

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL PERÚ

ESCUELA DE POSGRADO



Evaluación y Exploración de Índices Teóricos de Nucleofilia en el Contexto de la Teoría del Funcional de la Densidad

Tesis para optar el grado de Magíster en Química, que presenta:

Rodolfo Pumachagua Huertas

ASESOR:

Dr. Maynard Jorge Kong Moreno

San Miguel, 2020

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer sinceramente a mi asesor de tesis Dr. Maynard Jorge Kong Moreno, por su dedicación y guía para la culminación del presente trabajo.

Al Dr. William Tizando Vásquez por sus orientaciones y apoyo en el soporte computacional para realizar los cálculos incluidos en el trabajo.



RESUMEN

En este trabajo se determinan propiedades electrónicas, como potencial químico (μ), dureza molecular (η), índice de *Fukui*, $f(r)$, índice de electrofilia (ω) e índice de nucleofilia (N), en series de: fenoles *para*-sustituidos, indoles 5-sustituidos y biciclo[2,2,1]hepta-2,5-dieno 2,5-disustituidos. Los datos fueron obtenidos mediante métodos derivados de la Teoría del Funcional de Densidad (DFT), utilizando el funcional híbrido B3LYP, y los conjuntos base: 6-31G(d), 6-311G(d) y 6-311++G(dp,df). El índice de nucleofilia (N) ha sido obtenido de su relación con la energía del orbital molecular más alto ocupado (HOMO) dentro de la aproximación del esquema *Kohn-Sham*. El índice considerado representa bien el comportamiento nucleofílico de moléculas orgánicas que tienen una sustitución simple, y en moléculas complejas que muestran simultáneamente comportamientos electrofílico y nucleofílico. Las superficies de potencial electrostático son utilizadas para comparar los resultados de comportamientos electrofílico y nucleofílico de las moléculas.

Palabras clave: Teoría del funcional de densidad, función de *Fukui*, índice de nucleofilia, carácter nucleofílico, fenol, indol, norbornadieno.

Abstract

In this work, electronic properties are determined, such as chemical potential, (μ), molecular hardness (η), Fukui index, $f(r)$, electrophilicity index (ω) and nucleophilicity index (N), in series of: *para*-substituted phenols, 5-substituted indoles and 2,5-bisubstituted bicyclic[2.2.1]hepta-2,5-dienes. The data were obtained using methods derived from the Density Functional Theory (DFT), using the hybrid functional B3LYP, and the basis set: 6-31G(d), 6-311G(d) and 6-311++G(dp,df). The nucleophilicity index (N) has been obtained from its relationship to the highest occupied molecular orbital energy (HOMO) within the kohn-Sham scheme approximation. The index considered represents well the nucleophilic behavior of organic molecules that have a simple substitution, and in complex molecules that simultaneously show electrophilic and nucleophilic behaviors. Electrostatic potential surfaces are used to compare the results of electrophilic and nucleophilic behaviors of molecules.

Keywords: Density functional theory, Fukui function, nucleophilicity index, nucleophilic character, phenol, indole, norbornadiene.

ÍNDICE GENERAL

	página
I. Introducción.....	14
II. Objetivos.....	16
II.1. Objetivo general.....	16
II.2. Objetivos específicos	16
III. Marco de referencia	17
III.1. Teoría del funcional de densidad	17
III.2. Función de <i>Fukui</i>	19
III.3. Índice de electrofília.....	21
III.4. Índice de nucleofília.....	22
III.5. Potencial electrostático	24
III. 6. Fenoles	25
III.7. Indoles.....	26
III.8. Biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dienos.....	28
IV. Hipótesis	29
V. Metodología.....	30
VI. Resultados.....	31
VI.1. Estudio de la reactividad en especies fenólicas <i>p</i> -sustituidas	31
VI.2. Estudio de la reactividad en especies indólicas 5-sustituidas	41
VI.3. Estudio de la reactividad en especies biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno sustituidos	55
VII. Discusión de resultados.....	71
VIII. Conclusiones.....	79
IX. Bibliografía.....	80

ÍNDICE DE FIGURAS

	página
Figura 1. Comportamiento del fenol ante la pérdida del protón ácido	26
Figura 2. Representación canónica de deslocalización electrónica del indol	27
Figura 3. Mecanismos de sustitución electrofílica en el indol.....	27
Figura 4. Estructura de base fenólica.....	31
Figura 5. Estructuras de fenoles <i>p</i> -sustituidos con valores de índice de nucleofilia calculado a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d)	33
Figura 6. Estructuras de fenoles <i>p</i> -sustituidos con valores de índice de nucleofilia calculado a un nivel de teoría B3LYP/6-311G(d)	35
Figura 7. Estructuras de fenoles <i>p</i> -sustituidos con valores de índice de nucleofilia calculado a un nivel de teoría B3LYP/6-311++G(dp,df)	37
Figura 8. Potenciales electrostáticos (en kcal/mol) de compuestos: (a) fenol, (b) <i>p</i> -amino fenol, (c) <i>p</i> -metoxi fenol y (d) <i>p</i> -hidroxi fenol	39
Figura 9. Potenciales electrostáticos (en kcal/mol) de compuestos: (e) <i>p</i> -metil fenol, (f) <i>p</i> -cloro fenol, (g) <i>p</i> -ciano fenol y (h) <i>p</i> -nitro fenol.....	40
Figura 10. Estructura de base indol	41
Figura 11. Estructuras de indoles 5-sustituidos con valores de índice de nucleofilia calculado a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d)... ..	43
Figura 12. Estructuras de indoles 5-sustituidos con valores de índice de nucleofilia calculado a un nivel de teoría B3LYP/6-311G(d)	45
Figura 13. Estructuras de indoles 5-sustituidos con valores de índice de nucleofilia calculado a un nivel de teoría B3LYP/6-311++G(dp,df)	47
Figura 14. Potenciales electrostáticos (en kcal/mol) de compuestos: (i) 5-amino indol y (j) 5-hidroxi indol	48

Figura 15. Potenciales electrostáticos (en kcal/mol) de compuestos: (k) 5-metoxi indol y (l) 5-(benzoiloxi)-indol.....	49
Figura 16. Potenciales electrostáticos (en kcal/mol) de compuestos: (m) 5-metil indol y (n) indol.....	50
Figura 17. Potenciales electrostáticos (en kcal/mol) de compuestos: (o) 5-cloro indol y (p) ácido indol-5-carboxílico.....	51
Figura 18. Potenciales electrostáticos (en kcal/mol) de compuestos: (q) 5-ciano indol y (r) 5-nitro indol	52
Figura 19. Correlación de $\ln k$ vs. nucleofilia global (N).....	53
Figura 20. Correlación de potencial redox (E_P) vs. nucleofilia global (N).....	54
Figura 21. Correlación de nucleofilia experimental $N(\text{exp})$ vs. Nucleofilia global (N).....	54
Figura 22. Estructura de biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno sustituidos con valores de índice de electrofiliya a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d).....	61
Figura 23. Estructura de biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno sustituidos con valores de índice de nucleofilia a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d)	62
Figura 24. Estructura de biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno sustituidos con valores de índice de electrofiliya a un nivel de teoría B3LYP/6-311G(d).....	63
Figura 25. Estructura de biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno sustituidos con valores de índice de nucleofilia a un nivel de teoría B3LYP/6-311G(d)	64
Figura 26. Estructura de biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno sustituidos con valores de índice de electrofiliya a un nivel de teoría B3LYP/6-311++G(dp,df)	65
Figura 27. Estructura de biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno sustituidos con valores de índice de nucleofilia a un nivel de teoría B3LYP/6-311++G(dp,df)	66
Figura 28. Potenciales electrostáticos (en kcal/mol) de compuestos: NBD, (I) 2-nitro-biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno, (I-a) 2-nitro,5-amino-biciclo [2.2.1]-hepta-2,5-dieno, (I-b) 2-nitro,5-hidroxi-biciclo[2.2.1]hepta-	

2,5-dieno, (I-c) 2-nitro,5-metoxi-biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno y (I-d) 2-nitro,5-metil-biciclo[2.2.1]-hepta-2,5-dieno	67
---	----

Figura 29. Potenciales electrostáticos (en kcal/mol) de compuestos:

(II) 2-formil-biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno, (II-a) 2-formil,5-amino- biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno, (II-b) 2-formil,5-hidroxi-biciclo[2.2.1]- hepta-2,5-dieno, (II-c) 2-formil,5-metoxi-biciclo[2.2.1]hepta-2,5- dieno y (II-d) 2-formil,5-metil biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno	68
--	----

Figura 30. Potenciales electrostáticos (en kcal/mol) de compuestos:

(II) 2-acetil-biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno, (II-a) 2-acetil,5-amino- biciclo-[2.2.1]hepta-2,5-dieno, (II-b) 2-acetil,5-hidroxi-biciclo[2.2.1] hepta-2,5-dieno, (II-c) 2-acetil,5-metoxi-biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno y (II-d) 2-acetil,5-metil-biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno	69
---	----

Figura 31. Potenciales electrostáticos (en kcal/mol) de compuestos:

(II) 2-ciano-biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno, (II-a) 2-ciano,5-amino- biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno, (II-b) 2-ciano,5-hidroxi-biciclo[2.2.1] hepta-2,5-dieno, (II-c) 2-ciano,5-metoxi-biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno y (II-d) 2-ciano,5-metil-biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno	70
---	----

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Sistemas con grupos sustituyentes.....	31
Tabla 2. Función de <i>Fukui</i> en especies fenólicas <i>p</i> -sustituidas para un ataque electrofílico.....	32
Tabla 3. Propiedades electrónicas de especies fenólicas <i>p</i> -sustituidas.....	32
Tabla 4. Índice de nucleofilia local para sistemas fenólicos <i>p</i> -sustituidos.....	33
Tabla 5. Función de <i>Fukui</i> en especies fenólicas <i>p</i> -sustituidas para un ataque electrofílico.....	34
Tabla 6. Propiedades electrónicas de especies fenólicas <i>p</i> -sustituidas.....	34
Tabla 7. Índice de nucleofilia local para sistemas fenólicos <i>p</i> -sustituidos.....	35
Tabla 8. Función de <i>Fukui</i> en especies fenólicas <i>p</i> -sustituidas para un ataque electrofílico.....	36
Tabla 9. Propiedades electrónicas de especies fenólicas <i>p</i> -sustituidas.....	36
Tabla 10. Índice de nucleofilia local para sistemas fenólicos <i>p</i> -sustituidos.....	37
Tabla 11. Nucleofilia global para sistemas fenólicos <i>p</i> -sustituidos a diferentes modelos teóricos	38
Tabla 12. Sistemas con grupos sustituyentes.....	41
Tabla 13. Función de <i>Fukui</i> en especies indólicas 5-sustituidas para un ataque electrofílico.....	42
Tabla 14. Propiedades electrónicas de especies indólicas 5-sustituidas.....	42
Tabla 15. Índice de nucleofilia local para sistemas indólicas 5-sustituidas	43
Tabla 16. Función de <i>Fukui</i> en especies indólicas 5-sustituidas para un ataque electrofílico.....	44

Tabla 17. Propiedades electrónicas de especies indólicas 5-sustituidas.....	44
Tabla 18. Índice de nucleofilia local para sistemas indólicos 5-sustituidos	45
Tabla 19. Función de <i>Fukui</i> en especies indólicas 5-sustituidas para un ataque electrofílico.....	46
Tabla 20. Propiedades electrónicas de especies indólicas 5-sustituidas.....	46
Tabla 21. Valores de nucleofilia para sistemas indólicos sustituidos.....	47
Tabla 22. Nucleofilia global a diferentes modelos teóricos, $\ln k$, nucleofilia experimental, N (exp), y potenciales de oxidación (E_P en V) para sistemas indólicos 5-sustituidos.....	53
Tabla 23. Sistemas biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno sustituidos.....	55
Tabla 24. Electrofilia y nucleofilia local para el sistema NBD en varios conjuntos base.....	56
Tabla 25. Electrofilia y nucleofilia global para los sistemas: I, II, III y IV en varios conjuntos base	56
Tabla 26. Electrofilia y nucleofilia local para el sistema I en varios conjuntos base	57
Tabla 27. Electrofilia y nucleofilia global para los sistemas I sustituidos en varios conjuntos base	57
Tabla 28. Electrofilia local para el sistema II en varios conjuntos base.....	58
Tabla 29. Electrofilia y nucleofilia global para los sistemas II sustituidos en varios conjuntos base	58
Tabla 30. Electrofilia local para el sistema III en varios conjuntos base	59
Tabla 31. Electrofilia y nucleofilia global para los sistemas III sustituidos en varios conjuntos base	59
Tabla 32. Electrofilia local para el sistema IV en varios conjuntos base	60
Tabla 33. Electrofilia y nucleofilia global para los sistemas IV sustituidos en varios conjuntos base	60

LISTA DE ABREVIATURAS

HSAB	principio de dureza y blandura en ácidos y bases
N_+	parámetro característico de un sistema nucleofílico
$\log k$	logaritmo de la constante de velocidad
s	pendiente de la recta de correlación para un nucleófilo específico
E	parámetro electrofílico
N	parámetro nucleofílico
DFT	teoría funcional de densidad
eV	electrón voltio
$E_0[p(r)]$	funcional de la energía electrónica del estado fundamental
$T[p(r)]$	funcional de la energía cinética
$v(r)$	potencial externo
$p(r)$	densidad electrónica
$V_{ee}[p(r)]$	funcional de repulsión electrónica
$F[p(r)]$	hamiltoniano electrónico
$\phi_i(r)$	función de onda electrónica
$\phi_i^*(r)$	función de onda conjugada electrónica
E	energía
$\mu(N)$	potencial químico
χ	electronegatividad
η	dureza
S	blandura

HOMO	orbital molecular más alto ocupado
LUMO	orbital molecular más bajo desocupado
ϵ_{LUMO}	energía del orbital molecular más bajo desocupado
ϵ_{HOMO}	energía del orbital molecular más alto ocupado
$f(r)$	función de <i>Fukui</i>
$f^+(r)$	función de <i>Fukui</i> para un ataque nucleofílico
$f^-(r)$	función de <i>Fukui</i> para un ataque electrofílico
$f^0(r)$	función de <i>Fukui</i> para un ataque radicalico
$\rho_{LUMO}(r)$	densidad electrónica del orbital molecular más bajo desocupado
$\rho_{HOMO}(r)$	densidad electrónica del orbital molecular más alto ocupado
FDA	Aproximación de Diferencia Finita
f_k^+	función de <i>Fukui</i> para un ataque nucleofílico en el átomo k
f_k^-	función de <i>Fukui</i> para un ataque electrofílico en el átomo k
f_k^0	función de <i>Fukui</i> para un ataque radicalico en el átomo k
$\rho_k(N + 1)$	densidad electrónica del átomo k con carga negativa
$\rho_k(N)$	densidad electrónica del átomo k con carga neutra
$\rho_k(N - 1)$	densidad electrónica del átomo k con carga positiva
ω	índice de electrofilia, electrofilia global
ΔN	carga electrónica adicional
s_k^+	blandura local en el átomo k
ω_k^+	índice de electrofilia local en el átomo k
ω_k	índice de electrofilia local
N	índice de nucleofilia, nucleofilia global

TCE	tetracianoetileno
N_k	índice de nucleofilia local en el átomo k
$V_{TOT}(r)$	potencial electrostático
V_{nuc}	carga nuclear
V_{elec}	carga electrónica
Z_A	carga nuclear del átomo A
R_A	coordenada del núcleo A
B3LYP	funcional híbrido, con tres parámetros de la formulación <i>Becke</i> en el funcional de <i>Lee, Yang y Parr</i>
6-31G(d)	conjunto base 6-31G, polarizada con funciones <i>d</i> para átomos pesados
6-311G(d)	conjunto base 6-311G, polarizada con funciones <i>d</i> sobre átomos pesados
6-311G(dp,df)	conjunto base 6-311G, polarizada con funciones <i>d</i> y <i>p</i> sobre átomos pesados, y funciones <i>d</i> y <i>p</i> sobre átomos de hidrogeno.
6-31G**	conjunto base 6-31G con funciones difusas sobre átomos pesados e hidrógenos
kcal/mol	kilocaloría por mol
E_p	potencial redox
V	voltio
$N(\text{exp})$	nucleofilia experimental
NBD	Norbornadieno
-R	grupo sustituyente
E^+	grupo electrófilo

I. INTRODUCCION

Las moléculas orgánicas se clasifican como polares y no-polares, muchas de las cuales poseen grupos funcionales polarizables que presentan reactividad polar, caracterizadas por interacciones electrófilo. Dependiendo de la electronegatividad de los fragmentos en un enlace heteronuclear, el par de electrones cercano a un fragmento le confiere una mayor densidad electrónica, mientras que el otro fragmento llega a ser deficiente en tal densidad. Esta distribución de densidad electrónica en los fragmentos decide si su carácter será electrófilo o nucleófilo. (Ingold, 1934).

De este modo, un nucleófilo es un agente que forma un enlace químico con otro agente electrófilo por donación de un par de electrones. La electrofilia y la nucleofilia son dos conceptos útiles que permiten racionalizar los aspectos electrónicos de la reactividad, selectividad y efectos de sustituyentes en una reacción. (Smith & March, 2007).

Es deseable contar con modelos simples de índices de reactividad capaces de predecir el comportamiento nucleófilo y electrófilo de las moléculas orgánicas.

Muchas investigaciones se han realizado para construir escalas nucleófilo/electrófilo:

1. *Swain-Scott* y *Edwards* propusieron la primera escala de nucleofilia, a través de una relación lineal de la energía libre y la constante de velocidad para reacciones S_N2 . (Swain & Scott, 1953), (Edward, 1956).
2. *Bunnett* en 1963 identificó 17 factores que deben considerarse en una descripción cuantitativa de la nucleofilia. (Bunnett, 1963).
3. *Pearson* y colaboradores estudiaron los factores electrónicos sobre las interacciones nucleofílico-electrófilo donde aplican el principio de dureza y blandura en ácidos y bases (HSAB). (Pearson, Sobel & Songstad, 1968).
4. *Ritchie* determinó que un sistema nucleofílico particular puede ser caracterizado por una sola constante, N_+ , la cual es independiente de la naturaleza del electrófilo. (Ritchie, 1972).

5. *Mayr y Patz* propusieron escalas de carácter nucleofílico/electrofílico basadas sobre constantes de velocidad para una lista grande de reacciones combinadas nucleofílicas/electrofílicas. (Mayr & Patz, 1994). Encontraron que las constantes de velocidades de reacción de nucleófilos y electrófilos obedecen la relación: $\log k = s(E+N)$, donde los electrofílicos son caracterizados por el parámetro E y los nucleofílicos por dos parámetros, N y s . El parámetro s , es la pendiente de la recta de correlación para un nucleófilo específico. Con ello se desarrollaron escalas experimentales de nucleofilia y electrofilia para una gran diversidad de compuestos orgánicos y organometálicos. (Phan, Breugst & Mayr, 2006).

Las escalas teóricas cuantitativas se han convertido en una herramienta deseable en la racionalización de la reactividad de especies químicas, tanto en la reactividad global, selectividad y sus modificaciones provenientes de efectos de campo por sustituciones químicas o cambios conformacionales. (Parthasarathi et al., 2004).

Chattaraj y colaboradores utilizaron una versión generalizada de la electrofilia llamada “*filia*” la cual es una forma directa para la descripción de las reacciones de electrófilos, nucleófilos y radicales. (Chattaraj, Sarkar & Roy, 2006).

Los índices de reactividad global y local definidos dentro de la teoría funcional de densidad (DFT) han mostrado ser un medio adecuado en el estudio de la reactividad y regioselectividad en reacciones polares. (Geerling, De Proft & Langenaeker, 2003). En este contexto el índice de electrofilia ω estudiado primero por *Maynard* y posteriormente revisado sobre bases físicas por *Parr* y colaboradores demostraron que es una herramienta teórica útil para predecir el comportamiento electrofílico de moléculas orgánicas. (Roy et al., 2006).

En el contexto de la teoría del funcional de densidad se plantea revisar y utilizar el índice de nucleofilia N para predecir el comportamiento nucleofílico y electrofílico de moléculas orgánicas, realizando un análisis comparativo de los resultados obtenidos, utilizando el índice de nucleofilia N , con los valores reportados en la literatura.

II. OBJETIVOS

II.1.- OBJETIVO GENERAL

Evaluar y proponer modelos simples de Índices de reactividad capaces de predecir el comportamiento nucleofílico de moléculas orgánicas.

II.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Optimizar las estructuras geométricas y electrónicas de los compuestos: fenólicos, indólicos y bicíclo [2.2.1]-hepta-2,5-dieno.
2. Obtener y tabular las energías de los orbitales de frontera, a partir de los compuestos mencionados con diversos grupos sustituyentes, y construir los parámetros de nucleofilia en la aproximación de orbitales de frontera.
3. Obtener y tabular los potenciales electrostáticos y evaluarlos como descriptores de nucleofilia en la aproximación de interacción electrostática.
4. Comparar los resultados teóricos obtenidos en (2) y (3) con datos experimentales disponibles.
5. Evaluar las posibles fuentes responsables de la mejor o peor correlación de los modelos en las dos aproximaciones: transferencia de carga y electrostática.

III. MARCO DE REFERENCIA

III.1. Teoría del funcional de densidad.

La teoría del funcional de densidad (DFT) ha emergido hace tres décadas como una metodología para la simulación de sistemas químicos. El uso de DFT en los cálculos *ab initio* de propiedades moleculares es numerosa y se atribuye a: (1) el desarrollo de nuevos y más precisos funcionales de densidad, (2) el incremento en versatilidad, eficiencia y disponibilidad de códigos DFT, y más importante, (3) la superior relación de precisión y esfuerzo exhibido por los cálculos DFT frente a otras metodologías *ab initio*. Es una de las mejores herramientas para llevar a cabo cálculos de estructura electrónica de átomos y moléculas. (Kohn, 1999).

Las ecuaciones se basan en dos teoremas formulados por *Hohenberg y Kohn* (Hohenberg & Kohn, 1964):

“Cualquier observable de un estado estacionario fundamental no degenerado puede ser calculado a partir de la densidad electrónica del estado fundamental” y “la densidad electrónica del estado fundamental no degenerado puede ser calculada en principio de forma exacta determinando la densidad que minimice la energía del estado fundamental”.

Para un sistema de N electrones se dice que la energía electrónica asume su mínimo valor, E_0 , para la densidad del estado fundamental, $p(r)$, que se fija alrededor del potencial externo $v(r)$, se describe de forma general como:

$$E_0[p(r)] = T[p(r)] + \int v(r)p(r)dr + V_{ee}[p(r)] \quad (1)$$

donde $T[p(r)]$ y $V_{ee}[p(r)]$ son los funcionales de la energía cinética y de la repulsión electrónica que forman al hamiltoniano electrónico F:

$$E_0[p(r)] = \int v(r)p(r)dr + F[p(r)] \quad (2)$$

Sin embargo, se desconoce con exactitud la relación entre el hamiltoniano electrónico F con la densidad. Para ello *Kohn y Sham* (Kohn & Sham, 1965) desarrollaron

un procedimiento práctico para determinar la densidad del estado base definido por un sistema de N electrones:

$$p(r) = \sum_{i=1}^N \phi_i^*(r)\phi_i(r) \quad (3)$$

donde las funciones de onda electrónicas $\phi_i(r)$ son las N soluciones de menor energía de la ecuación de *Kohn y Sham*. (Yang, Parr & Pucci, 1984). Estas ecuaciones son muy similares a la de *Hartree-Fock* y aplicando el principio variacional aparece el potencial de correlación intercambio que hace referencia a la derivada del funcional de la energía de correlación intercambio. Esto permite conocer la energía del estado fundamental de forma aproximada en función de la densidad electrónica $p(r)$. (Parr & Yang, 1989).

A partir de N y del potencial externo $v(r)$ se proporciona una serie de expresiones matemáticas que permiten cuantificar el concepto de reactividad. La minimización del funcional de la energía de la ecuación (2) está representado por:

$$\mu = [\delta E / \delta p]_v = v(r) + \delta F[p(r)] / \delta p(r) \quad (4)$$

donde μ , que es el multiplicador de *Lagrange*, corresponde al potencial químico electrónico. El potencial químico también puede estar definido por:

$$\mu_{(N)} = \left(\frac{\delta E}{\delta N} \right)_{v(r)} \quad (5)$$

Por tanto μ mide la tendencia de los electrones a escapar de un sistema en equilibrio dirigido por la diferencia del potencial químico, donde indirectamente se introduce el concepto de electronegatividad, relacionándose con el potencial químico electrónico ($\chi = -\mu$). (Poltzer et al., 1992). (Parr et al., 1978).

En poco más de 25 años, el número de aplicaciones del formalismo del funcional de densidad en la química y ciencias de materiales ha crecido en una forma asombrosa. (Jones, 2015).

Si bien es cierto de que los teoremas de *Hohenberg-Kohn* determinan la densidad electrónica del estado fundamental, para calcular se hace uso de la aproximación de *Koopmans* para expresar el potencial químico (μ), la dureza (η) y la blandura (S) como:

$$\mu \approx \frac{1}{2} (\epsilon_{LUMO} + \epsilon_{HOMO}) \quad (6)$$

$$\eta \approx (\epsilon_{LUMO} + \epsilon_{HOMO}) \quad (7)$$

$$S \approx \frac{1}{\eta} \approx (\epsilon_{LUMO} + \epsilon_{HOMO})^{-1} \quad (8)$$

en función a la energía de los orbitales frontera HOMO y LUMO. (Yang & Parr, 1985).

III.2. Función de *Fukui*.

Una gran parte de la teoría moderna de reactividad química se basa en el concepto de orbitales de frontera de *Fukui*, el orbital molecular más bajo desocupado (LUMO) y el orbital molecular más alto ocupado (HOMO). Ellos son determinantes en el entendimiento de muchas reacciones químicas (Fukui, Yonezawa, & Shingu, 1952). A pesar del gran éxito en la química, sus bases teóricas no fueron tan simples para ser determinadas debido a la naturaleza artificial de los orbitales moleculares. Estos orbitales no son observables y pueden definirse de formas diferentes.

Parr y colaboradores han tenido éxito en expresar los conceptos de los orbitales moleculares de frontera dentro del entorno teórico que provee DFT en sistemas de muchos electrones. En esta formulación todos los índices de reactividad son funciones o funcionales de la densidad electrónica, una cantidad experimentalmente observable.

Los descriptores de reactividad global son entendidos como la tendencia de reactividad intermolecular, mientras que la contraparte local presenta la secuencia de reactividad intramolecular o sitio de selectividad en un sistema químico individual.

La función de *Fukui* ha sido definida como:

$$f(r) = \left(\frac{\delta \mu}{\delta v(r)} \right)_N \quad (9)$$

donde $v(r)$ es el potencial externo, y la funcional derivada debe ser tomada a número constante de electrones. Asumiendo que la energía total E es función de N , y el funcional de $v(r)$ es una diferencial exacta, las ecuaciones de *Maxwell* entre las derivadas puede aplicarse para escribir:

$$f(r) = \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_v \quad (10)$$

la cual es la presentación estándar de la función de *Fukui*. Se puede interpretar como una medida de como varía la densidad electrónica al aumentar el número de electrones del sistema. (Parr & Yang, 1984).

A partir de la ecuación (10) y utilizando la aproximación de *Koopmans*, se pueden definir tres tipos de funciones de *Fukui*:

$$f^+(r) = [\rho_{LUMO}(r)]^2 \quad (11)$$

$$f^-(r) = [\rho_{HOMO}(r)]^2 \quad (12)$$

$$f^0(r) = \frac{1}{2}[f^+(r) + f^-(r)] \quad (13)$$

De modo que en un punto r del espacio, $f^+(r)$ mide la reactividad de un ataque nucleofílico, $f^-(r)$ mide la reactividad para un ataque electrofílico y $f^0(r)$ describe un ataque por un radical donde se toma en cuenta la densidad electrónica del LUMO y del HOMO. (Maynard et al., 1998).

Varios métodos han sido desarrollados para aproximar la derivada de la ecuación (10). *Yang & Mortier* introdujeron la forma condensada de la función de *Fukui* que consiste en asignar un valor f_k sobre cada átomo k de la molécula. (Parr & Mortier, 1986). Utilizaron la Aproximación de Diferencia Finita (FDA) y las cargas *Mulliken* de $N-1$, N y $N+1$ en sistemas de electrones para obtener las tres funciones definidas (Ayers et al., 2007):

$$f_k^+ = [\rho_k(N + 1) - \rho_k(N)] \quad \text{para un ataque nucleofílico} \quad (14)$$

$$f_k^- = [\rho_k(N) - \rho_k(N - 1)] \quad \text{para un ataque electrofílico} \quad (15)$$

$$f_k^0 = [\rho_k(N + 1) - \rho_k(N - 1)]/2 \quad \text{para un ataque radicalario} \quad (16)$$

Aunque la forma condensada de la función de *Fukui* pierde información con respecto a la función local $f(r)$, es aún útil en la química porque proporciona un número simple asociado con cada átomo en la molécula (Gilardoni et al., 1998).

En las aplicaciones de DFT a la reactividad química, los orbitales de frontera definen teóricamente una función de *Fukui*, y proporcionan un marco de referencia a los conceptos empíricos de electronegatividad, blandura y dureza, los cuales han sido útiles en la justificación del principio HSAB (ácidos-bases duros-blandos) (Pearson, 1963). En

consecuencia, es posible comparar series de moléculas en la búsqueda de la sistematización y ordenamiento de la reactividad química. (González-Suarez et al., 2012).

III.3. Índice de electrofilia.

Los índices de reactividad global y local definidos dentro de DFT conceptual han mostrado ser herramientas poderosas en el estudio del carácter polar de variadas reacciones químicas. En este contexto, el índice de electrofilia permite apropiadamente clasificar la electrofilia de una serie de reactivos corrientemente empleados en reacciones químicas. (Domingo et al., 2002), (Soto-Delgado, Domingo & Contreras, 2010).

La electrofilia global (ω), introducida por Parr y colaboradores (Parr, Szentpály & Liu, 1999), se utiliza para medir la estabilización de la energía cuando el sistema adquiere carga electrónica adicional (ΔN) proveniente de los alrededores. Se calcula en función a la aproximación de *Koopmans* como:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \approx \frac{(\epsilon_{LUMO} + \epsilon_{HOMO})^2}{2(\epsilon_{LUMO} - \epsilon_{HOMO})} \quad (17)$$

El índice de electrofilia, ω , abarca ambos la tendencia del electrófilo a adquirir una carga electrónica adicional controlado por μ^2 y la resistencia del sistema a intercambiar carga electrónica con los alrededores descrito por η . Un buen electrófilo en ese sentido se caracteriza por un alto valor de μ y bajo valor de η . (Contreras et al., 2005).

De la ecuación (17) se puede definir un equivalente local o regional de la cantidad de ω . (Chattaraj, Maiti & Sarkar, 2003). Utilizando la relación inversa entre dureza química y la blandura global, $S = \frac{1}{\eta}$, y la regla aditiva para S, es decir $S = \sum S_k$ se puede escribir la ecuación (17),

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} = \frac{\mu^2}{2} S = \frac{\mu^2}{2} \sum_k S_k^+ = \sum_k \omega_k^+ \quad (18)$$

de la ecuación (18) se puede definir una electrofilia semi local o regional condensada para el átomo k, (Roy et al., 2005), dada por:

$$\omega_k = \frac{\mu^2}{2} S_k^+ \quad (19)$$

En la derivación de la ecuación (18), también se asumió que el sitio electrofílico en la molécula será aquel descrito por la blandura local para un ataque nucleofílico S_k^+ .

Dentro del presente modelo, se observa que la electrofilia máxima dentro de una molécula será localizada en el sitio más blando del sistema. Si además se utiliza la relación exacta entre la blandura local y la función de electrofilia de *Fukui*, $S_k^+ = f_k^+ S$, entonces la electrofilia local dada por (19) puede expresarse como:

$$\omega_k = \frac{\mu^2}{2} S_k^+ = \frac{\mu^2}{2} S f_k^+ = \omega f_k^+ \quad (20)$$

De este modo, se muestra que el máximo poder de electrofilia en una molécula será desarrollado en el lugar donde la función de *Fukui* para un ataque nucleofílico f_k^+ exhibirá su máximo valor, es decir, en el sitio activo del electrófilo. (Chattaraj, Duley & Domingo, 2012).

III.4. Índice de Nucleofilia.

La definición de nucleofilia no puede ser deducida dentro de un marco de referencia variacional similar al que conduce a la definición de la electrofilia. Esto debido a que los sistemas que liberan carga electrónica hacia los alrededores ($\Delta N < 0$) deben incrementar su energía para mantener un valor negativo del potencial químico electrónico.

Una sola y cuantitativa definición de un índice de nucleofilia teórica ha sido muy difícil de establecer. *Pérez* y colaboradores presentaron una revisión de las diferentes propuestas que se han publicado en su búsqueda. (Pérez et al., 2009).

Por otro lado, el índice de nucleofilia (N) no puede ser definido como la inversa de la electrofilia en un sentido matemático: $N = 1/\omega$ ó $N = 1 - \omega$. (Chattaraj & Maiti, 2001). La primera relación falla porque ésta no tiene una definición física clara, y la segunda falla porque la cantidad no está normalizada con la unidad. Esto significa que la electrofilia y nucleofilia no pueden ser opuestos extremos de una escala única. La nucleofilia es sin embargo una inversa de la electrofilia sobre bases físicas: mientras ω mide la energía de estabilización de una especie química sobre la aceptación de carga electrónica de los alrededores, la cantidad N mide el cambio de energía (no

necesariamente conducente a un mínimo), cuando el flujo de carga con los alrededores es de dirección opuesta.

La aproximación más simple de la nucleofilia se relaciona con el valor negativo de potenciales de ionización en fase-gas. (Contreras et al., 2003). La energía del orbital molecular más alto ocupado (HOMO) obtenido dentro del esquema *Kohn-Sham* puede ser utilizado como un descriptor simple de nucleofilia. Por tanto, se introduce el índice de nucleofilia (N) para un sistema dado como:

$$N = \epsilon_{HOMO(Nu)} \text{ (eV)} - \epsilon_{LUMO(TCE)} \text{ (eV)} \quad (21)$$

$\epsilon_{HOMO(Nu)}$ es la energía del HOMO del nucleófilo, y $\epsilon_{HOMO(TCE)}$ corresponde a la energía del HOMO del tetracianoetileno (TCE) tomado como valor de referencia porque ésta representa la energía más baja en una larga serie de moléculas ya consideradas. Es decir, la escala N es simplemente el negativo del potencial de ionización calculado por el teorema de *Koopmans* con un desplazamiento arbitrario como origen. Esta elección permite convenientemente manejar una escala de nucleofilia de valores positivos (el TCE exhibe valor de 0,0 eV con el mismo nivel de teoría). (Jaramillo et al., 2008).

El teorema de *Koopmans* afirma que en la Teoría *Hartree-Fock*-Restringida (RHF) la primera energía de ionización de un sistema molecular es igual al negativo del valor propio para aquel orbital si se asume que no hay reorganización de la distribución electrónica para los otros electrones. (Koopmans, 1934). DFT admite su propia versión del teorema de *Koopmans* muy similar a la de *Hartree-Fock*. El teorema iguala la energía de ionización del sistema de N electrones con el negativo de la energía HOMO obtenido dentro del esquema *Kohn-Sham*. (Poltzer & Abu-Awwad, 1998).

Es interesante notar que dentro del esquema *Kohn-Sham* DFT, el significado físico de las energías del orbital implica que debe cumplir con el teorema de *Janak*, es decir, la derivada de la energía total con respecto a un orbital ocupado es igual al valor propio del orbital, independientemente de la forma del funcional de correlación de intercambio. Esto conduce a una rigurosa conexión entre las energías del estado fundamental de sistemas con N y $(N+1)$ partículas. (Janak, 1978).

La reactividad local (o sitio selectivo) de una especie química son representados por descriptores de reactividad local. Uno de ellos son los índices de la función de *Fukui* (llamado así debido a la similitud conceptual con la teoría orbital molecular de frontera

de *Fukui*) (Fukui, 1982). Para describir el carácter nucleofílico de un sitio reactivo dentro de la molécula, un índice de nucleofilia local N_k puede obtenerse usando la relación:

$$N_k = N f_k^- \quad (22)$$

donde N_k es la función de *Fukui* para el ataque electrofílico a un sitio específico k. Note que el índice de nucleofilia conduce a una escala absoluta, la cual únicamente depende de las características electrónicas del nucleófilo; por tanto, es independiente del par electrofílico. (Pratihari & Roy, 2010).

Recientemente, *Jaramillo* y colaboradores (Jaramillo et al., 2006) introdujeron un nuevo modelo empírico, que depende del sistema electrofílico y sugiere que el índice de nucleofilia puede escribirse como:

$$N = \frac{1}{2} \frac{(\mu_A - \mu_B)^2}{(\eta_A + \eta_B)^2} n_A \quad (23)$$

asumiendo que A es el nucleófilo y B es el electrofílico. Por tanto, la escala nucleofílica correspondiente es de naturaleza relativa, en contraste con la escala de electrofilia calculada por la ecuación (17), ésta varía de un electrofílico a otro. Definir una versión local del índice de nucleofilia es más complicado debido a la dificultad en definir una dureza local. Pero ésta ha permitido estudiar varias reacciones con diferentes especies electrofílicas. (Jaramillo, Fuentealba & Pérez, 2006).

Aunque hay importantes reacciones para radicales, poca información se encuentra sobre la clasificación de radicales de acuerdo con la electrofilia y nucleofilia. (De Vleeschouwer et al., 2007).

III.5. Potencial electrostático.

La evaluación de representaciones gráficas de propiedades moleculares puede ser muy útil como primer paso en el estudio de propiedades de compuestos. Propiedades relevantes son mostrados como superficies tridimensionales por software, permitiendo datos numéricos para ser evaluados en forma más directa y sencilla. Tales propiedades incluyen orbitales moleculares, la densidad electrónica y el potencial electrostático. (Murray & Politzer, 2011).

El potencial electrostático $V_{TOT}(r)$ describe la interacción de una unidad de carga (positiva) en un cierto punto con el sistema actual.

$$V_{TOT}(r) = V_{nuc}(r) + V_{elec}(r) = \sum_A \frac{Z_A}{|r-R_A|} - \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' \quad (24)$$

donde Z_A es la carga nuclear del átomo A, R_A es la coordenada del núcleo y ρ es la densidad electrónica. (Poltzer, Murray & Concha, 2002). Como se puede ver en la ecuación (24) el potencial electrostático está compuesto por la carga nuclear y la densidad electrónica. El primero contribuye con un valor positivo y el segundo con un valor negativo. El potencial electrostático cerca del núcleo atómico siempre es positivo y el potencial electrostático puede ser positivo o negativo a una distancia del núcleo, está relacionada directamente con las características electrónicas. (Sjoberg & Poltzer, 1990).

La distribución del potencial electrostático en la superficie de *van der Waals* molecular se ha utilizado durante mucho tiempo para predecir los sitios de reacción electrofílica y nucleofílica. Se considera que las áreas con potenciales electrostáticos más positivos son más propensas a atraer reactivos nucleofílicos para atacar y reaccionar. De igual modo, las áreas con potenciales electrostáticos más negativos son más propensas a atraer reactivos electrofílicos. (Murray & Sen, 1996).

Un método común para examinar la distribución del potencial electrostático en la superficie molecular es proyectar el potencial electrostático con diferentes colores en la superficie molecular de acuerdo con el valor. Este gráfico es muy intuitivo. Si se desea llevar la discusión a un nivel cuantitativo se puede utilizar algoritmos de análisis cuantitativo sobre la superficie molecular. (Fuster, Sevin & Silvi, 2000).

III.6. Fenoles.

Los fenoles contienen un grupo hidroxilo unido directamente a un grupo aromático. Son sustratos reactivos a la sustitución electrofílica aromática porque el grupo hidroxilo dona electrones al anillo que estabilizan al carbocatión intermediario formado; el efecto de resonancia dirige la reacción en posición *orto* y *para*. La reacción de nitración del fenol es 1 000 veces más rápida que del benceno. (Rappoport, 2003).

El fenol es un ácido débil en soluciones acuosas en el rango de pH 8-12. Está en equilibrio con el ion fenóxido. La carga negativa sobre el oxígeno es deslocalizada sobre los átomos de carbono *orto* y *para* a través del sistema π . Este comportamiento demuestra que el desplazamiento de la carga electrónica ocurre en posiciones *orto* y *para*.

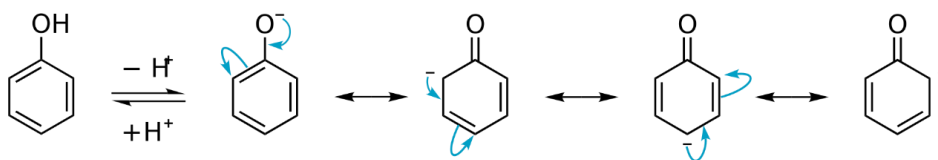


Figura 1. Comportamiento del fenol ante la pérdida del protón ácido. (Wade, Jr. & Simek, 2016).

La sustitución electrofílica aromática es una reacción en la cual un átomo de hidrógeno unido a un sistema aromático es sustituido por un grupo electrófilo. Los electrófilos son especies neutras o cargadas positivamente, con orbitales vacíos, y que son atraídos a un centro abundante en electrones. Los electrófilos participan en una reacción química aceptando un par de electrones para enlazarse a un nucleófilo. Debido a que aceptan electrones, ellos son ácidos de *Lewis*. (Carey & Sundberg, 2007).

La presencia de un segundo grupo en el sistema aromático cambia la reactividad en reacciones de sustitución electrofílica aromática porque modifica el carácter nucleofílico del correspondiente compuesto. Así se espera que un segundo grupo activante sobre el anillo aromático aumente la nucleofilia del correspondiente fenol monosustituido, mientras que la inclusión de un grupo desactivante lo disminuye.

Los índices de *Fukui* son descriptores de reactividad local. Ellos proporcionan información sobre qué átomo en una molécula tiene alta tendencia a perder o aceptar un electrón, es decir, se interpreta cuales átomos y en qué forma son más propensos a experimentar un ataque nucleofílico o electrofílico, respectivamente. (Fuentealba, Pérez & Contreras, 2000)

III.7. Índoles

El indol es un compuesto orgánico heterocíclico planar. Consiste en un anillo bencénico unido al pirrol y muestra un carácter débilmente básico. (Hinman & Lang,

1964). Es la estructura base para un gran número de alcaloides y compuestos químicos con interés terapéutico. (Sundberg, 1970).

El sistema de 10 electrones- π en el indol está formado por un par de electrones del átomo de nitrógeno y ocho electrones de los ocho átomos de carbono. La definición de aromaticidad concebida por *Hückel* es estrictamente aplicada a sistemas de anillos monocíclicos, pero el indol, construido de la fusión de benceno y pirrol, se comporta como un compuesto aromático. La figura 2 muestra la deslocalización electrónica entre N1 y C3 en la unidad de pirrol (carácter de enamina). (Sainsbury, 2001).

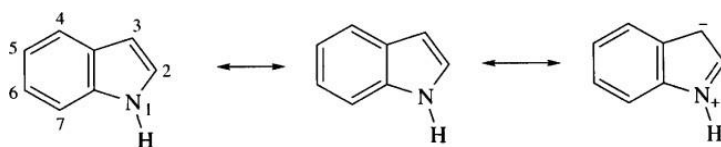


Figura 2. Representación canónica de deslocalización electrónica del indol. (Sainsbury, 2001).

Los electrófilos (E^+) atacan al indol en C3 antes que C2 (figura 3). Esto es el resultado opuesto que el observado en pirroles, sin embargo, puede ser explicado si consideramos el intermediario para cada tipo de reacción. Para una reacción en C3, la energía de activación del intermediario es más bajo porque es posible deslocalizar la carga positiva a través de la resonancia que envuelve el par libre de electrones del nitrógeno. Esta situación favorable no es posible en el correspondiente intermediario al ataque en C2. Cualquier intento de deslocalizar la carga positiva puede interrumpir al sistema de 6 electrones- π del anillo bencénico. (Hinman & Whipple, 1962).

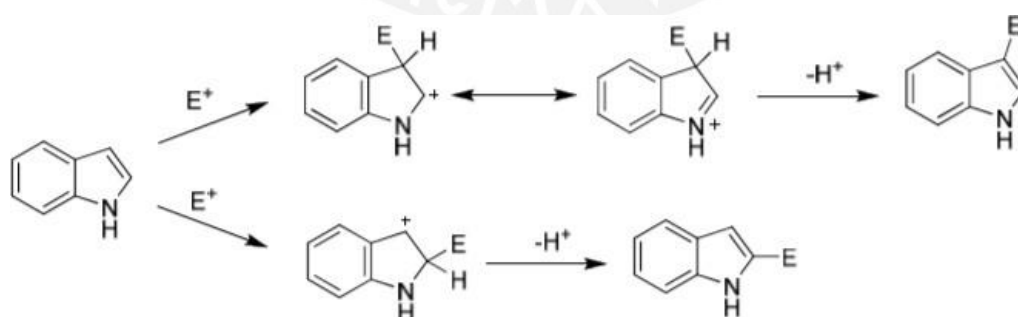


Figura 3. Mecanismos de sustitución electrofílica en el indol. (Sainsbury, 2001).

III.8. Biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno

El biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno, también conocido como norbornadieno (NBD), es un hidrocarburo insaturado debido a dos enlaces dobles aislados y paralelos, separados por 2,37 Å, y donde el ángulo entre los enlaces dobles y los átomos de carbono es 111°. Estos enlaces dobles brindan a la molécula cierta densidad electrónica asociada al enlace- π , manifestando su reactividad química. NBD es un reactivo útil en la síntesis de compuestos orgánicos y organometálicos. (Wang, & Dong, 2019).

El norbornadieno es un acumulador de energía. Modifica su estructura al recibir luz solar. Esta energía se almacena en una estructura cíclica de cuadraciclano energéticamente inestable. Finalmente libera la energía adquirida. (Wang, et al., 2019). (Waidhas, et al., 2019).



IV. HIPÓTESIS

Se propone que la evaluación de índices teóricos de nucleofilia, en el contexto de la teoría del funcional de densidad, es capaz de predecir el comportamiento nucleofílico y electrofílico de moléculas orgánicas polares. El índice de nucleofilia es capaz de evaluar el comportamiento nucleofílico y electrofílico por la influencia de uno y dos grupos sustituyentes en moléculas orgánicas polares. Los valores del índice teórico de nucleofilia en series de indoles, fenoles y biciclos-dienos serán capaces de correlacionarse con sus valores experimentales.



V. METODOLOGÍA

Todos los cálculos fueron llevados a cabo en el paquete de programas de estructura electrónica Gaussian 09 (Frisch, et al., 2009). Gaussian 09 se basa sobre las leyes básicas de la mecánica cuántica para predecir la energía y la estructura de moléculas. Los cálculos fueron ejecutados utilizando la teoría del funcional de densidad (DFT) a un nivel B3LYP. El funcional B3LYP consiste en un funcional híbrido de intercambio con tres parámetros Becke (B3) combinado con el funcional de correlación Lee–Yang–Parr (LYP) con los siguientes conjuntos base: 6-31G(d), 6-311G(d) y 6-311++G(dp,df) en fase gas (Foresman & Frisch, 2015).

Las optimizaciones de geometría se realizaron empleando el método por gradiente analítica de *Berny*, que consiste en minimizar una función real eligiendo sistemáticamente valores de entrada tomados de un conjunto permitido y luego computando el valor de la función, logrando así elegir el mínimo más estable energéticamente en la molécula.

El estudio de las funciones de *Fukui*, $f(r)$, se realizó a partir del cálculo puntual para los sistemas catiónicos y aniónicos, variando la multiplicidad y la carga, manteniendo la geometría del sistema neutro. Todos los valores de la función de *Fukui* fueron calculados a partir de diferencias de cargas de *Mulliken* para el grupo de moléculas.

La evaluación de las propiedades electrónicas: potencial químico (μ), dureza molecular (η), índice de electrofilia (ω) e índice de nucleofilia (N) fueron obtenidos a partir de mediciones de los orbitales HOMO y LUMO.

Las superficies de potencial electrostático se obtuvieron de acuerdo con el siguiente procedimiento: Cada molécula fue tratada por una superficie tridimensional característica, correspondiendo al contorno de la densidad electrónica constante. Se optimizaron todos los sistemas con la base 6-31G** y el funcional B3LYP, obteniendo archivos “wfn” (archivos de función de onda). Mediante el software “Multiwfn” se procesó el archivo “wfn”. (Lu & Chen, 2012). La opción 0 permitió iniciar el cálculo del análisis que determinaron los valores máximos y mínimos de dicha superficie reportados en kcal/mol. Luego de exportar los datos obtenidos en archivos del tipo “.pdb” fueron visualizados en el programa “VMD”.

VI. RESULTADOS

VI.1. Estudio de la reactividad en especies fenólicas *p*-sustituidas.

El estudio de la reactividad en una serie de fenoles *para*-sustituidos fueron llevados a cabo en 8 sistemas moleculares. En la figura 4 se muestra la estructura base del fenol, y en la tabla 1 se lista los grupos sustituyentes en el fenol, todos en posición 4.

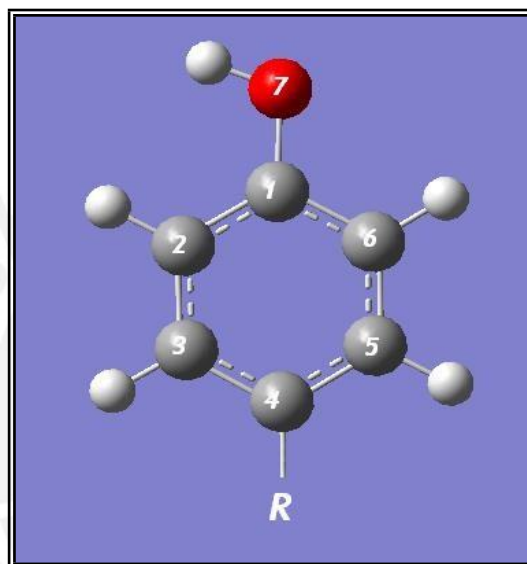


Figura 4. Estructura de base fenólica.

Tabla 1. Sistemas con grupos sustituyentes.

Sistema	R
a	-H
b	-NH ₂
c	-OCH ₃
d	-OH
e	-CH ₃
f	-Cl
g	-CN
h	-NO ₂

Nivel de teoría B3LYP/6-31G(d)

La tabla 2 muestra los valores de la función de *Fukui* para un ataque electrofílico (f_x^-), calculados de acuerdo con la ecuación 15, en fase-gas, para ocho sistemas fenólicos *p*-sustituídos usando el nivel de cálculo B3LYP/6-31G(d).

Tabla 2. Función de *Fukui* en especies fenólicas *p*-sustituídas para un ataque electrofílico.

	f_k^- (para un ataque electrofílico)							
	a	b	c	d	e	f	g	h
C1	0,043	0,049	0,046	0,049	0,044	0,041	0,039	0,038
C2	0,059	0,034	0,044	0,044	0,048	0,047	0,048	0,056
C3	0,014	0,040	0,039	0,039	0,030	0,025	0,029	0,029
C4	0,080	0,018	0,046	0,048	0,038	0,026	0,061	0,075
C5	0,020	0,045	0,043	0,044	0,035	0,030	0,033	0,034
C6	0,055	0,035	0,034	0,039	0,050	0,047	0,047	0,052
O7	0,140	0,102	0,108	0,117	0,127	0,121	0,121	0,136

La tabla 3 muestra valores de las propiedades electrónicas en especies fenólicas *p*-sustituídas, obtenidas con el conjunto base 6-31G(d). A partir de las energías de los orbitales HOMO y LUMO se obtuvieron los valores del potencial químico, μ (eV), de acuerdo con la ecuación 6, dureza global, η (eV), de acuerdo con la ecuación 7, índice de electrofilia, ω (eV), de acuerdo con la ecuación 17, e índice de nucleofilia global N (eV), de acuerdo con la ecuación 21.

Tabla 3. Propiedades electrónicas de especies fenólicas *p*-sustituídas.

Sistema	HOMO	LUMO	μ (eV)	η (eV)	ω (eV)	N (eV)
a	-0,21894	0,00132	-2,961	5,994	0,731	3,636
b	-0,18340	0,00449	-2,434	5,113	0,579	4,603
c	-0,19640	0,00020	-2,669	5,350	0,666	4,250
d	-0,19891	-0,00230	-2,738	5,350	0,700	4,181
e	-0,21101	-0,00258	-2,836	5,812	0,692	3,852
f	-0,22379	-0,01478	-3,246	5,688	0,926	3,504
g	-0,24250	-0,04000	-3,844	5,510	1,341	2,995
h	-0,25432	-0,08163	-4,571	4,699	2,223	2,673

La tabla 4 muestra valores del índice de nucleofilia local (N_k), calculados de acuerdo con la ecuación 22, para los sistemas fenólicos *p*-sustituidos obtenidas a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d). Además, la figura 5 muestra las estructuras de fenoles *p*-sustituidos con valores de N_k de la tabla 4.

Tabla 4. Índice de nucleofilia local para sistemas fenólicos *p*-sustituidos.

	N_k (eV)							
	a	b	c	d	e	f	g	h
C1	0,156	0,226	0,196	0,201	0,169	0,144	0,117	0,102
C2	0,215	0,157	0,187	0,184	0,185	0,165	0,144	0,150
C3	0,051	0,184	0,166	0,163	0,116	0,088	0,087	0,078
C4	0,291	0,083	0,196	0,201	0,146	0,091	0,183	0,200
C5	0,073	0,207	0,183	0,184	0,135	0,105	0,099	0,091
C6	0,200	0,161	0,145	0,163	0,193	0,165	0,141	0,139
O7	0,422	0,474	0,459	0,489	0,489	0,424	0,362	0,364

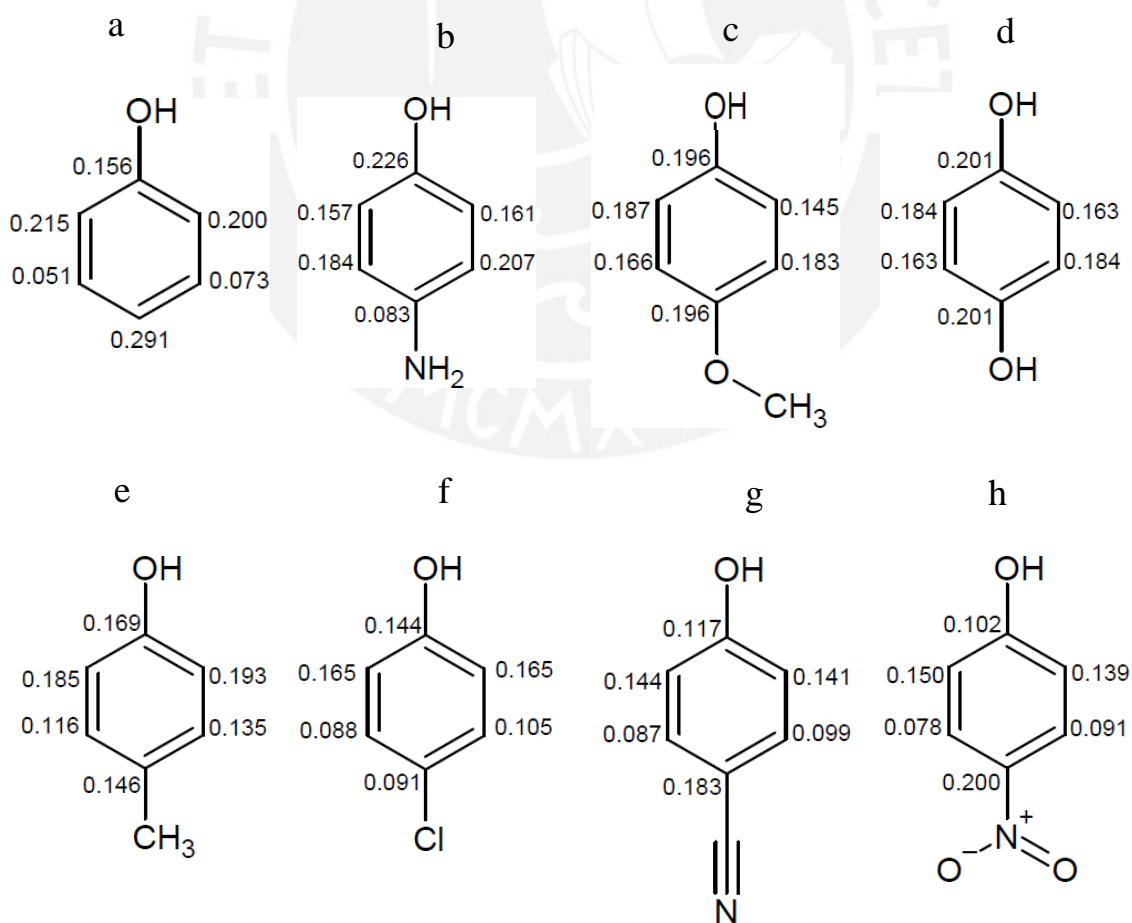


Figura 5. Estructuras de fenoles *p*-sustituidos con valores de índice de nucleofilia calculado a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d).

Nivel de teoría B3LYP/6-311G(d)

La tabla 5 muestra los valores de la función de *Fukui* para un ataque electrofílico (f_x^-), calculados de acuerdo con la ecuación 15, en fase-gas, para ocho sistemas fenólicos *p*-sustituídos usando el nivel de cálculo B3LYP/6-311G(d).

Tabla 5. Función de *Fukui* en especies fenólicas *p*-sustituídas para un ataque electrofílico.

	f_k^- (para un ataque electrofílico)							
	a	b	c	d	e	f	g	h
C1	0,040	0,129	0,044	0,046	0,042	0,039	0,037	0,036
C2	0,076	0,097	0,060	0,058	0,063	0,060	0,062	0,073
C3	0,023	0,077	0,050	0,056	0,044	0,038	0,043	0,037
C4	0,107	0,047	0,041	0,046	0,035	0,026	0,056	0,087
C5	0,030	0,083	0,058	0,058	0,049	0,043	0,047	0,041
C6	0,075	0,107	0,050	0,056	0,068	0,064	0,065	0,071
O7	0,141	0,021	0,109	0,118	0,128	0,121	0,123	0,137

La tabla 6 muestra valores de propiedades electrónicas de las especies fenólicas *p*-sustituídas obtenidas con el conjunto base 6-311G(d). Con las energías de los orbitales HOMO y LUMO se obtuvieron los valores del potencial químico, μ (eV), de acuerdo con la ecuación 6, dureza global, η (eV), de acuerdo con la ecuación 7, índice de electrofilia, ω (eV), de acuerdo con la ecuación 17, e índice de nucleofilia global N (eV), de acuerdo con la ecuación 21.

Tabla 6. Propiedades electrónicas de especies fenólicas *p*-sustituídas.

Sistema	HOMO	LUMO	μ (eV)	η (eV)	ω (eV)	N (eV)
a	-0,22789	-0,01032	-3,241	5,921	0,887	3,393
b	-0,19098	-0,00678	-2,690	5,012	0,722	4,397
c	-0,20480	-0,01129	-2,940	5,266	0,821	4,021
d	-0,20755	-0,01383	-3,012	5,272	0,861	3,946
e	-0,21964	-0,00922	-3,114	5,726	0,847	3,617
f	-0,23254	-0,02642	-3,523	5,609	1,107	3,266
g	-0,25108	-0,04869	-4,079	5,507	1,510	2,762
h	-0,26213	-0,08871	-4,719	4,719	2,414	2,461

La tabla 7 muestra valores del índice de nucleofilia local (N_k), calculados de acuerdo con la ecuación 22, para los sistemas fenólicos *p*-sustituídos obtenidas a un nivel de teoría B3LYP/6-311G(d). La figura 6 muestra las estructuras de fenoles *p*-sustituídos con valores de N_k de la tabla 7.

Tabla 7. Índice de nucleofilia local para sistemas fenólicos *p*-sustituídos.

	N_k (eV)							
	a	b	c	d	e	f	g	h
C1	0,136	0,567	0,177	0,182	0,152	0,127	0,102	0,089
C2	0,258	0,427	0,241	0,229	0,228	0,196	0,171	0,180
C3	0,078	0,339	0,201	0,221	0,159	0,124	0,119	0,091
C4	0,363	0,207	0,165	0,182	0,127	0,085	0,155	0,214
C5	0,102	0,365	0,233	0,229	0,177	0,140	0,130	0,101
C6	0,254	0,470	0,201	0,221	0,246	0,209	0,180	0,175
O7	0,333	0,383	0,438	0,466	0,463	0,395	0,340	0,337

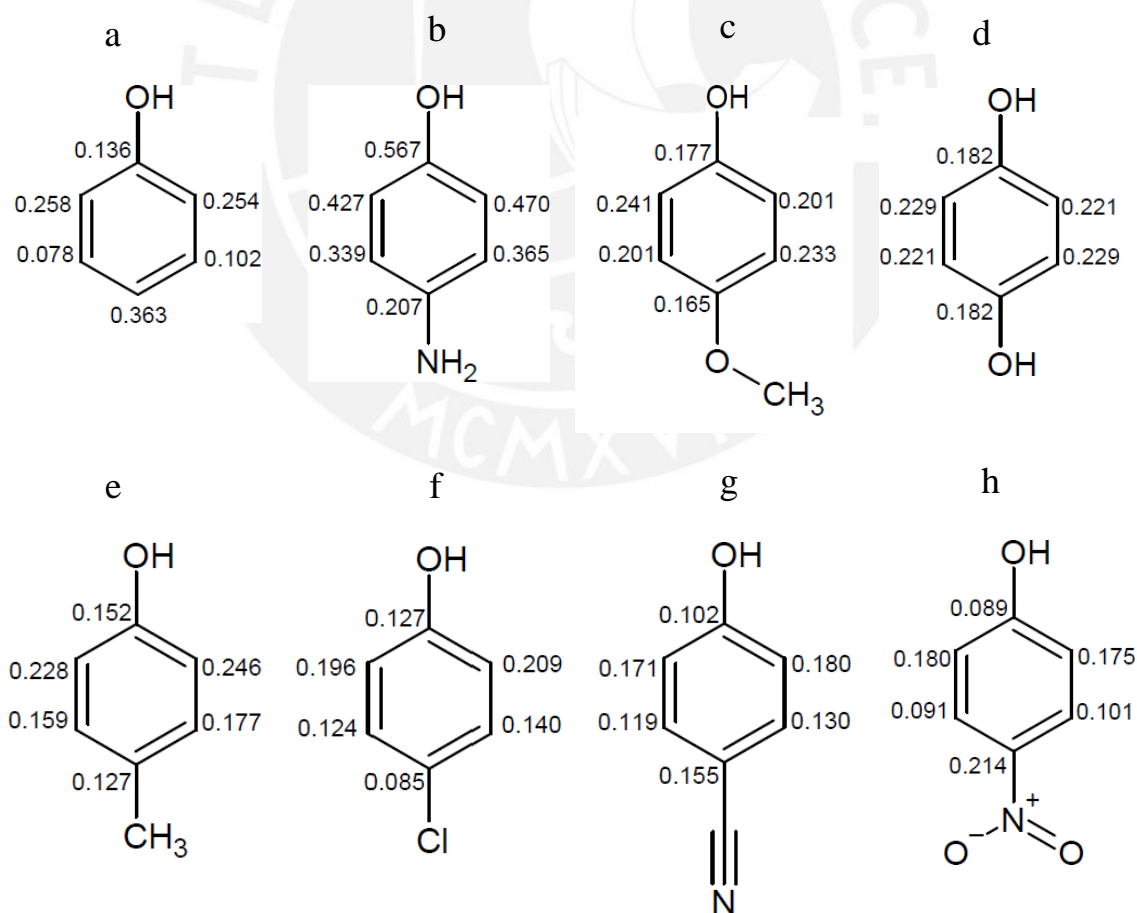


Figura 6. Estructuras de fenoles *p*-sustituídos con valores de índice de nucleofilia calculado a un nivel de teoría B3LYP/6-311G(d).

Nivel de teoría B3LYP/6-311++G(dp,df)

La tabla 8 muestra los valores de la función de *Fukui* para un ataque electrofílico (f_x^-), calculados de acuerdo con la ecuación 15, en fase-gas, para ocho sistemas fenólicos *p*-sustituídos usando el nivel de cálculo B3LYP/6-311++G(dp,df).

Tabla 8. Función de *Fukui* en especies fenólicas *p*-sustituídas para un ataque electrofílico.

	f_k^- (para un ataque electrofílico)							
	a	b	c	d	e	f	g	h
C1	0,027	0,050	0,055	0,044	0,043	0,029	0,012	0,023
C2	0,078	0,031	0,054	0,045	0,044	0,053	0,060	0,083
C3	-0,012	0,051	0,086	0,065	0,067	0,047	0,010	0,028
C4	0,144	0,002	0,037	0,044	0,005	0,046	0,118	0,042
C5	0,011	0,064	0,001	0,045	0,040	0,062	0,025	0,042
C6	0,104	0,066	0,057	0,065	0,078	0,086	0,088	0,102
O7	0,171	0,127	0,134	0,146	0,156	0,148	0,150	0,168

La tabla 9 muestra valores de propiedades electrónicas de las especies fenólicas *p*-sustituídas obtenidas con el conjunto base 6-311++G(dp,df). Con las energías de los orbitales HOMO y LUMO se obtuvieron los valores del potencial químico, μ (eV), de acuerdo con la ecuación 6, dureza global, η (eV), de acuerdo con la ecuación 7, índice de electrofilia, ω (eV), de acuerdo con la ecuación 17, e índice de nucleofilia global N (eV), de acuerdo con la ecuación 21.

Tabla 9. Propiedades electrónicas de especies fenólicas *p*-sustituídas.

Sistema	HOMO	LUMO	μ (eV)	η (eV)	ω (eV)	N (eV)
a	-0,23536	-0,02054	-3,482	5,846	1,037	3,189
b	-0,19871	-0,01813	-2,950	4,914	0,886	4,187
c	-0,21201	-0,02100	-3,170	5,198	0,967	3,825
d	-0,21630	-0,02469	-3,279	5,214	1,031	3,708
e	-0,22592	-0,01935	-3,337	5,621	0,991	3,446
f	-0,23736	-0,03456	-3,700	5,519	1,240	3,135
g	-0,25781	-0,05639	-4,275	5,481	1,667	2,579
h	-0,27042	-0,10024	-5,043	4,631	2,746	2,235

La tabla 10 muestra valores del índice de nucleofilia local (N_k), de acuerdo con la ecuación 22, para los sistemas fenólicos *p*-sustituidos obtenidas a un nivel de teoría B3LYP/6-311++G(dp,df). Así mismo, La figura 7 muestra las estructuras de fenoles *p*-sustituidos con valores N_k de la tabla 10.

Tabla 10. Índice de nucleofilia local para sistemas fenólicos *p*-sustituidos.

	N_k (eV)							
	a	b	c	d	e	f	g	h
C1	0,086	0,209	0,210	0,163	0,148	0,091	0,031	0,051
C2	0,249	0,130	0,207	0,167	0,152	0,166	0,155	0,186
C3	-0,038	0,214	0,329	0,241	0,231	0,147	0,026	0,063
C4	0,459	0,008	0,142	0,163	0,017	-0,144	0,304	0,094
C5	0,035	0,268	0,004	0,167	0,138	0,194	0,064	0,094
C6	0,332	0,276	0,218	0,241	0,269	0,270	0,227	0,228
O7	0,306	0,532	0,513	0,541	0,538	0,464	0,387	0,375

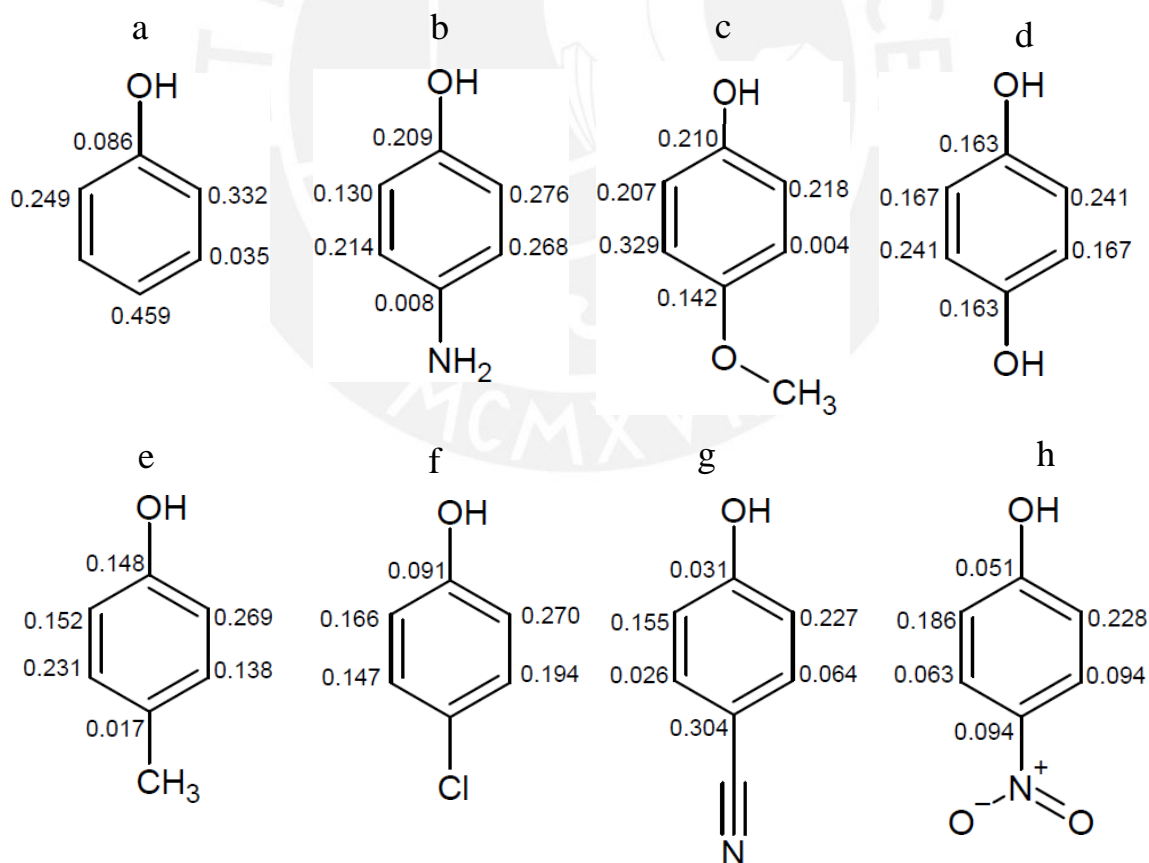


Figura 7. Estructuras de fenoles *p*-sustituidos con valores de índice de nucleofilia calculado a un nivel de teoría B3LYP/6-311++G(dp,df).

La tabla 11 muestra valores de nucleofilia global (N) obtenido en los 3 modelos teóricos de cálculo considerados.

Tabla 11. Nucleofilia global para sistemas fenólicos p -sustituídos a diferentes modelos teóricos.

Sistema	N (eV)		
	6-31G(d)	6-311G(d)	6-311++G(dp,df)
a	3,636	3,393	3,189
b	4,603	4,397	4,187
c	4,250	4,021	3,825
d	4,181	3,946	3,708
e	3,852	3,617	3,446
f	3,504	3,266	3,135
g	2,995	2,762	2,579
h	2,673	2,461	2,235

Las figuras 9 y 10 muestran las superficies de potenciales electrostáticos (en kcal/mol) calculados a un nivel B3LYP/6-31G** de los ocho sistemas fenólicos p -sustituídos. Los valores de potenciales electrostáticos son mapeados sobre regiones de superficie con la misma densidad electrónica, y mostrados como zonas de variada intensidad de colores rojo y azul. La zona de mayor potencial electrostático (negativo) corresponde al color azul.

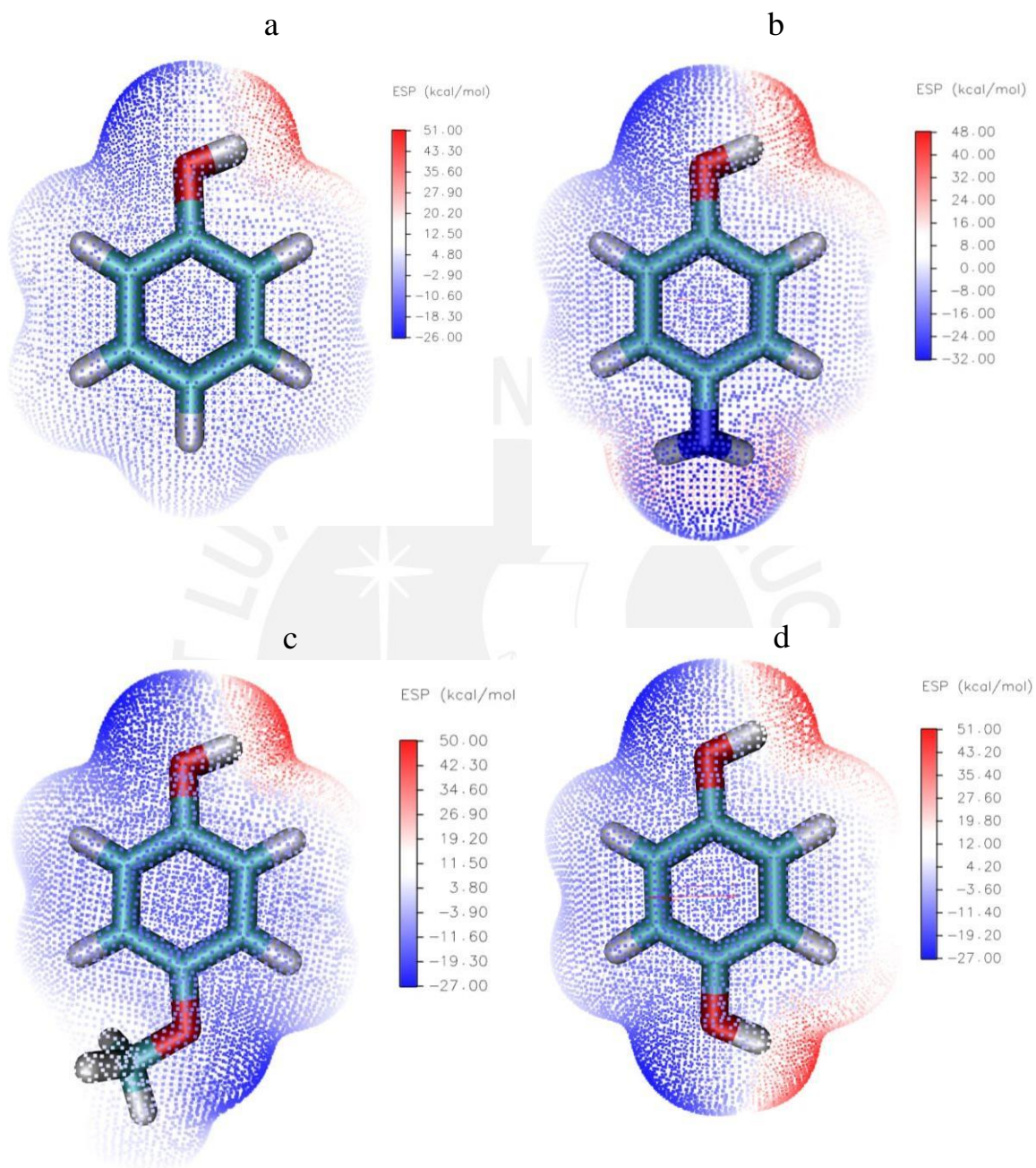


Figura 8. Potenciales electrostáticos (en kcal/mol) de compuestos: (a) fenol, (b) *p*-amino fenol, (c) *p*-metoxi fenol y (d) *p*-hidroxi fenol.

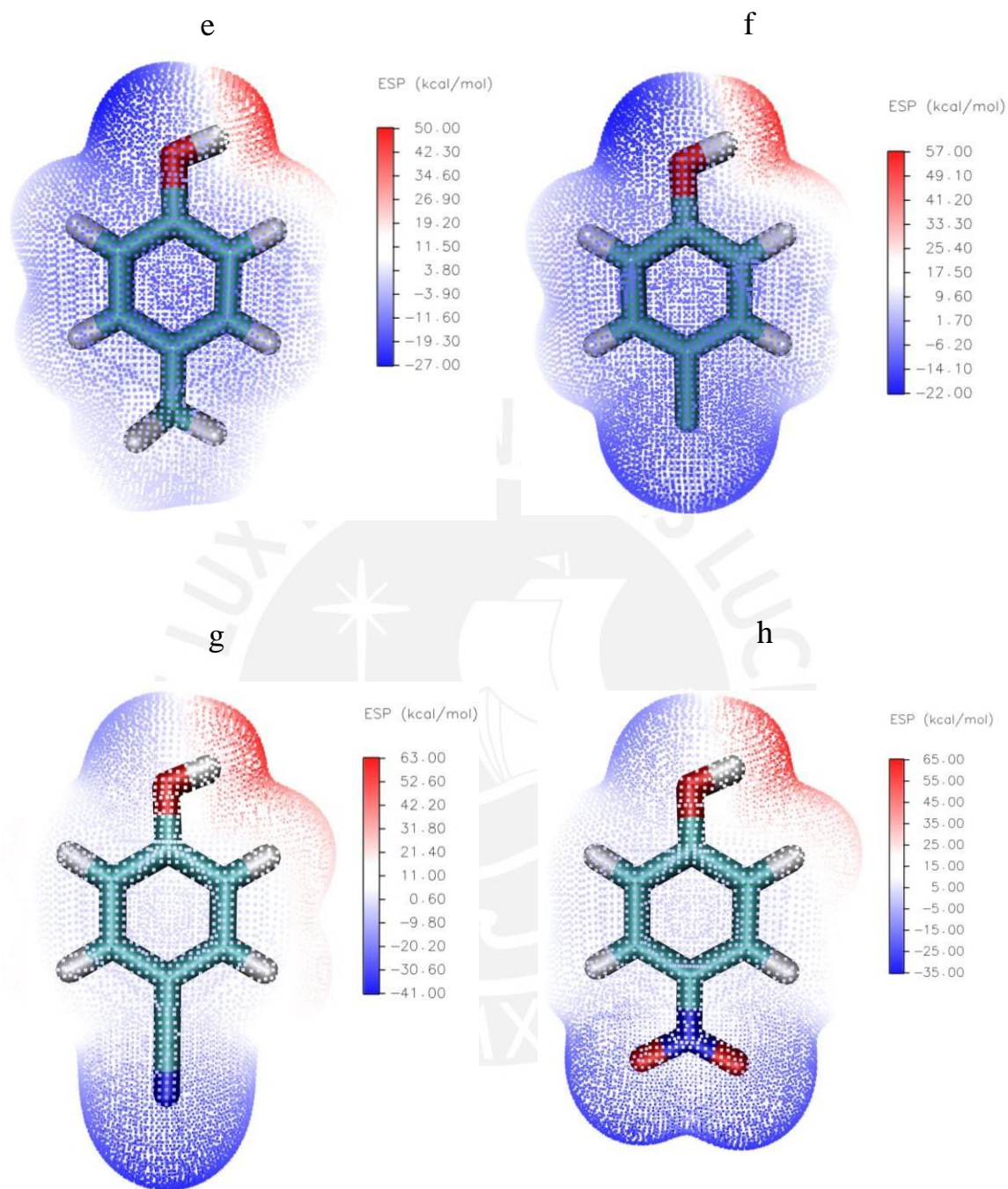


Figura 9. Potenciales electrostáticos (en kcal/mol) de compuestos: (e) *p*-metil fenol, (f) *p*-cloro fenol, (g) *p*-ciano fenol y (h) *p*-nitro fenol.

VI.2. Estudio de la reactividad en especies indólicas 5-sustituidas.

El estudio de la reactividad en una serie de indoles 5-sustituidos fueron llevados a cabo en diez sistemas moleculares. En la figura 10 se observa la estructura de indol y en la tabla 12 se muestra los grupos sustituyentes al indol en posición 5.

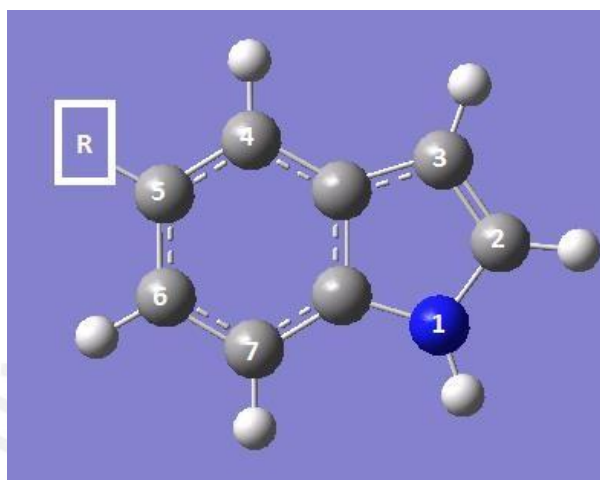


Figura 10. Estructura de base indol.

Tabla 12. Sistemas con grupos sustituyentes.

Sistema	R
i	-NH ₂
j	-OH
k	-OCH ₃
l	-OCOPh
m	-CH ₃
n	-H
o	-Cl
p	-COOH
q	-CN
r	-NO ₂

Nivel de teoría B3LYP/6-31G(d)

La tabla 13 muestra valores de la función de Fukui (f_x^-), calculados de acuerdo con la ecuación 15, en fase-gas, para diez sistemas indólicos 5-sustituídos para un ataque electrofílico a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d).

Tabla 13. Función de Fukui en especies indólicas 5-sustituídas para un ataque electrofílico.

	f_k^-									
	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
N1	0,070	0,061	0,057	0,055	0,060	0,050	0,062	0,046	0,080	0,045
C2	0,017	0,031	0,029	0,026	0,051	0,070	0,045	0,072	0,049	0,075
C3	0,114	0,071	0,066	0,064	0,077	0,076	0,079	0,073	0,165	0,076
C4	0,130	0,084	0,081	0,079	0,080	0,068	0,073	0,077	0,129	0,074
C5	0,004	0,040	0,040	0,040	0,050	0,018	0,007	0,002	0,042	0,017
C6	0,027	0,018	0,016	0,021	0,029	0,037	0,026	0,049	0,031	0,054
C7	0,047	0,058	0,058	0,054	0,062	0,058	0,058	0,055	0,075	0,051

La tabla 14 muestra valores de propiedades electrónicas de diez sistemas indólicos 5-sustituídos a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d). Los valores de μ (eV), η (eV), ω (eV) y N (eV) fueron obtenidos a partir de energías de los orbitales HOMO y LUMO.

Tabla 14. Propiedades electrónicas de especies indólicas 5-sustituídas.

Sistema	HOMO	LUMO	μ (eV)	η (eV)	ω (eV)	N (eV)
i	-0,19216	-0,01891	-2,872	4,714	0,875	4,365
j	-0,19058	-0,00450	-2,654	5,064	0,696	4,408
k	-0,18750	-0,00321	-2,595	5,015	0,671	4,492
l	-0,19246	-0,00945	-2,747	4,980	0,758	4,357
m	-0,19554	-0,00258	-2,625	5,391	0,639	4,273
n	-0,19846	-0,00242	-2,733	5,335	0,700	4,193
o	-0,21072	-0,01671	-3,094	5,279	0,907	3,860
p	-0,21273	-0,03074	-3,313	4,952	1,108	3,805
q	-0,23819	-0,05160	-3,943	5,077	1,531	3,112
r	-0,24215	-0,09088	-4,531	4,116	2,494	3,000

La tabla 15 muestra valores de índice de nucleofilia local (N_k) para los diez sistemas indólicos 5-sustituídos a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d) y en la figura 11 se observan los valores de N_k sobre las estructuras de indoles 5-sustituídos.

Tabla 15. Índice de nucleofilia local para sistemas indólicos 5-sustituidas.

	N_k (eV)									
	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
N1	0,306	0,269	0,256	0,240	0,256	0,269	0,239	0,175	0,249	0,135
C2	0,074	0,137	0,130	0,113	0,218	0,294	0,174	0,274	0,152	0,225
C3	0,498	0,313	0,296	0,279	0,329	0,319	0,305	0,278	0,513	0,228
C4	0,567	0,370	0,364	0,344	0,342	0,285	0,282	0,293	0,401	0,222
C5	-0,017	0,176	0,180	0,174	0,021	0,076	0,027	-0,008	0,131	0,051
C6	0,118	0,079	0,072	0,091	0,124	0,155	0,100	0,184	0,096	0,162
C7	0,205	0,256	0,261	0,235	0,265	0,243	0,224	0,209	0,233	0,153

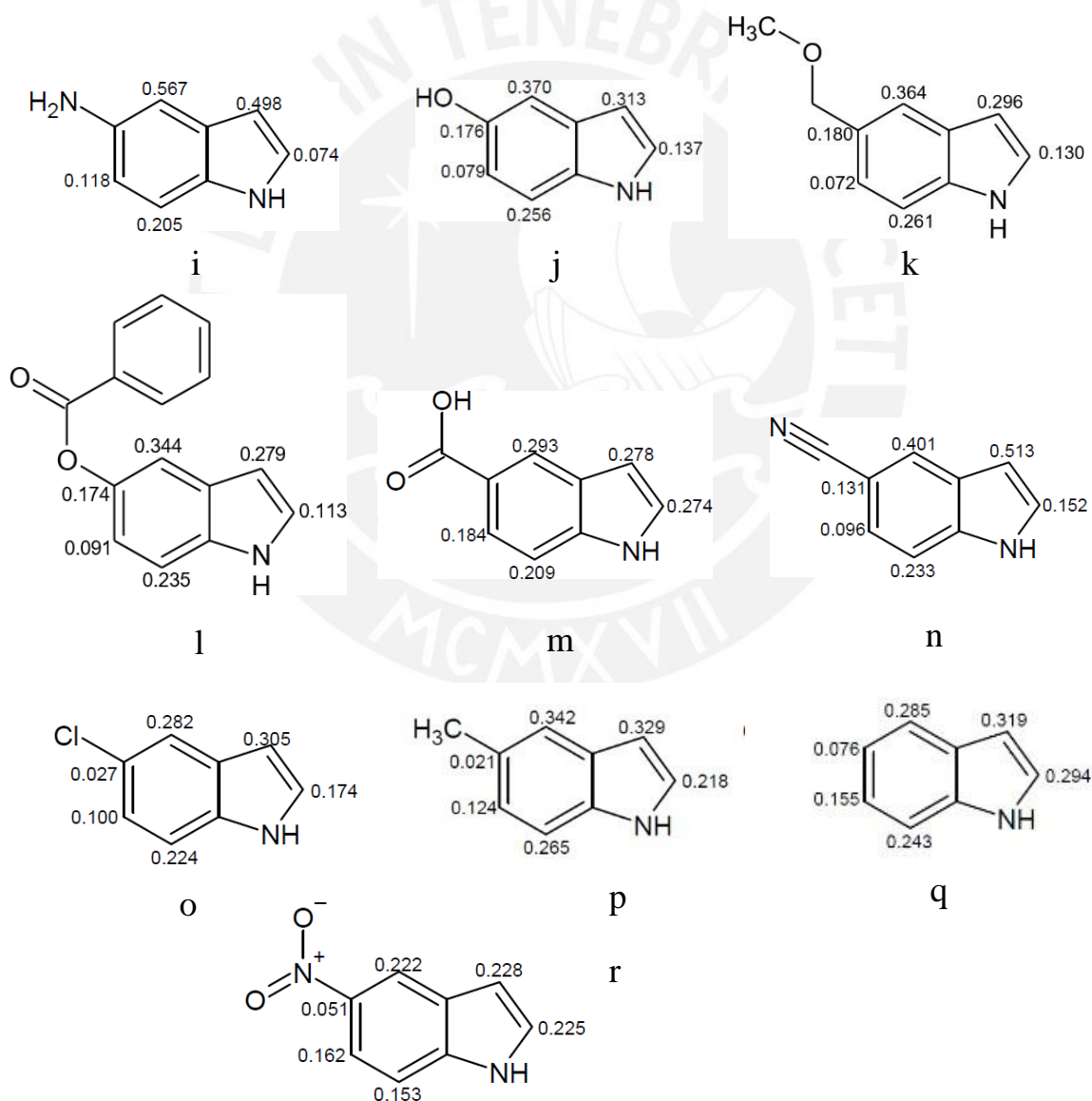


Figura 11. Estructuras de indoles 5-sustituidos con valores de índice de nucleofilia calculado a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d).

Nivel de teoría B3LYP/6-311G(d)

La tabla 16 muestra valores de la función de Fukui (f_x^-), calculadas de acuerdo con la ecuación 15, en fase-gas para 10 sistemas indólicos 5-sustituídos para un ataque electrofílico a un nivel de teoría B3LYP/6-311G(d).

Tabla 16. Función de Fukui en especies indólicas 5-sustituídas para un ataque electrofílico.

	f_k^-									
	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
N1	0,045	0,061	0,056	0,056	0,058	0,047	0,061	0,043	0,054	0,042
C2	0,035	0,040	0,038	0,034	0,063	0,084	0,056	0,087	0,072	0,090
C3	0,068	0,092	0,085	0,082	0,105	0,107	0,104	0,104	0,108	0,107
C4	0,105	0,114	0,109	0,107	0,105	0,089	0,100	0,093	0,098	0,091
C5	0,020	0,034	0,033	0,033	0,053	0,027	0,002	0,004	0,013	0,014
C6	0,065	0,030	0,022	0,028	0,044	0,050	0,038	0,064	0,057	0,070
C7	0,035	0,040	0,083	0,078	0,090	0,088	0,084	0,083	0,082	0,079

La tabla 17 muestra valores de propiedades electrónicas de diez sistemas indólicos 5-sustituídos a un nivel de teoría B3LYP/6-311G(d). Los valores de μ (eV), η (eV), ω (eV) y N (eV) fueron obtenidos a partir de energías de los orbitales HOMO y LUMO.

Tabla 17. Propiedades electrónicas de especies indólicas 5-sustituídas.

Sistema	HOMO	LUMO	μ (eV)	η (eV)	ω (eV)	N (eV)
i	-0,18512	-0,00859	-2,636	4,804	0,723	4,556
j	-0,19913	-0,01517	-2,916	5,006	0,849	4,175
k	-0,19586	-0,01383	-2,853	4,953	0,822	4,264
l	-0,20131	-0,02107	-3,026	4,905	0,933	4,116
m	-0,20433	-0,01308	-2,958	5,204	0,841	4,034
n	-0,20735	-0,01310	-2,999	5,286	0,851	3,952
o	-0,21956	-0,02746	-3,361	5,227	1,080	3,619
p	-0,22106	-0,03928	-3,542	4,947	1,268	3,579
q	-0,23226	-0,04392	-3,758	5,125	1,378	3,274
r	-0,23527	-0,07967	-4,285	4,234	2,168	3,192

La tabla 18 muestra valores de índice de nucleofilia local (N_k) para los diez sistemas indólicos 5-sustituídos a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d) y en la figura 12 se observan los valores de N_k sobre las estructuras de indoles 5-sustituídos.

Tabla 18. Índice de nucleofilia local para sistemas indólicos 5-sustituídos.

	N_k (eV)									
	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
N1	0,205	0,255	0,239	0,230	0,234	0,241	0,221	0,154	0,177	0,134
C2	0,159	0,167	0,162	0,140	0,254	0,332	0,203	0,311	0,236	0,287
C3	0,310	0,384	0,362	0,338	0,424	0,429	0,376	0,372	0,354	0,341
C4	0,478	0,476	0,465	0,440	0,424	0,352	0,362	0,333	0,321	0,290
C5	0,091	0,142	0,141	0,136	-0,020	0,107	-0,007	-0,014	0,043	0,045
C6	0,137	0,125	0,094	0,115	0,177	0,198	0,138	0,229	0,187	0,223
C7	0,296	0,338	0,354	0,321	0,363	0,348	0,304	0,297	0,268	0,252

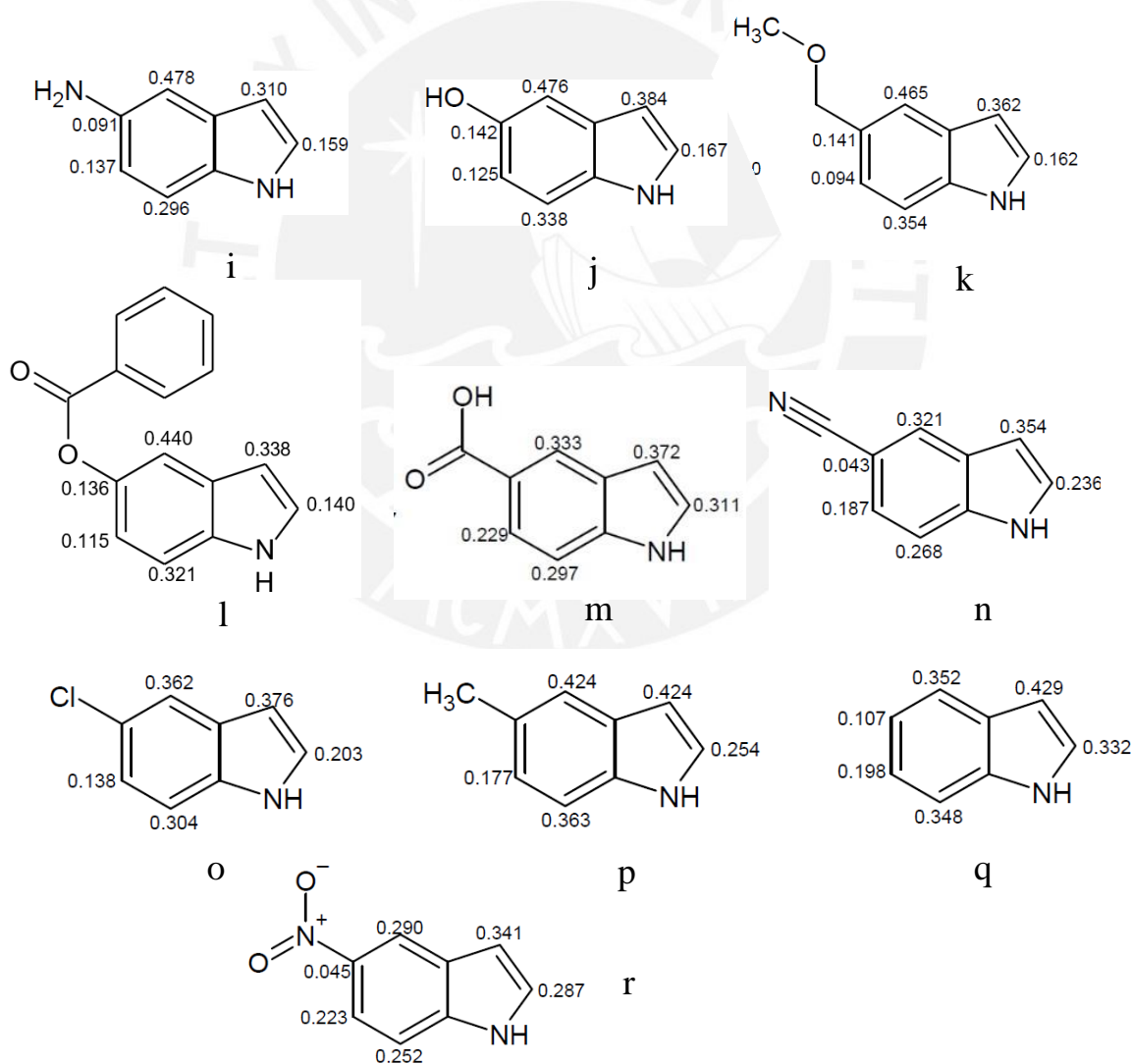


Figura 12. Estructuras de indoles 5-sustituídos con valores de índice de nucleofilia calculado a un nivel de teoría B3LYP/6-311G(d).

Nivel de teoría B3LYP/6-311++G(dp,df)

La tabla 19 muestra valores de la función de Fukui (f_x^-), calculadas de acuerdo con la ecuación 15, en fase-gas para 10 sistemas indólicos 5-sustituidos para un ataque electrofílico a un nivel de teoría B3LYP/6-311++G(dp,df).

Tabla 19. Función de Fukui en especies indólicas 5-sustituidas para un ataque electrofílico.

	f_k^-									
	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
N1	0,047	0,089	0,082	0,081	0,084	0,071	0,088	0,065	0,056	0,067
C2	0,026	0,018	0,012	0,009	0,045	0,068	0,035	0,069	0,058	0,074
C3	0,055	0,148	0,151	0,140	0,159	0,168	0,155	0,156	0,079	0,171
C4	0,076	0,111	0,087	0,122	0,194	0,134	0,161	0,100	0,075	0,099
C5	0,016	0,035	0,023	0,009	0,067	0,027	0,075	0,034	0,024	0,013
C6	0,019	0,033	0,057	0,051	0,006	0,044	0,054	0,042	0,039	0,079
C7	0,047	0,073	0,075	0,086	0,097	0,086	0,069	0,084	0,055	0,055

La tabla 20 muestra valores de propiedades electrónicas de diez sistemas indólicos 5-sustituidos a un nivel de teoría B3LYP/6-311++G(dp,df). Los valores de μ (eV), η (eV), ω (eV) y N (eV) fueron obtenidos a partir de energías de los orbitales HOMO y LUMO.

Tabla 20. Propiedades electrónicas de especies indólicas 5-sustituidas.

Sistema	HOMO	LUMO	μ (eV)	η (eV)	ω (eV)	N (eV)
i	-0,17751	0,00168	-2,392	4,876	0,587	4,764
j	-0,20112	-0,02502	-3,077	4,792	0,989	4,121
k	-0,20229	-0,02277	-3,062	4,885	0,960	4,089
l	-0,20724	-0,02964	-3,223	4,833	1,075	3,955
m	-0,21009	-0,02208	-3,159	5,116	0,975	3,877
n	-0,21372	-0,02239	-3,213	5,206	0,991	3,778
o	-0,22029	-0,03483	-3,471	5,046	1,194	3,599
p	-0,22304	-0,04902	-3,702	4,735	1,447	3,525
q	-0,22881	-0,05452	-3,855	4,743	1,567	3,368
r	-0,22935	-0,07237	-4,105	4,272	1,972	3,353

La tabla 21 muestra valores de índice de nucleofilia local para los diez sistemas indólicos 5-sustituidos a un nivel de teoría B3LYP/6-311++G(dp,df) y en la figura 13 se observan los valores de N_k sobre las estructuras de indoles 5-sustituidos.

Tabla 21. Valores de nucleofilia para sistemas indólicos sustituidos

	$N_k(\text{eV})$									
	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
N1	0,224	0,255	0,367	0,320	0,326	0,223	0,317	0,229	0,189	0,225
C2	0,124	0,167	0,074	0,036	0,174	0,257	0,126	0,243	0,195	0,248
C3	0,262	0,384	0,610	0,554	0,616	0,635	0,558	0,550	0,266	0,573
C4	0,362	0,476	0,457	0,483	0,752	0,506	0,579	0,353	0,253	0,332
C5	0,076	0,142	0,144	0,036	-0,260	0,102	-0,270	0,120	0,081	-0,044
C6	0,091	0,125	0,144	0,202	-0,023	0,166	0,194	0,148	0,131	0,265
C7	0,224	0,338	0,301	0,340	0,376	0,325	0,248	0,296	0,185	0,184

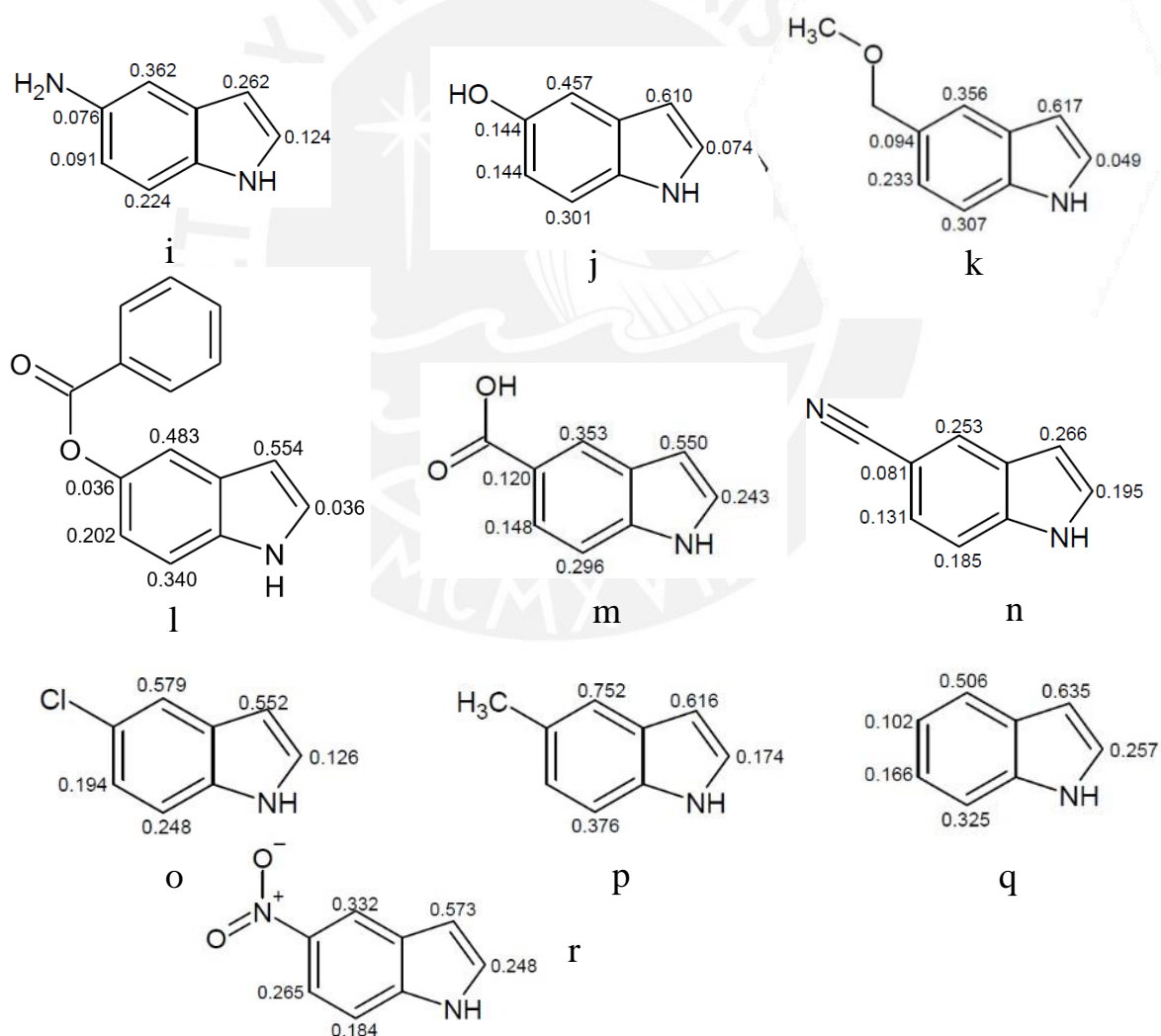


Figura 13. Estructuras de indoles 5-sustituidos con valores de índice de nucleofilia calculado a un nivel de teoría B3LYP/6-311++G(dp,df).

Los potenciales electrostáticos (en kcal/mol) calculados a un nivel B3LYP/6-31G** para los diez sistemas indólicos 5-sustituidos se muestran en las figuras: 14, 15, 16, 17 y 18.

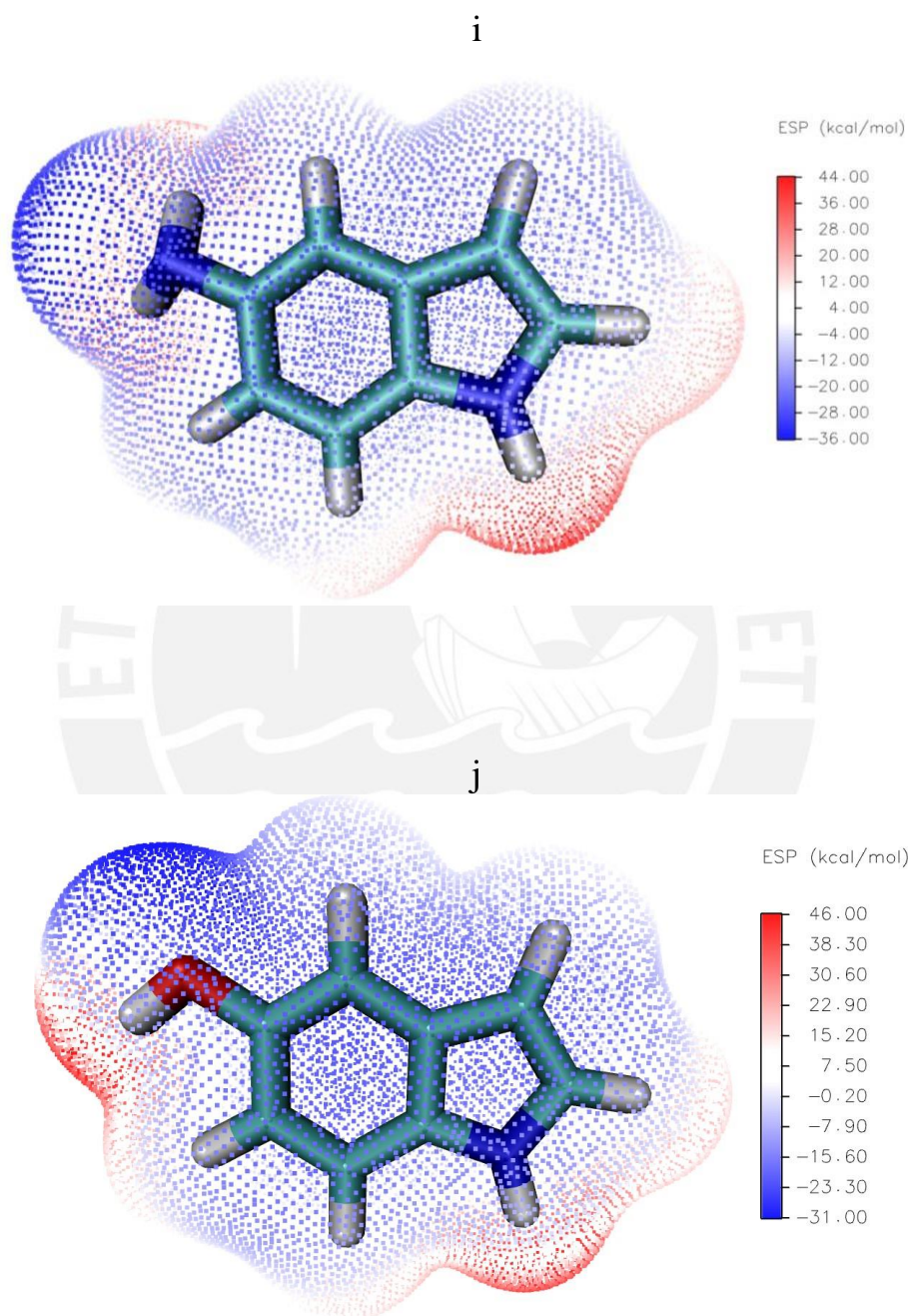
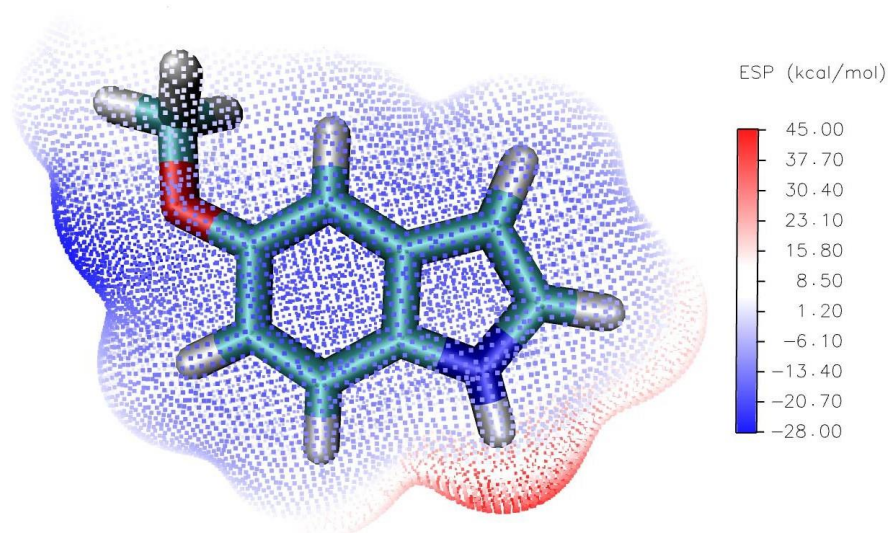


Figura 14. Potenciales electrostáticos (en kcal/mol) de compuestos: (i) 5-amino indol y (j) 5-hidroxi indol.

k



l

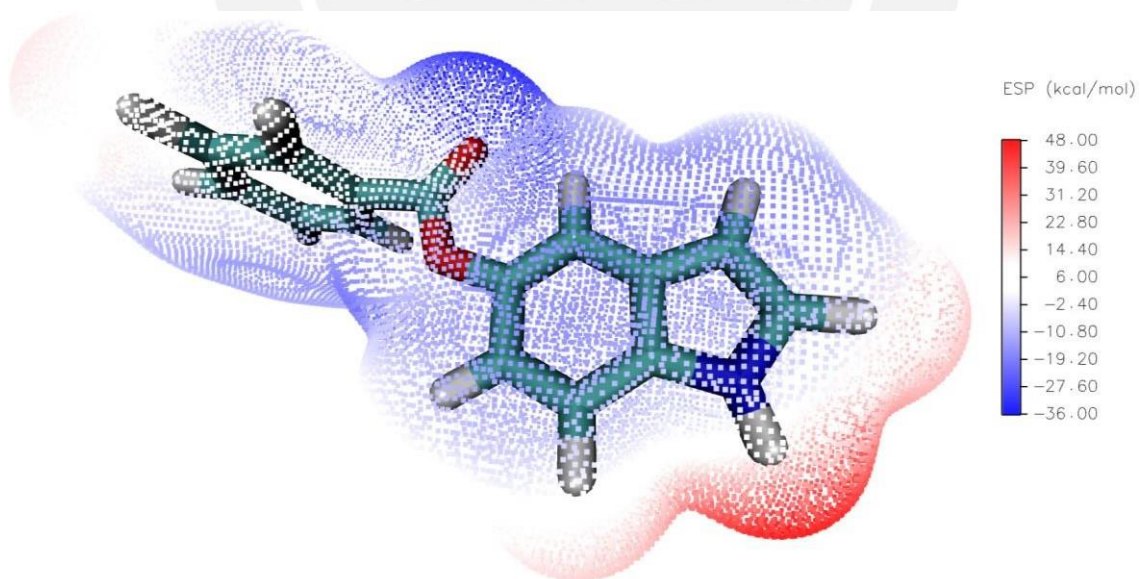
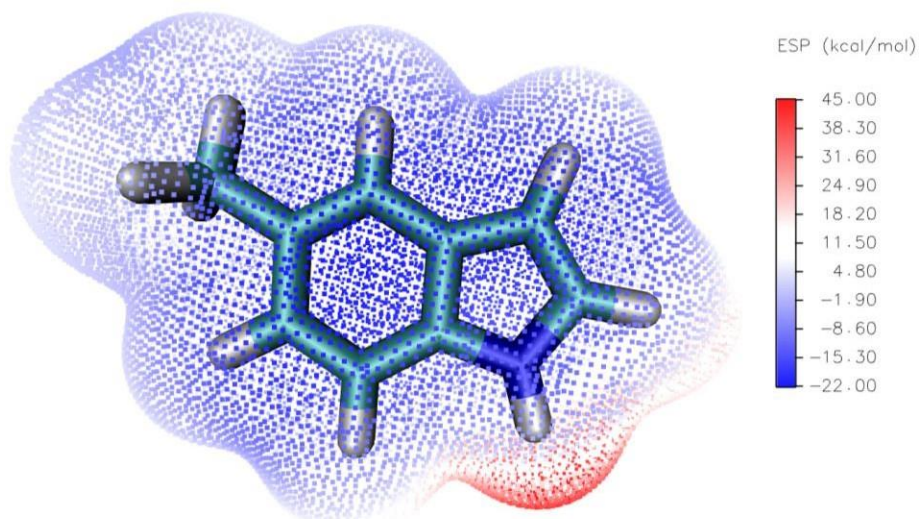


Figura 15. Potenciales electrostáticos (en kcal/mol) de compuestos: (k) 5-metoxi indol y (l) 5-(benzoiloxi)-indol.

m



n

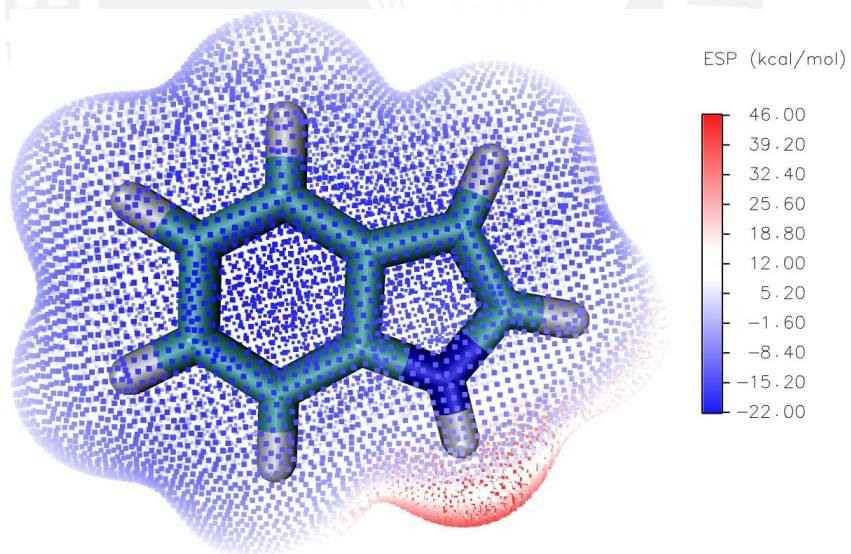
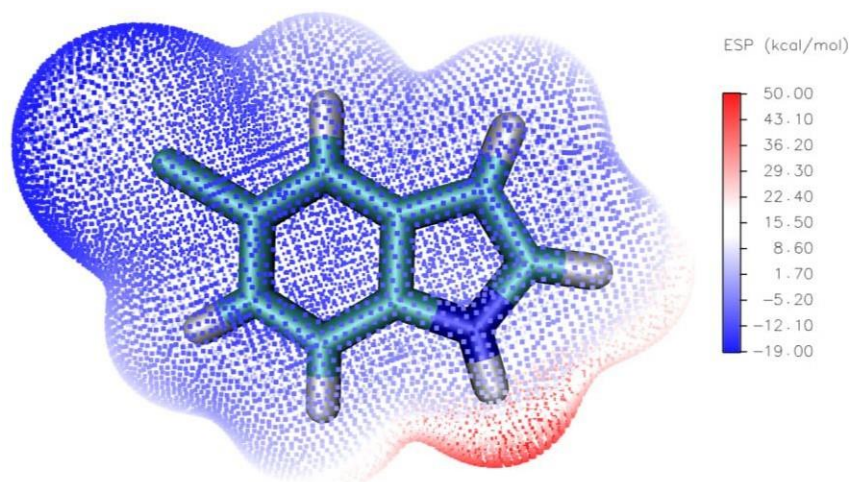


Figura 16. Potenciales electrostáticos (en kcal/mol) de compuestos: (m) 5-metil indol y (n) indol.

o



p

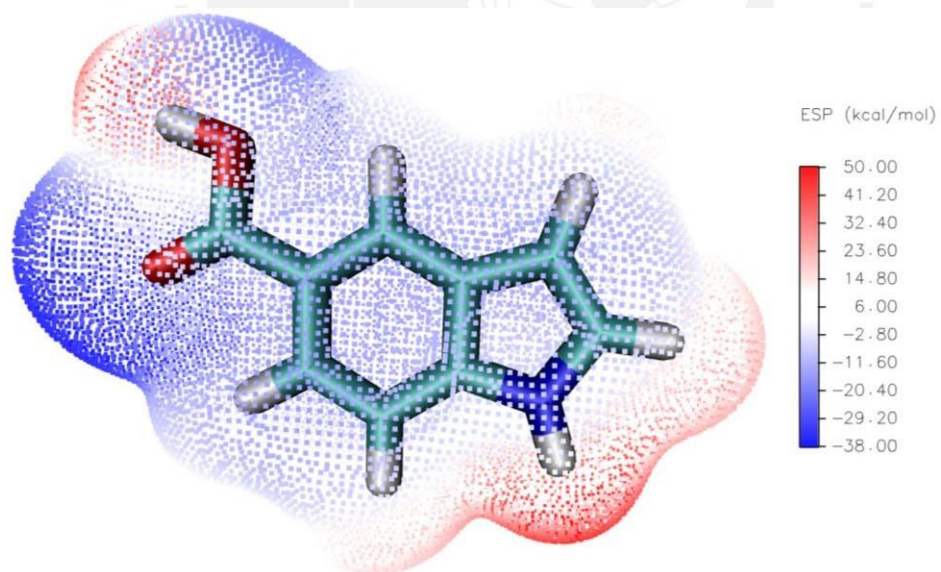


Figura 17. Potenciales electrostáticos (en kcal/mol) de compuestos: (o) 5-cloro indol y (p) ácido indol-5-carboxílico.

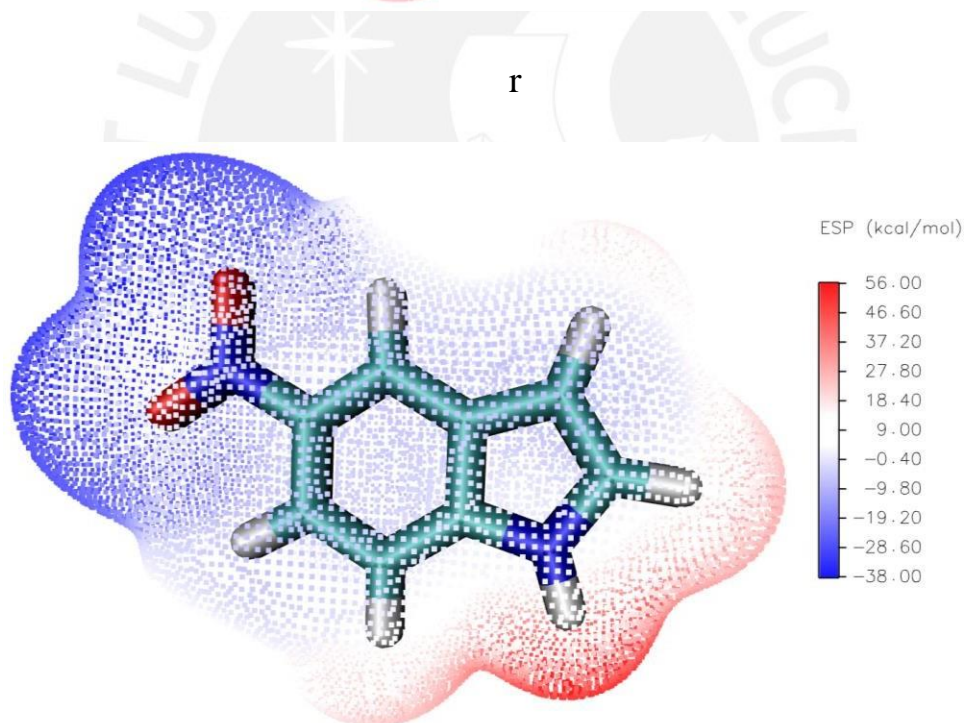
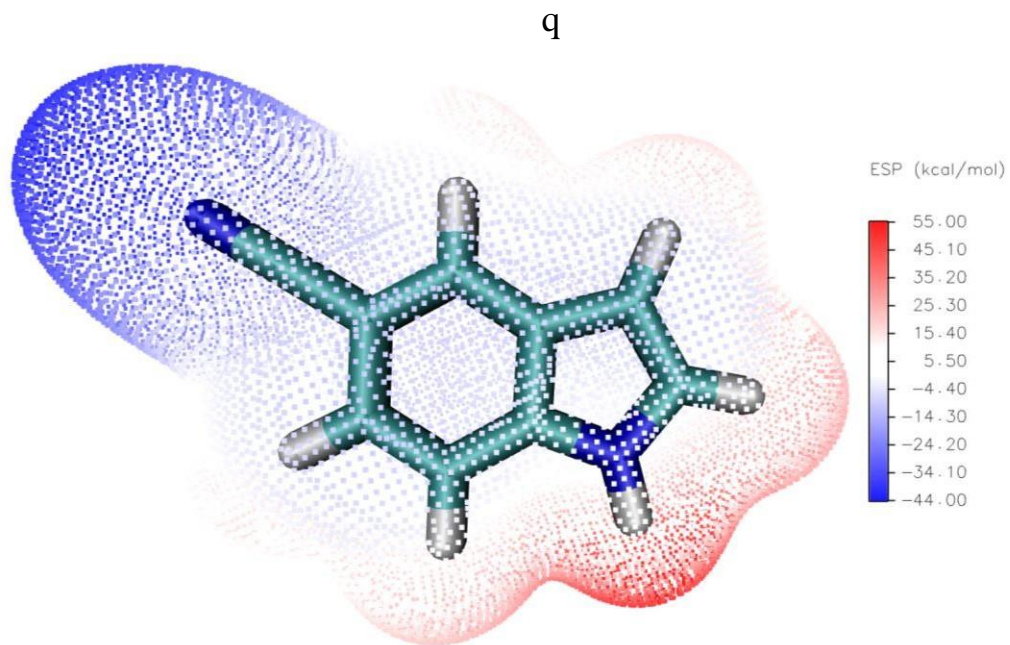


Figura 18. Potenciales electrostáticos (en kcal/mol) de compuestos: (q) 5-ciano indol y (r) 5-nitro indol.

La tabla 22 resume los valores de nucleofilia global N , valores de $\ln k$ (Lakhdar, et al., 2006), valores experimentales de nucleofilia, N (exp), (Kempf, et al. 2003) y potenciales de oxidación E_P medidos por voltamperometría de barrido lineal (Jennings, et al., 1997).

Tabla 22. Nucleofilia global a diferentes modelos teóricos, $\ln k$, nucleofilia experimental, N (exp), y potencial redox (E_P en V) para sistemas indólicos 5-sustituídos.

Moléculas	N (eV)			$\ln k^a$	N (exp) ^a	E_P (V) ^b
	6-31G(d)	6-311G(d)	6-311++G(dp,df)			
i	4,365	4,556	4,764	5,46	7,22	0,56
j	4,408	4,175	4,121	3,50	6,44	0,74
k	4,492	4,264	4,089	3,04	6,22	0,83
l	4,357	4,116	3,955	-----	-----	0,90
m	4,273	4,034	3,877	2,37	6,00	0,94
n	4,193	3,952	3,778	0,83	5,55	1,10
o	3,860	3,619	3,599	-1,61	4,42	1,30
p	3,805	3,579	3,525	-2,75	3,97	1,45
q	3,112	3,274	3,368	-5,65	2,83	1,64
r	3,000	3,192	3,353	-----	-----	1,70

^a(Lakhdar et al., 2006), ^b(Jennings et al. 1997).

En las figuras 19, 20 y 21 se muestran las curvas de correlación entre valores reportados de $\ln k$, E_P y N (exp) versus valores de nucleofilia global calculados con los conjuntos base 6-31G(d), 6-311G(d) y 6-311++G(dp,df), respectivamente.

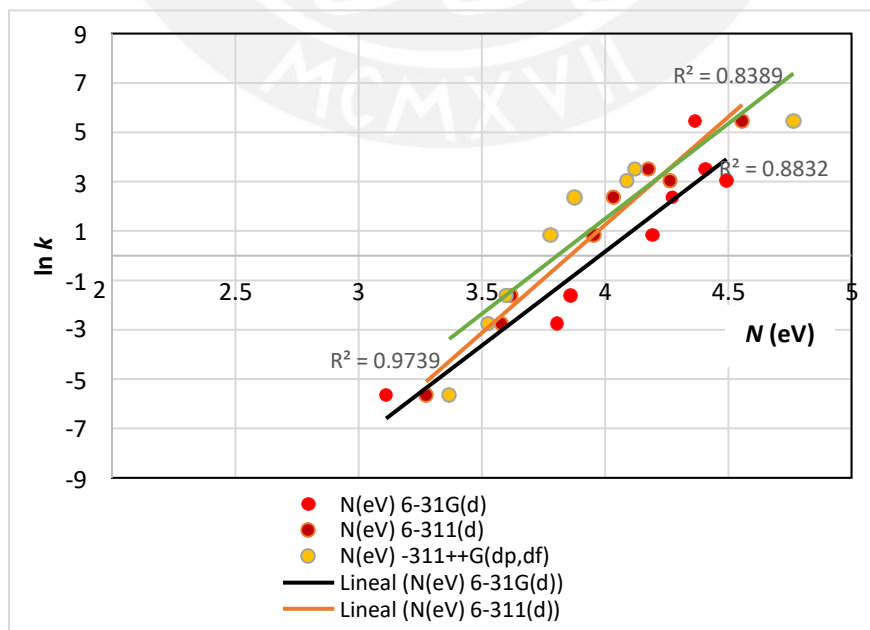


Figura 19. Correlación de $\ln k$ vs. nucleofilia global (N).

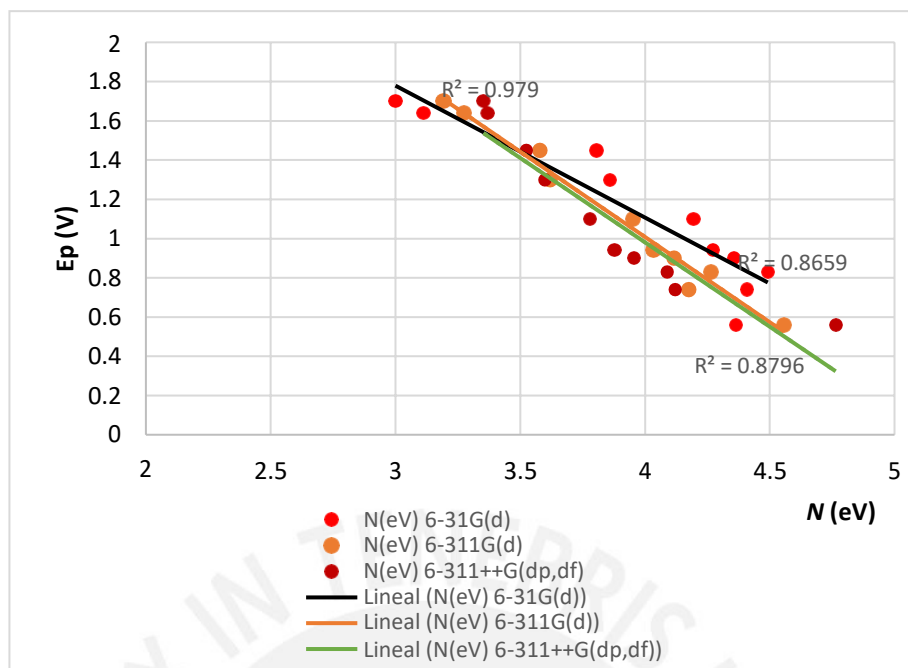


Figura 20. Correlación de potencial redox (E_p) vs. nucleofilia global (N).

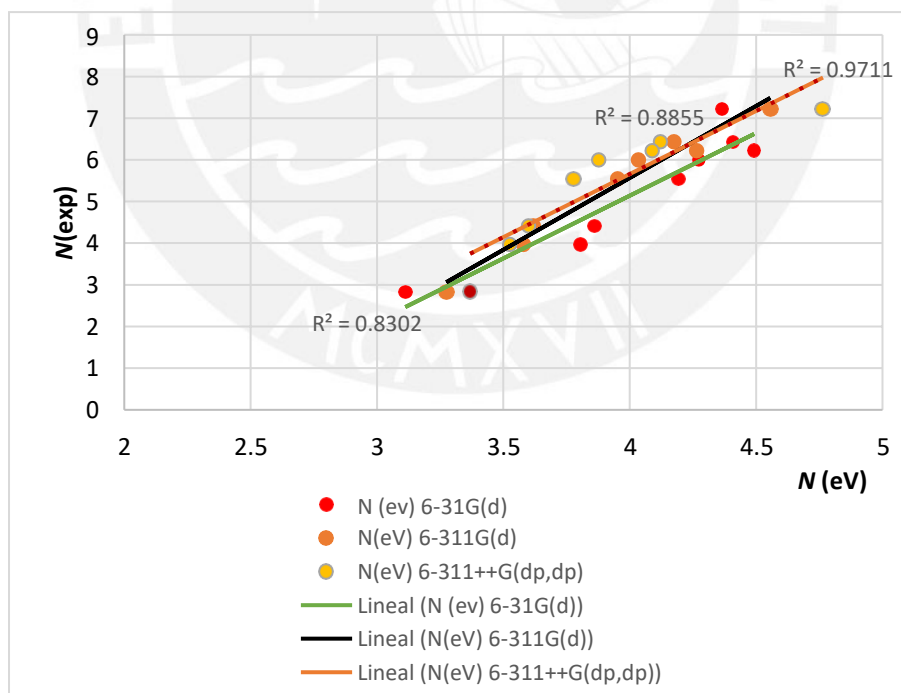
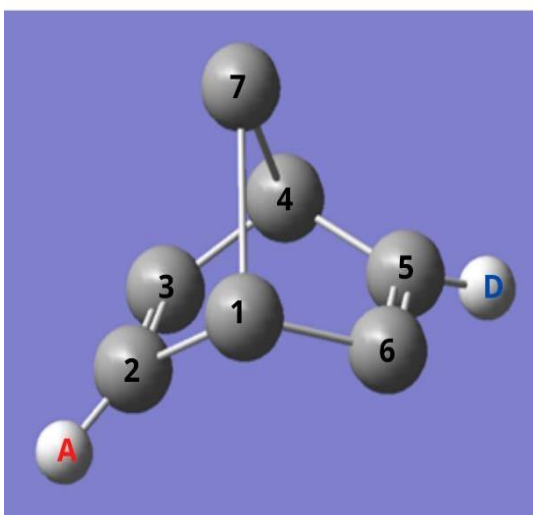


Figura 21. Correlación de nucleofilia experimental, $N(\text{exp})$ vs. nucleofilia global (N).

VI.3. Estudio de la reactividad en especies biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno sustituidos.

Bajo el marco de la teoría del funcional de densidad (DFT) se realizó el estudio de la reactividad química de la molécula biciclo[2,2,1]hepta-2,5-dieno a través de la sustitución de cada doble enlace en la posición 2 y 5 por grupos dadores de electrones (D), como -Me, -OMe, -OH y -NH₂, y grupos sustractores de electrones (A), como -CN, -COMe, -CHO y -NO₂, generando cuatro sistemas monosustituidos y dieciséis sistemas disustituidos, como se lista en la tabla 23.

Tabla 23. Sistemas biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno sustituidos.



Sistema	A	D
NBD	-H	-H
I	-NO ₂	-H
I-a	-NO ₂	-NH ₂
I-b	-NO ₂	-OH
I-c	-NO ₂	-OMe
I-d	-NO ₂	-Me
II	-CHO	-H
II-a	-CHO	-NH ₂
II-b	-CHO	-OH
II-c	-CHO	-OMe
II-d	-CHO	-Me
III	-COMe	-H
III-a	-COMe	-NH ₂
III-b	-COMe	-OH
III-c	-COMe	-OMe
III-d	-COMe	-Me
IV	-CN	-H
IV-a	-CN	-NH ₂
IV-b	-CN	-OH
IV-c	-CN	-OMe
IV-d	-CN	-Me

Los valores de los descriptores electrónicos: índice de nucleofilia N y N_k (ecuaciones 21 y 22), e índice de electrofilia ω y ω_k (ecuaciones 17 y 20) en una serie de biciclo[2,2,1]hepta-2,5-dienos 2,5-disustituídos, fueron obtenidos a partir de energías de los orbitales moleculares HOMO y LUMO.

La tabla 24 muestra valores de electrofilia y nucleofilia locales del norbornadieno (**NBD**) obtenidos con los conjuntos base: 6-31G(d), 6-311G(d) y 6-311++G(dp,df).

Tabla 24. Electrofilia y nucleofilia local para el sistema **NBD** en varios conjuntos base

Sistema	Sitio(k)	ω_k (eV)			N_k (eV)		
		6-31G(d)	6-311G(d)	6-311++G(dp,df)	6-31G(d)	6-311G(d)	6-311++G(dp,df)
NBD	C1	-0,029	-0,040	-0,616	-0,022	-0,045	-0,151
	C2	0,058	0,056	0,063	0,328	0,226	0,441
	C3	0,058	0,056	0,063	0,328	0,226	0,441
	C4	-0,029	-0,040	-0,616	-0,022	-0,045	-0,151
	C5	0,058	0,056	0,063	0,328	0,226	0,441
	C6	0,058	0,056	0,063	0,328	0,226	0,441
	C7	-0,021	-0,025	-0,648	-0,199	-0,168	-0,316

La tabla 25 presenta los valores de nucleofilia y electrofilia global cuando se sustituye el C2 del norbornadieno (**NBD**) con cuatro grupos extractores de electrones, A, ($-\text{NO}_2$, $-\text{CHO}$, $-\text{COCH}_3$ y $-\text{CN}$), obtenidos con los conjuntos base: 6-31G(d), 6-311G(d) y 6-311++G(dp,df).

Tabla 25. Electrofilia y nucleofilia global para los sistemas: **I**, **II**, **III** y **IV** en varios conjuntos base

Sistema	Sustituyente	ω (eV)			N (eV)			
		6-31G(d)	6-311G(d)	6-311++G(dp,df)	6-31G(d)	6-311G(d)	6-311++G(dp,df)	
NBD	A	0,737	0,908	1,067	3,688	3,434	3,292	
	IV	$-\text{CN}$	1,520	1,735	1,896	2,989	2,752	2,620
	III	$-\text{COCH}_3$	1,526	1,747	1,922	3,273	3,024	2,883
	II	$-\text{CHO}$	1,676	1,885	2,084	3,133	2,896	2,738
	I	$-\text{NO}_2$	2,314	2,578	2,910	2,762	2,535	2,363

El sistema **I** contiene el grupo extractor $-\text{NO}_2$ en C2 del **NBD**. La tabla 26 muestra los sitios más reactivos para el sistema **I** obtenidos con los conjuntos base: 6-31G(d), 6-311G(d) y 6-311++G(dp,df).

Tabla 26. Electrofilia y nucleofilia local para el sistema **I** en varios conjuntos base.

Sistema	Sitio (k)	ω_k (eV)			N_k (eV)		
		6-31G(d)	6-311G(d)	6-311++G(dp,df)	6-31G(d)	6-311G(d)	6-311++G(dp,df)
I	C1	-0,035	-0,038	-0,068	-0,008	0,010	-0,068
	C2	0,043	0,027	0,062	0,074	0,084	-0,010
	C3	0,241	0,359	0,793	0,132	0,149	0,337
	C4	-0,072	-0,068	-0,048	-0,036	-0,015	-0,130
	C5	0,020	0,034	0,154	0,226	0,273	0,359
	C6	0,029	0,056	0,139	0,207	0,258	0,340
	C7	-0,041	-0,048	-0,239	-0,099	-0,099	-0,156

La tabla 27 muestra los valores de nucleofilia y electrofilia global del sistema **I** cuando se sustituye el C5 con cuatro grupos donadores de electrones (D), como $-\text{Me}$, $-\text{OMe}$, $-\text{OH}$ y $-\text{NH}_2$, en tres diferentes conjuntos base, .

Tabla 27. Electrofilia y nucleofilia global para los sistemas **I** sustituidos en varios conjuntos base.

Sistema	Sustituyente		ω (eV)			N (eV)		
	A	D	6-31G(d)	6-311G(d)	6-311++G(dp,df)	6-31G(d)	6-311G(d)	6-311++G(dp,df)
I	NO_2	H	2,314	2,578	2,910	2,762	2,535	2,363
I-d	NO_2	CH_3	2,336	2,532	2,865	3,041	2,826	2,688
I-a	NO_2	NH_2	2,345	2,482	2,979	4,026	3,807	3,669
I-c	NO_2	OCH_3	2,425	2,560	3,005	3,407	3,324	3,006
I-b	NO_2	OH	2,471	2,602	3,080	3,528	3,240	3,079

El sistema **II** contiene el grupo extractor $-\text{CHO}$ en C2 del **NBD**, la tabla 28 muestra los sitios más reactivos mediante valores de nucleofilia y electrofilia local del sistema **II** en tres diferentes conjuntos base.

Tabla 28. Electrofilia y nucleofilia local para el sistema **II** en varios conjuntos base.

Sistema	Sitio (k)	ω_k (eV)			N_k (eV)		
		6-31G(d)	6-311G(d)	6-311++G(dp,df)	6-31G(d)	6-311G(d)	6-311++G(dp,df)
II	C1	-0,024	-0,026	-0,108	-0,013	0,000	-0,101
	C2	0,010	0,027	0,502	0,001	0,020	0,140
	C3	0,167	0,244	0,556	0,166	0,188	0,356
	C4	-0,056	-0,052	-0,071	-0,041	-0,020	-0,164
	C5	0,021	0,033	0,034	0,225	0,278	0,400
	C6	0,031	0,056	0,065	0,203	0,260	0,320
	C7	-0,032	-0,039	-0,131	-0,106	-0,101	-0,172

La tabla 29 muestra los valores de nucleofilia y electrofilia global del sistema **II** cuando se sustituye el C5 con cuatro grupos donadores de electrones (D), como $-\text{Me}$, $-\text{OMe}$, $-\text{OH}$ y $-\text{NH}_2$, en tres diferentes conjuntos base.

Tabla 29. Electrofilia y nucleofilia global para los sistemas **II** sustituidos en varios conjuntos base.

Sistema	Sustituyente		ω (eV)			N (eV)		
	A	D	6-31G(d)	6-311G(d)	6-311++G(dp,df)	6-31G(d)	6-311G(d)	6-311++G(dp,df)
II	CHO	H	1,676	1,885	2,084	3,133	2,896	2,738
II-a	CHO	NH_2	1,554	1,694	1,960	4,316	4,076	3,963
II-d	CHO	CH_3	1,651	1,833	2,013	3,385	3,154	3,029
II-c	CHO	OCH_3	1,686	1,850	2,073	3,702	3,635	3,306
II-b	CHO	OH	1,701	1,840	2,120	3,839	3,555	3,394

El sistema **III** contiene el grupo extractor $-\text{COCH}_3$ en C2 del **NBD**, la tabla 30 muestra los sitios más reactivos mediante valores de nucleofilia y electrofilia local del sistema **III** en tres diferentes conjuntos base.

Tabla 30. Electrofilia y nucleofilia local para el sistema **III** en varios conjuntos base.

Sistema	Sitio (k)	ω_k (eV)			N_k (eV)		
		6-31G(d)	6-311G(d)	6-311++G(dp,df)	6-31G(d)	6-311G(d)	6-311++G(dp,df)
III	C1	-0,025	-0,028	0,042	-0,020	-0,009	-0,029
	C2	0,008	0,002	0,421	0,010	0,000	0,043
	C3	0,155	0,231	0,654	0,177	0,194	0,590
	C4	-0,050	-0,045	-0,028	-0,042	-0,015	-0,181
	C5	0,018	0,028	0,615	0,216	0,269	0,420
	C6	0,025	0,045	0,041	0,193	0,251	0,400
	C7	-0,029	-0,035	-0,174	-0,105	-0,103	-0,216

La tabla 31 muestra los valores de nucleofilia y electrofilia global del sistema **III** cuando se sustituye el C5 con cuatro grupos donadores de electrones (D), como $-\text{Me}$, $-\text{OMe}$, $-\text{OH}$ y $-\text{NH}_2$, en tres diferentes conjuntos base.

Tabla 31. Electrofilia y nucleofilia global para los sistemas **III** sustituidos en varios conjuntos base.

Sistema	Sustituyente		ω (ev)			N (ev)		
	A	D	6-31G(d)	6-311G(d)	6-311++G(dp,df)	6-31G(d)	6-311G(d)	6-311++G(dp,df)
III	COCH_3	H	1,526	1,747	1,922	3,273	3,024	2,883
III-a	COCH_3	NH_2	1,394	1,553	1,787	4,427	4,180	4,076
III-d	COCH_3	CH_3	1,502	1,698	1,854	3,512	3,273	3,164
III-c	COCH_3	OCH_3	1,528	1,660	1,906	3,818	3,730	3,425
III-b	COCH_3	OH	1,533	1,693	1,938	3,967	3,672	3,522

El sistema **IV** contiene el grupo extractor –CN en C2 del **NBD**, la tabla 32 muestra los sitios más reactivos mediante valores de nucleofilia y electrofilia local del sistema **IV** en tres diferentes conjuntos base.

Tabla 32. Electrofilia y nucleofilia local para el sistema **IV** en varios conjuntos base.

Sistema	Sitio (k)	ω_k (eV)			N_k (eV)		
		6-31G(d)	6-311G(d)	6-311++G(dp,df)	6-31G(d)	6-311G(d)	6-311++G(dp,df)
IV	C1	-0,030	-0,023	0,016	0,003	0,027	-0,058
	C2	0,093	0,090	0,258	0,128	0,102	0,230
	C3	0,151	0,242	0,568	0,213	0,253	0,413
	C4	-0,059	-0,058	-0,065	-0,036	-0,011	-0,128
	C5	0,039	0,059	1,109	0,179	0,225	0,298
	C6	0,044	0,073	0,077	0,179	0,231	0,356
	C7	-0,031	-0,036	-0,280	-0,116	-0,113	-0,178

La tabla 33 muestra los valores de nucleofilia y electrofilia global del sistema **IV** cuando se sustituye el C5 con cuatro grupos donadores de electrones (D), como –Me, –OMe, –OH y –NH₂, en tres diferentes conjuntos base.

Tabla 33. Electrofilia y nucleofilia global para los sistemas **IV** sustituidos en varios conjuntos base.

Sistema	Sustituyentes		ω (eV)			N (eV)		
	A	D	6-31G(d)	6-311G(d)	6-311++G(dp,df)	6-31G(d)	6-311G(d)	6-311++G(dp,df)
IV	CN	H	1,520	1,735	1,896	2,989	2,752	2,620
IV-a	CN	NH ₂	1,325	1,480	1,677	4,125	3,897	3,786
IV-d	CN	CH ₃	1,502	1,662	1,797	3,512	2,985	2,881
IV-c	CN	OCH ₃	1,478	1,599	1,825	3,547	3,422	3,170
IV-b	CN	OH	1,496	1,642	1,869	3,645	3,346	3,221

La figura 22 muestra las estructuras de especies biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno sustituidos con valores ω_k de las tablas 26, 28, 30 y 32, obtenidas a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d).

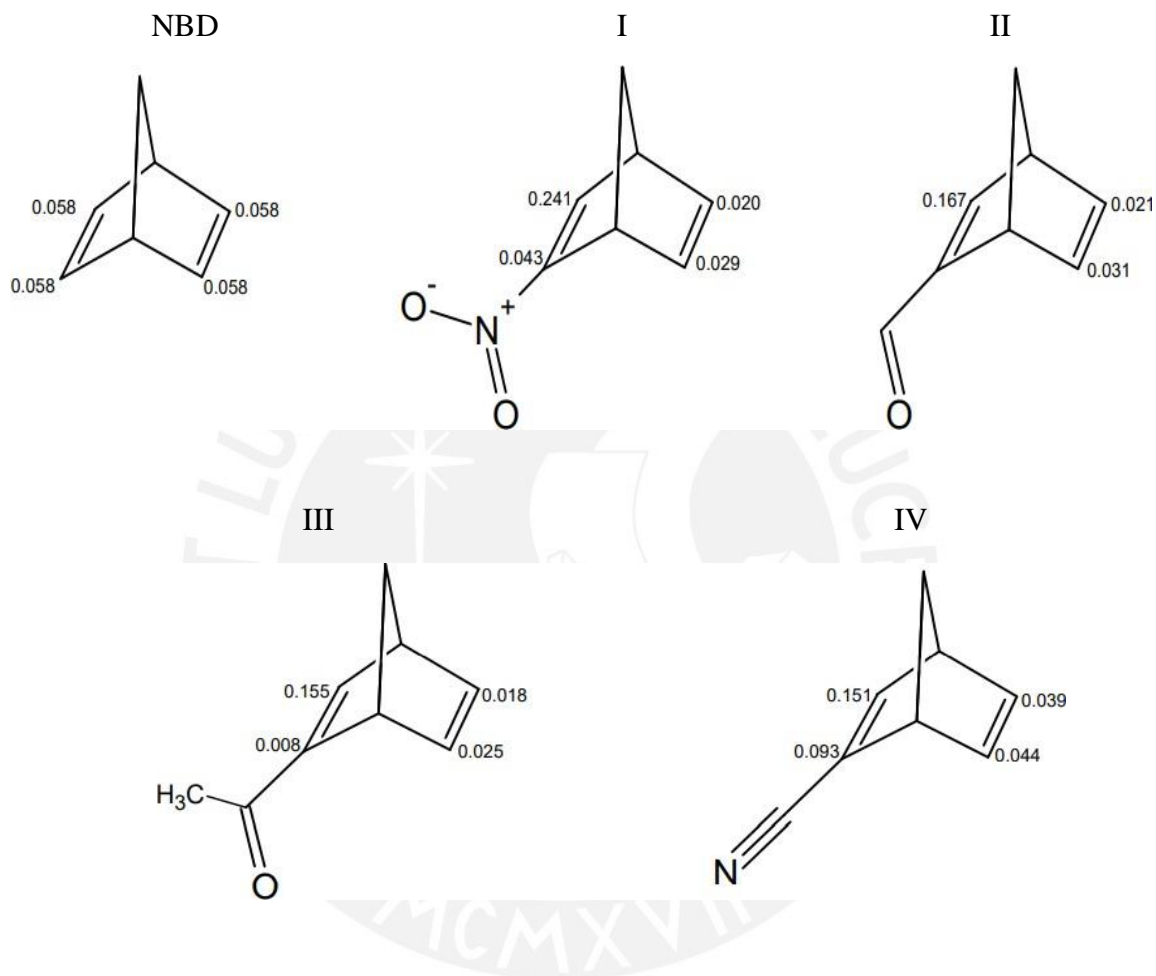


Figura 22. Estructura de biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno sustituidos con valores de índice de electrofilia a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d).

La figura 23 muestra las estructuras de especies biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno sustituidos con valores N_k de las tablas 26, 28, 30 y 32, obtenidas a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d).

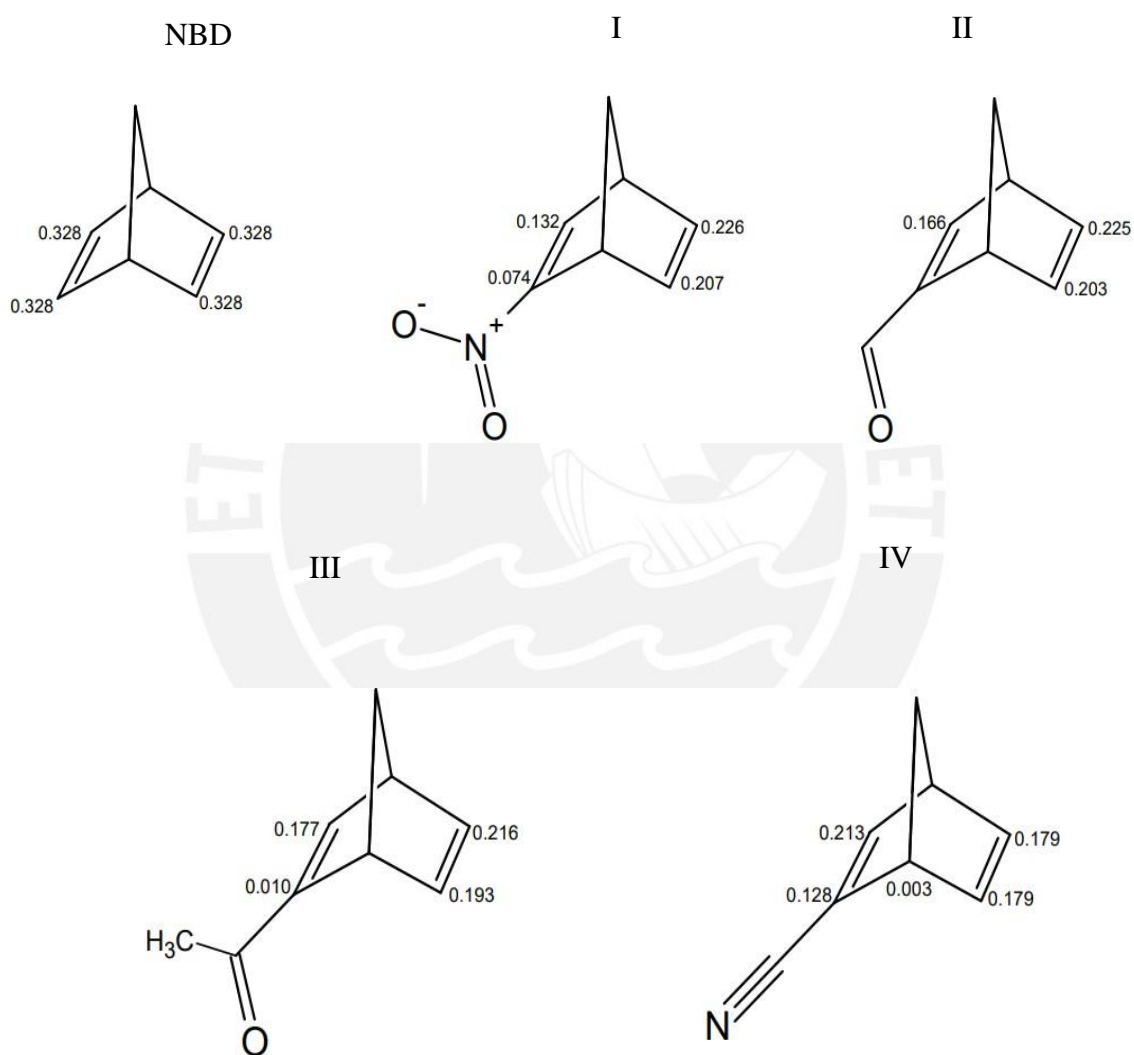


Figura 23. Estructura de biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno sustituidos con valores de índice de nucleofilia a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d).

La figura 24 muestra las estructuras de especies biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno sustituidos con valores ω_k de las tablas 26, 28, 30 y 32, obtenidas a un nivel de teoría B3LYP/6-311G(d).

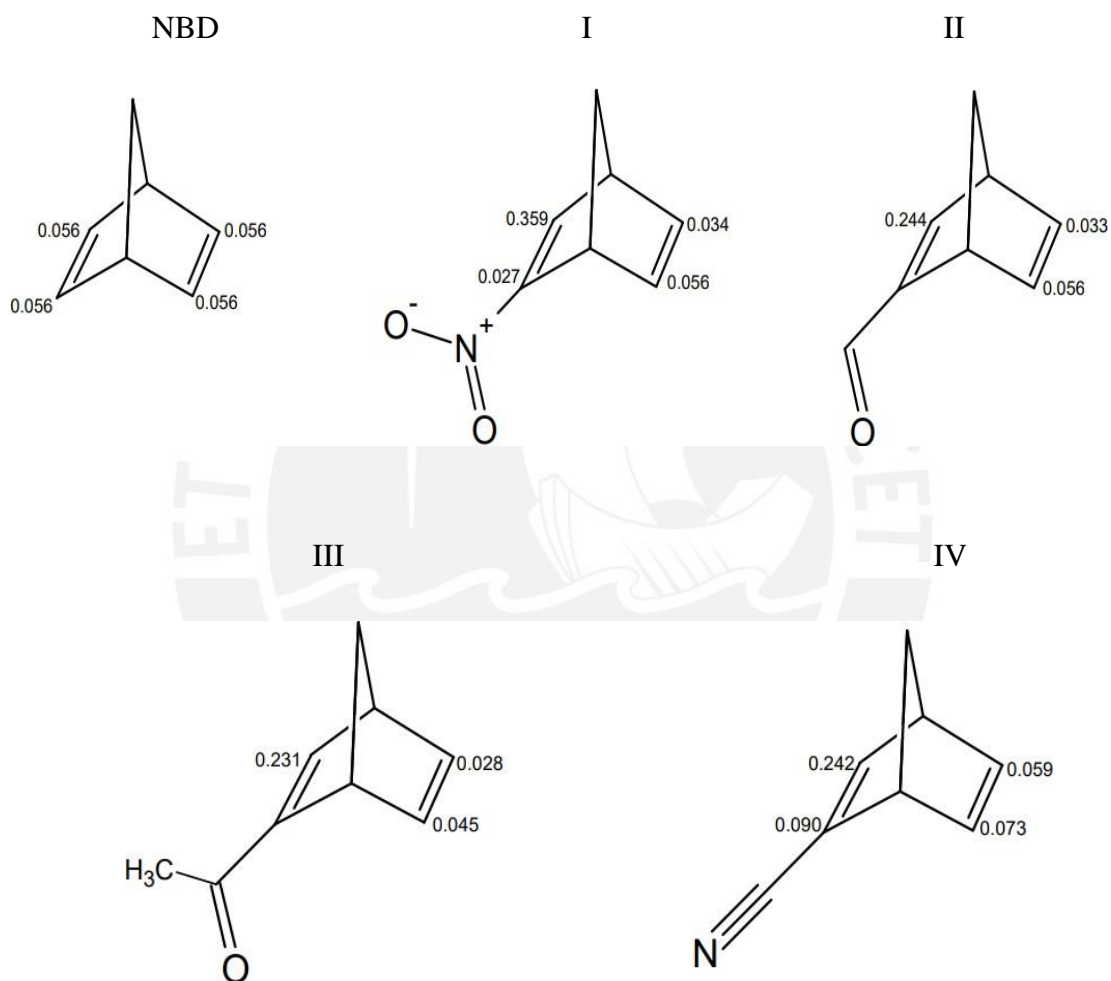


Figura 24. Estructura de biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno sustituidos con valores de índice de electrofilia a un nivel de teoría B3LYP/6-311G(d).

La figura 25 muestra las estructuras de especies biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno sustituidos con valores N_k de las tablas 26, 28, 30 y 32, obtenidas a un nivel de teoría B3LYP/6-311G(d).

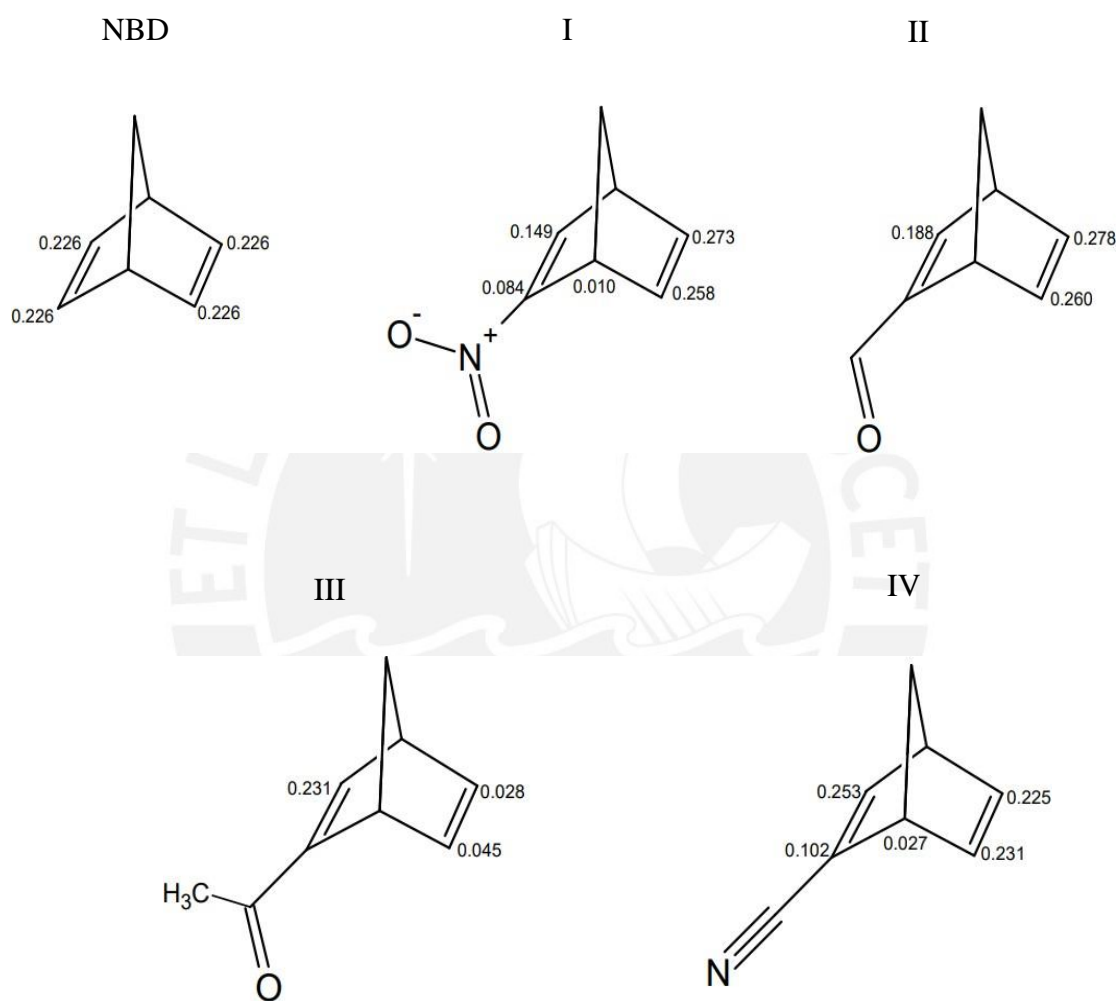


Figura 25. Estructura de biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno sustituidos con valores de índice de nucleofilia a un nivel de teoría B3LYP/6-311G(d).

La figura 26 muestra las estructuras de especies biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno sustituidos con valores ω_k de las tablas 26, 28, 30 y 32, obtenidas a un nivel de teoría B3LYP/6-311++G(dp,df).

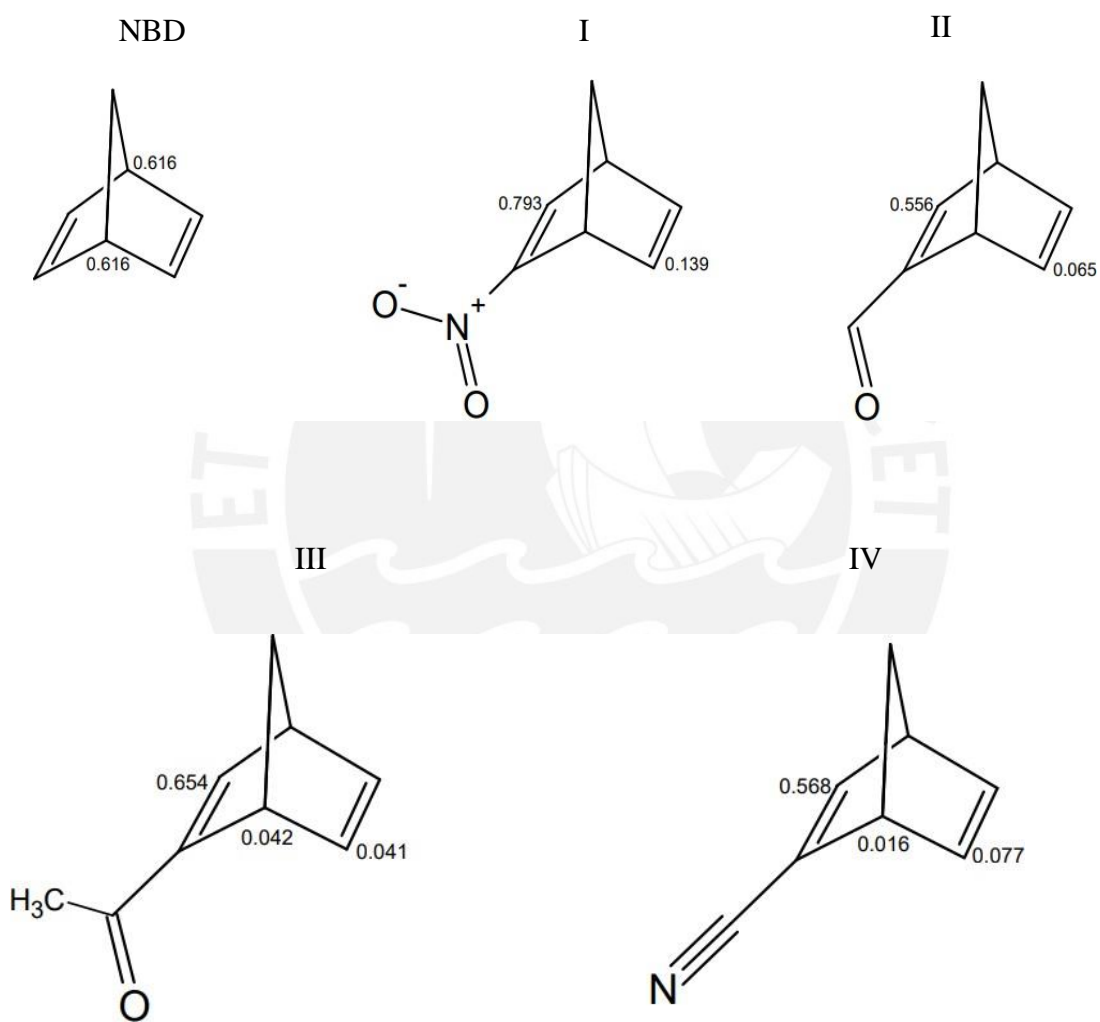


Figura 26. Estructura de biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno sustituidos con valores de índice de electrofilia a un nivel de teoría B3LYP/6-311++G(dp,df).

La figura 27 muestra las estructuras de especies biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno sustituidos con valores N_k de las tablas 26, 28, 30 y 32, obtenidas a un nivel de teoría B3LYP/6-311++G(dp,df).

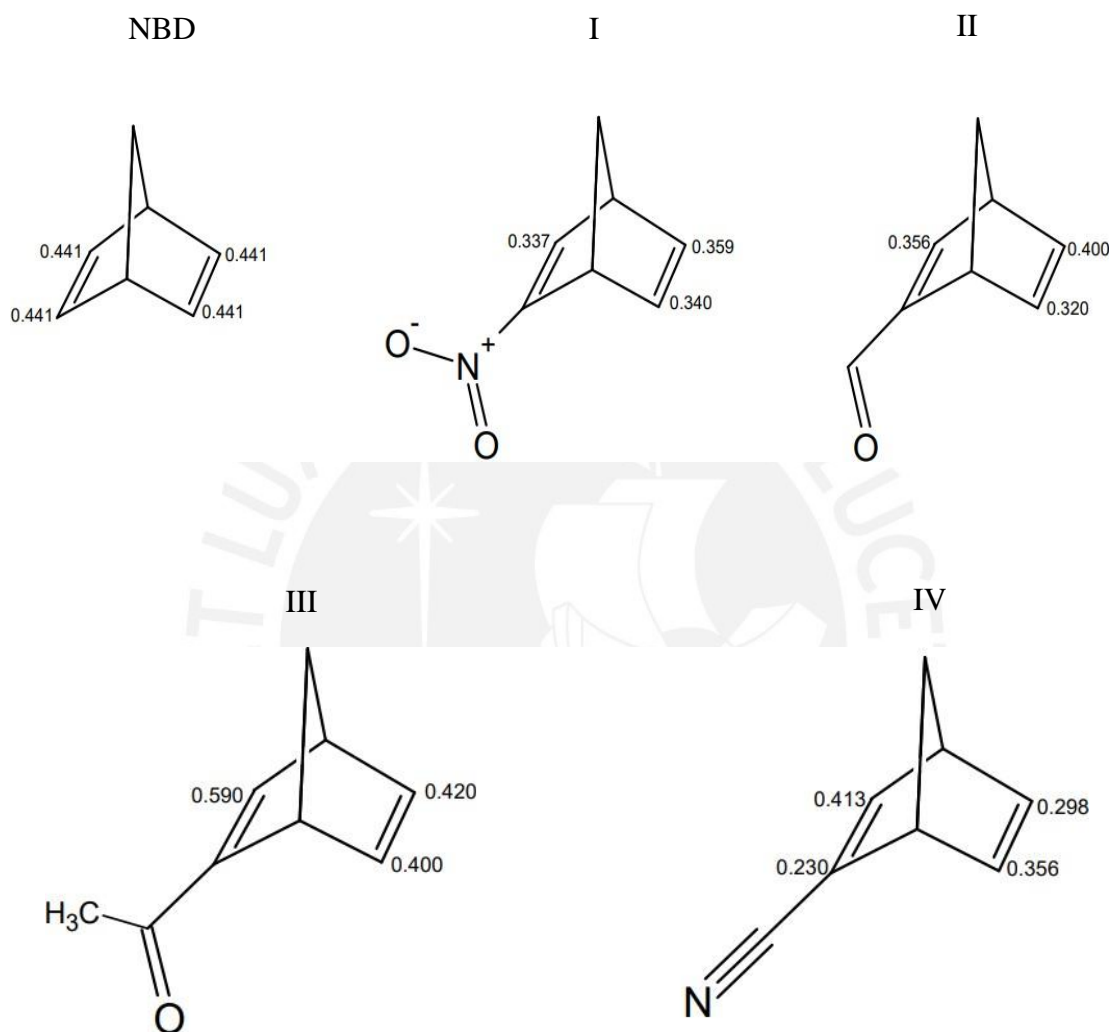


Figura 27. Estructura de biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno sustituidos con valores de índice de nucleofilia a un nivel de teoría B3LYP/6-311++G(dp,df).

Las superficies de potenciales electrostáticos (en kcal/mol) calculados a un nivel B3LYP/6-31G** para la primera sustitución sobre el **NBD** con los grupos: $-\text{NO}_2$, $-\text{CHO}$, $-\text{COCH}_3$ y $-\text{CN}$ se muestran en las figuras: 28, 29, 30 y 31. Se observan regiones de color rojo (carga positiva) debido al carácter desactivante de los grupos sustituyentes.

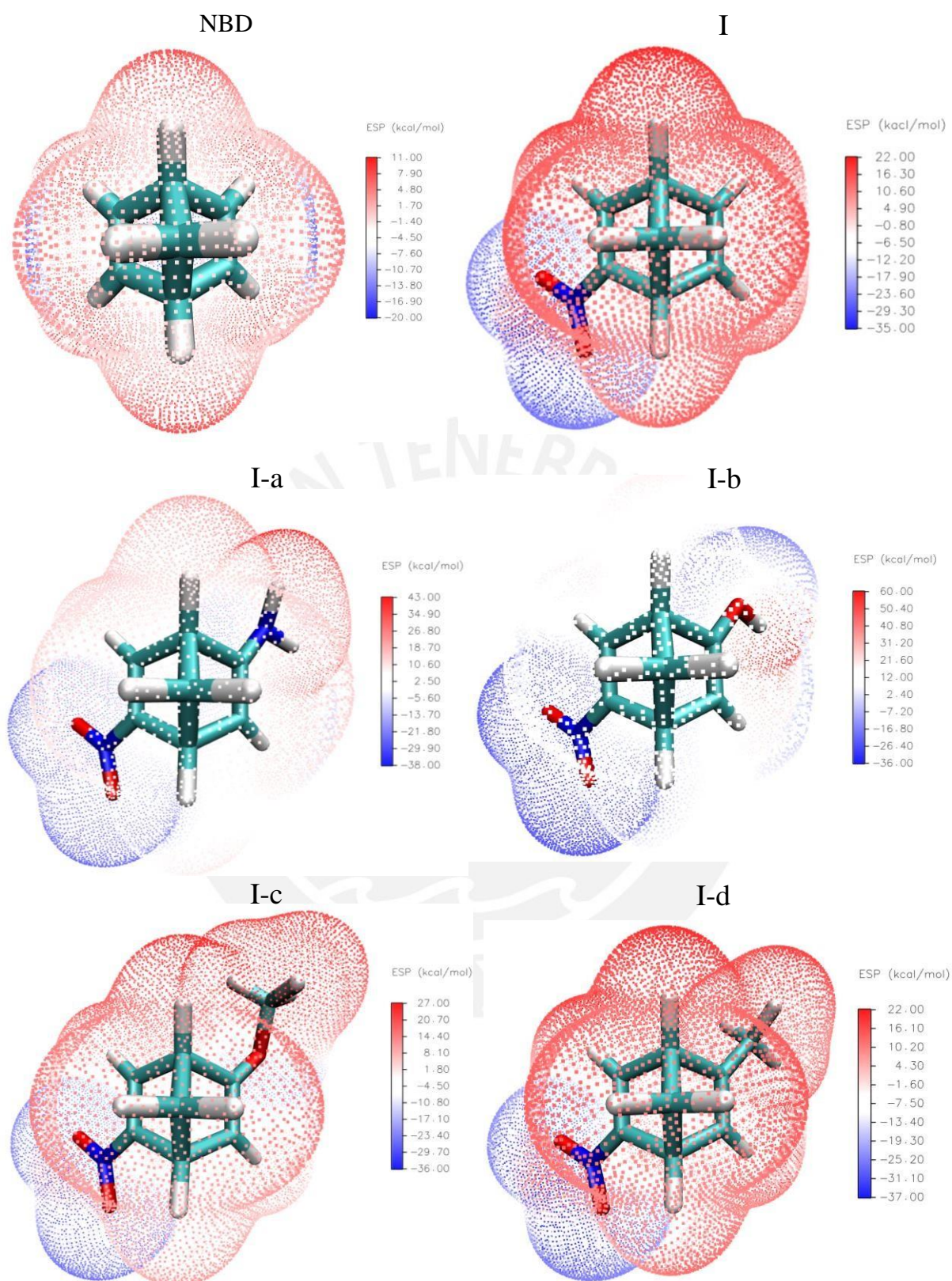


Figura 28. Potenciales electrostáticos (en kcal/mol) de compuestos: NBD, (I) 2-nitro biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno, (I-a) 2-nitro,5-amino biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno, (I-b) 2-nitro,5-hidroxi biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno, (I-c) 2-nitro,5-metoxi biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno y (I-d) 2-nitro,5-metil biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno.

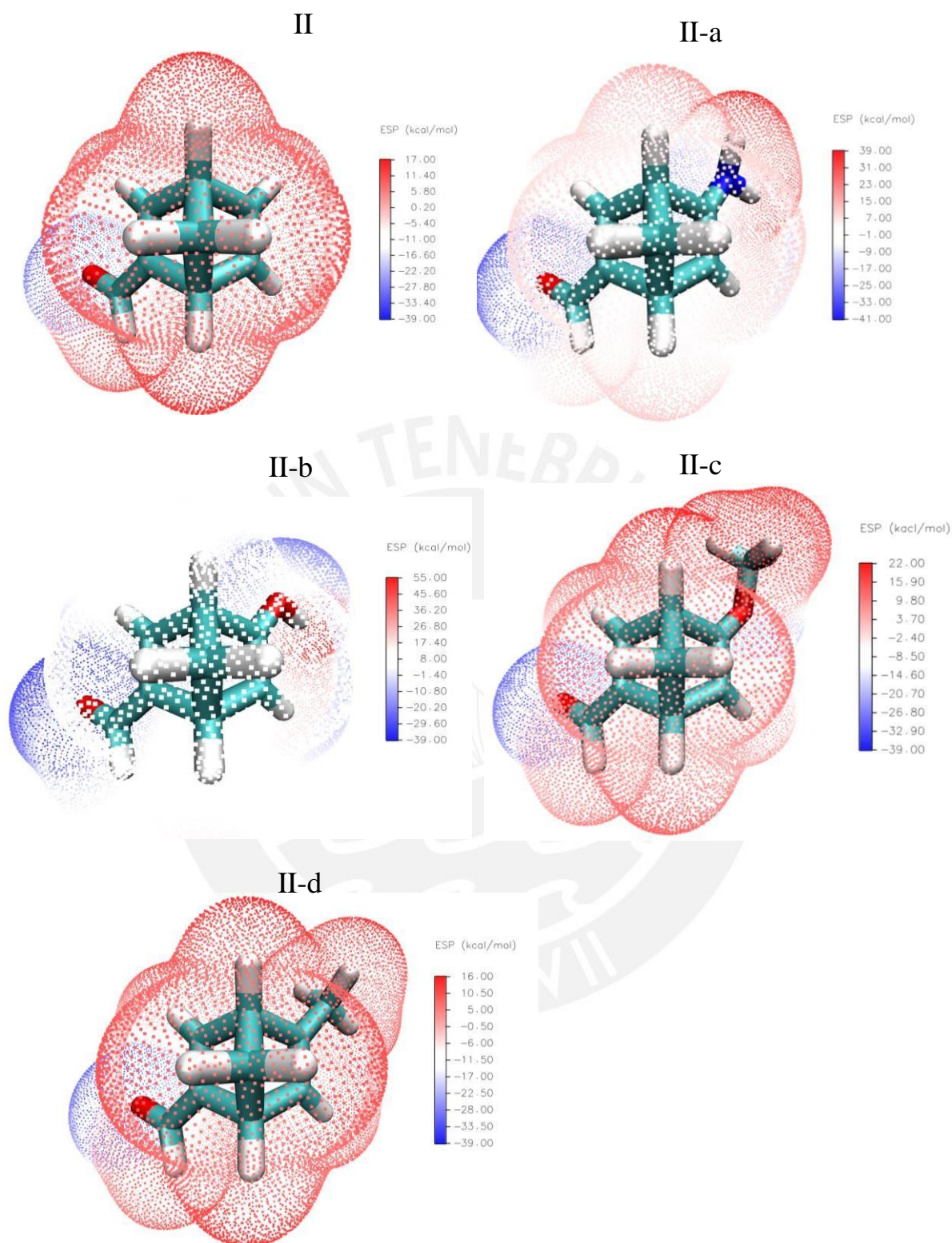
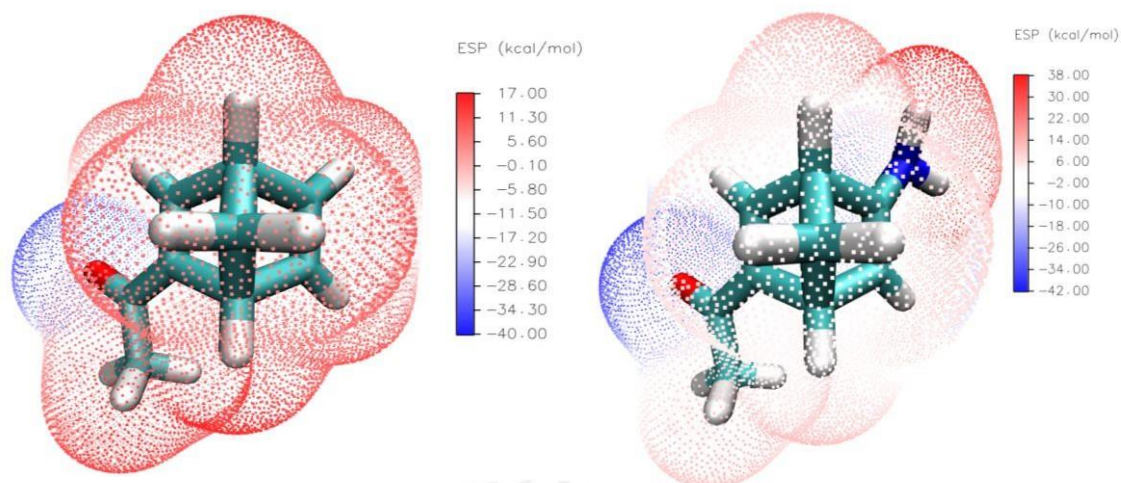


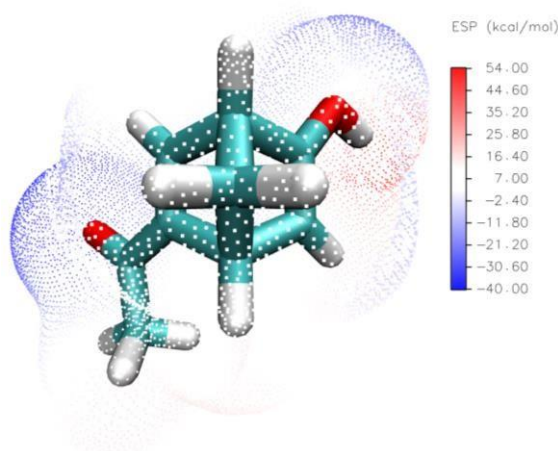
Figura 29. Potenciales electrostáticos (en kcal/mol) de compuestos: (II) 2-formil bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno, (II-a) 2-formil,5-amino bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno, (II-b) 2-formil,5-hidroxi bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno y (II-c) 2-formil,5-metoxi bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno y (II-d) 2-formil,5-metil bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno.

III

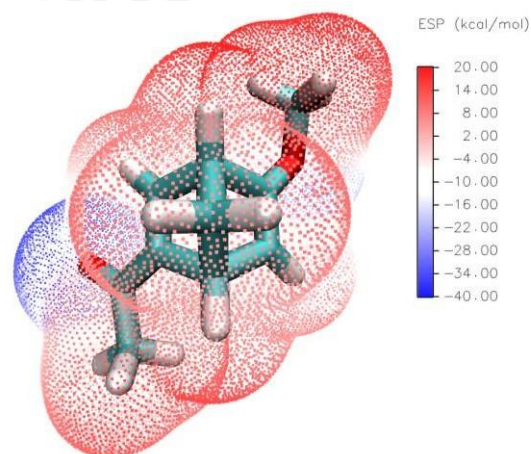
III-a



III-b



III-c



III-d

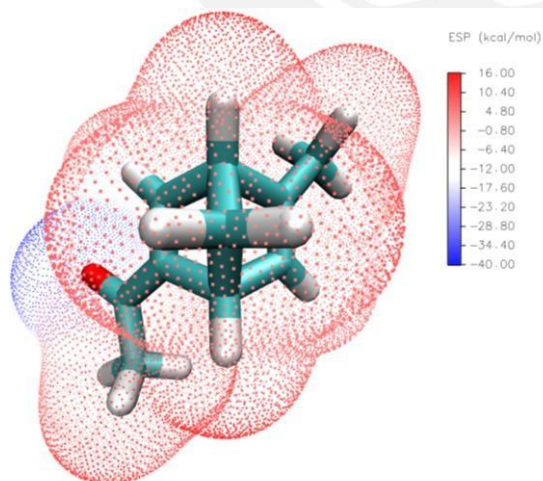


Figura 30. Potenciales electrostáticos (en kcal/mol) de compuestos: (II) 2-acetil biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno, (II-a) 2-acetil,5-amino biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno, (II-b) 2-acetil,5-hidroxi biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno, (II-c) 2-acetil,5-metoxi biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno y (II-d) 2-acetil,5-metil biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno.

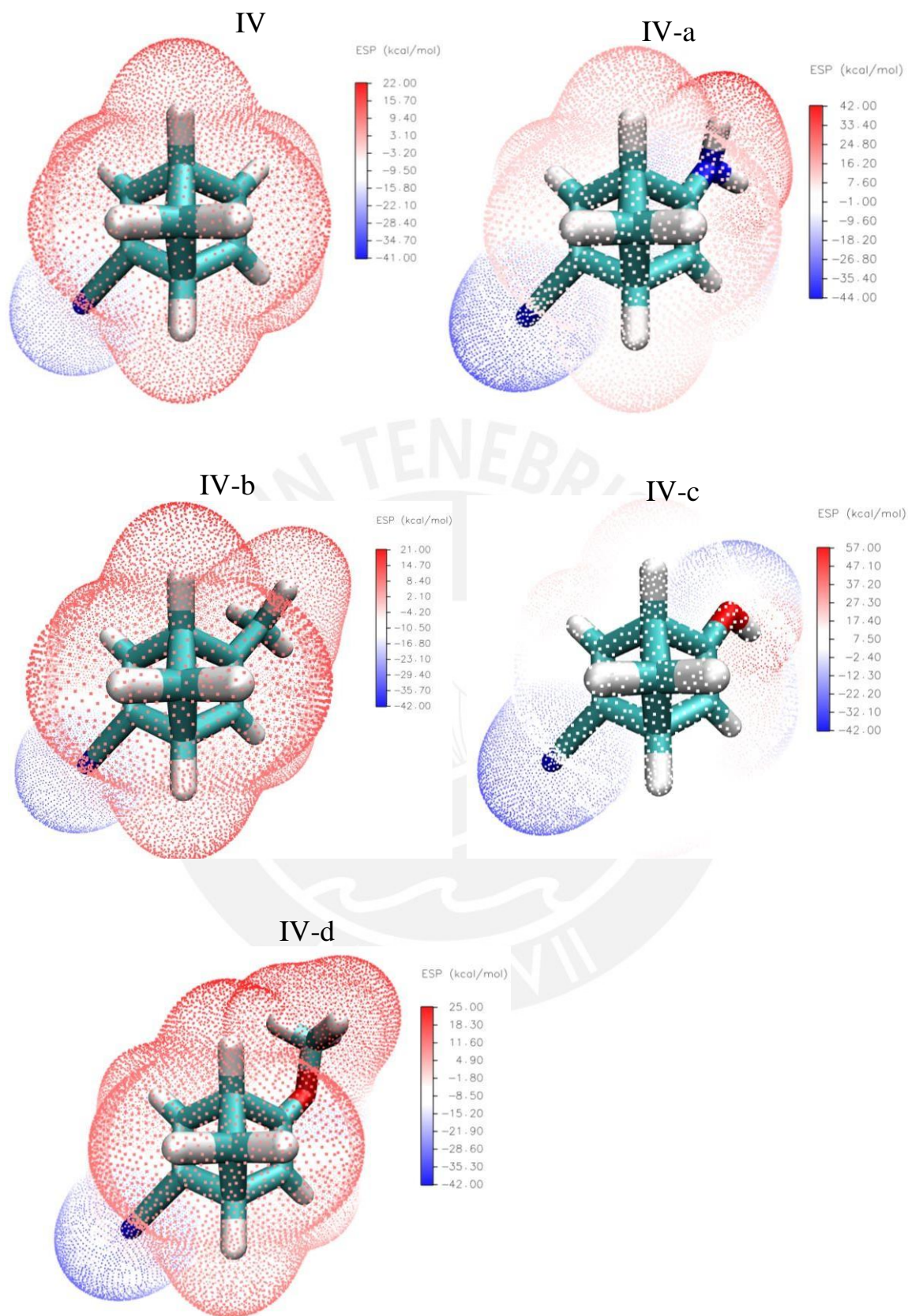


Figura 31. Potenciales electrostáticos (en kcal/mol) de compuestos: (II) 2-ciano biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno, (II-a) 2-ciano,5-amino biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno, (II-b) 2-ciano,5-hidroxi biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno, (II-c) 2-ciano,5-metoxi biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno y (II-d) 2-ciano,5-metil biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno.

VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La elección del funcional a utilizar depende del problema en manos, es decir, de la propiedad y tipo de sistema bajo estudio y sobre la capacidad y costo computacional disponible (Sousa, Fernandes & Ramos, 2007). Actualmente nuevos funcionales de densidad continúan apareciendo, llevando la performance del DFT a nuevos niveles de precisión. B3LYP aún sigue siendo el funcional más ampliamente usado (Medvedev, et al., 2017). El funcional híbrido B3LYP (Becke, 1993), primero desarrollado para estudios de espectros de absorción vibracional y dicroísmo circular de moléculas quirales, apareció como una buena alternativa por el costo computacional, cobertura y precisión de sus resultados. Se ha constituido como un método estándar utilizado en el estudio de moléculas orgánicas en fase gas (Stephens, et al., 1994). La evaluación de la performance del funcional B3LYP en diferentes conjuntos base sobre 622 moléculas orgánicas neutras que contienen C, H, N y O ha mostrado claramente su capacidad y limitaciones. Además, los resultados mejoraron al incrementar el tamaño del conjunto base y la adición de corrección por polarización y difusión (Tirado-Rives & Jorgensen, 2008).

La teoría de reactividad química está basada sobre el formalismo de respuesta lineal y no pretende alcanzar el nivel de precisión de los cálculos de energía total. El funcional B3LYP ha proporcionado información útil sobre la reactividad de moléculas orgánicas.

Serie de fenoles *para*-sustituídos.

La tabla 1 lista la serie de ocho moléculas fenólicas *para*-sustituídas y la tabla 2 muestra los valores de la función de *Fukui* para un ataque electrofílico (f_x^-) en fase-gas, usando el nivel de cálculo B3LYP/6-31G(d). El fenol (sistema **a**) presenta altos valores de índice de *Fukui* en los carbonos C2, C4 y C6, que corresponden a las posiciones *orto* y *para* del anillo. Cuando el fenol contiene como sustituyente un grupo donador de electrones ($-NH_2$, $-OMe$ y $-OH$) aumenta el índice de *Fukui* en los carbonos C3 y C5, adyacentes al grupo donador. Del mismo modo, cuando contiene como sustituyente un grupo extractor de electrones ($-CN$ y $-NO_2$) disminuye el índice de *Fukui* en los carbonos

C3 y C5, adyacentes al grupo extractor. Esta tendencia se cumple en las tablas 5 y 8, cuyos valores fueron obtenidos con los conjuntos base 6-311G(d) y 6-311++G(dp,df), respectivamente, donde los resultados poseen mayor magnitud

El índice de nucleofilia N es una herramienta efectiva para analizar la reactividad de compuestos aromáticos monosustituídos en reacciones de sustitución electrofílica aromática. (Pérez et al., 2009). La tabla 3 muestra valores de propiedades electrónicas obtenidas con el conjunto base 6-31G(d). Los valores de los índices de nucleofilia y electrofilia muestran el efecto del carácter activador o desactivador del grupo sustituyente cuando se considera como referencia los valores del fenol. Asimismo, las tablas 6 y 9 presentan valores con mayor magnitud, calculados con los conjuntos base 6-311G(d) y 6-311++G(dp,df), respectivamente, manteniéndose la misma tendencia.

La tabla 4 muestra valores del índice de nucleofilia local (N_k) calculadas a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d). Los valores de nucleofilia local están en clara correspondencia con la tendencia de los resultados obtenidos con la función de *Fukui*. Asimismo, este comportamiento se cumple en los otros dos modelos teóricos de cálculo, observadas en las tablas 7 y 10. (Pratihari & S. Roy, 2010).

Las moléculas estudiadas están representadas en la figura 5 con valores de índice de nucleofilia local calculadas a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d). Cuando el fenol acepta un sustituyente donador de electrones en posición 4, los carbonos 3 y 5 aumentan su valor de acuerdo con el carácter donador del grupo sustituyente. Por otro lado, cuando el fenol acepta un sustituyente fuertemente desactivante de electrones, los carbonos C3 y C5 disminuyen su valor de acuerdo con el carácter desactivante del grupo sustituyente. Así mismo, en las figuras 6 y 7 se observa mayor valores con el mismo comportamiento.

La tabla 11 muestra valores de nucleofilia global (N) obtenido en los 3 modelos de cálculo. Considerando al fenol como referencia se nota que los valores N aumentan cuando el sustituyente es un grupo activante; cuando tiene un grupo desactivante, sus valores N disminuyen. La magnitud está de acuerdo con el carácter fuerte/débil del grupo sustituyente. El incremento del carácter nucleofílico de la serie de fenoles *para*-sustituídos, dado por el índice nucleofilidad N es consistente con la disminución esperada del carácter activante del sustituyente $-R$ ($-NH_2 > -OMe > -OH > -Me$) y el aumento del carácter desactivante del sustituyente $-R$ ($-Cl < -CN < -NO_2$). Además, aunque tienen dos grupos de demanda electrónica opuesta, sus efectos electrónicos son

balanceados, y el incremento del carácter desactivamente del segundo grupo fuerza la disminución del carácter nucleofílico del fenol. Este efecto combinado de dos grupos sobre el benceno está bien establecido por el modelo nucleofílico. (Sernaqué, Calvo y Pumachagua, 2014).

Las figuras 9 y 10 muestran superficies de potenciales electrostáticos (en kcal/mol) calculados a un nivel B3LYP/6-31G^{**}. Los valores son mapeados sobre regiones de superficie con la misma densidad electrónica, y mostrados como zonas de variada intensidad de colores rojo y azul. La zona de mayor potencial electrostático (negativo) corresponde al color azul. El fenol presenta color azul en el anillo bencénico. Cuando el anillo contiene un segundo grupo sustituyente activante, la intensidad del color azul se afirma indicando que el sistema ha aumentado en densidad electrónica. Pero cuando el grupo sustituyente es desactivante, la intensidad del color azul disminuye notoriamente indicando la disminución de la densidad electrónica. Este comportamiento concuerda con las tendencias encontradas en la evaluación de la función de *Fukui* y el índice de nucleofilia.

Serie de indoles 5-sustituidos.

La figura 10 muestra la estructura del indol y la tabla 12 lista los grupos sustituyentes al indol en posición 5, generando una serie de diez indoles 5-sustituidos. La tabla 13 muestra valores de la función de *Fukui* para un ataque electrofílico (f_x^-) a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d). El mayor valor corresponde al átomo C3 del anillo pirrol en la estructura del indol (sistema **n**). Cuando el sistema contiene un grupo sustituyente en posición-5, el valor de la función de *Fukui* en C3 sigue siendo el mayor. Esto está de acuerdo con la formación del enlace enamina entre N1 y C2. (Ruiz, et al., 2013).

La tabla 15 muestra valores de índice de nucleofilia local (N_k) a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d). La tendencia de los valores de nucleofilia concuerdan con los resultados de la función de *Fukui*, donde el incremento en tamaño del conjunto base aumenta los valores del índice de nucleofilia. El alto valor de nucleofilia en C3 se mantiene independientemente de la naturaleza del grupo sustituyente. Esta tendencia se manifiesta también en las tablas 18 y 20, que presentan resultados con los conjuntos base 6-311G(d) y 6-311++G(dp,df), respectivamente.

La tabla 14 muestra valores de propiedades electrónicas a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d). Los valores de nucleofilia global N , se encuentran dentro de un rango de 3,000 a 4,365 eV. Considerando el indol como punto de referencia ($N= 4,193$ eV), un grupo sustituyente donador de electrones incrementa el valor de nucleofilia en forma gradual, de acuerdo con el mayor carácter activante del sustituyente. Así mismo, la presencia de un grupo atractor de electrones disminuye el valor N , de acuerdo con su mayor carácter desactivante. Es decir, el índice de nucleofilia cubre un rango de reactividad desde el nucleófilo más débil, 5-ciano indol, hacia el más fuerte, 5-amino indol. El sustituyente 5-R ejerce un efecto electrónico que modifica la densidad electrónica del sistema. Además, este comportamiento permite confirmar la relación entre el grupo sustituyente y el grado de acidez. Los valores de las tablas 17 y 20, obtenidas con los conjuntos base 6-311G(d) y 6-311++G(dp,df), respectivamente, confirman este comportamiento.

Mientras que la nucleofilia global confirma el orden esperado de reactividad, el índice de nucleofilia local sugiere preferentemente la sustitución en la posición del C3. *Terrier* y colaboradores emplearon indoles 5-sustituídos para la evaluación de la electrofilia de moléculas como, por ejemplo: 4,6-dinitrobenzofuroxano. Encontraron que en el 5-amino indol, la posición C3 es más nucleófila que C2 (*Terrier et al.*, 1993). Así mismo, *Waltman* y colaboradores estudiaron la electro-oxidación de indoles e indoles sustituidos para producir polímeros con características semiconductoras, encontraron que los efectos electrónicos inducidos por diversos grupos sustituyentes en indoles determinaron si la electropolimerización ocurre o si un producto soluble se forma (*Waltman, Diaz, & Bargon*, 1984).

Los valores de $\ln k$ obtenidos de la interacción de los sistemas indólicos 5-sustituídos con una serie de cationes benzohidrilos como electrófilos de referencia (*Lakhdar, et al.*, 2006), también valores experimentales de nucleofilia, N (exp), (*Kempf, et al.* 2003) y potenciales de oxidación E_p medidos por voltamperometría de barrido lineal (*Jennings, et al.*, 1997) son mostrados en la tabla 22, y fueron utilizados para realizar un análisis de correlación con los valores de nucleofilia global N calculados en este trabajo. En la figura 19 se observa que los valores de nucleofilia global N correlacionan bien con los valores correspondientes de constantes de velocidad experimental, en los cuales los coeficientes de correlación R^2 son: 0,88; 0,97 y 0,84 para los valores obtenidos con los conjuntos base: 6-31G(d), 6-311G(d) y 6-311++G(dp,df), respectivamente. Así se espera

que el modelo de nucleofilia represente esta propiedad cuando la molécula tiene una sustitución simple. Por otro lado, se observa en la figura 20 que el valor de nucleofilia global correlaciona bien con los valores E_P , con valores $R^2 = 0,87; 0,98$ y $0,88$ para los valores obtenidos con los conjuntos base: 6-31G(d), 6-311G(d) y 6-311++G(dp,df), respectivamente. Por tanto, podemos enfatizar que cuando un efecto simple se presenta en la molécula, el modelo responde adecuadamente para tal efecto. Finalmente, la figura 21 muestra la correlación entre la nucleofilia global y la nucleofilia experimental, tiene buena linealidad, con $R^2 = 0,89; 0,97$ y $0,83$ para los valores obtenidos con los conjuntos base: 6-31G(d), 6-311G(d) y 6-311++G(dp,df), respectivamente.

Los potenciales electrostáticos para los sistemas indólicos 5-sustituídos se muestran en las figuras: 14, 15, 16, 17 y 18. En ellos se distinguen la influencia de cada grupo funcional sobre la estructura básica del indol. Cuando el grupo sustituyente tiene carácter donador de electrones, la región azul del indol se incrementa gradualmente en función del carácter donador del grupo sustituyente. Por el contrario, cuando el grupo sustituyente tiene carácter atractor de electrones, la región azul del indol disminuye gradualmente de acuerdo con el mayor carácter atractor del grupo sustituyente.

Serie de biciclo[2,2,1]hepta-2,5-dienos 2,5-disustituídos.

La tabla 23 muestra la molécula biciclo[2,2,1]hepta-2,5-dieno, y a través de la sustitución de cada doble enlace en las posiciones 2 y 5 por grupos dadores de electrones (D), como -Me, -OMe, -OH y -NH₂, y sustractores de electrones (A), como -CN, -COMe, -CHO y -NO₂, respectivamente, se obtuvieron cuatro sistemas monosustituídos y dieciséis sistemas disustituídos.

La tabla 24 muestra valores de electrofilia y nucleofilia locales del norbornadieno base (**NBD**), los sitios activos para una sustitución son los carbonos: C2, C3, C5 y C6. Estos carbonos de doble enlace no conjugados del núcleo base tienden a sufrir una sustitución de igual valor para cualquiera de ellos. Los valores de electrofilia local presentan mayor magnitud y precisión al aumentar la complejidad del conjunto base, en los valores de nucleofilia local ocurre de manera parcial.

Los índices de reactividad global permiten evaluar la reactividad de una molécula y en este caso la tabla 25, indica que el **NBD** prefiere reaccionar como nucleófilo antes

que como electrófilo ($N= 3,292$ eV, $\omega= 1,067$ eV), esto debido a sus dobles enlaces que le confieren alta densidad electrónica, y prefiere generalmente ataques electrofílicos. Cuando se sustituye en el C2 con cuatro grupos extractores de electrones ($-\text{NO}_2$, $-\text{CHO}$, $-\text{COCH}_3$ y $-\text{CN}$), la capacidad del **NBD** como especie nucleofílica disminuye conforme aumenta el carácter extractor del sustituyente. El menor valor de nucleofilia ($N= 2,363$ eV) calculado con el conjunto base 6-311++G(dp,df), corresponde a la presencia del mayor grupo extractor ($-\text{NO}_2$). La complejidad del conjunto base incrementa los valores de nucleofilia. Así como disminuye la nucleofilia del **NBD** debido a la presencia de grupos extractores de electrones, se incrementa la electrofilia del **NBD**. El grupo $-\text{NO}_2$ presenta el mayor valor de electrofilia ($\omega= 2,910$ eV). El incremento en la complejidad del conjunto base sigue mejorando la relación entre estos valores.

El sistema **I** contiene el grupo extractor $-\text{NO}_2$ en C2 del **NBD** y la tabla 26 muestra los valores de nucleofilia y electrofilia local del sistema **I**. Cuando se considera valores con el conjunto base 6-311++G(dp,df) el sitio nucleofílico más reactivo, con $N_k= 0,359$ eV, corresponde al C5 para llevar a cabo el ataque electrofílico. La sustitución con 4 grupos donadores de electrones ($-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_3$ y $-\text{OH}$) en C5 origina un doble comportamiento (nucleofílico y electrofílico) en los sistemas **I**. La tabla 27 muestra los valores de nucleofilia y electrofilia global de los nuevos sistemas, la presencia de grupos donadores no modifica la magnitud de la electrofilia del sistema **I**, pero incrementa el valor de la nucleofilia. El incremento en la nucleofilia corresponde al siguiente orden de los grupos donadores: $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OH}$ y $-\text{NH}_2$. Además, el incremento en la complejidad del conjunto base mejora la precisión de los valores.

De manera similar, el sistema **II** contiene el grupo extractor $-\text{CHO}$, la tabla 28 muestra los valores de nucleofilia y electrofilia local del sistema **II**, el sitio nucleofílico más reactivo corresponde al C5 ($N_k= 0,400$ eV). La sustitución con 4 grupos donadores de electrones ($-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_3$ y $-\text{OH}$) permite determinar el doble comportamiento (nucleofílico y electrofílico) del sistema **II**. La tabla 29 muestra valores de electrofilia y nucleofilia global, los valores de electrofilia global mantienen su valor al ir sustituyendo los grupos donadores y aumenta la magnitud de la nucleofilia en el siguiente orden de sustituyente: $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OH}$ y $-\text{NH}_2$. La complejidad del conjunto base mejora la calidad de los resultados.

Continuando con los sistemas **III** y **IV** se encuentra que C5 es el sitio más nucleofílico para cada sistema (tablas 30 y 32); y al sustituir con cuatro grupos donadores, los valores de electrofilia global se mantienen constante, pero la nucleofilia global aumenta de acuerdo con el carácter donador del grupo sustituyente (tablas 31 y 33), manteniendo el siguiente orden de incremento: $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OH}$ y $-\text{NH}_2$. De modo similar, al aumentar la complejidad del conjunto base se mejora la calidad de los resultados.

Cuando el **NBD** contiene un grupo funcional con demanda extractora de electrones, el carácter nucleofílico del **NBD** disminuye de acuerdo con la fuerza desactivante del grupo sustituyente, y el carácter electrofílico aumenta proporcionalmente. Cuando la molécula soporta un segundo grupo funcional con demanda donadora de electrones, el **NBD** incrementa su carácter nucleofílico de acuerdo con la fuerza activante del grupo sustituyente, y el carácter electrofílico permanece constante. Por tanto, el descriptor nucleofílico, N , describe adecuadamente el comportamiento del **NBD** como electrófilo y nucleófilo.

Las superficies de potenciales electrostáticos para la primera sustitución sobre el **NBD** con los grupos: $-\text{NO}_2$, $-\text{CHO}$, $-\text{COCH}_3$ y $-\text{CN}$ son dispuestos en las figuras: 28, 29, 30 y 31. Ellos muestran regiones de color rojo (carga positiva) debido al carácter desactivante de los grupos sustituyentes. La comparación de la tonalidad del color rojo de la estructura del **NBD** nota que el grupo $-\text{NO}_2$ incrementa fuertemente la carga positiva, es decir, aumenta su carácter electrofílico. La presencia de los otros grupos disminuye este efecto debido a su menor carácter desactivante. Este resultado está de acuerdo con los valores globales de electrofilia y nucleofilia en la tabla 25. La presencia de un segundo grupo sustituyente sobre el **NBD**, como los grupos $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_3$, alteran el valor de la nucleofilia de cada sistema. Ello se comprueba con el cambio de color en la región de la superficie de potencial electrostático. Considerando al sistema **I**, la presencia del grupo $-\text{NH}_2$ origina un fuerte incremento en la nucleofilia del sistema, esto debido a su carácter fuertemente activante. En consecuencia, la coloración roja de la región de potencial del sistema (**I-a**) disminuye considerablemente. Los otros grupos sustituyentes presentan menor carácter donante, y su efecto sobre la nucleofilia del sistema es también menor. Estas observaciones están de acuerdo con los valores de nucleofilia global en la tabla 27. De forma semejante, los sistemas **II**, **III** y **IV** muestran el mismo comportamiento frente a los sustituyentes.

Domingo y colaboradores, probaron los índices de nucleofilia N respecto a datos cinéticos. Ellos calcularon la barrera de la energía de activación asociada con el ataque nucleofílico en doce 2-sustituido-5-metoxi-biciclo[2,2,1]hepta-2,5-dienos, con incremento en la electrofilia. Encontraron buena correlación entre el comportamiento nucleofílico de las moléculas bicíclicas con la energía de activación. (Domingo & Pérez, 2011).



VIII. CONCLUSIONES

En este trabajo, evaluamos el modelo del índice de nucleofilia, N , y la función de *Fukui* para un ataque electrofílico, f_k^- , como proyectores adecuados de selectividad de moléculas orgánicas. Para probar la aproximación del índice de nucleofilia analizamos el efecto de grupos sustituyentes sobre compuestos aromáticos y bicíclo insaturados.

Exploramos la nucleofilia mediante la relación para su índice:

$$N = \epsilon_{HOMO(Nu)} (\text{eV}) - \epsilon_{HOMO(TCE)} (\text{eV})$$

donde $\epsilon_{HOMO(Nu)}$ es la energía del HOMO del nucleófilo, y $\epsilon_{HOMO(TCE)}$ corresponde a la energía del HOMO del tetracianoetileno (TCE) tomado como valor de referencia.

Para indoles 5-sustituidos, conteniendo una simple sustitución, y fenoles *para*-sustituidos, el índice muestra buena correlación con respecto al dato experimental.

Para moléculas más complejas, como biciclo[2,2,1]hepta-2,5-dieno-2,5-disustituidos, que tienen dobles enlaces sustituidos por grupos desactivantes y activantes electrónicos, los comportamientos electrofílicos y nucleofílicos han sido correlacionados versus el dato cinético disponible.

Este estudio comparativo permite asegurar que el índice de nucleofilia de moléculas simples y moléculas orgánicas complejas muestran coincidencia con el comportamiento electrofílico y nucleofílico. Además, el análisis de las regiones de superficie de potenciales electrostáticos para cada molécula confirma cualitativamente los resultados del comportamiento electrofílico y nucleofílico.

Los resultados muestran que el modelo teórico (B3LYP) en los conjuntos base, 6-31G(d), 6-311G(d) y 6-311++G(dp,df), permite la descripción de la reactividad en moléculas orgánicas. La evaluación de la energía del orbital de frontera HOMO, como escala teórica del índice de nucleofilia, y los descriptores locales, como la función de *Fukui*, correlacionan bien con los valores reportados en la literatura para los sistemas considerados.

IX. BIBLIOGRAFÍA

- Ayers, P. W., De Proft, F., Borgoo, A. and Geerlings, P. (2007). Computing Fukui functions without differentiating with respect to electron number. I. Fundamentals. *J. Chem. Phys.*, **126**, 224107.
- Becke, A. D. (1993). A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories. *J. Chem. Phys.* **98**, 1372-1377.
- Bunnett, J. F. (1963) Nucleophilic Reactivity. *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **14**, 271–290.
- Carey, F. A., and Sundberg, R. J. (2007). *Advanced Organic Chemistry A, Structure and Mechanisms, chapter 9. and B, Reactions and Synthesis, chapter 11*. New York. Springer Science.
- Contreras, R., Andrés, J., Safont, V.S., Campodónico, P, and Santos, J.G. (2003). A Theoretical Study on the Relationship between Nucleophilicity and Ionization Potentials in Solution Phase. *J. Phys. Chem. A*, **107**, 5588-5593.
- Contreras, R., Andrés, J., Domingo, L. R., Castillo, R. and Pérez, P. (2005). Effect of electron-withdrawing substituents on the electrophilicity of carbonyl carbons. *Tetrahedron*, **61**, 417–422.
- Chattaraj, P. K., and Maiti, B. (2001). Reactivity Dynamics in Atom-Field Interactions: A Quantum Fluid Density Functional Study. *J. Phys. Chem. A*, **105**, 169-183.
- Chattaraj, P. K., Maiti, B., & Sarkar, U. (2003). Philicity: A Unified Treatment of Chemical Reactivity and Selectivity. *J. Phys. Chem. A*, **107**, 4973-4975.
- Chattaraj, P. K., Sarkar, U., & Roy, D. R. (2006). Electrophilicity index. *Chem. Rev.*, **106**, 2065-2091.
- Chattaraj, P. K., Duley, S., & Domingo, L. R. (2012). Understanding local electrophilicity/nucleophilicity activation through a single reactivity difference index. *Org. Biomol. Chem.*, **10**, 2855-2861.
- De Vleeschouwer, F., Van Speybroeck, V., Waroquier, M., Geerlings, P., and De Prof, F. (2007). Electrophilicity and Nucleophilicity Index for Radicals. *Org. Lett.*, **9**, 2721-2724.

- Domingo, L. R., Aurell, M. J., Pérez, P., and Contreras, R. (2002). Quantitative Characterization of the Local Electrophilicity of Organic Molecules. Understanding the Regioselectivity on Diels-Alder Reactions. *J. Phys. Chem. A*, **106**, 6871-6875.
- Domingo, L. R., and Pérez, P. (2011). The nucleophilicity *N* index in organic chemistry. *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 7168-7175.
- Domingo, L. R., Aurell, M. J., Pérez, P., and Contreras, R. (2012). Quantitative Characterization of the Global Electrophilicity Power of Common Diene/Dienophile Pair in Diels-Alder Reactions. *Tetrahedron*, **57**, 4417-4423.
- Edward, J. O. (1954) Correlation of Relative Rates and Equilibria with a Double Basicity Scale. *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1540–1547.
- Edward, J. O. (1956) Polarizability, Basicity and Nucleophilic Character, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 1819–1820.
- Foresman J. F. and Frisch Æ. (2015). *Exploring chemistry with electronic structure methods*. New York, Gaussian Inc.
- Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; et al. Gaussian 09 Program; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.
- Fuentealba, P., Pérez, P., and Contreras, R. (2000). On the condensed Fukui function. *J. Chem. Phys.*, **113**, 2544-2551.
- Fukui, K., Yonezawa, T., and Shingu, H. (1952). A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons, *J. Chem. Phys.* **20**, 722-725.
- Fukui, K. (1982). The Role of Frontier Orbitals in Chemical Reactions (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **21**, 801-809.
- Fuster, F., Sevin A., and Silvi, B. (2000). Topological Analysis of the Electron Localization Function (ELF) Applied to the Electrophilic Aromatic Substitution. *J. Phys. Chem. A*, **104**, 852-858.
- Geerling, P., De Proft, F., & Langenaeker, W. (2003). Conceptual Density Functional Theory. *Chem. Rev.*, **103**, 1793-1873.
- Gilardoni, F., Weber, J., Chermette, H., & Ward, T. R. (1998). Reactivity Indices in Density Functional Theory: A New Evaluation of the Condensed Fukui Function by Numerical Integration. *J. Phys. Chem. A*, **102**, 3607-3613.
- González-Suarez, M., Aizman, A., Soto-Delgado, J., and Contreras, R. (2012). Bond Fukui Functions as Descriptor of the Electron Density Reorganization in π Conjugated Systems. *J. Org. Chem.*, **77**, 90–95.

- Hinman, R. L., and Whipple, E. B. (1962). The Protonation of Indoles: Position of Protonation. *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 2534-2539.
- Hinman, R. L., and Lang, J. (1964). The Protonation of Indoles. Basicity Studies. The Dependence of Acidity Functions on Indicator Structure. *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 2534-2539.
- Hohenberg, P., and Kohn, W. (1964). Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev. B*, **136**, 864–871.
- Houlihan, W. J. (Ed.). (1972). *Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 25. Indoles, Part One*. New York. John Wiley & Sons, Inc.
- Ingold, C. K. (1934). Principles of an Electronic Theory of Organic Reactions. *Chem. Rev.*, **15**, 225–274.
- Janak, J. K. (1978). Proof that $\partial E/\partial n_i = \varepsilon_i$ in density-functional theory. *Phys. Rev. B*, **18**, 7165-7168.
- Jaramillo, P., Pérez, P., Contreras, R., Tiznado, W., and Fuentealba, P. (2006). Definition of a Nucleophilicity Scale. *J. Phys. Chem. A*, **110**, 8181-8187.
- Jaramillo, P., Fuentealba, P., Pérez, P. (2006). Nucleophilicity scale for n - and π -nucleophiles. *Chemical Physics Letters*, **427**, 421–425.
- Jaramillo, P., Domingo, L. R., Chamorro E., & Pérez, P. (2008). A further exploration of a nucleophilicity index based on the gas-phase ionization potentials. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **865**, 68-72.
- Jennings, P., Jones, A. C., Mount, A. R., and Thomson, A. D. (1997). Electrooxidation of 5-substituted indoles. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **93**, 3791-3797.
- Jones, R. O. (2015). Density functional theory: Its origins, rise to prominence, and future. *Rev. Mod. Phys.*, **87**, 897-923.
- Kempf, B., Hampel, N., Ofial, A. R., and Mayr, H. (2003). Structure-Nucleophilicity Relationships for Enamines. *Chem. Eur. J.*, **9**, 2209-2218.
- Kohn, W., and Sham, L. J. (1965). Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev. A*, **140**, 1133–1138.
- Kohn, W. (1999). Nobel Lecture: Electronic structure of matter—wave functions and density functionals. *Rev. Mod. Phys.*, **71**, 1253-1266.
- Koopmans, T. (1934). Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den einzelnen Elektronen eines Atoms. *Physica*. **1**, 104–113.

- Lakhdar S., Westermaier, M., Terrier F., Goumont, R., Boubaker, T., Ofial, A. R., and Mayr, H. (2006). Nucleophilic Reactivities of Indoles. *J. Org. Chem.*, **71**, 9088-9095.
- Lu, T., and Chen, F. (2012). Multiwfn: A Multifunctional Wavefunction Analyzer. *Journal of Computational Chemistry*, **33**, 580–592.
- Lucius, R., Loos, R., and Mayr, H. (2002). Kinetic Studies of Carbocation – Carbanion Combinations: Key to a General Concept of Polar Organic Reactivity. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 91–95.
- Maynard, A. T., Huang, M., Rice, W. G., and Covell, D. G. (1998). Reactivity of the HIV-1 nucleocapsid protein p7 zinc finger domains from the perspective of density-functional theory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 11578–11583.
- Mayr, H., and Patz, M. (1994). Scales of Nucleophilicity and Electrophilicity: A System for Ordering Polar Organic and Organometallic Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 938–957.
- Mayr, H., Bug T., Gotta, M. F., Hering, N., Irrgang, B., Janker, B., Kempf, B., Loos, R., Ofial, A. R., Remennikov, G., and Schimmel, H. (2001). Reference Scales for the Characterization of Cationic Electrophiles and Neutral Nucleophiles. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 9500–9512.
- Medvedev, M. G., Bushmarinov, I. S., Sun, J., Perdew, J. P., and Lyssenko, K. A. (2017). Density functional theory is straying from the path toward the exact functional. *Science*, **355**, 49–52.
- Murray, J. S., and Sen, K. (Ed.). (1996). *Molecular Electrostatic Potentials Concepts and Applications. Theoretical and Computational Chemistry, Vol 3*. Amsterdam. Elsevier Science B.V.
- Murray, J. S., and Politzer, P. (2011). The electrostatic potential: an overview. *WIREs Computational Molecular Science*. **1**, 153–163.
- Parr, R. G., Donnelly, R. A., Levy, M., and Palke, W. E. (1978). Electronegativity: The density functional viewpoint. *J. Chem. Phys.* **68**, 3801-3807.
- Parr, R. G., & Yang, W. (1984). Density Functional Approach to the Frontier-Electron Theory of Chemical Reactivity. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4049-4050.
- Parr, R. G., & Mortier, W. J. (1986). The Use of Global and Local Molecular Parameters for the Analysis of the Gas-Phase Basicity of Amines. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 5708-5711.

- Parr, R. G., & Yang, W. (1989). *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. New York: Oxford University Press.
- Parr, R. G., Szentpály, L., & Liu, S. (1999). Electrophilicity Index. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 1922-1924.
- Parthasarathi, R., Padmanabhan, J., Elango, M., Subramanian, V., Chattaraj, P. K. (2004). Intermolecular reactivity through the generalized philicity concept. *Chemical Physics Letters*, **394**, 225–230.
- Pearson, R. G. (1963). Hard and Soft Acids and Bases. *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3533–3539.
- Pearson, R. G., Sobel, H., and Songstad J. (1968). Nucleophilic Reactivity Constants toward Methyl Iodide and trans-[Pt(py)₂Cl₂]. *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 319–326.
- Pérez, P., Domingo, L. R., Duque-Noreña, M., and Chamorro, E. (2009). A condensed-to-atom nucleophilicity index. An application to the director effects on the electrophilic aromatic substitutions. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*. **895**, 86–91.
- Phan, T. B., Breugst, M., and Mayr, H. (2006). Towards a General Scale of Nucleophilicity? *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 3869-3874.
- Politzer, P., Huheey, J. E., Murray, J. S., & Grodzicki, M. (1992). Electronegativity and the concept of charge capacity. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **259**, 99-120.
- Politzer, P., Abu-Awwad, F. (1998). A comparative analysis of Hartree-Fock and Kohn-Sham orbital energies. *Theor. Chem. Acc.*, **99**, 83-87.
- Politzer, P., Murray, J. S., & Concha, M. C. (2002). The Complementary Roles of Molecular Surface Electrostatic Potentials and Average Local Ionization Energies with Respect to Electrophilic Processes. *International Journal of Quantum Chemistry*, **88**, 19–27.
- Pratihari, S., & Roy, S. (2010). Nucleophilicity and Site Selectivity of Commonly Used Arenes and Heteroarenes. *J. Org. Chem.*, **75**, 4975-4963.
- Rappoport, Z. (Ed.). (2003). *The Chemistry of Phenols*. London. John Wiley & Sons, Ltd.
- Ritchie, C. D. (1972). Nucleophilic Reactivities toward Cations. *Acc. Chem. Res.*, **5**, 348–354.
- Roy, R. K., Usha, V., Paulovič, J., and Hirao, K. (2005). Are the Local Electrophilicity Descriptors Reliable Indicators of Global Electrophilicity Trends? *J. Phys. Chem. A*, **109**, 4601-4606.

- Roy, D. R., Parthasarathi, R., Padmanabhan, J., Sarkar, U., Subramanian, V., and Chattaraj, P. K. (2006). Careful Scrutiny of the Philicity Concept. *J. Phys. Chem. A*, **110**, 1084-1093.
- Ruiz, R., Calvo, L. G., Incháustegui, J. P., y Pumachagua, R. (2013). Evaluación Teórica de la Reactividad Química en Especies Indólicos 5-sustituido. *Rev. Soc. Quim. Perú*, **79**, 107-115.
- Sainsbury, M. (2001). *Heterocyclic Chemistry* (pp. 97-102). Cambridge. The Royal Society of Chemistry.
- Sernaqué, C. A., Calvo, L. G., y Pumachagua, R. (2014). Estudio de la Reactividad en Moléculas fenólicas Mediante La Función de Fukui. *Rev. Soc. Quim. Perú*, **80**, 97-107.
- Sjoberg, P., and Politzer, P. (1990). Use of the Electrostatic Potential at the Molecular Surface to Interpret and Predict Nucleophilic Processes. *J. Phys. Chem.*, **94**, 3959-3961.
- Smith, M. B., & March, J. (2007). *March's Advanced Organic Chemistry*. New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Soto-Delgado, J., Domingo, L. R., and Contreras, R. (2010). Quantitative characterization of group electrophilicity and nucleophilicity for intramolecular Diels–Alder reactions. *Org. Biomol. Chem.*, **8**, 3678–3683.
- Sousa, S. F., Fernandes, P. A., and Ramos, M. J. (2007). General Performance of Density Functionals. *J. Phys. Chem. A*, **111**, 10439-10452.
- Stephens, P. J., Devlin, F. J., Chabalowski, C. F., and Frisch, M. J. (1994). Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. *J. Phys. Chem.*, **98**, 11623-11627.
- Sundberg, R. J. (1970). *The Chemistry of Indoles*. London. Academic Press, Inc.
- Swain, C. G., & Scott, C. B. (1953) Quantitative Correlation of Relative Rates. Comparison of Hydroxide Ion with Other Nucleophilic Reagents toward Alkyl Halides, Esters, Epoxides and Acyl Halides. *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 141–147.
- Terrier, F., Pouet, M. J., Halle, J. C., Hunt, S., Jones, J. R., and Buncel, E. (1993). Electrophilic Heteroaromatic Substitutions: Reactions of 5-X-Substituted Indoles with 4,6-Dinitrobenzofuroxan. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2**, 1665-1672.
- Tirado-Rives, J., and Jorgensen, W. L. (2008). Performance of B3LYP Density Functional Methods for a Large Set of Organic Molecules. *J. Chem. Theory Comput.* **4**, 297-306.

- Wade, Jr. L. G., and Simek, J. W. (2016). *Organic Chemistry* (pp. 472-474). Canada. Pearson Education.
- Waidhas, F., Jevric, M., Fromm, L., Bertram, M., Görling, A., Moth-Poulsen, K., Brummel, O., & Libuda, J. (2019). Electrochemically controlled energy storage in a norbornadiene-based solar fuel with 99% reversibility. *Nano Energy*, **63**, 103872.
- Waltman, R. J., Diaz, A. F., and Bargon, J. (1984). Substituent Effects in the Electropolymerization of Aromatic Heterocyclic Compounds. *J. Phys. Chem.*, **88**, 4343-4346.
- Wang, J., and Dong, G. (2019). Palladium/Norbornene Cooperative Catalysis. *Chem. Rev.*, **119**, 7478–7528.
- Wang, Z., Roffey, A., Losantos, R., Lennartson, A., Jevric, M., Petersen, A. U., Quant, M., Dreos, A., Wen, X., Sampedro, D., Börjesson, K., and Moth-Poulsen, K. (2019). Macroscopic heat release in a molecular solar thermal energy storage system. *Energy Environ. Sci.*, **12**, 187-193.
- Yang, W., Parr, R. G., & Pucci, R. (1984). Electron density, Kohn–Sham frontier orbitals, and Fukui functions. *J. Chem. Phys.*, **81**, 2862-2863.
- Yang, W., & Parr, R. G. (1985). Hardness, softness, and the Fukui function in the electronic theory of metals and catalysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **82**, 6723-6726.