

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIOS TEORICOS DE COMPLEJOS DE TRANS-
FERENCIA DE CARGA, Y SU POSIBLE RELACION
CON LA 3,5,3' TRIBROMO L-TIRONINA.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C O
P R E S E N T A

ARMANDO JACINTO DE JESUS SANCHEZ MARTINEZ

México, D. F.

327

1975



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CLAS. Tesis
ADQ. 1975
FECHA 3
PROC. 08



QUIMICA

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: DR. JAIME KELLER TORRES
VOCAL: GUADALUPE VELEZ PRATT
SECRETARIO: SARA MEZA GALINDO
1er. SUPLENTE: GERMUND HOJER
2do. SUPLENTE: ANDONI GARRITZ

Sitio donde se desarrolló el tema:

Depto. Química Teórica
Div. de Estudios Superiores
Fac. de Química UNAM.

Sustentante:

Armando Jacinto de Jesús Sánchez Martínez

Asesor:

Dr. Jaime Keller Torres

Al sustento moral de
este trabajo:

Mis padres y Ruth.

Agradccimientos:

A mi hermana Beatriz y a Susana Mitrani. Al Dr. Antonio Campero C., quien logró interesarme en la Química con su cátedra y sus pláticas personales. Andoni Garritz que con su compañerismo hizo posible el que trabajase en este tema y que dicho trabajo sea comprensible. Al Dr. Jaime Keller T., Dra. Sara Meza G. y Dr. Germund Højer por presentarme y ayudarme a vislumbrar en tan fascinante faceta de la Ciencia. Alejandro Pisanty y en general - sin ser menos importante - a todos los miembros del Depto. de Química Teórica de la Fac. de Química UNAM. A la maestra Guadalupe Vélez que con su asesoría facilitó la comprensión de la parte Bioquímica. A Felipe, Ariel, Armando, Alejandro y Guadalupe, que con sus constantes críticas permitieron un esclarecimiento más profundo de los objetivos de este trabajo, así como su enclave en el contexto social en que nos desenvolvemos. A mi bita, tía, hermanos y abuelitos por su cariño.

Marzo 1975

"La libertad no reside en la soñada independencia ante las leyes naturales, sino en el conocimiento de estas leyes y en la posibilidad, basada en dicho conocimiento, de hacerlas actuar de un modo planificado para fines determinados... La libertad consiste pues, en el dominio de nosotros mismos y de la naturaleza exterior, basado en el conocimiento de la necesidad natural..."

F. ENGELS.

INDICE

CAP. I

La Química Cuántica y la Necesidad de su Aplicación en Moléculas de Interés Biológico	1
1) Breve Reseña del Nacimiento de la Química Cuántica	2
2) De Cómo Surge la Necesidad de la Aplicación de la Química Cuántica en la Biología	4
3) Generalidades sobre Complejos de Transferencia de Carga	8
i) Propiedades de los Donadores de Electrones	9
ii) Propiedades de los Aceptores de Electrones	10
4) Algunos Ejemplos	10
i) Carcinogénesis por Hidrocarburos	10
ii) En la Ruta del ATP	13
iii) Coenzimas de Oxidación-Reducción	15

CAP. II

Estudios Teóricos de Complejos de Transferencia de Carga Intermoleculares entre Bromo, Bromobenceno como Aceptores y Benceno, Bromobenceno y Dibromobencenos como Donadores	19
1) Sumario	20
2) Introducción	21
3) Método y Criterios del Cálculo	24
4) Cálculo de la Transferencia y Disolución	26
5) Distribución de la Transferencia en el Aceptor. "EFECTO JERINGA" y su Relación con la Estabilidad del Complejo	38
6) Relación entre la Transferencia de Carga y la Halogenación en Anillos Aromáticos	45

CAP. III

Cálculos Teóricos de Difenil Eteres Bromados. Formación de un Complejo de Transferencia de Carga Intramolecular y su Relación con la Estabilidad	50
1) Sumario	51
2) Complejos de Transferencia de Carga Intramolecular	52
3) Cálculos de Referencia	55
4) Conformaciones más Estables. Cálculo de la Transferencia ..	57
5) Distribución de la Densidad Electrónica o Carga Transferida en el Aceptor	67
6) Contribución del Puente de Oxígeno o Etéreo a la Transferencia	70

CAP. IV

Posible Formación de un Complejo de Transferencia de Carga en la 3,5,3 ¹ Tribromo L-Tironina, que Podría Estar Relacionado con su Actividad Tiromimética	73
1) Introducción	74
2) Cálculo de la Transferencia en la 3,5,3 ¹ Tribromo L-Tironina y su Relación con la Actividad Tiromimética	80
3) Distancias e Índices de Unión del Bromo que Actúa como Aceptor con sus Átomos Vecinos ...	83
4) Relaciones Estructura-Actividad	84
CONCLUSIONES	87
ABSTRACTS	90
REFERENCIAS	95

CAP. I. LA QUIMICA CUANTICA Y LA NECESIDAD DE SU APLICACION EN
MOLECULAS DE INTERES BIOLOGICO.

1) Breve Reseña del Nacimiento de la Química Cuántica.

Como en la misma división de la ciencia, las fronteras que se establecen para su diferenciación, no pueden ser tomadas desde un punto de vista absoluto, sino como una actividad llevada a cabo de una forma natural para el mejor entendimiento de la materia, o sea, del desarrollo histórico del conocimiento. Asimismo es el hablar del nacimiento de una nueva rama de cualquier ciencia y sus fronteras.

Para entender la necesidad de la nueva formulación dentro de la Física, que constituyó la Física Cuántica ⁽¹⁾, la que a su vez dió origen a la Química Cuántica, se mencionarán cuatro fenómenos, los cuales fueron explicados por primera vez partiendo de la formulación de Planck:

- a) En 1900 Planck ⁽²⁾ asume que la emisión y absorción de radiación, se lleva a cabo en porciones discretas de energía, o en "cuantas de energía" $h\nu$, con lo que explica en el cuerpo negro, la dependencia de la emisión de la energía con la temperatura en el equilibrio.
- b) Einstein ⁽³⁾ en 1905, explica el efecto fotoeléctrico partiendo de la idea de que la energía en una onda luminosa se concentraba en fotones discretos con una energía $h\nu$.
- c) En 1913, Bohr ⁽⁴⁾ al estudiar las líneas del espectro atómico del Hidrógeno, introduce la cuantización de la energía ($h\nu$), con lo que deduce la misma expresión para ($1/\lambda$) obtenida poco antes por Rydberg, y la fórmula de la energía para las líneas espectrales, en términos de lo que se llama "el número cuántico principal". La cristalización de su estudio es su modelo atómico.

- d) En 1924, Louis De Broglie postula la dualidad onda-corpúsculo, ($p = h/\lambda$), comprobándose la dualidad corpúsculo-onda, con el experimento de difracción de electrones de Davisson y Germer (1927).⁽⁵⁾

Con estos antecedentes por separado, dos físicos, Heisenberg y Schroedinger⁽⁶⁾, formulan las matemáticas de la Cuántica, considerando el segundo que el electrón podría ser descrito mediante la ecuación de una onda, de donde se deduce la ecuación que lleva su nombre:

$$\mathcal{H}\psi = E\psi$$

Al resolver esta ecuación para el átomo de Hidrógeno, se obtienen los orbitales atómicos hidrogenoides, siendo éstos funciones de onda (ϕ_i), a los que están asociados diferentes estados energéticos (E_i). En el caso del átomo de Hidrógeno la expresión de la energía $E = -Rhc/n^2$, es la misma que obtuvo Bohr en 1913. Por último ϕ_i^2 tiene la propiedad de dar información acerca de la densidad de probabilidad electrónica. En el caso de átomos, la ecuación de Schroedinger sólo se puede resolver para el Hidrógeno. La aproximación más sencilla para los demás átomos consiste en generalizar los orbitales atómicos hidrogenoides, suponiendo que cada electrón se mueve en un potencial promedio debido a su interacción con los demás electrones y con el núcleo.

Para el caso de moléculas, la aproximación de la cual se

parte para poder abordar el problema, es la propuesta por Born-Oppenheimer, que consiste en separar en la función de onda

Ψ , el movimiento debido a los electrones, del nuclear.

Una de las aproximaciones para moléculas consiste en suponer, que los electrones han perdido su identidad con respecto a los orbitales atómicos que los representaban en el átomo, pudiendo ser descritos por orbitales moleculares ^(7,8) (O.M. Ψ_i) que en el caso más sencillo resultan de la Combinación Lineal de Orbitales Atómicos (CLOA). Con la construcción de los Orbitales Moleculares, se puede saber de la molécula en cuestión: su energía total, electrónica, de cada orbital molecular y por lo tanto la primera energía de ionización, energía de transición -lo que ha permitido interpretar los espectros moleculares-, las densidades electrónicas de cada átomo (Ψ_i^2), el momento dipolar, etc.

2) De Cómo Surge la Necesidad de la Aplicación de la Química Cuántica en la Biología.

El estudio relacionado con la vida ha sido una preocupación inherente a la existencia del Hombre mismo. Con el desarrollo de las Ciencias ha tratado de explicarla desde diferentes puntos de vista: la Histología, la Fisiología, la Bacteriología, la Farmacología, etc. Una vez conocidas las leyes más generales de la físico-química, ha abordado el problema a nivel molecular. Pero todos estos caminos han demostrado sus grandes limitaciones, concluyéndose, sobre todo con el estudio de la Biología Molecular, que uno de los pasos a seguir es el estudio a nivel electrónico de las moléculas que intervienen en los

diferentes procesos biológicos. En este punto es importante darse cuenta de la necesidad de una cooperación entre físicos y biólogos. Esto tendría como consecuencia el desarrollo de un lenguaje común, lo que permitiría en una primera fase aproximarse a dicha dimensión.

Revisando el desarrollo de la Bioquímica, se ve con agrado que se ha caracterizado por una serie de constantes triunfos. Al no dejarse deslumbrar por ellos, y aproximarse a la Bioquímica con un ojo adaptado para la obscuridad, se harán evidentes grandes lagunas en el conocimiento de esta ciencia. (9)

Si se considera, para empezar el metabolismo, la Bioquímica ha revelado los ciclos intermedios, concluyendo que el principal objetivo de éste es preparar a los alimentos para su oxidación final, utilizando su energía por medio de la unión altamente energética de un grupo fosfato en el ATP. La cinética de la fosforilación oxidativa, y la mayoría de los intermediarios son conocidos; pero la manera en que se transforma esta energía en las diferentes formas de trabajo que efectúa la célula, todavía son desconocidas. O sea, se conoce a la vida por sus síntomas asociándole preponderantemente a ésta el papel de dichas formas de trabajo. (9)

Por otro lado, a pesar de que la Fisiología ha demostrado que las funciones de nuestro cuerpo están controladas por las hormonas y que la Bioquímica las muestra aisladas y clasificadas, no se sabe cómo es que se llevan a cabo sus intrincadas funciones.

Lo mismo ocurre con las macromoléculas y sus unidades, estructuras básicas del organismo, habiéndose llegado inclusive, a

descifrar el código por medio del cual se acoplan los aminoácidos en base a las instrucciones del ADN por medio de los diferentes ARNs, formando de esta manera las proteínas que el organismo requiere; pero de esto a conocer el por qué de esa afinidad ARN = aminoácido, y el por qué del orden tan específico en los aminoácidos, lo que le confiere a cada proteína sus propiedades, dista en mucho el conocimiento humano.

Uno de los principios básicos de la vida es la organización, entendiendo que la generación de un nuevo ente a partir de "n" elementos no se puede explicar en términos de una adición mecánica de sus propiedades individuales, de ahí que el problema no sea tan fácil de resolver.

El problema central para cualquier rama de la ciencia, es profundizar en el conocimiento de la naturaleza de una forma integral, entendiendo por esto la utilización de todas sus ramas para su mejor comprensión, o la proposición de ramas más específicas. El conocimiento de las limitaciones de cada ciencia es primordial. Así para la Bioquímica Molecular, los avances dentro de la estructura molecular, cinética y termodinámica, no le permiten discernir acerca de los problemas planteados anteriormente. Para poder hacerlo ha tenido que dar un salto cualitativo en la forma de abordar el problema.

Esto implica necesariamente el uso de la Teoría Cuántica, con la que en primera instancia se pueden explicar las propiedades moleculares en base a su ordenamiento electrónico. Es obvio, como dice Rosen⁽¹⁰⁾, que la Teoría Cuántica al ser reconocida como la teoría general de los microsistemas y microeventos físicos, o sea, del

microcosmos, provee de los fundamentos necesarios para calcular la mecánica cuántica molecular, jugando un papel importante en el entendimiento de los procesos biológicos. Pero, hay que aclarar que la aplicabilidad del cálculo de densidades electrónicas, potenciales de ionización, momento dipolar y otras propiedades en biomoléculas para resolver ciertos problemas biológicos, será válido en la medida que se considere la teoría general de la Biología.

Con esta primera aproximación, se ha disectado un sistema biológico en una serie de fracciones constituidas por moléculas. Con dicha abstracción se pierde irreversiblemente valiosa información, pues las propiedades del sistema son función, no tan sólo de las propiedades de cada molécula, sino de su interacción con los demás componentes del sistema, -principalmente con el agua.

Al no poderse construir -por lo mencionado anteriormente- un sistema biológico, a partir de las propiedades obtenidas del análisis de moléculas aisladas, se tendrá que encontrar la forma de descomponer un sistema celular en sub-sistemas. La Teoría Cuántica, al indicar, que un microsistema físico es una colección de observables con sus respectivas funciones propias asociadas a ellos, da la pauta para resolver el problema planteado. Esto no debe extrañarnos, ya que la Teoría Cuántica se extiende más allá del análisis de sistemas de moléculas aisladas, parte que "ha sido la más visible"⁽¹⁰⁾ en este campo. Al incluir en estos sub-sistemas características moleculares primordiales de los sistemas biológicos será más fácil construir el sistema, pues queda implícita mucha de la información que se perdía con el procedimiento anterior. Szent Gyorgyi considerando lo anterior, denomina

a esta parte de la Bioquímica Cuántica, Bioquímica Supramolecular.

En la siguiente parte nos concretaremos a revisar cómo la Química Cuántica ha permitido empezar a resolver, o en algunos casos a sugerir, posibles formas de abordar los problemas planteados. Debido a la gran importancia que han adquirido dentro de esta rama los llamados complejos de transferencia de carga, se hará una breve pauta para explicar algunas de sus generalidades.

3) Generalidades sobre Complejos de Transferencia de Carga.

Aceptando la teoría de Mulliken⁽¹¹⁾, el término "complejos de transferencia de carga", se utiliza para indicar la transferencia de electrones parcial o total, de un donador a un aceptor, que puede, en su caso, ocurrir en una misma molécula.*

El término más genérico para este tipo de compuestos es el de "complejos moleculares o de adición".^(12,13)

La propiedad que los caracteriza, según Mulliken permite transferir un electrón de una sustancia a otra sin mayor pérdida de energía, puesto que no se involucra un rearrreglo en la estructura molecular.⁽⁹⁾ Esto va de acuerdo con las oxidaciones que se llevan a cabo en la célula, o sea, con estos niveles excitados -producto de la transferencia- se puede explicar cómo moléculas inactivas en otras condiciones, alcanzan una gran reactividad.

* Una explicación de la teoría antes mencionada, así como la descripción de sus limitaciones y sobrestimaciones, al explicar estados basales, se presenta en el Capítulo II - 2.

En el caso de una disociación, como ocurre en los casos extremos, resultan de ella dos radicales libres. Además se abre el camino para que exista semiconducción, demostrándose marcados efectos fotoeléctricos. ⁽¹⁴⁾

Pero, ¿qué hay de la posibilidad de explicar las oxidaciones biológicas en términos de complejos de transferencia de carga?, y ¿qué de su evidencia experimental utilizando momento dipolar, espectroscopia, momento magnético, ESR, etc?

Como ya se ha comprobado experimentalmente en la fotosíntesis, la transferencia de un electrón de la clorofila a los distintos citocromos, se lleva a cabo gracias a la formación de complejos de transferencia de carga ⁽¹⁵⁾, donde juega un papel muy importante la coenzima de oxido-reducción NADP, que actúa como un buen aceptor de electrones.

i) Propiedades de los Donadores de Electrones. ⁽¹⁶⁾

En el campo de la Bioquímica, el cálculo más importante, en el que se aprovechan las energías de los últimos orbitales moleculares, es la determinación de las propiedades de algunas moléculas, como donadoras de electrones, las que están presentes en un gran número de transformaciones bioquímicas, incluyendo en particular las reacciones de oxido-reducción. En general se ha encontrado que a menor valor en el coeficiente k_i de la energía para este orbital, mejores propiedades de donador tiene una sustancia.

En moléculas con pares de electrones no compartidos, los po-

tenciales de ionización cobran especial interés, como es el caso de la interacción en la unión de las bases púricas y pirimídicas.

ii) Propiedades de los Aceptores de Electrones. (16)

La aplicación teórica más extendida para la energía del primer nivel no ocupado, concierne a la correlación de los potenciales de reducción polarográficos y por lo tanto a la afinidad electrónica de las moléculas.

A menor valor absoluto del coeficiente k_i -de la energía del menor orbital no ocupado-, mayor es la propiedad como aceptor de la molécula.

4) Algunos Ejemplos.

Aunque la aplicación de la Química Cuántica en moléculas de interés biológico es muy reciente, numerosos han sido los casos estudiados donde los resultados han permitido ahondar en este campo del conocimiento humano.

Para la elección de los ejemplos, se tuvo en cuenta: 1) La relevancia en el campo de la Farmacología o de la Medicina, como es el caso de la carcinogénesis. 2) El estudio de compuestos claves y generales en el metabolismo, como lo son el ATP y las coenzimas de oxidoreducción.

i) Carcinogénesis por Hidrocarburos (17,65)

Desde hace 40 años se conoce la actividad carcinogénica de ciertos hidrocarburos aromáticos en ratones. Una vez probados una serie de compuestos de este tipo, se postuló que la geometría de éstos estaba relacionada con su actividad.

Se piensa que actúan a través de un receptor, ya sea sin sufrir algún cambio químico, o por medio de un metabolito. De la mayoría de los estudios teóricos se deduce un mecanismo de interacción directa, aparejado con una reacción química entre éstos y proteína celular, ADN y ARN.

En experimentos "in vitro" se ha seguido investigando acerca de la reactividad química de los hidrocarburos aromáticos que ocasionan efectos carcinogénicos, con el objeto de poder emitir alguna conclusión de lo expresado anteriormente.

A. y B. Pullman⁽¹⁸⁾, basándose en la idea personal de que la estructura electrónica era decisiva en la actividad de estos hidrocarburos, hicieron cálculos de sus orbitales moleculares, encontrando un mayor carácter olefínico en algunas regiones de estas moléculas, con lo que desarrollaron una teoría estructura-actividad.

Se observó que existía una relación entre la región olefínica K (ver Fig.1-1) y la transanular L con efectos carcinogénicos.

La región K tiene la menor energía de localización o energía de localización "orto", mientras que la región L tiene la mayor energía de unión de localización o energía de localiza-

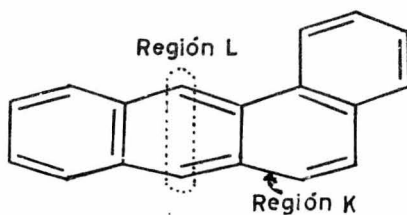


Fig.1-1

ción "para". Esto concuerda con la experiencia química de estos compuestos.

Con ésto se postularon las siguientes condiciones para una actividad carcinogénica:

1.- Que la actividad carcinogénica está determinada por la existencia de una región K activa.

2.- Si la molécula tiene una región L activa su presencia a partir de cierto valor, cancelará la influencia de la región K.

Se calcularon cuarenta hidrocarburos aromáticos policíclicos, obteniéndose buenos resultados en la predicción de su actividad.

Estas correlaciones implican, que la reacción clave en el proceso carcinogénico es una unión covalente formada en la región K. La región L, también covalente, es una reacción alternativa no carcinogénica.

En experimentos "in vivo" (19), se ha demostrado que los derivados predominantes en los compuestos carcinogénicos son los fenólicos (mono o 1,2). Para ésto se ha propuesto como intermediario un epóxido, el que hasta la fecha (1971) no se ha podido aislar.

Posiblemente, la formación de complejos de transferencia de carga con proteínas o ácidos nucleicos permiten explicar su forma de actuar. Todavía no se ha podido demostrar la completa validez de las correlaciones encontradas entre estos complejos y su actividad.

Como vemos, queda abierto para el químico teórico y el bioquímico experimental el desafío en esta rama. Cada logro en este campo permitirá entender más esta terrible enfermedad y por lo tanto, combatirla con mayor certeza.

ii) En la Ruta del ATP. ⁽⁹⁾

Sabiendo que este "acarreador de energía" se produce por una "corriente eléctrica" ⁽¹⁵⁾, ésto es, por la energía liberada durante el "salto de un electrón", es decir, por fosforilación (del ADP + P_i) acoplada a la cadena respiratoria, la pregunta es: ¿cómo no ocurre una descarga eléctrica y cómo de la unión de alta energía resultante se produce trabajo? Observando su fórmula (Fig.1-2)

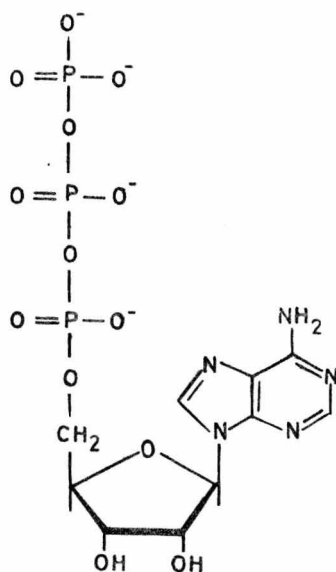


Fig.1-2. ATP

y sabiendo que el pirofosfato o trifosfato inorgánico no cumple con la misma función, Szent Gyorgyi ⁽⁹⁾ sugiere la formación de un complejo de transferencia de carga entre la Adenosina y dos de los fosfatos, lo cual se ha dejado entrever en estudios de infrarrojo ⁽²¹⁾. Si construimos un modelo, veremos cómo el último fosfato no entra en la formación de este complejo.

Se sabe que la Adenina es un buen donador, mientras que el fósforo al tener orbitales "p" desocupados puede actuar como aceptor.

Razones de por qué el fósforo y no otros elementos son los que participan como aceptores pueden ser: a la izquierda del Fósforo en la tabla periódica tenemos metales, por lo tanto donadores, en medio están Carbono y Silicio sin afinidad electrónica especial; a la derecha

gran afinidad como para servir de transmisores reversibles; el Nitrógeno no tiene orbitales "d" y el Arsénico parece ser incompatible con la vida por otras razones (9), por ello se encuentra el Fósforo en una situación especial que confiere a este tipo de compuestos fosforilados las propiedades energéticas a que se alude.

Ahora bien, ¿en qué medida podría explicarnos el fenómeno este complejo? En primer lugar, con la formación del complejo, tenemos una corriente potencial ya que se genera una molécula cargada eléctricamente.

Con la molécula de ATP formando un complejo de transferencia intramolecular, la Adenina se convierte en un buen aceptor y el fosfato en un buen donador.

Si consideramos trabajo mecánico muscular, donde se involucra la acción de dos compuestos: actina y miosina, que son las proteínas características del tejido muscular, podemos suponer que la Adenina acepta un electrón de la Miosina, mientras que el fosfato dona uno a la Actina. Esto daría como resultado una sabia distribución de cargas. Ya teniendo el sistema miosina-ATP-actina, el cual recibe el nombre de Complejo Acto-miosina, si se jalase lentamente por los extremos, se puede esperar que el electrón, vuelva a su posición original. Pero si la cadena se jala muy de prisa, sin darle tiempo de que regrese, se tendrá que hacer trabajo para vencer la atracción coulombica entre cargas positivas y negativas. ¿De dónde provendría dicho trabajo? La respuesta está en la unión altamente energética del ATP, la que al romperse cede la energía necesaria, separando además las cargas en la Actina y Miosina, generando con esto un potencial eléctrico, una corriente. De aquí, para explicar la contracción, el problema se reduce a hablar de conversión de trabajo eléctrico en trabajo mecánico.

Por ésto explica Szent Gyorgyi: "Puedo ver aquí los lineamientos de un esquema extremadamente hábil. Posiblemente la Naturaleza creó con el ATP una sustancia capaz de aceptar un electrón por un lado, y donarlo por el otro, mientras que el enlace terminal fosfato tiene la suficiente energía escondida para hacer posible que una enzima hidrolítica rompa dicha unión, atrapando de este modo la carga negativa y positiva en la proteína contráctil y transformando energía química en corriente".

Se espera que el soporte de estos postulados los den estudios de ESR (Electron Spin Resonance), los cuales se han empezado a llevar a cabo. (22)

En parte se ha llegado a comprobar este postulado, reconociéndose en base a la experimentación, el papel del ATP en el rompimiento de las uniones entre Miosina y Actina. (15)

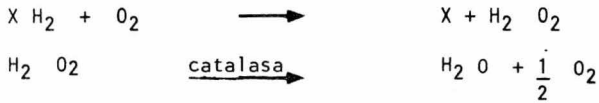
iii) Coenzimas de oxido-reducción.

La esencia de las reacciones de oxido-reducción es la transferencia de electrones, siendo los más importantes donadores, los átomos de Hidrógeno de los metabolitos orgánicos, y el aceptor más importante en organismos aeróbicos, el Oxígeno molecular. (16)

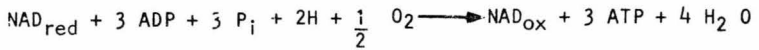
El primer paso en la cadena respiratoria será la activación de ciertos átomos de Hidrógeno, por sistemas enzimáticos con coenzimas del tipo NAD, NADP, FMN, terminando con la combinación de estos átomos de Hidrógeno con el Oxígeno molecular para formar agua. El mecanismo por medio del cual actúan estas coenzimas puede representarse de manera general en las siguientes reacciones:



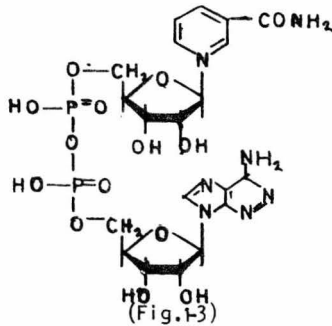
donde MH_2 representa a un metabolito activado por una dehidrogenasa, X la coenzima oxidada; M el metabolito oxidado, y XH_2 la coenzima reducida.



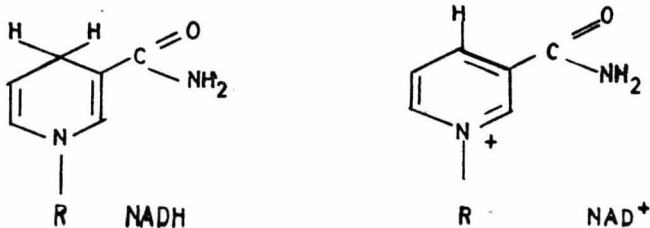
Recordando que este transporte electrónico da origen a las uniones altamente energéticas del ATP, la reacción con su balance energético y empleando el NAD será: (15)



Se sabe que en esta coenzima (Fig.1-3), el proceso de



reducción reversible ocurre en la Nicotinamida, que representa el centro activo para la transferencia, con las siguientes estructuras extremas:



(Fig.1-4)

Al estudiar en la Nicotinamida los valores de k_i de la energía de los últimos Orbitales Moleculares ocupados y los primeros desocupados, se sabrá acerca de sus propiedades como donadores o como aceptores.

Se considera al NADH y al NAD^+ como sistemas de diez electrones. Nótese que en el caso del NADH el par no compartido del nitrógeno piridínico completa los diez. Con los valores de la tabla.1-1, donde también se incluyen los cálculos para el FMN y el FMNH_2 , se ve cómo el valor del primer orbital molecular desocupado para el NAD^+ y el FMN es muy bajo, lo que predice un buen comportamiento como aceptores. Para las moléculas reducidas, el valor de k_i del último orbital ocupado sugiere un buen comportamiento como donadores de electrones.

TABLA.1-1 (16)

Compuesto	E_i último O.M. ocupado	E_i último O.M. desocupado
NAD	1.032	-0.356
NADH	0.298	-0.915
FMNFMN	0.496	-0.343
FMNH_2	-0.105	-0.949

Con lo expuesto anteriormente se tiene una explicación del por qué de las propiedades como aceptor-donador de esta coenzima, pero ¿qué hay en lo que se refiere a la forma en la que se oxida o se reduce, según el caso, cada molécula? y en particular, ¿por qué es en el $-\text{C}_4$ donde ocurre la reacción?

CAP. II. ESTUDIOS TEORICOS DE COMPLEJOS DE TRANSFERENCIA DE CARGA INTERMOLECULARES, ENTRE BROMO, BROMOBENCENO COMO ACEPTORES Y BENCENO, BROMOBENCENO Y DIBROMOBENCENOS COMO DONADORES.

1) Sumario.

En una primera aproximación para obtener información de los Complejos de Transferencia de Carga utilizando de la Teoría de Orbitales Moleculares métodos semiempíricos (CNDO), se calcularon los complejos intermoleculares entre: Bromo, Bromobenceno como aceptores y Benceno, Bromobenceno y di-Bromobenzenos como donadores.

Tomando como referencia las densidades electrónicas de los átomos en las moléculas aisladas, se optimizó la distancia entre aceptor y donador donde se compararon las densidades electrónicas de los átomos en el complejo a las de referencia, interpretándose las diferencias totales de cada molécula, como una transferencia.

En la distancia de equilibrio, todos los complejos revisados presentan transferencia, obteniendo energías favorables al compararlos con las de los sistemas aislados.

La geometría que se predice para estos compuestos como la más estable, es aquella donde el eje de simetría del aceptor es perpendicular al plano que contiene al donador y pasa por el centro del anillo.

Los resultados de transferencia muestran como éste es un factor importante para entender la unión en los complejos moleculares del tipo σ y π . Por no obtener valores apreciables para la transferencia -en los complejos 1:1 no pasa de 0.75- y por no encontrar dependencia entre transferencia y estabilidad al variar la naturaleza del donador, coincidimos, como ha sido señalado por Hanna, Hooper, Dewar y Thompson, en que para poder entender la estabilidad de estos

complejos, deben ser consideradas otras contribuciones -atracciones dipolo-dipolo, momentos cuadrupolares, o fuerzas de dispersión.

Es importante hacer notar que al buscar la conformación más estable para el $\text{Br}_2\text{C}_6\text{H}_6$, encontramos una cierta relación entre transferencia y estabilidad, correspondiéndole a la estructura más estable la mayor transferencia, por lo que podremos suponer que para las distintas conformaciones en un mismo complejo la estabilidad es función, en buena medida, de la transferencia. Las diferencias con las estructuras propuestas por Mulliken, nos llevan a pensar que los alcances de la teoría de la Transferencia de Carga tal como fue propuesta por Mulliken, han sido sobrestimados.

A la distribución diferencial de la carga transferida en el aceptor se le dá el nombre de "Efecto jeringa" cuando se encuentra, en su mayoría, estabilizada por repulsión electrostática en los átomos más alejados al donador.

Por último, al analizarse la relación entre transferencia y reactividad, se esboza la posibilidad de que los complejos estudiados en este artículo, participen en una activación inicial en reacciones de sustitución electrofílicas así como en la selectividad en las sustituciones para el Bromobenceno.

2) Introducción.

En el estudio de los llamados complejos moleculares, la teoría de transferencia de carga o de interacción donador-aceptor de Mulliken⁽¹¹⁾ es útil para explicar el tipo de complejos que se forman entre ciertos hidrocarburos aromáticos y sus derivados, con una variedad de compuestos orgánicos e inorgánicos⁽²³⁾. Dicha teoría postula

la transferencia de electrones parcial o total del donador al aceptor, con la consecuente aparición de una banda de absorción característica, designada con el nombre de "espectro de transferencia de carga intermolecular" (11).

Desde hace tiempo (1929) se aceptaba una interacción aceptor-donador (24), explicando Gibson y Loeffler (25) en base a esta idea, el espectro de estos complejos y su color característico. Evidencias que apoyan esta teoría son las siguientes correlaciones encontradas experimentalmente (12):

- 1) La correlación entre los potenciales de ionización de los donadores y la estabilidad de los complejos (26,27,28,29,30).
- 2) La relación lineal que existe entre las frecuencias de absorción y los potenciales de ionización de muchos donadores en complejos con halógenos (26-30), la cual se ha interpretado como la energía necesaria para transferir densidad electrónica del donador al aceptor, lo que depende de la naturaleza del primero. Un ejemplo cualitativo es el cambio en la longitud de onda máxima para el yodo como aceptor en solución con diferentes donadores: benceno 290 m μ ; tolueno 300 m μ ; mesitileno 330 m μ . Mc Connel et al (26) y Hastings et al (27) han encontrado una dependencia lineal entre la intensidad de absorción en el visible y la afinidad electrónica del aceptor para una serie de complejos de benceno como donador y halógenos, 1.3.5. trinitro benceno, dióxido de azufre, cloruro de oxalilo, como aceptores. La variación en la longitud de onda máxima es de 20 m μ .

- 3) El pronunciado pico de absorción en la región del ultravioleta, cerca de las 300 m μ .
- 4) La correlación entre las frecuencias de absorción y las energías mínimas de localización para los carbonos de los donadores⁽³¹⁾.

A mediados de la década pasada, se empezó a revisar la teoría de Mulliken para poder entender las propiedades de los complejos moleculares en el estado basal, donde se había sobrestimado. Hooper⁽³²⁾ demuestra que la transferencia de carga en los complejos entre el benceno y los halógenos no es el factor más importante en estos complejos. Dewar y Thompson⁽³³⁾, que equiparan las fuerzas involucradas en la transferencia a las de Van der Waals, incluyen dos contribuciones más -fuerzas debidas a atracciones dipolo-dipolo, y fuerzas de dispersión-, ya que para Mulliken sólo la contribución de la estructura resonante ($A^- - B^+$) es la que determina la unión. Dicha contribución es lo que se interpreta como transferencia de carga. Hanna⁽³⁴⁾ estudia las contribuciones electrostáticas para las propiedades del estado basal, calculando los momentos cuadrupolares entre el benceno y halógenos, encontrando que corresponden al 30-80% de las energías de formación, y que aumenta conforme a la estabilidad de los complejos.

Empleando un método semiempírico, se trató de encontrar la importancia de la transferencia en el estado basal de los complejos, su relación con la estabilidad, con la reactividad

y con la estructura más estable. El método utilizado fué un CNDO modificado por Höjer y Meza⁽⁴⁴⁾ que considera hasta el cuarto período de la tabla de los elementos a excepción de los metales de transición.

Como vemos, no presuponemos ningún comportamiento específico para la función de onda que describe el sistema, siendo el criterio para determinar la transferencia muy distinto del propuesto por Mulliken⁽¹¹⁾ (ver capítulo siguiente).

Mulliken⁽³⁵⁾, Keefer y Andrews⁽³⁶⁾ han reportado varias evidencias experimentales de algunos de los complejos estudiados, además de la formación de complejos entre el ICl , Cl_2 como aceptores y benceno, bromobenceno, Xileno como donadores⁽³⁵⁾.

Es ampliamente aceptado que los complejos moleculares son del tipo 1:1, habiéndose encontrado algunas evidencias espectroscópicas^(37,38,39,40), como la de Benesi y Hildebrand⁽⁴¹⁾ para complejos de iodo con benceno y mesitileno. Algunas evidencias de lo anterior utilizando otras técnicas son: Análisis de sales fundidas (Thermal Analysis of Melts) en nitrobenceno con sim-trinitrobenceno⁽⁴²⁾; cambios en la velocidad de reacción para la hidrólisis del éster metil-1, naftoato con varios iones y compuestos aromáticos⁽⁴³⁾.

3) Método y Criterios del Cálculo.

Con el objeto de estudiar posteriormente difenil éteres bromados y la 3.5.3' tribromo L-Tironina en busca de evidencias de formación de complejos de transferencia de carga intramoleculares tal como lo reporta Lehman^(45,46), se hizo un análisis exhaus-

tivo de la posibilidad de formación de complejos intermoleculares entre el bromo, bromobenceno como aceptores, y el benceno, bromobenceno y dibromobenzenos como donadores, buscando la forma de poder interpretar los resultados como transferencia de electrones. Se consideraron un gran número de variantes con el fin de asegurar que estudios semiempíricos permiten emitir conclusiones al respecto.

Los criterios seguidos para obtener los resultados fueron:

- 1) Se efectuaron los cálculos de las moléculas que actuarían como aceptores y donadores para tomarlos como referencia. Esto, en primera instancia, es útil para obtener la energía de unión de los complejos, a la que designaremos como ΔE y que será igual al valor absoluto de la diferencia en las energías de unión de las moléculas aisladas con la del complejo. En segunda, para comparar las densidades electrónicas de los complejos con la distribución electrónica diferencial que existe en los derivados halogenados del benceno y en el mismo benceno. La importancia de dicha distribución se hace evidente en reacciones químicas y propiedades físicas.
- 2) Tomando en cuenta para el complejo $\text{Br}_2\text{-C}_6\text{H}_6$ las conformaciones de Hassel y Stromme⁽⁴⁷⁾ para la estructura cristalina (Fig. 1-1a); de Mulliken⁽¹¹⁾, Andrews y Keefer⁽¹³⁾ (Fig. 1-1b, 1c, 1d) en base a la teoría del primero; y la propuesta por nosotros (Fig. 1-1e), se investigó cuál era la más estable, encontrándose que correspondía a la forma axial (Fig. 1-1a). Esta conclusión se hizo extensiva a los demás complejos.

- 3) En el Bromobenceno se colocó al bromo y al carbono "para" con respecto a éste en el eje perpendicular y centrado en el plano del anillo aromático. Se acercó o alejó al aceptor hasta encontrar la distancia donde la energía fuese un mínimo.
- 4) En este punto se calculó la energía de estabilización para los complejos, encontrándose en todos los casos energías favorables.
- 5) Se compararon las densidades electrónicas de cada sistema, éstos es, de cada C-H ó C-Br vecinos en el complejo, o de cada átomo de Bromo en la molécula Br₂, con las correspondientes del sistema de referencia. La suma de estas diferencias para el aceptor o para el donador es lo que se interpretó como la transferencia, lo que a nuestro juicio no es tan inexacto si la diferencia no corresponde a una simple perturbación electrónica.

La distancia interatómica en el bromo se tomó como 2.29 Å, siendo en el complejo de 2.28 Å, como señalan Hassel y Stomme⁽⁴⁷⁾. Se tomaron distancias estándar entre C-C (1.397), C-H (1.08) y C-Br (1.88).

4) Cálculo de la Transferencia y Discusión.*

En la tabla, I se muestran las densidades electrónicas y energías de unión para las moléculas de referencia.

* La parte experimental de este trabajo se realizó en el Depto. de Química Teórica de la Fac. de Química, utilizando la computadora de la UNAM.

TABLA.1.1

Cálculos Moléculas de Referencia.


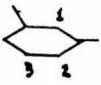
Molécula	Densidad Grupo	Electrónica Densidad	Energfa de Unión (eV.)
Br ₂	Br	7.0000	- 7.3511
C ₆ H ₆	CH	5.0000	- 72.6421
C ₆ H ₅ Br	CBr	11.1192	- 77.0961
	CHorto	4.9685	
	CHmeta	4.9821	
	CH para	4.9797	
o- C ₆ H ₄ Br ₂ 	CBr	11.0740	- 81.4938
	CH ₁	4.9578	
	CH ₂	4.9682	
p- C ₆ H ₄ Br ₂	CBr	11.0911	- 81.4686
	CH	4.9544	
m- C ₆ H ₄ Br ₂ 	CBr	11.0914	- 81.4400
	CH ₁	4.9426	
	CH ₂	4.9535	
	CH ₃	4.9675	

TABLA.2.2

Cálculos Comparativos de las Estructuras de la Fig.2-1

Estructura	d _e Å	E unión (eV.)	ΔE (eV.)	Transferencia
a	1.625	-88.40	8.407	0.730
b θ=0°	1.96	-87.36	7.367	0.568
b θ=90°	1.96	-87.73	7.734	0.596
c	1.86	-86.05	6.057	0.460
d	1.80	-86.75	6.755	0.474
e	2.10	-85.35	5.357	0.445

Considerando las posibles conformaciones indicadas en la Fig.2-1, se encontró que la más favorecida energéticamente es aquella en la que el Bromo se encuentra en el eje perpendicular al plano del Benceno, pasando por su centro de simetría (Fig.2-1a). Los resultados para las estructuras señaladas se resumen en la tabla.2.2, correspondiendo las distancias de equilibrio (d_e) a aquellas donde la energía es un mínimo. En la Fig.2-2 tenemos las gráficas obtenidas al minimizar la energía respecto a la distancia aceptor-donador, para algunas de las conformaciones. Para asegurarnos de la estabilidad de la forma axial con respecto a las demás, se movió al Bromo un radio de Bohr hacia una unión C-C del benceno, obteniéndose una energía mayor en 0.0235eV. y una transferencia de 0.7414, que comparada con la obtenida a $d = 1.6$ resultó de 0.0036 electrones menos.

Para la estructura de la Fig.2-1e, que no había sido considerada, tenemos una energía de estabilización favorable y aunque su valor es el menor, tendrá que tomarse en cuenta, ya que en solución, que es como en general encontramos a estos complejos, serán posibles varias conformaciones, como lo señalan Andrews y Keefer⁽¹³⁾.

Como mencionamos antes, por la teoría de Mulliken^(11,35), éste y otros autores como Andrews y Keefer⁽³⁶⁾ aceptan como las estructuras más estables las indicadas en la Fig.2-1b en cualquiera de sus formas ($\theta = 0^\circ$, o $\theta = 90^\circ$), argumentando que es el modelo más compacto por la mayor atracción coulombica. Excluyen al modelo axial (Fig.2-1a) por no satisfacer condiciones de simetría en la función de onda que representa la resonancia, o sea en el término

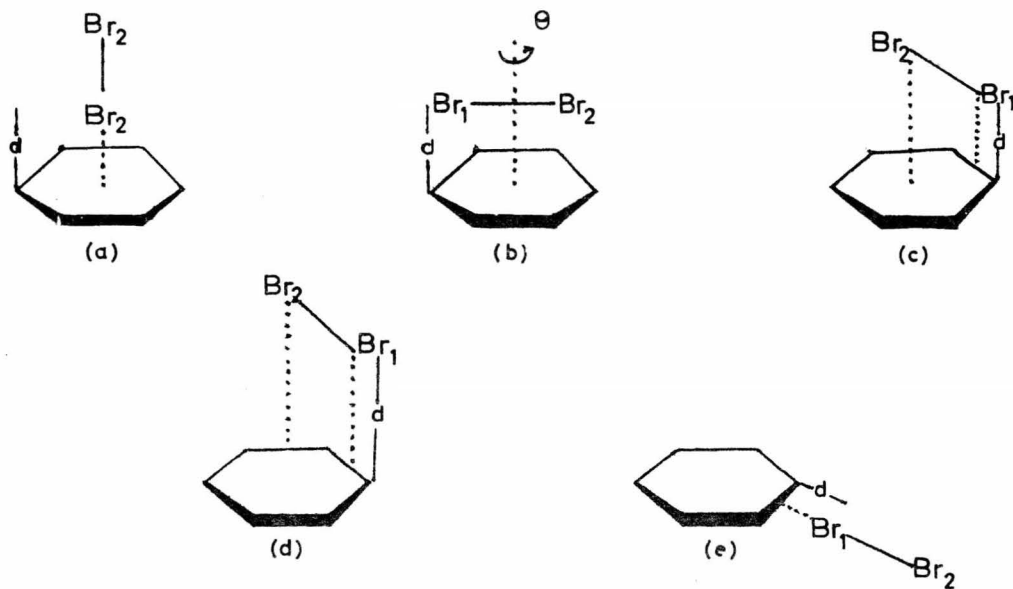
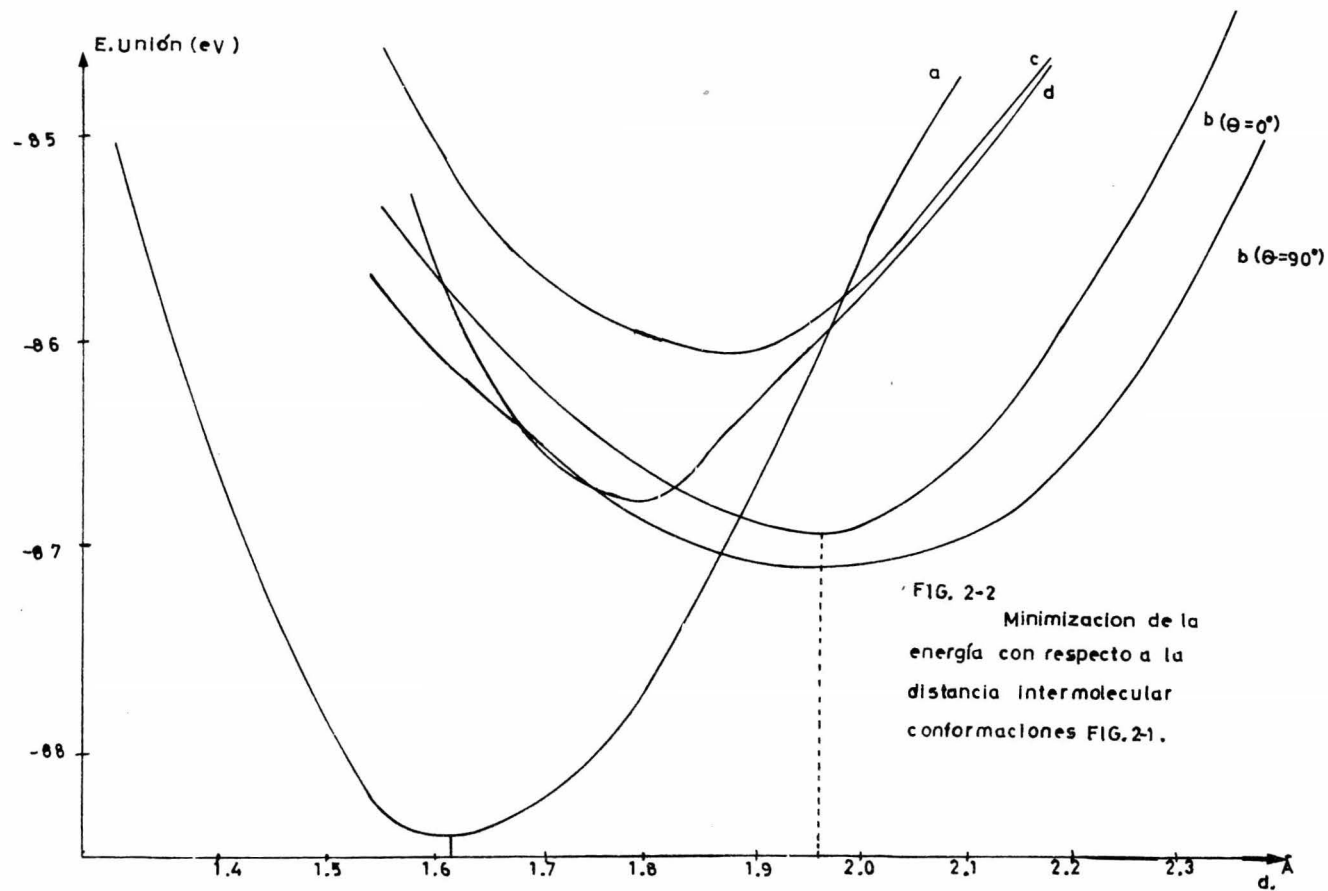


FIG.2-1

CONFORMACIONES ESTUDIADAS PARA EL COMPLEJO $\text{Br}_2 - \text{C}_6\text{H}_6$



$\Psi_i = b \Psi(A-B^+)$. Andrews⁽¹³⁾ indica que: el requerimiento para el complejo de que $\Psi_o = a \Psi(A-B)$ y Ψ_i pertenezcan por teoría de grupos a la misma representación, se cumple para las formas de las figs. 2-1b, 1c, 1d, usando la estructura Bz^+ (Bz = benceno) y X_2^- (X = halógeno) en el estado basal, mientras que para el modelo axial sólo se satisface si Bz^+ y X_2^- están excitados. Una modificación a la teoría original⁽⁴⁸⁾ para no excluir a la forma axial, añade mayores complicaciones a la interpretación del espectro de transferencia de carga para complejos entre el benceno y halógenos. Como vemos Mulliken no considera dicha estructura por no cumplir ciertos requerimientos en su modelo matemático. Hanna⁽³⁴⁾ acepta la estructura axial como la más estable, al admitir la posibilidad de que la geometría es función de la minimización de las fuerzas repulsivas -que son mayores para la conformación de la Fig. 2-1b-, más que de la maximización de las fuerzas atractivas.

En la tabla 2-3 los resultados de las variantes estudiadas con el Bromo como aceptor, nos muestran como en nuestros cálculos al complejo más estable le corresponde la mayor transferencia, pero los valores encontrados para los demás complejos están lejos de seguir una relación simple entre estabilidad y transferencia, lo cual está en oposición a lo sugerido por Slifkin⁽⁴⁹⁾ al estudiar complejos $n-\pi$ con Iodo y Clorano como aceptores, analizando los corrimientos en las bandas de absorción máxima del aceptor.

En la Fig. 2-3 se muestra la gráfica entre la transferencia o el potencial de ionización del donador y la energía de estabili-

TABLA 2-3

Energías de Unión, Estabilidad y Transferencia para la Serie de Complejos
con el Bromo como Aceptor

	Donador	d_e Å	E. unión (e.v.)	ΔE (eV)	Transferencia	Potencial Ioni- zación donador
	C ₆ H ₆	1.625	- 88.400	3.4068	0.730	9.02
	C ₆ H ₅ Br	1.644	- 92.502	8.0548	0.688	9.10
p-	C ₆ H ₄ -Br ₂	1.630	- 96.6554	7.8357	0.689	9.17
o-	C ₆ H ₄ -Br ₂	1.680	- 96.490	7.6451	0.649	9.24
m-	C ₆ H ₄ -Br ₂	1.675	- 96.634	7.8429	0.645	9.42

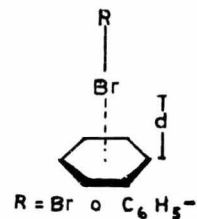
TABLA 2-4

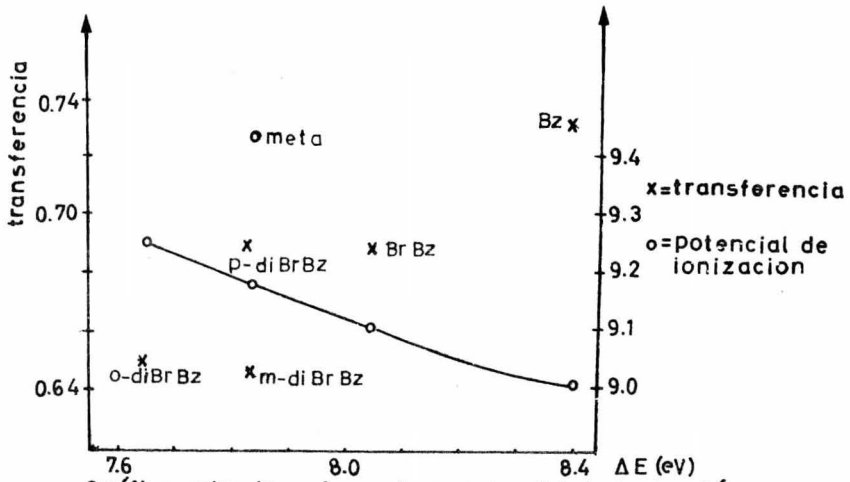
Serie de Complejos Bromobenceno como Aceptor

*	C ₆ H ₅ Br	1.668	- 159.222	5.0308	0.5975
*	C ₆ H ₆	1.715	- 156.370	6.6318	0.580
	C ₆ H ₄ Br ₂	1.690	- 164.7583	6.1684	0.574
p-	C ₆ H ₄ Br ₂	1.690	- 164.7508	6.1861	0.574
* m-	C ₆ H ₄ Br ₂	1.708	- 164.920	6.3839	0.565

* Complejos donde se obtuvo la distancia de equilibrio tabla 4

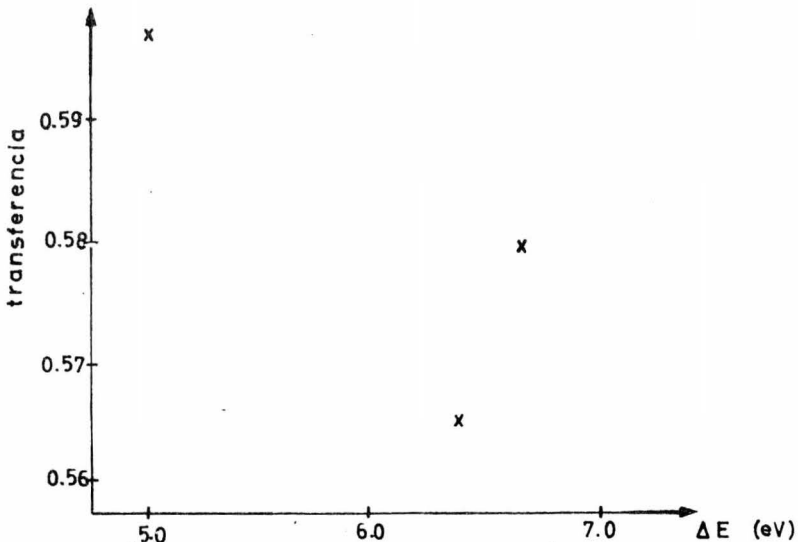
nota





Gráfica entre transferencia o potencial de ionización del donador y energía de estabilización, para la serie de complejos con Bromo como aceptor.

FIG. 2-3



Gráfica entre transferencia y energía estabilización para la serie de complejos con Bromobenceno como aceptor.

FIG. 2-4

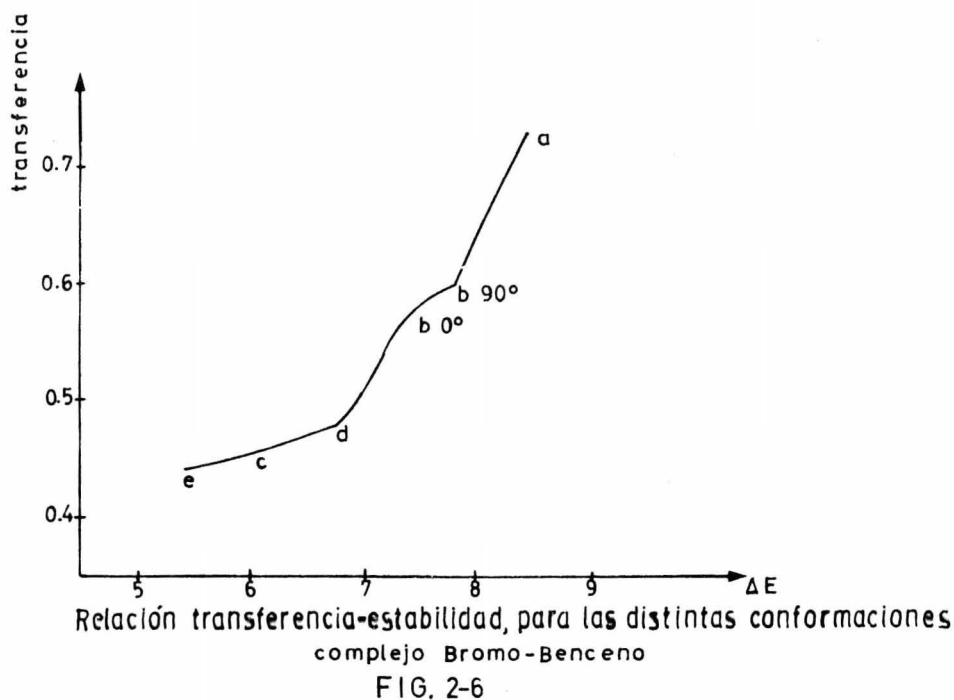
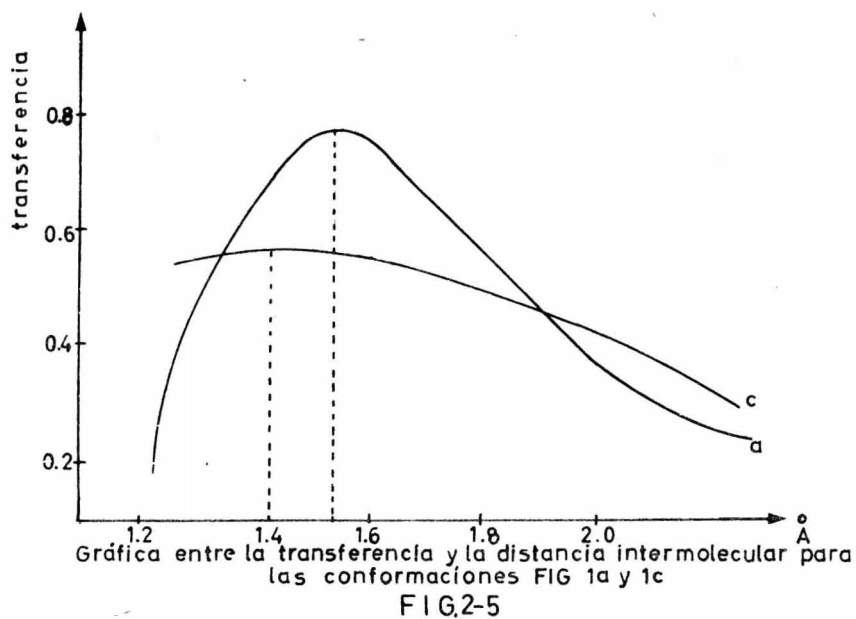
zación, para los complejos de la tabla 2-2. Como se puede observar, con excepción del potencial de ionización para el metabromobenceno como donador, los demás guardan una relación casi lineal con respecto a la transferencia, lo que ha sido argumentado en favor de la teoría de Mulliken^(11,35,26-30).

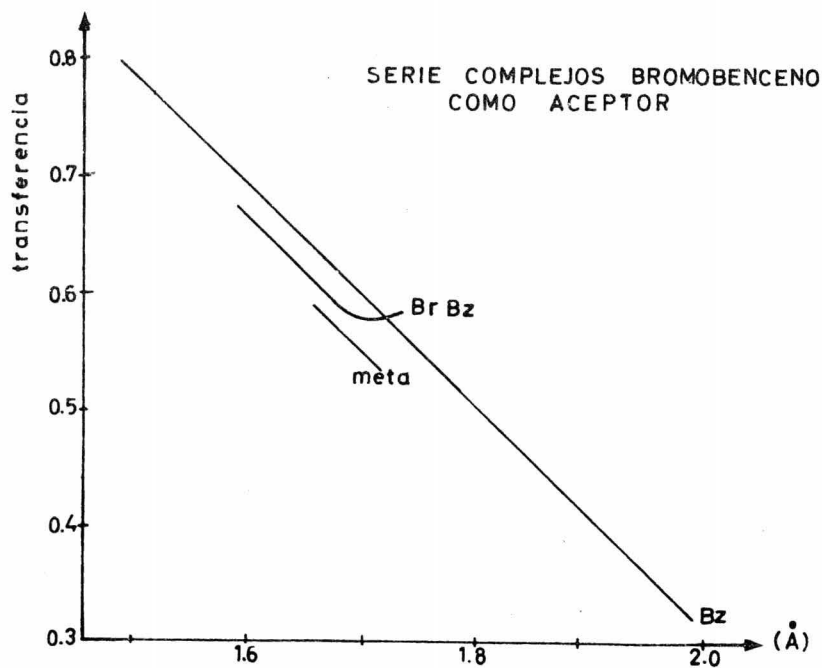
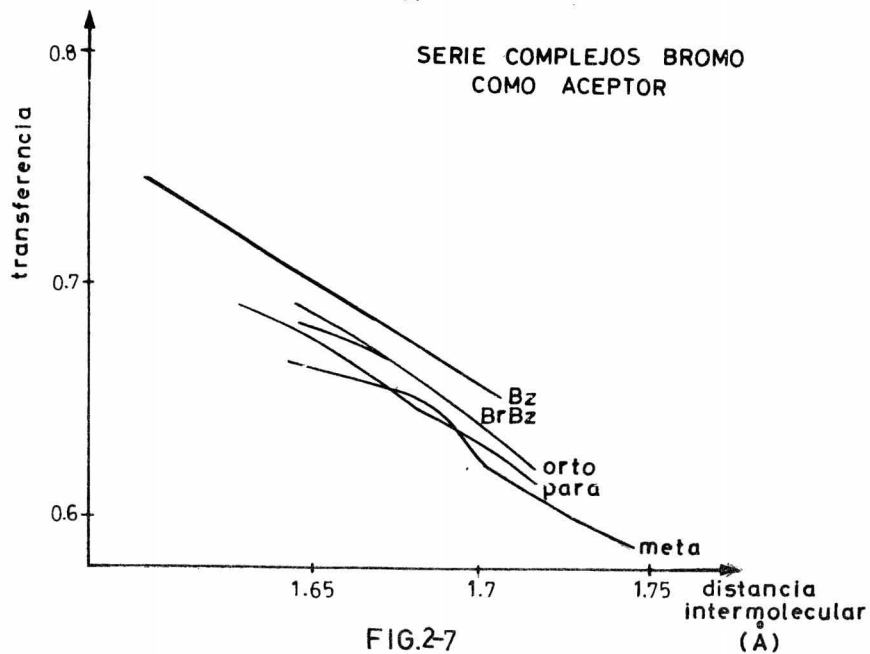
Al comparar las transferencias electrónicas de las dos series de complejos estudiados, se puede deducir que la naturaleza del aceptor es más importante que el isómero del donador.

Por último, se analizó la serie de complejos entre el Bromobenceno como aceptor y Benceno y sus derivados bromados como donadores. Para esta serie sólo se optimizó la distancia intermolecular para los complejos señalados con asterisco (Ver tabla 2-4), no encontrándose una relación simple entre transferencia y estabilidad (Ver Fig. 2-4), y ni siquiera el hecho de que la mayor transferencia correspondiese al complejo más estable. El valor de la transferencia resulta muy similar tanto para los complejos donde se optimizó la distancia intermolecular, como para aquellos donde se supuso una distancia X, por lo que en estos complejos más que para los anteriores, resalta la importancia de las demás contribuciones para poder explicar la estabilidad. Ferguson y Garner⁽⁵²⁾ ya señalaban que la naturaleza de los complejos π no está bien entendida, no conociéndose a fondo la contribución a su estabilidad de: la polarización, resonancia, fuerzas de Van der Waals, interacción ácido-base. Algunos prominentes investigadores^(28, 39, 53-55) se inclinan a creer que el factor más importante se debe a la polarización⁽⁵⁶⁾.

Al analizar la relación entre la transferencia y la distancia intermolecular para las conformaciones de la Fig.2-1a y c del complejo Bromo-Benceno (ver Fig.2-5), puede observarse como a medida que se acercan donador y aceptor aumenta la transferencia, hasta llegar a un máximo, el cual no coincide con la distancia de equilibrio. Aunque para estas conformaciones encontramos que a mayor transferencia existe mayor estabilidad (Ver Fig.2-6), el que no coincida la más alta transferencia con la distancia de equilibrio intermolecular, y el que en las series en las que varía la naturaleza del donador no obtengamos relación alguna entre transferencia y estabilidad, no nos permiten concluir afirmativamente que la transferencia juega el papel más importante en la estabilidad de estos complejos, pero sí señalar que la transferencia no debe ser subestimada al determinar las propiedades en el estado basal, sobre todo en la determinación de la estructura más estable.

En el rango de distancias intermoleculares estudiados (1.6-1.75 Å) para la serie de complejos con el Bromo como aceptor, se observa una relación entre la distancia y la transferencia (Ver Fig.2-7), que coincide con lo encontrado, para el mismo rango, en los complejos de la Fig.2-1a y 1c. En las gráficas de la Fig.2-8 para el Bromobenceno como aceptor no encontramos, en el rango estudiado, el máximo para la transferencia. La única anomalía es el mínimo en 1.692 Å para el caso del Bromobenceno-Bromobenceno, mismo que tiene la menor energía de estabilización y la mayor transferencia en la serie de la tabla 2-4.





5) Distribución de la Transferencia en el Aceptor. "Efecto Jeringa" y su Relación con la Estabilidad del Complejo.

Al analizar la distribución de la carga transferida al aceptor, encontramos que existe una distribución heterogénea en los átomos de éste. En la tabla 2-5 podemos observar cómo para los dos grupos de complejos con el Bromo como aceptor, más del 50% de la densidad electrónica transferida permanece en el Bromo más alejado al donador. En el caso 1 b (0° y 90°), como era de esperarse, la distribución es igual en los dos Bromos. En la tabla 6 se analiza la serie de los complejos del Bromobenceno como aceptor, encontrándose, en los casos donde optimizamos la distancia intermolecular, la misma desigualdad. A esta distribución le llamaremos "Efecto Jeringa" cuando la mayoría de la densidad electrónica permanezca en los átomos más alejados al donador, y se expresará como el exceso sobre el 50% de la densidad electrónica que no permanece en el Br_1 . Este efecto tiene sus antecedentes en trabajos de Fairbrother⁽⁵⁰⁾ y Dewar⁽⁵¹⁾ donde consideraban que las estructuras BzX^+X^- eran las indicadas para representar a los complejos entre el Benceno y el Iodo. Dewar⁽⁵¹⁾ considera que la estructura BzX^+X^- es la correcta, lo que Mulliken excluye por simetría, ya que acepta que esto sería posible para el modelo axial (Ver Ref. 1 pag. 818).

El "efecto jeringa" tiene como única explicación, la estabilidad electrostática que adquiere el complejo, ya que de no ser así habría una fuerte repulsión entre la nube de electrones del compuesto aromático y la carga total en el Bromo que directamente actúa

TABLA 5

"Efecto Jeringa": Complejos Bromo Como Aceptor

Donador	Conformación	Distribución Electrónica Br ₁	Densidad Transferida Br ₂	Efecto Jeringa %
C ₆ H ₆	b (0°)	0.288	0.288	No por simetría
	b (90°)	0.295	0.295	No por simetría
	c	0.140	0.269	15.72
	d	0.139	0.264	15.42
	a	0.348	0.397	3.4
C ₆ H ₅ Br		0.322	0.370	3.46
o-C ₆ H ₄ Br ₂		0.298	0.360	5.2
p-C ₆ H ₄ Br ₂		0.325	0.364	2.90
m-C ₆ H ₄ Br ₂		0.320	0.320	0.7

TABLA 6

"Efecto Jeringa": Complejos Bromobenceno Como Aceptor

	Br	Otros Atomos	
C ₆ H ₆	0.278	0.325	3.89
C ₆ H ₅ Br	0.277	0.330	4.36
m-C ₆ H ₄ Br ₂	0.264	0.295	2.77
o-C ₆ H ₄ Br ₂	0.302	0.272	- 2.62
p-C ₆ H ₄ Br ₂	0.302	0.270	- 2.89

como aceptor. Una comprobación a ésto se tiene en el caso de la conformación de la Fig. 24b, donde, al no poder tener una distribución heterogénea, no se alcanza un equilibrio electrostático, lo que explica el que no sea la conformación más estable a pesar de tenerse la mayor interacción de los Bromos con el Benceno. La menor o mayor interacción es lo que explica la estabilidad de la forma 1b con respecto a las formas 1c y 1d. Aunque el efecto jeringa tiende a aliviar la repulsión para aquellas conformaciones donde sea posible, no es el factor que determina la conformación más estable para un complejo, aunque explica, eso sí, la posibilidad de que existan conformaciones aparentemente muy impedidas, como se hizo en el párrafo anterior.

Es curioso hacer notar que en el caso del $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Br}_2\text{-Br}_2$ donde tenemos la más baja transferencia (Fig. 24) y una relativa buena estabilidad, casi no hay efecto jeringa, mientras que en el caso del $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br-C}_6\text{H}_5\text{Br}$ donde tenemos la estabilidad menor para la serie de los complejos del Bromobenceno como aceptor, la transferencia es mayor, lo mismo que el efecto jeringa. Estos hechos nos hacen pensar en el papel de las demás contribución a la estabilidad de estos compuestos.

Con el objeto de percatar los alcances del efecto jeringa se llevaron a cabo los cálculos de los complejos de la Fig. 2-9, y los indicados en la tabla 2-7.

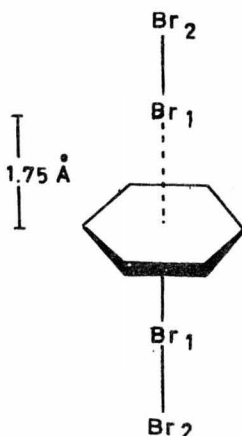


Fig.29

En el complejo de la Fig.2-9 encontramos un ΔE muy grande de -15.7094 eV, en comparación con -8.3785 eV para el caso con una sola molécula de Bromo. La transferencia sobre cada Br_2 fué de 0.5852; siendo el efecto jeringa -3.78%. El que no haya efecto jeringa se debe a que la pérdida total en densidad electrónica para el benceno es de 1.1704, lo que permite a los bromos más cercanos a éste, permanecer con un mayor porcentaje de lo transferido, ya que la repulsión disminuye considerablemente. La estructura se podría escribir de la siguiente manera $\overset{\delta-}{Br_2} - \overset{\delta+}{Br_1} - \overset{\delta-}{Br_2}$ con una estructura $\overset{\delta+}{Br_2} - \overset{\delta-}{Br_1}$ parcial para cada Br_2 , contrario a lo que ocurre en el complejo $C_6H_6-Br_2$.

Este cálculo es una primera aproximación a la estructura cristalina encontrada para el $C_6H_6-Br_2$ por Hassel y Stromme⁽⁴⁷⁾, lo que nos permite explicar su estabilidad, ya que es uno de los

pocos complejos que se han podido obtener en estado sólido. Se indica que es sólo una primera aproximación, puesto que en la estructura cristalina la interacción de cada bromo con cada benceno tendría que ser descrita por potenciales adecuados que nos permitiesen calcular, no dos o tres moléculas, sino un cúmulo suficientemente representativo. Los métodos⁽⁵⁷⁾ que llevan a cabo cálculos en cúmulos han empezado a desarrollarse y a aplicarse con éxito para metales o moléculas pequeñas. En este punto surgen varias interrogantes propias del hecho de estar estudiando moléculas aisladas: 1) Como lo apuntan Andrews y Keefer⁽¹³⁾ respecto a la formación del complejo $C_6H_6-Br_2$ en solución, no se pueden usar modelos sencillos para describir todos los complejos individuales que se pueden presentar, ya que las múltiples colisiones, por tratarse de complejos débiles^(34,36,58,59), permitirán la formación de estructuras menos estables que la axial; 2) las distancias obtenidas se subestiman, pudiéndonos servir de ejemplo la distancia encontrada por Hassel y Stromme⁽⁴⁷⁾ de 3.36 entre el Bromo y el Benceno contra la encontrada por nosotros de 1.75 Å. 3) La transferencia tiende a exagerarse en la medida en que no se permite una buena convergencia.

Los cálculos de las moléculas de la tabla 2-7 resultan sumamente interesantes. Para el complejo más estable, o sea para la conformación (b), tenemos una mayor transferencia, junto con un efecto jeringa de 8.93%, que es uno de los mayores encontrados para el Bromo. La transferencia de densidad electrónica sobre el Bromo tiene, en este caso, la particularidad de provenir en un 66.85%

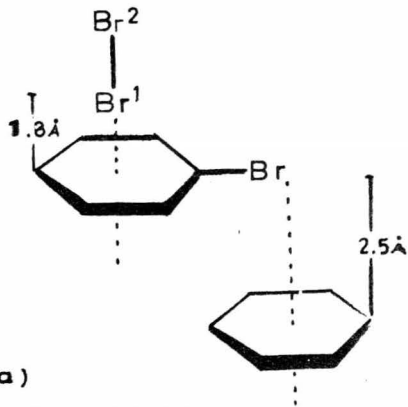
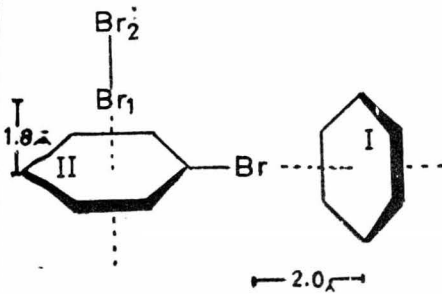
COMPLEJO		transferencia	ΔE (eV)	efecto jeringa%	% donado por	
(a)					C_6H_6	C_6H_5Br
		0.569	8.8493	6.5	17.57	82.43
(b)		0.591	12.9103	8.93	66.85	33.14

TABLA 2-7

del Benceno y tan solo un 33.14% del Bromobenceno, actuando este último más que nada como un puente, lo que permite alcanzar gran estabilización ($\Delta E = 12.9103$), valor que es equiparable al del complejo $\text{Br}_2\text{-C}_6\text{H}_6\text{-Br}_2$. Para la estructura (c) tenemos una transferencia menor en un 3.74%, contribuyendo el Benceno a ésta solamente con un 17.57%, por lo que se encuentra una estabilización menor en un 2.4%.

En primera instancia, estos resultados nos confirman, indirectamente, la validez de extender a todos los complejos la configuración axial obtenida para el complejo $\text{C}_6\text{H}_6\text{Br}_2$. La transferencia es la explicación de la mayor estabilidad de la conformación (b) sobre la (a).

La interacción que existe entre las nubes electrónicas de los dos anillos de la forma (a), implica una gran repulsión electrostática, que disminuye notablemente la transferencia del benceno. Esto fue comprobado posteriormente en un cálculo entre una pareja de Bromobencenos en dicha posición; (Fig.2-10a) y otro entre Benceno-Benceno donde el eje de simetría C_6 coincide para las dos moléculas (Fig.2-10b).

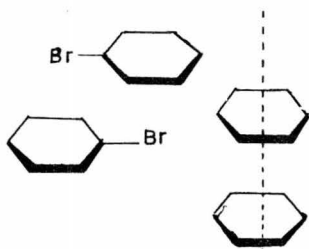


Fig.2-10a

Fig. b

En estos cálculos no solamente no existe transferencia sino tampoco se tiene energía de enlace.

En estudios posteriores reconocemos que existe la posibilidad de que, en el caso del Bromobenceno como aceptor, exista una mayor estabilización si el Bromobenceno se inclina hacia un lado como lo muestra la figura 2-11.

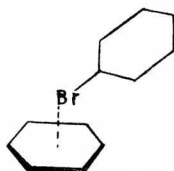
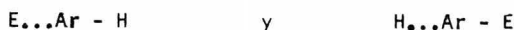


Fig.2-11

6) Relación Entre la Transferencia de Carga y la Halogenación en Anillos Aromáticos.

Nagakura y Tanaka⁽⁵⁹⁾, en base a la observación de que sólo ocurrían reacciones de sustitución cuando la afinidad electrónica del agente electrofílico es mayor que el potencial de ionización del compuesto aromático, sugirieron la presencia de un complejo de transferencia de carga en las reacciones electrofílicas en sustitución, de acuerdo a la teoría de transferencia de un electrón para reacciones orgánicas, propuesta por Weiss⁽⁶⁴⁾.

Brown⁽⁶⁰⁾ estudiando la relación entre los complejos moleculares y las sustituciones electrofílicas en anillos aromáticos, ha propuesto como intermediarios, complejos del tipo:



a lo que seguiría una pérdida catalítica básica de protones. Esto le ha permitido predecir la orientación y las reactividades específicas de los compuestos aromáticos.

Como es bien conocido, en la bromación del Benceno, en un paso inicial se necesita de un catalizador -siendo el más común el Fe- el cual al reaccionar con el halógeno permite la formación de la especie reaccionante. Ahora bien, una vez formadas las primeras moléculas de Bromobenceno, la reacción es autocatalítica, obteniéndose si existe la cantidad requerida de Bromo, el orto y para dibromobenceno.

En las soluciones donde se efectúa la reacción pueden jugar un papel importante, la formación de los complejos de transferencia, no en el sentido que propone Brown⁽⁶⁰⁾, sino en la mera activación del Carbono o la mayor acidificación de los hidrógenos, para que ocurra la sustitución. O sea, con los estudios realizados, ésta será una primera aproximación para tratar de comprender el papel de los complejos de transferencia de carga, sin considerar la presencia de agentes electrofílicos, para entender las reacciones de sustitución.

Por otro lado se ha demostrado^(61,62,63) que las densidades electrónicas son una buena aproximación para predecir la orientación debida a sustituyentes, en reacciones de sustitución en anillos aromáticos.

En primer lugar tenemos que, con la formación del complejo de transferencia entre el Bromo y el Benceno, los hidrógenos de este último adquieren un carácter ácido del 4.6% mayor que en el Benceno aislado, lo que permitiría su sustitución más fácilmente.

En segunda, si nosotros analizamos la distribución electrónica sobre los átomos en el Bromobenceno (Ver Fig.2-12), veremos

como efectivamente los hidrógenos más ácidos son los que se encuentran en posición orto, (ver valores que están entre paréntesis en la figura adyacente), con lo que predeciríamos orientación a orto, pero no en posición para. Más aún, al analizar la densidad electrónica sobre cada C-H vecinos, y aceptando que la especie reactiva sea de carácter electrofílico, predeciríamos orientación en meta (!?).

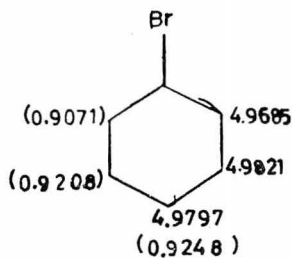


Fig.2-12

Al considerar al Bromobenceno en el seno de la reacción, tendremos tres posibilidades para formar complejos de transferencia del tipo de los estudiados anteriormente, que son: $\text{Br}_2\text{-C}_6\text{H}_5\text{Br}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br-C}_6\text{H}_6$ y $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br-C}_6\text{H}_5\text{Br}$. Para los casos en que el Bromobenceno actúa como aceptor (Ver Fig.2-13) la distribución electrónica sobre cada C-H vecinos, nos predice una orientación en la posición orto o para, lo mismo que el carácter ácido de los hidrógenos (siendo su densidad electrónica la indicada entre paréntesis), lo que podría explicar en cierto modo la autocatálisis en la reacción, una vez formadas las primeras moléculas de Bromobenceno.

Para el caso del $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br-Br}_2$ tenemos una distribución bastante homogénea para el caso de los hidrógenos, mientras que por entidad C-H habría una pequeña preferencia por la orientación meta o para. Lo que nos hace afirmar que no se formará el metaBromobenceno, es que la especie electrofílica atacará aquel anillo aro-

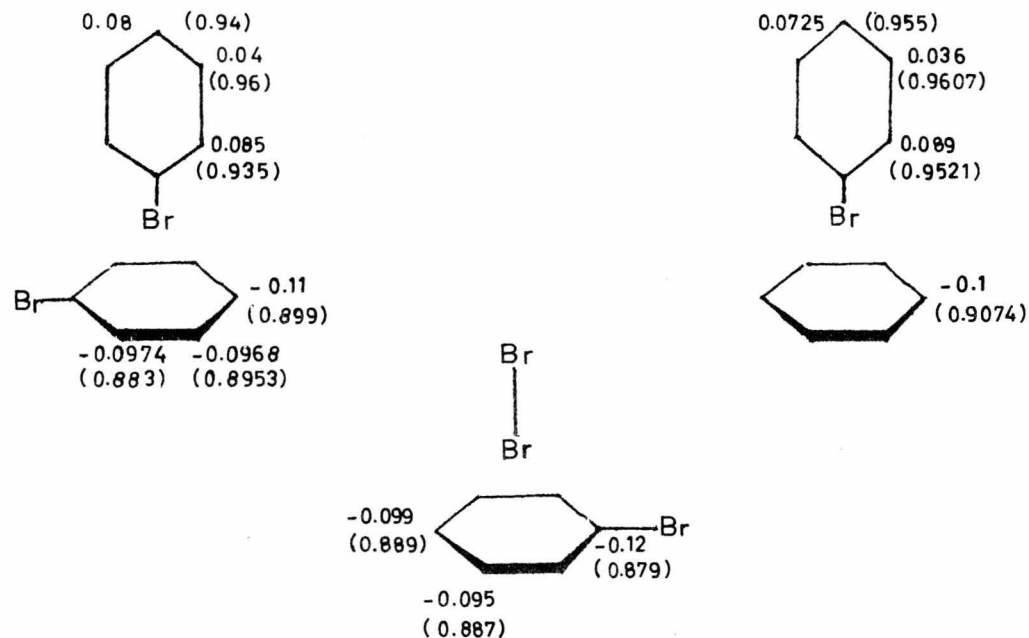


FIG.2-13

DISTRIBUCION ELECTRONICA PARA LOS COMPLEJOS $C_6H_5Br-Br_2$, $C_6H_5Br-C_6H_5Br$ y $C_6H_5Br-C_6H_6$

mático donde la densidad electrónica de la nube π sea mayor. Las diferencias de densidad electrónica en el Bromobenceno cuando actúa como donador o aceptor es de 1,2972 electrones más para este último, lo que explicaría el ataque al Bromobenceno aceptor y la consecuente orientación a orto o para. En el complejo $C_6H_5Br-C_6H_6$ los hidrógenos del Benceno son 3,09% más positivos, lo que también facilitaría la bromación en éste.

CAP. III. CALCULOS TEORICOS DE DIFENIL ETHERS BROMADOS. FORMACION
DE UN COMPLEJO DE TRANSFERENCIA DE CARGA INTRAMOLECULAR
Y SU RELACION CON LA ESTABILIDAD.

1) Sumario.

En el capítulo anterior se encontró una nueva forma para describir la transferencia de densidad electrónica en los complejos intermoleculares. Esta descripción cualitativa emite conclusiones acerca de la estabilidad de las distintas conformaciones en cada complejo, y su relación con la naturaleza del aceptor.

Con ésto como antecedente se buscó la posibilidad de obtener resultados positivos para complejos intramoleculares del tipo de difenil éteres bromados. Como cálculos de referencia se escogieron aquellas configuraciones donde no existe una interacción entre alguno de los Bromos del anillo interno y la parte donadora que correspondería al llamado anillo externo. El estudio específico de este compuesto, tiene como un objetivo analizar en qué medida Lehmann⁽⁴⁵⁾ acierta al postular que en las hormonas de la tiroides y/o compuestos con actividad tiromimética, es fundamental la formación de un complejo de transferencia de carga, lo que se analizará en el último capítulo. Al comparar las densidades electrónicas de las configuraciones donde es posible una interacción entre la parte aceptora y la donadora, con las de los cálculos de referencia, la configuración más estable para este compuesto resulta similar a la propuesta por Lehmann (los dos anillos girados 37° de su posición coplanar). Se encontró además que el Bromo del anillo interno que actúa directamente como aceptor tiende a acercarse al anillo externo, lo que va seguido de un aumento en la transferencia. No se puede concluir que la transferencia sea el factor primordial en la estabilización, al no obtenerse relación entre ambos factores.

Respecto a la carga transferida no se encontró la distribución heterogénea característica del efecto jeringa, obtenida en el caso de los complejos intermoleculares analizados en el capítulo anterior.

Al analizarse la contribución del oxígeno a la transferencia salieron a relucir tres cosas importantes: 1) el puente disminuye la transferencia; 2) se confirmó el que la configuración más estable para los complejos intermoleculares sea la predicha en el capítulo anterior; 3) se confirmó el que la configuración más estable para un complejo esté en relación con la transferencia.

2) Complejos de Transferencia de Carga Intramoleculares.

Mulliken⁽⁶⁶⁾ denota como "complejos de transferencia de carga intramoleculares" a aquellos sistemas donde en la misma molécula ocurre un efecto de transferencia de una porción a otra. Aunque él en sus ejemplos siempre se refiere a transferencia en átomos vecinos, una serie de evidencias⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾ han permitido encontrar la formación de este tipo de complejos en moléculas donde participan como partesceptoras o donadoras, distintas entidades químicas de la misma. Tal es el caso de los complejos encontrados por Lehmann* para algunos diaril éteres con alto impedimento estérico, mediante cálculos de momentos dipolar^(45, 71-73), estudios de NMR^(74, 75), difracción con rayos X⁽⁷⁶⁾ y con reacciones específicas como la de Janovsky en 2,4 dinitro diaril éter⁽⁷⁷⁾.

* Lehmann. Serie de artículos sobre "Diaril Eteres con Alto Impedimento Estérico" citados a través del texto.

El objetivo de los estudios de Lehmann, es fundamentar la existencia de un complejo intramolecular en las hormonas de la tiroides con lo cual piensa ⁽⁴⁵⁾ que se puede ahondar en el conocimiento de la forma en que actúan dichas hormonas. De acuerdo a los resultados obtenidos, Lehmann postula como la conformación más estable, aquella donde los dos anillos se encuentran 37° girados con respecto a su posición coplanar (Ver Fig.3-1a), lo que permite una interacción entre uno de los halógenos del llamado anillo interior y la nube de electrones del llamado anillo externo, interacción que según él, da origen a la formación del complejo.

Zenker y Jorgensen ⁽⁷⁸⁾, fueron los primeros en señalar que la conformación de la tiroxina y sus análogos debería ser importante para poder explicar su actividad biológica, proponiendo como la forma más estable aquella donde los dos anillos se encuentran en planos perpendiculares (Ver Fig.3-1b) y en la que no es posible algún tipo de interacción entre los átomos de yodo y el anillo para dar como resultado la formación del complejo de transferencia de carga intramolecular.

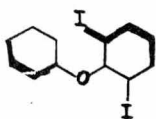


Fig.3-1a

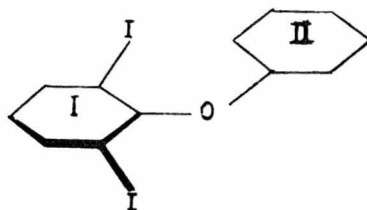


Fig.3-1b

Kier y Hoyland⁽⁷⁹⁾ con un Extended Huckel calcularon la barrera rotacional de las conformaciones de la Fig. 3-1b, encontrando para el caso del Bromo y del Iodo "derivados que son biológicamente activos", que la conformación con $\theta = 0^\circ$ y $\theta = 180^\circ$ son equivalentes, y que hay un impedimento a girar libremente. Para el caso del derivado bromado, la barrera rotacional fue de 20 kcal/mol. Para el derivado clorado prácticamente no encontraron barrera rotacional. Por último en el difenil éter, la barrera rotacional se invierte. Como se sabe E.H. exagera los valores para las barreras rotacionales lo que en este compuesto fue comprobado por Kollman et al⁽⁸⁰⁾.

Estos últimos estudiaron con el CNDO de Pople⁽⁸¹⁾, los orbitales moleculares de las distintas posibles conformaciones para: difenil éter, derivados dihalogenados (2,6) del difenil éter y el derivado metilado (2,6) del mismo. Encontraron que para los derivados con actividad tiromimética, la estructura más estable está de acuerdo con lo postulado por Zenker y Jorgensen⁽⁷⁶⁾, y con lo obtenido por Kier y Hoyland⁽⁷⁹⁾, salvo para las barreras rotacionales donde obtienen valores más pequeños, por lo que no hablan de posiciones impedidas. Sus estudios desmienten lo postulado por Lehmann⁽⁴⁵⁾. De acuerdo a sus resultados concluye: "que es la conformación de la menor energía y no la barrera rotacional la que determina la actividad biológica de los compuestos sustituidos en 3 y 5 (con respecto a la tiroxina)".

Ante las discrepancias encontradas entre algunos estudios experimentales y los estudios teóricos mencionados con anterioridad, creemos de importancia realizar un estudio exhaustivo de algún derivado de las hormonas de la tiroides, con el objeto de poder esclare-

cer el comportamiento. Se escogió para el estudio de esta investigación un derivado de la 3,5,3'-tribromo-L tironina (Ver Fig.3-2), que fue el 2,6,3' tribromo difenil éter (Ver Fig.3-1b). Se efectuaron los cálculos con el CNDO modificado por Hojer y Meza⁽⁴⁴⁾.

Los criterios para interpretar los resultados de las densidades electrónicas como transferencia, fueron algo diferentes de los considerados para complejos intermoleculares.

En este caso se tomó como referencia, aquella conformación donde las entidades que pudiesen actuar como donadoras o aceptoras, estuviesen lo suficientemente separadas como para poder interactuar, y, como consecuencia, formar el complejo. Una vez escogida la estructura de referencia se compararon las densidades electrónicas atómicas del donador o del aceptor de ésta, con las densidades electrónicas atómicas de la supuesta conformación donde podría ser posible la formación de un complejo de transferencia de carga. A la suma de las diferencias de estas densidades electrónicas en la parte aceptora o en la donadora, es lo que se interpretó como transferencia, cuando su valor iba más allá de una simple perturbación. Un ejemplo de lo anterior se presenta en la Fig.3-3, la cual será explicada con detalle posteriormente. La estabilidad relativa se obtuvo mediante la comparación de las energías de unión de las distintas estructuras, respecto a la de referencia.

3) Cálculos de Referencia.

Construyendo un modelo del 2,6,3' tribromo difenil éter, se observa que las conformaciones de la Fig.3-1b son aquellas donde no es posible tener interacción entre la nube electrónica π del

anillo II o externo con alguno de los bromos del anillo interno, lo que nos permite afirmar que en dichas conformaciones no se forma un complejo de transferencia intramolecular. El ángulo para la unión COC, fué de 120°.

En la tabla 3-1 mostramos para $\theta = 0^\circ, 90^\circ, 180^\circ$, las energías de unión, los potenciales de ionización y la densidad electrónica en el anillo I (sin incluir al oxígeno). En primer lugar se tiene que la conformación para $\theta = 90^\circ$ es la más favorecida siendo la barrera rotacional del orden de 0.76 Kcal/mol.

Estos resultados son totalmente contrarios a los obtenidos tanto por Kier y Hoyland⁽⁷⁹⁾, como por Kollman et al⁽⁸⁰⁾ en el cálculo de esta barrera rotacional.

Tabla 3-1

Energía de Unión, Potencial de Ionización y Densidad Electrónica -del anillo interno-, para las conformaciones de referencia.

(Ver Fig. 3-1b).

θ	Energía de Unión (eV.)	Potencial de Ionización (eV.)	Densidad Electrónica -del anillo I o interno-
0°	- 158.09	8.70	40.9636
90°	- 159.54	8.68	40.9756
180°	- 158.07	8.66	40.9606

Como cálculo de referencia se tomó aquel donde $\theta = 90^\circ$. Dicha elección fue totalmente arbitraria, ya que al comparar la distribución de la densidad electrónica en cada una de las conformaciones encontramos una gran similitud entre ellas (Ver tabla 3-1). En este punto coincidimos con lo reportado por Kollman et al⁽⁸⁰⁾, en cuan-

to a que las conformaciones "proximal" ($\theta = 180^\circ$) y "distal" ($\theta = 0^\circ$) del Bromo con respecto al anillo interno son prácticamente equivalentes, encontrando en nuestros cálculos una preferencia de 0,4289 kcal/mol para la distal. Kollman⁽⁸⁰⁾ encuentra en el derivado iodado una preferencia, por la conformación "proximal" de 0,2 kcal/mol, mientras que Schussler⁽⁸²⁾ habla de 0,85 kcal/mol. Recientemente Camernam^(83,84) en estudios de Rayos X en la 3,5,3' triiodo tironina y en el 3,5,3' triiodo propionato de etilo han demostrado que el iodo 3' se encuentra en la posición "proximal" con respecto al anillo interno, mientras Cody y Duax⁽⁸⁵⁾ encontraron preferencia por la posición "distal".

4) Conformaciones más Estables. Cálculo de la Transferencia.

En primera instancia se efectuó el cálculo de la conformación presentada en la Fig.3-2. Como se puede apreciar, se invirtió el orden de los anillos con respecto a la conformación de referencia (Ver Fig.3-1b), con lo que uno de los Bromos del anillo interno apunta directamente a la nube de electrones del otro anillo. Con esto se puede pensar que a un ángulo para COC de 120° , debe tenerse una de las conformaciones donde puede presentarse formación de un complejo de transferencia de carga.

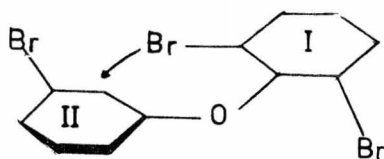
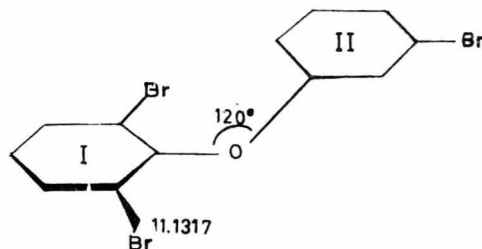


Fig.3-2

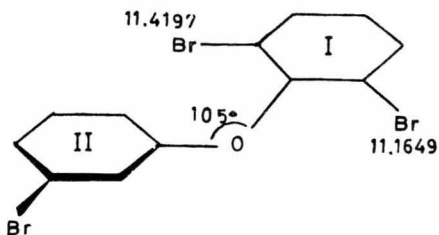
DENSIDAD ELECTRONICA EN CADA GRUPO CBr, CH, C u O PARA EL 2,6,3' TRIBROMO DIFENIL ETER



CALCULO DE REFERENCIA

$$\sum_i q_{Ii} = 40.9636$$

$$\sum_i q_{IIi} = 34.8900$$



FORMACION DEL COMPLEJO DE TRANSFERENCIA DE CARGA

anillo I = aceptor

anillo II = donador

$$\sum_i q_{Ii} = 41.3521$$

cálculo de la densidad electrónica aceptada

$$\sum_i q_{Ii} - \sum_i q_{Ii} = 0.3885$$

$$\sum q_{IIi} = 40.6481$$

cálculo de la densidad electrónica transferida

$$\sum q_{IIi} - \sum q_{IIi} = -0.3882$$

FIG. 3-3

Tabla.3-2

Optimización de la energía con respecto al ángulo COC.

COC °	Energía de Unión (eV.)	Potencial de Ionización (eV.)	Transferencia (de Electrones)
125	- 160.57	8.20	0.067
120	- 161.02	7.81	0.106
115	- 162.06	7.49	0.164
110	- 163.21	6.92	0.263
105	- 164.29	6.28	0.389
103	- 164.53	6.01	0.444
100	- 164.59	5.26	0.519
95	- 162.57	4.38	0.584

La energía para el cálculo de esta conformación resultó menor que para el cálculo de referencia, lo que en primer lugar no coincide con lo encontrado por Kollman⁽⁸⁰⁾ para quienes esta conformación es una de las más impedidas (aunque el ángulo COC utilizado en sus cálculos fue de 108°).

Por el resultado anterior, y el que la carga cedida por el anillo que actúa como donador sea del orden de 0.1 de electrón para la conformación de la Fig.3-2, nos incitó a buscar el ángulo óptimo para la unión COC. En la tabla3-2 se resumen los cálculos obtenidos en la optimización de la energía con respecto al ángulo, habiéndose encontrado un mínimo alrededor de los 100°, como se observa en la Fig.3-4. Como se puede apreciar de los resultados resumidos en la tabla3-2, todas estas variantes estudiadas son más estables energéticamente que nuestra conformación escogida como de referencia.

Por la misma naturaleza del cálculo, o sea, por tratarse con un método aproximativo, no podemos afirmar que este valor para

OPTIMIZACION DE LA ENERGIA RESPECTO AL ANGULO COC
PARA LA CONFORMACION DE LA FIG. 2

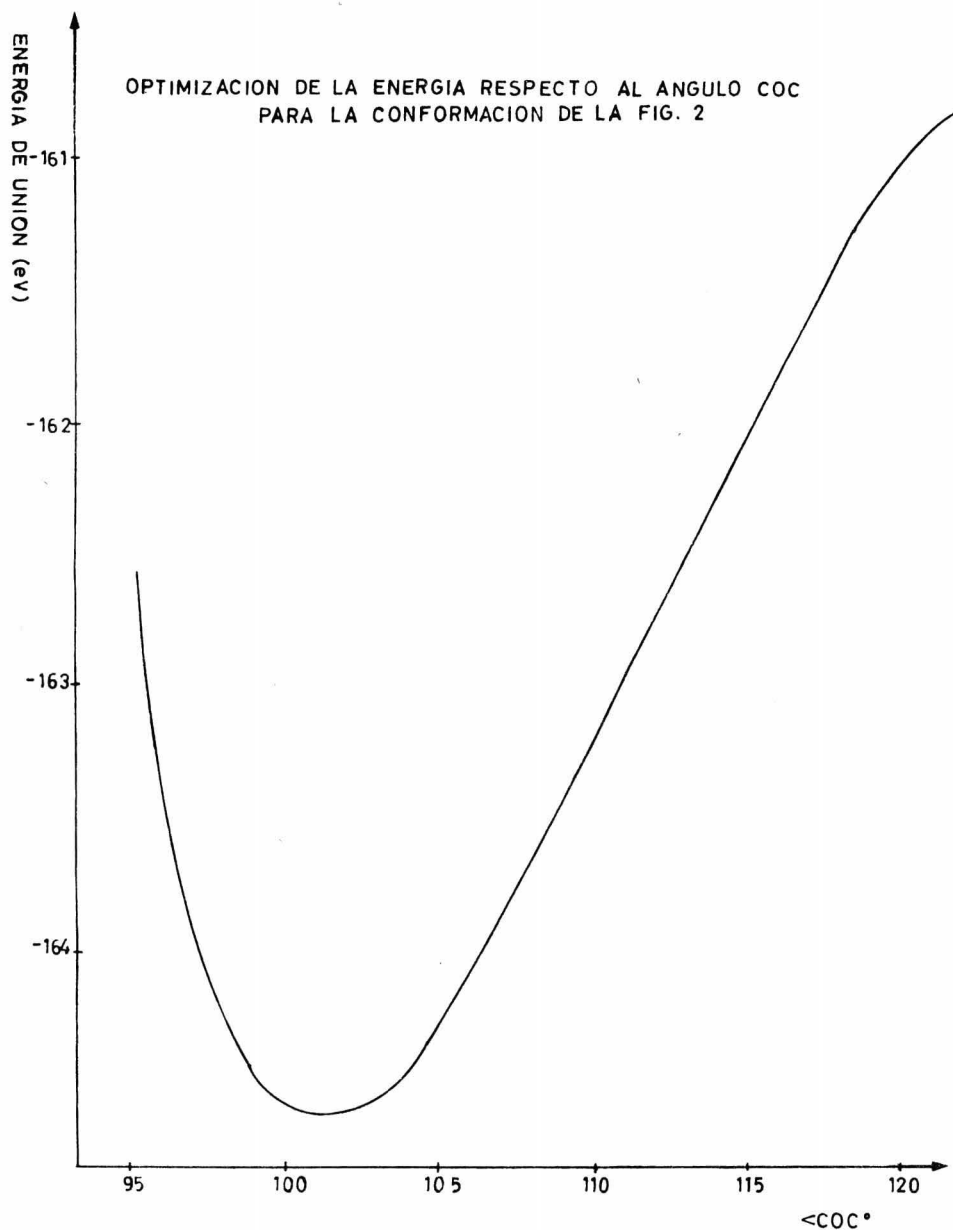


FIG3-4

el ángulo COC corresponda al valor experimental. Como se puede apreciar de los resultados obtenidos en el desarrollo de esta investigación sólo se pueden elaborar conclusiones de carácter cualitativo. En este caso se puede afirmar que el Bromo que queda encima del anillo externo muestra una tendencia a aproximarse a éste. Esta conclusión está fundamentada en los resultados obtenidos para la transferencia, ya que a medida que este Bromo se aproxima al anillo externo la cantidad de densidad electrónica cedida aumenta, pudiéndose hablar de una transferencia a partir de los 110° . Este último criterio se basa en los resultados obtenidos de los cálculos en los complejos intermoleculares análogos (ver capítulo anterior), en donde para el caso de la conformación más estable para el complejo Bromobenceno-Bromobenceno se obtuvo una transferencia de 0.6 de electrón, y para el complejo metadi-Bromobenceno-Bromobenceno 0.55. Es obvio que la transferencia disminuye en los difenil éteres, puesto que en los complejos intramoleculares las variantes para adoptar diferentes conformaciones se ven restringidas y la estructura más favorecida en los complejos intermoleculares, es imposible de obtenerse en este caso. En cuanto a la transferencia, esto es una desventaja, pero definitivamente es ventajoso el que en estos casos la parte aceptora y donadora estén unidas, ya que la formación del complejo no depende de variables como la concentración, las colisiones con el solvente, etc., sobre todo al hablar de procesos biológicos.

Por otro lado, del incremento progresivo en la transferencia a medida que disminuye el ángulo, podemos concluir que en la es-

tabilización la transferencia no juega el papel más importante, pues parecen más significativas las contribuciones debidas a la repulsión electrostática.

El decremento encontrado en el potencial de ionización a medida que aumenta la transferencia (ver tabla 3-2 y respecto al obtenido para el cálculo de referencia, puede ser un factor muy importante para la mejor comprensión de la actividad tiromimética de la 3,5,3' tribromo L-tironina. Si es válido lo postulado por Niemann⁽⁸⁶⁾, en el sentido de que los radicales semiquinona y quinona son intermediarios metabólicos en la actividad tiromimética de estas hormonas, éstos pueden hallar su explicación en el bajo valor para el potencial de ionización de la configuración más estable encontrada. Es clara la relación que existe entre este decremento del potencial de ionización con el incremento de la transferencia.

Con estos resultados se procedió a investigar las llamadas "formas torcidas" (twisted configurations). Para el caso de la conformación de la Fig. 3-2 o Fig. 3-5 ($\varphi = 90^\circ$) con un ángulo para COC de 105° se giró el anillo interno (I) 4° ($\varphi = 86^\circ$), encontrándose (ver tabla 3-3) una estabilización mayor junto con una mayor transferencia y un menor potencial de ionización, lo que concuerda con lo encontrado anteriormente. Al girar al anillo II con COC= 105° se tuvieron serios problemas de convergencia, por lo cual se hicieron los cálculos para " φ " con COC= 110° , donde como se muestra en la tabla 3-4 y la Fig. 3-6 se encontraron dos mínimos cerca de $\varphi = 74^\circ$ y $\varphi = 106^\circ$. Como era de esperarse, a medida que φ tiende a cero o a 180° , la energía aumenta considerablemente.

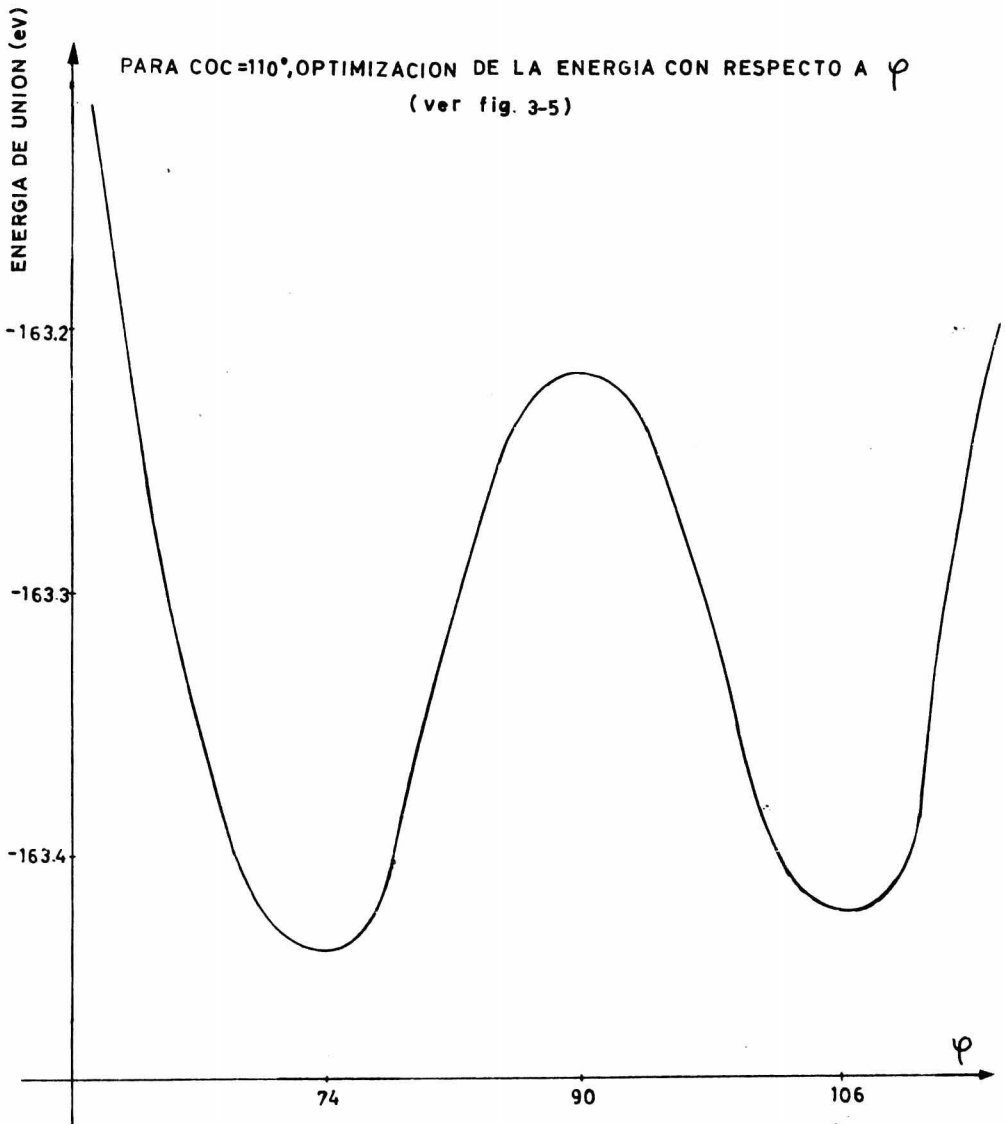


FIG. 3-6

La diferencia tan pequeña para estos dos mínimos (0 0.2 Kcal/mol) para la conformación "proximal" o "distal" con respecto al bromo 3' confirman una vez más la poca preferencia que existe para estas dos conformaciones. Tomando como referencia $\varphi = 90^\circ$ tenemos una barrera rotacional para los mínimos de 5.1 Kcal/mol, con lo que tampoco podemos hablar de conformaciones impedidas. Lo que se encuentra es una relación entre transferencia y estabilidad para las conformaciones más estables de cada serie analizada, ésto es: en el proceso de optimización de la energía con respecto al ángulo COC, para COC=110° y $\varphi = 90^\circ$ se obtuvo un valor menor en la transferencia que el mínimo encontrado al variar φ , confirmándose que a mayor proximidad entre el Bromo y el anillo externo II, aumenta la transferencia. De lo anterior se concluye una vez más que la transferencia no es la única contribución a considerar para poder explicar la estabilidad de estos complejos. La relación entre transferencia y potencial de ionización se conservó. Estos resultados concuerdan con lo postulado por Lehmann⁽⁴⁵⁾, la conformación $\varphi = 74^\circ$ coincide con la que él considera como la más estable para la L tiro-nina, confirmando hasta aquí la existencia de un complejo de transferencia de carga para este análogo de la tiro-nina. En cuanto a lo reportado por Kollman⁽⁸⁰⁾ para la 2,4 dibromo difenil éter, los resultados son totalmente opuestos.

Con el objeto de poder explicar esta diferencia, se llevaron a cabo los cálculos de la 2,4 dibromo difenil éter. En primer lugar se tomó como ángulo COC 105° el cual es muy similar

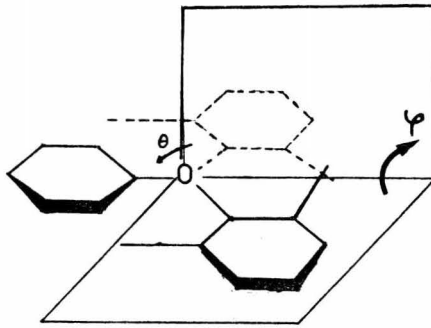


Fig. 3-5

Tabla 3-3

Cálculos Comparativos para $\psi = 90^\circ$ y $\psi = 86^\circ$, (Ver Fig. 5) con $\text{COC} = 105^\circ$.

ψ°	Energía de Unión (eV.)	Potencial de Ionización (eV.)	Transferencia de Electrones.
86	- 164.39	6.22	0.391
90	- 164.29	6.28	0.389

Tabla 3-4

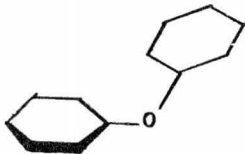
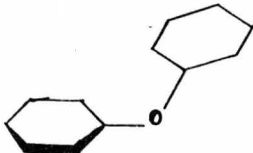
Para $\text{COC} = 110^\circ$

70	- 163.04	5.95	0.299
74	- 163.44	6.29	0.292
90	- 163.21	6.92	0.263
106	- 163.43	6.26	0.289
110	- 163.06	5.99	0.297

al utilizado por Kollman (108°). Se hicieron los cálculos para la molécula de referencia (a) y aquella donde se encontró formación de complejo (b) de la tabla 3-5. Los resultados confirman una vez más la existencia del complejo, y el que esta conformación sea más estable. Al mismo tiempo la diferencia para la transferencia con el derivado tribromado correspondiente es mínima. En lo que se refiere a los cálculos de las densidades electrónicas de referencia para la parte aceptora, la distribución es bastante similar para $\text{COC}=105^\circ$ y para $\text{COC}=120^\circ$, pues la diferencia promedio en cada átomo es de 0.023 electrones.

Tabla 3-5

Cálculos Comparativos para Distintas Conformaciones del 2,4 Dibromo Difenil Eter. $\text{COC} = 105^\circ$.

Conformación	Energía de Unión (eV.)	P.I. (eV.)	Transferencia (de Electrones)
 <p>Cálculo de Referencia</p>	- 155.03	8.63	—
 <p>Formación del Complejo</p>	- 160.00	5.88	0.38

5) Distribución de la Densidad Electrónica o Carga Transferida en el Aceptor.

Al analizar la Tabla 3-6 se observa cómo para este tipo de complejos, el bromo permanece con más del 50% de la densidad electrónica transferida. Este hecho resulta estar en desacuerdo con lo encontrado para los complejos de transferencia de carga intermoleculares, donde, como se vió en el Cap. II-5, la estabilidad electrostática era producto del llamado "efecto jeringa", mismo que se comprobó al efectuar el cálculo del complejo m-dibromobenceno (aceptor) con Bromobenceno como donador (ver tabla 3-7, Fig. b) en su conformación más estable.

Al representar gráficamente la densidad electrónica transferida al Br_2^* (en %) para $\varphi = 90^\circ$, con respecto al ángulo de la unión COC (θ) (Ver Fig. 3-7) se observa la existencia de un máximo relativo, el cual coincide con el ángulo que representa la configuración más estable ($\theta = 100^\circ$). En base a este máximo resalta la importancia de la densidad electrónica transferida al Br_2 , con respecto a la estabilidad de las distintas posibles configuraciones al variar θ para este compuesto.

* El subíndice se refiere exclusivamente a la numeración de los bromos (Ver Fig. tabla 3-6)

DISTRIBUCION DE LA DENSIDAD ELECTRONICA TRANSFERIDA
AL Br₂

CONFORMACION		TRANSFERENCIA (electrones)	DENSIDAD ELECTRONICA TRANSFERIDA	
θ	ψ		A ¹ Br ₂	%
95	90	0.5835	55.6	
100	90	0.5187	57.6	
103	90	0.4444	56.3	
105	90	0.3885	57.8	
	86	0.3910	57.6	
110	70	0.2990	58.1	
	74	0.2915	58.5	
	90	0.2631	63.2	
	106	0.2890	58.3	
	110	0.2970	57.5	

Tabla 3-6

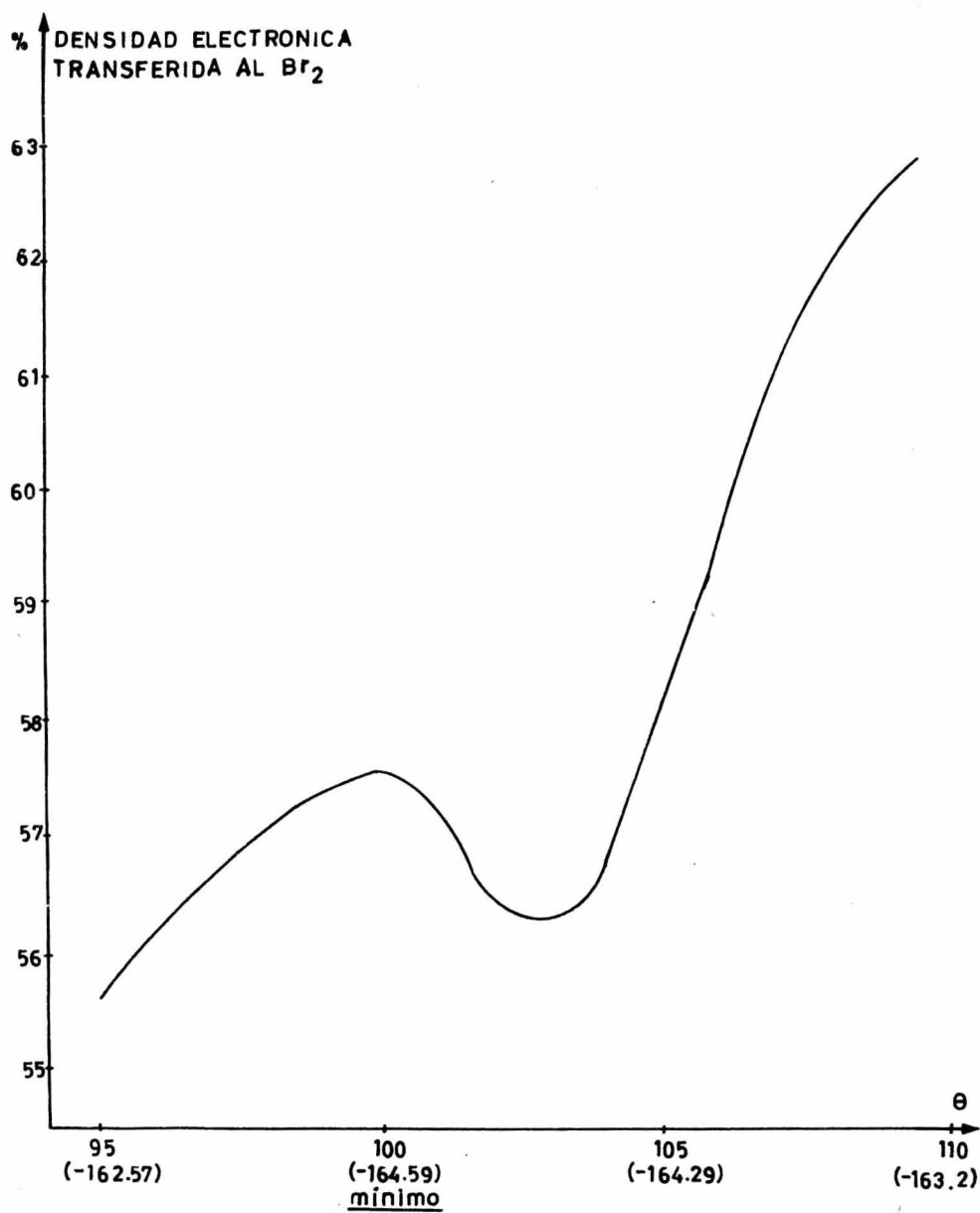


FIG.3-7

6) Contribución del Puente de Oxígeno o Etéreo a la Transferencia.

Con el objeto de percatarnos de la contribución del puente de oxígeno a la transferencia, se hicieron los cálculos comparativos de las conformaciones para $\theta = 105^\circ$ y $\theta = 120^\circ$ donde tenemos formación del complejo para el primer caso, con o sin oxígeno.

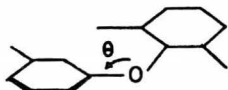
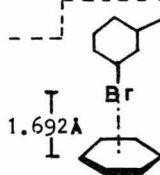
En la tabla 3-7, donde se indican los resultados obtenidos, se observa cómo el puente de oxígeno disminuye la transferencia en un 4% para el caso donde $\theta = 105^\circ$, donde es más apreciable. En general para los dos casos se observa una tendencia a disminuir la densidad electrónica cedida por el donador, con la presencia del puente de oxígeno.

Aunque la energía de unión para el complejo sin el puente de oxígeno es desfavorable en estos dos ejemplos (su valor es mayor que la suma de las energías de unión de las moléculas aisladas), se adquiere una mayor estabilización en la medida que θ disminuye, lo que va relacionado con un incremento en la transferencia.

Por último se compararon estas dos conformaciones, sin el puente de oxígeno, con aquella donde se encontró una mayor estabilización en los complejos intermoleculares analizados en el Cap. anterior (ver Tabla 3-7, Fig b). A la distancia intermolecular escogida (1.692 \AA) no tan sólo se observa una energía de unión favorable $\Delta E = 6.65 \text{ eV}$ - por cierto, este valor es más grande que el obtenido para los análogos con Bromobenceno como aceptor (ver tabla 4 Cap. II) - sino una mayor transferencia. Esto

TABLA 3-7

Contribución del Puente de Oxígeno a la Transferencia

Conformación	Transferencia		E unión (eV) Sin Oxígeno
	Sin Oxígeno	Con Oxígeno	
θ			
120	0.135	0.108	- 143.56
105	0.405	0.3885	- 144.08
			
a)	<hr/>		
		0.6059	- 165.1836
		—	Efecto Jeringa
			= 10.32%
b)	<hr/>		
Suma de las Energías de Unión Moléculas Aisladas		Bromobenceno - 77.0961	
		m-di Bromobenceno - 81.4400	
		- 158.5361 eV	

nos confirma dos conclusiones expuestas en el Cap. anterior con respecto a los complejos intermoleculares: 1) que la estabilidad de un complejo en sus distintas posibles conformaciones, es factor en buena medida de la transferencia, tal como se demostró para el caso del complejo $\text{Br}_2\text{-C}_6\text{H}_6$ (ver tabla 2-2 y Fig. 2-6 Cap. II); 2) que la conformación más estable para los complejos con aceptores del tipo " π " es aquella, donde el eje de simetría axial del anillo bencénico del donador, pasa por el bromo que interactúa con él y por el carbono impar con respecto a éste.

CAP. IV. POSIBLE FORMACION DE UN COMPLEJO DE TRANSFERENCIA
DE CARGA EN LA 3,5,3' TRIBROMO L-TIRONINA, QUE
PODRIA ESTAR RELACIONADO CON SU ACTIVIDAD TIROMI-
METICA.

1) Introducción.

En el Cap. I se vió cómo el estudio de moléculas de interés biológico, desde el punto de vista de la Química Cuántica, ha permitido comprender mejor numerosos fenómenos. Como se ha dicho a través de este trabajo, uno de los objetivos fue estudiar la 3,5,3' tribromo L-Tironina, compuesto análogo de las hormonas de la tiroides, el cual posee marcada actividad tiromimética. Por esto mismo, se consideró conveniente revisar algunos de los hallazgos que contribuyeron a esclarecer, tanto la actividad fisiológica como la posible relación estructura-actividad de estas hormonas.

En la década de 1880 cuando ya se conocían los efectos asociados a una deficiencia en la actividad de la glándula de la tiroides, siendo Kocher, en 1883, quien demuestra los efectos que se obtienen como producto de la extracción de dicha glándula. En 1891, en Inglaterra, Murran usa un extracto de la tiroides para tratar a un paciente de hipotiroidismo, demostrándose posteriormente en Alemania, que esta enfermedad podía curarse (87).

Wendel, Vermehren, Napies, Dennig, Blubtren y Wendeletadt y Roos⁽⁸⁷⁾, observan que con la curación estaba asociada una pérdida de peso y un incremento en la degradación proteica. Esto último demostrado cualitativamente por Roos en 1895, poco antes de que Baumann descubriera casualmente con sorpresa, que el Iodo estaba presente en la glándula tiroides. Al ver que

se liberaba éste con ácido nítrico en una fusión alcalina, Baumann dijo: ⁽⁸⁸⁾ "cuando yo hice la observación por primera vez, yo creí cualquier otra cosa excepto que el lodo perteneciese a mi sustancia".

A partir de este descubrimiento Kocher sugiere que se estudie la relación del lodo con la fisiología de la glándula. Baumann separa una fracción (0.2 - 0.5%) de la glándula, encontrando que posee la actividad fisiológica del extracto. Dicha fracción contenía un 10% en peso de lodo. El descubrimiento de esta fracción estimula su estudio, pero a pesar de las múltiples publicaciones ⁽⁸⁷⁾ que se hicieron en relación con las proteínas constituyentes de la tiroides y con la actividad de la fracción con estas mismas, no es sino hasta 1914 cuando se logra separar al compuesto que contiene al lodo. La experiencia médica que parecía contradecir la eficiencia de esta fracción, era el que no curaba la tetania en perros y gatos al extirpárseles la tiroides. Fue a raíz de esta contradicción que Gley y Kohn ⁽⁸⁷⁾ descubren las glándulas paratiroides causantes de dicha enfermedad, que por ser muy pequeñas y estar colocadas justamente atrás de la tiroides eran extirpadas junto con ella.

Con los trabajos realizados por Oswald, Baumann, Tambach, Hutchison, von Cyon y Roos ⁽⁸⁷⁾ se demuestra que el compuesto que contiene al lodo no existe libremente, sino asociado

a una protefna, la cual recibe el nombre de Iodotiroglobulina. La hidrólisis para poder separar esta protefna del compuesto yodado resultó un verdadero problema, ya que en la mayoría de los casos la sustancia, resultante de la hidrólisis perdía su actividad fisiológica. De la hidrólisis alcalina, se descubre que la fracción insoluble en ácido, contenía un compuesto yodado, el cual posee cualitativamente la misma actividad fisiológica de los extractos obtenidos de glándulas extirpadas. Este compuesto fue observado por primera vez, en su forma cristalina, el 25 de diciembre de 1914.

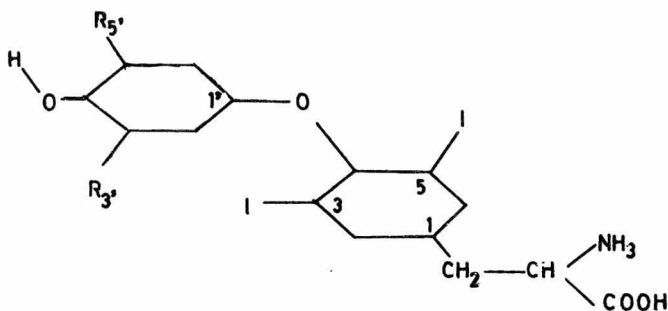
Kendall y Osterberg⁽⁸⁷⁾ de las primeras investigaciones acerca de su naturaleza química, creen que se trata de un derivado indólico, por lo que se le da el nombre de "Tiroxyindol", nombre que se abrevió a "Tiroxin". Una vez demostrado que era una sustancia básica similar al aminoácido tirosina, se le llamó tiroxina. En 1925 Harrington y Barger⁽⁸⁷⁾ dan a conocer la síntesis del derivado tetraiodado de la desiodo tiroxina, probando que correspondía por su actividad fisiológica a la tiroxina.

Más tarde se demostró que la tiroxina es un intermediario del compuesto que en realidad posee la actividad fisiológica, la 3,5,3' triiodo L-tironina.

Aunque la presencia del yodo en la tiroides es conocida desde 1895, no fue sino hasta 1957 cuando Szent Gyorgyi⁽⁸⁹⁾ lo trató de explicar, sugiriendo que por el "efecto de átomo pesado"⁽⁹⁰⁾ - (heavy-atom effect) podía estabilizar el estado triple-

te de la tiroxina o sus derivados, lo que de alguna manera tendría que ver con la regulación energética del metabolismo en el que intervienen estas hormonas. Cilento y Berenholz⁽⁹¹⁾ señalan que la tiroxina y análogos debido a la presencia del yodo pueden actuar con aceptores del tipo de los descritos por Mulliken⁽¹¹⁾. Sin embargo, estas proposiciones no explican su actividad fisiológica, y que moléculas más sencillas que contienen yodo no presentan dicha actividad, al igual que moléculas sin yodo si son tiromim ticas.

Por la sencillez de la estructura en estas hormonas, mucho se ha investigado acerca de los requerimientos estructurales necesarios para una actividad tiromimética significativa. Los requisitos más importantes son⁽⁹²⁾: 1) un diaril éter, sulfuro o estructura metano, 2) una cadena alifática en la posición L (ver Fig. 4-1) que contenga un grupo carboxílico o su precursor metabólico, siendo la alanina el grupo con mayor actividad; 3) un grupo hidroxilo con carácter fen lico, amino, u otro capaz de dar



a) $R_3 = R_5 = I$ = TIROXINA

b) $R_3 = I$; $R_5 = H$ - TRIODO L-TIRONINA

Fig. 4-1

lugar metabólicamente a un grupo fenólico con el OH en la posición 4'; 4) Halógenos, o metilos en la posición 3, 5 siendo el orden de actividad $I > Br > Cl > CH_3$; 5) una variedad de grupos en las posiciones 3' y 5' o en la posición 3', siendo el orden de actividad para la monosustitución en 3', el siguiente: Isopropil $> I >$ etilo $> Br >$ Metilo $>$ Terbitilo $>$ Fenilo $> Cl > H > F > OH$. A pesar de todos estos avances no se ha podido elaborar una teoría que relacione estos requisitos con su actividad fisiológica.

Zenker y Jorgensen⁽⁷⁸⁾ son los primeros en señalar que los aspectos conformacionales debían ser de importancia en estas hormonas, sugiriendo que adoptan la conformación mostrada en la Fig. 4-2 que como recordamos, es

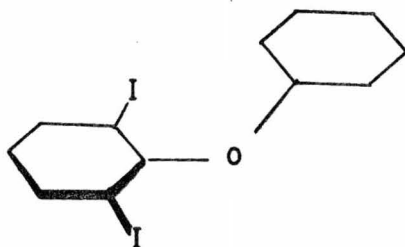


Fig. 4-2

la que se tomó como de referencia al encontrarse la formación de un complejo de transferencia de carga intramolecular.

En este tema es donde entronca el estudio, realizado en este capítulo, sobre la formación de un complejo de transferencia de carga para estos compuestos relativamente sencillos, pero de vital importancia en la regulación energética del organismo.

Lehmann⁽⁴⁵⁾ ha propuesto que una conformación torcida de cada anillo 37° de su posición coplanar (Ver Fig. 4-3) permite una interacción del yodo con el anillo externo, que adquiriría una gran estabilidad por la formación de un complejo de

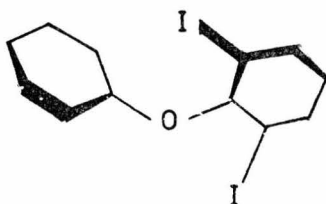


Fig. 4-3

transferencia de carga en estado excitado. Con la formación de este complejo Lehmann⁽⁴⁵⁾ explica la naturaleza de la transición singulete-triplete que los caracteriza.

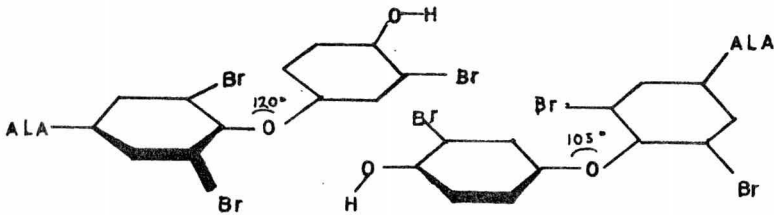
Por otro lado, Kollman⁽⁸⁰⁾ (Ver Cap. III) obtiene que la conformación más estable para los compuestos con actividad tiromimética es la propuesta por Zenker y Jorgensen⁽⁷⁸⁾ (Ver Fig.4-2), explicando el que compuestos análogos a la tiroxina no presenten actividad tiromimética, es debido a que dentro de las conformaciones más estables, se encuentren algunas que difieren significativamente de las encontradas para aquellos compuestos con actividad.



QUIMICA

2) Cálculo de la Transferencia en la 3,5,3' tribromo L-Tironina y su Relación con la Actividad Tiromimética.

Con el objeto de asegurarnos que tanto el grupo fenólico como el grupo alanina, no fuesen a cambiar significativamente la naturaleza de las conformaciones más estables para la 3,5,3' tribromo-L-tironina, se hicieron los cálculos para la conformación de referencia (Fig. 4-4) y para una de las estructuras donde se obtuvo formación de un complejo de transferencia de carga intramolecular (Fig. 4-5) en el caso del difenil éter tribromado.



ALA = Alanina

Fig. 4-4

Fig. 4-5

El estudio más completo en el difenil éter tribromado permite tener cierta seguridad de que estos dos cálculos son suficientes para emitir una conclusión al respecto.

En la tabla 4-1 se puede apreciar cómo la tendencia de los resultados es la misma que la obtenida para los cálculos de los difenil éteres bromados, es decir, que la conformación más estable corresponde

TABLA 4-1

Cálculos comparativos para las estructuras de la Fig. 4-4 (a) y Fig. 4-5 (b) en la tribromo L-tironina

Conformación	E. unión (eV)	P.I. (eV)	Transferencia
a (molécula de referencia)	- 228.58	7.98	-
b (formación complejo)	- 232.25	6.26	0.384

TABLA 4-2

Comparación entre los resultados obtenidos para la 3,5,3' tribromo L-tironina y el 2,4,3' tribromo difenil éter, con $\text{COC} = 105^\circ$

Molécula	Transferencia (en electrones)	P.I. (eV)	= E. unión referencia E. unión complejo (eV)
Difenil Eter	0.388	6.28	6.22
Tironina	0.384	6.26	3.68


TABLA 4-3

Contribución al último orbital molecular ocupado

Conformación	Contribución al último O.M. ocupado	
	Grupo	%
a (molécula de referencia)	Alanina (Oxígeno del grupo carboxilo (en la alanina 18.6) Bromo anillo interno	79.1 1.4
b (formación del complejo)	Alanina Bromo aceptor	0.29 76.3

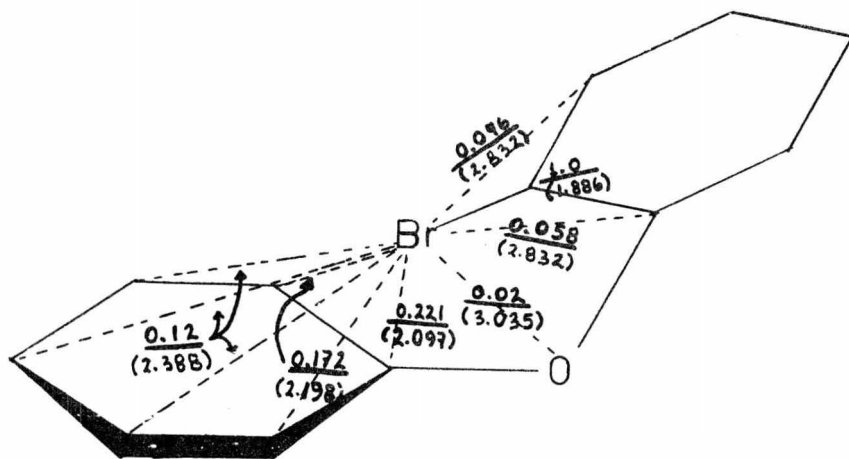
a aquella donde se presenta la formación de un complejo de transferencia de carga. Al mismo tiempo persiste el decremento en el valor en el potencial de ionización a medida de que se presenta la transferencia.

La densidad electrónica transferida al Bromo que actúa como la entidad aceptora es un 61.9% de la total, lo que comparado con lo obtenido para el tribromo difenil éter correspondiente es un poco mayor. Si se calcula la diferencia en las energías de unión entre la estructura de referencia y aquella donde se presenta transferencia se obtiene un valor de 3.68 eV, el cual resulta menor que el obtenido sin el grupo OH y la alanina (ver tabla 4-2), lo que representa para la tironina conformaciones menos rígidas. En la misma tabla 4-2 se muestran los cálculos comparativos para la transferencia y el potencial de ionización de la tironina y del difenil éter correspondiente con $\text{COC} = 105^\circ$, de donde se deduce: a) La no contribución a la transferencia, en la tironina, de los grupos OH y alanina; b) el que el decremento en el potencial de ionización se debe a la transferencia.

Un análisis del último orbital molecular ocupado, tanto para el cálculo de referencia, como para aquel en donde encontramos transferencia, se presenta en la tabla 4-3. Se puede apreciar la naturaleza tan distinta de las contribuciones a éste en los dos casos. En aquella donde se presenta transferencia, la mayor contribución pertenece al átomo de Bromo que actúa directamente como aceptor, por lo que en una primera ionización, se predeciría que el electrón saliente fuese por el Bromo, (¿qué sería en este momento - como dice Lehmann - (45) el electrón donado por la nube de electrones  del anillo externo?),

pudiendo alcanzar la molécula, inmediatamente después, su estabilización mediante la formación de un radical libre metaestable - la semiquinona que propone Niemann⁽⁸⁶⁾ -. Una posible prueba a ésto es que el radical libre del que se habla se forma en uno de los sustituyentes del anillo externo que es el que actúa como donador, mismo que queda con una carga parcial positiva, al formarse el complejo.

3) Distancias e Índices de Unión del Bromo que Actúa como Aceptor con sus Átomos Vecinos.



$$\frac{A}{(B)} = \frac{\text{índice de unión}}{(\text{distancia})}$$

Fig. 4-6

Indices de Unión y Distancias del Bromo del Anillo Interno que Actúa como Aceptor, a sus Átomos Vecinos.

Como muestra la Fig. 4-6, los valores obtenidos para los índices de unión en el caso de la 3,5,3' tribromo L-tironina, corresponden a enlaces no tradicionales, lo que hace pensar - en una primera aproximación - que la situación del Bromo se asemeja a la de un átomo en estado sólido. Es obvio que el mayor valor pertenezca a la unión con el carbono que le corresponde del anillo interior, lo mismo que a menor distancia mayor valor para el índice de unión.

Las distancias - indicadas entre paréntesis - son del orden de la distancia C-Br. La suma de los índices de unión del Bromo con sus átomos vecinos - exceptuando la del C₄ da un valor aproximado de un electrón, lo que refuerza lo expresado anteriormente, con respecto a considerar al Bromo como si estuviese en estado sólido.

Este hecho, que tiene una íntima relación con lo encontrado para la transferencia, tendrá que ser objeto de un estudio más detallado, que incluye también a los complejos intermoleculares. El método tiene que estar en correspondencia con este hecho.

4) Relaciones Estructura-Actividad.

Tanto Kollman, Murray, Nuss, Jorgensen y Rothenberg⁽⁸⁰⁾ (K) como Lehmann⁽⁴⁵⁾ (L), han tratado de explicar las relaciones conocidas entre estructura y actividad, partiendo sobre todo de los resultados obtenidos en sus investigaciones.

En esta parte del trabajo, se presentarán dichos resultados, así como, en los casos donde se tengan bases, la refutación o

contribución al mejor entendimiento de éstos: 1) sobre el grupo Alanina como ha sido sugerido por Tata⁽⁹³⁾, (K) y (L) coinciden en que su presencia sea determinante como sitio de unión para posibles receptores, así como para fenómenos de transporte.

2) El carácter aromático del anillo externo lo explica (L) en términos de la formación del complejo intramolecular, basándose principalmente en el hecho de que el análogo 1 naftil sea 20 veces más potente que su análogo bencénico⁽⁹⁴⁾, y en que con cadenas alifáticas no sea posible la formación de dicho complejo.

3) Para la sustitución en 3 y 5 (anillo interno) (K) encuentra una relación entre las barreras rotacionales con el tamaño de los sustituyentes calculados, mismo que coincide con el mayor o menor grado de actividad tiromimética.

El que el F o el H no confieran propiedades biológicas a la molécula, lo explican en términos de la conformación de menor energía, la que no coincide con la encontrada para los casos donde sí se tiene actividad hormonal.

Concluyen que son estos sustituyentes los que tienen la mayor contribución en la determinación de la configuración más estable, dejando abierta la posibilidad de que jueguen otro papel.

(L) indica que sólo el Iodo y el Bromo por ser capaces de actuar como aceptores para la formación del complejo intramolecular, son quienes pueden conferir una actividad tiromimética significativa. Esto ha sido desmentido por Jorgensen^(95,96), al descubrir que tanto la 3,5,3' trimetil L-tironina, como la 3,5, dimetil 3' isopropil L-tironina pueden sustituir en una forma satisfactoria a las hormonas de la tiroides.

Lo que se puede concluir a partir de los resultados de este trabajo, es que, en el caso de la 3,5,3' tribromo L-tironina uno de los bromos del anillo interno actúa como aceptor. Pero de esto a extender la misma conclusión a todos los compuestos con actividad tiromimética, restan por efectuar pruebas significativas, como lo sería el cálculo de la 3,5,3' trimetil L-tironina.

4) El papel del puente de oxígeno, o su sustitución por un grupo metilo o uno NH, es el de mantener a las dos entidades químicas juntas. Con la formación del complejo de transferencia se ganaría el tener la parte aceptora y donadora unidas, lo que como se mencionó en el capítulo anterior, anulará variables que intervienen en la estabilización de los complejos intermoleculares en solución. Debido a que los resultados muestran que la contribución del oxígeno a la transferencia es pequeña (ver tabla 3-7) no se le puede asociar otro papel.

5) Para (K) la sustitución en la posición 3' puede ser importante en fenómenos de transporte y distribución. Coincidimos con (K) en que la sustitución "proximal" (3') o "distal" (5') son prácticamente iguales desde el punto de vista energético. La disustitución disminuye la actividad, lo que se explica en términos de un bloqueo a entrar al sitio receptor⁽⁹⁷⁾.

(L) explica la sustitución en 3' de la siguiente manera:

- 1) la habilidad de activar al núcleo aromático introduciendo electrones,
- 2) su gran volumen protege al radical libre generado, lo que explica el que el Iodo y el isopropil sean los más efectivos.

Lo primero no se encuentra en los cálculos efectuados, ya

que el grupo que menos contribuye a la transferencia es el Bromo en la posición 3', siendo la contribución de cada orbital atómico normal. En cuanto a lo segundo, los estudios realizados no permiten emitir conclusión al respecto.

6) Parece ser que el papel del grupo oxhidrilo en la posición 4' está íntimamente relacionado con la formación de un radical libre, tal como lo ha propuesto Niemann (86).

CONCLUSIONES.

Antes que nada, en base al estudio realizado tanto con el 2,6,3' tribromo difenil éter y el 2,6, dibromo difenil éter, como en la 3,5,3' tribromo L-tironina, se puede afirmar que en la configuración más estable se detecta la formación de un complejo de transferencia de carga intramolecular, donde uno de los bromos del anillo "interno" actúa como aceptor, mientras el anillo externo, como donador. No podemos hablar de una conformación rígida, impedida estéricamente a girar, ya que al mover 16° hacia ambos lados el plano que contiene al anillo interno, y es perpendicular al externo, en la conformación donde se presenta transferencia, encontramos estabilización, siendo la energía necesaria para pasar de la conformación torcida a la perpendicular, del orden de 5 Kcal/mol, por lo que se puede pensar que el anillo interno estará oscilando en este rango.

Haciendo extensiva la conclusión presentada en el capítulo anterior, en el sentido de que a mayor transferencia menor potencial de ionización, y suponiendo que para la L-tironina la configuración más estable sea parecida a la del difenil éter tribromado ($\text{COC} = 100^\circ$ con los anillos oscilando más o menos 16° con respecto a su posición perpendicular, entonces el potencial de ionización de ésta tenderá a

ser apreciablemente bajo, lo que permitirá la formación de un radical libre sin mucho gasto de energía - lo que es necesario en los procesos biológicos - tal como ha sido propuesto por Niemann⁽⁸⁶⁾ y explicado por Lehmann⁽⁴⁵⁾ en términos de la formación de este complejo.

Las discrepancias obtenidas con Kollman⁽⁸⁰⁾ y Kier⁽⁷⁹⁾ abren las puertas a un serio cuestionamiento de los diferentes parámetros atómicos comunmente utilizados, así como el tipo de orbitales atómicos que se consideran para construir la función de onda (Ψ_{OM}). Lo principal será encontrar las limitaciones o los alcances de cada método para determinar el tipo de propiedades o moleculares que son capaces de predecir, sobre todo al tratarse de moléculas con muchas funciones base (122 en el caso de la L-tironina, al considerar a los orbitales "d" para el bromo).

Por otro lado, la validez de las conclusiones emitidas para los complejos intramoleculares analizados, sobre todo para la L-tironina, encontrarán su evidencia experimental en la determinación del potencial de ionización, o en un estudio de densidades electrónicas por difracción de electrones o métodos indirectos - para poder saber de la transferencia.

Un estudio de los estados excitados de estas hormonas, cuando se cuente con los elementos necesarios, podría aclarar acerca de una posible relación entre el estado singulete-triplete que las caracteriza y los resultados obtenidos para la transferencia en el estado basal.

Ahora bien, en cuanto a la forma en que se interpretaron los resultados de las densidades electrónicas como transferencia - recordando que lo que se hizo fue un análisis de cargas formal en el

estado basal - cabe señalar que aunque se ha discutido mucho este término ^(32,34), su evidencia en estados excitados ha sido ampliamente comprobada, aunque no bien entendida, por lo que de una manera cualitativa estos resultados podrán contribuir al mayor entendimiento en esta rama de las uniones químicas.

ABSTRACT

Abstract.

It is important to look for any evidence that could allow us to understand the activity-structure relationships in molecules, in particular those with thyromimetic activity. In this Diploma Thesis we report a preliminary but extensive research on the possible ground state charge transfer complex formation. The calculations were made with an existing modified CNDO method by Höjer y Meza⁽⁴⁴⁾; the analysis included:

1) Intermolecular Charge Transfer Complexes Between Bromine or Bromobenzene as Acceptors, and Benzene, Bromobenzene or Dibromobenzenes Acting as Donors.

The objectives of this part included the calibration of the CNDO method for charge transfer calculations to conclude on its effectiveness to study molecular complexes^(11, 12, 13).

To look for possible charge transfer in the ground state we interpreted the electron densities, resulted of the Mulliken formal charge analysis in the following way:

- A) The results of the isolated, separated, molecules were obtained.
- B) We computed the intermolecular equilibrium distance for each complex (if any) (Fig. 2-1, see note on table 2-4).
- C) At this point we sum the electron densities for all the atoms in the acceptor and separately in the donor, the sums are compared with the isolated molecule, also the difference between the complex binding energy minus the sum of the isolated molecules binding energies.

We studied some of the different possible conformations for the $C_6H_6 \dots Br_2$ (Fig. 2-1), we found:

- A) The axial model is more stable than the others, contradicting Mulliken^(11, 35) and Andrews and Keefer⁽³⁶⁾ stable

conformations, but in accordance with Hanna's⁽³⁴⁾.

- B) Stability increased with charge transfer within the range of calculations - on a non simple relation (Fig. 2-6). For the other complexes studied below (axial) we assumed the more stable geometry was also the more stable conformation.

In many of the possible complexes transference and stabilization occurs as shown in tables 2-2, 2-3, 2-4. The relation between charge transfer and stability changes when the donor changes in nature, but in an overall picture the acceptor's nature is the more important part, (Fig. 2-3, 2-4). For the Bromobenzene acting as the acceptor series the transfer decreases (table 2-4) relative to Br_2 as acceptor.

The analysis of the electron charge density interpreted as being transferred to the acceptor made evident an heterogeneous distribution. We called "syringe effect" (efecto jeringa) the excess over 50% of electron charge density transferred to the atoms in the acceptor farther from the donor. This effect was present in all cases where an intermolecular equilibrium distance was obtained, as shown in tables 2-5, 2-6. The possible explanation to this effect is the extra stabilization acquired due to relaxation of the electrostatic repulsion.

2) Intramolecular Charge Transfer Complexes Formation in 2, 6, 3' Tribromo Diphenyl Ether and 2,6 Dibromo Diphenyl Ether.

The skew conformation of the diphenyl ethers shown in Fig. 3-1B was taken as a reference because its conformation does not allow direct interaction between a Bromine in one ring with the π electron cloud in the other ring. The rotational barrier was computed with a minimum for $\theta = 90^\circ$ (table 3-1), in contrast to Kier and Hoyland⁽⁷⁹⁾ and Kollman et al⁽⁸⁰⁾.

In the analysis we found the "inner" ring as the acceptor and the "outer" as the donor.

The structure shown in Fig. 3-2 -one bromine being "over the π electron cloud of the "outer" ring- with COC angle equal 120°

turned out to be the more stable with 0.1 electron of charge transfer. (Defining the transfer as the difference between the sum of electron densities on the acceptor or donor halves, minus the sum of the electron densities of the same part of the molecule in the reference structure (Fig. 3-3)). The next step was to optimize the energy with respect to the COC angle, a minimum being near $\text{COC} = 100^\circ$ (Fig. 3-4), with an increasing of transfer when the acceptor bromine comes closer to the "outer" ring (table 3-2). It was found again a characteristic relation between transfer increase and Bromine approach to the donor (COC angle decrease)- The ionization potential decreases if the charge transfer increases.

Rotating the plane that contains the "inner" ring (Fig. 3-5), with fixed $\text{COC} = 110^\circ$, the molecule is more stable at $\psi = 70^\circ$ or $\psi = 106^\circ$ -this result shows an approximate equivalence between "proximal" and "distal" position of the 3' bromine- (Fig. 3-6, table 3-4). The same relation between higher charge transfer and lower ionization potential was found.

In the complexes the electron charge density distribution over the acceptor "inner" ring does not indicate the so called "syringe effect". The bromine closer to the "outer" ring receives more than 50% of the charge being transferred.

As oxygen bridge contribution (table 3-7) it was found: a) The transfer decreases 2-20%. b) Comparing the inter-molecular complex with the isolated molecules we find no stabilization. c) A search for the more stable conformation of the complex without oxygen bridge shows that the more stable conformation corresponds to large ground state charge transfer (several tenths of an electron).

The 3,5,3' Tribromo L-Thyronine and Its Relationship with a Charge Transfer Intramolecular Complex.

We made calculations for two conformations of this molecule, to include the effect of the OH and alanine group on the diphenyl ether. We chose the structures indicated in Fig. 4-4 as a re-

ference, and in Fig. 4-5, as the possible charge transfer complex.

The results showed:

- a) There is indication of the formation of such complex, with a decreasing in the ionization potential as the Diphenyl ether analog.
- b) The transference and I.P. values for the thyronine - and the diphenyl ether analog were equal, showing that Alanine and OH groups are not strongly related to the higher occupied molecular orbital if the charge transfer occurs. (Table 4-3)

Conclusion.

This work is related to a large amount of experimental and theoretical research, we found that non traditional chemical bonding may occur for some conformations of some molecules or molecular aggregations, a further study of this problem -- requires revision of the parameters used in semiempirical methods, ab-initio calculations and experimental work, some solid state like interactions seem important for conformational analysis.

REFERENCIAS

- 1) B.L. Van der Waerden (Ed), "Sources on Quantum Mechanics".
Dover Publications, Inc. N.Y. (1968).
- 2) Planck M., Ann. Phys., 4, 553 (1901).
- 3) Einstein A., Ann. Phys., 17, 132 (1905).
- 4) Bohr N., Phil. Mag., 6, 1, 476, 875 (1913).
- 5) Davisson C.J. y Germer L.H., Nature, 119, 558 (1927).
- 6) Schöedinger E., Ann. Phys., 81, 109 (1926).
- 7) Mulliken R.S., J. Chem. Phys., 43, 52 (1965).
- 8) Roothaan C. C. J., Mod. Phys., 23, 69 (1951).
- 9) Szent Gyorgyi A., "Introduction to a Submolecular Biology",
Academic Press, 1961.
- 10) Rosen R., "International Journal of Quantum Chemistry. Quantum
Biology Symposium No. 1, 1974. Proceeding of the International
Symposium on Quantum Biology and Quantum Pharmacology".
(per-Olov Löwdin Ed), pag. 229., John Wiley & Sons. NY (1974).
- 11) Mulliken R.S., J. Am. Chem. Soc., 74, 811, (1952).
- 12) Rose J., "Molecular Complexes", pag. 1, Pergamon Press (1967).
- 13) Andrews L.J. y Keefer R.M., "Molecular Complexes in Organic Chemistry",
Ed. Holden Day, Sn. Francisco. (1964).
- 14) Tollin G., "Radiation Research", 1960 (AEC Conference on Bioenergetics,
Brookhaven, 1959) o Garret C.G.B. Semiconductors, Cap. 15,
Reinhold Press 1959.
- 15) Lehninger A.L., "Bioenergetics", 2a. Ed. W. A. Benjamin Inc. 1971.
- 16) Pullman B. y Pullman A., "Quantum Biochemistry", Interscience
Publishers N.Y. (1963).
- 17) De Kier Lemont B., "Molecular Orbital Theory in Drug Research". Vol.
10 de "Medical Chemistry". A Series of Monographs. (Stevens G. ED.).
Academic Press. 1971. Cap. VI, Part VI pag. 129-Cap. VII Part
III, 144.
- 18) Pullman A., C.R. Soc. Biol., 139, 1956 (1945).
- 19) Boyland E. In "Electronic Aspects of Biochemistry" (B. Pullman Ed.)
pag. 155, Academic Press N.Y. 1964.
- 21) A. Epp et al. J. Am. Chem. Soc. 80, 724, (1958).
- 22) Isenberg I. y Szent Gyorgyi, Proc. Natl. Acad. Sci. V.S., 45, 1232 (1959).
- 23) Pfeiffer P., "Organische Moleküilverbindungen", 2da. Ed. F. ENKE.
Stuttgart. (1937) Citado en Ref. 12.
- 24) Bennett G.M. y Willis G.H., J. Chem. Soc., 256, (1929).
- 25) Gibson y Loeffler, J. Am. Chem. Soc., 62, 1324, (1940).
- 26) McConnell H., et al, J. Chem. Phys., 21, 66, (1953).
- 27) Hastings J.H., et al, J. Am. Chem. Soc., 75, 2900 (1953).
- 28) Mulliken R.S., J. Chem. Phys., 19, 514 (1951).
- 29) Id. J. Chim. Phys., 51, 341 (1954).
- 30) Id. J. Chem. Phys., 23, 397 (1955).
- 31) Petricolas W., J. Chem. Phys., 26, 429, (1956).
- 32) Hooper J. Chem. Phys., 41, 599 (1964).
- 33) Dewar y Thompson, Tetrahedron Suppl., 7, 97, (1966).
- 34) Hanna M. W., J. Am. Chem. Soc., 90 (2), 285 (1968).
- 35) Mulliken R.S., J. Am. Chem. Soc., 72, 600, (1950).

- 36) Keefer R.M. y Andrews L.J., J. Am. Chem. Soc., 72, 4677 (1950).
- 37) Takamura K.H., et al, J. Am. Chem. Soc., 75, 3280 (1953).
- 38) Lawrey D.M.G. y McConnell H., Ibid., 74, 6175 (1952).
- 39) Landa ver J. y McConnell H., Ibid., 74, 1221 (1952).
- 40) Foster R. y Hammick D. Ll., J. Chem. Soc., 2685 (1954).
- 41) Benesi H.A. y J.H. Hildebrand, J. Am. Chem. Soc., 70, 2382 (1948);
71, 2709 (1949).
- 42) Hammick D. Ll., et al, J. Chem. Soc., 171 (1932).
- 43) Duynstee E.F.S. y Grunwald E., Tetrahedron 21, 2901 (1965).
- 44) Höjer G. y Meza S., Acta. Chem. Scand., 26, 3723 (1972).
- 45) Lehmann F., J. Med. Chem., 15, 404 (1972).
- 46) McEachern B. y Lehmann F., J. Mol. Structure, 11, 127 (1972).
- 47) Hassel O. y Knuto Strømme, Acta. Chem. Scand., 12, 1146 (1958).
- 48) Mulliken R.S., J. Chim. Phys., 61, 20 (1964). Citado en Ref. 34.
- 49) Slifkin M.H., Nature (London) 198, 1301 (1963).
- 50) Fairbrother F., Nature, 160, 37 (1937); J. Chem. Soc. 1051 (1948).
- 51) Dewar M.J.S., Nature, 156, 784 (1945); J. Chem. Soc. 906 (1946).
- 52) Ferguson Ll. N. y Garner A. Y., J. Am. Chem. Soc., 76, 1167, (1954).
- 53) Wheland G. N., "Advanced Organic Chemistry", John Wiley and Sons, Inc.
N.Y. 1949 p. 68.
- 54) Hammick D.L. y Yule R.B.M., J. Chem. Soc., 1539 (1940).
- 55) G. Briegleb, "Zwischen Molekulare Kraft and Molekulstructure",
F. Enke, Stuttgart, 1937.
- 56) Brown H.C. y Brady J., J. Am. Chem. Soc. 74, 3570 (1952).
- 57) Keller J., Fritz J. y Garritz A., J. de Physique, Suppl. 5, 35, C-4-379 (1974).
- 58) Keefer R.M. y Andrews L. J., J. Am. Chem. Soc., 77, 2164 (1955).
- 59) G. Kortum y Walz Z. Elektrochem., 57, 73 (1955). Nagakura y
Tanaka J., J. Chem. Phys. 22, 563, (1954).
- 60) Brown R.D., J. Chem. Soc. 2232, 2234 (1959).
- 61) Fukuri Yonezawa y Shinger, J. Chem. Phys., 20, 722 (1952).
- 62) Wheland G. W. y Pauling L., J. Am. Chem. Soc., 57, 2086 (1935).
- 63) Longuet-Higgins H.C. y Coulson C.A., Trans Faraday Soc., 43, 87 (1947).
- 64) Weiss J., Trans Faraday Soc., 42, 116, (1946).
- 65) Herndon W.C., "International Journal of Quantum Chemistry. Quantum
Biology Symposium No. 1, 1974. Proceeding of the International
Symposium on Quantum Biology and Quantum Pharmacology"
(per-Olov-Löwdin Ed) pag. 123, John Wiley and Sons. N.Y. (1974).
- 66) Mulliken R.S. y N.B. Pearson, "Molecular Complexes; a lecture and
Reprint Volume", Wiley-Interscience, N.Y. 1969 pag. 291.
- 67) Cookson R.C. y Lewin N., Chem. Ind (London) 984 (1956).
- 68) White W.N., J. Amer. Chem. Soc., 81, 2912 (1959).
- 69) D'Agostino y Jaffé H. H., J. Amer. Chem. Soc., 91, 3383 (1969).
- 70) Shifrin S., "Molecular Associations in Biology", B. Pullman, Ed.,
Academic Press, New York, N.Y., 1968 p. 323.
- 71) II D.M. McEachner B. y P.A. Lehmann F. J. Mol. Structure, 7, 264
(1971).
- 72) III Ibid 7, 277 (1971).
- 73) XXII Ibid, 18, 421, (1973).
- 74) IV P.A. Lehmann F., Org. Magn. Resonance, 2, 467, (1970).

- 75) XIX Ibid Tetrahedron 30, 727, (1974).
- 76) Lehmann P. A. XI., Congreso Latinoamericano de Química. Stgo. de Chile 5, 11, (1972).
- 77) Lehmann F. y A. Ciurlizza G., Rev. Latinoam. Quim. 5, 72 (1974).
- 78) Zenker N. y Jorgensen E.C., J. Am. Chem. Soc., 81, 4643, (1959).
- 79) Kier L.B. y Hoyland J. R., J. Med. Chem. 13, 1182, (1970).
- 80) Kollman P. A. et. al, J. Am. Chem. Soc., 95, 8518, (1973).
- 81) Pople J.A. y Beveridge D.L., "Approximate Molecular Orbital Theory", McGraw-Hill Book Cia., N.Y. (1970).
- 82) Schussler G. S., Science, 178, 172, (1972).
- 83) Camerman N. y Camerman A., Science, 175, 764, (1972).
- 84) Camerman N. y Camerman A., Biochem. Biophys. Res. Commun, 48, 1433 (1972) citado Ref. 11.
- 85) a) V Cody y N.L. Duax., Biochem. Biophys. Res. Commun, 52, 430, (1973).
b) Ibid, Science 181, 757, (1973) citado Ref. 11.
- 86) Niemann C.G., Fortschr. Chem. Org. Naturst., 7, 169 (1950).
- 87) Kendall. "Thyroxine", Monograph. Series No. 47., J. Am. Chem. Soc., The Chemical Catalog., Cia. Inc. 1928.
- 88) Baumann. Veber das normale Vorkommen von Jod im Thierkörper, Z. Physiol. Chem., 1895-1896, XXI, 319-330.
- 89) Szent Gyorgyi A., "Bioenergetics", Academic Press, New York, N.Y., 1957, pp. 24 y 27.
- 90) Kasha M., J. Chem. Phys., 20, 71 (1952).
- 91) Cilento G. y Berenholz M., Biochim. Biophys. Acta, 94, 271 (1965).
- 92) Jorgensen E.C. "Medical Chemistry" (A. Burger. Ed.) Vol. 2 Wiky-Interscience, N.Y. 1970 p. 845.
- 93) Tata J. R., Annr. Rep. Progr. Chem., 60, 501 (1963).
- 94) Selenkow H. A. y Asper S.P. Jr., Physiol. Rev., 35, 426 (1955).
- 95) Jorgensen E.C. y Block P. Jr., J. Med. Chem., 16, 306 (1973).
- 96) Jorgensen E.C., Murray M. J., y Block P., Jr., J. Med. Chem., in press. Referencia citada en (80).
- 97) Jorgensen E.C., Mayo Clin. Proc., 39, 560 (1964).