

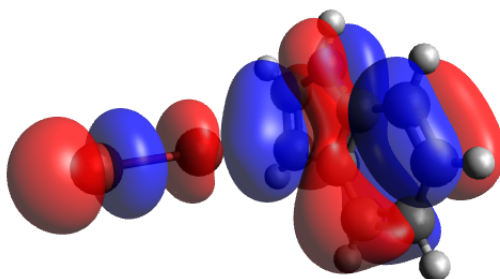


UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES  
GRUPO DE QUÍMICA-FÍSICA TEÓRICA  $\theta - \phi\tau$

# Análisis Computacional de la Reacción de Sustitución Electrofílica Aromática entre el $\text{Br}_2$ y el 5X-Indol, X = GED o GEA

TRABAJO DE GRADO

ANDERSON EXLONK GIL PELÁEZ



**Asesor:** Prof. Ph. D. Cacier Zilahy Hadad Arriagada

**Co-asesor:** Prof. Ph. D. Albeiro Restrepo Cossio

Medellín, 2022

---



**UNIVERSIDAD  
DE ANTIOQUIA**

1 8 0 3



Universidad de Antioquia  
Instituto de Química  
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales  
Grupo de Química-Física Teórica  $\theta - \phi\tau$

# Análisis Computacional de la Reacción de Sustitución Electrofílica Aromática entre el $\text{Br}_2$ y el 5X-Indol, $\text{X} =$ GED o GEA

TRABAJO DE GRADO

ANDERSON EXLONK GIL PELÁEZ

**Asesor:** Prof. Ph. D. Cacier Zilahy Hadad Arriagada

**Co-asesor:** Prof. Ph. D. Albeiro Restrepo Cossio

Aprobado por

Fecha:.

(Firma)

(Firma)

.....  
Prof. Ph. D. Cacier Zilahy Hadad Arriagada

.....  
Prof. Ph. D. Albeiro Restrepo Cossio

Medellín, 2022



*A mi padre, por estar siempre presente.*



# Tabla de Contenido

---

<b>1</b>	<b>Resumen</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Planteamiento del Problema</b>	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>Objetivos</b>	<b>9</b>
3.1	Objetivo General . . . . .	9
3.2	Objetivos Específicos . . . . .	9
<b>4</b>	<b>Marco Teórico</b>	<b>11</b>
4.1	Generalidades de los Indoles . . . . .	11
4.2	Reacciones Generales de los Indoles con Agentes Electrofilicos . . . . .	11
4.2.1	Protonación . . . . .	11
4.2.2	Sulfonación y Reacción con otros Electrófilos de Sulfuro . . . . .	12
4.2.3	Halogenación . . . . .	12
4.2.4	Reacción con Aldehidos y Cetonas . . . . .	12
4.3	Estructura Electrónica Molecular . . . . .	13
4.3.1	La aproximación de Born-Oppenheimer . . . . .	13
4.3.2	Orbitales Espaciales y Espín-Orbitales . . . . .	15
4.3.3	El principio de Pauli . . . . .	15
4.3.4	Producto Hartree . . . . .	17
4.3.5	El Determinante de Slater . . . . .	18
4.3.6	Densidad de Probabilidad Electrónica . . . . .	19
4.3.7	Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT) . . . . .	20
4.3.7.1	Los Teoremas de Hohenberg–Kohn . . . . .	20
4.3.7.2	El Método de Kohn-Sham . . . . .	22
4.3.7.2.1	La Energía de Kohn-Sham . . . . .	22
4.3.7.2.2	Las ecuaciones de Kohn-Sham . . . . .	24
4.3.7.2.3	Resolviendo las ecuaciones de Kohn-Sham . . . . .	25
<b>5</b>	<b>Metodología</b>	<b>27</b>
5.1	Nivel de Teoría y Base . . . . .	27
5.1.1	M06-2X/6-311++G(d,p) . . . . .	27
5.1.1.1	Teoría y Parametrización . . . . .	27
5.1.1.1.1	Funcional Meta Híbrido . . . . .	27
5.1.1.1.2	Energía de intercambio no local Hartree-Fock(HF) . . . . .	28
5.1.1.1.3	Energía de Intercambio: Aproximación de Gradiente Metagen- eralizado (GGA) . . . . .	28
5.1.1.1.4	Energía de Correlación: Meta-GGA . . . . .	29

5.1.1.1.5	Parámetros Optimizados . . . . .	30
5.2	Elección de Grupos Electrón Donadores (GED) y Grupos Electrón Atractores (GEA) . .	30
5.3	Efecto Del Solvente . . . . .	32
5.4	Escan Rotacional . . . . .	32
5.5	Descriptor Dual Condensado . . . . .	32
5.6	Potencial Electrostático Molecular (MESP) . . . . .	32
<b>6</b>	<b>Resultados</b>	<b>37</b>
6.1	Escan Rotacional GEA . . . . .	37
6.2	Perfil energético en DMF . . . . .	39
6.3	Cuantificación de los Sustituyentes y Correlación con TS . . . . .	42
6.4	Nucleofilia/Electrofilia de los Diferentes Derivados del Indol . . . . .	45
<b>7</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>51</b>
	<b>Bibliografía</b>	<b>55</b>



# Capítulo **1**

## Resumen

---

El indol es un compuesto orgánico de gran importancia en síntesis, ya que sus derivados son compuestos de interés industrial y medicinal, como por ejemplo insecticidas, antifúngicos, antivirales, antitumorales, etc. La sustitución electrofílica aromática en el carbono tres es una de las principales reacciones del indol, y por ende, estudiar su mecanismo es de gran interés, de allí que su análisis a nivel computacional sea de importancia. En este trabajo se realiza un análisis computacional de dicha reacción usando  $\text{Br}_2$  y diferentes derivados del indol, específicamente indoles con grupos electrón donadores (GED) y grupos electrón atractores (GEA) empleando Dimetilformamida (DMF) como solvente implícito.

Keywords:  $\text{Br}_2$ , Sustitución Electrofílica, Química Computacional, Indol, Derivados del Indol, Termodinámica, Índices de Reactividad.



## Capítulo **2**

### Planteamiento del Problema

---

El indol reacciona con diferentes compuestos electrofílicos como cetonas, aldehídos, halógenos, electrofílos sulfuro, etc. La reacción con halógenos como el bromo se da en gran medida en la posición  $\beta$  y es de alto rendimiento [1]. Debido a esta alta especificidad y por su utilidad como intermedio en rutas sintéticas es que su análisis es relevante. A nuestro conocimiento, no hay estudios computacionales que analicen el mecanismo de reacción de diferentes derivados del indol (5X-Indoles) con bromo molecular, por este motivo lo que se pretende en este estudio es llevar a cabo dicho análisis utilizando diferentes métodos computacionales basados en la mecánica cuántica.



## Capítulo **3**

### Objetivos

---

#### 3.1 Objetivo General

Analizar el mecanismo de la sustitución electrofílica aromática en el carbono  $\beta$  de diferentes derivados del Indol utilizando  $\text{Br}_2$  en Dimetilformamida (DMF).

#### 3.2 Objetivos Específicos

1. Hallar las estructuras conformacionales de menor energía para diferentes derivados del indol.
2. Encontrar las estructuras de transición para los pasos de la reacción de sustitución.
3. Calcular las energías libres de Gibbs para cada paso de la reacción.
4. Calcular el índice de reactividad dual condensado para los diferentes derivados del indol.
5. Determinar el efecto de los sustituyentes sobre las energías de activación.



## Capítulo 4

### Marco Teórico

---

#### 4.1 Generalidades de los Indoles

El indol es un compuesto orgánico heterocíclico, con una estructura compuesta por un anillo de seis miembros unido a otro anillo de cinco miembros. Se puede presentar en dos formas interconvertibles por tautomerismo que son el 1H-indol y el 3H-indol también llamado indolenina (figura 4.1a y 4.1b). La palabra indole se deriva de la palabra *India*: un colorante importado de la india conocido como indigo en el siglo XVI [2].



Figura 4.1: Isómeros Constitucionales del Indol

El indol existe principalmente en forma de 1H-indol en solución acuosa, ya que el 3H-indol se presenta aproximadamente a una concentración entre 1 y 2 ppm en dicha solución [3]. El indol es un sólido cristalino a temperatura ambiente (p.f. 54 °C, p.e. 253-254 °C) y se obtiene a nivel comercial principalmente a través de la destilación de alquitrán de hulla.

El indol es un sistema aromático  $\pi$ -excesivo (el par libre del nitrógeno actúan como electrón-donadores y por ende forman parte del sistema conjugado) con diez electrones  $\pi$ , al igual que en el pirrol su reactividad se ve gobernada por su naturaleza aromática  $\pi$ -excesiva. El indol es, además, una base débil con pKa 16.97 [4]. Dado que el indol es un heterociclo  $\pi$ -excesivo, la sustitución aromática electrofílica (figura 4.2) es una de sus reacciones características [5]. La adición del electrófilo se da principalmente en el C-3, lo que también se ve reflejado en herramientas teóricas como los índices de Fukui condensados  $f_k^-$ , cuyos valores para N, C-2, C-3 son 0.08, 0.05, 0.18 respectivamente. [6].

#### 4.2 Reacciones Generales de los Indoles con Agentes Electrofílicos

##### 4.2.1 Protonación

De acuerdo a espectroscopia UV-VIS y NMR, el principal ácido conjugado del indol en presencia de un ácido acuoso fuerte es un isómero protonado en C-3 (figura 4.3) [7]. También se puede dar una dimerización o trimerización de indoles [8] a través de una protonación catalizada (figura 4.4).

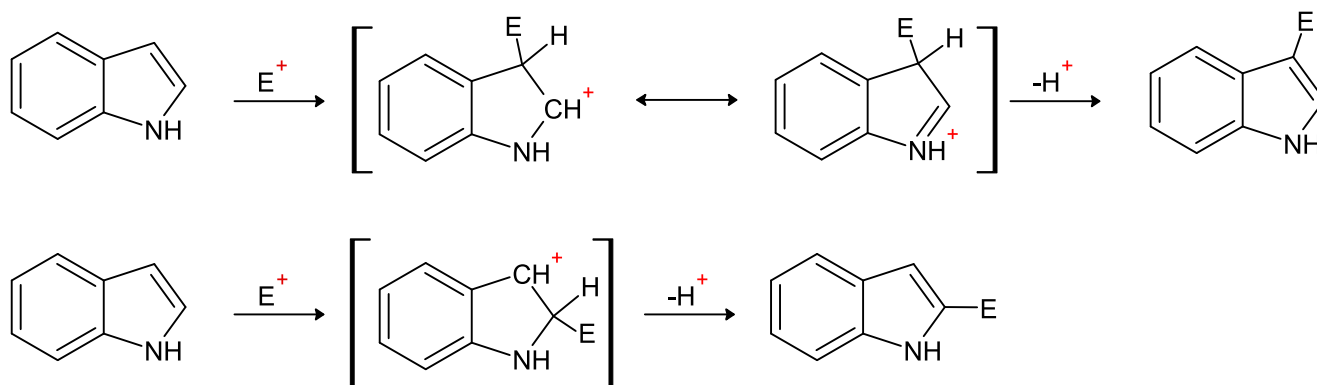


Figura 4.2: Mecanismo sustitución electrofílica aromática para el indol en C-3 y C-2

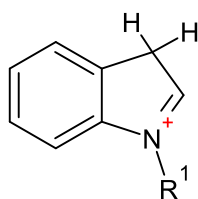


Figura 4.3: Catión 3H-Indolin

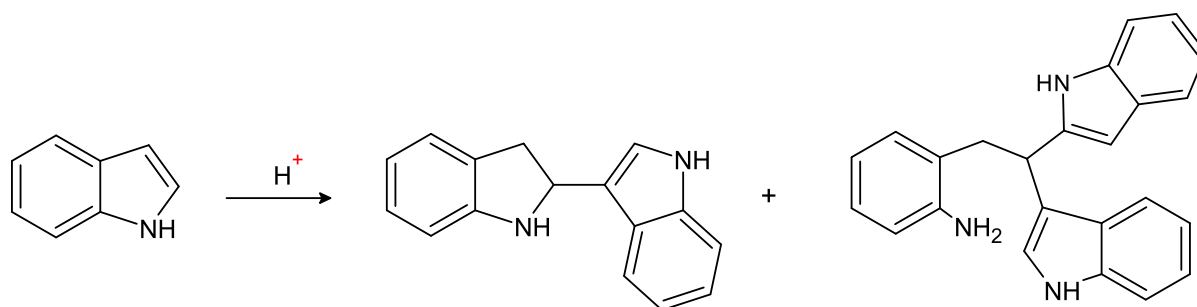


Figura 4.4: Dimero y trimero del indol

#### 4.2.2 Sulfonación y Reacción con otros Electrófilos de Sulfuro

La sulfonación del indol [9] se puede llevar a cabo utilizando un complejo trióxido de sulfuro-piridina en piridina caliente (figura 4.5). También, se puede llevar a cabo la sulfenilación del indol utilizando un tiofenol activado con selectfluor (figura 4.6) [10].

#### 4.2.3 Halogenación

Los compuestos 3-Halo y en mayor medida los 2-Halo-indoles son inestables y deben ser usados inmediatamente después de su formación [2]. La halogenación del indol en la posición  $\beta$  puede llevarse a cabo utilizando bromo y yodo en dimetilformamida [1], obteniendo altos rendimientos (figura 4.7 y 4.8)

#### 4.2.4 Reacción con Aldehidos y Cetonas

Los indoles reaccionan con aldehidos y cetonas bajo catálisis ácida, la reacción del 2-metilindol con acetona bajo condiciones anhidridas da la sal más simple de aislar de esta clase (figura 4.9). La reacción con formaldehído genera un dimero de indol a través del carbono tres (figura 4.10).



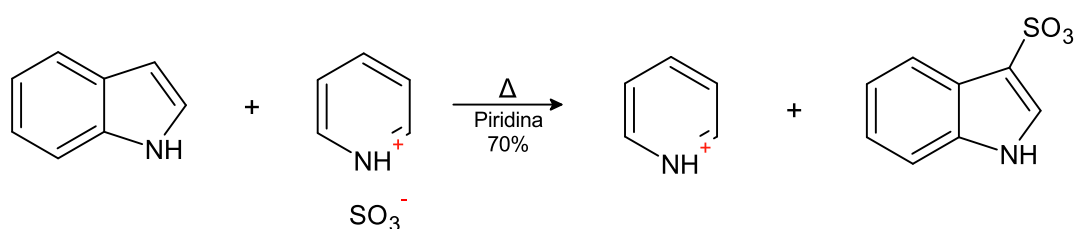


Figura 4.5: Sulfonación

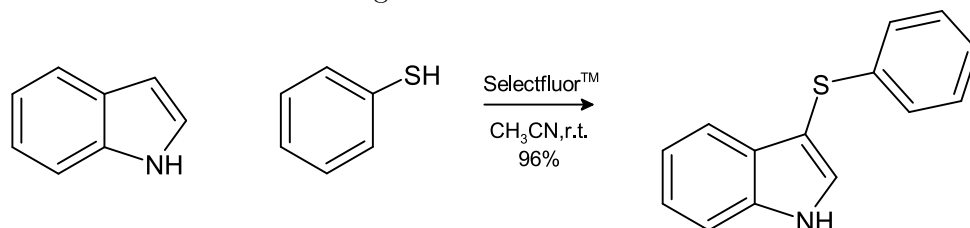


Figura 4.6: Sulfenilación

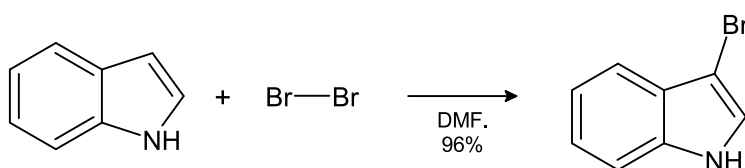


Figura 4.7: Halogenación con Bromo

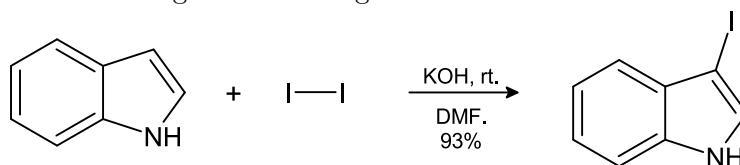


Figura 4.8: Halogenación con Yodo

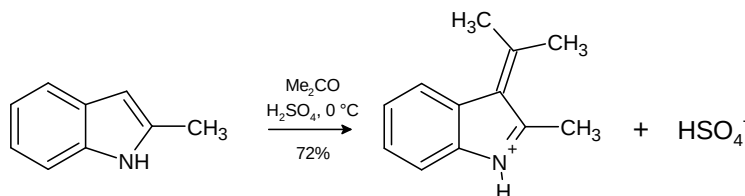


Figura 4.9: Reacción con Acetona

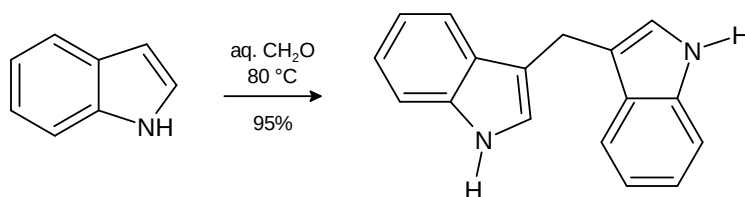


Figura 4.10: Reacción con Formaldehído

## 4.3 Estructura Electrónica Molecular

### 4.3.1 La aproximación de Born-Oppenheimer

Los sistemas químicos son descritos en función de sus partículas constituyentes, y su comportamiento puede ser modelado utilizando la ecuación de Schrödinger:

$$i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \bar{\Psi}(\mathbf{r}, t) = \hat{H} \bar{\Psi}(\mathbf{r}, t)$$

Donde  $\bar{\Psi}(\mathbf{r}, t)$  es la llamada *función de onda del sistema*,  $\hbar$  es la constante de Planck  $h$  dividida por  $2\pi$  y  $\hat{H}$  es el operador Hamiltoniano que determina la energía del sistema. El operador hamiltoniano está a su vez compuesto por una expresión para la energía cinética  $\hat{T}$  y otra para la energía potencial  $\hat{V}$ .

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}$$

Si suponemos que la energía potencial es independiente del tiempo  $V = V(\mathbf{r})$  y que la función de onda se puede separar en dos funciones, una dependiente del tiempo y otra dependiente de las coordenadas  $\bar{\Psi}(\mathbf{r}, t) = \Psi(\mathbf{r})f(t)$ , entonces se puede mediante separación de variables [11] derivar la *ecuación de Schrödinger independiente del tiempo*:

$$\hat{H}\Psi(\mathbf{r}) = E\Psi(\mathbf{r})$$

Si despreciamos las interacciones espín-órbita y no tenemos en cuenta la relatividad, entonces el Hamiltoniano molecular es

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_{\alpha} \frac{1}{m_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 - \frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 + \sum_{\alpha} \sum_{\beta > \alpha} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta} e'^2}{r_{\alpha\beta}} - \sum_{\alpha} \sum_i \frac{Z_{\alpha} e'^2}{r_{i\alpha}} + \sum_i \sum_{i > j} \frac{e'^2}{r_{ij}}$$

donde  $\alpha$  y  $\beta$  denotan los núcleos, e  $i$  y  $j$  denotan los electrones. El primer término de la ecuación es el operador energía cinética de los núcleos. El segundo término es el operador energía cinética de los electrones. El tercer término es la energía potencial de la repulsión entre los núcleos, siendo  $r_{\alpha\beta}$  la distancia entre los núcleos  $\alpha$  y  $\beta$ ,  $Z_{\alpha}$  y  $Z_{\beta}$  los números atómicos de  $\alpha$  y  $\beta$ , y por último,  $e'$  es la carga del electrón en Coulombs dividida por  $(4\pi\epsilon_0)^{1/2}$  donde  $\epsilon_0$  la constante *permitividad en el vacío* con un valor experimental de  $8.854 \times 10^{-12} \text{ C}^2/\text{Nm}^2$ . El último término es la energía potencial de la repulsión entre los electrones, siendo  $r_{ij}$  la distancia entre los electrones  $i$  y  $j$ .

Ahora, si suponemos que los núcleos están fijos dado que la rapidez del movimiento de los electrones es mucho mayor que la de los núcleos, podemos eliminar los términos de energía cinética para obtener la ecuación para el movimiento electrónico:

$$(\hat{H}_{el} + V_{NN})\Psi_{el} = U\Psi_{el}$$

Donde

$$\hat{H}_{el} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_{\alpha} \sum_i \frac{Z_{\alpha} e'^2}{r_{i\alpha}} + \sum_i \sum_{i > j} \frac{e'^2}{r_{ij}}$$

$$V_{NN} = \sum_{\alpha} \sum_{\beta > \alpha} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta} e'^2}{r_{\alpha\beta}}$$

Donde  $U$  es la energía electrónica incluyendo la repulsión internuclear,  $\hat{H}_{el}$  es el *Hamiltoniano puramente electrónico* y al  $V_{NN}$  *repulsión internuclear*. Las distancias internucleares  $r_{\alpha\beta}$  en la ecuación no son variables, si no que se fijan a un valor constante cada vez que se resuelve la ecuación para el movimiento electrónico. De allí que se puedan obtener múltiples configuraciones del sistema para las cuales se haya una función de onda electrónica. Las variables en la ecuación de Schrödinger son las coordenadas electrónicas, por ello, la cantidad  $V_{NN}$  es independiente de estas coordenadas, y es una constante para cada configuración dada, por ende la omisión de este término en el Hamiltoniano no afecta a la función

de onda electrónica. Por tanto, si se omite  $V_{NN}$  se obtiene:

$$\hat{H}_{el}\Psi_{el} = E_{el}\Psi_{el}$$

Donde  $E_{el}$  es la *energía puramente electrónica* y esta relacionada con  $U$  a través de la fórmula  $U = E_{el} + V_{NN}$ . En conclusión, la separación del movimiento electrónico del nuclear se conoce con el nombre de *aproximación de Born-Oppenheimer*, y la misma permite simplificar el Hamiltoniano molecular y encontrar soluciones aproximadas a la ecuación de Schrödinger resultante. De ahora en más, se usará  $\Psi$  para hacer referencia a la  $\Psi_{ele}$  [12, pág 344-347].

### 4.3.2 Orbitales Espaciales y Espín-Orbitales

Definimos un *orbital* como una función de onda monoeléctronica, es decir una función para una solo electrón, también definimos un *orbital espacial*  $\psi_i(\mathbf{r})$  como una función de onda monoeléctronica pero que depende únicamente de las coordenadas espaciales. El electrón tiene un momento angular intrínseco llamado *espín*, el mismo se añade como una hipótesis adicional en la mecánica cuántica no relativista, así que para describir completamente el electrón es necesario especificar su espín. En este caso describiremos el espín utilizando dos funciones: espín arriba ( $\uparrow$ )  $\alpha(w)$  y espín abajo ( $\downarrow$ )  $\beta(w)$ , con esto, la función de onda de un electrón que describe tanto la distribución espacial como su espín se forma añadiendo el espín al orbital espacial  $\psi(\mathbf{r})$ , y ello se logra multiplicando  $\alpha(w)$  o  $\beta(w)$  por dicho orbital:

$$\chi(q) = \begin{cases} \psi(\mathbf{r})\alpha(w) \\ \psi(\mathbf{r})\beta(w) \end{cases}$$

Donde  $q = x, y, z, w$ . Observemos que un *mismo* orbital espacial puede combinarse ya sea con  $\alpha(w)$  o  $\beta(w)$  y formar dos orbitales diferentes, a estos orbitales se les denomina *espín-orbital*. Dado un conjunto de orbitales espaciales  $\{\psi_i | i = 1, 2, 3, 4, \dots, K\}$ , podemos formar un conjunto de  $2K$  espín-orbitales  $\{\chi_i | i = 1, 2, 3, 4, \dots, 2K\}$

$$\left. \begin{aligned} \chi_{2i-1}(q) &= \psi_i(\mathbf{r})\alpha(w) \\ \chi_{2i}(q) &= \psi_i(\mathbf{r})\beta(w) \end{aligned} \right\} i=1,2,\dots,K$$

$\alpha(w)$  y  $\beta(w)$  son dos funciones que dependen de una variable no especificada  $w$  y las mismas cumplen las propiedades:

$$\begin{aligned} \int \alpha^*(w)\alpha(w) dw &= \int \beta^*(w)\beta(w) dw = 1 \\ y \\ \int \alpha^*(w)\beta(w) dw &= \int \beta^*(w)\alpha(w) dw = 0 \end{aligned}$$

Si los orbitales espaciales son ortonormales entonces también lo son los espín-orbitales [13].

### 4.3.3 El principio de Pauli

Las partículas del sistema tienen características diferentes como la carga, la masa o el espín, entonces pueden ser diferenciadas. Pero si todas son idénticas, entonces la forma clásica de distinguirlas (utilizando su trayectoria), deja de ser válida debido al principio de incertidumbre. Por ende, la función de onda de un sistema de *partículas idénticas interactuantes* no debe distinguir unas partículas de otras.

La función de onda de un sistema de  $n$  partículas idénticas depende de las variables espaciales y de espín (v.g. para la partícula 1, estas variables son  $x_1, y_1, z_1$  y  $w_1$ , utilizaremos el símbolo  $q_1$  para denotar esto). Por consiguiente, se tiene que  $\psi = \psi(q_1, q_2, q_3, \dots, q_n)$ . Ahora, definimos el *operador permutación o de intercambio*  $\hat{P}_{12}$  como el operador que intercambia todas las coordenadas de las partículas 1 y 2:

$$\hat{P}_{12}f(q_1, q_2, q_3, \dots, q_n) = f(q_2, q_1, q_3, \dots, q_n)$$

Por ejemplo:

$$\hat{P}_{12}[1s(1)\alpha(1)3s(2)\beta(2)] = 1s(2)\alpha(2)3s(1)\beta(1)$$

La aplicación del operador  $\hat{P}_{12}$  dos veces no tiene ningún efecto:

$$\hat{P}_{12}\hat{P}_{12}f(q_1, q_2, q_3, \dots, q_n) = \hat{P}_{12}f(q_2, q_1, q_3, \dots, q_n) = f(q_1, q_2, q_3, \dots, q_n)$$

Por ende,  $\hat{P}_{12}^2 = \hat{1}$ . Sean  $\zeta_i$  y  $c_i$  las funciones propias y los valores propios de  $\hat{P}_{12}$ . Tenemos  $\hat{P}_{12}\zeta_i = c_i\zeta_i$ . Aplicando  $\hat{P}_{12}$  a esta ecuación obtenemos  $\hat{P}_{12}^2\zeta_i = c_i\hat{P}_{12}\zeta_i$ . Sustituyendo  $\hat{P}_{12}^2 = \hat{1}$  y  $\hat{P}_{12}\zeta_i = c_i\zeta_i$  en la ecuación anterior tenemos  $\zeta_i = c_i^2\zeta_i$ . Puesto que cero no es un valor admisible como función propia, podemos dividir por  $\zeta_i$  para obtener  $c_i^2 = 1$ , y, de allí que,  $c_i = \pm 1$ , por lo tanto, los valores propios del operador permutación son  $\pm 1$ . Si  $\zeta_+$  es una función propia de  $\hat{P}_{12}$  con valor propio  $+1$ , entonces

$$\hat{P}_{12}\zeta_+(q_1, q_2, q_3, \dots, q_n) = (+1)\zeta_+(q_1, q_2, q_3, \dots, q_n)$$

$$\zeta_+(q_2, q_1, q_3, \dots, q_n) = \zeta_+(q_1, q_2, q_3, \dots, q_n)$$

Las funciones como  $\zeta_+$  que tienen la propiedad de permanecer inalteradas cuando se intercambian las partículas 1 y 2, se dice que son simétricas con respecto al intercambio de partículas 1 y 2. Para el valor propio  $-1$ , tenemos

$$\zeta_-(q_2, q_1, q_3, \dots, q_n) = -\zeta_-(q_1, q_2, q_3, \dots, q_n)$$

La función  $\zeta_-$  en esta ecuación es antisimétrica con respecto al intercambio de las partículas 1 y 2. Dos funciones de onda que corresponden al mismo estado sólo pueden diferir, como mucho, en una constante multiplicativa. Por tanto

$$\Psi(q_1, \dots, q_k, \dots, q_i, \dots, q_n) = c\Psi(q_1, \dots, q_i, \dots, q_k, \dots, q_n)$$

$$\hat{P}_{ik}\Psi(q_1, \dots, q_i, \dots, q_k, \dots, q_n) = c\Psi(q_1, \dots, q_i, \dots, q_k, \dots, q_n)$$

Los únicos valores propios posibles de  $\hat{P}_{ik}$  son  $+1$  y  $-1$ , por consiguiente la función de estado de un sistema de  $n$  partículas idénticas debe ser simétrica o antisimétrica con respecto al intercambio de dos partículas cualesquiera,  $i$  y  $k$ . Dado que las  $n$  partículas son idénticas, no podemos tener una función de onda que sea simétrica respecto a unos intercambios y antisimétrica respecto a otros. por ende, la función de onda debe ser simétrica o antisimétrica. La *evidencia experimental* muestra que para los electrones solo se da el caso antisimétrico. De lo anterior concluimos un postulado adicional de la mecánica cuántica y es que *la función de onda de un sistema de electrones debe ser antisimétrica con respecto al intercambio de dos electrones cualesquiera*, este postulado se conoce como *el principio de Pauli* [12].

#### 4.3.4 Producto Hartree

Consideremos un sistema donde los electrones no interactúan, este posee un Hamiltoniano de la forma

$$\hat{H}_{el} = \sum_{i=1}^n \hat{h}(i)$$

Donde  $\hat{h}(i)$  es el operador que describe la energía cinética y la energía potencial del electrón  $i$ , es decir  $\hat{h} = \hat{T}_i + \hat{V}_i$ . Entonces, si tenemos un sistema de  $n$  partículas no interactuantes la ecuación de Schrödinger para este sistema sería

$$(\hat{h}(1) + \hat{h}(2) + \dots + \hat{h}(n))\Psi(q_1, q_2, q_3, \dots, q_n) = E\Psi(q_1, q_2, q_3, \dots, q_n)$$

Donde  $q_i = (x_i, y_i, z_i, w_i)$ , intentamos obtener la solución de esta ecuación utilizando el método de separación de variables; es decir haciendo

$$\Psi(q_1, q_2, \dots, q_n) = g_1(q_1)g_2(q_2)\dots g_n(q_n)$$

observemos que cada función depende de una variable  $q_i$  para cada electrón, por ende podemos proponer que las funciones  $G(q_i)$  sean funciones de onda monoeléctricas que contengan el espín, es decir *espín-orbitales*. Se debe tener presente que a las funciones espín-orbitales no se les ha asignado ninguna forma explícita, *son funciones arbitrarias para un solo electrón* que pueden basarse o no en las funciones propias del hidrógeno. Reescribiendo la ecuación anterior en función de espín-orbitales tenemos

$$\Psi(q_1, q_2, \dots, q_n) = \chi_1(q_1)\chi_2(q_2)\dots\chi_n(q_n) \quad (4.3.4.1)$$

Aplicando la ley distributiva

$$\begin{aligned} & \hat{h}(1)\chi_1(q_1)\chi_2(q_2)\dots\chi_n(q_n) + \hat{h}(2)\chi_1(q_1)\chi_2(q_2)\dots\chi_n(q_n) + \dots + \hat{h}(n)\chi_1(q_1)\chi_2(q_2)\dots\chi_n(q_n) \\ &= E\chi_1(q_1)\chi_2(q_2)\dots\chi_n(q_n) \end{aligned}$$

Dado que  $\hat{h}(1)$  sólo contiene los operadores coordenada y momento de la partícula 1, tenemos que  $\hat{h}_1[\chi_1(q_1)\chi_2(q_2)\dots\chi_n(q_n)] = [\chi_2(q_2)\dots\chi_n(q_n)]\hat{h}(1)\chi_1(q_1)$ , ya que  $\chi_2(q_2)\dots\chi_n(q_n)$  son constantes respecto a  $\hat{h}(1)$ , por consiguiente la ecuación anterior se transforma en

$$\begin{aligned} & \chi_2(q_2)\dots\chi_n(q_n)\hat{h}(1)\chi_1(q_1) + \chi_1(q_1)\dots\chi_n(q_n)\hat{h}(2)\chi_2(q_2) + \dots + \chi_1(q_1)\chi_2(q_2)\dots\hat{h}(n)\chi_n(q_n) = \\ & E\chi_1(q_1)\chi_2(q_2)\dots\chi_n(q_n) \end{aligned}$$

Ahora, dividiendo por  $\chi_1(q_1)\chi_2(q_2)\dots\chi_n(q_n)$  obtenemos

$$\frac{\hat{h}(1)\chi_1(q_1)}{\chi_1(q_1)} + \dots + \frac{\hat{h}_n\chi_n(q_n)}{\chi_n(q_n)} = E$$

Pasando  $n-1$  términos de la izquierda a la derecha se tiene

$$\frac{\hat{h}(1)\chi_1(q_1)}{\chi_1(q_1)} = E - \dots - \frac{\hat{h}(n)\chi_n(q_n)}{\chi_n(q_n)} = \varepsilon_1$$

observemos que la parte de la izquierda es independiente de  $q_2 \dots q_n$  por tanto  $\varepsilon_1$  es independiente de  $q_2 \dots q_n$ , de la misma forma la parte central es independiente de  $q_1$  y por tanto  $\varepsilon_1$  es independiente

de  $q_1$ , de allí, tenemos entonces que  $\varepsilon_1$  es una constante. Lo mismo aplica para los demás términos, obteniendo así que

$$\frac{\hat{h}(1)\chi_1(q_1)}{\chi_1(q_1)} + \dots + \frac{\hat{h}(n)\chi_n(q_n)}{\chi_n(q_n)} = \varepsilon_1 + \varepsilon_2 + \dots + \varepsilon_n = E$$

denotemos que  $\hat{h}(i)\chi_i(q_i) = \varepsilon_i\chi_i(q_i)$ , con  $i \in \mathbb{N}$ , con lo cual podemos demostrar que  $\Psi(q_1, q_2, \dots, q_n)$  es una función propia del operador  $\hat{H}_{el}$ :

$$\begin{aligned} & \hat{h}(1)\chi_1(q_1)\chi_2(q_2) \cdots \chi_n(q_n) + \hat{h}(2)\chi_1(q_1)\chi_2(q_2) \cdots \chi_n(q_n) + \dots + \hat{h}(n)\chi_1(q_1)\chi_2(q_2) \cdots \chi_n(q_n) \\ & \varepsilon_1\chi_1(q_1)\chi_2(q_2) \cdots \chi_n(q_n) + \chi_1(q_1)\varepsilon_2\chi_2(q_2) \cdots \chi_n(q_n) + \dots + \chi_1(q_1)\chi_2(q_2) \cdots \varepsilon_n\chi_n(q_n) \\ & = (\varepsilon_1 + \varepsilon_2 + \dots + \varepsilon_n)\chi_1(q_1)\chi_2(q_2) \cdots \chi_n(q_n). \end{aligned}$$

Tenemos entonces que la función (1) a la que se le denomina *producto de Hartree*, es una función propia del operador propuesto y su valor propio  $E$  es igual a la sumatoria de las energías de los espín-orbitales. Pese a esto, dicha función posee una deficiencia básica, y es que distingue entre electrones (el primero ocupa el espín-orbital uno, el segundo el dos, etc) y por consiguiente no cumple el *principio de Pauli* [13] [12].

#### 4.3.5 El Determinante de Slater

La función de onda anterior no cumple el principio de antisimetría, sin embargo, podemos obtener una función de onda antisimétrica utilizando el llamado *determinante de Slater*, que utiliza los espín-orbitales, el mismo se escribe de la siguiente forma para un sistema de n-electrones

$$\Psi(q_1, q_2, \dots, q_n) = (n!)^{-1/2} \begin{vmatrix} \chi_1(q_1) & \chi_2(q_1) & \cdots & \chi_n(q_1) \\ \chi_1(q_2) & \chi_2(q_2) & \cdots & \chi_n(q_2) \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ \chi_1(q_n) & \chi_2(q_n) & \cdots & \chi_n(q_n) \end{vmatrix}$$

Donde  $(n!)^{-1/2}$  es un factor de normalización. Por ejemplo, para un sistema de dos electrones en dos espín-orbitales tenemos

$$\begin{aligned} \Psi(q_1, q_2) &= 2^{-1/2} \begin{vmatrix} \chi_1(q_1) & \chi_2(q_1) \\ \chi_1(q_2) & \chi_2(q_2) \end{vmatrix} \\ \Psi(q_1, q_2) &= 2^{-1/2}(\chi_1(q_1)\chi_2(q_2) - \chi_2(q_1)\chi_1(q_2)) \end{aligned}$$

Ahora, si cambiamos las coordenadas  $q_1$  por  $q_2$  se obtiene que

$$\Psi(q_2, q_1) = 2^{-1/2}(\chi_1(q_2)\chi_2(q_1) - \chi_2(q_2)\chi_1(q_1))$$

Y si reordenamos términos entonces

$$\Psi(q_2, q_1) = 2^{-1/2}(\chi_1(q_2)\chi_2(q_1) - \chi_2(q_2)\chi_1(q_1)) = -2^{-1/2}(\chi_1(q_1)\chi_2(q_2) - \chi_2(q_1)\chi_1(q_2)) = -\Psi(q_1, q_2)$$

lo cual, reescribiéndolo es igual a

$$\Psi(q_1, q_2) = -\Psi(q_2, q_1)$$

Con lo cual queda demostrado que es una función de onda antisimétrica. Ahora, sea  $A$  la matriz cuadrada de orden  $n$  siguiente:

$$A = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \cdots & a_{nn} \end{bmatrix}$$

La *determinante* de  $A$ , está definida por la fórmula:

$$\det A = \sum_{\sigma} (\text{sgn } \sigma) a_{1\sigma(1)} a_{2\sigma(2)} \cdots a_{n\sigma(n)}$$

donde la suma se hace sobre todas las  $(n!)$   $\sigma$  permutaciones del conjunto  $\{1,2,3,\dots,n\}$ ,  $\text{sgn}(\sigma)$  es la *signatura* de  $\sigma$ , esto es,  $+1$  si la permutación es par y  $-1$  si es impar, y  $\sigma(i)$  es la imagen del elemento  $i$  después de la permutación [14]. Lo importante de la fórmula anterior es el hecho de ser una sumatoria de productos generados a partir de los elementos de dicha matriz, con lo cual evidenciamos que un *determinante de Slater* no es más que una sumatoria de *productos de Hartree* [13].

#### 4.3.6 Densidad de Probabilidad Electrónica

Deseamos saber la probabilidad de encontrar un electrón en cierta región rectangular en el espacio situada en el punto  $(x, y, z)$  con aristas  $dx, dy, dz$ . La función de onda electrónica  $\Psi$  depende de las coordenadas espaciales y de espín de los  $n$  electrones (no se indica explícitamente la dependencia paramétrica con respecto a la configuración nuclear). Tenemos que

$$|\Psi(q_1, q_2, q_3, \dots, q_n)|^2 dx_1 dy_1 dz_1 \cdots dx_n dy_n dz_n$$

es la probabilidad de encontrar simultáneamente el electrón 1 con espín  $w_1$  en el elemento de volumen  $dx_1 dy_1 dz_1$  en  $(x_1, y_1, z_1)$ , el electrón 2 con espín  $w_2$  en elemento de volumen  $dx_2 dy_2 dz_2$  en  $(x_2, y_2, z_2)$ , etc. Como no es importante saber cuál es el espín del electrón que encontremos en  $(x, y, z)$ , se suma la probabilidad para todos los estados de espín posibles de todos los electrones para obtener la probabilidad de encontrar simultáneamente cada electrón en el elemento de volumen  $dx dy dz$ , sin tener en cuenta el espín:

$$\sum_{w_{1\alpha}}^{w_{1\beta}} \cdots \sum_{w_{n\alpha}}^{w_{n\beta}} |\Psi(q_1, q_2, \dots, q_n)|^2 dx_1 \cdots dz_n$$

Ahora, queremos hallar la posibilidad de encontrar el electrón 2 en el elemento de volumen  $dx dy dz$  en  $(x, y, z)$ , para ello no es importante saber en donde se encuentren los electrones del 2 al  $n$ . Por ende, sumamos las probabilidades para todas las posibles configuraciones de dichos electrones. Esto se realiza integrando la expresión anterior para todas las coordenadas de los electrones 2, 3, ...,  $n$ :

$$\left[ \sum_{w_{1\alpha}}^{w_{1\beta}} \cdots \sum_{w_{n\alpha}}^{w_{n\beta}} \int \cdots \int |\Psi(q_1, q_2, \dots, q_n)|^2 dx_2 \cdots dz_n \right] dx_1 dy_1 dz_1$$

Dado la indistinguibilidad de las partículas, esta probabilidad es la misma para cada electrón, por consiguiente, la expresión anterior es la probabilidad de hallar cualquier electrón *en particular* en el elemento de volumen  $dx dy dz$ . Puesto que tenemos  $n$  electrones la probabilidad de hallar *un electrón cualquiera* en el elemento de volumen  $dx dy dz$ , es  $n$  veces la probabilidad de hallar un electrón en particular. Por tanto, la densidad de probabilidad  $\rho$  de encontrar un electrón en las proximidades de

punto  $(x, y, z)$  [12] es

$$\rho(x, y, z) = n \sum_{w_{1\alpha}}^{w_{1\beta}} \cdots \sum_{w_{n\alpha}}^{w_{n\beta}} \int \cdots \int |\Psi(q_1, q_2, \dots, q_n)|^2 dx_2 \cdots dz_n$$

### 4.3.7 Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT)

En la teoría de los funcionales de la densidad se busca calcular todas las propiedades de un sistema a partir de la densidad electrónica, la densidad electrónica a diferencia de la función de onda es medible (v.gr. por difracción de rayos-X o por difracción de electrones) y solo depende de tres variables de posición  $(x, y, z)$ .

#### 4.3.7.1 Los Teoremas de Hohenberg–Kohn

Una gran variedad de cálculos DFT para moléculas se basan en dos teoremas publicados por Hohenberg y Kohn en 1964, el primer teorema establece que todas las propiedades de las moléculas en estado basal pueden ser determinadas en función de su densidad electrónica  $\rho_0(x, y, z)$ , un ejemplo es su energía

$$E_0 = E[\rho_0]$$

Donde  $E$  es un funcional, es decir una función cuyo argumento es otra función. El teorema es meramente un teorema de *existencia*, es decir afirma que el funcional  $E$  existe pero no indica cuál es o cómo obtenerlo; esta omisión es el principal problema en DFT. El acercamiento que se puede hacer para solventar este problema es proponer un funcional aproximado que nos pueda dar respuestas aproximadas. La demostración de este primer teorema es la siguiente. La función de onda electrónica del estado fundamental  $\Psi_0$  de una molécula de  $n$ -electrones, es una función propia del Hamiltoniano puramente electrónico:

$$\begin{aligned} \hat{H}_{el} &= -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^n v(\mathbf{r}_i) + \sum_j \sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}} \\ v(\mathbf{r}_i) &= - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} \end{aligned} \quad (4.3.8.1)$$

Debe tenerse en cuenta que este Hamiltoniano se ha escrito en unidades atómicas. La cantidad  $v(\mathbf{r}_i)$  es la energía potencial de interacción entre el electrón  $i$  y los núcleos, la misma depende de las coordenadas  $x_i, y_i, z_i$  del electrón  $i$  y de las coordenadas de los núcleos. Ya que los núcleos se toman como fijos, las coordenadas de los mismos no son variables. En DFT a  $v(\mathbf{r}_i)$  se le denomina *potencial externo* ya que actúa sobre el electrón  $i$  y es producido por cargas externas al sistema de electrones. Hohenberg y Kohn demostraron que para sistemas con un estado fundamental no degenerado, la densidad de probabilidad electrónica del estado fundamental,  $\rho_0(\mathbf{r})$ , determina el potencial externo (excepto en una constante aditiva aleatoria) y determina el número de electrones. Para comprobar que  $\rho_0(\mathbf{r})$  determina el número de electrones, se integra sobre todo el espacio la fórmula para la densidad electrónica, donde la función de onda esta normalizada, para obtener,  $\int \rho_0(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = n$ .

Para ver que  $\rho_0(\mathbf{r})$  determina el potencial externo  $v(\mathbf{r}_i)$ , supongamos que es falso y que hay dos potenciales externos  $v_a$  y  $v_b$  que difieren en más que una constante, que determinan la misma densidad electrónica del estado fundamental  $\rho_0(\mathbf{r})$ . Sean  $\hat{H}_a$  y  $\hat{H}_b$  los hamiltonianos correspondientes a  $v_a(\mathbf{r}_i)$  y  $v_b(\mathbf{r}_i)$ , donde  $v_a$  y  $v_b$  no están necesariamente dados por (3.3.8.1), es decir puede ser cualquier potencial externo. Sean  $\Psi_{0,a}$ ,  $\Psi_{0,b}$  y  $E_{0,a}$ ,  $E_{0,b}$  las funciones de onda del estado fundamental normalizadas y las



energías para estos Hamiltonianos.  $\Psi_{0,a}$  y  $\Psi_{0,b}$  deben ser funciones diferentes, ya que son funciones propias de Hamiltonianos que difieren en más que una constante aditiva. Si el estado fundamental es no degenerado, entonces solamente hay una función normalizada, la función de onda del estado fundamental exacta  $\Psi_0$ , que da la energía del estado fundamental exacta,  $E_0$ . Ahora, por el teorema variacional tenemos que,  $\langle \phi | \hat{H} | \phi \rangle > E_0$  si  $\phi \neq \Psi_0$ , y el estado fundamental es no degenerado. Por tanto, usando  $\Psi_{0,b}$  como función de prueba con el Hamiltoniano  $\hat{H}_a$ , tenemos

$$E_{0,a} < \langle \Psi_{0,b} | \hat{H}_a | \Psi_{0,b} \rangle = \langle \Psi_{0,b} | \hat{H}_a + \hat{H}_b - \hat{H}_b | \Psi_{0,b} \rangle = \langle \Psi_{0,b} | \hat{H}_a - \hat{H}_b | \Psi_{0,b} \rangle + \langle \Psi_{0,b} | \hat{H}_b | \Psi_{0,b} \rangle$$

Los Hamiltonianos  $\hat{H}_a$  y  $\hat{H}_b$  difieren en sus potenciales externos  $v_a$  y  $v_b$ , de forma que  $\hat{H}_a - \hat{H}_b = \sum_{i=1}^n [v_a(\mathbf{r}_i) - v_b(\mathbf{r}_i)]$  y se tiene entonces que

$$E_{0,a} < \langle \Psi_{0,b} | \sum_{i=1}^n [v_a(\mathbf{r}_i) - v_b(\mathbf{r}_i)] | \Psi_{0,b} \rangle + E_{0,b}$$

Las cantidades  $v_a(\mathbf{r}_i)$  y  $v_b(\mathbf{r}_i)$  son operadores de un solo electrón, usando:

$$\int \Psi^* \sum_{i=1}^n B(\mathbf{r}_i) \Psi d\tau = \int \rho(\mathbf{r}) B(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (4.3.8.2)$$

donde  $\mathbf{r}$  son las variables  $x, y, z$  de un electrón cualquiera (ya que los mismos son indistinguibles). Tenemos por tanto que

$$E_{0,a} < \int \rho_{0,b}(\mathbf{r}) [v_a(\mathbf{r}) - v_b(\mathbf{r})] d\mathbf{r} + E_{0,b}$$

Si efectuamos el mismo razonamiento intercambiando  $a$  por  $b$ , se tiene entonces que

$$E_{0,b} < \int \rho_{0,a} [v_b(\mathbf{r}) - v_a(\mathbf{r})] d\mathbf{r} + E_{0,a}$$

La hipótesis inicial era que dos potenciales externos diferentes daban la misma densidad electrónica  $\rho_{0,a} = \rho_{0,b}$ . Haciendo  $\rho_{0,a} = \rho_{0,b}$  y sumando las dos últimas desigualdades, obtenemos

$$E_{0,a} + E_{0,b} < \int \rho_{0,a} [v_a(\mathbf{r}) - v_b(\mathbf{r})] d\mathbf{r} + \int \rho_{0,a} [v_b(\mathbf{r}) - v_a(\mathbf{r})] d\mathbf{r} + E_{0,a} + E_{0,b}$$

$$E_{0,a} + E_{0,b} < E_{0,a} + E_{0,b}$$

El resultado anterior es falso, de allí que la hipótesis inicial sea falsa, lo cual implica que la densidad electrónica es única para cada potencial externo, en otras palabras, dos funciones de onda *diferentes* provenientes de un Hamiltoniano *escrito como el anterior*, no pueden tener una misma densidad electrónica. De lo anterior también se deduce que si tenemos una densidad electrónica *única* para cada sistema proveniente de un Hamiltoniano como el anterior, entonces dicha densidad puede ser usada para obtener información sobre dicho sistema, ya que éste sistema es *único* para dicha densidad. El segundo teorema de Hohenberg-Kohn es en DFT un análogo al método variacional para funciones de onda, este segundo teorema establece que

$$E_v[\rho_{pr}] \geq E_v[\rho_0]$$

donde  $\rho_{pr}$  es una función de prueba para la densidad electrónica y  $\rho_0$  es la función de densidad real del sistema, el subíndice  $v$  solo enfatiza la dependencia de la energía del potencial externo, el cual en sí mismo no es más que el sistema de núcleos, ya que los mismos son externos a los electrones. La función

de prueba debe satisfacer las propiedades  $\int \rho_{pr}(\mathbf{r}) = n$  y  $\rho_{pr}(\mathbf{r}) \geq 0$ . Hohenberg y kohn probaron sus teoremas para estados fundamentales no degenerados. Posteriormente, Levy [15] demostró los teoremas para los estados fundamentales degenerados.

#### 4.3.7.2 El Método de Kohn-Sham

##### 4.3.7.2.1 La Energía de Kohn-Sham

El estado electrónico fundamental de una molécula es la suma de la energía cinética electrónica, la atracción núcleo-electrón y la repulsión electrón-electrón

$$E_0 = \langle T[\rho_0] \rangle + \langle V_{Ne}[\rho_0] \rangle + \langle V_{ee}[\rho_0] \rangle$$

Donde

$$\langle V_{Ne} \rangle = \Psi^* \sum_{i=1}^n \sum_{\alpha} -\frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} \Psi$$

pero utilizando 4.3.8.2 se tiene

$$\langle V_{Ne} \rangle = \int \rho_0(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = \langle V_{Ne}[\rho_0] \rangle$$

Por ende, reescribiendo la primera ecuación obtenemos

$$E_0 = \langle T[\rho_0] \rangle + \int \rho_0(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + \langle V_{ee}[\rho_0] \rangle$$

$$v(\mathbf{r}) = \sum_{\alpha} -\frac{Z_{\alpha}}{r_{\alpha}}$$

Para poder utilizar la ecuación anterior Kohn y Sham consideraron un sistema de referencia ficticio no interactuante, donde todos los  $n$  electrones del sistema experimentan el mismo potencial externo, y dicho potencial genera una densidad de probabilidad electrónica igual al sistema real. Ante la aparente contradicción entre la formulación de este sistema y el primer teorema de Kohn y Sham, ya que según el primer teorema no se pueden tener dos sistemas diferentes con una misma densidad electrónica, debemos tener presente que los Hamiltonianos de cada sistema, tanto el ficticio como el real, son diferentes y por ende dicho teorema no aplica para el sistema ficticio.

Ahora, la desviación de la energía cinética entre el sistema real y el sistema de referencia se escribe como

$$\Delta \langle T[\rho_0] \rangle \equiv \langle T[\rho_0] \rangle_{real} - \langle T[\rho_0] \rangle_{ref}$$

Dado que el sistema ficticio es *no interactuante*, entonces no hay una desviación con respecto al sistema real, por ende, se incluirá un nuevo término al modelo que es la expresión clásica de la energía de repulsión electrostática interelectrónica si los electrones están dispersos en una distribución continua de carga con densidad electrónica  $\rho$ .

$$\Delta \langle V_{ee}[\rho_0] \rangle \equiv \langle V_{ee}[\rho_0] \rangle_{real} - \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1) \rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2$$

donde  $r_{12}$  es la distancia entre los puntos de coordenadas  $x_1, y_1, z_1$  y  $x_2, y_2, z_2$ , esta expresión se incluye

para dar una aproximación inicial en función de la densidad electrónica a la interacción interelectrónica, así como para hacer el término  $\Delta\langle V_{ee}[\rho_0] \rangle$  pequeño. Reescribiendo la ecuación para la energía total  $E_0$  tenemos

$$E_0 = \Delta\langle T[\rho_0] \rangle + \langle T[\rho_0] \rangle_{ref} + \int \rho_0(\mathbf{r})v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + \Delta\langle V_{ee}[\rho_0] \rangle + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2$$

a la sumatoria  $\Delta\langle T[\rho_0] \rangle + \Delta\langle V_{ee}[\rho_0] \rangle$  se le denomina *energía de intercambio y correlación*

$$E_{XC}[\rho_0] \equiv \Delta\langle T[\rho_0] \rangle + \Delta\langle V_{ee}[\rho_0] \rangle$$

Reexpresando la energía total tenemos entonces

$$E_0 = \langle T[\rho_0] \rangle_{ref} + \int \rho_0(\mathbf{r})v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 + E_{XC}[\rho_0]$$

Hasta el momento el funcional *exacto* de intercambio y correlación es desconocido, y por lo tanto son necesarias aproximaciones a este funcional, lo cual es la piedra angular de los diversos métodos DFT [12] [16].

Analizando los cuatro términos de la expresión anterior tenemos

1. El primer término es

$$\int \rho_0(\mathbf{r})v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = \int \left[ \rho_0(\mathbf{r}_1) \sum_{\text{núcleo } \alpha} \frac{-Z_\alpha}{r_{1\alpha}} \right] d\mathbf{r}_1 = - \sum_{\text{núcleo } \alpha} Z_\alpha \int \frac{\rho_0(\mathbf{r}_1)}{r_{1\alpha}} d\mathbf{r}_1$$

Se integra la atracción entre cada núcleo y una pequeña porción de la nube electrónica y se suma sobre todos los núcleos.

2. El segundo término es el valor esperado de la energía cinética del sistema de referencia, la cual se obtiene aplicando el operador para la energía cinética de cada electrón a la función de onda multi-electrónica en estado basal del sistema de referencia

$$\langle T[\rho_0] \rangle_{ref} = \langle \Psi_{ref} | \sum_{i=1}^{2n} -\frac{1}{2} \nabla_i^2 | \Psi_{ref} \rangle \quad (4.3.7.2.1.1)$$

Dado que estos electrones no interactúan  $\Psi_{ref}$  puede escribirse exactamente (para un sistema cerrado) como un determinante de Slater de espín-orbitales ocupados, para un sistema de cuatro electrones se tiene por ejemplo:

$$\Psi_{ref} = \frac{1}{\sqrt{4!}} \begin{vmatrix} \psi_1^{KS}(1)\alpha(1) & \psi_1^{KS}(1)\beta(1) & \psi_2^{KS}(1)\alpha(1) & \psi_2^{KS}(1)\beta(1) \\ \psi_1^{KS}(2)\alpha(2) & \psi_1^{KS}(2)\beta(2) & \psi_2^{KS}(2)\alpha(2) & \psi_2^{KS}(2)\beta(2) \\ \psi_1^{KS}(3)\alpha(3) & \psi_1^{KS}(3)\beta(3) & \psi_2^{KS}(3)\alpha(3) & \psi_2^{KS}(3)\beta(3) \\ \psi_1^{KS}(4)\alpha(4) & \psi_1^{KS}(4)\beta(4) & \psi_2^{KS}(4)\alpha(4) & \psi_2^{KS}(4)\beta(4) \end{vmatrix}$$

Los 16 orbitales de espín en este determinante son los *orbitales de espín de Kohn-Sham* del sistema de referencia, es decir, son los orbitales de espín del sistema no interactuante. La ecuación (4.3.9.1) puede ser escrita en función de los orbitales espaciales de Kohn-Sham, esto gracias a las reglas de Slater-

Condon [12] para simplificar integrales que envuelven determinantes de Slater:

$$\langle T[\rho_0] \rangle_{ref} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^{2n} \langle \psi_1^{KS}(1) | \nabla_1^2 | \psi_1^{KS}(1) \rangle$$

3. EL tercer término es la expresión clásica para la repulsión electrostática, se puede calcular utilizando  $\rho_0$ .

4. El cuarto término es la energía de correlación e intercambio  $E_{xc}[\rho_0]$ , dicho término es el único para el cual nuevos métodos de calculo deben ser diseñados, formular un buen funcional de correlación e intercambio (ya que se desconoce el funcional exacto) es el principal problema en la teoría DFT.

Reescribiendo la fórmula para la energía tenemos:

$$E_0 = - \sum_{\text{núcleo } \alpha} Z_\alpha \int \frac{\rho_0(\mathbf{r}_1)}{r_{1\alpha}} d\mathbf{r}_1 - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{2n} \langle \psi_1^{KS}(1) | \nabla_1^2 | \psi_1^{KS}(1) \rangle + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho_0(\mathbf{r}_1)\rho_0(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 + E_{XC}[\rho_0]$$

(4.3.7.2.1.2)

#### 4.3.7.2.2 Las ecuaciones de Kohn-Sham

Las ecuaciones de KS se obtienen realizando la derivada de la energía con respecto a los orbitales moleculares de KS y usando el supuesto de que la densidad electrónica en el sistema de referencia sea la misma que la densidad del sistema real para escribir la expresión:

$$\rho_0 = \rho_r = \sum_{i=1}^{2n} |\psi_i^{KS}(1)|^2$$

donde  $\psi_i^{KS}$  son los orbitales espaciales de Kohn-Sham. Sustituyendo la expresión anterior para la densidad electrónica en la expresión para la energía de la sección precedente, y diferenciando para variar  $E_0$  con respecto a  $\psi_i^{KS}$ , se obtienen las ecuaciones de Kohn-Sham:

$$\left[ -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{\text{núcleo } \alpha} \frac{Z_\alpha}{r_{1\alpha}} + \int \frac{\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_2 + v_{xc}(1) \right] \psi_i^{KS}(1) = \varepsilon_i^{KS} \psi_i^{KS}(1) \quad (4.3.7.2.2.1)$$

donde  $\varepsilon_i^{KS}$  son los niveles de energía de Kohn-Sham y  $v_{xc}(1)$  es la derivada del potencial de correlación e intercambio (ec. 4.3.7.2.2.1), tanto en los orbitales de Kohn-Sham como en la derivada del potencial de correlación e intercambio se ha puesto el número 1 de manera arbitraria ya que las ecuaciones de Kohn-Sham son un conjunto de ecuaciones para un solo electrón.

$$v_{xc}(\mathbf{r}) = \frac{\partial E_{XC}[\rho(\mathbf{r})]}{\partial \rho(\mathbf{r})} \quad (4.3.7.2.2.2)$$

Las ecuaciones de Kohn-Sham se pueden escribir como

$$\hat{h}(1) \psi_i^{KS}(1) = \varepsilon_i^{KS} \psi_i^{KS}(1)$$

donde el operador  $\hat{h}(1)$  es definido en la ecuación 4.3.7.2.2.1.

#### 4.3.7.2.3 Resolviendo las ecuaciones de Kohn-Sham

Para resolver las ecuaciones de Kohn-Sham y obtener los orbitales y niveles de energía se siguen los siguientes pasos:

1. Especificar la geometría, carga y multiplicidad.
2. Especificar un conjunto base  $\{\phi\}$ .
3. Expandir los orbitales de Kohn-Sham en función de la base

$$\psi_i^{KS} = \sum_{s=1}^m c_{si} \phi_s \quad i = 1, 2, 3, \dots, m$$

donde  $m$  es el numero de funciones en la base.

4. Generar una densidad electrónica  $\rho$  inicial (por ejemplo superponiendo densidades atómicas).
5. Usar la suposición inicial de la densidad para calcular  $v_{xc}(\mathbf{r})$ .
6. Usar la suposición inicial de la densidad y  $v_{xc}(\mathbf{r})$  para calcular el operador  $\hat{h}^{KS}$

$$-\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{\text{núcleo } \alpha} \frac{Z_\alpha}{r_{1\alpha}} + \int \frac{\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_2 + v_{XC}(1)$$

7. Usar el operador el operador  $\hat{h}^{KS}$  y las funciones base  $\{\phi\}$  para calcular la matriz de elementos  $h_{rs}$  de Kohn-Sham

$$h_{rs} = \langle \phi_r | \hat{h}^{KS} | \phi_s \rangle$$

8. Ortogonalizar y diagonalizar la matriz KS para obtener la matriz de coeficientes  $\mathbf{C}'$  y la matriz de niveles de energía  $\varepsilon$ , transformar  $\mathbf{C}'$  a  $\mathbf{C}$ , la matriz de coeficientes que da los orbitales de KS como una suma ponderada de la base no-ortogonal original. Ahora poseemos los valores de los niveles de energía  $\varepsilon_i$  y los orbitales moleculares  $\psi_i$  de la primera interacción.

9. Use los valores resultantes de la primera iteración y calcule una densidad  $\rho$  mejorada:

$$\rho_0 = \rho_r = \sum_{i=1}^{2n} |\psi_i^{KS}(1)|^2$$

10. Repetir los pasos anteriores con la densidad electrónica mejorada hasta alcanzar la convergencia.
11. Con el resultado del paso anterior calcular la energía utilizando (4.3.7.2.1.2) [16, pág. 472].



## Capítulo 5

### Metodología

---

#### 5.1 Nivel de Teoría y Base

##### 5.1.1 M06-2X/6-311++G(d,p)

Se utilizará la teoría del *funcional de la densidad* para los diversos cálculos mecano-cuánticos usando como funcional de correlación e intercambio el funcional M06-2X, el mismo es un funcional altamente no localizado con intercambio no local doble (2X) y parametrizado solo para no metales. Este funcional fue diseñado teniendo presente las siguientes áreas de aplicación: 1) Termoquímica del grupo representativo, 2) Altura de barreras, 3) Interacciones no covalentes, 4) Espectroscopia electrónica (también llamada "UV-vis" espectroscopia), 5) Enlazamiento de metales de transición. Funcionales diseñados para el área termoquímica de los elementos representativos deben tener la capacidad de predecir la estructura, energía y las frecuencias vibracionales de diferentes compuestos formados por elementos del grupo representativo. Funcionales diseñados para determinar la altura de barreras deben tener la capacidad de predecir estructuras, energía y frecuencias vibracionales de diversos estados de transición. Funcionales diseñados para simular las interacciones no covalentes deben tener la capacidad de predecir la estructura, energía, y frecuencias vibracionales de complejos formados por fuerzas no covalentes. Funcionales diseñados para modelar la espectroscopia electrónica deben tener la capacidad de predecir la estructura, energía, y frecuencias vibracionales de sistemas en estados electrónicos excitados. Funcionales diseñados para simular el enlazamiento metálico deben tener la capacidad de predecir la estructura, energía, y frecuencias vibracionales de compuestos que contienen metales de transición [17]. Se usa una base de Pople para realizar todos los cálculos, en específico la base 6-311++G(d,p), es decir, una base con funciones difusas y de polarización sobre los átomos pesados y los átomos tipo hidrógeno. Todos los cálculos se realizan en el paquete para Química Computacional Gaussian09 con una termoquímica a una temperatura de 298.15 K y una presión de 1 atm, con los respectivos IRC de verificación.

##### 5.1.1.1 Teoría y Parametrización

##### 5.1.1.1.1 Funcional Meta Híbrido

La energía de correlación e intercambio puede escribirse de la siguiente manera:

$$E_{XC}^{hib} = \frac{X}{100} E_X^{HF} + \left(1 - \frac{X}{100}\right) E_X^{DFT} + E_C^{DFT}$$

Donde

$$E_X^{HF} \equiv \text{Es la energía de intercambio no local Hartree-Fock(HF)}$$

$X \equiv$  Es el porcentaje del intercambio Hartree-Fock en el funcional híbrido

$E_X^{DFT} \equiv$  Es la energía de intercambio local DFT

$E_C^{DFT} \equiv$  Es la energía de correlación local DFT

$X$  se optimiza junto con los parámetros del funcional.

#### 5.1.1.1.2 Energía de intercambio no local Hartree-Fock(HF)

En la aproximación local y semilocal de DFT el funcional de la energía de intercambio es una integral espacial sobre la densidad electrónica y sus derivadas cuya expresión es la siguiente

$$E_X^{HF}[\rho] = -\frac{1}{2} \int \int |\rho(\mathbf{x}, \mathbf{x}')|^2 v_C(|\mathbf{x} - \mathbf{x}'|) d^3\mathbf{x} d^3\mathbf{x}'$$

Donde

$$v_C(r) = \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r}$$

es la energía potencial de repulsión electrón-electrón de Coulomb. [18, pág 4317]

#### 5.1.1.1.3 Energía de Intercambio: Aproximación de Gradiente Metageneralizado (GGA)

La parte local de los funcionales M06 y del M06-2X dependen de tres variables: densidad de espín  $\rho_\sigma$ , el gradiente de la densidad de espín reducida  $x_\sigma$ , y la energía cinética de la densidad de espín reducida  $\tau_\sigma$ .

$$x_\sigma = \frac{|\nabla \rho_\sigma|}{\rho_\sigma^{4/3}} \quad \sigma = \alpha, \beta$$

$$\tau_\sigma = \frac{1}{2} \sum_i^{ocup} |\nabla \psi_{i\sigma}|^2$$

El funcional M06-2X incluye términos basados en el funcional VSXC, y estos términos incluyen la variable  $z_\sigma$  y las funciones  $\gamma$  y  $h$ :

$$\begin{aligned} z_\sigma &= \frac{2\tau_\sigma}{\rho_\sigma^{5/3}} - C_F, \quad C_F = \frac{3}{5}(6\pi^2)^{2/3} \\ \gamma(x_\sigma, z_\sigma) &= 1 + \alpha(x_\sigma^2 + z_\sigma) \\ h(x_\sigma, z_\sigma) &= \frac{d_0}{\gamma(x_\sigma, z_\sigma)} + \frac{d_1 x_\sigma^2 + d_2 z_\sigma}{\gamma_\sigma^2(x_\sigma, z_\sigma)} + \frac{d_3 x_\sigma^4 + d_4 x_\sigma^2 z_\sigma + d_5 z_\sigma^2}{\gamma_\sigma^3(x_\sigma, z_\sigma)} \end{aligned} \quad (5.1.1.1.3.1)$$

Se debe tener presente que el símbolo  $\sigma$  indica una componente a lo largo de un eje espacial fijo arbitrario del momento angular de espín.

En particular la expresión para el funcional M06-2X de intercambio es:

$$E_X^{M06} = \sum_\sigma \int F_{X\sigma}^{PBE}(\rho_\sigma, \nabla \rho_\sigma) f(w_\sigma) dr$$



Donde  $F_{X\sigma}^{PBE}(\rho_\sigma, \nabla\rho_\sigma)$  es la densidad de energía de intercambio del funcional PBE [19],  $f(w_\sigma)$  es el factor de densidad de energía cinética de espín

$$f(w_\sigma) = \sum_{i=0}^m a_i w_\sigma^i$$

La variable  $f(w_\sigma)$  es una función de  $t_\sigma$ , y  $t_\sigma$  es una función de la densidad de energía cinética de espín  $\tau_\sigma$  y de la densidad de espín  $\rho_\sigma$  [17].

$$w_\sigma = (t_\sigma - 1)/(t_\sigma + 1)$$

$$t_\sigma = \tau_\sigma^{LSDA}/\tau_\sigma$$

$$\tau_\sigma^{LSDA} = \frac{3}{10}(6\pi^2)^{2/3}\rho_\sigma^{5/3}$$

#### 5.1.1.1.4 Energía de Correlación: Meta-GGA

La forma de este funcional se basa en los funcionales M05 y VSXC. Este funcional trata la correlación para la dirección de espín, es decir espines opuestos o paralelos de forma diferente. La correlación para espines opuestos se expresa como:

$$E_C^{\alpha\beta} = \int e_{\alpha\beta}^{UEG}[g_{\alpha\beta}(x_\alpha, x_\beta) + h_{\alpha\beta}(x_{\alpha\beta}, z_{\alpha\beta})] dr \quad (5.1.1.1.3.2)$$

donde  $g_{\alpha\beta}(x_\alpha, x_\beta)$  es

$$g_{\alpha\beta}(x_\alpha, x_\beta) = \sum_{i=0}^n c_{C_{\alpha\beta}, i} \left( \frac{\gamma_{C_{\alpha\beta}}(x_\alpha^2 + x_\beta^2)}{1 + \gamma_{C_{\alpha\beta}}(x_\alpha^2 + x_\beta^2)} \right)^i$$

y  $h_{\alpha\beta}(x_{\alpha\beta}, z_{\alpha\beta})$  se define en la ecuación (5.1.1.1.3.1) con  $x_{\alpha\beta}^2 \equiv x_\alpha^2 + x_\beta^2$  y  $z_{\alpha\beta}^2 \equiv z_\alpha^2 + z_\beta^2$ . Para espines paralelos se tiene:

$$E_C^{\sigma\sigma} = \int e_{\sigma\sigma}^{UEG}[g_{\sigma\sigma}(x_\sigma, x_\sigma) + h_{\sigma\sigma}(x_\sigma, z_\sigma)D_\sigma] dr \quad (5.1.1.1.3.3)$$

donde  $g_{\sigma\sigma}(x_\sigma, x_\sigma)$  es

$$g_{\sigma\sigma}(x_\sigma) = \sum_{i=0}^n c_{C_{\sigma\sigma}, i} \left( \frac{\gamma_{C_{\sigma\sigma}}x_\sigma^2}{1 + \gamma_{C_{\sigma\sigma}}x_\sigma^2} \right)^i$$

y  $h_{\sigma\sigma}(x_\sigma, z_\sigma)$  se define en la ecuación (5.1.1.1.3.1).  $D_\sigma$  es un factor de corrección para las autointeracciones

$$D_\sigma = 1 - \frac{x_\sigma^2}{4(z_\sigma + C_F)}$$

La energía total de correlación está dada entonces por

$$E_C = E_C^{\alpha\beta} + E_C^{\alpha\alpha} + E_C^{\beta\beta}$$

Los parámetros  $\gamma_{C_{\alpha\beta}}$  y  $\gamma_{C_{\sigma\sigma}}$  se toman de trabajos previos [20] [21]

$$\gamma_{C_{\alpha\beta}} = 0.0031, \quad \gamma_{C_{\sigma\sigma}} = 0.06$$

Los valores de los tres parámetros no lineales  $\alpha_X, \alpha_{C_{\alpha\beta}}, \alpha_{\sigma\sigma}$  en las ecuaciones 5.1.1.1.3.1, 5.1.1.1.3.2, 5.1.1.1.3.3 fueron tomados de trabajos previos [22] [17].

#### 5.1.1.1.5 Parámetros Optimizados

Todos los parámetros fueron optimizados ajustando los mismos a los datos de entrenamiento [17]

Tabla 5.1: Parámetros optimizados para M06-2X

$i$	$a_i$	$c_{C_{\sigma\sigma},i}$	$c_{C_{\sigma\sigma},i}$	$d_{C_{\sigma\sigma},i}$	$d_{C_{\sigma\sigma},i}$
0	4.600000E-01	8.833596E-01	3.097855E-01	1.166404E-01	6.902145E-01
1	2.206052E-01	3.357972E+01	5.528642E+00	9.120847E-02	9.847204E-02
2	9.431788E-02	7.043548E+01	1.347420E+01	6.726189E-02	2.214797E-01
3	2.164494E+00	4.978271E+01	3.213623E+01	6.720580E-05	1.968264E-03
4	2.556466E+00	1.852891E+01	2.846742E+01	8.448011E-04	6.775479E-03
5	1.422133E+01				
6	1.555044E+01				
7	3.598078E+01				
8	2.722754E+01				
9	3.924093E+01				
10	1.522808E+01				
11	1.522227E+01				
X	54				

## 5.2 Elección de Grupos Electrón Donadores (GED) y Grupos Electrón Atractores (GEA)

Para este análisis se tomaron algunos de los GED y GEA reportados para el benceno en el artículo de *Geetha S. Remya y Cherumuttathu H.* [23, pág 20618-20620], en específico:

Tabla 5.2: Grupos Electrón Atractores Seleccionados

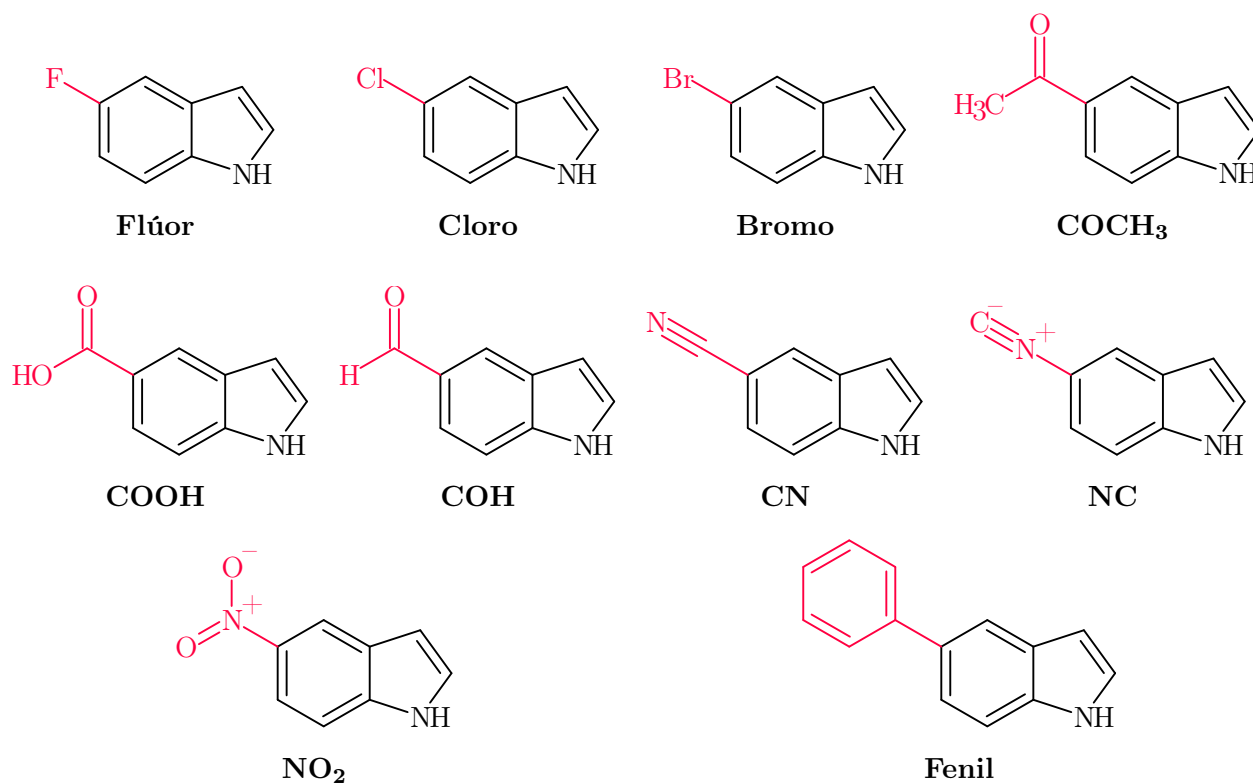
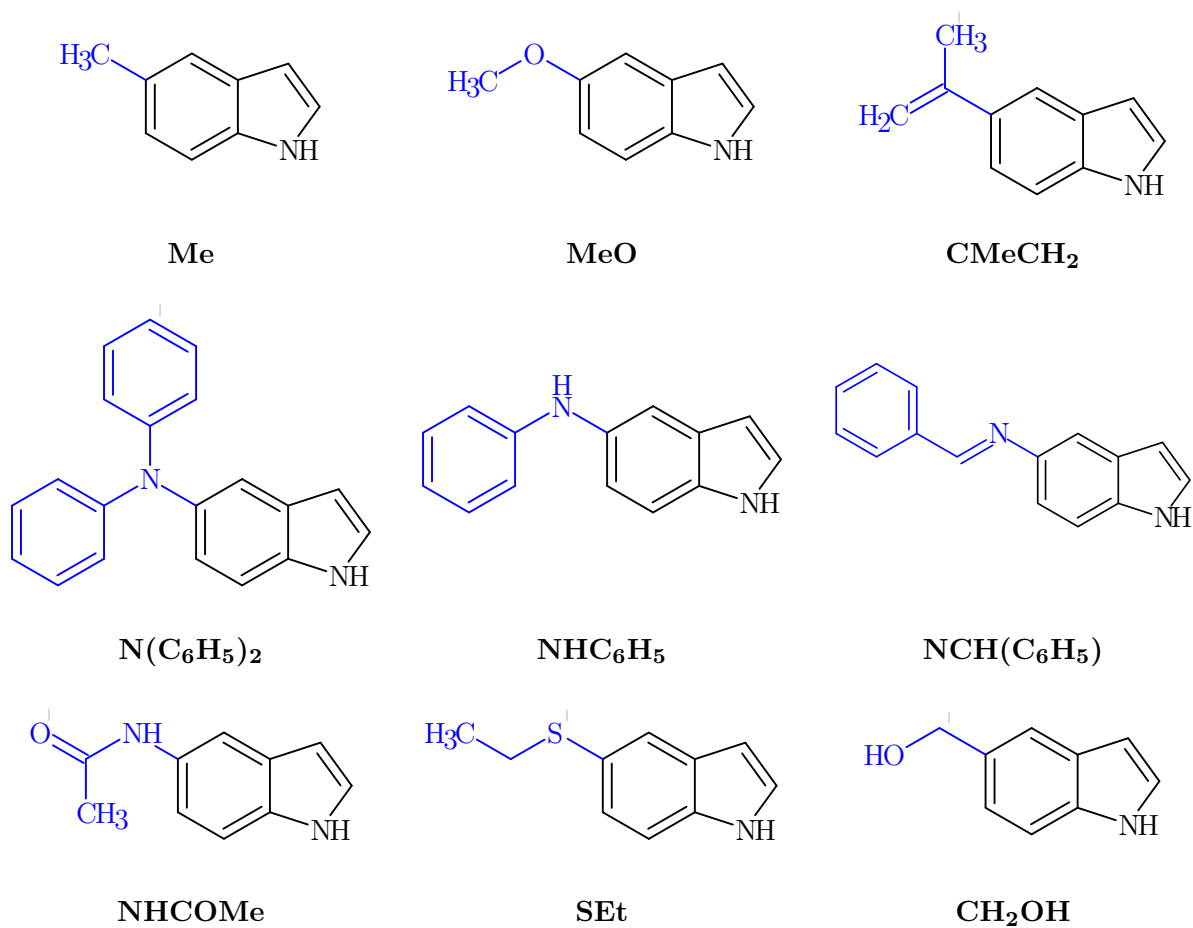


Tabla 5.3: Grupos Electrón Donadores Seleccionados



### 5.3 Efecto Del Solvente

Se realiza un modelado del solvente utilizando el método del continuo polarizable PCM [24] [25]

### 5.4 Escan Rotacional

Luego de la elección de los GEA y los GED se debe realizar un escan rotacional sobre dichos sustituyentes para elegir la estructura con la cual se realizara la búsqueda de la estructura de transición, para esto se utilizó el método DFT y la base planteada en la sección 5.1, utilizando también el método SCRF/PCM para simular un medio continuo (DMF). Los parámetros utilizados para esto se presentan en las tablas 5.4 y 5.5:

### 5.5 Descriptor Dual Condensado

El descriptor dual condensado [26] se define como

$$f^{(2)}(r) = \left[ \frac{\delta \eta}{\delta v(r)} \right]_N = \left[ \frac{\delta f(r)}{\delta N} \right]_{v(r)}$$

donde  $\eta$  es la dureza del sistema,  $v(r)$  es un potencial externo para un electrón,  $N$  el número de electrones en el sistema y  $f(r) = (\delta \mu / \delta v(r))_N$ , con  $\mu$  siendo el potencial químico. Este descriptor se puede aproximar utilizando la densidad electrónica del HOMO y del LUMO como:

$$f^{(2)}(r) = f^+(r) - f^-(r) \approx \rho^{LUMO}(r) - \rho^{HOMO}(r)$$

Si se integran dichas funciones para centros individuales en las moléculas obtenemos el Descriptor Dual Condensado (DDC):

$$f_i^{(2)}(r) = f_i^+(r) - f_i^-(r) = 2q_N^i - q_{N+1}^i - q_{N-1}^i$$

donde  $q_N^i$ ,  $q_{N+1}^i$ ,  $q_{N-1}^i$  son la carga del centro  $i$  con  $N$ ,  $N + 1$ , Y  $N - 1$  electrones respectivamente, dicho índice de reactividad ha mostrado ser mejor que otros en varios casos [27] [28]. En este trabajo se utilizaron las cargas de Hirshfeld CM5 [29] con la carga de los hidrógenos sumada en los átomos pesados para realizar el cálculo del DDC.

### 5.6 Potencial Electroestático Molecular (MESP)

El potencial electrostático molecular es uno de los descriptores electrónicos más apropiados para cuantificar la naturaleza electrón donante o electrón atrayente de diferentes sustituyentes. *Suresh et al.* han demostrado que las características del MESP permiten la cuantificación del efecto inductivo, resonante, estérico y de proximidad [30] [31] [32]. También se ha encontrado una alta correlación entre este descriptor y la constante de Hammett para los sustituyentes [33]. El MESP se calcula utilizando la expresión escrita a continuación:

$$V(\mathbf{r}) = \sum_A^N \frac{Z_A}{|\mathbf{r} - \mathbf{R}_A|} - \int \frac{\rho(\mathbf{r}') d^3 \mathbf{r}'}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|}$$

Donde  $Z_A$  es la carga nuclear situada en  $\mathbf{R}_A$  y  $\rho(\mathbf{r}')$  es la densidad electrónica.

Tabla 5.4: Grupos Electrón Atractores

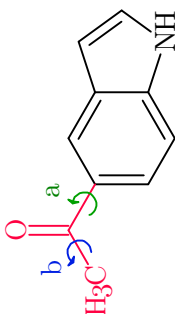
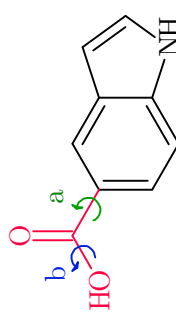
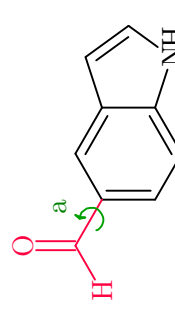
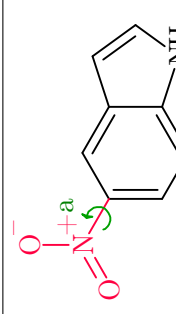
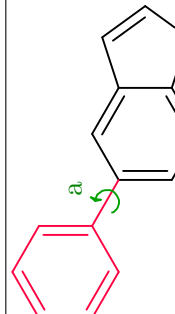
Estructura	Dihedral <b>a</b>	Número de Pasos	Dihedral <b>b</b>	Número de Pasos	Número de Puntos
	10°	36	10°	36	1296
	10°	36	10°	36	1296
	10°	36	-	-	36
	10°	36	-	-	36
	10°	36	-	-	36

Tabla 5.5: Grupos Electrón Donadores

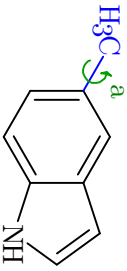
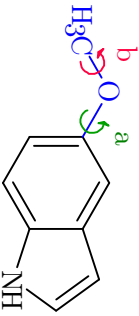
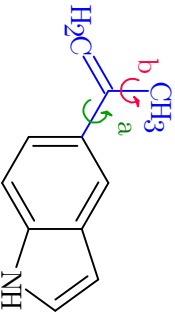
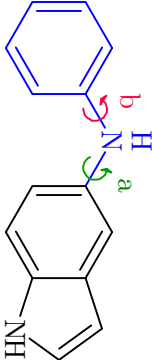
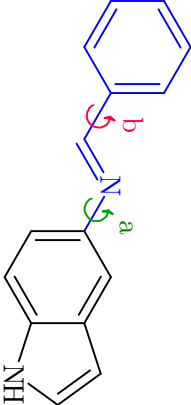
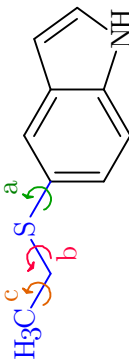
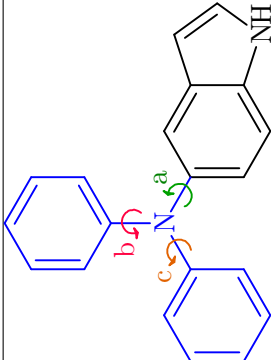
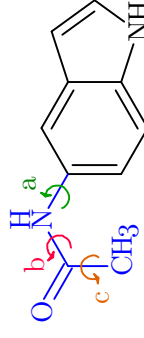
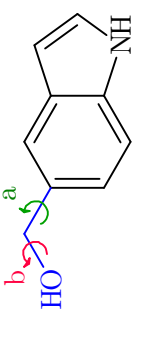
Estructura	Dihedral <i>a</i>	Número de Pasos	Dihedral <i>b</i>	Número de Pasos	Número de Puntos
	10°	36	-	-	36
	10°	36	10°	36	1296
	10°	36	10°	36	1296
	10°	36	10°	36	1296
	10°	36	10°	36	1296

Tabla 5.5: Grupos Electrón Donadores

Estructura	Dihedral <b>a</b>	Número de Pasos	Dihedral <b>b</b>	Número de Pasos	Dihedral <b>c</b>	Número de Pasos	Número de Puntos
	20°	18	20°	18	20°	6	1944
	30°	12	10°	12	10°	12	1728
	20°	18	20°	18	20°	6	1944
	10°	36	10°	36	-	-	1296





## Capítulo 6

### Resultados

---

#### 6.1 Escan Rotacional GEA

Como se puede observar en las tablas 6.1 y 6.2 los diferentes mínimos exhiben un amplio rango de arreglos tridimensionales. Por ejemplo, el grupo COOH se encuentra en el plano permitiendo una conjugación del sistema aromático con el carbonilo, mientras el sustituyente  $N(C_6H_5)_2$  se encuentra totalmente fuera del plano del indol. Dicha diversidad proporciona un mínimo que se encuentra en muchos casos principalmente formado por la repulsión que se da entre los hidrógenos *orto* con respecto al sustituyente en el indol y los hidrógenos del mismo sustituyente. También hay casos donde el mismo sustituyente muestra un arreglo esperado de mínima energía como es el caso del NHCOMe donde se tiene una conformación antiperiplanar entre el hidrógeno del metilo y el oxígeno del carbonilo, así como casos donde lo anterior no se cumple, como para el  $COCH_3$  en el cual para evitar el contacto directo entre un hidrógeno del sustituyente y un hidrógeno del indol, el fragmento adopta una conformación eclipsada entre el oxígeno y el hidrógeno del metilo.

Tabla 6.1: Motivos (GEA) Seleccionados de las Rotaciones

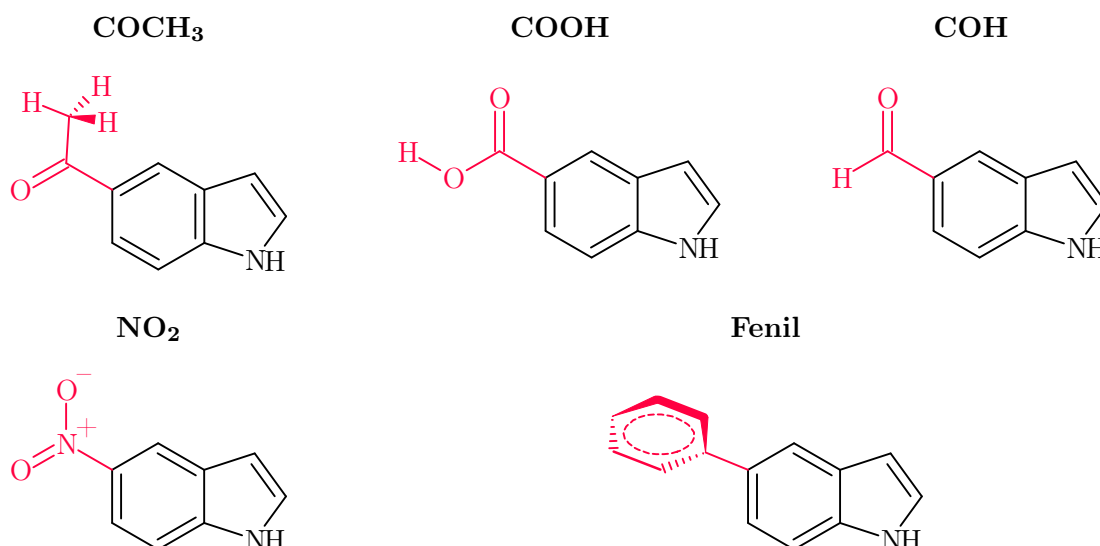
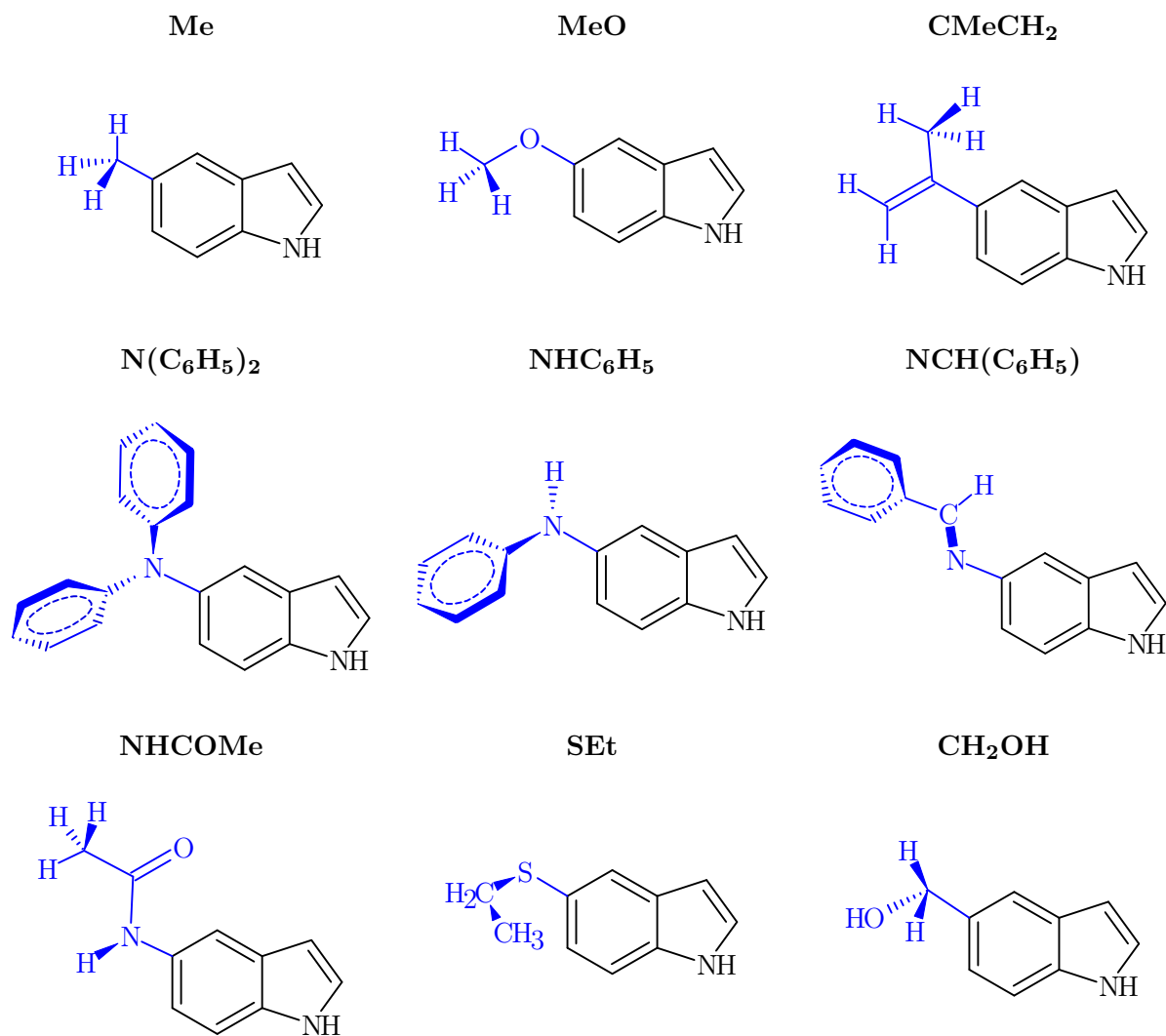


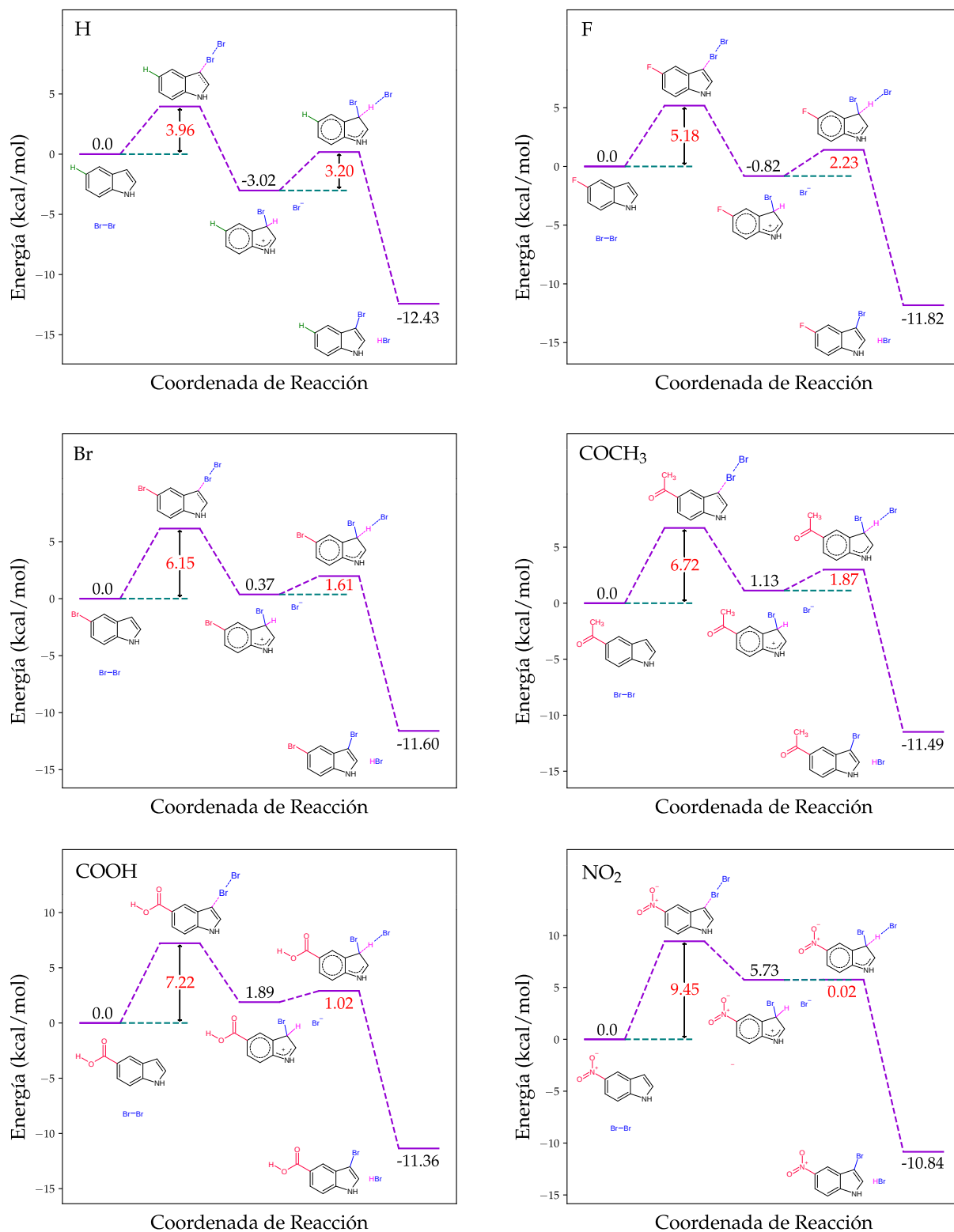
Tabla 6.2: Motivos (GED) Seleccionados



## 6.2 Perfil energético en DMF

En la tabla 6.3 se muestra el mecanismo de reacción para los diferentes derivados del indol:

Tabla 6.3: Sustitución Electrofílica Aromática con X=GEA\*



\* Energía =  $\Delta G_r$

Tabla 6.3: Sustitución Electrofílica Aromática con X=GEA\*

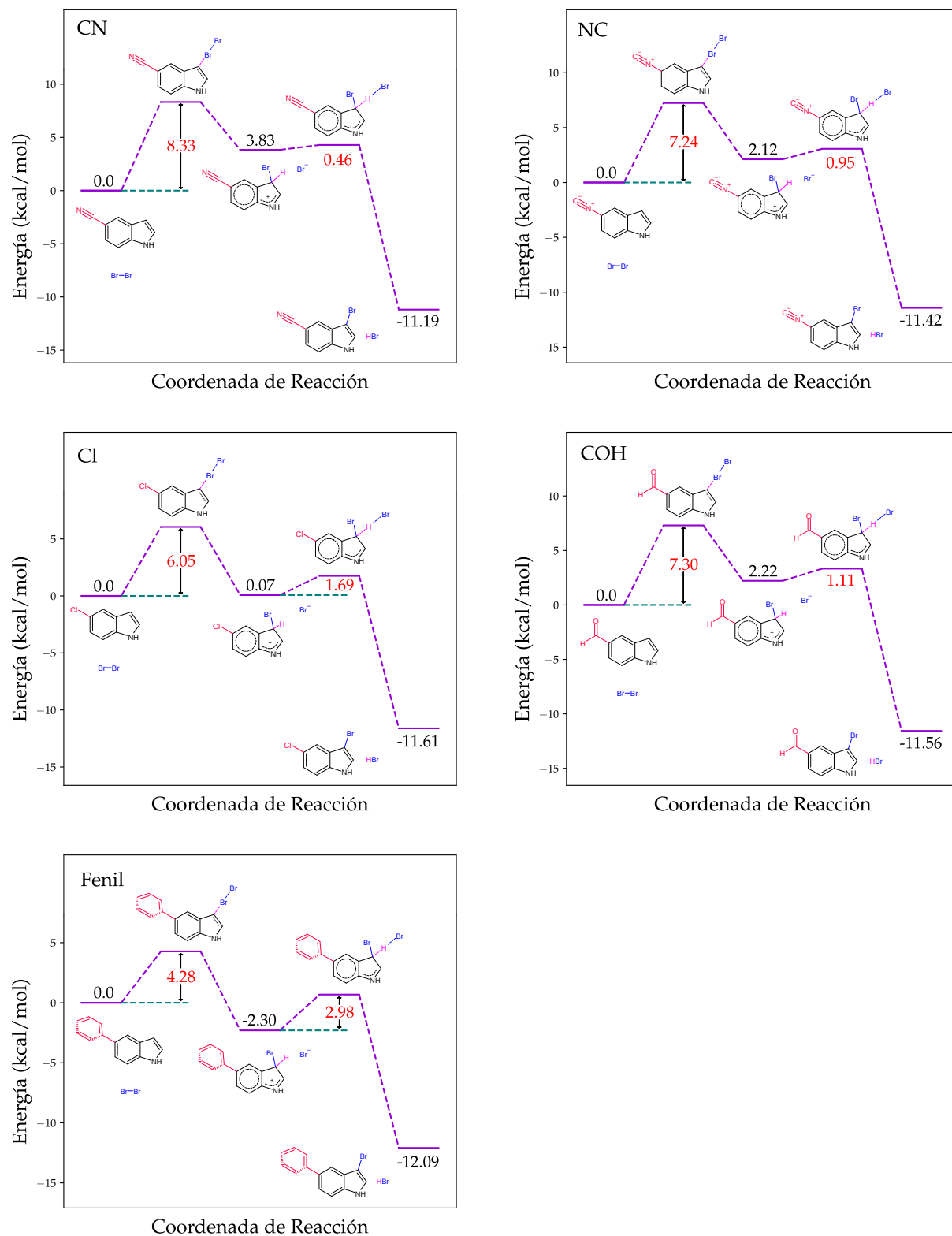
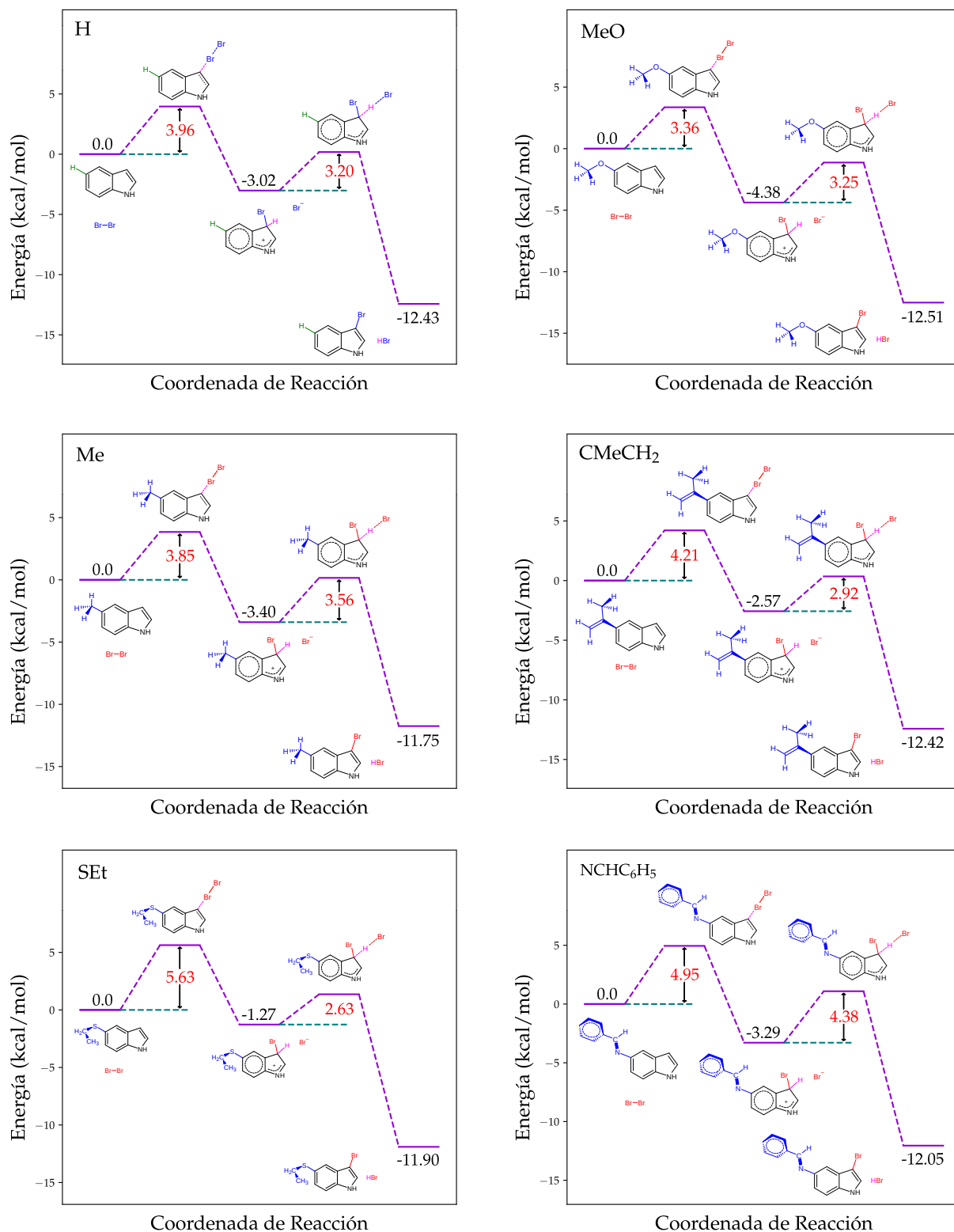
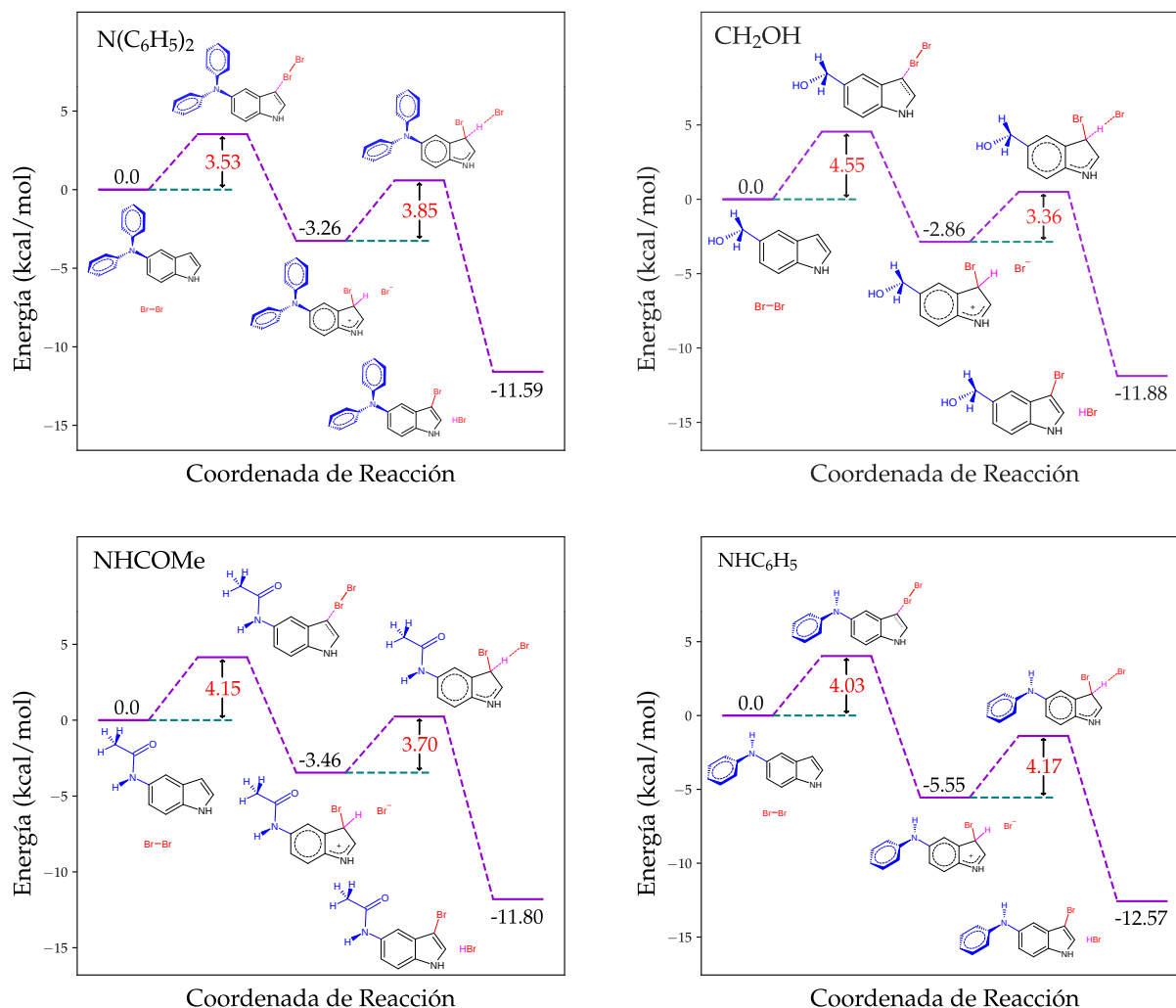
\* Energía =  $\Delta G_r$

Tabla 6.4: Sustitución Electrofílica Aromática con X=GED\*



\* Energía =  $\Delta G_r$

Tabla 6.4: Sustitución Electrofílica Aromática con X=GED\*



\* Energía =  $\Delta G_r$

En la tabla 6.3 se observa que en general los grupos electrón atractores seleccionados aumentan la energía relativa de los intermedios haciendo que el primer paso de reacción pase de ser exergónico a ser endergónico, todo ello en relación con el indol puro, es decir, sin sustituyente. La energía relativa de las estructuras de transición de los grupos electrón atractores del primer paso aumenta mientras para el segundo paso disminuye, esto último puede estar asociado a un posible aumento en la acidez del hidrógeno involucrado en dicha etapa de reacción. Para los grupos electrón donadores seleccionados (tabla 6.4) no se observa un patrón regular en el aumento o disminución de las energías de relativas de transición, ni de los intermedios. Todo lo anterior puede estar asociado con la naturaleza de los sustituyentes así como su nucleofilicidad.

### 6.3 Cuantificación de los Sustituyentes y Correlación con TS

Se dice que los sustituyentes afectan la reactividad de una molécula dependiendo de su capacidad electrón donadora o electrón atractora, por ello su capacidad electrón donadora o electrón atractora necesita una forma de clasificación cuantitativa para poderlos relacionar con otras propiedades como las barreras de las estructuras de transición, índices de reactividad, etc. De allí que se deba entonces buscar un parámetro que de un indicio de dicha capacidad, como el formulado a partir del *Potencial Electrostático Molecular (MESP)* [23, pag. 20616]. Los teóricos suelen utilizar dicho parámetro para la

caracterización de dichos sustituyentes [23, pag. 20617]. El mismo se define para sistemas con benceno como la diferencia entre el potencial electrostático en el carbono *para* del benceno con sustituyente y el mismo carbono del benceno sin sustituyente, si dicha diferencia es negativa entonces se dice que el sustituyente es una especie *electrón donadora* y si es positiva *electrón atractora*. La transferibilidad del efecto electrón donante o electrón atrayente ha sido probada para varios derivados del benceno como la piridina, el pireno y el butadieno [23, pag. 20623], en ellos se realiza el cálculo utilizando el carbono  $\beta$  o *para* al sustituyente, pero dado que en este trabajo se analiza la reacción a través de una ruta específica y usando un sistema asimétrico se realiza el cálculo de dicho parámetro utilizando el carbono  $\beta$  al nitrógeno, es decir el carbono donde se da la reacción de sustitución. Los resultados obtenidos se muestran en las siguientes gráficas:

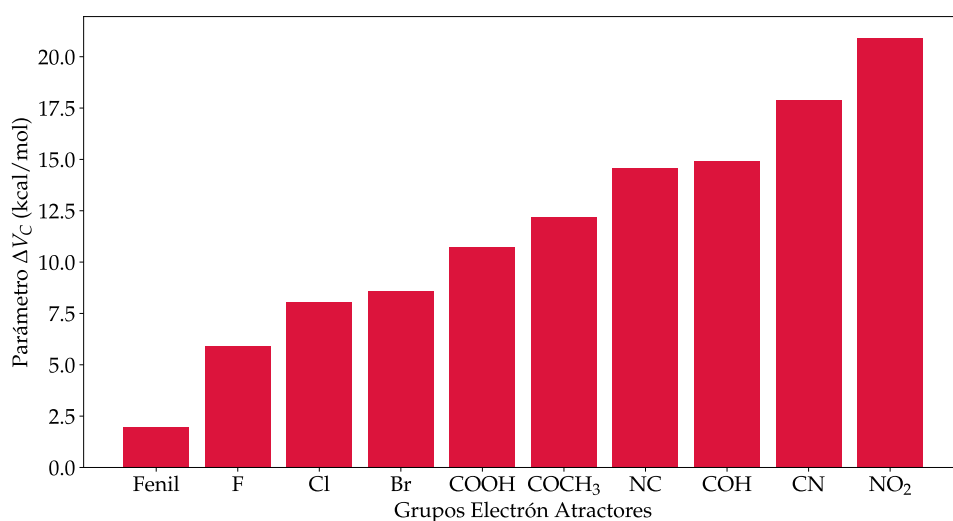


Figura 6.1: Capacidad Electrón Atractora de los GEA

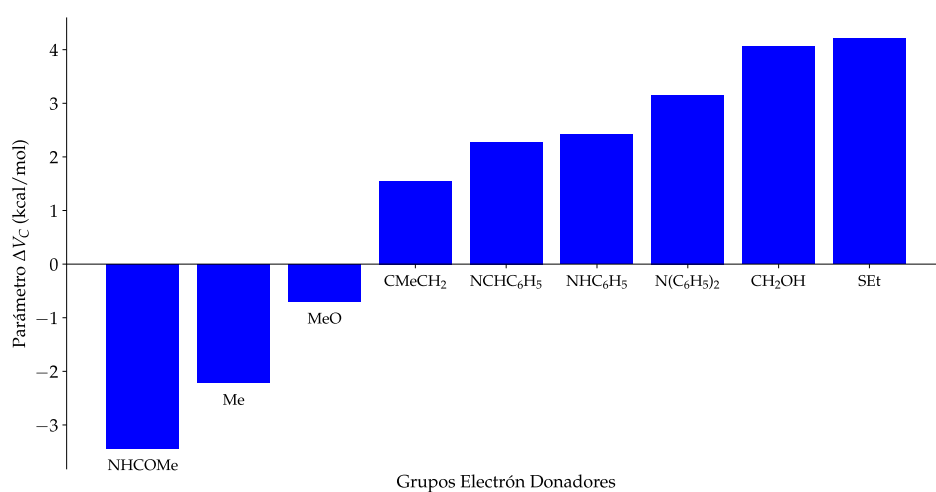


Figura 6.2: Capacidad Electrón Atractora de los GED

En este trabajo se seleccionaron los grupos electrón donantes o electrón atrayentes para el benceno [23] como los sustituyentes a utilizar bajo la premisa de la transferibilidad del efecto electrón donante o

electrón atrayente, pero en la figura 6.2 se puede observar que hay casos en que la transferibilidad del efecto electrón donante no aplica, ya que los sustituyentes tienen un parámetro  $\Delta V_C$  positivo, es decir, los grupos  $\text{CMeCH}_2$ ,  $\text{NHC}_6\text{H}_5$ ,  $\text{NHC}_6\text{H}_5$ ,  $\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{SEt}$ , son en realidad grupos electrón atrayentes para este sistema según este parámetro. Es de notarse que incluso el fenilo que es un grupo donante  $\pi$  débil no actúan necesariamente como un grupo electrón donante. Por ende, se tiene entonces que bajo este parámetro los grupos Fenil, F, Cl, Br,  $\text{COOH}$ ,  $\text{COCH}_3$ ,  $\text{NC}$ ,  $\text{COH}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CMeCH}_2$ ,  $\text{NHC}_6\text{H}_5$ ,  $\text{NHC}_6\text{H}_5$ ,  $\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{SEt}$  son grupos electrón atrayentes y los grupos  $\text{NHCOMe}$ ,  $\text{Me}$ ,  $\text{MeO}$  son grupos electrón donantes. Dado que ya se realizó una clasificación cuantitativa para los sustituyentes se puede entonces buscar alguna correlación con los demás datos de la reacción, como por ejemplo las energías relativas de las estructuras de transición, ya que las mismas dictaminan la rapidez de la reacción y en algunos casos están relacionadas con su regioespecificidad. Se calcula entonces el coeficiente de correlación de Pearson [34, pág. 8] y se realiza una regresión lineal para determinar si hay una correlación y una tendencia lineal entre la energía relativa de la estructura de transición del paso determinante (TS1) con el parámetro  $\Delta V_C$  como variable independiente, figura 6.3a.

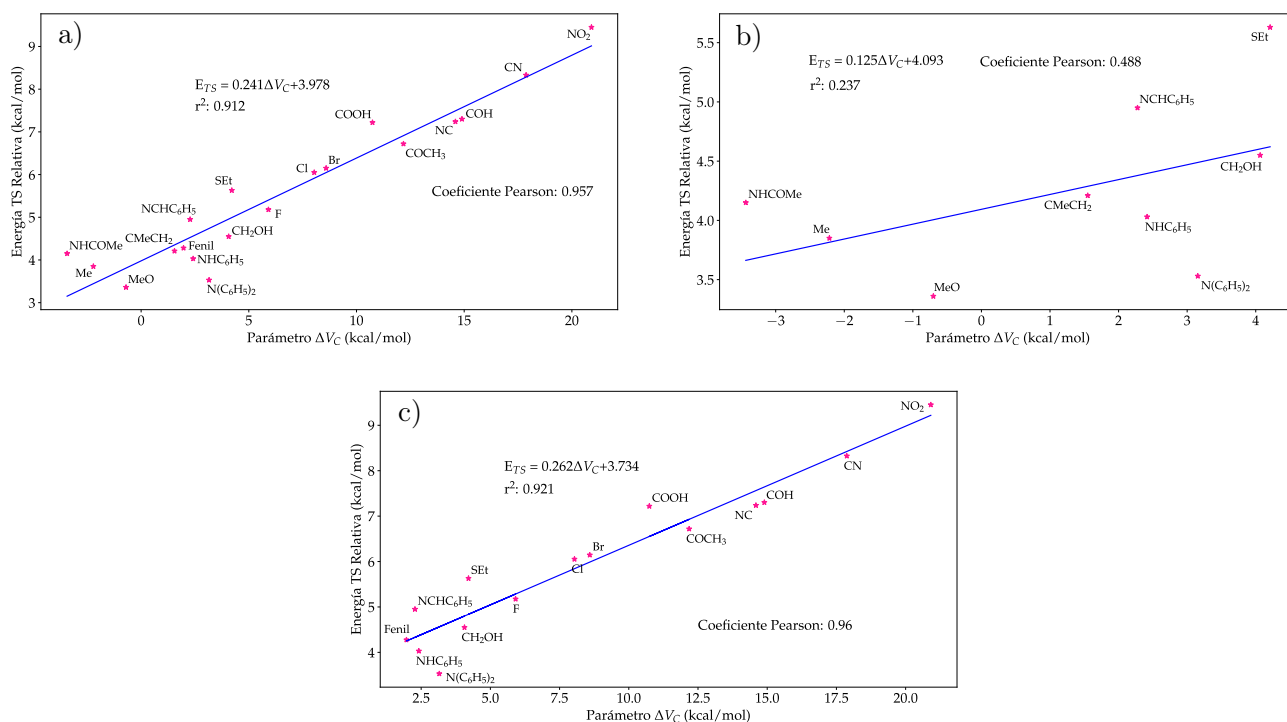


Figura 6.3: Correlación y Regresión Lineal GED y GEA. a) GED y GEA vs  $\Delta V_C$ , b) GED para el benceno vs  $\Delta V_C$ , c) GEA vs  $\Delta V_C$

Se puede observar que según el coeficiente de Pearson hay una alta correlación entre la capacidad electrón donadora y electrón atrayente del sustituyente y la barrera de activación. Los principales datos que se salen de la línea de tendencia son aquellos relacionados con los grupos electrón donantes tanto para este caso como para el benceno, los mismos no exhiben una alta correlación ni una relación lineal con la barrera de transición como se muestra en la figura 6.3b. Si se grafica la energía relativa de las estructuras de transición de los grupos electrón atractores para este sistema versus el parámetro  $\Delta V_C$ , figura 6.3c, obtenemos una alta correlación así como una buena linealidad. Sin embargo, varios grupos se alejan bastante de la línea de tendencia, en específico, los grupos  $\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ,  $\text{NCHC}_6\text{H}_5$ ,  $\text{SEt}$  y  $\text{COOH}$ , ello puede estar relacionado con la capacidad nucleofílica o electrofílica de los diferentes núcleos en los diferentes derivados. Según *Geetha S. Remya y Cherumuttathu H.* [23] el análisis de los sustituyentes



utilizando  $\Delta V_C$  ayuda a percibir una amplia variedad de fenómenos como efectos de resonancia, efectos inductivos, efectos de proximidad y aromaticidad, proporcionando así un parámetro que incluye efectos relacionados con la estabilidad y reactividad de la molécula y por ende con sus energías de transición, lo cual en general se respalda con las correlaciones y tendencias encontradas, pero a su vez se muestra susceptible de mejora.

## 6.4 Nucleofilia/Electrofilia de los Diferentes Derivados del Indol

En la tabla 6.5 se muestra la nucleofilia o electrofilia de los diferentes núcleos en los diversos derivados del indol. Si el índice dual condensado es negativo el centro se toma como nucleofílico y si es positivo se toma como electrofílico. El bromo molecular no posee capacidad electrón donadora o electrón atractora, lo cual implica que puede actuar como nucleófilo o electrófilo dependiendo de con qué centro reaccione, mientras que el indol sin sustituyente (grupo H) posee dos carbonos nucleofílicos: el C1 y el C2, siendo el C2 mayor en nucleofilia que el C1. Dicho patrón es consistente con lo que se da a nivel experimental donde estos dos carbonos son los puntos principales de reacción de dicha molécula [35, pág 379-382]. También se debe tener presente que en esta molécula solo hay tres centros nucleofílicos y según este parámetro el carbono C2 posee una nucleofilia seis veces mayor que el C1 lo cual puede explicar la alta especificidad de la reacción de sustitución, la cual posee un rendimiento del 96% para la sustitución en C2 [1, pág 1097]. A nivel experimental el rendimiento de la reacción del 5-Metoxiindol en DMF con el bromo molecular es del 98% en C2, lo cual puede ser justificado con el hecho de que sea el único carbono nucleofílico susceptible a reaccionar por un mecanismo de sustitución, ya que los carbonos C5 y C8 no poseen un hidrógeno que se pueda abstraer para estabilizar el intermedio catiónico. El rendimiento del 5-Cloroindol es del 94% para el C2, lo cual también entra en consonancia con el hecho de que para este sistema se observen los carbonos nucleofílicos C2 y C1 con una relación 6:1 en cuanto a la nucleofilia. El panorama general exhibe algunos patrones, en el caso de los grupos electrón atractores se observa que se mantiene al carbono C2 como el centro más nucleofílico en todos los sustituyentes electrón atrayentes comunes al benceno, y en algunos sustituyentes electrón atractores no comunes, como el CMeCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH, etc., mientras, el C1 varía de posición para el COOH, COCH<sub>3</sub>, COH, CN y NO<sub>2</sub>, NCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, N(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, SEt. También, en algunos casos dichos grupos cambian la nucleofilia de otras posiciones, específicamente los grupos COCH<sub>3</sub>, NC, COOH, Fenil, COH, CN, y NO<sub>2</sub>, donde algunos centros pasan de ser electrofílicos a ser nucleofílicos, como es el caso del C6 en el COCH<sub>3</sub>, NC, CN o el C7 en el COH, lo cual según la información anterior puede implicar una pérdida en la regioespecificidad de la reacción. Es de especial mención los sustituyentes NO<sub>2</sub>, NCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), N(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> cuyo valor de  $\Delta V_C$  es positivo y convierten todos los centros en puntos nucleofílicos como es el caso del NO<sub>2</sub> y NCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) o en puntos electrofílicos como el N(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>. Se debe tener presente que aunque se hace una distinción entre sitios nucleofílicos y sitios electrofílicos, en realidad se debe ver el índice dual condensado como un continuo, es decir, como la capacidad nucleofílica de los diversos centros en el sistema, siendo un valor negativo una alta nucleofilidad y un valor positivo una baja.

Lo anterior conlleva a pensar si hay una correlación apreciable entre la nucleofilia/electrofilia del carbono C2 en los diferentes derivados y la energía de la primera estructura de transición TS1, para ello se calcula el coeficiente de correlación de Pearson, los resultados se muestran en la figura 6.4a, en la misma se observa que no hay correlación entre la barrera de transición y la nucleofilia/electrofilia en un mismo centro para diferentes sustituyentes. También se podría pensar en una correlación entre la carga del carbono C2 y las barreras de transición del paso determinante, pero como se evidencia en la figura 6.4b, no la hay. En la figura 6.3b se denota que hay una baja correlación entre los GED de

este sistema y del benceno con la energía relativa de las estructuras de transición, cuando se examina la nucleofilia/electrofilia de estos compuestos se infiere que aquellos grupos que se salen de la linealidad son aquellos donde varia la posición del centro C2 como principal centro nucleofílico, esto además de la variación en posición de otros centros, es decir, el patrón de la nucleofilia que se observa en el indol sin sustituyente cambia de manera considerable en los sistemas que salen de la tendencia, ello se corrobora por ejemplo en los grupo MeO, NCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, N(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, NHCOMe, mientras

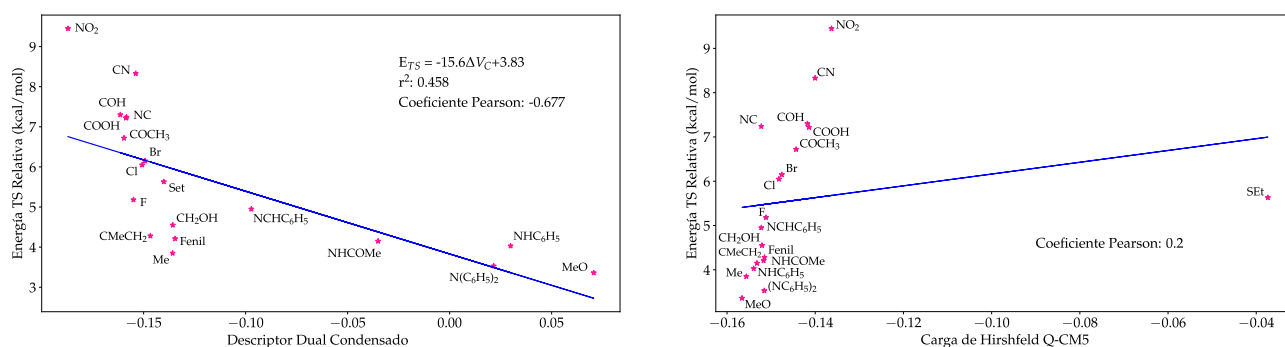


Figura 6.4: a) Correlación y Regresión Nucleofilia en C2 vs TS1, b) Correlación Carga en C2 vs TS1

que en los demás sistemas se mantiene relativamente estable dicho patrón, por ende, se propone que para realizar una buena correlación entre el parámetro del sustituyente  $\Delta V_C$  y la barrera de transición, el mismo debe ser aplicado en sistemas con un patrón de nucleofilia similar, como se muestra en la figura 6.5a donde se decidió utilizar sistemas donde C2 sea el centro de mayor nucleofilicidad como criterio para elegir estructuras donde se pueda aplicar una correlación y linealidad entre  $\Delta V_C$  y TS1.

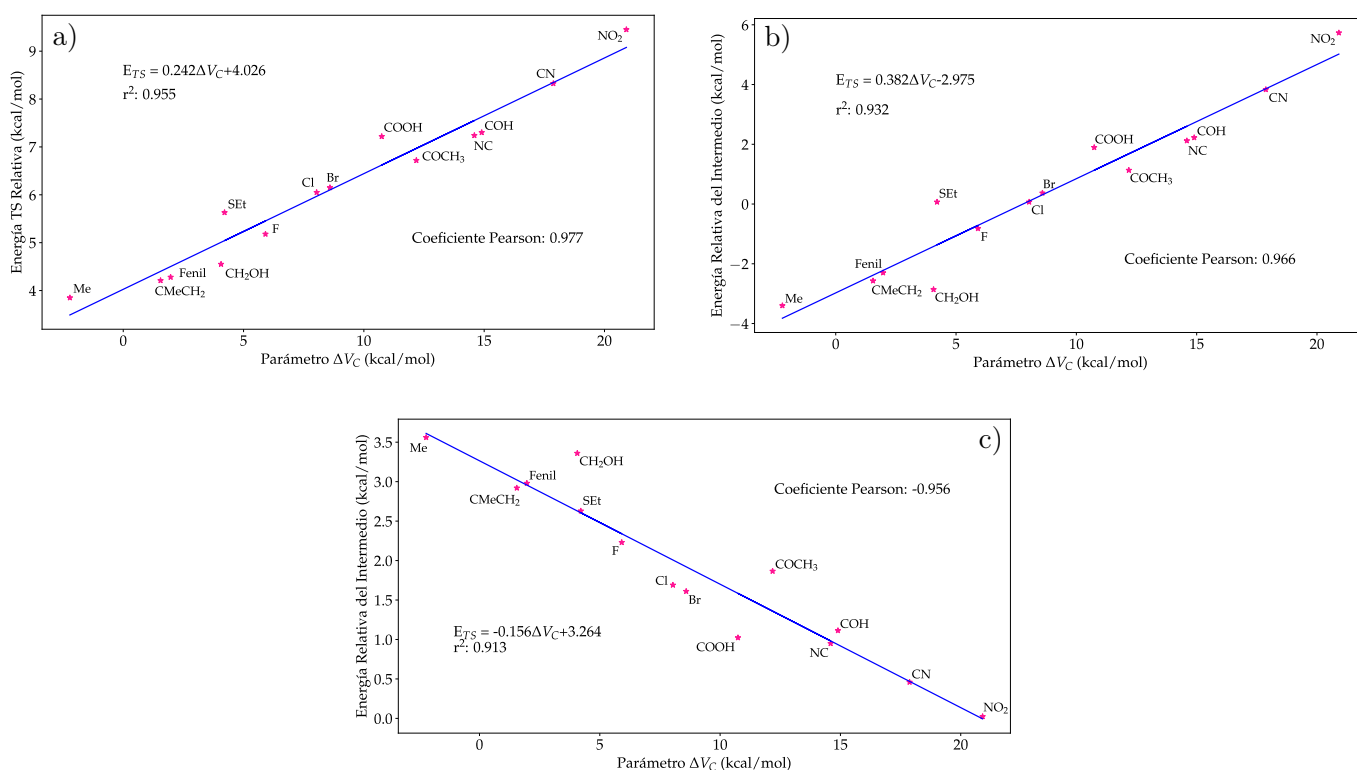
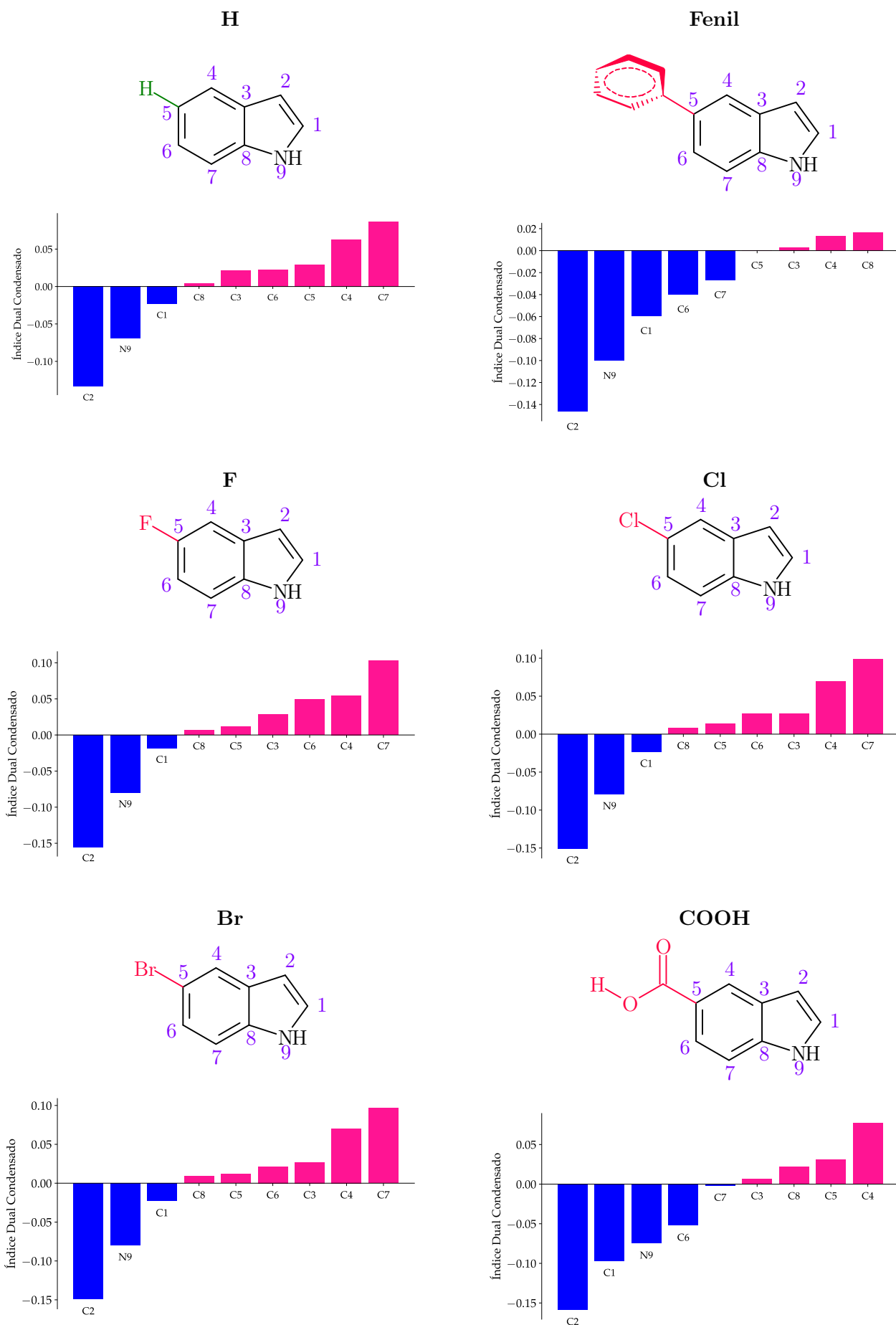
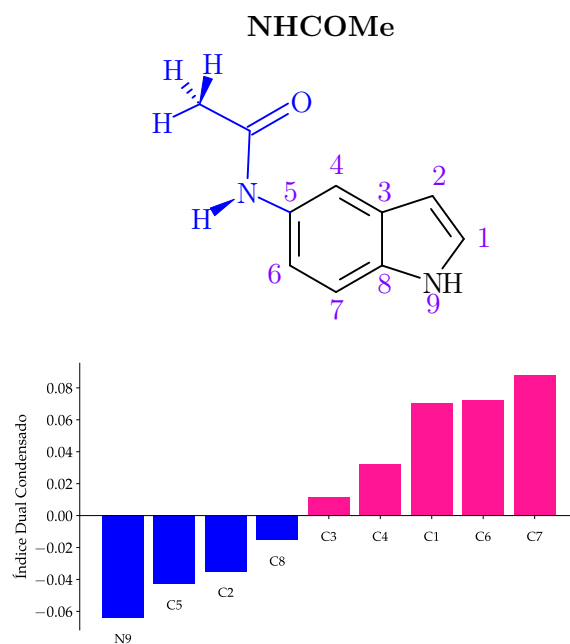
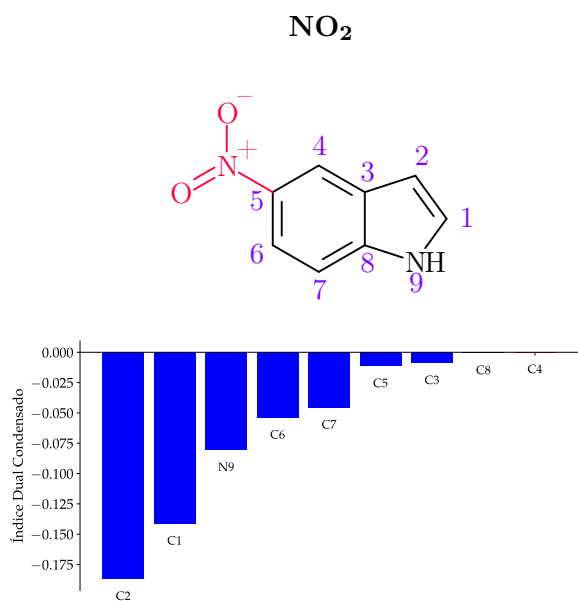
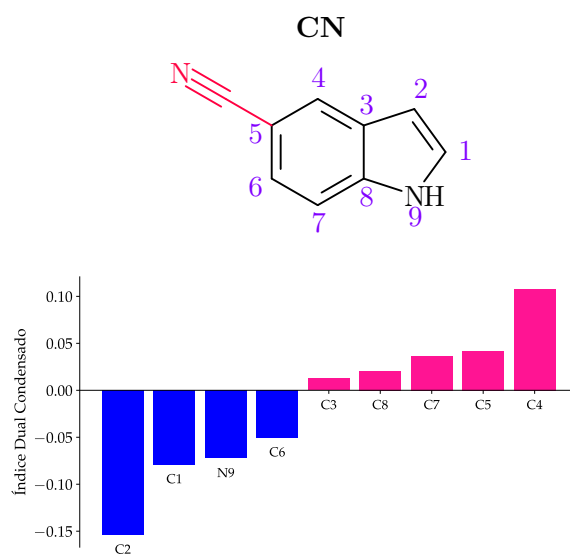
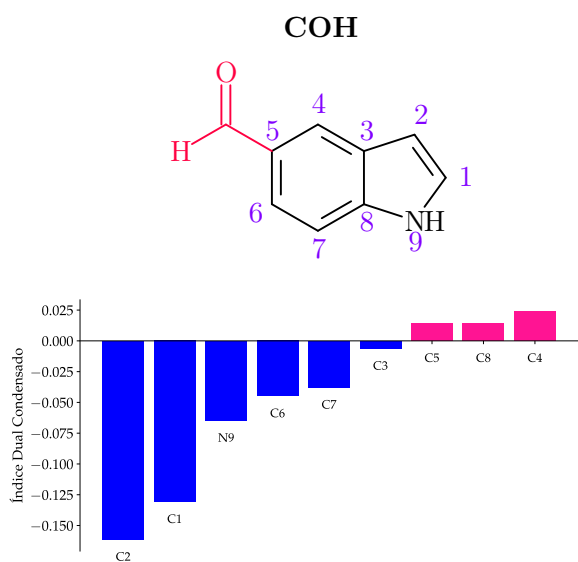
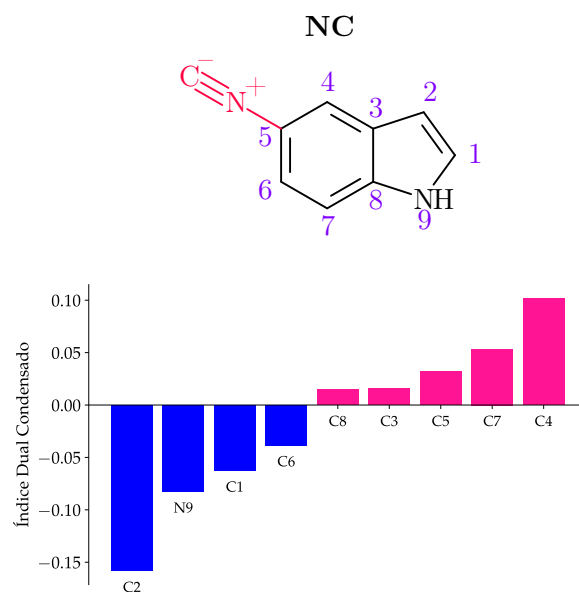
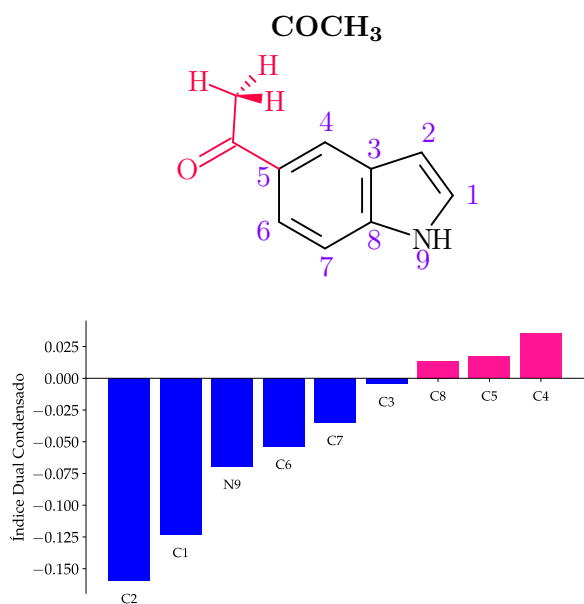


Figura 6.5: Correlación y Regresión Teniendo Presente Criterios Nucleofílicos. a) Correlación y Regresión  $\Delta V_C$  vs TS1, b) Correlación y Regresión  $\Delta V_C$  vs Intermedios, c) Correlación y Regresión  $\Delta V_C$  vs TS2

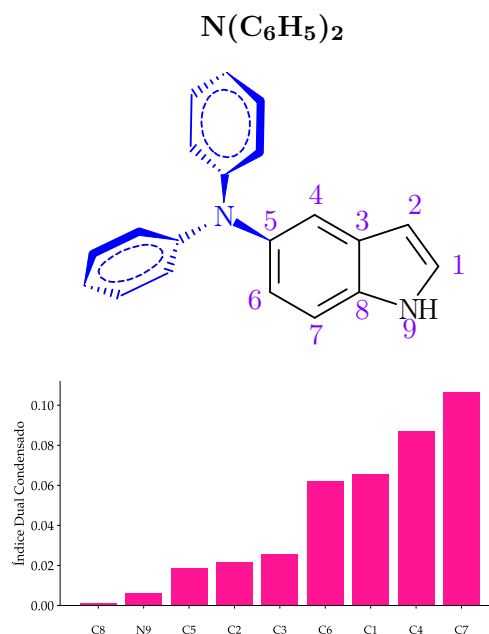
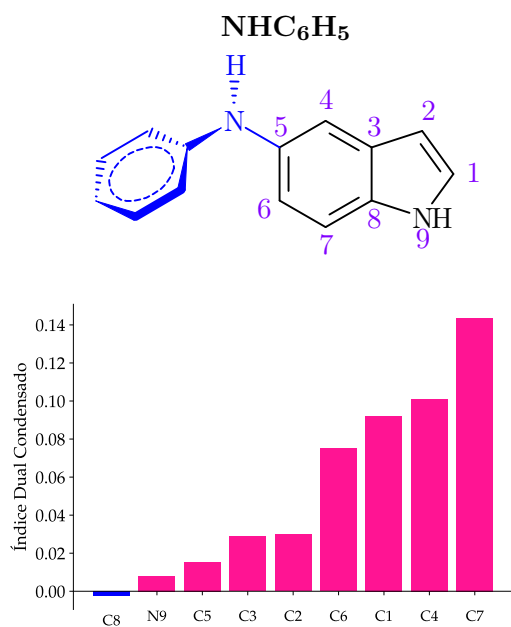
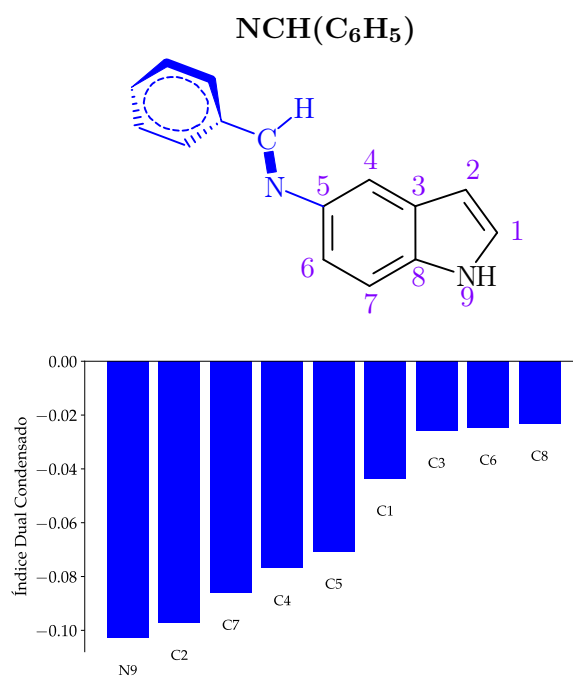
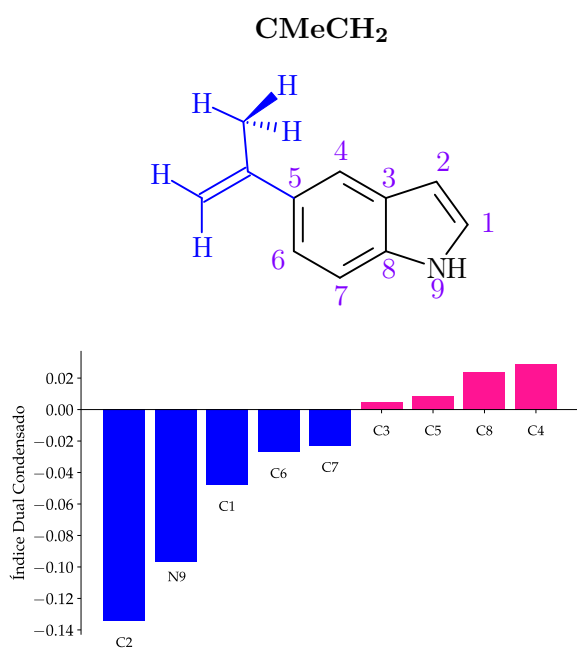
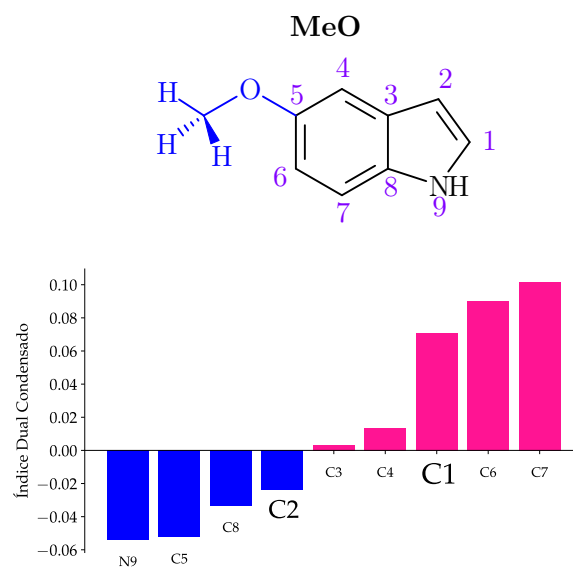
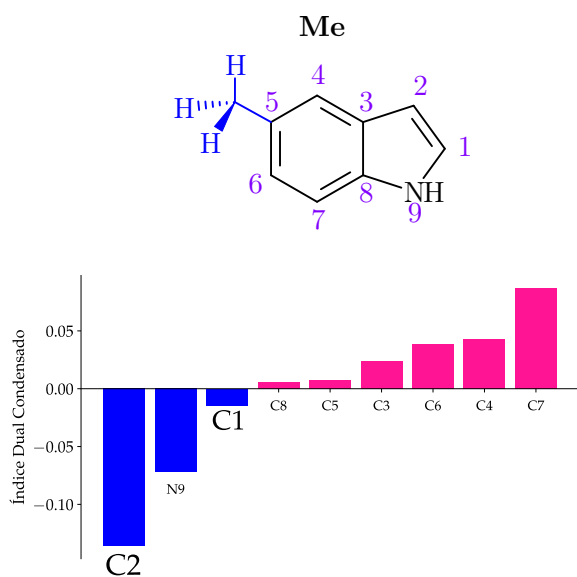
Tabla 6.5: Descriptor Dual Condensado Basado en las Cargas de Hirshfeld



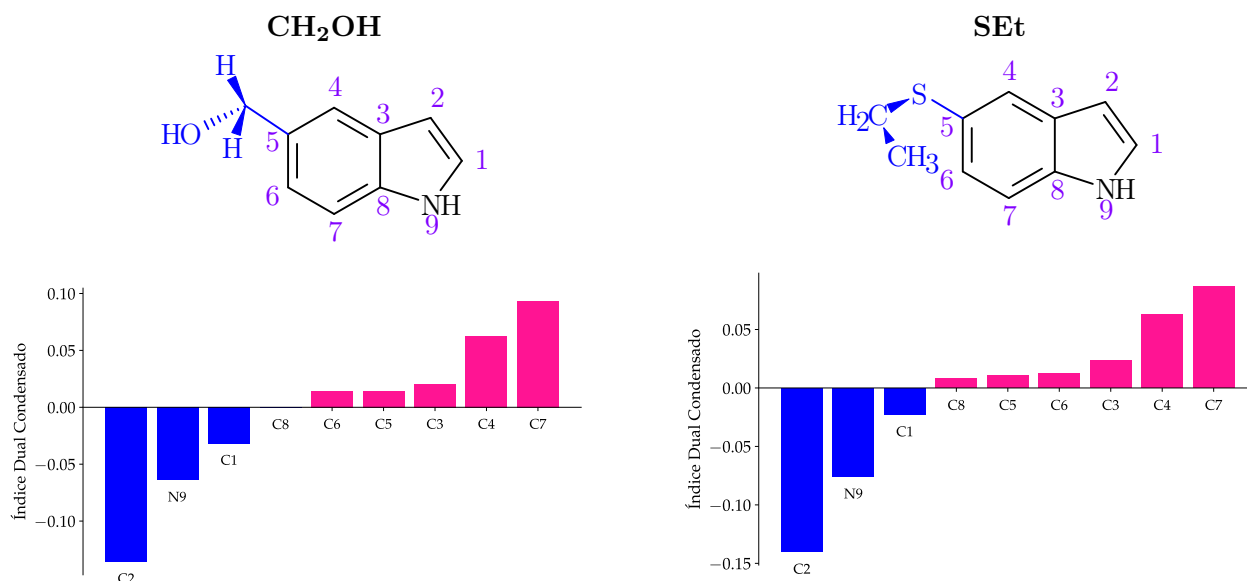
## Descriptor Dual Condensado Basado en las Cargas de Hirshfeld



Descriptor Dual Condensado Basado en las Cargas de Hirshfeld



## Descriptor Dual Condensado Basado en las Cargas de Hirshfeld



En esta figura se observa una mayor correlación y linealidad que las mostradas en las figuras anteriores, demostrando así que quizá el cambio en el patrón de la nucleofilia puede afectar la correlación  $\Delta V_C/TS$  y que la misma puede exhibir un comportamiento lineal. Se utiliza este mismo criterio para relacionar el  $\Delta V_C$  con la energía relativa del intermedio y la segunda barrera de transición, figura 6.5b y figura 6.5c respectivamente. En la figura 6.5b se tiene una alta correlación pero una coeficiente de regresión deficiente, lo que implica dos opciones, o bien un ajuste lineal no es adecuado, o el criterio  $\Delta V_C$  no es pertinente para una relación entre intermedios. En la 6.5c se da un situación similar a la anterior, hay una alta correlación pero un coeficiente de regresión deficiente, con lo cual se infiere que en este caso, como es un segundo paso de reacción se debe rehacer el cálculo de  $\Delta V_C$  para el intermedio que precede al TS2, además de los cálculos nucleofílicos. En conclusión, la metodología propuesta ayuda a cuantificar de una forma más exacta el efecto de los sustituyentes en una reacción, además de proponer una forma de probar diferentes sustituyentes y su efecto en las barreras de transición para los derivados del indol, sin la necesidad de calcular las estructuras de transición que es costoso a nivel computacional, lo cual a nivel de síntesis permite elegir un sustituyente viable que mantenga la reactividad del sitio de interés y una barrera de transición de conformidad.

## Capítulo **7**

### Conclusiones

---

1. Teniendo presente el patrón nucleofílico en los sistemas seleccionados, es posible relacionar linealmente el parámetro  $\Delta V_C$  con la energía de relativa de las estructuras de transición del paso determinante para diferentes derivados del indol.
2. Bajo el criterio de selección nucleofílico propuesto, en general, a medida que se da un aumento en la capacidad electrón atractora del sustituyente, el intermedio de reacción aumenta su energía relativa, lo cual implica que el primer paso de reacción puede pasar de ser exergónico a ser endergónico.
3. Independiente del sustituyente que se asocie al núcleo del indol la reacción global es exergónica.





## Bibliografía

---

- [1] V. Bocchi and G. Palla, "High Yield Selective Bromination and Iodination of Indoles in N,N-Dimethylformamide," *Synthesis*, vol. 1982, no. 12, pp. 1096–1097, 1982. [Online]. Available: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-1982-30087>
- [2] J. A. Joule and K. Mills, *Heterocyclic chemistry*, 5th ed., 2010.
- [3] I. G. Gut and J. Wirz, "3H-Indole," *Angewandte Chemie International Edition in English*, vol. 33, no. 11, pp. 1153–1156, jun 1994. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.199411531>
- [4] K. L. Geremia and P. G. Seybold, "Computational estimation of the acidities of purines and indoles," *Journal of Molecular Modeling*, vol. 25, no. 1, 2019.
- [5] J. Barluenga and C. Valdés, "Five-Membered Heterocycles: Indole and Related Systems," *Modern Heterocyclic Chemistry*, vol. 1, pp. 377–531, 2011.
- [6] A. Martínez, M. V. Vázquez, J. L. Carreón-Macedo, L. E. Sansores, and R. Salcedo, "Benzene fused five-membered heterocycles. A theoretical approach," *Tetrahedron*, vol. 59, no. 34, pp. 6415–6422, 2003.
- [7] R. L. Hinman and E. B. Whipple, "The Protonation of Indoles: Position of Protonation," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 84, no. 13, pp. 2534–2539, 1962.
- [8] W. Noland and W. Kuryla, "Communications- The Synthesis of Triindole, and the Mixed Indole and Indole: Pyrrole Trimers," *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 25, no. 3, pp. 486–487, mar 1960. [Online]. Available: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo01073a627>
- [9] G. F. Smith and D. A. Taylor, "The sulphonation of indole and some of its simple alkyl derivatives," *Tetrahedron*, vol. 29, no. 4, pp. 669–672, 1973.
- [10] J. S. Yadav, B. V. Reddy, and Y. J. Reddy, "A rapid synthesis of 3-sulphenyl indoles using Selectfluor<sup>TM</sup>," *Tetrahedron Letters*, vol. 48, no. 39, pp. 7034–7037, 2007.
- [11] Y. Peleg, R. Pnini, E. Zaarur, and E. Hecht, *Quantum mechanics*. McGraw-Hill Education; 2nd edition, 2010.
- [12] L. Ira, *Quantum Chemistry*, 5th ed., P. College, Ed., 1999.
- [13] A. Szabo and O. Neil, *Modern Quantum Chemistry*, 1996.
- [14] C. Pita, *Álgebra lineal*, M. Hill, Ed., 1991.
- [15] R. Parr G. and W. Yang, *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, 1st ed. Oxford University Press, 1989.

- [16] Errol G. Lewars, *Computational Chemistry*, 2nd ed., Springer, Ed., 2011.
- [17] Y. Zhao and D. G. Truhlar, "The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function," *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 120, no. 1-3, pp. 215–241, 2008.
- [18] Y. Cytter, D. Neuhauser, and R. Baer, "Metropolis Evaluation of the Hartree–Fock Exchange Energy," *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 10, pp. 4317–4323, oct 2014. [Online]. Available: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ct500450w>
- [19] J. P. Perdew, K. Burke, and M. Ernzerhof, "Generalized Gradient Approximation Made Simple," *Physical Review Letters*, vol. 77, no. 18, pp. 3865–3868, oct 1996. [Online]. Available: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.77.3865>
- [20] Y. Zhao, N. E. Schultz, and D. G. Truhlar, "Exchange-correlation functional with broad accuracy for metallic and nonmetallic compounds, kinetics, and noncovalent interactions," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 123, no. 16, p. 161103, oct 2005. [Online]. Available: <http://aip.scitation.org/doi/10.1063/1.2126975>
- [21] Y. Zhao, S. Nathan E., and D. G. Truhlar, "Design of density functionals by combining the method of constraint satisfaction with parametrization for thermochemistry, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions," *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 2, no. 2, pp. 364–382, Feb. 2006. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1021/ct0502763>
- [22] T. V. Voorhis and G. E. Scuseria, "A novel form for the exchange-correlation energy functional," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 109, no. 2, pp. 400–410, Jul. 1998. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1063/1.476577>
- [23] G. S. Remya and C. H. Suresh, "Quantification and classification of substituent effects in organic chemistry: a theoretical molecular electrostatic potential study," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 18, no. 30, pp. 20 615–20 626, 2016. [Online]. Available: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C6CP02936A>
- [24] A. V. Marenich, C. J. Cramer, and D. G. Truhlar, "Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions," *Journal of Physical Chemistry B*, vol. 113, no. 18, pp. 6378–6396, 2009.
- [25] J. Tomasi, B. Mennucci, and R. Cammi, "Quantum mechanical continuum solvation models," *Chemical Reviews*, vol. 105, no. 8, pp. 2999–3093, 2005.
- [26] C. Morell, A. Grand, and A. Toro-Labbé, "New dual descriptor for chemical reactivity," *Journal of Physical Chemistry A*, vol. 109, no. 1, pp. 205–212, 2005.
- [27] J. I. Martínez-Araya, "Why is the dual descriptor a more accurate local reactivity descriptor than Fukui functions?" *Journal of Mathematical Chemistry*, vol. 53, no. 2, pp. 451–465, 2015.
- [28] J. Cao, Q. Ren, F. Chen, and T. Lu, "Comparative study on the methods for predicting the reactive site of nucleophilic reaction," *Science China Chemistry*, vol. 58, no. 12, pp. 1845–1852, 2015.

- [29] A. V. Marenich, S. V. Jerome, C. J. Cramer, and D. G. Truhlar, "Charge model 5: An extension of hirshfeld population analysis for the accurate description of molecular interactions in gaseous and condensed phases," *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 8, no. 2, pp. 527–541, 2012.
- [30] C. H. Suresh, "Molecular electrostatic potential approach to determining the steric effect of phosphine ligands in organometallic chemistry," *Inorganic Chemistry*, vol. 45, no. 13, pp. 4982–4986, 2006.
- [31] F. B. Sayyed and C. H. Suresh, "An electrostatic scale of substituent resonance effect," *Tetrahedron Letters*, vol. 50, no. 52, pp. 7351–7354, 2009. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.10.064>
- [32] F. Bhasha and S. Cherumuttathu, "Quantification of substituent effects using molecular electrostatic potentials: Additive nature and proximity effects," *New Journal of Chemistry*, vol. 33, no. 12, pp. 2465–2471, 2009.
- [33] V. V. Divya, F. B. Sayyed, and C. H. Suresh, "Substituent Effect Transmission Power of Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Phenyl, Thiophenyl, and Polyacene Spacers," *ChemPhysChem*, vol. 20, no. 13, pp. 1752–1758, 2019.
- [34] M. A. Zaid, *Correlation and Regression Analysis*, 2015.
- [35] J. Barluenga and C. Valdés, "Five-Membered Heterocycles: Indole and Related Systems," in *Modern Heterocyclic Chemistry*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA, jul 2011, vol. 4, ch. 5, pp. 377–532. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9783527637737.ch2>

