

DESARROLLO DE LOS ÍNDICES DE PODER ELECTROFÍLICO Y NUCLEOFÍLICO DENTRO DEL MARCO CONCEPTUAL DE LA TEORÍA DEL FUNCIONAL DE LA DENSIDAD

Said F. Figueredo^{a,*}, Manuel S. Páez^a y Jong-Won Song^b^aDepartamento de Química, Universidad de Córdoba, Cra. 6 N° 74-103, Montería, Córdoba, Colombia^bComputational Chemistry Unit, RIKEN Advanced Institute for Computational Science, 6500047, Kobe, Hyogo, Japón

Recebido em 14/12/2015; aceito em 30/03/2016; publicado na web em 06/06/2016

DEVELOPMENT OF ELECTROPHILIC AND NUCLEOPHILIC POWER INDICES WITHIN THE CONCEPTUAL FRAMEWORK OF DENSITY FUNCTIONAL THEORY. In this work, the electrophilic and nucleophilic power indices were developed in the basis of canonical and grand canonical ensembles respectively, also local versions of these indices has been derived in analogy to philicity concept by Chattaraj. It can be observed that local electrophilic power and local nucleophilic power contain a third order response function, namely the hyperhardness, which recently has been considered for its chemical relevance. Also, the reactivity indices proposed here were tested by predicting the relative reactivity of molecules within three series of compounds (butyl-lithium isomers, carbonyl compounds, and aromatic motifs). In general, the global reactivity indices were in agreement with the experimental observations, while local versions shown a good representation of the site reactivity of the majority of studied system giving better results in some of cases if matched with both the Fukui functions and dual descriptor.

Keywords: chemical potential; electrophilic power; nucleophilic power; local electrophilic power; local nucleophilic power.

INTRODUCCIÓN

Entre los primeros ejemplos exitosos de la teoría de funciones de onda aplicada al entendimiento de la reactividad molecular están la teoría de los orbitales moleculares frontera (FMO, por sus siglas en inglés) de Fukui,¹ y las reglas de Woodward-Hoffman,² siendo los orbitales moleculares más alto ocupado (HOMO, por sus siglas en inglés) y más bajo desocupado (LUMO, por sus siglas en inglés) las cantidades más importantes en ambas teorías. Una desventaja de estas representaciones orbitales es que utilizan una descripción orbital basada en partículas independientes donde la dinámica asociada a la correlación electrónica es totalmente omitida.³ Esta correlación a menudo juega un papel importante en el fenómeno de la reactividad química,^{4,5} no obstante, si la correlación electrónica es tomada en cuenta, el enfoque orbital desaparece y la FMO se vuelve irrelevante.³ Por otro lado, la inclusión de los efectos de correlación electrónica en la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT, por sus siglas en inglés)^{6,7} no afecta el poder interpretativo de los descriptores de reactividad basados en la densidad electrónica,³ lo que ha justificado el desarrollo del marco conceptual de la DFT hacia un esquema más comprensible de la reactividad química en comparación con el enfoque orbital.³

Concretamente, la DFT^{6,7} es un formalismo mecano-cuántico en el que la variable principal es la densidad de probabilidad electrónica, a partir de la cual, es posible en principio, determinar todas las propiedades de un sistema electrónico. No obstante, dentro del esquema conceptual de la DFT, es posible representar la energía y cualquier otra propiedad del sistema mediante el número de electrones y el potencial externo (ensamble canónico), esto es:^{3,6}

$$E = E[N, v(r)] \quad (1)$$

En esta representación, si un agente externo interactúa con el sistema provocando una perturbación en este, el cambio en la energía correspondiente con las variaciones en N y $v(r)$ se puede escribir

mediante la siguiente expansión de Taylor de segundo orden:^{3,8}

$$\begin{aligned} \Delta E \equiv E[N + \Delta N, v(r) + \Delta v(r)] - E[N, v(r)] = & \\ \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} \Delta N + \int \left(\frac{\delta E}{\delta v(r)} \right)_N \delta v(r) d(r) + & \\ \frac{1}{2!} \left\{ \left(\frac{\partial^2 E}{\partial^2 N} \right)_{v(r)} (\Delta N)^2 + 2 \int \left(\frac{\partial}{\partial N} \left(\frac{\delta E}{\delta v(r)} \right) \right)_{v(r)} \Delta N \delta v(r) d(r) + \right. & \\ \left. \iint \left(\frac{\delta^2 E}{\delta v^2(r)} \right)_N \delta v(r) \delta v(r') dr dr' \right\} & \end{aligned} \quad (2)$$

Una de las observaciones clave en la DFT conceptual ha sido que varias de las derivadas que aparecen en la ecuación 2 (funciones respuesta) pueden ser identificadas con propiedades químicas que solo habían sido tratadas de forma cualitativa.⁹ En particular:

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} \quad (3)$$

$$\eta = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)} \quad (4)$$

donde μ , el multiplicador de Lagrange asociado con la minimización de la energía en DFT,⁹ es precisamente el potencial químico electrónico,¹⁰ una propiedad global que mide la tendencia de los electrones a escapar desde un sistema molecular en equilibrio; η es la dureza,¹¹ un descriptor global que mide la resistencia que oponen los electrones a ser transferidos desde un sistema electrónico en equilibrio. Adicionalmente, la suavidad (S) ha sido identificada como el recíproco de la dureza:¹²

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (5)$$

Esta propiedad es una medida de la reactividad molecular, y ha mostrado estar relacionada con la polarizabilidad.³ Además,

*e-mail: saifer87@gmail.com

la ecuación 2 contiene la derivada de la densidad electrónica con respecto al número de electrones, que es una propiedad local reconocida por Parr y Yang como la función de Fukui (FF, por sus siglas en inglés) $f(r)$:¹³

$$\left(\frac{\partial}{\partial N} \left(\frac{\delta E}{\delta v(r)} \right) \right)_{N, v(r)} = \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_{v(r)} = f(r) \quad (6)$$

$f(r)$ es un descriptor local de reactividad que ha sido útil para el estudio de la regioselectividad¹⁴⁻¹⁷ y la formación de enlaces covalentes.^{9,18} La derivada de la función de Fukui con respecto al número de electrones equivale a otro índice local de reactividad conocido como el descriptor dual $f^{(2)}(r)$:¹⁹

$$f^{(2)}(r) = \left(\frac{\partial f(r)}{\partial N} \right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial N^2} \right)_{v(r)} = \left(\frac{\delta \eta}{\delta v(r)} \right)_N \quad (7)$$

Los sitios moleculares donde $f^{(2)}(r)$ es positivo son regiones electrofílicas donde es probable que ocurra el ataque de un nucleófilo; mientras que valores negativos de $f^{(2)}(r)$ son característicos para las regiones nucleofílicas de una molécula.

A partir de los conceptos de potencial químico y dureza, Parr y colaboradores²⁰ propusieron una minimización de la energía de un sistema electrónico dentro del ensamble canónico para dar lugar al índice de electrofiliidad,^{20,21} definido como la energía de estabilización del sistema cuando es saturado con electrones. Aunque este concepto ha sido utilizado para el estudio de la reactividad de diversos sistemas moleculares,²²⁻²⁵ su descripción de la reactividad relativa ha resultado ser inconclusa en algunos casos.²⁶ Similarmente, los índices de filicidad propuestos por Chattaraj,²⁷ y que se derivan del concepto de electrofiliidad, no dan información adicional a la proporcionada por la suavidad local y las funciones de Fukui cuando se estudian aspectos relacionados con la reactividad intramolecular,²⁸ además, para tendencias de reactividad intermolecular, los índices de filicidad pueden ser utilizados solo en limitados casos.²⁹ Con la intención de obtener descriptores de reactividad más consistentes con las observaciones experimentales, numerosos trabajos han sido realizados en el ámbito de la DFT conceptual,³⁰⁻³³ incluyendo la publicación de Gázquez, Cedillo y Vela³⁴ concerniente a los índices definidos como poder electroaceptador y poder electrodonador,³⁵ además del trabajo recientemente publicado por Morell y colaboradores³⁶ donde se introdujeron nuevos índices locales de electrofiliidad y nucleofiliidad. En este escenario, los índices de poder electrofílico y nucleofílico, así como sus versiones locales han sido desarrollados y son discutidos en el presente trabajo.

Inicialmente, se realiza una breve presentación teórica de los índices de electrofiliidad, poder electroaceptador y poder electrodonador, para posteriormente presentar la elaboración de los dos índices globales definidos aquí como poder electrofílico y poder nucleofílico respectivamente. Interesantemente, las versiones locales de estos descriptores quedaron expresadas en términos del potencial químico, dureza, funciones de Fukui, descriptor dual y la hiperdureza, una función de respuesta de tercer orden cuya relevancia química ha sido recientemente discutida.³⁷ Por último, los índices desarrollados fueron probados para predecir la reactividad relativa y de sitio de algunos sistemas moleculares cuyo comportamiento reactivo se encuentra bien definido.

DESCRIPTORES GLOBALES DE ELECTROFILICIDAD Y NUCLEOFILICIDAD

Índice de electrofiliidad

De acuerdo a las ecuaciones 2, 3 y 4, la variación en la energía cuando el potencial externo permanece constante está dada por

(modelo mono-parabólico de Parr y Pearson):¹¹

$$\Delta E = \mu \Delta N + \eta \frac{1}{2} (\Delta N)^2 \quad (8)$$

En la situación en la que una especie es saturada con electrones, el máximo número de electrones que son transferidos durante el proceso se obtiene por optimización del cambio en la energía del sistema, de modo que:³⁶

$$\Delta N_{max} = -\frac{\mu}{\eta} \quad (9)$$

Debido a que $\mu < 0$, la ecuación 9 predice que ΔN_{max} debe ser positivo cuando el sistema adquiere electrones. La energía óptima asociada al proceso está dada entonces por:

$$\Delta E = \mu \left(-\frac{\mu}{\eta} \right) + \frac{1}{2} \eta \left(-\frac{\mu}{\eta} \right)^2 = -\frac{\mu^2}{2\eta} \quad (10)$$

De acuerdo a la ecuación 10, la variación de la energía cuando un sistema molecular adquiere electrones es siempre negativa, por lo que equivale a una energía de estabilización. Atendiendo a este resultado, Parr y colaboradores²⁰ expresaron el índice de electrofiliidad global (ω) como:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (11)$$

Poder electrodonador y electroaceptador

Gázquez, Cedillo y Vela (GCV)³⁴ introdujeron los conceptos de poder electrodonador (ω^+) y poder electroaceptador (ω^-) dentro de un ensamble gran canónico en el cual la molécula es un sistema cuántico abierto capaz de intercambiar electrones con el entorno. En el esquema de interpolación bi-parabólico GCV, se asume que el sistema de referencia responde de manera distinta cuando acepta o dona electrones; de este modo, los cambios en la energía cuando el sistema dona y acepta electrones, se escriben respectivamente como:

$$\Delta E^- = \mu^- \Delta N^- + \frac{1}{2} \eta^- (\Delta N^-)^2 \quad (12)$$

$$\Delta E^+ = \mu^+ \Delta N^+ + \frac{1}{2} \eta^+ (\Delta N^+)^2 \quad (13)$$

Cuando el sistema entra en contacto con un reservorio de electrones con potencial químico μ_{bath} , el sistema disminuye su potencial químico cediendo electrones al reservorio si $\mu_{bath} < \mu^-$. Por otro lado, si $\mu_{bath} > \mu^+$ el sistema incrementa su potencial químico aceptando electrones provenientes del reservorio. En la situación correspondiente a los pequeños cambios de la energía del sistema producidos por el entorno en el que este está inmerso, Gázquez y colaboradores³⁴ asumieron que $\mu_{bath} = \alpha^- \mu^-$, donde α^- es una constante cuyo valor es ligeramente mayor que 1 para garantizar que $\mu_{bath} < \mu^-$ cuando el sistema dona electrones; y $\mu_{bath} = \alpha^+ \mu^+$ si el sistema acepta electrones, en cuyo caso α^+ debe ser una constante ligeramente menor que 1, de modo que $\mu_{bath} > \mu^+$. En este escenario, el poder electrodonador y poder electroaceptador fueron definidos respectivamente como:^{34,35}

$$\omega^- = \frac{(\mu^-)^2}{2\eta} \quad (14)$$

$$\omega^+ = \frac{(\mu^+)^2}{2\eta} \quad (15)$$

donde se ha considerado que $\eta^- = \eta^+ = \eta$.³⁴ Las especies moleculares más electrofílicas exhibirán valores altos de ω^+ ; mientras que valores pequeños de ω^- serán característicos para sistemas que actúan mejor como nucleófilos.^{34,35,38} Para complementar la información proporcionada aquí, una revisión bibliográfica más profunda sobre el desarrollo teórico de la DFT conceptual, así como los descriptores que se derivan de ella, puede ser realizada en las publicaciones correspondientes a las referencias 3, 9, 39, 40, 41 y 42.

DESARROLLO DE LOS ÍNDICES DE PODER ELECTROFÍLICO Y NUCLEOFÍLICO

Poder electrofílico global y local

Siguiendo los argumentos discutidos en otros trabajos,^{20,34,36} los índices de reactividad electrofílica fueron desarrollados en términos de los cambios ocurridos en la energía de un sistema electrónico cuando es saturado con electrones. No obstante, en el desarrollo presentado a continuación se consideró la evolución del potencial químico durante el proceso de aceptación de electrones, de este modo, manteniendo el potencial externo constante, el cambio instantáneo de la energía asociado a la respuesta del sistema a la aceptación de carga eléctrica se define por la siguiente expansión de Taylor de segundo orden:

$$\Delta E_i^+ = -\Delta\mu^+ \Delta N^+ + \frac{1}{2} \eta^+ (\Delta N^+)^2 \quad (16)$$

Donde μ^+ es el potencial químico instantáneo, cuyo valor inicial es μ_0^+ , aumentando su valor hasta cero cuando el sistema se satura con la máxima cantidad de electrones que puede adquirir. En esta representación canónica, cada vez que el sistema de referencia incrementa su número de electrones, debe ocurrir un cambio diferente en la energía del sistema. Expresando el potencial químico instantáneo mediante una expansión de Taylor alrededor del número de electrones del sistema de referencia se tiene:⁴⁰

$$\mu^+ = \mu_0^+ + \left(\frac{\partial \mu^+}{\partial N^+} \right)_{v(r)} \Delta N^+ \quad (17)$$

$$\mu^+ = \mu_0^+ + \eta^+ \Delta N^+ \quad (18)$$

Por lo que el cambio instantáneo en el número de electrones se puede tomar como:

$$\Delta N^+ = \frac{\mu^+ - \mu_0^+}{\eta^+} \quad (19)$$

Introduciendo este resultado en la ecuación 16, se obtiene la siguiente expresión para el cambio instantáneo de la energía del sistema:

$$\Delta E_i^+ = -\frac{1}{2} \frac{(\mu^+ - \mu_0^+)^2}{\eta^+} \quad (20)$$

Ya que el primer valor del potencial químico es $\mu^+ = \mu_0^+$, la ecuación 19 predice que al inicio del proceso el número de electrones adquiridos por el sistema es $\Delta N = 0$, lo que es consistente con el hecho de que en este punto el sistema aún no ha adquirido la carga proveniente de los alrededores. Por otro lado, de acuerdo a la ecuación 20, la variación en la energía del sistema se puede aproximar a una función cuadrática del potencial químico instantáneo, que a su vez

depende del número de electrones. Además, la máxima estabilización del sistema ocurre cuando $\mu^+ = 0$, en cuyo caso el cambio en la energía del sistema es:

$$\Delta E_{\max}^+ = -\frac{1}{2} \frac{(\mu_0^+)^2}{\eta^+} \quad (21)$$

De aquí, se define el poder electrofílico como:

$$\phi_i^+ = \frac{1}{2} \frac{(\mu_0^+)^2}{\eta^+} \quad (22)$$

Ya que la energía de estabilización asociada al proceso de aceptación de carga es negativa, valores altos de ϕ^+ serán característicos de especies altamente electrofílicas. No obstante, a diferencia de ω , el poder electrofílico definido por la ecuación 22 es un concepto que parte del hecho de considerar las variaciones del potencial químico durante el proceso de transferencia electrónica, además de hacer énfasis en que el potencial químico inicial del sistema de referencia es diferente cuando el sistema acepta y recibe electrones. Considerando ahora que el potencial químico instantáneo puede escribirse en términos del potencial químico inicial, se tiene que:

$$\mu^+ = (1 - \alpha^+) \mu_0^+ \quad (23)$$

Aquí, α^+ es una función cuyo valor inicial es 0 tendiendo a 1 cuando el sistema es saturado con electrones, es decir, cuando μ^+ se aproxima a 0. La derivada de α^+ con respecto al número de electrones será de utilidad más adelante en la presente discusión,

$$\left(\frac{\partial \alpha^+}{\partial N^+} \right)_{v(r)} = -\frac{\eta^+}{\mu_0^+} \quad (24)$$

A partir de la ecuación 23, la ecuación 20 se re-escribe como:

$$\Delta E_i^+ = -\frac{1}{2} \frac{(\mu_0^+)^2}{\eta^+} (\alpha^+)^2 \quad (25)$$

De esta manera, se define la función de respuesta electrofílica como:

$$\phi_i^+ = \frac{1}{2} \frac{(\mu_0^+)^2}{\eta^+} (\alpha^+)^2 \quad (26)$$

Cuando el sistema es saturado con electrones, ϕ_i^+ se convierte en:

$$\phi_i^+ = \omega^+ = \frac{1}{2} \frac{(\mu_0^+)^2}{\eta^+} \quad (27)$$

recuperándose así el concepto de poder electroaceptador.³⁴

Como se mencionó antes, dentro del ensamble gran canónico Gázquez y colaboradores³⁴ definieron una constante que multiplica el valor del potencial químico instantáneo del sistema para relacionarlo con el potencial químico de un baño de electrones en el que el sistema está inmerso. Por otra parte, en el presente desarrollo se optó por tomar el potencial químico inicial del sistema como parámetro fijo y definir una función α^+ que da cuenta de la evolución del potencial químico durante el proceso en términos de su valor inicial.

En analogía con el concepto de filicidad introducido por Chattaraj,²⁷ el producto de ϕ_i^+ por la función de Fukui se define como función de respuesta electrofílica local:

$$\phi_i^+(r) = \phi_i^+ \cdot f(r) \quad (28)$$

Assumiendo que $\phi^+(r)$ es una función diferenciable, su derivada con respecto al número de electrones manteniendo el potencial externo constante es:

$$\left(\frac{\partial \phi_i^+(r)}{\partial N^+}\right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial}{\partial N^+}\right)_{v(r)} [\phi_i^+ \cdot f(r)] = -\frac{1}{2} \left[\frac{\gamma^+(\mu_0^+)^2 (\alpha^+)^2}{(\eta^+)^2} + 2\mu_0^+ (\alpha^+) \right] \cdot f(r) + \frac{1}{2} \frac{(\mu_0^+)^2}{\eta^+} (\alpha^+)^2 \cdot f^{(2)}(r) \quad (29)$$

Aquí, se utilizaron las relaciones dadas por las ecuaciones 7 y 24, además γ es la hiperdureza, que ha sido definida como:⁴³⁻⁴⁶

$$\gamma = \left(\frac{\partial \eta}{\partial N}\right)_{v(r)} \quad (30)$$

En la situación límite en la que el sistema de referencia es saturado con la máxima cantidad de electrones, el potencial químico tiende a 0 debido a que el valor de α^+ tiende a 1; en estas condiciones se define el poder electrofílico local como:

$$\Delta \phi^+(r) = \lim_{\alpha^+ \rightarrow 1} \left(\frac{\partial \phi_i^+(r)}{\partial N}\right)_{v(r)} = -\frac{1}{2} \left[\frac{\gamma^+(\mu_0^+)^2}{(\eta^+)^2} + 2\mu_0^+ \right] \cdot f(r) + \frac{1}{2} \frac{(\mu_0^+)^2}{\eta^+} \cdot f^{(2)}(r) \quad (31)$$

Debido a que el potencial químico es siempre negativo, $\Delta \phi^+(r)$ exhibirá valores positivos altos en las regiones del sistema donde existe un mayor poder electrofílico ya que en estas regiones el descriptor dual es positivo.

Poder nucleofílico global y local

En la representación gran canónica, un sistema electrónico es un sistema abierto capaz de intercambiar electrones, siendo el gran potencial la fuerza que conduce el proceso. Aplicando una transformación de Legendre⁴⁷⁻⁴⁹ para cambiar el número de electrones de la representación canónica por el potencial químico, se obtiene la siguiente expresión para el gran potencial (la función conjugada):³⁶

$$\Omega[\mu, v(r)] \equiv E - \mu N \quad (32)$$

Dentro de esta representación, Morell y colaboradores³⁶ demostraron que cuando el sistema de referencia cede electrones, la variación en el número de electrones debe ser negativa, de modo que:

$$\Delta N = -\frac{\Delta \mu}{\eta} \quad (33)$$

mientras que la variación del gran potencial en términos de los cambios en el potencial químico y número de electrones es:

$$\Delta \Omega = -\Delta \mu \cdot \Delta N - \frac{1}{2} S (\Delta \mu)^2 \quad (34)$$

Las ecuaciones 33 y 34 fueron re-escritas aquí como:

$$\Delta N^- = -\frac{\mu^- - \mu_0^-}{\eta^-} \quad (35)$$

$$\Delta \Omega_i^- = -(\mu^- - \mu_0^-) \cdot \Delta N^- - \frac{1}{2} \frac{(\mu^- - \mu_0^-)^2}{\eta^-} \quad (36)$$

Introduciendo el valor de ΔN^- de la ecuación 35 en la ecuación 36, la variación instantánea del gran potencial queda dada por:

$$\Delta \Omega_i^- = \frac{1}{2} \frac{(\mu^- - \mu_0^-)^2}{\eta^-} \quad (37)$$

Para expresar el potencial químico instantáneo asociado al proceso de donación de electrones en términos del potencial químico inicial, μ^- fue expresado como:

$$\mu^- = (1 - \alpha^-) \mu_0 \quad (38)$$

donde α^- es una función que es igual a 0 al comienzo del proceso de transferencia electrónica (cuando se supone que $\mu^- = \mu_0^-$), y tiende a 1 al final del proceso cuando μ^- se aproxima a 0. La variación de α^- con respecto al número de electrones es:

$$\left(\frac{\partial \alpha^-}{\partial N^-}\right)_{v(r)} = -\frac{\eta^-}{\mu_0^-} \quad (39)$$

Combinando las ecuaciones 37 y 38, se tiene:

$$\omega_i^- = \Delta \Omega_i^- = \frac{1}{2} \frac{(\mu_0^-)^2}{\eta^-} (\alpha^-)^2 \quad (40)$$

Donde el poder electro-donador instantáneo (ω_i^-) se define como el cambio instantáneo del gran potencial del sistema de referencia cuando este cede electrones. Como las variaciones en el gran potencial son siempre positivas, ω_i^- equivale a la energía instantánea de desestabilización del sistema mientras ocurre el proceso de transferencia electrónica, por ello, los sistemas electrónicos con mayor poder nucleofílico serán los que exhiban valores positivos pequeños de ω_i^- . Al final del proceso cuando α^- se aproxima a 1, ω_i^- se convierte en

$$\omega_i^- = \omega^- = \frac{1}{2} \frac{(\mu_0^-)^2}{\eta^-} \quad (41)$$

que equivale al concepto de poder electrodonador.³⁴ La respuesta nucleofílica local sobre el sistema de referencia mientras dona electrones, se obtiene multiplicando el recíproco de $\omega_i^- (\phi_i^-)$ por la función de Fukui:

$$\phi_i^-(r) = \phi_i^- \cdot f(r) \quad (42)$$

Donde ϕ_i^- es la función de respuesta nucleofílica:

$$\phi_i^- = \frac{2\eta^-}{(\mu_0^-)^2} \cdot \frac{1}{(\alpha^-)} \quad (43)$$

Tomando la derivada de $\omega_i^-(r)$ con respecto al número de electrones a potencial externo constante, se obtiene:

$$\left(\frac{\partial \phi_i^-(r)}{\partial N^-}\right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial}{\partial N^-}\right)_{v(r)} [\phi_i^- \cdot f(r)] = \frac{2}{(\mu_0^-)^2} \left[\frac{\gamma^-}{(\alpha^-)^2} + \frac{2(\eta^-)^2}{\mu_0^- (\alpha^-)^3} \right] \cdot f(r) + \frac{2\eta^-}{(\mu_0^-)^2} \frac{1}{(\alpha^-)^2} \cdot f^{(2)}(r) \quad (44)$$

En la situación en la que el sistema de referencia dona la máxima cantidad de electrones, el potencial químico tiende a 0 debido a que el valor de α^- tiende a 1; en estas condiciones se define el poder nucleofílico local como:

$$\Delta\phi^-(r) = \lim_{\alpha^- \rightarrow 1} \left(\frac{\partial \phi^-(r)}{\partial N} \right)_{v(r)} = \frac{2}{(\mu_0^-)^2} \left[\gamma^- + \frac{2(\eta^-)^2}{\mu_0^-} \right] \cdot f^-(r) + \frac{2\eta^-}{(\mu_0^-)^2} \cdot f^{(2)}(r) \quad (45)$$

Ya que el potencial químico es negativo, $\Delta\phi^-(r)$ exhibirá valores negativos altos en las regiones del sistema donde existe un mayor poder nucleofílico debido a que en estas regiones el descriptor dual debe tomar valores negativos.

Derivadas laterales

Como las derivadas de la energía y la densidad electrónica con respecto al número de electrones son diferentes cuando se evalúan desde la izquierda y la derecha, tiene sentido considerar que la respuesta de un sistema molecular a la donación de carga es diferente al comportamiento del mismo cuando acepta electrones, lo que ha sido resaltado en el presente trabajo utilizando los super-índices $-$ y $+$ para indicar que el sistema dona o recibe electrones respectivamente. De este modo, el poder electrofílico local y el poder nucleofílico local de las ecuaciones 31 y 45 se convierten respectivamente en:

$$\Delta\phi^+(r) = -\frac{1}{2} \left[\frac{\gamma(\mu^+)^2}{\eta^2} + 2\mu_0^+ \right] \cdot f^+(r) + \frac{1}{2} \frac{(\mu^+)^2}{\eta} \cdot f^{(2)}(r) \quad (46)$$

$$\Delta\phi^-(r) = \frac{2}{(\mu^-)^2} \left[\gamma + \frac{2\eta^2}{\mu^-} \right] \cdot f^-(r) + \frac{2\eta}{(\mu^-)^2} \cdot f^{(2)}(r) \quad (47)$$

donde se ha removido el subíndice cero, $\eta^+ = \eta^- = \eta$, y ^{34,36}

$$\eta = \mu^+ - \mu^- \quad (48)$$

Además, $f^+(r)$ y $f^-(r)$ son las funciones de Fukui nucleofílica y electrofílica respectivamente.^{50,51} En particular, para sistemas moleculares, las regiones o sitios que muestren valores positivos altos de $\Delta\phi^+(r)$, tenderán a ser fuertemente electrofílicos; mientras que los sitios con los valores más negativos de $\Delta\phi^-(r)$ serán aquellos donde más probablemente ocurrirá el ataque de un electrófilo.

ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE MOLÉCULAS ORGÁNICAS

Los índices de reactividad desarrollados en el presente trabajo fueron utilizados caracterizar algunos sitios reactivos de moléculas orgánicas incluyendo derivados de órgano-litio (serie 1), compuestos carbonílicos (serie 2), y compuestos aromáticos (serie 3); que fueron seleccionados debido a su comportamiento reactivo bien establecido.

Metodología

Las moléculas estudiadas fueron construidas con el programa Avogadro⁵² y optimizadas por mecánica molecular con el campo de fuerzas UFF (*Universal Force Fields*).⁵³ Posteriormente, las conformaciones moleculares de mínima energía fueron reoptimizadas utilizando el programa NWChem⁵⁴ mediante el modelo químico PBE0/6-311+G(d,p)⁵⁵ siguiendo así la metodología propuesta por Morell y colaboradores³⁶ para el estudio computacional de estos mismos sistemas moleculares. Los potenciales químicos fueron calculados utilizando el esquema de interpolación de Gázquez,

Cedillo y Vela:³⁴

$$\mu^+ = -\frac{1}{4}(I + 3A) \quad (49)$$

$$\mu^- = -\frac{1}{4}(3I + A) \quad (50)$$

En este contexto, los valores de dureza se calcularon utilizando la ecuación 48. Las energías de ionización (I), y afinidades electrónicas (A) fueron aproximadas utilizando el teorema de Koopmans,⁵⁶⁻⁵⁸ donde I y A se toman como $-\epsilon_{\text{HOMO}}$ y $-\epsilon_{\text{LUMO}}$. Asimismo, los valores de hiperdureza se aproximaron por:⁵⁹

$$\gamma = \epsilon_{\text{LUMO}} - 2\epsilon_{\text{HOMO}} + \epsilon_{\text{HOMO}-1} \quad (51)$$

Las energías orbitales requeridas para la implementación de las ecuaciones 49, 50 y 51 se determinaron a partir del funcional B3LYP^{60,61} (como ha sido sugerido en numerosos trabajos teóricos de reactividad química)^{32,62-64} en conexión con las funciones de base 6-311++G(d,p) utilizando el programa Gaussian 09⁶⁵ mediante cálculos de punto singular sobre las geometrías moleculares previamente optimizadas. Por otro lado, las funciones de Fukui fueron aproximadas mediante las expresiones:^{43,51,66,67}

$$f_k^- = q_k^{N-1} - q_k^N \quad (52)$$

$$f_k^+ = q_k^N - q_k^{N+1} \quad (53)$$

donde q_k^{N-1} , q_k^N y q_k^{N+1} son las cargas atómicas del k -ésimo átomo de una molécula con $N-1$, N y $N+1$ electrones respectivamente. Las cargas atómicas fueron calculadas mediante el análisis de población de Mulliken (MPA, por sus siglas en inglés)⁶⁸ al nivel de teoría B3LYP/6-311+G(d,p) utilizando el programa NWChem.⁵⁴ Aunque ha habido durante muchos años un debate en la comunidad científica sobre la viabilidad de utilizar las cargas de Mulliken para condensar los valores de las funciones de Fukui, Roy e Hirao⁶⁹ demostraron que no hay un problema totalmente definido en cuanto al signo negativo de las funciones de Fukui obtenidas en el esquema MPA; además aunque las cargas de Mulliken tienden a depender de las funciones de base,⁶⁹ las ecuaciones de diferencias finitas 52 y 53 para condensar las funciones de Fukui fueron originalmente derivadas dentro del esquema de Mulliken,⁷⁰⁻⁷² que sigue siendo utilizado aún en diversos trabajos teóricos de reactividad para el cálculo de las FF's.⁷³⁻⁷⁵

Por último, los valores del descriptor dual se aproximaron por:^{3,19,36}

$$f_k^{(2)} = f_k^+ - f_k^- \quad (54)$$

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La reactividad global relativa dentro de cada subgrupo de compuestos fue discutida mediante los índices S , ω^+ y ω^- , que fueron obtenidos mediante las ecuaciones 5, 27 y 41 respectivamente. Por otro lado, los valores condensados de $\Delta\phi_k^+$ y $\Delta\phi_k^-$ fueron calculados respectivamente como:

$$\Delta\phi_k^+ = -\frac{1}{2} \left[\frac{\gamma(\mu^+)^2}{\eta^2} + 2\mu^+ \right] \cdot f_k^+ + \frac{1}{2} \frac{(\mu^+)^2}{\eta} \cdot f_k^{(2)} \quad (55)$$

$$\Delta\phi_k^- = \frac{2}{(\mu^-)^2} \left[\gamma + \frac{2\eta^2}{\mu^-} \right] \cdot f_k^- + \frac{2\eta}{(\mu^-)^2} \cdot f_k^{(2)} \quad (56)$$

Tabla 1. Descriptores de reactividad globales y locales de las moléculas estudiadas

compuesto	S	ω^+	ω^-	f_{Li}^+	$f_{Li}^{(2)}$	$\Delta\phi_{Li}^+$	f_c^-	$f_c^{(2)}$	$\Delta\phi_c^+$
1	0.3641	0.8880	1.168	1.011	0.8130	3.237	0.6944	-0.7687	-7.709
2	0.3881	0.9378	1.180	1.024	0.8043	3.334	0.6040	-0.6471	-6.212
3	0.4275	1.092	1.257	1.044	0.8113	3.941	0.4767	-0.5415	-4.837
				f_c^+	$f_c^{(2)}$	$\Delta\phi_c^+$	f_o^-	$f_o^{(2)}$	$\Delta\phi_o^-$
4	0.1682	0.8633	1.604	0.7218	0.6560	2.638	0.6777	-0.4137	-12.66
5	0.1640	0.6163	1.375	0.6615	0.5911	1.959	0.7189	-0.4377	-14.08
				f_c^-	$f_c^{(2)}$	$\Delta\phi_c^-$			
6	0.1950	0.2786	0.8825	0.2150	-0.2331	-3.846			
7	0.2434	2.651	2.749	0.2748	-0.2716	-0.6571			

ω^+ y ω^- en eV; S en eV⁻¹.

Estos nuevos índices locales, junto con las funciones de Fukui y el descriptor dual, se utilizaron para discutir los aspectos relacionados con la reactividad local de sitios moleculares pertinentes en cada caso. Todos los índices de reactividad obtenidos fueron recogidos en la Tabla 1, mientras que en la Figura 1 se muestran las estructuras de las moléculas estudiadas.

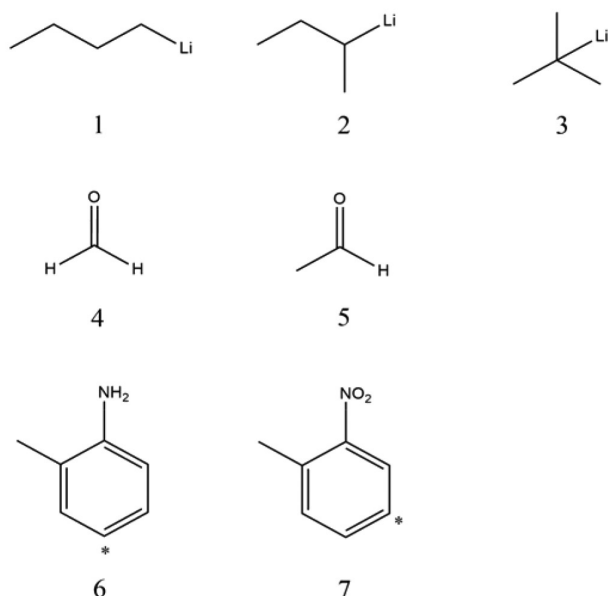


Figura 1. Estructuras de los derivados órgano-litio de la serie 1 (1, 2 y 3), derivados carbonilo de la serie 2 (4, y 5), y derivados aromáticos de la serie 3 (6 y 7). Con asterisco con los átomos de carbono más reactivos de los compuestos 6 y 7

Serie 1: *n*-butil-Li, *sec*-butil-Li, y *terc*-butil-Li

Para esta serie de compuestos organo-litio (Figura 1), se sabe que la electrofilicidad molecular se encuentra concentrada sobre el átomo de Li, siendo el *terc*-butil-litio (3) el más electrofílico de los tres derivados, seguido por el *sec*-butil-litio (2) y *n*-butil-litio (1) respectivamente.^{36,76} Los valores de ω^+ de la Tabla 1 reproducen de manera correcta esta observación. Asimismo, los valores de suavidad predicen un incremento de reactividad en el sentido 1 - 2 - 3. Desde el punto de vista local, los valores del descriptor dual no dieron una descripción correcta de la reactividad relativa del átomo de Li presente en los compuestos 1, 2 y 3, no obstante, los valores de f_{Li}^+ y de $\Delta\phi_{Li}^+$ aumentaron desde el *n*-butil-litio hasta el *terc*-butil-litio, mostrando así una buena representación de la reactividad

electrofílica relativa del átomo de litio en estos derivados.

Los valores de ω^- de los organo-litios sugieren un incremento del carácter nucleofílico en el sentido 3 - 2 - 1, lo que va en desacuerdo con observaciones realizadas en otros trabajos.⁷⁷ Los valores de $\Delta\phi_c^-$ del carbono nucleofílico enlazado a Li tampoco dieron la predicción correcta del orden relativo de reactividad de este sitio molecular, que debe aumentar desde el *n*-butil-litio hasta el *terc*-butil-litio. Esta falla podría deberse a una descripción incorrecta de las cargas atómicas condesadas como consecuencia de la capacidad de la densidad electrónica de extenderse hacia los grupos alquilo enlazados al átomo de carbono terminal. Un inconveniente similar fue reportado por Morell y colaboradores³⁶ al estudiar la misma serie de compuestos mediante los índices locales propuestos en su trabajo basados en el esquema de cargas atómicas de Hirshfeld.

Serie 2: Compuestos carbonilo

La serie de compuestos carbonilo está conformada por el formaldehído (4) y acetaldehído (5), (Figura 1) que son moléculas comúnmente conocidas por su carácter electrofílico concentrado sobre el átomo de carbono carbonilo. Experimentalmente, se ha observado una mayor reactividad electrofílica por parte del formaldehído en comparación con el acetaldehído.⁷⁸

Los datos de S y ω^+ reportados en la Tabla 1 corroboran el orden relativo de reactividad y electrofilicidad de los dos compuestos carbonilo estudiados; además, los valores de $\Delta\phi_c^+$ referidos al átomo de carbono carbonilo, mostraron el mismo orden relativo de reactividad dado por $f_c^{(2)}$, lo que significa que tanto la selectividad hacia especies nucleofílicas como el poder electrofílico local del carbono carbonilo se incrementan en el sentido acetaldehído - formaldehído, lo que es de esperarse debido a que el grupo metilo del acetaldehído aporta electrones inductivamente al C carbonilo disminuyendo su potencial electrofílico.⁷⁸ Por otro lado, el orden relativo de nucleofilicidad dado por los valores de ω^- sugieren que, en fase gaseosa, el formaldehído es menos nucleofílico que el acetaldehído, por lo que este podría interactuar de manera más efectiva con un electrófilo adecuado. En concordancia con esta observación, los valores de $\Delta\phi_o^-$ sugieren que el compuesto 5 tiene un mayor poder nucleofílico local sobre el átomo de O carbonilo, mostrando así el mismo orden de selectividad dado por los valores de f_o^- y $f_o^{(2)}$.

Serie 3: Compuestos aromáticos

En la Tabla 1 se muestran los valores de S , ω^+ y ω^- de los compuestos 6 (*o*-toluidina) y 7 (*o*-nitro-tolueno). Estos derivados aromáticos (Figura 1) fueron seleccionados siguiendo los argumentos de Morell y colaboradores.³⁶ Desde el punto de vista experimental, se ha observado que la *o*-toluidina y el *o*-nitro-tolueno solo dan lugar

a productos sustituidos en posición *para* y *meta* con respecto a los grupos exocíclicos amino y nitro respectivamente,^{79,80} por lo que la reactividad local de estos carbonos fue racionalizada utilizando el índice de poder nucleofílico local, además de los valores de f_c^- y $f_c^{(2)}$.

De los dos compuestos aromáticos estudiados, el *o*-nitro-tolueno resultó ser el más reactivo en virtud de su alto potencial electrofílico alojado sobre el grupo nitro; mientras que la *o*-toluidina es un sistema más nucleofílico debido al grupo amino exocíclico, que además es un fuerte activador del anillo aromático favoreciendo el carácter nucleofílico de los carbonos en posición *orto/para* con respecto a este sustituyente.⁷⁸ Por otro lado, el compuesto 7 contiene un sustituyente nitro que desactiva el anillo aromático orientando así la sustitución electrofílica hacia la posición *meta*.⁷⁸ Aunque desde el punto de vista intramolecular las funciones de Fukui y el descriptor dual dan razón de estas observaciones, la selectividad de sitio dada por estos índices falla al comparar la reactividad de los carbonos más nucleofílicos de los compuestos 6 y 7. En este sentido, los valores de $\Delta\phi_c^-$ demuestran que el carbono *para* de la *o*-toluidina es más reactivo que el carbono en posición *meta* del *o*-nitro-tolueno, lo que está en buen acuerdo con el hecho de que el primer derivado mencionado está fuertemente activado por el grupo amino que aporta electrones al anillo aromático mediante resonancia; mientras que el segundo debe ser menos reactivo hacia la sustitución electrofílica debido al grupo nitro que actúa como extractor de electrones.⁷⁸

CONCLUSIONES

Considerando la evolución del potencial químico, los ensambles canónico y gran canónico fueron utilizados para expresar las variaciones de la energía de un sistema electrónico en procesos en los que acepta y dona electrones respectivamente; de este modo, los conceptos de función de respuesta electrofílica y función de respuesta nucleofílica fueron introducidos (ecuaciones 26 y 43). En las situaciones límite en la que el sistema es saturado con electrones o cede la máxima cantidad de carga, los índices globales desarrollados aquí se convierten respectivamente en los conceptos de poder electroaceptador y poder electrodonador, propuestos originalmente por Gázquez, Cedillo y Vela,³⁴ y re-definidos recientemente por Morell y colaboradores.³⁶ Además, como ha sido propuesto en estos trabajos, no solo se consideraron las derivadas laterales de la función de Fukui, sino también del potencial químico, dando cuenta así de la diferencia en las respuestas del sistema a la aceptación y donación de carga. El poder electrofílico local ($\Delta\phi^+(r)$) y poder nucleofílico local ($\Delta\phi^-(r)$), fueron desarrollados como la razón de cambio de las funciones de respuesta electrofílica y nucleofílica respectivamente, quedando expresados en términos de los potenciales químicos, dureza, las funciones de Fukui, el descriptor dual, y la derivada de la dureza con respecto al número de electrones (hiperdureza) (ecuaciones 46 y 47, respectivamente) que apareció de forma natural durante el desarrollo de $\Delta\phi^+(r)$ y $\Delta\phi^-(r)$.

Los índices de reactividad propuestos fueron probados para el estudio de la reactividad de tres series de sistemas moleculares con propiedades químicas bien establecidas. La estructura electrónica de las moléculas estudiadas fue modelada mediante el funcional de la densidad híbrido B3LYP en conexión con las bases 6-311++G(d,p). En general, los índices ω^+ y ω^- mostraron buenos resultados en la predicción de la reactividad relativa dentro de cada serie de compuestos; mientras que los valores de $\Delta\phi_k^+$ y $\Delta\phi_k^-$ dieron una descripción razonable de la reactividad local de la mayoría de los sistemas estudiados, dando resultados comparables a los de las funciones de Fukui y el descriptor dual. No obstante, para la serie de compuestos aromáticos $\Delta\phi_k^-$ dio mejores resultados que f_k^- y $f_k^{(2)}$ en cuanto a la comparación de la reactividad intermolecular de los átomos de carbono nucleofílicos; por

lo tanto, los índices de poder electrofílico local y poder nucleofílico local propuestos aquí podrían ser probados para predecir la reactividad de otras moléculas con reactividad conocida con el propósito de complementar la validación de estos nuevos índices para el estudio de la reactividad local de sistemas moleculares más complejos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Universidad de Córdoba por el apoyo prestado para la realización de este trabajo. Los autores agradecen también el soporte proporcionado por la beca de investigación 20160316 de la Universidad Daegu.

REFERENCIAS

1. Fukui, K.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 801.
2. Ponec, R. *Overlap determinant method in the theory of pericyclic reactions*, Springer Science & Business Media: Berlín, 2012, vol. 65.
3. Liu, S.-B.; *Acta Phys.-Chim. Sin.* **2009**, *25*, 590.
4. Ponec, R.; Strnad, M.; *Int. J. Quantum Chem.* **1992**, *42*, 501.
5. Wilson, S. *Electron correlation in molecules*, 2nd ed., Dover Publications, Inc.: New York, 2014.
6. Parr, R. G.; Yang, W.; *Density-functional theory of atoms and molecules*; Oxford University Press, 1989; Vol. 16.
7. Dreizler, R. M.; Gross, E. K.; *Density functional theory: an approach to the quantum many-body problem*; Springer Science & Business Media: Berlín, 2012.
8. Liu, S.; Parr, R. G.; *J. Chem. Phys.* **1997**, *106*, 5578.
9. Proft, F. D.; Ayers, P. W.; Geerlings, P. En *The Chemical Bond: Fundamental aspects of chemical bonding*; Frenking, G.; Shaik, S., eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: New Jersey, 2014, cap. 7.
10. Parr, R. G.; Donnelly, R. A.; Levy, M.; Palke, W. E.; *J. Chem. Phys.* **1978**, *68*, 3801.
11. Parr, R. G.; Pearson, R. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7512.
12. Pearson, R. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533.
13. Parr, R. G.; Yang, W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4049.
14. Cerda-Monje, A.; Ormazábal-Toledo, R.; Cárdenas, C.; Fuentealba, P.; Contreras, R.; *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118*, 3696.
15. Berger, G.; *Comput. Theor. Chem.* **2013**, *1010*, 11.
16. Scales, S.; Johnson, S.; Hu, Q.; Do, Q.-Q.; Richardson, P.; Wang, F.; Braganza, J.; Ren, S.; Wan, Y.; Zheng, B.; Faizi, D.; McAlpine, I.; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2156.
17. Saha, S. K.; Banerjee, P.; *RSC Adv.* **2015**, *5*, 71120.
18. Zhou, P.; Ayers, P. W.; Liu, S.; Li, T.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 9890.
19. Morell, C.; Grand, A.; Toro-Labbé, A.; *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 205.
20. Parr, R. G.; Szentpaly, L. v; Liu, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1922.
21. Chattaraj, P. K.; Sarkar, U.; Roy, D. R.; *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2065.
22. Zhang, J.; Qiao, G.; Hu, S.; Yan, Y.; Ren, Z.; Yu, L.; *Corros. Sci.* **2011**, *53*, 147.
23. Mebi, C. A.; *J. Chem. Sci.* **2011**, *123*, 727.
24. Singh, O.; R Kakularam, K.; Reddanna, P.; Aparoy, P.; *Protein Pept. Lett.* **2015**, *22*, 903.
25. Ghiasi, R.; Pasdar, H.; *Russ. J. Phys. Chem. A* **2013**, *87*, 973.
26. Mendoza Huizar, L. H.; Rios-Reyes, C. H.; Olvera-Maturano, N. J.; Robles, J.; Rodríguez, J. A.; *Open Chem.* **2015**, *13*, 52.
27. Chattaraj, P. K.; Maiti, B.; Sarkar, U.; *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 4973.
28. Roy, R. K.; *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 4934.
29. Roy, R. K.; Usha, V.; Paulovič, J.; Hirao, K.; *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 4601.
30. Roy, R. K.; Krishnamurti, S.; Geerlings, P.; Pal, S.; *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 3746.

31. Padmanabhan, J.; Parthasarathi, R.; Elango, M.; Subramanian, V.; Krishnamoorthy, B. S.; Gutierrez-Oliva, S.; Toro-Labbé, A.; Roy, D. R.; Chattaraj, P. K.; *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 9130.
32. Chamorro, E.; Duque-Noreña, M.; Notario, R.; Pérez, P.; *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 2636.
33. Sánchez-Márquez, J.; *J. Mol. Model.* **2015**, *21*, 1.
34. Gazquez, J. L.; Cedillo, A.; Vela, A.; *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 1966.
35. Orozco-Valencia, Á. U.; Vela, A.; *J. Mex. Chem. Soc.* **2012**, *56*, 294.
36. Morell, C.; Gázquez, J. L.; Vela, A.; Guégan, F.; Chermette, H.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 26832.
37. Morell, C.; Grand, A.; Toro-Labbé, A.; Chermette, H.; *J. Mol. Model.* **2013**, *19*, 2893.
38. Martínez-Araya, J. I.; Salgado-Morán, G.; Glossman-Mitnik, D.; *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 6339.
39. Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W.; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1793.
40. Geerlings, P.; De Proft, F.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 3028.
41. Chattaraj, P. K. *Chemical reactivity theory: a density functional view*, CRC Press: New York, 2009.
42. Geerlings, P.; Fias, S.; Boisdenghien, Z.; De Proft, F.; *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4989.
43. Senet, P.; *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 6471.
44. Senet, P.; *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 2516.
45. Fuentealba, P.; Cedillo, A.; *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 9807.
46. Fuentealba, P.; Parr, R. G.; *J. Chem. Phys.* **1991**, *94*, 5559.
47. De Proft, F.; Liu, S.; Parr, R. G.; *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3000.
48. Ayers, P. W.; Fuentealba, P.; *Phys. Rev. A* **2009**, *80*, 032510.
49. Guégan, F.; Tognetti, V.; Joubert, L.; Chermette, H.; Luneau, D.; Morell, C.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**.
50. Ayers, P. W.; Levy, M.; *Theor. Chem. Acc.* **2000**, *103*, 353.
51. Ayers, P. W.; Yang, W.; Bartolotti, L. J. En *Chemical reactivity theory: A density functional view*; Chattaraj, P. K., Ed.; CRC Press: New York, 2009, cap. 18.
52. Hanwell, M. D.; Curtiss, D. E.; Lonie, D. C.; Vandermeersch, T.; Zurek, E.; Hutchison, G. R.; *J. Cheminformatics* **2012**, *4*, 17.
53. Rappé, A. K.; Casewit, C. J.; Colwell, K. S.; Goddard, W. A.; Skiff, W. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10024.
54. Valiev, M.; Bylaska, E. J.; Govind, N.; Kowalski, K.; Straatsma, T. P.; Van Dam, H. J.; Wang, D.; Nieplocha, J.; Apra, E.; Windus, T. L.; Jong, W. A.; *Comput. Phys. Commun.* **2010**, *181*, 1477.
55. Adamo, C.; Barone, V.; *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 6158.
56. Lewars, E. G. *Computational chemistry: introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics*, 2nd ed., Springer Science & Business Media: New York, 2010.
57. Cramer, C. J. *Essentials of computational chemistry: theories and models*, 2nd ed., John Wiley & Sons: Chichester, 2013.
58. Helgaker, T.; Jorgensen, P.; Olsen, J.; *Molecular electronic-structure theory*, John Wiley & Sons: Chichester, 2014.
59. Cárdenas, C.; Rabi, N.; Ayers, P. W.; Morell, C.; Jaramillo, P.; Fuentealba, P.; *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 8660.
60. Becke, A. D.; *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098.
61. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G.; *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
62. Cardona, W.; Guerra, D.; Restrepo, A.; *Mol. Simul.* **2014**, *40*, 477.
63. Domingo, L. R.; Pérez, P.; *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7168.
64. El Adnani, Z.; Mcharfi, M.; Sfaira, M.; Benzakour, M.; Benjelloun, A. T.; Touhami, M. E.; *Corros. Sci.* **2013**, *68*, 223.
65. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; and Pople, J. A.; *Gaussian 09, Revision A.02*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
66. Yang, W.; Parr, R. G.; Pucci, R.; *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 2862.
67. Ayers, P. W.; *Theor. Chem. Acc.* **2001**, *106*, 271.
68. Mulliken, R. S.; *J. Chem. Phys.* **1955**, *23*, 1833.
69. Roy, R. K.; Hirao, K.; Krishnamurty, S.; Pal, S.; *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 2901.
70. Yang, W.; Mortier, W. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5708.
71. Contreras, R. R.; Fuentealba, P.; Galván, M.; Pérez, P.; *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *304*, 405.
72. Domingo, L. R.; Pérez, P.; Sáez, J. A.; *RSC Adv.* **2013**, *3*, 1486.
73. Oftadeh, M.; Mahani, N. M.; Hamadani, M.; *Res. Pharm. Sci.* **2013**, *8*, 285.
74. Saravanan, S.; Balachandran, V.; *Spectrochim. Acta, Part A* **2014**, *130*, 604.
75. Gece, G.; Bilgiç, S.; *Ind. Eng. Chem. Res.* **2012**, *51*, 14115.
76. Setzer, W. N.; Schleyer, P. v R.; *Adv Organomet Chem* **1985**, *24*, 353.
77. Farah, D.; Karol, T. J.; Kuivila, H. G.; *Organometallics* **1985**, *4*, 662.
78. Bruice, P. Y.; *Organic Chemistry*, 4th ed., Pearson Prentice Hall, 2004.
79. Bigelow, L. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, *41*, 1559.
80. Fergwon, P. R.; *J. Chem. Educ.* **1971**, *48*, 405.