



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA-IZTAPALAPA

Evolución de la reactividad y efectos del sustituyente en sistemas que presentan tautomería por migración de protón.

Tesis que presenta la Q. Nelly Ma. de la Paz González Rivas

Para la obtención del grado de Maestra en Ciencias (Química)

Asesor Dr. José Andrés Cedillo Ortiz

10 de octubre 2005

Esta tesis se desarrolló en el Área de Fisicoquímica Teórica del Departamento de Química, bajo la dirección del Dr. Andrés Cedillo.

El examen de grado se llevó a cabo el día 10 de octubre del 2005, a las 10:00 hrs., en el salón 101 del edificio de posgrado, de la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa.

El jurado estuvo formado por los siguientes sinodales:

Dr. José Luis Gazquez Mateos (Presidente)

Dra. Rubicelia Vargas Fosada (Secretario)

M. en C. Blas Flores Pérez (Vocal)

A mis padres por darme la mayor herencia que pudiera recibir mi educación.

A mis queridos hermanos, por hacerme reír cuando el panorama se veía negro Y por su cariño y apoyo incondicional.

A Horacio por ser el motor que cada día me ayuda a seguir adelante. Sin ti no lo habría logrado. Te amo.

A Mauricio por el simple hecho de haber llegado a mi vida durante este proceso.

Agradecimientos

Al **Dr. Andrés Cedillo** por la oportunidad que me dio para trabajar con él, además de su apoyo y confianza para realizar este trabajo. Gracias por ser más que un asesor.

A Rubi y Jorge por sus palabras de aliento y apoyo incondicional. Gracias por su amistad.

Al Dr. Marcelo Galván, ya que considero que es una de las personas que más me motivo para estar en esta área. Y por todos los consejos que me brindó en este largo camino. Gracias.

A los compañeros del área de Físicoquímica Teórica de la UAM-I, por todo su apoyo y comprensión y por todos los buenos y malos momentos que compartimos juntos. Mil gracias.

A mis amigos Inés, Dora, Álvaro, Zeferino y Mariano por sus palabras de aliento y su apoyo incondicional.

A mis sinodales Raúl Álvarez Idaboy, Felipe Aparicio Platas, Ana Martínez Vázquez, Rubicelia Vargas Fosada y María Villa Villa por el tiempo y dedicación brindados en la revisión de esta tesis y a sus valiosos comentarios para enriquecer este trabajo. Gracias.

A Dra. Annia Galano por compartirme sus conocimientos para el cálculo de pK_a .

A Jorge Martín y Julio Hernández, por su colaboración en este trabajo de tesis.

A CONACyT por la beca crédito No. 180817 para mis estudios de posgrado.

Al Laboratorio de Supercómputo y Visualización en Paralelo de la UAM-I por las facilidades otorgadas para usar el equipo.

Finalmente a todos aquellos que confiaron en mí.

Contenido

1. Introducción	1
1.1. Tautomería	1
1.2. Comportamiento ácido base	5
1.3. Efecto del sustituyente	6
1.4. Iones enolato	11
1.5. Estudios previos	12
2. Planteamiento del problema	13
2.1. Objetivos	13
2.2. Teoría de funcionales de la densidad	15
2.2.1. Propiedades globales	20
2.2.2. Propiedades locales	21
3 Análisis de resultados	23
3.1. Calibración	24
3.1.1. Análisis de la energética y comparación de geometrías	36
3.1.2. Parámetros de reactividad	30
3.1.3. Trayectoria de reacción	35
3.2. Energética del equilibrio tautomérico en compuestos alifáticos y aromáticos	39
3.3. Parámetros locales de reactividad	42
3.3.1. Compuestos alifáticos	42
3.3.1.1. Acetaldehído	42
3.3.1.2. Acetona	44
3.3.1.3. Acetamida	45
3.3.1.4. Ácido acético	47
3.3.1.5. Acetato de metilo	49
3.3.1.6. Fluoruro de acetilo	51
3.3.2. Compuestos aromáticos	52
3.3.2.1. Heterociclos de cinco miembros	52
3.3.2.2. Heterociclos de seis miembros	57
3.3.3. Iones enolato	61

3.4. Efecto del sustituyente	66
3.4.1. Propiedades de los sutituyentes	66
3.4.2. Visualización del efecto del sustituyente	67
3.4.2.1. Compuestos alifáticos	67
3.4.2.2. Compuestos aromáticos	71
3.4.2.3. Efecto de la posición del sustituyente en las hidroxipiridinas	74
4. Conclusiones y perspectivas	81
5. Bibliografía	85

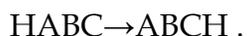
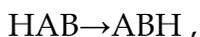
1. Introducción

La capacidad que tiene el átomo de carbono para formar enlaces sencillos y múltiples con él mismo permite la posibilidad de tener diversas estructuras que tienen la misma fórmula molecular. A este fenómeno se le denomina isomería y a compuestos que comparten la misma fórmula molecular se les llama isómeros (del griego: isos, igual y meros, parte). Estos compuestos tienen la misma clase y número de átomos de cada elemento, pero se encuentran unidos de manera diferente entre sí. Esta diferencia estructural genera diferentes propiedades físicas y químicas, como solubilidad, puntos de fusión y ebullición, energías de estabilidad, etc; y debido a estas diferencias se sabe que cada estructura corresponde a un compuesto diferente. El número de isómeros estructurales se incrementa a medida que crece el número de átomos.⁽¹⁾

1.1. Tautomería

Un tipo particular de isomería es la tautomería, que se refiere a dos estructuras que sólo difieren en la posición de un grupo o átomo y que presentan un equilibrio entre ambas estructuras. El tipo de tautomería más común es aquella en la que las estructuras sólo difieren en la posición de un átomo de hidrógeno, y se le conoce como prototropía.⁽³⁾ En este caso, el equilibrio está relacionado con la transferencia intramolecular de un protón, en donde un ion hidrógeno se desplaza de un átomo a otro. En moléculas orgánicas, el caso más común se da entre un

carbono y un oxígeno o nitrógeno. El proceso se puede considerar como una reacción interna ácido-base, por ejemplo⁽¹⁾

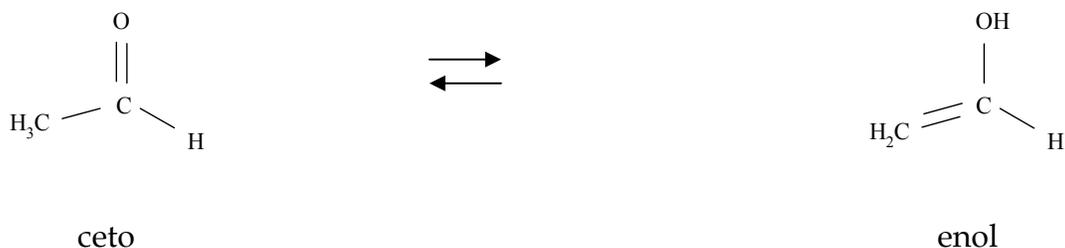


Como se observa en las dos reacciones anteriores, en los sistemas que presentan prototropía, el protón tiene la capacidad potencial de unirse a diferentes sitios de una molécula.

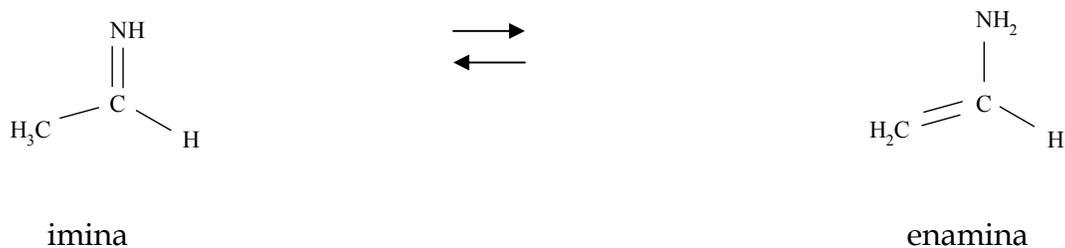
En principio, cada tautómero es capaz de existir de forma independiente y en algunos casos, puede ser aislado, por esta razón no se deben confundir con estructuras de resonancia. Es importante mencionar que existen otros tipos de equilibrios tautoméricos como son aquellos en los que ocurre que un desplazamiento del grupo CH_3 . Otro tipo de tautomería ocurre cuando el grupo que migra es un grupo capaz de formar un anión estable, a este fenómeno se le conoce como anionotropía, del inglés aniontropy.⁽³⁾

Dentro de la química orgánica se han realizado múltiples estudios de tipo experimental sobre el equilibrio tautomérico.⁽⁴⁾ Estos estudios han sido de gran importancia para entender algunos conceptos del enlace químico, ya que, en estos sistemas, el hidrógeno puede estar unido a dos átomos diferentes. A partir de estos estudios se puede obtener información sobre la diferencia entre las energías de enlace de los tautómeros. Adicionalmente, ha sido posible encontrar tendencias generales de la estabilidad de este tipo de equilibrios.

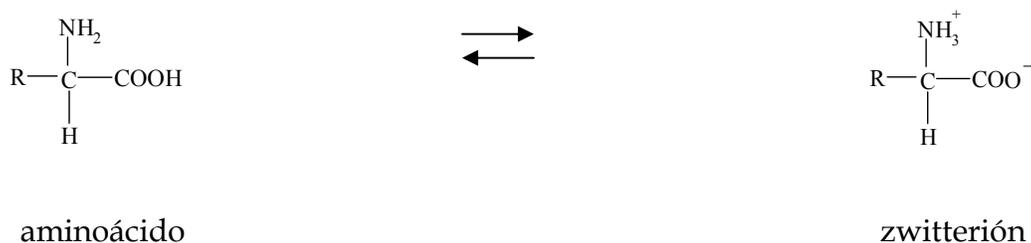
Entre las tautomerías asociadas con la migración de protón más comunes están la ceto-enol, la imina-enamina, los tautómeros en los aminoácidos, etc. En el primer caso, normalmente la forma con el grupo carbonilo es más estable que el enol correspondiente.⁽¹⁾



Para el segundo caso, generalmente el isómero imina es más estable que la enamina.⁽²⁾



En los aminoácidos hay dos tautómeros, la molécula neutra y un isómero con cargas opuestas en diferentes regiones (zwitterión).⁽²⁾



En fase gas, el isómero neutro es más estable que su correspondiente zwitterión, sin embargo, en solución, el zwitterión es más estable que el isómero neutro.

Además, la estructura y carga del aminoácido dependen del pH de la solución. Adicionalmente algunos aminoácidos también presentan tautomería en sus cadenas laterales. Por otro lado, al igual que los aminoácidos, el equilibrio tautomérico también se puede presentar en las cadenas polipeptídicas.

Tabla 1.1. Constantes de equilibrio para el equilibrio ceto \rightleftharpoons enol de algunos compuestos alifáticos y aromáticos en agua a 25 °C

Equilibrio	K_{enol}
acetona \rightleftharpoons 2-hidroxiopropano	6.0×10^{-9}
acetaldehído \rightleftharpoons alcohol vinílico	2.7×10^{-7}
3-cetofurano \rightleftharpoons 3-hidroxifurano	$< 10^2$
3-cetopirrol \rightleftharpoons 3-hidroxipirrol	0.13
3-cetotiofeno \rightleftharpoons 3-hidroxitiofeno	2.96

Algunas características estructurales pueden alterar la estabilidad relativa de los tautómeros en el equilibrio ceto-enol. La forma enólica puede tener una estabilización adicional al entrar en conjugación con un anillo aromático, suficiente para superar la preferencia hacia el tautómero ceto. ⁽¹⁾ En la Tabla 1.1 se presentan los valores experimentales de las constantes de equilibrio de algunos equilibrios tautoméricos.⁽⁵⁾ En esta tabla se observa que el valor de la constante de equilibrio para el equilibrio de acetaldehído \rightleftharpoons alcohol vinílico es de 2.7×10^{-7} , mientras que para el equilibrio 3-cetotiofeno \rightleftharpoons 3-hidroxitiofeno es de 2.96, con lo cual se puede mostrar que, debido a la conjugación el compuesto enol es más estable y esto se ve reflejado en la constante de equilibrio. En general los sistemas aromáticos presentan una tendencia de estabilizar a los enoles, a diferencia de los

compuestos alifáticos, en donde generalmente el tautómero más estable es la forma ceto, como se observa en el primer equilibrio de tabla 1.1.

1.2. Comportamiento ácido base

La transferencia de protón está relacionada con conceptos de acidez y basicidad. El modelo de Brønsted identifica a un ácido como una especie con la capacidad de donar protones y a una base como aquella que puede aceptarlos. Una base conjugada de Brønsted es aquella que queda cuando el ácido ha perdido un protón, y un ácido conjugado es el que resulta de la adición de un protón a una base de Brønsted. Por lo tanto todo ácido de Brønsted tiene una base conjugada y toda base de Brønsted su ácido conjugado. La utilidad de la definición de Brønsted reside en la posibilidad de manejar cualquier disolvente prático. El énfasis que hace la definición de Brønsted sobre la competencia por los protones es una de las ventajas de trabajar dentro de este contexto. La fuerza de un ácido depende de su tendencia de ceder protones y la de la base de su tendencia a capturarlos.

Por su parte Lewis propuso una definición del comportamiento ácido-base en términos de la recepción y la donación de un par electrónico. Es decir a un ácido como aquella especie que es capaz de aceptar pares de electrones y a una base como un donador de éstos. Una reacción ácido base de Lewis, por lo tanto, es aquella que implica la donación de un par de electrones de una especie a otra. Esta definición incluye reacciones en las que no se transfieren iones hidrógeno ni

ningún otro ion. La definición de Lewis comprende todas las reacciones en las que intervienen un ion hidrógeno, un ion oxido, o las interacciones del disolvente, al igual que la formación de aductos ácido-base y los compuestos de coordinación.⁽⁶⁾

En la reacción $HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$, la acidez de Brønsted está relacionado con el tipo de átomo al que se encuentra unido el hidrógeno en la molécula HA y, en particular, de la capacidad que tiene la base conjugada (A^-) para estabilizar el electrón que deja el protón en el proceso de disociación. Observe que la especie A^- es tanto una base de Brønsted, como una base de Lewis, debido a que al recibir un protón actúa como un donador de pares de electrones. Sin embargo el ion hidrógeno es un ácido de Lewis, ya que se encuentra deficiente de electrones.

Por otro lado existe la definición de ácidos y bases duros y blandos propuesta por Pearson, en la cual él sugiere que un ácido duro prefiere enlazarse con bases duras, mientras que los ácidos blandos prefieren enlazarse con bases blandas. Las especies duras, tanto ácidos como bases, tienden a ser especies pequeñas, y poco polarizables. Por el contrario las especies blandas son grandes y muy polarizables.⁽⁷⁾ Estos conceptos han sido formalizados por la teoría de funcionales de la densidad al la cuál ha definido parámetros de reactividad que permiten cuantificar el grado de dureza y blandura de los sistemas químicos.

1.3. Efecto del sustituyente

En la química, el estudio del efecto sustituyente es de gran interés. La sustitución de un grupo funcional por otro afecta las propiedades de un molécula,

por ejemplo: propiedades conformacionales, de reactividad química, farmacológicas, etc.¹ El efecto del sustituyente en una molécula se ha tratado de racionalizar por medio de dos conceptos diferentes: efecto inductivo y efecto de resonancia.

El efecto inductivo describe la polarización de un enlace causada por un átomo electronegativo o electropositivo. Los efectos inductivos máximos se ejercen sobre los enlaces vecinos y disminuyen rápidamente al aumentar la distancia con el sustituyente. En la figura 1.1 se ilustra este efecto.

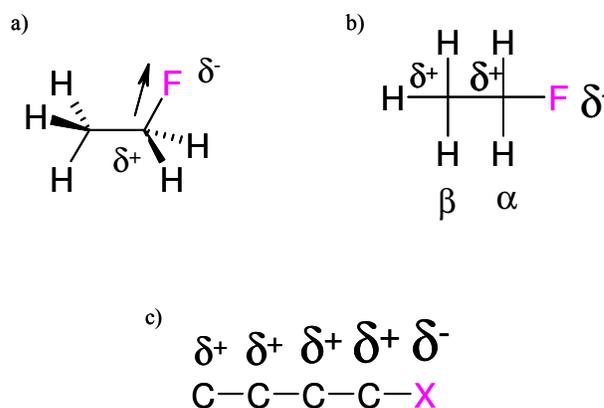


Fig.1.1 a) El átomo de flúor polariza los electrones del enlace sigma C-F. b) polarización que resulta en una carga positiva en el carbono α y provoca una carga parcial positiva en el carbono β . c) el efecto inductivo decrece con la distancia.

El efecto de resonancia se da en sistemas que tienen electrones π , ya que existe una deslocalización de carga a través del sistema inducida, por grupos que pueden donar o aceptar electrones.⁽¹⁾

Los átomos y los grupos funcionales se pueden clasificar como electrodonadores o electroattractores de acuerdo a su capacidad de ceder o aceptar electrones. Los efectos inductivo y de resonancia de muchos grupos pueden

presentarse de manera similar ya que un sustituyente que es electroatractor en el efecto inductivo también puede serlo cuando hay efecto de resonancia y viceversa.

En términos del efecto inductivo, algunos ejemplos de los electrodonadores pueden ser los grupos $-\text{O}^-$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2^-$. Por otro lado, la mayoría de los heteroátomos presentes en los compuestos orgánicos son más electronegativos que el carbono y por lo tanto, poseen un efecto inductivo electroatractor. Algunos grupos sustituyentes, con propiedades electroattractoras son: $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OR}$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, etc.⁽⁸⁾

Los efectos de resonancia se miden de manera similar, sólo que, para este tipo de efecto, cambia la clasificación de algunos de los sustituyentes respecto a la que se presenta para el efecto inductivo. Por ejemplo grupos como $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{O}$, CH_3 , OR , OH , SR , etc; se clasifican como electrodonadores. Mientras los electroattractores pueden ser CN , NO_2 , SO_2 , etc.

Adicionalmente se ha observado que ciertos grupos cambian la reactividad del anillo de benceno y hacen que las sustituciones en las posiciones orto y para se vean más favorecidas. Por otra parte, existen algunos sustituyentes que desactivan al anillo y orientan la sustitución a la posición meta. Así, la reactividad de la sustitución electrofílica aromática depende del efecto orientador y activador del grupo sustituyente. En general, un grupo que tiene la tendencia a dar electrones activa al anillo, mientras que uno que tiende a atraerlos lo desactiva. Un grupo activante activa todas las posiciones del anillo, aunque es más fuerte en las

direcciones orto y para. Un grupo desactivante desactiva todas las posiciones del anillo, sin embargo dirige a la posición meta, ya que desactiva más las posiciones orto y para. Los efectos, ya sean activantes o desactivantes, son más fuertes en las posiciones orto y para.

Algunos de los activantes más fuertes son aquellos en los que un átomo de oxígeno está unido directamente al anillo, tal es el caso del grupo hidroxilo. Por el efecto inductivo, el grupo hidroxilo, debido a la electronegatividad del oxígeno, sería un sustituyente desactivante. Sin embargo, el efecto inductivo es superado por el efecto donador, ya que involucra a los pares libres del oxígeno.

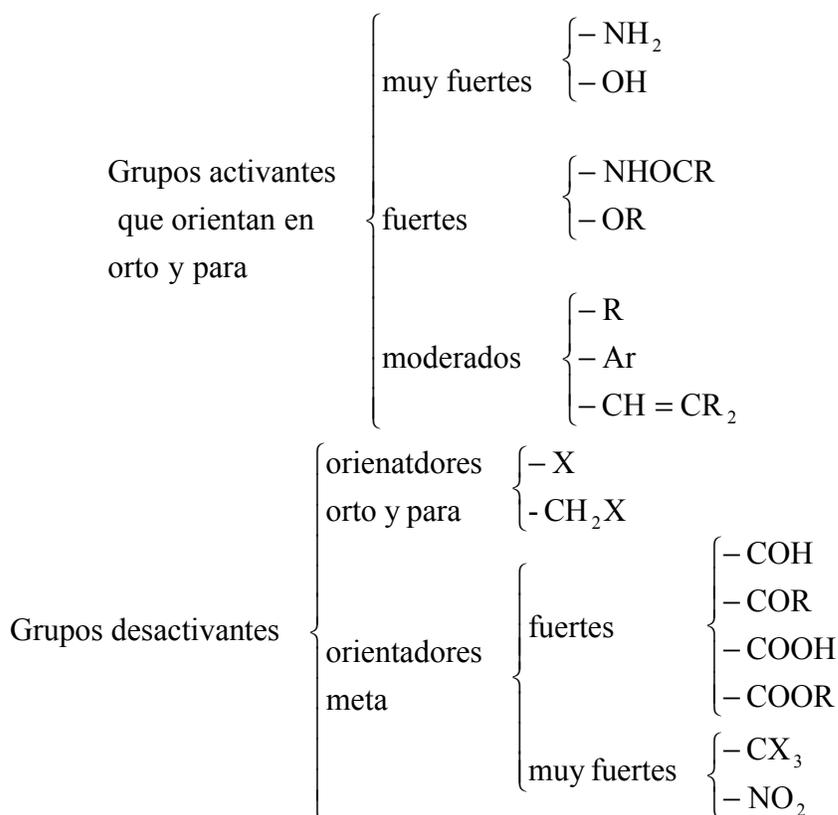
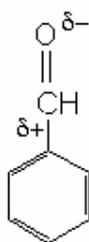


Figura 1.2. Clasificación de los sustituyentes para reacciones de sustitución electrofílica aromática.

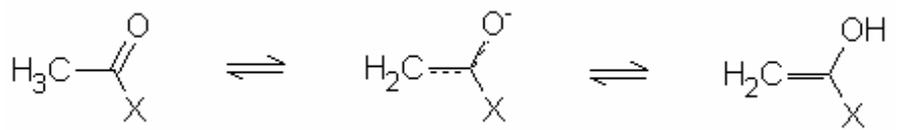
Por otro lado un grupo carbonilo es un desactivante fuerte. Para entender este efecto considere la polarización del doble enlace carbono-oxígeno. Los electrones del doble enlace se encuentran desplazados hacia el átomo de oxígeno de tal manera que deja al átomo de carbono que está unido al anillo con una carga parcial positiva.



Para complementar esta información, en la figura 1.2⁽⁹⁾ se presenta una clasificación de algunos de los sustituyentes más comúnmente usados en las reacciones químicas.

1.4. Iones enolato

Dentro de la química orgánica existe una familia de compuestos muy importantes que son los iones enolato, un tipo de carbaniones. Un anión enolato corresponde a la base conjugada de un compuesto con grupo carbonilo, o un enol,



La palabra enolato representa que la mayor carga negativa de la distribución electrónica se encuentra soportada en el átomo de oxígeno. La estabilidad de los

iones enolato se atribuye a la resonancia que hay en estos iones ya que tienen la capacidad de deslocalizar la carga negativa entre los átomos de carbono y oxígeno. Los aniones enolato son muy importantes dentro de ambientes nucleofílicos, ya que como tales pueden atacar a un carbono con deficiente de electrones para formar un enlace. Estos aniones han sido propuestos como intermediarios estables en reacciones de sustitución y adición electrofílicas por mencionar algunas.

Debido a la deslocalización la protonación de este anión podría ocurrir tanto en el carbono α como en el oxígeno. La protonación de estos aniones por el lado del carbono α daría origen al aldehído o la cetona, mientras que si ocurre por el lado del oxígeno se tendría al enol.⁽¹⁾

1.5. Estudios previos

En la literatura se encuentran varios estudios teóricos sobre el equilibrio tautomérico.⁽¹⁰⁻¹³⁾ Estos estudios confirman las tendencias de estabilidad que se comentaron anteriormente, sin embargo la gran mayoría de estos estudios se limita al análisis de la energética del proceso y, en algunos casos, a caracterizar al estado de transición. Estos trabajos en general encuentran buenos resultados energéticos y geométricos al hacer comparaciones con datos experimentales. Sin embargo es importante mencionar que estos estudios en su mayoría hacen comparaciones con métodos de la misma familia. ^(10,11) Incluso, algunos autores analizan una posible relación con el postulado de Hammond. ⁽¹²⁾ Para varios sistemas que presentan el equilibrio ceto-enol también se ha estudiado la evolución de algunas propiedades

globales, tales como potencial químico y dureza, tratando de verificar la validez del principio de máxima dureza.⁽¹³⁾

Recientemente también se han llevado acabo estudios tratando de correlacionar las constantes de Hammett del sustituyente con índices de reactividad química de la teoría de funcionales de la densidad.⁽¹⁴⁾

2. Planteamiento del problema

Debido a que los estudios teóricos previos sobre sistemas que presentan tautomería no han analizado la variación de la reactividad de los diferentes sitios activos de estas especies, en este trabajo se plantea hacer un estudio sobre los cambios que ocurren en los sitios reactivos de este tipo de moléculas a lo largo de la trayectoria de reacción. Este estudio incluye sistemas con equilibrio ceto-enol en compuestos alifáticos y aromáticos. El interés por ambos tipos de compuestos se debe a que los compuestos aromáticos estabilizan a la forma enólica, debido a la conjugación que existe con el anillo.

2.1. *Objetivos*

En este trabajo se analiza la evolución de las zonas básicas a lo largo de la trayectoria de reacción del equilibrio tautomérico ceto-enol.

Adicionalmente, se estudia el efecto del cambio de sustituyente en algunas propiedades electrónicas de estos sistemas. Este estudio incluye sustituyentes electrodonadores y electroattractores.

Para llevar a cabo este trabajo es necesario contar con una metodología computacional que describa adecuadamente el equilibrio tautomérico. Por esta razón, primero se realiza una calibración, utilizando un conjunto de moléculas pequeñas y varios métodos, así como diferentes conjuntos de base. Para contar con una descripción detallada de la forma en que ocurre este proceso, se incluye

información sobre un punto intermedio de la trayectoria de reacción, el estado de transición. Con esta información es posible analizar como se va modificando la reactividad del sistema a lo largo del proceso de migración de protón.

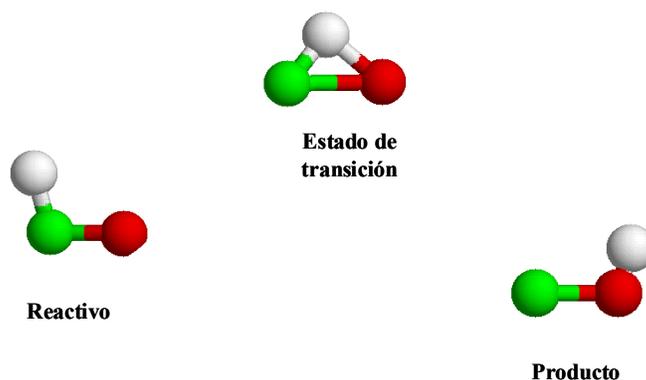


Figura 2.1. Transferencia de protón en la reacción $\text{HClO} \rightleftharpoons \text{ClOH}$

Para realizar el cálculo de la estructura electrónica de las especies relevantes se hace uso de la Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD), que es una herramienta muy importante de la química teórica para describir átomos, moléculas y sólidos. Una de las razones más importantes del éxito de la TFD radica en incluir a la energía de correlación, en ecuaciones de tipo monoeléctrico. La energía de correlación es muy importante para obtener una descripción adecuada de los sistemas químicos, tanto en la parte energética como en la determinación de estructuras y en las propiedades electrónicas.

Además dentro de la TFD existen parámetros que permiten caracterizar la reactividad en las moléculas. Para analizar la evolución de los sitios básicos, a lo largo de la trayectoria de reacción es necesario estudiar los parámetros que permitan caracterizar el comportamiento de diferentes regiones de la molécula. A

estas cantidades se les denomina parámetros locales de reactividad. Por lo tanto, se realiza un estudio de la variación de estos parámetros en diferentes sistemas que presentan tautomería.

2.2. Teoría de funcionales de la densidad

La teoría de funcionales de la densidad (TFD) es una versión alternativa de la mecánica cuántica que utiliza a la densidad electrónica, $\rho(r)$, como base para describir las propiedades de un sistema, ya sea un átomo, una molécula o un sólido. Además de proveer métodos eficientes para calcular la estructura electrónica, también ha proporcionado fundamentos teóricos de algunos conceptos químicos cualitativos que han sido ampliamente utilizados como el de ácidos y bases duros y blandos de Pearson, la electronegatividad, la teoría de orbitales frontera.⁽¹⁵⁾

En la TFD, Hohenberg y Kohn⁽¹⁶⁾ mostraron que la energía total de un sistema puede escribirse de la siguiente forma,

$$E[\rho(r)] = F[\rho(r)] + \int \rho(r)v(r)dr, \quad (1)$$

en donde, $F[\rho(r)]$ es un funcional universal de la densidad, que contiene dos términos, la energía cinética $T[\rho(r)]$ y la repulsión electrónica $E_{ee}[\rho(r)]$, y $v(r)$ es el potencial externo a los electrones que se genera a partir de los núcleos del sistema y los posibles campos externos. El funcional $F[\rho(r)]$ es independiente del potencial externo, es decir solamente depende de la densidad por esta razón, a $F[\rho(r)]$ se le

denomina el funcional universal. Sin embargo, es importante mencionar que no se conoce la forma explícita del funcional universal.

Hohenberg y Kohn también demostraron que la densidad del estado basal minimiza la ecuación (1), manteniendo el potencial externo constante. La minimización restringida puede llevarse a cabo mediante la técnica de los multiplicadores de Lagrange. La condición de $N = \int \rho(r) dr$ se incluye en la minimización mediante el uso de un multiplicador de Lagrange. Así se obtiene la ecuación de Euler -Lagrange

$$\mu = \frac{\delta E_v[\rho]}{\delta \rho} = v(r) + \frac{\delta F[\rho]}{\delta \rho(r)}.$$

Al resolver esta ecuación se obtiene la densidad del estado basal y sustituyendo ésta en la ecuación (1), se obtiene la energía. Para un modelo particular de $F[\rho(r)]$, se puede aplicar este método para cualquier sistema.

Un paso importante se dio en 1965 cuando Kohn y Sham⁽¹⁷⁾ introducen un método para calcular ρ_0 y E_0 basado en el uso de orbitales. Ellos consideraron un sistema de referencia ficticio (s) de N electrones no interactuantes, que se mueven en un potencial externo, $v_s(r)$. En donde $v_s(r)$ es un potencial de un cuerpo que hace que la densidad electrónica del estado fundamental del sistema de referencia, $\rho_s(r)$, sea igual a la del estado fundamental del sistema real, ρ_0 .

Si se toma a la energía cinética del sistema de referencia, como una parte de la energía cinética real, entonces el funcional universal de HK puede ser escrito de la siguiente forma

$$F[\rho] = T_s + J[\rho] + E_{xc}[\rho],$$

en donde $J[\rho]$ representa la energía de interacción coulombica, definida como

$$J[\rho(r)] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} dr dr',$$

y el último término de la ecuación es llamado el funcional de intercambio y correlación, que tiene la forma

$$E_{xc}[\rho] \equiv (T[\rho] - T_s[\rho]) + (E_{ee}[\rho] - J[\rho]).$$

Finalmente, la energía cinética del sistema de referencia se puede escribir como

$$T_s = \sum_{i=1}^N \langle \psi_i | -\frac{1}{2} \nabla^2 | \psi_i \rangle.$$

En otras palabras, el funcional de la energía de intercambio y correlación E_{xc} contiene la parte no clásica de la interacción electrónica y una parte de la energía cinética. Para efectuar un cálculo con precisión, es necesario contar con una aproximación para el funcional de la energía de intercambio y correlación, E_{xc} , ya que éste es desconocido.

Mediante la ideas de KS, la energía de un sistema se puede escribir como

$$E = T_s + J[\rho(r)] + E_{xc}[\rho(r)] + \int \rho(r)v(r)dr.$$

La densidad de un sistema de partículas no interactuantes se puede expresar en términos de un conjunto de orbitales $\{\phi_i(r)\}$ (orbitales de KS) de la forma,

$$\rho_s(r) = \sum_i |\phi_i(r)|^2,$$

Al expresar la ecuación de la energía en términos de los orbitales de KS con la restricción de que el número de electrones (N) sea constante, se obtienen un conjunto de ecuaciones de la forma

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_s(r)\right)\phi_i(r) = \varepsilon_i\phi_i(r),$$

en donde

$$v_s(r) = v(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' + v_{xc}(r),$$

y $v_{xc}(r)$ es el potencial de intercambio y correlación que se define como

$$v_{xc}(r) = \frac{\delta E_{xc}}{\delta \rho(r)}.$$

La relevancia del método de KS es que transforma a un problema de muchas partículas en varias ecuaciones para una partícula.

El modelo de Kohn y Sham, en principio, es exacto pero desafortunadamente el funcional de intercambio y correlación es desconocido. A continuación se presenta de las algunas aproximaciones más comunes para este funcional.

La aproximación local (LDA), aproxima al funcional de intercambio y correlación de la forma ⁽¹⁷⁾

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}(\rho) dr,$$

en donde ε_{XC} es la energía de intercambio y correlación de un gas homogéneo de electrones con densidad electrónica ρ . La aproximación local más ampliamente utilizada en la literatura es la que contiene la aproximación de Dirac para la parte de intercambio y la parametrización de VWN para la correlación ⁽¹⁸⁾, ya que ofrece resultados razonables comparados con los datos experimentales, como son los parámetros geométricos optimizados y las energías de reacción. Sin embargo, en la mayoría de los casos acorta las distancias de enlace. Particularmente, en el cálculo energías de ionización de átomos produce errores del orden de 10-20%.⁽¹⁹⁾

En la aproximación por gradientes (GGA)⁽²⁰⁾ el funcional de intercambio y correlación depende tanto de la densidad como de su gradiente, para tratar de mejorar la descripción de la energía. Tomando en cuenta que, en un sistema real, la densidad no necesariamente es homogénea, entonces gradiente de la densidad no es cero, por lo que su contribución al funcional debe ser tomada en cuenta. Con estos funcionales se obtienen buenos resultados de la energética de los sistemas, teniendo errores aproximadamente de 5-7 kcal/mol comparando con datos experimentales como energías de reacción.

Los funcionales híbridos son combinaciones de diferentes funcionales que dependen de la densidad (LDA y GGA), con la energía de intercambio de

Hartree-Fock. En la actualidad el funcional B3LYP es uno de los más utilizados en la literatura⁽²¹⁾. Estos funcionales dan errores de 2-3 kcal/mol en valores de la energía de reacción, con respecto a valores experimentales.⁽¹⁸⁾

La TFD ha propuesto varios descriptores de reactividad. Estos descriptores están asociados con conceptos de la teoría de reactividad química. Los criterios de reactividad global describen las propiedades de un sistema como una entidad completa. Por otro lado, en las moléculas pueden existir regiones con comportamientos químicos diferentes, para describir este tipo de comportamientos utilizan los criterios de reactividad local.

2.2.1. Propiedades globales

Las propiedades globales se usan para describir la reactividad química de un sistema como un todo. Estos índices de reactividad pueden utilizarse para predecir los cambios en una molécula en situaciones específicas.

El potencial químico, μ , definido como⁽²²⁾

$$\mu = \left[\frac{\partial E}{\partial N} \right]_{v(r)},$$

está asociado directamente con la electronegatividad, a través de la relación $\mu = -\chi$.⁽²²⁾ Esta cantidad es un descriptor del proceso de transferencia de electrones. Por ejemplo, cuando un sistema interactúa con su entorno, los electrones fluyen del sistema con electronegatividad baja hacia el sistema con

electronegatividad alta. El potencial químico se puede expresar, aproximándolo por diferencias finitas, de la forma $\mu \approx -(I + A)/2$.⁽²²⁾

La dureza química, η , puede entenderse como la medida de la resistencia del sistema a intercambiar carga con el ambiente. Esta cantidad se define como⁽²³⁾

$$\eta = \left[\frac{\partial \mu}{\partial N} \right]_{v(r)}.$$

La dureza se aproxima también por diferencias finitas en la forma $\eta \approx (I - A)$.⁽²¹⁾

Otro índice de reactividad importante es la electrofilia, ω , que mide cuanto se estabiliza energéticamente un sistema al adquirir la máxima cantidad de carga del ambiente y se define como⁽²⁴⁾

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}.$$

2.2.1. Propiedades locales

Se sabe que en una molécula pueden existir sitios con diferente comportamiento químico. Los descriptores locales permiten entender la selectividad en un sitio particular en el sistema.

El criterio de reactividad local más evidente en la TFD es la densidad electrónica $\rho(r)$. Otra propiedad local es la función de Fukui, definida como⁽²⁵⁾

$$f(r) = \left[\frac{\partial \rho}{\partial N} \right]_{v(r)}.$$

Este índice de reactividad es útil porque permite cuantificar la variación de la densidad de cada sitio de la molécula, cuando el sistema recibe o dona electrones. Consecuentemente se tiene dos índices,⁽²²⁾ los cuales están relacionados con el concepto de la derivada por la derecha y la izquierda. Por lo tanto, cuando el sistema recibe electrones se tiene la función nucleofílica, $f^+(r)$, y cuando el sistema cede electrones se tiene la función electrofílica, $f^-(r)$,

$$f^+(r) = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_v^+, \quad f^-(r) = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_v^-.$$

En este trabajo se analiza la función de Fukui electrofílica, ya que esta tiene la capacidad de determinar los sitios donadores del sistema. Una aproximación para la función de Fukui $f^-(r)$ se obtiene usando la aproximación de diferencias finitas,

$$f^-(r) = \rho(r)_{\text{neútro}} - \rho(r)_{\text{cación}}.$$

Existen otras aproximaciones para las funciones de Fukui, como pueden ser la de orbitales frontera, las funciones condensadas ^(26, 27) que permiten hacer un análisis para cada átomo del sistema, etc. Sin embargo estas propuestas hacen uso de una mayor cantidad de aproximaciones.

Un sistema molecular está formado por electrones y núcleos. En la aproximación de Born y Oppenheimer, los núcleos se consideran un conjunto de cargas puntuales fijas, mientras que los electrones están descritos por una

distribución continua, la densidad electrónica. Por lo tanto el potencial electrostático molecular, $\Phi(r)$,⁽²⁸⁾ tiene la forma

$$\Phi(r) = \sum_{\alpha=1}^N \frac{Z_A}{|R_\alpha - r|} - \int \frac{\rho(r')}{|r' - r|} dr'$$

Esta cantidad es un parámetro de tipo local, indica que regiones del sistema presentan acumulación de carga negativa y positiva.

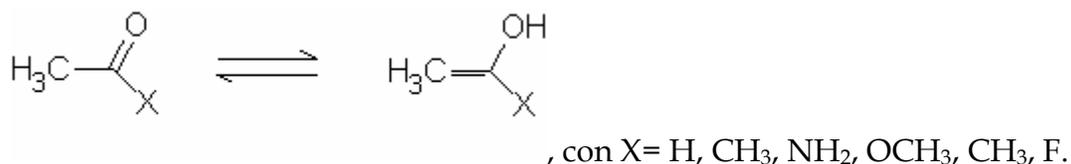
Por todo lo anterior, para hacer un análisis de la reactividad a lo largo del equilibrio tautomérico ceto-enol, se usan parámetros de tipo local. Específicamente se utilizan la función de Fukui, para localizar los sitios básicos de las moléculas, y el potencial electrostático para identificar los sitios en que se observa una acumulación de carga negativa.

3. Análisis de resultados

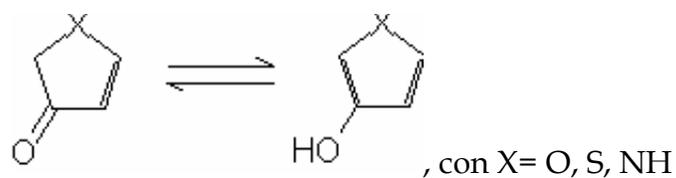
La primera fase de este trabajo es una calibración para definir el método y conjunto de base adecuados. Con esta metodología se hacen todas las optimizaciones de geometría y análisis de frecuencias de las especies involucradas en el equilibrio tautomérico, además se calculan los parámetros locales de reactividad.

Posteriormente se analiza la evolución de los centros reactivos de las moléculas con la función de Fukui, $f(r)^-$, y con el potencial electrostático. Ambos parámetros se calculan en diferentes puntos de la trayectoria de reacción. Por otro lado, se hace un mapeo de el potencial electrostático sobre la densidad electrónica para observar el efecto del sustituyente en los compuestos ceto- enol. Finalmente se analizan los cambios que ocurren en la hidroxipiridinas, al cambiar de posición del sustituyente.

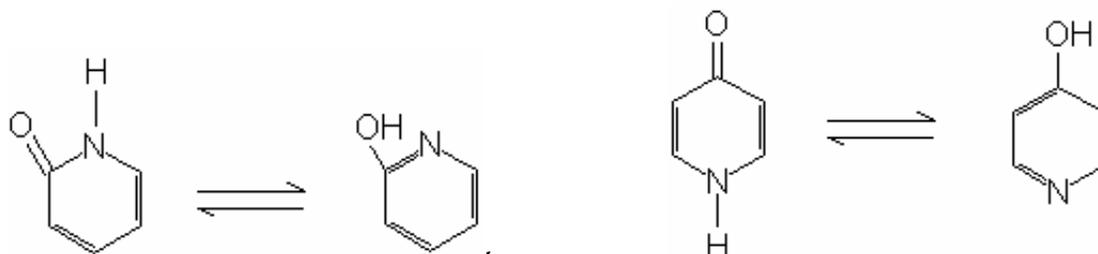
Para este trabajo se eligen compuestos alifáticos y aromáticos con un grupo carbonilo y se estudia el equilibrio tautomérico. Los compuestos alifáticos tienen la forma



Los compuestos aromáticos son heterociclos. Se consideran heterociclos de cinco miembros de la forma



y los siguientes heterociclos de seis miembros,

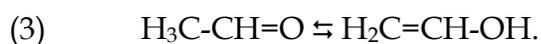


3.1. Calibración

En el equilibrio tautomérico que se estudia en este trabajo, un protón se desplaza de un sitio a otro. La primera etapa consiste en elegir una metodología adecuada para describir este tipo de equilibrios. Por lo tanto, primero se realiza un estudio de calibración. Este estudio consiste en hacer la optimización de geometrías para puntos relevantes de la trayectoria de reacción, tales como el reactivo, estado de transición y producto. Adicionalmente, por medio de un análisis de frecuencias se verifica que los estados estacionarios para el reactivo y el producto sean un mínimo, mientras que para el estado de transición se tenga en un punto de silla. Posteriormente, con los resultados obtenidos, se calculan las energías de reacción y activación, y se comparan algunos parámetros geométricos. Estos datos se contrastan con resultados previos de la literatura, los cuales provienen de determinaciones experimentales o teóricas. También se analiza la

variación de la densidad al cambiar métodos y bases. Es importante mencionar que el análisis de la densidad se hace a geometría constante, de tal forma que sólo se observen los efectos del cambio del método y la base. Este análisis es muy importante ya que los parámetros de tipo local que se usan dependen de la densidad.

Para este estudio de calibración se eligieron tres reacciones con moléculas pequeñas en las que se presenta la transferencia intramolecular de un protón. El uso de sistemas pequeños se debe a que en esta fase se realiza un número grande de cálculos comparativos. Las reacciones que se usan en esta parte del proyecto son



Estas moléculas incluyen centros protonables de diferente naturaleza.

En la literatura se encuentran reportadas las geometrías de equilibrio de estas moléculas, la mayoría de ellas fueron calculadas teóricamente. Para el equilibrio $\text{HCl-O} \rightleftharpoons \text{Cl-OH}$ ⁽²⁹⁾ se usó el método $\text{CCSD(T)/6-311++g(3df,3pd)}$; $\text{CASSCF/6-311++g(3df,3pd)}$ para $\text{H}_2\text{S=O} \rightleftharpoons \text{HS-OH}$ ⁽³⁰⁾ y MP2/6-311+g(d,p) para el equilibrio ceto-enol del acetaldehído, $\text{H}_3\text{C-CH=O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{C=CH-OH}$ ⁽³¹⁾. Las geometrías de estos trabajos se usan como referencia.

En la calibración se incluyen diferentes métodos de la TFD, así como diferentes conjuntos de base. Estos métodos se listan en la Tabla 3.1.

En la mayoría de los estudios sobre el equilibrio tautomérico que se encuentran reportados en la literatura se comparan métodos del mismo tipo y, por lo tanto, sus conclusiones se reducen a decir cual de éstos es mejor. Por esta razón, en este trabajo se hace el análisis para diferentes de familias de funcionales, como son los funcionales híbridos, los GGA y los de tipo local.

Tabla 3.1. Métodos y bases utilizadas en el proceso de calibración.

Métodos	Conjuntos de base
Hartree Fock	6-31g*
LDA	6-311++g(3df,3pd)
BLYP	aug-cc-pvDZ
B3LYP	aug-cc-pvTZ

Se realizaron cálculos con cada uno de los métodos de la tabla 3.1 y con los cuatro conjuntos de base. Estos cálculos incluyen la optimización de geometría del reactivo, estado de transición y producto, así como el análisis de frecuencias correspondiente. Además, es importante que la metodología elegida describa adecuadamente a la densidad electrónica, para garantizar la confiabilidad de los parámetros de reactividad. Por esta razón es importante realizar un análisis de la convergencia de los momentos de la densidad, así como de la función de Fukui.

Todos los cálculos de este proyecto se realizan con el programa NWChem 4.5.⁽³²⁾

3.1.1. Análisis de la energética y comparación de geometrías

Para el reactivo, estado de transición y producto de las reacciones de la fase de calibración se realiza una optimización de geometría con cada método y cada base. La caracterización de los puntos estacionarios se lleva a cabo mediante un análisis de frecuencias, en el cual se verifica que el reactivo y el producto sean mínimos en la superficie de energía potencial, mientras que el estado de transición corresponda a un punto de silla. Adicionalmente, dado que las geometrías de equilibrio que se utilizan como referencia para cada especie son calculadas con diferente metodología, se realiza un cálculo de un solo punto para cada especie en la geometría de referencia y con el método CCSD(T)/6-311++g(3df,3pd). Este procedimiento tiene como objetivo tener valores de la energía al mismo nivel de cálculo y usarlos como valores de referencia. Se elige este método ya que de los tres estudios usados como comparación es el de mayor confiabilidad. Las energías de reacción y activación para las tres reacciones se presentan en la Tabla 3.2.

En la comparación de los resultados de la tabla 3.2 se observa que métodos como Hartree-Fock (HF) y LDA predicen valores de la energía de reacción y activación más alejados de los valores de referencia que los obtenidos con funcionales que incluyen corrección por gradientes, BLYP y B3LYP. En general, el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd) es el que da mejores valores de las energías relativas. Estos resultados concuerdan con algunos trabajos previos,⁽³³⁾ donde se comenta que generalmente TFD subestima los valores de las barreras de

activación, y que los resultados con funcionales híbridos se acercan más a los valores de referencia. Por otro lado, se puede observar que el conjunto de base 6-31g* presenta desviaciones mayores que las otras bases. Además, se puede ver que las bases triple- ζ proporcionan mejores resultados.

Tabla 3.2. Energías de reacción y activación para las reacciones de la fase de calibración, en kcal mol⁻¹.

			B1	B2	B3	B4	Ref
H₂SO	HF	ΔE_r	-32.4	-21.6	-32.8	-24.2	-18.3
		ΔE^\ddagger	53.8	58.4	48.2	55.5	43.7
	LDA	ΔE_r	-21.7	-14.4	-23.7	-17.9	
		ΔE^\ddagger	38.2	38.6	32.0	36.2	
	BLYP	ΔE_r	-22.3	-15.5	-24.6	-18.8	
		ΔE^\ddagger	38.8	40.1	33.1	37.6	
	B3LYP	ΔE_r	-25.3	-17.1	-27.0	-20.6	
		ΔE^\ddagger	41.9	44.0	36.2	41.4	
HClO	HF	ΔE_r	-68.3	-58.7	-62.9	-62.3	-53.4
		ΔE^\ddagger	17.2	23.5	16.5	21.3	22.7
	LDA	ΔE_r	-61.8	-48.0	-55.0	-50.8	
		ΔE^\ddagger	21.1	20.6	15.6	18.6	
	BLYP	ΔE_r	-62.5	-50.5	-56.2	-52.7	
		ΔE^\ddagger	18.6	18.4	13.7	16.6	
	B3LYP	ΔE_r	-65.2	-52.5	-58.4	-54.7	
		ΔE^\ddagger	15.9	20.3	14.9	18.3	
CH₃CHO	HF	ΔE_r	17.0	12.0	12.1	11.7	10.4
		ΔE^\ddagger	90.0	85.9	85.6	85.7	70.2
	LDA	ΔE_r	11.7	6.3	6.1	6.1	
		ΔE^\ddagger	59.0	55.1	54.5	56.0	
	BLYP	ΔE_r	15.6	9.7	9.6	9.6	
		ΔE^\ddagger	68.0	64.6	63.6	64.5	
	B3LYP	ΔE_r	15.3	9.6	9.6	9.4	
		ΔE^\ddagger	72.8	68.8	68.0	68.7	

B1: 631-g(d).

B2: 6-311++g(3df,3pd).

B3: aug-cc-pVDZ.

B4: aug-cc-pVTZ.

La Tabla 3.3 presenta parámetros geométricos relevantes de las moléculas optimizadas, junto con los valores de referencia.

Tabla 3.3. Parámetros geométricos relevantes de las estructuras optimizadas. Las distancias se encuentran en angstroms y los ángulos en grados.

		Ref	B3LYP			BLYP		
			B2	B3	B4	B2	B3	B4
<i>HCl-O</i>	r _{ClO}	1.568	1.565	1.630	1.587	1.585	1.649	1.606
	r _{HCl}	1.308	1.320	1.331	1.323	1.345	1.359	1.347
	α _{HClO}	107.6	108.1	106.8	107.6	109.0	108.0	108.6
TS	r _{ClO}	1.764	1.761	1.808	1.776	1.778	1.821	1.791
	r _{HCl}	1.314	1.322	1.330	1.324	1.327	1.335	1.328
	α _{HClO}	62.5	65.3	63.0	62.3	64.7	65.9	64.9
Cl-OH	r _{ClO}	1.699	1.700	1.731	1.708	1.736	1.767	1.744
	r _{HO}	0.964	0.967	0.971	0.967	0.978	0.982	0.978
	α _{ClOH}	102.9	103.6	102.8	103.3	102.5	101.8	102.1
H ₂ S=O	r _{SO}	1.484	1.485	1.537	1.499	1.504	1.555	1.519
	r _{SH}	1.356	1.382	1.398	1.385	1.401	1.420	1.404
	α _{H₂SO}	108.9	108.6	107.8	108.3	108.8	108.0	108.4
TS	r _{SO}	1.665	1.657	1.711	1.672	1.684	1.734	1.698
	r _{SH}	1.389	1.403	1.410	1.430	1.413	1.418	1.145
	α _{H₂SO}	104.9	104.5	103.4	104.14	104.9	104.1	104.5
HS-OH	r _{SO}	1.678	1.674	1.715	1.684	1.705	1.745	1.715
	r _{OH}	0.967	0.964	0.968	0.964	0.975	0.978	0.974
	α _{H₂SO}	106.4	107.8	106.6	107.5	106.7	105.6	106.4
H ₃ C-CH=O	r _{CO}	1.200	1.202	1.210	1.204	1.215	1.223	1.216
	r _{CC}	1.490	1.501	1.504	1.500	1.511	1.514	1.511
	r _{CH}	1.090	1.093	1.101	1.093	1.093	1.108	1.100
	α _{HCC}	110.6	111.0	111.0	111.1	111.2	111.2	111.2
TS	r _{CO}	1.280	1.276	1.284	1.277	1.293	1.300	1.294
	r _{CC}	1.400	1.408	1.415	1.408	1.415	1.422	1.414
	r _{CH}	1.480	1.502	1.507	1.501	1.520	1.526	1.520
	α _{HCC}	65.05	66.8	66.9	66.8	67.2	67.3	67.2

H₂C=CH-OH	r _{CO}	1.350	1.375	1.381	1.376	1.360	1.366	1.361
	r _{CC}	1.330	1.338	1.347	1.337	1.327	1.337	1.327
	r _{OH}	0.960	0.974	0.978	0.974	0.964	0.967	0.964
	α _{HOC}	108.1	109.2	109.0	109.2	109.8	109.5	109.8

B2: 6-311++g(3df,3pd).

B3: aug-cc-pVDZ.

B4: aug-cc-pVTZ.

En esta tabla sólo se presentan resultados obtenidos con funcionales que incluyen corrección por gradientes, B3LYP y BLYP, ya que con éstos se encuentran mejores valores de las energías relativas. En este caso se puede notar que nuevamente los conjuntos de bases triple- ζ , B2 y B4, dan mejores resultados. Sin embargo es importante mencionar que las bases B2 y B4 son más grandes que la base doble- ζ (B3), y por lo tanto requieren de un esfuerzo computacional mucho mayor.

3.1.2. Parámetros de reactividad

Además de la comparación de la energética de la sección anterior, también se hace un análisis de la dependencia de la función de Fukui con respecto al método y la base. Todos los cálculos de esta comparación se realizan con la geometría de referencia, de tal forma que el único efecto presente sea al cambio del método o la base.

Debido a que la función de Fukui electrofílica, $f(r)^+$, se estima como una diferencia entre dos densidades electrónicas, se analiza la convergencia de la densidad utilizando los momentos de la distribución de carga de la molécula,

$$M_{jkl} = \langle x^j y^k z^l \rangle = \int x^j y^k z^l P(r) dr,$$

en donde $j, k, l = 0, 1, 2, \dots$ y $P(r) = \rho(r)$.

En la tabla 3.4 se presenta los momentos de la densidad para el neutro y el catión para el estado de transición para la reacción $\text{H}_2\text{SO} \rightleftharpoons \text{HSOH}$. En la cual se observa que, a medida que se aumenta el tamaño de la base, los momentos de la densidad muestran una tendencia a estabilizarse. Este comportamiento permite suponer que ya no es necesario aumentar el tamaño de la base. Por otro lado, los métodos de TFD muestran valores parecidos, mientras que HF da resultados un poco más alejados. Este comportamiento es común en todos los casos estudiados, por lo que únicamente se muestran los resultados para una especie. Con estos resultados podemos suponer que la densidad ya está convergida.

Tabla 3.4. Momentos de la densidad M_{ijk} de la especie neutra y catiónica del estado de transición de la reacción $\text{H}_2\text{SO} \rightleftharpoons \text{HSOH}$, en unidades atómicas.

a) Neutro

	B3LYP/B1	B3LYP/B2	B3LYP/B3	B3LYP/B4
M_{100}	0.33	0.32	0.33	0.32
M_{101}	-0.44	-0.32	-0.33	-0.32
M_{010}	-1.06	-1.08	-1.09	-1.08
M_{200}	-13.67	-13.81	-13.86	-13.81
M_{110}	0.26	0.26	0.25	0.26
M_{101}	-0.75	-0.71	-0.73	-0.71
M_{020}	-13.32	-13.71	-13.76	-13.74
M_{001}	-0.29	-0.50	-0.47	-0.48
M_{002}	-16.18	-16.63	-16.76	-16.66

	HF/B2	LDA/B2	BLYP/B2	B3LYP/B2
M_{100}	0.37	0.32	0.30	0.32
M_{101}	-0.36	-0.32	-0.30	-0.32
M_{010}	-1.22	-1.02	-1.02	-1.08
M_{200}	-13.63	-13.87	-13.97	-13.81
M_{110}	0.29	0.25	0.25	0.26
M_{101}	-0.88	-0.70	-0.63	-0.71
M_{020}	-13.54	-13.80	-13.86	-13.71
M_{001}	-0.72	-0.44	-0.42	-0.50

M_{002}	-16.78	-16.55	-16.65	-16.63
-----------	--------	--------	--------	--------

b) Catión

	B3LYP/B1	B3LYP/B2	B3LYP/B3	B3LYP/B4
M_{100}	0.46	0.42	0.43	0.42
M_{101}	-0.39	-0.34	-0.35	-0.34
M_{010}	-0.97	-0.95	-0.93	-0.94
M_{200}	-11.34	-11.23	-11.26	-11.19
M_{110}	0.19	0.18	0.18	0.19
M_{101}	-1.17	-1.12	-1.15	-1.13
M_{020}	-10.36	-10.35	-10.37	-10.35
M_{001}	-0.39	-0.45	-0.45	-0.45
M_{002}	-10.89	-10.68	-10.74	-10.68

	HF/B2	LDA/B2	BLYP/B2	B3LYP/B2
M_{100}	0.46	0.43	0.40	0.42
M_{101}	-0.31	-0.36	-0.34	-0.34
M_{010}	-0.96	-0.95	-0.93	-0.95
M_{200}	-11.21	-11.22	-11.30	-11.23
M_{110}	0.25	0.14	0.16	0.18
M_{101}	-1.24	-1.12	-1.06	-1.12
M_{020}	-10.44	-10.33	-10.38	-10.35
M_{001}	-0.38	-0.50	-0.46	-0.45
M_{002}	-10.74	-10.67	-10.71	-10.68

B1: 631-g(d).

B2: 6-311++g(3df,3pd).

B3: aug-cc-pVDZ.

B4: aug-cc-pVTZ.

Tabla 3.5. Momentos de la función de Fukui M_{ijk} del estado de transición para la reacción $\text{H}_2\text{SO} \rightleftharpoons \text{HSOH}$, en unidades atómicas.

	B3LYP/B1	B3LYP/B2	B3LYP/B3	B3LYP/B4
M_{100}	0.13	0.10	0.10	0.10
M_{010}	0.05	-0.02	-0.02	-0.02
M_{001}	0.08	0.14	0.15	0.14
M_{200}	2.32	2.59	2.60	2.62
M_{110}	-0.07	-0.07	-0.08	-0.07
M_{101}	-0.43	-0.41	-0.42	-0.42
M_{020}	2.95	3.36	3.39	3.39
M_{011}	-0.10	0.05	0.02	0.04
M_{002}	5.28	5.95	6.02	5.98

	HF/B2	LDA/B2	BLYP/B2	B3LYP/B2
M_{100}	0.09	0.10	0.10	0.10
M_{010}	0.05	-0.04	-0.03	-0.02
M_{001}	0.26	0.07	0.09	0.14
M_{200}	2.42	2.65	2.67	2.59
M_{110}	-0.04	-0.11	-0.09	-0.07
M_{101}	-0.36	-0.42	-0.42	-0.41
M_{020}	3.10	3.47	3.48	3.36
M_{011}	0.34	-0.06	-0.04	0.05
M_{002}	6.05	5.88	5.94	5.95

B1: 631-g(d).

B2: 6-311++g(3df,3pd).

B3: aug-cc-pVDZ.

B4: aug-cc-pVTZ.

En la Tabla 3.5 se presenta los momentos de la función de Fukui, $f(r)^-$, para el estado de transición para la reacción $\text{H}_2\text{SO} \rightleftharpoons \text{HSOH}$. En esta tabla se observa la misma tendencia que con las densidades.

Una comparación grafica de las funciones de Fukui se presenta en las figuras 3.1 y 3.2, en donde se muestra una isosuperficie de la función de Fukui. Todas la isosuperficies se calculan al mismo valor de contorno para hacer la comparación. En la figura 3.1 representamos el efecto que tiene el método sobre la función de Fukui, mientras que en la figura 3.2 se cambia el conjunto de base. En general, todas las isosuperficies se ven parecidas, excepto la del método HF, que aparenta ser un poco más grande. Esta diferencia de resultados entre HF y TFD concuerda con el análisis de los momentos de la función de Fukui de la tabla 3.4. Este comportamiento es diferente al que se encuentra en la literatura,⁽³⁴⁾ ya que se encuentra que el efecto de la correlación en la función de Fukui es pequeño, sin

embargo sólo se presenta una comparación visual y por lo tanto sus conclusiones son imprecisas.

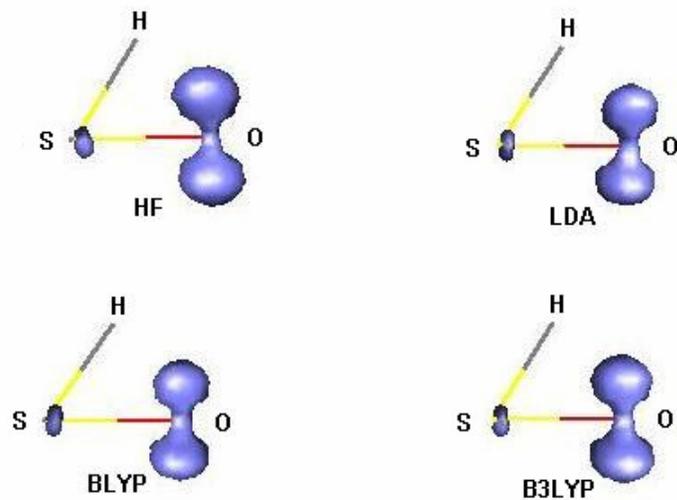


Figura 3.1. Isosuperficie de la función de Fukui f^- (valor isosuperficie: 0.03) para el estado de transición de la reacción $\text{H}_2\text{S}=\text{O} \rightleftharpoons \text{HS}-\text{OH}$, calculada con diferentes métodos y el mismo conjunto de base, 6-311++g(3df,3pd).

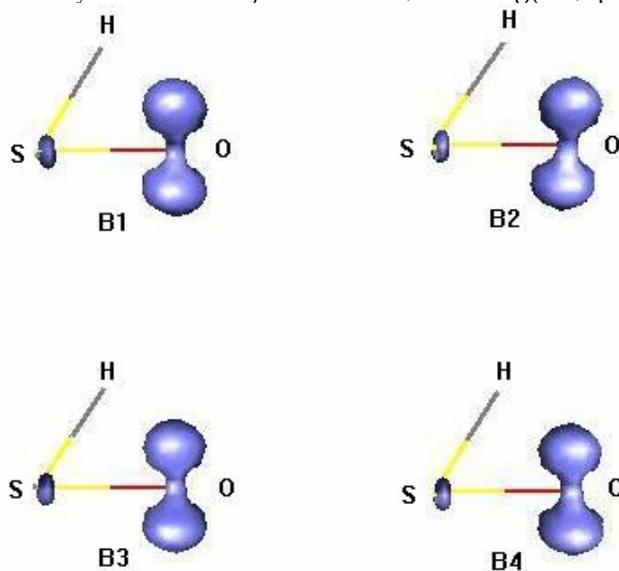


Figura 3.2. Isosuperficie de la función de Fukui f^- (valor isosuperficie: 0.03) para el estado de transición de la reacción $\text{H}_2\text{SO} \rightleftharpoons \text{HSOH}$, calculada con diferentes conjuntos base y el método B3LYP.

3.1.3. Trayectoria de reacción

La evolución de la función de Fukui para cada una de las reacciones de esta fase se analiza utilizando el método elegido en la sección previa, B3LYP/6-311++g(3df,3pd). En la figura 3.3 se puede ver que, para la reacción $\text{HClO} \rightleftharpoons \text{ClOH}$, la mayor capacidad donadora del reactivo se encuentra localizada sobre el átomo de oxígeno. Sin embargo, a medida que ocurre el desplazamiento de hidrógeno hacia el átomo de oxígeno, el átomo de cloro comienza a incrementar su capacidad donadora, mientras que en el oxígeno disminuye. También podemos notar que en el producto, la capacidad donadora del átomo de oxígeno es más grande que la del cloro. En general, la mayor capacidad donadora a lo largo de la trayectoria de reacción se encuentra en el átomo de oxígeno.

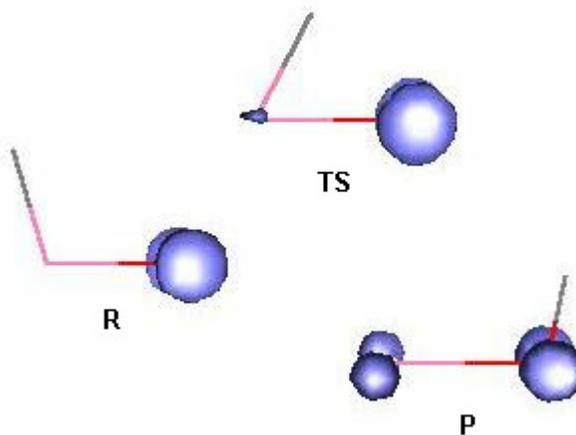


Figura 3.3. Isosuperficie de la función de Fukui f^- (valor de la isosuperficie 0.03) para los tautómeros y estado de transición de la reacción $\text{HCl-O} \rightleftharpoons \text{Cl-OH}$, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

La figura 3.4 muestra que ocurre un comportamiento similar para la reacción $\text{H}_2\text{S}=\text{O} \rightleftharpoons \text{HS}-\text{OH}$, con excepción del producto de la reacción. En el producto, el átomo de oxígeno se encuentra unido a un hidrógeno, al igual que el átomo de azufre, sin embargo la función de Fukui es mayor en el azufre. Este comportamiento está de acuerdo con el hecho de que el azufre es más básico que el oxígeno. Además, en el azufre, la isosuperficie está más alejada del núcleo, esto se debe a que su capa de valencia, orbital 3p, se encuentra en una región más lejana al núcleo que el orbital 2p del oxígeno.

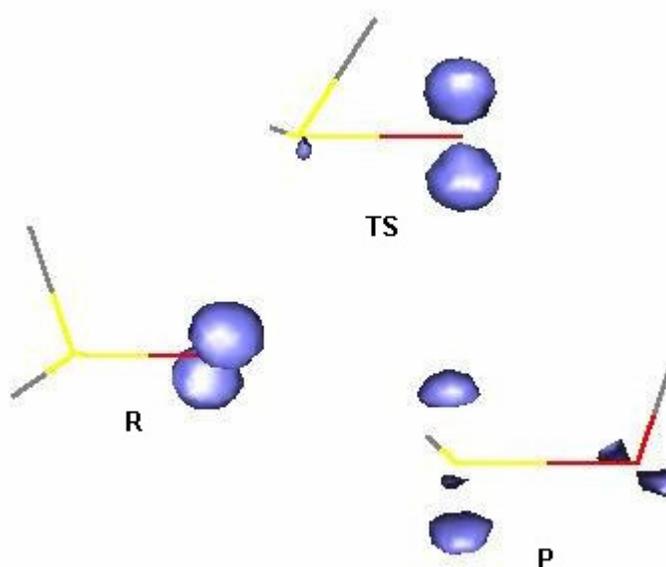


Figura 3.4. Isosuperficie de la función de Fukui f^- (valor de isosuperficie: 0.03) para los tautómeros y estado de transición de la reacción $\text{H}_2\text{S}=\text{O} \rightleftharpoons \text{HS}-\text{OH}$, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

Para la reacción $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}=\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{OH}$, figura 3.5, la mayor capacidad donadora se encuentra en el átomo de oxígeno, para todas las especies. En el estado de transición aumenta la capacidad donadora en el carbono α , esto se

debe a que el hidrógeno al desplazarse deja su electrón, mientras que decrece la capacidad donadora en el oxígeno. En el producto ambos átomos, el oxígeno y el carbono α presentan capacidad donadora, sin embargo ésta se localiza en mayor proporción sobre el átomo de oxígeno y la orientación de la isosuperficie de la función de Fukui es perpendicular al plano de la molécula, como consecuencia de la conjugación en el enol.

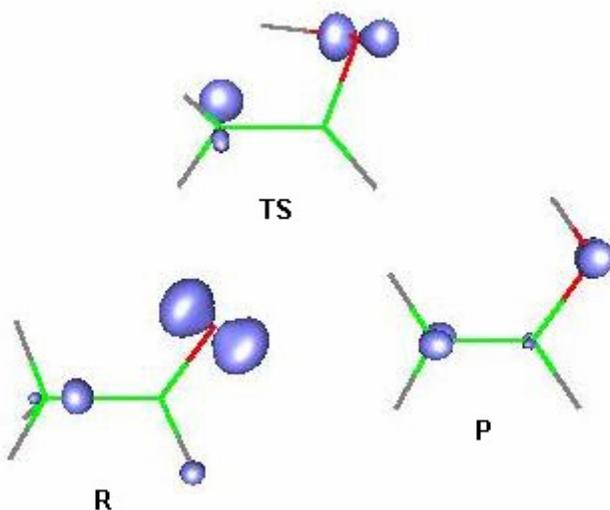


Figura 3.5. Isosuperficie de la función de Fukui f^- (valor de la isosuperficie. 0.03) para los tautómeros y el estado de transición para la reacción $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}=\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{OH}$, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

Comparando las isosuperficies de la función de Fukui de las figuras 3.3 y 3.4 se puede concluir que la capacidad donadora del estado de transición se parece más a la del reactivo. Con este criterio, ambas reacciones son del tipo Hammond, ya que ambas son exotérmicas. Esta identificación concuerda con el desplazamiento relativo del protón en el estado de transición, con respecto a los sitios básicos de los tautómeros, vea la tabla 3.6. Estos resultados también están de

acuerdo con el criterio de Brønsted usado en la ref. 7. Para la reacción de la figura 3.5, no se observa este hecho, ya que la función de Fukui del estado de transición no se parece a la de los tautómeros, por lo que en esta reacción, la función de Fukui no permite identificar el tipo de reacción, Hammond o antiHammond. La tabla 3.6 muestra que, para la reacción de acetaldehído, el desplazamiento relativo del protón en el estado de transición con respecto al reactivo y el producto es muy parecido.

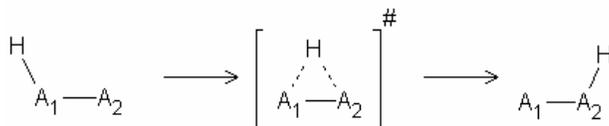


Tabla 3.6. Desplazamiento relativo del protón en el estado de transición para las tres reacciones.

Compuesto	$r_{H,A_1}^\ddagger / r_{H,A_1}^{reactivo}$	$r_{H,A_2}^\ddagger / r_{H,A_2}^{producto}$
HClO	1.00	1.67
H ₂ SO	1.02	1.51
CH ₃ COH	1.37	1.34

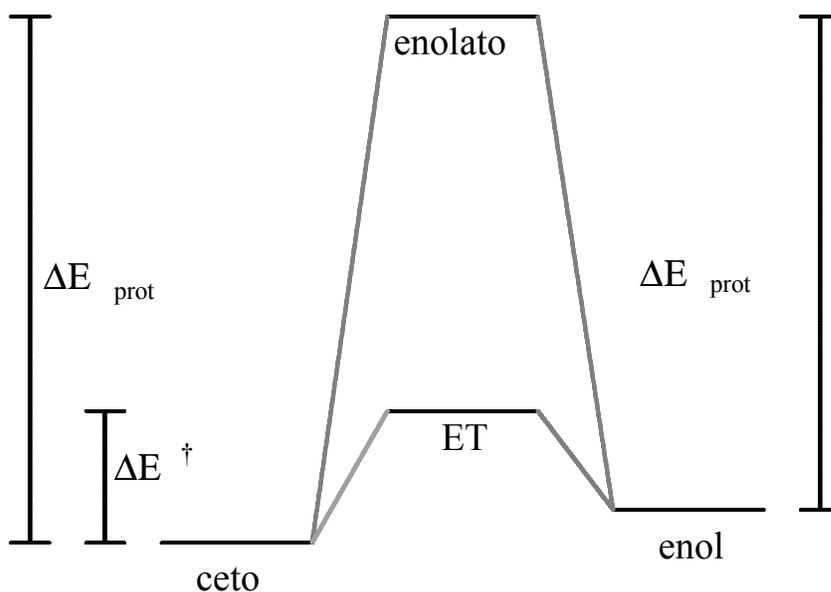
En general, se puede concluir que los cálculos de la TFD con bases grandes dan una buena descripción de las reacciones con desplazamiento de hidrógeno. Además, las energías de reacción y activación calculadas con el funcional híbrido B3LYP y el conjunto de base 6-311++g(3df,3pd) proporciona resultados similares a los obtenidos con CCSD(T) y la misma base. Con respecto a la función de Fukui, en general se aprecia que el método HF muestra mayores diferencias con respecto a los obtenidos con TFD.

Tomando en cuenta los resultados anteriores, el funcional híbrido B3LYP y el conjunto de base 6-311++g(3df,3pd) representan la mejor opción para la realización de este trabajo.

3.2. Energética del equilibrio tautomérico en compuestos alifáticos y aromáticos.

En esta sección se presenta un análisis energético de los sistemas que presentan equilibrio tautomérico ceto-enol, descritos anteriormente. Adicionalmente se calcula la energía de protonación de los iones enolato correspondientes. En el esquema 1 se presentan las especies que se estudian en este trabajo.

Las energías relativas de los tautómeros ceto y enol de los compuestos alifáticos y aromáticos se reportan en la tabla 3.7. Para cada una de las moléculas consideradas aquí, el tautómero ceto es más estable termodinámicamente que su correspondiente enol, excepto para el equilibrio 4-piridona \rightleftharpoons 4-hidroxipiridina, en donde el tautómero enol es el más estable. En la tabla 3.6 se puede observar que los grupos aromáticos estabilizan la forma enólica, ya que la energía relativa presenta valores menores (<8 kcal/mol) que los sistemas alifáticos (>9 kcal/mol).



Esquema 1. Trayectorias de reacción para el equilibrio ceto-enol.

Los compuestos alifáticos presentan diferentes tipos de sustituyentes, que se pueden dividir en electrodonadores, CH_3 , y electroattractores, NH_2 , OH , OCH_3 y F . La tabla 3.7 muestra que una gran diferencia en el valor de las energías relativas entre electrodonadores (~ 11 kcal/mol) y electroattractores (~ 25 kcal/mol). Las energías de activación de todas las reacciones es del mismo orden (~ 70 kcal/mol), con excepción de la reacción de la 2-piridona \rightleftharpoons 2-hidroxipiridina, que es aproximadamente la mitad de los anteriores (37.6 kcal/mol). Es importante mencionar que para el equilibrio 4-piridona \rightleftharpoons 4-hidroxipiridina, no se calcula el estado de transición, ya que la orientación del átomo de hidrógeno que se desplaza sugiere que la reacción no se lleva a cabo en un solo paso. Por esta razón no se presenta el valor de la barrera de activación.

Tabla 3.7. Energías de reacción y activación para la reacción ceto \rightleftharpoons enol y las energías de protonación del ion enolato en kcal mol⁻¹

X	ΔE_r	ΔE^\ddagger	$\Delta E_{\text{prot}}(\text{ceto})$	$\Delta E_{\text{prot}}(\text{enol})$
H	9.6	68.8	-400.5	-390.9
CH ₃	11.6	67.3	-375.4	-363.8
NH ₂	24.3	66.0	-383.7	-359.4
F	25.4	77.8	-366.5	-341.1
OH	27.0	73.4	-380.3	-353.3
OCH ₃	29.3	72.9	-380.0	-350.7
S	1.9	-	-358.5	-356.5
NH	2.3	67.5	-371.0	-368.7
O	7.1	72.8	-366.9	-359.8
2-piridona	0.5	37.6	-355.7	-355.1
4-piridona	-1.5	-	-344.2	-345.7

En la tabla 3.7 también se muestran las energías de protonación de los aniones enolato, asociados con la desprotonación de los compuestos anteriores. Debido a la estabilización relativa entre los tautómeros, se observa que la formación del tautómero ceto, en general, es energéticamente la más favorable. Solamente la protonación del enolato de la 4-hidroxipiridina es diferente, ya que, como se dijo anteriormente, el tautómero enol es más estable y, por lo tanto, este producto es el más favorable.

Tomando en cuenta los resultados anteriores, se puede concluir que la predicción de la estabilidad de los tautómeros en fase gas concuerda con las observaciones experimentales en solución. Sin embargo, las barreras de activación en fase gas son muy grandes. Esto no está de acuerdo con el comportamiento en disolución, en donde el equilibrio se lleva a cabo rápidamente. También se observa que en los compuestos aromáticos la conjugación con el anillo estabiliza al enol.

3.3. Parámetros locales de reactividad

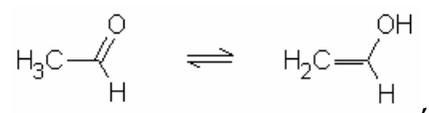
Para identificar los sitios capaces de donar electrones a lo largo de la trayectoria de reacción del equilibrio tautomérico se hace uso de la función de Fukui donadora, f^- . También se analiza las regiones en donde el potencial electrostático, Φ , es negativo. Ya que estas zonas representan los sitios con mayor acumulación de carga negativa.

3.3.1. Compuestos alifáticos

Para cada una de las reacciones de los compuestos alifáticos se calcula la función de Fukui donadora y el potencial electrostático para el reactivo (forma ceto), el estado de transición y el producto (enol).

3.3.1.1. Acetaldehído

Para la reacción



en la figura 3.6 se observa que la mayor capacidad donadora del reactivo se encuentra localizada sobre el átomo de oxígeno, pero a medida que se desplaza el protón, se incrementa la capacidad donadora en el carbono α . En el producto, el oxígeno y el carbono α presentan capacidad donadora similar, sin embargo es importante mencionar que el valor más grande de la función de Fukui se localiza en el átomo de oxígeno.

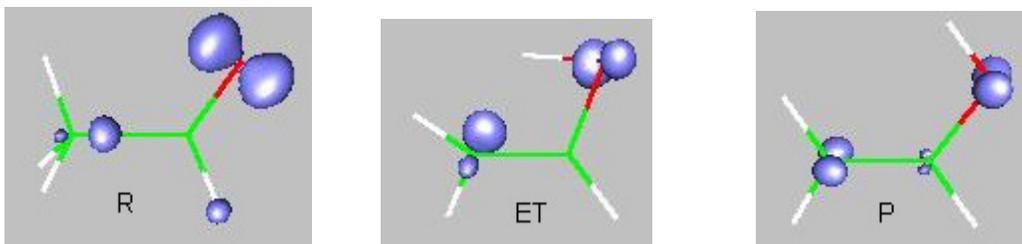


Figura 3.6. Isosuperficie de la función de Fukui f^- (valor de la isosuperficie: 0.03) para los tautómeros y estado de transición de la reacción del acetaldehído, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

Para esta misma reacción, en la figura 3.7 se muestran las regiones negativas del potencial electrostático. En las tres especies la acumulación de carga negativa se encuentra localizada sobre el átomo de oxígeno, sin embargo la contribución en el reactivo es mayor que en el estado de transición y el producto. La diferencia en el tamaño de la región negativa se debe a que en el reactivo el oxígeno no está protonado, mientras que en las otras dos especies el protón migra hacia el átomo de oxígeno. De hecho, la extensión de la región negativa disminuye conforme se acerca el protón.

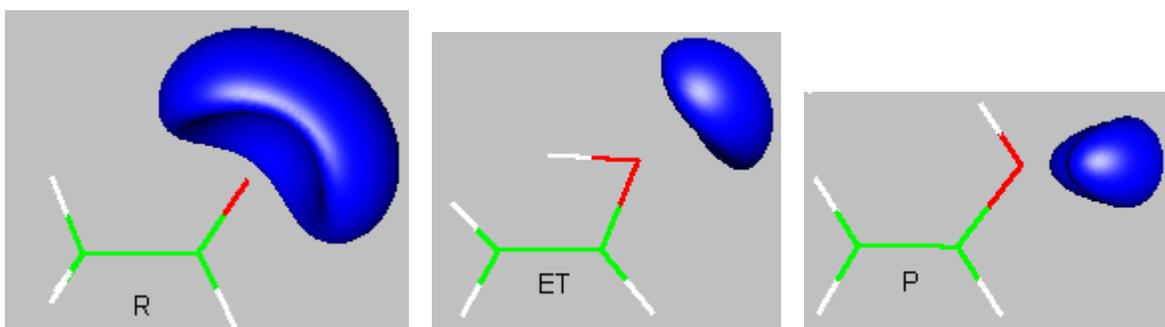
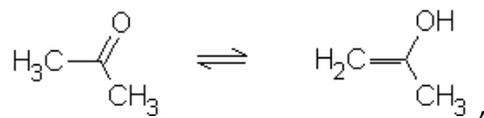


Figura 3.7. Isosuperficie del potencial electrostático, (valor de la isosuperficie: -0.04) para los tautómeros y estado de transición de la reacción del acetaldehído, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

3.3.1.2. Acetona

Para la reacción



en la figura 3.8 nuevamente se muestra que en las tres especies la capacidad donadora más grande se encuentra localizada en el átomo de oxígeno y que, a medida que el hidrógeno se desplaza hacia el oxígeno, el carbono que cede el protón incrementa su capacidad donadora. Al igual que en el caso anterior, en el estado de transición y en el producto el sustituyente no presenta capacidad donadora.

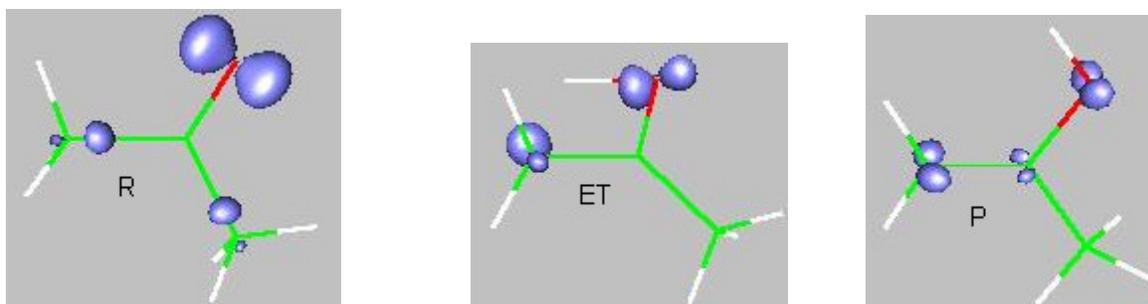


Figura 3.8. Isosuperficie de la función de Fukui f^- (valor de la isosuperficie: 0.03) para los tautómeros y estado de transición de la reacción de la acetona, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

En las tres especies nuevamente, la acumulación de carga negativa se encuentra localizada en el átomo de oxígeno (ver figura 3.9) y es mayor en el reactivo. También se observa que en el estado de transición aparece una pequeña acumulación de carga negativa sobre el carbono que cede el protón. Esto se debe a que el hidrógeno migra como un protón.

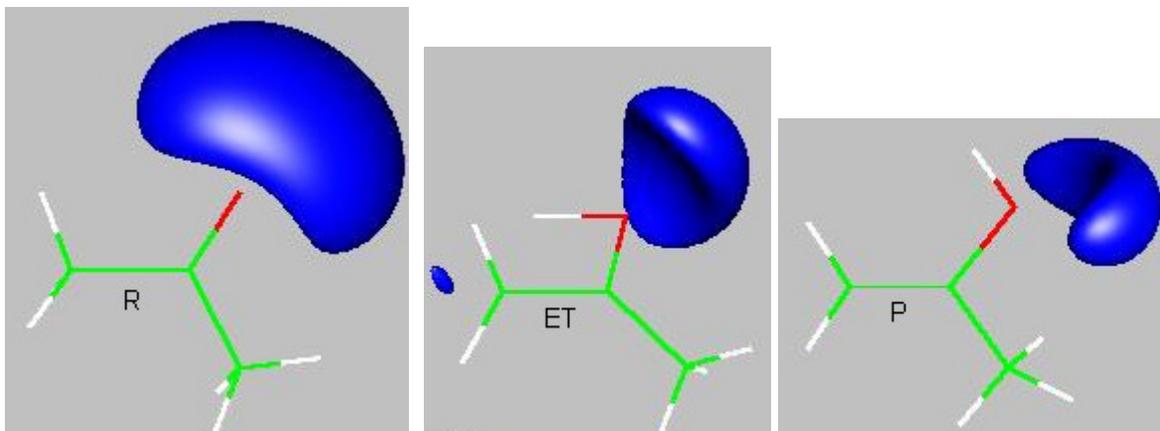
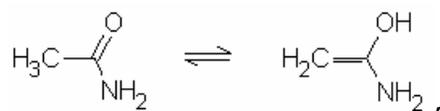


Figura 3.9. Isosuperficie del potencial electrostático, (valor de la isosuperficie: -0.04) para los tautómeros y estado de transición de la reacción de la acetona, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

3.3.1.3. Acetamida

Para la reacción



en la figura 3.10 se observa que la capacidad donadora en el reactivo y en el estado de transición se encuentra mayormente localizada en el oxígeno. De igual forma que en los casos anteriores, el carbono que cede el protón, incrementa su capacidad donadora en el estado de transición. En el producto, la capacidad del oxígeno disminuye considerablemente, mientras que el carbono α y el nitrógeno del grupo amino son regiones con mayor capacidad donadora. Es importante mencionar que el oxígeno tiene el valor más grande de f^- en el reactivo y el estado de transición, mientras que en el producto es mayor en el carbono α y el nitrógeno. Esto se debe a que el grupo amino es más básico que el grupo hidroxilo.

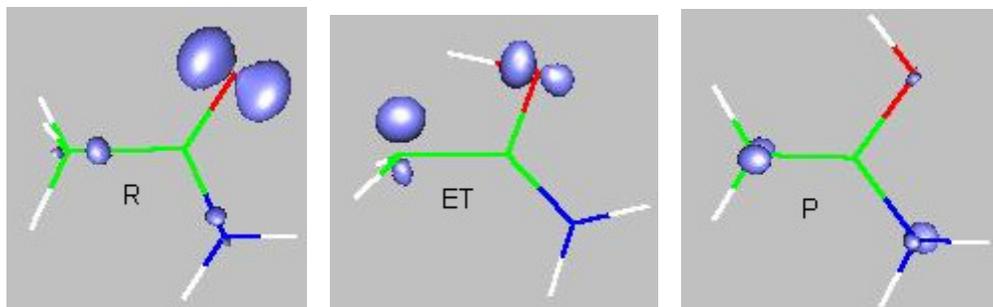


Figura 3.10. Isosuperficie de la función de Fukui f^- (valor de la isosuperficie: 0.03) para los tautómeros y estado de transición de la reacción de la acetamida, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

Para este equilibrio, la figura 3.11 muestra que, en el reactivo, la acumulación de carga se encuentra localizada sobre el oxígeno, mientras que en el nitrógeno es muy pequeña. Este hecho indica que el par libre del nitrógeno está conjugado con el carbonilo, como normalmente ocurre en las amidas. En el estado de transición, la región negativa aparece sobre el oxígeno, y en menor medida, sobre el carbono α . En el producto, la acumulación de carga negativa en el oxígeno disminuye, mientras que se incrementa notablemente en el nitrógeno. Este comportamiento sugiere que, en el producto, el par libre del nitrógeno ya no está conjugado con el enlace doble del enol. Esta diferencia en la conjugación del producto y el reactivo puede atribuirse a la geometría del grupo amino. En el reactivo, el grupo es plano y se conjuga conformando el grupo amida, mientras que, en el producto, el grupo es piramidal y la conjugación ya no se favorece.

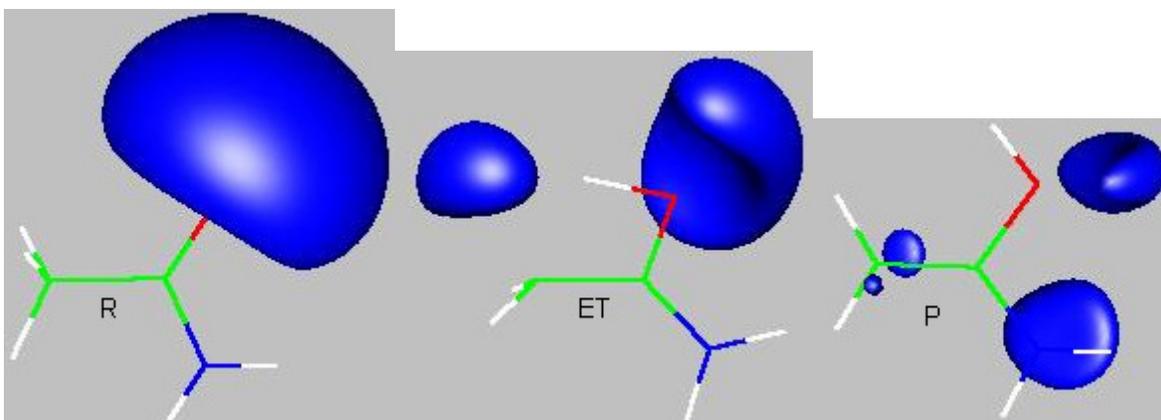
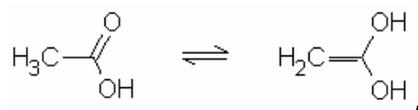


Figura 3.11. Isosuperficie del potencial electrostático, (valor de la isosuperficie: -0.04) para los tautómeros y estado de transición de la reacción de la acetamida, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

3.3.1.4. Ácido acético

Para la reacción



en la figura 3.12 se muestra que el átomo de oxígeno del carbonilo del reactivo es el que tiene mayor capacidad donadora, seguido del oxígeno del grupo OH. En el estado de transición la capacidad del oxígeno del carbonilo disminuye y se incrementa la del carbono que cede al protón. En este caso se observa que el oxígeno del grupo OH pierde su capacidad donadora. En ambos casos, el valor más grande de la función de Fukui f^- se encuentra localizada sobre el oxígeno del carbonilo. Para el producto, la capacidad donadora se encuentra repartida entre los dos grupos OH y el átomo de carbono que cede el protón. En este caso, el grupo OH original es el que tiene el valor mayor de la función de Fukui.

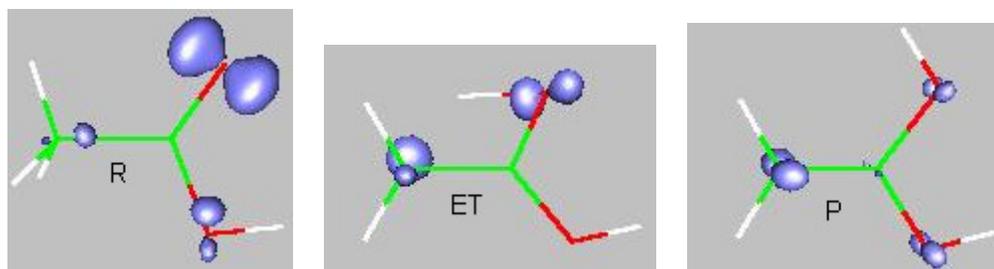


Figura 3.12. Isosuperficie de la función de Fukui f^- (valor de la isosuperficie: 0.03) para los tautómeros y estado de transición de la reacción del ácido acético, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

La figura 3.13 muestra que, en el reactivo, la acumulación de carga negativa se encuentra localizada en el átomo de oxígeno del carbonilo, mientras que en el producto aparece en el oxígeno del sustituyente. Además, en el oxígeno del grupo OH del reactivo no se aprecia la presencia de carga negativa, sin embargo, de acuerdo con la figura 3.13, este átomo presenta capacidad donadora, aunque no es el sitio más donador. Este hecho permite suponer que aun cuando un grupo no presenta acumulación apreciable de carga negativa, éste podría actuar como donador de electrones. Para el producto, el oxígeno del grupo OH original es el único que presenta la acumulación de carga negativa. Este fenómeno puede deberse a que los grupos OH se encuentran en ambientes ligeramente diferentes, ya que el H que del grupo OH original se encuentra orientado hacia el oxígeno del grupo OH recién formado. Es posible que la contribución positiva de dicho átomo de hidrógeno cancele la parte negativa del grupo OH que proviene del grupo carbonilo.

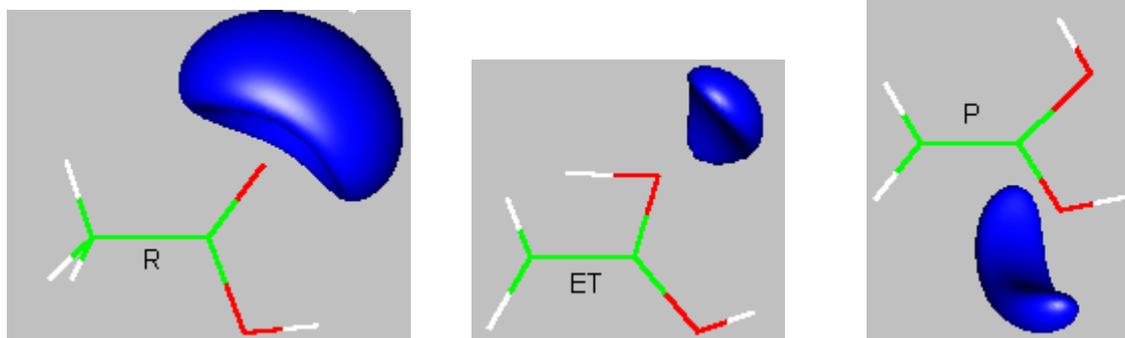
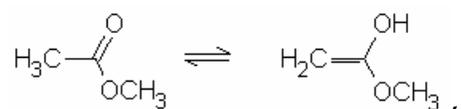


Figura 3.13. Isosuperficie del potencial electrostático, (valor de la isosuperficie: -0.04) para los tautómeros y estado de transición de la reacción del ácido acético, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

3.3.1.5. Acetato de metilo

Para la reacción



en la figura 3.14, la capacidad donadora del oxígeno del grupo metoxi del reactivo es mayor que la del oxígeno del carbonilo. En el estado de transición a medida que ocurre el desplazamiento de hidrógeno, se incrementa la capacidad donadora del carbono que cede al protón, mientras que el oxígeno del carbonilo la mantiene, a pesar de la cercanía del hidrógeno. Esto no ocurre con el oxígeno del grupo metoxi, ya que éste pierde su capacidad donadora. En el producto, el átomo de oxígeno que recibe al protón disminuye su capacidad donadora y, por otro lado, el oxígeno del grupo metoxi vuelve a tener la mayor capacidad donadora.

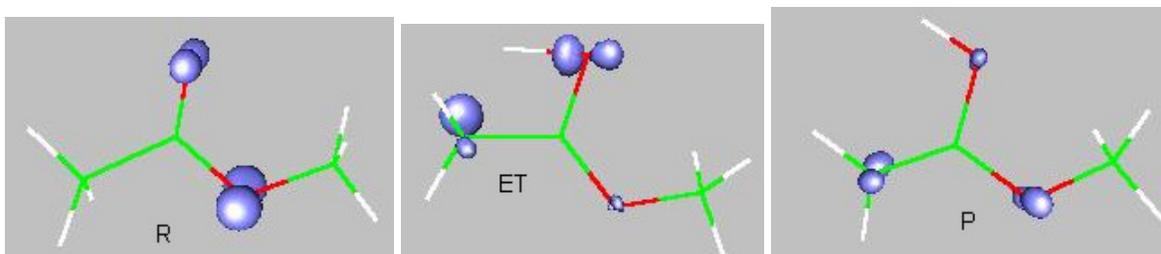


Figura 3.14. Isosuperficie de la función de Fukui f^- (valor de la isosuperficie: 0.03) para los tautómeros y estado de transición de la reacción del acetato de metilo, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

La figura 3.15 muestra las isosuperficies con valor negativo del potencial electrostático para la reacción anterior. Se puede ver que, en el reactivo, la acumulación de carga negativa se encuentra en el átomo de oxígeno del carbonilo, en contraste, con la función de Fukui, en donde la mayor capacidad donadora está localizada sobre el átomo de oxígeno del grupo metoxi. Esto indica que tener electrones en exceso, no necesariamente implica capacidad donadora. Para el estado de transición, sobre el carbono que cede el hidrógeno aparece una región de carga negativa y la del oxígeno que lo recibe disminuye su tamaño. En el producto, la acumulación de carga negativa se localiza en el oxígeno del grupo metoxi, mientras que la del oxígeno que recibe al protón disminuye notablemente.

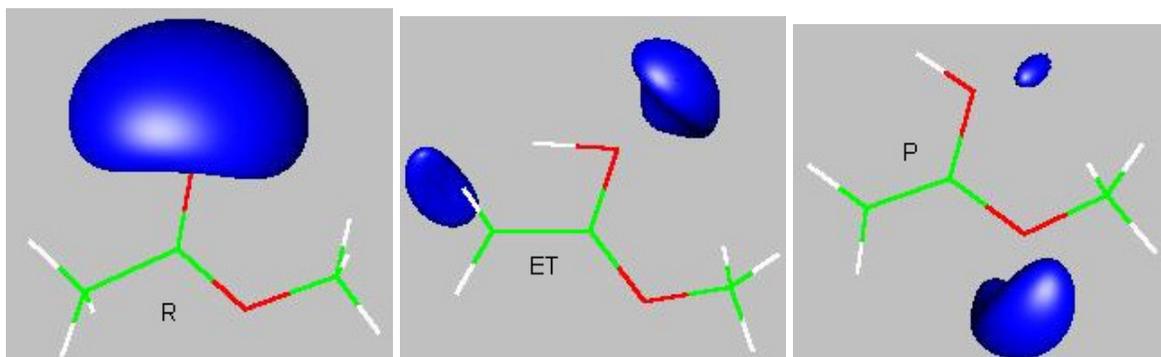
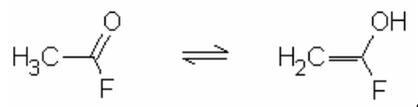


Figura 3.15. Isosuperficie del potencial electrostático, (valor de la isosuperficie: 0.04) para los tautómeros y estado de transición de la reacción del acetato de metilo, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

3.3.1.6. Fluoruro de acetilo

Para la reacción



se observa en la figura 3.16, que la capacidad donadora en esta reacción se encuentra ubicada sobre el átomo de oxígeno. En este sistema, el átomo de flúor presenta menor capacidad donadora que el oxígeno. Incluso, en el producto, el carbono que cede el protón tiene mayor capacidad que el átomo de flúor.

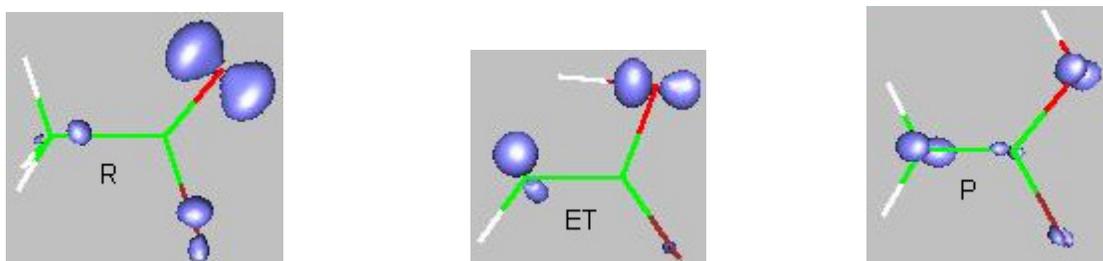


Figura 3.16. Isosuperficie de la función de Fukui f^- (valor de la isosuperficie: 0.03) para los tautómeros y estado de transición de la reacción del fluoruro de acetilo, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

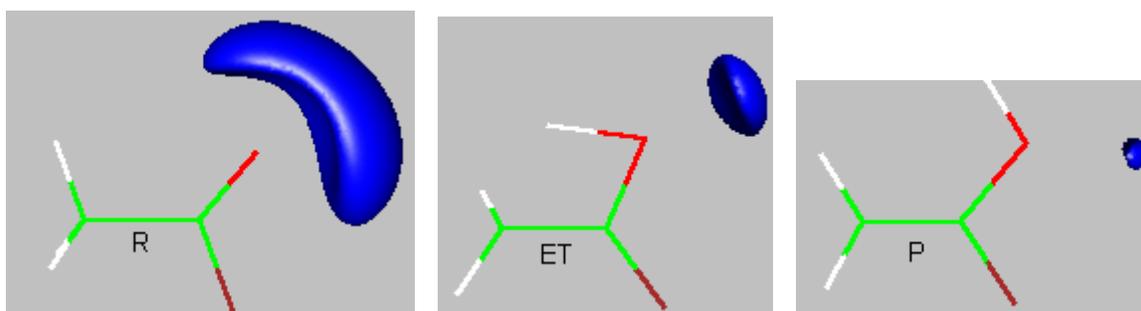


Figura 3.17. Isosuperficie del potencial electrostático, (valor de la isosuperficie: -0.04) para los tautómeros y estado de transición de la reacción del fluoruro de acetilo, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

En la figura 3.17 observamos que la acumulación de carga negativa en el reactivo está situada sobre el oxígeno. Esto se observa también para el estado de

transición y el producto, aunque para el producto la región negativa es muy pequeña.

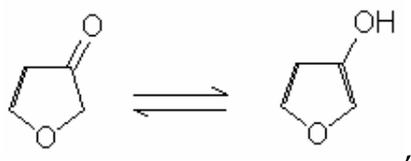
En resumen, se observa que en la mayoría de los casos la mayor capacidad donadora se localiza en el átomo de oxígeno y casi siempre ésta disminuye conforme el protón se transfiere del átomo de carbono α . En los enoles, el átomo de carbono que cede el protón incrementa su capacidad donadora, aunque no es la mayor del sistema. La acumulación de carga negativa en el oxígeno tiene un comportamiento similar a la función de Fukui. Por otro lado, la comparación de ambas propiedades indica que en algunos casos el tener electrones en exceso no necesariamente implica que haya capacidad donadora.

3.3.2. Compuestos aromáticos

Los compuestos aromáticos se agrupan en dos familias, la primera consiste en heterociclos de cinco átomos y la segunda de seis átomos.

3.3.2.1. Heterociclos de cinco miembros

Para la reacción del 3-cetofurano,



en la figura 3.18 se muestra la evolución de la función de Fukui a lo largo de la trayectoria de reacción. La mayor capacidad donadora está localizada

principalmente en los átomos que participan en el intercambio de hidrógeno. En este caso el átomo de oxígeno del sustituyente es el que tiene el valor más grande de la función de Fukui, mientras que en el oxígeno del heterociclo es casi nula.

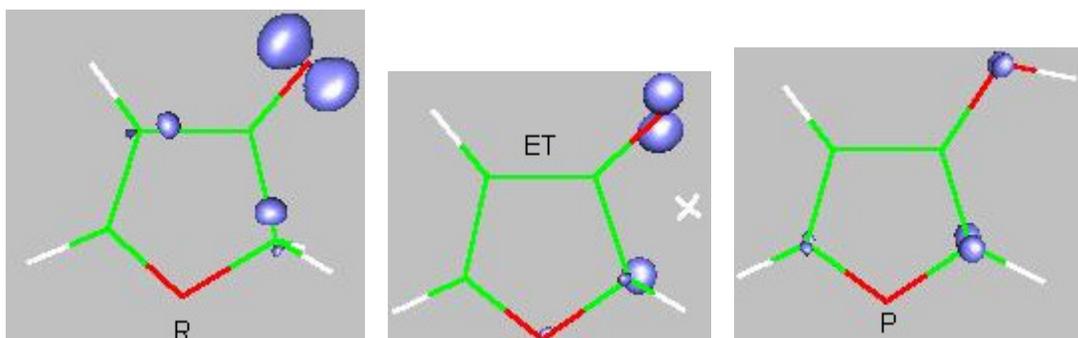


Figura 3.18. Isosuperficie de la función de Fukui f^- (valor de la isosuperficie: 0.03) para los tautómeros y estado de transición de la reacción del 3-cetofurano, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

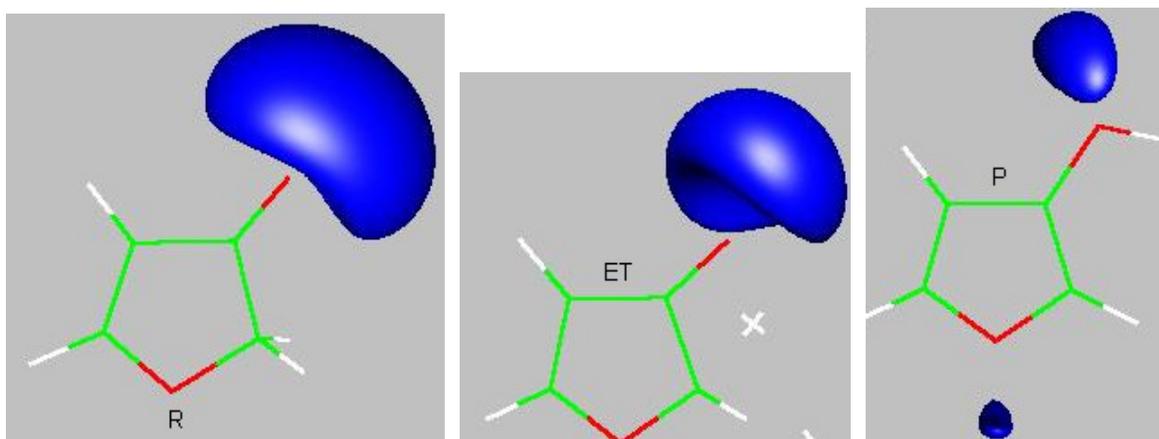
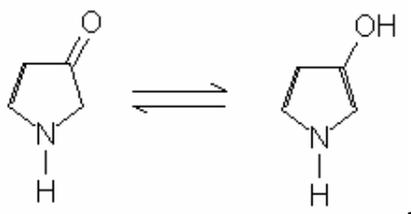


Figura 3.19. Isosuperficie del potencial electrostático, (valor de la isosuperficie: -0.04) para los tautómeros y estado de transición de la reacción del 3-cetofurano, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

En la figura 3.19 se presenta la isosuperficie negativa del potencial electrostático. Para la misma reacción se observa que en los tres casos la acumulación de carga negativa está localizada en el átomo de oxígeno que recibe al protón, y que su tamaño disminuye conforme el protón migra hacia él. Además aparece una región pequeña sobre el oxígeno del heterociclo. Esta observación está

en concordancia con el comportamiento aromático del furano, en donde uno de los pares libres del oxígeno está conjugado con el ciclo.

Para la reacción del 3-cetopirrol,



en la figura 3.20, podemos notar que el valor más grande de la función de Fukui en el reactivo se encuentra sobre el átomo de nitrógeno. En el estado de transición, el oxígeno es el que tiene mayor capacidad donadora mientras que la del nitrógeno disminuye. Finalmente, en el enol, el oxígeno es el que conserva su capacidad donadora, a pesar de que ya se encuentra protonado, y en el nitrógeno desaparece. Este hecho se debe a que el par libre del nitrógeno se encuentra conjugado con el anillo.

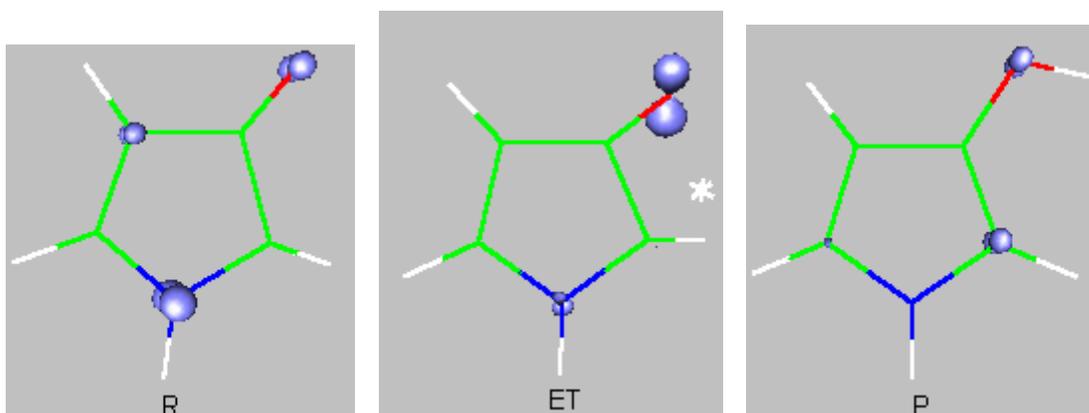


Figura 3.20. Isosuperficie de la función de Fukui f^- (valor de la isosuperficie: 0.03) para los tautómeros y estado de transición de la reacción del 3-cetopirrol, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

Por otro lado, en la figura 3.21 observamos que la mayor acumulación de carga negativa se localiza en el átomo de oxígeno de las tres especies. Sin embargo, el nitrógeno no presenta acumulación de carga, a pesar de que, en el reactivo, él presenta el valor más grande de la función de Fukui.

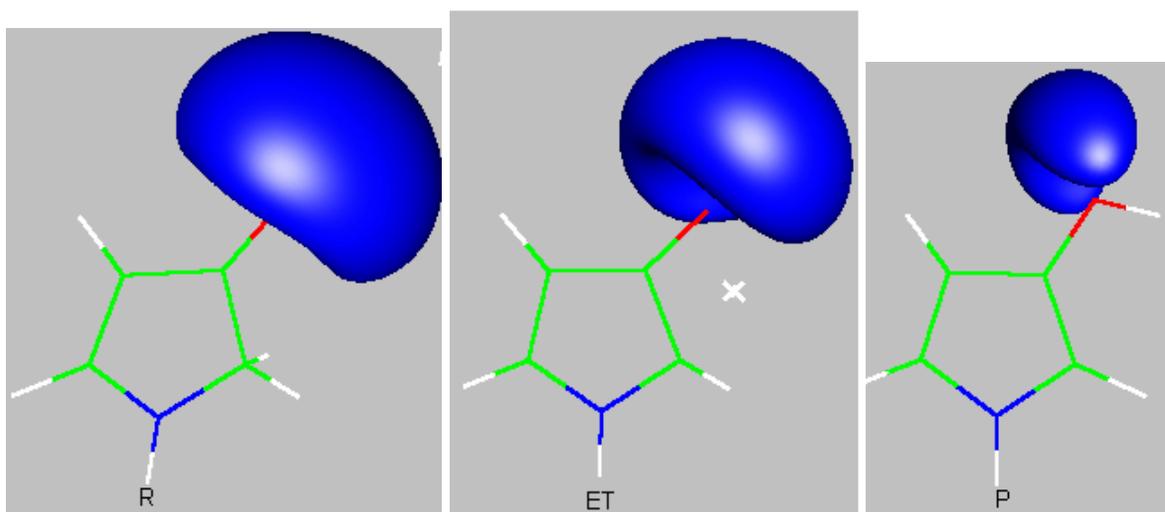
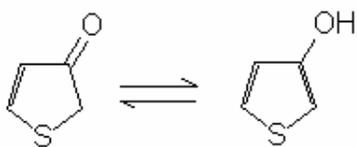


Figura 3.21. Isosuperficie del potencial electrostático, (valor de la isosuperficie: -0.04) para los tautómeros y estado de transición de la reacción del 3-cetopirrol, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

Para la reacción del 3-cetotiofeno,



en la figura 3.22 podemos notar que el valor más grande de la función de Fukui en el reactivo se encuentra en el átomo de azufre. Finalmente, en el enol, el oxígeno incrementa su capacidad donadora, a pesar de que ya se encuentra protonado, y en el azufre desaparece. Una posible explicación consiste en suponer que los electrones del azufre se encuentran conjugados con el anillo.



Figura 3.22. Isosuperficie de la función de Fukui f^- (valor de la isosuperficie 0.03) para los tautómeros y estado de transición de la reacción del 3-cetotiofeno, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

Por otro lado, en la figura 3.23 observamos que la mayor acumulación de carga negativa se localiza en el átomo de oxígeno, a pesar que en la figura anterior en el reactivo el azufre es el que tiene mayor capacidad de donar. Curiosamente, el azufre no presenta acumulación de carga negativa. Para este equilibrio hasta el momento no ha sido posible encontrar el estado de transición, a pesar de que se siguen la misma metodología que para el resto de los equilibrios.

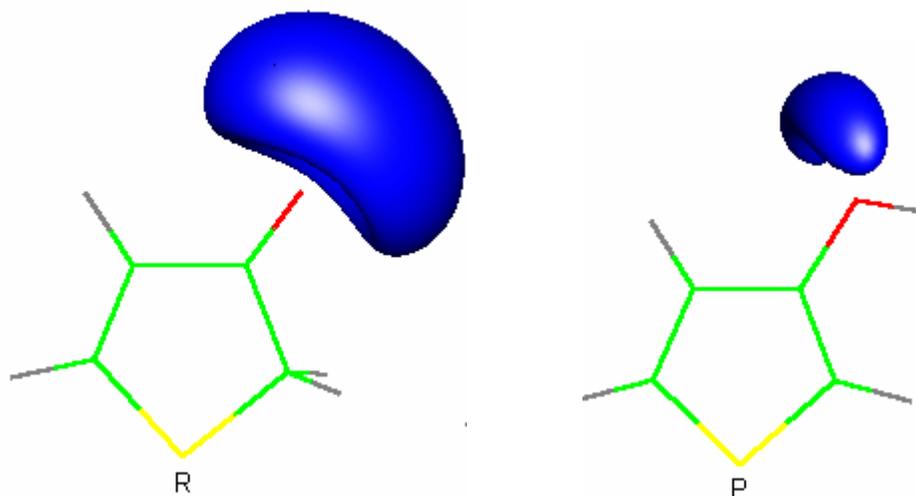
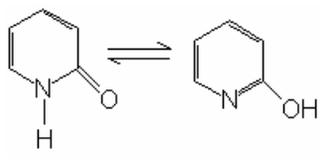


Figura 3.23. Isosuperficie del potencial electrostático, (valor de la isosuperficie: -0.04) para los tautómeros y estado de transición de la reacción del 3-cetotiofeno, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

3.3.2.2. Heterociclos de seis miembros

Para la reacción de la 2-piridona,



la capacidad donadora de las especies se ilustra en la figura 3.24. En el tautómero ceto, tanto el oxígeno como el nitrógeno tienen la capacidad de donar electrones, sin embargo el valor máximo de la función de Fukui se localiza en el oxígeno, al igual que en el estado de transición. De manera similar, en el producto, la mayor capacidad de donar electrones se encuentra situada en el átomo de oxígeno, mientras que en el nitrógeno no presenta esta propiedad, a diferencia del tautómero ceto. Este comportamiento es similar al que se observa en el pirrol.

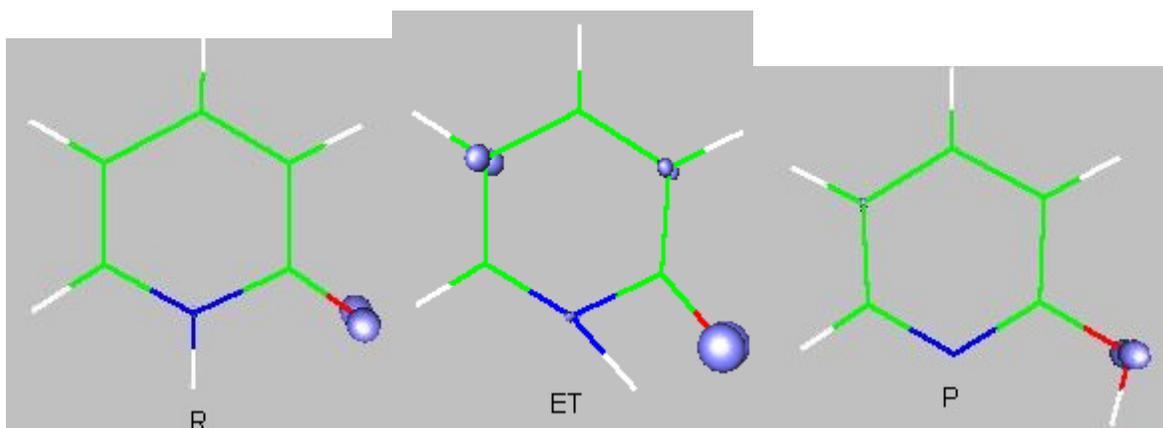


Figura 3.24. Isosuperficie de la función de Fukui f^- (valor de la isosuperficie: 0.03) para los tautómeros y estado de transición de la reacción de la 2-piridona, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

Mediante el análisis del potencial electrostático, figura 3.25, se muestra que la acumulación de carga negativa se encuentra sobre el átomo de oxígeno, tanto en el reactivo como en el estado de transición, mientras que para el producto

se encuentra repartida entre el oxígeno y el nitrógeno. Hay que mencionar que la región negativa del nitrógeno está un poco desplazada hacia el lado opuesto del grupo OH. Esto parece ser consecuencia de la cercanía del átomo de hidrógeno del grupo OH, en donde la contribución positiva del hidrógeno al potencial electrostático molecular cancela parcialmente la contribución negativa del átomo de nitrógeno.

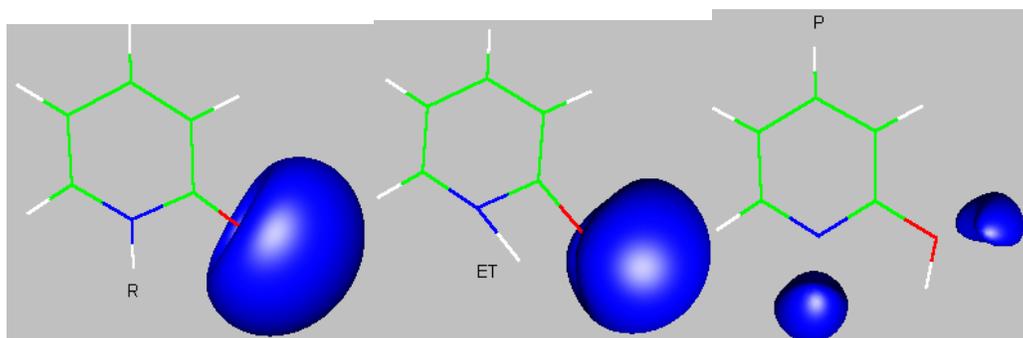
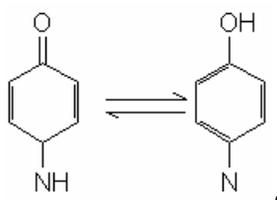


Figura 3.25. Isosuperficie del potencial electrostático, (valor de la isosuperficie: -0.04) para los tautómeros y estado de transición de la 2-piridona, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

En todos los casos discutidos anteriormente la forma ceto es la más estable y generalmente se presentan comportamientos similares.

En la reacción de la 4-piridona,



el tautómero enol es más favorecido termodinámicamente y para este equilibrio no se estudia el estado de transición. En este equilibrio, la capacidad donadora para la forma ceto se encuentra localizada principalmente en el átomo de oxígeno y el nitrógeno prácticamente no contribuye, de hecho los carbonos que están en la

posición 3 y 5 tienen mayor capacidad que éste. Por otro lado, en el tautómero enol, el átomo que presenta la mayor capacidad donadora es el nitrógeno, mientras que desaparece en el oxígeno, al igual que en los carbonos 3 y 5, como se muestra en la figura 3.26. Cabe mencionar que generalmente este comportamiento no ocurre en los casos en donde la forma ceto es la más estable, ya que en éstos el oxígeno no pierde toda su capacidad de donar electrones, aun cuando está protonado.

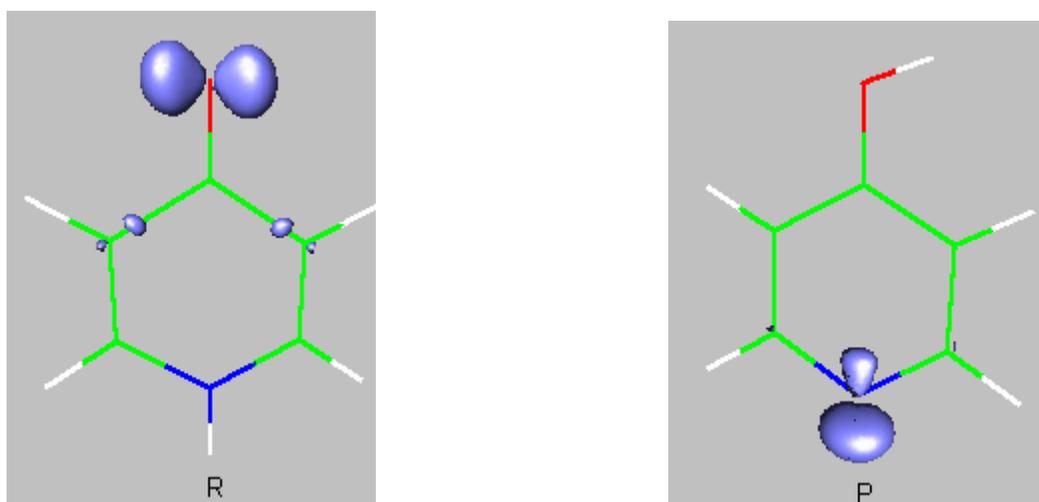


Figura 3.26. Isosuperficie de la función de Fukui f^- (valor de la isosuperficie: 0.03) para los tautómeros y estado de transición de la 4-piridona, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

El análisis del potencial, figura 3.27, muestra que la acumulación de carga negativa para la forma ceto se encuentra en el átomo de oxígeno y que, en el producto, se localiza principalmente en el átomo de nitrógeno, en total acuerdo con la función de Fukui, figura 3.26. La ausencia de carga negativa en la 4-hidroxipiridina puede deberse a la conjugación de los pares libres del oxígeno con el anillo. Por otro lado es importante recordar que ésta es la única reacción en donde la forma enol es la más estable.

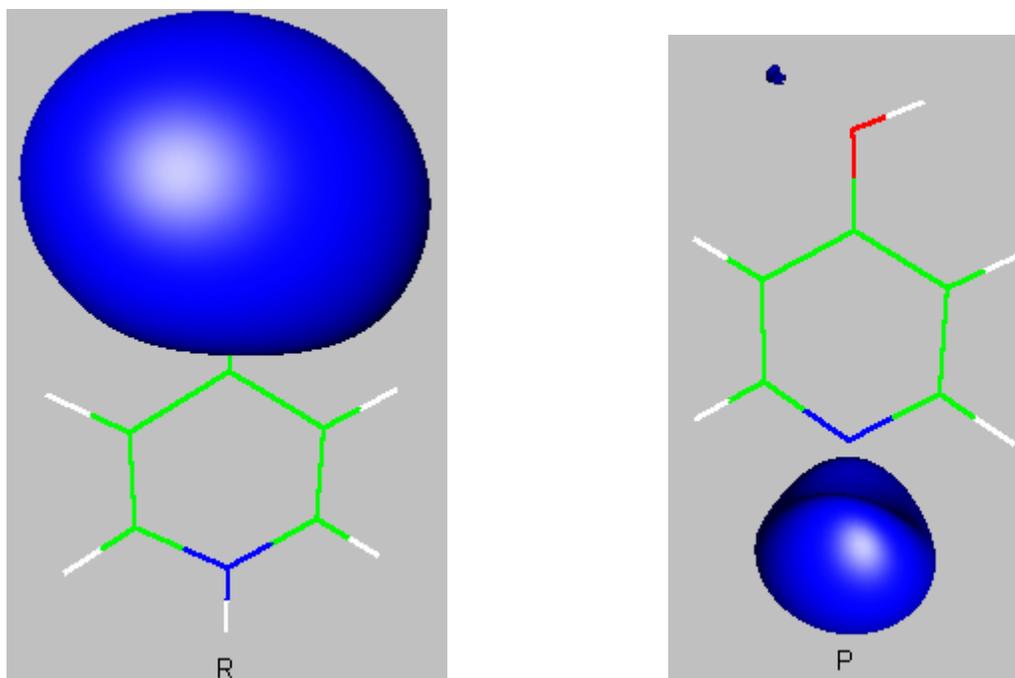


Figura 3.27. Isosuperficie del potencial electrostático, (valor de la isosuperficie: -0.04) para los tautómeros y estado de transición de la reacción de la 4-piridona, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

3.3.3. Iones enolato

La base conjugada de un compuesto con el grupo carbonilo es un anión enolato. La estabilidad de estos sistemas se atribuye al efecto de resonancia, debido a la capacidad del sistema de deslocalizar la carga negativa entre los átomos de carbono y oxígeno.

En los iones enolato de los compuestos alifáticos se observa que la capacidad donadora del oxígeno es mayor que la del carbono, ya que el oxígeno tiene el valor más grande de la función de Fukui, figura 3.28.

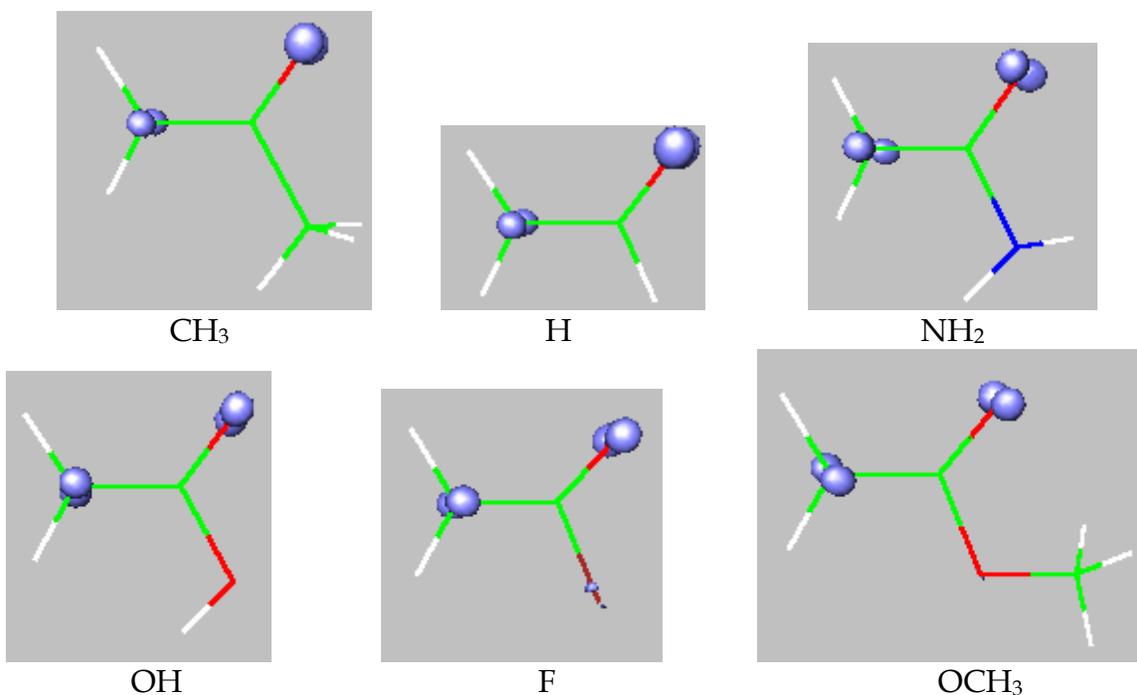


Figura 3.28. Isosuperficie de la función de Fukui f^- (valor de la isosuperficie: 0.03) para los iones enolato de los compuestos alifáticos, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

De manera similar, mediante el análisis del potencial electrostático, figura 3.29, notamos que la acumulación de carga negativa se encuentra sobre el átomo de oxígeno.

También se puede observar que el sustituyente afecta a las propiedades del oxígeno. La acumulación de carga negativa sobre el átomo de oxígeno tiende a disminuir a medida que aumenta la electronegatividad del sustituyente.

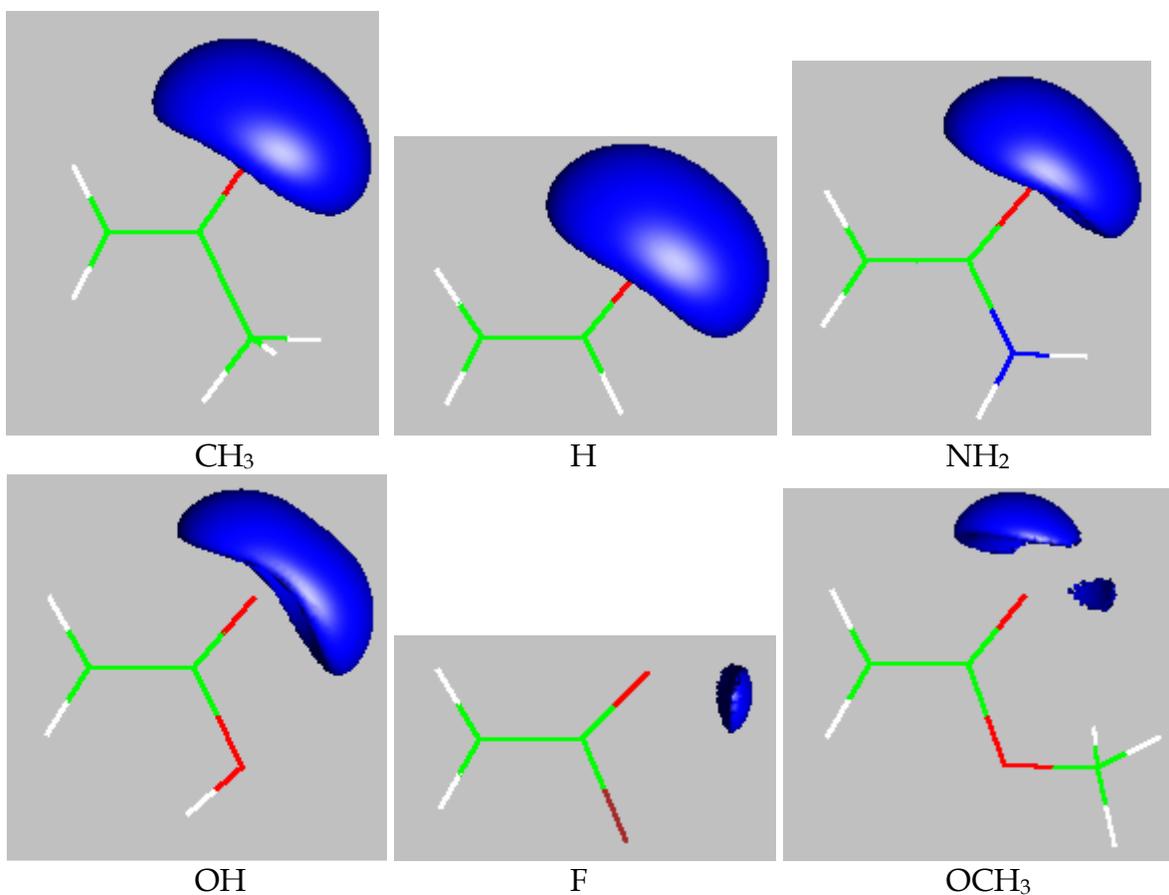


Figura 3.29. Isosuperficie del potencial electrostático, (valor de la isosuperficie: -0.23) para los iones enolato de los compuestos alifáticos, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

Con los resultados anteriores uno podría sugerir que en un enol, el sitio más probable de protonación debe ser el átomo de oxígeno. Desafortunadamente, en este caso, los parámetros de reactividad no predicen correctamente el sitio de protonación. Las energías de protonación de la tabla 3.7, indican que la especie protonada más estable para este tipo de compuesto es el tautómero ceto.

Para el caso de los compuestos aromáticos, los resultados no cambian mucho con respecto a lo que se observa en los alifáticos, figura 3.30.

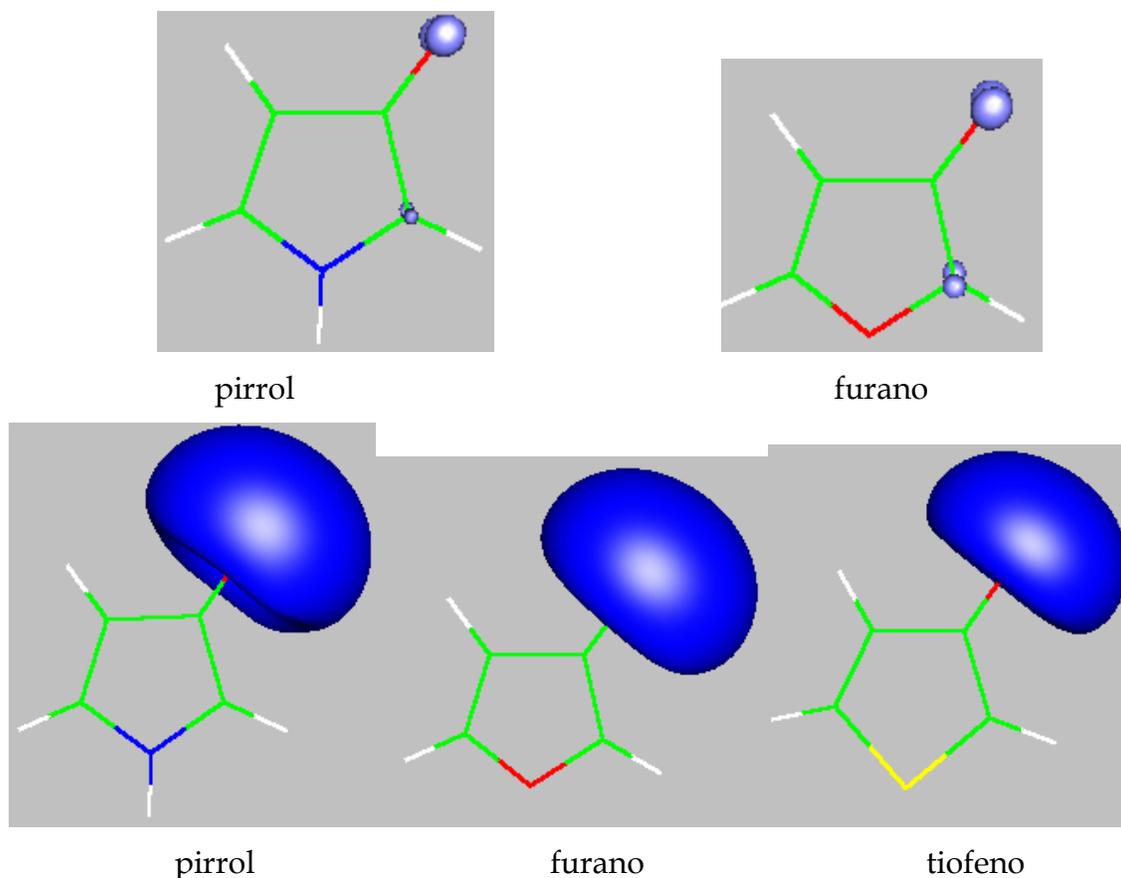


Figura 3.30. Isosuperficie de la función de Fukui f^- (valor de la isosuperficie: 0.03) y del potencial electrostático (valor de la isosuperficie: -0.23) para los iones enolato de los compuestos aromáticos, calculadas con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

Sin embargo, hay que mencionar que para el caso del anión enolato de la 4-hidroxipiridina, la predicción de los parámetros locales, fig. 3.31 es correcta. Para este compuesto, el tautómero enol es el más estable y, por lo tanto, el sitio de protonación corresponde al oxígeno. Esto se puede ver en la figura 3.31, en donde se presentan la función de Fukui y el potencial electrostático. En esta figura se observa que los valores máximos de la capacidad de donadora y la acumulación de carga negativa se localizan sobre el oxígeno.

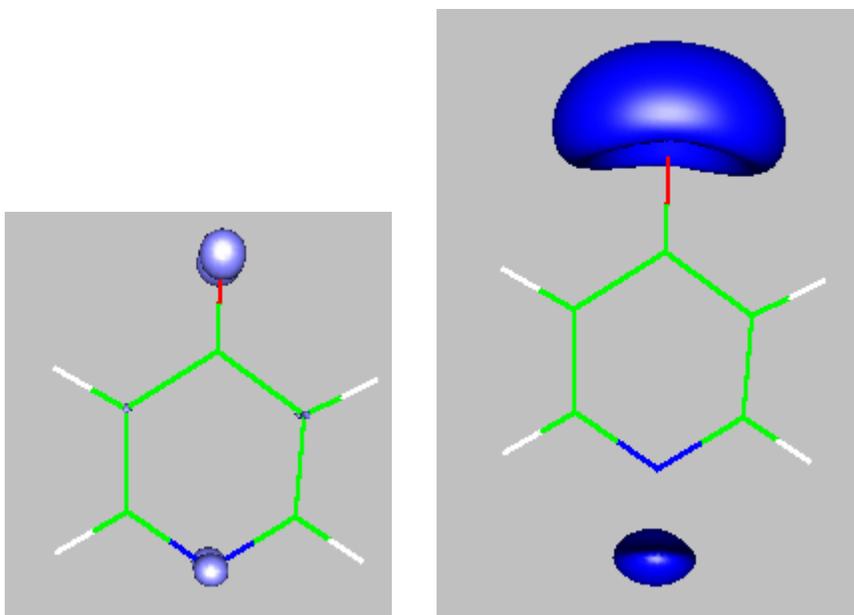


Figura 3.31. Isosuperficie de la función de Fukui f^- (valor de la isosuperficie: 0.03) y del potencial electrostático, (valor de la isosuperficie: -0.23) para el ion enolato de la 4-hidroxipiridina, calculadas con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

A partir de los resultados anteriores se puede concluir que esta metodología no es adecuada para predecir el sitio más probable de protonación de los iones enolato.

3.4. Efecto del sustituyente

3.4.1. Propiedades de los sustituyentes

Para poder hacer un análisis del efecto sustituyente primero se analizan los sustituyentes por separado, los cuales se dividen en electrodonadores (CH_3) y electroattractores (NH_2 , OH , OCH_3 , F).

Dentro de la teoría de funcionales de la densidad existen parámetros que permiten hacer un análisis de estos sistemas. En la tabla 3.8 se muestran

parámetros globales de reactividad química para los sustituyentes que se utilizan en este trabajo. En primer lugar se tiene al hidrógeno, que es el que se toma como de referencia, seguido de un sustituyente electrodonador CH₃, y finalmente los grupos electroattractores. En la tabla se presentan los valores calculados de la afinidad electrónica (A), la electronegatividad (χ), el número máximo de electrones que pueden estabilizar un sistema (ΔN_{\max}) y el índice de electrofilia (ω) de cada sustituyente. Los valores de la tabla indican que existe un orden similar al de la tabla periódica, excepto por el sustituyente OCH₃. Esto se debe a que es el único sustituyente que no presenta el mismo ambiente, ya que el átomo de oxígeno está unido a un grupo metilo, mientras que, en los demás sustituyentes, los átomos están saturados con átomos de hidrógeno. Por ejemplo, el sustituyente flúor tiene el valor máximo de electronegatividad, de electrofilia y la cantidad máxima de electrones que puede aceptar. Este comportamiento está de acuerdo con las propiedades de un electroattractor fuerte.

A partir de las propiedades que se muestran en la tabla 3.8 es posible clasificar a los sustituyentes, en comparación con el hidrógeno. De tal forma que el sustituyente metilo tiene propiedades electroatrayentes menores que el hidrógeno, por lo que actúa como un electrodonador, mientras que los otros sustituyentes son claramente electroattractores.

Tabla 3.8 Parámetros globales de reactividad para los sustituyentes en u.a.

	H	CH ₃	NH ₂	OCH ₃	OH	F
A	0.032	0.014	0.025	0.048	0.101	0.127
χ	0.267	0.208	0.239	0.235	0.355	0.407
ΔN_{\max}	0.568	0.537	0.559	0.628	0.699	0.726

ω	0.076	0.056	0.067	0.074	0.124	0.148
----------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

3.4.2. Visualización del efecto del sustituyente

Al estudiar los tautómeros ceto y enol por separado, tanto para compuestos alifáticos como para los aromáticos, se puede analizar el efecto del sustituyente. Para este estudio, se proyecta el potencial electrostático molecular sobre una isosuperficie de la densidad y se hace un análisis del efecto de los grupos funcionales sobre cada tipo de tautómero.

3.4.2.1. Compuestos alifáticos

En el caso de los compuestos alifáticos, como ya se dijo anteriormente, se analiza como afecta el sustituyente a los tautómeros ceto y enol por separado. El compuesto con hidrógeno se toma como sistema de referencia, acetaldehído para los tautómeros ceto, alcohol vinílico para los enoles.

Con este esquema de visualización, en la figura 3.32, el color azul representa la parte más negativa del potencial electrostático, mientras que el rojo la parte más positiva. El color verde asociado con zonas ligeramente negativas, mientras que el amarillo representa sitios ligeramente positivos. En general se observa que el sustituyente afecta más fuertemente al carbono del carbonilo, después al oxígeno y en algunos casos a los hidrógenos del grupo metilo. Esto se debe principalmente a su cercanía.

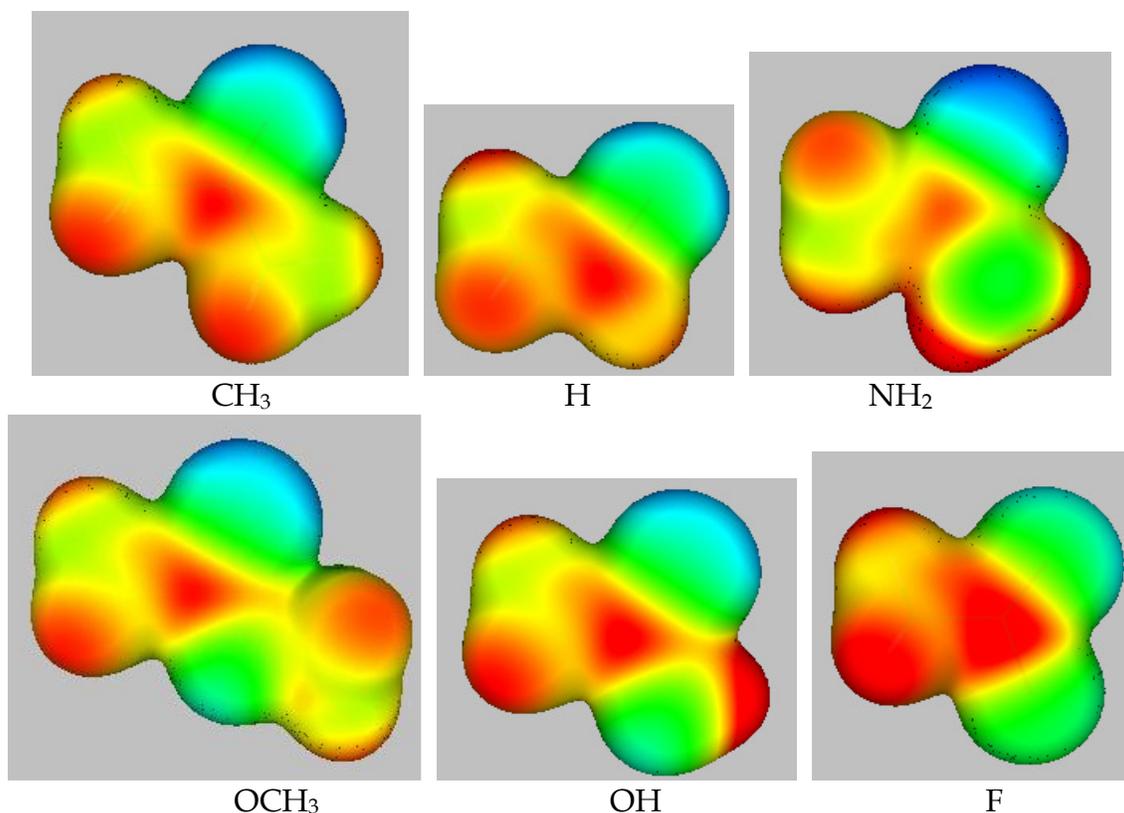


Figura 3.32. Potencial electrostático, proyectado sobre una superficie molecular calculada con la densidad (valor de la isosuperficie: (0.01), el color rojo representa el máximo en la escala (0.1) y el color azul oscuro el valor mínimo (-0.1)). Las propiedades del tautómero ceto de los compuestos alifáticos están calculadas con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

En la figura 3.32 se observa que el carbono del carbonilo es menos positivo cuando se tiene CH_3 como sustituyente. Este comportamiento es una evidencia directa del carácter electrodonador del grupo CH_3 .

La primera comparación se hace entre el compuesto con hidrógeno y el que tiene al grupo electrodonador CH_3 . Los resultados muestran que el oxígeno del carbonilo es más negativo cuando se tiene al CH_3 como sustituyente.

Una comparación similar se puede hacer con los compuestos que tienen como sustituyentes al grupo OH y al grupo OCH_3 . Se observa el carbono del

carbonilo es menos positivo cuando se tiene al OCH_3 como sustituyente, mientras que el oxígeno es más negativo.

Al hacer un análisis de los compuestos con hidrógeno y flúor, es evidente que el grupo fluoruro atrae la carga de todo el sistema, ya que todos los sitios son menos negativos, o bien más positivos.

El sustituyente hidroxilo también es un electroatractor fuerte, como lo muestran los parámetros de la tabla 3.8, aunque no tanto como el grupo fluoruro. Este comportamiento se ve reflejado en la figura 3.32, en donde los efectos electroattractores son similares al flúor aunque de magnitud menor.

Por otro lado, al tener el grupo amino, parece que los pares libres del nitrógeno contribuyen a donar carga. En este caso, la geometría del grupo amino es plana, por lo tanto sus electrones se conjugan. Por esta razón, el oxígeno del carbonilo es el más negativo de todos los sistemas y el carbono correspondiente es el menos positivo.

Para los tautómeros con la forma enólica, en la figura 3.33 se hace un análisis de manera similar, tomando como referencia al compuesto con hidrógeno como sustituyente.

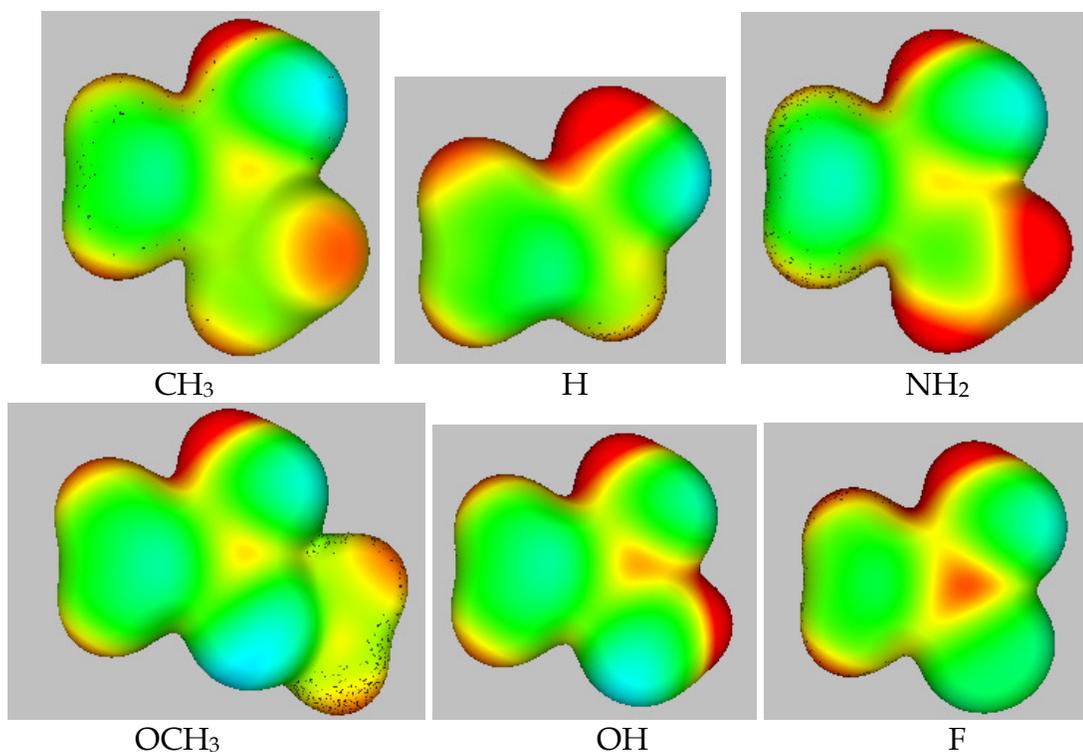


Figura 3.33. Potencial electrostático, proyectado sobre una superficie molecular calculada con la densidad (valor de la isosuperficie: (0.01), el color rojo representa el máximo en la escala (0.1) y el color azul oscuro el valor mínimo (-0.1)). Las propiedades del tautómero enol de los compuestos alifáticos están calculadas con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

Si se compara los enoles con sustituyentes electroattractores, se observa que el compuesto con grupo flúor es el que tiene al carbono más positivo, siguiendo los compuestos con los grupos hidroxilo, metoxi, y amino.

Por otro lado, haciendo una comparación general, se observa que al tener como sustituyente a un electrodonador como el CH₃, el oxígeno del carbonilo es el más negativo de todos. Al comparar compuestos con los grupos hidrógeno y metilo se observa nuevamente el efecto electrodonador del grupo metilo.

Un hecho interesante se presenta en los tautómeros ceto y enol con sustituyente amino. Si se observa al oxígeno de la acetamida, éste presenta la mayor carga negativa de los tautómeros ceto, mientras que en el enol con el grupo

amino, el oxígeno no es el más negativo. Este comportamiento puede ser explicado a partir de la geometría de ambos sistemas. En el enol, la geometría es piramidal y, por lo tanto, sus electrones no se conjugan con el enlace doble del enol. Por el contrario, en el tautómero ceto, la geometría del grupo amino es plana, lo que favorece la conjugación del grupo amida. Por esta diferencia, el efecto del grupo amino es distinto.

3.4.2.2. Compuestos aromáticos

En los compuestos aromáticos también se analiza el efecto del sustituyente en los tautómeros ceto y enol por separado.

Al comparar los tres tautómeros con la forma ceto, figura 3.34, se puede observar que cuando se tiene como heteroátomo al azufre (tiofeno), el átomo de oxígeno del carbonilo es menos negativo, comparado con los otros dos heterociclos. Por otro lado si tenemos al grupo NH (pirrol), éste hace que el oxígeno sea más negativo. Para el 3-cetopirrol, el carbono del carbonilo es el menos positivo de los tres casos. Por otro lado los hidrógenos del ciclo más positivos se encuentran cuando se tiene como heteroátomo al oxígeno.

En los enoles se observa una tendencia similar que en los tautómeros ceto, ya que, al tener al grupo NH, se tiene al oxígeno más negativo. Por otra parte, en el oxígeno del ciclo del furano aparece una pequeña acumulación de carga negativa. En general, para los tres sistemas, el resto de los átomos son esencialmente positivos.

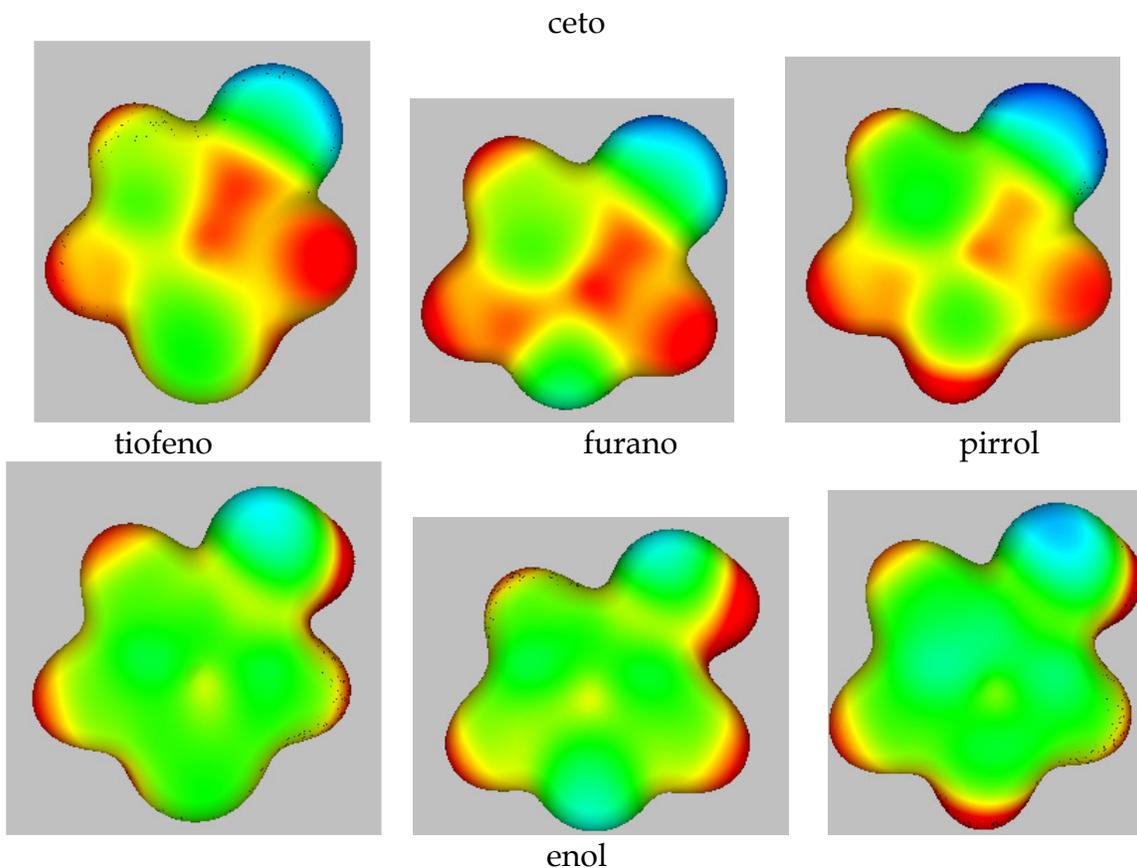


Figura 3.34. Potencial electrostático, proyectado sobre una superficie molecular calculada con la densidad (valor de la isosuperficie: (0.01), el color rojo representa el máximo en la escala (0.1) y el color azul oscuro el valor mínimo (-0.1)). Las propiedades de los tautómeros ceto-enol de los compuestos aromáticos, están calculadas con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

En el caso de las piridonas, figura 3.35 se observa que el oxígeno más negativo se presenta en la 4-piridona. La carga menos negativa en la 2-piridona puede explicarse por la cercanía que tienen el nitrógeno y oxígeno, ambos átomos electronegativos que compiten por los electrones disponibles. Por otro lado los hidrógenos vecinos al grupo ceto son los menos positivos. La separación de carga positiva y negativa indica que el momento dipolar de la 4-piridona será mucho mayor.

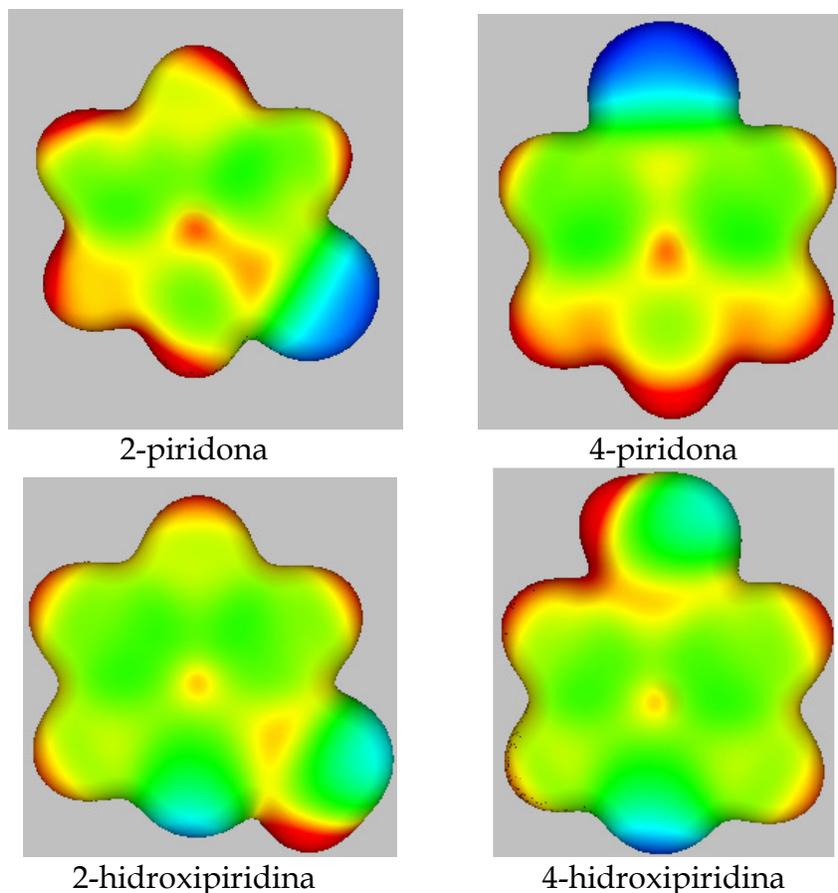


Figura 3.35. Potencial electrostático, proyectado sobre una superficie molecular calculada con la densidad (valor de la isosuperficie: (0.01), el color rojo representa el máximo en la escala (0.1) y el color azul oscuro el valor mínimo (-0.1)). Las propiedades de las piridinas y piridonas están calculadas con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

De las formas enólicas se puede decir que el nitrógeno de la 4-hidroxi piridina es el que presenta la mayor acumulación de carga negativa. En este caso, los hidrógenos vecinos al átomo de nitrógeno son más positivos. Debido a la protonación, el oxígeno disminuyó su carga negativa en ambos casos, aunque es la carga del oxígeno más negativa en la 2-hidroxi piridina. A diferencia del tautómero ceto, la 4-hidroxi piridina no presenta un momento dipolar grande.

Por otro lado, los parámetros de tipo global nos permiten clasificar a los sustituyentes de acuerdo a su capacidad de atraer carga. Esta tendencia se ve corroborada en las moléculas sustituidas.

3.4.2.3. Efecto de la posición del sustituyente en las hidroxipiridinas.

En la sección 3.3.2.2 se observa que la acumulación de carga negativa en el átomo de oxígeno en las hidroxipiridinas depende fuertemente de la posición del sustituyente. Por esta razón se decidió comparar a las hidroxipiridinas. El análisis de las hidroxipiridinas toma como sistema de referencia a la piridina, y se comparan los parámetros locales de reactividad para los tres isómeros estructurales.

La piridina es un compuesto heterocíclico parecido al benceno, con una energía de resonancia alta. La presencia del nitrógeno en el anillo tiene un efecto desactivante con respecto al benceno. Un ataque electrófilico sobre anillo tiende a ocurrir en las posiciones 3 y 5, que son los carbonos menos positivos, de acuerdo a la figura 3.36.

En estos sistemas se observa que los átomos de carbono en las posiciones orto y para relativas al sustituyente (-OH) son los menos positivos para la 2-hidroxipiridina y la 4-hidroxipiridina. Es decir, los carbonos 3 y 5 reaccionarían en primer lugar con un electrófilo. Este hecho es similar al efecto orientador del sustituyente hidroxilo en los bencenos sustituidos, en donde este grupo actúa como es un activador muy fuerte que orientan en las posiciones orto y para.

Por otro lado, el caso de la 3-hidroxipiridina muestra que en general todo el anillo es positivo y por lo tanto, estaría totalmente desactivado, figura 3.36.

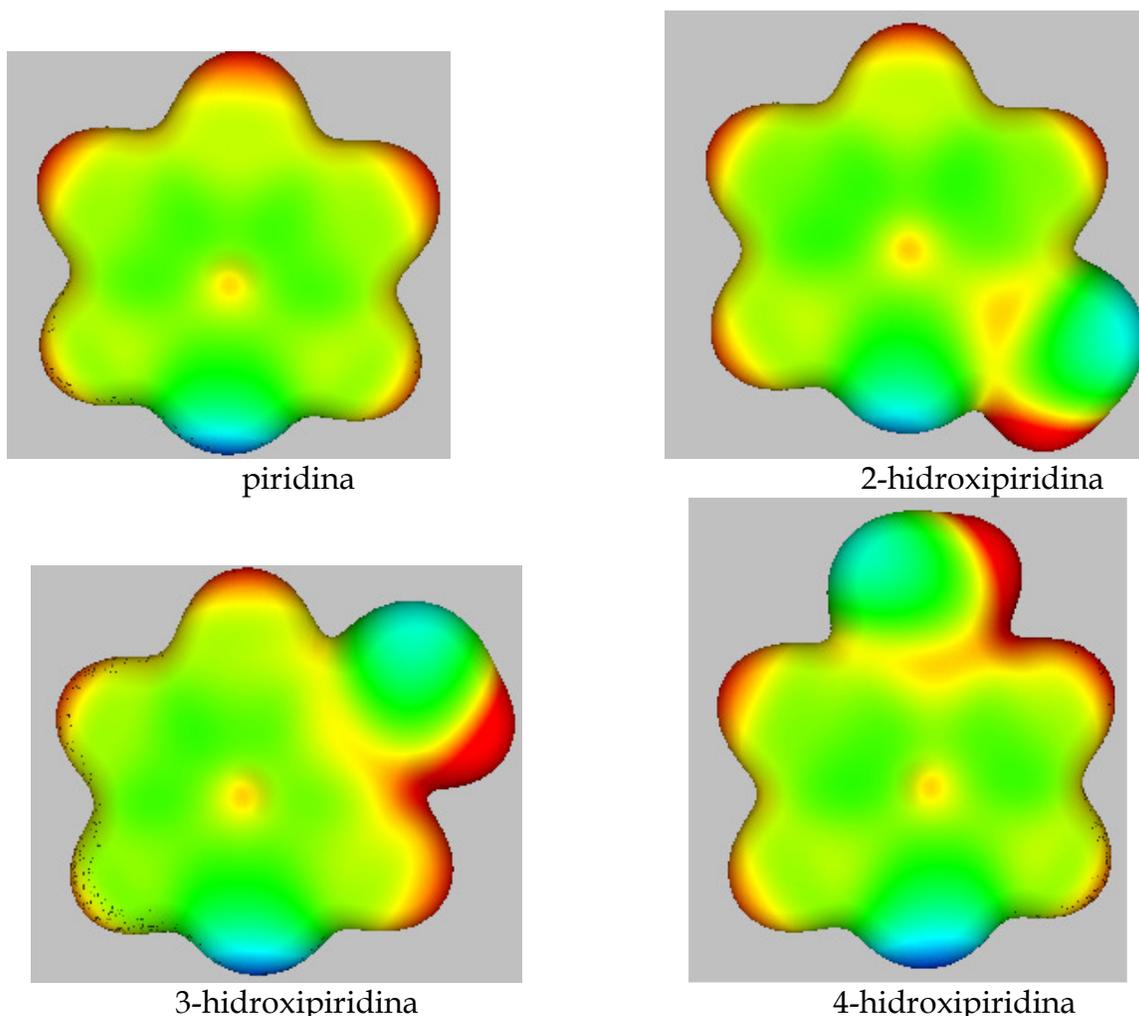


Figura 3.36. Potencial electrostático proyectado sobre una superficie molecular calculada con la densidad (valor de la isosuperficie: 0.01), el color rojo representa el máximo en la escala (0.1) y el color azul oscuro el valor mínimo (-0.1). Las propiedades de las hidroxipiridinas están calculadas con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

Un análisis comparativo para estos sistemas se puede hacer con la función de Fukui y el potencial electrostático. Dado que la 3-hidroxipiridina no tiene un equilibrio tautomérico con el átomo de nitrógeno, esta molécula no fue presentada en las secciones anteriores. La figura 3.37 muestra a la función de Fukui

para las tres hidroxipiridinas en una representación diferente. En este caso, la función de Fukui se proyecta sobre una isosuperficie positiva del potencial electrostático que representa muy bien a la molécula y que permite identificar claramente cada átomo.

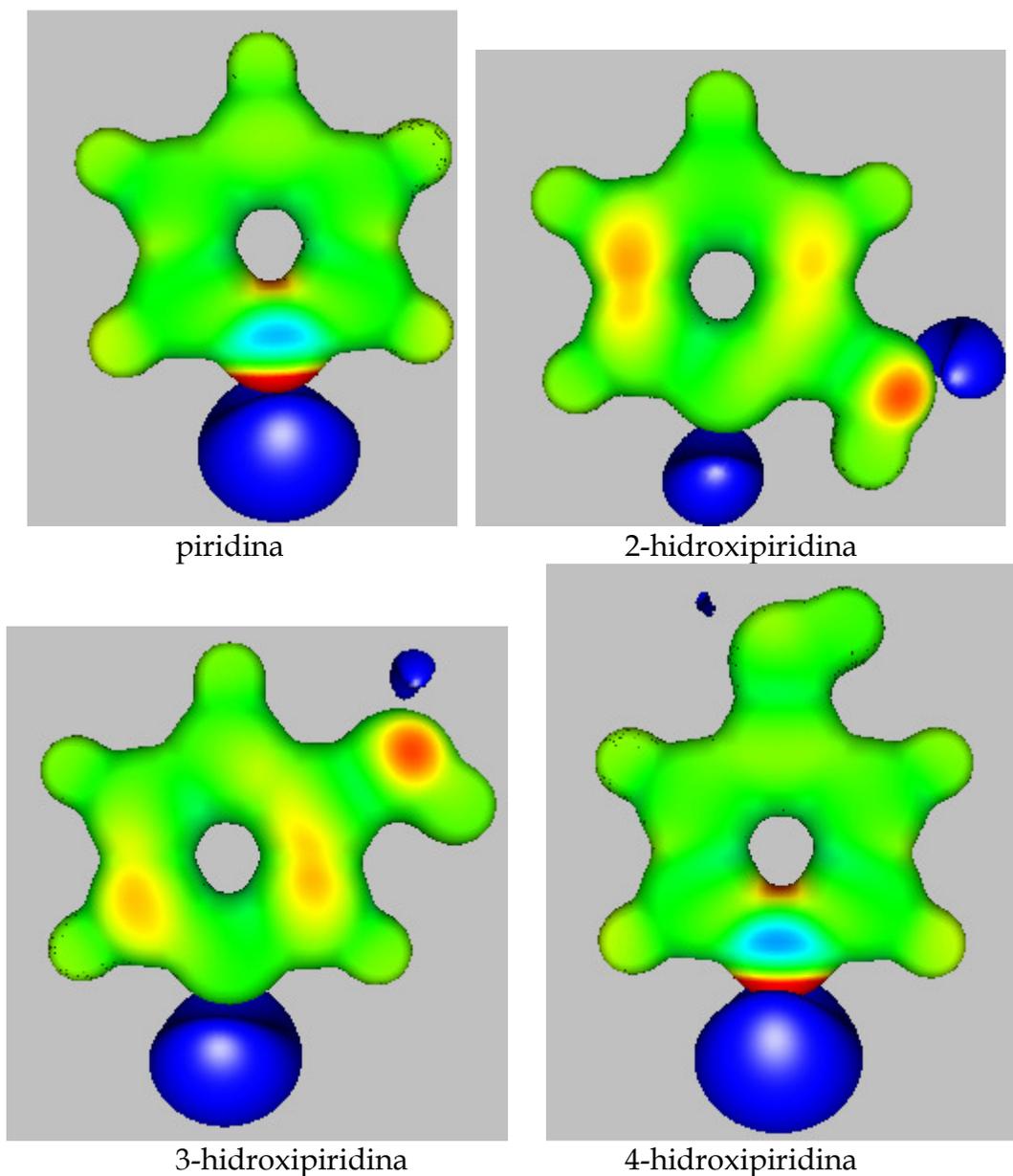


Figura 3.37. Función de Fukui proyectado sobre una superficie molecular calculada con el potencial electrostático (valor de la isosuperficie: 0.3). El color rojo representa el máximo en la escala (0.1) y el color azul oscuro el valor mínimo (-0.1) para las hidroxipiridinas, calculadas con el método

B3LYP/6-311++g(3df,3pd). Las isosuperficies azules representan a la parte negativa del potencial electrostático (valor de la isosuperficie: -0.04).

En la 2- y 3-hidroxi piridinas podemos observar que la mayor capacidad donadora se encuentra localizada en el átomo de oxígeno. Para la piridina y la 4-hidroxi piridina la capacidad donadora se localiza en el átomo de nitrógeno. Un hecho curioso es que en estos dos casos aparecen regiones con valor negativo de la función de Fukui, fuera de las zonas cercanas a los núcleos.

Es importante mencionar que al analizar la acumulación de carga negativa para la piridina y la 4-hidroxi piridina, ésta es muy similar y se localiza en el átomo de nitrógeno. Esto hace suponer que el nitrógeno del anillo se ve poco afectado por la presencia del grupo hidroxilo en la posición 4.

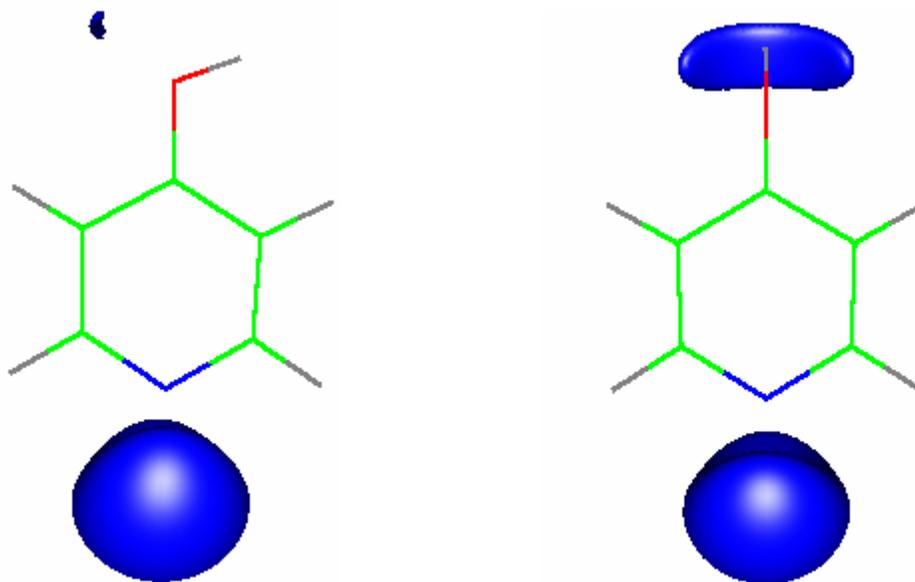


Figura 3.38. Isosuperficie del potencial electrostático, (valor de la isosuperficie: -0.04) para dos conformeros de la 4-hidroxi piridina, calculada con el método B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

Por otro lado, se puede observar que los pares libres del oxígeno, asociados con las regiones de acumulación de carga negativa, depende de la

posición del grupo hidroxilo. Al analizar a la 2-hidroxipiridina se puede notar que la acumulación de carga negativa se encuentra repartida entre los átomos de oxígeno y nitrógeno. Al pasar a la 3-hidroxipiridina, la acumulación de carga negativa del oxígeno se ve disminuida mientras que la del nitrógeno se incrementa. Finalmente, en la 4-hidroxipiridina, el oxígeno casi ha perdido toda su región negativa, mientras que el nitrógeno presenta la mayor acumulación de carga negativa, figura 3.37. Una posible explicación de este comportamiento consiste en suponer que los pares de electrones del oxígeno se encuentran en conjugados con el anillo. Esta hipótesis se ve soportada por el comportamiento que presenta el confórmero de la 4-hidroxipiridina cuando el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo se coloca en forma perpendicular al anillo. En este caso se observa que los pares libres del oxígeno vuelven a aparecer al graficar la acumulación de carga negativa, figura 3.38.

Finalmente, al comparar las basicidades de las hidroxipiridinas y la piridina con la acumulación de carga negativa. Se observa, mediante la acumulación de carga negativa, que la 4-hidroxipiridina debe ser la base más fuerte, seguida de la 3- y después de la 2-hidroxipiridina. Esta tendencia está en concordancia con valores de experimentales de la constante de acidez de estas especies, ya que el mayor valor de pK_a lo tiene la 4-hidroxipiridina, como se muestra en la tabla 3.9.⁽³⁵⁾

Tabla 3.9. Valores de pKa para las hidroxipiridinas en agua, a 25°C

	pKa
piridina	5.23
2-hidroxipiridina	---
3-hidroxipiridina	4.86
4-hidroxipiridina	6.56

Los resultados obtenidos en este trabajo muestran que TFD es una herramienta adecuada para describir sistemas que presentan equilibrio tautomérico por desplazamiento de protón. Además, el uso de parámetros de reactividad permite caracterizar la reactividad de las moléculas. Con estos parámetros se puede analizar la evolución de los sitios básicos a lo largo de la trayectoria de reacción y localizar los sitios capaces de donar electrones y con acumulación de carga negativa. También es posible identificar diferencias importantes entre los diferentes isómeros de la hidroxipiridina.

5. Bibliografía

1. Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry (Part A): Structure and Mechanism*, Plenum, 4th ed, 1990.
2. Morrison, R. T; Boyd R. N. *Organic Chemistry*, Addison Wesley Iberoamericana, 5a ed, 1990.
3. Whelan, G. W. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 1946.
4. Beak, P. *Acc. Chem. Res.* **1977**, 10, 186; Hart, H. *Chem. Rev.* **1979**, 79, 515; Heindel, N. D.; Kennelwell, P. D. *J. Org. Chem.* **1969**, 35, 80; Bernasconi, C. F.; Moreira, J. A.; Huang, L. L.; Kittredge, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1674; Capon, B.; Kwok, F-C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3275.
5. Capon, B., Guo, Bo-Zhang; Kwok, F. C.; Siddhandta, A., K; Zucco, C. *Accounts Chem Research.* **1988**, 21, 135.
6. Huheey, J. E. *Inorganic Chemistry*, Happer & Row, 2^{da} ed. 1978.
7. Pearson, R. G. *Chemical Hardness*, Wiley-VCH, 1997.
8. Pine, S. H.; Hendrickson, J. B.; Hammond, G. S. *Química Orgánica*, Mc Graw Hill; 4ta, edición 1992.
9. Gilchrist, T. L. *Química Heterocíclica*, Addison Wesley Iberoamericana, 2^a ed, 1995.
10. Rak, J.; Skurski, Simons, J. and Gutowski, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11695; Rodriquez, C.; Cunje, A.; Shoeib, T.; Chu, I. K.; Hopkinson, A. C. and

- Siu, K. W. M. *J. Phys. Chem. A* **2000**, 104, 5023; Cardenas-Jirón, G. I. and Toro-Labbe, A. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1997**, 390, 79; Cardenas-Jirón, G. I.; Lahsen, J. and Toro-Labbe, A. *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 5325; Cioslowski, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6756; Wong, M. W.; Wiberg, K. B. and Frisch, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1645; Tsuchiya, Y.; Tamura, T.; Fuji, M. and Ito, M. *J. Phys. Chem.* **1998**, 92, 1760; Beak, P.; Covington, J. B.; Smith, S. G.; White, J. M. and Zeigler, J. M. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1354; Heinrich, N.; Koch, W. Frenking, G. and Schwarz, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986** 108 593.
11. Durant, J. L. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, 256, 595; Torrent, M. Duran, M. and Sola, M. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1996**, 362, 163; Poater, M. Sola, M. Duran, M. and Robles, J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, 4, 722; Baker, M. Muir, M. and Andzelm, J. *J. Chem. Phys.* **1995**, 102, 2063.
12. Sola, M. and Toro-Labbe, A. *J. Phys. Chem. A* **1999**, 103, 8847; Bulat, F. and Toro-Labbe, A. *J. Chem. Phys.* **2003**, 107, 3987.
13. Poater, M. and Toro-Labbe, A. *J. Phys. Chem. A* **2000**, 104, 1557.
14. Domingo, L. R.; Pérez, P. and Contreras, R. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6060.
15. Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533; Fukui, K., *Theory of Orientation and Stereoselection*, Springer, 1973; Mulliken, R. S., *J. Chem. Phys.* **1934**, 2, 782.
16. Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys.Rev.* **1964**, 136, 864B.

17. Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* **1965**, 140, 1133A.
18. Vosko S H, Wilk L and Nusair M *Can. J. Phys.* **1980** 58 1200.
19. Kohn, W. *Rev Mod. Phys.* **1999**, 71, 1253.
20. Perdew, J. P.; Wang, Y. *Phys. Rev. B* **1986**, 13, 4274.
21. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648
22. Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*;
Oxford University Press, 1989.
23. Pearson, R. G. *Chemical Hardness: Applications from Molecules to Solids*; Wiley
VHC, 1997.
24. Parr, R. G.; Szentpály, L.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 121, 1922.
25. Parr, R. G.; Yang, W. *J. Am. Che. Soc.* **1984**, 106, 4049.
26. Yang, W.; Mortier, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5708.
27. Contreras, R.; Fuentealba, P.; Galván, M.; Pérez, P. *Chem. Phys. Lett.* **1999**,
304, 405.
28. Wiener, J. J. M.; Grice, M. E.; Murray, J. S. and Politzer, P, *J. Chem. Phys*,
1996, 104, 5109.
29. Jalbout, A. F.; *Mol. Phys.* **2002** 24 3785.
30. Cubbage, J. W. and Jenks, W. S. *J. Phys. Chem. A.* **2001**, 105, 10588.
31. Alkorta, I. and Elguero, J *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4127.

32. Bernholdt, D. E.; Apra, E. Fruchtl, H. A.; Guest, M. F.; Harrison, R. J.; Kendall, R. A.; Kutteh, R. A.; Long, X.; Nicholas, J. B.; Nichols, J. A.; Taylor, H. L.; Wong, A. T.; Fann, G. I.; Littlefield, R. J. and Nieplocha, J. "Parallel Computational Chemistry Made Easier: The Development of NWChem" *Int. J. Quantum Chem. Symposium* **1995**, 29, 475.
33. Barone, V. and Adamo, C. *J. Chem. Phys.* **1996**, 105, 11007; Zhang, Q.; Bell, R. and Truong, T. N. *J. Chem. Phys.* **1995**, 99, 592; Jursic, B. S.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1997**, 417 89; Thummel, H. T. and Bauschlicher, C. W. *J. Chem. Phys.* **1997**, 101, 1188; Bach, R. D.; Glukhovtsev, M. N. and Gonzalez, C. J. *Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9902; Rice, B. M.; Pai, S. V. and Chabalowski, C. F.; *J. Phys. Chem. A.* **1998**, 102, 6950; Tucker, J. M. and Standard, M. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1998**, 431, 193; Jursic, B. S. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1998**, 430, 17; Yoshizawa, K.; Shiota, Y.; Kang, S. and Yamabe, T. *Organometallics* **1997**, 16 5058.
34. Langenaeker, W.; De Proft, F. and Geerlings, P. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1996**, 362, 175.
35. Jaffe, H. H.; and Doak, G. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 7, 4441; Kallies, B. and Mitzner, R. *J. Phys. Chem B* **1997**, 101, 2959.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00010

EVOLUCION DE LA REACTIVIDAD Y EFECTOS DEL SUSTITUYENTE EN SISTEMAS QUE PRESENTAN TAUTOMERIA POR MIGRACION DE PROTON.

En México, D.F., se presentaron a las 10:00 horas del día 10 del mes de octubre del año 2005 en la Unidad Iztápalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

- DR. JOSE LUIS GAZQUEZ MATEOS
- M. EN C. BLAS FLORES PEREZ
- DRA. RUBICELIA VARGAS FOSADA

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretaria la última, se reunieron para proceder al Examen de grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRA EN CIENCIAS (QUIMICA)

DE: NELLY MA DE LA PAZ GONZALEZ RIVAS

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

Aprobar

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó a la interesada el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.



NELLY MA DE LA PAZ GONZALEZ RIVAS
FIRMA DE LA ALUMNA

REVISÓ

LIC. CARMEN LLORENS FABREGAT
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISION DE CBI

DR. TONAS VIVEROS GARCÍA

PRESIDENTE

DR. JOSE LUIS GAZQUEZ MATEOS

VOCAL

M. EN C. BLAS FLORES PEREZ

SECRETARIA

DRA. RUBICELIA VARGAS FOSADA