



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
QUÍMICO BIOLÓGICAS

POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

“Evaluación de la Reactividad y Selectividad de Sistemas π -
deslocalizados de Precursores de Guaiacol mediante Descriptores
Teóricos Basados en el Principio HSAB”

Tesis que presenta:
Q.F.B. René Santana García

Para obtener el grado de Maestro en Ciencias Químicas

Directores de Tesis
Dr. Pedro Navarro Santos
Dr. Rafael Herrera Bucio

Morelia, Michoacán, Agosto de 2019



El presente trabajo de investigación se realizó en el Laboratorio de Computo de Alto Desempeño del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, contando con el financiamiento del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por medio de la Beca de Maestría con registro No. **627166**.

Dedicatorias

Primeramente, a mi DIOS por darme la fuerza y esperanza para seguir adelante.

A mi querida MADRE por darlo todo para continuar.

Agradecimientos

Muchas gracias DIOS por permitir haber concluido esta meta planteada.

A mi director de tesis, el Dr. Pedro Navarro Santos, le agradezco de todo corazón porque SIEMPRE SIEMPRE me ha brindado todo el apoyo necesario para continuar con esta meta.

A mi director de tesis, el Dr. Rafael Herrera Bucio, gracias por su siempre disponibilidad cuando la necesito, muchas gracias Dr.

Al Dr. y Tutor, Hugo Alejandro, ya que además de ser un gran Dr., es una gran persona con mucha Humanidad, muchas gracias por su atención y apoyo.

A mis sinodales, la Dra. Judit, el Dr. Pablo y nuevamente al Dr. Hugo Alejandro, ya que siempre han mostrado su atención ante mi proyecto.

A todos mis compañeros y amigos de generación.

Contenido

Lista de Tablas	VII
Lista de Figuras	IX
Lista de esquemas	XI
Resumen.....	XIII
Abstract.....	XIV
1. Introducción	1
1.1 Monolignoles y Lignina.....	1
1.2 Alquilación de Friedel-Crafts.....	5
1.3 Ácidos de Lewis.....	5
1.4 Efectos de los disolventes en reacciones.....	7
1.5 Perfiles de energía de reacción.....	8
2. Antecedentes	11
3. Justificación.....	18
4. Hipótesis	19
5. Objetivos	20
5.1 Objetivo general	20
5.2 Objetivos específicos.....	20
6. Metodología Computacional.....	21
6.1 Métodos de estructura electrónica.....	21
6.1.1 Cálculos <i>ab initio</i>	22
6.1.2 Conjuntos de Bases (Basis Set).....	22
6.1.3 Métodos de correlación electrónica.....	24
6.1.4 Teoría de los Funcionales de Densidad (DFT).....	24
6.2 Método Monte Carlo.....	25
6.3 Distribución de Boltzmann.....	25
6.4 Descriptores de reactividad.....	25
6.4.1 Parámetros de reactividad local.....	25
6.4.2 Descriptor dual.....	26
6.4.3 Índice de electrofilicidad (ω) y Nucleofilicidad (N).....	27
6.4.4 Descriptores globales de reactividad.....	27
6.5 Teoría de los orbitales frontera FMO.....	28
6.6 Principio de ácidos y bases suaves y duros (HSAB).....	30
7. Resultados y Discusión.....	32
7.1 Búsqueda conformacional.....	32
7.2 Descriptores locales de reactividad: f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k	41
7.3 Índices Globales de Reactividad.....	53
7.4 Orbitales Moleculares Frontera.....	58
7.5 Diagrama de Coordenada de Reacción.....	64
8. Conclusiones	74

9. Referencias.....	75
---------------------	----

Lista de Tablas

Tabla 1. Orden aproximado de dureza y suavidad para algunos ácidos y bases de Lewis neutros e iónicos.....	7
Tabla 2. Clasificación de disolventes más comunes en base a su estructura y constantes dieléctricas.....	7
Tabla 3. Efecto de la polaridad del solvente sobre las reacciones de varios tipos de carga.....	8
Tabla 4. Condiciones de reacción de S_EAr para 1 y 2	13
Tabla 5. Condiciones de reacción de S_EAr para 2 y 4	14
Tabla 6. Condiciones de reacción de S_EAr para 2 y 6	14
Tabla 7. Condiciones de reacción de S_EAr para 8 y 2	15
Tabla 8. Confórmeros de 1 con las diferencias energéticas (kcal/mol) y contribución poblacional.....	32
Tabla 9. Confórmeros de 2 con las diferencias energéticas (kcal/mol) y contribución poblacional.....	33
Tabla 10. Confórmeros de 4 con las diferencias energéticas (kcal/mol) y contribución poblacional.....	34
Tabla 11. Confórmeros de 6 con las diferencias energéticas (kcal/mol) y contribución poblacional.....	34
Tabla 12. Confórmeros de 8 con las diferencias energéticas (kcal/mol) y contribución poblacional.....	35
Tabla 13. Confórmeros de 10 con las diferencias energéticas (kcal/mol) y contribución poblacional.....	36
Tabla 14. Confórmeros de 3 con las diferencias energéticas (kcal/mol) y contribución poblacional.....	36
Tabla 15. Confórmeros de 5 con las diferencias energéticas (kcal/mol) y contribución poblacional.....	37
Tabla 16. Confórmeros de 7 con las diferencias energéticas (kcal/mol) y contribución poblacional.....	38
Tabla 17. Confórmeros de 9 con las diferencias energéticas (kcal/mol) y contribución poblacional.....	39
Tabla 18. Confórmeros de 11 con las diferencias energéticas (kcal/mol) y contribución poblacional.....	40
Tabla 19. Valores de los descriptores locales f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k para 1	41
Tabla 20. Valores de los descriptores locales f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k para 1+BF₃	42
Tabla 21. Valores de los descriptores locales f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k para 2	43
Tabla 22. Valores de los descriptores locales f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k para 2+BF₃	44
Tabla 23. Valores de los descriptores locales f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k para 4	45
Tabla 24. Valores de los descriptores locales f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k para 4+BF₃	46
Tabla 25. Valores de los descriptores locales f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k para 6	47
Tabla 26. Valores de los descriptores locales f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k para 6+BF₃	48
Tabla 27. Valores de los descriptores locales f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k para 8	49
Tabla 28. Valores de los descriptores locales f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k para 8+BF₃	50
Tabla 29. Valores de los descriptores locales f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k para 10	51
Tabla 30. Valores de los descriptores locales f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k para 10+BF₃	52

Tabla 31. Valores (eV) de potencial químico, dureza, blandura, índice de electrofilicidad y nucleofilicidad para los compuestos involucrados en la reacción 1.	53
Tabla 32. Valores de diferencias de potencial químico ($\Delta\mu$), electrofilicidad ($\Delta\omega$), y dureza ($\Delta\eta$).	54
Tabla 33. Valores (eV) de potencial químico, dureza, blandura, índice de electrofilicidad y nucleofilicidad para los compuestos involucrados en la reacción 2.	55
Tabla 34. Valores de diferencias de potencial químico ($\Delta\mu$), electrofilicidad ($\Delta\omega$), y dureza ($\Delta\eta$).	55
Tabla 35. Valores (eV) de potencial químico, dureza, blandura, índice de electrofilicidad y nucleofilicidad para los compuestos involucrados en la reacción 3.	56
Tabla 36. Valores de diferencias de potencial químico ($\Delta\mu$), electrofilicidad ($\Delta\omega$), y dureza ($\Delta\eta$).	56
Tabla 37. Valores (eV) de potencial químico, dureza, blandura, índice de electrofilicidad y nucleofilicidad para los compuestos involucrados en la reacción 4.	56
Tabla 38. Valores de diferencias de potencial químico ($\Delta\mu$), electrofilicidad ($\Delta\omega$), y dureza ($\Delta\eta$).	57
Tabla 39. Valores (eV) de potencial químico, dureza, blandura, índice de electrofilicidad y nucleofilicidad para los compuestos involucrados en la reacción 5.	57
Tabla 40. Valores de diferencias de potencial químico ($\Delta\mu$), electrofilicidad ($\Delta\omega$), y dureza ($\Delta\eta$).	58
Tabla 41. Frecuencias y distancias (en Å) de los nuevos enlaces formados en el proceso de reacción.	66
Tabla 42. Frecuencias y distancias (en Å) de los nuevos enlaces formados en el proceso de reacción.	67
Tabla 43. Frecuencias y distancias (en Å) de los nuevos enlaces formados en el proceso de reacción.	69

Lista de Figuras

Figura 1. Potenciales tipos de enlaces para la formación de dímeros a partir del alcohol coniferílico.	2
Figura 2. Representación del modelo aleatorio para la formación de lignina.	2
Figura 3. Procesos termoquímicos para transformación de la lignina y sus productos potenciales.	3
Figura 4. Composición química de las ligninas comerciales.	4
Figura 5. Síntesis de alcohol coniferílico a partir de la reducción del éster etílico del acetofenolato.	11
Figura 6. Reacción ONE-POT para la obtención de isómeros <i>E</i> de alcoholes cumarílicos, coniferílicos y sinapílicos.	11
Figura 7. Obtención de los alcoholes hidroxicinamílicos 2a-c por reducción de cinamato de etilo 1a-c con DIBAL-H en tolueno.	12
Figura 8. Reducción de coniferaldehído 1a y sinapaldehído 1b por resina de intercambio de borohidruro (BER).	12
Figura 9. Orbitales moleculares frontera (FMO). (a) de alcohol sinapílico, (b) alcohol coniferílico y (c) alcohol <i>p</i> -cumarílico.	16
Figura 10. Mecanismo general de reacciones de sustitución electrofílica aromática de tipo F-C.	17
Figura 11. Estructura molecular del conformero 1 correspondiente a 1	33
Figura 12. Estructura molecular del conformero 1 correspondiente a 2	33
Figura 13. Estructura molecular del conformero 1 correspondiente a 4	34
Figura 14. Estructura molecular del conformero 1 correspondiente a 6	35
Figura 15. Estructura molecular del conformero 1 correspondiente a 8	35
Figura 16. Estructura molecular del conformero 1 correspondiente a 10	36
Figura 17. Estructura molecular del conformero 1 correspondiente a 3	37
Figura 18. Estructura molecular del conformero 1 correspondiente a 5	38
Figura 19. Estructura molecular del conformero 1 correspondiente a 7	39
Figura 20. Estructura molecular del conformero 1 correspondiente a 9	40
Figura 21. Estructura molecular del conformero 1 correspondiente a 11	40
Figura 22. Estructura molecular de 1 y su respectiva numeración utilizada en la Tabla 19.	42
Figura 23. Estructura molecular de 1+BF₃ y su respectiva numeración utilizada en la Tabla 20.	43
Figura 24. Estructura molecular de 2 y su respectiva numeración utilizada en la Tabla 21.	44
Figura 25. Estructura molecular de 2+BF₃ y su respectiva numeración utilizada en la Tabla 22.	45
Figura 26. Estructura molecular de 4 y su respectiva numeración utilizada en la Tabla 23.	46
Figura 27. Estructura molecular de 4+BF₃ y su respectiva numeración utilizada en la Tabla 24.	47
Figura 28. Estructura molecular de 6 y su respectiva numeración utilizada en la Tabla 25.	48

Figura 29. Estructura molecular de 6+BF₃ y su respectiva numeración utilizada en la Tabla 26.....	49
Figura 30. Estructura molecular de 8 y su respectiva numeración utilizada en la Tabla 27.	50
Figura 31. Estructura molecular de 8+BF₃ y su respectiva numeración utilizada en la Tabla 28.....	51
Figura 32. Estructura molecular de 10 y su respectiva numeración utilizada en la Tabla 29.	52
Figura 33. Estructura molecular de 10+BF₃ y su respectiva numeración utilizada en la Tabla 30.....	53

Lista de esquemas

Esquema 1. Principales bloques de construcción para la formación de lignina.	1
Esquema 2. Mecánica general de una alquilación de Friedel-Crafts.....	5
Esquema 3. Formación de complejos, (A) Formación de complejo a través de un oxígeno con hibridación sp^2 y BF_3 . (B) Formación de complejo a través del oxígeno con hibridación sp^3 y BF_3 . (C) Formación de complejo a través de un oxígeno con hibridación sp^2 y Al_3	6
Esquema 4. Diagrama de coordenadas de reacción para reacciones que ocurren a través de dos pasos.	9
Esquema 5. Reacción de sustitución electrofílica aromática para obtención de precursores de sinapol.	12
Esquema 6. Reacción de S_{EAr} entre 1 y 2 . (Reacción 1).	13
Esquema 7. Reacción de S_{EAr} entre 2 y 4 . (Reacción 2).	14
Esquema 8. Reacción de S_{EAr} entre 2 y 6 . (Reacción 3).	14
Esquema 9. Reacción de S_{EAr} entre 2 y 8 . (Reacción 4).	15
Esquema 10. Reacción de S_{EAr} entre 1 y 10 . (Reacción 5)	16
Esquema 11. Factores electrostáticos y factores de polarizabilidad mutua.	29
Esquema 12. Interrelación de electronegatividad, polarizabilidad, dureza y suavidad para la formación de enlaces (reactivos suaves) o por la interacción electrostática (reactivos duros).	31
Esquema 13. Gap de energía (eV) ascendente para 1+BF₃/2 , 1+BF₃/2+BF₃ , 1/2 y 1/2+BF₃ respectivamente.	59
Esquema 14. Gap de energía (eV) ascendente para 4+BF₃/2 , 4/2 , 4+BF₃/2+BF₃ y 4/2+BF₃ respectivamente.	60
Esquema 15. Gap de energía (eV) ascendente para 6+BF₃/2 , 6+BF₃ /2BF₃ , 6/2 y 6/2+BF₃ respectivamente.	61
Esquema 16. Gap de energía (eV) ascendente para 8+BF₃/2 , 8/2 , 8BF₃/2+BF₃ y 8/2+BF₃ respectivamente.	62
Esquema 17. Gap de energía (eV) ascendente para 1+BF₃/10 , 1+BF₃ /10+BF₃ , 1/10 y 1/10+BF₃ respectivamente.	63
Esquema 18. Primer paso, formación del enlace C_N-C_E , obteniéndose el intermediario zwitteriónico (complejo- σ). Vía estado de transición 1(TS ₁). Cubos de densidad electrónica del descriptor dual con isovalor de 0.01 e ⁻ /Å ³	65
Esquema 19. Segundo paso, ruptura heterolítica del enlace C_N-H y formación de enlace C_G-H . Vía estado de transición 2 (TS ₂). Cubos de densidad electrónica del descriptor dual con isovalor de 0.01 e ⁻ /Å ³	66
Esquema 20. Diagrama de coordenadas de reacción para la reacción 1 con cubos de densidad electrónica del descriptor dual con isovalor de 0.01 e ⁻ /Å ³	67
Esquema 21. Diagrama de coordenadas de reacción para la reacción 2 con cubos de densidad electrónica del descriptor dual con isovalor de 0.01 e ⁻ /Å ³	68
Esquema 22. Diagrama de coordenadas de reacción para la reacción 5 con cubos de densidad electrónica del descriptor dual con isovalor a 0.01 e ⁻ /Å ³	70
Esquema 23. Diagrama de coordenadas de reacción para la reacción 1. Línea color negro, rojo y azul representan a <i>n</i> -hexano, Tetrahidrofurano (THF) y acetonitrilo (MeCN) respectivamente.	71

Esquema 24. Diagrama de coordenadas de reacción para la reacción 2. Línea color negro, rojo y azul representan a <i>n</i> -hexano, Tetrahidrofurano (THF) y acetonitrilo (MeCN) respectivamente.	72
Esquema 25. Diagrama de coordenadas de reacción para la reacción 5. Línea color negro, rojo y azul representan a <i>n</i> -hexano, Tetrahidrofurano (THF) y acetonitrilo (MeCN) respectivamente.	73

Resumen

Unas de las reacciones orgánicas más importantes para la acilación y alquilación de compuestos aromáticos y heteroaromáticos son las reacciones de sustitución electrofílicas aromáticas (S_{EAr}) de tipo Friedel-Crafts (FC). Este tipo de reacciones son muy favorecidas en presencia de ciertos disolventes y algunos ácidos de Lewis como catalizadores. Aun así, hay relativamente pocos datos cinéticos sobre la reacción de FC.

En este trabajo se presenta el estudio teórico sistemático de la reactividad de olefinas (**1**, **4**, **6** y **8** como especies electrofílicas) frente a dos arenos (**2** y **10** como especies nucleofílicas), donde se involucra el efecto de un ácido de Lewis (BF_3 , como catalizador), considerando distintos disolventes de diferente polaridad (*n*-hexano, THF y MeCN). El estudio se realiza desde una perspectiva químico-computacional a través del marco de la DFT/HSAB, con la intención de elucidar el comportamiento de estos sistemas comparando resultados experimentales previos. Las propiedades químicas calculadas se realizaron empleando la Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT), empleando al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(*d,p*). En primera instancia, se realizó una búsqueda conformacional con la intención de obtener una estructura estable, y que esta se encuentre con mayor probabilidad en el medio, para después calcular sus parámetros globales y locales. Los descriptores de reactividad globales que se calcularon son: potencial químico (μ), dureza (η) blandura (s) índice de electrofiliidad (ω) y nucleofiliidad (N). Ya que estas propiedades en conjunto ayudan a determinar de forma adecuada el comportamiento electrónico de las estructuras moleculares. También se calcularon los descriptores de reactividad locales: Funciones de Fukui (f_N^- y f_N^+), nucleofiliidad atómica (N_k) e índice local de electrofiliidad (ω_k). Ya que estos descriptores ayudan a determinar de forma localizada (en un átomo específico de una especie química) el comportamiento electrónico antes y después de usar disolventes y catalizadores en una reacción, o inclusive después de que se lleva a cabo una reacción. Se determinó el ancho de banda prohibido (band gap) entre el HOMO de los arenos y el LUMO de las olefinas, para determinar el grado de transferencia de carga y si estas estaban gobernadas por interacciones electrostáticas o polares. Con la finalidad de obtener un par de compuestos que presentase un ancho de banda pequeño. Con la selección de pares de compuestos (par de compuesto más favorable a reaccionar) obtenidos a partir de band gap y descriptores globales y locales, se determinaron las energías libres de activación correspondientes a las estructuras moleculares de los estados de transición e intermediarios corroborados por su análisis de frecuencias vibracionales, pudiendo analizar las distancias de formación, rupturas de enlaces y nuevos enlaces formados. Finalmente se realizaron los diagramas de coordenadas de reacción para explicar principalmente el paso determinante de la velocidad de reacción y el cambio de energía que pueda efectuarse al involucra el BF_3 como catalizador en distintos disolventes (*n*-hexano, THF y MeCN). Este tipo de estudios es de relevancia para entender las condiciones que se necesitan para aumentar la reactividad en las reacciones de FC, útiles para la obtención de precursores de monolignoles.

Palabras clave: DFT, monolignoles, FMO, IRC, S_{EAr} .

Abstract

One of the most important organic reactions for acylation and alkylation of aromatic and heteroaromatic compounds are the aromatic electrophilic substitution reactions (S_{EAr}) of the Friedel-Crafts (FC) type. These types of reactions are highly favored in the presence of certain solvents and some Lewis acids as catalysts. Even so, there is relatively small kinetic data on the FC reaction in the literature.

This work, it is presented a systematic study of the electronic reactivity of olefins (**1**, **4**, **6** and **8** as electrophilic species) against two arenes (**2** and **10** as nucleophilic species), considering the effect of a Lewis acid (BF_3 , as catalyst), under different solvents of different polarity (*n*-hexane, THF and MeCN). The study is carried out from a chemical-computational perspective through the DFT/HSAB framework, with the intention of elucidating the behavior of these systems by comparing previous experimental results.

All the chemical properties studied in this work were performed by using the Density Functional Theory (DFT), at the B3LYP/6-311++G(*d,p*) level of theory. In the first instance, a conformational search was conducted with the intention of obtaining a stable structure, and that this is more likely in the middle, and then calculate its global and local parameters. The overall reactivity descriptors that were calculated are: chemical potential (μ), hardness (η) softness (s) electrophilicity index (ω) and nucleophilicity (N). Since these properties together help to properly determine the electronic behavior of molecular structures. The local reactivity descriptors were also calculated: Fukui functions (f_N^- y f_N^+), atomic nucleophilicity (N_k) and local electrophilicity index (ω_k). Since these descriptors help to determine (in a specific atom of a chemical species) the electronic behavior before and after using solvents and catalysts in a reaction, or even after a reaction is carried out. The band gap between the HOMO of the arenes and the LUMO of the olefins was determined to determine the degree of charge transfer and whether these were governed by electrostatic or polar interactions. In order to obtain a pair of compounds that presented a small gap. With the selection of pairs of compounds (pair of compound more favorable to react) obtained from band gap and global and local descriptors, the activation free energies corresponding to the molecular structures of the transition states and intermediates corroborated by their vibrational frequency analysis, being able to analyze the formation distances, linking breaks and new formed bonds. In the last part of this work, the reaction coordinate diagrams are presented to explain the determined step of the reaction rate and the change of energy that can be made when the BF_3 is involved as a catalyst in different solvents (*n*-hexane, THF and MeCN). This type of study is relevant to understand the conditions that are needed to increase the reactivity in FC reactions, useful for obtaining monolignol precursors.

Keywords: DFT, monolignols, FMO, IRC, EAS.

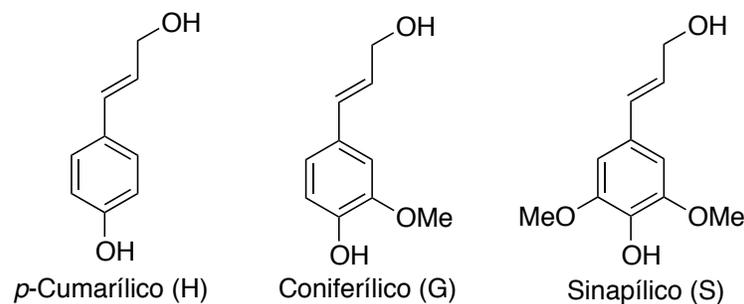
1. Introducción

1.1 Monolignoles y Lignina

La lignina es el término genérico para un grupo amplio de polímeros aromáticos resultante del acoplamiento oxidativo combinatorio de 4-hidroxifenilpropanoides [1]. Estos polímeros se depositan principalmente en las paredes de las células, especialmente en los tejidos leñosos, haciéndolas rígidas e impermeables. Además de programar el desarrollo de deposición de lignina, su biosíntesis puede ser inducida también en diversas condiciones de estrés bióticos y abióticos, tales como heridas, infección por patógenos, el estrés metabólico, y las perturbaciones en la estructura de la pared celular [2, 3].

Las ligninas contienen varios grupos químicos funcionales, como hidroxilo (fenólico o alcohólico), metoxilo, carbonilo y carboxilo, en diversas cantidades, dependiendo del origen y el proceso de aislamiento aplicado [4, 5].

Los principales bloques de construcción de la lignina son los alcoholes hidroxicinamílicos (o monolignoles), como son el alcohol coniferílico, alcohol sinapílico y el alcohol *p*-cumarílico en cantidades típicamente menores [6]. Los cuales se pueden apreciar en el Esquema 1.



Esquema 1. Principales bloques de construcción para la formación de lignina.

Los monolignoles se unen entre sí mediante diversos tipos de enlaces aumentando la complejidad de su estructura. Estas uniones generan alrededor de veinticinco tipos de enlaces que han sido propuestos por los resultados de la experimentación. Se distinguen principalmente enlaces carbono-carbono formando estructuras más condensadas y ramificadas y enlaces éter α -O-4 (C y G), β -O-4 (A, A'), 4-O-5 (H) [7]. En la Figura 1 [8], se aprecia un modelo de dimerización correspondiente a alcoholes coniferílicos.

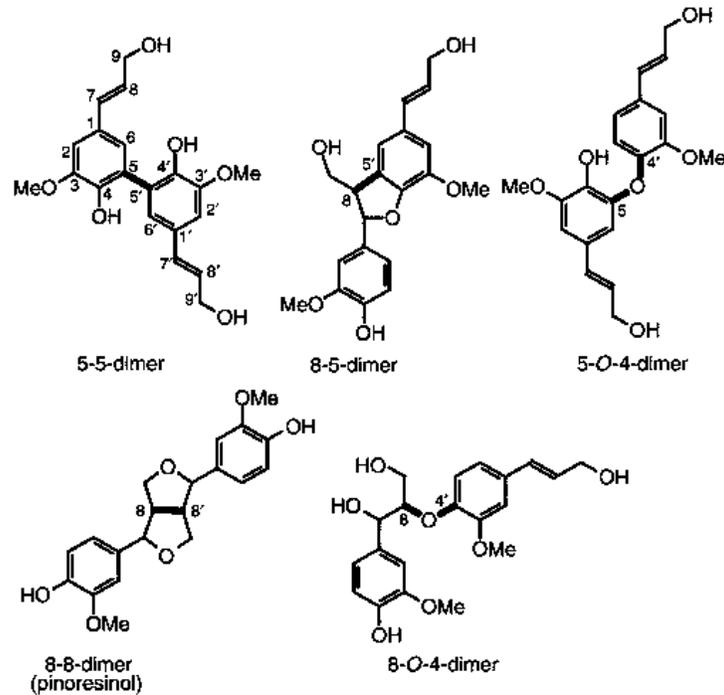


Figura 1. Potenciales tipos de enlaces para la formación de dímeros a partir del alcohol coniferílico [8].

Después de que se forman los oligómeros, estos siguen reaccionando en la pared celular, a través de reacciones de oxidación catalizadas por peroxidasas para llevar a cabo la polimerización por radicales deshidrogenativos (intermedios radicalarios) que producen una estructura molecular mucho más compleja, obteniéndose finalmente la lignina (Figura 2) [8-10].

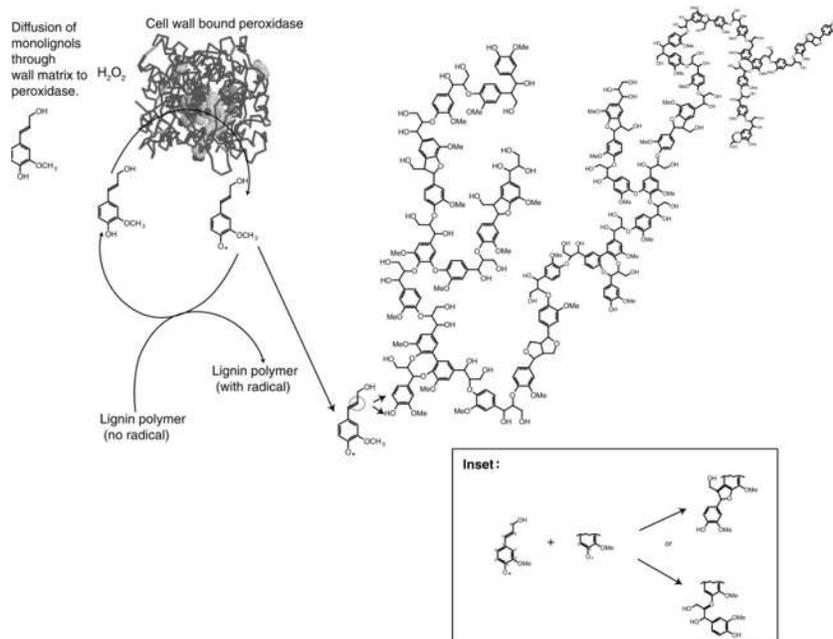


Figura 2. Representación del modelo aleatorio para la formación de lignina [8].

Se ha demostrado que la lignina es un polímero versátil que posee múltiples propiedades tales como antioxidante, absorción de UV, actividad antimicótica y antibiótica. Además del uso tradicional como fuente de energía y en el curtido del cuero, las ligninas ahora se aplican para refuerzo de polímeros, o como pesticidas, dispersantes, emulsionantes entre otras. Se ha sugerido que las ligninas se pueden aplicar para la estabilización de alimentos debido a sus propiedades antioxidantes y antifúngicas. Además, se han informado actividades anticancerosas y antibióticas. Cuando se despolimerizan, las ligninas se pueden usar para la síntesis de sustancias químicas valiosas como la vainillina [11, 12].

La lignina protege a los polisacáridos de la pared celular a la degradación microbiana, impartiendo así resistencia a la descomposición, es también uno de los factores limitantes más importantes en la conversión de biomasa de la planta a la pulpa o biocombustibles. Para mejorar el uso industrial de las ligninas, se necesita un suministro continuo de productos de lignina con calidad constante relacionada con la pureza, la composición química y las propiedades funcionales. Tanto el control de procesos como el control de calidad del producto requieren métodos físicos rápidos para el análisis de ligninas. Sin embargo, es prácticamente imposible aislar la lignina pura cuantitativamente de las paredes celulares en un estado intacto [13, 14].

Es por eso que en las últimas décadas, se ha invertido una amplia investigación no solo en la mejora de los procesos de extracción de lignina, sino también en el esclarecimiento de la estructura de las ligninas, la caracterización de la reactividad química y las propiedades funcionales y el desarrollo de nuevas aplicaciones [15]. En la Figura 3 [16], se observan los principales procesos de conversión termoquímica de lignina y sus productos potenciales.

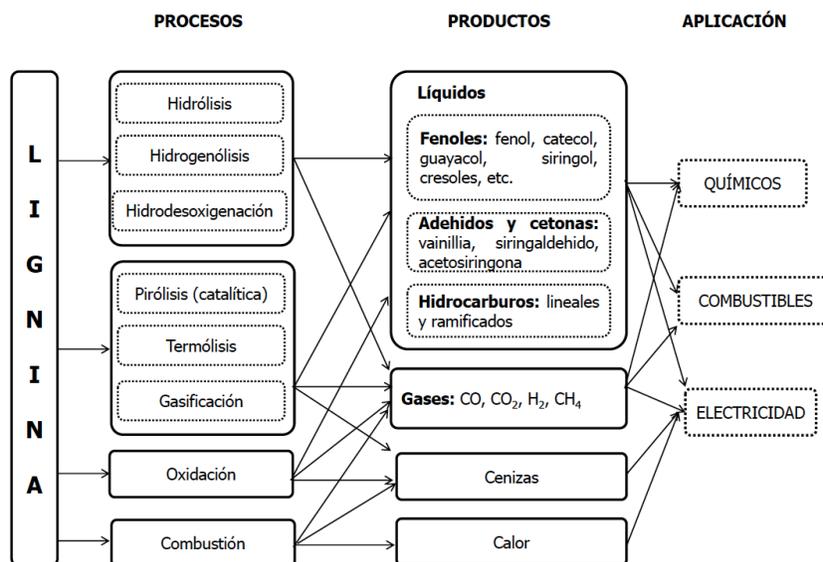


Figura 3. Procesos termoquímicos para transformación de la lignina y sus productos potenciales [16].

Hasta la actualidad no se tiene un proceso eficaz para la obtención de monómeros libres de impurezas que no afecten considerablemente la diversidad de aplicaciones (Figura

4 [17]), por ejemplo: las ligninas de Kraft (KL) y lignosulfonatos (LS) presentan alto contenido de cenizas. Sin embargo, el contenido de azufre en ligninas de Kraft es bastante baja en comparación a las LS, y el azufre en KL está presente mayoritariamente en enlaces SH que son formados durante el craqueo. Esta característica restringe la utilización de estas ligninas en algunas aplicaciones demandadas como síntesis de polímeros y sustancias de bajo peso molecular. El azufre es difícil para removerse, como cuando está enlazado a la lignina. El azufre es contaminante para los catalizadores y causa problemas de olor. Cabe mencionar que la lignina de sosa de las maderas duras es casi libre de cenizas, mientras que la lignina de sosa sin madera contiene una cantidad significativa de cenizas y nitrógeno. La lignina por hidrólisis tiene muchas estructuras condensadas, producidas por reacciones de deshidratación entre los átomos de carbono bencílico y los sitios reactivos del anillo aromático. Estas estructuras tienen poca reactividad [18]. Las ligninas Organosolv y líquidas iónicas tienen los pesos moleculares más bajos entre las ligninas técnicas y se pueden disolver en ciertos disolventes, lo que facilita su posterior procesamiento. Sin embargo, en ciertas aplicaciones, el alto peso molecular es favorable. Por ejemplo, la adición de lignosulfonatos de peso molecular ultra alto mejora significativamente las propiedades plastificantes de LS [19]. La lignina de plantas que no son de madera generalmente tiene un peso molecular más bajo, mayor polidispersión y un mayor contenido de cenizas que la lignina de madera. Las ligninas que se utilizarán en la producción de polímeros deben estar libres de azúcares, tener un alto contenido de lignina de Klason y estar libres de azufre [20, 21].

Parámetros \ Tipo de Lignina	Lignina Sulfito	Lignina Kraft	Lignina Soda	Lignina Organosolv
Cenizas (%)	4,0 – 8,0	0,5 – 3,0	0,7 – 2,3	1,7
Humedad (%)	5,8	3,0 – 6,0	2,5 – 5,0	7,5
Carbohidratos (%)	–	1,0 – 2,3	1,5 – 3,0	1,0 – 3,0
Soluble en ácido (%)	–	1,0 – 4,9	1,0 – 11	1,9
Nitrógeno (%)	0,02	0,05	0,2 – 1,0	0,0 – 0,3
Azufre (%)	3,5 – 8,0	1,0 – 3,0	0,0	0,0
Masa molecular	1.000 – 50.000 (hasta 150.000)	1.500 – 5.000 (hasta 25.000)	1.000 – 3.000 (hasta 15.000)	500 – 5.000
Método de Separación	Ultrafiltración	Precipitación (cambio de pH) y ultrafiltración	Precipitación (cambio de pH) y ultrafiltración	Extracción con disolventes orgánicos

Figura 4. Composición química de las ligninas comerciales [17].

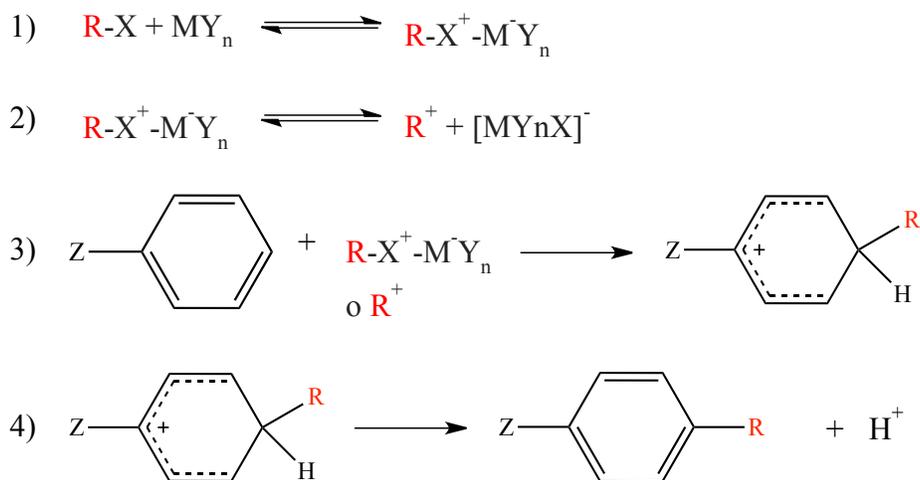
Debido a que los procesos de obtención de monómeros (monolignoles) a partir de la despolimerización de ligninas provocan unas series de contaminantes, así como también una mezcla de diferentes monolignoles; repercutiendo directamente en la síntesis de nuevos polímeros. Se buscan otras alternativas tales como las rutas sintéticas.

1.2 Alquilación de Friedel-Crafts

Los compuestos aromáticos experimentan muchas reacciones, pero son relativamente pocas las que afectan las uniones con el propio anillo aromático, una de estas reacciones muy ampliamente estudiadas son las reacciones de sustitución electrofílica aromática y entre ellas está la reacción tipo Friedel-Crafts (FC).

La reacción de FC es un método muy importante para introducir sustituyentes de alquilo en un anillo aromático por generación de un carbocatión o especies electrofílicas. El método habitual para generar estos electrófilos implica la reacción entre un haluro de alquilo y un ácido de Lewis. El catalizador de FC más común para el trabajo preparativo es AlCl_3 , pero otros ácidos de Lewis importantes son: SbF_5 , TiCl_4 , SnCl_4 y BF_3 que también pueden promover la reacción. Las rutas alternativas a las especies alquilantes incluyen la reacción de alcoholes o alquenos con ácidos fuertes.

Los resultados cinéticos para reacciones FC se pueden acomodar mediante un esquema mecanístico general que incorpora los siguientes componentes fundamentales: (1 y 2) complejación del agente alquilante y el ácido de Lewis; en algunos sistemas, puede haber una ionización del complejo para producir un carbocatión; (3) ataque electrofílico sobre el reactivo aromático para formar el intermedio de ión ciclohexadienilio; y (4) la desprotonación. La formación de carbocationes explica el hecho de que la reorganización del grupo alquilo se observa con frecuencia durante la alquilación de FC. Este modelo mecanístico general se puede observar en el Esquema 2 [22].



Esquema 2. Mecánica general de una alquilación de Friedel-Crafts.

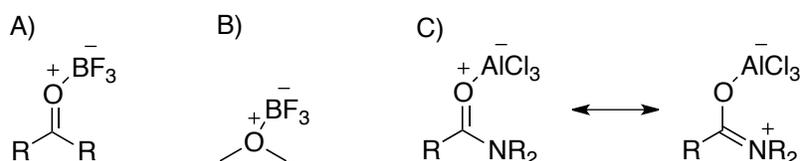
1.3 Ácidos de Lewis

Los ácidos de Lewis actúan como catalizadores en reacciones orgánicas al actuar como aceptores de pares de electrones. Los ácidos de Lewis más importantes en las reacciones orgánicas son los cationes metálicos y los compuestos covalentes de los metales. Los cationes metálicos que funcionan como ácidos de Lewis incluyen a los metales alcalinos

monocatiónicos como son, Li^+ , Na^+ , K^+ , di y trivalentes, tales como Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Sc^{3+} y Bi^{3+} ; cationes y complejos de metales de transición; y cationes lantánidos, tales como Ce^{3+} e Yb^{3+} . Las moléculas covalentes electrofílicas neutras también pueden actuar como ácidos de Lewis. Los compuestos covalentes más comúnmente empleados incluyen trifluoruro de boro, tricloruro de aluminio, tetracloruro de titanio y tetracloruro de estaño (IV). Varios otros derivados de boro, aluminio, titanio y estaño también son catalizadores ácidos de Lewis. La actividad catalítica de los cationes metálicos se origina en la formación de un complejo entre el catión y el reactivo, que actúa como una base de Lewis. Como resultado de la formación de complejos, el átomo donador se vuelve efectivamente más electronegativo.

Todos los grupos funcionales que tienen pares de electrones no compartidos son posibles donadores de electrones, pero especialmente en la química de la reacción son los oxígenos de carbonilos (sp^2), oxígenos de hidroxilo o éter (sp^3), así como grupos funcionales similares que contienen nitrógeno y azufre, los cuales se ilustran algunos ejemplos en el Esquema 3. Para los grupos funcionales de oxígeno y nitrógeno, la catálisis generalmente se correlaciona con la dureza, por lo que los iones más pequeños y con carga más positiva tienen los efectos más fuertes. Los sustituyentes halógenos pueden actuar como donadores de electrones para ácidos de Lewis fuertes.

La complejación se da por una transferencia parcial de carga al ion metálico desde el átomo donador, lo que aumenta la electronegatividad efectiva del átomo donador. Los complejos ácidos de Lewis de los grupos carbonilo, por ejemplo, son más reactivos al ataque nucleofílico. Los grupos hidroxilo complejados con cationes metálicos son ácidos más fuertes y mejores grupos salientes que un hidroxilo sin complejar. Los grupos éter o sulfuro complejados con iones metálicos son mejores grupos salientes.



Esquema 3. Formación de complejos, (A) Formación de complejo a través de un oxígeno con hibridación sp^2 y BF_3 . (B) Formación de complejo a través del oxígeno con hibridación sp^3 y BF_3 . (C) Formación de complejo a través de un oxígeno con hibridación sp^2 y Al_3 .

Los compuestos neutros, como el trifluoruro de boro y el tricloruro de aluminio, forman complejos ácido-base de Lewis al aceptar un par de electrones de la molécula donante. Los mismos grupos funcionales que actúan como donadores de pares de electrones en cationes metálicos pueden formar complejos con trifluoruro de boro, tricloruro de aluminio, tetracloruro de titanio y compuestos relacionados. En este caso, el complejo se forma entre dos especies neutras, también es neutra, pero hay una carga positiva formal en el átomo donante y una carga negativa formal en el átomo aceptor.

La fuerza dominante en la formación del complejo depende tanto del átomo donante como del ion metálico. El disolvente también es un factor importante porque las moléculas de disolvente que son donadores de electrones pueden competir por el ácido de Lewis. De

acuerdo con la teoría HSAB cuanto mejor coincide el donador y el aceptor, más fuerte será la complejación.

La Tabla 1, proporciona un orden aproximado de dureza y suavidad para algunos ácidos y bases de Lewis neutros e iónicos. No hay una escala absoluta de "fuerza de ácido de Lewis", ya que la fuerza de complejación depende de las características específicas de la base[22, 23].

Tabla 1. Orden aproximado de dureza y suavidad para algunos ácidos y bases de Lewis neutros e iónicos.

Ácidos de Lewis			Bases de Lewis	
	Catiónico	Neutro	Neutro	Aniónico
Duro	H ⁺	BF ₃ , AlCl ₃	H ₂ O	F ⁻ , SO ₄ ⁻
	Li ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺	R ₃ B	Alcoholes	Cl ⁻
	Na ⁺		Cetonas, éteres	Br ⁻
	Zn ²⁺ , Cu ²⁺		Aminas	N ₃ ⁻
	Pd ²⁺ , Hg ²⁺ , Ag ⁺		Sulfuros	CN ⁻
	RS ⁺ , RSe ⁺			I ⁻
Suave	I ⁺			S ²⁻

1.4 Efectos de los disolventes en reacciones

Dado que la mayoría de las reacciones orgánicas se realizan en solución, es importante reconocer algunas de las formas en que los disolventes afectan el curso y la velocidad de las reacciones. Algunos de los disolventes más comunes pueden clasificarse aproximadamente como está indicado en la Tabla 2, en base a su estructura y constantes dieléctricas. Existen importantes diferencias entre los disolventes próticos, aquellos que contienen hidrógenos que forman enlaces de hidrógeno y pueden intercambiarse rápidamente (como los que están unidos al oxígeno, nitrógeno o azufre) y los disolventes apróticos, en los que todo el hidrógeno está unido al carbono.

Tabla 2. Clasificación de disolventes más comunes en base a su estructura y constantes dieléctricas.

Disolventes apróticos				Disolventes próticos				
No polar	ϵ	μ	Polar	μ	ϵ	μ		
Hexano	1.9	0	piridina	12	2.21	Ácido acético	6.1	1.7
CCl ₄	2.2	0	Acetona	21	2.88	CF ₃ CO ₂ H	8.6	
Dioxano	2.2	0	HMPA	30		<i>t</i> -Butanol	12.5	1.7
Benceno	2.3	0	Nitrometano	36	3.46	Amoníaco	(22)	1.47
Éter dietílico	4.3	1.15	DMF	37	3.82	Etanol	24.5	1.69
Cloroformo	4.8	1.04	Acetonitrilo	38	3.92	Metanol	32.7	1.7
THF	7.7	1.75	DMSO	47	3.96	Agua	78	1.85

Al analizar los efectos de los disolventes, es importante distinguir entre los efectos macroscópicos y los que dependen de los detalles de la estructura. Las propiedades macroscópicas se refieren a las propiedades del disolvente a granel. Un ejemplo es la constante dieléctrica, que es una medida de lo bien que puede aislar entre sí cargas eléctricas opuestas. Las constantes dieléctricas aumentan con el momento dipolar molecular y la polarización debido a la capacidad del dipolo molecular permanente e inducido para alinearse con el campo eléctrico externo. Una propiedad importante de las moléculas de disolvente es la respuesta a los cambios en la distribución de la carga a medida que se produce la reacción.

La constante dieléctrica de un disolvente es un buen indicador de su capacidad para acomodar la separación de carga. Sin embargo, no es el único factor, ya que, al ser una propiedad macroscópica, transmite poca información sobre la capacidad de las moléculas de disolvente para interactuar con las moléculas de soluto y los iones a corta distancia. Estas interacciones directas entre el soluto y el disolvente dependen de las estructuras específicas de las moléculas.

Los disolventes no polares apróticos no son muy efectivos para estabilizar el desarrollo de la separación de cargas. Estas moléculas tienen pequeños momentos dipolares y no tienen hidrógenos capaces de formar enlaces de hidrógeno. Las reacciones que involucran la separación de carga en el TS, por lo tanto, se desarrollan más lentamente en esta clase de disolventes que en los disolventes polares próticos o apróticos. Para las reacciones en las que las especies que tienen cargas opuestas se unen en el TS. En este caso, TS está menos cargado que los reactivos individuales y la reacción se ve favorecida por una solvatación más débil que deja a los reactivos de carga opuesta en un estado más reactivo [22].

En la Tabla 3, se observan de forma deducida las amplias relaciones entre la reactividad y el tipo de disolvente antes mencionadas.

Tabla 3. Efecto de la polaridad del disolvente sobre las reacciones de varios tipos de carga.

1. Neutralización de carga $A^- + B^+ \rightarrow A \cdots B \rightarrow A-B$	Favorecida por disolvente no polar
2. Separación de carga $A-B \rightarrow A \cdots B \rightarrow A^- + B^+$	Favorecida por disolvente polar
3. Reactivos y productos neutros $A + B \rightarrow A \cdots B \rightarrow A-B$	Relativamente inestable a la polaridad del disolvente
4. Concentración relativa de carga $[A + B]^+ \rightarrow A \cdots B \rightarrow A + B^+$	Ligeramente favorecido por el disolvente polar
5. Dispersión relativa de carga $A^+ + B \rightarrow A \cdots B \rightarrow [A-B]^+$	Ligeramente favorecido por el disolvente no polar

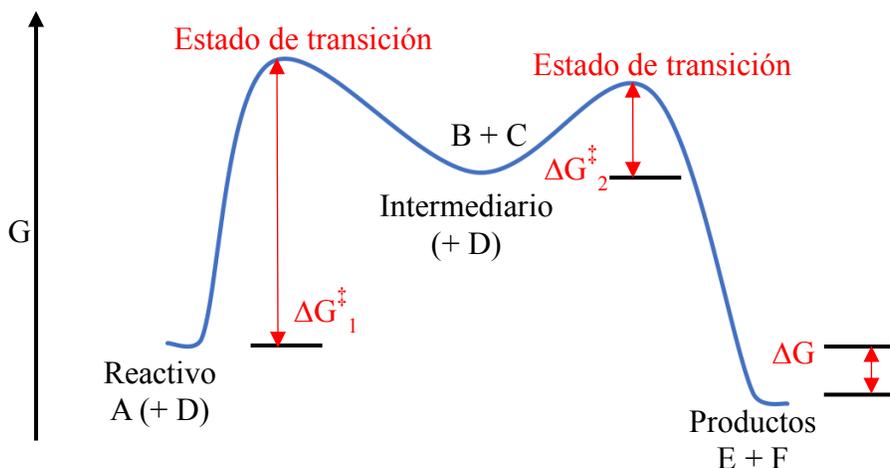
Pero hasta la fecha no se ha desarrollado una teoría general para predecir cuantitativamente tales efectos específicos. Sin embargo, hay muchos casos en los que interacciones específicas con moléculas de disolventes influyen fuertemente en el resultado y/o la velocidad de las reacciones[24, 25].

1.5 Perfiles de energía de reacción.

A menudo es útil describir las reacciones en términos de un perfil de energía que rastrea la energía potencial del conjunto de moléculas reactivas a medida que pasan de reactivos a productos. La estabilidad termodinámica establece la energía relativa de los reactivos y los productos, pero no proporciona ninguna información sobre las etapas intermedias del proceso. Son estas etapas intermedias las que determinan qué tan rápida (o lenta) será una reacción. Si se requiere una gran G^\ddagger , la reacción será lenta. Las reacciones a menudo proceden a través de una secuencia de pasos que involucran la formación de una serie de intermedios que eventualmente conducen a los productos. La interpretación de las

características cinéticas de una reacción puede proporcionar información sobre los pasos intermedios al proporcionar información sobre los intermedios que existen a lo largo de la vía de reacción.

La secuencia de pasos de reacción y los intermedios involucrados en la transformación global es el mecanismo de reacción. Los reactivos, intermedios y productos corresponden a los mínimos de energía en el diagrama de energía y están separados por complejos activados o estados de transición, que son arreglos moleculares que tienen la energía máxima para cada paso sucesivo del mecanismo de reacción. En el Esquema 4, se muestra un diagrama de coordenadas de reacción para una reacción que se desarrolla a través de dos pasos.



Esquema 4. Diagrama de coordenadas de reacción para reacciones que ocurren a través de dos pasos.

Tales diagramas dejan en claro la diferencia entre un estado intermedio y un estado de transición. Un intermedio se encuentra en una depresión en la curva de energía potencial. Por lo tanto, tiene una vida útil limitada, que depende de la profundidad de la depresión. Una depresión superficial implica una energía de activación baja para el siguiente paso y, por lo tanto, una vida útil corta. Cuanto más profunda es la depresión, más larga es la vida del intermedio. La situación en un estado de transición es bastante diferente. Esta disposición tiene una existencia fugaz y representa un máximo de energía en la trayectoria de reacción.

Hay un camino entre los reactivos y los productos que tiene un máximo de energía más bajo que cualquier otro y es el camino que seguirá la reacción. La curva en una gráfica de energía potencial representa esta vía de energía más baja. Corresponde a una trayectoria a través de una superficie de energía que describe la energía como una función de la disposición espacial de los átomos involucrados en la reacción. El progreso de la reacción se denomina coordenada de la reacción y es una medida de los cambios estructurales que tienen lugar a medida que se produce la reacción. El principio de reversibilidad microscópica surge directamente de la teoría del estado de transición. La misma vía que se recorre en la dirección de avance de una reacción se recorrerá en la dirección de retroceso, ya que proporciona la barrera de energía más baja para cada proceso. Por lo tanto, la información sobre la naturaleza

de un estado de transición o intermedio deducida por un estudio de una reacción directa es aplicable al proceso inverso que ocurre en las mismas condiciones.

La velocidad general de la reacción se controla mediante el paso determinante de la velocidad, que es el paso que tiene el mayor requerimiento de energía y es el cuello de botella para el proceso general. En general, los pasos que se producen después del paso que determina la velocidad no entran en la ecuación de velocidad general para la reacción. En el ejemplo ilustrado en el Esquema 4, el primer paso es el paso determinante de la velocidad y la velocidad general de la reacción estaría dada por la expresión de la velocidad para el primer paso.

2. Antecedentes

Existe una amplia explicación de las desventajas de obtención de monolignoles considerados a partir de polímeros de lignina natural. En esta parte del proyecto se mencionan algunas rutas sintéticas de los principales monolignoles, las cuales se tienen reportes desde los años cuarenta [26].

Allen y Byers (1949), realizaron la síntesis del alcohol coniferílico (I) a partir de la reducción del éster etílico del acetoferulato (II); dicha reducción se llevó a cabo con hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4), obteniendo aproximadamente un 73% de rendimiento. (Figura 5) [26].

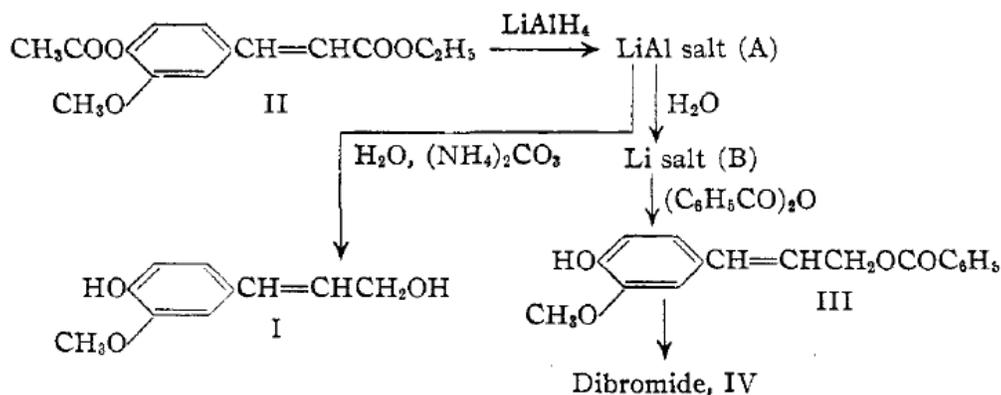


Figura 5. Síntesis de alcohol coniferílico a partir de la reducción del éster etílico del acetoferulato [26].

Rothen et al., llevaron a cabo la síntesis (reacción ONE-POT) pura de isómeros *E* para los alcoholes cumarílico, coniferílico y sinapílico con rendimiento de 76, 81 y 79% Respectivamente (Figura 6) [27].

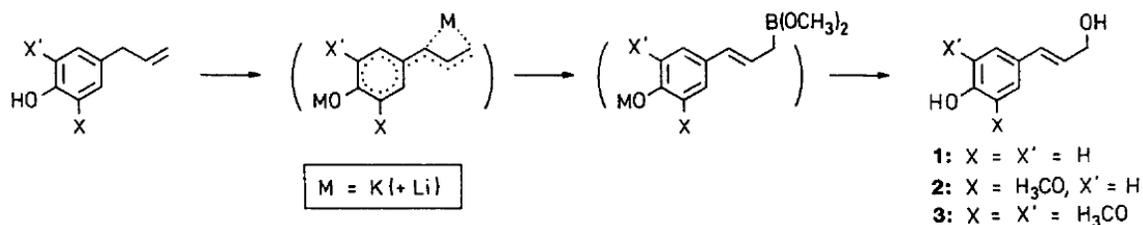


Figura 6. Reacción ONE-POT para la obtención de isómeros *E* de alcoholes cumarílicos, coniferílicos y sinapílicos [27].

Quideau et al., Realizaron una síntesis simple, rápida, limpia, y a gran escala de alcohol coniferílico, sinapílico, y *p*-cumarílico, dicha reacción es llevada a cabo por reducción selectiva (1,2) de los ésteres de cinamato correspondientes, usando hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) en tolueno como agente reductor (Figura 7) [28].

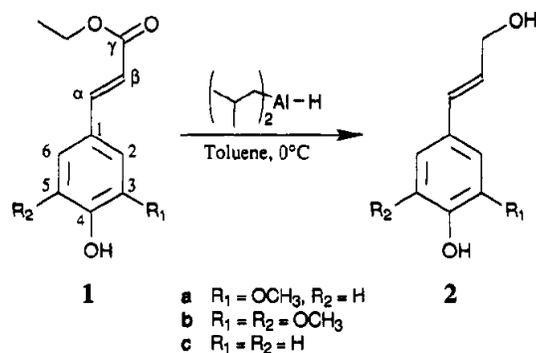


Figura 7. Obtención de los alcoholes hidroxicinámicos **2a-c** por reducción de cinamato de etilo **1a-c** con DIBAL-H en tolueno [28].

Kim et al., Prepararon alcohol coniferílico y sinapílico a partir de coniferaldehído y sinapaldehído respectivamente, estos últimos se encuentran disponibles comercialmente. La preparación se realizó usando resina de intercambio de borohidruro en metanol. Esta reducción es altamente regioselectiva y excepcionalmente simple. Por otro lado, su mejor rendimiento se da a pequeña escala, y es de 61 y 73% para el alcohol coniferílico y sinapílico respectivamente (Figura 8) [29].

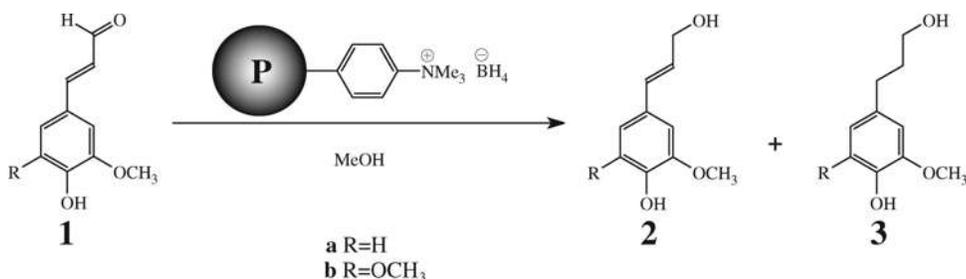
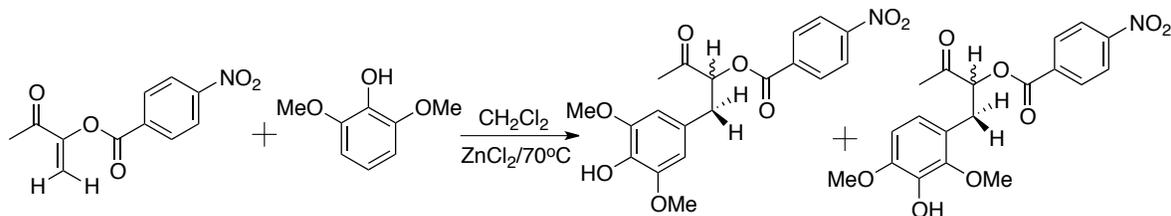


Figura 8. Reducción de coniferaldehído **1a** y sinapaldehído **1b** por resina de intercambio de borohidruro (BER) [29].

Después nuestro equipo de trabajo realizó la síntesis de dos precursores de sinapol, a partir de la reacción de la olefina captodativa [3-(*p*-Nitrobenzoiloxi)-3-buten-2-ona] con el 2,6-dimetoxifenol, mediante una reacción de sustitución electrofílica aromática (Esquema 5) [30].



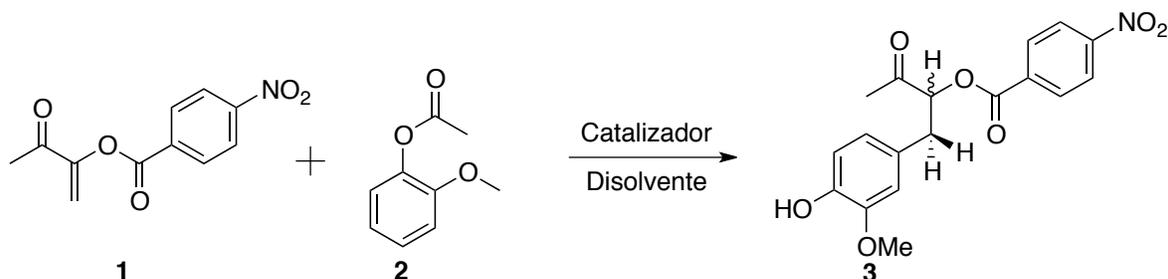
Esquema 5. Reacción de sustitución electrofílica aromática para obtención de precursores de sinapol [30].

Posteriormente en nuestro equipo de trabajo se realizaron diferentes ensayos para la obtención de precursores de monolignoles a través de reacciones de sustituciones electrofílicas aromáticas, las cuales son reacciones útiles para la síntesis de los precursores

de monolignoles, y estas a su vez pueden ser favorecidas con ciertos tipos de ácidos de Lewis y disolventes.

Las 5 pruebas que se realizaron fueron: **1** con **2**, **4** con **2**, **6** con **2**, **8** con **2** y **1** con **10**, estas pruebas se realizaron en tres ácidos de Lewis diferentes como catalizadores ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, ZnCl_2 y AlCl_3) y tres disolventes (MeCN, THF y *n*-hexano) con diferentes constantes dieléctricas [31].

El primer ensayo que se realizó fue **1** con **2**, en el cual se emplearon diferentes catalizadores como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, ZnCl_2 y AlCl_3 y utilizando MeCN, THF y *n*-hexano como disolventes a diferentes temperaturas y tiempos de reacción. En el Esquema 6, se pueden apreciar los compuestos involucrados en la reacción 1 y en la Tabla 4, se pueden observar las diferentes pruebas y condiciones con resultados incluidos.



Esquema 6. Reacción de $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ entre **1** y **2**. (Reacción 1).

Tabla 4. Condiciones de reacción de $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ para **1** y **2**.

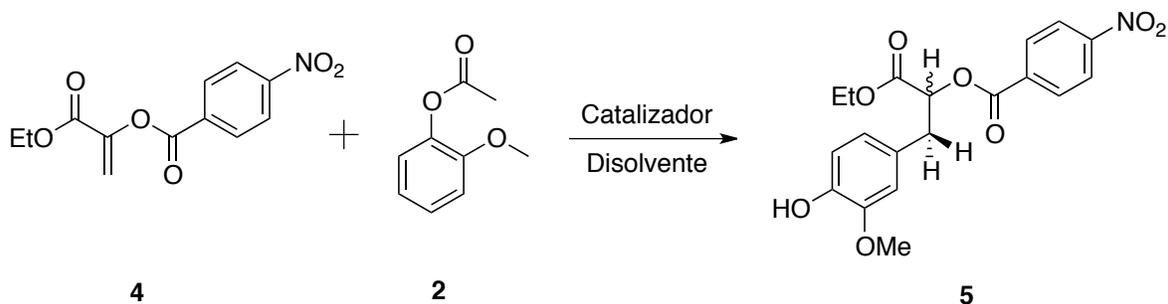
Ensayo	Catalizador	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (horas)	Rendimiento
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	<i>n</i> -hexano	T.A.	4	80%
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	THF	T.A.	4	38%
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	MeCN	T.A.	4	20%
4	ZnCl_2	<i>n</i> -hexano	70	8	S.R.
5	ZnCl_2	THF	T.A.	8	S.R.
6	ZnCl_2	MeCN	70	8	S.R.
7	AlCl_3	<i>n</i> -hexano	70	8	S.R.
8	AlCl_3	THF	T.A.	8	S.R.
9	AlCl_3	MeCN	70	8	S.R.

T.A.=Temperatura ambiente

S.R.=Sin reacción

En la Tabla 4, se puede apreciar que **3** se obtuvo solamente utilizando el catalizador $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, también se puede observar que este compuesto se obtuvo con mayor rendimiento en *n*-hexano, THF y MeCN respectivamente.

En el Esquema 7, se puede apreciar el ensayo de **2** con **4** para la formación de **5**, y en la Tabla 5, se pueden ver las diferentes pruebas y condiciones con los resultados obtenidos.



Esquema 7. Reacción de S_EAr entre **2** y **4**. (Reacción 2).

Tabla 5. Condiciones de reacción de S_EAr para **2** y **4**.

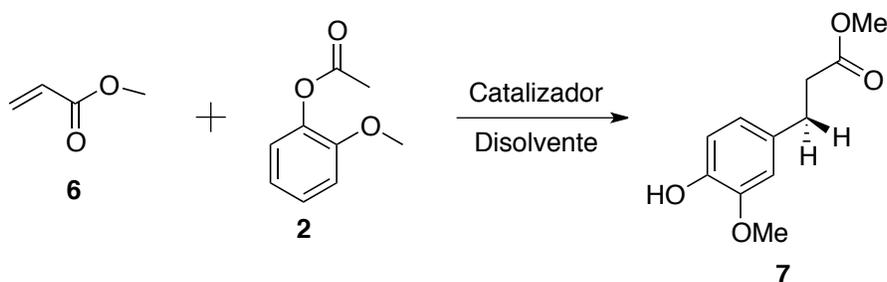
Ensayo	Catalizador	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (horas)	Rendimiento
1	BF ₃ ·Et ₂ O	<i>n</i> -hexano	T.A.	4	S.R.
2	BF ₃ ·Et ₂ O	THF	T.A.	4	S.R.
3	BF ₃ ·Et ₂ O	MeCN	T.A.	4	S.R.
4	ZnCl ₂	<i>n</i> -hexano	70	8	S.R.
5	ZnCl ₂	THF	T.A.	8-16	S.R.
6	ZnCl ₂	MeCN	70	8	S.R.
7	AlCl ₃	<i>n</i> -hexano	70	12	S.R.
8	AlCl ₃	THF	T.A.	12-24	S.R.
9	AlCl ₃	MeCN	70	12	S.R.

T.A.=Temperatura ambiente

S.R.=Sin reacción

Como se puede observar en la Tabla 5, para este ensayo no se lograron rendimientos con ningún catalizador ni disolventes.

En la Esquema 8, se puede apreciar el ensayo de **2** con **6** para la formación de **7**, y en la Tabla 6, se pueden ver las diferentes pruebas con sus respectivos resultados.



Esquema 8. Reacción de S_EAr entre **2** y **6**. (Reacción 3).

Tabla 6. Condiciones de reacción de S_EAr para **2** y **6**.

Ensayo	Catalizador	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (horas)	Rendimiento
1	BF ₃ ·Et ₂ O	<i>n</i> -hexano	T.A.	4	S.R.
2	BF ₃ ·Et ₂ O	THF	T.A.	4	S.R.
3	BF ₃ ·Et ₂ O	MeCN	T.A.	4	S.R.
4	ZnCl ₂	<i>n</i> -hexano	70	12	S.R.
5	ZnCl ₂	THF	T.A.	12-24	S.R.
6	ZnCl ₂	MeCN	70	12	S.R.
7	AlCl ₃	<i>n</i> -hexano	70	12	S.R.
8	AlCl ₃	THF	T.A.	12-24	S.R.

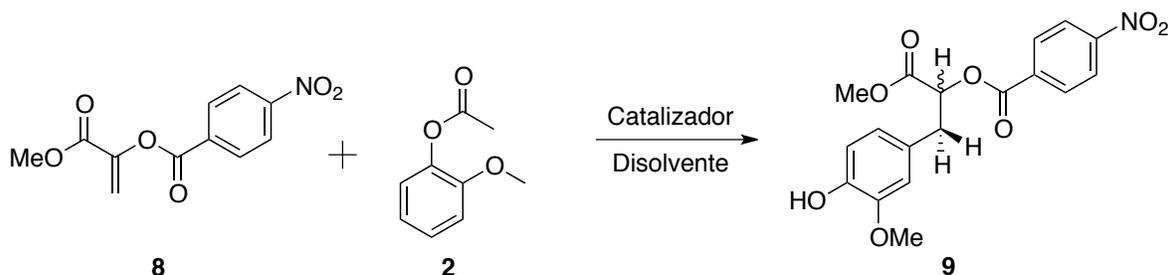
9	AlCl ₃	MeCN	70	12	S.R.
---	-------------------	------	----	----	------

T.A.=Temperatura ambiente

S.R.=Sin reacción

Nuevamente se puede observar en la Tabla 6, que al igual que la reacción 2, para este ensayo no se lograron rendimientos con ningún catalizador ni disolventes.

En el Esquema 9, se puede apreciar el ensayo de **2** con **8** para la formación de **9** y en la Tabla 7, se pueden ver las diferentes pruebas con sus respectivos resultados.



Esquema 9. Reacción de S_EAr entre **2** y **8**. (Reacción 4).

Tabla 7. Condiciones de reacción de S_EAr para **8** y **2**.

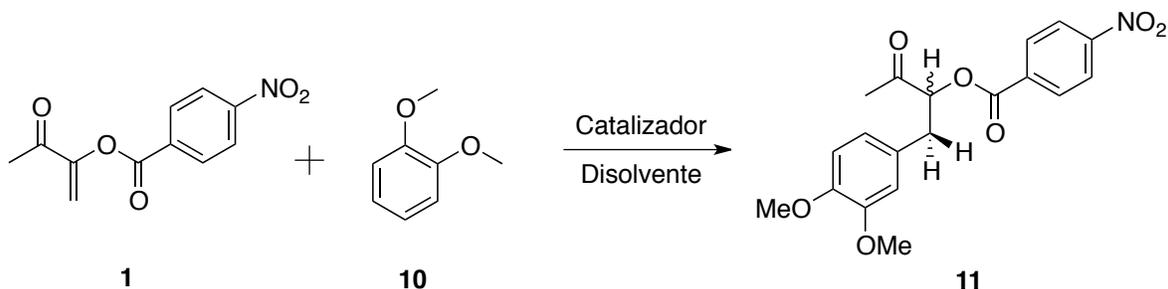
Ensayo	Catalizador	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (horas)	Rendimiento
1	BF ₃ ·Et ₂ O	<i>n</i> -hexano	T.A.	4	S.R.
2	BF ₃ ·Et ₂ O	THF	T.A.	4	S.R.
3	BF ₃ ·Et ₂ O	MeCN	T.A.	4	S.R.
4	ZnCl ₂	<i>n</i> -hexano	70	12	S.R.
5	ZnCl ₂	THF	T.A.	24	S.R.
6	ZnCl ₂	MeCN	70	12	S.R.
7	AlCl ₃	<i>n</i> -hexano	70	12	S.R.
8	AlCl ₃	THF	T.A.	24	S.R.
9	AlCl ₃	MeCN	70	12	S.R.

T.A.=Temperatura ambiente

S.R.=Sin reacción

En la tabla 7, se puede observar que este ensayo presentó la misma tendencia que los dos ensayos anteriores, en los cuales no se lograron rendimientos.

Por último, se realizó el ensayo de **1** y **10** obteniéndose **11**. Esta prueba se llevó a cabo con *n*-hexano como disolvente y BF₃·Et₂O como catalizador obteniéndose **11** como único producto al 80%, presentando la misma tendencia que el primer ensayo; en el que también se logró un rendimiento del 80% utilizando las mismas condiciones. En el Esquema 10, se puede apreciar el ensayo de **1** con **10** para la formación de **11**.



Esquema 10. Reacción de S_EAr entre **1** y **10**. (Reacción 5).

Por otro lado, recientemente se ha realizado un estudio químico computacional sobre la reactividad de tres monolignoles (alcohol sinapílico, coniferílico y cumarílico) para ver el grado de transferencia de carga entre ellos (alcohol sinapílico-sinapílico, coniferílico-coniferílico y cumarílico-cumarílico). Una parte de este se basa en cálculos químico-cuánticos. Donde se determinan las propiedades globales, tales como: potencial químico, dureza, blandura, índice de electrofilicidad, electronegatividad, energía de ionización, afinidad electrónica, entre otras. Y, sobre todo se calcula el ancho de banda prohibido (gap) (Figura 9) [32].

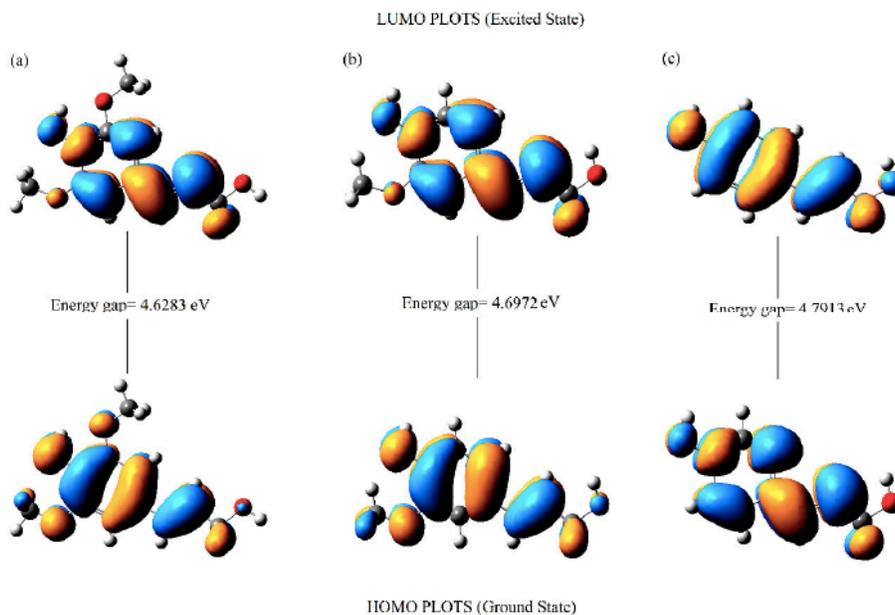


Figura 9. Orbitales moleculares frontera (FMO). (a) de alcohol sinapílico, (b) alcohol coniferílico y (c) alcohol *p*-cumarílico [32].

Donde obtienen el valor de brecha de energía HOMO-LUMO de 4.62, 4.69 y 4.79 eV correspondiente a alcohol sinapílico, alcohol coniferílico y alcohol *p*-cumarílico respectivamente, por lo que argumentan, que la transferencia de carga ocurre en mayor medida dentro de los alcoholes sinapílicos, y que estarán asociadas con alta polarización.

Puestos que las reacciones que se analizarán, son reacciones de sustitución electrofílica aromática de tipo F-C, en nuestro equipo de trabajo tenemos establecido que el mecanismo de reacción se lleva a cabo a través de dos pasos. El primer paso corresponde a

la formación del enlace C_E-C_N , donde el primer carbono (C_E) corresponde al carbono terminal de las olefinas captodativas y el segundo carbono (C_N) corresponde al carbono con mayor carácter nucleofílico de los monolignoles. Para la formación del enlace C_E-C_N , los electrones del carbono C_N son desplazados hacia el carbono C_E vía estado de transición 1 (TS_1), obteniéndose el intermediario zwitteriónico (complejo- σ). En el segundo paso, hay una migración del hidrógeno (hidrógeno unido al C_N) hacia el carbono geminal (C_G) del carbono C_E vía estado de transición 2 (TS_2). En la Figura 10, se muestran el mecanismo de reacción general entre una olefina y areno.

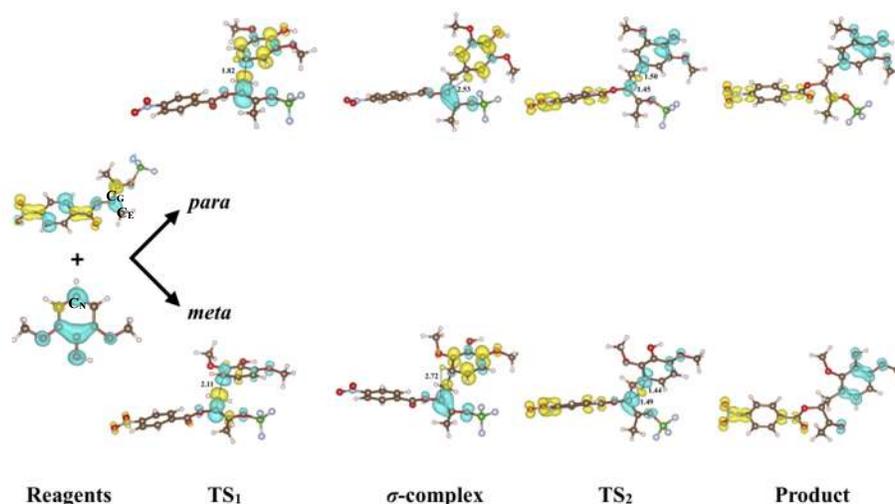


Figura 10. Mecanismo general de reacciones de sustitución electrofílica aromática de tipo F-C.

Después a cada estructura molecular encontrada, se revisa el tipo de frecuencia, distancia de formación y rupturas de enlaces, y sobretodo se calcula la energía libre de Gibbs para observar la estabilidad de cada estructura.

3. Justificación

Mediante los métodos de síntesis actuales se puede obtener precursores de monolignoles que tendrían un gran impacto para la obtención de nuevos productos derivados de la lignina que pueden ser aplicados, por ejemplo, en el área de los adhesivos, agentes colorantes, o también como un aditivo en la durabilidad de la madera, o inclusive como fuente de biocombustibles, cuyas características son determinantes de manera directa por las estructuras de los monolignoles, las cuales se ven favorecidas cuando se obtienen monolignoles libres de otros compuestos. Una opción para realizar la obtención de monolignoles puros son los métodos sintéticos empleando las reacciones tipo FC.

Sin embargo, se requieren estudios químico-computacionales que expliquen el comportamiento de estas reacciones, principalmente en términos de sus propiedades químicas, electrónicas y su reactividad. Dichas propiedades pueden ser explicadas mediante descriptores de reactividad bajo el marco DFT/HSAB.

Para determinar la reactividad y selectividad es necesario identificar los átomos nucleofílicos y electrofílicos involucrados en el proceso; a través del cálculo de las energías de interacción. Posteriormente, sugerir la dirección específica del proceso electrónico en cada uno de los sitios de reacción, sin dejar de lado identificando la participación que puedan tener tanto los catalizadores como los disolventes, de esta manera, es posible proponer una ruta más viable para obtener mejores resultados sintéticos.

4. Hipótesis

Debido a la reactividad de **1**, **4**, **6** y **8** identificadas como especies nucleofílicas y de **2** y **10** como especies electrofílicas, es posible proponer computacionalmente el mecanismo basado en la alquilación tipo FC considerando e identificando los efectos de diversos solventes y catalizadores. Cuantificando de cada paso del mecanismo de reacción sus barreras energéticas asociadas a las reacciones propuestas y sus posibles implicaciones.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Evaluar la reactividad y selectividad de los sistemas π -deslocalizados de **1**, **2**, **4**, **6**, **8**, y **10** mediante la influencia del ácido de Lewis (BF_3 como catalizador) y la intervención de la polaridad de los disolventes (*n*-hexano, THF y MeCN) empleando descriptores teóricos basados en el principio HSAB.

5.2 Objetivos específicos

- 1) Construir los modelos tridimensionales de los compuestos (**1-11**).
- 2) Realizar la búsqueda conformacional de los reactivos (**1**, **2**, **4**, **6**, **8** y **10**) y productos (**3**, **5**, **7**, **9** y **11**).
- 3) Determinar la reactividad y selectividad de los compuestos **1**, **2**, **4**, **6**, **8**, y **10** mediante los descriptores teóricos (S , χ , μ , η , ω , $f^+(r)$, y $f^-(r)$) basados en el principio HSAB.
- 4) Incluir el efecto de un ácido de Lewis, utilizando BF_3 como catalizador en las reacciones 1-5.
- 5) Estudiar el efecto de la polaridad del solvente (*n*-hexano, THF y MeCN) en el mecanismo de reacción propuesto.
- 6) Obtener los estados de transición para la formación de los productos **3**, **5** y **11**.

6. Metodología Computacional

6.1 Métodos de estructura electrónica.

Durante la década de los noventa se ha contribuido de modo decisivo al desarrollo de métodos computacionales basado en la Química Cuántica que permiten predecir de manera cuantitativa la estructura y propiedades de moléculas de tamaño medio [33], ~50 átomos, en su estado electrónico fundamental. A este desarrollo han contribuido, sin lugar a duda, factores externos a la propia Química Cuántica como son la aparición de ordenadores cada vez más potentes y, a su vez, de menor costo y mayores prestaciones en espacio de disco y de memoria. Este aumento casi exponencial de la capacidad de cálculo no debe enmascarar los éxitos conseguidos gracias a la investigación que se ha dirigido tanto a mejorar la metodología de la Química Cuántica existente como a generar nuevos y mejores métodos de cálculo en varias direcciones. La aparición de métodos directos para la obtención de funciones de onda de tipo Hartree-Fock o para llevar a cabo cálculos de interacción de configuraciones, ha permitido sobrepasar las barreras computacionales impuestas por la necesidad de almacenar una gran cantidad de información en disco. La introducción de gradientes analíticos de la energía respecto a las coordenadas nucleares para una amplia variedad de métodos de cálculo ha abierto las puertas al estudio sistemático de superficies de potencial y, por tanto, a la descripción cada vez más detallada de los mecanismos de reacción. La mecánica cuántica tiene como piedra angular la ecuación de Schrödinger:

$$\hat{H}\Psi(\vec{r}) = E\Psi(\vec{r}) \quad (\text{E-1})$$

La solución de la ecuación proporciona las funciones de onda, Ψ , que describen el comportamiento de los electrones en los átomos y las moléculas, así como los valores propios, es decir, sus energías asociadas, E . Sin embargo, es bien sabido que solo se pueden encontrar soluciones analíticas exactas para casos simples como la partícula en una caja, el oscilador armónico, el rotor rígido y el átomo de hidrógeno o iones similares al hidrógeno. Incluso para un sistema simple de dos electrones como el átomo de helio, solo se pueden encontrar soluciones aproximadas. Sin embargo, la disponibilidad de computadoras poderosas significa que para los átomos y moléculas polielectrónicas, estos cálculos ahora pueden llevarse a cabo con un alto nivel de aproximación, de modo que se puede lograr un excelente acuerdo con los datos experimentales en muchos casos. La entrada para dicho cálculo requiere la definición de un *conjunto base*, la *geometría molecular*, la *carga* y la *multiplicidad de rotación*.

Para moléculas de gran peso molecular (no polimérico), a menudo es necesario utilizar métodos semiempíricos, en los que muchas de las integrales que deben resolverse se reemplazan por parámetros que se han obtenido a partir de mediciones experimentales, en particular a partir de datos termoquímicos y espectroscópicos. Los métodos semiempíricos generalmente no son muy confiables, pero pueden arrojar resultados, incluso para moléculas grandes, dentro de un plazo razonable, que brindan una valiosa ayuda para la interpretación de los datos experimentales.

6.1.1 Cálculos *ab initio*

En los métodos *ab initio* no se utilizan aproximaciones distintas de las probadas matemáticamente. Una aproximación muy útil que se puede hacer para las moléculas es la aproximación de Born-Oppenheimer. Esto establece que, dado que el movimiento de los electrones en una molécula es mucho más rápido que el de los núcleos, se puede suponer que las posiciones de los núcleos son fijas. Esto significa que los términos nucleares y electrónicos en la ecuación de Schrödinger se pueden separar permitiendo resolver para posiciones fijas de los núcleos, y la energía electrónica se puede calcular a varias distancias internucleares.

El más simple de los procedimientos *ab initio* es el método de campo autoconsistente Hartree-Fock (HF-SCF) [34], que fue desarrollado originalmente para cálculos en átomos y más tarde desarrollado por Pople y otros para cálculos sobre moléculas [35].

6.1.2 Conjuntos de Bases (Basis Set)

Todos los cálculos de la estructura electrónica en las moléculas suponen que las funciones de onda molecular se pueden representar como la combinación lineal de orbitales atómicos (LCAO). Se podría suponer que las funciones orbitales atómicas son las soluciones de la ecuación de Schrödinger para el átomo de hidrógeno, que tienen una dependencia $\exp(-r)$, donde r es la distancia desde el núcleo. Sin embargo, la integración que involucra estas funciones puede ser difícil y se demostró en 1950 que estas podrían ser reemplazadas por funciones gaussianas, que tienen la forma $\exp(-r^2)$, y para las cuales existen soluciones analíticas para las integrales [36].

Una combinación lineal de varias funciones gaussianas con diferentes valores de α (medio ancho de banda) puede parecerse a las funciones atómicas $1s$ y demás, pero se necesitan muchas en cualquier LCAO-MO. Por lo general, se combinan juntos para que se vean como las funciones atómicas habituales; es decir, una función de base única se compone de una o más funciones gaussianas. Por ejemplo, una función básica de tipo s es:

$$\Psi_{\mu} = \sum_i^N d_{i\mu} \exp(-\alpha_{i\mu} f_{\mu}^2 r^2) \quad (\text{E-2})$$

donde N es el número de funciones gaussianas que componen la función base, y se denomina *grado de contracción* de la función base. Los coeficientes d_i se denominan coeficientes de contracción, es decir, la ponderación de cada contribución gaussiana a la función. Las cantidades $\alpha_{i\mu}$ se denominan exponentes y definen el ancho del gaussiano: un valor grande corresponde a un gaussiano agudo, mientras que un valor pequeño corresponde a un gaussiano amplio. Los parámetros f_{μ} se denominan factores de escala para las funciones base, pero a menudo se establecen iguales a uno. Los valores para todos los coeficientes se obtienen buscando el mejor ajuste a las propiedades atómicas, como la energía de ionización, por ejemplo,

STO-3G: Se les conoce como "conjunto de bases mínimas", $1s$ viene dado por tres gaussianos y $2_s, 2_{px}, 2_{py}, 2_{pz}$ cada uno por otros tres.

Se puede encontrar una mejora adicional mediante el uso de dos funciones $1s$ para el hidrógeno (diferentes valores α) y dos funciones $2s$ y dos funciones $2p$ para átomos de la segunda fila, como el carbono. Estos se conocen como conjuntos de bases de valencia dividida, en los que los orbitales de valencia están representados por dos conjuntos de funciones, pero los orbitales centrales están representados por un solo conjunto de funciones, por ejemplo,

carbono 3-21G: combinación de tres gaussianos, $2s$ y $2p$ mismos dos gaussianos; más $2s'$ y $2p'$ el mismo gaussiano.

carbono 6-31G: combinación de 1 de seis gaussianos, $2s$ y $2p$ mismos tres gaussianos; más $2s'$ y $2p'$ el mismo gaussiano

En general, los cálculos de la estructura electrónica a menudo se mejoran agregando funciones correspondientes a orbitales con un momento angular mayor que los que están ocupados. Por ejemplo, las funciones p se pueden agregar al hidrógeno, las funciones d a C, N, O, etc., y las funciones f a metales de transición. Estos se denotan agregando un asterisco al conjunto base o especificando funciones p , d , etc., por ejemplo,

6-31G * o 6-31G(d): Agrega funciones d a elementos de la segunda fila (C, N, O, etc.)

6-31G ** o 6-31G(d,p): agrega funciones d a elementos de la segunda fila (C, N, O, etc.) y funciones p a H.

Para aniones y átomos con pares solitarios puede ser que haya cierta densidad de electrones lejos de los núcleos. Esto se puede manejar mediante la adición de funciones difusas, que son funciones gaussianas amplias (coeficiente α pequeño) que no se calculan fácilmente para átomos aislados, sino que se eligen por reglas generales bien establecidas. Estas funciones se representan en la especificación del conjunto de bases mediante un signo + o ++. La experiencia muestra que la adición de polarización y funciones difusas a H los átomos no suelen ser necesarios, por ejemplo,

6-31+G: agrega funciones difusas a los elementos de la segunda fila (C, N, O, etc.).

6-31++G: agrega funciones difusas a los elementos de la segunda fila y H.

6.1.3 Métodos de correlación electrónica

La principal deficiencia del método HF-SCF es que trata a cada electrón como moviéndose bajo la influencia del efecto promedio de todos los demás electrones. En esta aproximación, la probabilidad de encontrar cualquier electrón en una posición particular en el espacio es independiente de las posiciones de los otros electrones. Sin embargo, este enfoque no tiene en cuenta por completo las interacciones coulómbicas entre electrones que hacen que se repelen entre sí. En otras palabras, se dice que el movimiento de los electrones está correlacionado, y la correlación electrónica hace que los electrones estén más separados de lo descrito por el enfoque HF-SCF. La correlación electrónica puede manejarse en cálculos de química cuántica utilizando la teoría de perturbación de Møller-Plesset o la teoría de los funcionales de densidad.

La teoría de la perturbación es un método bien establecido en la mecánica cuántica para la solución de la ecuación de Schrödinger, donde el Hamiltoniano puede representarse mediante la adición de una pequeña perturbación a una para la que se conocen soluciones [37].

6.1.4 Teoría de los Funcionales de Densidad (DFT)

La teoría de los Funcionales de Densidad (DFT) proporciona un enfoque alternativo para la correlación electrónica. La base de esta teoría, desarrollada por Hohenberg y Kohn en 1964 [38], es la prueba de que la energía electrónica del estado fundamental está completamente determinada por la densidad electrónica, ρ . El objetivo de los métodos DFT es diseñar funciones que conecten la densidad de electrones con la energía. Una ecuación funcional es una ecuación donde lo desconocido es una función. Así, aunque una función de onda es una función, una energía que depende de una función de onda o densidad de electrones es funcional. Una expresión DFT generalizada es:

$$E_{DFT}[\rho] = T_S[\rho] + E_{ne} + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (\text{E-3})$$

donde T_S es la energía cinética funcional (S denota que la energía cinética se obtiene de un determinante Slater), E_{ne} es la función de atracción electrón-nuclear, J es la parte de Coulomb de la función de repulsión electrón-electrón, y E_{xc} representa la correlación de intercambio funcional. La dependencia de cada uno de estos términos en la densidad de electrones, ρ , está representada por ρ entre paréntesis después de cada término.

En la práctica, es habitual utilizar métodos híbridos SCF-DFT en los que la energía de intercambio se calcula mediante el método HF. Hay disponible una amplia variedad de métodos híbridos, el que se usa con más frecuencia es B3-LYP, que incorpora los tres parámetros funcionales de intercambio de Becke (B3) con las funciones de correlación de Lee, Yang y Parr (LYP) [39, 40]. Los métodos híbridos de DFT-SCF, en general, son particularmente atractivos porque son solo marginalmente más intensivos computacionalmente que HF-SCF, pero proporcionan resultados que son comparables con los obtenidos utilizando el método de perturbación (MP) mucho más exigente.

6.2 Método Monte Carlo

El método Monte Carlo es una técnica que sirve para simular el comportamiento de un sistema real, al cual representa, y el análisis estadístico de las trayectorias predecirá las propiedades del sistema, el método no proporciona de una manera explícita información dinámica acerca del sistema, pero puede aplicarse a sistemas cuánticos y a problemas reticulares de forma natural. El método Monte Carlo calcula una muestra representativa, de forma que el promedio sobre esta muestra sea igual que el promedio sobre el total.

El método de Monte Carlo genera configuraciones del sistema aleatoriamente y utiliza un conjunto de criterios especiales para decidir si se acepta o no se acepta una nueva configuración. Estos criterios son tales que aseguran que la probabilidad de obtener una configuración dada es igual a su factor de Boltzmann.

$$e^{-V(r \rightarrow N)/KT} \quad (\text{E-4})$$

Donde $V(r \rightarrow N)$ se calcula mediante la función energía potencial. De este modo los estados con baja energía se generan con probabilidad superior que las configuraciones de alta energía [41, 42].

6.3 Distribución de Boltzmann

Esta ecuación tiene la importancia de que permite definir la función H en términos de la función de distribución. Esta, además, decrece en el tiempo y llega a tener un valor constante para la distribución de velocidades de Maxwell-Boltzmann. Por otro lado, cuando se evalúa para un sistema con esta distribución de equilibrio, la función H es exactamente $-S/K_B$, donde S es la entropía de un gas ideal y K_B es la constante de Boltzmann. Como consecuencia importante, Boltzmann casi logro relacionar la termodinámica y la mecánica, identificando la función H como la función negativa de la entropía [41, 43].

6.4 Descriptores de reactividad

En la teoría de los Funcionales de Densidad (DFT), la densidad electrónica es el parámetro principal que ayuda a determinar las propiedades de un sistema molecular, pero aun así no es lo suficientemente útil para poder determinar la reactividad química de una molécula o especie química, ya que la reactividad química depende más bien de la respuesta a un conjunto de diferentes perturbaciones causadas por la interacción de los reactivos en curso.

Las respuestas a los cambios en el potencial, modificaciones estructurales y condiciones externas son más importantes para el estudio de reacciones químicas, es por eso que surgen varios índices de reactividad global y locales para poder determinar la reactividad [44].

6.4.1 Parámetros de reactividad local

Los parámetros de reactividad local son necesarios para diferenciar el comportamiento reactivo de los átomos que forman una molécula. La función Fukui (f) y la

suavidad local (S) son dos de los parámetros de reactividad local más utilizados. La función Fukui está asociada principalmente con la respuesta de la función de densidad de un sistema a un cambio en el número de electrones (N) bajo la restricción de un potencial externo constante [$v(r)$].

La función Fukui también representa la respuesta del potencial químico de un sistema a un cambio en el potencial externo. Como el potencial químico es una medida de la fuerza ácida o de la base intrínseca, y la suavidad local incorpora la reactividad global, ambos parámetros nos proporcionan un par de índices para explorar sitios específicos de interacción entre dos reactivos. En general, se demuestra que cuanto mayor sea el valor de la función de Fukui, mayor es la reactividad del sitio correspondiente [45, 46].

Una vez más, debido a la discontinuidad de la densidad de electrones con respecto a N , una aproximación de diferencias finas conduce a tres tipos de función Fukui para un sistema [47]:

- 1) $f^+(r)$ para el ataque nucleofílico medido por el cambio de densidad de electrones después de la adición de un electrón.

$$f_N^+(r) = \rho_{N+1}(r) - \rho_N(r) \quad (\text{E-5})$$

- 2) $f^-(r)$ para el ataque electrofílico medido por el cambio de densidad de electrones al retirar un electrón.

$$f_N^-(r) = \rho_N(r) - \rho_{N-1}(r) \quad (\text{E-6})$$

- 3) $f^0(r)$ para el ataque radical es un aproximado al promedio de los dos términos anteriores.

$$f_N^0(r) = \frac{1}{2}[\rho_{N+1}(r) - \rho_{N-1}(r)] \quad (\text{E-7})$$

6.4.2 Descriptor dual

Una vez teniendo las funciones Fukui ($f^+(r)$ y $f^-(r)$) es posible calcular un descriptor de reactividad local de importancia, el cual es llamado el descriptor dual [48, 49], que se define en términos de la variación de la dureza con respecto al potencial externo, y se enuncia como la diferencia entre las funciones Fukui $f^+(r)$ y $f^-(r)$:

$$\Delta f(r) = [f^+(r) - f^-(r)] \quad (\text{E-8})$$

De esta manera se puede desarrollar las siguientes interpretaciones.

- 1) Si $\Delta f(r) > 0$, el sitio es favorecido por un ataque nucleofílico.
- 2) Si $\Delta f(r) < 0$, el sitio difícilmente podría ser susceptible de realizar un ataque nucleofílico, pero puede ser favorecido por un ataque electrofílico.

Este descriptor proporciona información útil sobre las interacciones tanto de estabilización como de desestabilización entre un nucleófilo y un electrófilo y ayuda a identificar el comportamiento electrófilo-nucleófilo de un sitio específico dentro de una

molécula, es decir se puede usar para detectar simultáneamente el comportamiento de los nucleófilos o electrófilos de una región atómica dada en la molécula y de esta manera se puede predecir correctamente la reactividad del sitio inducida por diferentes grupos donantes y aceptores en moléculas.

6.4.3 Índice de electrofilicidad (ω) y Nucleofilicidad (N)

Con las funciones Fukui es posible determinar algunos índices de reactividad global, como índice de electrofilicidad (ω) y nucleofilicidad (N) pero ahora de forma distribuida en cada uno de los átomos que forman parte de la especie química y de esa manera poder caracterizar los sitios afines a ceder o aceptar densidad electrónica, reduciendo la inestabilidad lo máximo posible a la hora de ocurrir los procesos antes mencionados [50].

Electrofilicidad local (ω_k)

$$\omega_k = \omega f_k^+ \quad (\text{E-9})$$

Nucleofilicidad (N_k)

$$N_k = N f_k^- \quad (\text{E-10})$$

6.4.4 Descriptores globales de reactividad

Con la DFT es posible designar de forma rigurosa y cuantificar conceptos relacionados a la estructura y reactividad química como son, el potencial químico (μ), la dureza (η), y las funciones Fukui, a partir de estas, es posible definir otras propiedades químicas como son la electronegatividad (χ), blandura (S), índice de electrofilicidad (ω) y nucleofilicidad (N), los cuales se definen a continuación.

Potencial químico (μ)

Por definición, el potencial químico mide la tendencia del flujo de escape de electrones de un sistema a otro, el flujo de electrones se realiza en regiones que presentan un alto valor de potencial químico a regiones pobres de potencial químico [51].

Una diferencia de potencial químico grande entre dos sistemas favorece la transferencia electrónica y esta dado por la siguiente expresión:

$$\mu \approx -\frac{1}{2}(I+A) \quad (\text{E-11})$$

Donde A es la afinidad electrónica e I el potencial de ionización.

Electronegatividad (χ)

Electronegatividad es una medida de la capacidad de un átomo para atraer electrones, y se obtiene únicamente cambiando de signo del potencial químico, no es más que la definición original de Mulliken para la electronegatividad [51].

$$-\mu = \chi_M \quad (\text{E-12})$$

Dureza (η)

La dureza (η) puede ser considerada como la medida a la resistencia de transferencia de carga de un sistema, así que a mayores valores de η se espera menor reactividad del sistema ya que sería costoso energéticamente y por tanto este sistema tendría poca tendencia a donar o aceptar electrones [51].

$$\eta \approx \frac{1}{2}(I - A) \quad (\text{E-13})$$

Blandura (S)

Existe otra propiedad relacionada a la dureza global conocida como blandura (S), la cual fue introducida como el recíproco de la dureza [51].

$$S = \frac{1}{2\eta} \quad (\text{E-14})$$

Índice de electrofilicidad (ω)

El índice de electrofilicidad (ω) puede ser entendido como la energía de estabilización cuando los átomos o moléculas en sus estados fundamentales adquieren una carga electrónica adicional de otro sistema [52].

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{E-15})$$

Nucleofilicidad (N)

La nucleofilicidad es la propiedad de ser nucleófilo, que a su vez es una especie que forma un enlace químico con ciertos reactivos (electrófilos) al donar electrones para la formación de enlaces [53-55].

$$\omega = \frac{1}{2} \left(\frac{\mu_A - \mu_B}{\eta_A - \eta_B} \right)^2 \eta_A \quad (\text{E-16})$$

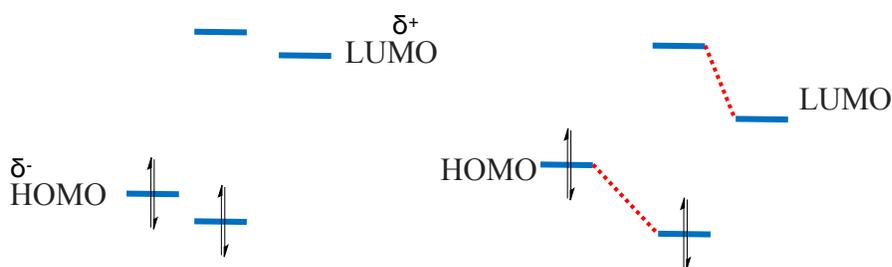
6.5 Teoría de los orbitales frontera FMO

En la teoría de orbitales moleculares (MO), la reactividad está relacionada con las energías y formas relativas de los orbitales que están involucrados cuando los reactivos se transforman en productos. Las reacciones que pueden tener lugar a través de intermedios y estructuras de transición relativamente estables son más favorables que las reacciones que involucran estructuras inestables en el proceso de formación de productos. La simetría de los orbitales moleculares es una característica particularmente importante de muchos análisis de reactividad basados en la teoría de los MO. Las formas de los orbitales también afectan la energía de los procesos de reacción. Las formas orbitales están definidas por los coeficientes atómicos. Las interacciones más fuertes (enlace cuando los orbitales interactivos tienen la misma fase) ocurren cuando los orbitales tienen coeficientes altos en aquellos átomos que experimentan la formación de enlaces [22].

Además de contar con la teoría de los orbitales moleculares se tiene otra teoría denominada teoría de orbitales moleculares de perturbación (PMO). En la teoría PMO, las características de MO del nuevo sistema se deducen al analizar cómo el cambio en la estructura afecta al patrón de MO. La propuesta principal de la teoría PMO es que los cambios resultantes en las energías MO son relativamente pequeños y se pueden tratar como ajustes (perturbaciones) en el sistema MO original [56].

El concepto de control orbital frontera propone que las interacciones más importantes son entre un par particular de orbitales. Estos orbitales son el orbital molecular ocupado de más alta energía de un reactivo (HOMO) y el orbital molecular desocupado de menor energía del otro reactivo (LUMO), ya que estos orbitales son los más cercanos en energía. Un postulado básico de la teoría de la PMO es que las interacciones son más fuertes entre los orbitales que están más cercanos en energía. La teoría de orbitales frontera (FMO) propone que estas fuertes interacciones iniciales guían el curso de la reacción a medida que avanza hasta su finalización. Otra característica general de la teoría de los MO es que solo los MO de simetría coincidente pueden interactuar y conducir a la formación de enlaces [57].

Las teorías PMO y FMO pueden relacionarse con las características de reacciones duro-duro y suave-suave, esto es debido a que las reacciones duro-duro se rigen por atracciones electrostáticas, mientras que las reacciones suave-suave se caracterizan por la formación parcial de enlaces. Para el caso de reacciones duro-duro en general se aplica a situaciones en las que existe una gran separación entre los orbitales HOMO y LUMO. En estas condiciones, la estabilización de los orbitales es pequeña y los términos electrostáticos son dominantes. En reacciones suave-suave, el HOMO y el LUMO están muy juntos, y la estabilización de la perturbación es grande, en el Esquema 11, se aprecia la situación para ambas reacciones [58].



En sistemas duro-duro la perturbación es pequeña. Los factores electrostáticos son dominantes. La estabilización de los orbitales es pequeña.

En los sistemas suave-suave la perturbación es grande. Los factores de polarizabilidad mutua son dominantes. La estabilización de los orbitales es grande.

Esquema 11. Factores electrostáticos y factores de polarizabilidad mutua.

6.6 Principio de ácidos y bases suaves y duros (HSAB)

La polarización se puede describir en términos de dureza y suavidad. Un átomo o ion relativamente grande con una carga nuclear efectiva pequeña se distorsiona (polariza) de manera relativamente fácil por una carga externa y se llama blando. Una distribución de electrones más compacta que resulta de una carga nuclear neta más alta y una detección menos efectiva se llama dura.

La teoría de la estabilidad y la reactividad HSAB, se ha aplicado ampliamente a las tendencias de reactividad cualitativa, y se ha justificado teóricamente. La expresión cualitativa de HSAB es que las parejas de reacción duro-duro y suave-suave se prefieren sobre las combinaciones duras-suaves [59].

La dureza aumenta con la electronegatividad y con la carga positiva. Por lo tanto, para los halógenos el orden es $F^- > Cl^- > Br^- > I^-$, y para los aniones de la segunda fila, $F^- > HO^- > H_2N^- > H_3C^-$. Para los cationes, la dureza disminuye con el tamaño y aumenta con la carga positiva, de modo que $H^+ > Li^+ > Na^+ > K^+$.

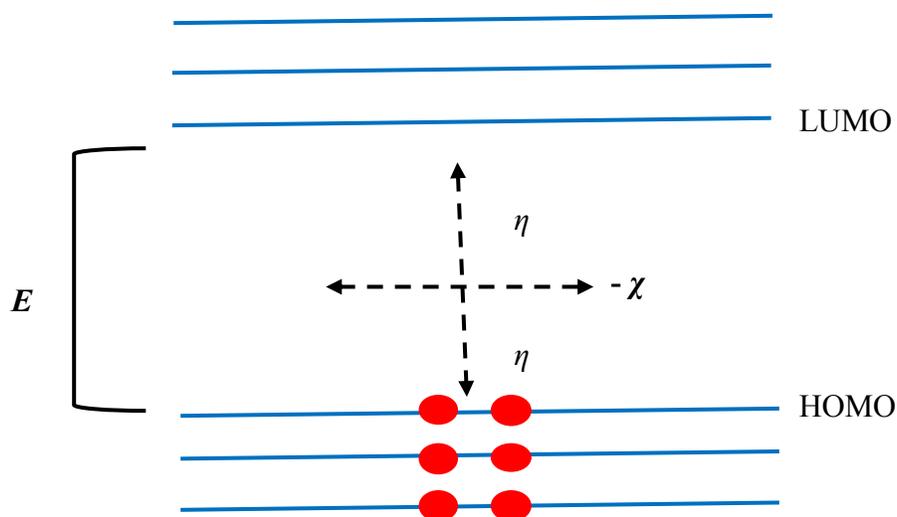
La teoría HSAB proporciona un criterio útil para entender las interacciones ácido-base de Lewis en que los ácidos duros prefieren las bases duras y los ácidos blandos prefieren las bases blandas. El principio se puede aplicar a los equilibrios químicos en la forma del principio de máxima dureza[60], que establece "las moléculas se organizan para ser lo más duras posible". Expresado en términos de reacción energética, ΔE suele ser negativo para:



Las interacciones duras-duras están dominadas por la atracción electrostática, mientras que las interacciones suaves-suaves están dominadas por la polarización mutua. La electronegatividad y la dureza determinan el grado de transferencia de electrones entre dos fragmentos moleculares en una reacción. Esto puede ser aproximado numéricamente por la expresión:

$$\Delta N = \frac{\chi_x - \chi_y}{\eta_x + \eta_y} \quad (E-17)$$

donde χ es la electronegatividad absoluta y η la dureza para las especies que reaccionan [61]. En el Esquema 12, se ilustran las correlaciones de cada uno de estos parámetros.



Esquema 12. Interrelación de electronegatividad, polarizabilidad, dureza y suavidad para la formación de enlaces (reactivos suaves) o por la interacción electrostática (reactivos duros).

Los conceptos de electronegatividad, polarizabilidad, dureza y suavidad están todos interrelacionados. Para el tipo de aplicaciones cualitativas que hacemos al analizar la reactividad, el concepto de que las interacciones iniciales entre las moléculas que reaccionan pueden estar dominadas por la transferencia parcial de electrones y la formación de enlaces (reactivos suaves) o por la interacción electrostática (reactivos duros) es una generalización importante.

7. Resultados y Discusión

7.1 Búsqueda conformacional

Las búsquedas conformacionales tienen la finalidad de obtener las conformaciones de más baja energía (mínimos de energía) de una molécula dada, así mismo, entre más baja energía tenga el conformero, mayor será su contribución poblacional, es decir este se encontrará con mayor probabilidad en un medio.

Por lo antes mencionado, se decidió comenzar la búsqueda conformacional de **1**, **4**, **6** y **8** (electrófilos) y **2** y **10** (nucleófilos). Dicha búsqueda conformacional se realizó a través del método de mecánica molecular; ya que estos métodos son muy utilizados preferentemente en la determinación de la geometría molecular, cálculo de energías conformacionales, cálculo de barreras torsionales, cálculo de geometrías y energías de interacción intermolecular, determinación de frecuencias vibracionales, calores de formación y otras magnitudes termodinámicas.

Por otro lado, el criterio que se utilizó para la aceptación o rechazo de las múltiples conformaciones moleculares fue el método de Monte Carlo, ya que este método genera configuraciones del sistema aleatoriamente y utiliza un conjunto de criterios especiales para decidir si se acepta o no se acepta una nueva configuración. Estos criterios son tales que aseguran que la probabilidad de obtener una configuración dada es igual a su factor de Boltzmann. De este modo los estados con baja energía se generan con probabilidad superior que las configuraciones de alta energía.

Una vez obtenida la serie de conformeros de cada compuesto a través de la estrategia de mecánica molecular usando el método de Monte Carlo, se seleccionaron los conformeros de más baja energía para cada compuesto. Después a la selección previa de los conformeros, se realizó una optimización de su geometría empleando el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(*d,p*). Luego de haber realizado las optimizaciones geométricas de los conformeros seleccionados, se calculó la contribución poblacional para cada uno, tomando como criterio la diferencia de energía electrónica y la diferencia de energía libre de Gibbs. Realizándose de esta manera la búsqueda conformacional para la obtención del conformero de mayor contribución poblacional (menor energía) de cada compuesto.

En la Tabla 8, se muestran los resultados de la contribución poblacional en términos de la energía electrónica y energía libre de Gibbs, y en la Figura 11, se observa la estructura molecular del conformero con mayor contribución poblacional de **1**.

Tabla 8. Conformeros de **1** con las diferencias energéticas (kcal/mol) y contribución poblacional.

1	ΔE_{OPT}	% _{OPT}	ΔG_{OPT}	% _{OPT}
Conformero 1	0.00	71.59	0.00	47.47
Conformero 2	1.36	7.23	0.31	27.95
Conformero 3	1.26	8.50	0.80	12.32
Conformero 4	1.03	12.68	0.80	12.26
		100.00		100.00

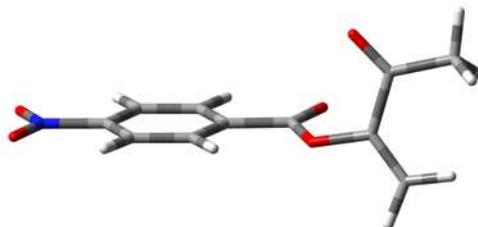


Figura 11. Estructura molecular del conformero 1 correspondiente a **1**.

En la Tabla 8, podemos observar que, en **1**, se obtuvieron solamente 4 conformeros, donde el conformero 1 contiene una contribución poblacional de 47.47 y 71.59 % de acuerdo con el criterio de energía libre de Gibbs y energía electrónica respectivamente. Para este compuesto hubo coincidencia en la selección de un mismo conformero de mayor contribución poblacional de acuerdo con estas energías.

En la Tabla 9, se muestran los resultados de la contribución poblacional en términos de la energía electrónica y energía libre de Gibbs y en la Figura 12, se observa la estructura molecular del conformero con mayor contribución poblacional de **2**.

Tabla 9. Conformeros de **2** con las diferencias energéticas (kcal/mol) y contribución poblacional.

2	ΔE_{OPT}	% _{OPT}	ΔG_{OPT}	% _{OPT}
Conformero 1	0.00	99.93	0.00	99.96
Conformero 2	4.28	0.07	4.68	0.04
		100.00		100.00

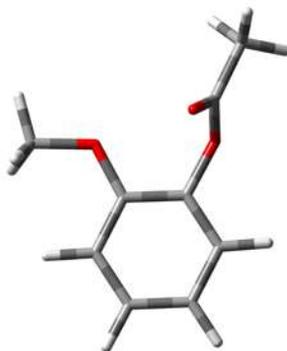


Figura 12. Estructura molecular del conformero 1 correspondiente a **2**.

En la Tabla 9, podemos observar que **2**, presentó solamente 2 conformeros, donde el primer conformero tiene una contribución poblacional de hasta 99.96%. En este caso la selección de conformeros obtenidos por la energía libre de Gibbs y energía electrónica coinciden.

En la Tabla 10, se muestran los resultados de la contribución poblacional en términos de la energía electrónica y energía libre de Gibbs y en la Figura 13, se observa la estructura molecular del conformero con mayor contribución poblacional de **4**.

Tabla 10. Conformeros de **4** con las diferencias energéticas (kcal/mol) y contribución poblacional.

4	ΔE_{OPT}	% _{OPT}	ΔG_{OPT}	% _{OPT}
Conformero 1	0.00	24.69	0.00	26.48
Conformero 2	0.15	19.31	0.17	19.94
Conformero 3	0.35	13.78	0.58	10.00
Conformero 4	0.98	4.75	0.62	9.34
Conformero 5	0.42	12.11	0.62	9.30
Conformero 6	0.54	9.89	0.78	7.12
Conformero 7	0.58	9.25	0.80	6.88
Conformero 8	1.35	2.52	0.95	5.32
Conformero 9	1.40	2.32	1.21	3.46
Conformero 10	1.71	1.38	1.49	2.16
		100.00		100.00



Figura 13. Estructura molecular del conformero 1 correspondiente a **4**.

En la Tabla 10, se observa que **4**, presentó hasta 10 conformeros, el conformero 1 contiene una contribución poblacional de 26.48 y 24.69% de acuerdo con la energía libre de Gibbs y energía electrónica respectivamente. Al igual que en los dos compuestos anteriores, también hubo coincidencia para la selección de un mismo conformero de mayor contribución poblacional.

En la Tabla 11, se muestran los resultados de la contribución poblacional en términos de la energía electrónica y energía libre de Gibbs y en la Figura 14, se observa la estructura molecular del conformero con mayor contribución poblacional de **6**.

Tabla 11. Conformeros de **6** con las diferencias energéticas (kcal/mol) y contribución poblacional.

6	ΔE_{OPT}	% _{OPT}	ΔG_{OPT}	% _{OPT}
Conformero 1	0.00	74.61	0.00	73.68
Conformero 2	0.64	25.39	0.61	26.32
		100.00		100.00

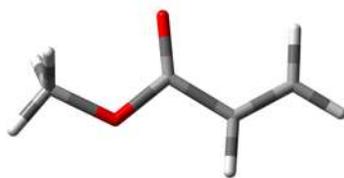


Figura 14. Estructura molecular del conformero 1 correspondiente a **6**.

En la Tabla 11, se puede apreciar que para el compuesto **6**, se obtuvieron solamente 2 conformeros, el conformero 1 contiene una contribución poblacional de 73.68 y 74.61% de acuerdo la energía libre de Gibbs y energía electrónica respectivamente. En este caso, nuevamente coincide la selección de los conformeros.

En la Tabla 12, se muestran los resultados de la contribución poblacional en términos de la energía electrónica y energía libre de Gibbs y en la Figura 15, se observa la estructura molecular del conformero con mayor contribución poblacional de **8**.

Tabla 12. Conformeros de **8** con las diferencias energéticas (kcal/mol) y contribución poblacional.

8	ΔE_{OPT}	% _{OPT}	ΔG_{OPT}	% _{OPT}
Conformero 1	0.00	48.42	0.00	42.06
Conformero 2	0.16	36.68	0.18	31.20
Conformero 3	0.97	9.37	0.61	15.06
Conformero 4	1.29	5.53	0.76	11.68
		100.00		100.00



Figura 15. Estructura molecular del conformero 1 correspondiente a **8**.

En la Tabla 12, podemos observar que **8**, presentó 4 conformeros, donde el conformero 1 contiene una contribución poblacional de hasta 42.06% con respecto a la energía libre de Gibbs y 48.42% con la energía electrónica. Nuevamente hay coincidencia en la selección de los 4 conformeros de acuerdo con estas energías.

En la Tabla 13, se muestran los resultados de la contribución poblacional en términos de la energía electrónica y energía libre de Gibbs y en la Figura 16, se observa la estructura molecular del conformero con mayor contribución poblacional de **10**.

Tabla 13. Conforméros de **10** con las diferencias energéticas (kcal/mol) y contribución poblacional.

10	ΔE_{OPT}	% _{OPT}	ΔG_{OPT}	% _{OPT}
Confórmero 1	0.00	90.16	0.00	78.90
Confórmero 2	1.31	9.84	0.78	21.10
		100.00		100.00



Figura 16. Estructura molecular del confórmero 1 correspondiente a **10**.

En la Tabla 13, podemos observar que **10**, solo presentó 2 conforméros importantes, el confórmero 1 con una contribución poblacional de 78.90 y 90.16% de acuerdo con la energía libre de Gibbs y energía electrónica respectivamente. Nuevamente hubo coincidencia en la selección de conforméros de acuerdo con estas energías.

Después de haber realizado la búsqueda conformacional de los compuestos involucrados en las cinco reacciones (**1**, **2**, **4**, **6**, **8** y **10**), se realizó la búsqueda conformacional de los productos **3**, **5**, **7**, **9** y **11** obtenidos de las reacciones 1, 2, 3, 4 y 5 respectivamente.

En la Tabla 14, se muestran los resultados de la contribución poblacional en términos de la energía electrónica y energía libre de Gibbs y en la Figura 17, se observa la estructura molecular del confórmero con mayor contribución poblacional de **3**.

Tabla 14. Conforméros de **3** con las diferencias energéticas (kcal/mol) y contribución poblacional.

3	ΔE_{OPT}	% _{OPT}	ΔG_{OPT}	% _{OPT}
Confórmero 1	0.00	16.84	0.00	24.64
Confórmero 2	0.54	6.78	0.41	12.39
Confórmero 3	0.54	6.78	0.42	12.21
Confórmero 4	0.83	4.12	0.70	7.62
Confórmero 5	0.90	3.70	0.70	7.52
Confórmero 6	0.16	12.93	0.76	6.86
Confórmero 7	1.07	2.78	0.98	4.68
Confórmero 8	0.47	7.56	1.02	4.37
Confórmero 9	0.44	8.04	1.08	3.97
Confórmero 10	0.35	9.29	1.10	3.82
Confórmero 11	0.35	9.29	1.11	3.81
Confórmero 12	1.23	2.10	1.26	2.92
Confórmero 13	0.76	4.68	1.33	2.63

Confórmero 14	1.58	1.16	1.57	1.75
Confórmero 15	0.93	3.50	2.21	0.59
Confórmero 16	2.15	0.45	2.79	0.22
		100.00		100.00

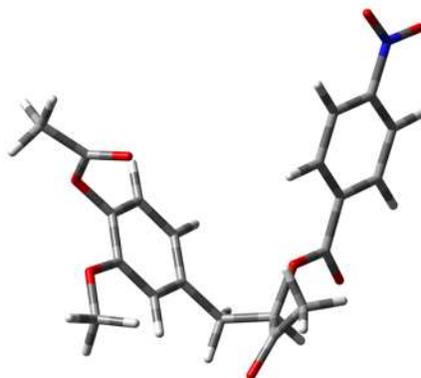


Figura 17. Estructura molecular del confórmero 1 correspondiente a **3**.

En la Tabla 14, podemos observar que **3** presentó hasta 16 confórmeros, el confórmero 1 contiene una contribución poblacional de 24.64 y 16.84% de acuerdo con la energía libre de Gibbs y energía electrónica respectivamente. Nuevamente hubo coincidencia en la selección de un mismo confórmero de mayor contribución.

En la Tabla 15, se muestran los resultados de la contribución poblacional en términos de la energía electrónica y energía libre de Gibbs y en la Figura 18, se observa la estructura molecular del confórmero con mayor contribución poblacional de **5**.

Tabla 15. Confórmeros de **5** con las diferencias energéticas (kcal/mol) y contribución poblacional.

5	ΔE_{OPT}	% _{OPT}	ΔG_{OPT}	% _{OPT}
Confórmero 1	0.51	5.66	0.00	15.29
Confórmero 2	0.24	8.88	0.01	14.98
Confórmero 3	0.53	5.42	0.11	12.69
Confórmero 4	0.25	8.71	0.43	7.42
Confórmero 5	0.79	3.50	0.53	6.26
Confórmero 6	0.30	8.11	0.55	6.08
Confórmero 7	0.00	13.37	0.69	4.80
Confórmero 8	0.12	10.89	0.70	4.68
Confórmero 9	0.42	6.63	0.72	4.50
Confórmero 10	0.64	4.55	0.74	4.39
Confórmero 11	0.60	4.83	0.84	3.72
Confórmero 12	0.90	2.95	0.93	3.20
Confórmero 13	0.89	2.97	0.96	3.05
Confórmero 14	1.02	2.39	1.01	2.77
Confórmero 15	0.71	4.03	1.15	2.19
Confórmero 16	1.07	2.21	1.33	1.63
Confórmero 17	1.18	1.82	1.53	1.16
Confórmero 18	1.19	1.80	1.84	0.68

Confórmero 19	1.83	0.60	2.22	0.35
Confórmero 20	1.77	0.68	2.68	0.16
		100.00		100.00

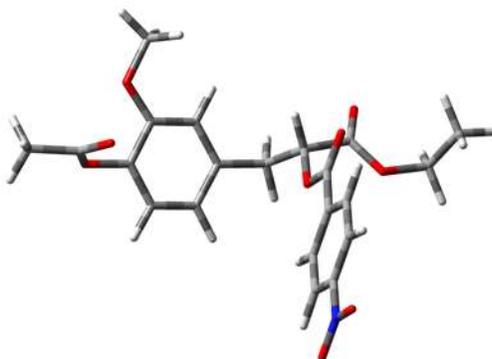


Figura 18. Estructura molecular del confórmero 1 correspondiente a **5**.

En la Tabla 15, podemos observar que **5** presentó hasta 20 confórmeros, el confórmero 1 tiene una contribución poblacional de 15.29% con respecto a la energía libre de Gibbs y solo 5.66% con respecto a la energía electrónica. Como podemos observar, no hubo coincidencia en la selección de un mismo confórmero con mayor contribución, ya que el confórmero 7 presentó mayor contribución poblacional de 13.37 y solo 4.80 % con respecto a la energía electrónica y energía libre de Gibbs respectivamente.

En la Tabla 16, se muestran los resultados de la contribución poblacional en términos de la energía electrónica y energía libre de Gibbs y en la Figura 19, se observa la estructura molecular del confórmero con mayor contribución poblacional de **7**.

Tabla 16. Confórmeros de **7** con las diferencias energéticas (kcal/mol) y contribución poblacional.

7	ΔE_{OPT}	% _{OPT}	ΔG_{OPT}	% _{OPT}
Confórmero 1	0.37	9.63	0.00	16.29
Confórmero 2	0.37	9.63	0.01	16.05
Confórmero 3	0.37	9.63	0.01	15.93
Confórmero 4	0.48	7.99	0.13	13.15
Confórmero 5	0.48	7.99	0.13	13.14
Confórmero 6	0.48	7.99	0.13	13.12
Confórmero 7	0.00	17.87	0.88	3.70
Confórmero 8	0.12	14.59	0.99	3.08
Confórmero 9	0.62	6.26	1.19	2.20
Confórmero 10	0.72	5.29	1.27	1.90
Confórmero 11	1.67	1.07	2.10	0.47
Confórmero 12	1.93	0.69	2.23	0.38
Confórmero 13	1.82	0.82	2.31	0.33
Confórmero 14	2.06	0.55	2.47	0.26
		100.00		100.00

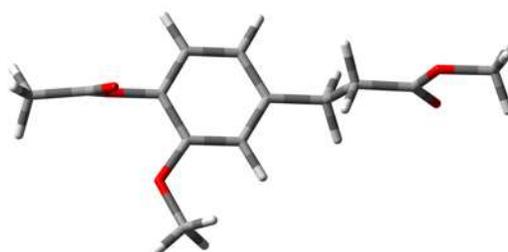


Figura 19. Estructura molecular del conformero 1 correspondiente a **7**.

En la Tabla 16, se observa que el compuesto **7** presentó 14 conformeros, el conformero 1 contiene una contribución poblacional de 16.29 y 9.63% con respecto a la energía libre de Gibbs y energía electrónica respectivamente. Al igual que en el compuesto **5**, no hubo coincidencia en la selección de un mismo conformero con mayor contribución, ya que el conformero 7 presentó mayor contribución poblacional de 17.87% con respecto a la energía electrónica y solo 3.70% con respecto a la energía libre de Gibbs.

En la Tabla 17, se muestran los resultados de la contribución poblacional en términos de la energía electrónica y energía libre de Gibbs y en la Figura 20, se observa la estructura molecular del conformero con mayor contribución poblacional de **9**.

Tabla 17. Conformeros de **9** con las diferencias energéticas (kcal/mol) y contribución poblacional.

9	ΔE_{OPT}	% _{OPT}	ΔG_{OPT}	% _{OPT}
Conformero 1	0.02	11.90	0.00	13.79
Conformero 2	0.00	12.32	0.10	11.61
Conformero 3	0.13	9.90	0.11	11.49
Conformero 4	0.13	9.90	0.12	11.30
Conformero 5	0.14	9.74	0.21	9.62
Conformero 6	0.33	7.07	0.28	8.54
Conformero 7	0.36	6.75	0.35	7.65
Conformero 8	0.68	3.91	0.49	6.02
Conformero 9	0.81	3.16	0.67	4.45
Conformero 10	0.62	4.33	0.71	4.17
Conformero 11	0.71	3.72	0.78	3.69
Conformero 12	0.60	4.51	1.13	2.04
Conformero 13	0.70	3.80	1.21	1.78
Conformero 14	0.90	2.68	1.50	1.09
Conformero 15	1.05	2.10	1.63	0.88
Conformero 16	1.16	1.75	1.67	0.83
Conformero 17	1.16	1.75	1.67	0.82
Conformero 18	2.01	0.41	2.71	0.14
Conformero 19	2.19	0.30	3.01	0.09
		100.00		100.00

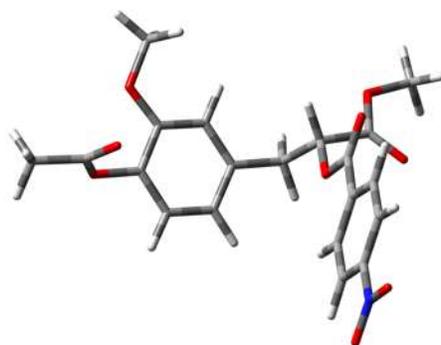


Figura 20. Estructura molecular del conformero 1 correspondiente a **9**.

En la Tabla 17, podemos observar que **9** presentó hasta 19 conformeros, el conformero 1 contiene una contribución poblacional de 13.79% con respecto a la energía libre de Gibbs y 11.90% con respecto a la energía electrónica. Como podemos darnos cuenta, no hubo coincidencia en la selección de un mismo conformero con mayor contribución, ya que el conformero 2 presentó mayor contribución poblacional de 12.32% con respecto a la energía electrónica y 11.61% con respecto a la energía libre de Gibbs.

En la Tabla 18, se muestran los resultados de la contribución poblacional en términos de la energía electrónica y energía libre de Gibbs y en la Figura 21, se observa la estructura molecular del conformero con mayor contribución poblacional de **11**.

Tabla 18. Conformeros de **11** con las diferencias energéticas (kcal/mol) y contribución poblacional.

11	ΔE_{OPT}	% _{OPT}	ΔG_{OPT}	% _{OPT}
Conformero 1	0.00	29.49	0.00	28.62
Conformero 2	0.06	26.81	0.16	21.96
Conformero 3	0.42	14.61	0.27	18.27
Conformero 4	1.02	5.25	0.60	10.31
Conformero 5	0.87	6.77	0.69	8.88
Conformero 6	0.89	6.56	1.12	4.33
Conformero 7	0.98	5.67	1.19	3.85
Conformero 8	1.07	4.84	1.20	3.78
		100.00		100.00

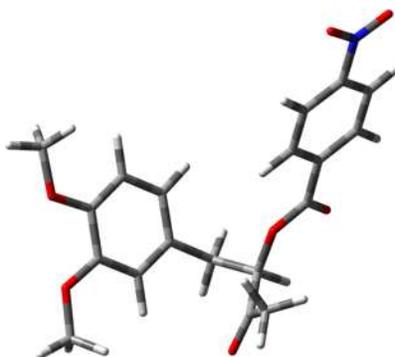


Figura 21. Estructura molecular del conformero 1 correspondiente a **11**.

En la Tabla 18, podemos observar que **11** presentó 8 conformeros, el conformero 1 contiene una contribución poblacional de 28.62 y 29.49% de acuerdo con la energía libre de Gibbs y energía electrónica respectivamente. Nuevamente se presentó coincidencia en la selección de un mismo conformero de mayor contribución.

7.2 Descriptores locales de reactividad: f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k

Una vez que se encontró el conformero de mayor contribución poblacional para cada compuesto, se calcularon los descriptores locales únicamente para estos conformeros, y consecutivamente evaluar el cambio de reactividad de los compuestos al catalizarse con BF_3 , y de esta manera localizar a los átomos con mayor valor a medir y posiblemente mayor reactividad. Los descriptores locales que se calcularon fueron los siguientes: las funciones de Fukui $f^-(r)$; para un ataque nucleofílico y $f^+(r)$; para un ataque electrofílico, índice de electrofilicidad local (ω_k) y nucleofilicidad local (N_k).

Debido a que **1**, **4**, **6** y **8** en estas reacciones participan como especies electrofílicas. Se tomará mayor interés en los valores $f^-(r)$, para determinar qué tan susceptibles son a los ataques nucleofílicos y en el valor de ω_k , para ver si estos compuestos presentan o no, buen carácter electrofílico. Así mismo, **1** y **10** participan como nucleofílicos. Por lo tanto, se enfocará más atención a los valores de $f^-(r)$, para determinar qué tan susceptibles son a los ataques electrofílicos y N_k , para ver que tan buenos nucleófilos son.

En la Tabla 19, se pueden observar los valores de los descriptores locales para **1** y en la Figura 22, se observa la estructura molecular con su respectiva numeración.

Tabla 19. Valores de los descriptores locales f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k para **1**.

1				
Átomo	$f^-(r)$	$f^+(r)$	N_k	ω_k
1 H	0.03	0.03	0.05	0.11
2 C	0.06	0.04	0.10	0.17
3 C	0.05	0.04	0.09	0.15
4 C	0.02	0.04	0.04	0.14
5 C	0.06	0.04	0.10	0.15
6 C	0.01	0.05	0.02	0.19
7 C	0.07	0.04	0.12	0.16
8 H	0.02	0.02	0.04	0.09
9 H	0.03	0.03	0.05	0.11
10 H	0.02	0.03	0.04	0.10
11 N	0.01	0.07	0.01	0.27
12 O	0.04	0.12	0.07	0.46
13 O	0.04	0.12	0.08	0.46
14 C	0.00	0.04	0.01	0.15
15 O	0.03	0.06	0.05	0.24
16 O	0.01	0.01	0.02	0.05
17 C	0.02	0.01	0.03	0.05
18 C	0.07	0.06	0.11	0.22
19 H	0.03	0.03	0.04	0.10

20 H	0.03	0.02	0.06	0.09
21 C	0.05	0.02	0.09	0.09
22 O	0.17	0.03	0.30	0.10
23 C	0.04	0.01	0.07	0.04
24 H	0.03	0.01	0.06	0.06
25 H	0.03	0.01	0.05	0.06
26 H	0.03	0.01	0.05	0.05

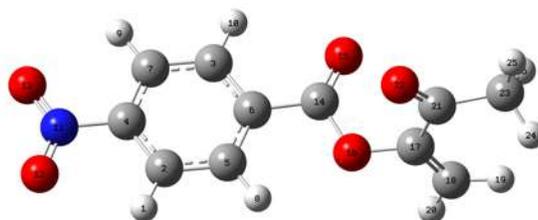


Figura 22. Estructura molecular de **1** y su respectiva numeración utilizada en la Tabla 19.

En la tabla 19, se puede observar que C₁₈ de **1** presenta un valor de 0.06 y 0.22 correspondiente a f_N^+ y ω_k respectivamente.

En la Tabla 20, se pueden observar los valores de los descriptores locales de **1+BF₃** y en la Figura 23, se observa la estructura molecular con su respectiva numeración.

Tabla 20. Valores de los descriptores locales f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k para **1+BF₃**.

1+BF₃				
Átomo	$f(r)$	$f^+(r)$	N_k	ω_k
1 C	0.09	0.03	0.10	0.14
2 C	0.08	0.03	0.09	0.12
3 C	0.02	0.02	0.03	0.12
4 C	0.09	0.02	0.10	0.10
5 C	0.08	0.03	0.09	0.14
6 C	0.03	0.03	0.03	0.13
7 N	0.01	0.05	0.02	0.22
8 O	0.07	0.08	0.07	0.40
9 C	0.01	0.02	0.02	0.11
10 O	0.03	0.01	0.03	0.06
11 C	0.03	0.03	0.04	0.15
12 C	0.01	0.07	0.01	0.34
13 C	0.01	0.02	0.01	0.09
14 O	0.06	0.08	0.07	0.39
15 O	0.05	0.04	0.06	0.19
16 C	0.07	0.10	0.07	0.48
17 O	0.01	0.05	0.01	0.26
18 H	0.03	0.02	0.04	0.09
19 H	0.03	0.01	0.04	0.06
20 H	0.04	0.02	0.04	0.10
21 H	0.03	0.02	0.04	0.08

22 H	0.03	0.04	0.03	0.18
23 H	0.02	0.04	0.02	0.20
24 H	0.01	0.03	0.02	0.13
25 H	0.01	0.02	0.01	0.11
26 H	0.01	0.02	0.01	0.07
27 B	0.01	0.02	0.01	0.07
28 F	0.00	0.01	0.01	0.06
29 F	0.01	0.01	0.01	0.07
30 F	0.01	0.01	0.01	0.07

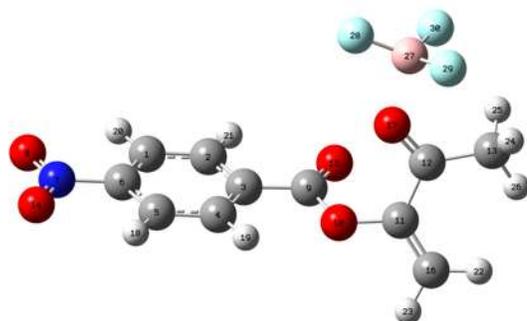


Figura 23. Estructura molecular de $\mathbf{1+BF_3}$ y su respectiva numeración utilizada en la Tabla 20.

Como podemos observar en la Tabla 20, $\mathbf{1}$ al catalizarse (ahora $\mathbf{1+BF_3}$) se incrementan los valores de f_N^+ y ω_k para C_{16} (de $\mathbf{1+BF_3}$), pasando del valor de f_N^+ de 0.06 (C_{18} de $\mathbf{1}$) a 0.10 (C_{16} de $\mathbf{1+BF_3}$) y el valor de ω_k de 0.22 a 0.48. Con los incrementos obtenidos en este carbono, podemos predecir que C_{16} de $\mathbf{1+BF_3}$ es más susceptible a un ataque nucleofílico que C_{18} de $\mathbf{1}$. Por lo tanto, estos datos sugieren que para que $\mathbf{1}$ posea mayor carácter electrofílico debe de estar en su forma catalizada ($\mathbf{1+BF_3}$).

En la Tabla 21, se pueden observar los valores de los descriptores locales para $\mathbf{2}$ y en la Figura 24, se observa la estructura molecular con su respectiva numeración.

Tabla 21. Valores de los descriptores locales f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k para $\mathbf{2}$.

2				
Átomo	$f^-(r)$	$f^+(r)$	N_k	ω_k
1 C	0.08	0.01	0.25	0.02
2 C	0.08	0.05	0.25	0.08
3 C	0.08	0.01	0.25	0.02
4 C	0.05	0.03	0.14	0.05
5 C	0.12	0.04	0.37	0.07
6 C	0.06	0.03	0.17	0.06
7 H	0.04	0.04	0.12	0.07
8 H	0.05	0.05	0.16	0.09
9 H	0.04	0.05	0.11	0.10
10 H	0.04	0.07	0.14	0.13
11 O	0.03	0.01	0.11	0.01
12 C	0.01	0.02	0.04	0.03
13 O	0.03	0.02	0.10	0.03
14 C	0.01	0.06	0.05	0.11

15 H	0.02	0.07	0.05	0.12
16 H	0.02	0.04	0.06	0.08
17 H	0.01	0.06	0.04	0.10
18 O	0.11	0.01	0.35	0.01
19 C	0.03	0.09	0.10	0.16
20 H	0.03	0.08	0.10	0.15
21 H	0.03	0.10	0.10	0.18
22 H	0.03	0.06	0.10	0.11

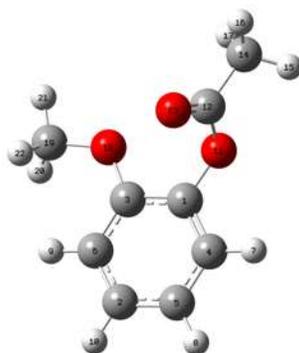


Figura 24. Estructura molecular de **2** y su respectiva numeración utilizada en la Tabla 21.

En la Tabla 21, se puede observar que C_2 de **2** presenta un valor de 0.08 y 0.25 correspondiente a f_N^- y N_k respectivamente.

En la Tabla 22, se pueden observar los valores de los descriptores locales para **2+BF₃** y en la Figura 25, se observa la estructura molecular con su respectiva numeración.

Tabla 22. Valores de los descriptores locales f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k para **2+BF₃**.

2+BF₃				
Átomo	$f(r)$	$f^+(r)$	N_k	ω_k
1 C	0.05	0.04	0.09	0.09
2 C	0.13	0.06	0.25	0.12
3 C	0.08	0.07	0.17	0.15
4 C	0.05	0.05	0.10	0.11
5 C	0.10	0.02	0.19	0.04
6 C	0.07	0.02	0.14	0.05
7 O	0.07	0.01	0.13	0.02
8 C	0.02	0.02	0.04	0.04
9 C	0.02	0.06	0.04	0.13
10 O	0.02	0.00	0.04	0.01
11 C	0.02	0.04	0.03	0.09
12 O	0.05	0.02	0.11	0.04
13 H	0.04	0.07	0.08	0.14
14 H	0.05	0.09	0.09	0.19
15 H	0.03	0.04	0.07	0.09
16 H	0.05	0.08	0.10	0.18
17 H	0.02	0.08	0.03	0.16
18 H	0.02	0.05	0.04	0.12

19 H	0.02	0.03	0.03	0.07
20 H	0.02	0.04	0.03	0.09
21 H	0.02	0.04	0.04	0.09
22 H	0.01	0.02	0.02	0.05
23 B	0.01	0.02	0.02	0.04
24 F	0.02	0.01	0.04	0.03
25 F	0.01	0.01	0.02	0.01
26 F	0.02	0.01	0.04	0.02

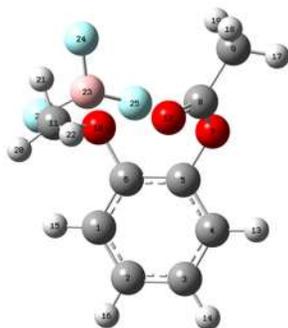


Figura 25. Estructura molecular de **2**+BF₃ y su respectiva numeración utilizada en la Tabla 22.

En la Tabla 22, podemos observar que **2** al catalizarse incrementa el valor de f_N^- , pasando de 0.08 (C₂ de **2**) a 0.13 (C₂ de **2**+BF₃). Pero no se presentó incremento del valor de N_k , ya que se mantuvo de 0.25 en el mismo carbono. Por lo tanto, estos datos obtenidos sugieren que el catalizador BF₃ no es de gran utilidad para que **2** presente mayor carácter nucleofílico ni electrofílico.

En la Tabla 23, se pueden observar los valores de los descriptores locales para **4** y en la Figura 26, se observa la estructura molecular con su respectiva numeración.

Tabla 23. Valores de los descriptores locales f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k para **4**.

(4)				
Átomo	$f(r)$	$f^+(r)$	N_k	ω_k
1 H	0.03	0.03	0.04	0.11
2 C	0.06	0.05	0.08	0.18
3 C	0.05	0.04	0.07	0.17
4 C	0.03	0.04	0.04	0.16
5 C	0.06	0.04	0.09	0.17
6 C	0.01	0.06	0.02	0.22
7 C	0.07	0.05	0.10	0.18
8 H	0.02	0.03	0.03	0.11
9 H	0.03	0.03	0.04	0.11
10 H	0.03	0.03	0.04	0.11
11 N	0.01	0.08	0.01	0.29
12 O	0.04	0.13	0.06	0.49
13 O	0.05	0.13	0.07	0.50
14 C	0.01	0.05	0.02	0.18
15 O	0.05	0.07	0.07	0.27

16 O	0.03	0.01	0.05	0.05
17 C	0.05	0.01	0.08	0.03
18 C	0.10	0.04	0.14	0.16
19 H	0.03	0.02	0.05	0.06
20 H	0.03	0.02	0.05	0.09
21 C	0.02	0.01	0.03	0.03
22 O	0.07	0.01	0.09	0.02
23 O	0.03	0.01	0.05	0.03
24 C	0.01	0.00	0.02	0.02
25 H	0.02	0.01	0.02	0.02
26 H	0.01	0.00	0.02	0.01
27 C	0.01	0.00	0.01	0.02
28 H	0.01	0.00	0.01	0.02
29 H	0.01	0.00	0.01	0.01
30 H	0.02	0.01	0.02	0.03



Figura 26. Estructura molecular de **4** y su respectiva numeración utilizada en la Tabla 23.

En la Tabla 23, se puede observar que C₁₈ de **4** presenta un valor de 0.04 y 0.16 correspondiente a f_N^+ y ω_k respectivamente.

En la Tabla 24, se pueden observar los valores de los descriptores locales para **4+BF₃** y en la Figura 27, se observa la estructura molecular con su respectiva numeración.

Tabla 24. Valores de los descriptores locales f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k para **4+BF₃**.

4+BF₃				
Átomo	$f(r)$	$f^+(r)$	N_k	ω_k
1 C	0.09	0.04	0.12	0.16
2 C	0.06	0.04	0.08	0.15
3 C	0.03	0.04	0.03	0.17
4 C	0.09	0.03	0.12	0.14
5 C	0.06	0.04	0.09	0.16
6 C	0.03	0.03	0.04	0.14
7 N	0.01	0.06	0.01	0.25
8 O	0.06	0.11	0.08	0.44
9 C	0.01	0.04	0.02	0.16
10 O	0.03	0.01	0.05	0.06
11 C	0.05	0.02	0.06	0.09
12 C	0.00	0.03	0.01	0.12
13 O	0.01	0.02	0.02	0.07
14 C	0.01	0.01	0.01	0.03

15 C	0.01	0.01	0.01	0.02
16 O	0.05	0.10	0.07	0.43
17 O	0.05	0.06	0.06	0.24
18 C	0.08	0.07	0.11	0.30
19 O	0.02	0.03	0.02	0.11
20 H	0.03	0.02	0.04	0.10
21 H	0.03	0.02	0.04	0.09
22 H	0.04	0.02	0.05	0.10
23 H	0.03	0.02	0.04	0.10
24 H	0.03	0.03	0.04	0.12
25 H	0.03	0.03	0.04	0.13
26 H	0.01	0.01	0.01	0.04
27 H	0.01	0.01	0.01	0.02
28 H	0.01	0.01	0.01	0.03
29 H	0.00	0.00	0.01	0.02
30 H	0.01	0.01	0.02	0.05
31 B	0.01	0.01	0.01	0.03
32 F	0.00	0.00	0.00	0.00
33 F	0.02	0.01	0.02	0.06
34 F	0.00	0.01	0.01	0.02

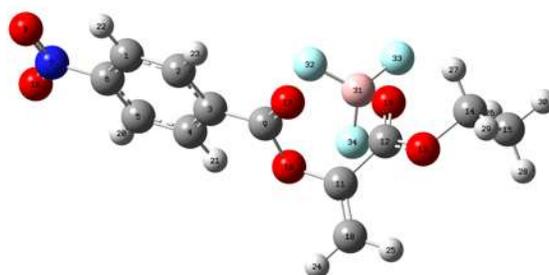


Figura 27. Estructura molecular de $4+\text{BF}_3$ y su respectiva numeración utilizada en la Tabla 24.

Como podemos observar en la Tabla 24, **4** al catalizarse (ahora $4+\text{BF}_3$) se incrementan los valores de f_N^+ y ω_k para C_{18} (de $4+\text{BF}_3$), pasando del valor de f_N^+ de 0.04 (C_{18} de **4**) a 0.07 (C_{18} de $4+\text{BF}_3$) y del valor de ω_k de 0.16 a 0.30. Con estos incrementos obtenidos en este carbono, podemos predecir que C_{18} de $4+\text{BF}_3$ es más susceptible a un ataque nucleofílico que C_{18} de **4**. Por lo tanto, estos datos sugieren que para que **4** posea mayor carácter electrofílico debe de estar en su forma catalizada ($4+\text{BF}_3$). No obstante, el catalizador no ejerce un efecto considerable en comparación con el efecto ejercido en **1**.

En la Tabla 25, se pueden observar los valores de los descriptores locales para **6** y en la Figura 28, se observa la estructura molecular optimizada.

Tabla 25. Valores de los descriptores locales f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k para **6**.

(6)

Átomo	$f(r)$	$f^+(r)$	N_k	ω_k
1 C	0.15	0.22	0.25	0.51
2 H	0.07	0.10	0.11	0.23
3 H	0.05	0.09	0.08	0.20
4 C	0.10	0.13	0.16	0.30
5 H	0.05	0.06	0.08	0.14
6 C	0.08	0.11	0.12	0.26
7 O	0.28	0.14	0.46	0.33
8 O	0.09	0.04	0.15	0.08
9 C	0.03	0.03	0.05	0.06
10 H	0.03	0.03	0.05	0.06
11 H	0.04	0.03	0.06	0.07
12 H	0.03	0.03	0.05	0.06



Figura 28. Estructura molecular de **6** y su respectiva numeración utilizada en la Tabla 25.

En la Tabla 25, se puede observar que C₁ de **6** presenta un valor de 0.22 y 0.51 correspondiente a f_N^+ y ω_k respectivamente. En la Tabla 26, se pueden observar los valores de los descriptores locales para **6+BF₃** y en la Figura 29, se observa la estructura molecular con su respectiva numeración.

Tabla 26. Valores de los descriptores locales f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k para **6+BF₃**.

6+BF₃				
Átomo	$f(r)$	$f^+(r)$	N_k	ω_k
1 C	0.18	0.20	0.09	0.71
2 C	0.16	0.10	0.08	0.35
3 C	0.02	0.13	0.01	0.48
4 O	0.07	0.05	0.03	0.19
5 C	0.04	0.03	0.02	0.10
6 O	0.04	0.10	0.02	0.36
7 H	0.06	0.09	0.03	0.31
8 H	0.06	0.07	0.03	0.26
9 H	0.04	0.04	0.02	0.15
10 H	0.03	0.03	0.02	0.09
11 H	0.03	0.03	0.01	0.11
12 H	0.03	0.03	0.02	0.09
13 B	0.03	0.03	0.01	0.10
14 F	0.08	0.03	0.04	0.10
15 F	0.06	0.02	0.03	0.07
16 F	0.06	0.02	0.03	0.07



Figura 29. Estructura molecular de **6**+BF₃ y su respectiva numeración utilizada en la Tabla 26.

En la Tabla 26, podemos observar que **6** al catalizarse; en lugar de incrementar el valor de f_N^+ esté disminuye, pasando 0.22 (C₁ de **6**) a 0.20 (C₁ de **6**+BF₃). Aun así, se presentó incremento en el valor de ω_k , pasando de 0.51 a 0.7. Por lo tanto, estos datos sugieren que el catalizador BF₃ no es de gran utilidad para que **6** adquiera mayor carácter electrofílico.

En la Tabla 27, se pueden observar los valores de los descriptores locales para **8** y en la Figura 30, se observa la estructura molecular con su respectiva numeración.

Tabla 27. Valores de los descriptores locales f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k para **8**.

8					
Átomo	$f(r)$	$f^+(r)$	N_k	ω_k	
1 C	0.06	0.05	0.08	0.18	
2 C	0.03	0.04	0.04	0.16	
3 C	0.07	0.05	0.10	0.18	
4 C	0.05	0.04	0.08	0.17	
5 C	0.01	0.06	0.02	0.22	
6 C	0.07	0.04	0.09	0.17	
7 N	0.01	0.07	0.01	0.29	
8 O	0.05	0.13	0.07	0.50	
9 C	0.01	0.05	0.02	0.18	
10 O	0.03	0.01	0.05	0.06	
11 C	0.05	0.01	0.08	0.03	
12 C	0.02	0.01	0.02	0.03	
13 O	0.03	0.01	0.04	0.04	
14 C	0.02	0.01	0.02	0.03	
15 O	0.05	0.07	0.07	0.27	
16 O	0.05	0.13	0.06	0.50	
17 C	0.10	0.04	0.14	0.17	
18 O	0.06	0.01	0.08	0.03	
19 H	0.03	0.03	0.04	0.11	
20 H	0.02	0.03	0.03	0.11	
21 H	0.03	0.03	0.04	0.11	
22 H	0.03	0.03	0.04	0.11	
23 H	0.03	0.02	0.05	0.09	
24 H	0.03	0.02	0.05	0.06	
25 H	0.02	0.01	0.02	0.03	
26 H	0.01	0.01	0.02	0.02	

27 H	0.02	0.01	0.03	0.04
------	------	------	------	------

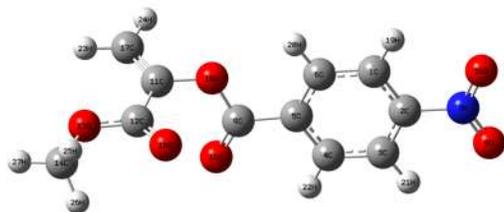


Figura 30. Estructura molecular de **8** y su respectiva numeración utilizada en la Tabla 27.

En la Tabla 27, se puede observar que C₁₇ de **8** presenta un valor de 0.04 y 0.17 correspondiente a f_N^+ y ω_k respectivamente. En la Tabla 28, se pueden observar los valores de los descriptores locales para **8+BF₃** y en la Figura 31, se observa la estructura molecular con su respectiva numeración.

Tabla 28. Valores de los descriptores locales f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k para **8+BF₃**.

8+BF₃				
Átomo	$f(r)$	$f^+(r)$	N_k	ω_k
1 C	0.03	0.04	0.04	0.15
2 C	0.09	0.04	0.12	0.16
3 C	0.06	0.04	0.08	0.15
4 C	0.03	0.04	0.03	0.17
5 C	0.09	0.03	0.12	0.14
6 C	0.06	0.04	0.09	0.16
7 C	0.01	0.04	0.02	0.17
8 O	0.05	0.06	0.06	0.24
9 N	0.01	0.06	0.01	0.25
10 O	0.05	0.10	0.07	0.44
11 O	0.06	0.11	0.08	0.44
12 O	0.03	0.01	0.05	0.06
13 C	0.04	0.02	0.06	0.09
14 C	0.08	0.07	0.11	0.31
15 C	0.00	0.03	0.01	0.12
16 O	0.02	0.03	0.02	0.11
17 B	0.01	0.01	0.01	0.03
18 F	0.02	0.01	0.02	0.06
19 O	0.01	0.02	0.02	0.08
20 C	0.01	0.01	0.02	0.05
21 F	0.00	0.00	0.00	0.00
22 F	0.00	0.01	0.01	0.03
23 H	0.03	0.02	0.04	0.10
24 H	0.03	0.02	0.04	0.09
25 H	0.04	0.02	0.05	0.10
26 H	0.03	0.02	0.04	0.10
27 H	0.03	0.03	0.04	0.13
28 H	0.03	0.03	0.03	0.12
29 H	0.01	0.01	0.01	0.05

30 H	0.01	0.01	0.01	0.04
31 H	0.01	0.01	0.02	0.06

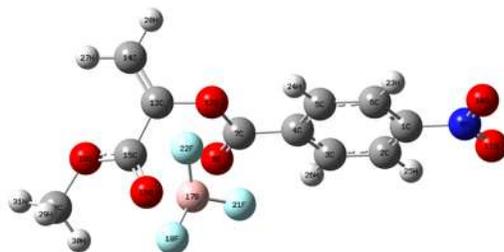


Figura 31. Estructura molecular de **8+BF₃** y su respectiva numeración utilizada en la Tabla 28.

Como podemos observar en la Tabla 28, **8** al catalizarse (ahora compuesto **8+BF₃**) se incrementan los valores de f_N^+ y ω_k para C₁₄ (de **8+BF₃**), pasando del valor de f_N^+ de 0.04 (C₁₇ de **8**) a 0.07 (C₁₄ de **8+BF₃**) y de ω_k de 0.17 a 0.31. Con estos incrementos en este carbono, podemos predecir que C₁₄ de **8+BF₃** es más susceptible a un ataque nucleofílico en comparación con C₁₇ de **4**. Por lo tanto, estos datos obtenidos sugieren que para que **8** posea mayor carácter electrofílico debe de estar en su forma catalizada (**8+BF₃**). No obstante, el catalizador al igual que en **4**, no ejerce un efecto considerable en comparación con **1**.

En la tabla 29, se pueden observar los valores de los descriptores locales para **10** y en la Figura 32, se observa la estructura molecular con su respectiva numeración.

Tabla 29. Valores de los descriptores locales f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k para **10**.

10				
Átomo	$f(r)$	$f^+(r)$	N_k	ω_k
1 C	0.08	0.01	0.28	0.02
2 C	0.09	0.05	0.31	0.09
3 C	0.08	0.01	0.26	0.02
4 C	0.05	0.03	0.15	0.05
5 C	0.11	0.04	0.36	0.07
6 C	0.05	0.04	0.16	0.06
7 H	0.04	0.03	0.13	0.05
8 H	0.05	0.06	0.17	0.09
9 H	0.03	0.06	0.12	0.09
10 H	0.05	0.08	0.16	0.14
11 O	0.09	0.01	0.32	0.01
12 O	0.07	0.01	0.23	0.02
13 C	0.03	0.12	0.10	0.20
14 H	0.03	0.08	0.10	0.14
15 H	0.03	0.12	0.10	0.21
16 H	0.03	0.10	0.10	0.17
17 C	0.03	0.04	0.09	0.07
18 H	0.03	0.05	0.10	0.08
19 H	0.03	0.04	0.09	0.06
20 H	0.02	0.03	0.05	0.05

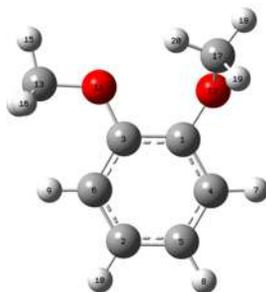


Figura 32. Estructura molecular de **10** y su respectiva numeración utilizada en la Tabla 29.

En la Tabla 29 y Figura 33, podemos observar que C₂ y C₅ de **10** son carbonos químicamente equivalentes, ambos con valor de 0.10 y 0.33 correspondiente a f_N^- y N_k respectivamente.

En la Tabla 30, se pueden observar los valores de los descriptores locales para **10+BF₃** y en la Figura 33, se observa la estructura molecular con su respectiva numeración.

Tabla 30. Valores de los descriptores locales f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k para **10+BF₃**.

10+BF₃				
Átomo	$f(r)$	$f^+(r)$	N_k	ω_k
1 C	0.06	0.04	0.17	0.09
2 C	0.07	0.06	0.20	0.11
3 C	0.13	0.04	0.34	0.08
4 C	0.05	0.02	0.13	0.05
5 C	0.07	0.01	0.19	0.02
6 C	0.08	0.01	0.21	0.03
7 O	0.01	0.00	0.04	0.01
8 C	0.02	0.05	0.04	0.10
9 O	0.12	0.01	0.31	0.02
10 C	0.03	0.10	0.08	0.21
11 H	0.03	0.02	0.09	0.04
12 H	0.05	0.05	0.14	0.09
13 H	0.04	0.07	0.10	0.14
14 H	0.04	0.08	0.12	0.17
15 H	0.03	0.07	0.09	0.15
16 H	0.03	0.10	0.09	0.20
17 H	0.03	0.11	0.09	0.22
18 H	0.02	0.03	0.06	0.07
19 H	0.02	0.04	0.04	0.09
20 H	0.01	0.05	0.02	0.10
21 B	0.01	0.01	0.03	0.02
22 F	0.02	0.01	0.05	0.02
23 F	0.01	0.01	0.04	0.02
24 F	0.01	0.00	0.02	0.01

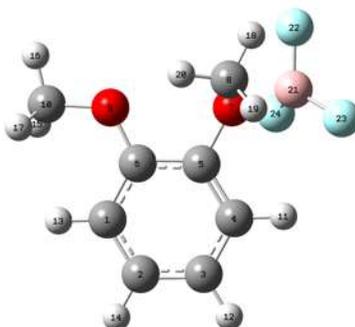


Figura 33. Estructura molecular de **10+BF₃** y su respectiva numeración utilizada en la Tabla 30.

Como podemos observar en la Tabla 29 y Figura 32, **10** es una molécula simétrica, donde los átomos de carbono 2 y 5 son químicamente equivalentes, presentan un valor de f_N^- de 0.10 y de N_k de 0.33 aproximadamente. Pero cuando **10** se cataliza en uno de los oxígenos del grupo metoxilo (Tabla 30 y Figura 33), se incrementa el valor de f_N^- al átomo de carbono (C_3) que está en posición *para* con respecto al grupo metoxilo libre de BF_3 , pasando de 0.10 a 0.13 y el valor de N_k se mantiene a 0.34.

Con los valores obtenidos a partir de los descriptores locales (f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k), podemos predecir que para el caso de las olefinas (**1**, **4**, **6** y **8**), el catalizador BF_3 incrementó considerablemente un mayor carácter electrofílico al compuesto **1**. También se presentó un pequeño incremento para **4** y **8**. Pero para **6** no hubo un cambio considerable; ya que al catalizarse este es menos susceptible a ataques nucleofílicos. Para **2** y **10** al catalizarse no se presentó ningún incremento electrofílico ni nucleofílico considerable.

7.3 Índices Globales de Reactividad

Después de haber obtenido los diferentes valores de los compuestos anteriores a partir de los descriptores locales. Se calcularon los valores de los descriptores globales basados en la teoría de las aproximaciones de diferencias finitas (ΔSCF), para después poder comparar los valores locales con los globales; y posiblemente determinar una correlación, y luego determinar, si efectivamente el catalizador BF_3 ayuda o perjudica a ciertos compuestos en la reactividad.

Los valores obtenidos de los compuestos fueron ordenados en tablas de acuerdo a la reacción donde estos participan. En la Tabla 31, se muestran las propiedades globales de **1** y **2** con y sin catalizar que participan en la reacción 1.

Tabla 31. Valores (eV) de potencial químico (μ), dureza (η), blandura (s), índice de electrofiliidad (ω) y nucleofiliidad (N) para los compuestos involucrados en la reacción 1.

Reacción 1	μ	η	s	ω	N
1	-5.52	3.94	0.13	3.87	1.75
2	-3.90	4.33	0.12	1.76	3.16
1+BF₃	-6.16	3.99	0.13	4.76	1.13
2+BF₃	-4.54	4.84	0.10	2.13	1.99

En la Tabla 31, podemos observar que el valor μ para **1** al catalizarse (**1+BF₃**), decremento de -5.52 a -6.16 eV, haciéndolo menos capaz a la redistribución electrónica hacia el exterior. En los valores de η , hay un pequeño incremento de 3.94 a 3.99 eV, por lo que indica que al catalizarse este compuesto se vuelve más duro; es decir, mayor oposición a la llegada de los electrones. En los valores de s , se mantiene constante a 0.13 aproximadamente. Para los valores de ω , hay un incremento de 3.87 a 4.76 eV, por lo que se indica, el compuesto se vuelve más electrofílico. Con los valores de N , hay un decremento de 1.75 a 1.13 eV, lo cual la molécula se vuelve menos nucleofílica; y se correlaciona con los valores de ω .

Para **2** al catalizarse (**2+BF₃**), sufre decremento en μ , de -3.90 a -4.54 eV, volviéndolo menos capaz al desplazamiento electrónico hacia el exterior. En los valores de η , hay incremento de 4.33 a 4.84 eV, por lo que indica, que al catalizarse este compuesto se vuelve más duro; es decir, mayor oposición a la llegada de los electrones. En los valores de s , se mantiene constante, no hay un cambio considerable. Para los valores de ω , hay un incremento de 1.76 a 2.13 eV, por lo que se indica, el compuesto se vuelve más electrofílico. En los valores de N , hay un decremento de 3.16 a 1.99 eV, por lo cual, la molécula se vuelve menos nucleofílica; presentando correlación con los valores de ω .

Debido a que no es posibles calcular la reactividad de un compuesto por separado, sino que primero se debe de encontrar el compuesto adecuado, se decidió calcular la reactividad en pares de compuestos en sus diferentes combinaciones; y de esta manera encontrar el par de compuestos para cada reacción que presente posiblemente una mayor reactividad. La selección del mejor par de compuestos para cada reacción es determinada de acuerdo con el resultado de las diferencias de los valores de los descriptores globales ($\Delta\mu$, $\Delta\omega$ y $\Delta\eta$) de los pares de compuestos involucrados en la reacción a determinar.

Por lo tanto, es importante recordar que entre mayor sea el valor de $\Delta\mu$, el nucleófilo estará más dispuesto a ceder los electrones y el electrófilo a aceptarlos; es decir se va a presentar mayor desplazamiento electrónico de una especie con alto valor de μ a otra especie con bajo valor de μ [62]. Lo mismo aplica para el valor de $\Delta\omega$, que entre mayor sea este valor, la especie que actúa como electrofílica tendrá mayor capacidad de aceptar los electrones de su compañero de reacción. Caso contrario con la dureza, que entre menor sea el valor $\Delta\eta$, el sistema será más eficaz para una transferencia de carga; es decir que serán más reactivos estando de esta forma, esto de acuerdo con la teoría de ácidos y bases suaves y duros (HSAB).

En la Tabla 32, se observan los resultados de las diferencias de reactividad (potencial químico, índice de electrofiliidad y dureza) en los diferentes pares de compuestos para la reacción 1.

Tabla 32. Valores de diferencias de potencial químico ($\Delta\mu$), electrofiliidad ($\Delta\omega$) y dureza ($\Delta\eta$) en eV.

Reacción 1	$\Delta\mu$	$\Delta\omega$	$\Delta\eta$
1/2	1.62	2.11	0.38
1/2+BF₃	0.98	1.74	0.89
1+BF₃/2	2.26	3.00	0.34
1+BF₃/2+BF₃	1.62	2.62	0.84

De acuerdo con los valores obtenidos en la Tabla 32, el mejor par de especies químicas considerado en la reacción 1 es **1+BF₃/2**, ya que en los tres parámetros de $\Delta\mu$, $\Delta\omega$ y $\Delta\eta$, se presentaron los mejores resultados en comparación con los otros pares de compuestos; es decir, valor más alto en $\Delta\mu$, $\Delta\omega$ y valor más bajo en $\Delta\eta$, los cuales son 2.26, 3.00 y 0.34 respectivamente y son marcados en la Tabla.

En la Tabla 33, se muestran las propiedades globales de **2** y **4** con y sin catalizar, dichas especies químicas participan en la reacción 2.

Tabla 33. Valores (eV) de potencial químico (μ), dureza (η), blandura (s), índice de electrofilicidad (ω) y nucleofilicidad (N) para los compuestos involucrados en la reacción 2.

Reacción 2	μ	η	s	ω	N
4	-5.58	4.04	0.12	3.85	1.43
2	-3.90	4.33	0.12	1.76	3.16
4+BF₃	-5.79	4.05	0.12	4.14	1.35
2+BF₃	-4.54	4.84	0.10	2.13	1.99

Podemos observar en la Tabla 33, que **4** al catalizarse, el valor μ , decremento de -5.58 a -5.79 eV haciéndolo más difícil al desplazamiento electrónico hacia el exterior. El valor ω , sufre un incremento de 3.85 a 4.14 eV, lo que incrementa su electrofilicidad. El valor de η y s , se mantienen constante de 4.05 y 0.12 eV respectivamente. El valor de N , sufre un pequeño decremento de 1.43 a 1.35 eV. Con esto datos podemos darnos cuenta que **4** al catalizarse no presenta un cambio considerable en los parámetros antes mencionados en comparación con **1**. Los valores de **2** y **2+BF₃**, ya fueron explicados anteriormente con los datos de la Tabla 31.

En la Tabla 34, se observan los resultados de las diferencias de reactividad (potencial químico, índice de electrofilicidad, y dureza) en los diferentes pares de compuestos para la reacción 2.

Tabla 34. Valores de diferencias de potencial químico ($\Delta\mu$), electrofilicidad ($\Delta\omega$) y dureza ($\Delta\eta$).

Reacción 2	$\Delta\mu$	$\Delta\omega$	$\Delta\eta$
4/2	1.67	2.09	0.29
4/2+BF₃	1.04	1.71	0.79
4+BF₃/2	1.89	2.38	0.28
4+BF₃/2+BF₃	1.25	2.01	0.79

De acuerdo con los valores obtenidos en la Tabla 34, el mejor par de compuestos en la reacción 2 es **4+BF₃/2**, ya que en los tres parámetros de $\Delta\mu$, $\Delta\omega$ y $\Delta\eta$, se presentaron los mejores resultados en comparación con los otros pares de compuestos; es decir, valor más alto en $\Delta\mu$, $\Delta\omega$ y valor más bajo en $\Delta\eta$, los cuales son 1.89, 2.38 y 0.28 respectivamente y son marcados en la Tabla.

En la Tabla 35, se muestran las propiedades globales de **2** y **6** con y sin catalizar que participan en la reacción 3.

Tabla 35. Valores (eV) de potencial químico (μ), dureza (η), blandura (s), índice de electrofilicidad (ω) y nucleofilicidad (N) para los compuestos involucrados en la reacción 3.

Reacción 3	μ	η	s	ω	N
6	-4.94	5.34	0.09	2.29	1.62
2	-3.90	4.33	0.12	1.76	3.16
6+BF₃	-6.07	5.19	0.10	3.55	0.47
2+BF₃	-4.54	4.84	0.10	2.13	1.99

Como podemos apreciar en la Tabla 35, que **6** al catalizarse, decremento μ de -4.94 a -6.07 eV, volviéndolo menos efectivo para que distribuya su densidad electrónica hacia el exterior. El valor ω , incrementa de 2.29 a 3.55 eV haciéndolo más electrofílico. El valor de η , sufre un pequeño decremento de 5.34 a 5.19 eV. El valor de s , se mantiene constante a 0.10 eV aproximadamente. El valor de N , sufre un decremento considerable de 1.62 a 0.47 eV, por lo que el compuesto se vuelve menos nucleofílico correlacionándose con ω .

En la Tabla 36, se observan los resultados de las diferencias de reactividad (potencial químico, índice de electrofilicidad, y dureza) en los diferentes pares de compuestos para la reacción 3.

Tabla 36. Valores de diferencias de potencial químico ($\Delta\mu$), electrofilicidad ($\Delta\omega$) y dureza ($\Delta\eta$).

Reacción 3	$\Delta\mu$	$\Delta\omega$	$\Delta\eta$
6/2	1.04	0.53	1.01
6/2+BF₃	0.40	0.16	0.51
6+BF₃/2	2.17	1.79	0.86
6+BF₃/2+BF₃	1.53	1.42	0.36

Como podemos observar en la Tabla 36, de acuerdo a los valores obtenidos de $\Delta\mu$ y $\Delta\omega$, el par de compuestos más favorecido es **6+BF₃/2**, cuyos valores son de 2.17 y 1.79 respectivamente. Pero con el valor de $\Delta\eta$, el par de compuestos más favorecido es **6+BF₃/2+BF₃**, el cual tiene el valor más bajo de 0.36. Para este caso, no hay selección de un mismo par de compuestos favorecido por los tres parámetros, los valores más favorecidos se encuentran marcados en la Tabla.

En la Tabla 37, se muestran las propiedades globales de los compuestos con y sin catalizar que participan en la reacción 4.

Tabla 37. Valores (eV) de potencial químico (μ), dureza (η), blandura (s), índice de electrofilicidad (ω) y nucleofilicidad (N) para los compuestos involucrados en la reacción 4.

Reacción 4	μ	η	s	ω	N
8	-5.61	4.06	0.12	3.88	1.39
2	-3.90	4.33	0.12	1.76	3.16
8+BF₃	-5.82	4.06	0.12	4.18	1.33
2+BF₃	-4.54	4.84	0.10	2.13	1.99

Podemos observar en la Tabla 37, que **8** al catalizarse, decremento μ de -5.61 a -5.82 eV, provocando que el compuesto difícilmente desplace su densidad electrónica hacia el exterior. El valor de ω , sufre un incremento de 3.88 a 4.18 eV, por lo que indica que puede

estabilizar densidad electrónica del exterior. El valor de η y s , se mantienen constante de 4.06 y 0.12 eV respectivamente. El valor de N sufre un pequeño decremento de 1.39 a 1.33 eV. Con esto datos podemos darnos cuenta que **8** al catalizarse no presenta cambio considerable en los parámetros antes mencionados en comparación con **1**.

En la Tabla 38, se observan los resultados de las diferencias de reactividad (potencial químico, índice de electrofilicidad y dureza) en los diferentes pares de compuestos para la reacción 4.

Tabla 38. Valores de diferencias de potencial químico ($\Delta\mu$), electrofilicidad ($\Delta\omega$) y dureza ($\Delta\eta$).

Reacción 4	$\Delta\mu$	$\Delta\omega$	$\Delta\eta$
8/2	1.71	2.12	0.27
8/2+BF₃	1.07	1.75	0.77
8+BF₃/2	1.92	2.42	0.27
8+BF₃/2+BF₃	1.28	2.05	0.78

De acuerdo con los valores obtenidos en la Tabla 38, el mejor par de compuestos en la reacción 2 es **8+BF₃/2**, ya que en los tres parámetros de $\Delta\mu$, $\Delta\omega$ y $\Delta\eta$, se presentaron los resultados más favorecidos en comparación con los otros pares de compuestos; es decir, valor más alto en $\Delta\mu$, $\Delta\omega$ y valor más bajo en $\Delta\eta$, los cuales son 1.92, 2.42 y 0.27 respectivamente, y se encuentran marcados en la Tabla.

En la Tabla 39, se muestran las propiedades globales de los compuestos con y sin catalizar que participan en la reacción 5.

Tabla 39. Valores (eV) de potencial químico, dureza, blandura, índice de electrofilicidad y nucleofilicidad para los compuestos involucrados en la reacción 5.

Reacción 5	μ	η	s	ω	N
1	-5.52	3.95	0.13	3.87	1.75
10	-3.78	4.24	0.12	1.69	3.38
1+BF₃	-6.16	3.99	0.13	4.76	1.13
10+BF₃	-4.25	4.50	0.11	2.01	2.66

Podemos observar en la Tabla 39, que **10** al catalizarse, decremento μ de -3.78 a -4.25 eV, por lo que se vuelve menos capaz de desplazar sus electrones hacia el exterior. Por otro lado ω , incrementa de 1.69 a 2.01 eV, indicando que puede ser más capaz estabilizar una carga del exterior. El valor de η , sufre un pequeño incremento de 4.24 a 4.50 eV. El valor de s , se mantienen constante a 0.11 eV. El valor de N , sufre un pequeño decremento de 3.38 a 2.66 eV, indicando que se vuelve menos nucleofílico, y se correlaciona con ω . Los valores de **1** y **1+BF₃**, ya fueron explicados anteriormente con los datos de la Tabla 31.

En la Tabla 40, se observan los resultados de las diferencias de reactividad (potencial químico, índice de electrofilicidad y dureza) en los diferentes pares de compuestos para la reacción 5.

Tabla 40. Valores de diferencias de potencial químico ($\Delta\mu$), electrofilicidad ($\Delta\omega$) y dureza ($\Delta\eta$).

Reacción 5	$\Delta\mu$	$\Delta\omega$	$\Delta\eta$
1/10	1.74	2.18	0.30
1/10+BF₃	1.27	1.86	0.55
1+BF₃/10	2.38	3.07	0.25
1+BF₃/10+BF₃	1.91	2.75	0.50

De acuerdo con los valores obtenidos en la Tabla 40, el mejor par de compuestos en la reacción 5 es **1+BF₃/10**, ya que en los tres parámetros de $\Delta\mu$, $\Delta\omega$ y $\Delta\eta$, se presentaron los mejores resultados en comparación con los otros pares de compuestos; es decir, valor más alto en $\Delta\mu$, $\Delta\omega$ y valor más bajo en $\Delta\eta$, los cuales son 2.38, 3.07 y 0.25 respectivamente, y se encuentran marcados en la Tabla.

Con estos valores obtenidos a partir de los descriptores globales, podemos predecir que para que las olefinas (**1**, **4**, **6** y **8**) presenten mayor carácter electrofílico y una mayor reactividad, deben estar en su forma catalizada, esto de acuerdo a los descriptores globales. Además, hay una coincidencia en el valor del carácter electrofílico con los resultados obtenidos a partir de los descriptores locales (f_N^- , f_N^+ , N_k y ω_k). Mientras que con los resultados obtenidos con los descriptores globales podemos predecir, que para que **2** y **10** presenten mayor carácter nucleofílico y mayor reactividad estos deben estar sin el catalizador BF₃.

7.4 Orbitales Moleculares Frontera

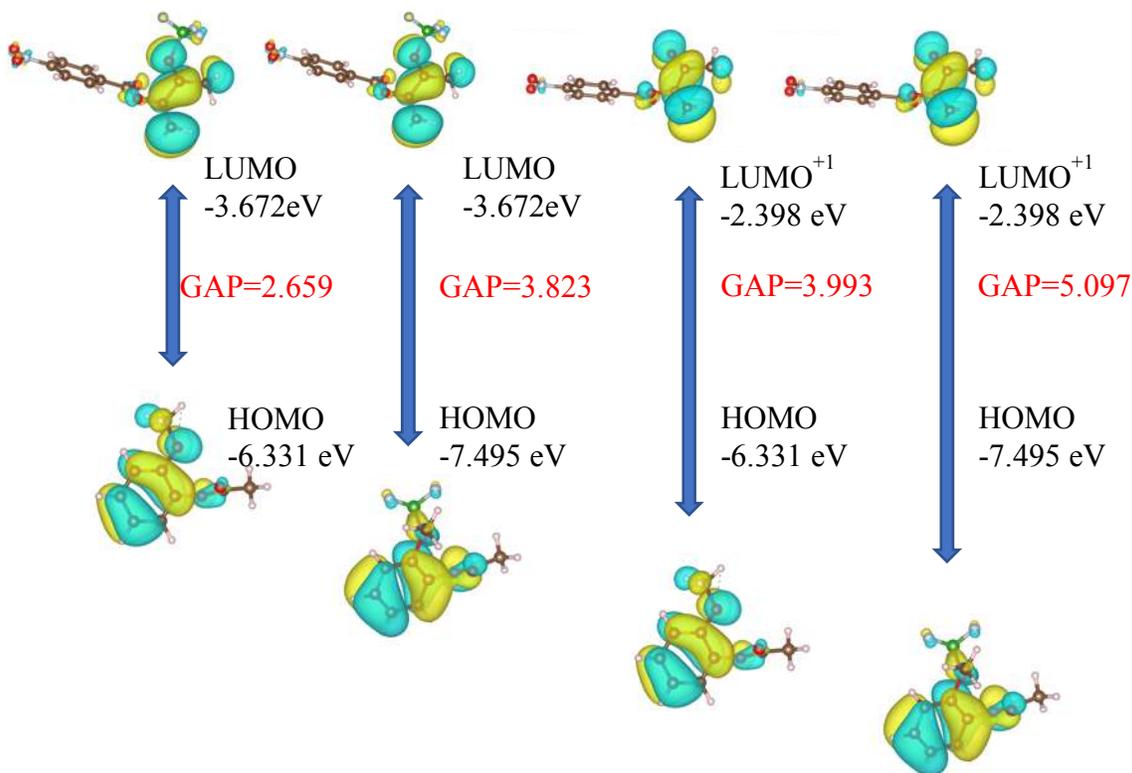
Adicionalmente, se calcularon el ancho de banda prohibido (gap) entre cada uno de los cuatro pares de compuestos de las cinco reacciones, para después obtener el par que presente el valor más pequeño de ancho de banda prohibido de cada reacción, y luego comparar con los pares de compuestos obtenidos con los valores de los descriptores globales.

Cabe mencionar que entre más pequeño sea el ancho de banda prohibido, los compuestos involucrados en la reacción presentaran mayor interacción para la formación de un producto en cuestión, además un valor de energía pequeño también indica que la estabilización de la perturbación será mayor.

Primero, para cada compuesto previamente optimizado, se observaron muy detalladamente las superficies de orbitales moleculares a partir de donde DFT/B3LYP marca la ubicación del punto donde la *ocupación orbital* cambia de ocupada a desocupada (negativo (HOMO) a positivo (LUMO)). Puesto que no siempre es de esa manera, ya que, por ejemplo; si el LUMO de un compuesto presenta un orbital negativo pequeño, DFT en automático lo reconoce como orbital HOMO; si ocurre eso, se selecciona el LUMO siguiente y se visualiza, en caso de que corresponda a un LUMO verdadero, ahora se le nombra LUMO⁺¹. Es por ello que gracias a las superficies de orbitales moleculares, nos aseguramos de forma visual, que efectivamente se trate de un orbital HOMO y/o LUMO.

Luego se determinó la energía HOMO de las especies nucleofílicas (**1**, **4**, **6** y **8**, así como también catalizados), después de determinó la energía LUMO de las especies electrofílicas (**2** y **10**, así como también en su forma catalizada), por últimos se obtuvo la diferencia de energías (HOMO-LUMO) entre cada uno de los pares de compuestos a reaccionar [63].

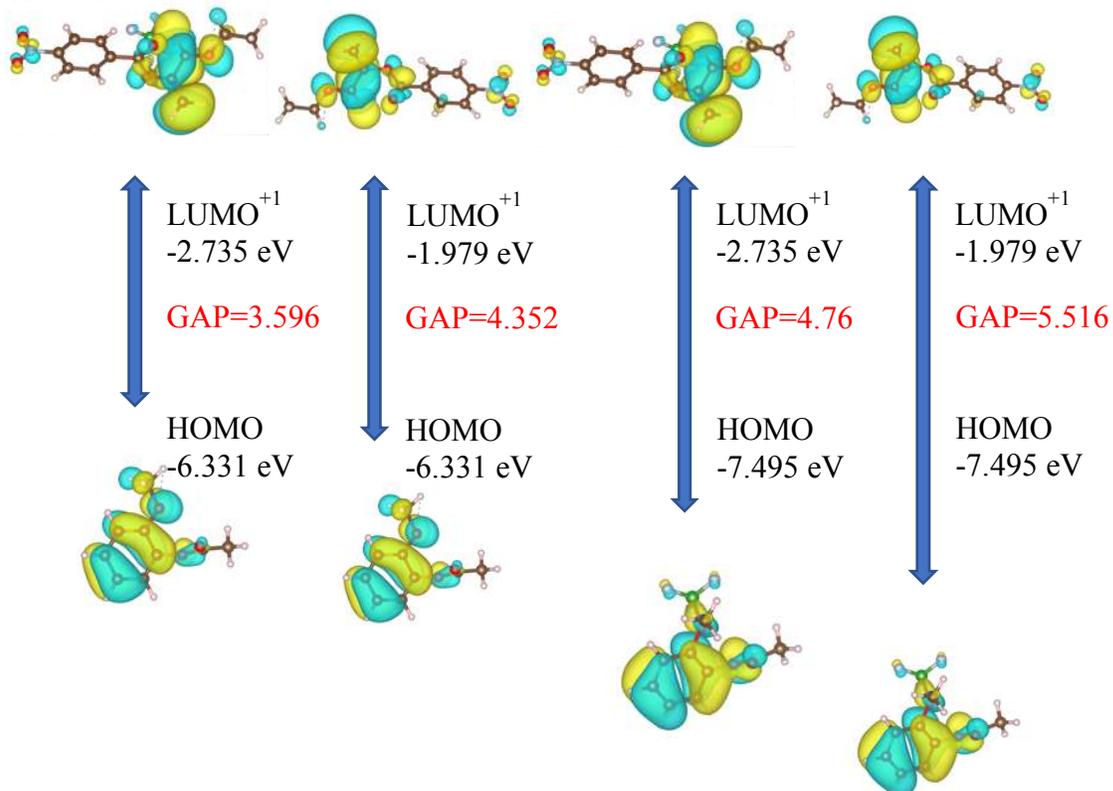
En el Esquema 13, se muestra el ancho de banda prohibido de energía para la reacción 1 en sus diferentes combinaciones de par de compuestos.



Esquema 13. Gap de energía (eV) ascendente para **1+BF₃/2**, **1+BF₃/2+BF₃**, **1/2** y **1/2+BF₃** respectivamente.

Como podemos observar en el Esquema 13, el par de compuestos más favorecido para la reacción 1 es **1+BF₃/2**, ya que presentó el valor de gap de energía más pequeño de 2.659 eV, por lo que estos resultados sugieren, que estas especies reaccionarían con mayor probabilidad. Además, este par de compuestos se correlaciona con el par más favorecido obtenido con los valores de los descriptores globales.

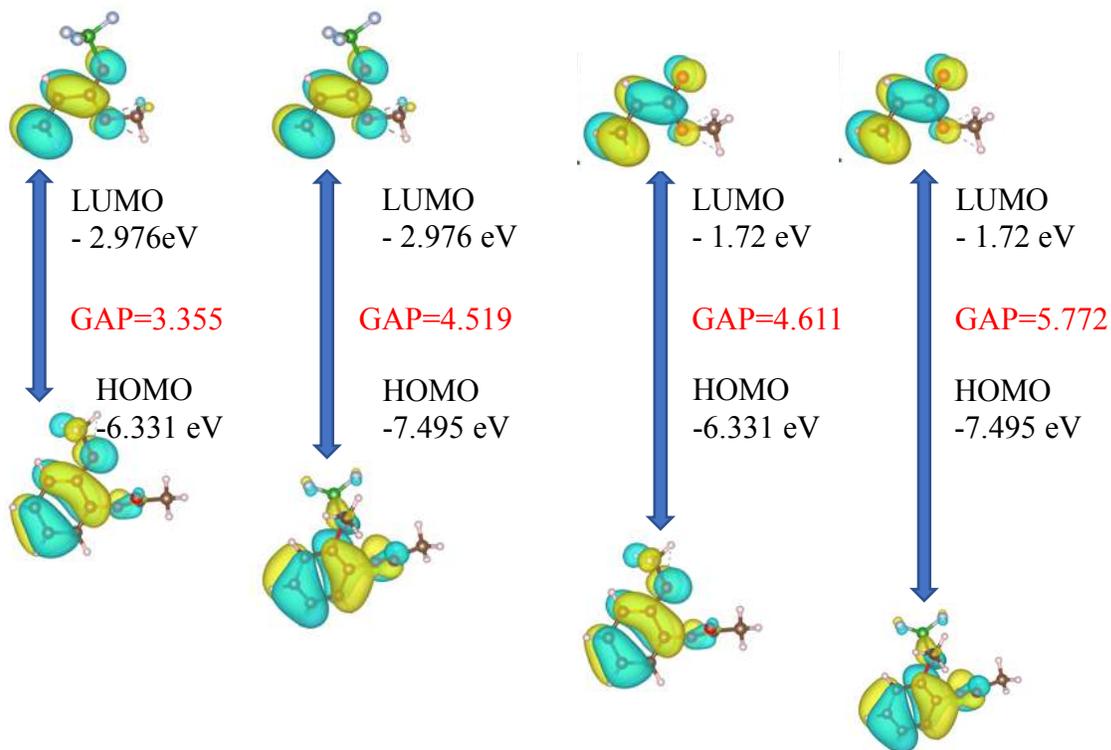
En el Esquema 14, se muestra el ancho de banda prohibido de energía para la reacción 2 en sus diferentes combinaciones de par de compuestos.



Esquema 14. Gap de energía (eV) ascendente para 4+BF₃/2, 4/2, 4+BF₃/2+BF₃ y 4/2+BF₃ respectivamente.

Como podemos observar en el Esquema 14, el par de compuestos más favorecido para la reacción 2 es 4+BF₃/2, ya que presentó el valor de gap de energía más pequeño de 3.596 eV. Además, este par de compuestos se correlaciona con el par más favorecido obtenido con los valores de los descriptores globales.

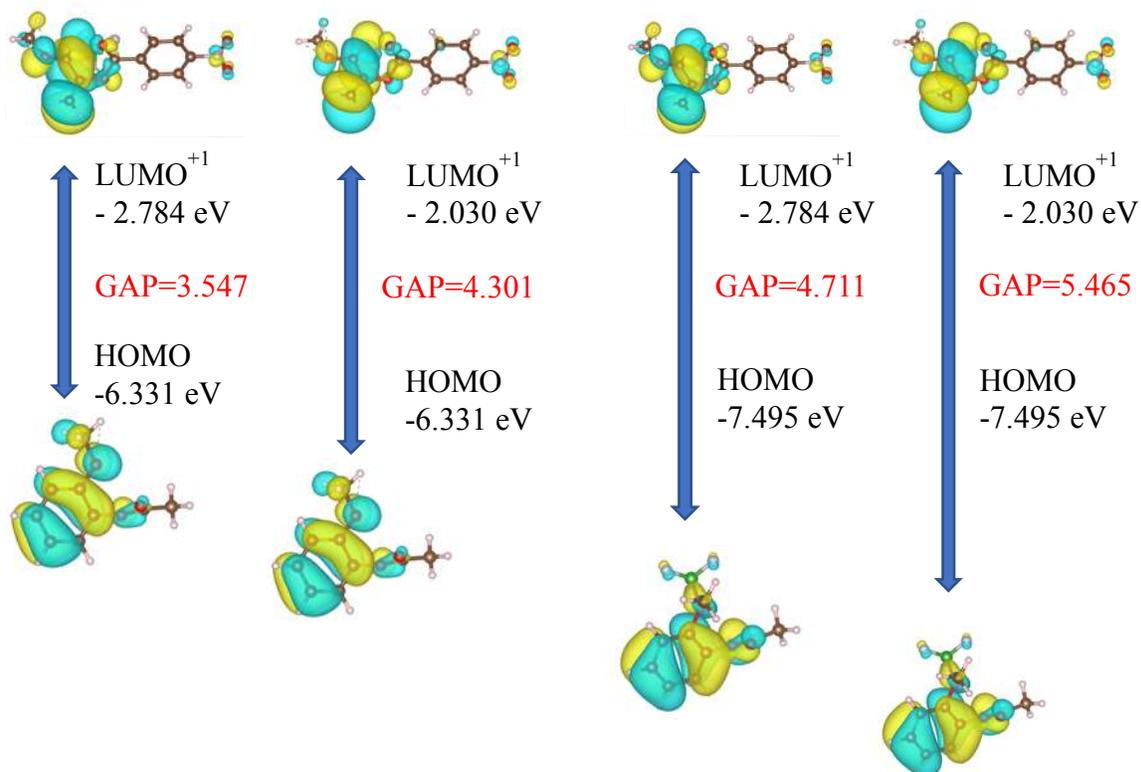
En el Esquema 15, se muestra el ancho de banda prohibido de energía para la reacción 3 en sus diferentes combinaciones de par de compuestos.



Esquema 15. Gap de energía (eV) ascendente para $6 + \text{BF}_3/2$, $6 + \text{BF}_3/2\text{BF}_3$, $6/2$ y $6/2 + \text{BF}_3$ respectivamente.

Como podemos observar en el Esquema 15, el par de compuestos más favorecido para la reacción 3 es $6 + \text{BF}_3/2$, ya que presentó el valor de gap de energía más pequeño de 3.355 eV. Este par se correlaciona con el par que presentó dos de los tres valores más favorables ($\Delta\mu$ y $\Delta\omega$) obtenido con los valores de los descriptores globales (Tabla 36). Por otra parte, el segundo par más favorable ($6 + \text{BF}_3/2\text{BF}_3$) coincide con el par que obtuvo uno de los tres valores más favorables ($\Delta\eta$) con los descriptores globales.

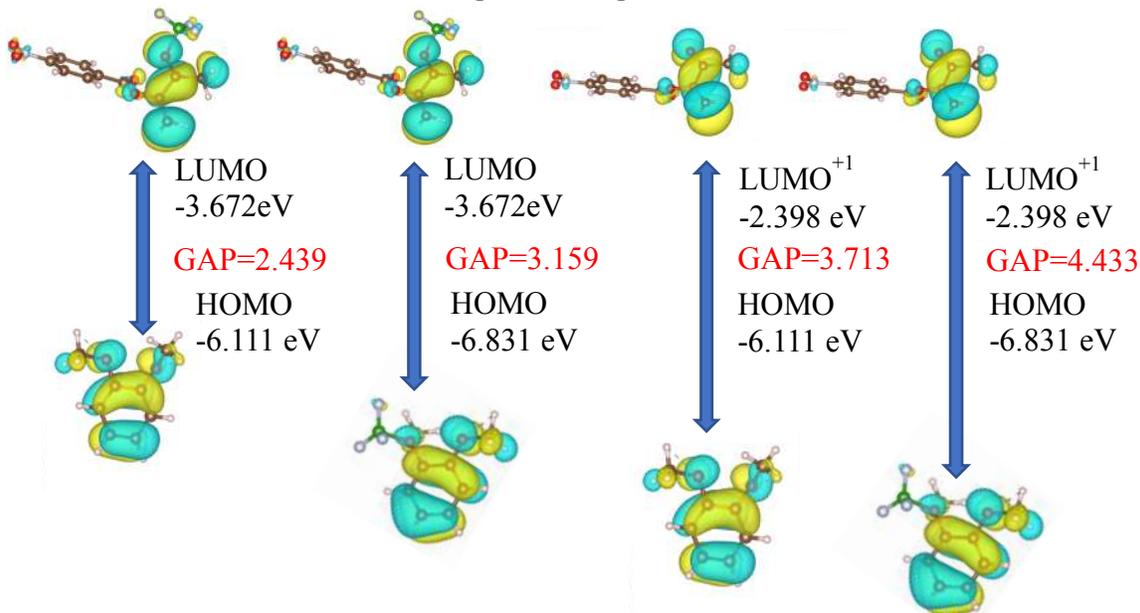
En el Esquema 16, se muestra el ancho de banda prohibido de energía para la reacción 4 en sus diferentes combinaciones de par de compuestos.



Esquema 16. Gap de energía (eV) ascendente para **8+BF₃/2**, **8/2**, **8BF₃/2+BF₃** y **8/2+BF₃** respectivamente.

Como podemos observar en el Esquema 16, la reacción más probable de efectuarse, es la correspondiente al par de compuestos **8+BF₃/2**, ya que tiene el Gap de energía más bajo de 3.547 eV. Este par se correlaciona con el par más favorable obtenido con los valores de los descriptores globales.

En el Esquema 17, se muestra el ancho de banda prohibido de energía para la reacción 5 en sus diferentes combinaciones de par de compuestos.



Esquema 17. Gap de energía (eV) ascendente para $1+\text{BF}_3/10$, $1+\text{BF}_3/10+\text{BF}_3$, $1/10$ y $1/10+\text{BF}_3$ respectivamente.

Como podemos observar en el Esquema 17, el par de compuestos más favorecido para la reacción 5 es $1+\text{BF}_3/10$, ya que presentó el valor de gap de energía más pequeño de 2.439 eV. Además, este par de compuestos se correlaciona con el par más favorable obtenido con los valores de los descriptores globales.

Los valores obtenidos a partir del ancho de banda prohibido de energía, indican que los pares de compuestos más favorables que presentarían una mejor interacción para la formación de un producto en cuestión son: $1+\text{BF}_3/2$, $4+\text{BF}_3/2$, $6+\text{BF}_3/2$, $8+\text{BF}_3/2$ y $1+\text{BF}_3/10$ de la reacción 1, 2, 3, 4 y 5 respectivamente. Así como también podemos observar, las olefinas (**1**, **4**, **6**, y **8**) actuadoras como especies electrofílicas deben estar preferentemente en su forma catalizada ($1+\text{BF}_3$, $4+\text{BF}_3$, $6+\text{BF}_3$ y $8+\text{BF}_3$), mientras que **2** y **10** actuadoras como especies nucleofílicas deben estar sin catalizar. También, estos pares de compuestos seleccionados coinciden con los mejores pares obtenidos a partir de los valores de los descriptores globales; por lo que hasta el momento hay una correlación en la selección de pares.

7.5 Diagrama de Coordenada de Reacción

De acuerdo a los resultados obtenidos con los descriptores locales, descriptores globales y con los valores del ancho de banda prohibido de energía de los pares de compuestos de cada reacción. Se eligió el par más favorecido, que en este caso son: **1+BF₃/2** (reacción 1), **4+BF₃/2** (reacción 2), **6+BF₃/2** (reacción 3), **8+BF₃/2** (reacción 4) y **1+BF₃/10** (reacción 5), para después realizar un diagrama de coordenada de reacción en fase gas y encontrar el paso determinante de la rapidez de la reacción.

Puesto que las reacciones 2, 3 y 4 no presentaron rendimientos en ninguna condición cuando estas se llevaron a cabo en forma experimental (Tabla 5, 6 y 7), no tenemos manera de validar su reactividad, de tal manera que, en esta sección del proyecto, se presentan únicamente los resultados de los diagramas de coordenada de reacción de 1 y 5 que si presentaron rendimiento en forma experimental (Tabla 4 y Esquema 10). Pero para efectos de comparación, se incluye también el mecanismo propuesto de la reacción 2.

Como recordaremos, estas reacciones corresponden a las reacciones de alquilación de FC, que se llevan a cabo en dos pasos. En cada paso los reactivos pasan por un estado de transición cuando estos se convierten a productos. El primer paso corresponde a la formación del enlace C_E-C_N, donde el primer carbono (C_E) corresponde al carbono electrofílico terminal de las olefinas y el segundo carbono (C_N) corresponde al carbono con carácter nucleofílico, es decir el carbono *para* con respecto al grupo O-acilo de **2**, y para **10** corresponde al carbono número 2 o 5 puesto que el compuesto es simétrico (Tabla 29 y Figura 32). Para la formación del enlace C_E-C_N, los electrones del carbono C_N son desplazados hacia el carbono C_E vía estado de transición 1 (TS₁), obteniéndose el intermediario zwitteriónico (complejo-σ). En el segundo paso, hay una migración del hidrogeno (hidrógeno unido al C_N) hacia el carbono geminal (C_G) del carbono C_E vía estado de transición 2 (TS₂). En el Esquema 18 y 19, se muestran el mecanismo de reacción general.

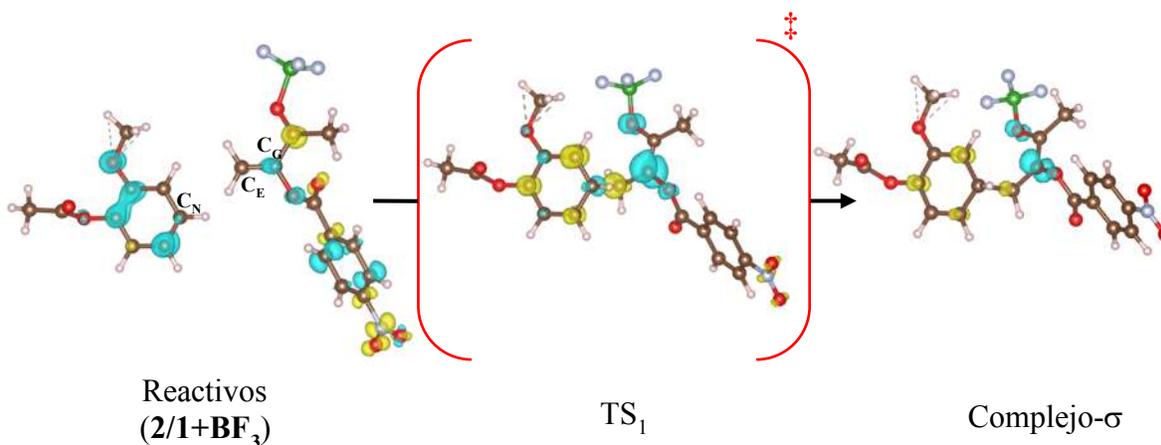
En los Esquemas 18 y 19, también se presentan los valores del descriptor dual en términos de cubos de densidad electrónica para la reacción 1, donde las regiones gobernadas por $\Delta f(r) > 0$ y $\Delta f(r) < 0$, están marcadas de coloración azul y amarillo respectivamente. Estos cubos ayudan a demostrar de forma visual, que efectivamente se tratan de estructuras intermedias o estados de transición, por ejemplo; en el estado de transición 1 (Esquema 18), podemos observar que C_N está gobernado por una fuerte coloración azul, lo que indica que es susceptible a ataques electrofílicos. Por otro lado, observamos que C_E está gobernado por una fuerte coloración amarilla, esto indica que es susceptible a ataques nucleofílicos. La coloración de esa forma mostrada es de esperarse, ya que efectivamente, el C_N está desplazando sus electrones a la región deficiente, que en este caso se trata de C_E.

Después observamos la estructura del complejo-σ (Esquema 18), donde podemos observar, que una vez que C_N desplazo sus electrones a C_E, se pierden las intensidades de las coloraciones antes mencionadas, y únicamente permanece la coloración azul en C_G, lo cual

es de esperarse, ya que los electrones pertenecientes a C_E ahora se encuentran en C_G ; que a su vez indica que es susceptible a ataques electrofílicos.

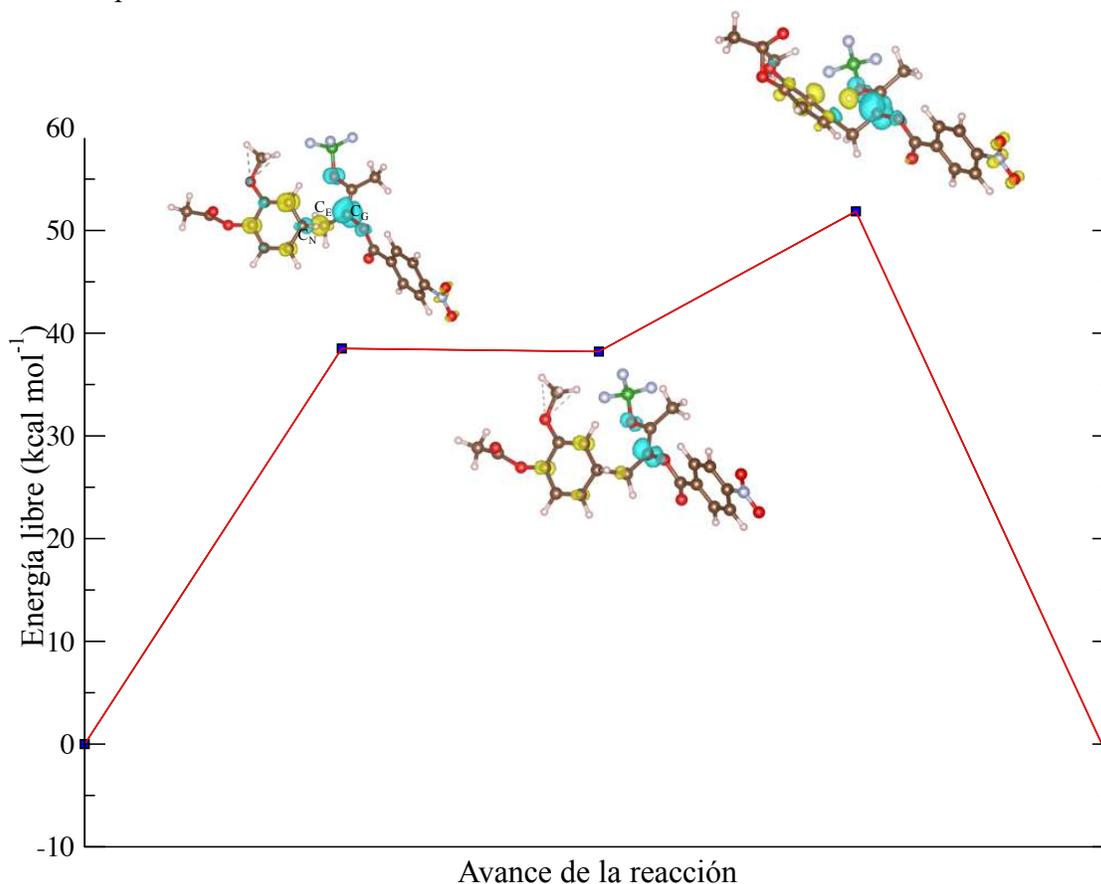
Luego observamos la estructura correspondiente al estado de transición 2 (Esquema 19), donde podemos observar la fuerte coloración amarilla del protón (antes hidrogeno unido a C_N) y la fuerte coloración azul de C_G , esto ayuda a corroborar, que efectivamente se trata de un estado de transición, ya que C_G tiene los electrones de C_E (de ahí la coloración azul) para compartirlos con el protón.

Cabe mencionar que tanto reactivos y productos no son difíciles para determinar que efectivamente se traten de esas estructuras moleculares, por eso, no es muy necesario realizar los cubos del descriptor dual, pero a manera de ejemplo, se realizaron para esta reacción 1. Donde podemos observar en el producto (Esquema 19), que los principales átomos involucrados en la reacción pierden las coloraciones amarillas y azules una vez que estos realizaron su función.



Esquema 18. Primer paso, formación del enlace C_N-C_E , obteniéndose el intermediario zwitteriónico (complejo- σ). Vía estado de transición 1 (TS₁). Cubos de densidad electrónica del descriptor dual con isovalor de $0.01 e^-/A^3$.

En el esquema 20, se observa el diagrama de coordenadas de reacción de la reacción 1, donde se aprecia la energía libre de activación para cada paso, así como también los valores del descriptor dual en términos de cubos de densidad electrónica.



Esquema 20. Diagrama de coordenadas de reacción para la reacción 1 con cubos de densidad electrónica del descriptor dual con isovalor de $0.01 e/\text{Å}^3$.

En el Esquema 20, podemos apreciar que el paso determinante de la rapidez de la reacción es el primer paso, ya que la energía libre de activación (ΔG^\ddagger_1) es de $38.51 \text{ kcal mol}^{-1}$ contra la energía libres de activación (ΔG^\ddagger_2) del segundo paso, que es de $13.65 \text{ kcal mol}^{-1}$. En el Esquema 18 y 19 fueron explicados los valores del descriptor dual en términos de cubos de densidad electrónica, donde se menciona que efectivamente las estructuras moleculares pertenecen a estados de transición e intermediarios para la reacción 1.

En la Tabla 42 de la reacción 2, se observan las distancias de formación y rupturas de enlaces correspondientes a los estados de transición y distancias de enlaces correspondientes al complejo- σ con sus respectivas frecuencias.

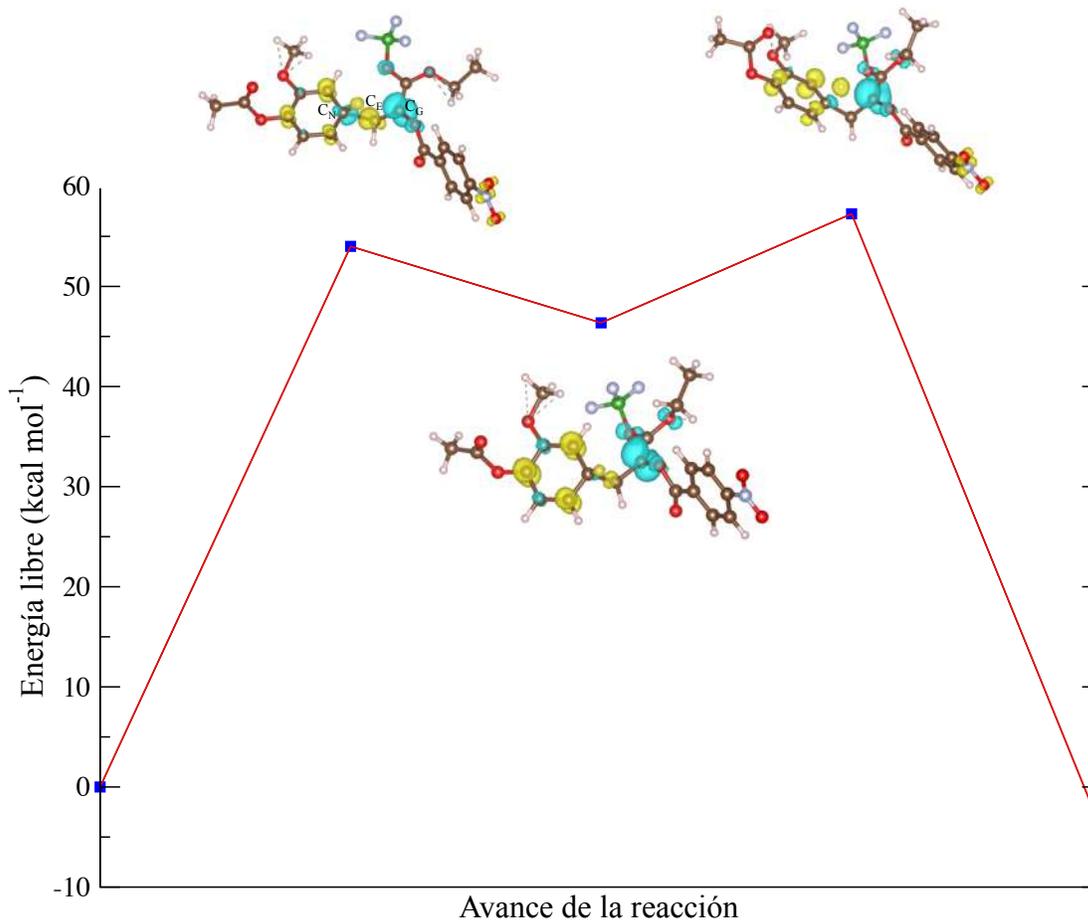
Tabla 42. Frecuencias y distancias (en Å) de los nuevos enlaces formados en el proceso de reacción.

	Reacción 2			
	Frecuencia cm^{-1}	$\text{C}_\text{N}-\text{C}_\text{E}$	$\text{C}_\text{N}-\text{H}$	$\text{H}-\text{C}_\text{G}$
TS_1	-372.87	1.882	1.092	2.382

Complejo- σ		1.607	1.101	2.606
TS ₂	-611.49	1.536	1.246	1.835

Podemos observar que la distancia de formación de enlace entre C_N-C_E (Tabla 42) de **2** y **4BF₃** es a 1.882 Å. Para el complejo- σ , la distancia de enlace entre C_N-C_E es de 1.607 Å. Y la distancia de ruptura y formación de enlace de C_N-H y H-C_G es a 1.246 y 1.835 Å respectivamente (esquema 21).

En el Esquema 21, se observa el diagrama de coordenadas de reacción de la reacción 2, donde se aprecia la energía libre de activación para cada paso, así como también los valores del dual descriptor en términos de cubos de densidad electrónica.



Esquema 21. Diagrama de coordenadas de reacción para la reacción 2 con cubos de densidad electrónica del descriptor dual con isovalor de 0.01 e⁻/Å³.

En el Esquema 21, podemos apreciar que el paso determinante de la rapidez de la reacción es el primer paso, ya que la energía libre de activación (ΔG^{\ddagger}_1) es de hasta 54.00 kcal mol⁻¹ y la energía libre de activación para el segundo paso es de 10.89 kcal mol⁻¹. Así mismo podemos observar, que el paso determinante de la rapidez de la reacción, es mucho mayor en comparación con el valor de la reacción 1, pero ΔG^{\ddagger}_2 es menor para esta reacción.

También podemos apreciar los valores del descriptor dual en términos de cubos de densidad electrónica (esquema 21), donde la estructura correspondiente a TS₁, los átomos C_N

y C_E están gobernados por coloración azul y amarillo respectivamente, lo cual es de esperarse ya que la coloración azul de C_N indica que el átomo es susceptible a ataques electrofílicos y la coloración amarilla de C_E indica que es susceptible a ataques nucleofílicos, o que se encuentra deficiente de carga; que también es de esperarse ya que sus electrones están siendo desplazados a C_G . Después observamos la estructura correspondiente al Complejo- σ , donde podemos apreciar decremento de la intensidad de las coloraciones azules y amarillas de C_N y C_E respectivamente y aumento de la intensidad de la coloración azul en C_G , el cual también es de esperarse; puesto que los electrones de C_E ya fueron desplazados completamente a C_G . Por último, observamos que la estructura TS_2 , en el que el C_G está gobernado por coloración azul y preparado para sufrir un ataque electrofílico por parte del protón (antes hidrogeno unido a C_N), que a su vez está gobernado por la coloración amarilla.

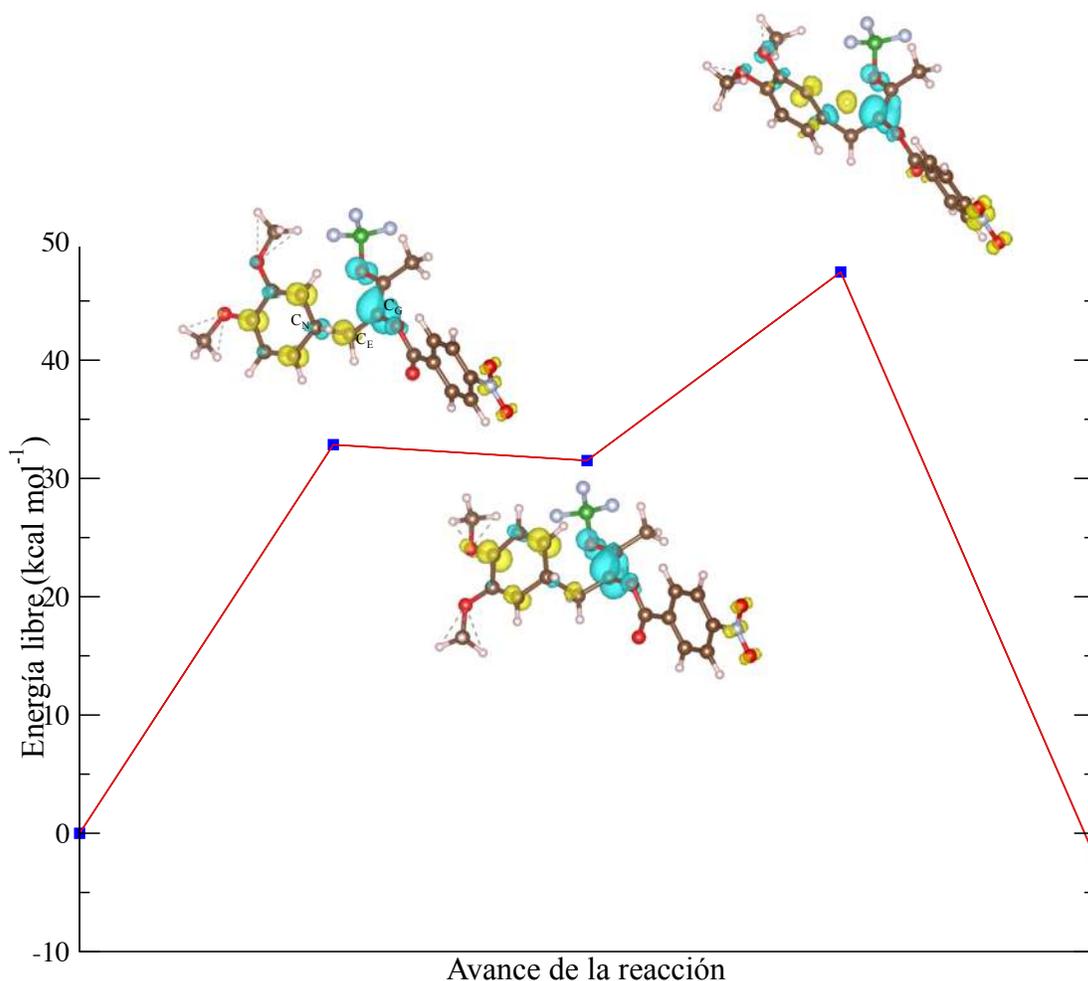
En la Tabla 43 de la reacción 5, se observan las distancias de formación y rupturas de enlaces correspondientes a los estados de transición y distancias de enlaces del complejo- σ con sus respectivas frecuencias.

Tabla 43. Frecuencias y distancias (en Å) de los nuevos enlaces formados en el proceso de reacción.

Reacción 5				
	Frecuencia cm^{-1}	C_N-C_E	C_N-H	$H-C_G$
TS_1	-96.77	1.784	1.09	2.626
Complejo- σ		1.675	1.095	2.85
TS_2	-1110.12	1.54	1.314	1.656

Podemos observar que la distancia de formación de enlace entre C_N-C_E (Tabla 43) de **10** y **1+BF₃** (recordar que C_N puede ser el carbono número 2 o 5 puesto que el compuesto es simétrico (Tabla 29 y Figura 32)) es a 1.784 Å. Para el complejo- σ , la distancia de enlace entre C_N-C_E es de 1.675 Å. Y la distancia de ruptura y formación de enlace de C_N-H y $H-C_G$ es a 1.314 y 1.656 Å respectivamente (Esquema 22).

En el Esquema 22, se observa el diagrama de coordenadas de reacción de la reacción 5, donde se aprecia la energía libre de activación para cada paso, así como también los valores del descriptor dual en términos de cubos de densidad electrónica.



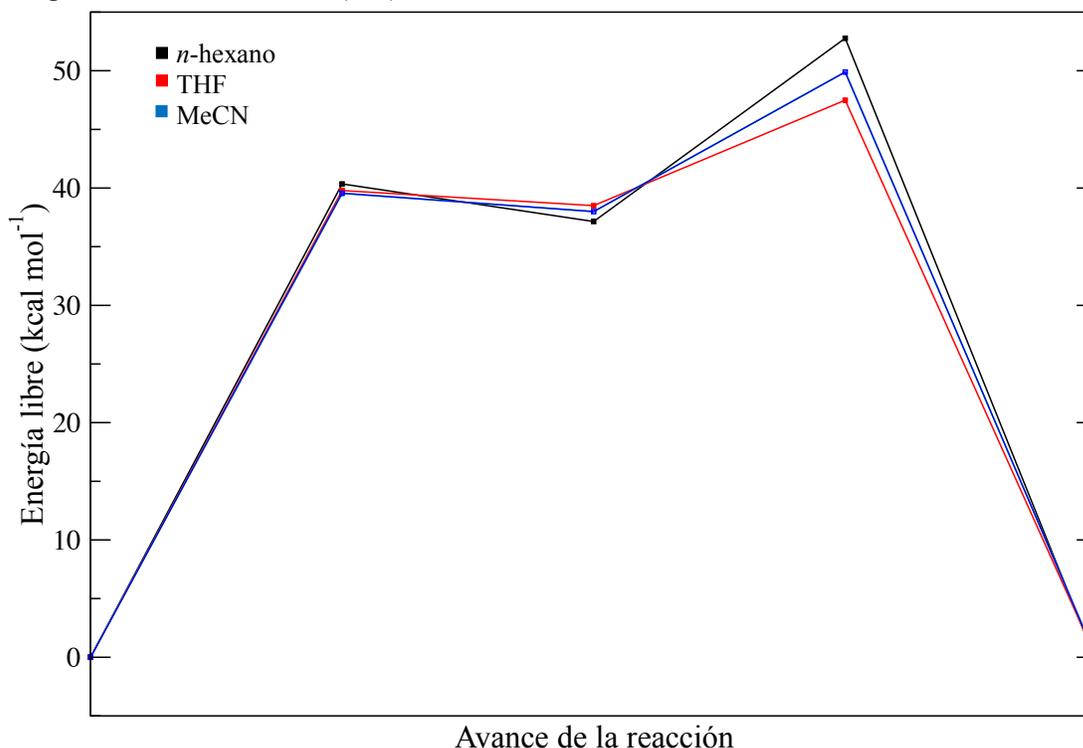
Esquema 22. Diagrama de coordenadas de reacción para la reacción 5 con cubos de densidad electrónica del descriptor dual con isovalor a $0.01 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$.

En el Esquema 22, podemos apreciar que el paso determinante de la rapidez de la reacción es el primer paso, con energía libre de activación (ΔG^\ddagger_1) de $32.85 \text{ kcal mol}^{-1}$. Para el caso de ΔG^\ddagger_2 es de $15.94 \text{ kcal mol}^{-1}$; ΔG^\ddagger_2 presentó el valor más alto en comparación con el valor de la reacción 1 y 2. También podemos apreciar los valores del descriptor dual, donde la estructura correspondiente a TS_1 , los átomos C_N y C_E están gobernados por coloración azul y amarilla indicando susceptibilidad a ataques electrofílicos y nucleofílicos respectivamente. Después, en la estructura del Complejo- σ , las coloraciones antes mencionadas pierden intensidad debido a que ya se formó el enlace $\text{C}_\text{N}-\text{C}_\text{E}$, y aún permanece la intensidad de la coloración azul en C_G debido a los electrones donados por C_E . En la estructura TS_2 , podemos observar, que C_G es susceptible a ataques electrofílicos y en este caso por el protón (antes hidrógeno unido a C_N).

Después de haber realizado la determinación de las estructuras moleculares en fase gas correspondientes a los estados de transición e intermedios y sus respectivas frecuencias, energías libres de activación, distancias de ruptura y formaciones de enlaces para cada

reacción. Se procedió a realizar la determinación de las energías libres de activación a partir de estas estructuras previamente halladas. Pero ahora involucrando la participación de *n*-hexano, THF y MeCN como solventes. Y luego observar el cambio de energía de activación para cada paso, y finalmente poder comparar con los resultados experimentales (Tabla 4, 5 y Esquema 10).

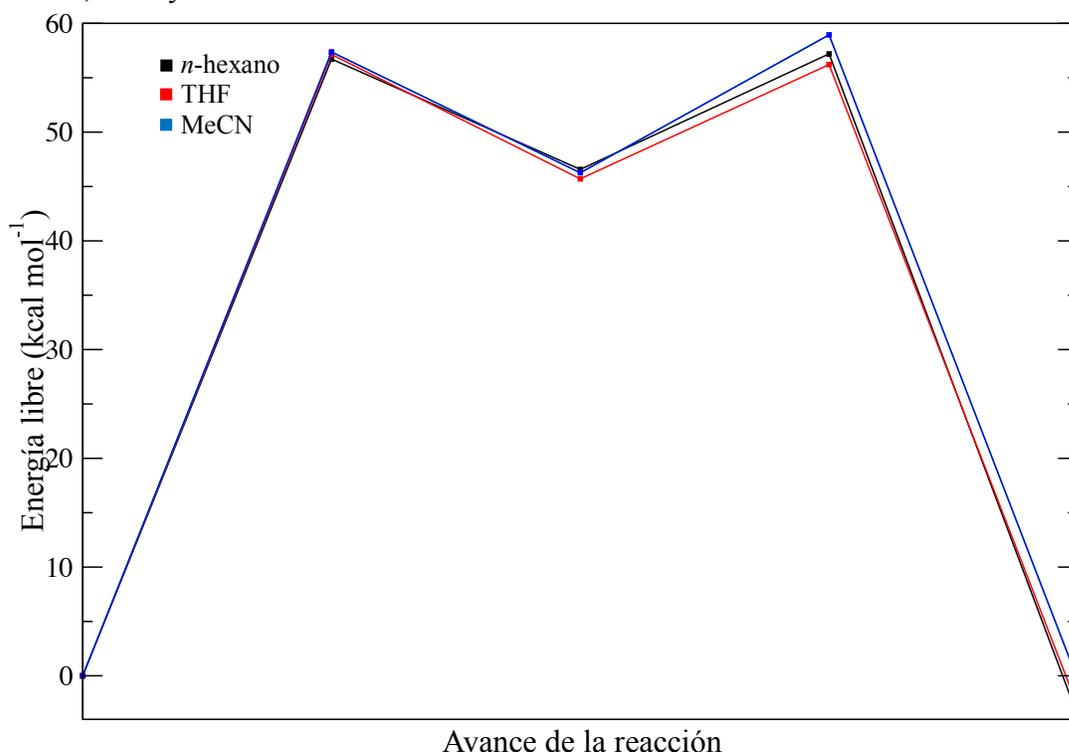
En el Esquema 23, se aprecia el diagrama de coordenadas de reacción correspondiente a la reacción 1 en presencia de *n*-hexano, THF y MeCN, donde se muestran los valores de energía libre de activación (ΔG).



Esquema 23. Diagrama de coordenadas de reacción para la reacción 1. Línea color negro, rojo y azul representan a *n*-hexano, Tetrahidrofurano (THF) y acetonitrilo (MeCN) respectivamente.

En el Esquema 23, podemos apreciar que la energía libre de activación para el primer paso es de 40.35, 39.79 y 39.55 kcal mol⁻¹ correspondiente a *n*-hexano, THF y MeCN respectivamente, por lo que podemos exponer, que entre la energía más alta y más baja hay una diferencia de 0.8 kcal mol⁻¹ aproximadamente. Por lo tanto, la energía libre de activación para el primer paso no presentó gran diferencia entre los disolventes. Mientras que la energía libre de activación para el segundo paso es 52.77, 49.89 y 47.49 kcal mol⁻¹ perteneciente a *n*-hexano, MeCN y THF respectivamente y una diferencia entre el valor de energía más alta y baja de 2.88 kcal mol⁻¹, por lo que, para este segundo paso si se presentó un pequeño cambio.

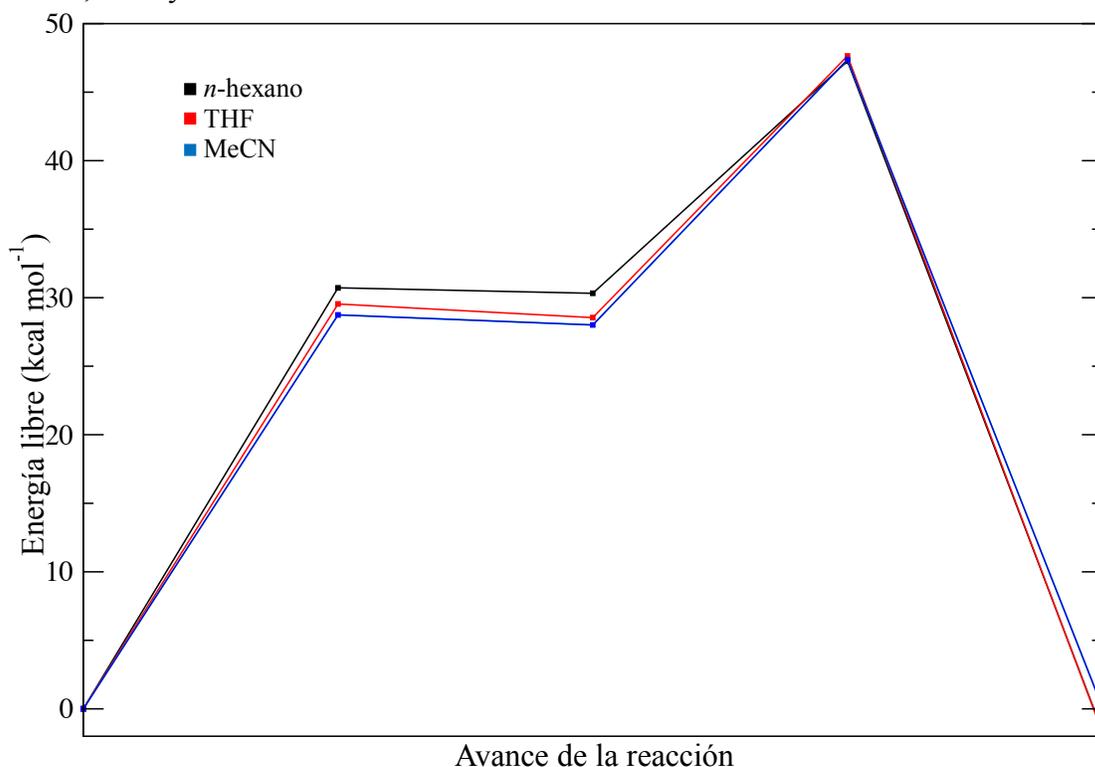
En el Esquema 24, se aprecia el diagrama de coordenadas de reacción correspondiente a la reacción 2, donde se muestran los valores de energía libre de activación (ΔG) para *n*-hexano, THF y MeCN.



Esquema 24. Diagrama de coordenadas de reacción para la reacción 2. Línea color negro, rojo y azul representan a *n*-hexano, Tetrahidrofurano (THF) y acetonitrilo (MeCN) respectivamente.

En el Esquema 24, podemos apreciar que la energía libre de activación para el primer paso es de 57.37, 57.14 y 56.72 kcal mol⁻¹ correspondiente a MeCN, THF y *n*-hexano respectivamente, por lo que podemos decir, que entre la energía más alta y baja hay una diferencia de 0.65 kcal mol⁻¹. Por lo tanto, la energía libre de activación para el primer paso no presentó gran diferencia entre los disolventes. Así mismo podemos observar que la energía libre de activación para el segundo paso es de 58.94, 57.19 y 56.21 kcal mol⁻¹ correspondiente a MeCN, *n*-hexano y THF respectivamente, y presentando una diferencia entre el valor más alto y bajo de 2.73 kcal mol⁻¹. Con esto podemos decir, que si hay un pequeño cambio entre los solventes para este segundo paso.

En el Esquema 25, se aprecia el diagrama de coordenadas de reacción correspondiente a la reacción 5, donde se muestran los valores de energía libre de activación (ΔG) para *n*-hexano, THF y MeCN.



Esquema 25. Diagrama de coordenadas de reacción para la reacción 5. Línea color negro, rojo y azul representan a *n*-hexano, Tetrahidrofurano (THF) y acetonitrilo (MeCN) respectivamente.

En el Esquema 25, podemos observar que la energía libre de activación para el primer paso es de 30.72, 29.54 y 28.74 kcal mol⁻¹ correspondiente a *n*-hexano, THF y MeCN respectivamente, con una diferencia de energía entre el valor más alto y bajo de 1.98 kcal mol⁻¹; a diferencia de los valores del primer paso correspondientes a la reacción 1 y 2, aquí si se presentó un pequeño cambio entre los valores de los disolventes. Mientras que la energía libre de activación para el segundo paso es de 47.64, 47.38 y 47.26 kcal mol⁻¹ correspondiente a THF, MeCN y hexano respectivamente, y presentando una diferencia entre el valor más alto y bajo de 0.38 kcal mol⁻¹. Por lo tanto, no hay un gran cambio entre los valores de los disolventes en comparación con los valores del segundo paso de la reacción 1 y 2.

8. Conclusiones

De acuerdo a los descriptores de reactividad locales, el ácido de Lewis BF_3 aumenta considerablemente el carácter electrofílico del carbono terminal de algunas olefinas, en especial la olefina **1**, ya que la olefina **6**, pierde este carácter. Para el caso de los arenos (**1** y **10**) al catalizarse pierden carácter nucleofílico y su potencial químico disminuye, parámetros esenciales para que estos puedan desplazar sus electrones a otro sistema.

Por otro lado, de acuerdo a los descriptores globales, indican que las pruebas deben realizarse con las olefinas coordinadas con BF_3 y los arenos deben estar preferentemente libres de BF_3 , ya que de esta forma se presenta un mayor desplazamiento electrónico por parte de los arenos hacia las olefinas, y estas últimas pueden estabilizar con más fuerza la densidad electrónica. Que además es apoyada por la FMO, ya que se presentó una correlación, pues también indica que las olefinas deben estar coordinadas con BF_3 y los arenos libres de BF_3 , ya que de esta forma se presentaría una mayor perturbación gobernada por interacciones polares.

Los cálculos de coordenadas de reacción intrínseca (IRC), mostraron que los pasos determinantes en la velocidad de la reacción 1, 2 y 5 es el primer paso, y la energía libre de activación más baja de estos pasos corresponde a la reacción 1 y 5, que se correlaciona con lo experimental ya que estas dos pruebas son las que presentan rendimientos. Involucrando la participación de los disolventes en los cálculos de IRC, indican que las reacciones 1 y 2 no presentan cambios de energías para el paso 1, pero si hay un pequeño cambio para la reacción 5, mientras que, para el segundo paso, la reacción 1 y 2 si presentan un pequeño cambio de energía, por otro lado, la reacción 5 no se presenta un cambio considerable en el segundo paso.

9. Referencias

1. Boerjan, W., J. Ralph, and M. Baucher, *Lignin biosynthesis*. Annu Rev Plant Biol, 2003. **54**: p. 519-46.
2. Cano-Delgado, A., et al., *Reduced cellulose synthesis invokes lignification and defense responses in Arabidopsis thaliana*. Plant J, 2003. **34**(3): p. 351-62.
3. Tronchet, M., et al., *Cinnamyl alcohol dehydrogenases-C and D, key enzymes in lignin biosynthesis, play an essential role in disease resistance in Arabidopsis*. Mol Plant Pathol, 2010. **11**(1): p. 83-92.
4. Gosselink, R.J.A., et al., *Analytical protocols for characterisation of sulphur-free lignin*. Industrial Crops and Products, 2004. **19**(3): p. 271-281.
5. Sun, R., et al., *Physicochemical characterization of lignins from rice straw by hydrogen peroxide treatment*. Journal of Applied Polymer Science, 2001. **79**(4): p. 719-732.
6. Rippert, P., et al., *Tyrosine and phenylalanine are synthesized within the plastids in Arabidopsis*. Plant Physiol, 2009. **149**(3): p. 1251-60.
7. Besombes, S., et al., *Molecular Modeling of Syringyl and p-Hydroxyphenyl β -O-4 Dimers. Comparative Study of the Computed and Experimental Conformational Properties of Lignin β -O-4 Model Compounds*. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2003. **51**(1): p. 34-42.
8. Hatfield, R. and W. Vermerris, *Lignin Formation in Plants. The Dilemma of Linkage Specificity*. Plant Physiology, 2001. **126**(4): p. 1351-1357.
9. Liu, C.J., Y.C. Miao, and K.W. Zhang, *Sequestration and transport of lignin monomeric precursors*. Molecules, 2011. **16**(1): p. 710-27.
10. Chiang, V.L., *Monolignol biosynthesis and genetic engineering of lignin in trees, a review*. Environmental Chemistry Letters, 2006. **4**(3): p. 143-146.
11. Mai, C., O. Milstein, and A. Hüttermann, *Chemoenzymatical grafting of acrylamide onto lignin*. Journal of Biotechnology, 2000. **79**(2): p. 173-183.
12. Lu, F.J., L.H. Chu, and R.J. Gau, *Free radical-scavenging properties of lignin*. Nutr Cancer, 1998. **30**(1): p. 31-8.
13. Cruz, J.M., et al., *Solvent extraction of hemicellulosic wood hydrolysates: a procedure useful for obtaining both detoxified fermentation media and polyphenols with antioxidant activity*. Food Chemistry, 1999. **67**(2): p. 147-153.
14. Vanholme, R., et al., *Lignin Biosynthesis and Structure*. Plant Physiology, 2010. **153**(3): p. 895-905.
15. Sticklen, M.B., *Plant genetic engineering for biofuel production: towards affordable cellulosic ethanol*. Nat Rev Genet, 2008. **9**(6): p. 433-43.
16. Pandey, M.P. and C.S. Kim, *Lignin Depolymerization and Conversion: A Review of Thermochemical Methods*. Chemical Engineering & Technology, 2011. **34**(1): p. 29-41.
17. Vishtal, A.G. and A. Kraslawski, *Challenges in industrial applications of technical lignins*. BioResources, 2011. **6**(3): p. 3547-3568.
18. Matsushita, Y., et al., *Solubilization and functionalization of sulfuric acid lignin generated during bioethanol production from woody biomass*. Bioresource Technology, 2009. **100**(2): p. 1024-1026.
19. Areskog, D. and G. Henriksson, *Immobilisation of laccase for polymerisation of commercial lignosulphonates*. Process biochemistry, 2011. **46**(5): p. 1071-1075.
20. Li, J. and G. Gellerstedt, *Improved lignin properties and reactivity by modifications in the autohydrolysis process of aspen wood*. Industrial Crops and Products, 2008. **27**(2): p. 175-181.
21. Lora, J., *Industrial commercial lignins: sources, properties and applications*, in *Monomers, polymers and composites from renewable resources*. 2008, Elsevier. p. 225-241.
22. Carey, F.A. and R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms*. 2007: Springer US.
23. Piontelli, R., *LEWIS, G. N. - Valence and the Structure of Atoms and Molecules*. Scientia, 1967. **61**(2): p. 499.
24. Hirata, F., *Molecular Theory of Solvation*. 2006: Springer Netherlands.
25. Tapia, O. and J. Bertrán, *Solvent Effects and Chemical Reactivity*. 2006: Springer Netherlands.
26. Allen, C.F.H. and J.R. Byers, *A Synthesis of Coniferyl Alcohol and Coniferyl Benzoate*. Journal of the American Chemical Society, 1949. **71**(8): p. 2683-2684.
27. Rothen, L. and M. Schlosser, *A one-pot synthesis of coumaryl, coniferyl and sinapyl alcohol*. Tetrahedron Letters, 1991. **32**(22): p. 2475-2476.

-
-
28. Quideau, S. and J. Ralph, *Facile large-scale synthesis of coniferyl, sinapyl, and p-coumaryl alcohol*. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1992. **40**(7): p. 1108-1110.
 29. Kim, H. and J. Ralph, *Simplified Preparation of Coniferyl and Sinapyl Alcohols*. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2005. **53**(9): p. 3693-3695.
 30. Escamilla, R. Síntesis de un precursor de Sinapol a partir de compuestos alfa, beta insaturados. Estudio de la selectividad y reactividad aplicando métodos computacionales. Tesis de Licenciatura: U.M.S.N.H. Morelia Michoacán, 2013.
 31. Escamilla, R. Síntesis de precursores de Monolignoles a partir de compuestos α,β -insaturados. Estudio de la selectividad y reactividad mediante DFT. Tesis de Maestría: U.M.S.N.H. Morelia Michoacán, 2015.
 32. Akman, F., *A DENSITY FUNCTIONAL THEORY STUDY BASED ON MONOLIGNOLS: MOLECULAR STRUCTURE, HOMO-LUMO ANALYSIS, MOLECULAR ELECTROSTATIC POTENTIAL*. transport, 2019. **1**: p. 2.
 33. García-Hernández, M., P.S. Bagus, and F. Illas, *A new analysis of image charge theory*. Surface Science, 1998. **409**(1): p. 69-80.
 34. Hartree, D.R., *The calculation of atomic structures*. 1957.
 35. Pople, J. and R.K. Nesbet, *Self-consistent orbitals for radicals*. The Journal of Chemical Physics, 1954. **22**(3): p. 571-572.
 36. Boys, S.F., *Electronic wave functions-I. A general method of calculation for the stationary states of any molecular system*. Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences, 1950. **200**(1063): p. 542-554.
 37. Møller, C. and M.S. Plesset, *Note on an approximation treatment for many-electron systems*. Physical review, 1934. **46**(7): p. 618.
 38. Hohenberg, P. and W. Kohn, *Inhomogeneous electron gas*. Physical review, 1964. **136**(3B): p. B864.
 39. Miehlich, B., et al., *Results obtained with the correlation energy density functionals of Becke and Lee, Yang and Parr*. Chemical Physics Letters, 1989. **157**(3): p. 200-206.
 40. Lee, C., W. Yang, and R.G. Parr, *Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density*. Physical review B, 1988. **37**(2): p. 785.
 41. Andrés, J. and J. Beltrán, *Química teórica y computacional*. 2013.
 42. Metropolis, N. and S. Ulam, *The Monte Carlo Method*. Journal of the American Statistical Association, 1949. **44**(247): p. 335-341.
 43. Sanjuán, M., *Boltzmann, Caos y Mecánica Estadística*. Vol. 20. 2006. 24-27.
 44. Chattaraj, P.K., *Chemical Reactivity Theory: A Density Functional View*. 2009: CRC Press.
 45. Parr, R.G. and W. Yang, *Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity*. Journal of the American Chemical Society, 1984. **106**(14): p. 4049-4050.
 46. Yang, W. and R.G. Parr, *Hardness, softness, and the Fukui function in the electronic theory of metals and catalysis*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1985. **82**(20): p. 6723-6726.
 47. Yang, W. and W.J. Mortier, *The use of global and local molecular parameters for the analysis of the gas-phase basicity of amines*. Journal of the American Chemical Society, 1986. **108**(19): p. 5708-5711.
 48. Morell, C., A. Grand, and A. Toro-Labbé, *New Dual Descriptor for Chemical Reactivity*. The Journal of Physical Chemistry A, 2005. **109**(1): p. 205-212.
 49. Morell, C., A. Grand, and A. Toro-Labbé, *Theoretical support for using the $\Delta f(r)$ descriptor*. Chemical Physics Letters, 2006. **425**(4): p. 342-346.
 50. L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez and J. A. Sáez, RSC Adv., 2012, 2, 1334–1342.
 51. Parr, R.G. and R.G. Pearson, *Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity*. Journal of the American Chemical Society, 1983. **105**(26): p. 7512-7516.
 52. Parr, R.G., L.v. Szentpály, and S. Liu, *Electrophilicity Index*. Journal of the American Chemical Society, 1999. **121**(9): p. 1922-1924.
 53. Jaramillo, P., et al., *Definition of a Nucleophilicity Scale*. The Journal of Physical Chemistry A, 2006. **110**(26): p. 8181-8187.
 54. Meneses, L., et al., *A proposal for a new local hardness as selectivity index*. Chemical Physics Letters, 2004. **383**(1): p. 181-187.
 55. Harbola, M.K., P.K. Chattaraj, and R.G. Parr, *Aspects of the Softness and Hardness Concepts of Density-Functional Theory*. Israel Journal of Chemistry, 1991. **31**(4): p. 395-402.
 56. Klopman, G., *Chemical reactivity and reaction paths*. 1974, New York: Wiley.
-
-

-
-
57. Fukui, K., *Recognition of stereochemical paths by orbital interaction*. Accounts of Chemical Research, 1971. **4**(2): p. 57-64.
 58. Pearson, R.G., *Absolute electronegativity and hardness correlated with molecular orbital theory*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1986. **83**(22): p. 8440-8441.
 59. Pearson, R.G., *Hard and soft acids and bases, HSAB, part 1: Fundamental principles*. Journal of Chemical Education, 1968. **45**(9): p. 581.
 60. Pearson, R.G., *The principle of maximum hardness*. Accounts of Chemical Research, 1993. **26**(5): p. 250-255.
 61. Pearson, R.G., *Hard and Soft Acids and Bases*. Journal of the American Chemical Society, 1963. **85**(22): p. 3533-3539.
 62. Domingo, L.R., *A new C–C bond formation model based on the quantum chemical topology of electron density*. RSC Advances, 2014. **4**(61): p. 32415-32428.
 63. Foresman, J. and A. Frisch, *Exploring Chemistry With Electronic Structure Methods, 3rd edition*. 2015.