

36203



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**Análisis conformacional y estudio teórico
de algunos derivados de N-isobutilamidas
con MNDO y AM1**

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

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1994



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUÍMICA

Jurado asignado:

Presidente:	Raúl Cetina Rosado
Vocal:	Helio Flores Ramírez
Secretario:	Manuel Fernando Rubio Arroyo
1er. Suplente:	Elsa Cruz Sánchez
2o. Suplente:	María Luisa Flores Garcíadiego

Sitio donde se desarrolló el tema:
Instituto de Química, U.N.A.M.

Dr. Manuel Fernando Rubio Arroyo
Asesor

Dr. Raúl Cetina Rosado
Supervisor Técnico

Alberto Toxqui Terán
Sustentante

AGRADECIMIENTOS

A Yahvéh

A México

A mi familia

A los doctores Manuel Fernando Rubio Arroyo y Raúl Cetina Rosado por sus consejos y confianza brindada como guías de este trabajo.

A la U.N.A.M. a la Facultad de Química, y en especial, al Instituto de Química por las facilidades otorgadas para la realización de este trabajo, así como, a la D.G.S.C.A. por los servicios de cómputo proporcionados

DEDICATORIAS

A mi abuelo Remedios Toxqui A.

A mi madre Rosa Ma. Terán G., por sus cuidados y apoyo.

A mi padre Jacobo por enseñarnos a mi y a mis hermanos a ser responsables.

A mi hermano Jacobo y a mis hermanas Aie, Licha y Nelli, por su cálida compañía y por ser parte de ese gran tesoro que es la familia.

A mis Tías, Placi y Beta, por su comprensión y ayuda desinteresada.

A Mariana R. V.

A mis compañeros de la generación 90, por los agradables momentos compartidos.

A mis compañeros y profesores de las escuelas a las cuales he asistido, pues forman parte esencial de mi persona.

GRACIAS

INDICE

Resumen	1
Capítulo	
I Introducción	2
II Antecedentes	
2.1 Origen biológico y actividad de N-isobutilamidas	3
2.2 Rutas sintéticas para obtener amidas	8
2.3 Sigma de Hammett y sigma de Taft	13
2.4 Energía total	14
2.5 Calor de formación	14
2.6 Densidad electrónica	15
2.7 Momento dipolar	16
2.8 Potencial de ionización	18
III Métodos de cálculos teóricos	
3.1 Mecánica molecular	20
3.2 Mecánica cuántica	21
3.2.1 Teoría de orbitales moleculares y aproximaciones	22
3.2.2 Métodos semiempíricos de orbitales moleculares	26
3.2.2.1 Métodos MNDO y AM1	27
3.2.2.2 Comparación de métodos, MNDO y AM1	29
IV Resultados y discusión.	31
V Conclusiones	58
Bibliografía	59

Resumen.

En la presente tesis se efectúa el análisis teórico conformacional de algunos derivados de la N-isobutilamida, los cuales muestran actividad biológica característica, utilizando para tal fin métodos mecano-cuánticos semiempíricos de orbitales moleculares, MNDO y AM1, con el objeto de estudiar la influencia que tienen los efectos estereoelectrónicos de los sustituyentes, sobre la conformación y alguna otra propiedad fisicoquímica en este tipo de moléculas; además se realiza una comparación entre los resultados obtenidos por los dos métodos.

I. Introducción.

El análisis conformacional involucra la determinación de las características tridimensionales de una molécula. Existen fundamentalmente tres métodos para determinar la conformación de moléculas relativamente grandes, estos son:

i) La difracción de rayos-X, para el estado sólido; en donde la energía de empaquetamiento del cristal puede modificar la conformación.

ii) Los cálculos mecano-cuánticos y empíricos, para sistemas aislados; en estado gaseoso.

iii) La resonancia magnética nuclear (RMN), para el estado líquido o en solución; en el cual existen interacciones con el disolvente.

El análisis conformacional nos proporciona la estructura y estereoquímica de las moléculas, considerándose de importancia por el hecho de que muchas reacciones químicas y actividad farmacológica de ciertos compuestos dependen de la conformación.

Hoy en día, las aproximaciones teóricas más usadas en el estudio de aspectos tridimensionales de fármacos son la mecánica molecular y la mecánica cuántica, dado que las demás técnicas lo llevan a cabo *a posteriori*, es decir, las moléculas se tienen que sintetizar primero para que después puedan someterse a su determinación tridimensional.

En la presente tesis se efectúa el análisis teórico conformacional de algunos derivados de la N-isobutilamida, los cuales muestran actividad biológica característica, utilizando para tal fin métodos mecano-cuánticos semiempíricos de orbitales moleculares, MNDO y AM1, con el objeto de estudiar la influencia que tienen los efectos estereoelectrónicos de los sustituyentes, sobre la conformación y alguna otra propiedad fisicoquímica en este tipo de moléculas; además se realiza una comparación entre los resultados obtenidos por los dos métodos.

De tal forma que, con base en los datos obtenidos, se pretende predecir a futuro, derivados más activos, a partir de los parámetros conformacionales y electrónicos que contribuyan de manera notable a la actividad biológica de las moléculas de N-isobutilamida estudiadas.

II. Antecedentes.

2.1 Origen biológico y actividad de N-isobutilamidas.

Debido a su extenso territorio, climas y características geográficas, México cuenta con una amplia variedad de recursos naturales, entre los cuales destaca la flora. Por consiguiente, existe una profunda tradición en su empleo y estudio químico.

Uno de los elementos más importantes de la flora mexicana lo constituye el género *Zanthoxylum*, por las interesantes actividades biológicas que presentan algunos compuestos aislados de ciertas especies de este género.

Desde el punto de vista farmacológico el interés en estas plantas radica principalmente en su actividad amebicida y antihelmíntica¹.

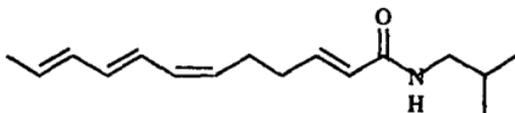
En México¹, estas plantas medicinales se encuentran distribuidas en varios estados de la república, como se muestra en la siguiente tabla:

Especie del género <i>Zanthoxylum</i>	Estado de la República Mexicana
<i>affini</i>	Michoacán, Puebla.
<i>aguilarii</i>	Oaxaca, Chiapas.
<i>arborescens</i>	Zacatecas, Sinaloa, Oaxaca, Baja California
<i>belizense</i>	Oaxaca.
<i>caribeaum</i>	Yucatán, Sinaloa.
<i>culantrillo</i>	Morelos.
<i>elegantissimum</i>	Veracruz, San Luis Potosí.
<i>fagara</i>	Nuevo León, Sinaloa, Jalisco, San Luis Potosí, Tamahulipas, Chiapas, Yucatán.
<i>kellermanii</i>	Veracruz.
<i>liebmannianum</i>	Puebla.
<i>limoncillo</i>	Chiapas.
<i>mayanum</i>	Chiapas.
<i>microcarpus</i>	Oaxaca, Veracruz, Chiapas, Yucatán.
<i>plerata</i>	Yucatán.
<i>procerum</i>	Nayarit, Veracruz, Oaxaca, Chiapas.

Otras de las actividades que presentan estos vegetales es como insecticida y larvicida². Su empleo principal esta enfocado al combate de moscas y mosquitos los cuales, son considerados los dípteros más perjudiciales por ser transmisores de organismos patógenos causantes de enfermedades que atacan al hombre y a otros vertebrados.

Los metabolitos bioactivos aislados de éste género de plantas, son N-isobutilamidas de tipo alifático y/o aromático. Algunas de estas han sido estudiadas farmacológicamente y toxicológicamente³, tal es el caso de las amidas con insaturación α,β ; las cuales poseen una toxicidad relativamente baja para los animales de sangre caliente, característica apreciada para el desarrollo de insecticidas biodegradables.

Dada la importancia medicinal que presenta el género *Zanthoxylum* y su amplia distribución en la república mexicana, un grupo de investigadores de la Universidad Autónoma de Chapingo¹, realizó un estudio fitoquímico de *Zanthoxylum liebmannianum* aislando una N-isobutilamida identificada como α -Sanshool (I), llamada también neoHerculina o Echinaceina⁴. Este compuesto presenta alta actividad larvicida en *Culex quinquefasciatus*¹ y alta actividad insecticida en la mosca doméstica⁴. La *Zanthoxylum liebmannianum*, ó Colophatle (hierba de la lengua en Nahuatl), es utilizada en el valle de Tehuacán, Puebla, como amebicida y antihelmíntico, por un conocimiento empírico de sus habitantes, para quienes es un recurso medicinal adecuado para el caso de presentar sintomatología intestinal atribuible a enfermedades parasitarias¹. Al masticar la corteza de ésta planta se produce un adormecimiento de la lengua (pungente).

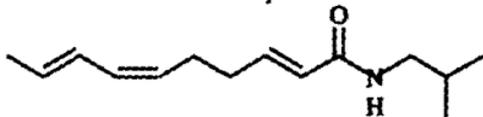


(I) N-isobutil-(2E,6Z,8E,10E)-dodecatetraenamida

Por otro lado, un grupo de investigación del Hospital Infantil de México (IMSS) ha evaluado preliminarmente el efecto amebicida de los extractos de corteza de esta planta obteniendo resultados positivos⁵.

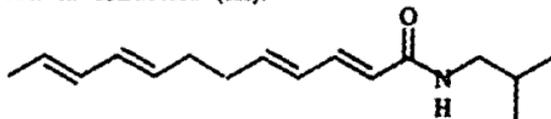
Otra amida, extraída de *Spilanthes oleraceae*, llamada Spilantol (II) se ha estudiado y evaluado como insecticida, resultando más activa que algunos productos comerciales⁶. El Spilanthol ha resultado también, ser el responsable de la actividad como anestésico local de

esta planta y se supone, así mismo, que es el principio antiinflamatorio de la planta, la cual se utiliza en terapia antirreumática⁷.



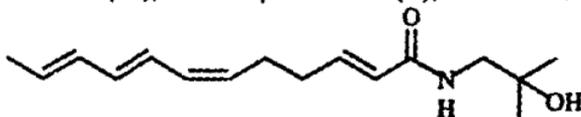
(II) N-isobutil- (2E,6Z,8E)-decatrienamida

La planta *Spilanthes mauritania* (Compositae), colectada en Kenia, se usa tradicionalmente en el dolor de muelas, diarrea y también para el control del mosquito *Anopheles*⁸. De ésta planta se aisló el compuesto con la estructura (III).

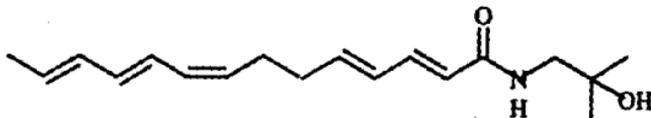


(III) N-isobutil-(2E,4E,8E,10E)-dodetetraenamida

El pericarpio de *Zanthoxylum bungeanum* (Rutaceae, la cual crece en Sichuan, China) ha sido utilizado como aditivo alimenticio pungente. También la planta se utiliza para el tratamiento del vómito, dolor de muelas y dolor abdominal debido a parásitos. En el aceite esencial de ésta planta se aislaron amidas pungentes como el α -Sanshool (I), hidroxi- α -Sanshool (IV), hidroxi- β -Sanshool (V), entre otras⁹.

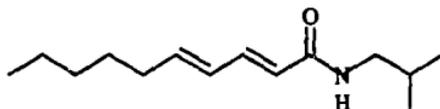


(IV) N-isobutil-2'-hidroxil-(2E,6Z,8E,10E)-dodecatetraenamida



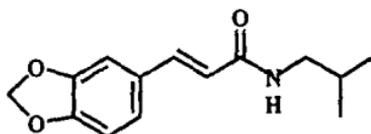
(V) N-isobutil-2'-hidroxil-(2E,4E,8Z,10E,12E)-tetradecatetraenamida

La Pellitorina (VI) aislada de *Anacyclus pyrethrum* (Compositae), y del árbol medicinal de Africa oriental, *Fagara macrophylla*, resulta ser una amida muy activa contra las larvas². Jacobson informó en 1949 que la actividad insecticida de la Pellitorina en la mosca doméstica es aproximadamente la mitad en relación a la actividad de las piretrina¹⁰.

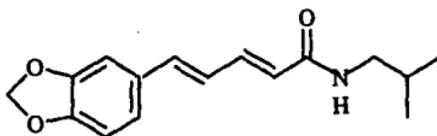


(VI) N-isobutil-(2E,4E)-decadienamida

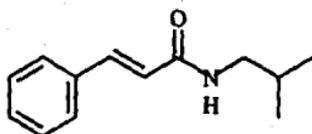
Otro grupo de amidas que resulta de interés es el de las aromáticas, algunas de éstas han sido aisladas de una planta llamada *Piper amalago*, conocida en la India y América central por ser un remedio eficaz en malestares estomacales; estudios recientes informan la actividad hipotensiva de extractos de las hojas. De la raíz se han aislado 36 amidas, siendo algunas de ellas Fagaramida (VII), Piperlongumina (VIII), N-isobutilcinamida (IX) y N-isobutil-3,4-dimetoxicinamida (X). La amida (VII), también se encuentra presente en plantas del género *Zanthoxylum*, resultando tener una gran variedad de actividades¹¹.



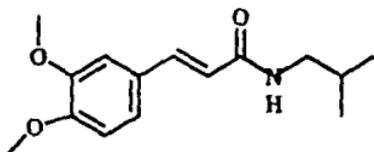
(VII) N-isobutil-3-(3,4-metilendioxfenil)-2E-propenamida



(VIII) N-isobutil-5-(3,4-metilendioxfenil)-(2E,4E)-pentadienamida

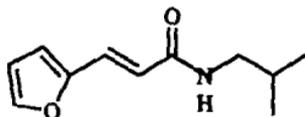


(IX) N-isobutil-3-fenil-2E-propenamida

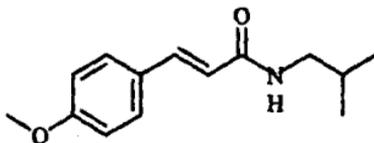


(X) N-isobutil-3-(3,4-dimetoxifenil)-2E-propenamida

La actividad bactericida de N-isobutilacrilamidas aromáticas ha sido poco probada hasta la fecha, estudiándose amidas de origen sintético, (IX), (XI) y (XII), entre otras¹².



(XI) N-isobutil-3-(2-furil)-2E-propenamida



(XII) N-isobutil-3-(4-metoxifenil)-2E-propenamida

Después de la elucidación estructural de la Pelliorina, por Crombie en 1952¹³, se han aislado un gran número de N-isobutilamidas de ácidos insaturados alifáticos de diferentes especies de plantas, reportándose diversos tipos de actividad biológica tales como: insecticida, molusquicida, pungente, vasodilatador coronario, antioxidante, sinérgico de piretrinas, interceptivo (antifertilidad

postcoital), antituberculosis, antibacteriano, antimicrobiano, antiinflamatorio, inmunoestimulante, principios antitusivos, actividad sialagoga (activación de las glándulas salivales) ¹⁴. La mayoría de los trabajos publicados sobre actividad biológica de este tipo de amidas está enfocado hacia la actividad insecticida.

En 1987, Michael Elliott¹⁵ inicio el estudio de relación estructura-actividad insecticida de algunas N-isobutilamidas aisladas de *Piperaceas*, apoyando sus investigaciones en estudios previos realizados por Jacobson, Bohlmann, y Joshi³; por lo que pudo darse cuenta que todos los compuestos naturales con considerable actividad biológica tienen una doble ligadura conjugada con el grupo amida, y que algunas de estas amidas presentan más de un doble enlace.

La estereoquímica¹⁶ del doble enlace es un factor importante, ya que todos los compuestos biológicamente activos presentan la configuración (E), mientras que aquellos en los que la estereoquímica fué cambiada a (Z) disminuyó la actividad.

Un grupo insaturado al final de la cadena ácida incrementa la actividad insecticida¹⁷. Cuando la insaturación es un anillo aromático con un sustituyente halógeno en posición meta o para, la actividad es mayor que el correspondiente en posición orto. La actividad disminuye cuando el tamaño del halógeno aumenta¹⁸. Para los arilos disustituídos la actividad insecticida es mayor si los halógenos se encuentran en las posiciones 3 o 5 ¹⁹.

Son pocos los estudios realizados en la cadena del N-isobutilo para dilucidar en qué medida su presencia contribuye a la actividad de la molécula, por lo que otra parte del estudio realizado por M. Elliott²⁰ se enfocó a la síntesis y evaluación de la actividad insecticida de amidas aromáticas en donde el grupo N-isobutilo fué sustituido por N-piperidinil y N-isopropil que al ser aplicados tópicamente a la mosca doméstica revelaron que la actividad se anula con estos cambios. La mayoría de las amidas más activas de origen natural contienen el grupo N-isobutilo.

2.2 Rutas de síntesis para obtener amidas.

Una amida²¹ es un compuesto que posee en su estructura un nitrógeno trivalente unido a un grupo carbonilo; existen diversos métodos para obtenerlas, a partir de ésteres, ácidos carboxílicos, anhídridos y halogenuros de ácido.

Todos éstos métodos implican reacciones de sustitución nucleofílica con aminas tanto primarias como secundarias en un

carbono acílico, en donde el átomo de nitrógeno nucleofílico de la amina se adiciona.

Para formar amidas a partir de ésteres se requieren temperaturas elevadas, mientras que con ácidos carboxílicos se forma una sal de amonio que debe calentarse por arriba de su punto de fusión para que por eliminación de agua se forme la amida. Estas dos reacciones se llevan a cabo más lentamente que las de los anhídridos y halogenuros de ácido.

Los anhídridos de ácido reaccionan con aminas para formar amidas por reacciones análogas a las de los halogenuros de ácido pero más lentamente; en ésta reacción los anhídridos generan una molécula de ácido carboxílico, mientras que los halogenuros de ácido forman un halogenuro de hidrógeno con el halógeno y uno de los hidrógenos del nitrógeno de la amida, este halogenuro de hidrógeno reacciona con el exceso de la amina para formar la sal del compuesto nitrogenado.

Los halogenuros de ácido²¹ son los derivados más reactivos de los ácidos orgánicos, y nunca se encuentran en la naturaleza; los más utilizados en el laboratorio son los cloruros, porque tanto su preparación como su reacción con aminas es rápida y esencialmente irreversible. La obtención de amidas por este método generalmente se lleva a cabo a temperatura ambiente produciendo un alto rendimiento.

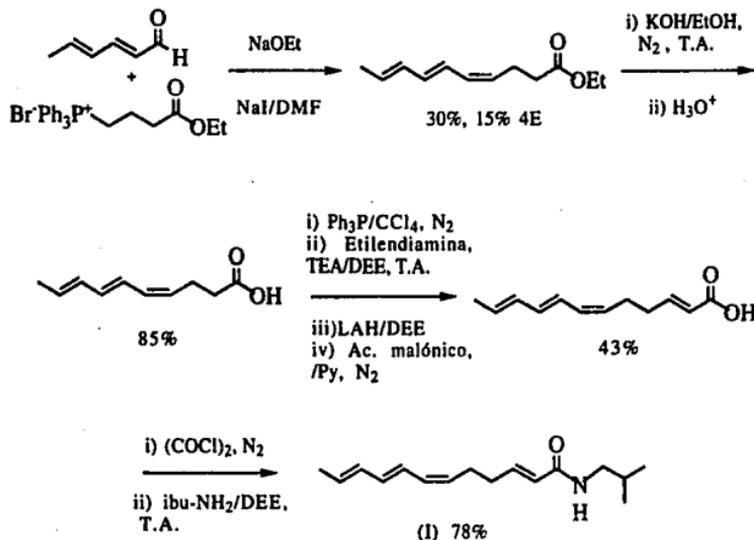
Para preparar cloruros de ácido²² se emplean PCl_3 , PCl_5 y SOCl_2 , verificándose la sustitución del $-\text{OH}$ del ácido carboxílico por $-\text{Cl}$. Siendo el SOCl_2 el agente halogenante más apropiado porque los productos se separan con facilidad.

De acuerdo con el tipo de amida que se quiera formar es el tipo de halogenuro de ácido que se emplea. En el caso de las amidas α , β -insaturadas, antes de formar el halogenuro de ácido se tiene que preparar el ácido α , β -insaturado, si éste no se tiene como reactivo.

Se han publicado algunas rutas de síntesis para la obtención de N-isobutilamidas poliinsaturadas naturales, tales como α -Sanshool (I) (esquema 1²³ y 2²⁴) y Spilantol (II) (esquema 3²⁵).

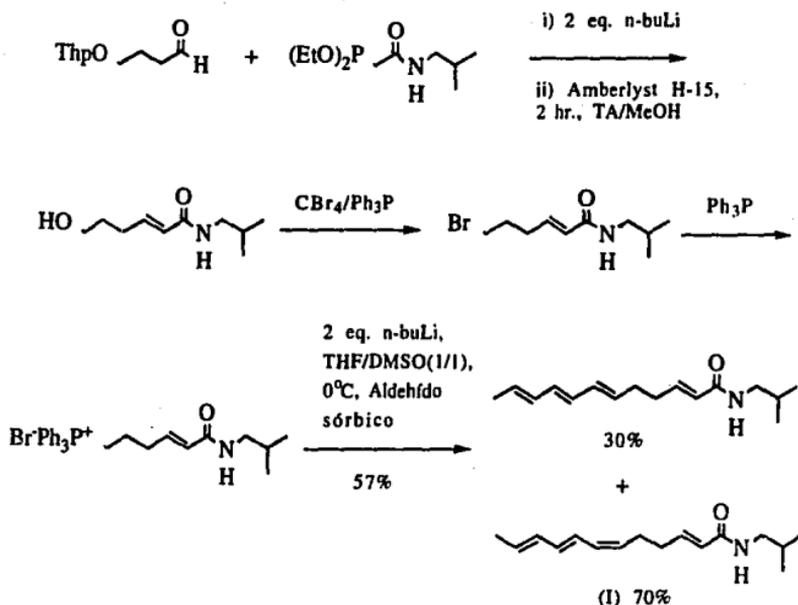
En el esquema 1 se muestra la primera síntesis de α -Sanshool, realizada por Sonnet en 1969²³. Los inconvenientes de esta síntesis es que utiliza una estrategia lineal y, el doble enlace (Z) se genera al principio de la secuencia de síntesis dando lugar a la isomerización en el transcurso de las siguientes reacciones. Al final se obtiene una mezcla de isómeros (Z)/(E) de 70/30 respectivamente.

Esquema 1.



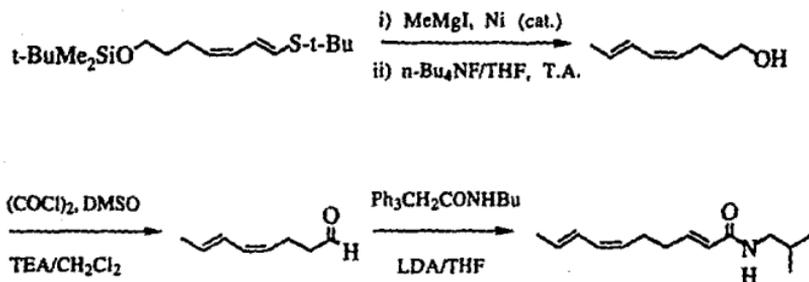
En el esquema 2 se muestra la segunda síntesis de α -Sanshool (I), publicada por Crombie y Fischer en 1985²⁴. Esta síntesis muestra reactivos accesibles y puede modificarse a una estrategia de síntesis ramificada. El inconvenientes del esquema 2 es que en la última reacción se obtiene un 30% de isómero (6E), por lo que es importante modificar las condiciones experimentales de esta reacción con el objeto de aumentar la estereoselectividad (6Z).

Esquema 2.

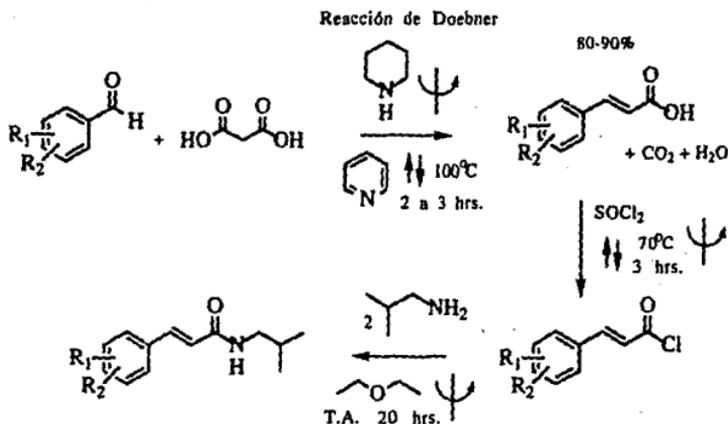


En 1984, investigadores japoneses²⁵ publicaron la síntesis estereoselectiva (6Z) del Spilantol. La síntesis se muestra en el esquema 3. El inconveniente de esta es que utiliza reactivos poco accesibles y es difícil adaptarlo para la obtención de compuestos diferentes a Spilantol.

Esquema 3.



Como ejemplo para la síntesis de compuestos con anillo aromático al final de la cadena alifática unida a la isobutilamida, se presenta la ruta de síntesis de N-isobutilacrilamida²⁶:



Los compuestos nitrados presentan un tiempo de reacción de 8hrs., para la síntesis del ácido α,β -insaturado y el cloruro de ácido; y de 40 hrs., para la síntesis de la N-isobutilamida.

2.3 Sigma de Hammett y sigma de Taft ²⁷.

La ecuación de Hammett es una de las más ampliamente usada para el estudio e interpretación de reacciones orgánicas y sus mecanismos. Aunque la metodología de Hammett se ha criticado a causa de su fundamentación empírica, las constantes obtenidas simplemente a partir de la ionización de ácidos orgánicos en solución, predicen de manera exitosa, frecuentemente, las constantes de equilibrio y rapidez para una amplia variedad de familias de reacciones en solución.

Los valores de σ fueron definidas por Hammett a partir de las constantes de ionización del ácido benzoico de la siguiente manera:

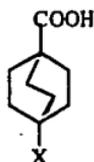
$$\sigma_x = \log K_x - \log K_H \dots (1)$$

en la que K_H es la constante de ionización para ácido benzoico en agua a 25°C y K_x es la constante correspondiente para un ácido benzoico meta- ó para- sustituido. Algunos ácidos benzoicos son tan insolubles en agua que se usa como disolvente una mezcla de etanol-agua (50/50).

Esta constante considera el efecto electrónico de un sustituyente, considerando componentes de campo/inductivo (σ_I) y de resonancia (σ_R).

$$\sigma_P = \sigma_I + \sigma_R \quad \text{ó} \quad \sigma_P - \sigma_I = \sigma_R \quad \text{ó} \quad \sigma_P - \sigma_R = \sigma_I \dots (2)$$

El efecto de un sustituyente sobre la reactividad de un compuesto se debe a varios factores ^{30,31}, en general, un grupo sustituyente puede causar una polarización de la densidad de carga a través de los enlaces π , a esto se le llama efecto de resonancia. También se pueden generar dipolos en los enlaces entre grupos de diferente electronegatividad. La presencia de este dipolo puede perturbar la distribución electrónica de dos maneras. La presencia de una separación de cargas puede inducir el desarrollo de un segundo centro de carga en la molécula por una interacción entre las dos cargas. A estas interacciones de carga a través del espacio se les llama efecto de campo ³². Una segunda posibilidad de interacción es por la transmisión del dipolo debido a una sucesiva polarización de los enlaces contiguos. A la transmisión de estos efectos electrónicos a través de los enlaces se le llama efecto inductivo ³³. Los parámetros de campo/inductivo son extraídos de la ionización de ácidos biciclooctanocarboxílicos,



observandose cómo influye el sustituyente X en la ionización del grupo carboxilo a través del espacio (el efecto predominante del campo) y a través de los enlaces σ intermedios. Roberts y Moreland²⁸ emplearon como disolvente etanol al 50% para algunos ácidos insolubles, y definieron el parámetro electrónico como:

$$\sigma' = \log K_X - \log K_H \dots (3)$$

Taft empleó una correlación entre σ' y su parámetro polar generalizado (σ^*)²⁹, para obtener valores adicionales de σ' (llamados σ_I), y luego calcular σ_R via ecuación (2). De tal modo, σ_I es la constante del sustituyente para el grupo X sustituyente sobre el carbono saturado, la cual refleja sólo el efecto de campo. Así, los valores de sigma de Taft se han obtenido para una gran variedad de sustituyentes²⁷.

2.4 Energía total³⁴.

La energía total, $E_{\text{tot}}^{\text{mol}}$, de una molécula es la suma de la energía electrónica, E_{el} , y las repulsiones, $E_{\text{AB}}^{\text{core}}$, entre los cores de los átomos A y B:

$$E_{\text{tot}}^{\text{mol}} = E_{\text{el}} + \sum_{A < B} E_{\text{AB}}^{\text{core}} \dots (4)$$

2.5 Calor de Formación.

El calor de formación esta definido como el cambio de entalpía 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 estandar, ΔH_f° , se obtienen en algunos casos de manera directa por medición en un calorímetro pero, en la mayoría de las veces, se determina 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, en general, más estables con respectos 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 puede formarse a partir de sus elementos sólo cuando se le proporciona energía al sistema reaccionante; siendo estos compuestos menos estables que los elementos puros.

Por los métodos semiempíricos empleados, el ΔH_f^0 de una molécula se obtiene restando a la energía total las energías electrónicas de cada átomo, y adicionando los calores de formación experimentales de los átomos en la molécula, ΔH_f^A 34:

$$\Delta H_f^{\text{mol}} = E_{\text{tot}}^{\text{mol}} - \sum_A E_{\text{el}}^A + \sum_A \Delta H_f^A \quad \dots (5)$$

2.6 Densidad electrónica 35.

Es la probabilidad de que un electrón sea encontrado en una pequeña región de espacio, $\delta\tau$, y se da con la expresión $\psi_\tau \psi_\tau^* d\tau$, en la cual ψ_τ es el valor de la función de onda normalizada en la pequeña región τ . Puesto que las funciones son generalmente reales, se puede omitir la notación compleja conjugada. Para la combinación lineal de orbitales moleculares (CLOA):

$$\psi = \sum_r C_r \phi_r \quad \dots (6)$$

$$\begin{aligned} \int \psi^2 d\tau &= \int \left(\sum_r C_r \phi_r \right)^2 d\tau \quad \dots (7) \\ &= \int \sum_r C_r^2 \phi_r^2 d\tau + \int \sum_r \sum_{s \neq r} C_r C_s \phi_r \phi_s d\tau \end{aligned}$$

la ortogonalidad supuesta es

$$\int \phi_r \phi_s d\tau = 0 \quad \text{para } r \neq s \quad \dots (8)$$

De ahí que

$$\int \psi^2 d\tau = \int \sum_r C_r^2 \phi_r^2 d\tau = \sum_r C_r^2 \int \phi_r^2 d\tau = 1 \quad \dots (9)$$

la cual se conoce como condición de normalización. Sin embargo (7), representa la probabilidad de encontrar un electrón en la región del espacio asociada con el orbital atómico ϕ_r . Debido a que la integración se hace abarcando el espacio de configuraciones, el valor de cada

integral es la unidad, pero cada término se multiplica por un factor C_r^2 . En la simple aproximación CLOA, C_r^2 , consecuentemente, tiene el significado físico de ser la probabilidad de que un electrón en un orbital atómico ϕ_r este asociado con un orbital molecular dado, es decir, que C_r^2 es la densidad electrónica en el átomo r en un cierto orbital molecular.

La densidad electrónica total en un átomo, q_r , es la suma de las contribuciones de densidades electrónicas que aporta cada átomo de la molécula a cada orbital molecular:

$$q_r = \sum_j n_j C_{jr}^2 \dots (10)$$

siendo C_{jr} el coeficiente del átomo r en el orbital j , el cual es ocupado por n_j electrones. La suma es tomada sobre todos los orbitales moleculares.

2.7 Momento dipolar ^{35,36}.

Es un vector que da la medida de la magnitud de desplazamiento de carga y se define como $\mu = ed$, en la cual d es la distancia de separación de las cargas de magnitud e cada una, positiva y negativa. Se usa comunmente el símbolo μ para el momento dipolar eléctrico, pero éste puede confundirse con el símbolo utilizado para el momento dipolar magnético.

La expresión clásica que se usa para momento dipolar eléctrico μ , de un conjunto de cargas discretas es:

$$\mu = \sum_i q_i r_i \dots (11)$$

en la que r_i es el vector de posición a partir del origen hasta la carga i .

En un sistema neutro, consistente de varios puntos cargados, el momento dipolar neto o total es la suma de todos los vectores.

El momento dipolar es considerado como la suma de cuatro contribuciones. La debida a la asimetría de la carga en los electrones de unión. La surgida de la desigualdad del tamaño de los átomos. La de la posible asimetría de los orbitales atómicos involucrados en la unión, por ejemplo, en la hibridación. Y la polarización de cualquiera de los electrones de unión.

En un átomo, el μ neto es el resultado de un número infinito de momentos diferenciales. La carga electrónica dentro de la diferencial

del elemento de volumen $d\tau$, se da como $\psi^* \psi d\tau$; si \mathbf{d} es la distancia del núcleo al electrón para el volumen del elemento, μ se da como:

$$\mu = \int \mathbf{d} \psi^* \psi d\tau \dots (12)$$

Si el núcleo está en un centro de simetría con respecto a la distribución de carga electrónica, para cada \mathbf{d} debe haber un elemento idéntico de carga electrónica en $-\mathbf{d}$, y el μ neto es cero. A causa de las propiedades nodales de las funciones de onda atómicas, el núcleo en un átomo aislado está siempre en un centro de simetría, de aquí que los átomos no presenten momento dipolar. Si la distribución electrónica en una molécula fuese simplemente la suma de las distribuciones de los átomos componentes, el μ neto podría ser todavía cero, como en moléculas diatómicas homonucleares. Sin embargo, la perturbación de la distribución de carga electrónica que en realidad ocurre en la formación de enlace, da como resultado un valor de μ diferente de cero en muchos compuestos. El μ , como es especificado experimentalmente, es un número que no especifica dirección.

Por consiguiente, es necesario considerar a \mathbf{d} como un operador del μ eléctrico de una molécula, el cual incluye la suma de las cargas nuclear y electrónica:

$$\hat{\mathbf{d}} = \sum_i (-e\mathbf{r}_i) + \sum_{\alpha} z_{\alpha} e\mathbf{r}_{\alpha} \dots (13)$$

en el que r_{α} es la longitud del vector medida a partir del origen hacia el núcleo de número atómico z_{α} , y r_i es la longitud del vector que va del origen hasta el electrón i . Este depende, así como la función de onda electrónica, de los parámetros definidos por la configuración nuclear. Y dado que, el segundo miembro es independiente de las coordenadas electrónicas, se tiene:

$$\mu = \int \psi^* \sum_i (-e\mathbf{r}_i) \psi d\tau + \sum_{\alpha} z_{\alpha} e r_{\alpha} \int \psi^* \psi d\tau = -e \int |\psi|^2 \sum_i r_i d\tau + e \sum_{\alpha} z_{\alpha} r_{\alpha}$$

Siendo indistinguibles los electrones, se escribe:

$$\mu = -e n \int |\psi|^2 r_1 d\tau + e \sum_{\alpha} z_{\alpha} r_{\alpha} \dots (14)$$

en donde n es el número de electrones en una molécula y r_1 es la longitud del vector de posición del electrón 1. Introduciendo la probabilidad de densidad electrónica, ρ :

$$\mu = -e n \int \rho(x, y, z) r dx dy dz + e \sum_{\alpha} z_{\alpha} r_{\alpha} \dots (15)$$

siendo $r = x\mathbf{i} + y\mathbf{j} + z\mathbf{k}$.

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

En general, las medidas de μ 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.

2.8 Potencial de ionización.

El potencial de ionización (PI), es una de las propiedades fisicoquímicas que se ha tratado de relacionar con el experimento, el cual se define como la energía necesaria para eliminar un electrón de una molécula en fase gaseosa diluida. ($R \rightarrow R^+ + e^-$, $\Delta H = PI$).

El primer potencial de ionización se refiere al electrón menos unido a la molécula. Desde el punto de vista teórico, los PI, son importantes ya que su valor corresponde, de manera aproximada, a la energía del orbital molecular más alto ocupado (HOMO) del sistema, y por consiguiente, su determinación ha sido útil para evaluar teorías de orbitales moleculares. En reciprocidad, estas teorías son a menudo útiles para entender los efectos de la estructura sobre el PI. A partir del valor de PI se puede obtener indicios importantes acerca del estado electrónico de una molécula.

T. C. Koopmans³⁷ probó que la energía necesaria para sustraer un electrón de un orbital, en un átomo o molécula con capa cerrada, tiene un valor aproximado al negativo de la energía de Hartree-Fock, e_i , del orbital. Ya que esa cantidad es, en general, negativa; el PI (comunmente llamado PI vertical) es un número positivo que puede aproximarse al PI observado. Por consiguiente, la energía de ionización molecular ó PI, puede estimarse tomando la $-e_i$ del HOMO. En general, el teorema de Koopmans da buenos resultados para la energía de orbitales, aunque no siempre proporciona buenos valores para los PI.

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 en muchos casos 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 correlación³⁸. Así, aunque es erróneo suponer

el comportamiento de orbital constante en los estados basal y ionizado, tal suposición funciona bien.

Por otro lado, cuando se comparan los PI calculados con los valores experimentales aparecen ciertas discrepancias. Esto se debe a que los PI de algunos compuestos se miden mediante dos técnicas básicas diferentes. En una de ellas, llamada espectroscopia fotoelectrónica³⁹, se hace incidir luz monocromática en una muestra gaseosa del compuesto, si los fotones son de suficiente energía, uno o más electrones son expulsados de las moléculas. Ya que la energía cinética del electrón eliminado es igual a la energía del fotón incidente ($h\nu$) menos la energía necesaria para arrancar al electrón de la molécula, es posible medir el PI. Los valores obtenidos de esta forma corresponden a una ionización "adiabática", es decir, a un proceso en el que el ion se produce en su estado más estable.

La segunda técnica involucrada, denominada impacto electrónico, implica el bombardeo, del compuesto en cuestión, con electrones de diferente energía. Se considera como una medida del PI a la energía mínima requerida para provocar ionización. Los valores obtenidos por esta técnica son más grandes que aquellos encontrados espectroscópicamente. Se ha sugerido⁴⁰, que este hecho se debe a una diferencia en la escala de tiempo para producir la ionización. En esta técnica, este tiempo es extremadamente corto, por lo que si la ionización ocurre durante este período, el ion permanece con la misma configuración geométrica que la molécula original y que, por consiguiente, no se produce en su estado de menor energía. A este tipo de ionización se le llama "vertical", y su diferencia con la ionización "adiabática" puede considerarse como una medida de la ganancia en energía del ion debida a la reorganización nuclear y electrónica de la molécula.

Cuando se desea encontrar teóricamente el valor del PI adiabático, se calcula la energía del ion por un procedimiento en el cual las longitudes de enlace se calculan en cada etapa de un ciclo iterativo y asimismo se modifican las integrales de dos centros. Por otro lado, cuando se quiere encontrar el PI vertical, se hace el cálculo con una geometría fija, idéntica a la de la molécula en su estado neutro. Esto último fue lo que se hizo en el presente trabajo, es decir, todos los PI calculados corresponden a valores de PI verticales.

III. Métodos de cálculos teóricos.

3.1 Mecánica molecular.

La mecánica molecular⁴¹ considera a una molécula como un conjunto de átomos unidos por fuerzas elásticas, las cuales se describen mediante funciones clásicas de energía potencial, comprendiendo principalmente: alargamiento y flexión de longitudes de enlace y ángulos de valencia, interacciones de no enlace y electrostáticas, y torsión a través de enlaces; siendo muy usado en aquellos casos en los que solamente se requiere saber cuáles son las conformaciones energéticamente preferidas.

Este método, conocido también como de campo de fuerza (force field), considera a la molécula desde el punto de vista clásico, es decir, se considera que los átomos están unidos por resortes mutuamente independientes.

La energía total del sistema se calcula como la suma de varias contribuciones (ec.16), y entonces la energía se minimiza usando el método de Newton-Raphson modificado⁴²:

$$E = V_r + V_\theta + V_{vdw} + V_{tor} + V_{d-d} + \text{términos cruzados} \dots (16)$$

En la que V_r y V_θ son las energías de estiramiento y de flexión que están relacionadas con sus componentes de fuerzas según las ecuaciones clásicas del oscilador armónico (ec. 17 y 18).

$$V_r = 0.5 \sum K_r (r-r_0)^2 \quad r = \text{longitud de enlace} \dots (17)$$

$$V_\theta = 0.5 \sum K_\theta (\theta-\theta_0)^2 \quad \theta = \text{ángulo de valencia} \dots (18)$$

Para calcular el alargamiento de un enlace y la flexión de los ángulos se hace uso de las series de potencias como la serie de Taylor:

$$Y(x) = \sum_{n=0} a_n x^n$$

V_{vdw} es la energía del sistema debida a las interacciones de Van der Waals, entre pares de átomos que no están enlazados entre si ni a un átomo en común. El término de atracción es el resultado de la correlación electrónica y es inversamente proporcional a la sexta potencia de la distancia que separa los átomos.

Esta interacción se calcula con la "función de Hill":

$$V_{vdw} = E (C_1 (r^*/r)^6 + C_2 \exp(-C_3 r/r^*)) \dots (19)$$

E = parámetros de energía

C_1, C_2 y C_3 = constantes universales

r^* = suma de los radios de Van der Waals de los átomos que interactúan

r = distancia interatómica mínima

Para moléculas que presentan poca tensión en los enlaces como los hidrocarburos alifáticos (etano), y que muestran mínimas diferencias de energía entre sus conformaciones eclipsada y alternada, se debe incluir un término torsional en el cálculo que se relacione con el ángulo diedro a través de la ecuación:

$$V_{\text{tor}} = (V_0/2)(1 - \cos 3\tau) \dots (20)$$

siendo V_{tor} la energía de torsión, V_0 es una constante de fuerza y τ es el valor del ángulo diedro analizado.

Lo anterior ya no es válido para el caso de moléculas cíclicas con deformación de ángulos, la cual se calcula a través de una serie de Fourier, en donde además se toman en cuenta funciones compuestas denominadas términos cruzados, ejemplo, el término flexión-torsión.

Por otro lado, V_{d-d} es la energía de interacción dipolo-dipolo (término electrostático).

$$V_{\text{dip}} = \sum_{i,j} \mu_i \mu_j / D r_{ij}^3 \dots (21)$$

siendo D la constante dieléctrica del disolvente.

La idea fundamental este método, es suponer que cada una de las funciones de potencial que constituyen este campo de fuerza, es transferible de una molécula a otra, es decir, que un tipo de enlace mantendrá sus mismas características en toda la molécula. La estructura final de la molécula es aquella que posee una geometría de mínima energía.

La mecánica molecular, usualmente, da buenos resultados para distancias de enlace, ángulos de valencia y ángulos diedros, para estructuras moleculares pequeñas, para las cuales el método ha sido parametrizado.

3.2 Mecánica cuántica.

Los cálculos de mecánica cuántica (tanto métodos ab initio como semiempíricos), no solo proporcionan las conformaciones preferidas, sino también la distribución de cargas, y propiedades fisicoquímicas tales como calor de formación, momento dipolar, potencial de ionización, afinidad electrónica y energía total; que se pueden obtener

a costa de un mayor consumo de recursos computacionales a partir de funciones de onda.

Los métodos de mecánica cuántica se dividen en métodos a primeros principios (ab initio) y métodos semiempíricos. Los métodos ab initio, tratan de resolver la ecuación de Schrödinger ($H\Psi = E\Psi$), empleando el operador Hamiltoniano completo (de energía potencial y cinética), siendo necesario indicar el orbital atómico empleado. Por otro lado, los métodos semiempíricos emplean aproximaciones para la obtención de valores de energía, haciendo uso tan solo de los orbitales atómicos de valencia, considerando que los orbitales atómicos internos no intervienen en la combinación. La gran diferencia entre estos métodos es el tiempo de cómputo, el cual es mucho mayor para métodos ab initio que para semiempíricos, siendo evidentemente más rápidos los semiempíricos (10 a 100 veces).

Actualmente, existen gran cantidad de métodos semiempíricos⁴³, pero es difícil decidir cuál es el mejor, pues eso depende del sistema a estudiar y la información que se desee obtener.

Se eligieron los métodos MNDO y AM1, dado que ambos reproducen adecuadamente la geometría en estado basal, siendo AM1 el que mejor reproduce los datos experimentales^{55,56}.

3.2.1 Teoría de orbitales moleculares y aproximaciones ^{36,45}.

La teoría de orbitales moleculares supone que se puede obtener la función de onda molecular, a partir de la combinación lineal de orbitales atómicos (CLOA) (ec. 6).

La función de onda, ψ , es la solución de la ecuación de Schrödinger⁴⁴, que nos debe describir el comportamiento mecánico de un sistema. Dicha ecuación en su forma más sencilla se establece como:

$$\hat{H}\psi = E\psi \dots (22)$$

En la que \hat{H} es el operador hamiltoniano y E la energía total, asociados al sistema.

El operador hamiltoniano para una molécula de N núcleos y n electrones es:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{8\pi^2} \sum_{\alpha}^N \frac{1}{m_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 - \frac{\hbar^2}{8\pi^2 m_e} \sum_i^n \nabla_i^2 + \sum_{\alpha}^N \sum_{\beta > \alpha}^N \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta} e^2}{r_{\alpha\beta}} - \sum_{\alpha}^N \sum_i^n \frac{Z_{\alpha} e^2}{r_{i\alpha}} + \sum_i^n \sum_{i > j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} \dots (23)$$

siendo h la constante de Planck; Z y e son las cargas de los núcleos y del electrón, respectivamente; α y β se refieren a los núcleos; i y j se refieren a los electrones; y r es la distancia entre las partículas. El primer y segundo término (ec. 23), son los operadores para la energía cinética del núcleo y de los electrones, respectivamente. El tercer término es la energía potencial de las repulsiones entre los núcleos; siendo $r_{\alpha\beta}$ la distancia entre los núcleos α y β , con números atómicos Z_α y Z_β . El cuarto término es la energía potencial de las atracciones entre los electrones y el núcleo; siendo $R_{i\alpha}$ la distancia entre el electrón i y el núcleo α . El último término, es la energía potencial de las repulsiones entre los electrones i y j , siendo r_{ij} es la distancia entre los electrones.

Por otro lado, debido a que no se conoce con precisión los valores de las variables dinámicas de un sistema (principio de incertidumbre de Heisenberg), la energía se calcula sólo como un valor promedio, el cual se obtiene al multiplicar la (ec. 22) por el complejo conjugado, ψ^* , de ψ , integrando e igualando los términos con la energía:

$$\langle E \rangle = \int \psi^* \hat{H} \psi \, d\tau / \int \psi^* \psi \, d\tau \quad \dots (24)$$

Para encontrar la energía se utiliza el método de variaciones, el cual es equivalente a resolver ecuaciones diferenciales, pero tiene muchas ventajas en la manera en que puede ser adaptado a las funciones de onda aproximadas. El método de variaciones se basa en el principio de variaciones, el cual afirma que dada cualquier función de onda que satisfaga las condiciones a la frontera del problema, el valor esperado de la energía, calculado con ésta función, será siempre mayor o igual al valor verdadero de la energía del estado basal.

El objetivo de la mayoría de los métodos mecano-cuánticos moleculares es predecir la función de onda molecular, la cual debe ser físicamente razonable (adecuada): univaluada, finita y continua; Así mismo las funciones de onda deben estar normalizadas y ser ortogonales, es decir, que se cumplan simultáneamente:

$$\int \psi^* \psi \, d\tau = 1 \quad \text{y} \quad \int \psi_r \psi_s \, d\tau = 0 \quad \dots (25)$$

Por consiguiente, si se conoce la ψ que cumpla con estas condiciones se puede evaluar la energía del sistema. Sin embargo, la resolución de la (ec. 22) es complicada, y por tanto se recurre a aproximaciones, que se usan para los métodos semiempíricos.

Para encontrar la función de onda se puede utilizar la aproximación de Born-Oppenheimer⁴⁶, la cual consiste en separar del hamiltoniano total los términos de energía cinética nuclear y de

repulsión núcleo-núcleo, y considerar únicamente la parte del hamiltoniano que depende de la posición, pero no del momento de los núcleos. De tal modo, se puede escribir que:

$$\hat{H} = \hat{T}_N(R) + \hat{H}_e(r, R) \dots (26)$$

en donde r y R se refieren a las coordenadas de los núcleos y de los electrones, respectivamente. El primer término es el operador de energía cinética nuclear, mientras que, el segundo término es el operador hamiltoniano electrónico, el cual describe el movimiento de los electrones para una posición fija del núcleo i , es decir, los electrones dependen de la posición (y no del momento lineal del núcleo). Así mismo, se considera que la función de onda se puede separar en una función de onda electrónica, ψ_e (dependiente de r y R), y una función de onda nuclear, ψ_N (dependiente sólo de R):

$$\psi(r, R) = \psi_e(r, R) \cdot \psi_N(R) \dots (27)$$

y consecuentemente:

$$\hat{H}_e \psi_e(r, R) = E(R) \psi_e(r, R) \dots (28)$$

$$[\hat{T}_N + E(R)] \psi_N(R), \text{ ó bien, } \hat{H}_N \psi_N(R) = E \psi_N(R) \dots (29)$$

Esta aproximación es razonable dado que las masas de los núcleos son miles de veces más grandes que la de los electrones, y esto hace que el núcleo se mueva muy lento y los electrones se puedan ajustar a la nueva posición del núcleo, de tal manera que, en cualquier instante los electrones se mueven en torno al núcleo como si estuviera en reposo en la posición en que se encuentra en ese instante.

Otra aproximación es llamada teoría de campo autoconsistente (self consistent field - SCF) de Hartree-Fock. La función de onda molecular descrita por Hartree-Fock es considerada como un producto antisimétrico (determinante de Slater) de spin-orbitales; cada spin-orbital es un producto de un orbital y una función de spin (tanto α como β): $\phi_r(n) \alpha(n)$, $\phi_r(n) \beta(n)$.

Para un átomo de n electrones, el determinante de Slater es:

$$\psi = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} A(1) & B(1) & \dots \\ A(2) & B(2) & \dots \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ A(n) & B(n) & \dots \end{vmatrix} \dots (30)$$

siendo A, B, \dots los spin-orbitales.

Fock introduce un nuevo operador, \hat{F} , llamado operador de Fock, para incluir el intercambio de electrones, y reemplazar al operador hamiltoniano en la ecuación de Schrödinger:

$$\hat{F}_i \psi_i = E_i \psi_i \dots (31)$$

en donde el operador \hat{F} para un electrón i se define como:

$$\hat{F}(i) = -0.5 \nabla_i^2 - \sum_p \frac{Z_p}{r_{pi}} + \sum_{j=1}^n (2\hat{J}_j - \hat{K}_j) \dots (32)$$

en donde Z_p es la carga del núcleo p de la molécula, y r_{pi} es la distancia del electrón i al núcleo p . Los operadores \hat{J}_j y \hat{K}_j , conocidos como el operador coulombico y el operador de intercambio, respectivamente, son tales que:

$$\hat{J}_j \psi_i(1) = \left[\int \psi_j(2) \frac{1}{r_{12}} \psi_j(2) d\tau_2 \right] \psi_i(1) \dots (33)$$

y

$$\hat{K}_j \psi_i(1) = \left[\int \psi_j(2) \frac{1}{r_{12}} \psi_i(2) d\tau_2 \right] \psi_j(1) \dots (34)$$

Los dos primeros términos en la (ec. 32) constituyen el operador hamiltoniano de un electrón de la molécula.

La energía E_i se calcula así:

$$E_i = \int \psi_i \hat{F} \psi_i d\tau = E_i^0 + \sum_{j=1}^n (2J_{ij} - K_{ij}) \dots (35)$$

El primer término es la energía de un electrón i , omitiendo sus interacciones con los otros electrones de la molécula. El segundo término representa la energía total de interacción interelectrónica.

La energía total E de todos los electrones en todos los orbitales moleculares es:

$$E = \sum_i 2E_i - \sum_{j=1}^n (2J_{ij} - K_{ij}) = \sum_i 2E_i^0 + \sum_{j=1}^n (2J_{ij} - K_{ij}) \dots (36)$$

Las ecuaciones de Hartree-Fock en la aproximación CLOA, cuando se usan para calcular los coeficientes, toman la forma de las ecuaciones de Roothaan:

$$\hat{F}(i) \sum_r C_{ir} \phi_r = E_i \sum_r C_{ir} \phi_r \dots (37)$$

multiplicando la (ec.37) por ϕ_i e integrando:

$$\sum_r C_{ir} \int \phi_i \hat{F} \phi_r d\tau = E_i \sum_r C_{ir} \int \phi_i \phi_r d\tau \dots (38)$$

ó bien,

$$\sum_r C_{ir} (F_{ir} - E_i S_{ir}) = 0 \dots (39)$$

en la que

$$F_{ir} = \int \phi_i \hat{F} \phi_r d\tau \dots (40)$$

y la integral de interpenetración

$$S_{ir} = \int \phi_i \phi_r d\tau \dots (41)$$

Este grupo de ecuaciones corresponden a varios valores de i , y pueden ser resueltas si el siguiente determinante secular es igual a cero:

$$|F_{ir} - E_i S_{ir}| = 0 \dots (42)$$

3.2.2 Métodos semiempíricos de orbitales moleculares.

Los primeros métodos semiempíricos de orbitales moleculares denominados CNDO, INDO y NDDO, fueron desarrollados por J. A. Pople y sus colaboradores⁴⁷. El objetivo de éstos métodos no es reproducir resultados experimentales, sino tratar de imitar los resultados obtenidos con los métodos a primeros principios.

Pople consideró tres aproximaciones, en las que todos los electrones de valencia se describen usando un conjunto de funciones base mínimo, despreciando las integrales de repulsión electrónica, y calculándose las integrales restantes en función de parámetros empíricos conocidos:

i) CNDO⁴⁸ (Complete Neglect of Differential Overlap). En esta aproximación se desprecian todas las integrales de interpenetración entre orbitales atómicos diferentes (haciéndolas iguales a cero), así como todas las nubes de carga de los mismos, eliminándose integrales multicéntricas bielectrónicas. Además, se consideran que todas las integrales bicéntricas bielectrónicas entre pares de átomos son iguales, y que todas las integrales electrón-core por par de átomos también son iguales.

ii) INDO⁴⁹ (Intermediate Neglect of Differential Overlap). Difiere de CNDO sólo por la inclusión de las integrales monocéntricas bielectrónicas de intercambio iguales.

iii) NDDO⁴⁸ (Neglect of Diatomic Differential Overlap). Surge debido a que los otros métodos no reproducen las repulsiones entre pares de electrones libres. Este método considera todas las interacciones excepto las que provienen de la interpenetración

diatómica de las densidades de carga de orbitales base diferentes. En NDDO todas las integrales bielectrónicas bicéntricas involucran intercambios en la nube de pares de orbitales.

De tal manera que, debido a que en INDO sólo se considera el monopolo de una distribución de carga, y en NDDO, con el tratamiento de los términos bicéntricos, se incluye términos multipolares y sus interacciones, se espera que un método basado en el esquema NDDO sea superior a uno basado en el esquema INDO, siempre y cuando los efectos direccionales sean importantes en una molécula. Se tiene también que los resultados obtenidos por CNDO e INDO son buenos para predecir distancias de enlace y ángulos de valencia, siendo erráticos para momentos dipolares y pobres en energías de disociación.

Con el fin de reproducir de manera precisa resultados experimentales, Dewar y sus colaboradores modificaron el formalismo matemático de los métodos INDO y NDDO. Inicialmente, como resultado de modificaciones a la teoría INDO, se desarrolló el método MINDO⁵⁰ (Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap), en tres etapas sucesivas, cada una superior a la anterior. Con las diferentes versiones de MINDO pueden hacerse buenas estimaciones de los calores de atomización, geometrías moleculares, momentos dipolares, potenciales de ionización y constantes de fuerza.

En 1977, Dewar y Thiel introducen el método MNDO⁵¹ (Modified Neglect of Diatomic Overlap), debido a que advirtieron que MINDO/3 no reproducía adecuadamente las interacciones entre pares electrónicos libres. Por consiguiente, fundamentaron el método MNDO sobre aproximaciones efectuadas en el esquema NDDO.

3.2.2.1 Métodos MNDO y AM1.

Para disminuir el costo de los cálculos, es necesario modificar el tratamiento de Roothaan⁵²-Hall⁵³. Por tal motivo, Dewar y Thiel crearon modificaciones basándose en las aproximaciones realizadas por Pople, sobre todo para el método INDO, pero dadas sus deficiencias consideraron que NDDO debía ser la base lógica de un tratamiento semiempírico. De tal forma, su desarrollo para estimar las integrales de repulsión sirvió para una completa reparametrización de NDDO, para H, C, N y O, denominando a este nuevo tratamiento MNDO. Dicha aproximación (del core) consiste en considerar que los electrones del core de valencia se mueven en el campo de un core fijo, el cual está compuesto del núcleo y los electrones del core interno.

Los orbitales moleculares del core de valencia, ψ_i , se representan con base constituida mediante combinaciones lineales de un conjunto mínimo de funciones base, ϕ_v :

$$\psi_i = \sum_v C_{vi} \phi_v \dots (43)$$

Los coeficientes C_{vi} se encuentran a partir de las ecuaciones de Roothaan-Hall, las cuales, dentro de la aproximación NDDO, adquieren la forma:

$$\sum_v (F_{\mu v} - E_i \delta_{\mu v}) C_{vi} = 0 \dots (44)$$

en la que E_i es el valor de la energía del orbital molecular ψ_i , y $\delta_{\mu v}$ es la delta de Kronecker. Los elementos de la matriz de Fock $F_{\mu v}$, son la suma de una parte monoeléctronica $H_{\mu v}$ y una bielectrónica $G_{\mu v}$.

La energía electrónica es:

$$E_{el} = 0.5 \sum_{\mu} \sum_v P_{\mu v} (H_{\mu v} + F_{\mu v}) \dots (45)$$

para la cual $P_{\mu v}$ es un elemento de la matriz de orden de enlace.

En lo sucesivo, se supone que los orbitales atómicos ϕ_{μ} y ϕ_{ν} están centrados en el átomo A y los orbitales atómicos ϕ_{λ} y ϕ_{σ} en el átomo B ($A \neq B$), respectivamente. Considerando esta notación, los elementos de la matriz de Fock dentro del esquema NDDO son:

$$F_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} + \sum_B V_{\mu\mu,B} + \sum_v P_{\nu v} [(\mu\mu, \nu\nu) - 0.5(\mu\nu, \mu\nu)] + \sum_B \sum_{\lambda\sigma}^b P_{\lambda\sigma} (\mu\mu, \lambda\sigma) \dots (46)$$

$$F_{\mu\nu} = \sum_B V_{\mu\nu,B} + 0.5 P_{\mu\nu} + [3(\mu\nu, \mu\nu) - (\mu\mu, \nu\nu)] + \sum_B \sum_{\lambda\sigma}^b P_{\lambda\sigma} (\mu\nu, \lambda\sigma) \dots (47)$$

$$F_{\mu\lambda} = \beta_{\mu\lambda} - 0.5 \sum_v^A \sum_{\sigma}^B P_{v\sigma} (\mu\nu, \lambda\sigma) \dots (48)$$

En la matriz de Fock aparecen los siguientes términos:

a) Energías monoeléctronicas monocéntricas, $U_{\mu\mu}$, las cuales representan la suma de la energía cinética de un electrón en el orbital atómico ϕ_{μ} del átomo A y su energía potencial debida a la atracción por el core del átomo A.

b) Integrales de repulsión bielectrónica monocéntricas, p. ej., integrales de Coulomb $(\mu\mu, \nu\nu) = g_{\mu\nu}$ e integrales de intercambio $(\mu\nu, \mu\nu) = h_{\mu\nu}$.

c) Integrales de resonancia monoeléctronicas bicéntricas $\beta_{\mu\lambda}$.

d) Atracciones monoeléctricas bicéntricas, $V_{\mu\nu,B}$, entre un electrón en la distribución $\phi_\mu \phi_\nu$ del átomo A y el core del átomo B.

e) Integrales de repulsión bielectrónica bicéntrica ($\mu\nu, \lambda\sigma$).

Como con MINDO/3, el término de repulsión core-core se expresa como una función de la integral de repulsión electrón-electrón:

$$E_{AB}^{\text{core}} = Z_A Z_B (s_A s_A, s_B s_B) \dots (49)$$

Los parámetros empleados en MNDO se obtuvieron usando datos experimentales de 34 compuestos. Dichos parámetros reproducen calores de formación, momentos dipolares, potenciales de ionización y geometrías moleculares. En la década de los ochentas, se derivaron los parámetros de MNDO para Li, Be, B, F, Al, Si, P, S, Cl, Zn, Ge, Br, I, Sn, Hg, y Pb.

Para corregir los errores presentados por MNDO, éste se reparametrizó, pero al no ser ésta la solución, se desarrolló el método AM1⁵⁴ (Austin Model 1) basado en la aproximación NDDO, en el cual se adiciona a MNDO un término para corregir las excesivas repulsiones a distancias de van der Waals. Para tal fin, a cada átomo se le asigna un número de funciones gaussianas esféricas, para intentar de imitar los efectos de correlación a grandes distancias, siendo el término de repulsión core-core de la forma:

$$E_{AB}^{\text{core}} = Z_A Z_B (s_A s_A, s_B s_B) + \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \sum_{i=1}^4 \{ M + N \} \dots (50)$$

siendo:

$$M = a_i(A) \exp \left[-b_i(A) (R_{AB} - c_i(A))^2 \right]$$

$$N = a_i(B) \exp \left[-b_i(B) (R_{AB} - c_i(B))^2 \right]$$

siendo $a_i(A)$, $b_i(A)$, y $c_i(A)$, más parámetros ajustables.

Actualmente AM1 ha sido parametrizado para 17 elementos: C, H, N, O, F, Cl, Br, I, Si, Al, P, S, B, Zn, Hg, Ge, y Sn.

3.2.2.2 Comparación de métodos, MNDO y AM1.

Algunas características del método MNDO. Reproduce aceptablemente la estabilidad relativa de isómeros que tengan dobles o triples enlaces y predice poca estabilidad para moléculas estéricamente impedidas, dando valores demasiado positivos de calor de formación. Es incapaz de reproducir puentes de hidrógeno, importantes en sistemas biológicos y mecanismos de reacción.

Algunas características del método AM1. Funciona de manera confiable para hidrocarburos y corrige el problema de las moléculas estéricamente impedidas. Sí reproduce puentes de hidrógeno.

Geometría molecular. En un trabajo⁵⁵ sobre ciertos compuestos, con todos los elementos para los cuales los métodos han sido parametrizados, se encontraron los siguientes errores promedio en distancias y ángulos de valencia: 0.054 Å y 4.3° para MNDO, y 0.050 Å y 3.3° para AM1, considerándose generalmente aceptables. Y para ángulos diedros los errores promedio fueron de 21.6° para MNDO y 12.5° para AM1, los cuales se catalogan como poco satisfactorios.

Cambios de energía. Ambos métodos están parametrizados para dar valores de ΔH_{298}° en fase gaseosa. De tal manera que, los errores promedio en kcal/mol que aparecen a continuación se elaboraron para valores de $\Delta H_{f,298}^{\circ}$ calculados⁵⁶. Para 607 compuestos con valencia normal: 13.1 para MNDO, y 9.6 para AM1; para 106 compuestos con hipervalencia 75.8 para MNDO y 37.7 para AM1; y para todos los 713 compuestos: 22.5 para MNDO, y 13.8 para AM1.

Momentos dipolares. Tanto MNDO como AM1, dan momentos dipolares razonablemente aceptables. Una comparación sobre una muestra de 125 compuestos⁵⁵, encontró errores promedio de 0.45 D para MNDO, y 0.35 D para AM1.

Energías de ionización. Son estimados usualmente empleando el teorema de Koopmans. Un estudio⁵⁵ sobre un grupo de 256 compuestos reporta un error promedio de 0.78 eV (17.93 kcal/mol) para MNDO, y de 0.61 eV (14.02 kcal/mol) para AM1.

IV. Resultados y discusión.

Los derivados seleccionados (28 estructuras) de N-isobutilamida (fig. 1), a los cuales se les realizó el análisis conformacional y la determinación de la estructura electrónica de acuerdo con su grado de insaturación y conjugación, número de carbonos, tipo de sustituyente y geometría; se enumeran en las tablas 1 y 2 ⁵⁷.

El primer grupo de N-isobutilamidas (tabla 1), está constituido por derivados con el sustituyente R¹ ocupado por cadenas alifáticas insaturadas, ya sea con dobles enlaces en cis(Z) o en trans(E), con o sin conjugación. La numeración es a partir del carbono del carbonilo hacia la cadena alifática. Por otro lado, sólo dos presentan la cadena alifática saturada, y en otras, se cambia el sustituyente R², empleando un hidroxilo en vez de un hidrógeno.

Estas presentan primordialmente actividad antitusiva y espectorante, siendo todas ellas de origen vegetal⁵⁷.

En el segundo grupo de derivados (tabla 2), el sustituyente R¹ presenta un doble enlace con un grupo aromático con diferentes sustituyentes, los cuales presentan actividad molusquicida, insecticida y principalmente larvicida⁵⁷.

El procedimiento para obtener los datos de cada una de las moléculas consta de varias etapas. La geometría inicial de cada estructura se obtuvo por medio de mecánica molecular MM2 ⁵⁸, a partir del programa Chem 3D plus ⁵⁹. Posteriormente, se procedió a tomar los parámetros geométricos (distancias y ángulos de enlace, y ángulos diedros) para formar la matriz Z, que se introdujo a los métodos semiempíricos MNDO y AM1, con el propósito de obtener la optimización total de cada molécula. Por último, se recopilaron los datos teóricos que dan cada método, se compararon, y se elaboró el correspondiente análisis.

El MNDO utilizado, fue procesado en una computadora A12, a la cual se tuvo acceso a partir de una terminal UNISYS conectada a ésta. El AM1 empleado es del programa MOPAC 6.0 ⁶⁰ instalado en una supercomputadora CRAY/YMP, a la cual se tiene acceso por medio de una Silicon Graphics Workstation Personal Iris 4D/35, así como de una PC Gateway 486/33C como emulador de terminal. La A12 y la CRAY/YMP mencionadas se encuentran en DGSCA, UNAM.

Figura 1.

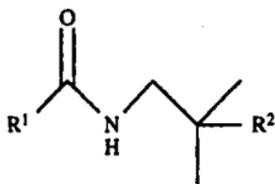


Tabla 1.

$R^1 = \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH-CH=CH-}$	1) $R^2 = \text{H}$ 2E,4E.
$R^1 = \text{CH}_3\text{-CH=CH-CH=CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH-CH=CH-}$	2) $R^2 = \text{H}$ 2E,4E,8Z,10E. 3) 2E,4E,8Z,10Z. 4) 2E,4E,8E,10E.
$R^1 = \text{CH}_3\text{-CH=CH-CH=CH-CH=CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH-}$	5) $R^2 = \text{H}$ 2E,6Z,8E,10E. 6) 2E,6E,8E,10E. 7) $R^2 = \text{OH}$ 2E,6Z,8E,10E. 8) 2E,6E,8E,10E.
$R^1 = \text{CH}_3\text{-CH=CH-CH=CH-CH=CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH-CH=CH-}$	9) $R^2 = \text{H}$ 2E,4E,8Z,10E,12E. 10) $R^2 = \text{OH}$ 2E,4E,8Z,10E,12E.
$R^1 = \text{CH}_3\text{-CH=CH-CH=CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH-}$	11) $R^2 = \text{H}$ 2E,6E,8Z. 12) 2E,6Z,8E.
$R^1 = \text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{12}\text{-}$	13) $R^2 = \text{H}$ 14) $R^2 = \text{OH}$
$R^1 = \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH-CH=CH-}$	15) $R^2 = \text{H}$ 2E,4E

Numeración empleada para estos derivados:

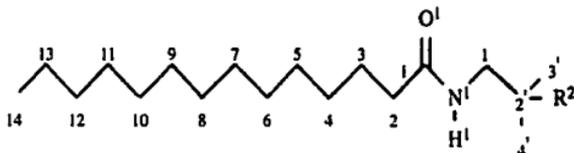
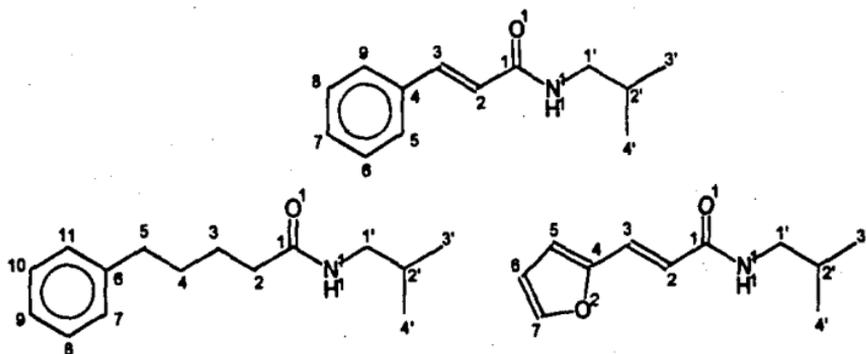


Tabla 2.

16-28) $R^1 =$ (en los recuadros de abajo)
 $R^2 = H$

16) 	17) 	18) 	19) 	
20) 	21) 	22) 	23) 	
24) 	25) 	26) 	27) 	28)

Numeración empleada para estos derivados:



Del análisis de los parámetros geométricos se observa que los cambios conformacionales más importantes en ésta serie de compuestos, se presentan en:

i) La disposición espacial de los átomos de los dobles enlaces, en los distintos grupos de isómeros (tabla I), en los cuales, el ángulo diedro (formado por los cuatro átomos implicados en la geometría) para cis(Z) es de 0° y para trans(E) es de 180° .

ii) La rotación del anillo aromático por su sustitución en posición orto, y en menor grado, por sustitución en posiciones meta o para. Dicha variación, por ejemplo, es evidente al comparar los ángulos diedros formados por C2-C3-C4-C9, de los compuestos 22 (-25.30°) y 24 (-15.30°), con los de los compuestos 19 (54.88°) y 26 (-49.96°).

iii) La distorsión de los ángulos diedros formados por C3, C2, C1, O1, N1, C1' y C2'. Las variaciones son poco significativas, no mayores de 10° , pero llevan a diferencias de hasta 0.18 Å en cuanto a distancias interatómicas entre los átomos de la doble ligadura y la N-isobutilamida.

Las variaciones en distancias y ángulos de enlace del grupo N-isobutilamida se muestran en la tabla 3.

En la esquema 1 se muestran las distancias interatómicas de interés para un modelo de sitio receptor como complemento del grupo N-isobutilpropenamida. Las distancias expresadas en dicha figura son considerando a los compuestos más activos, es decir con el grupo antes mencionado, siendo la variación poco significativa pues sólo se da en las milésimas.

Esquema 1. Distancias interatómicas (Å) del grupo N-isobutilpropenamida.

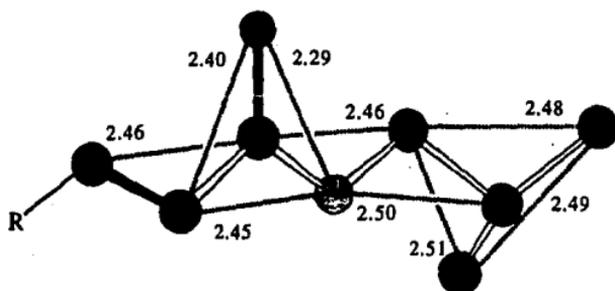
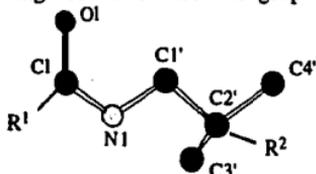


Tabla 3. Distancias y ángulos de enlace del grupo N-isobutilamida.



Cadena de átomos	COMPUESTOS		
	1-6,9,11,12,15	7,8,10	13-14
C1-O1	1.246-1.251	1.246-1.251	1.244-1.247
C1-N1	1.383-1.387	1.386-1.387	1.384-1.397
N1-C1'	1.435-1.440	1.437-1.439	1.436
C1'-C2'	1.535-1.539	1.546-1.549	1.539-1.553
C2'-C3'	1.513-1.516	1.523-1.524	1.514-1.522
C2'-C4'	1.512-1.514	1.522	1.512-1.522
O1-C1-N1	120.25-121.70	120.49-121.03	121.32-121.33
C1-N1-C1'	120.40-122.20	119.99-120.14	120.27-122.19
N1-C1'-C2'	113.50-115.45	113.65-113.84	115.52-116.18
C1'-C2'-C3'	108.62-109.15	108.58	108.72-108.94
C1'-C2'-C4'	110.67-111.24	111.49-111.56	111.03-111.24
C3'-C2'-C4'	109.90-111.57	110.20-110.31	110.19-110.52

Cadena de átomos	COMPUESTOS		
	16-17	21	18-28 (excepto 21)
C1-O1	1.251	1.247	1.247-1.248
C1-N1	1.381-1.382	1.379	1.378-1.382
N1-C1'	1.437-1.438	1.436	1.437-1.439
C1'-C2'	1.535-1.536	1.538	1.535-1.538
C2'-C3'	1.515	1.514	1.515
C2'-C4'	1.513	1.512	1.512-1.513
O1-C1-N1	120.49-120.50	121.70	121.16-121.72
C1-N1-C1'	121.06-121.32	122.49	121.54-122.81
N1-C1'-C2'	113.80-113.87	114.15	113.88-114.35
C1'-C2'-C3'	108.63-108.68	108.83	108.59-108.71
C1'-C2'-C4'	111.26-111.39	111.26	111.36-111.54
C3'-C2'-C4'	110.36-110.47	110.57	110.41-111.08

Los parámetros fisicoquímicos obtenidos de los cálculos MNDO y AM1, para cada uno de los compuestos estudiados, se muestran en las tablas 4 y 5 (calor de formación, momento dipolar, potencial de ionización, afinidad electrónica y energía total). Así mismo, se presenta una comparación gráfica de dichos valores por ambos métodos en la figura 2, observándose básicamente la misma tendencia.

Los valores de calor de formación varían notoriamente entre los derivados, no así las otras propiedades fisicoquímicas, las cuales no presentan valores muy diferentes, con excepción de los compuestos 13 y 14, que son aquellos de cadena alifática sin insaturaciones en R¹, de actividad nula.

El calor de formación para los compuestos de la tabla 1, es más positivo al adicionar más átomos de carbono, y al implicarse una mayor conjugación y un menor grado de insaturación, pero disminuye notoriamente en compuestos de cadena alifática saturada en R¹ (compuestos 13 y 14). Los dobles enlaces en cis(Z) disminuyen el calor de formación, pero no de manera significativa.

De los compuestos de la tabla 2, es de notarse que la disustitución disminuye el valor de calor de formación más que una sola sustitución, observándose que los compuestos nitrados son los menos estables, en especial el sustituido en posición orto.

Para los derivados de la tabla 1, la energía total entre isómeros (2,3 y 4; 5 y 6; 7 y 8), aumenta al presentar los dobles enlaces configuración trans(E).

En relación con los compuestos de la tabla 2, al presentar sustitución el anillo aromático, el valor de energía total es más negativo, abatiéndose aún más al sustituirse, y en menor medida, al tener un heteroátomo el anillo.

Con respecto a los demás valores fisicoquímicos, como momento dipolar, potencial de ionización y afinidad electrónica, estos mantienen una misma tendencia, independientemente del método semiempírico empleado, observándose que dichos valores son mayores para los compuestos nitrados.

Por lo que respecta a los valores de las propiedades fisicoquímicas obtenidas, se puede tener confianza de ellos, pues los métodos MNDO y AM1 se han caracterizado por predecir con suficiente exactitud dichas cantidades. Lamentablemente, no se pudieron hacer comparaciones con valores reales porque no se han realizado estudios experimentales de este tipo para los compuestos en cuestión.

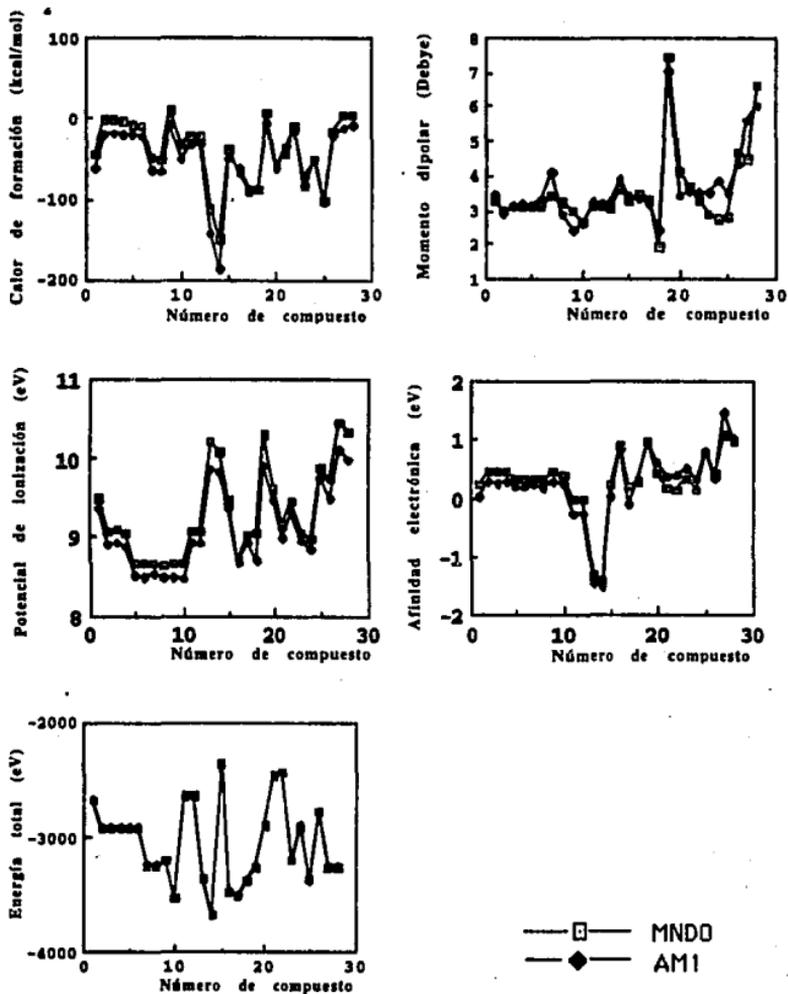
Tabla 4. Propiedades fisicoquímicas de cada uno de los compuestos obtenidas con MNDO.

COMPUESTO	ΔH_f (kcal/mol)	μ (Debye)	I (eV)	A (eV)	E_{total} (eV)
1	-45.56	3.27	9.47	0.210	-2674.801
2	-2.45	3.00	9.06	0.433	-2928.753
3	-1.31	3.06	9.08	0.434	-2928.704
4	-3.86	3.07	9.05	0.437	-2928.814
5	-8.10	3.07	8.66	0.331	-2928.998
6	-10.00	3.13	8.65	0.320	-2929.081
7	-48.90	3.41	8.65	0.315	-3251.219
8	-50.38	3.20	8.64	0.295	-3251.283
9	11.09	2.98	8.66	0.435	-3212.319
10	-33.34	2.65	8.64	0.365	-3534.697
11	-23.43	3.11	9.06	-0.048	-2645.510
12	-21.54	3.06	9.07	-0.041	-2645.428
13	-112.49	3.01	10.19	-1.337	-3359.334
14	-149.75	3.60	10.07	-1.424	-3681.401
15	-38.09	3.25	9.45	0.199	-2361.993
16	-67.84	3.45	8.70	0.873	-3487.498
17	-89.02	3.29	9.00	0.185	-3516.747
18	-87.60	1.93	9.04	0.249	-3388.775
19	6.53	7.39	10.28	0.947	-3265.524
20	-56.73	4.10	9.61	0.411	-2897.385
21	-43.83	3.65	9.15	0.149	-2469.788
22	-10.76	3.27	9.44	0.128	-2432.056
23	-82.97	2.88	9.04	0.327	-3204.001
24	-50.05	2.74	8.97	0.116	-2910.453
25	-102.02	2.78	9.87	0.752	-3362.686
26	-16.59	4.65	9.71	0.408	-2772.538
27	4.54	4.45	10.44	1.054	-3265.610
28	4.71	6.59	10.33	0.951	-3265.603

Tabla 5. Propiedades fisicoquímicas de cada uno de los compuestos obtenidas con AMI.

COMPUESTO	ΔH_f (kcal/mol)	μ (Debye)	I (eV)	A (eV)	E_{total} (eV)
1	-60.95	3.45	9.36	0.021	-2665.192
2	-20.29	2.90	8.91	0.252	-2919.881
3	-18.86	3.10	8.92	0.246	-2919.819
4	-20.88	3.15	8.88	0.261	-2919.907
5	-20.21	3.14	8.51	0.175	-2919.878
6	-21.48	3.30	8.50	0.185	-2919.933
7	-62.74	4.08	8.53	0.199	-3240.404
8	-64.78	2.90	8.49	0.155	-3240.493
9	-7.30	2.38	8.50	0.268	-3203.082
10	-50.43	2.59	8.48	0.224	-3523.634
11	-33.05	3.24	8.92	-0.277	-2636.671
12	-33.19	3.15	8.92	-0.277	-2636.677
13	-143.78	3.21	9.85	-1.469	-3345.557
14	-185.07	3.92	9.81	-1.518	-3666.030
15	-48.03	3.41	9.36	0.018	-2353.556
16	-62.08	3.30	8.68	0.844	-3477.123
17	-87.16	3.19	8.93	-0.124	-3505.522
18	-88.34	2.42	8.69	0.289	-3377.347
19	-6.36	7.04	9.90	0.931	-3256.369
20	-60.70	3.41	9.45	0.600	-2897.163
21	-33.84	3.54	8.99	0.353	-2461.463
22	-16.37	3.49	9.29	0.371	-2425.787
23	-74.19	3.49	8.94	0.489	-3193.885
24	-53.77	3.83	8.84	0.285	-2901.629
25	-104.50	3.50	9.75	0.792	-3368.516
26	-20.16	4.35	9.48	0.331	-2785.751
27	-11.44	5.61	10.09	1.448	-3256.590
28	-7.74	6.01	9.97	1.017	-3256.429

Figura 2. Comparación gráfica de propiedades fisicoquímicas.



Los métodos MNDO y AM1, proveen de los valores del HOMO y del LUMO para todos los derivados de N-isobutilamida estudiados, así como los coeficientes de los orbitales atómicos que contribuyen más a dichos orbitales moleculares (tablas 6 y 7).

Los orbitales atómicos que contribuyen más al HOMO y al LUMO, son de los átomos de carbono de los dobles enlaces conjugados (en el caso de derivados de la tabla 1), y de los átomos de carbono del doble enlace en trans(E) y de los anillos aromáticos (para aquellos derivados de la tabla 2).

Las energías del HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) y del LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) son índices útiles de interés químico y farmacológico, pues estos miden respectivamente la capacidad de donar o aceptar electrones por parte de la molécula, es decir, un valor grande del HOMO indicaría una alta tendencia a donar electrones, así como un pequeño de LUMO denotaría la menor resistencia a aceptar electrones.

Por consiguiente, los átomos cuyos coeficientes de los orbitales atómicos contribuyen más al HOMO, se sitúan como el centro nucleofílico de la estructura. En el caso del LUMO, los átomos que contribuyen más a éste, se consideran como el centro electrofílico del derivado correspondiente.

El hecho de que los compuestos 13 y 14 (sin actividad biológica)¹⁶, presenten sus principales contribuciones al HOMO y al LUMO en átomos del grupo N-isobutilamida (N1, O1, C1 Y C2'), hace sospechar que aquellas estructuras en las cuales las mayores contribuciones se presenten en los átomos de dicho grupo, no tendrán actividad biológica. De lo anterior (por los datos vertidos por AM1), puede esperarse que los compuestos nitrados presenten una menor respuesta biológica, debido a que algunas de sus principales contribuciones al HOMO, la aporta en alguno de los átomos del grupo N-isobutilamida (N1, O1 e H(C1')).

Este tipo de parámetros son importantes, puesto que en un instante dado la molécula del fármaco podría interactuar con el sitio receptor a través de enlaces iónicos, dipolo-ión o dipolo-dipolo, en los cuales la capacidad donadora ó aceptora de electrones resulta significativa ⁶¹. De tal manera, por ejemplo, se han encontrado relaciones lineales entre la potencia analgésica y la energía del HOMO⁶².

Tabla 6. Principales contribuciones de los orbitales atómicos a los orbitales moleculares, HOMO y LUMO, obtenidas con MNDO.

COMPUESTO	HOMO			LUMO		
1	0.52896 C2 PZ	0.51958 C5 PZ	0.46481 C4 PZ	0.54721 C2 PZ	0.50970 C5 PZ	0.47561 C3 PZ
2	0.52546 C8 PZ	0.51829 C11 PZ	0.41938 C10 PZ	0.50219 C3 PZ	0.49856 C5 PZ	0.49432 C2 PZ
3	0.52413 C8 PZ	0.51982 C11 PZ	0.42054 C10 PZ	0.50214 C3 PZ	0.49860 C5 PZ	0.49432 C2 PZ
4	0.52225 C8 PZ	0.51876 C11 PZ	0.41851 C10 PZ	0.50186 C3 PZ	0.49873 C5 PZ	0.49436 C2 PZ
5	0.36884 C8 PY	0.36360 C6 PY	0.35800 C9 PY	0.37163 C9 PY	0.37100 C6 PY	0.36614 C8 PY
6	0.41011 C8 PY	0.40429 C9 PY	0.38220 C11 PY	0.41581 C9 PY	0.40825 C8 PY	0.38059 C11 PY
7	0.36382 C8 PY	0.35439 C9 PY	0.35284 C6 PY	0.36545 C9 PY	0.36333 C8 PY	0.35805 C6 PY
8	0.42159 C8 PY	0.41146 C6 PY	0.40871 C9 PY	0.42360 C6 PY	0.42003 C9 PY	0.41923 C8 PY
9	0.44287 C10 PZ	0.43458 C11 PZ	0.42114 C8 PZ	0.50123 C3 PZ	0.49356 C2 PZ	0.33181 C4 PZ
10	0.44187 C10 PZ	0.43476 C9 PZ	0.42127 C8 PZ	0.49868 C5 PZ	0.49619 C3 PZ	0.49468 C2 PZ
11	0.48678 C9 PY	0.44346 C6 PY	0.38912 C8 PY	0.46707 C9 PY	0.43620 C6 PZ	0.35704 C8 PY
12	0.45316 C6 PY	0.42742 C9 PY	0.35114 C8 PY	0.44540 C6 PY	0.42569 C9 PY	0.34657 C7 PY
13	0.78676 N1 PY	0.44704 O1 PY	0.24670 C2' PY	0.75429 C1 PY	0.52312 O1 PY	0.26106 N1 PY
14	0.73967 N1 PY	0.39854 O1 PY	0.23169 O1 PX	0.74431 C1 PY	0.52564 O1 PY	0.19346 N1 PY

COMPUESTO	HOMO			LUMO		
15	0.53161 C2 PZ	0.52074 C5 PZ	0.46345 C4 PZ	0.54626 C2 PZ	0.51234 C5 PZ	0.47502 C3 PZ
16	0.39539 C9 PZ	0.39224 C6 PZ	0.37448 C4 PZ	0.38735 C9 PZ	0.38509 C4 PZ	0.37366 C5 PZ
17	0.44661 C9 PZ	0.43228 C6 PZ	0.41342 C10 PZ	0.56202 C9 PZ	0.55893 C6 PZ	0.33759 C7 PZ
18	0.45383 C7 PZ	0.44908 C8 PZ	0.43244 C5 PZ	0.52404 C7 PZ	0.52327 C4 PZ	0.32078 C9 PZ
19	0.46693 C7 PZ	0.46480 C4 PZ	0.36691 C8 PZ	0.48587 C9 PZ	0.46147 C4 PZ	0.44292 C6 PZ
20	0.48622 C5 PZ	0.46249 C8 PZ	0.32300 C7 PZ	0.46575 C7 PZ	0.46348 C4 PZ	0.34194 C5 PZ
21	0.40568 C4 PX	0.38646 C7 PX	0.28022 C4 PZ	0.42923 C2 PX	0.41288 C3 PX	0.30410 C4 PX
22	0.44207 C4 PY	0.43392 C7 PZ	0.31114 C4 PX	0.41054 C7 PZ	0.40622 C4 PY	0.28190 C4 PX
23	0.40558 C7 PZ	0.39455 C4 PZ	0.39094 C6 PZ	0.50018 C7 PZ	0.49363 C4 PZ	0.33981 C9 PZ
24	0.46309 C4 PZ	0.40752 C7 PZ	0.33512 O(C7) PZ	0.47551 C7 PZ	0.43132 C4 PZ	0.29770 C5 PZ
25	0.47500 C9 PZ	0.46832 C5 PZ	0.40634 C8 PZ	0.51225 C4 PZ	0.50712 C7 PZ	0.28280 C8 PZ
26	0.46561 C9 PZ	0.43295 C6 PZ	0.39660 C4 PZ	0.48387 C4 PZ	0.44688 C7 PZ	0.42198 C9 PZ
27	0.45177 C4 PZ	0.45045 C7 PZ	0.41385 C9 PZ	0.50540 C4 PZ	0.49934 C7 PZ	0.30259 C9 PZ
28	0.47568 C4 PZ	0.45857 C7 PZ	0.38728 C9 PZ	0.50603 C5 PZ	0.47566 C9 PZ	0.41409 C7 PZ

Tabla 7. Principales contribuciones de los orbitales atómicos a los orbitales moleculares, HOMO y LUMO, obtenidas con AM1.

COMPUESTO	HOMO			LUMO		
1	0.53047 C5 PZ	0.52997 C2 PZ	0.47110 C4 PZ	0.54475 C5 PZ	0.54276 C2 PZ	0.46543 C3 PZ
2	0.51885 C8 PZ	0.51079 C11 PZ	0.42099 C10 PZ	0.51682 C5 PZ	0.49353 C3 PZ	0.48309 C2 PZ
3	0.51822 C8 PZ	0.51234 C11 PZ	0.42109 C10 PZ	0.51686 C5 PZ	0.49209 C3 PZ	0.48453 C2 PZ
4	0.50966 C8 PZ	0.50856 C11 PZ	0.41582 C10 PZ	0.51589 C5 PZ	0.49347 C3 PZ	0.48223 C2 PZ
5	0.34515 C8 PY	0.33976 C6 PY	0.33468 C11 PY	0.35763 C6 PY	0.35410 C9 PY	0.34638 C8 PY
6	0.36281 C8 PY	0.35382 C9 PY	0.35314 C11 PY	0.37464 C9 PY	0.36613 C8 PY	0.36315 C6 PY
7	0.33846 C8 PY	0.33545 C6 PY	0.32750 C9 PY	0.35030 C6 PY	0.34728 C9 PY	0.34190 C8 PY
8	0.37079 C8 PY	0.36668 C6 PY	0.35815 C9 PY	0.38598 C6 PY	0.37975 C9 PY	0.37330 C8 PY
9	0.44077 C10 PZ	0.42849 C11 PZ	0.42720 C13 PZ	0.50921 C5 PZ	0.48597 C3 PZ	0.47530 C2 PZ
10	0.44846 C10 PZ	0.42702 C11 PZ	0.42608 C13 PZ	0.49658 C5 PZ	0.47232 C3 PZ	0.46467 C2 PZ
11	0.45230 C9 PY	0.42005 C6 PY	0.36392 C8 PY	0.44872 C9 PY	0.42704 C6 PZ	0.33318 C8 PY
12	0.41325 C6 PY	0.39982 C9 PY	0.33261 C8 PY	0.41390 C6 PY	0.40098 C9 PY	0.31824 C7 PY
13	0.73098 N1 PY	0.40424 O1 PY	0.27897 C2' PY	0.74774 C1 PY	0.49913 O1 PY	0.26051 N1 PY
14	0.71143 N1 PY	0.34158 O1 PY	0.26203 O1 PX	0.73570 C1 PY	0.50089 O1 PY	0.19113 N1 PY

COMPUESTO	HOMO			LUMO		
15	0.53008 C2 PZ	0.52981 C5 PZ	0.47084 C4 PZ	0.54310 C5 PZ	0.54145 C2 PZ	0.46565 C3 PZ
16	0.38618 C9 PZ	0.37188 C6 PZ	0.35575 C4 PZ	0.39753 C5 PZ	0.36776 C4 PZ	0.35841 C2 PZ
17	0.44317 C9 PZ	0.41950 C6 PZ	0.38942 C7 PZ	0.55666 C6 PZ	0.56251 C9 PZ	0.33676 C8 PZ
18	0.38674 C7 PX	0.35973 C4 PX	0.31341 C8 PX	0.38677 C7 PX	0.36111 C4 PX	0.36944 C2 PX
19	0.73833 N1 PZ	0.39696 O1 PZ	0.29941 H(C1) S	0.38288 C4 PX	0.35218 C9 PX	0.32936 C6 PX
20	0.39028 C7 PX	0.37183 C5 PX	0.34353 C4 PX	0.37827 C7 PX	0.36497 C4 PX	0.32862 C2 PX
21	0.42489 C4 PX	0.41609 C7 PX	0.35877 C2 PX	0.42878 C2 PX	0.35635 C3 PX	0.34993 C5 PX
22	0.37956 C2 PZ	0.35028 C4 PX	0.34800 C7 PX	0.36692 C2 PZ	0.32934 C7 PX	0.31337 C3 PZ
23	0.37409 C5 PX	0.36279 C4 PX	0.31795 C9 PX	0.40456 C7 PX	0.37838 C4 PX	0.34391 C2 PX
24	0.41693 C4 PX	0.35932 C7 PX	0.32261 C2 PX	0.40415 C7 PX	0.37228 C2 PX	0.35414 C4 PX
25	0.43116 C7 PX	0.36295 C4 PX	0.35023 C2 PX	0.40199 C4 PX	0.40144 C7 PX	0.35045 C2 PX
26	0.37850 C4 PX	0.33842 C9 PX	0.32578 C7 PX	0.39853 C4 PX	0.38535 C7 PX	0.28812 C9 PX
27	0.53731 N1 PZ	0.27278 C7 PX	0.27192 O1 PZ	0.38950 C4 PX	0.36074 C7 PX	0.26084 C8 PX
28	0.34385 C4 PX	0.34108 C2 PX	0.33832 N1 PZ	0.44181 C7 PX	0.39236 C4 PX	0.35792 C5 PX

Para evaluar la influencia del efecto electrónico de los sustituyentes, sobre los parámetros fisicoquímicos de algunos de los compuestos estudiados (tabla 2), se trazaron las propiedades fisicoquímicas, obtenidas por MNDO y AM1, en función de sigma de Hammett (para considerar el efecto de campo e inductivo, como el de resonancia); y en función de sigma de Hammett menos sigma de Taft (para expresar tan sólo el efecto de resonancia).

En la tabla 8 se presentan los datos empleados de sigmas²⁷ (los datos para los compuestos disustituídos se consideran de la adición de sigmas). Los espacios que aparecen es debido a que no existen reportados los valores respectivos.

Tabla 8.

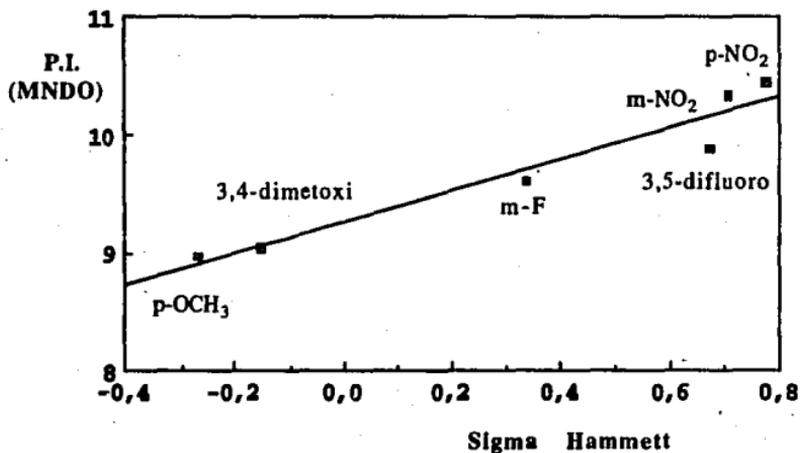
Compuesto	Sustituyente	σ de Hammett	σ de Taft	σ de Hammett - σ de Taft
18	3,4-dimetoxi	-0.150	0.460	-0.610
19	o-NO ₂	-	0.630	-
20	m-F	0.337	0.520	-0.183
22	-H	-	0.000	-
24	p-OCH ₃	-0.268	0.250	-0.518
25	3,5-difluoro	0.674	1.040	-0.366
26	o-Cl	-	0.470	-
27	p-NO ₂	0.778	0.630	0.148
28	m-NO ₂	0.710	0.630	0.080

Sin embargo, las únicas relaciones lineales aceptables fueron las que se encontraron al trazar las sigmas ante el potencial de ionización y la afinidad electrónica correspondientes. Las gráficas de las figuras 3, 4, 5 y 6 muestran tales correlaciones y la regresión lineal respectiva.

De las gráficas de las figuras 3, 4, 5 y 6, es posible predecir, de manera aproximada, el potencial de ionización y la afinidad electrónica para el tipo de derivados analizados de la tabla 2, conociendo el valor de sigma del sustituyente. Lo anterior, siempre y cuando el sustituyente no sea aromático, pues las principales contribuciones de los orbitales atómicos a los orbitales moleculares, HOMO y LUMO, podrían darse en los átomos de dicho sustituyente, y variar significativamente el valor del P.I.(- E HOMO) y de la A.E.(- E LUMO).

Figura 3. Gráficas P.I. (MNDO) = f (sigmas).

$$y = 9.2571 + 1.3155x \quad r = 0.9664$$



$$y = 10.164 + 1.8662x \quad r = 0.9332$$

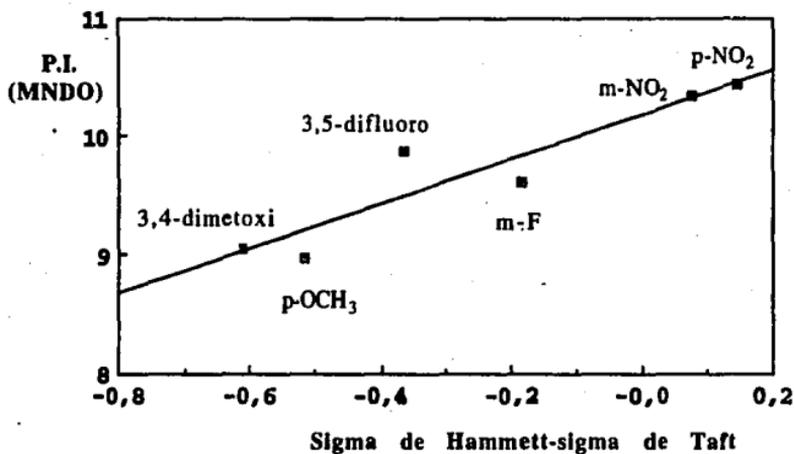
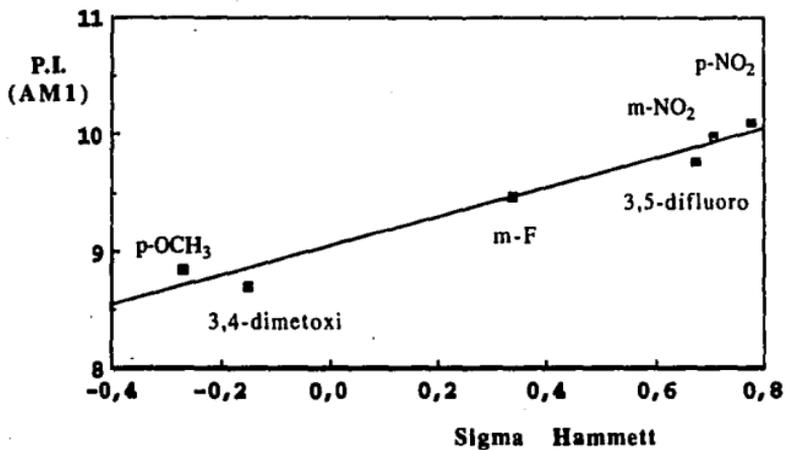


Figura 4. Gráficas P.I. (AM1) = f (sigmas).

$$y = 9.0304 + 1.2532x \quad r = 0.9792$$



$$y = 9.8762 + 1.7025x \quad r = 0.9055$$

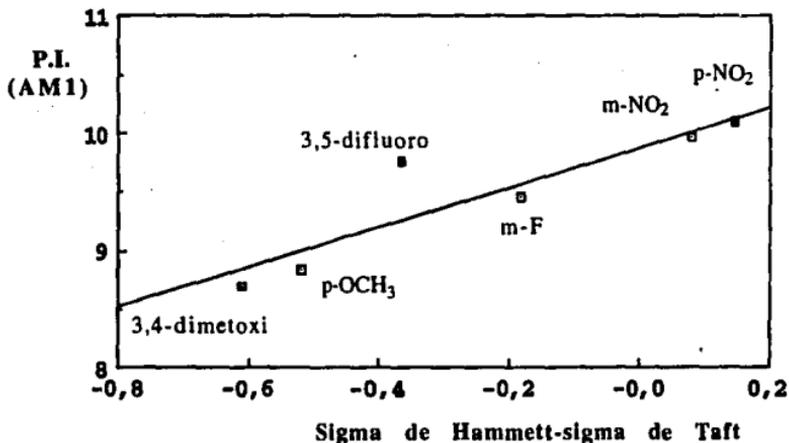
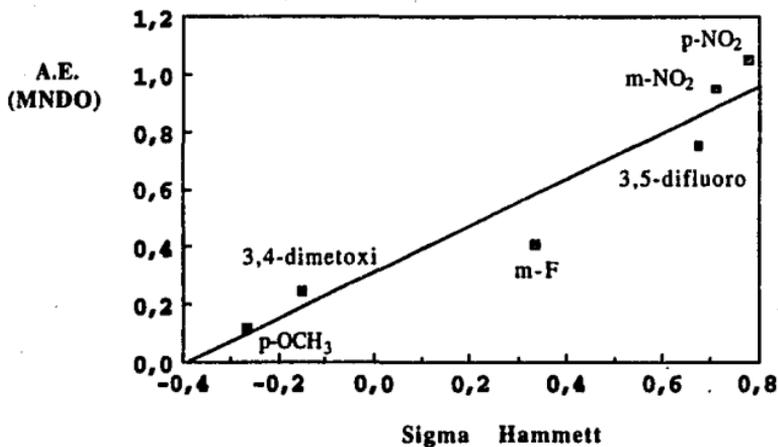


Figura 5. Gráficas A.E. (MNDO) = f (sigmas).

$$y = 0.30907 + 0.80661x \quad r = 0.9576$$



$$y = 0.84853 + 1.0753x \quad r = 0.8689$$

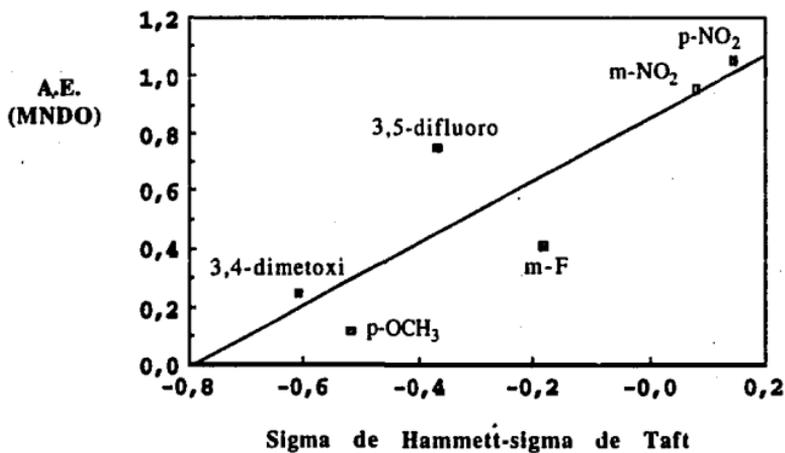
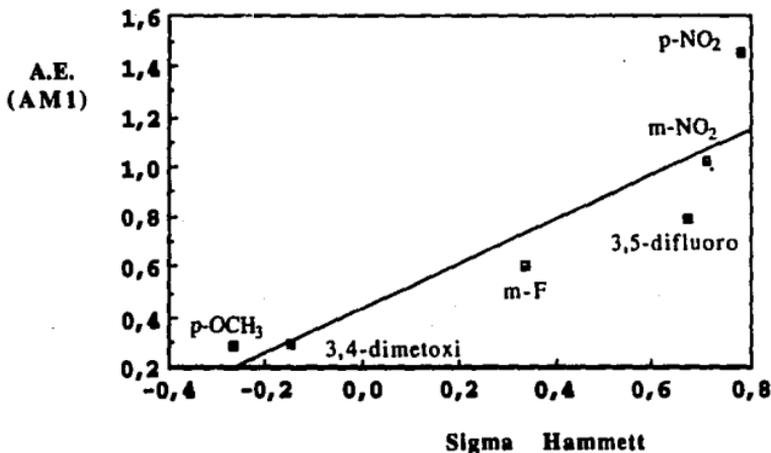
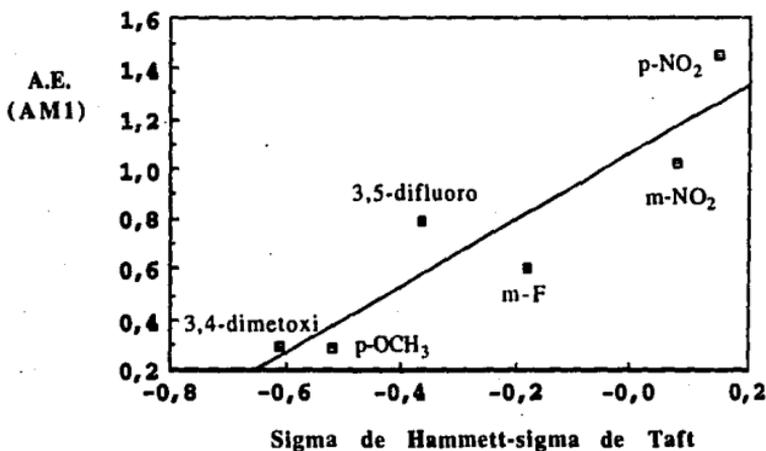


Figura 6. Gráficas A.E. (AM1) = f (sigmas).

$$y = 0.43188 + 0.88405x \quad r = 0.9011$$



$$y = 1.0574 + 1.3207x \quad r = 0.9159$$

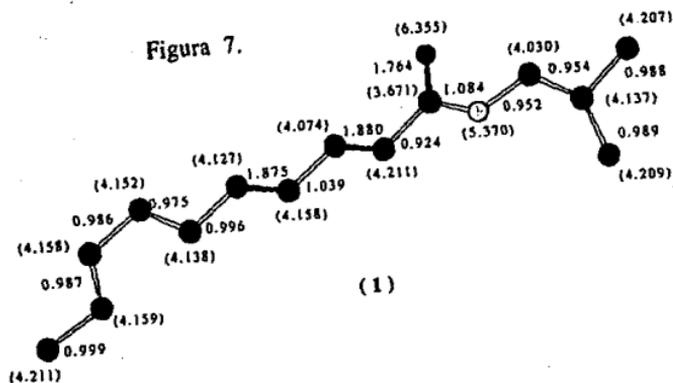


De los cálculos realizados, además se obtiene las conformaciones más estables, las densidades electrónicas de cada átomo y los ordenes de enlace, de todos los derivados considerados. Todo esto se resume en los diagramas moleculares de las siguientes páginas (figura 7 a la 13), donde los valores entre paréntesis son las densidades electrónicas, y los valores sin ellos son los ordenes de enlace, manteniéndose en la parte inferior la numeración respectiva de cada compuesto. Dichas figuras representan tan sólo los datos obtenidos con AM1.

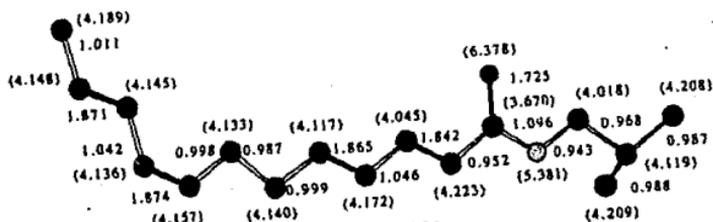
De los diagramas moleculares, dado que se considera al oxígeno con una densidad electrónica de 6, al nitrógeno de 5 y al carbono de 4 (por los electrones que presentan en su capa de valencia), se observa que el cálculo predice el dipolo del grupo carbonilo de la amida, pues el oxígeno presenta una densidad ligeramente mayor que 6 y el carbono menor que 4, lo cual indica un exceso y una deficiencia electrónica respectivamente. Así mismo, es de esperarse el aumento de densidad electrónica sobre el nitrógeno de la amida puesto que éste es más electronegativo que el carbono del carbonilo, el cual disminuye notoriamente su densidad electrónica, por su interacción con el oxígeno y el nitrógeno de la amida.

Por otra parte, al comparar los parámetros geométricos, las densidades electrónicas y los ordenes de enlace de todos los compuestos analizados, se observa que la presencia de los grupos sustituyentes en R¹ afecta la estructura de la amida, más no la del isobutil. Estos resultados indican entonces que el sustituyente tiene efecto, sobre todo en el carbonilo de la amida. Esto es lógico de suponer, si consideramos que puede haber efecto de resonancia debido a la presencia de enlaces π , y que los efectos inductivo y de campo se manifiestan en el carbonilo de la amida dada la cercanía que éste tiene con relación a los sustituyentes.

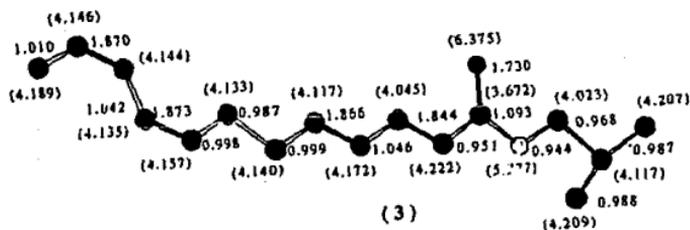
Figura 7.



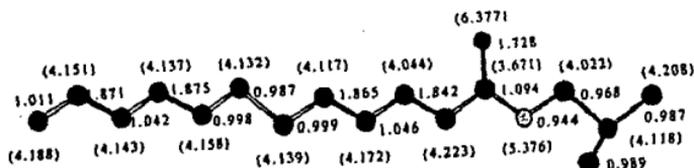
(1)



(2)



(3)



(4)

Figura 8.

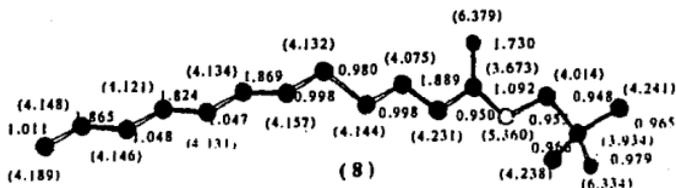
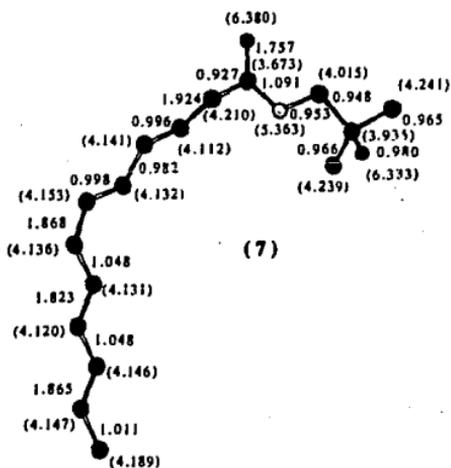
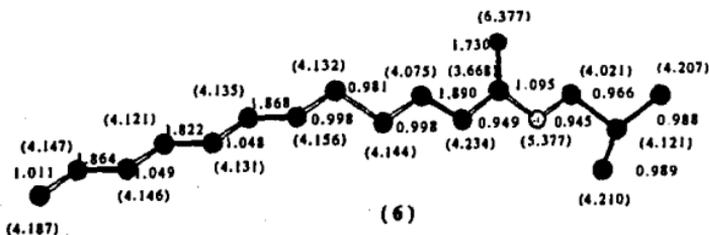
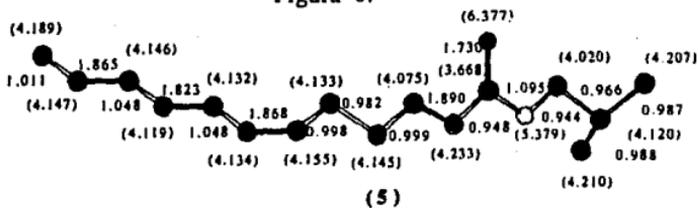


Figura 9.

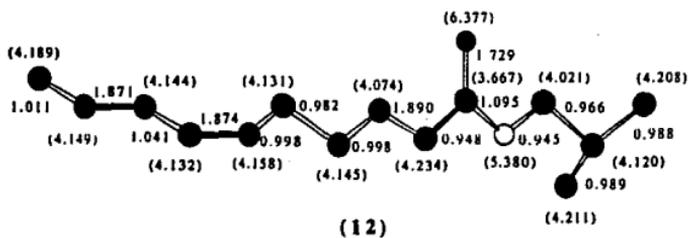
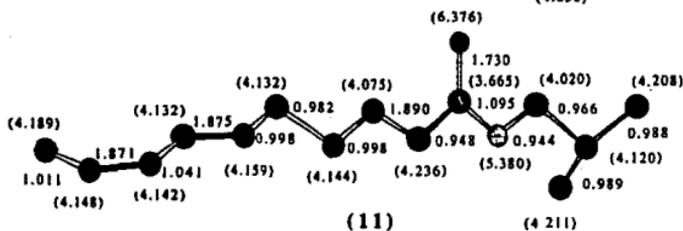
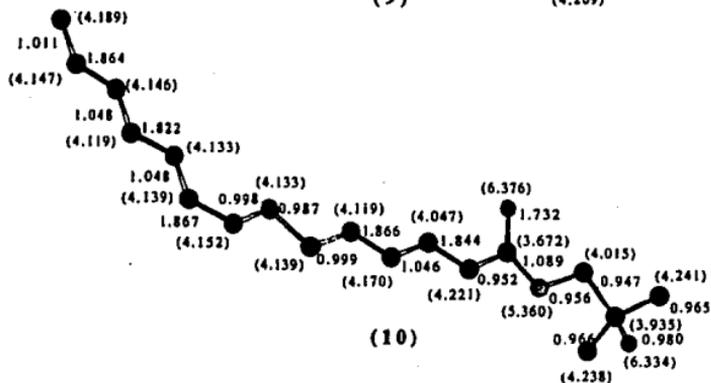
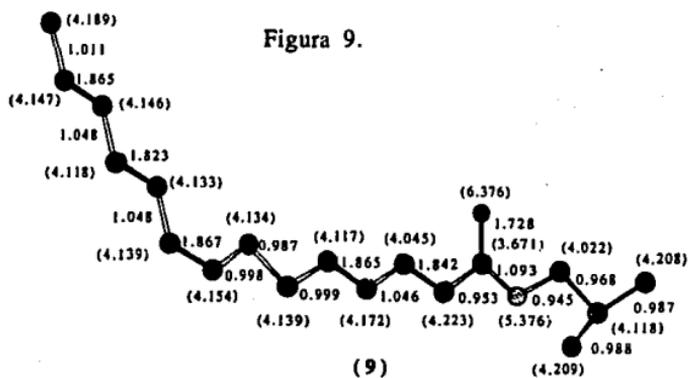


Figura 10.

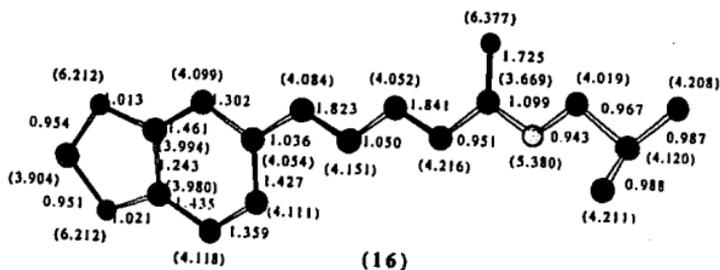
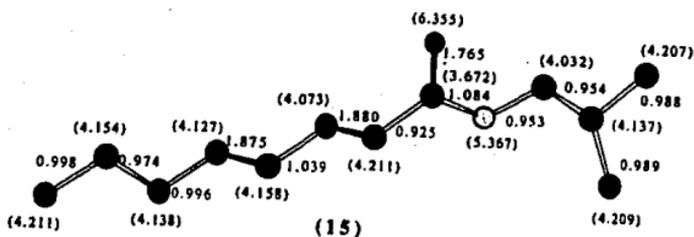
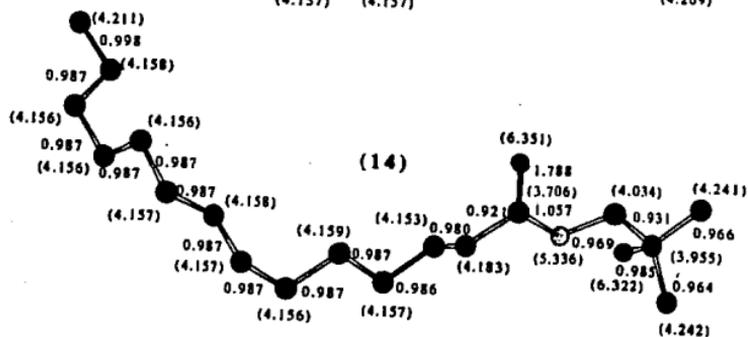
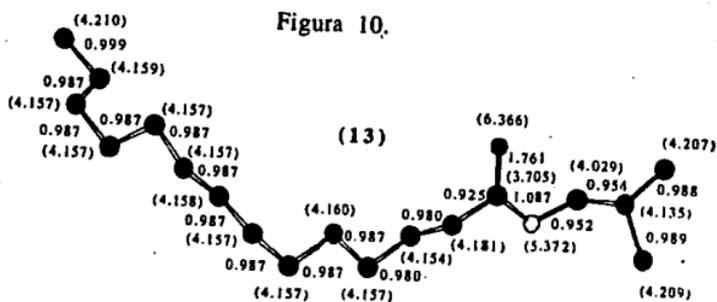


Figura 11.

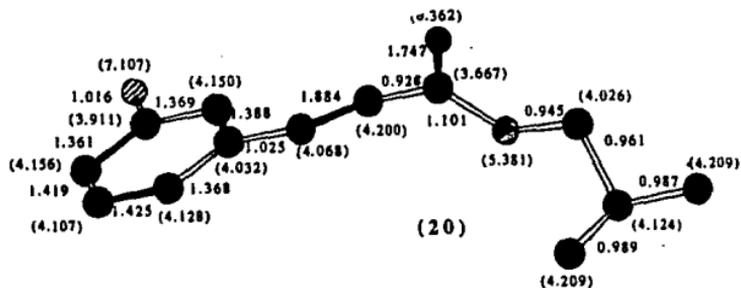
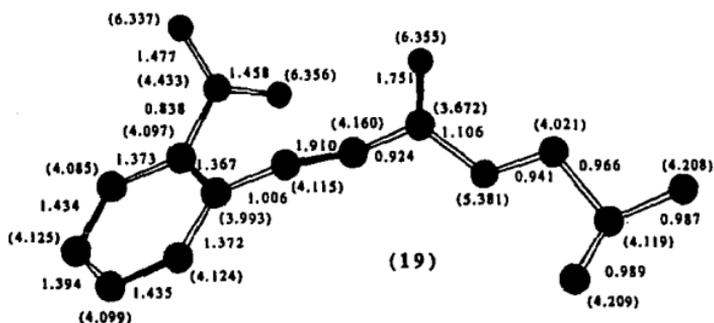
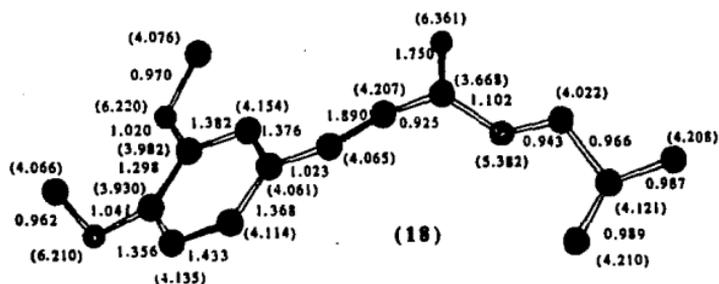
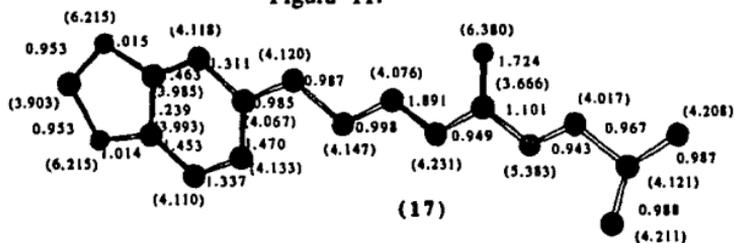
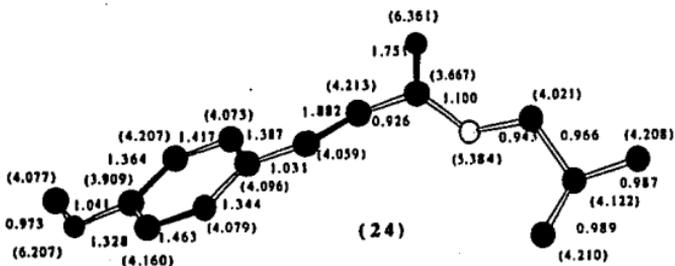
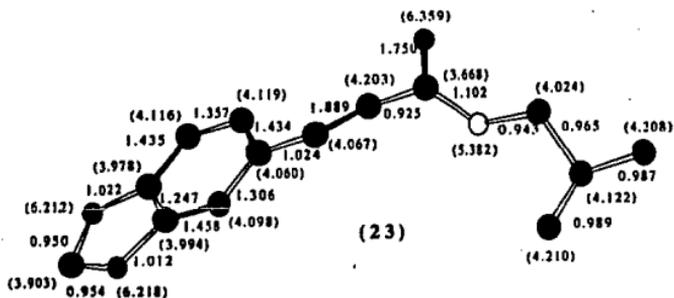
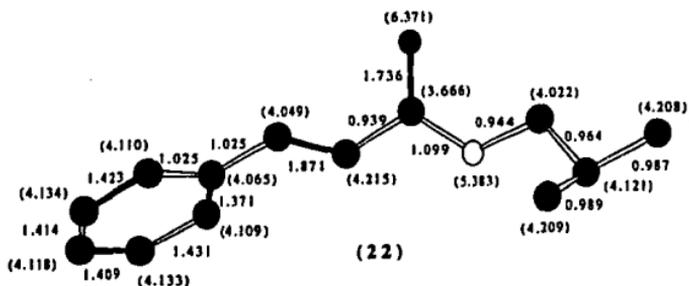
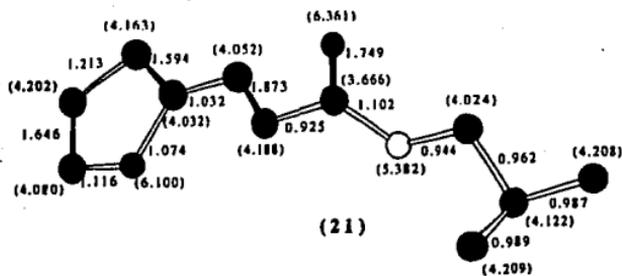


Figura 12.



IV. Conclusiones.

1.- De los cálculos realizados a partir de los métodos semiempíricos MNDO y AM1, se obtuvieron los parámetros estereoelectrónicos correspondientes a la conformación de mínima energía de cada uno de los derivados, notándose que los sustituyentes en R¹ distorsionan la estructura del grupo amida, pero no del isobutil que sólo se ve afectada al tener un hidroxilo en R².

2.- Los métodos semiempíricos de orbitales moleculares, MNDO y AM1, resultan de utilidad para un análisis conformacional y conducen esencialmente a resultados con la misma tendencia. Así mismo, se observa que MNDO conlleva a valores más positivos de calor de formación, lo cual es concordante con trabajos consultados^{55,56}.

3.- De las principales contribuciones al HOMO y LUMO, se espera que aquellos compuestos que presenten sus mayores contribuciones en el grupo N-isobutilamida (N1, O1, C1, C2'), tendrán una menor respuesta biológica, por ejemplo, los compuestos nitrados.

4.- Se obtuvieron relaciones lineales al trazar algunas propiedades fisicoquímicas, obtenidas de MNDO y AM1, con la sigma de Hammett y la sigma de Hammett menos la sigma de Taft.

5.- El desarrollo de técnicas para relacionar la estructura química con la actividad biológica, y reducir significativamente el número de compuestos a ser probados dentro de un procedimiento de prueba y error, resulta atractivo desde un punto de vista tanto científico como comercial. El diseño molecular por computadora sugiere que la química computacional puede enfocarse al descubrimiento de nuevos compuestos con propiedades específicas deseadas, vislumbrándose, conforme pasa el tiempo, como una herramienta útil para la investigación. Por lo tanto, ofrece la posibilidad de establecer relaciones entre la estructura química y la actividad biológica de una serie de compuestos.

Bibliografía.

- (1) Reyes, T.B. y Navarrete, C.A., *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, **21**, (5), 30 (1991).
- (2) Kubo, I. & Matsumoto, T., *Experientia*, **40**, 340 (1984).
- (3) Jacobson Crosby, *Naturally Occurring Insecticides*, 137, Cap IV (1971).
- (4) Crombie, L., *J. Chem. Soc.*, 995-999 (1955).
- (5) Tamayo A., Determinación de la actividad enzimática en *Entamoeba histolítica* después de adicionar Colophatle (*Zanthoxylum liebmannianum*). Tesis de licenciatura, ENEP Zaragoza, UNAM (1985).
- (6) Kadir, H. A., Zakaria, M. B., Kechil, A. A. & Azirum, M.S., *Pestic. Sci.*, **25**, 329-35, parte IV (1989).
- (7) Wagner, H., Breu, W., Willer, F., Wierer, M., Remiger, P. & Schwenker, G., *Planta Med.*, **55**, 566 (1989).
- (8) Jondiko, I. J. O., *Phytochemistry*, **25**, (10), 2289 (1986).
- (9) Mizuntani, K, Fukunaga, Y., Tanako, O., Takasugi, N., Saruwatari, Y., Fuwa, T., Yamauchi, T., Wang, J., Jia, M., Li, F., & Lin, Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, (7), 2362-5 (1988).
- (10) Jacobson, M., *J. Amer. Chem. Soc.*, **71**, 366 (1949).
- (11) i) Addae-Mensah, I. & Abayomi, S. E., *Planta Med.*, **35**, 94 (1979).
ii) Greger, H. *Planta Med.*, **50**, 366 (1984).
iii) Foyere, a., & Ngadjui, B. T., *Planta Med.*, **50**, 210 (1984).
iv) Achenbach, H. & Fietz, W., *Planta Med.*, **52**, 12 (1986).
- (12) i) Abdel-Rahman, M. O., & Aboul-Euein, M. N., *Chemical Abstracts*, 1969, **70**, 114894v.
ii) Kamikawa, T., *Chemical Abstracts*, 1980, **93**, 46396g.
- (13) Crombie, L., *Chem Ind. (Londres)*, 2997 (1952).
- (14) Arnason, J. T., Philogene, B. J. R. & Morand P., *Insecticides of Plant Origin, A C S Symposium Series 387, American Chemical Society, Washington, D. C.*, 173-87 (1989).
- (15) Elliot M., Farnham, A.W., Janes, N. F., Johnson, D. M. & Pulman, D. A., *Pestic. Sci.*, **18**, 191-201, parte I (1987).
- (16) i) Crombie, L. & Denman, R., *Tetrahedron Letter*, **25**, (38), 4267-70 (1984).
ii) Elliot M., Farnham, A.W., Janes, N. F., Johnson, D. M. & Pulman, D. A., *Pestic. Sci.*, **18**, 203-210, parte II (1987).
- (17) Elliot M., Farnham, A.W., Janes, N. F., Johnson, D. M. & Pulman, D. A., *Pestic. Sci.*, **18**, 211-21, parte III (1987).
- (18) Elliot M., Farnham, A.W., Janes, N. F., Johnson, D. M. & Pulman, D. A., *Pestic. Sci.*, **18**, 223-8, parte IV (1987).

- (19) Elliot M., Farnham, A.W., Janes, N. F., Johnson, D. M. & Pulman, D. A., *Pestic. Sci.*, **18**, 239-44, parte VI (1987).
- (20) Elliot M., Farnham, A.W., Janes, N. F., Johnson, D. M. & Pulman, D. A., *Pestic. Sci.*, **18**, 229-38, parte V (1987).
- (21) Zabicky, J., The Chemistry of functional groups, The Chemistry of amides, **9**, 74-84 (1970).
- (22) Zabicky, J., The Chemistry of the carbon-halogen bond, **13**, 463 (1970).
- (23) Sonnett, P. E., *J. Org. Chem.*, **34**, (4), 1147-9 (1969).
- (24) Crombie, L. & Fisher, D., *Tetrahedron Letters*, **26**,(20), 2477-84 (1985).
- (25) Ikeda, Y., Ukai, J., Ikeda, N. & Yamamoto, H., *Tetrahedron Letters*, **29**, (32), 3949-50 (1988).
- (26) Furniss, S.B., Vogel's, 398-406,1032-41 (1989).
- (27) Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R.W. *Chem. Rev.* **1991**, **91**, 165-195.
- (28) Roberts, J.D. & Moreland, W.T., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, **75**, 2167.
- (29) Taft, R.W.Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4231 (1953).
- (30) Charton, M. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **13**, 119-251 (1981).
- (31) Reynolds, W.F., *Prog. Phys. Org. Chem.*, **14**, 165-203 (1983).
- (32) Dewar, M.J.S. & Grisalde, P.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3548 (1962).
- (33) Dewar, M.J.S. & Marchand, A.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 354 (1966).
- (34) Dewar, M.J.S. & Thiel, W., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4899 (1977).
- (35) Streitwieser, A.Jr., Molecular orbital theory for organic chemists, John Wiley & Sons, Inc, Japan (1961), 51-2.
- (36) Levine, N.I., Quantum Chemistry, 4th edition, Prentice Hall, U.S.A. (1991), 397-402.
- (37) Koopmans, T., *Physica*, **1**, 104 (1933).
- (38) i) Currie, D. J., Lough, C. E., Silver, R. F., & Holmes, H. L., *Can. J. Chem.*, **44**, 1035 (1966).
- ii) Fujita, T., Iwasa, J. & Hansch, C., *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 5175 (1964).
- iii) Hansch, C. & Anderson S.M., *J. Org. Chem.*, **32**, 2583 (1967).
- iv) Iwasa, J., Fujita, T. & Hansch, C., *J. Med. Chem. Soc.*, **8**, 150 (1965).
- v) Scholtan, W., *Arzneim.-Forsch.*, **18**, 505 (1968).
- (39) Bock, H. & Mollère, P. D., *J. Chem Educ.*, **51**, 506 (1974).
- (40) Bucourt, R., *Topics in stereochemistry*, **8**, 159 (1974).
- (41) i) Allinger, N.L., Tribble, M.T., Miller, M.A. & Wertz, D.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1637 (1971).
- ii) Boyd, D.B. & Lipkowitz, K.B. *J. Chem. Educ.*, **59**, 269 (1982).

- iii) Bowen, J.P. & Allinger, N.L., *Reviews in Computational Chemistry*, Cap. 3, p.p. 81, Ed. por Boid y Lipkowitz.
- (42) Counts, R.W., *QCPE Bull.*, **4**, 91 (1984).
- (43) Thiel, W., *Tetrahedron*, **44**, 7393 (1988).
- (44) Schrödinger, E., *Ann Physik*, **79**, 361, 489; **80**, 437; **81**, 109 (1926).
- (45) Prasad, R.K., *Quantum Chemistry*, John Wiley & Sons, India (1991), 272-5, 369-71, 441-4.
- (46) Born, M. & Oppenheimer, J.R., *Ann. Physik*, **84**, 457 (1927).
- (47) Pople, J.A. & Beveridge, D.L., "Approximate Molecular Orbital Theory", McGraw-Hill Book Co., New York (1970).
- (48) i) Pople, J.A. & Segal, G.A., *J. Chem. Phys.*, **43**, S136 (1965).
ii) Pople, J.A., Santry, D.P. & Segal, G.A., *J. Chem. Phys.*, **43**, S129 (1965).
- (49) Pople, J. A., Beveridge, D.L. & Dobosh, P.A., *J. Chem. Phys.*, **47**, 2026 (1967).
- (50) i) Baird, N.C. & Dewar, M.J.S., *J. Chem. Phys.*, **50**, 1262 (1969).
ii) Dewar, M.J.S. & Haselbach, E., *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 590 (1970).
iii) Bingham, R.C., Dewar, M.J.S. & Lo, D.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1285 (1975).
- (51) Dewar, M.J.S. & Thiel W., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4899 (1977).
- (52) Roothaan, C.C.J., *Rev. Mod. Phys.*, **23**, 69 (1951).
- (53) Hall, G.G., *Proc. R. Soc. London, Ser. A*, **205**, 541 (1951).
- (54) Dewar, M.J.S., Zebisch, E.G., Healy, E.F. & Stewart, J.J.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902 (1985).
- (55) Stewart, J.J.P., *J. Comput. Chem.*, **10**, 221 (1989).
- (56) Stewart, J.J.P., *J. Comput. Chem.*, **11**, 543 (1990).
- (57) i) Crombie, L., Krasinski, A.H.A., & Manzoor-I-Khuda, M., *J. Chem. Soc.*, **1963**, 4970-6.
ii) Kosuge, T., Yokota, M., Nukaya, H., Gotoh, Y., & Nagasawa, M., *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 7, 2284-5, (1978).
iii) Yasuda, I., Takeya, K., & Itokawa, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 2, 564-6, (1981).
iv) Yasuda, I., Takeya, K., & Itokawa, H., *Phytochemistry*, **21**, 6, 1295-8, (1982).
v) Kubo, I., Matsumoto, T., Klocke, J. A., & Kamikawa T., *Experientia*, **40**, 340-1, (1984).
- (58) Allinger, N. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 8127 (1977).
- (59) i) Rubenstein, S., Cambridge Scientific Computing, Inc. 875 Massachusetts Ave., Suite 41, Cambridge MA 02139.

- ii) Gerson, C. K. & Love, R. A., *Anal. Chem.*, **59**, 1031A (1987).
- (60) Stewart, J. J. P., QCPE, programa No. 455, Chemistry Department, Indiana University (1989).
- (61) Goldstein, A., Aronow, L. & Ralman, S.M., *Principles of Drug Action: The Basis of Pharmacology*, Cap. 1, Wiley Int. Ed., (1974).
- (62) Sabhi-Razzak, K.H. & Hamid, K.H., *J. Pharm. Sci.*, **69**, 796, (1980).