

30
243



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA



**Estudio Teórico de la Formación de una Oxima y de un
Ciclo Adicional en 12-(o-Cl-fenil)-9,9-dimetil-8,9,10,11-
tetrahidrobenz(a)acridin-11-ona.**



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO

P R E S E N T A :

GUILLERMO RAMIREZ GALICIA



MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1994



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 está 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.

Jurado Asignado:

Presidente: Profa Elvira Santos Santos.
Vocal: Prof. Manuel Fernando Rubio Arroyo.
Secretario: Prof. Alejandro Pisanty Baruch.
1er. Suplente: Prof. Fernando León Cedeño.
2do. Suplente: Prof. José Gustavo Avila Zárraga.

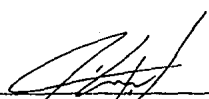
Sitio en donde se desarrolló el tema:
Instituto de Química UNAM.



Dr. Manuel Rubio Arroyo.
Asesor.



Dr. Roberto Martínez.
Supervisor Técnico.



Guillermo Ramírez Galicia.
Sustentante.

AGRADECIMIENTOS.

A los doctores Manuel Fernando Rubio Arroyo y Roberto Martínez por la ayuda brindada en todo momento.

A mis padres, Celia y Guillermo, que siempre me tendieron la mano cuando lo necesité.

Al instituto de Química por todas las facilidades brindadas para la realización de este trabajo.

Al Dr. Benjamín Ortíz Mendoza por la ayuda prestada en los momentos críticos de "impresión".

A el M. en C. Darío Martínez Uscanga por las asesorías técnicas desinteresadas.

A mis hermanos, Javier Israel y Jesús Jerónimo, por el apoyo en los momentos difíciles.

Muy especialmente a Martha por todo el amor, apoyo y comprensión que me ha dado.

A el M. en C. Gustavo Avila Zarraga por todos sus consejos siempre oportunos.

A todas aquellas personas que han participado en mi formación académica, cultural y social.

DEDICATORIAS.

Dedico este trabajo::

A mis padres, Celia y Guillermo, ya que con su ejemplo, cariño y sacrificios han logrado todo lo que soy.

A mis hermanos, Javier I. y J. Jerónimo, con la esperanza de que logren todas sus metas.

Al Dr. M. Fernando Rubio A. por toda la confianza que me ha brindado.

Al Dr. Roberto Martínez que ha sido un gran ejemplo.

A mis abuelos, Beatriz, José Isabel y María Elena, por todos los momentos felices que he pasado a su lado.

A todos mis tíos y primos.

Con todo mi amor a Martha.

Muy especialmente a Marú V., Alberto T., Gastón C., Gina N., Francisco M., Mónica M., Darío M., Dara S. y Martín T.

A Mariana R. con todo mi cariño y respeto.

A todos mis compañeros de generación (Q90).

¿Y qué? ¿Será posible que nosotros
tanto amemos la gloria y sus fulgores
la ciencia y sus placeres,
que olvidemos por eso los amores,
y más que los amores, las mujeres?.....

Al aire, pues, señores
lancemos nuestros hurras por las bellas,
por sus gracias, sus chistes, sus amores,
sus perros y sus gatos y sus flores
y cuanto tiene relación con ella.

Al aire nuestras hurras
de las criaturas por el ser divino
por la mitad del hombre,
por el genero humano femenino.

Manuel Acuña.

Indice.

Resumen.	1
Capítulo 1. Introducción.	2
Capítulo 2. Antecedentes.	5
2.1 Mecanismos de Reacción.	5
2.2 Condiciones Generales.	6
2.3 Orbitales Moleculares Frontera.	7
2.4 Mecanismo de Formación de Oximas.	10
2.5 Sustitución Nucleofílica Aromática.	12
2.6 Benzacridinas.	14
Capítulo 3. Métodos y Aproximaciones.	16
3.1 Teoría de Orbitales Moleculares.	16
3.2 Aproximación de Born-Oppenheimer.	18
3.3 Teoría Hartree-Fock SCF.	19
3.4 Orbitales Tipo Slater.	21
3.5 El Método de Pople.	21
3.6 Métodos Semiempíricos.	24
3.7 Comparación entre los métodos MNDO y AM1.	27
3.8 Potencial de Ionización y Calor de formación.	29
Capítulo 4. Resultados y Discusión.	31
4.1 Metodología Utilizada.	31
4.2 Análisis Conformacional para la Benz[a]acridinona (THBA) con R=H y o-Cl.	32

4.3 Análisis Conformacional para la Hidroxilamina.	34
4.4 Mecanismo de Reacción para la formación de una oxima para THBA con sustituyente R=-H.	37
4.5 Mecanismo de Reacción para la formación de una oxima para THBA con sustituyente R=o-Cl.	45
4.6 Mecanismo de Reacción para la formación de un ciclo adicional en el THBA con R=o-Cl.	56
Capítulo 5. Conclusiones.	63
Bibliografía.	65

RESUMEN.

En el presente trabajo se realizó la simulación del mecanismo de reacción para la formación de la oxima de la 12 - (R - fenil)- 9, 9 - dimetil - 8, 9, 10, 11 -tetrahidrobenza]acridin-11-ona con los sustituyentes R=-H y o-Cl, partiendo de un mecanismo propuesto en la literatura. También se formuló una ruta posible para la formación de un ciclo adicional en la molécula, cuando tenemos como sustituyente a o-Cl, utilizando el método semiempírico AM1.

De la reacción general, la conversión de los reactivos (A y B) a los productos (C y D) pueden estar separados por una barrera de potencial. En algún punto sobre la curva de energía potencial esta barrera puede tener un valor mínimo (TS). La energía de activación o barrera de transición, de la etapa 1 a la 2 es $\Delta H_f(\text{TS}) - \Delta H_f(1)$, igualmente, la energía de activación de 2 a 1 es $\Delta H_f(\text{TS}) - \Delta H_f(2)$.

Para un mecanismo de reacción se debe tener pruebas contundentes de la formación de intermediarios en la ruta pero ya que algunos mecanismos no pueden ser determinados por observaciones directas porque muchas veces son inadecuadas las condiciones experimentales y/o porque son demasiados rápidos lo cual no permite comprobar el posible mecanismo de reacción. Sin embargo, algunos problemas químicos pueden ser solucionados por cálculos de mecánica cuántica, principalmente por los métodos semiempíricos como los son MINDO/3, MNDO y AM1 sin alguna necesidad de experimentos, ya que se puede simular el mecanismo de manera teórica calculando los intermediarios así como los estados de transición (complejos activados) probables durante la reacción y así hacer una mejor predicción.

En el capítulo 2 se presenta un panorama general de los mecanismo de reacción así como la importancia de la química computacional para la resolución de algunos problemas relacionados con ellos. Se presentan algunos resultados descritos en la literatura donde explican, con estos métodos, algunas simulación de mecanismos de reacción. También se menciona la importancia de los orbitales moleculares frontera como indicadores de la reactividad de las moléculas en una reacción y la designación del HOMO como el centro nucleofílico y el LUMO como el centro electrofílico en una reacción.

Se menciona algunas condiciones experimentales que han llevado a la formulación general de mecanismos de reacción así como para la formación de oximas y para sustituciones nucleofílicas aromáticas y finalmente se presenta un panorama general de las benzacridinas que son nuestro sistema en estudio.

En el capítulo 3 se describen las principales aproximaciones utilizadas por los métodos semiempíricos así como sus limitaciones para

reproducir los datos experimentales. Así mismo se realizó la comparación entre los métodos semiempíricos AM1 y MNDO.

Por último, en el capítulo 4 se presentan los resultados obtenidos en el estudio de la simulación de los mecanismos de reacción en la formación de oximas de las 12-(R-fenil)-9,9-dimetil-8,9,10,11-tetrahidrobenzo[*a*]acridin-11-onas (R=H y o-Cl), así como la propuesta para la formación de un ciclo adicional cuando tenemos como sustituyente un cloro en la posición orto.

2. Antecedentes.

2.1 Mecanismos de reacción.

El mecanismo de reacción es la descripción, mediante la secuencia de etapas químicas elementales, del proceso detallado a través del cual ocurre un cambio químico. Esta secuencia de etapas esta constituida por estados de transición e intermediarios.

El mecanismo de reacción es una hipótesis, es decir, es un modelo teórico que se propone para explicar el cambio químico, a partir de esta hipótesis se pueden deducir ciertas consecuencias que pueden a su vez ser verificadas mediante otros experimentos. Así, cuando los resultados experimentales concuerdan con las consecuencias del modelo, entonces constituyen evidencias que apoyan al mecanismo propuesto.

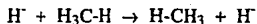
Algunos mecanismos de reacción no pueden ser determinados por observaciones directas porque estos son demasiado rápido, este obstáculo no puede ser vencido por las técnicas comunes existentes en el laboratorio para este tipo de problemas. Por lo tanto, el posible mecanismo de reacción es dejado de lado por la falta de pruebas obtenidas de la observación como lo son: cinéticas, parámetros de activación, efecto isotópico, etc. Sin embargo, varios problemas químicos han sido apoyados con una gran certeza por medio de cálculos mecánico cuánticos, sin alguna necesidad de experimentos, esto es posible al resolver las ecuaciones de onda con gran exactitud. Para lograr esto se han creado una serie de métodos a primeros principios y semiempíricos, de estos últimos destacan los métodos MINDO/3, MNDO y AM1, que producen buenos resultados para estos propósitos, principalmente cuando se trata de moléculas de capa cerrada, incluyendo a los carbenos, radicales libres, iones positivos y negativos.

2.2 Condiciones generales.

Cuando un mecanismo de reacción no puede ser determinado solo de manera experimental y se recurre a un tratamiento mecánico cuántico para explicarlo, se debe tomar en cuenta las deficiencias del método teórico. La mejor solución es realizar el estudio de manera combinado, es decir, la utilización de la teoría y la experimentación.

Comúnmente, al realizar un estudio teórico de un mecanismo de reacción se caen en errores flagrantes, por ejemplo:¹

a) El uso de modelos inadecuados, es decir, tomar "modelos" descritos para una reacción sin considerar el sistema bajo estudio, por ejemplo, la reacción hipotética para una sustitución S_{N2} :



Cuando se realiza el mecanismo de reacción para otro grupo alquil no se encuentra gran diferencia. Sin embargo, al tratar de plantear el mecanismo de reacción para la trimetilfosfina o la fosfina, el esquema anterior no es adecuado.

b) El uso de procedimientos inadecuados, es decir, tomar en cuenta los alcances de los métodos utilizados en la descripción de los mecanismos de reacción, en general, un cálculo semiempírico da buenos resultados.

c) Carencias de datos experimentales para comparación. Se ha mencionado que la simulación de un mecanismo de reacción por medio de técnicas computacionales (sean ab initio o semiempíricos) da una aproximación de lo que sucede en el experimento, pero es necesario comparar los datos calculados con los datos experimentales y relacionarlos entre sí. Se ha observado que los valores experimentales son más negativos que los calculados con AM1 (en el caso del rearreglo de Cope²).

El propósito de tratamientos semiempíricos es dar información útil a los químicos de tal manera que se tenga más bases de lo que sucede en el trabajo experimental, por ejemplo, proveer datos para una síntesis, como guía para escoger la mejor alternativa entre diferentes rutas y

para apoyar al descubrimiento y desarrollo de nuevos procesos de síntesis.

En la bibliografía se han publicado un gran número de artículos relacionados con mecanismo de reacción, por ejemplo:

El mecanismo de reacción de Canizzaro,³ el rearrreglo de Claisen,⁴ alquilación regioespecificas de amidas,⁵ cicloadiciones (2+2),⁶ (3+2),⁷ rearrreglo de Mc Lafferty,⁸ sustituciones nucleofílicas,⁹ entre otros.

2.3 Orbitales Moleculares Frontera.

El concepto de reactividad nucleofílica es el centro de la química orgánica, esta es la reacción que involucra la transferencia de electrones en el estado de transición. Ingold¹⁰ es uno de los primeros científicos en manejar que entre más básico sea un reactivo, más nucleofílico lo es, pero no debemos tomar en cuenta que el término nucleófilo se refiere a la relación que guarda un donador con un aceptor de electrones en una reacción, mientras que el término basicidad se refiere a la afinidad por un protón en el equilibrio ácido-base. Cabe mencionar que la reactividad del nucleófilo es altamente dependiente de la naturaleza del sustrato.¹¹

La teoría de Orbitales Moleculares Frontera (FMO) ha sido incorporada en los últimos años en la discusión de la reactividad química.¹² Los términos Highest Occupied Molecular Orbital (HOMO) y Lowest Unoccupied Molecular Orbital (LUMO) han sido utilizados para estos propósitos, asociándolos (en una reacción) con el nucleófilo (dador de electrones) y el electrófilo (aceptor de electrones) respectivamente. Es decir, los orbitales moleculares frontera son los que contienen la mayor información en un sistema.

En una reacción química debemos suponer que ocurren interacciones entre los orbitales moleculares de los reactivos para formar nuevos orbitales moleculares para los productos. Los orbitales que se encuentran en mayor disposición para este "reacomodo" son los orbitales moleculares frontera.¹³ Estas interacciones en una reacción (entre dos moléculas de capa cerrada) para la formación de un

producto se pueden dividir en dos tipos: a) Interacción entre el HOMO de una molécula y el HOMO de la otra y b) entre el HOMO de una molécula y el LUMO de la otra.

Para el primer caso se forman dos nuevos orbitales moleculares que se pueden considerar como de enlace y de no enlace, estando estos ocupados (hay 4 electrones, dos de cada molécula). Comúnmente, la formación del orbital molecular de enlace se realiza de manera exotérmica (E1), mientras que la energía del orbital de antienlace es endotérmica (E2). Si $E2 > E1$ la nueva molécula es inestable. Para el segundo caso, la combinación del HOMO de una molécula con el LUMO de la segunda forman dos nuevos orbitales, pero en este caso tenemos dos electrones que se encontraran en el nuevo orbital de enlace.

El progreso de las interacciones químicas se caracteriza por la reorganización de electrones.¹⁴ La formación de un nuevo enlace químico sucede entre sitios reactivos y la ruptura de éstos está dada por la desaparición de las interacciones. La función de onda:

$$\psi = \sum_{i=1}^n a_i \phi_i$$

es apropiada para revelar el origen de los enlaces químicos.¹⁵

Matemáticamente, las interacciones HOMO-LUMO están relacionadas con la teoría de perturbaciones, derivada por Klopman¹⁶ y Salem¹⁷ en donde relacionan a los orbitales moleculares ocupados (principalmente el HOMO) que interaccionan con los no ocupados (principalmente el LUMO) causando atracciones entre las moléculas.

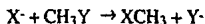
La teoría FMO se basa en los cálculos de orbitales moleculares en fase gaseosa y asocia directamente con la reactividad química a los coeficientes de la combinación lineal de orbitales atómicos (CLOA) en un sistema bajo estudio.

Se ha encontrado que la reactividad¹⁸ de nucleófilos¹⁹ frente a electrófilos es de acuerdo a la energía del HOMO, es decir entre más negativa sea ésta, el nucleófilo es más reactivo.

Hoz²⁰ sugiere que en el LUMO del sustrato se puede realizar una típica S_N2 , por ejemplo, en cationes, carbonilos, olefinas activadas y otros sustratos. Se han encontrado relaciones lineales entre las interacciones HOMO-LUMO y el logaritmo de la constante de la rapidez de la reacción (k). Por ejemplo, en dos reacciones nucleofílicas:

a) con cationes organometálicos, Sweirgart²¹ encuentra una relación lineal entre el log k y con varios cationes organometálicos y varios nucleófilos;

b) en biclobutanos activados, Hoz²² realizó ataques nucleofílicos con CH_3O^- y CN^- , encontrando que la reactividad de adición es $CH_3O^- > CN^-$. Wolfe²³ relaciona la diferencia energética HOMO-LUMO de manera inversamente proporcional al rendimiento de la reacción:



con transferencia de carga del HOMO en X^- al LUMO de CH_3Y . Por otra parte, Speranza²⁴ encuentra, en anillos de cinco miembros, que cuando la diferencia energética entre el HOMO del donador y el LUMO del aceptor se incrementa, la reacción es regulada por interacciones atractivas electrostáticas entre los dos centros reaccionantes.

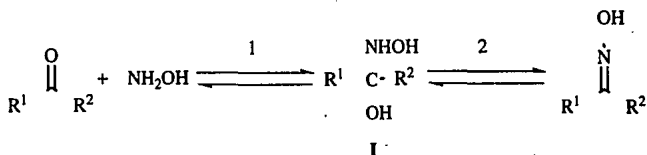
Fujimoto²⁵ realizó un estudio de reactividad de 3-metil-2-(N-cianoimino) tiazolina usando el método ab initio de orbitales moleculares (con la base GSCF3), observó que, en general, en la reacción de metilación con MeI, el nitrógeno del imino y el azufre son los centros más reactivos porque éstas presentan las mayores contribuciones al HOMO. Experimentalmente, observó que la metilación se realizó en el nitrógeno del nitrilo (que también tiene una contribución importante al HOMO), esto fue explicado por la presencia de circunstancias estéricas y la presencia de una carga positiva alrededor del centro nucleofílico que debe ser considerada.

La sustitución nucleofílica aromática de nitrobenzono con iones hidroxilos en disolventes polares se han descrito con la formación del complejo de Meisenheimer²⁶, mientras que los cálculos

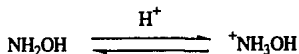
semiempíricos²⁷ sugieren un complejo de transferencia de carga del hidroxilo al electrófilo.

2.4 Mecanismo de formación de oximas.

La adición de la hidroxilamina a aldehídos o cetonas produce oximas:²⁸



siendo I el intermediario de la reacción, la cual se lleva a cabo en dos etapas que dependen del pH, que usualmente es de alrededor de 4.²⁹ Sí el pH < 4 la etapa 2 es rápida pero la etapa 1 es lenta,³⁰ ya que en estas condiciones la hidroxilamina se encuentra en equilibrio con su ácido conjugado:

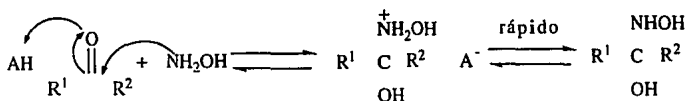


y pierde su carácter nucleofílico, por lo que no puede atacar a la cetona ó aldehído. Al aumentar el pH, la hidroxilamina se libera y por consecuencia la velocidad de reacción de la etapa 1 aumenta, pero si supera el valor de 4 la etapa 2 se vuelve lenta ya que necesita estar catalizada en medio ácido, por lo cual debe existir un compromiso con el pH para la rapidez de reacción.

En la primera etapa del mecanismo de reacción se lleva a cabo la formación de una carbinolamina como intermediario, propuesto por Sanyer,³¹ mientras que la segunda etapa se pierde una molécula de

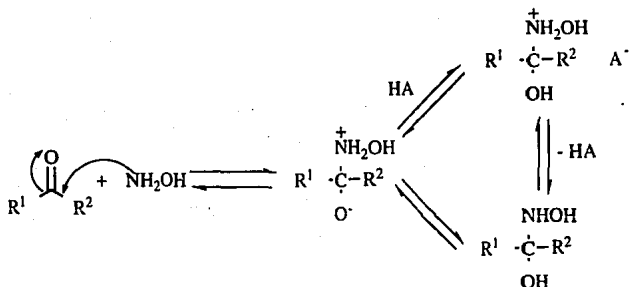
agua, en el compuesto, para la formación del doble enlace carbono-nitrógeno.

Sayer, en 1974, propone dos mecanismos posibles para la formación del intermediario:



Mecanismo 1

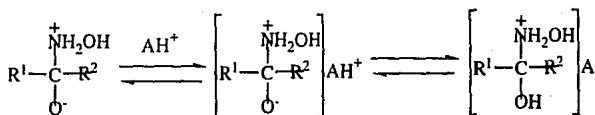
6



Mecanismo 2

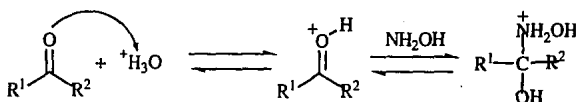
En el primero se lleva a cabo la formación del enlace N-C y la protonación del oxígeno de manera concertada, mientras que el segundo involucra la formación de un zwitterión de la carbinolamina con transferencia de un protón del medio (de un ácido) o de manera intramolecular.

Más tarde, Sayer³² hace una tercera propuesta para la formación de un complejo, entre el zwitterión y un ácido (para que el zwitterión tenga un tiempo de vida media mayor), para llegar a la carbinolamina.



Mecanismo 3

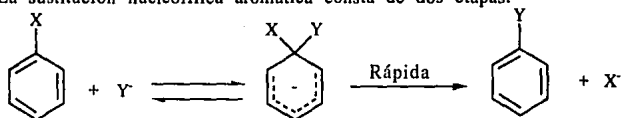
Rosenberg³³ propone la protonación del oxígeno del carbonilo y posteriormente el ataque del nitrógeno nucleofílico, involucrando una catálisis ácida.



Cocivera,³⁴ mediante un estudio por RMN observa la formación del intermediario tetraédrico (carbinolamina) en la adición de la hidroxilamina a la cetona.

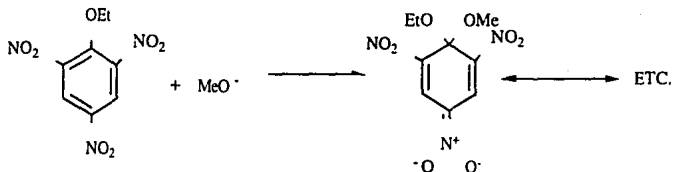
4.5 Sustitución Nucleofílica Aromática.

La sustitución nucleofílica aromática consta de dos etapas:



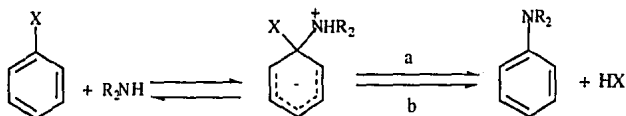
La primera etapa es usualmente la determinante en el mecanismo de reacción. La evidencia más contundente encontrada para el primer

paso de la reacción fue detectada por Meisenheimer en 1902 al observar, en la reacción entre picrato de etilo y el ion metóxido, al intermediario tetraédrico correspondiente:

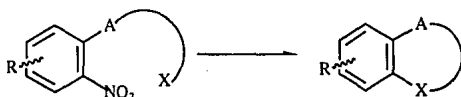


llamado sal de Meisenheimer. Posteriormente estas sales fueron caracterizadas con RMN de ^1H por Cramton y Gold³⁵ con el picrato de metilo y el 1,3,5-trinitrobenzono con metóxido de potasio, por Foster y Fyfe³⁶ con derivados de 1-alcohoxi-2,4,6-trinitrobenzenos y alcohóidos y por Servis³⁷ con derivados de 1-R-2,4,6-trinitrobenzenos y metóxido de sodio y mono-N-2,4,6-trinitroanilinas, entre otros.

Cuando la sustitución nucleofílica aromática es realizada por aminas, procede por vía de zwitterión como intermediario por dos rutas: a) de manera espontánea y b) por medio de catálisis básica, esto es dependiendo de la naturaleza de la amina.³⁸



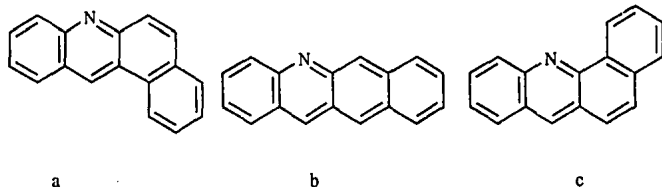
Recientemente, Radl³⁹ describe la formación de anillos adicionales por reacciones de desnitrificación nucleofílica aromática de manera intramolecular



donde R indica un grupo activante, A es la mitad del anillo incorporado y X es un nucleófilo activo, observándose la formación de anillos de 5, 6, 7 y 8 miembros.

2.6 Benzacridinas.

Las benzacridinas son arenos tetracíclicos que dependiendo de la posición del anillo D con respecto al nitrógeno en la molécula se dividen en tres series: a) benz[a]acridinas, b) benz[b]acridinas y c) benz[c]acridinas.⁴⁰



El estudio de las mismas ha dado una variedad de compuestos con actividad farmacológica ó han servido como agentes medicinales potenciales;⁴¹ estos compuestos inhiben la leucemia y la formación tumoral, así como el crecimiento de bacterias y hongos, y también son agentes antiinflamatorios, relajantes musculares y presentan actividad cardiotónica.⁴²

Algunas acridinas presentan propiedades farmacológicas, por ejemplo, a) los derivados de N-[(2-dimetil-amino)-9-amino-acridina-4-carboxamida tiene actividad antileucémica y contra el tumor pulmonar de Lewis⁴³, b) derivados de la 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ol que inhibe la acetilcolinesterasa in vitro y son activos en un modelo que puede predecir la actividad en la enfermedad de Alzheimer.⁴⁴

En la búsqueda de derivados heterocíclicos con posible actividad farmacológica, Cortés⁴⁵ sintetizó tetrahidrobenzo[*c*]acridinonas a partir de α -naftilamina, dimedona y el correspondiente aldehído aromático. Recientemente Martínez⁴⁶ siguiendo una técnica similar sintetizó 12(*o*- y *p*-R-fenil)-9,9-dimetil-7, 8, 9, 10, 11, 12-hexahidro y 8, 9, 10, 11-tetrahidrobenzo[*a*]acridin-11-ona a partir de β -naftilamina, dimedona y el correspondiente aldehído aromático. Al explorar la reactividad del grupo cetónico con el clorhidrato de hidroxilamina observó⁴⁷ la formación de un ciclo adicional en las 8,9,10,11-tetrahidrobenzo[*a*]acridin-11-ona, con rendimientos del 65, 67 y 77% para cuando los sustituyentes son *o*-OCH₃, *o*-Cl y *o*-NO₂ respectivamente. De este resultado surge el interés de realizar el estudio teórico de la formación del ciclo adicional.

3. Métodos y Aproximaciones.

3.1 Teoría de Orbitales Moleculares.

En mecánica cuántica, cualquier estado de un sistema dinámico de N partículas queda descrito tan completamente como es posible por una función $\Psi = \Psi(q_1, q_2, \dots, q_{3N}, t)$ tal que $\Psi^* \Psi d\tau$ es proporcional a la probabilidad de encontrar a q_1 entre q_1 y $q_1 + dq_1$, a q_2 entre q_2 y $q_2 + dq_2$, ..., a q_{3N} entre q_{3N} y $q_{3N} + dq_{3N}$ en un tiempo determinado.

En general, la teoría de orbitales moleculares considera que la función de onda, ψ , se puede aproximar por una combinación lineal de orbitales atómicos (CLOA),^{48 49} ϕ_i , en la molécula de acuerdo a la siguiente expresión:

$$\psi = a_1 \phi_1 + a_2 \phi_2 + \dots + a_n \phi_n = \sum_{i=1}^n a_i \phi_i \quad \dots(1)$$

donde a_1, a_2, \dots, a_n son los coeficientes de la combinación lineal. Esta función de onda es sustituida en la ecuación de Schrödinger; su notación más sencilla es:

$$\hat{H} \psi = E \psi \quad \dots(2)$$

Siendo \hat{H} el operador Hamiltoniano, que es el operador de energía cinética y energía potencial (ecuación 3)

$$\hat{H} = - \sum_i \frac{\hbar^2}{8\pi^2 m_i} \nabla^2 + \sum_{A < B} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} - \sum_i \sum_A \frac{Z_A}{R_{Ai}} + \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}} \quad \dots(3)$$

y E la energía asociada al sistema, conocida también como la energía esperada asociada al operador Hamiltoniano que se expresa como:

$$E = \frac{\int \psi^* \hat{H} \psi d\tau}{\int \psi^* \psi d\tau} \quad \dots(4)$$

siendo $d\tau$ el elemento de volumen.

Para el cálculo de esta energía comúnmente se utiliza el método variacional, el cual propone que la energía calculada (E) a partir de la ecuación de Schrödinger, proveniente de la función de onda ψ será más grande o igual que la energía que tiene el estado basal (E_0), es decir

$$E \geq E_0 \quad \dots(5)$$

De la ecuación (4) se minimiza la energía con respecto a los parámetros de variación:

$$\left(\frac{\partial E}{\partial a_j} \right)_{j \neq i} = 0 \quad \dots(6)$$

obteniéndose la ecuación secular de la forma:

$$| H_{ij} - E S_{ij} | = 0 \quad \dots(7)$$

siendo:

$$H_{ij} = \int \phi_i \hat{H} \phi_j d\tau \quad \text{y} \quad S_{ij} = \int \phi_i \phi_j d\tau \quad \dots(8)$$

las cuales se resuelven para E obteniéndose n raíces reales (E_i).

Existe una serie de aproximaciones utilizadas, principalmente en los métodos semiempíricos, que van desde el número de funciones base utilizada hasta el número de integrales usadas, a continuación se dan las aproximaciones generales.

3.2 Aproximación de Born-Oppenheimer.

Las principales aproximaciones se realizan sobre el operador Hamiltoniano. La aproximación de Born-Oppenheimer⁵⁰ separa este operador en dos partes:

$$\widehat{H} = \widehat{T}_N(\mathbf{R}) + \widehat{H}_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad \dots(9)$$

donde \mathbf{R} y \mathbf{r} denotan las coordenadas de los núcleos y de los electrones respectivamente, el primer término es el operador de energía cinética nuclear y el segundo término el operador Hamiltoniano electrónico. Este operador describe el movimiento de los electrones para la posición de los núcleos, es decir, depende de la posición (y no del momento). Para separar el operador Hamiltoniano, M. Born y J. R. Oppenheimer parten del hecho de que los núcleos son miles de veces más pesados que los electrones, por lo cual los primeros se encuentran en un estado "estacionario" con respecto a los segundos. También se debe considerar que la función de onda debe de ser una función que dependa de \mathbf{r} y \mathbf{R} y que se pueda separar en una función de onda electrónica, ψ_e , que dependa de \mathbf{r} y \mathbf{R} , y una función de onda nuclear, ψ_N , que dependa exclusivamente de \mathbf{R} , es decir:

$$\psi(\mathbf{R}, \mathbf{r}) = \psi_e(\mathbf{R}, \mathbf{r}) \cdot \psi_N(\mathbf{R}) \quad \dots(10)$$

Esta aproximación es apropiada si $\left(\frac{m_e}{m_N}\right)^{\frac{1}{4}} \ll 1$ obteniéndose que:

$$\widehat{H}_e \psi_e(\mathbf{R}, \mathbf{r}) = E(\mathbf{R}) \psi_e(\mathbf{R}, \mathbf{r}) \quad \dots(11)$$

$$\left[\widehat{T}_N + E(\mathbf{R}) \right] \psi_N(\mathbf{R}) = E \psi_N(\mathbf{R}) \quad \text{ó} \quad \widehat{H}_N \psi_N(\mathbf{R}) = E \psi_N(\mathbf{R}) \quad \dots(12)$$

que representa la ecuación de Schrödinger electrónica y nuclear respectivamente, $E(\mathbf{R})$ es la energía electrónica en la ecuación (11) y la energía potencial para el movimiento nuclear en la ecuación (12), E es la energía total del sistema.

3.3 Teoría Hartree-Fock SCF.

Para un sistema multielectrónico, V. Fock introduce un nuevo operador \hat{F}_i , operador de Fock, para cada electrón en el sistema, reemplazando al Hamiltoniano en la ecuación de Schrödinger:

$$\hat{F}_i \psi_i = E_i \psi_i \quad \dots(13)$$

donde:

$$\hat{F}_i = -\nabla_i^2 - \sum \frac{Z_p}{r_{pi}} + \sum_{j=1}^n (2\hat{J}_j - \hat{K}_j) \quad \dots(14)$$

en unidades atómicas (en Hartrees)⁵¹, donde Z_p es la carga nuclear del p-ésimo núcleo de la molécula y r_{pi} es la distancia del i-ésimo electrón al p-ésimo núcleo. \hat{J}_j y \hat{K}_j se conocen como el operador coulombico y el operador de intercambio respectivamente, definidos como:

$$\hat{J}_j \psi_i = \left[\int \psi_j(2) \frac{1}{r_{12}} \psi_j(2) d\tau_2 \right] \psi_i \quad \dots(15)$$

$$\hat{K}_j \psi_i = \left[\int \psi_j(2) \frac{1}{r_{12}} \psi_i(2) d\tau_2 \right] \psi_j \quad \dots(16)$$

Los dos primeros términos en (14) constituyen el Hamiltoniano de un electrón (término monoeléctrico); la energía E_i es calculada como:

$$E_i = \int \psi_i \hat{F}_i \psi_i d\tau \quad \dots(17)$$

$$= E_i^0 + \sum_{j=1}^n (2J_{ij} - k_{ij}) \quad \dots(18)$$

donde el primer término es la energía de un electrón descrito por ψ_i en ausencia de los demás electrones en la molécula, el segundo término representa el total de energías de interacción interelectrónicas de los orbitales moleculares. La energía total, E , de todos los electrones en todos los orbitales moleculares es obtenida:

$$E = \sum_i 2E_i - \sum_{j=1}^n (2J_{ij} - k_{ij}) \quad \dots(19)$$

6

$$E = \sum_i 2E_i^0 + \sum_{j=1}^n (2J_{ij} - k_{ij}) \quad \dots(20)$$

La ecuación de Hartree-Fock, utilizando la CLOA, quedaría como:

$$\widehat{F}(i) \sum_k a_{ik} \phi_k = E_i \sum_k a_{ik} \phi_k \quad \dots(21)$$

multiplicando la ecuación (19) por ϕ_i e integrando:

$$\sum_k a_{ik} \int \phi_i \widehat{F} \phi_k d\tau = E_i \sum_k a_{ik} \int \phi_i \phi_k d\tau \quad \dots(22)$$

6

$$\sum_k a_{ik} (F_{ik} - E_i S_{ik}) = 0 \quad \dots(23)$$

donde

$$F_{ik} = \int \phi_i \widehat{F} \phi_k d\tau \quad \dots(24)$$

y

$$S_{ik} = \int \phi_i \phi_k d\tau \quad \dots(25)$$

estas ecuaciones corresponden a varios valores de i y son conocidas como las ecuaciones de Roothaan;⁵² pueden ser resueltas si el siguiente determinante secular es igual a cero:

$$|F_{ik} - E_i S_{ik}| = 0 \quad \dots(26)$$

Este último resultado es usado en varios métodos semiempíricos.

3.4 Orbitales Tipo Slater.

La parte de energía potencial en el operador Hamiltoniano está formada por repulsiones coulómicas internucleares, atracciones coulómicas entre electrones y núcleos y repulsiones coulómicas interelectrónicas (ecuación 3), las cuales presentan simetría esférica, es decir, dependen exclusivamente de r , mientras que los orbitales atómicos tipo hidrogenoides son caracterizados por la parte angular y no por la parte radial.

Cuando se tienen r muy pequeñas, cercano al núcleo, no se presenta el fenómeno de apantallamiento, es decir, la carga nuclear es Z , conforme aumenta la distancia r la carga nuclear efectiva disminuye por el efecto de apantallamiento, por lo que J. C. Slater propone la siguiente expresión para los orbitales atómicos:

$$\Psi_{n,l,m}(r,\theta,\phi) = \left[N r^{n'-1} \left(\exp\left(-\frac{Z'r}{n}\right) \right) \right] \left[Y_{l,m}(\theta,\phi) \right] \quad \dots(27)$$

donde N es el factor de normalización, n' es el número cuántico principal efectivo, Z' es la carga nuclear efectiva y $Y_{lm}(\theta,\phi)$ es la parte angular ó armónico esférico. La función (27) es conocida como orbital tipo Slater y es utilizada en la mayoría de los métodos semiempíricos.

3.5 El Método Pople.

El gran número de integrales que deben ser evaluadas al resolver la ecuación de Schrödinger por medio del tratamiento de Roothaan de campo de autoconsistencia es un gran problema de tiempo de computo.

Pople^{53a} introdujo una simplificación a este tratamiento que es conocido como el método de Pople ó aproximación de Pople.

Pople resuelve el problema de integrales de tres ó cuatro centros en el tratamiento de Roothaan al ignorar algunos términos: matemáticamente, el método de Pople asume que los orbitales atómicos ϕ_i no son interpenetrados en el espacio, es decir, si ϕ_i, ϕ_j son dos diferentes orbitales atómicos se tiene:

$$\int \phi_i \phi_j d\tau = 0 \quad \dots(28)$$

$d\tau$ es el elemento de volumen.

Con esta suposición, las integrales $\langle ij,kl \rangle$ se resuelven si $i=j$ y $k=l$, obteniéndose integrales bicéntricas que son mucho más fáciles de evaluar que las que involucran tres ó cuatro centros.

Esta aproximación (ecuación 28) es conocida como NDO (Neglecting Differential Overlap), obviamente las integrales de traslape entre diferentes orbitales atómicos ϕ_i, ϕ_j se expresa como:

$$S_{ij} = \int \phi_i \phi_j d\tau = 0 \quad \dots(29)$$

Los métodos de Pople^{53b} asumen que los electrones de valencia se mueven sobre el core (que esta compuesto por los núcleos y los electrones de las capas internas), que los orbitales moleculares pueden ser aproximados por una CLOA y desprecia las integrales de traslape y las de tres o cuatro centros.

También considera que todos los orbitales son de simetría esférica en los cálculos de las integrales de repulsión electrónicas, mientras que las integrales de resonancia monoeléctricas (β_{ij}) las toma como:

$$\beta_{ij} = \beta_0 S_{ij} \quad \dots(30)$$

donde β_0 es una constante relacionada al tipo de enlace involucrado.

3.6 Métodos Semiempíricos.

Complete Neglect of Differential Overlap (CNDO).^{54 55}

En este método se ignoran algunas integrales de las usadas en tratamientos ab initio como medida de simplificación de cálculo, por ejemplo, algunas integrales bielectrónicas monocéntricas fueron derivadas de datos experimentales.

Las aproximaciones usadas son:

1. Todas las integrales de interpenetración que involucran diferentes orbitales atómicos son iguales a cero. Esto reduce la ecuación secular de:

$$\{F_{ik} - E_i S_{ik}\} = 0 \quad \dots(31) \quad \text{a} \quad \{F_{ik} - E_i\} = 0 \quad \dots(32)$$

2. Todas las nubes de carga de diferentes orbitales atómicos, ϕ_k son ignoradas. Esto elimina más integrales multicéntricas bielectrónicas.

3. Todas las integrales bicéntricas bielectrónicas entre pares de átomos son iguales.

4. Todas las integrales electrón-core por par de átomos son iguales.

5. Las integrales de resonancia son proporcionales a la integral de interpenetración:

$$H_{ik} = \beta_{AB} S_{ik} \quad \dots(33)$$

β_{AB} es un parámetro que depende de la naturaleza de los átomos A y B, esto reduce las ecuaciones de Fock completando las de Roothaan:

$$F_{ik} = H_{ik} + \sum_{\lambda\sigma} P_{\lambda\sigma} \{ \{ ik, \lambda\sigma \} - 0.5 \{ i\lambda, k\sigma \} \} \quad \dots(34)$$

donde P es la matriz de densidad:

$$P_{\lambda\sigma} = 2 \sum_i^{occ} C_{\lambda i} C_{\sigma i} \quad \dots(35)$$

El único elemento nuevo en las ecuaciones de Fock es P, matriz de densidad. P no puede ser definida hasta conocer F y viceversa. Para resolver este paso, se construye una matriz de densidad de ensayo y se

usa en la matriz de Fock, obviamente, la matriz de Fock no es correcta en este punto, sin embargo, la diagonalización se puede llevar a cabo, construyendo otra matriz de densidad y por consecuencia otra matriz de Fock. Este proceso es continuo hasta el límite en que la matriz de Fock no cambie y genere una matriz de densidad consistente.

CNDO significó un avance sobre los otros métodos, como la teoría de Huckel,⁵⁶ la técnica Omega⁵⁷ y el método PPP,⁵⁸ pero se encontraron varias dificultades técnicas, por ejemplo, la energía que era calculada como:

$$E_{\text{elect}} = \frac{1}{2} \sum_{\lambda\sigma} P_{\lambda\sigma} (H_{\lambda\sigma} + F_{\lambda\sigma}) \quad \dots(36)$$

esta energía se minimizaba por autoconsistencia, pero esto no era garantía de que la matriz de Fock fuera interactiva. Una solución a este problema es una combinación de técnicas. Posteriormente se creó CNDO/2, que su diferencia principal con CNDO es que en dos átomos neutros separados por una distancia de varios Angstrom se encuentran quietos por la atracción de cada otro.

Intermediate Neglect of Differential Overlap (INDO).⁵⁹

En INDO, en contraste con CNDO, las integrales monocéntricas bielectrónicas son iguales. Los elementos diagonales de la matriz de Fock son:

$$F_{11} = U_{11} + \sum_{\lambda}^A [P_{\lambda\lambda} \langle 11, \lambda\lambda \rangle - P_{\lambda\lambda}^{\alpha} \langle 1\lambda, 1\lambda \rangle] \quad \dots(37)$$

donde P^{α} es el elemento de la matriz de densidad compuesta de orbitales con spin α . También presenta a las integrales de resonancia en función del porcentaje de β de las contribuciones a 2 orbitales atómicos:

$$F_{1k}^{\alpha} = \frac{1}{2} (\beta_1 + \beta_k) S_{1k} - P_{1k}^{\alpha} \langle 11, kk \rangle \quad \dots(38)$$

Neglect of Diatomic Differential Overlap (NDDO).²⁴

Los métodos anteriores no reproducen las repulsiones entre pares de electrones libres, surgiendo el método NDDO, que considera todas las interacciones excepto aquellas que provienen de interpenetraciones diferenciales de dos átomos. En NDDO todas las integrales bielectrónicas bicéntricas involucran intercambios en la nube de pares de orbitales.

Los tres métodos anteriores fueron propuestos por Pople y colaboradores y pretendían reproducir los resultados obtenidos por cálculos a primeros principios con menor tiempo de cálculo empleado.

Los resultados obtenidos por los métodos CNDO e INDO fueron bastante buenos para distancias de enlace y ángulos, un poco erráticos en momentos dipolares y y pobres en energías de disociación.

Para NDDO surgieron bastantes intentos para parametrizar el método; estos resultados fueron inapropiados.

Dewar y colaboradores se interesaron en que los métodos semiempíricos reprodujeran los resultados obtenidos en el laboratorio y retomaron las teorías INDO y NDDO para lograr sus objetivos.

Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap (MINDO).⁶⁰

MINDO/3 es el resultado final de una serie de modificaciones a la teoría INDO, siendo la diferencia más importante el origen de los parámetros, por ejemplo, en vez de usar datos de espectros atómicos se define U_{II} , integral bielectrónica ajustable. La forma básica de la matriz de Fock para MINDO/3 es:

$$F_{II} = U_{II} - \sum_{A \neq B} Z_B \gamma_{AB} + \sum_k^A \left(P_{kk} G_{kl} - \frac{1}{2} P_{lk} H_{lk} \right) + \sum_{B \neq A} P_{BB} \gamma_{AB} \quad \dots(39)$$

y

$$F_{Ik} = \beta_{ab} S_{kl} - \frac{1}{2} P_{kl} \gamma_{AB} \quad \dots(40)$$

siendo G_{kl} la integral monocéntrica bielectrónica del tipo $\langle kk, ll \rangle$, es decir, la integral de repulsión coulombica, y H_{kl} la correspondiente integral de intercambio $\langle kl, kl \rangle$. Cuando $k=l$, se tiene que $G_{kl}=H_{kl}$. Las interacciones core-core son función de la integral de repulsión electrón-electrón, teniendo la forma de:

$$E_{AB} = (1-a) Z_A Z_B \gamma_{AB} + A \left(\frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \right) \quad \dots(41)$$

siendo $a=a(R_{AB}, \alpha_{AB})$:

$$a = \alpha_{AB} \exp(-R_{AB}) \quad \dots(42)$$

Modified Neglect of Diatomic Overlap (MNDO).⁶¹

MINDO/3 no pudo representar las interacciones pares libres-pares libres (al igual que INDO), por lo cual es ineficiente para moléculas que las contengan. Dewar y Thiel rectificaron este problema, ahora desarrollando y parametrizando un nuevo método basado en la teoría NDDO, creando MNDO.

La matriz de Fock para MNDO es:

1. Términos de la diagonal

$$F_{ll} = U_{ll} - \sum_{B \neq A} Z_B \langle ll, ss \rangle + \sum_k P_{kk} \left[\langle ll, kk \rangle - \frac{1}{2} \langle lk, lk \rangle \right] + \sum_B \sum_{\lambda} \sum_{\sigma} P_{\lambda\sigma} \langle ll, \lambda\sigma \rangle \quad \dots(43)$$

2. Términos fuera de la diagonal

$$F_{lk} = - \sum_{B \neq A} Z_A \langle lk, ss \rangle + \frac{1}{2} P_{lk} \left[3 \langle lk, lk \rangle - \langle ll, kk \rangle \right] + \sum_B \sum_{\lambda} \sum_{\sigma} P_{\lambda\sigma} \langle lk, \lambda\sigma \rangle \quad \dots(44)$$

3. Los términos de los orbitales sobre diferentes átomos.

$$F_{lk} = \frac{1}{2} (B_l + B_k) S_{lk} - \frac{1}{2} \sum_{\lambda}^A \sum_{\sigma}^B P_{lk}(\lambda, k\sigma) \quad \dots(45)$$

Los parámetros utilizados en MNDO fueron obtenidos usando datos experimentales de 34 compuestos. Estos fueron optimizados y se observó que reproducían los calores de formación, el momento dipolo, el potencial de ionización y la geometría molecular. El mayor problema que presenta MNDO es no predecir los puentes de hidrógeno, importantes en moléculas biológicas y mecanismos de reacción y la predicción de un calor de formación grande para el neopentano.

Austin Model 1 (AM1).⁶²

Como se mencionó, MNDO es incapaz de predecir los puentes de hidrógeno, por lo cual Dewar trabajó para resolver el problema. La reparametrización no fue la respuesta, ya que se presentaba una excesiva repulsión a una distancia de van der Waals, por lo cual se decidió que a cada átomo se le asignara un comportamiento de esfera gaussiana en lugar de imitar los efectos de correlación, por lo que el término de repulsión core-core, en AM1, queda de la forma:

$$E_{AB} = Z_A Z_B (S_A S_A + S_B S_B) + \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \sum_i^4 \left[a_i(A) e^{-b_i(A)} [R_{AB} - c_i(A)]^2 + a_i(B) e^{-b_i(B)} [R_{AB} - c_i(B)]^2 \right] \dots(46)$$

3.7 Comparación entre los métodos MNDO Y AM1.

Geometría molecular.⁶³

Las distancias y ángulos de enlace predichos por estos dos métodos son satisfactorios, siendo el error promedio para las distancias de enlace de 0.054 Å para MNDO y 0.050 Å para AM1, en ángulos de valencia 4.3° en MNDO y 3.3° en AM1 y en ángulos diedros se observa 21.6° para MNDO y 12.5° en AM1.

Cambios de Energía (ΔH_f).⁶⁴

Recordemos que MNDO y AM1 fueron parametrizados con valores de ΔH_{298}^0 en fase gaseosa. Para 607 compuestos con valencia normal, se encontró un error promedio de 13.1 kcal/mol en MNDO y de 9.6 kcal/mol en AM1, para 106 compuestos con hipervalencia se obtuvo un error de 75.8 y 37.7 kcal/mol para MNDO y AM1 respectivamente. Tomando en cuenta los 713 compuestos, este error es de 22.5 y 13.8 kcal/mol para MNDO Y AM1.

Dewar comparó, entre el método ab initio 6-31G* y el semiempírico AM1, 88 compuestos y encontró como resultado un error promedio de 4.3 y 6.7 kcal/mol respectivamente.

Momento Dipolar.⁶⁵

La distribución de carga electrónica en una molécula se encuentra estrechamente relacionada con un gran número de propiedades o fenómenos observables, tal como el momento dipolar μ .

En general, las medidas de momento dipolar no se usan para obtener longitudes de enlace, ni para conocer con exactitud la separación de cargas. Sin embargo, el conocimiento de los momentos dipolares de un compuesto resulta muy útil para determinar la conformación molecular e informar acerca de la posición atómica relativa en el espacio, de una especie, es decir, de su simetría.

Los momentos dipolares, para MNDO y AM1, son bastante confiables, teniendo un error promedio de 0.45 y 0.35 D respectivamente.

Energías de ionización.

El primer potencial de ionización molecular es usualmente estimado utilizando el teorema de Koopmans. Para 256 compuestos, el error promedio para MNDO y AM1 es de 0.78 y 0.61 eV respectivamente.

Barreras de Rotación.

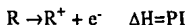
El paso entre diferentes conformeros en una molécula está dado por la barrera energética de rotación que hay que librar alrededor de un enlace sencillo. Ni MNDO ni AM1 son confiables para el cálculo de estas barreras. Se ha encontrado que el error promedio es del 50 y 38% respectivamente,⁶⁶ pero comparándolos con el error promedio, surgido

de los cálculos ab initio, del 35, 22 y 18 % para 3-21G, 3-21G* y 6-31G*, se les puede considerar buenas aproximaciones.

3.8 Potencial de Ionización y Calor de Formación.

Potencial de Ionización.

El potencial de ionización (PI) se define como la energía necesaria para eliminar un electrón de una molécula en fase gaseosa.



El primer potencial de ionización se refiere al electrón menos unido a la molécula. Desde el punto de vista teórico, los valores del potenciales de ionización corresponden, de manera aproximada, a la menos energía del orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO) del sistema, esto lo probó (como aproximación) T. C. Koopmans.⁶⁷ Ya que el valor de la energía del HOMO, por lo general es negativo, el PI (comúnmente llamado PI vertical) es un valor positivo que se aproxima al valor de PI observado. Al aplicar este teorema, suponemos que los orbitales del ion son idénticos a los del sistema de capa cerrada, esto es una aproximación; no obstante, el teorema de Koopmans se cumple con sorprendente precisión. Ahora bien, aunque no se entiende completamente la razón de esto, se afirma que el cambio de energía producido por la distorsión de los orbitales del ion, es compensado por un cambio de energía de correlación. Así, aunque es erróneo suponer el comportamiento de orbital constante en los estados basal e ionizado, tal suposición funciona bien. A partir del valor de PI obtenemos indicios importantes acerca del estado electrónico de una molécula.

Calor de Formación.

El calor de formación está definido como el cambio de entalpia para la reacción en la que un mol de un compuesto determinado se produce a partir de sus elementos en sus formas más estables. Los calores de

formación estándar, ΔH_f , se obtienen en algunos casos de manera directa por medición en un calorímetro pero, por lo general, se determinan indirectamente usando calores de combustión junto con la ley de Lavoisier-Laplace y la de Hess.

Los compuestos para los cuales ΔH_f es negativo son, por lo general, más estables con respecto a sus elementos, por que se libera energía en su formación. Por otra parte, un valor positivo de ΔH_f indica que el compuesto solamente se puede formar (a partir de sus elementos) si se le proporciona energía al sistema reaccionante y por lo tanto son menos estables que los elementos puros.

AMI calcula el ΔH_f como:

$$\Delta H_f^{\text{mol}} = E_{\text{tot}}^{\text{mol}} - \sum_A E_{\text{el}}^A + \sum_A \Delta H_f^A$$

donde ΔH_f^A es el calor de formación del átomo A con referencia del estado elemental A, y

$$E_{\text{tot}}^{\text{mol}} = E_{\text{el}} + \sum_{A < B} \sum E_{AB}^{\text{core}}$$

4. Resultados y Discusión.

Las moléculas involucradas en los mecanismos de reacción estudiados fueron: la 12 - (o- R - fenil) - 9, 9 - dimetil - 8, 9, 10, 11 - tetrahidrobenz[a]acridin-11-ona (THBA), con R= -H y o-Cl, y la hidroxilamina (HA), (figura 1) utilizando la siguiente numeración:

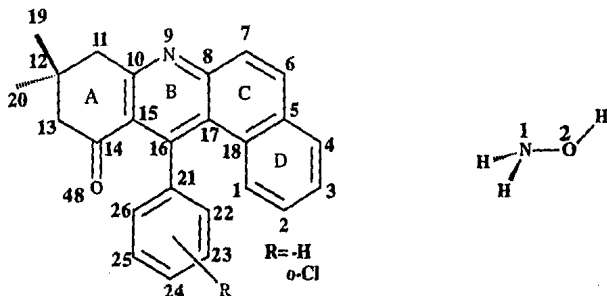


Figura 1 Numeración de a) Benz[a]acridinona y b) hidroxilamina.

Las estructuras iniciales de mínima energía fueron obtenidas con el método de mecánica molecular MM2⁶⁸ incluido en el programa CHEM3D.plus,⁶⁹ de esta se tomaron las coordenadas internas (distancias y ángulos de enlace así como ángulos diedros) necesarias para alimentar al método AM1 contenido en el paquete Mopac6.0⁷⁰. Con este método se efectuaron todas las optimizaciones necesarias.

4.1 Metodología Utilizada.

La metodología utilizada se resume en los siguientes cinco puntos:

Primero: Se realizó el cálculo para las moléculas involucradas en el mecanismo de reacción para la formación de una oxima y un ciclo adicional cuando R= -H y o-Cl respectivamente.

Segundo: Se efectuó el análisis conformacional de las moléculas anteriores (reactivos).

Tercero: Se calcularon las estructuras necesarias para el seguimiento del mecanismo de reacción para la formación de una oxima para el sistema R=H.

Cuarto: Se llevo a cabo la simulación del mecanismo de reacción para la formación de una oxima en el sistema R=O-Cl.

Quinto: Se propusieron dos rutas mecanísticas (de manera teórica) para la formación de un ciclo adicional en el sistema R=O-Cl, calculando ambas y se comparó la viabilidad energética de cada una de ellas.

4.2 Análisis Conformacional para la Benz(a)acridina con R=H y o-Cl.

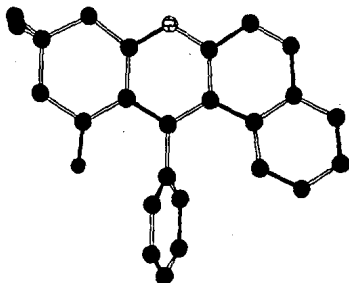


Figura 2 Geometría final de la THBA con R=H.

Las estructuras de mínima energía, para los sustituyentes R=H y o-Cl (figura 2 y 3), obtenidas del cálculo con el método semiempírico AM1 presenta las siguientes características:

1. El anillo A presenta una conformación de sofá distorsionado por la presencia de tres carbonos de tipo sp^3 ; los metilos de la posición 9 (en el átomo 12) se encuentran en posición "semiecuatorial".
2. El fenilo se encuentra prácticamente perpendicular (76°) con respecto al anillo B (con ángulo diedro C22-C21-C16-C15).

Para asegurarnos que la posición del fenilo es la de mínima energía, se

realizó la barrera de rotación correspondiente para las dos moléculas (sobre el enlace C16-C21) obteniéndose las gráficas 1 y 2.

Para la gráfica 1 se observan dos mínimos locales que prácticamente tienen la misma energía, encontrándose estos en los ángulos de rotación de 0° y 180° , es decir la estructura obtenida inicialmente es la correspondiente a la de mínima energía. La energía que debe superar para pasar de una conformación a otra (en este caso equivalentes) es de 552.97 y 594.35 kcal/mol con un ángulo de rotación de 105° y 281.25° respectivamente. Estas energías se deben a interacciones estéricas que existen entre los hidrógenos que se encuentran en posición *orto* en el anillo aromático (Hidrógenos sobre los carbonos C22 y C26) y el hidrógeno que se encuentra sobre el carbono 1 y el oxígeno de la cetona (O48).

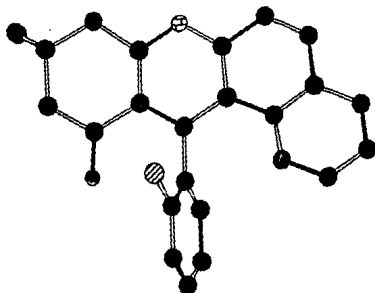
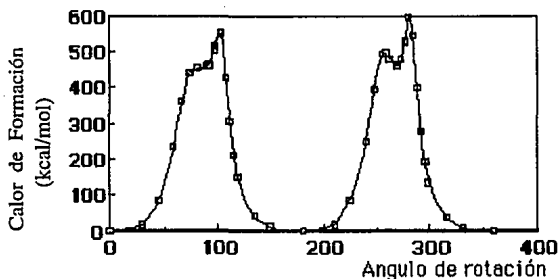


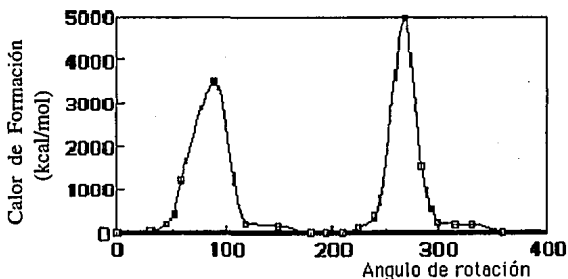
Figura 3 Geometría final de la THBA con R=o-Cl.

En la gráfica 2 se presentan, nuevamente, dos mínimos locales en un ángulo de rotación de 0° y 180° pero ahora la energía que debe salvar para pasar de un conformero a otro es de 3000 ó 5000 kcal/mol, siendo esto prácticamente imposible por lo que el fenilo se encuentra anclado, presentando 100° de libre giro, es decir, de la posición de mínima

energía, ángulo diedro de 76° , puede girar desde 26° hasta 126° sin menor problema, teniéndose las mayores interacciones estéricas entre el Cl49 con el O48 y el Cl49 y el hidrógeno sobre el C1.



Gráfica 1. Barrera de rotación sobre el enlace C16-C21 para la THBA con sustituyente R=H



Gráfica 2. Barrera de rotación sobre el enlace C16-C21 para la THBA con sustituyente R=o-Cl.

4.3 Análisis Conformacional para la HA.

La geometría final de la HA obtenida del cálculo presenta una

conformación tipo gauche (figura 4), localizándose los "pares libres" de la molécula lo más alejado posible.

La barrera de rotación sobre el enlace N-O (gráfica 3) confirma la estructura de mínima energía, observándose un mínimo local en un ángulo de rotación de 180° , con 7.33 kcal/mol por arriba de la del estado basal. La barrera energética encontrada es de 8.50 kcal/mol para tener libre giro sobre el enlace N-O.

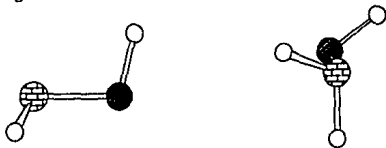
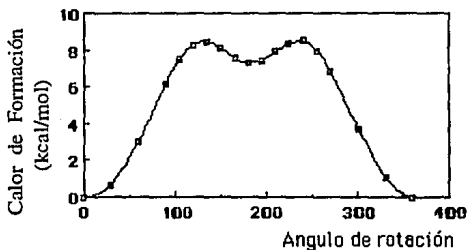


Figura 4 Geometría final de la HA.



Gráfica 3 Barrera de rotación sobre el enlace N1-O2 para la HA.

Comparando las propiedades fisicoquímicas calculadas (tabla 1) para las dos Benz[a]acridinas se observa que la que contiene al sustituyente o-Cl es más estable, en 5.26 kcal/mol, que cuando no se tiene sustituyente (R=H).

Las principales contribuciones de los orbitales atómicos para el HOMO se encuentran localizadas en el C1 y C4, mientras que en el LUMO se encuentran en el C15 y C6 en ambos dos casos (tabla 2).

Para la HA las principales contribuciones al HOMO son del N1 con una contribución de 0.75667 y 0.32270 (la $\sum c_i^2=0.67668$ para las dos principales contribuciones) y para la HA en 180° también se encuentran sobre el N1 con valores de 0.78704 y 0.35122 (con $\sum c_i^2=0.74278$) "localizándose" más el centro nucleofílico.

Molécula	ΔH_f (kcal/mol)	E_T (eV)	P.I. (eV)	$-E_{LUMO}$ (eV)	μ (Debye)
THBA-H	64.68	- 4015.609	8.88	0.939	0.85
THBA o- Cl	59.42	- 4375.637	8.90	0.962	1.12
HA	-22.51	-567.933	10.65	-3.151	0.526
HA 180	-14.80	-567.599	11.06	-3.022	3.108

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas calculadas de las THBAs y HA.

Molécula	HOMO			LUMO		
THBA -H	0.39147 C1 pz	0.39147 C4 pz	0.35223 C12 pz	0.36238 C6 pz	0.35786 C15 pz	0.35519 C8 pz
THBA o-Cl	0.39412 C1 pz	0.39447 C4 pz	0.34296 C16 pz	0.36202 C15 pz	0.35905 C6 p'z	0.34895 C8 pz
HA	0.75667 N1 py	0.32270 N1 s	0.28693 O2 py	0.39132 H4 s	0.39082 H5 s	0.38521 O2 px
HA 180	0.78704 N1 py	0.35122 N1 s	0.27073 H3 s	0.43213 N1 py	0.41401 H4 s	0.41373 H5 s

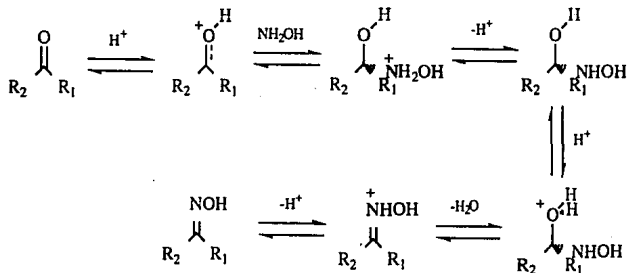
Tabla 2. Principales contribuciones de los orbitales atómicos a los orbitales moleculares para las THBAs y HA.

Para el LUMO en la HA las principales contribuciones se encuentran sobre los hidrógenos H4 e H5 en estado basal y en el N1 y H4 para la

molécula en 180^o. Cabe señalar que en las THBAs el Orbital Molecular Frontera que nos interesa es el LUMO, ya que éste se puede relacionar con el centro electrofílico en una reacción, observándose que estos centros se localizan en regiones de la molécula de poco interés para la formación de la oxima, mientras que para la HA el orbital molecular de interés es el HOMO.

4.4 Mecanismo de reacción para la formación de una oxima para el sustituyente R=-H.

De acuerdo a lo encontrado en la bibliografía, se propuso seguir el mecanismo de reacción descrito en el esquema 1, el cual consta de 7 etapas: reactivos, 4 estados de transición, un intermediario y productos. Para la simulación de éste mecanismo se calcularon cada una de las etapas, realizando los acercamientos y/o alejamientos correspondientes, por medio de la coordenada de reacción, en los casos en que éstas se pudieron realizar.



Esquema 1. Mecanismo de reacción para la formación de la oxima para las THBAs.

El primer paso del mecanismo de reacción es la protonación de la cetona en la THBA, posteriormente el ataque nucleofílico de la HA

seguida de una pérdida de un protón del nitrógeno para la formación del intermediario tetraédrico neutro, una vez formado se vuelve a protonar la molécula, esta vez sobre el oxígeno, resultando una molécula de agua, la cual se pierde al generarse el doble enlace C-N, en este paso la molécula conserva una carga positiva la cual se pierde liberando el último hidrógeno que se encuentra sobre el nitrógeno de la oxima.

Cuando se protona la cetona, el calor de formación aumenta en 148.21 kcal/mol en el sistema (tabla 3), al igual que la menos energía del LUMO, que pasa de 0.939 a 5.671 eV (aumenta en 4.732 eV), debido a la carga positiva presente en la molécula. Es interesante hacer notar que la diferencia entre la energía del HOMO de la HA y la energía del LUMO de la cetona protonada (4.979 y 5.389 eV para la HA e HA en 180° respectivamente) es menor que cuando la cetona no se encuentra protonada (9.711 y 10.124 eV), es decir, los orbitales frontera son más parecidos energéticamente y por lo tanto pueden interactuar más fácilmente. Con respecto a las principales contribuciones al LUMO (tabla 4), estos se encuentran sobre el C14 y C16, siendo el $c_i^2 = 0.29265$ para la contribución del orbital pz del C14. La protonación de la cetona "localiza" el centro electrofílico en el carbón del carbonilo, favoreciendo el ataque de la HA.

Geométricamente (Figura 5a), la protonación causa un cambio sustancial en la molécula, principalmente en el anillo A donde los metilos sobre C12 (posición 9) cambian de la posición "semiecuatorial" en el estado basal a posiciones ecuatorial y axial, rompiéndose la conformación inicial de sofá distorsionado. La posición axial de un metilo bloquea una de las caras para el posible ataque de la HA y el esqueleto principal no presenta mayor cambio. Para el ataque de la HA se tomaron en cuenta las siguientes consideraciones:

A) el ataque se realiza de manera perpendicular al plano C13-C14-O48 por el lado no bloqueado, ya que es el ángulo con menor interacción estérica en el acercamiento del nitrógeno de la HA al carbono del carbonilo.

B) la HA atacará con la conformación en 180° , ya que se desea

minimizar las interacciones de tipo estéricas entre el hidrógeno del OH de la HA con el H49 y el O50 del carbonilo protonado, dejando así solamente interacciones de tipo electrónicas. La fijación de la HA aumenta más la "localización" del centro nucleofílico en el nitrógeno favoreciendo la interacción y disminuye las variables geométricas para optimización al realizar el acercamiento de la HA a la benz[a]acridina y C) el acercamiento se realiza a partir de una distancia de 2.5Å hasta 1.4Å, optimizando exclusivamente las variables geométricas directamente afectadas por el acercamiento, es decir, la región de los anillos A y B.

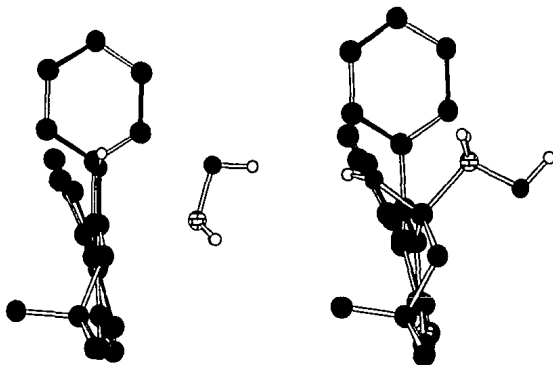


Figura 5. a) Acercamiento de de la hidroxilamina a la THBA con R=H y b) Geometría final de la carbinolamina protonada en N.

Al realizar el acercamiento de la HA (gráfica 4) a la cetona se presenta un mínimo local en la curva correspondiente en una distancia de 1.6Å, en este punto se realiza una optimización total del sistema y esta distancia se redujo a 1.55Å, formándose una especie tetraédrica cargada; esto ocasiona que en el anillo A adopte una conformación de "corbata" por la presencia de un carbono sp^3 más en la estructura (figura 5b); realizando el análisis de distribución de Boltzmann se

calculó la fracción de moléculas que se encuentra en el máximo energético (206.51 kcal/mol) con respecto al mínimo local (202.78 kcal/mol) de la gráfica 4 a 25 y 80 °C (la segunda temperatura es a la que se realiza la reacción).

Paso	ΔH_f (kcal/mol)	E_T (eV)	P.I. (eV)	$-E_{LUMO}$ (eV)	μ (Debye)
1	64.68	- 4015.609	8.88	0.939	0.85
2	212.89	- 4022.838	11.84	5.671	5.53
3	198.87	- 4590.403	11.44	4.247	9.09
4	43.87	- 4583.469	8.82	0.700	1.87
5	227.58	- 4589.158	11.44	4.452	8.24
6	243.03	- 4242.499	11.69	5.329	5.98
7	104.44	- 4234.849	8.61	0.761	1.51

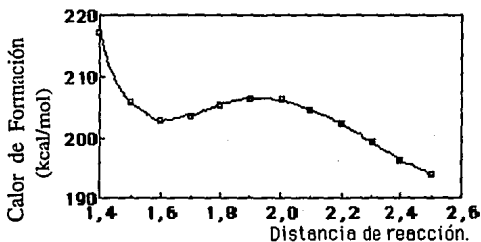
Tabla 3. Propiedades fisicoquímicas calculadas para el mecanismo de reacción para la formación de una oxima para la THBA con R=H.

Cuando la temperatura es 25 °C el 0.183% de las moléculas se encuentra en el máximo energético, mientras que cuando la temperatura es de 80 °C el 0.489% lo están.

Con respecto a las propiedades fisicoquímicas calculadas, se observa un disminución en el calor de formación (tabla 3) con respecto al la cetona protonada (en 14.02 kcal/mol), mientras que las energías de los orbitales moleculares frontera tienen poca variación (0.40 y 1.424 para el HOMO y LUMO respectivamente). Las contribuciones al LUMO (tabla 4) para este estado de transición se localizan en el C14 y N50.

Paso	HOMO			LUMO		
1	0.39147 C1 pz	0.39147 C4 pz	0.35223 C12 pz	0.36238 C6 pz	0.35786 C15 pz	0.35519 C8 pz
2	0.45369 C1 pz	0.44827 C4 pz	0.35436 C7 pz	0.54098 C14 pz	0.37824 C16 pz	0.36214 C8 pz
3	0.41798 C4 pz	0.40483 C7 pz	0.39750 C1 pz	0.40423 C14 pz	0.32690 N50 s	0.31188 C16 pz
4	0.37625 C4 pz	0.36619 C1 pz	0.35259 C6 pz	0.35085 C6 pz	0.34068 C7 pz	0.33337 C15 pz
5	0.42572 C4 pz	0.40666 C1 pz	0.40424 C7 pz	0.41104 C14 py	0.38662 H54 s	0.36777 H49 s
6	0.43293 C4 pz	0.42931 C1 pz	0.37753 C7 pz	0.38993 C14 pz	0.34480 C16 pz	0.32643 C8 pz
7	0.34414 C6 pz	0.32679 C15 pz	0.32336 C4 pz	0.36211 C15 pz	0.35865 C6 pz	0.33318 C8 pz

Tabla 4. Principales contribuciones de los orbitales atómicos a los orbitales moleculares de la reacción para la formación de una oxima para la THBA con R=H.



Gráfica 4. Calor de formación en función de la distancia N50-C14 para el ataque nucleofílico de la HA.

De acuerdo al esquema 1, la siguiente etapa de la reacción es la pérdida de un protón para la liberación de la carga en el sistema y obtener la carbinolamina como intermediario. El cálculo de este intermediario nos indica que es de menor energía que el reactivo en 20.81 kcal/mol (tabla 3), conservando la geometría de la especie

protonada, es decir, a pesar de que se realizó la optimización total de la geometría esta no cambia considerablemente (figura 6a). La pérdida del protón se ve reflejada en las principales contribuciones al LUMO (tabla 4), ya que el centro electrofílico se localiza en los carbonos C6 y C7.

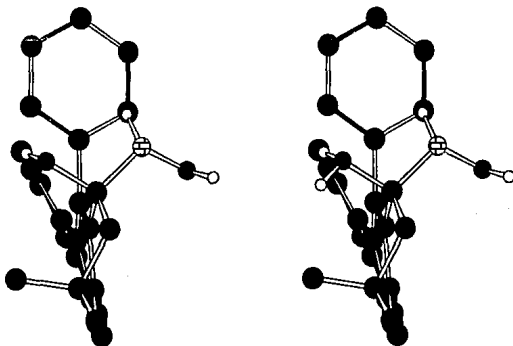
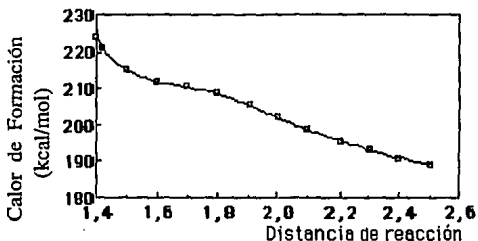


Figura 6. a) Geometría de la carbinolamina para el sustituyente R=H, b) Geometría de la carbinolamina protonada en O para el sustituyente R=H.

Nuevamente se realiza una segunda protonación, ahora sobre el O48 para la formación de una molécula de agua, aumentando el calor de formación del sistema en 183.71 kcal/mol (tabla 3) con respecto a la carbinolamina, conservando la geometría anterior (figura 6b), a pesar de haberse realizado la optimización total del sistema, ya que se incorporó el protón al sistema, las contribuciones al LUMO (tabla 4) nuevamente se reflejan en la zona de la reacción, haciendo notar que dos de las tres principales contribuciones se encuentran sobre los hidrógenos (H54 y H49) de lo que ahora es el agua, es decir, la formación de un buen "grupo saliente".

Una vez protonada la molécula, se realiza la formación del doble enlace entre el N50-C14, es decir, se realiza el cambio de hibridación $sp^3 \rightarrow sp^2$ en C14. La salida de la molécula de agua se realiza simultáneamente con el cambio de la hibridación. La gráfica 5 presenta el cambio energético de esta situación, la salida de la molécula de agua se realizó hasta una distancia de 2.5Å, en donde la energía se vuelve asintótica a 188.00 kcal/mol, que es la suma de los calores de formación de una molécula de agua (-59.23 kcal/mol calculada con AM1) y de la oxima protonada, sin encontrar un mínimo local en la salida de la molécula de agua.



Gráfica 5. Calor de formación en función de la distancia O48-C14 para la salida de una molécula de agua.

Una vez alcanzada la distancia de 2.5Å se elimina la molécula de agua y se realizó la optimización total de este nuevo estado de transición, encontrándose que aumenta en 15.45 kcal/mol (tabla 3) con respecto al anterior. Geométricamente (figura 7a), se observa que en el anillo A se pierde la conformación de "corbata", por el cambio de hibridación, y el enlace N50-C14 no se ha formado totalmente ya que presenta una desviación del plano C13-C14-C15 de 10° y un orden de unión de 1.425.

Finalmente se elimina un protón de la molécula para la formación de la oxima correspondiente, la cual es 39.76 kcal/mol (tabla 3) más energética que la cetona correspondiente. La geometría (figura 7b) de

la oxima se caracteriza en que en el anillo A los metilos en el carbono 12 (posición 9) se encuentran en posición semiecuatorial, como la cetona en estado basal. Cabe señalar que solamente se forma una de las oximas (trans con respecto al C15), ya que existe gran impedimento estérico, en la cis, con el anillo aromático en la posición 12 (C16). El orden de unión en el enlace N50-C14 es de 1.7874 considerando que se ha formado el doble enlace.

En la gráfica 6 se presenta el calor de formación (calculado) en función de la coordenada de reacción (etapas de la reacción) para la formación de la oxima, en donde se consideran todas las especies utilizadas. En ella se observa tres valles energéticos, los cuales corresponden a los reactivos, intermediario y producto y cuatro estados de transición. De acuerdo a la bibliografía, el paso determinante de la reacción es la formación de la carbinolamina, es decir, la formación de la carbinolamina protonada, que según la gráfica 6 tendría una energía de 198.87 kcal/mol.

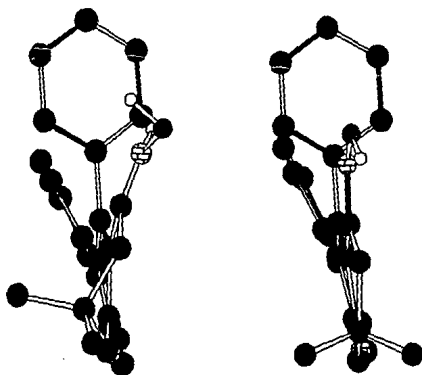
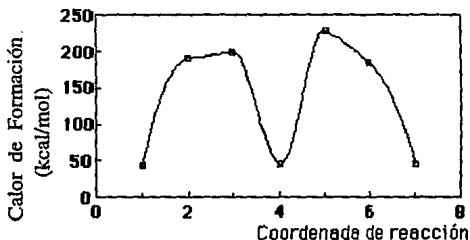


Figura 7. a) Geometría de la oxima protonada en N para el sustituyente R=H. b) Geometría de la oxima para el sustituyente R=H.

4.5 Mecanismo de reacción para la formación de una oxima para el sustituyente R=O-Cl.

Para la formación de esta oxima, se sigue el mismo mecanismo de reacción propuesto en el esquema 1. El primer paso es la protonación del oxígeno de la cetona. Al realizar esta, se observa que en el anillo A no se presenta cambio considerable por la presencia de la carga positiva, es decir, los metilos en posición 9 (en C12) continúan en posición "semiecuatorial", por lo cual el ataque de la HA puede realizarse por cualquiera de las dos caras (figura 8).



Gráfica 6. Calor de formación en función de la coordenada de reacción para la formación de la oxima para la THBA con R=H.

El calor de formación (tabla 5) aumenta en 153.88 kcal/mol con respecto al estado basal en la formación de este estado de transición, la menos energía del LUMO que pasa de 0.962 a 5.681 eV (4.719 eV). En este caso, la diferencia entre el HOMO de la HA, tanto basal como en 180°, y el LUMO de la THBA

protonada es de 4.969 y 5.382 eV y sin protonar es de 9.688 y 10.101 eV respectivamente, siendo menor para los casos cuando la cetona se encuentra protonada. Las principales contribuciones al LUMO (tabla 6) para la THBA se encuentran sobre C14 y C16 siendo el $c_i^2 = 0.27162$

para la contribución del orbital atómico pz del C14, "localizandose" el centro electrofílico.

Para el acercamiento de la HA a la cetona se toman en cuenta las consideraciones hechas para el sustituyente R=H, solamente que para este caso se realizó el acercamiento por las dos caras (figura 11). Cabe señalar que los pasos diferentes entre los dos mecanismos de acercamiento son el 3o, 4o y 5o, correspondientes a la formación de los estados de transición: carbinolamina protonada en el nitrógeno (3o), el oxígeno (5o) y para el intermediario (carbinolamina), cuando el acercamiento se realiza de manera syn, los pasos de la reacción están denotados con un apostrofe (').

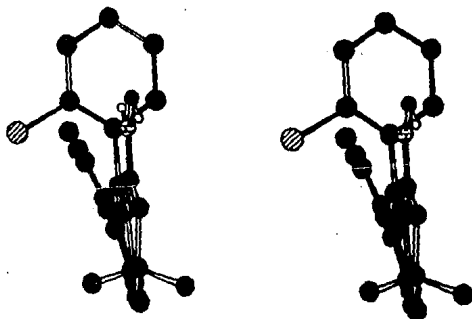


Figura 8. Acercamiento de la HA a la THBA con R=O-Cl a) de manera anti, b) de manera syn.

Cuando el acercamiento de la HA se realiza de manera anti (gráfica 7), se observa que la curva no presenta un mínimo local en la región de 1.6Å, sin embargo se presenta una zona asintótica entre 1.6 y 1.9 Å con 207.85 y 207.29 kcal/mol respectivamente. Para éste caso, el análisis de la distribución de Boltzmann indica que en la distancia de 1.6 Å se encuentran el 47.48 % de las moléculas a 25 °C y el 47.87 %

cuando la temperatura es de 80 °C. Al optimizar la geometría (figura 9a) en esta región se encuentra que la distancia de interacción es de 1.55 Å, el anillo A presenta pequeños cambios ya que los metilos en posición 9 permanecen en el estado "semiecuatorial" aún cuando se forma el intermediario tetraédrico. El calor de formación (tabla 5) de 189.07 kcal/mol (23.81 kcal/mol menor que el estado anterior) y uno de los principales coeficientes para el LUMO (tabla 6) se encuentra sobre el N50, sugiriendo la pérdida de un protón del nitrógeno.

Para el acercamiento de manera syn (gráfica 8), se observa un mínimo local en 1.6 Å con energía de 214.36 kcal/mol y el máximo para ésta curva se encuentra en 1.9 Å con energía de 215.55 kcal/mol. La ley de distribución de Boltzmann indica que en el mínimo energético se encuentra el 88.18% de las moléculas cuando la temperatura es de 25 °C y el 84.50 % cuando la temperatura es de 80 °C.

paso	ΔH_f (kcal/mol)	E_T (eV)	P.I. (eV)	$-E_{LUMO}$ (eV)	μ (Debye)
1	59.42	-4375.637	8.90	0.962	1.12
2	212.88	-4382.638	11.87	5.681	5.48
3	189.07	-4950.627	11.37	4.138	8.42
4	34.11	-4943.692	8.73	0.598	1.96
5	216.37	-4949.444	11.41	4.517	10.11
6	249.81	-4602.001	11.73	5.520	5.20
7	98.29	-4594.915	8.62	0.779	1.47
3'	199.36	-4950.182	11.41	4.418	10.37
4'	44.44	-4943.243	8.71	0.579	1.95
5'	229.55	-4948.873	11.42	4.348	8.79

Tabla 5 Propiedades fisicoquímica calculadas para el mecanismo de reacción para la formación de una oxima para la THBA con R= o-Cl.

Al realizar la optimización total de la molécula (a la distancia de 1.6 Å), la geometría (figura 9b) en el anillo A no cambia considerablemente, se aprecia que C13 se sale ligeramente del plano pero manteniéndose la posición semiecuatorial de los metilos. El calor de formación (tabla 5)

paso	HOMO			LUMO		
1	0.39447 C4 PZ	0.39412 C1 PZ	0.34296 C16 PZ	0.36202 C15 PZ	0.35905 C6 PZ	0.34895 C8 PZ
2	0.44812 C1 PZ	0.44426 C4 PZ	0.37315 C7 PZ	0.52118 C14 PZ	0.38047 C16 PZ	0.36842 C8 PZ
3	0.42652 C4 PZ	0.41183 C1 PZ	0.40307 C7 PZ	0.34113 C16 PZ	0.33196 N50 S	0.31419 C8 PZ
4	0.38018 C4 PZ	0.37447 C1 PZ	0.36606 C6 PZ	0.39432 C15 PZ	0.38133 C6 PZ	0.34280 C16 PZ
5	0.43337 C4 PZ	0.42193 C1 PZ	0.39869 C7 PZ	0.39961 H54 S	0.39308 H49 S	0.30478 O48 S
6	0.42729 C4 PZ	0.41945 C1 PZ	0.39613 C7 PZ	0.49178 C14 PZ	0.35675 C16 PZ	0.32193 C8 PZ
7	0.34452 C6 PZ	0.32451 C4 PZ	0.32398 C15 PZ	0.36481 C15 PZ	0.35407 C6 PZ	0.32472 C5 PZ
3'	0.43323 C4 PZ	0.42046 C1 PZ	0.38953 C7 PZ	0.39909 C14 PZ	0.33238 N50 S	0.31550 C16 PZ
4'	0.37760 C4 PZ	0.36740 C1 PZ	0.35977 C6 PZ	0.38271 C6 PZ	0.33463 C15 PZ	0.32933 C7 PZ
5'	0.42477 C4 PZ	0.40780 C1 PZ	0.39804 C7 PZ	0.41727 C14 PY	0.36690 H49 S	0.34860 H54 S

Tabla 6. Principales contribuciones de los orbitales atómicos a los orbitales moleculares para el mecanismo de reacción para la formación de una oxima para la THBA con R=O-Cl.

para este estado es de 199.36 kcal/mol (-13.52 kcal/mol que la cetona protonada), este es mayor en 10.29 kcal/mol que para el acercamiento de manera anti, esto se debe a que el acercamiento de manera syn tiene mayores interacciones estéricas por la presencia de el C147 que se encuentra en el fenilo.

Es oportuno aclarar que sí el Cl se encontrara del lado opuesto al que se encuentra en la estructura de mínima energía presentada, (figura 8) uno de los acercamientos sería de mayor energía que el otro, es decir, también habría interacciones estéricas por la presencia del C147 al acercar la HA a la cetona de manera syn, ya que las dos conformaciones son isoenergéticas (gráfica 2), por lo cual solamente se

realiza los acercamientos con esta conformación. En el acercamiento syn, una de las principales contribuciones (tabla 6) al LUMO, también se encuentra sobre el N50.

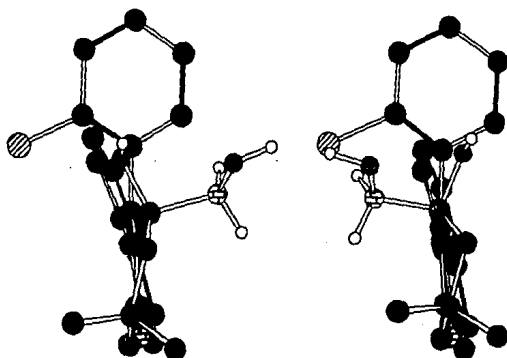
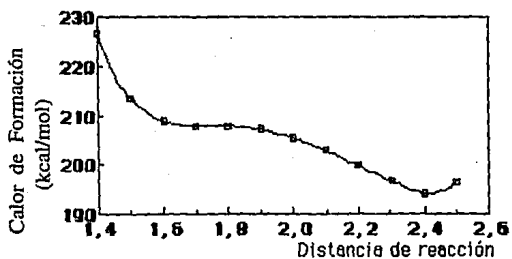
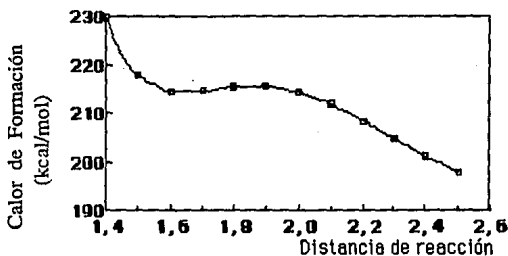


Figura 9. Geometría de la carbinolamina protonada en N para el sustituyente R=O-Cl a) de manera anti, b) de manera syn.



Gráfica 7. Calor de formación en función de la distancia N50-C14 para el ataque nucleofílico de la HA de manera anti.

Al eliminar un protón de los sistemas, el calor de formación (tabla 5) de los intermediarios anti (figura 10a) y syn (figura 10b) son de 34.11 y 44.44 kcal/mol, conservándose la diferencia de 10.33 kcal/mol por interacciones estéricas, la geometría del intermediario anti presenta una conformación de "corbata" definiéndose las posiciones ecuatorial y axial de los metilos de la posición 9, mientras que la geometría para el intermediario syn el C13 se sale totalmente del plano principal adquiriendo una conformación de "sofá" de tal manera que de un lado quedan tres grupos funcionales en posición axial: el -Cl, -NHOH y un -CH₃ aumentando las interacciones estéricas. Las menos energía del LUMO para cada caso son de 0.598 y 0.579 respectivamente, es decir, electronicamente los dos sistemas son similares pero no lo son de manera geométrica. Las principales contribuciones al LUMO se localizan en los átomos C15 y C16 para las dos moléculas, es decir, nuevamente el centro electrofílico se "localiza" en una región de poco interés para la reacción.



Gráfica 8. Calor de formación en función de la distancia N50-C14 para el ataque nucleofílico de la HA de manera syn.

La protonación del O48 causa que el calor de formación (tabla 5) aumente a 216.37 kcal/mol en el ataque anti (figura 11a) y 229.55 para el lado syn (figura 11b), ahora la diferencia de los calores de

formación entre los dos ataques es de 13.18 kcal/mol y las geometrías de estos dos estados de transición no difieren mucho con la de los intermediarios correspondientes. Unas de las principales contribuciones al LUMO se encuentran, para los dos casos, en los hidrógenos H54 y H49, que pertenecen a lo que ahora es la molécula de agua formada, lo que sugiere la pérdida de ésta.

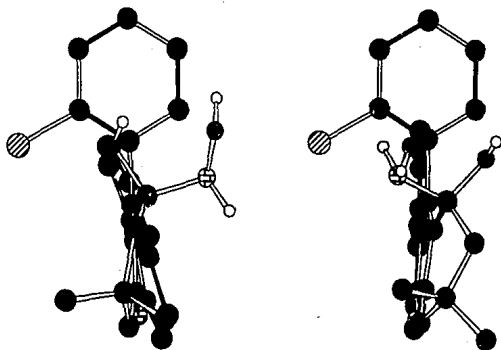


Figura 10. Geometría de la carbinolamina para el sustituyente $R=O-Cl$ con acercamiento a) de manera anti, b) de manera syn.

La gráfica 9, correspondiente a la salida de la molécula de agua del acercamiento anti, presenta un mínimo local de energía en una distancia aproximada entre 1.5 y 1.6 Å, y un máximo local entre 1.8 y 1.9 Å, la diferencia energética entre estos dos puntos es de 2.43 kcal/mol, esto se debe por interacciones estéricas entre el H54 y el C21, teniendo la mayor interacción cuando la distancia entre el O48 y C14 es de 1.8 Å correspondiente a la distancia entre H54 y C21 de 1.974 Å. De acuerdo con la ley de distribución de Boltzmann, a la temperatura de 25 °C se encuentra el 98.38 % de las moléculas en el mínimo, mientras que para la temperatura de reacción (80 °C) se

encuentra el 96.97 % de las moléculas en él. Esta interacción desaparece conforme la molécula de agua se aleja, reflejada en la caída de la energía.

Para la salida de la molécula de agua en el segundo mecanismo propuesto, se observa (gráfica 10) que no existen mínimos locales en la curva correspondiente, es decir, la disminución de la energía se realiza de manera monótona, llegando a un calor de formación (tabla 5) de 249.81 kcal/mol para

la oxima protonada en el nitrógeno 50. Es necesario hacer notar que las dos propuestas llegan a este punto. La presencia de la carga positiva en el nitrógeno ocasiona que una de las principales contribuciones al LUMO (tabla 6) se encuentre sobre el C14. La geometría (figura 12a) que presenta la oxima protonada es parecida a la de la cetona correspondiente, es decir, el anillo A se encuentra nuevamente con una conformación de sofá distorsionado por la presencia de los tres carbonos de tipo sp^3 en su estructura con los metilos de la posición 9 en orientación "semiecuatorial".

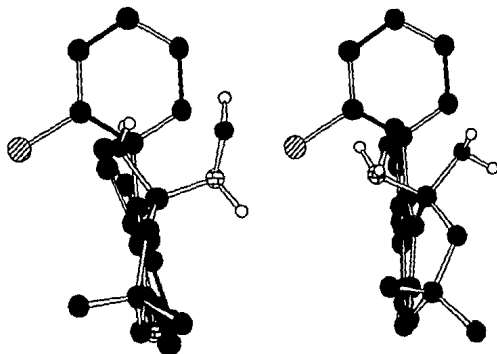
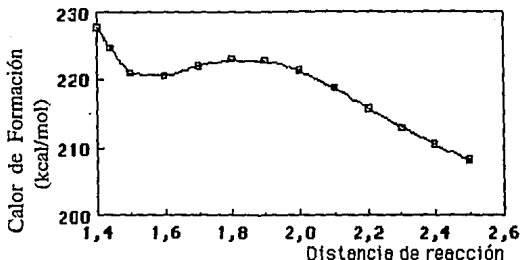
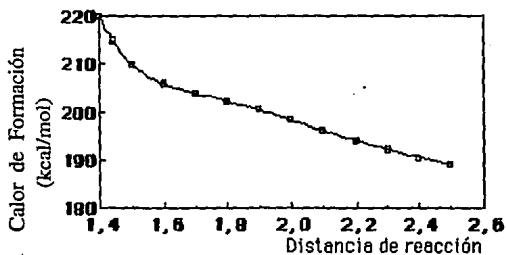


Figura 11. Geometría de la carbinolamina protonada en O para el sustituyente $R=O-Cl$ con acercamiento de manera a) anti, b) syn.



Gráfica 9. Calor de formación en función de la distancia O48-C14 para la salida de una molécula de agua del ataque anti.

Finalmente se realiza la desprotonación de la oxima llegando al producto con calor de formación (tabla 5) de 98.29 kcal/mol (38.87 kcal/mol más energética que la cetona correspondiente). La oxima formada (figura 12b) es la trans con respecto al C15, nuevamente por los motivos señalados en la formación de la oxima con la THBA con sustituyente R=H. La conformación final de la oxima es idéntica a la que presenta la cetona correspondiente, lo que nos hace pensar en la existencia de algún tipo de efecto del sustituyente (o-Cl) a la molécula.



Gráfica 10. Calor de formación en función de la distancia O48-C14 para la salida de una molécula de agua del ataque syn.

Una forma aproximada de cuantificar cual de los dos caminos para la formación de la oxima para el sustituyente o-Cl es el preferente, es realizar el cálculo de porcentaje, de cada ruta, que existe en el equilibrio a una temperatura dada utilizando la ley de distribución de Boltzmann y considerando que las funciones de partición son las mismas. Se toma la energía del primer estado de transición donde aparece la distinción entre un ataque anti y syn, suponiendo que estos presentan un tiempo de vida media suficiente para encontrarse en equilibrio.

Las ecuaciones utilizadas son:

$$n_1 = \frac{\exp\left[-\left(\frac{\epsilon_1 - \epsilon_2}{RT}\right)\right]}{1 + \exp\left[-\left(\frac{\epsilon_1 - \epsilon_2}{RT}\right)\right]}$$

y

$$n_1 + n_2 = 1$$

a una temperatura de 25 °C

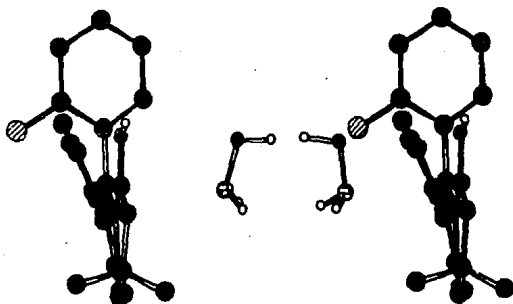
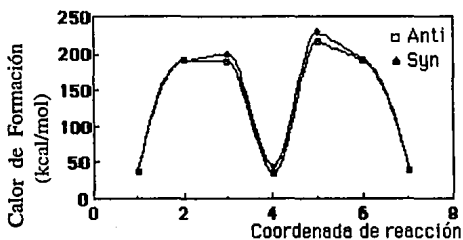
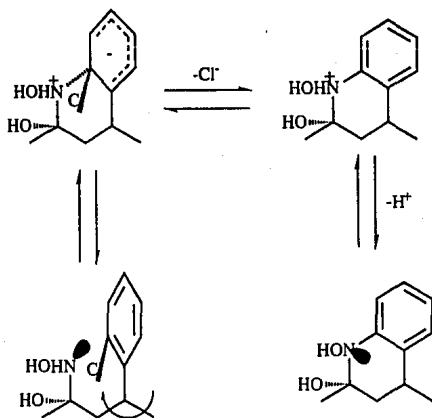


Figura 12. a) Geometría de la oxima a) protonada en N, b) de la oxima para el sustituyente R=O-Cl



Gráfica 11 Calor de formación en función de la coordenada de reacción para la formación de la oxima en THBA con R=o-Cl para los dos acercamientos.

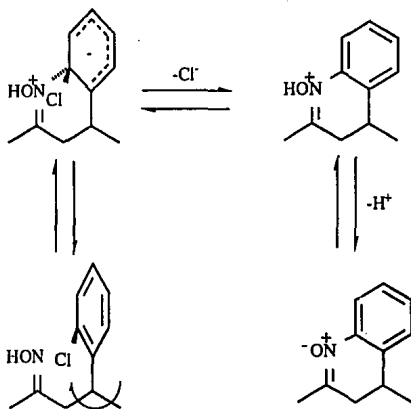


Esquema 2a. Primera propuesta para la formación del ciclo adicional.

Si consideramos que ϵ_1 es la energía del estado de transición anti, ϵ_2 la syn y $R=1.987$ cal/Kmol, se obtiene que el porcentaje de acercamientos del lado anti es el 99.9% y, por lo tanto, para el lado syn es de 0.1%.

La gráfica 11 muestra las dos curvas energéticas correspondientes a los dos acercamientos para el mecanismo de reacción para la formación de la oxima en la THBA con sustituyente $R=O-Cl$, en estos casos se consideran todas las moléculas que intervienen en la reacción, se observa que las curvas encontradas son similares a la predicha cuando el sustituyente es $R=-H$.

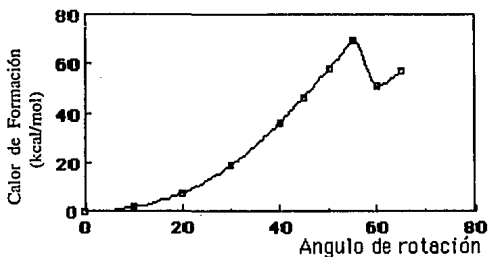
4.6 Mecanismo de reacción para la formación de un ciclo adicional en el THBA con $R=O-Cl$.



Esquema 2b. Segunda propuesta para la formación del ciclo adicional.

La formación del ciclo adicional se puede llevar a cabo por dos rutas diferentes, las cuales se ilustran en el esquema 2.

Para el primer caso, la formación del ciclo adicional ocurre en un paso intermedio durante la formación de la oxima, es decir, partiendo de la carbinolamina como nucleófilo la cual realiza el ataque nucleofílico al C26, formando un zwitterión, posteriormente se realiza la regeneración de la "aromaticidad" con la pérdida de un cloruro, manteniéndose una carga positiva en el sistema, la cual se libera por la pérdida de un protón, dejando al nitrógeno apto para continuar con la formación del doble enlace C14-N50, es oportuno señalar que para que esta propuesta se lleve a cabo deben encontrarse el C147 y el N50 del mismo lado, es decir, que el ataque de la HA se haya realizado de manera syn.



Gráfica 12. Calor de formación en función del ángulo de rotación sobre el enlace C16-C21 para la formación del primer zwitterión.

Para la segunda propuesta, la formación del ciclo comienza a partir de la oxima realizándose el ataque nucleofílico por parte del N50 al C26 formando, nuevamente, un zwitterión como estado de transición, posteriormente se realiza la pérdida de un cloruro para establecerse el catión correspondiente, finalizando el mecanismo con la pérdida de un protón para formar un zwitterión como producto.

Para la propuesta 2a se realiza el acercamiento del N50 al C26 por medio del giro sobre el enlace C16-C21 (se define el ángulo ϕ para el ángulo diedro C15-C16-C21-C22) en 60° , encontrándose que la

distancia entre el N50-C26 es de 2.1 Å con un orden de unión de 0.3000, lo cual es indicativo de que no se formó el enlace, esto se debe a que los grupos funcionales (-OH y -NHOH) que se encuentra sobre el C14 en la carbinolamina se encuentran en una posición semiecuatorial debido a que se encuentran alfa a un sistema aromático, es decir, se encuentran anclados.

ϕ (grados)	ΔH_f (kcal/mol)	E_T (eV)	P.I. (eV)	$-E_{LUMO}$ (eV)	μ (Debye)
0	98.03	-4594.926	8.61	0.783	1.43
10	99.93	-4594.843	8.62	0.815	1.26
20	105.84	-4594.587	8.62	0.854	1.11
30	117.15	-4594.097	8.62	0.897	1.12
40	134.17	-4593.359	8.63	0.945	1.33
45	144.53	-4592.909	8.62	0.967	1.56
50	155.89	-4592.418	8.55	0.985	1.85
55	167.56	-4591.911	8.24	1.020	2.71
60	148.99	-4592.716	7.57	1.591	5.87
65	155.28	-4592.443	7.56	1.647	6.77

Tablas 7 Propiedades fisicoquímicas para el ángulo de rotación ϕ en la THBA o-Cl para la propuesta 2b en la formación del ciclo adicional.

Para la propuesta 2b, se realiza la rotación sobre el enlace C16-C21 (gráfica 12) haciendo las optimizaciones correspondientes en la vecindad del sitio de reacción. La parte inicial de la curva es parecida a las obtenidas en la barrera de rotación del fenilo en la THBA con R=o-Cl (gráfica 2), pero al llegar a un ángulo de rotación de 55° se observan interacciones de tipo electrónicas en la molécula, reflejadas en la disminución del P.I., el aumento de la menos energía del LUMO y el cambio apreciable en el momento dipolar, indicativo de la formación de un dipolo (tabla 7), encontrándose un mínimo local para un ángulo de rotación de 60°, en este ángulo, la distancia N50-C26 es de 1.93 Å con un orden de unión de 0.9275 y una de las principales contribuciones al HOMO (tabla 8) se encuentran en el C147 mientras

que para el LUMO se encuentran en en C14. De la tabla 8 se observa que para un ángulo de rotación de 65° los orbitales moleculares frontera se "localizan" más (tanto en el C147 como en el C14) pero es este ángulo de rotación el calor de formación del sistema comienza a aumentar por lo cual se toma como el estado de transición cuando el ángulo de rotación es de 60°. Al seguir aumentando el ángulo de rotación la energía también aumenta, recordemos que nos encontramos en la región de interacciones estéricas entre los hidrógenos de los carbonos C1 y C22 y entre C147 y N50.

ϕ (grados)	HOMO			LUMO		
0	0.34348 C6 pz	0.32510 C15 pz	0.32063 C4 pz	0.36282 C15 pz	0.35253 C6 pz	0.32430 C8 pz
10	0.34242 C6 pz	0.33547 C15 pz	0.31137 C4 pz	0.36404 C15 pz	0.34426 C6 pz	0.32721 C16 pz
20	0.34624 C15 pz	0.33889 C6 pz	0.29924 C4 pz	0.36448 C15 pz	0.33817 C16 pz	0.33295 C6 pz
30	0.35665 C15 pz	0.33393 C6 pz	0.28588 C4 pz	0.36310 C15 pz	0.34360 C16 pz	0.32090 C6 pz
40	0.36651 C15 pz	0.31960 C6 pz	0.29912 C7 pz	0.35972 C15 pz	0.34565 C16 pz	0.30730 C6 pz
45	0.34755 C15 pz	0.29302 C7 pz	0.25859 C6 pz	0.35623 C15 pz	0.34657 C16 pz	0.29769 C6 pz
50	0.35752 C26 pz	0.32884 C21 pz	0.24352 C23 pz	0.35034 C15 pz	0.34644 C16 pz	0.28789 C6 pz
55	0.36419 C26 px	0.35164 C21 pz	0.31464 C23 pz	0.34766 C16 pz	0.33937 C15 pz	0.28551 C6 pz
60	0.39532 C147 pz	0.35172 C21 pz	0.27286 C23 pz	0.49287 C14 pz	0.27893 C8 pz	0.26866 N48 pz
65	0.46972 C147 pz	0.31797 C21 pz	0.25170 C147 py	0.47703 C14 pz	0.27503 C8 pz	0.27282 N48 pz

Tablas 8. Principales contribuciones a los orbitales moleculares para el ángulo de rotación ϕ en la THBA o-Cl para la propuesta 2b en la formación del ciclo adicional.

La posición del Cl47 (figura 13a) es 90° con respecto al plano entre los carbonos C21-C26-C25, con distancia C21-Cl47 de 2.0 Å y orden de unión de 0.6257, es decir, el sistema comienza a perder el cloruro.

Es importante señalar que a partir de un ángulo de rotación de 50° comienza a "deslocalizarse" una carga negativa en el fenilo, esto se observa en las contribuciones al HOMO (tabla 8) siendo los orbitales de los C26, C21 y C23 los que más contribuyen.

paso	ΔH_f (kcal/mol)	E_T (eV)	P.I. (eV)	$-E_{LUMO}$ (eV)	μ (Debye)
1	98.29	-4594.915	8.62	0.779	1.47
2	149.00	-4592.716	7.58	1.582	5.91
3	259.03	-4214.490	11.71	5.308	5.73
4	120.44	4206.843	8.24	1.147	2.99

Tabla 9. Propiedades fisicoquímicas calculadas para el mecanismo de reacción propuesto (2b) para la formación del ciclo adicional.

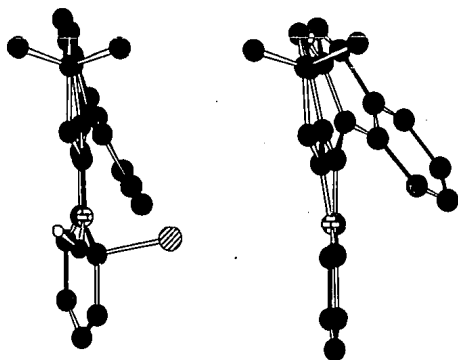


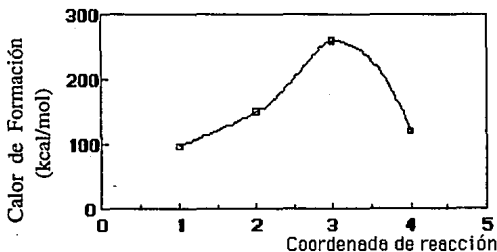
Figura 13. Geometría a) del primer zwitterión, b) del segundo zwitterión para la formación del ciclo adicional.

Al realizar la optimización total del sistema (sin el cloruro) se encuentra una distancia entre N50-C26 es 1.41Å con un orden de unión de 0.9989, formandose así el enlace. El calor de formación (tabla 9) aumenta en 110.03

kcal/mol con respecto al estado de transición anterior debido a la presencia de una carga positiva en el sistema; una de las principales contribuciones al LUMO (tabla 10) se encuentra sobre el C14.

paso	HOMO			LUMO		
1	0.34452 C6 PZ	0.32451 C4 PZ	0.32398 C15 PZ	0.36481 CC15 PZ	0.35407 C6 PZ	0.32472 C5 PZ
2	0.39644 C147 PZ	0.34894 C21 PZ	0.27184 C23 PZ	0.48699 C14 PZ	0.28053 C8 PZ	0.26956 N48 PZ
3	0.43043 C1 PZ	0.41987 C4 PZ	0.34625 C17 PZ	0.46659 C14 PZ	0.31402 C16 PZ	0.30280 C8 PZ
4	0.38133 O48 PZ	0.35267 C14 PZ	0.26213 C8 PZ	0.31953 C8 PZ	0.27087 C17 PZ	0.26861 N47 PZ

Tabla 10. Principales contribuciones de los orbitales atómicos a los orbitales moleculares para el mecanismo de reacción propuesto (2b) para la formación del ciclo adicional.



Gráfica 13. Calor de formación en función de la coordenada de reacción para la formación del ciclo adicional siguiendo la ruta 2b.

La última etapa del mecanismo de reacción propuesto es la pérdida de un protón para la formación de un zwitterión como producto final, esta pérdida ocasiona que el calor de formación (tabla 9) disminuya en 138.59 kcal/mol. Cabe mencionar que la diferencia de energía entre el reactivo (oxima) y el producto (el zwitterión) es de 22.15 kcal/mol, es decir, el producto es más energético que el reactivo pero la barrera energética (gráfica 13) que debe saltar (138.59 kcal/mol) permite que no se regrese la reacción. La presencia del zwitterión se ve reflejado en el momento dipolar calculado (2.99 D) y en los orbitales moleculares frontera (tabla 10).

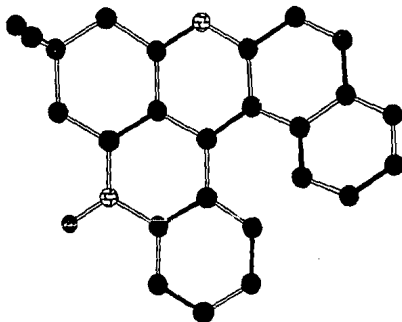


Figura 14. Geometría final del segundo zwitterión en el mecanismo propuesto para la formación del ciclo adicional.

En la geometría final del producto (figuras 13b y 14) se observa una desviación de los anillos C y D con respecto al anillo recién formado de 30° debidas a interacciones estéricas por causa de los hidrógenos sobre los carbonos C1 y C22.

Comparando los calores de formación calculados de la THBA o-Cl y del zwitterión final se observa que el producto es más energético que el reactivo en 61.02 kcal/mol.

5. Conclusiones.

1. La química computacional es una herramienta importante para el químico, ya que puede predecir por qué suceden ciertos eventos presentados en el laboratorio y en algunos casos dar una solución a estos, sin olvidar las limitaciones que los métodos teóricos tienen. En nuestro caso, se logró realizar la simulación de los mecanismos de reacción para la formación de una oxima en la THBA, tanto para el sustituyente R=H y o-Cl.

2. Por los valores obtenidos de las principales contribuciones de los orbitales atómicos a los orbitales moleculares frontera pudimos detectar que el centro nucleofílico (HOMO) en la HA se encuentra en el nitrógeno correspondiente y el centro electrofílico (LUMO) de la THBA protonada en el carbono de la cetona.

3. En el caso de la THBA con sustituyente o-Cl, se obtuvo que, posiblemente, el ataque de la HA (nucleófilo) se realice por ambas caras ya que la disposición espacial de la THBA lo permite, siendo uno más energético (syn) que el otro (anti). Este resultado es importante, ya que una de las propuestas que se hacen para la formación del ciclo adicional es a partir del ataque de la HA de manera syn.

4. El cálculo predice que la carbinolamina, para los dos mecanismos de formación de la oxima, es igualmente estable que los reactivos y los productos. Este resultado no afirma que experimentalmente sea posible aislar la carbinolamina en la reacción, ya que la constante de la rapidez para la transformación de ésta a la oxima correspondiente es el parámetro que da la pauta de si es posible aislarla o no.

5. En el caso de la formación del ciclo adicional en la THBA con o-Cl, se proponen dos rutas diferentes para su formación concluyendo que

primero se forma la oxima y posteriormente el ciclo adicional (esquema 2b).

6. De acuerdo con los cálculos, en la reacción global, la THBA o-Cl es menos energética que el producto final. Se encontraron dos intermediarios: la carbinolamina y la oxima. Por falta de los datos experimentales no se pudo realizar la comparación de los calores de formación de los reactivos y productos de la reacción global.

7. En el estudio realizado hace falta considerar algunos parámetros experimentales, que nuestros cálculos no toman en cuenta (como efecto de solvatación y efecto de los disolventes entre otros), pero por los antecedentes encontrados en la literatura se considera que se obtiene una buena aproximación de la posible ruta de formación del ciclo adicional.

Bibliografía.

1. M. J. S. Dewar, *Int.J. Quantum. Chem.* **44**, 427-47 (1992).
2. M. J. S. Dewar, G. P. Ford, M. L. Mc Kee, H. S. Rzepa and L. E. Wade Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 5069 (1977).
3. H. S. Rzepa and J. Miller, *J. Chem. Soc. Perkin II* 717 (1985).
4. M. J. S. Dewar and E. F. Healy, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 7127 (1984).3
5. B. C. Challis, J. N. Iley and H. S. Rzepa, *J. Chem. Soc. Perkin II* 1037 (1983).
6. S. Olivera, M. A. Perica, A. Riera and A. Solé, *J. Chem. Soc. Perkin II* 613 (1986).
7. H. Gotthardt, J. Blum and H.-KSchenk, *Chem. Ber.* **119**, 1315 (1986).
8. P. P. Trigeros, J. Casanovas, C. Aleman and M. C. Vega. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **277**, 117-27 (1992).
9. M. Orozco, E. I. Canela and R. Franco, *J. Org. Chem.*, **55**, 2630 (1990).
10. J. L. Gleave, E. D. Hughes and C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* 236 1935.
11. J. O. Edwards, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1540 (1954).
12. F. Mendizabal and R. R. Contreras, *Int. J. Quantum. Chem. S.* **26**, 751-60 (1992).
13. K. Fukui, T. Yonezawa, *J. Chem. Phys.* **20**, 722 (1952).
14. H. Fujimoto and K. Fukui, "Molecular Interactions" Vol. 1
Capítulo 4. John Wiley & Sons 1980. pp 90-116.
15. H. Fujimoto and T. Sugiyama, *J. Am. Chem Soc.*, **99**, 15 (1977).
16. G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 223 (1968)
17. L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 543 y 553 (1968)
18. M. J. Rioseras-García and J. M. Hernando, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **262**, 147-53 (1992)
19. J. R. Alvarez-Idaboy, M. C. González and L. A. Montero, *Folia Chim. Theor. Lat.*, **17**, 39-52 (1989). *Chem. Abs.* **114** 121131z (1991).
20. S. Hoz, D. Speizman, *Tetrahedron Lett.* 1775 (1978).
21. T. J. Alavosus and D. A. Sweigart, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 985 (1985).
22. S. Hoz and D. Aurbach, *J. Org. Chem.* **49**, 4144 (1984).
23. S. Wolfe, D. J. Mitchell, H. B. Schlegel, C. Minot and O.

- Eisenstein, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 615-18 (1982).
24. M. Speranza, *Pure Appl. Chem.*, **63**, 243-54 (1991)
 25. M. Fujimoto, Y. Nakamoto and T. Tanaka, *Heterocycles*, **36**, 55-62 (1993).
 26. R. Bacalogla, A. Blaskó, C. A. Bunton, E. Dorwin, F. Ortega and C. Zucco, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 238-46 (1991).
 27. R. Bacalogla, C. A. Buton and F. Ortega, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 1041 (1989).
 28. S. R. Sandler and W. Karo, "Organic Functional Groups Preparations" Vol. 3 Academic. Press. Inc., New York, 1972. pp. 372-381.
 29. W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 475 (1959).
 30. J. B. Conant and P. D. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.*, **54**, 2881 (1932).
 31. J. M. Sanyer, B. Pinsk, A. Schonbrunn and W. Washtien, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7998 (1974).
 32. J. M. Sayer and L. Edwan, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 3010 (1979).
 33. S. Rosenberg, S. M. Silver, J. M. Sayer and W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7986 (1974)
 34. M. Cocivera and A. Effis, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 7371 (1976).
 35. M. R. Cramton and V. Gold, *J. Chem. Soc.*, 4293, 1964.
 36. R. Foster and C. A. Fyfe, *Tetrahedron*, **21**, 3363 (1965).
 37. K. L. Servis, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 1508 (1967).
 38. J. F. Bunnett and C. F. Bernasconi, *J. Org. Chem.*, **35**, 70 (1970).
 39. S. Radl, *Janssen Chimica Acta*, **11(1)**, 12-17 (1993).
 40. R. M. Acheson, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" Vol. 9 Interscience Publishers, Inc., New York 1956.
 41. G. L. Wampler and P. Catsovlacos, *Cancer Treat. Rep.* **61**, 37 (1977).
 42. M. J. Hearn and S. L. Swanson, *J. Heterocyclic Chem.*, **18**, 207 (1981).
 43. W. A. Denny, G. J. Atwell, G. W. Rewcatle and B. C. Baguley, *J. Med. Chem.*, **30**, 658 (1987).
 44. G. M. Shutske, F. A. Pierrat, K.J. Kapples, M. L. Cornfeldt, M. R. Szewczak, F. P. Huger, G. M. Bores, V. Haroutunian and K. L. Davis, *J. Med. Chem.*, **32**, 1805 (1989).
 45. E. Cortés, R. Martínez, J. G. Avila and R. A. Toscano, *J. Heterocyclic Chem.*, **25**, 895 (1988).

46. R. Martínez, E. Cortés, R. A. Toscano and Irma Linzaga, *J. Heterocyclic. Chem.*, **27**, 363 (1990).
47. Aceptado en *J. Heterocyclic. Chem.*
48. J. E. Lennard-Jones, *Trans Faraday Soc.*, **25**, 668 (1929).
49. C. A. Coulson and J. C. Longuet-Higgins, *Proc. Roy. Soc. (London)* **A191**, 139 (1947).
50. J. Goodisman, "Diatomic Interaction Potential Theory", Academic Press, New York, 1973, Vol. 1, Capítulo 1.
51. 1 Hartree=27.2114 eV.
52. C. C. J. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.*, **23**, 69 (1951).
53. a) M. J. S. Dewar, "The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry" Mc Graw-Hill, New York, 1969, pp. 82-89.
b) *Ibid.* pp. 444-8
54. J. A. Pople, D. P. Santry and G. A. Segal, *J. Chem. Phys.*, **43**, 5129 (1965).
55. J. A. Pople and G. A. Segal, *J. Chem. Phys.*, **43**, 5136 (1965).
56. E. Hückel, *Phys.*, **70**, 204 (1931).
57. A. Streitwieser, "Molecular Orbital Theory for Organic Chemists", Wiley, New York, 1959.
58. J. Murrell, "The Theory of Electronic Spectra of Organic Molecules", Methuen and Wiley, New York, 1964.
59. J. A. Pople, D. L. Beveridge and P. A. Dobosh, *J. Chem. Phys.*, **47**, 2026 (1967).
60. R. C. Bingham, M. J. S. Dewar and D. H. Lo, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1285 (1975).
61. M. J. S. Dewar and W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4899 (1977).
62. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy and J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902 (1985).
63. J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, **10**, 221 (1989).
64. J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, **11**, 543 (1990).
65. D. N. Nanda and K. Jug, *Theor. Chim. Acta*, **57**, 95 (1980).
66. M. J. S. Dewar, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902 (1985).
67. T. Koopmans, *Physica*, **1**, 104 (1933).
68. N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 8127 (1977).
69. a) S. Rubenstein, Cambridge Scientific Computing, Inc. 875

Massachusetts Ave., Suite 41, Cambridge MA 02139. b) C. K.

Gerson and R. A. Love, *Anal. Chem.*, **59**, 1031A (1987).

70. J. J. P. Stewart QCPE programa No. 455, Chemistry Department,
Indiana University (1989).