{r}) - \rho_{N_0}(\mathbf{r}) \quad (4.46)$$

$$f^-(\mathbf{r}) = \left( \frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_v^- \approx \rho_{N_0}(\mathbf{r}) - \rho_{N_0-1}(\mathbf{r}) \quad (4.47)$$

$$f^0(\mathbf{r}) = \left( \frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_v^0 \approx \frac{1}{2} (\rho_{N_0+1}(\mathbf{r}) - \rho_{N_0-1}(\mathbf{r})) \quad (4.48)$$

donde  $f^+(\mathbf{r})$  es la derivada por la derecha,  $f^-(\mathbf{r})$  es la derivada por la izquierda y  $N_0$  representa al número de electrones de la especie química en el estado fundamental.

Desde un punto de vista energético, la mejor manera de remover una fracción de electrón ( $\Delta N$ ) de una molécula será en alguna región de la misma que esté definida por  $f^-(\mathbf{r})$ , mientras que la mejor manera de adicionar un electrón será haciéndolo en una zona en la que  $f^+(\mathbf{r})$  predomine. Esto significa que una molécula tenderá a donar carga de una zona

en la que  $f^-(\mathbf{r})$  tenga un valor grande al interactuar con una especie de tipo electrofílica. De manera análoga, una zona con un gran valor de  $f^+(\mathbf{r})$  podrá aceptar y estabilizar mejor la carga proveniente de una especie nucleofílica.

El carácter de reactividad definido por las funciones de Fukui puede asociarse con el enfoque de orbitales moleculares frontera (FMOA) por medio de la aproximación de electrones de capa interna congelados:  $f^+(\mathbf{r})$  se relaciona con el LUMO, mientras que  $f^-(\mathbf{r})$  tendrá relación con el HOMO. Sin embargo, a diferencia de ésta, la función de Fukui considera efectos ignorados por FMOA, como correlación electrónica y relajación orbital [36].

#### 4.4.4. Función de Fukui condensada

En la mayoría de los casos, conocer la reactividad de cada punto dentro de una molécula resulta de poco interés puesto que en química el interés se centra más bien en identificar al átomo que reaccionará con otra especie. Esto requiere de una representación de la función de Fukui de carácter más general que se enfoque en átomos y no puntos. A esta representación se le conoce como indicador de reactividad condensado [36].

Para obtener una función de Fukui condensada es necesario introducir una función ponderada por átomo, cuya suma sobre todos los átomos es igual a uno:

$$1 = \sum_{\alpha} w^{(\alpha)}(\mathbf{r}); 0 \leq w^{(\alpha)}(\mathbf{r}). \quad (4.49)$$

El propósito de esta función es descomponer una propiedad molecular en un conjunto de contribuciones atómicas individuales [37], de modo que, por ejemplo, la densidad elec-

trónica para un átomo  $\alpha$  ( $\rho^\alpha(\mathbf{r})$ ) se obtiene a partir de la densidad electrónica molecular ( $\rho(\mathbf{r})$ ):

$$\rho^\alpha(\mathbf{r}) = w^\alpha \rho(\mathbf{r}). \quad (4.50)$$

La función de Fukui resultante dependerá del tipo operador de proyección (Mulliken, QCT, Hirschfeld, etc.) utilizado para identificar las contribuciones atómicas.

Si se introduce la partición 4.50 en la definición de la función de Fukui (ecuación 4.45) se obtiene lo siguiente

$$f_{v,N}^\pm(\mathbf{r}) = \left( \frac{\partial \sum_\alpha w^{(\alpha)}(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})}^\pm \quad (4.51)$$

$$= \sum_\alpha \left( \frac{\partial w^{(\alpha)}(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})}^\pm \quad (4.52)$$

$$= \sum_\alpha \left( \frac{\partial \rho^{(\alpha)}(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})}^\pm \quad (4.53)$$

La expresión 4.53 descompone a  $f(\mathbf{r})$  en una suma de contribuciones atómicas, cuya integración sobre cada una de las contribuciones da una expresión para la función de Fukui en términos de poblaciones atómicas,

$$f_{v,N}^{+,\alpha}(\mathbf{r}) = \int \left( \frac{\partial \rho^{(\alpha)}(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})}^+ d\mathbf{r} = \left( \frac{\partial \rho^{(\alpha)}}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})}^+ = \rho_{v,N+1}^{(\alpha)} - \rho_{v,N}^{(\alpha)} \quad (4.54)$$

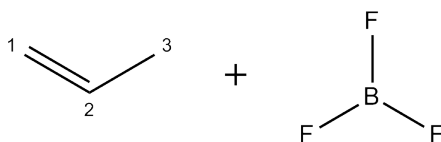
$$f_{v,N}^{-,\alpha}(\mathbf{r}) = \int \left( \frac{\partial \rho^{(\alpha)}(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})}^- d\mathbf{r} = \left( \frac{\partial \rho^{(\alpha)}}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})}^- = \rho_{v,N}^{(\alpha)} - \rho_{v,N-1}^{(\alpha)} \quad (4.55)$$

El tratamiento de la función de Fukui condensada por medio de un enfoque de respuesta de fragmento molecular es evaluable empleando las herramientas de análisis poblacional implementadas en la gran mayoría de los códigos de química computacional disponibles.

Para ejemplificar lo anterior, la tabla 4.1 muestra la función de Fukui condensada  $f^-$  para el propeno (con el enlace doble ubicado entre C1 y C2) y  $f^+$  para el  $\text{BF}_3$ . El esquema permite identificar a los átomos de las especies descritas.

Tabla 4.1: Funciones de Fukui:  $f^-$  para el propeno y  $f^+$  para el  $\text{BF}_3$ .

<b>Átomo</b>	<b>C1</b>	<b>C2</b>	<b>C3</b>	<b>H</b>	<b>H</b>	<b>H</b>	<b>H</b>	<b>H</b>	<b>H</b>
$f_{\text{propeno}}^{-,\alpha}$	0.2796	0.2159	0.0781	0.0883	0.0732	0.0378	0.0732	0.0829	0.0763
<b>Átomo</b>	<b>B</b>	<b>F</b>	<b>F</b>	<b>F</b>					
$f_{\text{BF}_3}^{+,\alpha}$	0.6049	0.1316	0.1316	0.1319					



El propeno no solo muestra propensión ante un ataque electrofílico en uno de los átomos de carbono con enlace doble, sino que muestra preferencia sobre el carbono terminal (C1), de acuerdo con la regla de Markovnikov. De manera similar, este indicador de reactividad condensado predice un ataque nucleofílico sobre el boro del  $\text{BF}_3$  [36].

#### 4.4.5. El descriptor dual

Denotado por  $\Delta f(\mathbf{r})$ , puede definirse como la respuesta de la dureza química a cambios en el potencial externo o como el cambio en la función de Fukui en cada punto  $\mathbf{r}$  cuando el número de electrones varía [10]:

$$\Delta f(\mathbf{r}) = \left( \frac{\delta \eta}{\delta v(\mathbf{r})} \right)_N = \left( \frac{\partial f(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})} \quad (4.56)$$

Debido a que está dado por la segunda derivada de la energía con respecto a  $N$ , si se consideran las discontinuidades para valores enteros de electrones al derivar  $E$ , surge que la evaluación de  $\Delta f(\mathbf{r})$  tanto por la izquierda, como por la derecha dará cero, y no estará definido para números enteros de  $N$ . Sin embargo se ha demostrado que de manera análoga a la energía,

$$\Delta f^{(N_0+x)}(\mathbf{r}) = (f^+(\mathbf{r}) - f^-(\mathbf{r}))\delta(x); \quad -1 \leq x \leq 1 \quad (4.57)$$

Consecuentemente para poder utilizar la segunda derivada de la densidad con respecto al número de electrones puede emplearse el método de interpolación cuadrática alrededor del punto de referencia, tal y como se haría con la energía

$$\Delta \rho(\mathbf{r}) = f^0(\mathbf{r})\Delta N + \frac{1}{2}\Delta f(\mathbf{r})(\Delta N)^2 \quad (4.58)$$

El resultado de la interpolación 4.58 lleva a la aproximación de diferencias finitas con la forma

$$\Delta f(\mathbf{r}) = f^+(\mathbf{r}) - f^-(\mathbf{r}) \quad (4.59)$$

La interpretación de las funciones de Fukui revela que los sitios en donde  $\Delta f(\mathbf{r})$  tenga un valor positivo, el ataque nucleofílico estará favorecido, mientras que en valores negativos se preferirá el ataque electrofílico [32]. Esto permite conocer y comparar el carácter reactivo de cada región de una molécula empleando un sólo descriptor de reactividad, el cual muestra particular utilidad al ser implementado como un descriptor condensado.

De manera consistente con la función de Fukui, el descriptor dual también puede evaluarse desde un enfoque de FMO, considerando las ecuaciones 4.46 y 4.47:

$$f^+(\mathbf{r}) \approx \rho_{LUMO} \quad (4.60)$$

$$f^-(\mathbf{r}) \approx \rho_{HOMO} \quad (4.61)$$



## METODOLOGÍA

---

Este trabajo consta de dos partes principales: el estudio de la participación de moléculas de H<sub>2</sub>O como mediadores en la transferencia protónica en las diferentes etapas del reacomodo de LdB-AvE, y el análisis del mecanismo de reacción por medio de la función de Fukui y descriptor dual, como indicadores del cambio en el carácter químico local.

En cuanto al método de cálculo, se utilizó en todos los casos el funcional PBE (Perdew-Burke-Ernzerhof) [38] de tipo gradiente generalizado, en combinación con el conjunto de base optimizado para deMon2k DZVP [39]. La elección del funcional de intercambio y correlación se hizo de acuerdo con lo planteado por Csonka *et al.* [40]. En dicho trabajo se mostró que PBE cuenta con el mejor desempeño en cálculos relacionados con monosacáridos, dentro del marco de los GGA puros y no empíricos. Esto fue confirmado por Saamera *et al.* en una validación de conjunto de prueba [41].

### 5.1. Estudio del efecto del agua como mediador de transferencia protónica

Para esta sección se empleó D-gliceraldehído como modelo de estudio dada la simpleza de su estructura, así como su relevancia en sistemas vivos (intermediario en el proceso

de glucólisis, el cual está involucrado en la transferencia de grupos fosfato para regenerar ATP). La ruta estudiada es la epimerización vía un intermediario enediol. Se realizó una búsqueda del conformero más estable del D-gliceral en fase gas. Una vez encontrado, se realizó la optimización de geometría correspondiente. Posteriormente se utilizó esta estructura como base para los sistemas con 1 y 2 moléculas de agua, para los cuales se hizo una búsqueda de los mínimos locales que fueran razonablemente consistentes con la transferencia involucrada en la epimerización. Las geometrías del intermediario y L-gliceraldehído (epímero) se trataron de manera similar. Posteriormente se realizó la búsqueda de los estados de transición de la formación del enediol y del isómero L por medio del método de búsqueda jerárquica de J. Martín del Campo y A. Köster [42] implementado en el código deMon2k. La conectividad entre reactivos, productos y estados de transición en la PES de cada reacción se verificó utilizando cálculos de coordenada intrínseca de reacción [43] por medio del algoritmo González-Schlegel [44, 45]. Con base en la PES de las diferentes etapas se obtuvieron los perfiles de fuerza de reacción [30], derivando numéricamente a partir de los perfiles energéticos empleando el método de diferencias finitas. La partición y cuantificación del trabajo de reacción se realizó segmentando de los perfiles de fuerza, de acuerdo con el marco de trabajo planteado de A. Toro y P. Jaque [46], en donde  $W = \Delta E$ . Esto permite considerar a los valores de trabajo positivos como trabajo sobre el sistema, y valores negativos como relajación del mismo.

## 5.2. Análisis del mecanismo de reacción: función de Fukui y descriptor dual

Utilizando el análisis previo de los perfiles energéticos y de fuerza de reacción para las transferencias de protón intra e intermoleculares, se determinaron las funciones de Fukui y el descriptor dual [10,47] de los puntos clave de los procesos. Estos descriptores de reactividad fueron empleados como indicadores del cambio en el carácter químico a lo largo de la reacción, con el fin de revelar el tipo de transferencia de hidrógeno involucrada en la epimerización del D-gliceraldehído.

Las estructuras sobre las cuales se basan los estudios que aquí se presentan fueron caracterizadas por medio de análisis de modos normales de vibración, con el fin de identificar tanto a los mínimos energéticos, como a los estados de transición de cada mecanismo. Todos los sistemas contemplados en este estudio fueron planteados en fase gas. Las funciones de Fukui y el descriptor dual se obtuvieron de manera analítica utilizando la implementación de R. Flores-Moreno *et al* [48].

Todos los cálculos de estructura electrónica fueron efectuados empleando el código de química computacional deMon2k [49]. Los visualizadores empleados fueron Molden [50] y Sinapsis [51] (funciones de Fukui y descriptor dual).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

---

Los resultados que a continuación se presentan están divididos en dos secciones principales que tratan la obtención del intermediario enediol y del epímero del D-gliceral, respectivamente. El análisis de estos dos procesos está integrado por un estudio inicial acerca de la influencia del agua como mediador en la transferencia de protones responsable de la formación del enediol y el L-gliceral. De manera subsecuente para cada etapa, se presenta el análisis del mecanismo de reacción por medio del descriptor dual (sección 4.4.5).

La motivación del estudio de la influencia del agua sobre el mecanismo de epimerización del gliceraldehído es confirmar, de manera consistente con estudios previos [52, 53], la importancia de los modelos de microsolvatación sobre los aspectos energéticos del proceso, los cuales están relacionados íntimamente con factores estructurales. El uso de agua como mediador se justifica por su importancia dentro de sistemas biológicos.

La segunda parte del estudio para cada producto se basa en la aplicación de los modelos de microsolvatación previamente analizados para estudiar el mecanismo de epimerización de este monosacárido. La herramienta principal de esta sección es el descriptor dual, obtenido a partir de las funciones de Fukui, cuyo objetivo primordial es esclarecer la manera en que el comportamiento reactivo se va modificando al interior de los sistemas conforme

las reacciones proceden, poniendo particular énfasis en los sitios involucrados en la transferencia de H.

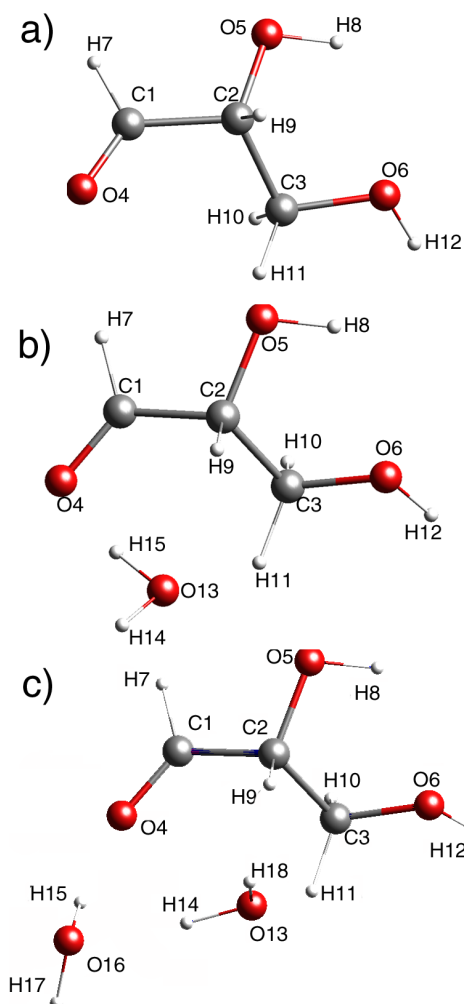


Figura 6.1: Estructuras de los sistemas de partida para la enolización. Los incisos corresponden a D-gliceraldehído con: a) 0 H<sub>2</sub>O, b) 1 H<sub>2</sub>O y c) 2 H<sub>2</sub>O.

En cuanto a la molécula base para esta etapa del estudio, se consideró al D-gliceraldehído como un modelo adecuado debido a que, a pesar de ser relativamente simple, cuenta con todas las características estructurales propias de las aldosas sin incurrir en las complicaciones que surgen a raíz del incremento de centros quirales de las cadenas de carbohidratos

más largas (fig. 3.3). Las estructuras del D-gliceral con 0, 1 y 2 moléculas de agua se muestra en la figura 6.1.

### 6.1. D-gliceraldehído a (E)-prop-1-eno-1,2,3-triol

La reacción general de epimerización se muestra en la figura 6.2, en la cual se puede ver que el primer paso en la epimerización consta de la formación de un intermediario enediol producto de la pérdida de un protón en el carbono 2 y la ganancia de un protón en el átomo de oxígeno unido al carbono 1 para formar el (E)-prop-1-eno-1,2,3-triol, que para fines prácticos será llamado *enediol* o *E-enol*.

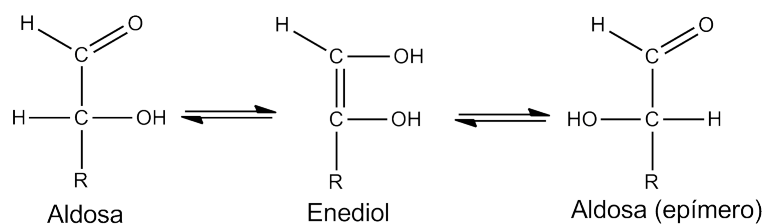


Figura 6.2: Esquema general de la reacción de epimerización en monosacáridos genéricos. La inversión del centro estereogénico en el carbono 2 ocurre por medio de un intermediario enediol.

Las secciones 6.1.1 y 6.1.2 describen la formación del intermediario enediol con configuración E, el cual es fundamental en la formación del epímero del D-gliceral.

### 6.1.1. Efecto del agua como mediador de transferencia en la formación del enediol.

Tomando en cuenta que la epimerización de monosacáridos, de acuerdo con la figura 6.2, ocurre al invertir uno de los centros estereogénicos por medio de una secuencia de transferencias de protones, resulta de particular interés conocer la forma en que esta serie de pasos puede verse influida por la participación de especies que faciliten dichas transferencias.

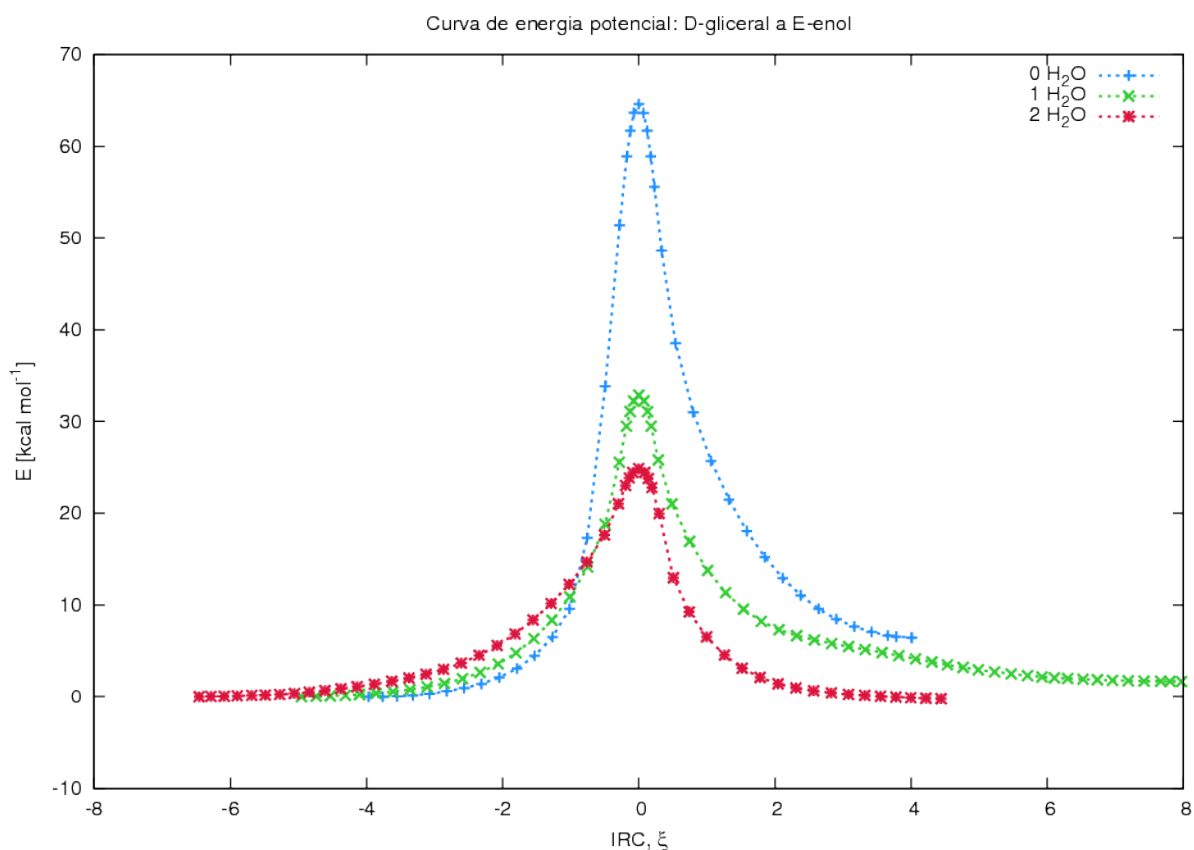


Figura 6.3: Curvas de energía potencial de la formación del intermediario enediol a partir del D-gliceral en presencia de 0, 1 y 2 moléculas de agua como mediadoras de la transferencia protónica.

Los perfiles energéticos de la figura 6.3 que corresponden con la formación del intermediario enol para los sistemas con 0, 1 y 2 moléculas de agua se obtuvieron a partir del cálculo de energía potencial a lo largo de la IRC. Los valores de las energías de activación para los sistemas con 0, 1 y 2 H<sub>2</sub>O se muestran en la tabla 6.1.

De acuerdo con los datos, la inclusión de una sola molécula de agua es capaz de reducir la barrera energética 49 % con respecto a la reacción intramolecular, e incluir una segunda molécula mediadora la hace aún más favorable, bajando la barrera a 24.87 kcal mol<sup>-1</sup>, lo que representa sólo 38 % de la barrera sin H<sub>2</sub>O.

Tabla 6.1: Energías de activación  $E_A$  y  $\Delta E$  entre productos y reactivos para la formación del intermediario enol con configuración E a partir de D-gliceraldehído con 0, 1 y 2 moléculas de agua. Las energías están dadas en kcal mol<sup>-1</sup>.

nH <sub>2</sub> O	$E_A$	$\Delta E$
0	64.60	6.43
1	32.88	1.63
2	24.87	-0.21

Las diferencias energéticas entre los productos son también consecuencia de la inclusión de agua; el enol producto de la transferencia intramolecular se ubica en 6.43 kcal mol<sup>-1</sup>, mientras que los que incluyen 1 y 2 aguas tienen un valor de 1.63 y -0.21 kcal mol<sup>-1</sup> respectivamente. Esto demuestra que la forma preferida en una tautomería aldo-enol no siempre será la del aldehído debido a la influencia de factores externos, que en este caso es la estabilización por microsolvatación.



Para profundizar acerca de las diferencias entre las curvas de energía potencial se obtuvieron los perfiles de fuerza de reacción (sección 4.3.1). La expansión de la zona del estado de transición (TS) debe, en principio, proporcionar información adicional acerca de los factores que modifican las barreras de activación observadas en la figura 6.1.

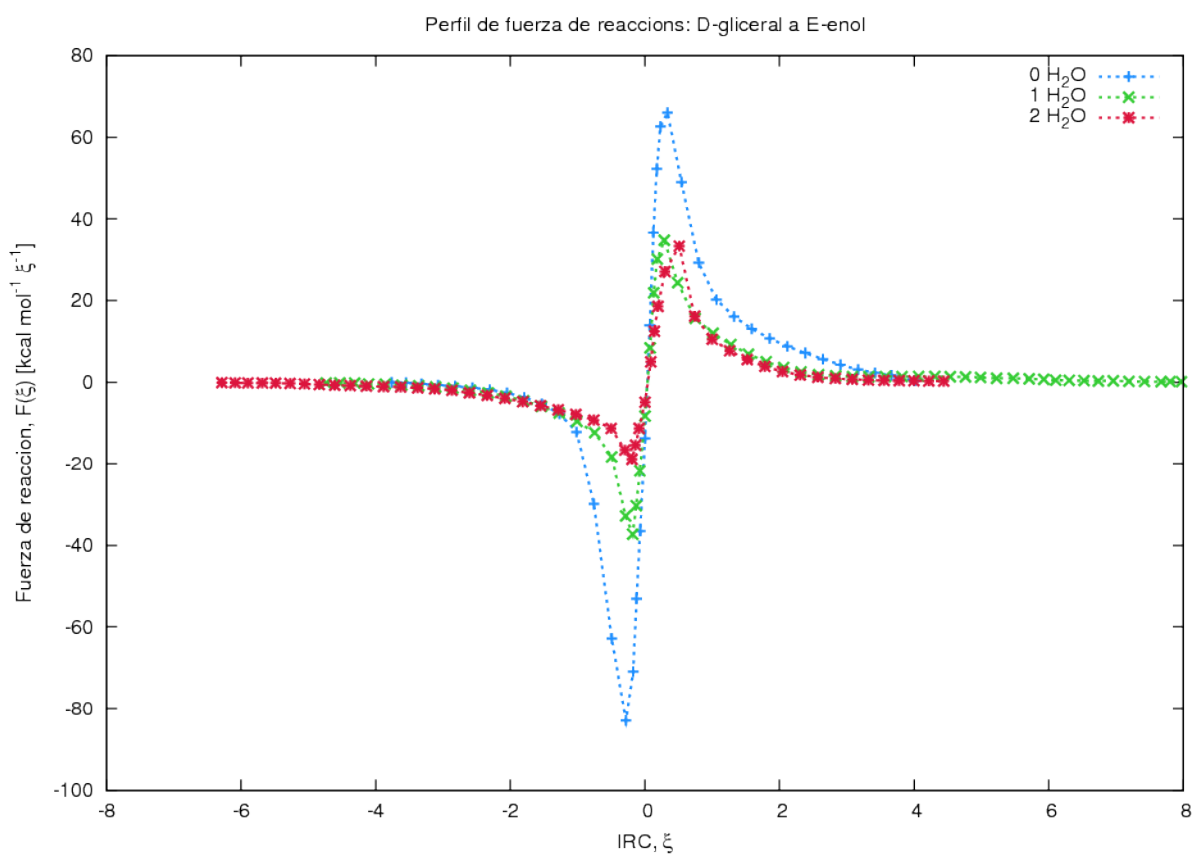


Figura 6.4: Perfil de fuerza de reacción de la conversión de D-gliceral al E-enol correspondiente asistida por 0, 1 y 2 moléculas de H<sub>2</sub>O.

Por medio de este perfil de fuerza podemos identificar los puntos clave de la reacción, que a su vez permiten identificar las diferentes etapas en el proceso. Los puntos clave (de acuerdo con la figura 4.3) son:  $\xi_R$  y  $\xi_P$  para reactivos y productos,  $\xi_1$  y  $\xi_2$  son el mínimo y

máximo del perfil y  $\xi_{TS}$  corresponde con el máximo de energía potencial a lo largo del IRC. Los valores de fuerza para estos puntos se encuentran en la tabla 6.2.

Estos datos revelan que a medida que se adicionan moléculas de agua, las contribuciones opositoras disminuyen de manera considerable (la fuerza de reacción es menos negativa), por lo que es posible pensar que, en este caso, uno de los mayores impedimentos del proceso está relacionado con el reestructuramiento del D-gliceral, el cual se ve menos forzado en sistemas con mediadores que en una reacción de transferencia intramolecular.

Tabla 6.2: Valores de fuerza de reacción para los puntos clave de la conversión de D-gliceraldehído al E-enol con 0, 1 y 2 moléculas de agua.  $\xi_R$  corresponde con reactivos,  $\xi_1$  con el mínimo,  $\xi_{TS}$  con el estado de transición,  $\xi_2$  con el punto máximo y  $\xi_P$  con los productos.  $F\xi$  está dada en  $kcal \xi^{-1}mol^{-1}$ .

	$F(\xi)$		
	0H <sub>2</sub> O	1H <sub>2</sub> O	2H <sub>2</sub> O
$\xi_R$	0	0	0
$\xi_1$	-82.8633	-37.2596	-18.9425
$\xi_{TS}$	0	0	0
$\xi_2$	65.9993	34.7444	27.0727
$\xi_P$	0	0	0

Para obtener un panorama más claro, la figura 6.5 muestra las estructuras propias de los estados de transición de los sistemas en cuestión. Estas gráficas moleculares proporcionan una visión general acerca del efecto que tiene la inclusión de agua en las transferencias: promueve la formación de estados de transición en los cuales disminuye la necesidad de tensionar al gliceral, puesto que las mediadoras no están ancladas a la estructura y pueden ubicarse con más libertad alrededor de los sitios convenientes. Como ejemplo de esto, se comparan los ángulos de enlace de las regiones involucradas en la transferencia

del D-gliceraldehído (fig. 6.1,a) y del estado de transición correspondiente (fig. 6.5,a), así como los de las mismas especies, pero con 2 moléculas de agua (figs. 6.1,c y 6.5,c). Estos valores se muestran en la tabla 6.3.

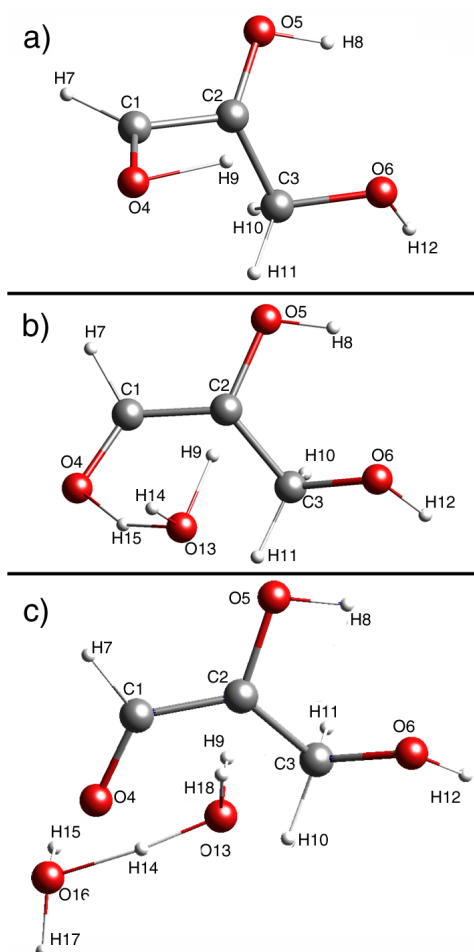


Figura 6.5: Gráficas moleculares de los estados de transición para la enolización de D-gliceraldehído con: a) 0 H<sub>2</sub>O, b) 1 H<sub>2</sub>O y c) 2 H<sub>2</sub>O.

En ambos casos, como es de esperarse, la mayoría de los ángulos sufren alguna modificación al llegar a la estructura del estado de transición. Sin embargo la modificación de estos ángulos es mucho más crítica en el caso de la reacción intramolecular: el ángulo C1-C2-H9 debe cerrarse considerablemente más en el proceso intramolecular para lograr

Tabla 6.3: Valores de los ángulos de enlace selectos del D-gliceral y el estado de transición correspondiente para la transformación de gliceral a E-enol con 0, 1 y 2 H<sub>2</sub>O.

<b>Ángulos de enlace [ ° ]</b>			
		D-gliceral	TS
<b>0 H<sub>2</sub>O</b>	C1-C2-H9	107.15	69.45
	O5-C2-H9	111.13	142.57
	C2-C1-O4	123.43	109.58
	C1-O4-H9	47.80	77.41
	H7-C1-O4	123.14	120.49
<b>1 H<sub>2</sub>O</b>	C1-C2-H9	108.17	89.22
	O5-C2-H9	112.47	123.31
	C2-C1-O4	124.42	123.46
	C1-O4-H9	50.73	60.09
	H7-C1-O4	121.89	118.59
<b>2 H<sub>2</sub>O</b>	C1-C2-H9	109.09	78.84
	O5-C2-H9	112.89	109.95
	C2-C1-O4	118.4	124.76
	C1-O4-H9	51.19	107.37
	H7-C1-O4	121.66	120.13

la transferencia al O5; O5-C2-H9 debe incrementar por los mismos motivos; C2-C1-O4 también debe cerrarse, lo que resulta particularmente costoso al tratarse del oxígeno de un carbonilo que está unido al C1 por medio de interacciones  $\sigma$  y  $\pi$ , y cuya estructura más favorecida se encuentra alrededor de los 120°. Finalmente, aunque el cambio en C1-O4-H9 parece muy drástico en la reacción con dos moléculas de agua, la transferencia del H9 hacia un mediador implica que el cambio estructural no será tan severo al interior de la estructura del azúcar al permitir la participación de moléculas relativamente libres que permiten cierta relajación. Justo como se esperaría, los cambios observables en la estructura del monosacárido *per se* son menos abruptos al incluir mediadores y en consecuencia este tipo de transformaciones requieren una menor inversión de energía para sobreponerse a los efectos estructurales que se oponen a la transferencia.

La zonas del perfil de fuerza definidas por los puntos clave de la tabla 6.2 permiten un análisis por región en el cual es posible cuantificar el trabajo  $\mathbf{W}$  (definido en la ecuación 6.1 ) invertido en cada etapa. Esto resulta particularmente útil para conocer la cantidad de energía necesaria para llegar a la estructura de transición, a modo de que sea posible una comparación entre reacciones como la que se estudia en esta sección.

$$W = - \int F(\xi) d\xi \quad (6.1)$$

De manera coherente con las regiones del perfil de fuerza, se definen tres contribuciones al trabajo:

$$W^{op} = - \int_{\xi_R}^{\xi_1} F(\xi) d\xi \quad (6.2)$$

$$W^{con} = - \int_{\xi_1}^{\xi_2} F(\xi) d\xi \quad (6.3)$$

$$W^{rlx} = - \int_{\xi_2}^{\xi_P} F(\xi) d\xi \quad (6.4)$$

El trabajo opositor  $W^{op}$  está definido para la región  $\xi_R$ - $\xi_1$ , la cual abarca primordialmente modificaciones estructurales cuyo fin es aproximar al sistema a la estructura de transición;  $W^{con}$  (trabajo concertante) describe la zona del estado de transición  $\xi_1$ - $\xi_2$  (que a su vez contiene  $\xi_{ts}$ - $\xi_1$  y  $\xi_2$ - $\xi_{TS}$ ), vinculada mayoritariamente con formación y ruptura de enlaces;  $W^{rlx}$  (trabajo de relajación) está definida para la región final del perfil de fuerza  $\xi_2$ - $\xi_P$ , asociada con relajamiento del sistema. Los datos de partición del trabajo de reacción de la enolización se muestran en la tabla 6.4.

Tabla 6.4: Energías de activación  $E_A$ , partición del trabajo de reacción  $W$  de acuerdo con las regiones definidas por los puntos clave del perfil de fuerza 6.4 y fracción de trabajo de reacción invertido en la obtención del intermediario (E)-prop-1-eno-1,2,3-triol a partir de D-gliceral asistida por 0, 1 y 2 moléculas de agua. Los valores de  $E_A$  y  $W^{op}$  están dados en  $\text{kcal mol}^{-1}$ .  $\%W^{op}$  se calcula como la fracción:  $W^{op}/E_A$ .

$n\text{H}_2\text{O}$	$E_A$	$W^{op}$	$W^{con}$	$W^{rx}$	$\% W^{op}$
0	64.60	51.37	-2.76	-42.18	79.52
1	32.88	29.49	-3.67	-24.18	89.69
2	24.87	23.02	-3.09	-20.15	92.58

El trabajo  $W^{op}$  efectuado en la transferencia con dos mediadores disminuye a poco menos de la mitad con respecto a la migración intramolecular, ya que estas especies adicionales pueden orientarse libremente para facilitar la transferencia. El efecto favorable que tiene la adición de moléculas de agua también se puede apreciar en la primera parte de  $W^{con}$ ,  $\xi_{TS}-\xi_1$ , en donde los valores de  $W$  para los sistemas con 0, 1 y 2 aguas son 13.22, 3.39 y 1.84  $\text{kcal mol}^{-1}$ . La transferencia intramolecular, aún después de la etapa de mayor reestructuramiento, requiere 13.22  $\text{kcal mol}^{-1}$  adicionales para llegar a la estructura de transición. Los sistemas asistidos, una vez que el reordenamiento estructural mayoritario ha sucedido, llegan más fácilmente a la estructura de transición. En la segunda etapa de  $W^{con}$  el trabajo efectuado es negativo. Esto indica que el proceso de relajación comienza a partir de  $\xi_2-\xi_{TS}$  y continúa hasta llegar a la zona de productos.

Conociendo la cantidad de trabajo invertido para superar los factores opositores es posible calcular la fracción de la energía de activación que representa  $W^{op}$ . De acuerdo con la tabla 6.4 en todos los casos la contribución opositora consume una cantidad mayoritaria de la energía total de activación. Incrementar el número de mediadores disminuye las barreras

de activación, pero aumenta la fracción de  $E_A$  involucrada en la etapa de oposición hacia la formación del estado de transición. En contraste, la transferencia intramolecular requiere más energía, pero la fracción  $W^{op}/E_A$  es menor que en las reacciones con agua. Esto indica que, aún tras haber superado la etapa relacionada con el mayor reordenamiento estructural, el D-glicerol necesitará modificaciones posteriores para poder llegar a la estructura del TS, lo cual se ve reflejado en el valor de  $\%W^{ret}$ . En las reacciones con mediadores, tras superar  $W^{op}$  y alcanzar la estructura óptima para la transferencia, las modificaciones estructurales durante  $W^{con}$  son casi despreciables.

### 6.1.2. Descriptor dual en la formación del intermediario

A partir del perfil de fuerza de reacción para la obtención del (E)-prop-1-eno-1,2,3-triol (fig. 6.4) se identificaron los puntos clave de la reacción, cuyos datos están en la tabla 6.2. Con este esquema de partición en mente, los primeros sistemas de estudio en la secuencia de esta reacción corresponden con el D-glicerol y las  $n$  moléculas de  $H_2O$ , denotados por  $\xi_R$ . La figura 6.6 muestra el descriptor dual  $\Delta f(\mathbf{r})$  para esta serie. De acuerdo con la definición 4.56, los lóbulos amarillos que aparecen en las figuras se relacionan con valores positivos del descriptor dual o regiones electrofílicas (predominio de  $f^+(\mathbf{r})$ ), mientras que los lóbulos azules denotan valores negativos o regiones nucleofílicas para el mismo descriptor ( $f^-(\mathbf{r})$  tiene mayor contribución). Estos sirven un propósito descriptivo y sus magnitudes no son comparables entre sistemas con diferente número de átomos dado que es una representación condensada. Las tablas con los valores del descriptor dual condensado se encuentran en el apéndice A.

En la serie que corresponde a  $\Delta f(\mathbf{r})$  de los reactivos (figura 6.6) se puede observar que

la regiones electrofílicas más importantes de todos los sistemas se encuentran localizadas en las posiciones C1, que corresponden con los carbonos carbonílicos. El oxígeno del carbonilo O4 es el sitio con mayor nucleofilia en el carbonilo. Esto puede corroborarse consultando la tabla A.1 del apéndice. Un aspecto que debe notarse particularmente es la región entre C2 y H9, donde destaca el carácter nucleofílico de la interacción enlazante C2-H9, cosa que demuestra disponibilidad para interactuar con algún electrófilo. El carácter de H9 indica que puede ser sujeto de un ataque de tipo nucleofílico. Esto concuerda con las predicciones de acidez de los hidrógenos en posición  $\alpha$  a un carbonilo.

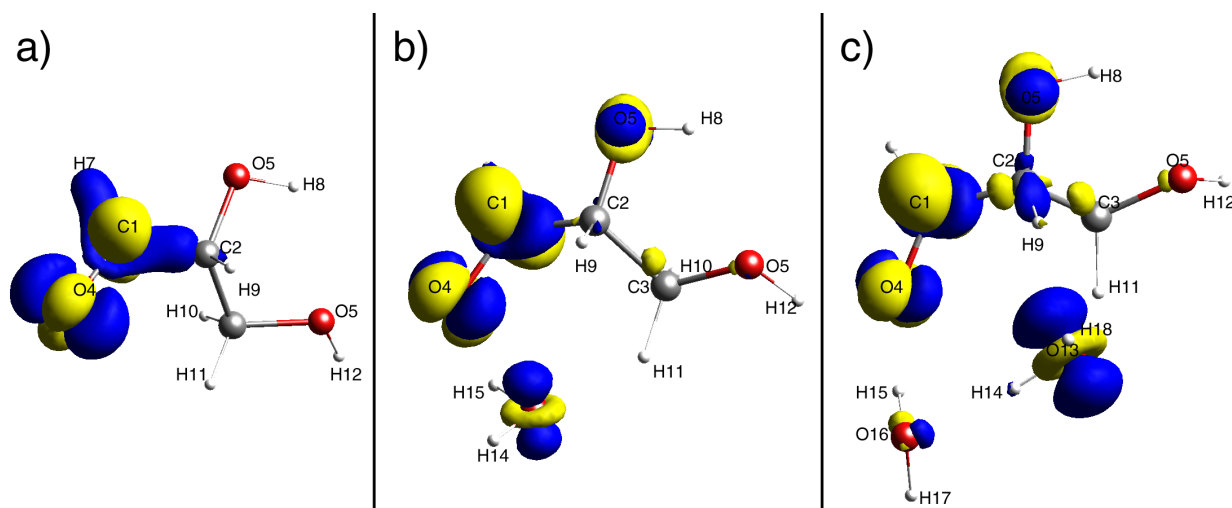


Figura 6.6: Gráficas moleculares correspondientes a  $\xi_R$  (reactivos) en los perfiles de fuerza de reacción de la figura 6.4 de D-gliceral a E-enediol con: a) 0  $\text{H}_2\text{O}$ , b) 1  $\text{H}_2\text{O}$  y c) 2  $\text{H}_2\text{O}$ . Se muestra el descriptor dual  $\Delta f(\mathbf{r})$  como isosuperficie con valor de 0.01 a.u. Las regiones amarillas son electrofílicas (valor de  $f^+(\mathbf{r})$  grande), mientras que las zonas azules son nucleofílicas ( $f^-(\mathbf{r})$  tiene mayor contribución).

El siguiente punto, llamado mínimo o  $\xi_1$ , se encuentra descrito en la figura 6.7. En esta etapa de la transferencia del protón, en la que los sistemas han llegado a una estructura



mucho más cercana a la del estado de transición, se pueden observar cambios sustanciales en cuanto a la reactividad local en los sistemas. Comienza a notarse una disminución en la electrofilia de C1, mientras el carácter electrodonador entre C1 y C2 comienza a mostrarse. Así mismo, O4 tiene un incremento en el carácter nucleofílico. Estos cambios en el  $\Delta f(\mathbf{r})$  de C1 y O4 son consecuencia de la transformación del grupo carbonilo, mientras que los que ocurren entre C1 y C2 indican el inicio de la formación del intermediario enediol. Los valores de  $\Delta f(\mathbf{r})$  de este punto se encuentran en la segunda columna de la tabla A.1 del apéndice.

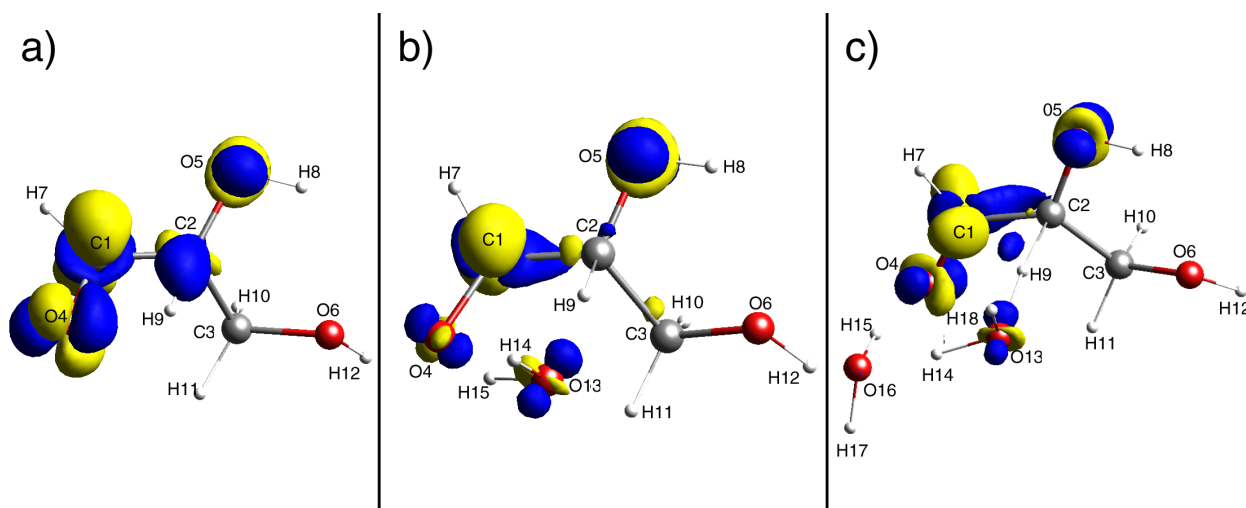


Figura 6.7: Gráficas moleculares del punto  $\xi_1$  (mínimo) en los perfiles de fuerza de reacción de la figura 6.4 de D-gliceral a E-enediol con: a) 0  $\text{H}_2\text{O}$ , b) 1  $\text{H}_2\text{O}$  y c) 2  $\text{H}_2\text{O}$ . Se muestra el descriptor dual  $\Delta f(\mathbf{r})$  como isosuperficie con valor de 0.01 a.u. Las regiones amarillas son electrofílicas, las zonas azules son nucleofílicas.

Con referencia al tercer punto del perfil de fuerza de la reacción ( $\xi_{TS}$ ) de formación del enol E (fig. 6.8), el incremento de  $f^-(\mathbf{r})$  entre C1 y C2 se hace evidente por la presencia de lóbulos azules entre estos dos átomos de carbono. Como evidencia adicional, el valor

de  $\Delta f(\mathbf{r})$  sobre C1 disminuye (incrementa su nucleofilia) con respecto al punto anterior y  $\Delta f(\mathbf{r})$  en C2 aumenta, haciéndose más electrofílico (tabla A.1 del apéndice). Nuevamente se observa un comportamiento similar al que se podría predecir en alquenos. En el sistema sin aguas, O4 incrementa en nucleofilia, mientras que H9 se hace más electrófilo, indicando la transferencia de H9 entre C2 y O4. En presencia de un agua estos cambios son menos perceptibles y al incluir dos H<sub>2</sub>O el cambio es menos claro. Esto es consecuencia de la inclusión de las moléculas mediadoras en el sistema de transferencia de H.

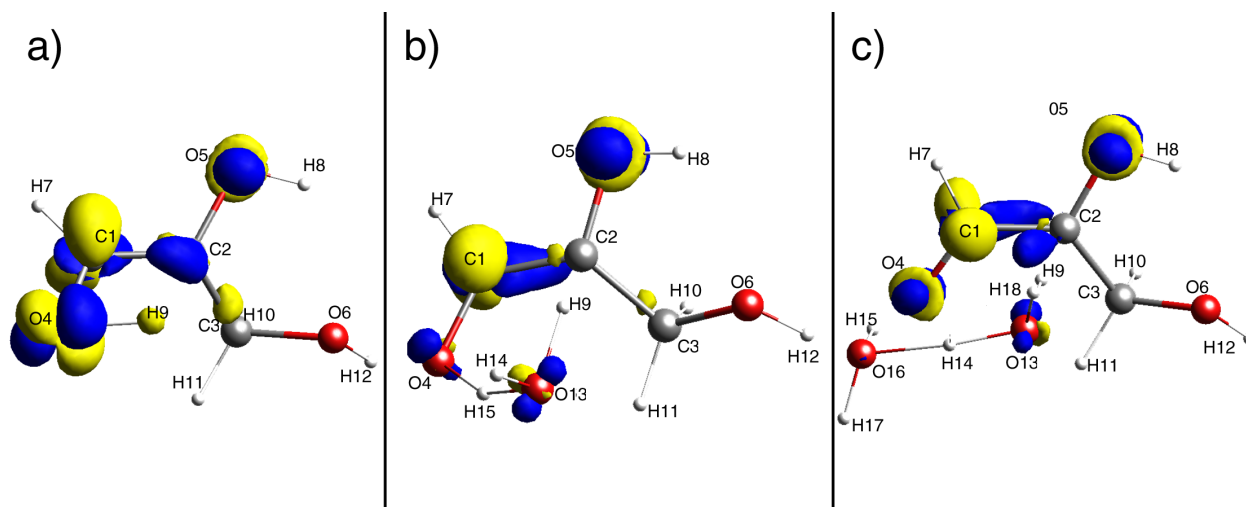


Figura 6.8: Descriptor dual  $\Delta f(\mathbf{r})$  como isosuperficie con valor de 0.01 a.u. para el punto  $\xi_{TS}$  de los perfiles de fuerza de reacción de la figura 6.4 de D-gliceral a E-enediol con: a) 0 H<sub>2</sub>O, b) 1H<sub>2</sub>O y c) 2 H<sub>2</sub>O. Las regiones amarillas son electrofílicas, las zonas azules son nucleofílicas.

El siguiente punto relevante, ubicado en el máximo del perfil de fuerza ( $\xi_2$ ), se muestra en la figura 6.9. Este indica el término de la región de transición y el inicio de la región de relajación hacia los productos. En los tres sistemas distintos ya es posible observar la región electrodonadora entre C1 y C2. En estos mismos átomos el carácter químico muestra

una tendencia similar hacia la electrofilia (cuarta columna de la tabla A.1 del apéndice). También se puede observar que O4 tiene un comportamiento similar a O5, al dejar de ser un oxígeno carbonílico para convertirse en un hidroxilo. Aunque falta la separación completa de las especies al equilibrio, el panorama en este punto es muy similar a lo que se esperaría observar en el intermediario enediol.

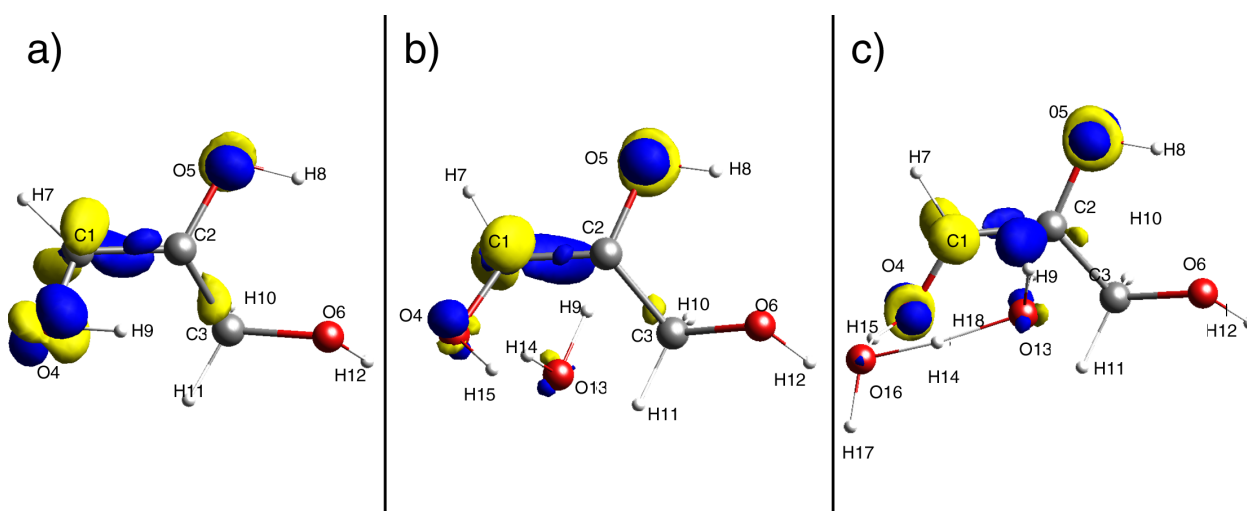


Figura 6.9: Descriptor dual  $\Delta f(\mathbf{r})$  como isosuperficie con valor de 0.01 a.u. para el punto  $\xi_2$ , ó mínimo, en los perfiles de fuerza de reacción de la figura 6.4 con: a) 0  $\text{H}_2\text{O}$ , b) 1  $\text{H}_2\text{O}$  y c) 2  $\text{H}_2\text{O}$ . Las regiones amarillas son electrofílicas, las zonas azules son nucleofílicas.

La figura 6.10 incluye a los sistemas con cero, una y dos moléculas de agua en el último punto clave para esta reacción, denotado por  $\xi_P$ . En este punto el descriptor dual muestra una zona rica en electrones ubicada en donde se presume la existencia de un doble enlace (entre C1 y C2), así como dos regiones con tendencia electroceptora como resultado de la concentración intermedia de densidad electrónica (otra vez C1 y C2). También resulta destacable la conversión total del oxígeno del carbonilo a un oxígeno propio de un grupo

hidroxilo, en donde la nucleofilia es característica (apéndice A, tabla A.1).

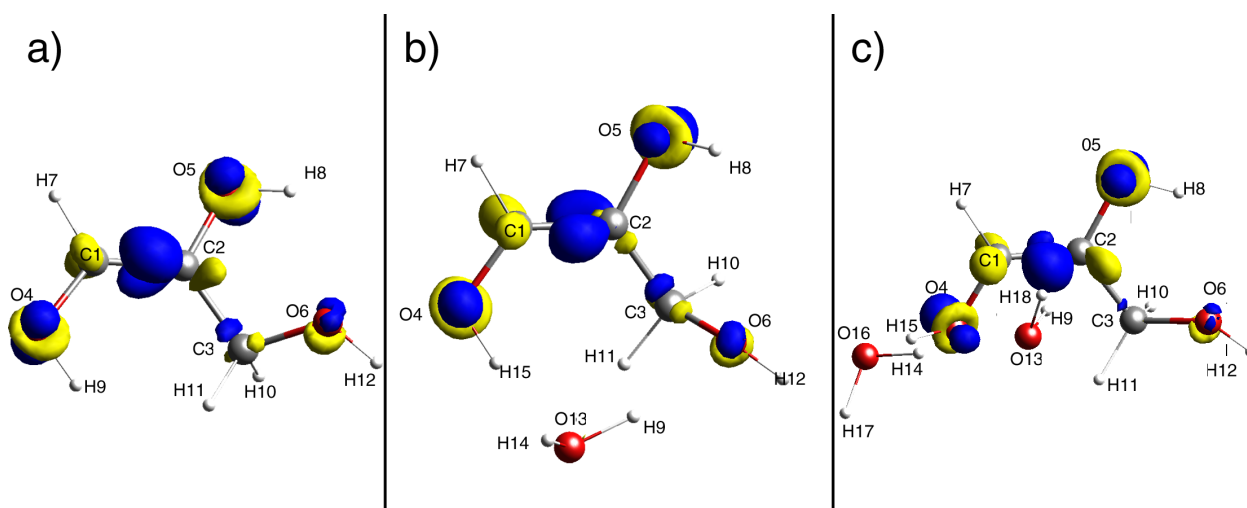


Figura 6.10: Descriptor dual  $\Delta f(\mathbf{r})$  como isosuperficie con valor de 0.01 a.u. para los productos de los perfiles de fuerza de reacción de la figura 6.4 de conversión de D-gliceral a E-enol con: a) 0  $\text{H}_2\text{O}$ , b) 1  $\text{H}_2\text{O}$  y c) 2  $\text{H}_2\text{O}$ . Las regiones amarillas son electrofílicas, las zonas azules son nucleofílicas.

A lo largo de esta primera etapa en la reacción de epimerización, de acuerdo con los datos obtenidos, es posible confirmar que el agua no sólo tiene una participación estructural muy importante, sino que también es relevante en la redistribución de la densidad durante la transferencia de H en la formación del enediol, lo cual se ve reflejado en los cambios del descriptor dual (apéndice A).

En el caso de las transferencias asistidas, el protón que pasará al D-gliceral proviene de una de las moléculas de agua, mientras que los electrones transferidos provienen del sitio donador C2-H9; los sitios aceptores tampoco son los mismos, ya que al formarse el enediol, el par electrónico participará en el enlace doble, el H del D-gliceral formará parte

de un agua y el H que integrará al nuevo hidroxilo del enediol habrá sido transferido, a su vez, por agua. Aunado a esto, también es posible observar una redistribución significativa del carácter químico, lo cual refleja la redistribución de la carga en el sistema. La manera en que desarrolla la reacción en los sistemas asistidos planteados muestra evidencias consistentes de una transferencia de electrón acoplada a protón de tipo EPT (sección 3.3).

Por otra parte, se tiene una transferencia de H intramolecular en donde, en principio, tanto el protón como electrón transferidos provienen del mismo sitio donador C2-H9. A lo largo de este trabajo, se ha observado que esta reacción requiere una cantidad de energía considerable para superar la barrera de activación y que el trabajo opositor es casi del doble con respecto al proceso con sólo una molécula de agua (tabla 6.4). Esta marcada diferencia en los valores de las barreras de activación es obvio indicador de que la reacción como se ha planteado resulta muy cara energéticamente, y que en caso de ocurrir, el mecanismo transcurra por medio de transferencias homolíticas u otro proceso comparativamente menos costoso. La serie de cambios en el descriptor dual que se observa es menos gradual que en los sistemas con agua, puesto que hasta el punto del estado de transición (figura 6.8, a) las regiones permanecen más cercanas, en cuanto a comportamiento, al D-gliceral, y no es sino hasta  $\xi_2$ , una vez que el H se ha transferido, que el cambio en los descriptores de reactividad es realmente perceptible. Este cambio, un tanto más abrupto que en las reacciones asistidas, es consecuencia de una transferencia que ocurre entre un menor número de átomos. De acuerdo con este análisis, la formación del intermediario de epimerización del D-gliceral por transferencia de H intramolecular tiene un mecanismo más orientado hacia HAT (transferencia de átomo de hidrógeno) que de tipo EPT.

## 6.2. (E)-prop-1-eno-1,2,3-triol a L-gliceraldehído

La segunda etapa en la reacción esquematizada en la figura 6.2 consiste en la inversión del centro quiral ubicado en el segundo átomo de carbono, que en este caso es la obtención del L-gliceral a partir del intermediario (E)-prop-1-eno-1,2,3-triol. Para que esto ocurra, la transferencia de H se debe dar de manera inversa a la secuencia de obtención del enediol, reestableciendo el carbonilo en C1, pero adicionando H en C2 que produzca una estereoquímica diferente a la de la molécula de partida.

En las secciones 6.2.1 y 6.2.2 se desarrolla el análisis para la segunda etapa del mecanismo de epimerización de monosacáridos por transferencia de hidrógeno intra e intermolecularmente.

### 6.2.1. Efecto del agua como mediador de transferencia en la formación del L-gliceral

De manera análoga a la sección 6.1.1 el seguimiento de la transformación del E-enediol se hizo en presencia de 0, 1 y 2 moléculas de agua. Las estructuras de los E-enoles con cero, una y dos aguas se incluyen en la primera fila de la figura 6.12, denotada como  $\xi_R$ .

Los perfiles de energía potencial a lo largo de la coordenada de reacción intrínseca para la obtención del epímero del D-gliceral se muestran en la figura 6.11, en donde se presenta un caso similar al anterior (figura 6.3) con respecto a las barreras energéticas: el proceso intramolecular es mucho más costoso que las transferencias asistidas por mediadores. Los valores de las energías de activación son: 58.50, 25.66 y 22.37 kcal mol<sup>-1</sup> para los sistemas con 0, 1 y 2 moléculas de agua (tabla 6.6).

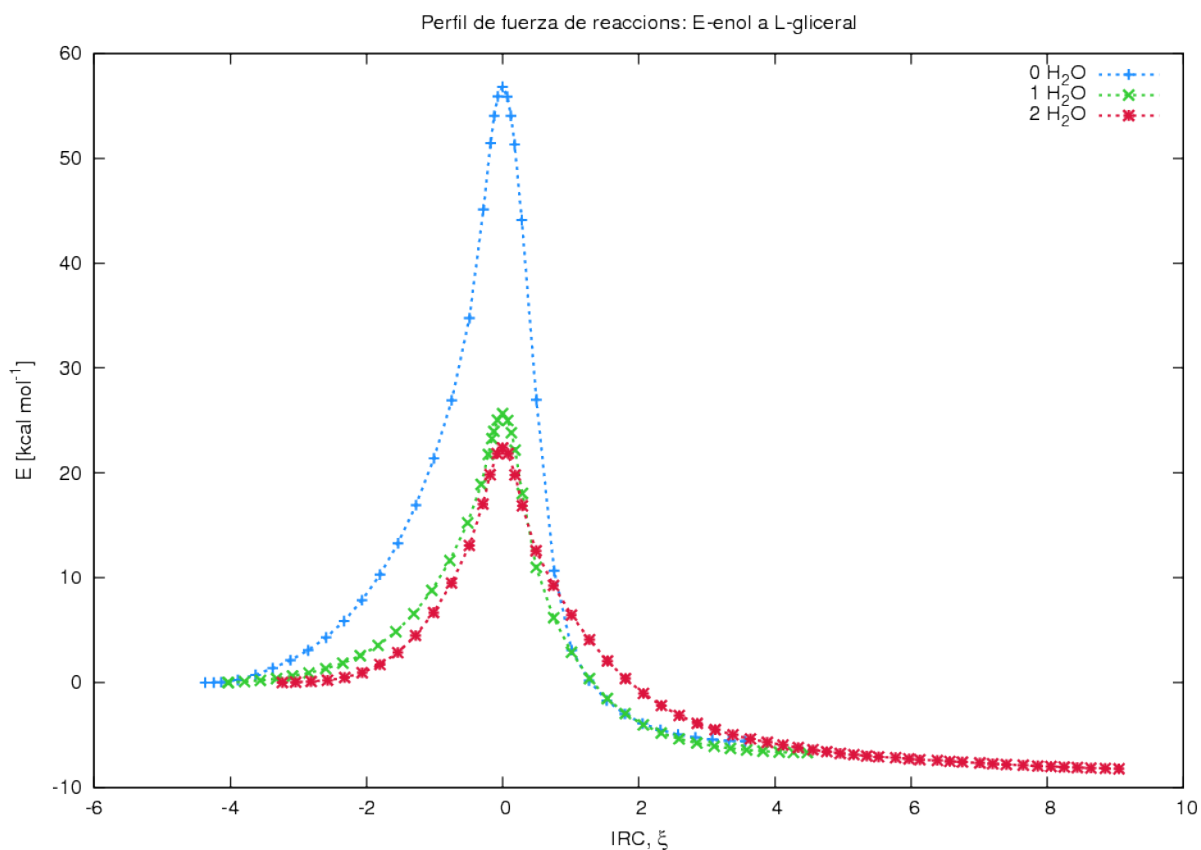


Figura 6.11: Curvas de energía potencial a lo largo de la IRC para la formación del L-gliceral a partir del intermediario E-enol.

Nuevamente se observa el efecto favorable de los mediadores, disminuyendo las barreras más que en la primera etapa de la epimerización. Una sola molécula de agua disminuye el costo energético en 56.1 %, con referencia a lo que se requiere invertir para concretar la transferencia sin H<sub>2</sub>O. En este caso, la inclusión de una segunda molécula de agua reduce la barrera 61.3 %. A pesar de tener un efecto positivo sobre el proceso de transferencia, la adición de un segundo mediador no es tan notable como en la formación del enol, ya que la diferencia en esta etapa entre los sistemas con 1 y 2 H<sub>2</sub>O es de sólo 3.39 kcal mol<sup>-1</sup>.

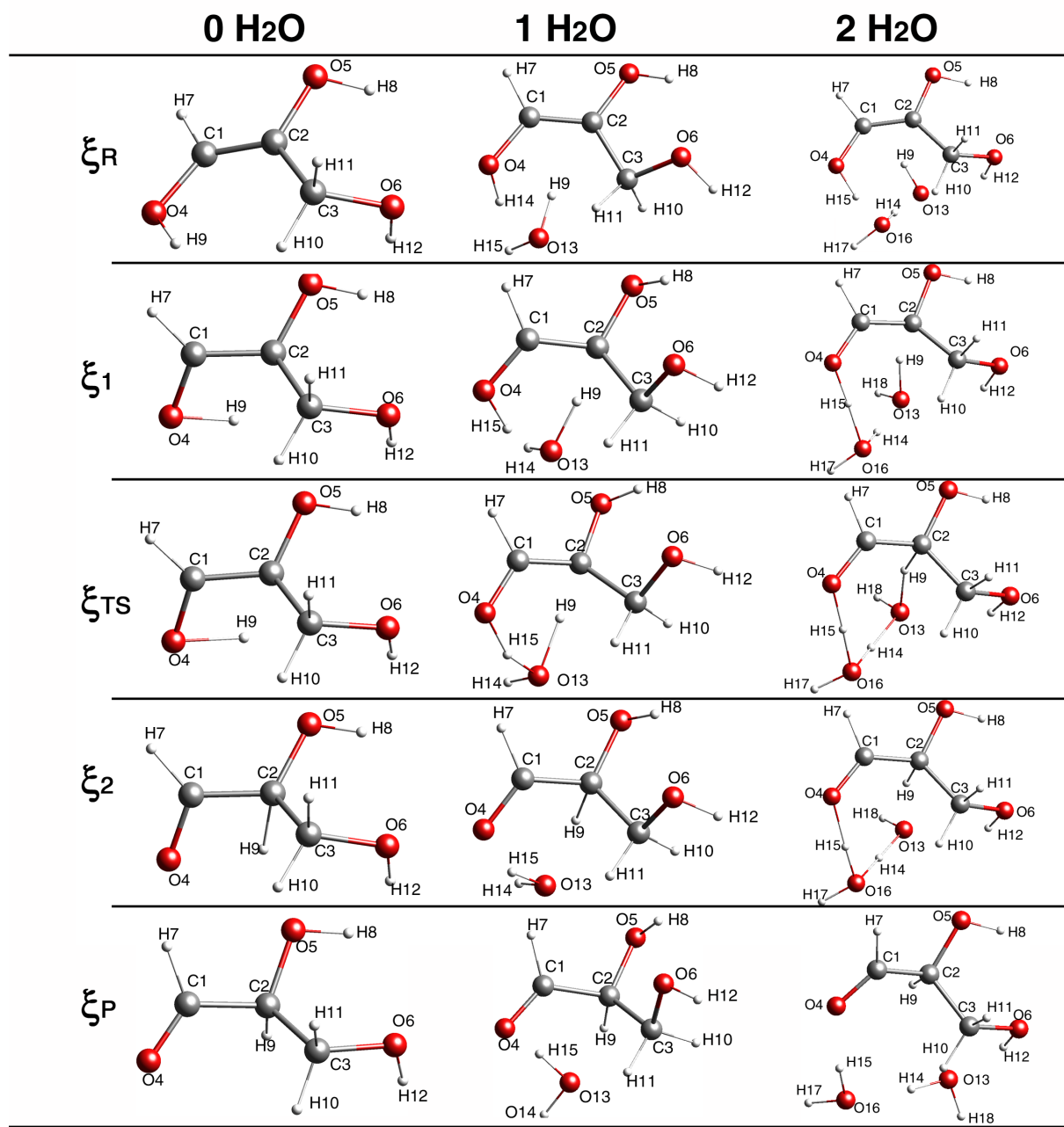


Figura 6.12: Gráficas moleculares de los puntos clave de los perfiles de fuerza de reacción que corresponden con la conversión de E-enol a L-gliceraldehído asistida por 0 H<sub>2</sub>O, 1 H<sub>2</sub>O y 2 H<sub>2</sub>O.

Los productos se ubican en -5.58, -6.68 y -8.22 kcal mol<sup>-1</sup> respectivamente para 0, 1 y 2



H<sub>2</sub>O. La diferencia energética entre reactivos y productos es consecuencia de tomar a los enoles como referencia, ya que, este tipo de tautomerías tienden hacia la forma aldehídica, que es normalmente más estable.

A partir de los perfiles energéticos a lo largo de la coordenada de reacción intrínseca 6.11 se obtuvieron los respectivos perfiles de fuerza, los cuales se muestran dentro de la figura 6.13. Los valores de  $F(\xi)$  correspondientes con los puntos clave de este perfil están en la tabla 6.5.

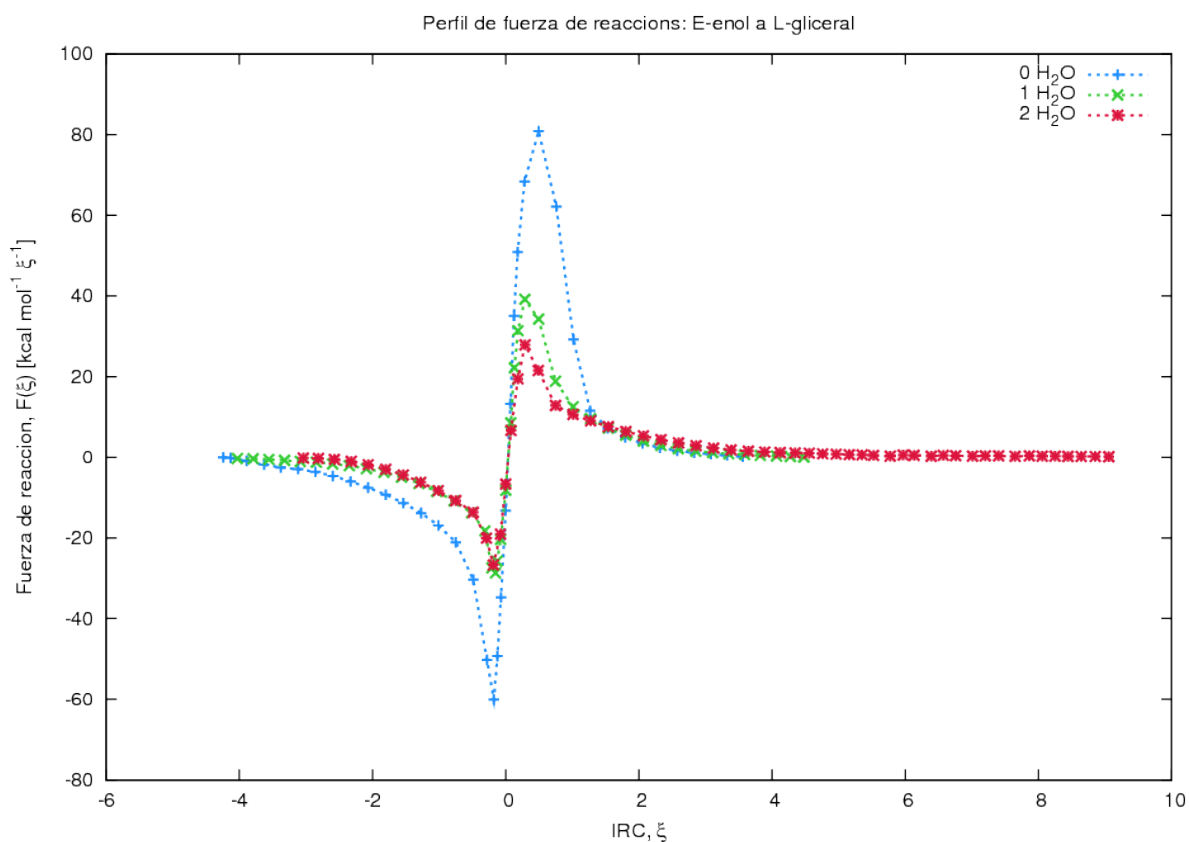


Figura 6.13: Perfiles de fuerza de reacción para la formación del L-gliceral a partir del intermediario E-enol con 0, 1 y 2 moléculas de agua como mediadoras de la transferencia protónica.

Con el fin de permitir un panorama más claro acerca de los perfiles calculados, las estructuras de los puntos incluidos en la tabla 6.5 se presentan en la figura 6.12. Complementando entre las estructuras y los valores de  $F(\xi)$ , nuevamente se evidencia la importancia de la inclusión de especies que ayuden a reducir los costos energéticos que implican las modificaciones estructurales por transferencia de protones en este tipo de sistemas. Las moléculas de agua adicionan cierta flexibilidad estructural, así como facilidad para la redistribución de carga a lo largo del proceso. Un sistema que sea capaz de tener este tipo de relajamiento requerirá, en principio, condiciones de reacción menos rigurosas.

Tabla 6.5: Valores de fuerza de reacción,  $F(\xi)$  para los puntos clave de la conversión de E-enol a L-gliceraldehído con 0, 1 y 2 moléculas de agua. Los valores de fuerza están dados en kcal  $\xi^{-1}$  mol $^{-1}$ .

	$F(\xi)$		
	0H <sub>2</sub> O	1H <sub>2</sub> O	2H <sub>2</sub> O
$\xi_R$	0	0	0
$\xi_1$	-60.0468	-28.6667	-26.6586
$\xi_{TS}$	0	0	0
$\xi_2$	80.8714	39.1756	27.8579
$\xi_P$	0	0	0

Al igual que se hizo para la primera etapa de la epimerización, en la tabla 6.6 presentan los valores del trabajo de reacción para la segunda etapa de la obtención del L-gliceral por inversión del centro quiral del D-gliceraldehído.

Conforme a los datos de la tabla 6.6, y consistentemente con lo observado anteriormente,  $W^{op}$  cae drásticamente en los sistemas que incluyen agua: agregar 1 H<sub>2</sub>O disminuye la barrera a sólo 43.1 % del valor de la reacción intramolecular; el sistema con 2 aguas requiere

Tabla 6.6: Energías de activación  $E_A$ , partición del trabajo de reacción en la formación de L-gliceraldehído con E-enol como reactivo. Las regiones de trabajo,  $W$ , están definidas por los puntos clave del perfil de fuerza 6.13. La última columna a la derecha contiene la fracción  $\%W^{op} = W^{op}/E_A$ . Los valores de  $E_A$ ,  $W^{op}$ ,  $W^{con}$  y  $W^{rlx}$  están dados en  $\text{kcal mol}^{-1}$ .

$n \text{ H}_2\text{O}$	$E_A$	$W^{op}$	$W^{con}$	$W^{rlx}$	$\% W^{op}$
0	58.50	50.45	-4.79	-51.24	86.25
1	25.66	21.76	-3.73	-24.71	84.79
2	22.37	19.84	-2.98	-25.08	88.67

sólo 39.3% de la energía de activación de la transferencia sin mediadores. Sin embargo, la tendencia en  $W^{con}$  es un tanto diferente a la observada para la obtención del E-enol. Desglosar las regiones que componen  $\xi_1$ - $\xi_2$  permite un análisis más detallado:  $\xi_{TS}$ - $\xi_1$  tiene valores de 8.04, 3.9 y 2.53  $\text{kcal mol}^{-1}$  respectivamente para 0, 1 y 2 aguas; los valores de  $\xi_2$ - $\xi_{TS}$  son -12.83, -7.63 y -5.52  $\text{kcal mol}^{-1}$  respectivamente. Al llegar a  $\xi_1$ , la transferencia sin mediadores sigue requiriendo una cantidad de energía considerable para llegar a su estructura de transición, mientras que las reacciones con agua, una vez que han llegado al punto  $\xi_1$ , requieren de muy pocos cambios para concretar la estructura del estado de transición y por tanto la transferencia del H. Entre  $\xi_2$  y  $\xi_{ts}$  inicia la fase de relajación de los sistemas hacia los productos. Una posible explicación por la cual el sistema de transferencia intramolecular presenta un trabajo menor es que éste no tiene interacciones con moléculas adicionales, lo que permite mayor relajación.

Finalmente, al analizar la fracción de  $E_A$  consumida para superar los efectos opositores (última columna de la tabla 6.6), es posible ver que la fracción consumida en la etapa principal de reestructuramiento es mayor que en la formación del enol y en consecuencia la estructura en el punto  $\xi_1$  será más cercana a la del estado de transición, favoreciendo la conversión al epímero.

### 6.2.2. Descriptor dual hacia la formación del epímero

El análisis de la segunda etapa en la epimerización se realizó, al igual que en la sección 6.1.2, utilizando el descriptor dual de los puntos clave de los perfiles de fuerza de reacción contenidos en la figura 6.13, mismos que se encuentran identificados dentro de la tabla 6.5. Una vez más, los lóbulos amarillos que aparecen en las figuras se relacionan con regiones electrofílicas (predominio de  $f^+(\mathbf{r})$ ) y los lóbulos azules denotan regiones nucleofílicas ( $f^-(\mathbf{r})$  tiene mayor contribución). Estas sirven un propósito meramente visual y sus magnitudes no son comparables entre sistemas con diferente número de átomos debido a que se trata de una representación condensada. Las tablas con los valores del descriptor dual condensado se encuentran dentro del apéndice A.

La serie de gráficas moleculares con el descriptor dual del (E)-prop-1-eno-1,2,3-triol con 0, 1 y 2 moléculas de H<sub>2</sub>O, que corresponden con los reactivos en el punto  $\xi_R$ , se encuentran contenidas en la figura 6.14. Las regiones de mayor nucleofilia se encuentran entre C1 y C2 en todos los casos, mientras que propiamente C1 y C2 tienen una clara tendencia de electrófilos, situación que concuerda con la descripción de reactividad de un alqueno. Adicionalmente,  $\Delta f(\mathbf{r})$  muestra que los O de los hidroxilos del enediol (O4 y O5) son los nucleófilos principales, de acuerdo con la tabla A.2 del apéndice.

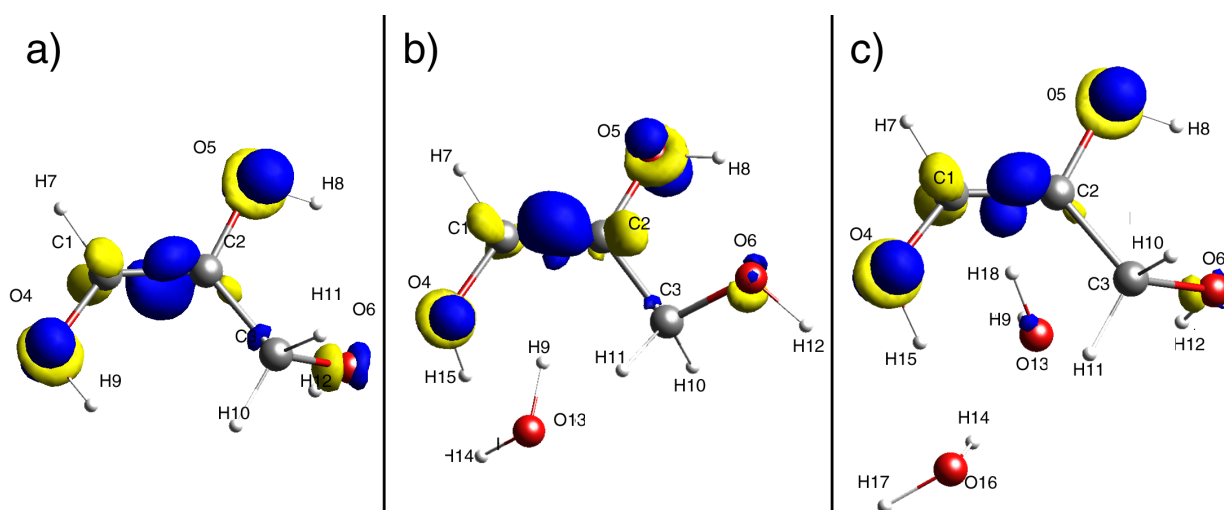


Figura 6.14: Gráficas moleculares correspondientes con  $\xi_R$  en los perfiles de fuerza de reacción de la figura 6.13 de E-enediol a L-gliceral con: a) 0  $\text{H}_2\text{O}$ , b) 1  $\text{H}_2\text{O}$  y c) 2  $\text{H}_2\text{O}$ . Se muestra el descriptor dual  $\Delta f(\mathbf{r})$  como isosuperficie con valor de 0.01 a.u. Las regiones amarillas son electrofílicas (valor de  $f^+(\mathbf{r})$  grande), mientras que las zonas azules son nucleofílicas ( $f^-(\mathbf{r})$  tiene mayor contribución).

El siguiente punto clave en el perfil de fuerza de la reacción de formación del epímero es  $\xi_1$ , en el cual se han llevado a cabo la mayoría de las modificaciones estructurales necesarias previas a la formación del estado de transición y la transferencia de H. En este punto, los tres sistemas estudiados muestran un incremento sustancial en la electrofilia de C1, aunque es más evidente al adicionar agua. La región nucleofílica entre C1 y C2 se encuentra distorsionada, polarizada más hacia C1. Los valores de la tabla de descriptor dual (A.2) en el apéndice muestran que C2 adquiere un carácter más electrodonador ( $\Delta f(\mathbf{r})$  tiene valores más negativos) en los sistemas con agua que en el sistema de transferencia intramolecular. Hasta este punto, la redistribución del carácter reactivo en las reacciones con 0, 1 y 2 aguas, dentro de las limitaciones de este análisis, parece muy similar. H9 en todos los casos aumenta considerablemente su electrofilia, lo cual puede servir como indicador de la transferencia que ocurrirá hacia un nucleófilo (C2).

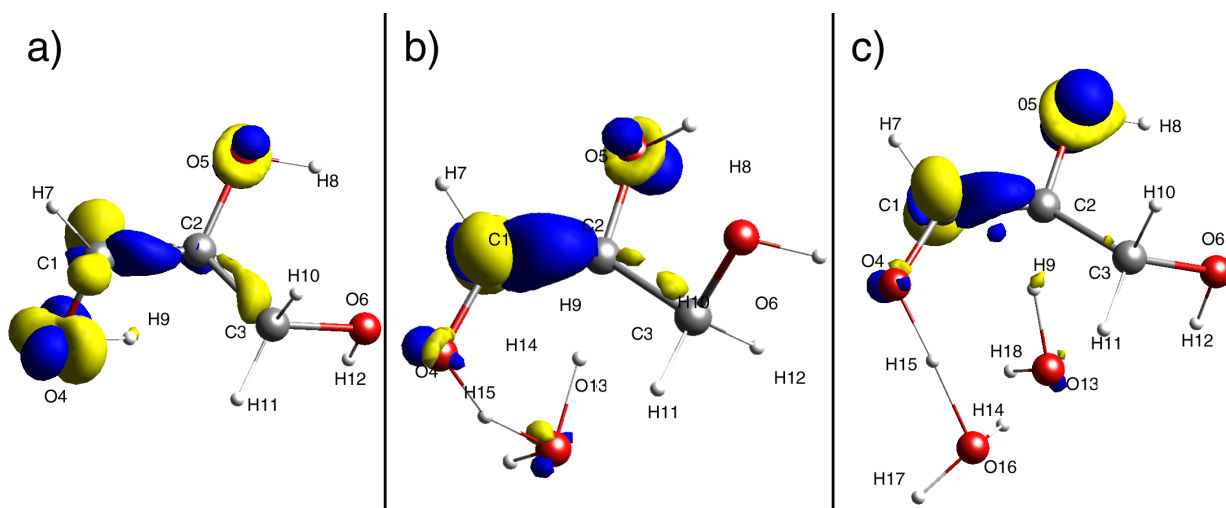


Figura 6.15: Gráficas moleculares del mínimo  $\xi_1$  en los perfiles de fuerza de reacción de la figura 6.13 de E-enediol a L-gliceral con: a) 0 H<sub>2</sub>O, b) 1H<sub>2</sub>O y c) 2 H<sub>2</sub>O. Se muestra el descriptor dual  $\Delta f(\mathbf{r})$  como isosuperficie con valor de 0.01 a.u. Las regiones amarillas son electrofílicas, las zonas azules son nucleofílicas.

Posterior al mínimo del perfil de fuerza del perfil 6.13, se encuentra el punto  $\xi_{TS}$ , que es el que corresponde con el estado de transición (6.16). Los cambios más perceptibles en cuanto al descriptor dual ocurren en el sistema sin moléculas de H<sub>2</sub>O, en donde se presenta un incremento en la electrofilia de C1. La región electrodonadora entre C1 y C2 ha disminuido, distribuyéndose hacia C1 y C2. El carácter nucleofílico de O4 ha disminuido, mientras que O5 continúa aumentando. La reactividad al interior de las moléculas cuya transferencia está asistida presenta cambios menos perceptibles que el de transferencia intramolecular (tercera columna de la tabla A.2 del apéndice). Una razón para esto es que al alcanzarse el punto mínimo, la estructura adquiere gran parecido a la del estado de transición, de modo que al llegar formalmente al TS (ver tabla 6.6), las estructuras casi no necesitan cambios y las transferencias pueden suceder de forma menos abrupta.

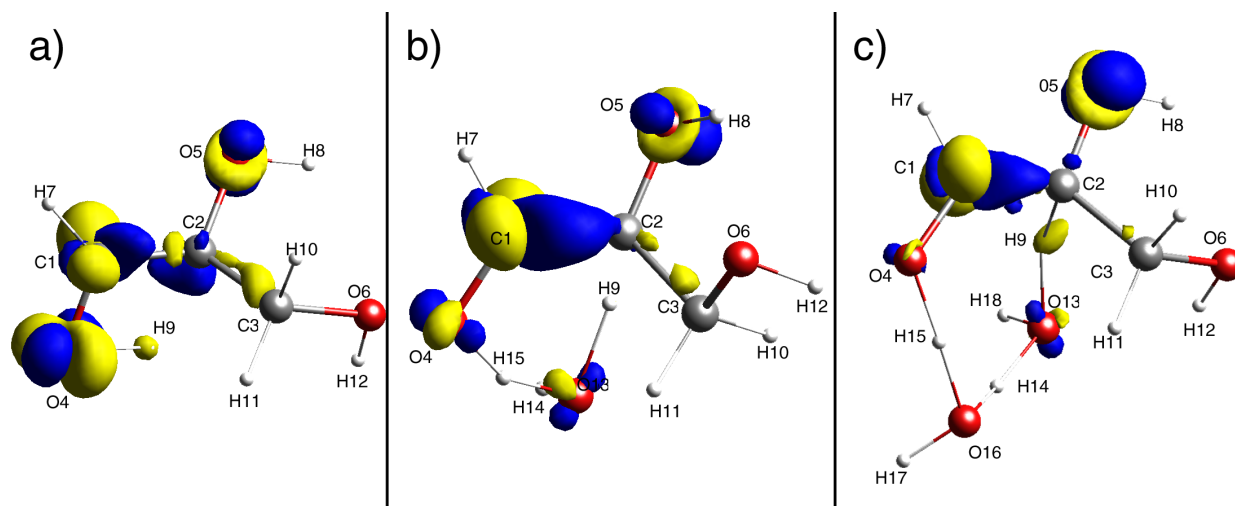


Figura 6.16: Descriptor dual  $\Delta f(r)$  como isosuperficie con valor de 0.01 a.u. para el estado de transición  $\xi_{TS}$  de los perfiles de fuerza de reacción de la figura 6.13 de E-enediol a L-gliceraldehído con: a) 0  $\text{H}_2\text{O}$ , b) 1  $\text{H}_2\text{O}$  y c) 2  $\text{H}_2\text{O}$ . Las regiones amarillas son electrofílicas, las zonas azules son nucleofílicas.

El inicio de la etapa de relajación, en el punto máximo del perfil 6.13 ( $\xi_2$ ), se muestra en la secuencia de gráficas moleculares de la figura 6.17. Los valores del descriptor dual revelan que la nucleofilia de C1 incrementa conforme el carbonilo de la aldosa se restituye. Adicionalmente, el carácter electrodonador de O4 es considerablemente menor que la de O5 (que permanece como hidroxilo), lo cual apoya la regeneración del carbonilo. La electrofilia de H9 incrementa a medida que se forma el carbonilo, ya que, como se ha mencionado anteriormente, la posición  $\alpha$  es particularmente ácida en este tipo compuestos. Los datos de descriptor dual condensado de este punto se encuentran en la cuarta columna de la tabla A.2.

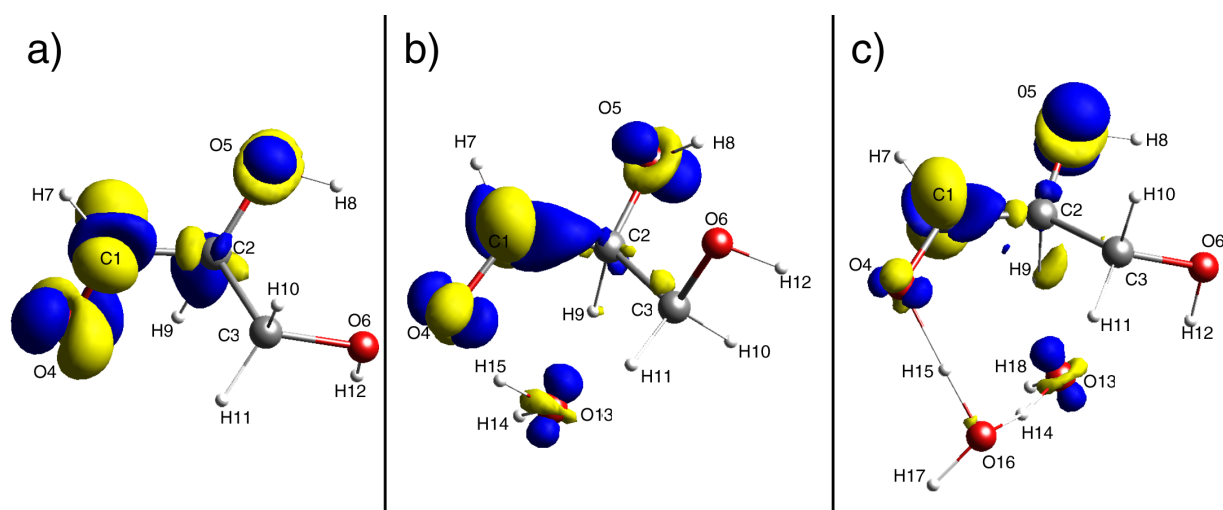


Figura 6.17: Descriptor dual  $\Delta f(\mathbf{r})$  como isosuperficie con valor de 0.01 a.u. para el punto  $\xi_2$ , ó mínimo, en los perfiles de fuerza de reacción de la figura 6.13 con: a) 0  $\text{H}_2\text{O}$ , b) 1  $\text{H}_2\text{O}$  y c) 2  $\text{H}_2\text{O}$ . Las regiones amarillas son electrofílicas, las zonas azules son nucleofílicas.

Finalmente, al llegar a la estructura relajada del L-gliceral en el punto  $\xi_P$ , se tiene un comportamiento químico muy similar al del reactivo D-gliceral (fig. 6.10): C1 es altamente electrofílico mientras que O4 tiene un carácter más nucleofílico, lo cual repercute particularmente sobre H9 haciéndolo más susceptible a ataques de tipo nucleofílico, conforme a lo que se muestra en la tabla A.2. En este punto, el carbonilo se ha reestablecido y la única diferencia con respecto al D-gliceral es la configuración invertida en el centro quiral precedido por C2.

La forma en que se concretan las transferencias de H en los sistemas con agua como mediador en la formación del L-gliceral a partir del enediol intermediario tiene, al igual que en la formación del E-enol, un considerable parecido a una transferencia de protón tipo EPT. Esto se aprecia en la diversidad en los sitios donadores y aceptores, así como la transferencia de carga entre los múltiples miembros del sistema. El efecto global se ve reflejado en los cambios graduales en  $\Delta f(\mathbf{r})$ .



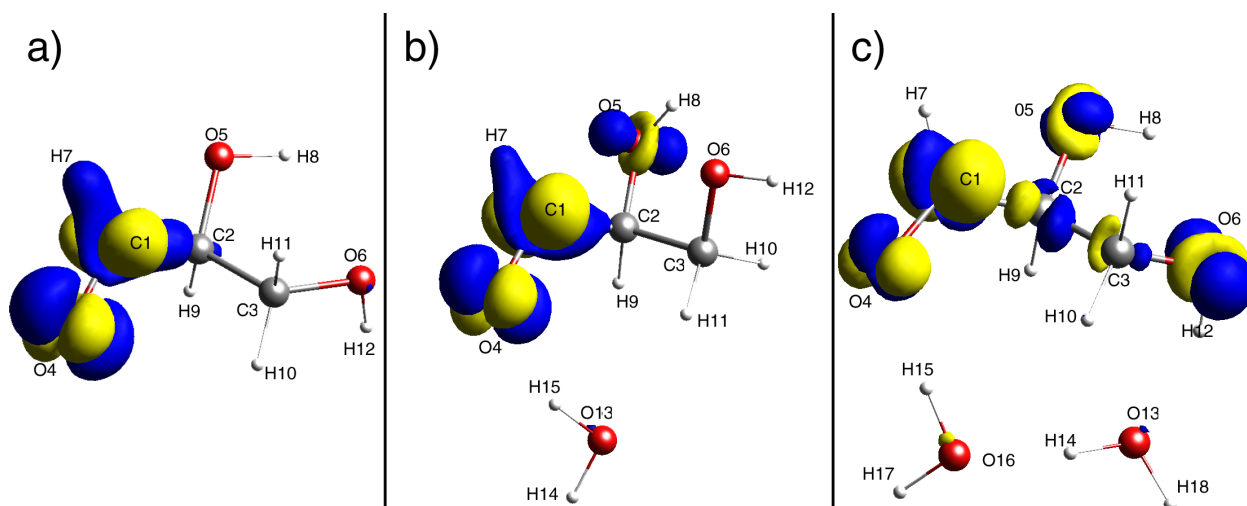


Figura 6.18: Descriptor dual  $\Delta f(\mathbf{r})$  como isosuperficie con valor de 0.01 a.u. para los productos de los perfiles de fuerza de reacción de la figura 6.13 de conversión de E-enol a L-gliceraldehído con: a) 0  $\text{H}_2\text{O}$ , b) 1  $\text{H}_2\text{O}$  y c) 2  $\text{H}_2\text{O}$ . Las regiones amarillas son electrofílicas, las zonas azules son nucleofílicas.

En contraste con la epimerización asistida por agua, la obtención del L-gliceraldehído por medio de una transferencia de H intramolecular muestra un comportamiento más abrupto, puesto que los valores de  $\Delta f(\mathbf{r})$  cambian más repentinamente entre  $\xi_1$  y  $\xi_{TS}$  que en las reacciones mediadas por agua. Esto puede deberse a que, para la secuencia 0  $\text{H}_2\text{O}$ , la estructura de transición no está particularmente favorecida lo que provoca una reestructuración mucho más súbita hacia algo más estable. Esta necesidad imperante de disminuir la energía, en adición a que tanto el H, como los electrones transferidos provienen del mismo sitio resultan en un cambio de reactividad más abrupto, concordando en mayor medida con la descripción de una transferencia tipo HAT.

## CONCLUSIONES

---

Los resultados obtenidos han demostrado la importancia de la participación del agua como especie mediadora en las reacciones de transferencia de hidrógeno que conllevan a la formación del epímero de un carbohidrato. La disminución de las barreras de activación en sistemas asistidos está vinculado, principalmente, con aspectos estructurales, ya que la relativa libertad de las moléculas de agua permite un arreglo espacial que favorece la transferencia sin necesidad de tensionar excesivamente a la molécula central. En todos los casos estudiados, el trabajo opositor  $W^{op}$  es responsable del consumo de la mayor cantidad de la energía de activación. Comparativamente los sistemas con mediadores consumen antes del mínimo del perfil de fuerza hasta 10% más del total de  $E_A$  que las especies sin agua; sin embargo, una vez en el punto  $\xi_1$ , la zona del estado de transición requiere una cantidad mínima para concretar las transferencias, mientras que al punto  $\xi_1$  de las epimerizaciones intramoleculares, la geometría aún no es óptima para efectuar la migración y llegar al TS requiere una fracción adicional.

Así mismo, los cambios en el comportamiento reactivo al interior de los sistemas estudiados, de acuerdo con el descriptor dual obtenido, pueden ser influidos por la participación de agua como mediadora en la transferencia. Las reacciones de transferencia en presencia de  $H_2O$  parecen transcurrir por medio de un mecanismo EPT, en donde el hidrógeno (o

hidrógenos) provienen de lugares distintos a los sitios de donde provienen los electrones transferidos. Esto conlleva a una redistribución de carga relativamente extensiva entre las especies y sitios involucrados. Adicionalmente a esto, se observó que la inclusión de agua promueve una evolución más gradual del descriptor dual hacia los productos, que en la transferencia sin mediadores. Esta última, bajo el marco de trabajo empleado, exhibe un comportamiento más orientado hacia HAT, ya que tanto el H como los electrones transferidos provienen del mismo sitio y, además, el cambio en  $\Delta f(\mathbf{r})$ , al carecer de moléculas ajenas, es más localizado.

### 7.1. Perspectivas

Los casos presentados en este trabajo sirven como precedente para estudiar más a fondo el límite teórico (número óptimo de mediadores en combinación con modelos implícitos de solvatación) al cual la epimerización puede ocurrir de manera similar a lo observado experimentalmente. La importancia de un estudio de esta naturaleza se fundamenta en la relevancia y disponibilidad tanto del agua, como de monosacáridos dentro de sistemas biológicos. Modelar sistemas más apegados a la realidad podría brindar panoramas más extensos acerca de la aplicabilidad de estos modelos en sistemas con relevancia en otros campos de la química.

Otra vertiente para la cual podría prestarse este estudio es un análisis enfocado totalmente en el tipo de transferencias PCET por los cuales puede ocurrir la epimerización bajo un marco más riguroso, considerando reacciones concertadas y secuenciales, especies con diferentes multiplicidades, mecanismos de transferencia múltiple, cálculos de constantes de reacción y/o simulaciones espectroscópicas.

## DESCRIPTOR DUAL CONDENSADO

A continuación se presentan los valores del descriptor dual condensado para los puntos clave de los perfiles de fuerza de reacción correspondientes con la formación del (E)-prop-1-eno-1,2,3-triol y el L-gliceral en presencia de 0, 1 y 2 moléculas de agua.

Las columnas  $\xi_R$ ,  $\xi_1$ ,  $\xi_{ts}$ ,  $\xi_2$  y  $\xi_P$  indican los puntos correspondientes con reactivo(s), mínimo, estado de transición, máximo y producto(s) en los perfiles  $F(\xi)$ .

Tabla A.1: Descriptor dual condensado para la transformación de D-gliceraldehído al intermediario enediol E, asistida por 0, 1 y 2 H<sub>2</sub>O.

		Descriptor dual condensado				
		$\xi_R$	$\xi_1$	$\xi_{TS}$	$\xi_2$	$\xi_P$
<b>0 H<sub>2</sub>O</b>	C1	0.220	0.212	0.140	0.068	0.036
	C2	-0.004	-0.052	-0.050	0.003	-0.030
	C3	-0.014	0.002	-0.010	-0.024	0.081
	O4	-0.105	-0.009	-0.035	-0.049	-0.086
	O5	-0.021	-0.124	-0.086	0.003	-0.088
	O6	-0.004	0.010	0.008	0.002	-0.043
	H7	-0.076	0.008	0.001	-0.012	-0.011

		Descriptor dual condensado				
		$\xi_R$	$\xi_1$	$\xi_{TS}$	$\xi_2$	$\xi_P$
	H8	-0.002	-0.014	-0.013	-0.011	-0.024
	H9	0.008	0.004	0.065	0.073	-0.007
	H10	-0.010	-0.014	-0.003	0.013	0.033
	H11	0.010	-0.022	-0.012	-0.004	0.008
	H12	-0.001	-0.002	-0.004	-0.003	0.129
<b>1 H<sub>2</sub>O</b>	C1	0.278	0.187	0.156	0.125	0.039
	C2	-0.026	-0.025	-0.020	-0.004	-0.028
	C3	-0.001	-0.002	-0.008	-0.018	0.063
	O4	0.045	0.007	-0.021	-0.049	-0.089
	O5	-0.110	-0.134	-0.114	-0.090	-0.076
	O6	-0.002	0.002	-0.001	-0.005	-0.055
	H7	-0.001	0.005	-0.002	-0.011	-0.011
	H8	-0.006	-0.021	-0.020	-0.019	-0.031
	H9	0.019	0.033	0.043	0.050	0.016
	H10	-0.025	0.002	0.008	0.019	0.011
	H11	0.015	-0.014	-0.012	-0.006	0.014
	H12	0.002	-0.001	0.000	0.006	0.132
	O13	-0.137	-0.049	-0.031	-0.023	-0.011
	H14	-0.027	-0.002	0.006	0.014	0.021
	H15	-0.025	0.010	0.015	0.012	0.003
<b>2 H<sub>2</sub>O</b>	C1	0.308	0.190	0.152	0.123	0.074
	C2	-0.047	-0.011	0.011	0.024	0.026

---

Descriptor dual condensado					
	$\xi_R$	$\xi_1$	$\xi_{TS}$	$\xi_2$	$\xi_P$
C3	0.007	-0.017	-0.021	-0.022	0.035
O4	0.114	-0.011	-0.039	-0.056	-0.089
O5	-0.120	-0.106	-0.099	-0.090	-0.084
O6	0.021	-0.008	-0.014	-0.020	-0.035
H7	0.043	0.012	0.007	0.000	-0.010
H8	0.000	-0.013	-0.012	-0.012	-0.017
H9	0.007	0.004	0.005	0.007	-0.012
H10	0.025	0.020	0.028	0.038	0.036
H11	0.020	-0.005	-0.002	0.004	0.012
H12	0.076	0.013	0.026	0.046	0.100
O13	-0.312	-0.053	-0.037	-0.028	-0.007
H14	-0.035	-0.001	0.002	0.002	-0.003
H15	-0.012	-0.004	0.001	-0.004	-0.014
O16	0.014	-0.006	-0.015	-0.019	-0.005
H17	-0.005	0.000	0.000	-0.003	-0.003
H18	-0.054	-0.002	0.009	0.010	-0.003

---

Tabla A.2: Descriptor dual condensado para la transformación de (E)-prop-1-eno-1,2,3-triol a L-gliceral, asistida por 0, 1 y 2 H<sub>2</sub>O.

		Descriptor dual condensado				
		$\xi_R$	$\xi_1$	$\xi_{TS}$	$\xi_2$	$\xi_P$
<b>0 H<sub>2</sub>O</b>	C1	0.020	0.087	0.139	0.224	0.216
	C2	-0.017	-0.021	-0.054	-0.041	-0.011
	C3	0.115	-0.017	-0.007	0.009	-0.013
	O4	-0.088	-0.041	-0.031	-0.024	-0.104
	O5	-0.092	-0.066	-0.086	-0.119	-0.014
	O6	-0.052	0.006	0.012	0.001	-0.010
	H7	-0.008	-0.012	0.002	0.001	-0.080
	H8	-0.020	-0.013	-0.014	-0.015	-0.003
	H9	0.024	0.077	0.055	0.001	0.018
	H10	-0.002	-0.007	-0.011	-0.023	0.009
	H11	0.023	0.007	-0.002	-0.010	-0.004
	H12	0.097	0.000	-0.003	-0.005	-0.004
<b>1 H<sub>2</sub>O</b>	C1	0.021	0.135	0.156	0.201	0.238
	C2	0.000	-0.046	-0.052	-0.047	-0.009
	C3	0.059	-0.003	-0.003	-0.004	-0.023
	O4	-0.082	-0.032	-0.017	0.013	-0.022
	O5	-0.084	-0.084	-0.096	-0.118	-0.121
	O6	-0.032	0.007	0.006	0.004	-0.007
	H7	-0.017	-0.006	-0.002	0.002	-0.023
	H8	-0.021	-0.016	-0.017	-0.019	-0.018

		Descriptor dual condensado				
		$\xi_R$	$\xi_1$	$\xi_{TS}$	$\xi_2$	$\xi_P$
	H9	0.004	0.054	0.050	0.039	0.014
	H10	0.019	-0.006	-0.004	0.003	0.005
	H11	0.010	-0.007	-0.009	-0.010	-0.006
	H12	0.105	0.003	0.001	0.001	0.002
	O13	-0.014	-0.023	-0.032	-0.062	-0.017
	H14	0.015	0.012	0.007	-0.007	-0.006
	H15	0.019	0.013	0.012	0.003	-0.008
<b>2 H<sub>2</sub>O</b>	C1	0.044	0.142	0.159	0.198	0.295
	C2	0.015	-0.021	-0.029	-0.023	-0.035
	C3	0.038	-0.006	-0.005	0.003	0.021
	O4	-0.093	-0.034	-0.013	0.018	0.083
	O5	-0.089	-0.086	-0.132	-0.167	-0.122
	O6	-0.022	0.011	0.005	0.006	-0.160
	H7	-0.010	0.004	0.008	0.023	0.036
	H8	-0.017	-0.074	-0.020	-0.023	-0.025
	H9	0.016	0.059	0.050	0.033	0.023
	H10	0.001	-0.010	-0.012	-0.020	-0.066
	H11	0.036	0.017	0.014	0.009	-0.029
	H12	0.038	0.000	-0.001	-0.001	-0.025
	O13	-0.035	-0.021	-0.035	-0.056	0.001
	H14	0.015	0.001	-0.001	-0.003	-0.005
	H15	-0.009	0.006	0.006	0.005	-0.001



---

	Descriptor dual condensado				
	$\xi_R$	$\xi_1$	$\xi_{TS}$	$\xi_2$	$\xi_P$
O16	-0.011	-0.001	0.002	0.006	0.013
H17	0.021	0.005	0.003	0.003	-0.001
H18	0.062	0.008	-0.001	-0.009	-0.005

---

---

## REFERENCIAS

---

- [1] Angyal, S. J. *Glycoscience, Epimerisation, Isomerisation and Rearrangement Reactions of Carbohydrates*, volumen 215 de *Topics in Current Chemistry*, capítulo: The Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein Transformation and Related Reactions. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2001**.
- [2] Imberty, A.; Pérez, S. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, pp. 4567.
- [3] Berl, W. G.; Feazel, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, pp. 2054.
- [4] Speck, J. C. *Adv. Carbohydr. Chem.* **1958**, *13*, pp. 63.
- [5] de Witt, G.; Kieboom, A. P. G.; van Bekkum, H. *Carbohydrate Res.* **1979**, *74*, pp. 157.
- [6] El Khadem, H. S.; Ennifar, S.; Isbell, H. S. *Carbohydrate Res.* **1989**, *185*, pp. 51.
- [7] Dykstra, C.; Frenking, G.; Kim, K.; Scuseria, G. *Theory and Applications of Computational Chemistry: The First Forty Years*. Elsevier, Amsterdam, 1st edition, **2005**.
- [8] Geerlings, P.; de Proft, F.; Langenaeker, W. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, pp. 1793.
- [9] Yang, W.; Parr, R. G.; Pucci, R. *The Journal of Chemical Physics.* **1984**, *81*, pp. 2862.
- [10] Morell, C.; Grand, A.; Toro-Labbé, A. *The journal of physical chemistry. A.* **2005**, *109*, pp. 205–12.

- [11] Geerlings, P.; Ayers, P.; Toro-Labbé, A.; Chattaraj, P.; de Proft, F. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, pp. 68.
- [12] Nelson, D. L.; Cox, M. *Lehninger: Principles of biochemistry*. W.H. Freeman, New York, 4th edition, **2005**.
- [13] Bruice, P. Y. *Organic Chemistry*. Pearson Education, New Jersey, 5th edition, **2007**.
- [14] Quadbeck-Seerger, H.-J.; Faust, R.; Knaus, G.; Siemeling, U. *World Records in Chemistry*. Wiley-VCH, New York, 1st edition, **1999**.
- [15] Lobry de Bruyn, C. A.; Alberda van Ekenstein, W. *Trav. Chim. Pays-Bas.* **1895**, *14*, pp. 203.
- [16] Yang, B. Y.; Montgomery, R. *Carbohydrate Research.* **1996**, *280*(1), pp. 27–45.
- [17] Hicks, K. B.; Parrish, F. W. *Carbohydrate Research.* **1980**, *82*(2), pp. 393–397.
- [18] Jr., J. A. R.; Hodge, J. E. *Carbohydrate Research.* **1979**, *75*(0), pp. 83–99.
- [19] Wohl, A.; Neuberg, C. *Ber.* **1900**, *33*, pp. 3095.
- [20] Hammes-Schiffer, S. *Energy & Environmental Science.* **2012**, *5*(7), pp. 7696.
- [21] Weinberg, D. R.; Gagliardi, C. J.; Hull, J. F.; Murphy, C. F.; Kent, C. a.; Westlake, B. C.; Paul, A.; Ess, D. H.; McCafferty, D. G.; Meyer, T. J. *Chemical reviews.* **2012**, *112*(7), pp. 4016–93.
- [22] Jensen, F. *Introduction to computational chemistry*. John Wiley and Sons, New York, 1st edition, **2002**.

- [23] Whittingham, T. K. *Scaling Relations in Density Functional Theory and Applications of Electronic Structure Methods*. PhD thesis, The State University of New Jersey, 2004.
- [24] Burke, K.; Wagner, L. O. *International Journal of Quantum Chemistry*. **2013**, *113*, pp. 96–101.
- [25] Koch, W.; Holthausen, M. C. *A chemist's guide to density functional theory*. Wiley-VCH, Weinheim, 1st edition, **2002**.
- [26] Hohenberg, P.; Kohn, W. *Physical Review*. **1964**, *136*, pp. B864–B871.
- [27] Kohn, W.; Sham, L. J. *Physical Review*. **1965**, *140*, pp. A1133–A1138.
- [28] Lewars, E. *Computational chemistry*, capítulo: The concept of the potential energy surface. Springer-Verlag, 2nd edition, **2011**.
- [29] Politzer, P.; Toro-Labbé, A. *J. Chem. Sci.* **2005**, *117*, pp. 467.
- [30] Toro-Labbé, A.; Gutiérrez-Oliva, S.; Murray, J. S.; Politzer, P. *Molecular Physics*. **2007**, *105*, pp. 2619–2625.
- [31] Parr, R. G.; Donnelly, R. A.; Levy, M. *J. Chem. Phys.* **1978**, *68*, pp. 3801.
- [32] Gázquez, J. L. *J. Mex. Chem. Soc.* **2008**, *52*, pp. 3.
- [33] Ayers, P. W.; Levy, M. *Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta)*. **2000**, *103*, pp. 353–360.
- [34] Perdew, J. P.; Parr, R. G.; Levy, M.; Balduz, J. L. *Phys. Rev. Lett.* **1982**, *49*, pp. 1691.
- [35] Fuentealba, P.; Pérez, P.; Contreras, R. *The Journal of Chemical Physics*. **2000**, *113*(7), pp. 2544.

- [36] Ayers, P.; Yang, W.; Bartolotti, L. *Chemical Reactivity Theory: A Density Functional View*, capítulo: Fukui function. CRC Press, 1st edition, **2012**.
- [37] Bultinck, P.; Fias, S.; Van Alsenoy, C.; Ayers, P. W.; Carbó-Dorca, R. *The Journal of chemical physics*. **2007**, *127*(3), pp. 034102.
- [38] Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Physical review letters*. **1996**, *77*, pp. 3865–3868.
- [39] Godbout, N.; Salahub, D. R.; Andzelm, J.; Wimmer, E. *Can J Chem*. **1992**, *70*, pp. 560–571.
- [40] Csonka, G. I.; French, A. D.; Johnson, G. P.; Stortz, C. A. *J.Chem Theory Comput*. **2009**, *5*, pp. 679–692.
- [41] Saamera, W. C.; Pantazis, D. *Chem. Theory. Comput*. **2012**, *8*, pp. 2630.
- [42] Martín del Campo, J.; Köster, A. M. *J. Chem. Phys*. **2008**, *129*, pp. 024107.
- [43] Fukui, K. *Accounts of Chemical Research*. **1981**, *14*, pp. 363–368.
- [44] Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. *The Journal of Chemical Physics*. **1989**, *90*, pp. 2154.
- [45] Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. *The Journal of Chemical Physics*. **1991**, *95*, pp. 5853.
- [46] Jaque, P.; Toro-Labbé, A. *J. Phys. Chem*. **2000**, *104*, pp. 995.
- [47] Morell, C.; Grand, A.; Toro-Labbé, A. *Chemical Physics Letters*. **2006**, *425*, pp. 342–346.
- [48] Flores-Moreno, R.; Melin, J.; Ortiz, J. V.; Merino, G. *The Journal of chemical physics*. **2008**, *129*(22), pp. 224105.

- [49] A. M. Köster, P. Calaminici, M. E. Casida, V. D. Dominguez, R. Flores-Moreno, G. U. Gamboa, G. Geudtner, A. Goursot, T. Heine, A. Ipatov, F. Janetzko, J. M. del Campo, J. U. Reveles, A. Vela, B. Zuñiga and D. R. Salahub,. *deMon2k*. The International deMon Developers Community, Cinvestav-IPN, México City, **2011**.
- [50] Schaftenaar, G.; Noordik, J. *J. Comput.-Aided Mol. Design*. **2000**, *14*, pp. 123.
- [51] Flores-Moreno, R.; Pineda-Urbina, K.; Gómez-Sandoval, Z. *Sinapsis, Version XII-V*. Sinapsis developers, Guadalajara, **2012**.
- [52] González-Rivas, N.; Cedillo, A. *Computational and Theoretical Chemistry*. **2012**, *994*, pp. 47–53.
- [53] Yepes, D.; Murray, J. S.; Santos, J. C.; Toro-Labbé, A.; Politzer, P.; Jaque, P. *Journal of molecular modeling*. **2013**, *19*(7), pp. 2689–97.