

CARACTERIZACIÓN DE LA REACTIVIDAD INTRÍNSECA DE LOS HALOBENCENOS EN EL MODELO CONCEPTUAL DE LA TEORÍA DE FUNCIONALES DE LA DENSIDAD (TFD)

José Luis Moncada

Facultad de Química, Pontificia Universidad Católica de Chile, casilla 306, Correo 22, Santiago, Chile

Guillermo Salgado Morán*

Facultad de Odontología, Universidad Finis Terrae, Pedro de Valdivia, 1509 Santiago, Chile

Recebido em 19/12/06; aceito em 27/9/07; publicado na web em 2/4/08

CHARACTERIZATION OF THE INTRINSIC REACTIVITY OF HALOBENZENES IN THE FRAMEWORK OF CONCEPTUAL DFT. The aim of this paper is to study the family of halobenzenes for characterizing their intrinsic reactivity and in this way to establish a rational order of the intrinsic reactivity of this family of molecules in the electrophilic aromatic substitution. This study was carried out in the framework of Density Functional Theory which provides a global and local index that can be used in the characterization of the reactivity. This index is related to some concept derivatives of experimental chemistry, being a good approach to the characterization of halobenzenes.

Keywords: density functional theory; halobenzenes; electrophilicity.

INTRODUCCIÓN

La reacción más importante en química orgánica es la sustitución electrofílica aromática (SEA). Así un electrófilo puede reaccionar con sistemas moleculares aromáticos como el benceno, donde un hidrógeno es sustituido por un grupo electrófilo. Los halógenos son electrófilos que reaccionan con el anillo aromático siguiendo el mismo mecanismo de reacción como la mayor parte de las sustituciones electrofílicas aromáticas. Así, se ha encontrado que la sustitución es más lenta en los halobencenos (PhX) que en el benceno (Ph) debido al efecto inductivo de atracción de electrones desde el anillo por parte del átomo del halógeno.¹ En tales casos la sustitución es dirigida selectivamente a las posiciones *orto* y *para* debido a la estabilización de una carga positiva adyacente a un ión benzonio intermediario (complejo sigma) por resonancia, donde están implicados los pares de electrones solitarios presentes en el átomo del halógeno X, como el mostrado en la Figura 1. Rosenthal y colaboradores¹ discuten la reactividad de los halobencenos en la reacción de sustitución electrofílica aromática analizando un grupo de reacciones de SEA, dicho análisis indica que el fluorbenceno es más reactivo que los otros halobencenos.

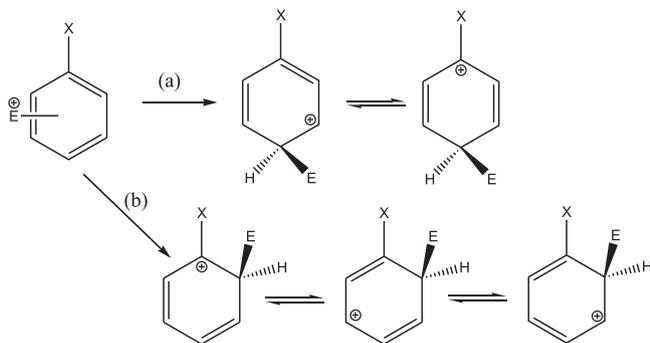


Figura 1. Mecanismo de reacción de la sustitución electrofílica aromática para halobencenos

*e-mail: salgado@interaccess.cl

En efecto, el PhF reacciona mucho más rápido la típica reacción de SEA que otros halobencenos.

El orden de reactividad de los PhX en las reacciones de SEA citadas en los libros de texto universitarios de Química Orgánica como el Mc Murry,² es por lo general relacionada con la electronegatividad de los halógenos que actúan como desactivantes.²⁻⁴ El orden correcto de reactividad está dado en el libro de texto universitario Mc Murry's, a saber PhF > PhCl > PhBr > PhI, junto con la implicación (correcta) de que el fluorbenceno es casi tan reactivo como el benceno.

Si alguien examina detenidamente ésta figura, podría preguntarse si este es el orden correcto de reactividad. Para establecer un orden correcto de reactividad es interesante explorar la química teórica y computacional como una buena herramienta para predecir la reactividad de moléculas aromáticas. Esta herramienta ha sido usada para probar varios sistemas moleculares.⁵⁻⁸ El estudio teórico en el modelo de la Teoría de Funcionales de la Densidad, puede ayudar como una guía en la reactividad de los halobencenos. La Teoría de Funcionales de la Densidad es un modelo conceptual para relacionar los cálculos con conceptos tales como potencial químico electrónico (μ),⁹⁻¹² dureza química (η)⁹⁻¹³ y electrofilicidad (ω),¹⁴ conceptos que nos ayudan a entender el comportamiento electrónico de los sistemas. Este trabajo está organizado como sigue: después de esta introducción, la sección 2 presenta los fundamentos teóricos, la sección 3 describe los resultados pertinentes a este trabajo y la sección 4 contiene nuestras conclusiones.

FUNDAMENTOS TEÓRICOS

Propiedades globales

En TFD^{9-12,15} la energía puede ser expresada en términos del número de electrones N y el potencial externo $v(r)$, entonces $E[\rho(r)] \equiv E[N, v(r)]$. Las derivadas de $E[N, v(r)]$ con respecto a N y $v(r)$ producen un conjunto de cantidades globales y locales que permiten cuantificar el concepto de reactividad y selectividad de sitio. El potencial químico electrónico (μ) y la dureza molecular (η) son definidas como:⁹

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_v \quad \text{y} \quad \eta = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_v \quad (1)$$

El potencial químico es una propiedad global que caracteriza la tendencia de los electrones a escapar desde un sistema en equilibrio; formalmente es el multiplicador de Lagrange asociado con la constante de normalización de la TFD que integra la densidad electrónica con respecto a N ,^{9,12,15-17} también está relacionado con la electronegatividad de Mulliken a través de la expresión $\mu = -\chi$.¹⁸ Por otra parte, la dureza puede ser entendida como una resistencia a la transferencia de carga del sistema,^{13,17,19,20} ambos μ y η son propiedades globales del sistema y dependen de N y v (r).

En muchas aplicaciones numéricas, μ y η son calculados con el potencial de ionización (I) y la electroafinidad (A),^{9,12,15} la siguiente es una versión aproximada de las Ecuaciones (2) y (3) son extensamente usadas,^{9,12,15} están basadas sobre la aproximación de diferencias finitas de tres puntos y el teorema de Koopmans.

$$\mu \approx -\frac{1}{2}(I + A) \approx \frac{1}{2}(\epsilon_L + \epsilon_H) \quad (2)$$

$$\eta \approx \frac{1}{2}(I - A) \approx \frac{1}{2}(\epsilon_L - \epsilon_H) \quad (3)$$

Donde ϵ_H y ϵ_L son las energías de los orbitales moleculares (HOMO y LUMO) más alto ocupado y más bajo desocupado respectivamente. El índice de electrofilicidad puede ser determinado a partir de μ y η como:^{14, 21}

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (4)$$

Donde ω representa la energía de estabilización del sistema cuando es saturado por electrones que provienen de los alrededores.

Propiedades locales

La variación de energía con respecto al potencial externo da información local, depende de la posición de (r), por lo tanto es definido como un índice de selectividad. Los descriptores locales, como la Función de Fukui (FF)²² y blandura local²³ son propiedades que explican la selectividad de una región de una molécula. La Función de Fukui se define como:^{10,22}

$$f(\vec{r}) = \left(\frac{\delta \mu}{\delta v(\vec{r})} \right)_N = \left(\frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N} \right)_{v(\vec{r})} = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N \partial v(\vec{r})} \right) \quad (5)$$

Una aproximación se estudia cuando $\Delta N = 1$, dando una aproximación a la densidad de los orbitales moleculares frontera (HOMO y LUMO), así la Ecuación 3 se une con la TFD y con la teoría de orbitales frontera desarrollados por Fukui.^{24,25}

La Ecuación 5 presenta un problema de discontinuidad en átomos y moléculas cuando se combina con la aproximación de diferencias finitas, dando lugar a tres expresiones de FF.

$$\begin{aligned} f^+(\vec{r}) &= \left(\frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N} \right)_{v(\vec{r})}^+ \approx [\rho_{N+1}(\vec{r}) - \rho_N(\vec{r})] \approx \rho_L(\vec{r}), \\ f^-(\vec{r}) &= \left(\frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N} \right)_{v(\vec{r})}^- \approx [\rho_N(\vec{r}) - \rho_{N-1}(\vec{r})] \approx \rho_H(\vec{r}), \\ f^o(\vec{r}) &= \frac{1}{2} [f^+(\vec{r}) + f^-(\vec{r})] \end{aligned} \quad (6)$$

En el punto r , $f^+(\vec{r})$ mide la reactividad para un ataque nucleofílico, $f^-(\vec{r})$ mide la reactividad para un ataque electrofílico y $f^o(\vec{r})$ describe un ataque por un radical y se obtiene como el promedio aritmético de $f^+(\vec{r})$ y $f^-(\vec{r})$. La cuantificación de la función es posible a través de un esquema de condensación sobre una región atómica, se pueden escribir las FF usando las técnicas de análisis poblacional;^{26,27} esto da lugar a las siguientes ecuaciones de trabajo:

$$\begin{aligned} f_k^+ &= \int_k [\rho_{N+1}(\vec{r}) - \rho_N(\vec{r})] = [q_k(N+1) - q_k(N)] \\ f_k^- &= \int_k [\rho_N(\vec{r}) - \rho_{N-1}(\vec{r})] = [q_k(N) - q_k(N-1)] \\ f_k^o &= \frac{1}{2} [f_k^+ + f_k^-] = \frac{1}{2} [q_k(N+1) - q_k(N-1)] \end{aligned} \quad (7)$$

donde $q_k(N)$ denota la población electrónica del átomo k del sistema de referencia, más correctamente denominado $q_k(N_0)$. En el modelo de aproximación orbital condensado (AOC) la FF condensada considera solamente la contribución de orbitales frontera sobre un átomo.²⁸

$$\begin{aligned} f_k^+ &= \int_k \rho_L(\vec{r}) d\vec{r} = q_k^L \\ f_k^- &= \int_k \rho_H(\vec{r}) d\vec{r} = q_k^H \\ f_k^o &= \frac{1}{2} [f_k^+ + f_k^-] = \frac{1}{2} [q_k^L + q_k^H] \end{aligned} \quad (8)$$

donde q_k^L y q_k^H representan las poblaciones electrónicas sobre el átomo k asociado a los orbitales HOMO y LUMO.

METODOLOGÍA

Se ha estudiado una familia de halobencenos con flúor, cloro, bromo y yodo, para cada una de estas moléculas se ha calculado los niveles de HF y DFT/B3LYP. Para caracterizar el efecto de la correlación electrónica, los cálculos fueron realizados para cada sistema estudiado. Todos los cálculos para los tres métodos fue realizado usando 6-311G(d,p)^{29,30} en el conjunto de átomos de carbono e hidrógeno y el pseudopotencial LanL2DZ³¹⁻³³ fue usado para átomos de halógeno, realizado con el programa Gaussian 03/98.³⁴ Para los cálculos de TFD y la funcional B3 (Becke)³⁵ fue utilizado junto con la funcional de Lee, Yang y Parr (LYP)³⁶ para describir la correlación y el cambio. Por otra parte, el potencial químico, dureza y electrofilicidad fueron calculados usando los orbitales frontera HOMO y LUMO y la función de Fukui fue calculada usando la versión por Contreras,²⁸ del Link 601 del programa Gaussian 03.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Propiedades electrónicas

Potencial químico

Para comparar los halobencenos se estudió el átomo de halógeno con LAN2DZ y el 6-311G(d,p) fue usado para los otros átomos (carbono e hidrógeno). En la Tabla 1 se presentan los potenciales químicos para los sistemas estudiados por los diferentes métodos. Los halobencenos presentan valores cercanos de μ en ambas metodologías, encontrándose que para todos los sistemas el PhBr presenta un valor más alto de μ , pero para valores pequeños este comportamiento varía, dependiendo de la metodología, por ejemplo, a nivel HF el PhCl tiene el valor más pequeño y a nivel B3LYP el

Tabla 1. Potencial químico, dureza molecular y electrofilicidad calculadas con los métodos HF y B3LYP, utilizando 6-311G(d,p) para el conjunto de átomos de carbono e hidrógeno y el pseudo-potencial LanL2DZ para los átomos de halógenos

HF/6311G (d,p)/Lan L2DZ Molécula	μ [kcal/mol]	η [kcal/mol]	ω [kcal/mol]	ΔN max
PhF	-65.681	147.176	14.656	0.446
PhCl	-66.161	146.909	14.898	0.450
PhBr	-64.226	145.388	14.186	0.442
PhI	-65.076	137.880	15.357	0.472
B3LYP//6311G(d,p)/LanL2DZ				
PhF	-82.737	74.379	46.017	1.112
PhCl	-83.107	73.695	46.861	1.128
PhBr	-81.636	72.581	45.910	1.125
PhI	-88.227	64.790	60.072	1.362

PhI tiene el valor más pequeño de μ , diferencia debida al efecto de la correlación electrónica, la que es más significativa en átomos con gran cantidad de electrones como lo es el yodo.

Dureza molecular

La Tabla 1 presenta los valores de dureza molecular para los sistemas estudiados. η presenta el mismo comportamiento para todos los métodos, donde el PhF es la molécula más dura. La dureza muestra la siguiente relación de orden PhF>PhCl>PhBr>PhI. Este orden es obtenido por los diferentes métodos usados en este estudio, mostrando la estabilidad de η con las diferentes metodologías. La dureza molecular da una aproximación a la reactividad a través del Principio de Máxima Dureza (PMD),¹³ por el cual los sistemas más reactivos poseen una dureza baja y los sistemas menos reactivos presentan una dureza alta. La dureza molecular es una propiedad muy estable, por lo tanto muy conveniente para clasificar la reactividad intrínseca de los halobencenos, donde PhI presenta la reactividad más alta y el PhF tiene la reactividad más baja para los sistemas estudiados. Este comportamiento regular de η es el resultado de que la dureza anula el error en la descripción de los orbitales y permite establecer un orden con la reactividad de estos sistemas.

Electrofilicidad

La electrofilicidad da una idea de la energía de estabilización cuando el sistema adquiere electrones del entorno hasta saturarse, dado por el ΔN_{\max} . Este concepto da una buena predicción de la reactividad, cuando una molécula presenta una oportunidad de sustitución electrofílica. También es posible usar la electrofilia desde un punto de vista inverso, para caracterizar la nucleofilia, por lo tanto un valor bajo de electrofilia indica una alta nucleofilia. En la Tabla 1 se muestran los valores de ω y ΔN_{\max} a nivel HF y B3LYP, notándose que estos son muy similares para los halobencenos estudiados, a excepción de PhI, el que presenta valores más altos, que se incrementa por efecto de la correlación electrónica. Por otro lado, los valores ω y ΔN_{\max} cercanos dan cuenta de la naturaleza química semejante, a excepción de PhI que tiene un leve aumento en las estas propiedades, siendo el átomo de yodo el responsable en modificar la reactividad del fenilo, disminuyendo su poder nucleofílico.

Propiedades locales

Función de Fukui

La Tabla 2 presenta la Función de Fukui por átomo como se muestra en la Figura 2, para el ataque electrofílico. En este caso, para establecer un criterio de selectividad para la SEA de los halobencenos, la función de Fukui es una buena herramienta para medir la reactividad local. Los valores de la función de Fukui presentan el mismo comportamiento en todos los sistemas moleculares y con el método de cálculo. El C4 tiene el valor más alto de f_k^- y C3 tiene el valor más bajo de f_k^- seguido del C2. Por lo tanto, el C4 en posición para presenta la más alta reactividad para un ataque electrofílico, la posición C1 no está disponible para el ataque, ya que en esta posición está enlazado un átomo de halógeno con su electrostática y repulsión estérica; el C2 (posición *orto*) tiene un valor alto de f_k^- y es el otro lugar disponible para la sustitución electrofílica.

Por otra parte, la electronegatividad del grupo halógeno tiene un efecto importante en la reactividad, desde los fluoruros que tienen una alta electronegatividad para aumentar la reactividad en posición para, el yodo tiene la más baja electronegatividad, creando una disminución pequeña en la reactividad en la posición para y un aumento de la reactividad en la posición *orto*, siendo esta la razón para seleccionar este lugar por parte de una molécula electrofílica.

Tabla 2. Función de Fukui para un ataque electrofílico para los halobencenos estudiados, calculados con B3LYP/6-311G(d,p) y el pseudo-potencial LanL2DZ para los átomos de halógeno

Atomo	PhF	PhCl	PhBr	PhI
C1	0.28 (0.25)	0.26 (0.22)	0.226 (0.19)	0.169 (—)
C2	0.10 (0.10)	0.08 (0.09)	0.078 (0.08)	0.067 (—)
C3	0.08 (0.07)	0.07 (0.05)	0.056 (0.04)	0.038 (—)
C4	0.33 (0.31)	0.29 (0.26)	0.249 (0.22)	0.185 (—)

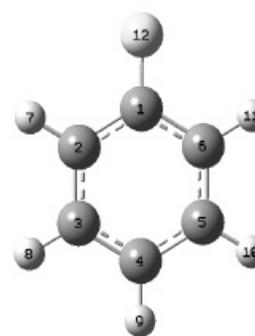


Figura 2. Esquema del halobenceno con los carbonos numerados

La función de Fukui predice para el ataque electrofílico que el grupo halógeno activa al benceno en posiciones *orto* y *para*, una predicción que es acorde con la información experimental disponible,^{2,37} en la sustitución electrofílica aromática estará principalmente en el C4 debido a que el grupo halógeno aumenta la densidad electrónica para la posición para, haciéndolo el sitio más reactivo.

CONCLUSIONES

En este trabajo se estudió la familia de los halobencenos con el modelo de la Teoría de Funcionales de la Densidad. En estos sistemas moleculares se caracterizaron las propiedades locales y globales como: potencial químico, dureza molecular, electrofilicidad y propiedades

locales como la función de Fukui para ataques electrofílicos.

Las propiedades globales tales como el potencial químico y electrofilia son dependientes de la metodología empleada, puesto que el efecto de la correlación electrónica es un aspecto importante en la caracterización de estos sistemas, cuando el sustituyente es un halógeno, siendo necesario el uso de pseudo-potenciales para los halógenos del cuarto o quinto periodo. ω y ΔN_{\max} son índices muy relacionados que permiten agrupar estas moléculas por similitud en su naturaleza química, siendo PhI la molécula que más se aleja al comportamiento del resto de los halobencenos, resultando ser la menos reactiva.

La dureza molecular es una propiedad estable para las diferentes metodologías empleadas, índice que puede ser utilizado para establecer un orden de reactividad intrínseca en esta familia de moléculas. η se puede utilizar para clasificar los halobencenos usando el PMD, donde el sistema más duro presenta una reactividad más baja; por lo tanto la reactividad aumenta en el siguiente orden PhF>PhCl>PhBr>PhI, donde el PhI presenta la reactividad intrínseca más alta.

Por otro lado, la función de Fukui para el ataque electrofílico calculada para el C4 tiene la reactividad más alta, también el C2 tiene una reactividad alta. Este resultado está de acuerdo con la información experimental.^{2,34} La electronegatividad del grupo halógeno juega un papel fundamental en la activación del centro atómico, cambiando la densidad electrónica y de esta manera la reactividad local.

AGRADECIMIENTOS

Al Fondo de Ayuda a la Investigación de la Universidad Finis Téréea por el apoyo financiero. También agradecemos al Profesor A. Toro Labbé (Laboratorio Química Teórica Computacional de la Pontificia Universidad Católica de Chile) por su ayuda y recursos computacionales facilitados. G. Salgado, agradece a N. M. Alvial por su constante apoyo.

REFERENCIAS

- Schuster, D. I.; Rosenthal, J.; *J. Chem. Educ.* **2003**, *80*, 679.
- McMurry, J.; *Organic Chemistry*, 4th ed., Brooks/Cole Publishing Company: Albany, 1996.
- Foot, C. S.; Brown, B.; *Organic Chemistry*, 2nd ed., Saunders College Publishing: New York, 1998.
- Kosower, E. M.; Streitwieser, A.; Heathcock, C. H.; *Introduction to Organic Chemistry*, 4th ed., McMillan Publishing Company: New York, 1992.
- Gutiérrez-Oliva, S.; Letelier, J. R.; Toro-Labbé, A.; *Mol. Phys.* **1999**, *96*, 61.
- Cadet, J.; Grand, A.; Morell, C.; Letelier, J. R.; Moncada, J. L.; Toro-Labbé, A.; *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 5334.
- Jaque, P.; Toro-Labbé, A.; *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 995.
- Pérez, P.; Toro-Labbé, A.; *Theor. Chem. Acc.* **2001**, *105*, 422.
- Parr, R. G.; Yang, W.; *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford Univ. Press: Oxford, 1989.
- Dronskowskii, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7230.
- Duarte, H. A.; *Quim. Nova* **2001**, *24*, 501.
- Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W.; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1793.
- Pearson, R. G.; *Chemical Hardness: Applications from Molecules to Solids*, Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, 1997.
- Parr, R. G.; Szentpály, L.; Liu, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1922.
- Sen, C. K.; Jorgensen, K. D.; *Electronegativity: Structure and Bonding*, Springer-Verlag: Berlin, 1987, vol. 66.
- Morgon, N. H.; Custódio, R.; *Quim. Nova* **1995**, *18*, 44.
- Parr, R. G.; Pearson, R. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7512.
- Mülliken, R. S. J.; *Chem. Phys.* **1934**, *2*, 782.
- Pearson, R. G.; *J. Chem. Educ.* **1987**, *64*, 561.
- Pearson, R. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 5333.
- Parr, R. G.; Ayers, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *104*, 2211.
- Parr, R. G.; Yang, W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4049.
- Parr, R. G.; Yang, W.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1985**, *82*, 6723.
- Yonezawa, Y.; Shingu, H.; Fukui, K.; *J. Chem. Phys.* **1952**, *20*, 722.
- Fukui, K.; *Science* **1982**, *217*, 747.
- Mortier, W. J.; Yang, W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5708.
- Galembeck, S. E.; Caramori, G. F.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 957.
- Galván, M.; Pérez, P.; Contreras, R.; Fuentealba, P.; *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *30*, 405.
- McLean, A. D.; Chandler, G. S.; *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 5639.
- Seeger, R.; Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Pople, J. A.; *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650.
- Hay, P. J.; Wadt, W. R.; *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270.
- Wadt, W. R.; Hay, P. J.; *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 284.
- Hay, P. J.; Wadt, W. R.; *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299.
- Gaussian 03, Revision B.04*; 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.; Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2003.
- Becke, A. D.; *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
- Yang, W.; Parr, R. G.; Lee, C.; *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
- Isaacs, N. S.; *Physical Organic Chemistry*, 2nd ed., Longman Scientific and Technical Singapore Publishers: Singapore, 1995.