

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

**“CORRELACIÓN DE CONSTANTES DE ACIDEZ DE ÁCIDOS
BENZOICOS *PARA* Y *META* SUSTITUIDOS A TRAVÉS DE
CÁLCULOS TEÓRICOS *AB INITIO*”**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure, likely a saint or scholar, seated and holding a book. The figure is surrounded by various symbols, including a lion, a castle, and a banner. The Latin motto "PLUS ULTRA" is inscribed on a banner held by the figure. The outer ring of the seal contains the text "ACADEMIA COACATECANA DE SAN CARLOS DE GUATEMALA" and "1690".

**Informe de Tesis
Presentado por**

OMAR ERNESTO VELÁSQUEZ GONZÁLEZ

Para optar al título de

QUÍMICO

GUATEMALA, SEPTIEMBRE DE 2008

INDÍCE

I.	RESUMEN	1
II.	INTRODUCCIÓN	2
III.	ANTECEDENTES	4
IV.	JUSTIFICACIÓN	23
V.	OBJETIVOS	24
VI.	HIPÓTESIS	25
VII.	MATERIALES Y MÉTODOS	27
VIII.	RESULTADOS	33
IX.	DISCUSIÓN	47
X.	CONCLUSIONES	57
XI.	RECOMENDACIONES	59
XII.	REFERENCIAS	60
XIII.	ANEXOS	62

I. RESUMEN

La química computacional es un área de la química que ha sido desarrollada muy recientemente, si se compara con el desarrollo de otras áreas como la química orgánica, puesto que la herramienta de cálculo necesaria no fue desarrollada sino hasta los años setenta. Sin embargo actualmente cuenta con muchos grupos de investigadores y las aplicaciones son amplias y variadas, no sólo en ciencia pura sino también en la ciencia aplicada e inclusive en la industria. Aún así en Guatemala no ha sido desarrollada casi en lo absoluto, y muchos profesionales ignoran inclusive su existencia.

La presente investigación tuvo como meta elaborar una correlación entre un sustituyente en *meta* o *para* y la constante de disociación empírica (su constante de acidez) de una serie de ácidos benzoicos sustituidos. Para tal efecto se utilizó la Teoría de Átomos en Moléculas de Richard Bader para encontrar como descriptores de la función de densidad electrónica a los puntos críticos de anillo y enlace. De esta manera se pretendía asignar un descriptor topológico a cada sustituyente, relacionarlo con su densidad electrónica y posteriormente con el valor de laplaciano del punto crítico de enlace ácido O – H de la molécula que describiría computacionalmente a la constante de acidez empírica.

Se observó que aunque en cada parte del diseño de investigación existe una tendencia y está respaldada por el conocimiento químico, tanto desde la teoría de orbitales moleculares como de orbitales de valencia, el comportamiento no es adecuado como para utilizarse para realizar un modelo matemático que sea útil. Ésto es debido a que el problema tratado es complejo y deben incluirse factores externos no tomados en cuenta, principalmente fenómenos de solvatación.

Aunque la investigación no permitió la elaboración de un modelo matemático adecuado, tiene gran mérito, puesto que permite la introducción de una nueva área de estudio dentro de la Facultad, además de crear recursos y conocimientos útiles para posteriores investigaciones.

II. INTRODUCCIÓN

Con el surgimiento de la mecánica cuántica en las décadas veinte y treinta se creyó viable explicar toda la química basándose en la física, aunque posteriormente se verificara que ésto no era posible debido a las dificultades de cálculo. Se puede entonces hablar de cálculos *ab initio*, es decir aquellos cálculos que permiten obtener información física de las estructuras de los compuestos a partir solamente de las constantes físicas elementales y suposiciones mecánico – cuánticas. A partir de los años setenta, gracias al avance de la computación, se relaciona cuantitativamente la actividad de una molécula con la estructura, lo cual no sería viable si no existiera una herramienta físico matemática que le diera la base teórica necesaria a los cálculos.

Un cálculo *ab initio* necesita un conjunto de funciones de base y un nivel de teoría. La función de base se expresa como combinación lineal del conjunto de base, para obtenerla y manejarla computacionalmente es necesario realizar ciertas aproximaciones. Por otro lado la utilización del nivel de teoría se hace importante. El nivel de teoría se entiende como el modelo físico matemático que se utilizará para obtener la información de la función de onda. El primero que se analiza es el método de Hartree – Fock, otra forma de abordarse consiste en la utilización de funcionales de la densidad, los cuales se basan en la densidad electrónica y en la demostración que por medio de un funcional es posible obtener el valor físico que se busca. El problema consiste en que los funcionales no se conocen exactamente y es necesario plantear ciertas correlaciones para obtenerlos. Un análisis topológico, basado en la teoría de átomos en moléculas propuesta por Richard Bader, permite la obtención de información a partir de la función de densidad electrónica (por lo que puede tratarse como un funcional de la densidad), permitiéndose entonces analizar tipos de enlaces (iónicos o covalentes) así como la acidez y basicidad de las moléculas.

En la presente investigación se relaciona teóricamente, es decir a partir de los postulados de la mecánica cuántica, la estructura de una serie de compuestos (ácidos benzoicos sustituidos) con cierta reactividad que presentan (en este caso la constante de acidez) utilizando solamente las constantes físicas elementales y la herramienta matemática que da la teoría de átomos en moléculas. De esta manera se evita la falta de sustento

conceptual de las relaciones empíricas (como el que se ve en la constante de Hammett), por lo que es importante que esta correlación sea *ab initio*, puesto que tiene importantes aplicaciones en la investigación, ya que permite un mejor diseño, en la docencia, puesto que evita suposiciones y en la industria, dado que se puede utilizar para mejorar procesos, haciéndolos más eficientes.

Ya que es imposible evaluar con el modelo en una sola investigación una gran cantidad de compuestos se evaluaron solamente veintiuno, utilizados comúnmente en docencia y en el laboratorio, cuyos parámetros empíricos pueden encontrarse fácilmente y que son ampliamente utilizados en la industria, debido a que son sustituyentes comunes. Por lo anterior fue preciso incluir en el estudio al compuesto sin sustituyentes, el ácido benzoico (que en las correlaciones empíricas, es el compuesto de referencia) para posteriormente poder compararse con sustituyentes atractores y donadores de electrones.

Se obtuvieron las funciones de onda de los sistemas mediante el programa GAUSSIAN 03, luego los valores topológicos necesarios para realizar la correlación entre el sustituyente con la densidad electrónica del anillo y del enlace O – H ácido mediante el programa AIM 2000 creándose un modelo matemático con la constante de acidez (que es un parámetro empírico).

La correlación ha de basarse en las observaciones realizadas en el laboratorio, por lo que la relación entre la densidad electrónica del enlace O – H ácido y la constante de acidez se espera sea lineal y que la presencia de un sustituyente atractor de electrones en el anillo disminuya el valor representativo de la topología del mismo y viceversa: el hessiano del punto crítico de anillo cuando se esté tratando de factores resonantes y el del punto crítico de enlace del grupo funcional si se trata de un efecto inductivo. Si los datos obtenidos no presentan una correlación satisfactoria ha de suponerse que los efectos de los sustituyentes no tienen la relación propuesta, por lo que la evaluación por separado de cada factor, como se propone en las hipótesis de investigación, puede determinar en que parte la suposición no es válida y corregirse posteriormente.

III. ANTECEDENTES

A. Primeras teorías

La química nació y se ha desarrollado como una ciencia experimental, en donde a partir de observaciones se han construido modelos que reproduzcan la naturaleza de manera que se puedan realizar predicciones y conceptualizaciones que permitan la generalización por medio de teorías (por medio del método inferencial).

Con el advenimiento de la mecánica cuántica y su posterior desarrollo se logró dar un soporte de la física a la reactividad observada dentro de las teorías químicas, puesto que al obtenerse la función de onda de una molécula cualquiera podía predecirse cualquier observable, sin embargo la complejidad de cálculo derivada del desarrollo matemático de la teoría y la falta de significado físico de la función de onda se ofrecieron como obstáculos determinantes para una visión completamente cuántica de la química.

Aún con las limitaciones anteriormente mencionadas el aporte teórico de la mecánica cuántica permitió que la química desarrollara de manera mas formalmente su estudio, surgió entonces una serie de modelos químico – cuánticos acerca de los enlaces, la formación de las moléculas y su reactividad.

La teoría del enlace de valencia es utilizada ampliamente tanto en la química orgánica como inorgánica, puesto que permite un entendimiento sencillo, comparados con otros métodos y que permite predecir efectivamente la relación estructura reactividad. Esta teoría se basa en que las propiedades químicas se deben a los electrones en el nivel de valencia de los átomos que se ven involucrados. Puesto que no es posible describir la realidad con la función de onda, debido a que como se mencionó anteriormente, carece de significado físico, el cuadrado de la misma se asocia con la densidad de probabilidad electrónica, es decir, la probabilidad de encontrar un electrón en un lugar determinado del espacio, esto último es de vital importancia en una serie de teorías, aparte de la de enlace de valencia.

La combinación lineal de los orbitales atómicos implicados en el enlace permite el desarrollo del concepto de hibridación, visto de manera química como el aporte que los orbitales atómicos dan al enlace, proporcionándole un nivel energético y una geometría dadas. (1)

B. Acidez de los Ácidos Carboxílicos:

La acidez de un compuesto químico se refiere a su capacidad de aceptar un par de electrones libres, por lo que puede verse desde un punto de vista más restringido como su capacidad de donar iones hidronio (H^+). Cuantitativamente se utiliza la constante de acidez para expresar este comportamiento, la cual está definida por la ley de acción de masas sobre la reacción de disociación del ácido, de manera que queda expresada para la reacción $R - H \longrightarrow R^- + H^+$ como

$$K_a = \frac{[R^-][H^+]}{[R - H]} \quad (\text{Ec. 1})$$

Los ácidos carboxílicos son un tipo de compuestos orgánicos, que poseen el grupo funcional $COOH$, el cual es de entre los compuestos orgánicos uno de los más ácidos, puesto que el anión proveniente de la disociación a $COO^- + H^+$ se ve estabilizado por dos formas resonantes equivalentes, contrario a lo que ocurre en el grupo funcional sin disociar, el cual presenta dos formas resonantes no equivalentes, y por tanto menos importantes.

Ahora bien, el grupo R que está unido al carbono del ácido tiene una influencia importante en la acidez del mismo, puesto que cualquier sustituyente que aumente la estabilidad del anión aumentará la acidez y cualquiera que disminuya la estabilidad del anión la disminuirá.

Por lo que los sustituyentes atractores de electrones dispersarán la carga negativa, aumentando la estabilidad del anión, y los grupos dadores de electrones intensificarán la carga negativa, desestabilizando al anión y disminuyendo por tanto la acidez del grupo involucrado.

Los ácidos aromáticos son un ejemplo interesante de cómo este grupo R afecta la acidez del grupo, puesto que además de la característica del sustituyente también involucran la posición en que se encuentran, con respecto al grupo ácido. Esto se relaciona con los efectos inductivos y resonantes posibles. Así si un donador de pares de electrones se encuentra en posición *para* el efecto será resonante, aumentando la densidad electrónica del anillo y de la posición vecina al carbono del grupo funcional ácido lo que hace disminuir la acidez. Por otro lado si para el mismo grupo funcional el átomo unido al anillo es electronegativo, como el oxígeno, y se encuentra en posición *meta* el efecto será meramente

inductivo, así si es que en posición *para* un grupo de este tipo (como el $-OCH_3$) disminuye la acidez, en la posición *meta* la aumentará.

C. Relaciones lineales de energía libre

Aunque el conocimiento proveniente de la teoría orgánica e inorgánica es intuitivo, es más práctico el tener alguna forma de cuantificarlo. Uno de los primeros estudios cuantitativos del efecto del sustituyente en la reactividad fue desarrollado por Hammett en la década de los treinta donde comparó la acidez de ácidos benzoicos en función de los sustituyentes.

La correlación empírica obtenida para el sustituyente X puede generalizarse al graficar la constante de velocidad k contra la constante de la reacción K , de manera que se observa la siguiente correlación lineal:

$$\log k = \alpha \log K + \text{constante} \quad (\text{Ec. 2})$$

entonces

$$k'/k = (K'/K)^\alpha \quad (\text{Ec. 3})$$

donde k' y K' se refieren a un sustituyente X'

Para poder derivar la ecuación 2 se debe hacer dos suposiciones. Primeramente la velocidad debe ser proporcional al factor $\exp(-\Delta G^a / RT)$ donde ΔG^a es la energía libre de activación, es decir del complejo activado, luego se supone que la energía libre se relaciona de la siguiente manera

$$\Delta G^a = \alpha \Delta G^0 + \text{constante} \quad (\text{Ec. 4})$$

donde ΔG^0 se refiere a cualquier reacción relacionada

La ecuación obtenida por Hammett fue

$$\log K = \log K_0 + \sigma \rho \quad (\text{Ec. 5})$$

donde K es la constante de acidez para cualquier ácido benzoico *para* o *meta* sustituido y K_0 lo es para el ácido benzoico (en el caso estudiado por Hammett), σ es una constante que se encuentra empíricamente que se relaciona con el sustituyente y ρ , que también es empírico, se relaciona con las características de la reacción.(3)

Por lo que se deduce, cuando la reacción se da a 25 grados Celsius, definiendo $\rho = 1$

$$\sigma = \log K / K_0 \quad (\text{Ec. 6})$$

D. Fundamentos de Química Computacional

Aunque existen diferentes acepciones sobre el término Química Computacional, que van desde la utilización de equipos y paquetes de computo que se utilizan en conjunto con el estudio de la química (que incluirían desde las computadoras utilizadas por los equipos espectrofotométricos hasta las bases de datos utilizadas con fines químicos) aquella que es mas utilizada y a la que se referirá la investigación describe a la química computacional como el uso de modelos matemáticos, para la resolución de problemas físicos y químicos, utilizando computadoras.

Dada la complejidad matemática y sobre todo de cálculo de la mecánica cuántica no fue posible sino hasta el desarrollo de la computadora y el vertiginoso crecimiento posterior en los años setenta el realizar predicciones químicas cuantificables a partir de cálculos sobre las funciones de onda. Se habla entonces de cálculos *ab initio* (del latín *a primeros principios*) cuando se realizan cálculos utilizando solamente constantes fundamentales e indicando el tipo de núcleos involucrados, sus coordenadas, cargas y multiplicidad con un modelo teórico adecuado.

Para realizar los cálculos *ab initio* es necesario seguir una serie de pasos que puedan generar la función de onda (obtención del conjunto de base) y realizar el análisis físico - matemático (nivel de teoría) (5, 9, 10)

1) Obtención de las funciones de base. Fundamentos de la mecánica cuántica

El conjunto de base o funciones de base es la descripción de la función de onda (que según uno de los teoremas básicos de la mecánica cuántica contiene toda la información física del sistema) de manera que puedan realizarse los cálculos matemáticos por computadora. Aunque pueden y de hecho deben variar dependiendo del nivel de teoría utilizado, la obtención de estas funciones de base es similar.

La solución de la ecuación de Shrödinger, que consiste en la aplicación del operador de energía total del sistema o *Hamiltoniano* (que en el estudio químico se

referirá principalmente a la energía potencial y a la energía cinética) a la función de onda, y que además debe ser un vector propio (eigenvector) del mismo, permite la obtención de su valor propio (eigenvalor) asociado el cual es la energía total del sistema. Lamentablemente solo se puede resolver de manera exacta para sistemas monoeléctricos.

Ergo se adquiere una serie de niveles energéticos que son eigenvalores de ciertos eigenvectores (o eigenfunciones puesto que el vector que se está tratando es la función de onda) que son soluciones de la ecuación de Schrödinger. Estos eigenvalores al ser expresados en coordenadas esféricas permiten la cuantificación estudiada en la química general de la energía del sistema, puesto que son niveles discretos (Estas constantes son los números cuánticos utilizados para realizar la configuración electrónica de la tabla periódica).

Cuando se pasa a sistemas multielectricos el término de energía potencial debida a la repulsión electrónica no permite la resolución exacta de la ecuación de Schrödinger. Como primera aproximación puede eliminarse este término del operador, sin embargo esto conlleva a un error considerable al compararse con mediciones experimentales. Por otro lado si se consideran a los electrones independientes, utilizando como técnica matemática la separación de variables surge entonces que la energía total resulta ser la suma de las energías de cada electrón resuelto por separado, y la función de onda completa es el producto de las distintas funciones de onda de cada electrón. Sin embargo este resultado continúa alejado de los valores experimentales. Debe añadirse entonces al sistema el espín.

Una función de onda electrónica completa está compuesta por la solución espacial de la ecuación de Schrödinger y una función de espín, que en el caso de los electrones puede ser $+1/2$ o $-1/2$ por tratarse de fermiones y que conlleva al principio de Pauli (el espín en el análisis de Dirac surge como resultado de incluir la energía relativista de la masa en reposo en la deducción de la función de onda).

Ya que los electrones deben ser indistinguibles en cuanto al intercambio de coordenadas, dejando todas las demás propiedades físicas invariables, la función de onda multielectrica al cuadrado (que determina las propiedades físicas) debe ser la

misma si se cambian los valores de la función de onda completa (tanto de espín como espaciales) de dos electrones. Esto se logra solamente si la función de onda al cambiar de coordenadas queda multiplicada por -1 o por +1. El postulado del principio de exclusión de Pauli indica que para un conjunto de fermiones idénticos, la función de onda que los describa debe ser antisimétrica ante el intercambio de coordenadas.

Lo anterior origina la siguiente expresión antisimétrica de la función de onda para un sistema de dos electrones y un núcleo (el Helio) en su estado fundamental, que es el sistema multielectrónico mas sencillo:

$$1s(1)1s(2)*2^{-1/2}[\alpha(1)\beta(2) - \alpha(2)\beta(1)] \quad (\text{Ec. 7})$$

Siendo $\alpha(1)$, $\beta(1)$, $\alpha(2)$ y $\beta(2)$ las funciones de espín, $1s(1)$ y $1s(2)$ las funciones espaciales para los electrones 1 y 2.

La función de onda puede entonces escribirse como un determinante de segundo orden tomando la forma:

$$2^{-1/2} * \begin{vmatrix} 1s(1)\alpha(1) & 1s(1)\beta(1) \\ 1s(2)\alpha(2) & 1s(2)\beta(2) \end{vmatrix} \quad (\text{Ec. 8})$$

Al tratar sistemas multielectrónicos mayores el sistema se puede generalizar a

$$(N!)^{-1/2} * |\Phi_1(1)\Phi_2(2)... \Phi_{N-1}(N-1) \Phi_N(N)| \quad (\text{Ec. 9})$$

Donde $\Phi_N(N)$ es la función espín orbital que describe al electrón N. El factor escalar por el que se multiplica la matriz es una constante de normalización teniendo N número de electrones y por lo tanto N funciones de onda completas (llamadas espín – orbitales), por lo que la matriz entre las barras es una matriz N*N, representándose por su diagonal principal.

Se tiene entonces ya una expresión para los orbitales, que cuando están en esta forma son llamados determinantes de Slater (provenientes de la función de onda exactamente resuelta para el átomo de hidrógeno por la metodología anteriormente expuesta). Sin embargo para realizar los cálculos numéricos de las integrales que se utilizan en la química computacional, puesto que es un mayor gasto de recuso resolverlas de forma de Slater, la formulación matemática de la ecuación de onda se modifica a una forma llamada Gaussiana

Así pues se pasa de un orbital atómico tipo Slater como el siguiente

$$(\zeta^3/\pi)^{1/2} e^{-\zeta*(r-R)} \quad (\text{Ec. 10})$$

A uno Gaussiano como el presentado a continuación

$$(\zeta^3/\pi)^{1/2} e^{-\alpha*(r-R)(r-R)} \quad (\text{Ec. 11})$$

En el que ζ y α son coeficientes que deben ser minimizados variacionalmente y $(r - R)$ es la posición relativa de electrón con respecto al núcleo

a) Funciones de onda moleculares

La molécula de H_2^+ es la molécula mas sencilla que se puede modelar, y aunque puede conocerse exactamente su solución (puesto que no contiene el término de repulsión de la energía potencial entre electrones) se utiliza una aproximación basada en el átomo de hidrógeno, puesto que permite una generalización hacia sistemas multielectrónicos.

Según la aproximación de Börn – Oppenheimer, la cual indica que debido al peso de los núcleos en comparación al del electrón puede modelarse el sistema como núcleos fijos y al electrón alrededor de el, en un campo culómbico, permite obtener la siguiente expresión para el Hamiltoniano cuando se trata el problema de la molécula de H_2^+ , con la función de onda independiente del tiempo:

$$\hat{H} = V_{N-E} + T_E + K \quad (\text{Ec. 12})$$

Donde V es el operador de la energía potencial definido en forma de la ley de Coulomb N-E se refiere a la interacción núcleo – electrón, T es la energía cinética, definida mediante su operador cuántico y K es una constante que deriva de la energía potencial núcleo – núcleo, y que al ser relativa puede tomarse como cero.

Para obtener la función de onda electrónica se encuentran las funciones de onda de cada núcleo de hidrógeno con el electrón, que por tanto es un orbital ya sea de tipo Slater o de tipo Gaussiano proveniente de la solución cuántica exacta del átomo de hidrógeno, para posteriormente formar la función de onda del sistema al combinarse linealmente.

Si se toman en cuenta la simetría de la molécula, el electrón debe tener la misma probabilidad de encontrarse entre los dos núcleos, puesto que ambos tienen la misma carga nuclear. Esto se refleja entonces en dos funciones de onda posibles,

que difieren en uno de los signos, pero no en los valores de la constante resultante, obteniendo así dos funciones de onda para la molécula

$$\psi_1 = [2(1 + S_{12})]^{-1/2}(\varphi_1 + \varphi_2) \quad (\text{Ec. 13})$$

$$\psi_2 = [2(1 - S_{12})]^{-1/2}(\varphi_1 - \varphi_2) \quad (\text{Ec. 14})$$

donde S_{12} se define como la integral de traslape, puesto que no son ortogonales, siendo esta integral

$$S_{12} = \int \varphi_1^* \varphi_2 d\tau \quad (\text{Ec. 15})$$

φ_1 y φ_2 son las funciones de onda del átomo de hidrógeno, ya sean Gaussianas o de Slater que son explícitamente para cada electrón

$$\varphi = c_A 1s_A + c_B 1s_B \quad (\text{Ec. 16})$$

Las funciones de onda ψ_1 y ψ_2 son conocidas como de enlace y antienlace respectivamente, puesto que en la primera la densidad de probabilidad aumenta entre los núcleos y en la segunda disminuye entre estos.

Para obtener la función de onda exacta del sistema sería necesario expandir la combinación lineal de una manera infinita (similar a lo que se hace en las series de Fourier) del estado base y todos los estados excitados, sin embargo la base mínima obtenida anteriormente expresa de manera adecuada la química del sistema, puesto que formula la relación entre el electrón y los dos núcleos.

Si se tienen dos funciones de onda se pueden definir cuatro espín orbitales, donde dos tendrán la misma función de onda espacial difiriendo en la función de espín solamente, y los otros dos tendrán la misma función de onda espacial entre sí pero no con los primeros, también con espín distinto.

Surge entonces como efecto de esta generalización el modelo de Combinación Lineal de Orbitales Atómicos, donde para cálculos computacionales generalmente son utilizadas las eigenfunciones Gaussianas del átomo de hidrógeno para los diferentes estados energéticos, obteniéndose como resultado los coeficientes de la combinación lineal. (4, 5, 6, 7)

b) Mejoramiento de las bases

Dependiendo del problema a estudiar puede ser preciso modificar las bases para obtener resultados con significado químico o que posean correlación con respecto a las observaciones experimentales. La primera extensión que se puede hacer es el de aumentar el tamaño de la base, duplicando todas las funciones (lo cual recibe el nombre de base doble zeta). Este tipo de análisis es útil cuando se trabaja con sistemas insaturados, de esta manera la densidad electrónica, que no es uniforme puede distribuirse con diferentes orbitales, expresado en el exponente de la función de onda de Slater o Gaussiana.

Pueden solo extenderse los orbitales del nivel de valencia, puesto que son los que se encuentran involucrados en el enlace. Se utilizan entonces bases de valencia dividida, en los que se duplican solamente las funciones de valencia.

Valencias tipo triple zeta y superiores pueden utilizarse por ejemplo para los elementos de la segunda fila, sin embargo debe siempre analizarse la utilidad para el análisis, basándose en la intuición química, para evitar gastar recursos de manera innecesaria, puesto que pueden llevar a resultados similares con una diferencia significativa en el gasto de los recursos.

$k - nmlG$ es la forma en que se describe el conjunto de base, donde k es el número de funciones primitivas (provenientes de la combinación lineal) utilizadas en los orbitales internos (o de *core*), y los números nml son el número de funciones en que se dividieron los orbitales de valencia y el número de funciones espín orbitales que se utilizaron para generar la base, G se refiere a que las bases son tipo Gaussianas.

Una segunda mejora incluye el utilizar bases polarizadas, en las que cambia la forma de los orbitales, puesto que permite una mejor descripción al aumentar el momento angular de las moléculas, representando geometrías que no pueden ser expresadas solo con una forma de orbital, por ejemplo un enlace π del hidrógeno con el carbono es mejor expresado si se utilizan orbitales p del átomo de hidrógeno, disminuyendo la energía en métodos que incluyen correlación electrónica debido a que se puede mejorar la interacción entre estos.

La siguiente mejora se da para moléculas que posean densidades electrónicas localizadas, como las que se dan en los aniones o sistemas con pares de electrones libres, que consiste en incorporar funciones difusas, que permitan a los orbitales un espacio mayor (5)

2) Niveles de teoría

a) Método de Hartree – Fock

Este método se puede analizar como una opción para la solución de la ecuación de Schrödinger, donde el Hamiltoniano puede ser sustituido por el operador de Fock (F), obteniéndose la ecuación de Fock, que tiene la siguiente forma

$$F\varphi = \varepsilon\varphi \quad (\text{Ec. 17})$$

donde el operador de Fock en unidades atómicas es

$$F = -1/2 \nabla^2 (i) - V(x,y,z)_{\text{total}(i)} + v^{\text{HF}}(i) \quad (\text{Ec. 18})$$

v^{HF} es el promedio de la energía potencial experimentado por un electrón i en presencia de todos los otros electrones. Este operador depende de las eigenfunciones que son soluciones de la ecuación de Fock, por lo que puede ser visto como una llamada recursiva y debe resolverse de manera iterativa.

De esta manera se hace un primer intento con una función de onda de prueba (que puede ser la misma función de base), que será aplicada para conseguir el operador y luego se utilizará con el mismo conjunto de base, obteniéndose un nuevo conjunto de eigenfunciones que pueden utilizarse para obtener un nuevo operador de Fock e iniciar de nuevo todo el proceso. Este tipo de métodos reciben el nombre de campo auto consistente (SCF, por *Self Consistent Field*), puesto que la iteración termina cuando la energía de Fock (el eigenvalor del operador) no varía de manera considerable (esta manera considerable es definida según la aplicación específica que se está usando y por lo tanto depende de la intuición del investigador)

Para calcular las propiedades moleculares de manera precisa es necesario ir más allá del método de Hartree – Fock. Entre estos métodos, denominados métodos PostHartree – Fock, se encuentra el de interacción de configuraciones (CI). El método

se basa en que la función de onda definida por el determinante de Slater es para el estado basal únicamente, puesto que contiene la configuración con los electrones en los orbitales de energía mas baja posible lo cual no es necesariamente cierto, por lo que el método cambia los electrones de su nivel basal hacia otro nivel de energía superior intercambiando dos filas del determinante, y realizando nuevamente una combinación lineal del determinante de Slater para el estado fundamental y los determinantes así obtenidos para obtener la función de onda combinada. Lo anterior se puede hacer con todos los electrones de la molécula a cualquier nivel de energía cuánticamente permitido, por lo que la función de onda aumentará rápidamente de tamaño y el cálculo se volverá poco práctico, debido al aumento en la complejidad (4, 6, 7)

b) Métodos de funcionales de la densidad

Un funcional es una asociación de un número con cada valor de función (una función de funciones, similar a lo que sucede con un operador), sin embargo estos métodos generalmente tienen el inconveniente de que se desconoce este funcional.

Los métodos que abordan los funcionales de la densidad se basan en el teorema demostrado en 1964 por Hohenberg y Kohn que relacionan las propiedades físicas con las propiedades moleculares utilizando la densidad de probabilidad electrónica (ρ), esto es debido a que si los núcleos de la molécula permanecen fijos la energía potencial depende solamente de las coordenadas electrónicas, con lo que una vez establecido este potencial externo se puede determinar la función de onda y la energía de la molécula al solucionar la ecuación de Schrödinger.

Para encontrar esta función de probabilidad se debe tener en cuenta que la probabilidad de encontrar uno de los N electrones de un sistema en un volumen infinitesimal está dado por

$$\psi^*(Q) \psi(Q) dq_1 dq_2 \dots dq_N \quad (\text{Ec. 19})$$

donde q_k son el conjunto de las cuatro coordenadas que describen el K-ésimo electrón, es decir $q_k = (X_k, Y_k, Z_k, \sigma_k)$ y Q es la abreviatura de todas las 4N coordenadas, o $Q = (q_1, q_2 \dots q_N)$.

Para simplificar el problema se integran todas las coordenadas de todos los electrones, exceptuando uno (no importa cual, porque son indistinguibles). Por conveniencia se utilizará para la notación el electrón 1, resultando la probabilidad para este electrón, independiente de todos los demás, como

$$\Sigma [\int d\tau_2 \int d\tau_3 \dots \int d\tau_N \psi^*(Q) \psi(Q)] d\tau_1 \quad (\text{Ec. 20})$$

Donde Σ es la sumatoria de ambos espines de todos los electrones. La probabilidad acumulada de encontrar cualquiera de los N electrones en $d\tau_1$ (τ denota la totalidad de los diferenciales de el espacio que se trata) se obtiene multiplicando la ecuación 20 por N, elaborando así la función de densidad electrónica para el electrón 1. Sin embargo, debido a la ya mencionada indistinguibilidad de los electrones se puede obviar esta notación, obteniéndose la expresión siguiente para ρ .

$$\rho(r) = N \int \psi^*(Q) \psi(Q) d\tau \quad (\text{Ec. 21})$$

Khon y Sham propusieron un método para encontrar la densidad y la energía: idearon un sistema de referencia de electrones no interactuantes que poseen el mismo potencial externo de tal manera que la densidad sea igual a la densidad electrónica del estudio, utilizando un Hamiltoniano Kohn – Sham, que posee la siguiente forma:

$$H = \Sigma_{i=1}^n h_i^{ks} \quad (\text{Ec. 22})$$

Donde h_i^{ks} es para cada electrón

Por consiguiente es posible separar el efecto de cada electrón, y partiendo del principio de Pauli se encuentra una función de onda para el estado basal, en forma de un determinante de Slater, obteniéndose también la energía del sistema a través de la eigenfunción:

$$h_i^{KS} \theta_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS} \quad (\text{Ec. 23})$$

Siendo ε_i^{KS} la energía Kohn – Sham y θ_i^{KS} la función de onda obtenida.

Tomando en cuenta el sistema de referencia se puede establecer una diferencia entre la energía potencial electrónica basándose en la expresión clásica de repulsión electrostática, si se considera a los electrones como sumergidos en una distribución continua con densidad electrónica ρ .

Es necesario posteriormente establecer un término de intercambio (debido a la antisimetría del sistema electrónico) y otro de correlación (debida a la correlación

culombica) dentro del funcional. Es posible entonces determinar E_0 (la energía aproximada del sistema) a partir de la densidad electrónica.

Sin embargo debe tenerse en cuenta que al igual que la aproximación de Hartree – Fock, los orbitales de Kohn – Sham no tienen significado físico y se debe encontrar la energía del estado de manera variacional. Dado que no se conoce exactamente el funcional de energía de correlación ni el de intercambio es necesario aproximarlos, utilizando ciclos iterativos, hasta que los valores convergen a un valor establecido, similar a lo que se hacía con el caso de Hartree - Fock.

Kohn y Hohenberg mostraron, mediante la Aproximación Local de Densidad (LDA, *Local Density Approximation*) que si la densidad varía de forma extremadamente lenta con la posición para un gas de electrones homogéneo, con densidad (ρ), la energía esta dada por

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}(\rho) dr \quad (\text{Ec. 24})$$

Siendo posible al considerar la derivada funcional de E_{XC}^{LDA} separarla en la suma de la parte de intercambio y correlación, las cuales pueden ser descritas explícitamente.

Para modelos de capa abierta y geometrías moleculares próximas a la disociación se ofrecen mejores resultados tomando en cuenta explícitamente el espín electrónico, método conocido como LSDA, permitiendo que dos electrones apareados que ocupan un orbital sean descritos por diferentes funciones de Kohn Sham.

Los funcionales descritos anteriormente se pueden corregir mediante la variación de la densidad electrónica con la posición. Se puede corregir por separado los funcionales de intercambio y de correlación, realizando algunas consideraciones teóricas e incluso incorporando algunos parámetros empíricos. Entre los más comunes se encuentre la corrección de Becke de 1988 para intercambio y el funcional de correlación Lee – Yang – Parr (BLYP). (5,8)

3) *Átomos En Moléculas (AIM):*

Richard Bader, en el marco de su teoría de Átomos en Moléculas (AIM, del inglés *atoms in molecules*) ha desarrollado una forma diferente de obtener información a partir de la densidad electrónica, basándose en el espacio y proporcionando así una definición topológica de un átomo en una molécula y del enlace químico.

Para caracterizar la topología del sistema es entonces necesario conocer los puntos críticos del mismo, es decir, donde las primeras derivadas con respecto a cada coordenada para todas las bases del sistema de una función escalar son iguales a cero, por lo que

$$\nabla \rho = 0 \quad (\text{Ec. 25})$$

Los núcleos son máximos relativos de la densidad electrónica en todas las bases del sistema puesto que ρ es dependiente del entorno físico y que por tanto manifiesta las fuerzas electrostáticas que actúan sobre el sistema.

Ya que el gradiente de ρ es una función proveniente de la definición matemática de derivada, siempre apuntará en la dirección de máximo crecimiento. Esto permite definir una línea de gradiente compuesta por una sucesión de vectores infinitesimales generados por dicho operador que siempre serán ortogonales a las superficies de valor constante de la función escalar; nunca se cruzaran a excepción de cuando sea cero. Es de esperarse que las líneas de gradiente se dirijan entonces hacia los núcleos y se originen donde la densidad electrónica es menor. La mayoría de estas líneas de gradiente se originan en el infinito en una molécula, sin embargo no todas.

El origen de la línea de gradiente puede darse además del infinito en un punto intermedio entre dos núcleos, debido a que cada atractor nuclear ejerce una fuerza hacia los electrones en su entorno, por lo que en un punto intermedio la densidad electrónica se desvanecerá. Este punto crítico permite la noción intuitiva de enlace químico, ya que permite una relación topológica entre dos núcleos a través de la línea de gradiente y el punto crítico por lo que es llamado punto crítico de enlace (BCP, *Bond Critical Point*) y define una línea de interacción atómica (AIL, *Atomic Interaction Line*) que puede ser químicamente interpretado como un enlace o trayectoria de enlace, **si la molécula se encuentra en un mínimo de energía potencial**. Este punto crítico de anillo resulta de

hecho, al analizarse su topología, un mínimo de la densidad electrónica en el línea de interacción atómica pero un máximo en el plano dado por el eje internuclear, con lo que definimos un punto de silla (matemáticamente hablando) de segundo orden.

De las propiedades del gradiente y de la existencia del punto crítico de enlace surge una característica importante de la topología: debido a que este punto crítico es un máximo en todo un plano entre los núcleos y que las líneas del gradiente no se cruzan, existe entonces una superficie de flujo cero, esto es un plano completo en donde gradiente de $\rho = 0$, con lo cual es posible dividir el espacio perteneciente a cada atractor nuclear. Si se toma una distancia definida, donde la densidad electrónica que se origina en el infinito sea muy cercana a cero, que Bader demostró puede ser a 0.001 au, definimos entonces una cuenca atómica (en inglés *atomic basin*) que da una definición rigurosa de un átomo dentro de una molécula, y que a partir de integrales en la cuenca nos permite conocer la población electrónica y el volumen atómico (8).

Eigenvalores de Hessiano: Caracterización de puntos críticos

Es útil definir en este punto ciertas propiedades de los puntos críticos a partir de la curvatura Gaussiana, utilizando la matriz del Hessiano (o simplemente Hessiano) definido como

$$H[\rho(\mathbf{r})] = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \end{bmatrix}. \quad (\text{Ec. 26})$$

En un punto crítico matemático dado es posible encontrar a partir de los eigenvectores que apuntan hacia las direcciones de mayor crecimiento si se definen como vectores unitarios, luego de diagonalizar la matriz, una serie de eigenvalores, los cuales son independientes del sistema de coordenadas utilizado. Estos serán negativos si se trata de un máximo, y positivos si por el contrario es un mínimo, por lo que en un punto de silla del tipo de punto crítico enlace tendremos un eigenvalor positivo en el espacio internuclear y dos negativos en las superficie de flujo cero.

La línea del gradiente que apunta hacia el BCP puede partir también del infinito o de otros puntos críticos de diferente tipo. De esta manera es posible definir un punto crítico de anillo (RCP, *Ring Critical Point*), en donde los valores del Hessiano son positivos en un plano, definido por el anillo y negativo en el eje perpendicular a este, generando un punto de silla de primer orden. Esto tiene sentido en términos químicos ya que al atraer los enlaces la densidad electrónica, ρ se desvanecerá en un punto en el interior del anillo. Por otro lado en el eje perpendicular al anillo el punto crítico será un máximo, con valor negativo del Hessiano, puesto que es el lugar más cercano a la densidad electrónica en este eje.

Existen además los puntos críticos de caja, que se han observado cuando se tienen tres superficies definidas por anillos, desde el caso mínimo de los bicilos, que son mínimos en las tres bases del sistema y que se identifican con tres valores positivos en el Hessiano.

El número de puntos críticos está relacionado mediante la relación topológica de Poincaré – Hopf, que establece

$$n - b + r - c = 1 \quad (\text{Ec. 27})$$

siendo n el número de atractores nucleares, b , c y r los puntos críticos de enlace, caja y anillo respectivamente.

Los puntos críticos en una molécula pueden clasificarse en función del rango (r) y la signatura (s) del punto crítico. El rango es el número de eigenvalores diferentes de cero del Hessiano. Para obtener la signatura, luego de diagonalizar la matriz, se asigna el valor de -1 cuando el eigenvalor es negativo y +1 si es positivo, luego se suman los tres eigenvalores y se le asigna ese valor al punto crítico, así un BCP posee un rango de 3 y una signatura de -1, denotándose como (3,-1). En la tabla 1 se muestran los valores asignados a cada punto crítico topológico

Nombre	Acrónimo	λ_1	λ_2	λ_3	(r,s)
Punto crítico de caja	CCP	+	+	+	(3,+3)
Punto crítico de anillo	RCP	-	+	+	(3,+1)
Punto crítico de enlace	BCP	-	-	+	(3,-1)
Atractor Nuclear	NA	-	-	-	(3,-3)

Tabla 1: Tipos de puntos críticos

La elipticidad es otra característica importante de la definición topológica del enlace, que permite conocer la anisotropía del mismo.

Está definida como

$$\varepsilon = \lambda_1 / \lambda_2 - 1 \quad (\text{Ec. 28})$$

Donde λ_1 y λ_2 son las curvaturas negativas a lo largo del eje perpendicular a la trayectoria de enlace.

Un ejemplo claro de la utilidad de la elipticidad es la comparación entre el enlace sencillo y el enlace doble entre dos carbonos en un hidrocarburo: mientras el sencillo tiene una elipticidad de 0, puesto que el enlace es simétrico, el enlace doble es mayor de cero dado que la densidad electrónica tiende a acumularse en un plano de los dos que son perpendiculares al enlace: donde en términos del enlace de valencia se encuentra el enlace π . (11,12, 13)

a) Definiciones de tipos de enlace y acidez: Laplaciano

El laplaciano puede ser definido como la suma de los eigenvalores del Hessiano, sin embargo una vista mas profunda permite el obtener una descripción mas fina de la densidad electrónica. Esto es porque mide la curvatura local de una función en todas las dimensiones. Si el laplaciano es positivo la función está deprimida localmente, si es negativo está concentrada, en palabras mas sencillas, si es negativo existe una densidad electrónica alta, y por tanto una aumento en la probabilidad de encontrar los electrones en ese punto, por otro lado si el laplaciano es positivo la densidad electrónica no aumenta o disminuye en este punto, ocasionando que los electrones “se alejen”. Es importante evitar la confusión del laplaciano con el valor de la función de

la densidad electrónica: la densidad electrónica puede ser muy pequeña a pesar de estar localmente concentrada.

El operador laplaciano permite entonces una asociación del enlace topológicamente analizados en los conocidos enlaces iónicos y covalentes. Si la densidad electrónica en un punto crítico de anillo es positiva, esto significa que la densidad electrónica tiende a alejarse del punto crítico. Recordando que λ_1 y λ_2 (los eigenvalores de la superficie interatómica) son negativos y λ_3 es siempre positivo (el eigenvalor de la línea de interacción atómica) que el valor de laplaciano sea positivo indica que este último eigenvalor domina a los anteriores, por lo que los electrones estarán preferiblemente lejos de la superficies internucleares y mayormente asociado a los núcleos, como ocurre en un enlace iónico. Por otro lado si el eigenvalor es negativo, dominan los eigenvalores de la superficie interatómica, por lo que es mas probable encontrar electrones entre los dos núcleos, con lo que se puede asociar con el enlace covalente, por lo que puede definirse de manera semi – cuantitativa y *ab initio* la ionicidad de un enlace, sin necesidad de escalas arbitrarias o definiciones ambiguas. Adicionalmente es posible el relacionar al laplaciano, mediante el teorema del hipervirial con la energía cinética y potencial en el punto crítico, dado que la energía potencial es siempre negativa y la energía cinética es positiva, y definir la acidez de una molécula como una zona en donde los electrones se mueven rápidamente, mientras que se define como regiones básicas a aquellas donde la energía potencial se hace mas importante.

Popelier ha trabajado relaciones de estructura actividad basándose en características topológicas de las moléculas, relacionándolas por medio de la Regresión Parcial de Mínimos Cuadrados (LPS, *Least Partial Square*), utilizando la herramienta estadística para determinar la importancia de los puntos críticos en la reactividades y el peso que poseen cada parte de la molécula en las características observadas. Así han logrado bajo niveles de teoría Hartree Fock y B3LYP y bases 3 – 21G o superiores, correlaciones casi idénticas a las observadas para la sigma de Hammett, así como desplazamientos químicos en Resonancia Magnética Nuclear.

También se ha establecido que la posición *meta* en ácidos benzoicos sustituidos es un factor muy importante en el valor positivo de las sigmas. (11, 16)

Cuevas ha evidenciado además la importancia del análisis topológico para explicar ciertos comportamientos no esperados bajo otras teorías de enlace químico, en moléculas con características especiales como el 2 – dimetilfosfinoil – 1,3 – ditiano, molécula que presenta efecto anomérico debido a trayectorias de enlace entre el oxígeno en el carbono anomérico y los hidrógenos unidos a los carbonos vecinos a los azufres (14, 15).

Es entonces de esperarse que aquellos compuestos que presentes características topológicas parecidas reaccionen y tengan propiedades físicas, químicas e incluso actividades fisiológicas similares, siendo de gran importancia no solo a nivel académico, el poder realizar el modelaje molecular, sino también en el desarrollo científico - tecnológico puesto que permite el desarrollo de metodologías alternativas a los proceso tanto científicos como industriales que permitan mejorar la eficiencia y eficacia de estos.

IV. JUSTIFICACIÓN

Como parte del estudio de la química, es siempre deseable el encontrar vías de generalización para las observaciones experimentales, lo que motiva a conceptualizar las relaciones que se puedan encontrar. Dado que la reactividad química es un reflejo tanto de la estructura de un compuesto como de su interacción electrónica, en principio sería posible determinar cualquier comportamiento químico, tal como las tendencias ácido – base, a partir de la estructura del compuesto, cuestión que el químico no realiza sino en forma intuitiva.

De esta manera con la presente investigación se desea realizar, en el marco de la Teoría de Átomos en Moléculas y a partir de cálculos *ab initio*, una relación estructura – reactividad que permita una explicación cuantitativa de la acidez de un tipo compuestos orgánicos debido a un cambio estructural sencillo (como lo es el cambio de un grupo funcional como sustituyente en una posición específica) lo que logra una comprensión mas profunda del fenómeno, con el avance de la ciencia pura que éste conlleva. Se tiene entonces un impacto inmediato en el desarrollo metodológico de otras investigaciones y procesos productivos relacionados con la química, puesto que permite relacionar de manera cuantitativa la acidez con el cambio estructural, sin la necesidad de realizar una síntesis en el laboratorio, disminuyendo así los costos y mejorando los diseños metodológicos, dado que algún compuesto pueda ser muy caro o difícil de sintetizar.

El desarrollo de esta investigación permite la especialización del recurso humano, tanto de aquel que está incluido efectivamente en la investigación como de la población universitaria, puesto que permite la introducción de una nueva línea de investigación.

V. OBJETIVOS

General

- Correlacionar la densidad electrónica en el anillo con el efecto resonante, y la densidad electrónica de los enlaces con el efecto inductivo, debido a la presencia de sustituyentes en posición 3 (*meta*) o 4 (*para*), con la acidez del ácido benzoico mediante el desarrollo de un modelo matemático basado en la teoría de Átomos en Moléculas y en Química Computacional.

Específicos

- Optimizar la geometría de las moléculas.
- Obtener las funciones de onda de las moléculas derivadas del ácido benzoico.
- Realizar el cálculo de las propiedades topológicas de la molécula.
- Relacionar el eigenvalor negativo del Hessiano del punto crítico de anillo con el sustituyente en caso de que el mismo presente efecto resonante.
- Relacionar el eigenvalor positivo del Hessiano del punto crítico del enlace al anillo del grupo funcional con el sustituyente en aquellos en que sea mas importante el efecto inductivo.
- Correlacionar el eigenvalor negativo del Hessiano del punto crítico de anillo o el eigenvalor positivo del Hessiano de los puntos críticos de enlace con el grupo funcional (según sea el caso), con el valor del laplaciano del punto crítico de enlace O – H ácido mediante un modelo matemático.
- Correlacionar el valor de laplaciano del punto crítico de enlace O – H ácido con la constante de acidez mediante un modelo matemático.

VI. HIPÓTESIS

A

La existencia de un sustituyente atractor de electrones en *para* en un anillo de ácido benzoico ocasiona que la densidad electrónica del anillo disminuya, lo cual se ve evidenciado en el aumento del valor negativo del Hessiano del punto crítico de anillo.

B

La existencia de un sustituyente en *para* capaz de donar un par de electrones en un anillo de ácido benzoico ocasiona que mediante un efecto resonante la densidad electrónica del anillo aumente, lo cual se ve evidenciado en la disminución del valor negativo del Hessiano

C

La existencia de un sustituyente atractor de electrones en *meta* en un anillo de ácido benzoico ocasiona que la densidad electrónica del enlace del grupo funcional al anillo aumente, lo cual se ve evidenciado en el aumento del valor positivo del Hessiano de este enlace.

D

La existencia de un sustituyente donador de electrones por efectos inductivos en *meta* en un anillo de ácido benzoico, ocasiona que la densidad electrónica del anillo aumente, lo cual se ve evidenciado en la disminución del valor negativo del Hessiano del punto crítico de anillo.

E

El aumento en el valor negativo del Hessiano del anillo en moléculas que presenten efecto resonante ocasiona que el valor de laplaciano en el punto crítico de enlace O – H ácido también aumente.

F

La disminución en el valor negativo del Hessiano del anillo en moléculas que presenten efecto resonante ocasiona que el valor de laplaciano en el punto crítico de enlace O – H ácido también disminuya

G

El aumento en el valor positivo del Hessiano del enlace del grupo funcional en moléculas que presenten efecto inductivo atractor de electrones ocasiona que el valor de laplaciano en el punto crítico de enlace O – H ácido también aumente.

H

Existe una relación lineal entre el valor de laplaciano y la constante de acidez de los compuestos estudiados.

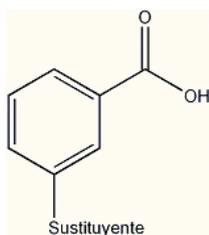
VII. MATERIALES Y MÉTODOS

A) Universo de trabajo

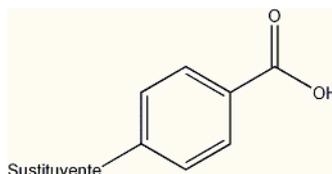
- 1) Población: Ácidos benzoicos *meta* sustituidos y Ácidos benzoicos *para* sustituidos
- 2) Muestra: Ácidos benzoicos *meta* sustituidos y Ácidos benzoicos *para* sustituidos con los siguientes grupos

- H
- NH ₂
- OCH ₃
- OH
- CH ₃
- Cl
- Br
- NO ₂
- CN
- COOH
- CHO

Es decir



y



B) Materiales

1. Computadora Intel Pentium IV, 512 MB de memoria RAM 80 GB de espacio de Disco. Equipada con teclado, monitor, impresora, CD Rom, UPS y Mause para realizar y visualizar cálculos teóricos.

2. Papelería de Escritorio
3. Útiles de oficina
4. Sistema Operativo (Windows XP) y Sistemas de manejo de datos de Archivos (Office 2003)
5. Paquetes Especializados de Cómputo Para Cálculos Mecánico Cuánticos: AIM 2000, Gaussian 2003

C) Método

1) Diseño de investigación

- a) Tipo de Estudio : Explicativo (inferencial), de diseño experimental
- b) Tipo de muestreo: No probabilística, de sujetos tipo

2) Definición de variables

a) Variables a utilizar

- i) Sustituyente en posición 3 y 4 del ácido benzoico.
- ii) Densidad electrónica en el anillo
- iii) Densidad electrónica en el enlace del sustituyente
- iv) Constante de acidez.

b) Definiciones conceptuales

i) Sustituyente:

Grupo funcional que se encuentra en un anillo del ácido benzoico en posición 3 o 4 del grafo molecular, en lugar del hidrógeno de esa posición.

ii) Densidad electrónica en el anillo

Electrones por unidad de volumen que se encuentran en la parte superior e inferior del plano definido por los enlaces sigma del anillo de benceno.

iii) Densidad electrónica en el enlace del sustituyente

Electrones por unidad de volumen que se encuentran entre el núcleo del átomo donde el sustituyente se une al anillo y el núcleo del carbono del anillo al que está unido.

iv) Constante de acidez

Constante que es determinada por la ley de acción de masas en la disociación de ácido en su sal y un protón.

c) Definiciones operacionales

i) **Sustituyente**

Grupo funcional que posee una línea de interacción atómica en un mínimo de energía potencial con el carbono 3 o 4 (según sea el caso) del grafo molecular.

ii) **Eigenvalor del Hessiano del punto crítico de anillo**

Valor propio del eigenvector de mayor crecimiento de la densidad electrónica en el punto crítico de anillo en el plano donde la densidad electrónica es máxima. *Se entiende como la operativización de la densidad electrónica en el anillo*

iii) **Eigenvalor del Hessiano del punto crítico de enlace**

Valor propio del eigenvector de mayor crecimiento de la densidad electrónica en el punto crítico del enlace del sustituyente al anillo entre en el plano donde la densidad electrónica es mínima. *Se entiende como la operativización de la densidad electrónica del enlace del sustituyente*

iv) **Laplaciano del punto crítico del enlace O – H ácido**

Suma de los tres eigenvectores luego de diagonalizar la matriz del Hessiano. *Operativización teórica de la constante de acidez.*

v) **Constante de acidez (K_a)**

$$K_a = \frac{\gamma_H \gamma_A}{\gamma_{HA}}$$

γ_H = Actividad de ion hidronio

γ_A = Actividad del conjugado

γ_{HA} = Actividad del Ácido sin disociar

Operativización de la constante de acidez empírica.

3) Procedimiento

a) Optimización de la geometría.

El cálculo se realiza corriendo la molécula sobre GAUSSIAN 2003 bajo WINDOWS XP

b) Cálculo *ab initio* de las funciones de onda.

El cálculo se realizó corriendo sobre GAUSSIAN 2003 bajo WINDOWS XP, con los siguientes niveles de teoría HF/3-21G, HF/6-31G(d), B3LYP/6-311++(2d,p).

c) Cálculo de propiedades topológicas.

El análisis de los puntos críticos se ejecutó en AIM 2000. Valores importantes: Hessiano del punto crítico de anillo, Hessiano del punto crítico del enlace del sustituyente al anillo, laplaciano del O – H del ácido

d) Análisis de la relación del valor negativo del Hessiano del punto crítico del a anillo con el valor de laplaciano del enlace O – H ácido.

Se realizó una regresión de mínimos cuadrados, por medio de su definición matricial de los valores de laplaciano a los diferentes niveles de teoría, contra el eigenvalor negativo del Hessiano diagonalizado con los siguientes tipos de funciones algebraicas: Lineal, exponencial y algebraica.

e) Análisis de la relación del laplaciano del enlace O – H ácido con el valor K_a

Se realizó una regresión de mínimos cuadrados, por medio de la definición matricial de mínimos cuadrados de los valores de K_a contra el valor de laplaciano con una función lineal, modelándose mediante hojas de cálculo.

Definición matricial de mínimos cuadrados

$$V = (M^T M)^{-1} M^T Y$$

Siendo

V es la matriz de coeficientes que minimizan los cuadrados de las diferencias

M es la matriz de valores independientes

^T es la traza de la matriz

⁻¹ es la inversa de la matriz

Y es la matriz de valores dependientes

$$r^2 = 1 - \frac{\sum(y - y_{est})^2}{\sum(y - y_{media})^2}$$

4) Análisis de resultados:

a) Optimización de la geometría.

Se obtiene la geometría óptima que minimiza la energía de la molécula de ácido carboxílico *para* o *meta* sustituidos para realizar los cálculos topológicos: Disposición atómica en la cual se encuentra en un mínimo absoluto de la energía potencial.

b) Cálculo *ab initio* de las funciones de onda.

Se obtiene la función de onda aproximada de los ácidos carboxílicos *para* o *meta* sustituidos: Se genera en memoria de la computadora un archivo con extensión wfn que AIM 2000 es capaz de abrir correctamente y realizar cálculos.

c) Cálculo de propiedades topológicas.

Se obtienen el eigenvalor negativo del Hessiano del punto crítico de anillo, el eigenvalor positivo del Hessiano del punto crítico del enlace entre el grupo funcional y el anillo y el valor de Laplaciano del punto crítico de enlace O – H ácido del ácido carboxílico *para* o *meta* sustituido: Archivo de resultados con extensión aim.

d) Análisis de la relación del valor negativo del Hessiano del punto crítico del anillo con el valor de laplaciano del enlace O – H ácido.

El modelo de regresión debe presentar correlación alta (medida en el coeficiente de determinación) entre los valores empíricos y el modelo. ($r^2 \geq 0.95$)

e) Análisis de la relación del laplaciano del enlace O – H ácido con el valor de la constante de acidez.

El modelo de regresión debe presentar correlación alta (medida en el coeficiente de determinación) entre los valores empíricos y el modelo. ($r^2 \geq 0.95$)

Nota: Debido a que los valores se obtienen de un modelo teórico cada cálculo generará exactamente el mismo valor por lo que no es aplicable un modelo estadístico basado en varianzas.

VIII. RESULTADOS

Tabla No. 1

Comparación de constantes de acidez contra valores de laplaciano.

Bases y teoría: HF 3-21g, HF 6-31g(d) y B3LYP 6-311+g (2d,p)

		pKa	Ka	HF 3-21g	HF 6-31g (d)	B3LYP 6-311+g (2d,p)	
<i>meta</i>	- NO ₂	Nitro	3.45999981	0.00034674	14.8741627	0.61844093	-11.67378867
	- CN	Ciano	3.59999938	0.00025119	12.1047634	-0.73047208	-15.19506874
	- COOH	Isoftálico	3.7000005	0.00019953	15.4271549	33.6464535	9.024787079
	- Br	Bromo	3.80999905	0.00015488	17.8468665	47.1327943	44.52964692
	- Cl	Cloro	3.83999993	0.00014454	14.4887037	53.3719735	-13.67370782
	- CHO	formil	3.83999993	0.00014454	50.7040262	-1.28016567	60.32024454
	- OH	Hidroxi	4.07999988	8.3176E-05	8.04265548	48.5967241	-22.15251321
	- OCH ₃	Metoxi	4.10000013	7.9433E-05	13.1932591	-0.0926759	60.24421963
	CH ₃	Metil	4.25000025	5.6234E-05	7.9287931	-2.65361589	60.22778485
	- NH ₂	Amino	4.84999925	1.4125E-05	48.9164984	47.8672159	-6.174620192
<i>para</i>	- NH ₂	Amino	4.79000003	1.6218E-05	43.2864559	22.2023191	60.16417741
	- OCH ₃	Metoxi	4.49999968	3.1623E-05	49.1766098	45.933277	60.18934308
	- OH	Hidroxi	4.57000078	2.6915E-05	46.9165747	-2.75701714	-24.79221458
	CH ₃	Metil	4.36999951	4.2658E-05	51.424922	32.5312923	60.22355473
	- Cl	Cloro	4	0.0001	47.5244108	46.9798742	-25.60440053
	- Br	Bromo	3.95999929	0.00010965	47.4405784	-3.99493792	60.35029388
	- NO ₂	Nitro	3.43000027	0.00037154	45.2746856	23.012098	60.35884937
	- CN	Ciano	3.55000045	0.00028184	43.9291164	23.2305927	14.8658532
	- COOH	Tereftálico	3.54000023	0.0002884	0	-17.2173307	60.31691438
	- CHO	formil	3.77000093	0.00016982	41.8337	-18.3266596	-23.69939409

Fuente: Valores calculados por AIM 2000.

Tabla No. 2

Comparación de valores positivos del Hessiano de Punto Crítico de Enlace de los compuestos que presentan efecto inductivo.

Bases y teoría: HF 3-21g, HF 6-31g(d) y B3LYP 6-311+g (2d,p)

		HF 3-21g	HF 6-31g (d)	B3LYP 6-311+g(2d,p)	
<i>meta</i>	CH3	Metil	36.9240412	42.2073609	40.52265353
	- NO₂	Nitro	64.19555393	65.28889004	74.87980719
	- CN	Ciano	39.96668136	45.1198472	52.34215674
	- COOH	Isoftálico	37.77944733	45.52625822	54.217909
<i>para</i>	- CHO	formil	41.02590675	38.41278997	43.2535784
	CH3	Metil	37.86008276	42.83486316	40.60504452
	- NO₂	Nitro	64.58416969	64.72877237	38.05853332
	- CN	Ciano	41.38205692	44.98147749	50.20661827
	- COOH	Tefeftálico	0	39.79513468	42.55229245
	- CHO	formil	22.91858492	51.4487816	54.52709202

Fuente: Valores calculados por AIM 2000.

Tabla No. 3

Comparación de valores negativos del Hessiano de Punto Crítico de Anillo de los compuestos que presentan efecto resonante.

Bases y teoría: HF 3-21g, HF 6-31g(d) y B3LYP 6-311+g (2d,p)

			HF 3-21g	HF 6-31g (d)	B3LYP 6-311+g(2d,p)
<i>meta</i>	- NH ₂	Amino	-39.90930994	-44.37178148	-32.93232846
	- OCH ₃	Metoxi	-45.48894724	-42.59440018	-17.28197426
	- OH	Hidroxi	-46.8780	-43.61623019	-10.18560088
	- Cl	Cloro	-45.4918	-14.49096847	-8.167871776
	- Br	Bromo	-44.28625006	-41.42405433	-34.91745888
<i>para</i>	- NH ₂	Amino	-38.5427062	-38.16271267	-16.81748674
	- OCH ₃	Metoxi	-38.8893	-42.53546095	-17.2089307
	- OH	Hidroxi	-40.62473004	-41.65360335	-11.07034375
	- Cl	Cloro	-41.10284753	-44.58957903	-7.001361242
	- Br	Bromo	-41.31981847	-43.72199515	-18.0103887

Fuente: Valores calculados por AIM 2000.

Tabla No. 4

Comparación de los valores positivos del Hessiano del Punto Crítico de Enlace contra Laplaciano del enlace ácido de los compuestos que presentan efecto inductivo
Bases y teoría: HF 3-21g, HF 6-31g(d) y B3LYP 6-311+g (2d,p)

Teoría y Bases		HF 3-21g		HF 6-31g (d)		B3LYP 6-311+g(2d,p)		
Descriptor topológico		Laplaciano	Hessiano	Laplaciano	Hessiano	Laplaciano	Hessiano	
<i>meta</i>	CH3	Metil	7.9287931	36.9240412	-2.65361589	42.2073609	60.2277849	40.5226535
	- NO ₂	Nitro	14.8741627	64.1955539	0.61844093	65.28889	-11.6737887	74.8798072
	- CN	Ciano	12.1047634	39.9666814	-0.73047208	45.1198472	-15.1950687	52.3421567
	- COOH	Isoftálico	15.4271549	37.7794473	33.6464535	45.5262582	9.02478708	54.217909
	- CHO	formil	50.7040262	41.0259067	-1.28016567	38.41279	60.3202445	43.2535784
<i>para</i>	CH3	Metil	51.424922	37.8600828	32.5312923	42.8348632	60.2235547	51.0431627
	- NO ₂	Nitro	45.2746856	64.5841697	23.012098	64.7287724	60.3588494	38.0585333
	- CN	Ciano	43.9291164	41.3820569	23.2305927	44.9814775	14.8658532	50.2066183
	- COOH	Isoftálico	0	0	-17.2173307	39.7951347	60.3169144	42.5522924
	- CHO	formil	41.8337	22.9185849	-18.3266596	51.4487816	-23.6993941	54.527092

Fuente: Valores calculados por AIM 2000

Tabla No. 5

Comparación de los valores negativos del Hessiano del Punto Crítico de Anillo contra Laplaciano del enlace ácido de los compuestos que presentan efecto resonante
Bases y teoría: HF 3-21g, HF 6-31g(d) y B3LYP 6-311+g (2d,p)

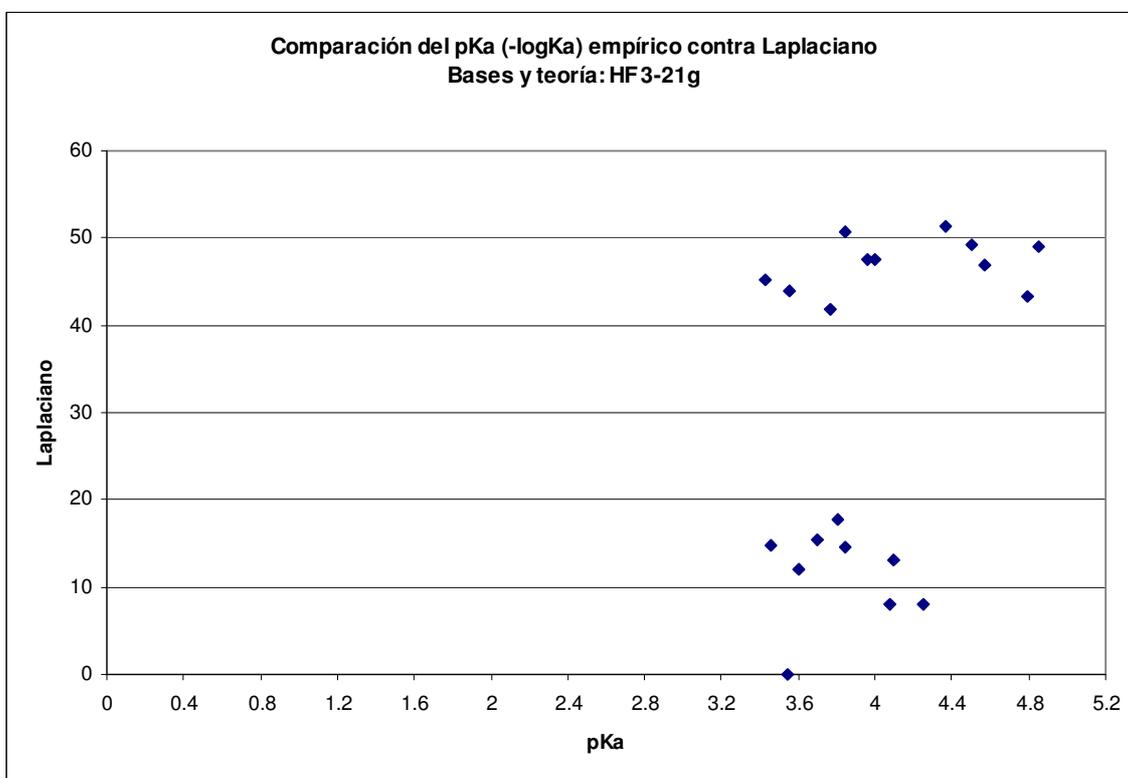
Teoría y Bases		HF 3-21g		HF 6-31g (d)		B3LYP 6-311+g(2d,p)	
Descriptor topológico		Laplaciano	Hessiano	Laplaciano	Hessiano	Laplaciano	Hessiano
<i>meta</i>	- NH ₂ Amino	48.9164984	-39.9093099	-6.17462019	-32.9323285	47.8672159	-44.3717815
	- OCH ₃ Metoxi	13.1932591	-45.4889472	60.2442196	-17.2819743	-0.0926759	-42.5944002
	- OH Hidroxi	8.0426555	-46.8780003	-22.1525132	-10.1856009	48.5967241	-43.6162302
	- Cl Cloro	14.4887037	-45.4917818	-13.6737078	-8.16787178	53.3719735	-14.4909685
	- Br Bromo	17.8468665	-44.2862501	44.5296469	-34.9174589	47.1327943	-41.4240543
<i>para</i>	- NH ₂ Amino	43.2864559	-38.5427062	60.1641774	-16.8174867	22.2023191	-38.1627127
	- OCH ₃ Metoxi	49.1766098	-38.889256	60.1893431	-17.2089307	45.933277	-42.5354609
	- OH Hidroxi	46.9165747	-40.62473	-24.7922146	-11.0703438	-2.75701714	-41.6536034
	- Cl Cloro	47.5244108	-41.1028475	-25.6044005	-7.00136124	46.9798742	-44.589579
	- Br Bromo	47.4405784	-41.3198185	60.3502939	-18.0103887	-3.99493792	-43.7219952

Fuente: Valores calculados por AIM 2000

Gráfica No. 1

Comparación del pKa (-logKa) empírico contra Laplaciano

Bases y teoría: HF 3-21g

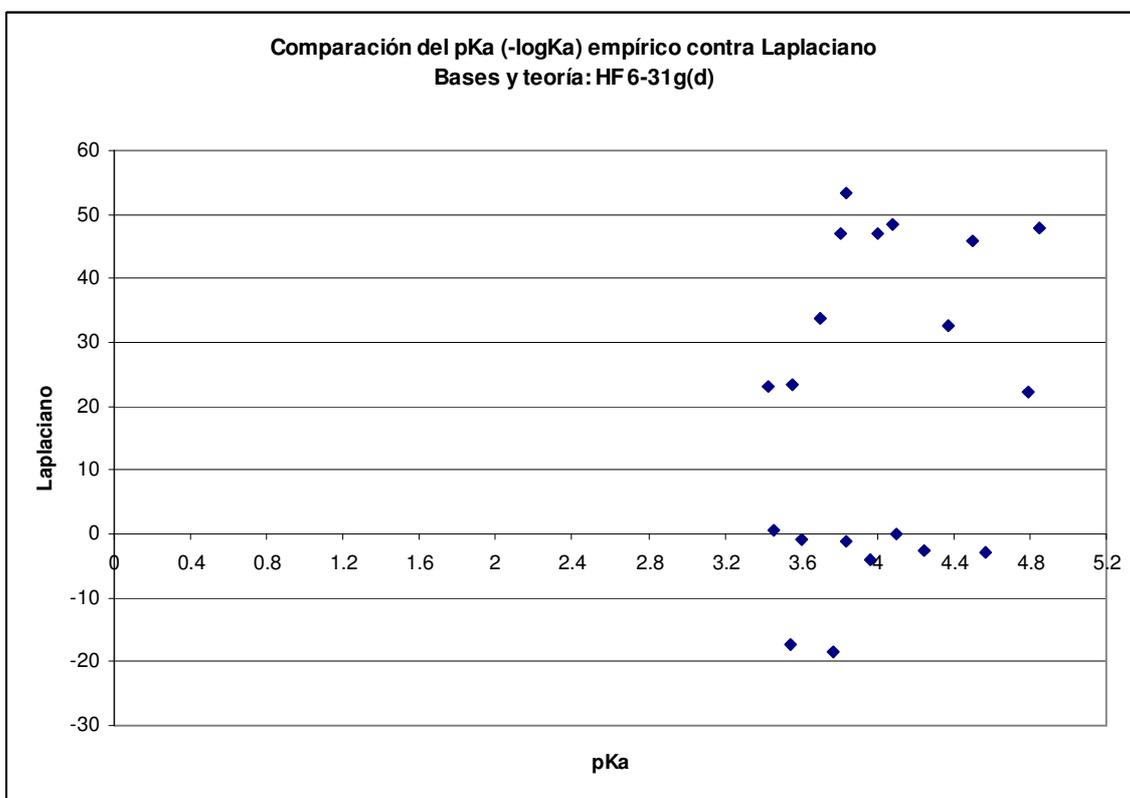


Fuente: Valores calculados por AIM 2000

Gráfica No. 2

Comparación del pKa (-logKa) empírico contra Laplaciano

Bases y teoría: HF 6-31g(d)

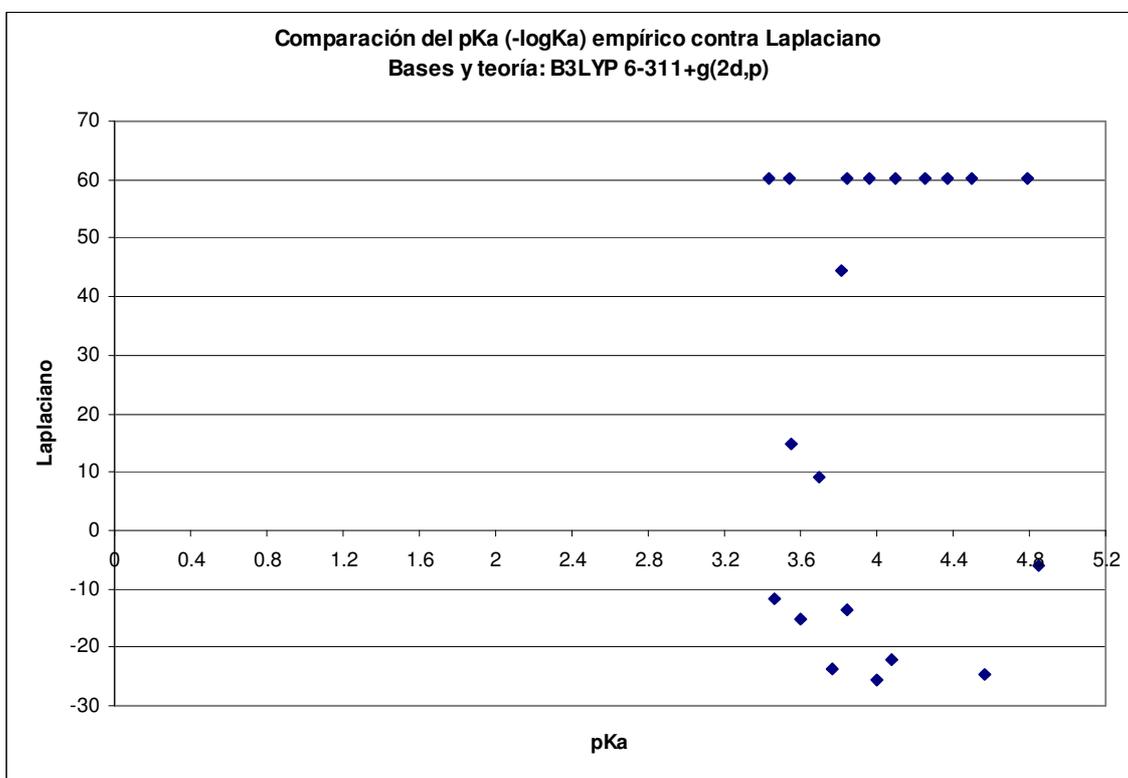


Fuente: Valores calculados por AIM 2000

Gráfica No. 3

Comparación del pKa (-logKa) empírico contra Laplaciano

Bases y teoría: B3LYP 6-311+g(2d,p)

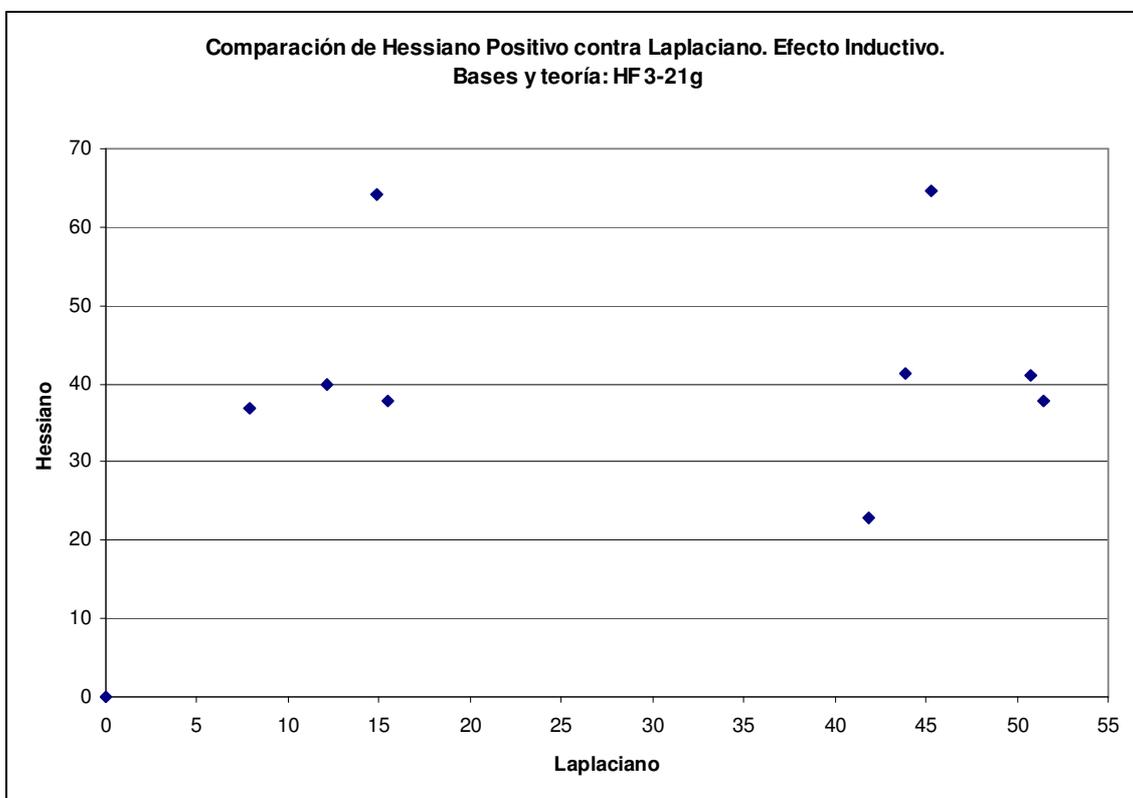


Fuente: Valores calculados por AIM 2000

Gráfica No. 4

Comparación de Hessiano Positivo contra Laplaciano. Efecto Inductivo

Bases y teoría: HF 3-21g

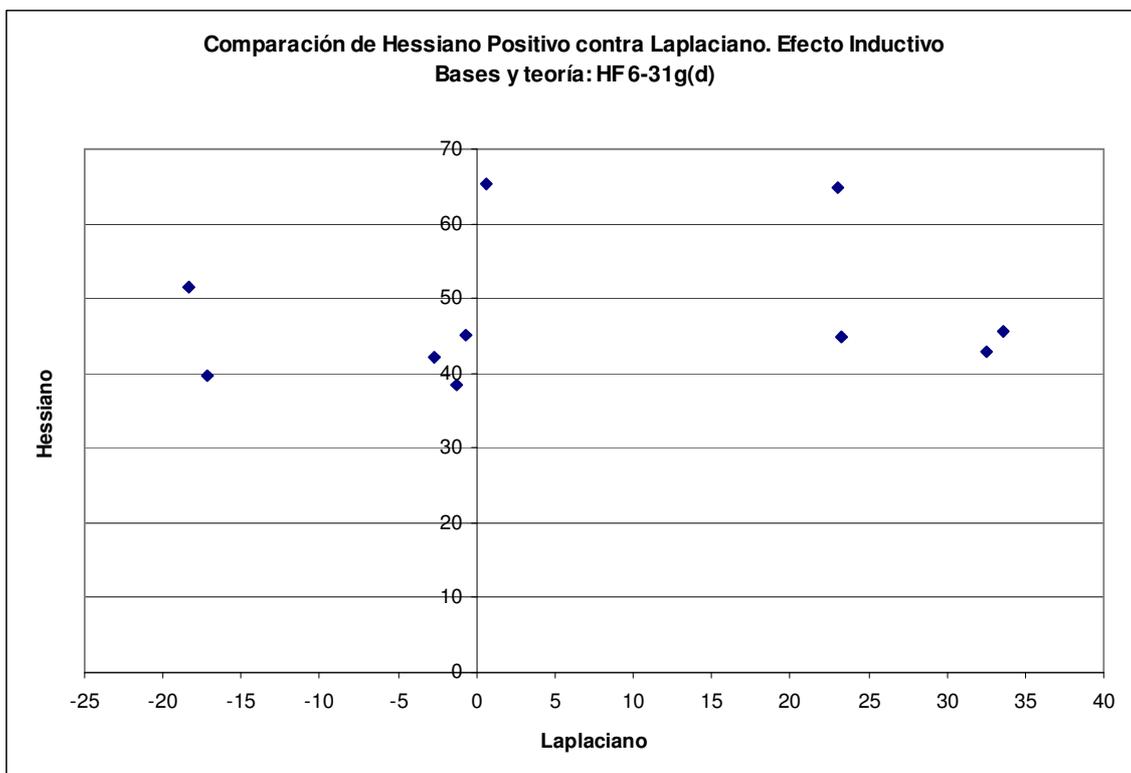


Fuente: Valores calculados por AIM 2000

Gráfica No. 5

Comparación de Hessiano Positivo contra Laplaciano. Efecto Inductivo

Bases y teoría: HF 6-31g(d)

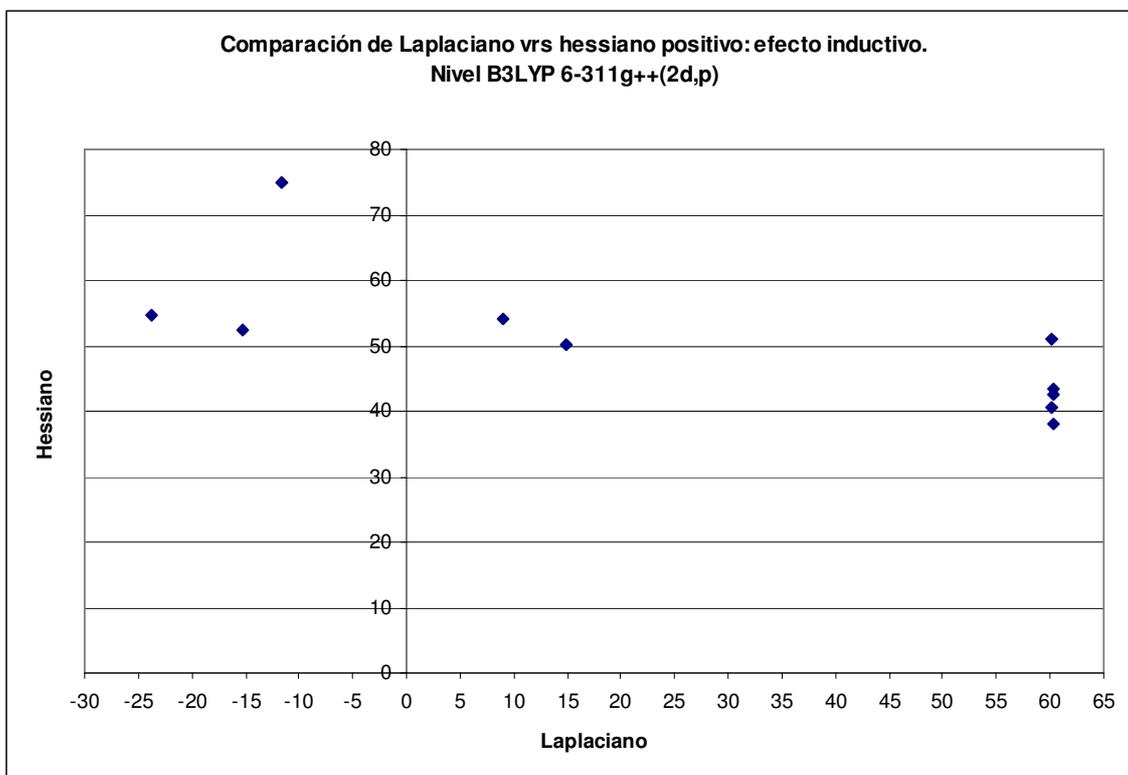


Fuente: Valores calculados por AIM2000

Gráfica No. 6

Comparación de Hessiano Positivo contra Laplaciano. Efecto Inductivo

Bases y teoría: B3LYP 6-311+g(2d,p)

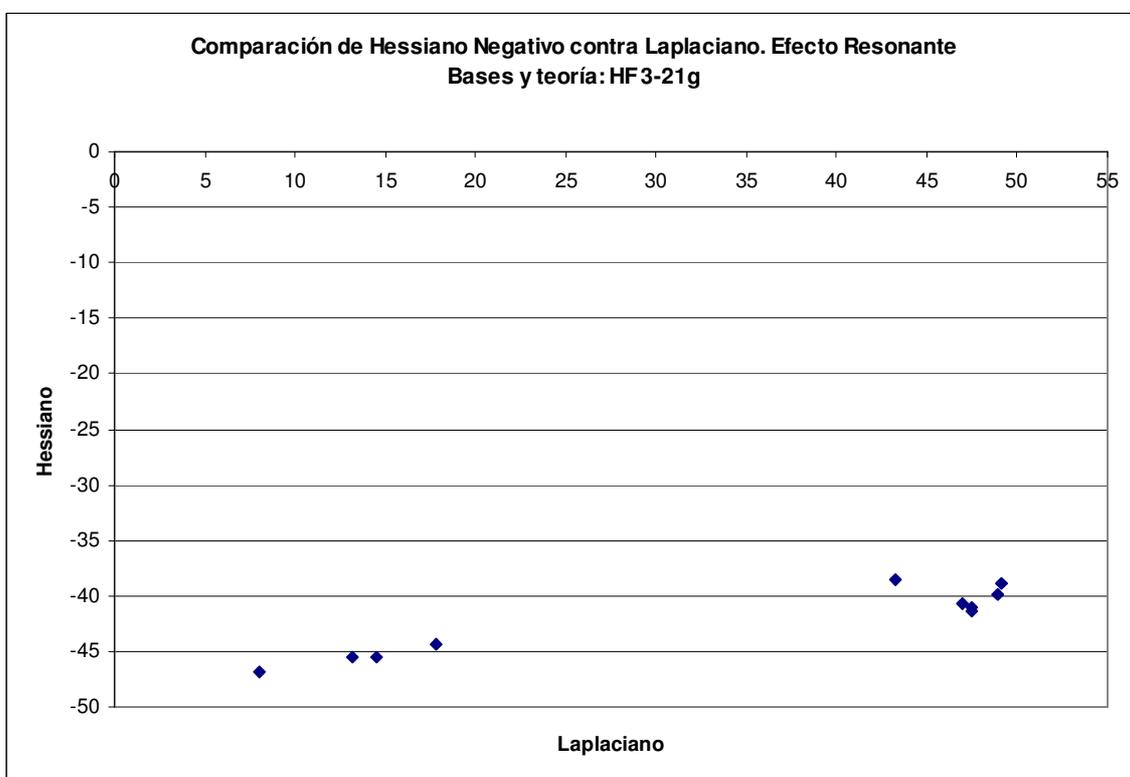


Fuente: Valores calculados por AIM 2000

Gráfica No. 7

Comparación de Hessiano Negativo contra Laplaciano. Efecto Resonante

Bases y teoría: HF 3-21g

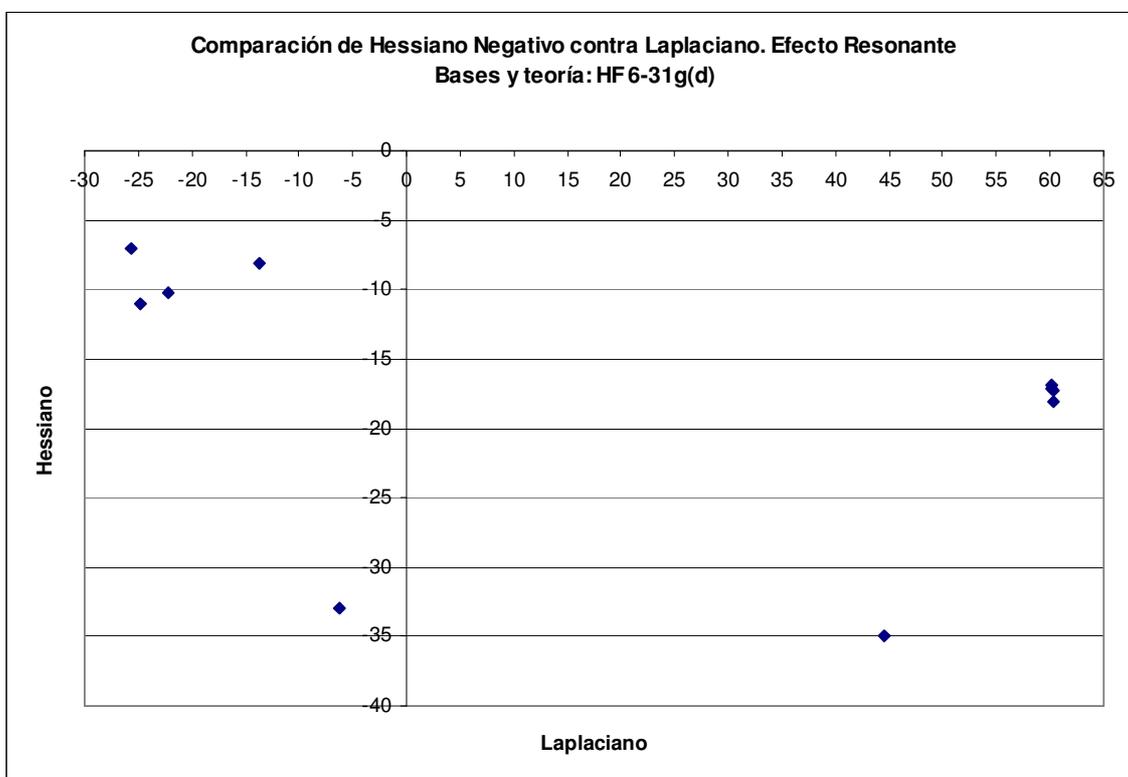


Fuente: Valores calculados por AIM 2000

Gráfica No. 8

Comparación de Hessiano Negativo contra Laplaciano. Efecto Resonante

Bases y teoría: HF 6-31g(d)

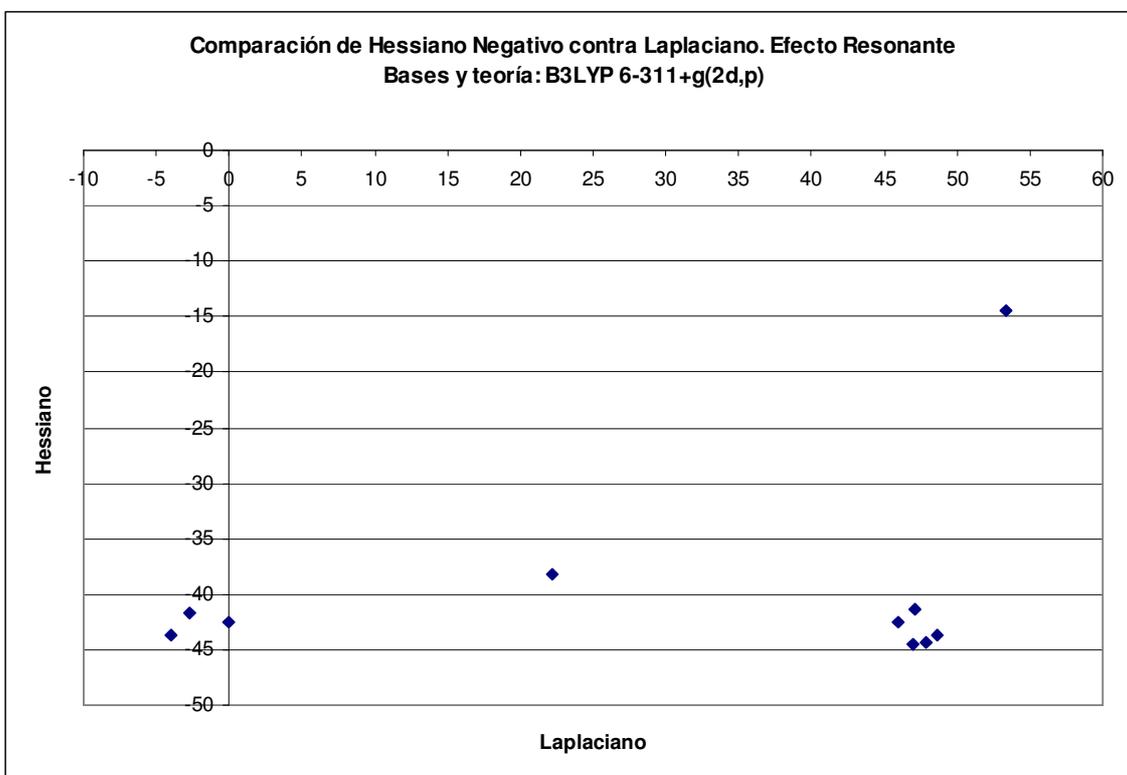


Fuente: Valores calculados por AIM 2000

Gráfica No. 9

Comparación de Hessiano Negativo contra Laplaciano. Efecto Resonante

Bases y teoría: B3LYP 6-311+g(2d,p)



Fuente: Valores calculados por AIM 2000

IX. DISCUSIÓN

A) Introducción General

Debido a los distintos aspectos que esta investigación toma en cuenta para relacionar un sustituyente con su constante de acidez, es necesario un análisis por separado de cada aspecto, por lo que se ha propuesto en el diseño de la investigación así como en las hipótesis. Partiendo de lo anterior se separa el valor topológico que se tomará como descriptor según el efecto químico (inductivo o resonante), así como las relaciones de estos valores topológicos con el laplaciano (que describe la acidez) y el valor de este último con la constante de acidez experimental.

B) Optimización de la Geometría y obtención de la función de Onda

La primera de esta investigación consistió en la modelación y optimización adecuada de las moléculas al nivel de teoría y con las bases propuestas, además de la obtención de sus valores topológicos (los cuales se basan en la teoría de Átomos en moléculas).

La modelación se realiza optimizando la geometría. Como se menciona en los antecedentes, ésta se efectúa mediante la optimización de la energía hasta llevar la molécula a un mínimo de energía potencial eléctrica. Esta función es expresada como una combinación lineal de orbitales atómicos obtenidos con los programas de cálculo computacional Gaussian 03. El efecto que tiene esta actividad en la molécula consiste en una posterior localización de los núcleos atómicos. La optimización geométrica debe entonces generar una molécula que se parezca lo más posible a lo que se predice según la teoría química.

En el caso de la presente investigación todas las moléculas respondieron así, formando una molécula plana tanto en el anillo como en el grupo carbonilo, que responde estudio empírico de su naturaleza. Esto se observa claramente en los valores de los ángulos de la molécula y se puede apreciar gráficamente en la interfaz gráfica Gaussian View.

Dado que la ejecución de Gaussian 03 finalizó correctamente también permite establecer que las instrucciones utilizadas fueron llevadas a cabo, por lo que se generó el archivo de salida y la función de onda.

Posteriormente la obtención de los valores topológicos fue realizada por el programa AIM 2000 que utiliza como base la teoría de Átomos en Moléculas. Para concluir la modelación fue necesario entonces migrar las moléculas optimizadas con su función de onda asociada de Gaussian 03 a AIM 2000, lográndose con éxito, pues se logró obtener los valores topológicos y el grafo molecular.

C) Utilización de valores topológicos como descriptores

Debido a que el valor de punto crítico que describe el comportamiento electrónico de las moléculas modeladas depende de la función de densidad electrónica y por tanto a la función de onda solución del sistema de la ecuación de Shrödinger, según se mejore su descripción tanto el punto crítico de anillo como el punto crítico de enlace se acercarán a la convergencia, en cuanto más grande sea la base y el nivel de teoría sea más complejo (el valor “real” siempre será menor al modelado como se indica en los antecedentes de la investigación).

Se puede observar en las tablas #2 y #3 que los valores calculados con Hartree - Fock para el punto crítico de anillo parecen convergir, mientras que los calculados bajo B3LYP (teoría de funcional de densidad con corrección) son completamente distintos, además de presentar valores mayores.

Esto obedece primeramente, a un efecto de descripción del sistema. Es decir, cuando se modela bajo los mismos supuestos con una diferente base, se le permite al mismo modelo físico-matemático tener más libertad para efectuar los cálculos y por tanto se ejecutan los cálculos computacionales con una mayor cantidad de términos en la eigenfunción, que en realidad son entendidos como una mayor cantidad de orbitales desocupados en la molécula, con lo que el valor de energía de la molécula se acerca más al valor que expresaría la función de poder ser resuelta analíticamente.

Segundo, es cuestión de suma importancia establecer que lo anterior parece sólo obedecer al valor de punto crítico de anillo, mientras que el valor del punto crítico de enlace no disminuye con este factor. Esto tiene asimismo una explicación sencilla, basada en el comportamiento que describe la química orgánica de la molécula. Es de recordarse que los sustituyentes tienen una naturaleza propia según su estructura química (sean

donadores o atractores de electrones debido a factores inductivos o resonantes) lo cual se tomó en cuenta para realizar el diseño de la investigación. Sin embargo, debido a que el valor de punto crítico de enlace se encuentra mucho más cercano al grupo sustituyente se verá afectado mucho más por su densidad electrónica, produciendo una menor importancia práctica de los efectos sensibles de cálculo computacional.

Es importante mencionar que los valores de la densidad electrónica bajo un funcional de la densidad serán modelados bajo un cálculo de correlación electrónica (efectos de repulsión electrónica debido al principio de exclusión de Pauli) y otro de intercambio (debido a la indistinguibilidad que obliga este principio) por lo que los valores de la aproximación de la densidad electrónica pueden diferir considerablemente, como puede observarse.

D) Comparación por efecto resonante vrs efecto inductivo, razonamiento de diseño de investigación.

Partiendo del comportamiento químico observado del ácido benzoico, así como del grupo de los ácidos benzoicos sustituidos, se puede distinguir según las diferencias debidas a su capacidad de donar o atraer densidad electrónica, ya sea de mayor o menor carácter.

De aquí se puede establecer, según la teoría del enlace de valencia, dos efectos principales: resonante e inductivo (descritos de modo más amplio en los antecedentes). El efecto resonante sucede cuando, según la estructura de Lewis para la molécula, existen un par de electrones libres en el átomo del sustituyente que está unido a la cadena cíclica y que puede, por medio de un híbrido de resonancia, establecer estructuras con el par de electrones dentro del ciclo. Si este par de electrones puede estar en el carbono vecino al grupo funcional ácido causaría que la disociación del hidrógeno ácido fuera más dificultosa, debido a que la densidad electrónica se encontraría localizada en una región muy pequeña de la molécula lo cual no es favorecido por principio de exclusión de Pauli.

La posibilidad de que los electrones se encuentren en una región pequeña sucede cuando el sustituyente se encuentra en posiciones *orto* y *para*. Puesto que la posición *orto* presenta también otros efectos electrónicos y efectos estéricos debido a la cercanía del grupo funcional carboxilo y el sustituyente, no fue tomado en cuenta para realizar esta

investigación. Sin embargo aún cuando se encuentre el sustituyente en la posición meta la densidad electrónica en todo el anillo aumentará considerablemente, debido a la deslocalización de los electrones.

Por otro lado los efectos inductivos suceden cuando la capacidad de influir en la densidad electrónica del anillo se debe únicamente a la electronegatividad del sustituyente, y sobre todo a la del átomo al que se encuentra unido el mismo.

Por lo anterior podría pensarse que es necesario establecer un esbozo de investigación para ambos efectos, como en realidad se dispuso en el diseño de investigación, basándose primeramente en el efecto resonante y su comportamiento en el anillo y por otro lado tomar en cuenta que el efecto inductivo será mucho más directo en la vecindad del sustituyente, sin embargo, como se observa en el comportamiento de los valores de hessiano relativos a la densidad electrónica para ambos casos se hace obvio que el comportamiento de la densidad electrónica del anillo presenta una mucho mejor tendencia que el que toma en cuenta al punto crítico de enlace.

Esto se debe al tipo de teoría que se utilizó para realizar la modelación. En efecto, aunque el comportamiento está descrito de una manera bastante comprensible en la teoría del orbital de valencia, este toma en cuenta el concepto de hibridación, que es una herramienta matemática que no se ha comprobado tenga validez en cuanto a la realidad química. Por lo anterior la modelación físico – matemática utilizada se refiere a orbitales moleculares, que son conceptualmente distintos a los obtenidos por hibridación, y que cuya modelación física es ampliamente discutida en los antecedentes, aún más, la concepción del efecto inductivo se basa intuitivamente en la de electronegatividad, que según puede encontrarse en las referencias disponibles, no tiene realidad física.

Aunque la teoría de orbitales moleculares puede aparejarse con la de orbitales híbridos, y además puede ser modelada bajo estos supuestos, la teoría de Átomos en Moléculas genera descriptores utilizando la densidad electrónica y ejecutando sobre esta el operador físico – matemático adecuado. Ya que la electronegatividad no posee una definición física no es posible aplicar un operador sobre la densidad electrónica de manera que se obtenga un descriptor, por lo que no es posible aplicar esta noción de efecto inductivo de manera adecuada.

E) Comparación Laplaciano vrs Constantes de acidez (o pKa), tendencia de división.

La utilidad principal de un modelo teórico es la representación de una realidad: que pueda describirla, explicarla, y de ser posible predecirla. De esta manera en el diseño de esta investigación se pretendía efectuar una relación entre la constante de acidez (que es un valor empírico) con un valor que puede ser generado teóricamente por medio de cálculos físico – matemáticos utilizando un grupo adecuado de funciones propias, valores propios y descriptores obtenidos de la teoría de operadores como es valor de laplaciano de un punto crítico tridimensional matemático (que en este caso describe un valor topológico matemático que se relaciona directamente con la noción de enlace químico y su “covalencia” o su “ionicidad”).

Se observa pues una relación que no puede ser modelada matemáticamente de manera satisfactoria, entendiéndose como satisfactorio un modelo capaz de describir con una dispersión baja, esto se observa en la *tabla #2* y en las *gráficas #1*, *#2* y *#3*, sin embargo en estas mismas tablas se observa una tendencia marcada en dos grupos, donde parte de los laplacianos se encuentra un grupo de valores menores y otros en valores mayores separados de manera considerable, si se toma como referencia el valor relativo de estos. Esto ocurre en las tres bases y teorías utilizadas para realizar el cálculo, lo cual expresa que refleja la realidad química y no precisamente la dispersión debido al cálculo y el modelo computacional.

Refiriéndose nuevamente a la *tabla #2* se observa que esta separación ocurre debido a la colocación del sustituyente en posición *meta* o *para*. Esto se debe a que se está utilizando una teoría que depende, casi exclusivamente de la descripción de densidad electrónica, la cual se ve afectada por la colocación espacial de un átomo y su nube electrónica.

E) Casos especiales: amino y bromo

En las *tablas* #2 y en las *gráficas* #1, #2 y #3 se observa un comportamiento fuera de la tendencia ya mencionada para dos sustituyentes, el bromo y el amino. Ambos se deben a la relación entre su estructura y comportamiento químico en relación a la modelación computacional y la densidad electrónica que los programas elegidos para la modelación son capaces de generar

Al referirse al amino se observa que presenta efecto resonante en cuanto a su comportamiento en función de la teoría de orbitales híbridos (o teoría del enlace de valencia) por lo que presenta deslocalización electrónica dentro del anillo. Bajo esta misma teoría se postula también que los electrones libres del nitrógeno no se encuentran tan unidos a este como en el caso del oxígeno, por lo que la densidad electrónica en la región será menor, dicho en otras palabras, la nube electrónica es más difusa. El bromo presenta características similares aunque para un átomo, se trata pues de un átomo con número de electrones considerable, que es polarizable, debido a la cantidad de electrones de capas internas presentes los electrones del nivel de valencia se encuentran considerablemente apantallados (es decir la carga eléctrica positiva del núcleo no es tan eficaz), por lo que se encuentran más libres en el espacio.

Todo lo anterior tiene un efecto en la modelación computacional. Puesto que los electrones ocupan un mayor espacio, para describirlos correctamente se hace necesaria una mayor expansión de los orbitales desocupados del modelo, además de incluir bases polarizadas. Dicho lo anterior se observa que aunque para un compuesto que no presenta estas características la modelación será más adecuada que para uno que si las presenta dado que se utiliza el mismo nivel de teoría, y sobre todo, la misma base.

F) Comparación del punto crítico de anillo contra efectos de sustituyentes resonantes.

Tanto en la *tabla* # 3 expresada en las *gráficas* #7, #8 y #9 se observa la relación existente entre el laplaciano y el valor negativo del hessiano del punto crítico de anillo, para los compuestos que presentan efecto resonante

Primeramente ha de recordarse que se utiliza este descriptor puesto que los eigenvalores del hessiano indicarán el comportamiento del anillo, ya que es un mínimo de

densidad de electrónica en el plano del anillo puesto que los átomos atraen hacia sí sus respectivas nubes electrónicas, sin embargo es máximo en el eje perpendicular al anillo, puesto que se encuentra en el plano con mayor densidad electrónica.

Pues bien, al explicarse el comportamiento de estos debe tenerse en cuenta que se están relacionando dos valores topológicos, por tanto ninguno de estos tiene un valor empírico que puede verificarse, y debe remitirse a la relación del laplaciano con el valor de la constante de acidez que se ha realizado anteriormente, por lo que los puntos analizados allá serán influyentes en los resultados presentados en esta sección.

Ha de observarse que para el cálculo HF 3-21g los valores en *meta* se agrupan, separándose de los valores en *para* a excepción del ácido bromo benzoico y del amino benzoico (ya explicados anteriormente), esto sin duda evidencia el efecto presente, es decir, el laplaciano refleja al menos una tendencia a la separación según la densidad electrónica se acerca o se aleja del carbono carbonilo.

Sin embargo a este nivel de teoría se observa que el hessiano aumenta en los valores en *para* indicando una menor densidad electrónica en el anillo, contrario a lo que se supondría. Esto puede deberse a factores computacionales o al comportamiento químico de la molécula. Si se analiza el primero debe recordarse que se trata de una base pequeña y poco polarizable, bajo una teoría que no toma en cuenta ni el intercambio de las partículas ni los factores de correlación electrónica. Ahora bien una explicación computacional - química es posible, de hecho es demandante puesto que los valores parecen agruparse según se esperaría en cuanto a su acumulación, mas no así en cuanto a su valor calculado.

Si el hessiano de punto crítico de anillo disminuye su valor cuando el comportamiento químico indica una mayor acidez se debe a que los orbitales moleculares libres que se puede utilizar en la modelación, debido a los factores anteriormente mencionados, son comparativamente pocos y la teoría restringida, además de no presentar efectos de correlación e intercambio (no incluyendo al principio de incertidumbre y al de exclusión de pauli expresados bajo su formulación físico – matemática que puede encontrarse en los antecedentes), debido a que la densidad electrónica en los compuestos *meta* no se acumula en una región determinada de la molécula sino que se encuentra distribuida a través de todo el anillo, ocasionando que la densidad electrónica se deba únicamente a la espacialidad de

los sustituyentes y por tanto a su posición en el anillo. Esta línea de pensamiento es válida para las otras bases y teorías puesto que una mayor base permite que los electrones se coloquen en orbitales libres de mayor energía, mientras que para el caso del cálculo con funcionales de densidad electrónica el funcional de correlación y el de intercambio hacen indistinguibles a los electrones, por lo que la densidad electrónica del anillo es muy parecida.

G) Comparación del punto crítico de enlace con el laplaciano.

Como se ya se mencionó, el efecto resonante es mejor descrito que el efecto inductivo debido a las características de la modelación, por tanto la comparación de los punto críticos de enlace con el laplaciano presenta una mayor dispersión que los que presenta el punto crítico de anillo, como de hecho se observa en las tablas #4 y gráficas #4, #5 y #6.

Al igual que con el punto crítico de enlace no se utiliza este descriptor al azar. Se utiliza debido a que un punto crítico de enlace será un máximo de densidad electrónica en el plano que divide a los átomos, puesto que genera un superficie internuclear (como se menciona en los antecedentes) pero será un mínimo en la línea de interacción atómica debido a que la densidad electrónica se acerca a cada núcleo.

Sin embargo, debido a que se trata exactamente con el enlace que involucra al grupo funcional estudiado, la descripción química del grupo es considerablemente mejor que en el caso del punto crítico de anillo. De esta manera como se observa en las gráficas #4, #5 y #6 estas parecen tener una forma de reflejo, es decir, una imagen, matemáticamente hablando, puesto que el valor positivo de hessiano aumentará según se trate de un grupo con características atractoras de electrones, como se observa claramente en el grupo nitro (el cual es el grupo en donde la densidad electrónica en el punto crítico de enlace discutido será menor).

H) Adecuación del problema a la forma de abordarlo: mejoras y utilidad.

Se hace imprescindible llegando a este punto establecer un corolario a lo anteriormente expuesto. Salta a la vista en la presente discusión que aunque el diseño de investigación permite establecer tendencias y encontrar respuesta tanto a los efectos químicos como a las características propias de la modelación en el área de la química computacional, no es válida para generar un modelo matemático consistente, ocasionando que el enfoque aquí realizado no sea válido.

Se hace también demandante el establecer que aunque la modelación se establece sobre la estructura química de las moléculas estudiadas otros efectos importantes se han quedado fuera, sobre todo tomando en cuenta la importancia de los solventes en el fenómeno de la disociación, ya que debe recordarse que la modelación utilizada funciona bajo supuestos de moléculas aisladas en estado gaseoso.

Ergo, el diseño de investigación ocasionó una complejidad excesiva, y por tanto, demasiado fabricada, que se evidencia en la no adaptación a un comportamiento conocido empíricamente con anterioridad (como lo son las sigmas de Hammett y de Taft).

Por consiguiente para establecer una modelación que pueda ser utilizada para generar modelos predictivos es necesario cambiar el diseño por otro que utilice conceptos de solvatación, con mayor sencillez y utilizando probablemente otros descriptores (es de mencionarse que en otras investigaciones se ha utilizado técnicas de regresión lineal parcial).

Finalmente aunque en sí esta investigación no logró alcanzar los objetivos en su concepción investigativa tuvo otras consecuencias, que no deben ser ignoradas. Primero aunque se trata de un área de la química que inició en los años setenta y es ampliamente utilizada en otras regiones del mundo, aún de Latinoamérica, es casi completamente desconocida en Guatemala y nunca antes trabajada en la escuela de Química de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala, por lo que es importante establecer una nueva línea de investigación que pueda ser ampliada y mejorada posteriormente, bajo las experiencias y conocimientos aprehendidos durante la ejecución de esta investigación.

Luego, se ha logrado la obtención para esta investigación de varios recursos computacionales, tanto de hardware como de software, que han quedado a disposición de aquel que desee gestionarlos y que pueden ser utilizados para la mejora de esta área investigativa. Por último se espera la concreción de un grupo de investigación que pueda desarrollar adecuadamente esta área de la química aprovechando los conocimientos y recursos ya acumulados.

X. CONCLUSIONES

- La correlación de la densidad electrónica de un descriptor topológico con la constante de acidez empírica bajo el diseño de investigación propuesto no generó una correlación adecuada debido a que los descriptores topológicos, a pesar de presentar una tendencia respaldada por la teoría química no crean un modelo matemático.
- La optimización de la geometría fue llevada a cabo adecuadamente a cada nivel de teoría puesto que se comprueba que la forma molecular del archivo de salida de Gaussian 03 de la molécula es acorde a lo que se espera según la concepción química
- La función de onda y por tanto la función de densidad electrónica fueron obtenidas para las moléculas modeladas, puesto que la ejecución de Gaussian 03 terminó correctamente, además de una correcta migración al programa AIM 2000, por lo que los valores topológicos fueron obtenidos para las moléculas propuestas.
- La constante de acidez de las moléculas propuestas no fue correlacionada con el Laplaciano del punto crítico del enlace O – H debido a que la relación entre ambas no permite la aplicación de un modelo matemático sencillo.
- La relación de la constante de acidez y el laplaciano de las moléculas propuestas presenta una tendencia a agruparse puesto que la teoría utilizada depende de la densidad electrónica, y ésta de la colocación espacial de los átomos y sus nubes electrónicas.
- En todos los casos el laplaciano muestra un comportamiento distinto para las posiciones *para* y *meta*.
- El valor negativo de Hessiano del punto crítico de anillo no fue correlacionado con el laplaciano debido a que la complejidad del diseño de investigación ocasiona que no se de una relación lo suficientemente buena como para generar un modelo matemático.

- El valor negativo de Hessiano muestra una tendencia al agrupamiento de los valores al compararlos contra los de laplaciano. Esto se debe a que el efecto resonante es descrito de manera más adecuada por el diseño de investigación.
- El efecto resonante es descrito de manera más adecuada bajo este diseño de investigación debido a que se trata de una concepción basada en teoría de orbitales moleculares.
- La forma en que se agrupan los compuestos modelados bajo efectos resonantes en una base 3-21g y bajo una teoría Hartree - Fock se debe a que el tamaño de la base evita que los electrones de los grupos sustituyentes se encuentren mejor acomodados en orbitales libres, por lo que los compuestos reflejarán su densidad electrónica únicamente debido a su espacialidad.
- El valor positivo de Hessiano del punto crítico de enlace no fue correlacionado con el laplaciano debido a que la complejidad del diseño de investigación ocasiona que no se de una relación lo suficientemente buena como para generar un modelo matemático.
- Al graficarse los valores positivos de Hessiano y compararse así con del punto crítico de enlace se presenta una apariencia de imagen especular, debido a que el punto crítico de anillo describe de manera aproximada el comportamiento químico del sustituyente.
- El diseño de investigación propuesto no responde a la realidad química debido a la complejidad del problema.
- La presente investigación permitió la creación de conocimientos y recursos suficientes para elaborar una nueva línea de investigación en la facultad, por lo que tiene un efecto más allá de su mero diseño y ejecución.

XI. RECOMENDACIONES

- Utilizar otro diseño de investigación para la modelación de la acidez de los ácidos benzoicos *meta* y *para* sustituidos que tome en cuenta fenómenos de solvatación, además de la densidad electrónica.
- Utilizar descriptores de densidad electrónica, como los puntos críticos y sus propiedades de preferencia para problemas conformacionales.
- Promover la enseñanza de orbitales moleculares de manera integral a las demás áreas de la química, sobre todo en su aplicación en la química orgánica e inorgánica.
- Promover la Química Computacional en la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, tanto en el área de investigación, como en el de desarrollo para que pase de ser una mera curiosidad científica a un área de trabajo en Guatemala.
- Promover investigaciones conjuntas con otros científicos que se encuentren en Guatemala y que hayan tratado esta área de la química.
- Aprovechar los conocimientos y recursos obtenidos con esta investigación para crear investigación y desarrollo de mayor calidad y alcance.

XII. REFERENCIAS

- 1) Morrison M, Boyd R. **Química Orgánica**. 5ª Edición. Adisson – Wesley Iberoamericana. Estados Unidos de América. 1990.
- 2) Pine S, et al. **Química Orgánica**. 4ª Edición. McGraw Hill. México. 1995.
- 3) Steinfeld J, et al. **Chemical Kinetics and Dynamics**. Prentice Hall. Estados Unidos de América. 1989.
- 4) Levine I. **Fisicoquímica**. Volumen 2. 4 Edición. McGraw Hill. España. 1996
- 5) Cuevas G, Córtes G, **Introducción a la Química Computacional**. Fondo de Cultura Económica. México. 2003.
- 6)Cohen – Tannoudji C. **Quantum Mechanics**. John Wiley and Sons. Canada.. 1997
- 7) Szabo A, Ostlund N.S. **Modern Quantum Chemistry**. McGraw Hill. Estados Unidos de América. 1982.
- 8) Popelier P, **Atoms in Molecules**. Prentice Hall. Reino Unido de Gran Bretaña. 2000
- 9) Lavarda F. **Relation between Antioxidant Activity and Electronic Structure of Phenols**. Int. J of Quantum. Chem. 2003, 95, 219-223.
- 10) Zhang H, Min Sun Y, Chen D. **OH Bond Dissociation Energies of Phenolic Compounds are determined by Field Inductive or Resonance Effect? A DFT Study and Its Implication**. QSAR
- 11) P.L.A. Popelier. **Quantum Molecular Similarity. 1. BCP Space**. J. Phys. Chem. A. 1999,103, 2883-2890
- 12) O'Brien S, Popelier P. **Quantum Molecular Similarity. Part 2: The relation between properties in BCP** Canadian Journal of Chemistry. 1999, 77,28.
- 13) Brown D. **Topology and Chemistry**. Structural Chemistry. 2002, 13
- 14) Madrid G. **Rigorous Interpretation of Electronic Density Functions of Axial and Equatorial Conformers of Dimethylphosphinoylcyclohexane, 2 - (Dimethylphosphinoyl) - 1,3,5 - trithiane, and 2 - (Dimethylphosphinoyl) - 1,3 - dithiane - 1,1,3,3 - tetraoxide**. J. Org. Chem. 2001, 66, 2925-2931
- 15) Cortés F., et al. **Electronic Delocalization Contribution to the Anomeric Effect Evaluated by Computational Methods**. J. Org. Chem. 2001, 66, 2918-2924

- 16) O'Brien S, Popelier P. **Quantum Molecular Similarity: Use of Atoms in Molecules derived quantities as QSAR Variables**. European Congress on Computational Methods in Applied Sciences And Engineering. Barcelona Septiembre 2000.
- 17) Lide D. **CRC Handbook of Chemistry and Physics, Internet Version 2005**. CRC Press. Boca Ratón, Florida. 2005

XIII. ANEXOS

ANEXO 1

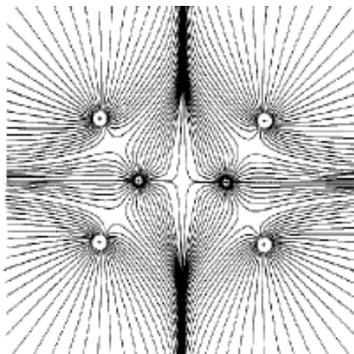
Constantes de acidez y pKa de moléculas propuestas en la investigación

Compuesto	pKa	Ka
Ácido Benzoico	4.204	6.25173E-05
Ácido 3 – bromobenzoico	3.81	0.000154882
Ácido 4 – bromobenzoico	3.96	0.000109648
Ácido 3 – clorobenzoico	3.84	0.000144544
Ácido 4 – clorobenzoico	4.00	0.0001
Ácido 3 – nitrobenzoico	3.46	0.000346737
Ácido 4 – nitrobenzoico	3.43	0.000371535
Ácido 3 - hidroxibenzoico	4.08	8.31764E-05
Ácido 4 - hidroxibenzoico	4.57	2.69153E-05
Ácido 3 – anilin-2-carboxílico	4.85	1.41254E-05
Ácido 4 – anilin-2-carboxílico	4.79	1.62181E-05
Ácido 3 - cianobenzoico	3.60	0.000251189
Ácido 4 - cianobenzoico	3.55	0.000281838
Ácido 3 - formilbenzoico	3.84	0.000144544
Ácido 4 - formilbenzoico	3.77	0.000169824
Ácido isoftálico	3.70	0.000199526
Ácido tereftálico	3.54	0.000288403
Ácido <i>m</i> – toluico	4.25	5.62341E-05
Ácido <i>p</i> – toluico	4.37	4.2658E-05
Ácido 3 – metoxibenzoico	4.10	7.94328E-05
Ácido 4 – metoxibenzoico	4.50	3.16228E-05

Fuente: CRC Handbook of Chemistry and Physics, Internet Version 2005. CRC Press. Boca Ratón, Florida. 2005

ANEXO 2

Ejemplificación de Mapas de Línea de Gradiente: Mapas de Línea de Gradiente del Eteno

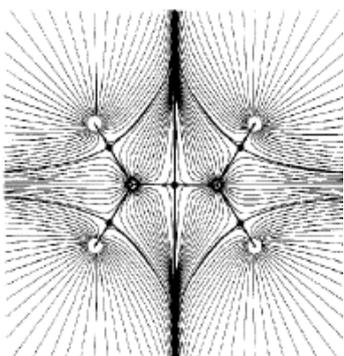


Fuente: Página oficial de Átomos en Moléculas de la Universidad de McMaster, Toronto
Cánada

http://www.chemistry.mcmaster.ca/faculty/bader/aim/aim_1.html

ANEXO 3

Ejemplificación de Mapas de Línea de Gradiente: Mapas de Línea de Gradiente del Eteno
con los puntos críticos de enlace



Fuente: Página oficial de Átomos en Moléculas de la Universidad de McMaster, Toronto
Cánada

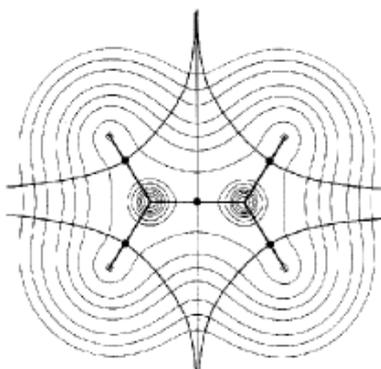
http://www.chemistry.mcmaster.ca/faculty/bader/aim/aim_1.html

ANEXO 4

Ejemplificación de Partición de la Molécula: Mapa de Contorno de la densidad electrónica del eteno, con las trayectorias de enlace intersectando la superficie de flujo cero

Fuente: Página oficial de Átomos en Moléculas de la Universidad de McMaster, Toronto
Cánada

http://www.chemistry.mcmaster.ca/faculty/bader/aim/aim_1.html

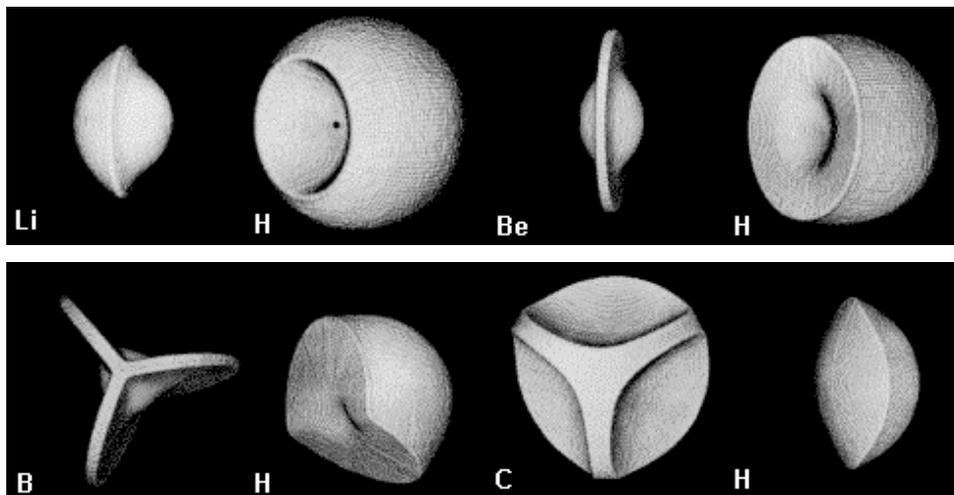


Fuente: Página oficial de Átomos en Moléculas de la Universidad de McMaster, Toronto
Cánada

http://www.chemistry.mcmaster.ca/faculty/bader/aim/aim_1.html

ANEXO. 5

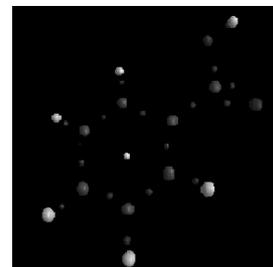
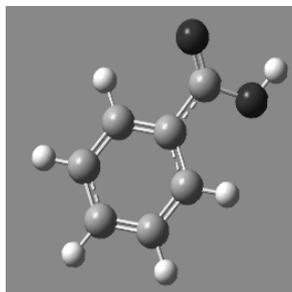
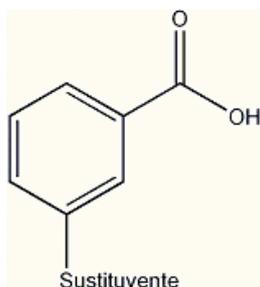
Ejemplificación de cuencas atómicas: Descripción de varias cuencas atómicas definidas por la superficie de flujo cero y encerradas a un radio de Van der Waals



Moléculas esquematizadas (a favor de las manecillas del reloj, iniciando de la parte superior izquierda): LiH, BeH₂, CH₄ y BH₃

Fuente: Página oficial de Átomos en Moléculas de la Universidad de McMaster, Toronto
Cánada

http://www.chemistry.mcmaster.ca/faculty/bader/aim/aim_1.html

ANEXO 6

Ácido Benzoico modelado según Chemoffice, Gaussian y AIM2000 respectivamente.

Fuente: Modelación experimental

ANEXO 7

Resumen de Archivo de Salida de Gaussian 03

```

1|1|UNPC-UNK|FOpt|RHF|3-21G|C7H6O2|PCUSER|20-May-2008|0|# opt hf/3-21
g out = wfn||acidobenzoico hf_3-21g outwfn||0,1|C,-0.0140923803,0.0001
319787,0.0159630161|O,-0.0957499615,0.0001049913,1.2192297862|O,1.1843
020763,-0.0001607252,-0.6187426913|H,1.9205546296,-0.0003011722,0.0090
688173|C,-1.151432029,0.0002248403,-0.9189513717|C,-2.4276857292,0.000
410452,-0.3807054352|C,-0.9660219328,0.000137148,-2.2909300227|C,-3.52
59420715,0.0005023069,-1.2170807531|H,-2.5392098682,0.0004724236,0.684
1097171|C,-2.0664677925,0.0002437163,-3.1272174106|H,0.0271459102,-0.0
000007724,-2.6862200762|C,-3.3435664877,0.0004233892,-2.5908234832|H,-
4.5147914493,0.0006443646,-0.8051638404|H,-1.9305776258,0.0001816771,-
4.1898783997|H,-4.195150767,0.0005015851,-3.2419700218||Version=IA32W-
G03RevD.01|State=1-A|HF=-415.9903993|RMSD=6.658e-009|RMSF=3.293e-005|T
hermal=0.|Dipole=-0.5496276,-0.5641869,-0.0000403|PG=C01 [X(C7H6O2)]|
@ Writing a WFN file to acidobenzoico hf_3-21g outwfn.wfn.

```

Fuente: Modelación experimental. Gaussian 03

ANEXO. 8

Ejemplificación de salida de AIM 2000: Descripción analítica y gráfica

The screenshot displays the AIM 2000 software interface. The main window is titled "Property Analysis" and shows the following data:

Property function to analyse: RHO, electron density

x: -4.26401788244193 y: -0.012455560205314 z: -3.28369958477469

Density value: 0.0459762376532446

Gradient:

8.40188921040486e-017	-5.96311194867027e-019	2.04968420708385e-016
-----------------------	------------------------	-----------------------

Hessian:

0.0486699344813502	0.00602410747493299	0.00429510363919498
0.00602410747493299	-0.0401120924794764	-0.00331917270027839
0.00429510363919498	-0.00331917270027839	0.0579790037128411

Eigenvalues of Hessian:

-0.0406507046267191	0.0475212351997646	0.0596663151416694
---------------------	--------------------	--------------------

Eigenvectors of Hessian:

-0.0689955024818898	0.930644046376799	0.359362323540866
0.996947025914497	0.0775196363289511	-0.00934523962597496
0.036554728251093	-0.357620420175982	0.933151320481112

Other properties:

Rho, Charge Density:	0.04597
L, Laplacian of Rho:	-0.01663
KEG, Lagrangian Kinetic Energy:	0.0183
KEK, Hamiltonian Kinetic Energy:	0.001701
VIR, Virial Field Function:	0.02003

An "Object Chosen: Critical Point" dialog box is open, showing:

Object chosen: Critical point # 1 Critical point type: (3,+1)

Coordinates:

-4.26401788244193 -0.012455560205314 -3.28369958477469

Buttons: OK, Analyse

The Windows taskbar at the bottom shows the system tray with the time 0:38 and several open applications including iTunes, Protocolo t..., Tesis_Discu..., Informe fin..., meta, and two instances of acidobenzo...

Fuente: Calculado por AIM 2000