

UNIVERSIDAD DE VALENCIA-FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE QUIMICA-FISICA

ESTRUCTURA ELECTRONICA Y ACTIVIDAD QUIMICA

DE β -CARBOLINAS AROMATICAS



TESIS que, para optar al
Grado de Doctor en Ciencias
Químicas, presenta el Licen-
ciado

JOSE M. AULLÓ REVERTE

Valencia, Septiembre de 1976.

UMI Number: U603107

All rights reserved

INFORMATION TO ALL USERS

The quality of this reproduction is dependent upon the quality of the copy submitted.

In the unlikely event that the author did not send a complete manuscript and there are missing pages, these will be noted. Also, if material had to be removed, a note will indicate the deletion.



UMI U603107

Published by ProQuest LLC 2014. Copyright in the Dissertation held by the Author.
Microform Edition © ProQuest LLC.

All rights reserved. This work is protected against
unauthorized copying under Title 17, United States Code.



ProQuest LLC
789 East Eisenhower Parkway
P.O. Box 1346
Ann Arbor, MI 48106-1346

R. 1999



A la memoria de mi padre

JOSE BELTRAN MARTINEZ, CATEDRATICO NUMERARIO DE QUIMICA INORGANICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA UNIVERSIDAD DE VALENCIA,

INFORMA sobre la Memoria que, para optar al Grado de Doctor en Ciencias Químicas, presenta el Licenciado D. José M. Aulló Reverte, que ha realizado su trabajo de Tesis en el Departamento de Química Física de esta Facultad, bajo la dirección del Profesor Adjunto de Química Física, Dr. D. Francisco Tomás Vert, y para la cual ha sido nombrado Ponente por la Junta de Facultad.

Del estudio de la Memoria puede deducirse que la dimensión del trabajo efectuado así como las conclusiones obtenidas, hacen que la misma pueda ser presentada ante el Tribunal correspondiente, para su calificación.

En consecuencia, el presente informe se emite favorablemente, en orden a que puedan ser cubiertos los subsiguientes trámites legales, con el fin de que sea juzgada la Tesis Doctoral.

Y para que conste, a los efectos legales oportunos presento y apadrino, ante la Facultad de Ciencias de la Universidad de Valencia, la citada Tesis Doctoral, firmando el presente informe en Valencia a veinte de Octubre de mil novecientos setenta y seis.



FRANCISCO TOMAS VERT, DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS, PROFESOR ADJUNTO NUMERARIO DE QUIMICA FISICA EN LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA UNIVERSIDAD DE VALENCIA,

CERTIFICO: Que D. José M. Aulló Reverte, Licenciado en Ciencias, Sección de Químicas, ha realizado - bajo mi dirección, desde Enero de 1972 hasta la actualidad, el trabajo recogido en esta Memoria para aspirar al Grado de Doctor en Ciencias, Sección de Químicas.

Que los resultados numéricos que en ella se consignan responden a las investigaciones que se han realizado en el Departamento de Química Física y Electroquímica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Valencia.

Y para que conste a los efectos legales oportunos, presento ante la Facultad de Ciencias de la Universidad de Valencia, la citada Tesis, firmando este Certificado en Valencia a treinta de septiembre de mil novecientos setenta y seis.



Aulló

En primer lugar, deseo expresar mi agradecimiento al Profesor Francisco Tomás Vert del Departamento de Química Física de la Facultad de Ciencias de Valencia, bajo cuya dirección, inestimable ayuda y constante atención se ha realizado la presente Tesis.

Quiero hacer constar, asimismo, mi gratitud al Profesor J.I. Fernández-Alonso, Catedrático de Química Física en la Universidad Autónoma de Madrid, al que debo mi iniciación en el campo de la Química Cuántica, y al que además agradezco la gran ayuda que me ha prestado poniendo a mi disposición los medios de cálculo a los que tiene acceso el Departamento de Química Física y Química Cuántica de dicha Universidad, del que es Director.

También quiero manifestar mi reconocimiento al Profesor M. Díaz Peña, Catedrático que fue de Química Física en esta Facultad de Ciencias de Valencia, y en la actualidad Director del Departamento de Química Física de la Universidad Complutense de Madrid, por haber posibilitado la continuación de este trabajo, durante su estancia en esta Universidad.

Debo expresar mi sincera gratitud a todos los miembros del Departamento de Química Física, que directa o indirectamente han cooperado en el desarrollo de este tra

bajo, cooperación que considero inestimable, sobre todo teniendo en cuenta las precarias condiciones materiales en las que se ha efectuado.

En el orden material debo expresar mi agradecimiento al Centro de Proceso de Datos del Ministerio de Educación y Ciencia; al Centro de Investigación UAM-IBM de la Universidad Autónoma de Madrid, y al Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos del C.S.I.C. en Valencia, por haber hecho posible la realización material de todos los cálculos. Particularmente he de hacer mención al personal que tiene a su cargo dichos centros de Cálculo, muy especialmente al correspondiente al Instituto de Agroquímica, por la gran ayuda personal que me ha proporcionado.

Quiero expresar mi reconocimiento a esta Facultad de Ciencias, en la que encontrado el ambiente adecuado para la realización de esta Tesis.

Agradezco, una vez más, al profesor y compañero Ignacio Nebot, y a Pilar, mi esposa, que con tanto cuidado han realizado la laboriosa escritura de la presente memoria.

Valencia, Septiembre de 1976.

INDICE

| | |
|---|----|
| 1. <u>INTRODUCCION.</u> | 1 |
| BIBLIOGRAFIA | 13 |
| 2. <u>METODOS TEORICOS EMPLEADOS. DESARROLLO DEL CALCULO.</u> | |
| 2.1 TEORIA DE LOS ORBITALES MOLECULARES. <u>CONCEPTOS GENERALES.</u> | 17 |
| 2.1.1 Expresión de la energía para una configuración en capa cerrada. | 20 |
| 2.1.2 Método SCF de Hartree-Fock para un sistema en capa cerrada. | 23 |
| 2.1.3 Método de Roothaan: SCF-LCAO-MO para un estado fundamental en capa cerrada. | 25 |
| 2.2 METODOS SEMIEMPIRICOS EN LA TEORIA DE LOS ORBITALES MOLECULARES. | 30 |
| 2.2.1 Método CNDO/2. | 32 |
| 2.2.2 Método INDO. | 38 |
| 2.2.3 Método CNDO/S. | 40 |
| 2.2.4 Método de cálculo. | 43 |
| 2.3 CALCULO DE LAS PROPIEDADES ENERGETICAS. INDICES ESTRUCTURALES Y DE REACTIVIDAD. | 44 |
| 2.3.1 Energía electrónica total y energía enlazante. | 45 |
| 2.3.2 Energía de ionización de la molécula. | 47 |
| 2.3.3 Energías de excitación. Intensidad de las transiciones espectrales. | 48 |
| 2.3.4 Densidades de carga electrónica. | 51 |
| 2.3.5 Momento dipolar. | 54 |

| | |
|---|-----|
| 2.3.6 Electrón frontera. | 55 |
| BIBLIOGRAFIA. | 58 |
| 3. <u>RESULTADOS NUMERICOS Y DISCUSION.</u> | |
| 3.1 GEOMETRIA MOLECULAR. | 61 |
| 3.2 INDICES ELECTRONICOS. | 64 |
| 3.2.1 Orbitales moleculares SCF. | 64 |
| 3.2.2 Cargas atómicas. Momento dipolar. | 78 |
| 3.2.3 Reactividad química. | 93 |
| 3.3 MAGNITUDES ENERGETICAS. | 99 |
| 3.3.1 Energías moleculares. | 100 |
| 3.3.2 Estados excitados. | 104 |
| 3.3.3 Espectros electrónicos. | 120 |
| 3.4 ESTUDIO QUIMICO CUANTICO DE LA BASICIDAD. | 126 |
| BIBLIOGRAFIA. | 136 |
| 4. <u>ESTUDIO TEORICO DE LA ACTIVIDAD INHIBIDORA.</u> | |
| 4.1 INTRODUCCION. | 138 |
| 4.2 CINETICA DEL PROCESO DE INHIBICION. | 140 |
| 4.3 TRATAMIENTO QUIMICO CUANTICO DE LA INHIBICION. | 143 |
| 4.4 DISCUSION. | 154 |
| BIBLIOGRAFIA. | 167 |
| 5. <u>CONCLUSIONES.</u> | 169 |
| <u>APENDICE A: Orbitales moleculares SCF-CNDO/2</u> | 174 |

1. INTRODUCCION

Es bien conocida la importante acción biológica de determinadas aminas derivadas del triptofano (triptamina y 5-OH-triptamina) y de la tirosina (dopanina y noradrenalina), que obra preferentemente en la región subcortical del cerebro. Tales aminas se almacenan en las neuronas pudiendo liberarse en respuesta a estímulos nerviosos. Su acción es excitante de los receptores celulares.

La concentración de estas aminas se mantiene dentro de unos límites restringidos, pues a la vez que se forman a partir de los aminoácidos padres, se degradan por oxidación a productos neurológicamente inactivos.

El enzima que cataliza estas oxidaciones es la monoamino-oxidasa (monoamino: O_2 oxidoreductasa (desaminante) E.C. 1.4.3.4; MAO) ⁽¹⁻³⁾. Muy esquemáticamente el proceso de síntesis y degradación de las aminas cerebrales, se representa en la figura 1.1. ⁽⁴⁾

Las sustancias que bloquean la acción catalítica del

enzima MAO, no permitiendo la metabolización de las aminas cerebrales, se comportan como antidepresivos, y algunas de ellas se utilizan ampliamente en quimioterapeúticas de esta índole.

Quizás la MAO sea el enzima con mayor y más variado número de inhibidores (2,5-21). Desde que la iproniazida fue establecida como inhibidor de la MAO (22,23), un gran número de sustancias han sido preparadas y ensayado su efecto inhibitor sobre aquel enzima. No obstante la mayoría de los antidepresivos potentes son hepatóxicos, y por esta razón han dejado de usarse como agentes quimioterapeúticos en el tratamiento de la depresión (2).

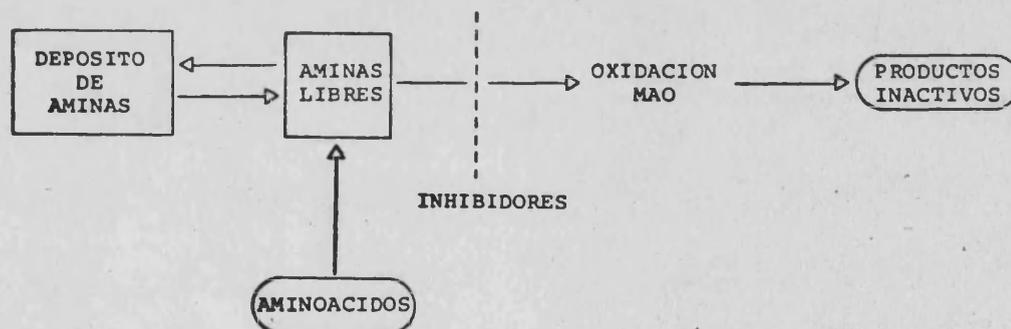


Figura 1.1.- Evolución de las aminas cerebrales.

Tales sustancias inhibidores de la MAO se agrupan en dos amplias categorías: derivados hidrazínicos y no hidrazínicos. Una revisión bibliográfica (21), nos ha puesto de manifiesto que hasta la fecha todas las sustancias consideradas como inhibidores de la MAO poseen en su estructura un grupo amino y un resto aromático, diferenciándose ampliamente en la estructura intermedia, que como consecuencia da lugar a las distintas familias de inhibidores.

Sin embargo, se conoce muy poco acerca del modo de interacción de estas sustancias con el enzima.

Actualmente, los trabajos realizados en este campo de investigación, adoptan con relativa frecuencia un cierto carácter especulativo. Ello es debido al desconocimiento que se tiene sobre la naturaleza y estructura de la mayor parte de los enzimas. Este es el caso de la MAO, que siendo uno de los primeros enzimas descubiertos (1928) ⁽²⁴⁾, se desconoce totalmente la naturaleza de sus puntos activos. Recientemente, parece ser que se han identificado en este enzima grupos prostéticos tales como flavinadenin-dinucleotido (FAD) ⁽²⁵⁻³⁴⁾, cobre ^(25,31-33) y grupo sulfhidrico ^(31,32,35-39). Este desconocimiento ha dado lugar al diseño de gran número de modelos electrónicos de interacción entre moléculas discretas con cierta actividad farmacológica y macromoléculas tales como los enzimas.

La gran complejidad de este problema, ha llevado a algunos autores a calificarlo de "problema vertiginoso" ⁽⁴⁰⁾. No obstante, dada la gran importancia y trascendencia que encierra el mismo, en la actualidad es uno de los campos de investigación en bioquímica que más atención está recibiendo. Dicha investigación exige gran cantidad de contribuciones desde diversas perspectivas, cuya síntesis podría llevar a una solución del problema central, es decir, la correlación entre la estructura química y la actividad farmacológica (que se traduce en respuesta biológica), sin detenerse ante la abrumadora complejidad que tal pro-

blema presenta desde su perspectiva global.

Por ello, habría que considerar a priori que aspectos son los más accesibles para abordar el problema, concentrando en ellos todos los conocimientos y medios de que se dispone.

En este sentido, las estructuras electrónicas juegan un papel esencial en la determinación de propiedades, tales como la actividad farmacológica de las moléculas, pero para predecir dicha actividad es necesario conocer los mecanismos de reacción desde un punto de vista cinético.

Recientemente, se ha determinado la actividad inhibidora de la β -carbolina (9-H-pirido(3-4b)indol) y de algunos de sus derivados por sustitución, sobre la acción catalítica de la MAO^(41,42). Algunos de estos compuestos han sido establecidos como potentes inhibidores y actualmente se está investigando su posible uso clínico en el tratamiento de la depresión, ya que presentan baja hepatotoxicidad⁽⁴¹⁻⁵¹⁾. Así mismo, se ha establecido que las β -Carbolinas(BC) inhiben reversiblemente la actividad catalítica de la MAO, a través de un mecanismo competitivo, al menos cuando se utiliza la triptamina como sustrato⁽⁴¹⁾.

La β -Carbolina posee una estructura tricíclica conjugada (Tabla 1.1). Los distintos sustituyentes indudablemente deben modificar su estructura electrónica, lo que debe reflejarse en el comportamiento químico de los distintos derivados.

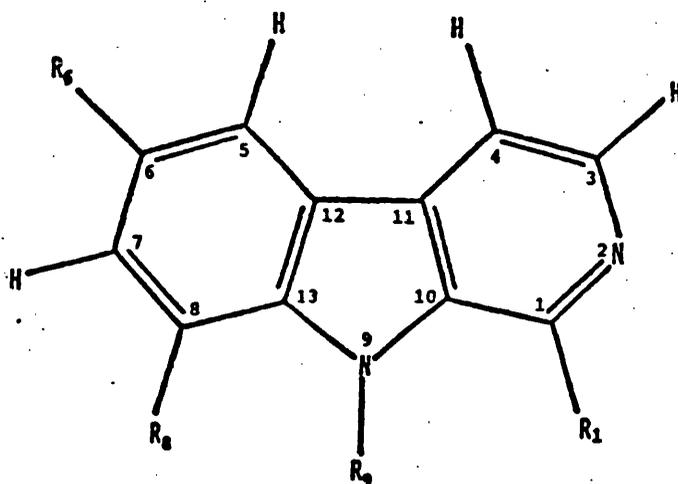
La estructura tricíclica no sustituida (β -Carbolina)

presenta actividad inhibidora. Ello significa que los átomos que constituyen dicho núcleo deben interaccionar directamente con la MAO, y por tanto su estructura electrónica debe ser responsable del mecanismo de inhibición y de la formación de un complejo β -Carbolina-MAO, tal como se establece en los mecanismos de inhibición competitiva⁽⁵²⁾.

Por otra parte, como todos los derivados ensayados parece ser presentan el mismo mecanismo de inhibición competitiva, es lógico pensar que los átomos que interactúan con el enzima en el caso de la β -Carbolina, también lo harían en el caso de los derivados, y por tanto, la variación en la estructura electrónica del núcleo de la β -Carbolina por efecto de la sustitución se reflejaría en la distinta actividad inhibidora de sus derivados. Hecho que se refleja en los datos experimentales⁽⁴²⁾.

La relativa abundancia de dichos datos experimentales, hace de esta familia de moléculas un conjunto muy adecuado para tratar de establecer una relación fiable entre la estructura electrónica y la actividad inhibidora. Tal es el principal problema que hemos abordado en la presente tesis.

Siempre dentro de un tratamiento teórico del problema, y en el marco que proporcionan los métodos de la Química-Cuántica, nuestro trabajo se ha estructurado en dos fases perfectamente diferenciadas.

Tabla 1.1- Moléculas estudiadas: β -Carbolinas aromáticas.

| Molécula | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | Nombre |
|----------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------------|
| I | H | H | H | H | β -Carbolina (BC) |
| II | -CH ₃ | H | H | H | 1-Metil-BC |
| III | H | H | H | -CH ₃ | 9-Metil-BC |
| IV | H | -CH ₃ | H | H | 6-Metil-BC |
| V | H | H | -CH ₃ | H | 8-Metil-BC |
| VI | H | -CH ₃ | H | -CH ₃ | 6,9-Dimetil-BC |
| VII | H | H | -CH ₃ | -CH ₃ | 8,9-Dimetil-BC |
| VIII | -NH ₂ | H | H | H | 1-Amino-BC |
| IX | H | -NH ₂ | H | H | 6-Amino-BC |
| X | H | H | -NH ₂ | H | 8-Amino-BC |
| XI | H | -OCH ₃ | H | H | 6-Metoxi-BC |
| XII | H | H | -OCH ₃ | H | 8-Metoxi-BC |
| XIII | H | -OCH ₃ | H | -CH ₃ | 6-Metoxi-9-Metil-BC |
| XIV | H | -Cl | H | H | 6-Cloro-BC |
| XV | H | H | -Cl | H | 8-Cloro-BC |

A) La primera de ellas se ha dirigido fundamentalmente al estudio de la estructura electrónica de la β -Carbolina y de un conjunto de derivados (Tabla 1.1) de los cuales se posee información experimental.

Este estudio se ha concretado, una vez obtenida la función de ondas, en la determinación de propiedades moleculares de los compuestos aislados, en orden a una mejor comprensión de su reactividad química (momento dipolar, distribución de carga..., etc.). Así mismo, se han calculado las magnitudes energéticas características (energías de ionización, electroafinidades..., etc.), y se ha estimado la basicidad de todos los compuestos. Por último se han obtenido las transiciones espectrales teóricas.

Todo ello ha sido seguido de un análisis comparativo en orden a relacionar los efectos de los sustituyentes con las variaciones en estas propiedades y su posible influencia en la actividad inhibidora.

B) La segunda fase del trabajo hace uso de la información obtenida en la fase anterior, y tiene como objeto el arrojar alguna luz sobre el posible mecanismo de inhibición.

Para ello se ha planteado un modelo de interacción fundamentado en la formación de un complejo electrónico entre las β -Carbolinas y una región indeterminada del enzima.

En este punto es donde queda justificada la elección de moléculas que hemos realizado, pues dado que presentan

una estructura semejante, puede suponerse un mecanismo similar.

En el estudio del proceso de formación de dicho complejo hemos hecho uso de la Teoría de Perturbaciones según el modelo de Klopman⁽⁵³⁾, y los resultados teóricos obtenidos han sido correlacionados con los datos experimentales existentes en la bibliografía, persiguiendo dos objetivos: a) establecer la viabilidad del modelo propuesto y b) determinar la región ó regiones de la molécula de inhibidor directamente ligadas con la formación del complejo.

Los resultados obtenidos en este análisis han sido especialmente alentadores a este respecto, tanto cualitativa como cuantitativamente.

La estructura electrónica de las moléculas se obtiene haciendo uso de la Teoría de los orbitales moleculares dentro de la aproximación del campo autoconsistente (SCF-LCAO-MO). El número de átomos relativamente elevado de las moléculas estudiadas hace inviable en el presente un estudio teórico riguroso como pudiera ser a través de un método "ab initio".

Necesariamente hemos debido recurrir a métodos semiempíricos dentro del mismo formalismo SCF-LCAO-MO. Hemos restringido el estudio sólo a los orbitales de valencia de los átomos como base, haciendo uso además de la aproximación de recubrimiento diferencial nulo ZDO^(*).

(*) "Zero Differential Overlap".

La gran cantidad de trabajos realizados con este tipo de métodos nos permite concluir que pueden representar una aproximación satisfactoria a la solución de nuestro problema.

Concretamente hemos hecho uso de los métodos CNDO/S,⁽⁵⁴⁾ CNDO/2^(55,56) e INDO⁽⁵⁷⁾ en el estudio de las diferentes propiedades, aplicando cada uno de ellos a aquellos aspectos del problema para los que esté mejor condicionado.

Así, el método CNDO/S⁽⁵⁴⁾ ha sido utilizado exclusivamente en el estudio de los espectros electrónicos, dado que está convenientemente estructurado en sus aproximaciones, para una mejor interpretación de las transiciones electrónicas.

Para el estudio de las propiedades electrónicas de las moléculas aisladas, hemos hecho uso preferentemente del método INDO, puesto que en los métodos CNDO se subestiman las repulsiones electrónicas, que se consideran de un modo más adecuado en el método INDO.

Consecuencia de ello, es una interpretación más acorde con la realidad química de la distribución electrónica, como es el caso del átomo de nitrógeno piridínico, en contraposición con el pirrólico.

No obstante, dado que en el momento de realizar nuestro trabajo, sólo disponíamos de un programa de cálculo para el método INDO, restringido a elementos de la primera fila del Sistema Periódico, y como quiera que entre las moléculas estudiadas las XIV y XV poseen átomos de cloro,

hemos realizado para éstas el análisis de propiedades electrónicas mediante el método CNDO/2 del que sí disponíamos del programa de cálculo correspondiente, habiendo extendido el cálculo por este método a las restantes moléculas con el fin de poder disponer de resultados comparativos.

Las características esenciales de los tres métodos empleados se describen en la sección 2.2.

Los cálculos se han realizado haciendo uso de versiones ligeramente modificadas de los programas CNINDO⁽⁵⁸⁾ y CNDO/S-CI⁽⁵⁹⁾ de la Biblioteca del QCPE (Quantum Chemistry Program Exchange).

Dichos programas fueron procesados en los ordenadores UNIVAC 1108 del Centro de Proceso de Datos del Ministerio de Educación y Ciencia e IBM 360/65 del Centro de Investigación UAM-IBM de la Universidad Autónoma de Madrid. Así mismo, los cálculos referentes a la correlación entre los datos experimentales y calculados, se han realizado en un ordenador IBM 1130 del Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos del CSIC de Valencia.

A medida que hemos ido progresando en la realización de nuestro trabajo se nos han presentado nuevos aspectos interesantes, en orden a la comprensión del mecanismo de inhibición, si bien, obviamente escapan al planteamiento inicial que nos habíamos propuesto.

No obstante las incógnitas que se nos han planteado así como la verificación experimental de algunas de las

conclusiones que hemos obtenido han servido de base a la realización de nuevos trabajos de investigación, que tanto en el aspecto teórico como en el experimental, se han emprendido en el Departamento de Química-Física de la Facultad de Ciencias de Valencia.

Más concretamente se está abordando experimentalmente el estudio de las propiedades que pueden ser determinantes en la formación del complejo con el enzima. Así se estudia la capacidad de formación de complejos de Transferencia de Carga entre las β -Carbolinas y receptores biológicos, potenciales de oxidación y reducción, basicidad, momento dipolar, etc.

Se ha iniciado así una línea de trabajo a la cual se aplican con entusiasmo nuevos Doctorandos del Departamento, entroncando con la tradición que en materia de estudios mecanocuánticos sobre problemas bioquímicos existía en el mismo desde antiguo.

Es bien cierto que, a nuestro entender, hemos cubierto los objetivos que inicialmente nos propusimos. Sin embargo, no podemos recrearnos en el sentimiento de una obra completamente realizada. Antes bien nos encontramos frente a un mundo nuevo del cual sólo acabamos de entreabrir la puerta. Ante el cual el presente trabajo sólo representa una introducción, un primer intento de echar andar, con el fin de profundizar en ese mundo nuevo, tratando de ir encontrando respuestas a las continuas incógnitas que se van planteando con la intención de comprender e interpre-

tar los mecanismos de interacción química en los sistemas biológicos, campo en el que decididamente estamos dispuestos a progresar conscientes de la precariedad de nuestros medios, pero convencidos de que con voluntad e ilusión podremos ir perfeccionando nuestra intervención en orden a un mejor progreso de la Humanidad, del que deseáramos que este trabajo fuese un minúsculo grano de arena.

B I B L I O G R A F I A

- (1) THOMAS E. BORMAN; "Enzime Handbook", vol. I, Ed. Springer-Verlag, Berlin 1969.
- (2) C.L. ZIRKLE y C. KAISER; "Psychopharmacological Agents", Medical Chemistry, A Series of Monographs vol. 4-1, Ed. Maxwell Gordon, Academic Press, N.Y., 1964 pag. 445.
- (3) M.B.H. YODIN, G.G.S. COLLINS, M. SANDLER, A.B. BEVAN JONES, C.M.B. PARE y W.J. NICHOLSON; Nature, 236, 225-228 (1972).
- (4) D.M. SHAW; The Practitioner, 192, 23 (1964).
- (5) A.N. DAVISON; Physiol. Rev., 38, 729 (1958)
- (6) O.V. ST. WHITELOCK; "Amine Oxidase Inhibitors", vol. 80, Ed. New York Academy of Sciencies, New York, N.Y., 1959, pag. 551.
- (7) A. PLETSCHER, K.F. GEY, y P.ZELLER; "Progress In Drug Research", vol. 2, E. Jucker, Ed. Birkhäuser Verlag, Basel, Suiza, 1960, pag. 417.
- (8) H.E. WIPPLE; "New Reflections On Monoamine Oxidase Inhibition", vol. 107, Ed. New York Academy of Sciencies, New York, N.Y., 1963, pag. 809.
- (9) E. A. ZELLER y J.R. FOUTS; Ann. Rev. Pharmacol., 3, 9 (1963).
- (10) I. J. KOPIN; Pharmacol. Rev., 16, 179 (1964).
- (11) G.R. PSCHIEDT; Int. Rev. Neurobiol., 7, 19 (1964).
- (12) J.H. BIEL, A. HORITA y A.E. DRUKKER; "Psychopharmacological Agents", vol. 1, M. Gordon, Ed., Academic, New York, N.Y. 1964, pag. 359.
- (13) A. GOUDOT-PERROT; "La Chimie Electronique du Système Nerveux" Ed. Vigot Frères, Paris, 1975, pag. 194.

- (14) H. BLASCHKO; "Progress in Brain Research", vol. 8, H. E. Himwich y W. A. Himwich, Elsevier, Amsterdam, Holanda, 1964, pag. 1.
- (15) A. PLETSCHER; Pharmacol. Rev., 18, 121 (1966).
- (16) A. SJOERDSMA; *ibid.*, 18, 673 (1966).
- (17) J.J.SCHILDKRAUT y S.S. KETY, Science, 156, 21 (1967).
- (18) F.E. BLOOM y N.J. GIARMAN; Ann. Rev. Pharmacol., 8 229 (1968).
- (19) J.H. BIEL; "Drugs Affecting The Central Nervous System"; A. Burger, Marcel Dekker, New York, N.Y. 1968, pag. 69.
- (20) R. KAPPELLER-ADLER; "Amine Oxidases And Methods For Their Study", Wiley-Interscience, New York, N.Y. 1970, pag. 31.
- (21) BENG. T. HO; J. Pharm. Sci., 61, 821, (1972).
- (22) E.A. ZELLER, J. BARSKY, J.R. FOUTS, W.F.KIRCHHEIMER y L.S. VAN ORDEN; Experientia, 8, 349 (1952).
- (23) E.A. ZELLER y J. BARSKY; Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 81, 459 (1952).
- (24) M.L.C. HARE; Biochem. J., 22 968 (1928).
- (25) S. NARA, I. IGAUE, B. GOMES, y K.T.YASUNOBU; Biochem. Biophys. Res. Commun., 23, 324 (1966).
- (26) V.G. ERWIN y L. HELLERMAN; Fed. Proc., 26, 843 (1967).
- (27) V.G. ERWIN y L. HELLERMAN; J. Biol. Chem. 242, 4230 (1967).
- (28) K.F. TIPTON; Biochem. J., 104, 36P (1967).
- (29) K.F. TIPTON; Eur. J. Biochem. 4, 103 (1968).
- (30) K.F. TIPTON; Biochim. Biophys. Acta, 159, 451 (1968).
- (31) S. NARA, B. GOMES y K.T. YASUNOBU, J. Biol. Chem. 241 2774 (1966).

- (32) S. NARA y K.T. YASUNOBU; "The Biochemistry of Copper", J. Peisach, P. Aisen y W.E. Blumberg, Academic Press, New York, 1966, pag. 423.
- (33) I. IGAUE, B. GOMES y K.T. YASUNOBU; Biochem. Biophys. Res. Commun., 29, 562(1967).
- (34) E.B. KEARNEY, J.I. SALACH, W.H. WALKER, R. SENG y T. P. SINGER; *ibid.*, 42, 490(1971).
- (35) J.S. FRIEDENWALD y H.HERRMANN; J. Biol. Chem., 146, 411(1942).
- (36) J.R. LAGNADO y T.L. SOURKES; Can. J. Biochem. Physiol., 34, 1185(1956).
- (37) L.B. KLIASHTORIN y L.I. GRIDNEVA; Biokhimiya, 31, 716(1966).
- (38) S. GABAY y A.J. VALCOURT; Biochim. Biophys. Acta, 440(1968).
- (39) B. GOMES, G. NAGUWA, H.G. KLOEPEER y K.T. YASUNOBU, Arch. Biochem. Biophys., 132, 28(1969).
- (40) C. HANSCH; "Structure-Activity Relationships", C.J. Cavallito, Pergamon Press, New York, 1973, pag. 75.
- (41) B.T. HO, W.M. MCISAAC, K.E. WALKER y V. ESTEVEZ; J. Pharm. Sci., 57, 269(1968).
- (42) B.T. HO, K.C. LI, K.E. WALKER, L.W. TANSEY, P.M. KRALIK y W.M. MCISAAC; *ibid.*, 59, 1445(1970).
- (43) B.T. HO, W.M. MCISAAC, L.W. TANSEY y K.E. WALKER; *ibid.*, 58, 219(1969).
- (44) B.T. HO, P.M. GARDNER y K.E. WALKER; *ibid.*, 62, 36(1973).
- (45) B.T. HO, P.M. GARDNER, S.F. PONG y K.E. WALKER; Experientia, 29, 527(1973).
- (46) G. SINGBARTL, G. ZETLER y L. SCHLOSSER; Neuropharmacology, 12, 239(1973).

- (47) T. FUJITA; *J. Medicinal Chemistry*, 16, 923(1973).
- (48) G. ZETLER, G. BACK y H. IVEN; *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 285, 273(1974).
- (49) H. YASUHARA; *Japan. J. Pharmacol.*, 24, 523(1974).
- (50) T.A. SLOTKIN; *Life Sciences*, 15, 439(1974).
- (51) T.A. SLOTKIN, T.R. ANDERSON, F.G. SEIDLER y C. LAU; *Biochem. Pharmacology*, 24, 1413(1975).
- (52) K.J. LAIDLER y P.S. BUNTING; "The Chemical Kinetics of Enzyme Action", Second Edition, Clarendon Press, Oxford, 1973, pag.68.
- (53) G. KLOPMAN; *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 223(1968).
- (54) J. DEL BENE y H.H. JAFFE; *J. Chem. Phys.*, 48, 1807(1968); *ibid.*, 48, 4050(1968); *ibid.*, 49, 1221(1968); *ibid.*, 50, 1126(1969).
- (55) J.A. POPLE, D.P. SANTRY y G.A. SEGAL; *J. Chem. Phys.*, 43, S129(1965).
- (56) J.A. POPLE y G.A. SEGAL; *ibid.*, 43, S136(1965); *ibid.*, 44, 3289(1966).
- (57) J.A. POPLE, D.L. BEVERIDGE y P.A. DOBOSH; *ibid.*, 47, 2026(1966).
- (58) P.A. DOBOSH; QCPE 141, Indiana University.
J.A. POPLE y D.L. BEVERIDGE; "Aproximate Molecular Orbital Theory", McGraw Hill, New York, 1970, pag., 163.
- (59) H.H. JAFFE; QCPE 174, Indiana University.

2. METODOS TEORICOS EMPLEADOS. DESARROLLO DEL CALCULO.



2.1 LA TEORIA DE LOS ORBITALES MOLECULARES. CONCEPTOS GENERALES.

El conocimiento de las propiedades electrónicas de una molécula (y la gran mayoría de las propiedades químicas lo son) se desarrolla a partir de la formulación de la función de estado electrónica Ψ_e , función que puede obtenerse de la ecuación de valores propios:

$$\hat{H}_e \Psi_e = E \Psi_e \quad (2.1)$$

siendo \hat{H}_e el hamiltoniano asociado a la energía total de los electrones moviéndose en el campo de los núcleos, de acuerdo con la aproximación de Born-Oppenheimer⁽¹⁾.

En la resolución de la ecuación de estado se hace uso del método de los orbitales moleculares, desarrollado por Hund⁽²⁾ y Mulliken⁽³⁾, que puede considerarse como el procedimiento más útil y elaborado, que existe hoy, para el estudio de las propiedades de las moléculas.

La idea básica del método es encontrar funciones de estado electrónicas aproximadas para una molécula, asignando a cada electrón una función de ondas monoeléctronica ó orbital molecular, que en general se extiende por toda la molécula:

$$\psi_k(\mu) = \psi_k(x^\mu, y^\mu, z^\mu, \sigma^\mu) \quad (2.2)$$

Esta expresión indica que el estado del electrón μ , viene descrito por la función monoeléctronica $\psi_k(\mu)$, función de las coordenadas espaciales del electrón (x, y, z) , así como de la coordenada de spin (σ) . Por esta razón la función ψ recibe el nombre de spin orbital molecular, MSO.

En aquellas circunstancias en que no se consideren efectos magnéticos, la función de ondas correspondiente a un MSO puede factorizarse en una función dependiente de las coordenadas espaciales exclusivamente, ϕ , y un factor de spin, ω ,:

$$\psi_k(\mu) = \phi_{i(k)}(x^\mu, y^\mu, z^\mu) \omega_k(\sigma^\mu) \quad (2.3)$$

la función $\phi_{i(k)}$ exclusivamente espacial representará pues a un orbital que, por extenderse por toda la molécula, se llama orbital molecular (OM).

La función de estado electrónica total, correspondiente a un sistema molecular de N electrones, se construye como un producto antisimetrizado de MSO⁽⁴⁾ o determinante de Slater⁽⁵⁾:

$$\Psi = (N!)^{-1/2} \begin{vmatrix} \psi_1(1) & \psi_2(1) & \dots & \psi_N(1) \\ \psi_1(2) & \psi_2(2) & \dots & \psi_N(2) \\ \cdot & \cdot & \dots & \cdot \\ \cdot & \cdot & \dots & \cdot \\ \psi_1(N) & \psi_2(N) & \dots & \psi_N(N) \end{vmatrix} \quad (2.4)$$

En adelante supondremos que los MSO forman un conjunto ortonormal:

$$\langle \psi_i | \psi_j \rangle = \delta_{ij} \quad (2.5)$$

siendo δ_{ij} la delta de Kronecker.

Conviene definir el concepto de "capa electrónica" como el conjunto de MSO tal que: (a) cada OM aparece dos veces, siendo multiplicado en una de ellas por un factor de spin, y por el opuesto en la otra, (b) si por razones de simetría molecular existe degeneración, los OM de la capa forman un conjunto degenerado completo (en nuestro estudio no ha lugar).

Así mismo, diremos que se da una estructura en "capa cerrada", cuando el producto antisimetrizado que conduce a la función de ondas molecular se construye a partir de capas electrónicas completas. Esto equivale a decir, que en una molécula con estructura en capa cerrada sitúa dos electrones con spines opuestos en todos los OM ocupados. En nuestro estudio, adoptamos el tratamiento en capa cerrada, con lo que:

$$\psi_{(2i-1)} = \phi_i \cdot \alpha \quad , \quad \psi_{(2i)} = \phi_i \cdot \beta \quad (2.6)$$

existiendo por tanto $N = 2n$ electrones en $2n$ MSO obtenidos a partir de n OM.

Como consecuencia de la ecuación (2.5) se deduce que el conjunto de OM es asimismo un conjunto ortonormal:

$$\langle \phi_i | \phi_j \rangle = \delta_{ij} \quad (2.7)$$

2.1.1 Expresión de la energía para una configuración en capa cerrada.

Dado que la función de estado electrónica ψ_e definida como producto antisimetrizado de Slater de MSO (2.4) es una función aproximada, que está normalizada, la energía del estado se obtendrá como el valor promedio del operador hamiltoniano electrónico:

$$E = \langle \psi | \hat{H} | \psi \rangle \quad (2.8)$$

El operador hamiltoniano electrónico total, \hat{H} , del sistema molecular viene definido por:

$$\hat{H} = \sum_{\mu}^{2n} \hat{H}^{\mu} + \frac{1}{2} \sum_{\mu \neq \nu}^{2n} 1/r_{\mu\nu} \quad (2.9)$$

donde:

$$\hat{H}^{\mu} = -\frac{1}{2} \nabla^2 - \sum_A z_A / r_{\mu A} \quad (2.10)$$

es el hamiltoniano monoeléctrico que corresponde al mo-

vimiento de un electrón en el campo creado por los núcleos, siendo Z_A la carga del núcleo A, y r_A la distancia entre el electrón μ y el núcleo A. En la expresión (2.9) $r_{\mu\nu}$ es la distancia entre dos electrones, los sumatorios se extienden a los $2n$ electrones para los dos índices, excluyendo los términos para los que μ y ν son idénticos.

El desarrollo de la ecuación (2,8) conduce para un sistema en capa cerrada a la expresión de la energía en función de los OM⁽⁶⁾:

$$E = 2 \sum_i^n H_i + \sum_i^n \sum_j^n (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (2.11)$$

El primer sumatorio representa la energía de todos los electrones en el campo creado por los núcleos exclusivamente y está multiplicado por 2, puesto que hay dos electrones en cada OM. El doble sumatorio representa la energía debida a las interacciones de los electrones entre sí.

La integral H_i representa la energía de un electrón, μ , que ocupa el OM ϕ_i , en el campo de los núcleos:

$$H_i = \langle \phi_i(\mu) | \hat{H}^\mu | \phi_i(\mu) \rangle \quad (2.12)$$

Las J_{ij} son las llamadas integrales de repulsión coulombiana y vienen definidas por:

$$J_{ij} = J_{ji} = \langle \phi_i(\mu) \phi_j(\nu) | \frac{1}{r_{\mu\nu}} | \phi_i(\mu) \phi_j(\nu) \rangle \quad (2.13)$$

representando la energía de repulsión entre los electrones

μ y ν que ocupan los OM ϕ_i y ϕ_j respectivamente. Las integrales K_{ij} no tienen analogía clásica, y surgen como consecuencia de considerar la indistinguibilidad de los electrones:

$$K_{ij} = K_{ji} = \langle \phi_i(\mu) \phi_j(\nu) | \frac{1}{r_{\mu\nu}} | \phi_i(\nu) \phi_j(\mu) \rangle \quad (2.14)$$

Ambas, J_{ij} y K_{ij} son integrales dobles de seis dimensiones, sobre las coordenadas espaciales de los electrones μ y ν que interactúan.

Por otra parte, definiendo el operador de Coulomb, \hat{J}_i , y el operador de intercambio \hat{K}_i , como:

$$\hat{J}_i = \langle \phi_i(\nu) | \frac{1}{r_{\mu\nu}} | \phi_i(\nu) \rangle \quad (2.15)$$

$$\hat{K}_i \phi_j(\mu) = \langle \phi_i(\nu) | \frac{1}{r_{\mu\nu}} | \phi_j(\nu) \rangle \phi_i(\mu) \quad (2.16)$$

podemos escribir:

$$J_{ij} = \langle \phi_i(\mu) | \hat{J}_j | \phi_i(\mu) \rangle = \langle \phi_j(\mu) | \hat{J}_i | \phi_j(\mu) \rangle \quad (2.17)$$

$$K_{ij} = \langle \phi_i(\mu) | \hat{K}_j | \phi_i(\mu) \rangle = \langle \phi_j(\mu) | \hat{K}_i | \phi_j(\mu) \rangle \quad (2.18)$$

Los operadores \hat{H}_i , \hat{J}_i y \hat{K}_i son todos ellos, lineales y hermiticos.

En este punto, es útil definir el conjunto de energías, ϵ_i ,⁽⁷⁾ de los orbitales moleculares como:

$$\epsilon_i = H_i + \sum_j^n (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (2.19)$$

representando cada uno de estos valores la energía de un electrón en el OM ϕ_i interaccionando con los núcleos y los otros $2n-1$ electrones. Ahora, podemos expresar la energía total en función de los ϵ_i , teniendo en cuenta (2.19) y (2.11),

$$E = 2 \sum_i^n \epsilon_i + \sum_i^n \sum_j^n (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (2.20)$$

Esta expresión nos permite apreciar que la energía electrónica total no puede expresarse como suma de las energías monoeléctricas.

2.1.2 El método SCF de Hartree-Fock para un sistema en capa cerrada.

Después de haber establecido la expresión de la energía electrónica para un sistema en capa cerrada, el paso siguiente es obtener los OM ϕ_i . para ello haremos uso del método del campo autoconsistente (SCF) de Hartree-Fock^(8,9).

Puesto que el método H-F ha sido ya discutido exhaustivamente en otros trabajos^(6,7,10-12), haremos un breve extracto de dicho método.

Como al estado fundamental del sistema le corresponde un mínimo de energía, aplicaremos la condición de mínimo para este estado. Si cada OM se hace variar una cantidad infinitesimal, $\delta\phi_i$, la variación experimentada por la energía es:

$$\delta E = 2 \sum_i^n \delta H_i + \sum_i^n \sum_j^n (2\delta J_{ij} - \delta K_{ij}) \quad (2.21)$$

la condición de mínimo establece que, $\delta E = 0$; además los OM deben respetar las condiciones de ortonormalidad en la variación infinitesimal, lo que impone, de (2.7):

$$(2.22)$$

Combinando las ecuaciones (2.22) y (2.21) y operando sobre ellas con un tratamiento algebraico simple⁽⁶⁾, se llega a un sistema de \underline{n} ecuaciones:

$$\hat{F}\phi_i = \varepsilon_i \phi_i \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (2.23)$$

siendo \hat{F} el operador hamiltoniano de H-F que se expresa por:

$$\hat{F} = \hat{H}^\mu + \sum_i^n (2\hat{J}_i - \hat{K}_i) \quad (2.24)$$

El problema de la obtención de los orbitales moleculares ϕ_i queda reducido a la determinación típica de valores y funciones propios del operador \hat{F} . Las ecuaciones (2.23) son conocidas como ecuaciones de Hartree-Fock(H-F), y el procedimiento general para resolverla es un proceso iterativo:

1. Se elige un conjunto ortonormal de orbitales ϕ_i .
2. A partir de él, se construyen los operadores de Coulomb y de intercambio y de ello se obtiene el operador \hat{F} en una primera aproximación.
3. Se resuelve la ecuación (2.23) para los \underline{n} valores propios más bajos.

4. Las funciones propias obtenidas en (3), se comparan con el conjunto de OM con el que se construyó el operador \hat{F} en (2).

Este proceso se repite hasta que los OM obtenidos en (3) no varían, dentro de cierta tolerancia, respecto al conjunto de OM de partida.

Estos orbitales así obtenidos son autoconsistentes con el campo que generan, y el proceso global recibe el nombre de método "auto-consistente de H-F", (SCF de H-F).

Además de los n orbitales ocupados, se obtendrán otras funciones propias de \hat{F} correspondientes a valores propios más altos de ϵ_i . Tales orbitales no ocupados, generalmente se les conoce con el nombre de orbitales virtuales.

2.1.3 Método de Roothaan: SCF-LCAO-MO para un estado fundamental en capa cerrada⁽⁶⁾.

Para sistemas moleculares de las dimensiones de nuestros compuestos, la solución directa de las ecuaciones de H-F es impracticable y se requieren métodos con aproximaciones adicionales. La aproximación de más amplia difusión consiste en describir los OM como combinación lineal de los orbitales atómicos de los átomos que integran la molécula, (LCAO) (*):

$$\phi_i = \sum_p C_{ip} \chi_p \quad (2.25)$$

(*) Linear Combination of Atomic Orbitals.

en donde las χ_p son funciones atómicas reales (*). El proceso de solución de las ecuaciones de H-F se simplifica a la vista de la estructura matemática de los OM⁽⁶⁾. Una de las ventajas adicionales de este método, es que muchos de sus resultados están referidos a propiedades de los átomos y frecuentemente la naturaleza del problema químico implica una relación entre las propiedades de las moléculas y aquellas de los átomos que las constituyen.

La condición de ortonormalidad de los OM implica que:

$$\langle \phi_i | \phi_j \rangle = \sum_{pq} C_{ip} C_{jq} S_{pq} = \delta_{ij} \quad (2.26)$$

siendo S_{pq} la integral de recubrimiento entre los orbitales atómicos χ_p y χ_q ,

$$S_{pq} = \langle \chi_p(\mu) | \chi_q(\mu) \rangle \quad (2.27)$$

Además debe tenerse en cuenta que todos los OA están normalizados.

La calidad de la función de ondas molecular construida como producto antisimetrizado de LCAO-MO, dependerá de la elección del conjunto de OA que se tome como base para construir los OM.

La energía electrónica total dada por la expresión (2.11) se puede expresar en función de las integrales sobre los OA, si sustituimos el desarrollo lineal (2.25) en las integrales sobre los OM:

(*) A partir de ahora escribiremos p, q, r, δ s como subíndices de los OA, i, j, k, δ l como subíndices de los

$$H_i = \sum_{pq} \sum C_{iq} C_{ip} H_{pq} \quad (2.28)$$

en donde los sumatorios se extienden a todos los OA de la base, y el término H_{pq} representa a los elementos de matriz del operador hamiltoniano monoeléctrico respecto a los OA,

$$H_{pq} = \langle \chi_p(\mu) | \hat{H}^\mu | \chi_q(\mu) \rangle \quad (2.29)$$

De forma análoga,

$$J_{ij} = \sum_{pqrs} \sum C_{ip} C_{jr} C_{iq} C_{js} (pq|rs) \quad (2.30)$$

$$K_{ij} = \sum_{pqrs} \sum C_{ip} C_{jr} C_{iq} C_{js} (pr|qs) \quad (2.31)$$

donde $(pq|rs)$ es la integral de interacción bielectrónica entre OA,

$$(pq|rs) = \langle \chi_p(\mu) \chi_r(\nu) | \frac{1}{r_{\mu\nu}} | \chi_q(\mu) \chi_s(\nu) \rangle \quad (2.32)$$

Antes de seguir adelante, conviene definir algunas magnitudes que dan una interpretación de la función de ondas en términos de los átomos y de sus orbitales. Por ejemplo:

$$P_{pq} = 2 \sum_i^n C_{ip} C_{iq} \quad (2.33)$$

puede considerarse como la población electrónica de la distribución del recubrimiento atómico $\chi_p \chi_q$. Los términos P_{pp} , S_{pp} , pueden asociarse con las cargas electrónicas localiza

das en el orbital χ_p . Cuando los orbitales χ_p y χ_q están centrados sobre diferentes átomos, entonces los términos $P_{pq} \cdot S_{pq}$ dan la contribución al enlace químico entre dichos átomos. A la matriz de los elementos P_{pq} se le conoce por el nombre de "matriz de densidad" ⁽¹³⁾, y por tanto, si $2n$ es el número de electrones considerados en el sistema,

$$2n = \sum_{pq} P_{pq} S_{pq} \quad (2.34)$$

Si todas las expresiones anteriores se sustituyen en la ecuación (2.11), se obtiene para la energía la expresión:

$$E = \sum_{pq} P_{pq} H_{pq} + \frac{1}{2} \sum_{pqrs} P_{pq} P_{rs} \{ (pq|rs) - \frac{1}{2} (pr|qs) \} \quad (2.35)$$

Conocidos los valores numéricos de las integrales H_{pq} y $(pq|rs)$, la ecuación (2.35) da la energía como una función cuadrática de los elementos de la matriz de densidad.

Dado un conjunto de OA base, para obtener los mejores orbitales moleculares SCF, para un estado fundamental en capa cerrada habrá pues que obtener el conjunto de coeficientes C_{ip} que hagan mínima la energía del sistema correspondiente a la función de ondas, construida sobre aquellos orbitales moleculares. Con este fin se lleva a cabo un tratamiento variacional análogo al desarrollado en el método de H-F, descrito en la sección anterior, teniendo en cuenta que, ahora:

$$\delta\phi_i = \sum_p \delta C_{ip} \chi_p \quad (2.36)$$

Un tratamiento matemático paralelo al descrito para el método H-F, nos conduce finalmente a (6):

$$\sum_q (F_{pq} - \epsilon_i S_{pq}) C_{iq} = 0 \quad (2.37)$$

donde los elementos de la matriz que representa al operador hamiltoniano \hat{F} de H-F, son:

$$F_{pq} = H_{pq} + \sum_{rs} P_{rs} \{ (pq|rs) - \frac{1}{2} (pr|qs) \} \quad (2.38)$$

Estas ecuaciones fueron publicadas originalmente por Hall⁽¹⁴⁾ y Roothaan⁽⁶⁾ independientemente, pero generalmente se conocen como ecuaciones de Roothaan.

Puesto que los términos de matriz F_{pq} dependen de los coeficientes C_{ip} , el sistema de ecuaciones (2.37) deberá resolverse por un procedimiento iterativo.

Las ecuaciones de Roothaan se resuelven, suponiendo un conjunto inicial de coeficientes LCAO, que generan la matriz de densidad correspondiente P_{pq} , y así se calculan los elementos F_{pq} . Se resuelve la ecuación (2.37) para los n valores de ϵ_i más bajos, y se obtiene unos nuevos coeficientes C_{ip} LCAO. El proceso global se repite indefinidamente hasta que los coeficientes obtenidos coinciden con aquellos a partir de los cuales se construyó la matriz de los elementos F_{pq} . De aquí que este tratamiento reciba el nombre de método SCF-LCAO-MO.

Las ecuaciones de Roothaan son el punto central de

la inmensa mayoría de los métodos de trabajo teóricos que se usan en la actualidad, y una gran parte de los métodos semiempíricos se desarrollan en base a aproximaciones ó simplificaciones en las mismas.

2.2 METODOS SEMIEMPIRICOS EN LA TEORIA DE LOS ORBITALES MOLECULARES.

El número de orbitales moleculares, obtenidos en un cálculo LCAO es igual al número de OA base (2.25). Si la molécula tiene $2n$ electrones, el número mínimo necesario de OA será n . En la práctica, se suele hacer uso de lo que en adelante denominaremos conjunto de base mínima, que reúne a todos los orbitales atómicos de las capas pobladas con electrones en los átomos aislados. En los hidrocarburos, por ejemplo, ésto significa un orbital ($1s$) para cada átomo de hidrógeno, y cinco orbitales ($1s, 2s, 2p_x, 2p_y, 2p_z$) para cada átomo de carbono. En moléculas que no poseen simetría, un cálculo no empírico SCF-LCAO requeriría el cálculo de n^4 integrales bielectrónicas y la solución de las n ecuaciones seculares (2.37). Esto puede considerarse como un factor límite que determinaría el tamaño máximo de la molécula que se quiera estudiar, aún en el caso de utilizar una base mínima de funciones atómicas.

Con el fin de simplificar un tanto el esfuerzo de cálculo, se puede considerar separadamente sólo los electrones de las capas externas, sobre la hipótesis de que

los electrones de las capas internas (electrones 1s del átomo de carbono, por ejemplo) son poco afectados en la formación de las moléculas. De este modo, el número de orbitales atómicos considerados es significativamente menor que el requerido para un cálculo no empírico de base mínima.

Simultáneamente, puede evitarse la evaluación de un gran número de términos de interacción, bien despreciando su valor, ó bien asignandoles valores empíricos ligados con magnitudes experimentales. Este modo de proceder es el seguido en todo el conjunto de métodos empíricos ó semiempíricos de utilización en la actualidad.

La reducción de la base de OA así como la evaluación de términos de interacción por métodos empíricos ó semiempíricos permite extender la realización de cálculos de OM a sistemas de dimensiones relativamente grandes, entre los cuales pueden considerarse los compuestos estudiados en el presente trabajo.

Hay una última justificación para los cálculos semiempíricos, y es que a priori se sabe que un cálculo por el método H-F sin otras aproximaciones no da valores exactos de todas las magnitudes que nos interesan, ya que aquél no es solución de la ecuación Schrödinger.

Por último, los métodos semiempíricos no suelen pretender deducir propiedades moleculares absolutas, sino interpretar hechos experimentales ó establecer una correlación entre las propiedades calculadas y el comportamiento

experimental. Además, un método semiempírico puede parametrizarse de tal forma que aplicado a una familia de compuestos, conduzca a resultados muy aceptables de algunas magnitudes experimentales, que puedan ser de gran importancia para la interpretación del comportamiento químico de dichos compuestos.

En el presente trabajo hemos utilizado tres métodos semiempíricos: CNDO/2, INDO y CNDO/S. Estos métodos, se restringen a los orbitales atómicos de la capa de valencia, y hacen uso de la metodología de la teoría del campo auto-consistente, sobre la que efectúan distintas aproximaciones que inmediatamente expondremos. Este tipo de métodos se acomoda bien a nuestro problema, pues sabido que los electrones más externos son los responsables de la actividad química.

En las siguientes secciones, hacemos una breve exposición de los métodos empleados.

2.2.1 Método CNDO/2 (Complete Neglect of Differential Overlap) (15,16)

2.2.1.1 Aproximaciones básicas.

1.- El método está diseñado para moléculas formadas por átomos de los elementos de las dos primeras filas del Sistema Periódico, tratando únicamente de forma explícita los electrones de la capa de valencia. Este conjunto de OA así seleccionado, a partir del cual deben construirse los OM, se conoce con el nombre "base de valencia".

La estructura formada por los electrones de las capas internas y los núcleos, recibe el nombre de "core molecular".

2.-Se adopta la aproximación del recubrimiento diferencial nulo, ZDO⁽¹⁷⁾, para todos los pares de OA. Bajo esta aproximación, se reduce enormemente el número de integrales a calcular, ya que:

$$(pq|rs) = (pp|rr)\delta_{pq}\delta_{rs} \quad (2.39)$$

$$S_{pq} = \delta_{pq} \quad (2.40)$$

Ahora, la expresión (2.37) de Roothaan queda simplificada de la siguiente forma:

$$\sum_{pq} F_{pq} C_{iq} = \epsilon_i C_{ip} \quad (2.41)$$

y los elementos matriciales F_{pq} del operador hamiltoniano de Fock, vendrían dados por:

$$F_{pp} = H_{pp} - \frac{1}{2} P_{pp} (pp|pp) + \sum_r P_{rr} (pp|rr) \quad (2.42)$$

$$F_{pq} = H_{pq} - \frac{1}{2} P_{pq} (pp|qq) \quad (2.43)$$

3.-Para que las integrales de interacción bielectrónica, que no desaparecen con la aproximación ZDO, permanezcan invariantes bajo la rotación de los ejes, se supone que dependen exclusivamente de la naturaleza de los

átomos A y B, a los que χ_p y χ_r pertenecen, y no del tipo de orbital. Así, escribiremos:

$$(pp|rr) = \gamma_{AB} \quad (p \in A, r \in B) \quad (2.44)$$

Utilizando la expresión anterior, las ecuaciones de los elementos matriciales F_{pq} , quedan reducidas a las siguientes expresiones:

$$F_{pp} = H_{pp} - \frac{1}{2}(P_{pp}\gamma_{AA}) + \sum_B P_{BB}\gamma_{AB} \quad (2.45)$$

$$F_{pq} = H_{pq} - \frac{1}{2}(P_{pq}\gamma_{AB}) \quad (p \in A, q \in B) \quad (2.46)$$

En la ecuación (2.45) P_{BB} viene expresado por:

$$P_{BB} = \sum_r^B P_{rr} \quad (2.47)$$

donde el supraíndice B del sumatorio indica que los χ_r pertenecen al átomo B.

4.- En la expresión (2.29) de los elementos matriciales H_{pq} , el operador hamiltoniano de "core" viene dado por:

$$\hat{H}^u = -\frac{1}{2}\nabla^2 + V_A + \sum_{B \neq A} V_B \quad (2.48)$$

siendo V_A y V_B los potenciales debidos a los núcleos y capas electrónicas internas, es decir, los "potenciales efectivos" de los átomos A y B, respectivamente.

A partir de aquí, se introducen una serie de aproxi

maciones en las integrales de "core" H_{pq} .

5.- Cuando las integrales H_{pq} son monocéntricas, esto es, χ_p y χ_q pertenecen al mismo átomo A, se supone:

$$\langle \chi_p | -\frac{1}{2}\nabla^2 + V_A | \chi_q \rangle = \begin{cases} U_{pp}, & (p=q) \\ 0, & (p \neq q) \end{cases} \quad (2.49)$$

U_{pp} representa la energía de un electrón en χ_p en el campo creado por el "core" de su propio átomo y se obtiene semiempíricamente.

6.- En la interacción de las distribuciones de carga electrónica sobre el átomo A con el "core" del átomo B, se hace uso también de la aproximación ZDO. De este modo:

$$\langle \chi_p | V_B | \chi_q \rangle = -V_{AB} \delta_{pq} \quad (2.50)$$

Bajo estas aproximaciones, las integrales H_{pq} y H_{pp} , para χ_p y χ_q del mismo átomo, se escriben finalmente:

$$H_{pp} = U_{pp} - \sum_{B \neq A} V_{AB} \quad (2.51)$$

$$H_{pq} = 0$$

7.- Cuando χ_p y χ_q están sobre diferentes átomos A y B,

$$H_{pq} = \langle \chi_p | -\frac{1}{2}\nabla^2 + V_A + V_B | \chi_q \rangle + \sum_{C=A,B} \langle \chi_p | V_C | \chi_q \rangle \quad (2.52)$$

El segundo término de esta expresión, representa la inter

acción electrónica con los "cores" de terceros átomos C. Estas últimas integrales se anulan bajo la aproximación ZDO. El primer término de la expresión (2.52) depende exclusivamente de los átomos implicados directamente, A y B, y se podría considerar como una medida de la posible estabilización de los niveles de energía de un electrón sometido a la acción simultánea de los campos electrostáticos creados por dichos átomos. A este término se le conoce como "integral de resonancia" y se escribe β_{pq} . Esta integral es tratada semiempíricamente y se supone proporcional a la integral de recubrimiento,

$$H_{pq} = \beta_{pq} = \beta_{AB}^{\circ} S_{pq} \quad (2.53)$$

El "parametro de enlace" β_{AB}° , depende exclusivamente de la naturaleza de los átomos A y B. Utilizando todas estas aproximaciones, los elementos matriciales del operador hamiltoniano de Fock se reducen a las siguientes expresiones:

$$F_{pp} = U_{pp} + (P_{AA} - \frac{1}{2}P_{pp})\gamma_{AA} + \sum_{B \neq A} (P_{BB}\gamma_{AB} - V_{AB}) \quad (2.54)$$

$$F_{pq} = \beta_{AB}^{\circ} S_{pq} - \frac{1}{2}(P_{pq}\gamma_{AB}), \quad (p \neq q) \quad (2.55)$$

2.2.1.2 Parametrización y cálculo.

1.- Las integrales γ_{AA} y γ_{AB} se calculan mediante el siguiente procedimiento:

$$\gamma_{AA} = \langle \chi_{S_A}^2(\mu) | \frac{1}{r_{\mu\nu}} | \chi_{S_A}^2(\nu) \rangle \quad (2.56)$$

$$\gamma_{AB} = \langle \chi_{S_A}^2(\mu) | \frac{1}{r_{\mu\nu}} | \chi_{S_B}^2(\nu) \rangle \quad (2.57)$$

es decir, utilizando los orbitales s de la capa.

Las integrales S_{pq} se calculan rigurosamente⁽⁷⁾. En todos los casos se utilizan las funciones atómicas de Slater⁽²¹⁾.

2.- Los términos V_{AB} se obtienen:

$$V_{AB} = Z_B \gamma_{AB} \quad (2.58)$$

donde Z_B es la carga efectiva del "core" del átomo B.

3.- Las integrales U_{pp} se evalúan semiempíricamente a partir de la expresión:

$$-\frac{1}{2}(I_p + A_p) = U_{pp} + (Z_A - \frac{1}{2})\gamma_{AA}, \quad (p \in A) \quad (2.59)$$

I_p y A_p representan el potencial de ionización y electroafinidad, respectivamente, en el estado atómico promedio apropiado.

4.- El parámetro de enlace, β_{AB}° , se calcula a partir de la relación:

$$\beta_{AB}^\circ = \frac{1}{2}K(\beta_A^\circ + \beta_B^\circ) \quad (2.60)$$

β_A° depende exclusivamente de la naturaleza del átomo A, de esta forma existe un único parámetro para cada elemento. Estos parámetros atómicos se evalúan empíricamente

a partir de cálculos rigurosos SCF-LCAO. En la expresión (2.60), $K=0.75$ si los átomos A ó B pertenecen a la segunda fila del Sistema Periódico, y $K=1$ en cualquier otro caso. A partir de las ecuaciones (2.54), (2.55), (2.58) y (2.59), las ecuaciones básicas del operador de Fock, se pueden escribir como:

$$F_{pp} = -\frac{1}{2}(I_{p,p} + A_p) + \left\{ (P_{AA} - Z_A) - \frac{1}{2}(P_{pp} - 1) \right\} \gamma_{AA} + \\ + \sum_{B \neq A} (P_{BB} - Z_B) \gamma_{AB} \quad (2.61)$$

$$F_{pq} = \beta_{AB}^0 S_{pq} - \frac{1}{2} P_{pq} \gamma_{AB} \quad (2.62)$$

2.2.2 Método INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap) (18).

2.2.2.1 Aproximaciones básicas.

Este método introduce las mismas aproximaciones básicas en las ecuaciones de Roothaan que el CNDO/2, exceptuando las que se efectúan sobre los términos monocéntricos. Este método tiene en cuenta las interacciones con spines paralelos o antiparalelos, que se encuentran en dos OA sobre el mismo átomo. Dichas interacciones vienen expresadas matemáticamente por las "integrales de cambio":

$$(pq|pq) = \langle \chi_p(\mu) \chi_p(\nu) | \frac{1}{r_{\mu\nu}} | \chi_q(\mu) \chi_q(\nu) \rangle \quad (2.63)$$

Para tener en cuenta estas integrales de cambio, el método

INDO retiene el recubrimiento diferencial monoatómico en las integrales monocéntricas, aplicando la aproximación ZDO en los restantes casos. De aquí el nombre de INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap).

Las expresiones para los elementos matriciales del operador de Fock, en capa cerrada, teniendo en cuenta ahora el recubrimiento monocéntrico, son las siguientes:

$$F_{pp} = U_{pp} + \sum_r^A P_{rr} \left\{ (pp|rr) - \frac{1}{2}(pr|pr) \right\} + \sum_{B \neq A} (P_{BB} - Z_B) \gamma_{AB}, \quad (p \in A) \quad (2.64)$$

$$F_{pq} = \frac{1}{2} P_{pq} \{ 3(pq|pq) - (pp|qq) \}, \quad (p, q \in A) \quad (2.65)$$

$$F_{pq} = \frac{1}{2} (\beta_A^0 + \beta_B^0) S_{pq} - \frac{1}{2} P_{pq} \gamma_{AB}, \quad (p \in A), (q \in B) \quad (2.66)$$

siendo β_A^0 y β_B^0 idénticos a los empleados en el CNDO/2.

2.2.2.2 Parametrización y cálculo.

Las integrales de repulsión electrónicas monocéntricas, se expresan en términos de los parámetros de Slater y Condon⁽¹⁸⁾, F^n y G^n . Estos parámetros, son las integrales de repulsión electrónica después de haber efectuado la integración sobre las coordenadas angulares:

$$(ss|ss) = (p_x p_x | ss) = F^0 = \gamma_{AA} \quad (2.67)$$

$$(sp_x | sp_x) = G^1/3 \quad (2.68)$$

$$(p_x p_y | p_x p_y) = 3F^2/25 \quad (2.69)$$

$$(p_x p_x | p_x p_x) = F^0 + 4F^2/25 \quad (2.70)$$

$$(p_x p_x | p_y p_y) = F^0 - 2F^2/25 \quad (2.71)$$

.

.

.

Utilizando las expresiones (2.67) a (2.71), se calcula el U_{pp} semiempíricamente, como en el CNDO/2, a partir del potencial de ionización y electroafinidad en el estado atómico apropiado. Los valores de las integrales U_{pp} serán diferentes a los obtenidos por el CNDO/2, a causa de la inclusión de las integrales de interacción F^2 y G^1 .

El método INDO, en definitiva, es un refinamiento del método CNDO/2, y conduce a resultados de mayor fiabilidad en aquellos problemas en los que se plantean cuestiones relativas a la distribución electrónica.

2.2.3 Método CNDO/S (19,20).

Inicialmente se intentó la aplicación directa de métodos como el CNDO e INDO al estudio de los espectros electrónicos de las moléculas. Los resultados han sido deficientes (22-24), siendo las energías de excitación calculadas demasiado altas, y alterando algunas veces el orden de los estados excitados. Esto no es sorprendente, para un método que únicamente minimiza la energía del estado fundamental, y tal vez se obtendrían mejores resultados si las e-

nergías de los estados excitados también se minimizasen. Si bien este inconveniente puede paliarse en cierto modo efectuando un cálculo de interacción configuracional, la mejora introducida no es suficiente para modificar de un modo sensible los resultados obtenidos, fuertemente condi cionados por las aproximaciones del método.

Se han descrito diferentes modificaciones del método CNDO/2^(25,26) para mejorar los cálculos referentes a los estados excitados, si bien no han podido alcanzar unos resultados fiables ni se han revelado de aplicabilidad ge neral.

Probablemente hasta la fecha, el tratamiento de los estados excitados que mejores resultados está dando, es la modificación del CNDO/2 debida a Del Bene y Jaffé^(19,20) que se conoce generalmente como método CNDO/S. Los autores aplican dicha modificación al cálculo de transiciones elec trónicas de moléculas, tales como benceno, piridina y diazinas, anillos de cinco miembros como el ciclopentadieno, pirrol, furano, pirazol, etc., obteniendo resultados muy de acuerdo con los experimentales. También lo aplican a moléculas más pequeñas, tales como formaldehído, ácido fórmico, formamida, etc., con resultados bastante satisfactorios⁽²⁷⁾.

2.2.3.1 Aproximaciones básicas.

En general, utiliza las mismas que el CNDO/2, exceptuando las modificaciones introducidas en la parametriza-

ción de algunas integrales, y que a continuación describimos.

2.2.3.2 Parametrización y cálculo.

1.- La evaluación de la integral monocéntrica γ_{AA} se hace a partir de la fórmula de Pariser:

$$\gamma_{AA} = I - A \quad (2.72)$$

siendo I el potencial de ionización y A la electroafinidad, del orbital 1s para el hidrógeno y de los orbitales 2p para el carbono y nitrógeno. Para el átomo de oxígeno,

$$\gamma_{OO} = 13.00 \text{ eV}$$

dándose parámetros adicionales para los restantes elementos del periodo.

2.- Aplica el modelo de la esfera cargada uniformemente, al cálculo de las integrales bicéntricas γ_{AB} , según la expresión propuesta por Pariser y Parr⁽²⁸⁾, si bien los mismos autores sugieren que los resultados podrían mejorarse, utilizando la relación de Mataga-Nishimoto⁽²⁹⁾ para el cálculo de dichas integrales,

$$\gamma_{AB} = \gamma_{pq} = \frac{e^2}{R + a_{pq}} \quad (2.73)$$

$$a_{pq} = \frac{2e^2}{\gamma_{pp} + \gamma_{qq}} \quad (2.74)$$

Es esta última expresión la que hemos empleado en nuestro estudio.

3.- La evaluación de las integrales de resonancia, β_{pq} , se hace mediante la expresión:

$$\beta_{pq} = \frac{1}{2}K(\beta_A^\circ + \beta_B^\circ)S_{pq} \quad (2.75)$$

En esta expresión, que es análoga a la (2.60), a la constante K se la hace depender del tipo de orbital. Si χ_p y χ_q son orbitales σ , $K=1$, y si son orbitales π , $K=0.585$.

Por otra parte, los parámetros β_A° toman valores diferentes a los utilizados en el método CNDO/2.

2.2.3.3 Interacción configuracional.

Con el fin de alcanzar una mejor representación de los estados excitados, a las modificaciones paramétricas anteriormente enumeradas, el método CNDO/S incluye un tratamiento de interacción de configuraciones⁽³⁰⁾.

2.2.4 Método de Cálculo.

2.2.4.1 CNDO/2 e INDO.- Para efectuar los cálculos por estos métodos, hemos hecho uso del programa de Dobosh⁽³¹⁾, del cual no entraremos en detalles pues está ampliamente descrito en la bibliografía.

Unicamente indicaremos que en dicho programa se contienen los parámetros referentes a estos métodos que mejores resultados han dado en general.

Así mismo indicaremos que en dicho programa se utilizan como orbitales de partida los resultantes de un cálculo del tipo "Extended Huckel"⁽³²⁾, y que el proceso au-

toconsistente finaliza cuando se alcanza una diferencia absoluta de 10^{-6} en la energía electrónica total.

El programa permite efectuar cálculos CNDO/2 con elementos del primer y segundo periodos, mientras que sólo permite efectuar cálculos INDO para elementos del primer periodo.

2.2.4.2 CNDO/S.- Del mismo modo omitiremos la descripción del programa que hemos utilizado y que ha sido escrito por Jaffé⁽³³⁾.

Indicaremos asimismo que en él están contenidos los valores de los parámetros que se introducen en el método. La interacción configuracional puede efectuarse con un número de configuraciones suficiente para el análisis del espectro ultravioleta y visible.

El programa está restringido a elementos del primer periodo.

2.3 CALCULO DE LAS PROPIEDADES ENERGETICAS, INDICES ESTRUCTURALES E INDICES DE REACTIVIDAD DE LAS MOLECULAS.

La solución del problema SCF termina con la obtención de los orbitales moleculares y de sus correspondientes energías. A partir de dichos OM pueden calcularse diferentes magnitudes e índices moleculares, de los cuales pueden deducirse diversas propiedades que permitirán analizar el comportamiento de una molécula, así como el papel representado por cada uno de sus átomos en la reactividad química.

En esta sección, desarrollaremos los conceptos acerca de dichos índices, exponiendo además, las expresiones que permiten su cálculo.

2.3.1 Energía electrónica total y energía enlazante.

Dentro de la aproximación ZDO, a partir de las expresiones (2.35) y (2.43) la energía electrónica se puede escribir como:

$$E_e = \frac{1}{2} \sum_{pq} \sum_{pq} P_{pq} (H_{pq} + F_{pq}) \quad (2.76)$$

En el método CNDO/2, las aproximaciones introducidas permiten expresar la energía electrónica en términos de dos contribuciones, monoatómica y diatómica,

$$E_e = \sum_A E_A + \sum_{A<B} E_{AB} \quad (2.77)$$

Introduciendo las expresiones (2.54) y (2.55) en la expresión general (2.76) se pueden desarrollar E_A y E_{AB} como:

$$E_A = \sum_p^A P_{pp} U_{pp} + \frac{1}{2} \sum_p^A \sum_q^A (P_{pp} P_{pq} - \frac{1}{2} P_{pq}^2) \gamma_{AA} \quad (2.78)$$

$$E_{AB} = \sum_p^A \sum_q^B (2P_{pq} \beta_{pq} - \frac{1}{2} P_{pq}^2) \gamma_{AB} + (P_{AA} P_{BB} \gamma_{AB} - P_{AA} V_{AB} - P_{BB} V_{BA}) \quad (2.79)$$

En el método INDO, el desarrollo de la expresión general (2.76), al introducir en ella las expresiones correspondientes (2.64), (2.65) y (2.66), se obtienen ecuacion

nes similares a las obtenidas para el CNDO/2, con la única variante de que ahora habrá que tener en cuenta los distintos tipos de integrales monocéntricas, dadas en las expresiones (2.67) a (2.71)..

Así pues, tenemos expresada la energía electrónica en términos de unos parámetros (U_{pp} , γ_{AA} , γ_{AB} , β_A^0 , Z_A , F^2 y G^1) y de los coeficientes de los SCF-MO, obtenidos en la iteración final del proceso autoconsistente.

Sin embargo, no debe olvidarse que existe, para una geometría dada del sistema, una energía de repulsión de "core molecular",

$$E_R = \sum_A \sum_B Z_A Z_B / R_{AB} \quad (2.80)$$

Siendo R_{AB} la distancia internuclear entre los átomos A y B. Por lo tanto, a la energía electrónica, E_e , calculada según la expresión general (2.76) debe añadirse la energía de repulsión, E_R , entre los "cores" atómicos positivos, con el fin de obtener la energía total del sistema ó "energía enlazante":

$$E_b = E_e + E_R \quad (2.81)$$

la energía total E_b , (generalmente) tiene un valor negativo, pues en otro caso la molécula no sería un sistema ligado y por tanto no existiría. Consecuentemente el valor de E_b nos dará una indicación acerca de la estabilidad de la molécula, de suerte que cuanto menor sea su valor real

(ó mayor su valor absoluto), más estable será el sistema molecular.

2.3.2 Energía de ionización de la molécula.

Se define la energía vertical de ionización, como la diferencia en energía de la molécula en su estado fundamental y la del ión positivo con la misma geometría molecular.

El calculo de la energía de la molecula ionizada, ión positivo, es en extremo complejo, pues habría que aplicar un tratamiento variacional a un sistema en capa abierta ("open shell"), completamente diferente y más complejo que el descrito para un sistema en capa cerrada.

Sin embargo, Koopman ⁽³⁴⁾ da una buena solución aproximada al problema, estableciendo el teorema: "la energía de ionización de una molécula, es igual al valor, cambiado de signo, de la energía del OM que pierde su electrón en el proceso de ionización". Es decir:

$$I_i = -\epsilon_i \quad (2.82)$$

Para llegar a este resultado, considera que el estado ionizado puede configurarse extrayendo uno de los dos electrones que ocupan el OM ϕ_i . La función de ondas para el estado ionizado, puede entonces definirse en términos de los OM obtenidos para el estado fundamental no ionizado.

El valor de la primera energía de ionización, que por definición es simplemente la energía de ionización, será por tanto la energía del OM ocupado más alto, cambiado de signo, (HOMO).

Efectuando un razonamiento análogo, puede decirse que la electroafinidad será el valor de la energía del OM vacío más bajo (LEMO):

$$E_A = \epsilon_f \quad (2.83)$$

2.3.3 Energías de excitación. Intensidad de las transiciones espectrales.

Para obtener la energía del estado fundamental y otras propiedades de la molécula, los SCF-MO son poblados de acuerdo con el principio de Aufbau. En nuestro estudio, todas las moléculas poseen una estructura en capa cerrada, y por tanto su estado fundamental es un estado singlete.

Por otra parte, los OM virtuales que no son poblados en el estado fundamental, tienen gran importancia en el estudio espectroscópico de la molécula.

La energía requerida para promover un electrón desde un orbital ϕ_i a un orbital virtual ϕ_f es dada por la expresión (6):

$$\Delta E = \epsilon_f - \epsilon_i - J_{if} + K_{if} \pm K_{if} \quad (2.84)$$

donde ϵ_i y ϵ_f son las energías de los orbitales inicial y final respectivamente. En la expresión (2.84) el signo (+) se refiere a la energía asociada con transiciones sin glete-singlete, y el signo (-) se utiliza para las transi ciones singlete-triplete.

La expresión (2.84) permite obtener las energías de excitación haciendo el supuesto de que los estados excita-

dos pueden ser descritos por un único determinante de Slater, tomando como funciones monoeléctricas los SCF-MO. Esta representación de los estados excitados es sin embargo poco satisfactoria, de ahí que si se desea obtener una visión más aproximada de los mismos así como unos valores más adecuados de las transiciones espectrales, será preciso modificar aquella representación, expresando la función de estado como una combinación lineal de determinantes de Slater de SCF-MO.

La obtención de los coeficientes de dichas combinaciones lineales así como las energías de los estados excitados descritos de este modo, constituye lo que se conoce como método de Interacción de Configuraciones (IC), que es una simple aplicación del procedimiento variacional y que se encuentra ampliamente descrito en la bibliografía⁽³⁰⁾. Este método de IC es el que empleamos en el estudio de los estados excitados una vez efectuado el cálculo de los SCF-MO por el método CNDO/S.

Nosotros hemos realizado el cálculo IC, entre las 50 configuraciones electrónicas monoexcitadas de menor energía, que a su vez han generado otro número igual de estados espectroscópicos.

Una vez determinadas las energías de los estados excitados que nos permitirán localizar las bandas de absorción del espectro electrónico molecular, es muy importante conocer la intensidad de éstas. La intensidad de una transición electrónica es proporcional a la probabilidad de que

se produzca dicha transición.

Esta probabilidad es, a su vez, proporcional al cuadrado del vector "momento de transición" cuya expresión, dentro de la aproximación de la teoría de los OM, es:

$$\vec{M}_{if} = \sqrt{2} \langle \phi_i(\mu) | e \cdot \vec{r}_\mu | \phi_f(\mu) \rangle \quad (2.85)$$

referida al electrón μ excitado desde ϕ_i a ϕ_f . Dentro de la aproximación LCAO, la expresión para \vec{M} será:

$$\vec{M}_{if} = e\sqrt{2} \sum_{pq} c_{ip} c_{fq} \langle \chi_p(\mu) | \vec{r}_\mu | \chi_q(\mu) \rangle \quad (2.86)$$

expresión de la que es fácil deducir⁽¹⁰⁾:

$$\vec{M}_{if} = e/\sqrt{2} \sum_{pq} c_{ip} c_{fq} (\vec{r}_A + \vec{r}_B) S_{pq}, \quad \begin{matrix} (p \in A) \\ (q \in B) \end{matrix} \quad (2.87)$$

$$M_x = e/\sqrt{2} \sum_{pq} c_{ip} c_{fq} (x_A + x_B) S_{pq}$$

$$M_y = \dots \quad M_z = \dots$$

donde M_x , M_y y M_z son las tres componentes del vector momento de transición; \vec{r}_A y \vec{r}_B son respectivamente los vectores posición de los núcleos de los átomos A y B. Las expresiones anteriores se refieren al caso en que el estado excitado se representa por una única configuración. En el caso de representar el estado excitado por una combinación lineal de configuraciones, es obvio que el momento de transición será a su vez una combinación lineal de los

momentos de transición referentes a cada una de las configuraciones, con los mismos coeficientes.

Si las tres componentes del vector momento de transición son cero, la transición es prohibida, y su intensidad cero. Si al menos una de las componentes no es nula, la transición es permitida. Sólo están permitidas las transiciones entre estados de la misma multiplicidad.

Si, por ejemplo, sólo existe componente x, diremos que dicha transición está polarizada en la dirección del eje X. Así mismo, si sólo existen dos componentes, dicha transición estará polarizada en el plano correspondiente.

Para obtener una medida de la intensidad de absorción, Mulliken⁽³⁵⁾ introduce el concepto de "fuerza de oscilador", f_{if} . Esta magnitud que puede calcularse a partir de datos experimentales, puede obtenerse asimismo a partir de la expresión mecano-cuántica⁽³⁶⁾:

$$f_{if} = 1.0850 \cdot 10^{-5} \cdot \bar{\nu} |\vec{M}|^2 \quad (2.88)$$

en la que $\bar{\nu}$ es la frecuencia de absorción expresada en cm^{-1} y las dimensiones de longitud de \vec{M} deben expresarse en Å.

2.3.4 Densidades de carga electrónica.

La expresión (2.34), que nos da el número total de electrones, $2n$, considerados en un sistema molecular, la podemos desarrollar como suma de términos de contribuciones monoatómicas y diatómicas:

$$2n = \sum_p P_{pp} S_{pp} + \sum_{p < q} \sum_p^A P_{pq} S_{pq} + \sum_{p < q} \sum_p^A \sum_q^B P_{pq} S_{pq} \quad (2.89)$$

donde los dos primeros términos representan la contribución monoatómica, y el tercero la contribución diatómica. Por la aproximación ZDO la integral $S_{pq} = 0$. Además como las funciones atómicas χ_p están normalizadas, la ecuación (2.89) la podemos escribir como:

$$2n = \sum_A P_{AA} \quad (2.90)$$

donde P_{AA} puede asociarse con la contribución a la población electrónica total, localizada en los OA χ_p centrados sobre el átomo A. De esta forma, se puede establecer que la magnitud P_{AA} representa la densidad de carga electrónica total sobre el átomo A,

$$P_{AA} = \sum_p P_{pp} \quad (2.91)$$

Cuando los OA χ_p y χ_q están centrados sobre diferentes átomos A y B, entonces los términos P_{pq} dan una idea acerca de la contribución de dichos orbitales al enlace químico entre los átomos A y B.

En el desarrollo LCAO-MO, se ha seleccionado la "base de valencia" como conjunto de funciones atómicas de base en el que cada átomo A contribuye con los electrones de valencia a la población electrónica total de la molécula, considerando, a los electrones de las capas internas y núcleo, como el "core atómico" de carga positiva Z_A .

Por tanto, si a este átomo le corresponde una densidad de carga P_{AA} , la carga neta que podemos suponer localizada sobre él, Q_A , vendrá dada por:

$$Q_A = Z_A - P_{AA} \quad (2.92)$$

El valor positivo ó negativo de Q_A , nos indicará respectivamente si el átomo tiene deficiencia ó exceso de electrones. En el primer caso se convertirá en un centro potencial de ataque nucleofílico, y en el segundo, de ataque electrofílico. Por otra parte en moléculas como las estudiadas en las que los átomos se sitúan en un plano, es interesante hacer un análisis de las contribuciones a la carga total de un átomo, de los dos tipos de orbitales, σ y π , centrados sobre dicho átomo. Así pues, la expresión de P_{AA} podemos escribirla, teniendo en cuenta la expresión (2.33), como:

$$P_{AA} = \sum_p^A 2 \sum_i^n C_{ip}^2 = 2 \sum_{ip}^n \sum^A (C_{ip\sigma}^2 + C_{ip\pi}^2) \quad (2.93)$$

y teniendo en cuenta el conjunto de OA seleccionados, las funciones $\chi_p(\sigma)$ se identificarán con los orbitales s , p_x y p_y , y las funciones $\chi_p(\pi)$ con el orbital p_z . Como se conoce el número y la clase de electrones que aporta cada átomo, podemos conocer también las contribuciones σ y π a la carga neta, Q_B . Esto último, es un factor importante a considerar a la hora de discutir la reactividad química de la molécula.

2.3.5 Momento dipolar.

Una propiedad molecular muy relacionada con la distribución de carga en la molécula, es el momento dipolar, $\vec{\mu}$. Dentro del nivel de aproximación empleado, el momento dipolar se obtiene como suma de dos contribuciones⁽¹⁶⁾:

$$\vec{\mu} = \vec{\mu}_{\text{at}} + \vec{\mu}_{\text{hib}} \quad (2.94)$$

La primera contribución, $\vec{\mu}_{\text{at}}$, se obtiene a partir de las cargas netas atómicas:

$$\vec{\mu}_{\text{at}} = 2.5416 \sum_A Q_A \vec{R}_A \quad \text{debyes} \quad (2.95)$$

donde \vec{R}_A es el vector de posición del átomo A. La segunda contribución viene a representar la polarización que surge como consecuencia de la interacción de los electrones en los orbitales s y p de un mismo átomo:

$$\vec{\mu}_{\text{hib}} = -7.3370 \sum_A p_{\text{sp}} \zeta_A^{-1} \quad \text{debyes} \quad (2.96)$$

donde ζ_A es el "exponente orbital" de los OA de valencia centrados sobre el átomo A. Este segundo término, en principio, parece ilógico incluirlo, ya que en el esquema del CNDO/2, no así en el INDO, las integrales de recubrimiento entre los orbitales s y p centrados sobre el mismo átomo, son despreciadas. No obstante, dicho término es bastante importante, y en algunas moléculas se revela prácticamente como el responsable del momento dipolar.

2.3.6 Electrón frontera. Superdeslocalizabilidad.

Dentro de la aproximación "molécula aislada", Fukui⁽³⁷⁾ establece una nueva teoría para estudiar la reactividad química de las moléculas conjugadas. Dicha teoría supone que el electrón que pertenece al OM ocupado más energético reaccionará preferentemente con un reactivo electrofílico. La posición en la molécula con la mayor densidad electrónica en este OM, presumiblemente sería la más reactiva.

Del mismo modo, un reactivo nucleofílico situaría su electrón (ó electrones), en la posición de la molécula con mayor densidad en el OM vacío menos energético.

Estos orbitales son conocidos como "orbitales frontera", y los electrones que los ocupan, como "electrones frontera".

De acuerdo con estas ideas, la reactividad de la molécula dependería exclusivamente de estos orbitales frontera, y las posiciones más reactivas pueden establecerse a partir de los siguientes índices:

(a) Índice de reactividad de electrón frontera frente a ataque electrofílico, $f_A^{(E)}$: expresa la densidad de carga del átomo A, correspondiente a los electrones del OM más alto ocupado (HOMO), ϕ_{mA} :

$$f_A^{(E)} = 2C_{mA}^2 \quad (2.97)$$

La susceptibilidad frente al ataque electrofílico es mayor

cuanto más alto es el valor de este índice.

(b) Índice de reactividad de electrón frontera, frente a ataque nucleofílico, $f_A^{(N)}$: expresa la densidad de carga del átomo A, correspondiente a un hipotético par de electrones que ocupase el OM más bajo vacío (LEMO), $\phi_{(m+1)A}$

$$f_A^{(N)} = 2C_{(m+1)A}^2 \quad (2.98)$$

Cuanto mayor sea el valor de este índice, más fácil será el ataque nucleofílico.

(c) Índice de reactividad de electrón frontera frente a ataque radicalario, $f_A^{(R)}$: se expresa como promedio de los dos anteriores, ya que un ataque radicalario supone la formación de un enlace covalente con un electrón de la molécula y un electrón del atacante.

La teoría que acabamos de exponer fue establecida por su autor dentro de la aproximación π -electrónica, en la que sólo se tienen en cuenta explícitamente los electrones π , y por tanto cada átomo contribuye al desarrollo LCAO-MO con un OA $2p_z$. En cambio, al emplear métodos que tratan de forma explícita todos los electrones de valencia, cada átomo A contribuye con varios OA (los átomos de las primeras filas del SP con cuatro ó nueve, el átomo de hidrógeno con el 1s), y los términos C_{mA}^2 vendrán dados por la expresión:

$$C_{mA}^2 = \sum_p^A C_{mp}^2 \quad (2.99)$$

Sin embargo, estos tres índices descritos hasta ahora, sólo permiten comparar reactividades dentro de una misma molécula. Fukui⁽³⁸⁾ amplía la teoría, introduciendo un nuevo concepto, que permite comparar reactividades de las distintas posiciones en una serie de moléculas. Dicho concepto es la "superdeslocalizabilidad", S_A : índice que expresa la capacidad de transferencia de carga a lo largo de los MO sobre un átomo. En el caso de un ataque electrofílico:

$$S_A^{(E)} = 2 \sum_{j=1}^m \frac{C_{jA}^2}{\epsilon_j} \quad (2.100)$$

donde el sumatorio se extiende a todos los OM ocupados, siendo ϵ_j su energía. Frente a un ataque nucleofílico:

$$S_A^{(N)} = 2 \sum_{j=m+1} \frac{C_{jA}^2}{\epsilon_j} \quad (2.101)$$

Como antes, las C_{jA}^2 vienen dadas por la expresión (2.99).

El índice "superdeslocalizabilidad" ha sido aplicado con gran éxito al estudio de problemas bioquímicos⁽³⁹⁾, y además como veremos en el capítulo 4, puede relacionarse con un término de gran importancia que aparece en la Teoría de Perturbaciones aplicada a la reactividad química.

B I B L I O G R A F I A

- (1) M. BORN y J.R. OPPENHEIMER; Ann. Phys., 84, 457(1927).
- (2) F. HUND; Z. Physik, 51, 759(1928); *ibid.*, 73, 1(1931).
- (3) R.S. MULLIKEN; Phys. Rev., 32, 186(1928); *ibid.*, 32, 761(1928); *ibid.*, 41, 49 (1932)
- (4) M. GOEPPERT-MAYER y A.L. SKLAR; J. Chem. Phys., 6, 645 (1938).
- (5) J. C. SLATER; "Quantum Theory of Molecules and Solids" vol. 1, McGraw-Hill, New York, 1963, pag. 43.
- (6) C.C.J. ROOHTAAN; Rev. Mod. Phys., 23, 69 (1951)
- (7) J.A. POPLÉ y D.L. BEVERIDGE; "Aproximate Molecular Orbital Theory", MacGraw-Hill, New York, 1970, pag. 37.
- (8) D.R. HARTREE; "The Calculation of Atomic Structures", Wiley, N.Y., (1957)
- (9) V. FOCK; Z. Physik, 61, 126 (1930).
- (10) F. TOMAS; "Estudio teórico de hidrocarburos cíclicos no saturados formados por condensación de hepta y pentaciclos, aplicando la teoría de los Orbitales Moleculares SCF-LCAO", Tesis Doctoral, Departamento de Química-Física y Electroquímica, Valencia 1971.
- (11) R. MC WEENY y B.T. SUTCLIFFE; "Methods of Molecular Quantum Mechanics", Academic Press, New York, 1969.
- (12) PETER O'D. OFFEHARTZ; "Atomic and Molecular Orbital Theory", McGraw-Hill, New York, 1970, pag. 271.
- (13) R.S. MULLIKEN; J. Chem. Phys. 23, 1833 (1955); *ibid.* 36, 3428 (1962).
- (14) G.G. HALL; Proc. Roy. Soc. (London), A205, 541 (1951)
- (15) J.A. POPLÉ, D.P. SANTRY y G.A. SEGAL; J. Chem. Phys., 43, 5129 (1965).

- (16) J.A. POPLÉ y G.A. SEGAL; *ibidem*, 43, S136 (1965); *ibid.* 44, 3289 (1966).
- (17) R.G. PARR; *ibid.*, 20, 239 (1952).
- (18) J.A. POPLÉ, D.L. BEVERIDGE y P.A. DOBOSH; *ibid.*, 47, 2026 (1967)
- (19) J. DEL BENE y H.H. JAFFE; *ibid.* 48, 1807 (1968).
- (20) J. DEL BENE y H.H. JAFFE; *ibid.*, 49, 4050 (1968).
- (21) J.C. SLATER; *Phys. Rev.*, 36, 57 (1930).
- (22) P.A. CLARK; *J. Chem. Phys.*, 48, 4795 (1968).
- (23) P.A. CLARK y J.L. RAYLE; *ibid.* 48, 4235 (1968); *ibid.* 46, 4235, 1965.
- (24) P.M. KUZNESOF y D. F. SHRIVER; *J. Amer. Chem. Soc.*, 90, 1683 (1968).
- (25) D.T. CLARK; *Theoret. Chim. Acta.*, 10, III (1968).
- (26) H.W. KROTO y D.P. SANTRY; *J. Chem. Phys.*, 47, 2736 (1967).
- (27) J. DEL BENE y H.H. JAFFE; *ibid.*, 50, 1126 (1969).
- (28) R. PARISER y R.G. PARR; *ibid.*, 21, 767 (1953).
- (29) N. MATAGA y K. NISHIMOTO; *Z. Physik. Chem. (Frankfurt)*, 12, 335, (1957); *ibid.* 13, 140 (1957).
- (30) R. PARISER; *J. Chem. Phys.*, 7, 14 (1939).
- (31) PAUL A. DOBOSH; QCPE 141;
J.A. POPLÉ y D.L. BEVERIDGE; "Aproximate MOlecular Orbital Theory", McGraw-Hill, N.Y. (1970) pag. 163.
- (32) R. HOFFMAN; *J. Chem. Phys.*, 39, 1937 (1963).
- (33) H.H. JAFFE; QCPE 174.
- (34) T. KOOPMAN; *Physica*, 1, 104 (1933).
- (35) R. S. MULLIKEN; *J. Chem. Phys.*, 7, 14 (1939).
- (36) R.S. MULLIKEN y C.A. RIEKE; *Repts. Progr. in Phys.*, 8, 231 (1941).

- (37) K. FUKUI, T. YONEZAWA y H. SHINGU; J. Chem. Phys.,
20, 722 (1952).
- (38) K. FUKUI, T. YONEZAWA y C. NAGATA; Bull. Chem. Soc.
Jap., 27, 423 (1954).
- (39) C. NAGATA, K. FUKUI, T. YONEZAWA y Y. TAGOSHIRA;
Cancer Research, 15, 233 (1955).

3. RESULTADOS NUMERICOS Y DISCUSION

3.1 GEOMETRIA MOLECULAR.

El primer problema a abordar en cálculo químico-cuántico, es fijar la geometría molecular, determinando las distancias intratómicas, con el fin de poder calcular los términos de interacción en la molécula.

Hasta la fecha, no existen en la bibliografía datos experimentales de los parámetros geométricos de nuestras moléculas. Por ello, hemos tenido que postular una geometría molecular de acuerdo con el siguiente criterio:

(a) Los compuestos estudiados poseen una estructura molecular tricíclica plana, tal y como cabe deducir de la deslocalización electrónica.

(b) Se supone que las diferentes sustituciones no alteran significativamente la estructura molecular tricíclica, con las limitaciones que ello implica.

(c) Dicha geometría, la hemos configurado a partir de los parámetros de dos estructuras moleculares de geo-

Tabla 3.1.- Derivados de sustitución. Longitudes de enlace.

| Enlace | Longitud(Å) | Referencia |
|----------------------------------|-------------|------------|
| C ₁ -H | 1.084 | (2) |
| C ₆ -H | 1.080 | (3) |
| C ₈ -H | 1.080 | (3) |
| N ₉ -H | 1.090 | (4) |
| C ₁ -CH ₃ | 1.500 | (5) |
| C ₆ -CH ₃ | 1.500 | (5) |
| C ₈ -CH ₃ | 1.500 | (5) |
| N ₉ -CH ₃ | 1.460 | (6) |
| C-H | 1.110 | (5) |
| C ₁ -NH ₂ | 1.360 | (7) |
| C ₆ -NH ₂ | 1.360 | (7) |
| C ₈ -NH ₂ | 1.360 | (7) |
| N-H | 1.040 | (7) |
| C ₆ -Cl | 1.700 | (8) |
| C ₈ -Cl | 1.700 | (8) |
| C ₆ -OCH ₃ | 1.360 | (9) |
| C ₈ -OCH ₃ | 1.360 | (9) |
| O-CH ₃ | 1.350 | (9) |
| C-H | 1.110 | (6) |
| (N ₂ -H) [†] | 0.902 | standard |

metría conocida, a saber: glicil-L-triptófano⁽¹⁾ y piri-
dina⁽²⁾.

(d) Para fijar los parámetros geométricos de los sustituyentes, hemos utilizado los datos de algunos de

rivados de los compuestos anteriormente citados, encontrados en la bibliografía.

En cuanto a la conformación espacial de los sustituyentes, se ha adoptado las indicadas en la bibliografía para situaciones semejantes.

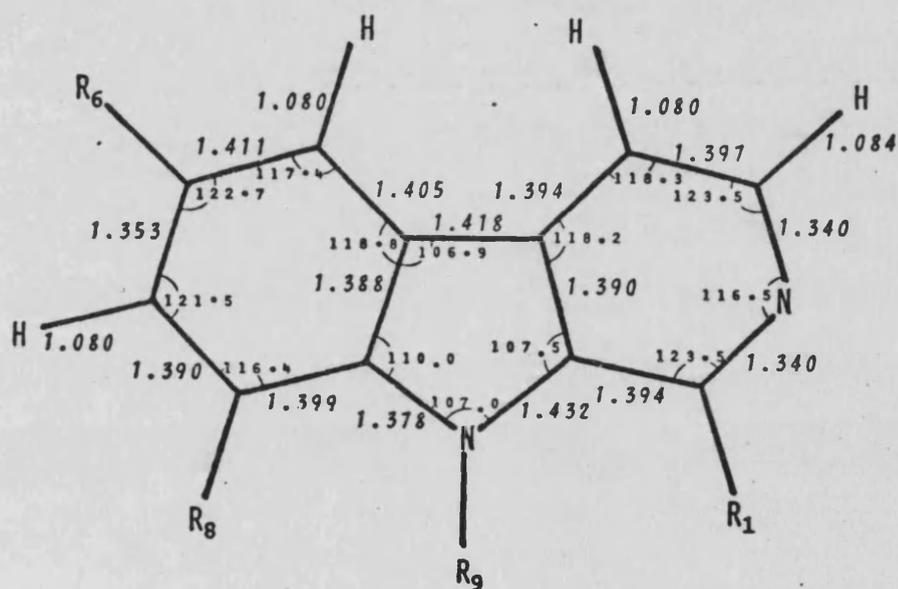


Figura 3.1.- Longitudes y ángulos de enlace de la estructura tricíclica plana de las β -Carbolinas.

En la Tabla 3.1 y en la Figura 3.1, se indican los valores de los parámetros geométricos utilizados, así como la bibliografía consultada.

3.2 INDICES ELECTRONICOS.

En esta sección presentamos los resultados numéricos obtenidos para los índices estructurales y de reactividad, definidos en la sección 2.3.

Respecto a la reactividad química, nuestro estudio está orientado, fundamentalmente, hacia la variación que sufre la reactividad química de la estructura molecular tricíclica plana, debida a la redistribución electrónica por el efecto de las sustituciones. De aquí, que únicamente presentemos los valores de los índices electrónicos asociados a los átomos que forman dicha estructura molecular, y los de aquellos átomos de los sustituyentes que presentan valores peculiares.

En el apartado 3.2.3, se realiza un estudio general de la reactividad química, en función de los índices electrónicos obtenidos.

3.2.1 Orbitales moleculares SCF.

En este apartado, expondremos únicamente los resultados referentes a los orbitales frontera, es decir, HOMO y LEMO, por ser éstos los que más inciden en el comportamiento químico de la molécula. Omitimos los resultados referentes a los restantes OM porque no aportan datos de interés significativo amén de ser tediosa su exposición, dado el gran número de moléculas estudiadas.

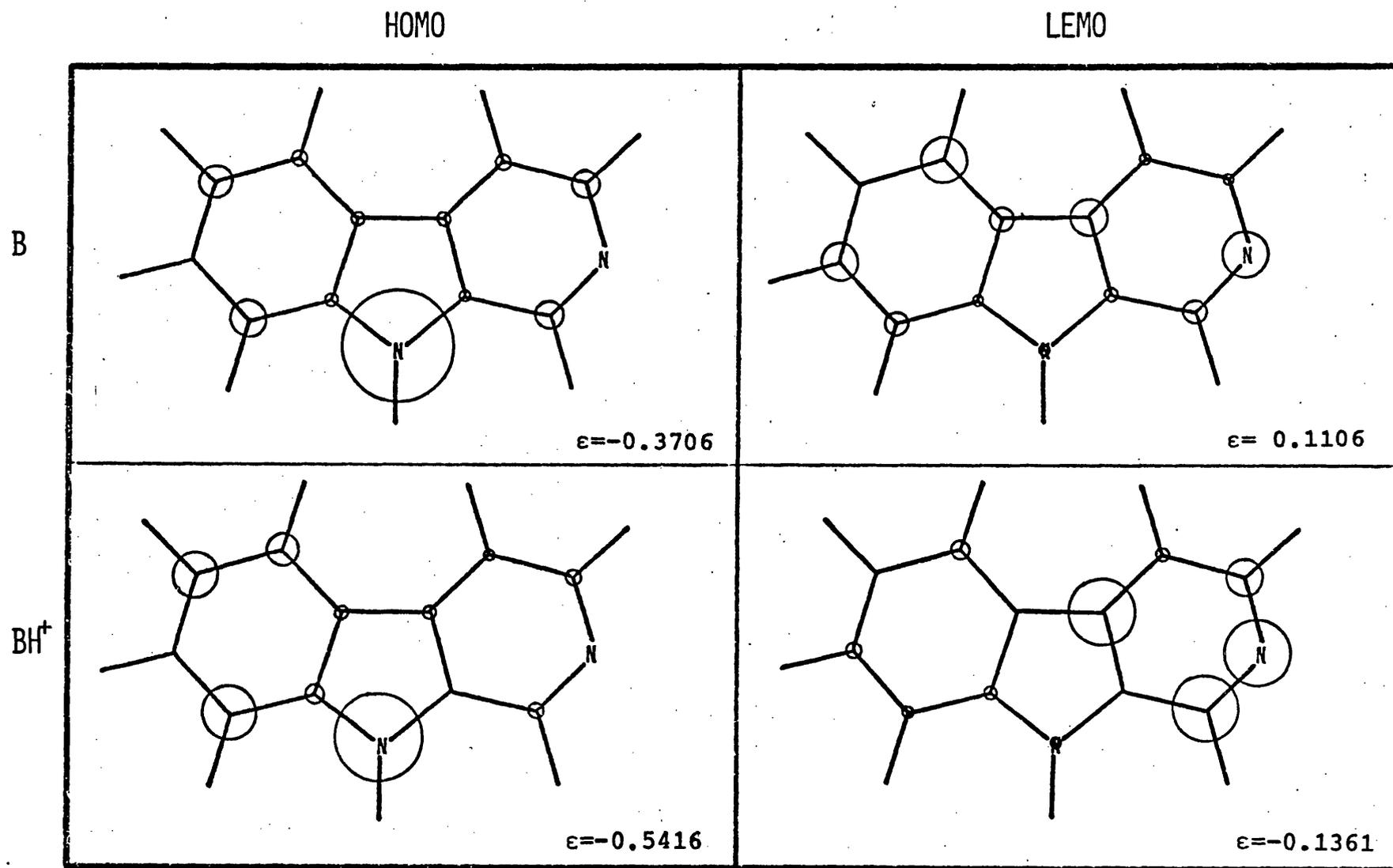


Figura 3.2.- Molécula I . Orbitales moleculares frontera. Método INDO

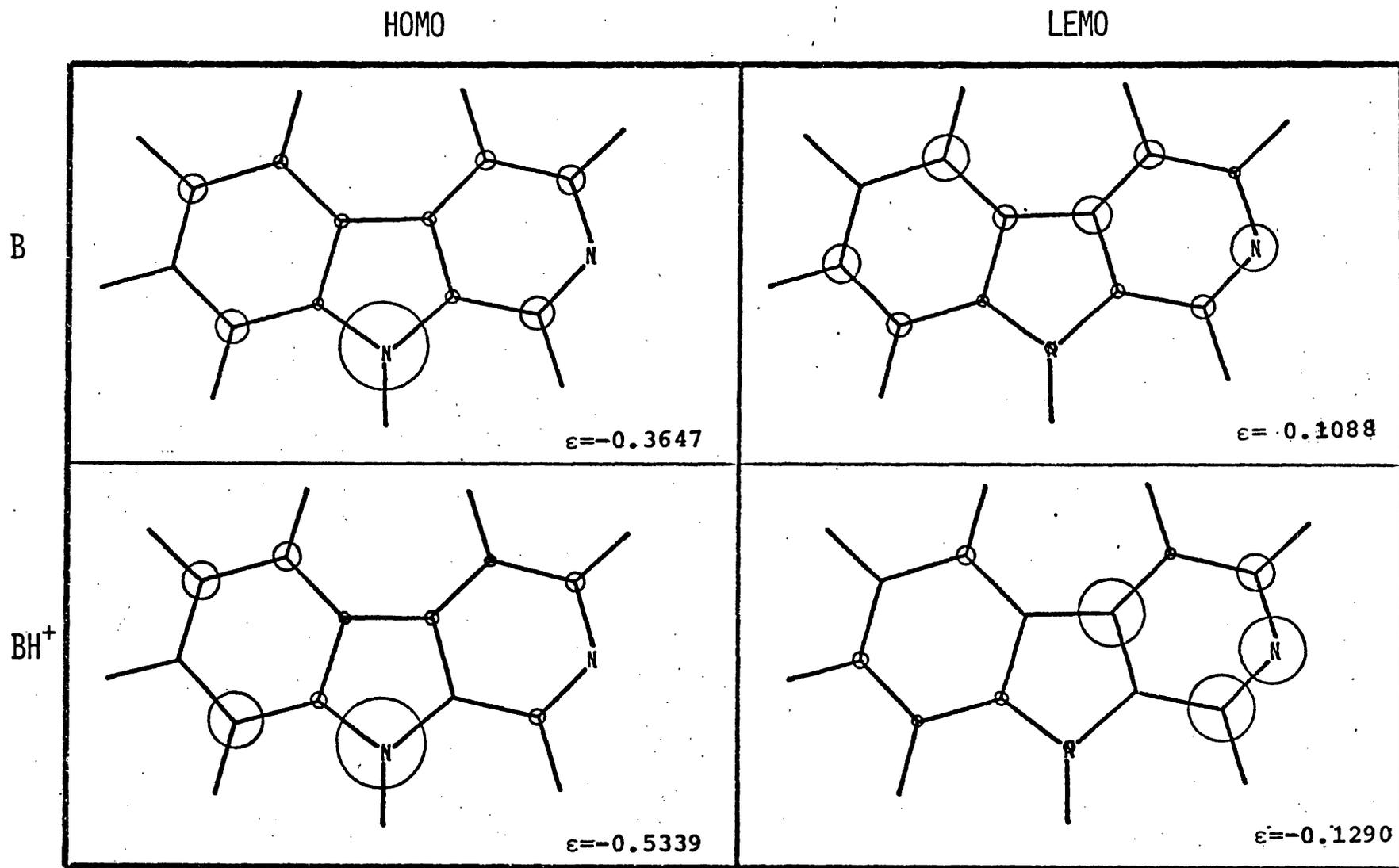


Figura 3.3.- Molécula II . Orbitales moleculares frontera. Método. INDO

HOMO

LEMO

B

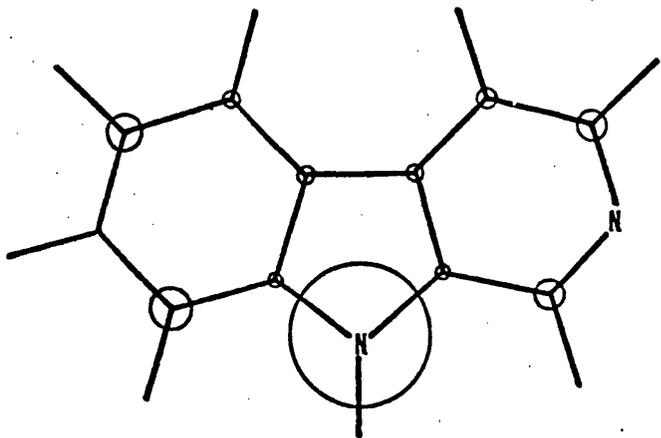
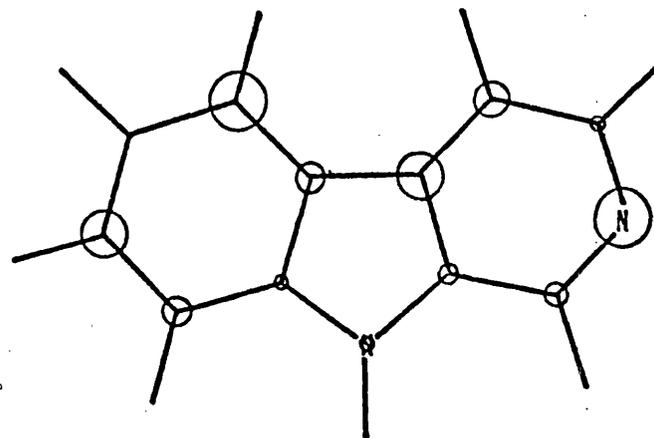
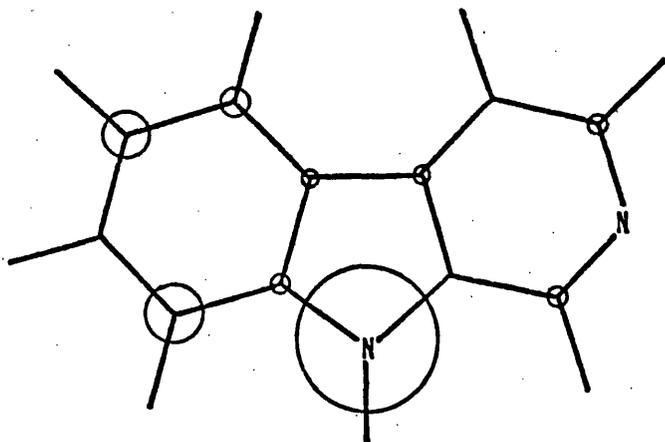
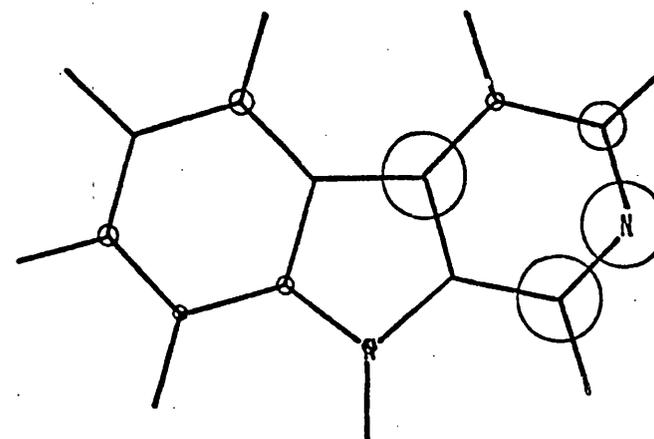
 $\epsilon = -0.3607$  $\epsilon = 0.1096$ BH⁺ $\epsilon = -0.5274$  $\epsilon = -0.1345$

Figura 3.4.- Molécula III . Orbitales moleculares frontera. Método INDO.

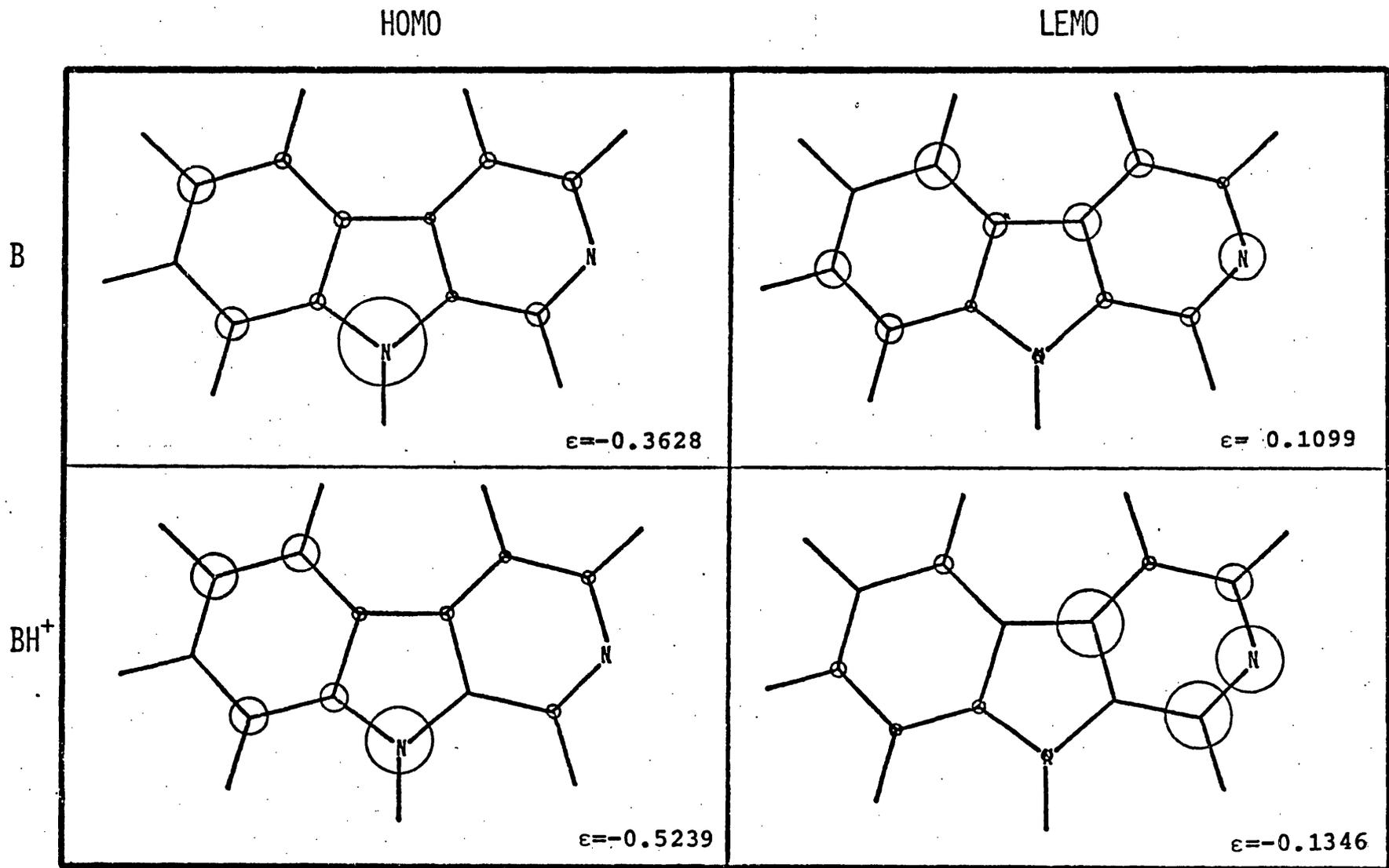


Figura 3.5.- Molécula IV . Orbitales moleculares frontera. Método INDO

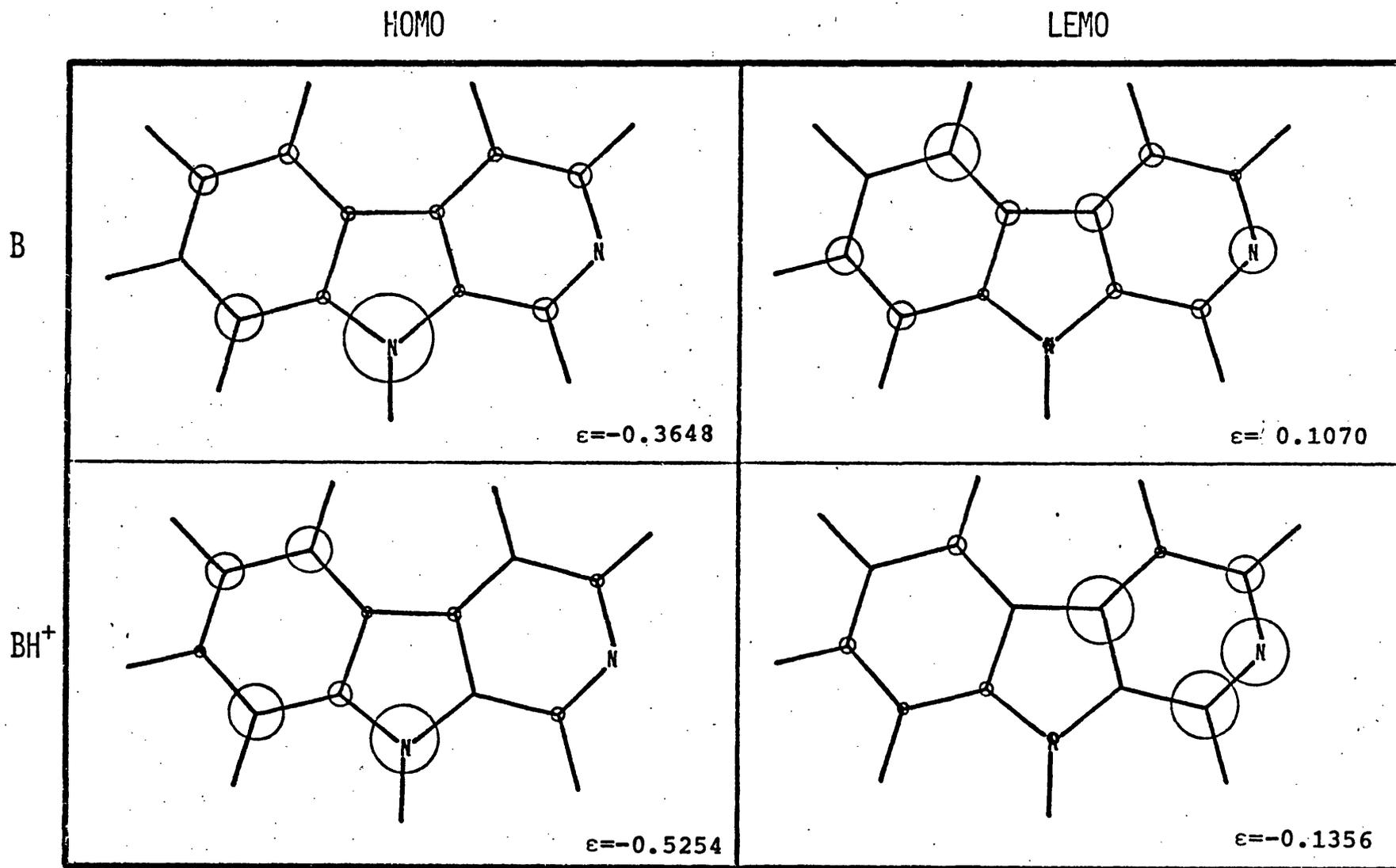


Figura 3.6.- Molécula V . Orbitales moleculares frontera. Método INDO

HOMO

LEMO

B

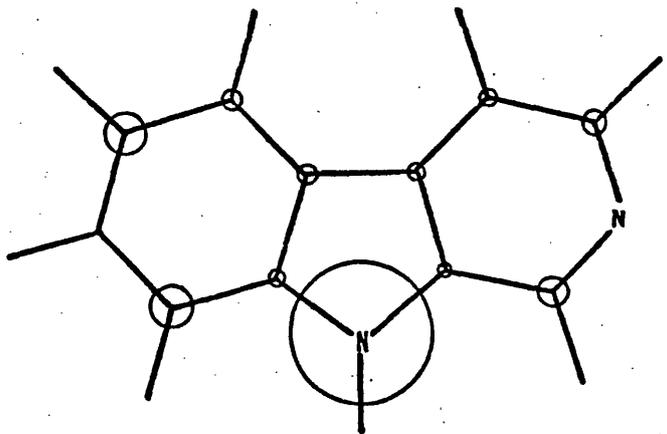
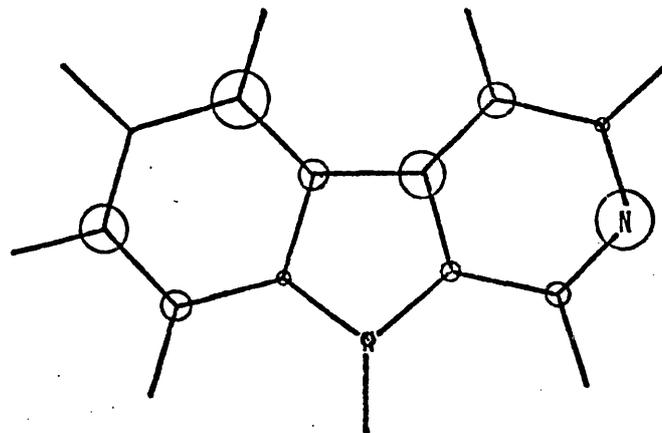
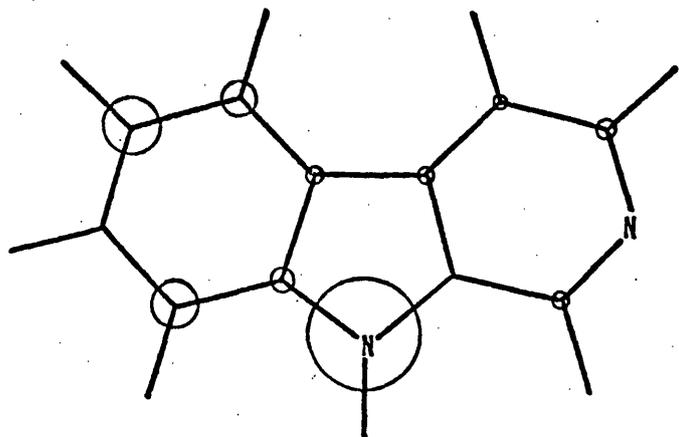
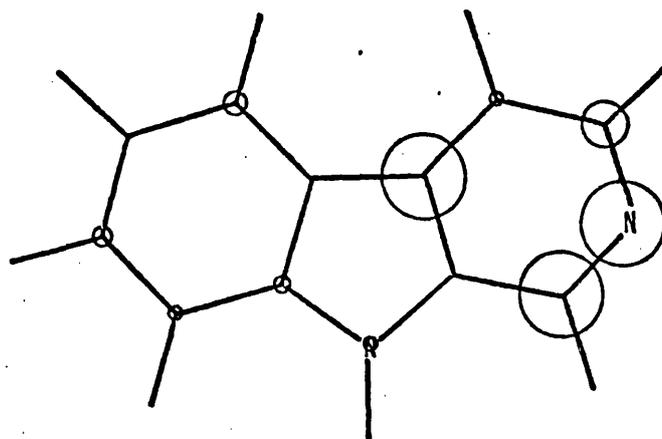
 $\epsilon = -0.3540$  $\epsilon = 0.1089$ BH⁺ $\epsilon = -0.5129$  $\epsilon = -0.1330$

Figura 3.7.- Molécula VI . Orbitales moleculares frontera. Método INDO

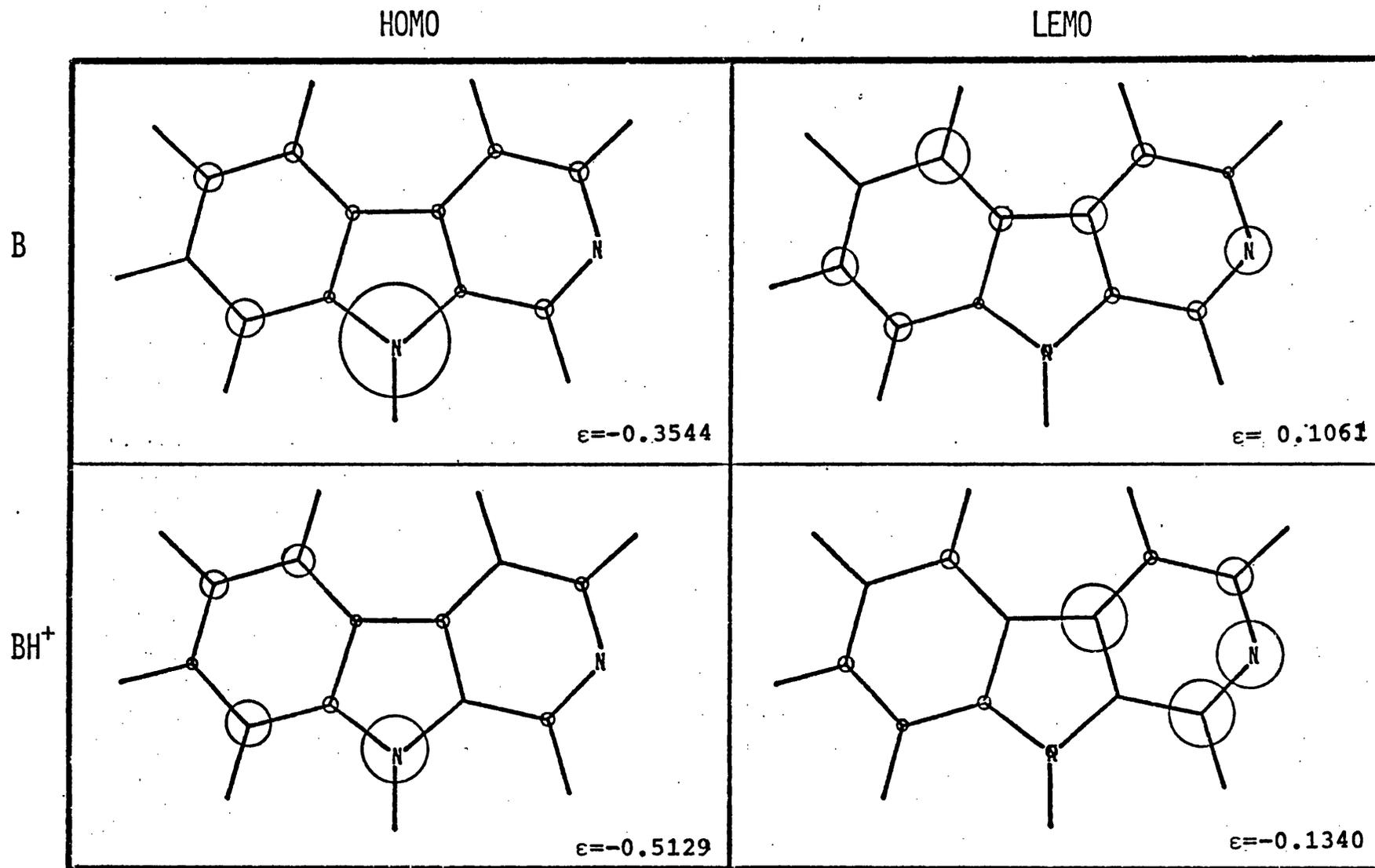


Figura 3.8.- Molécula VII . Orbitales moleculares frontera. Método INDO

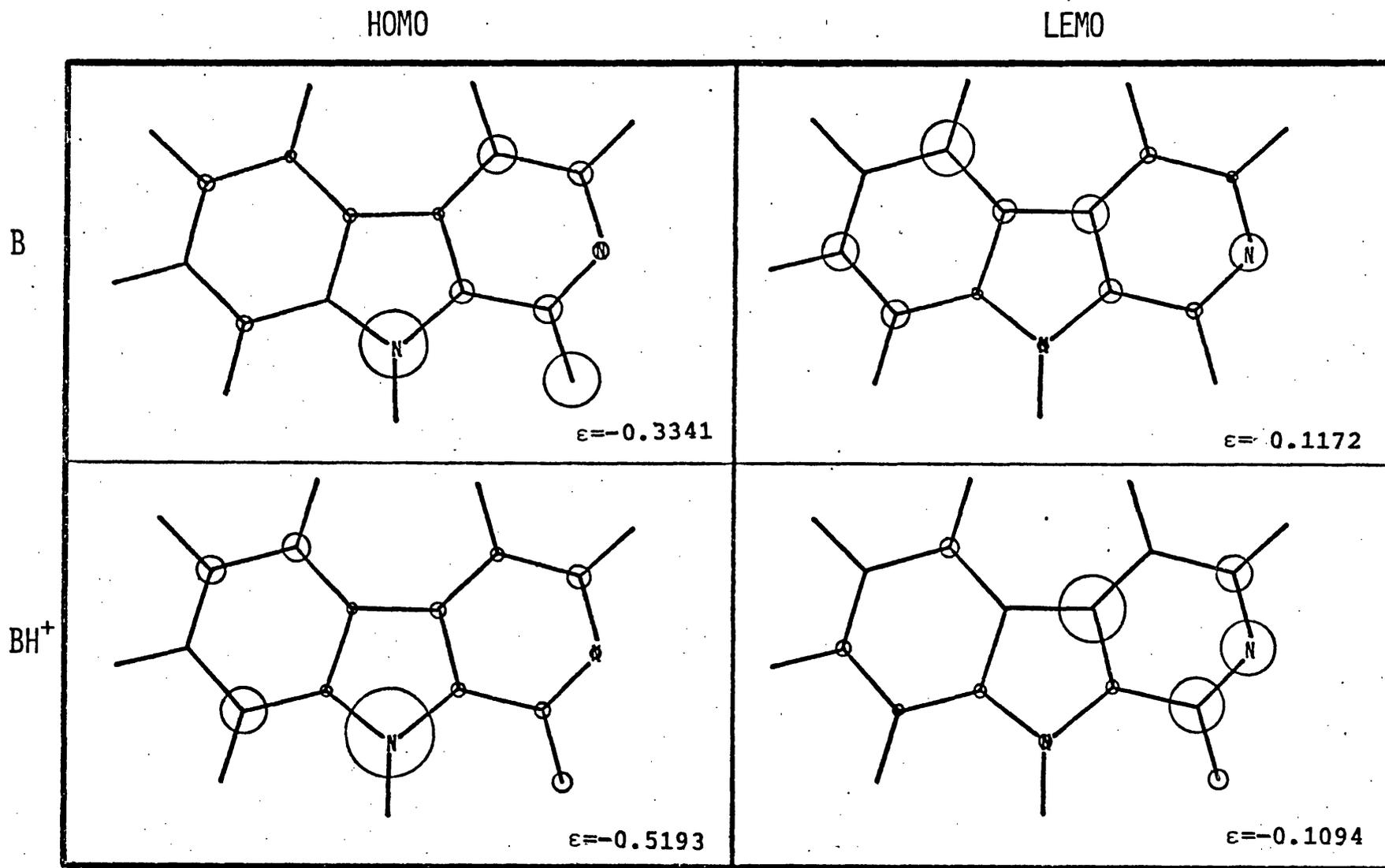


Figura 3.9.- Molécula VIII . Orbitales moleculares frontera. Método INDO

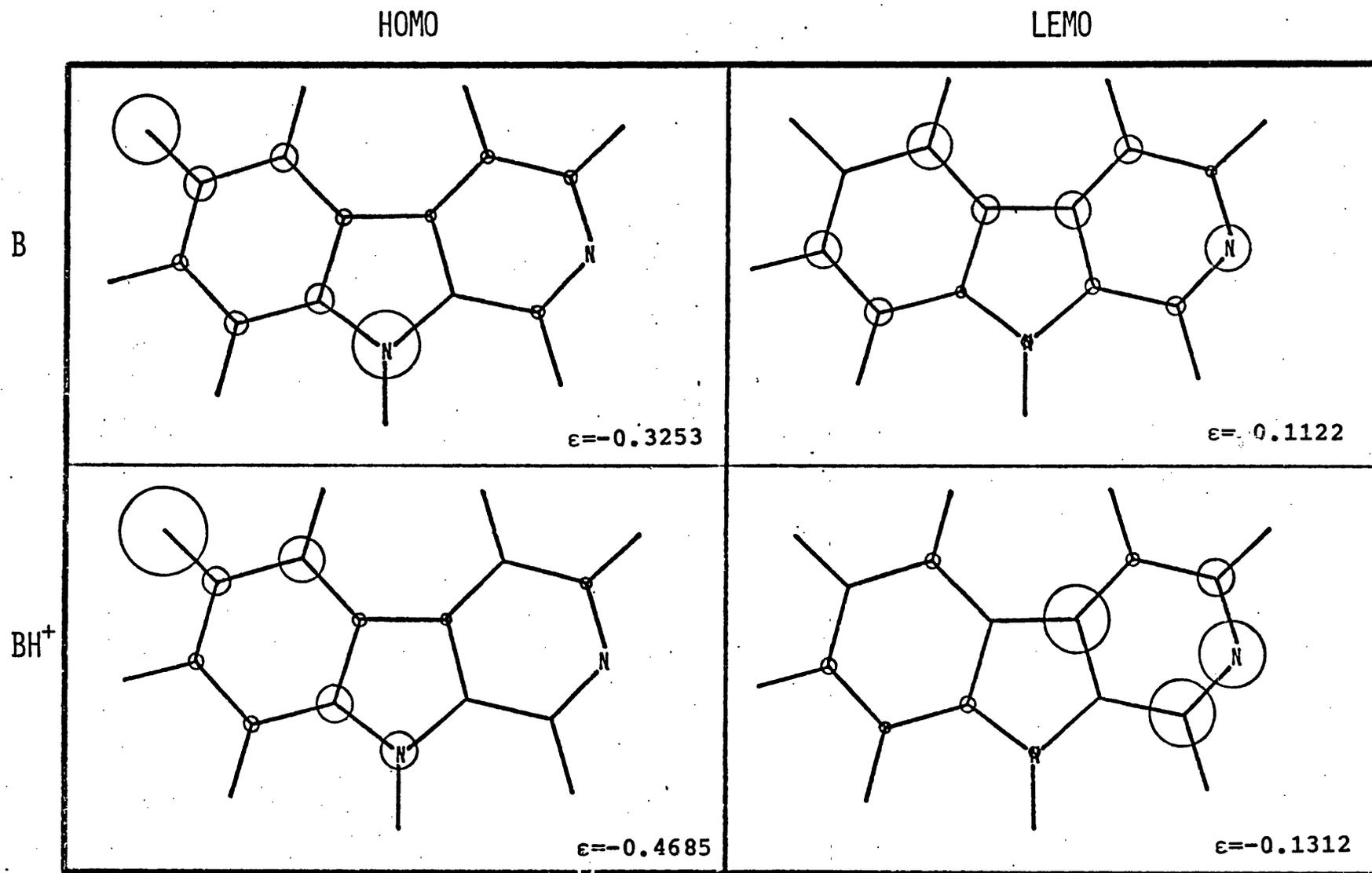


Figura 3.10.- Molécula IX . Orbitales moleculares frontera. Método INDO

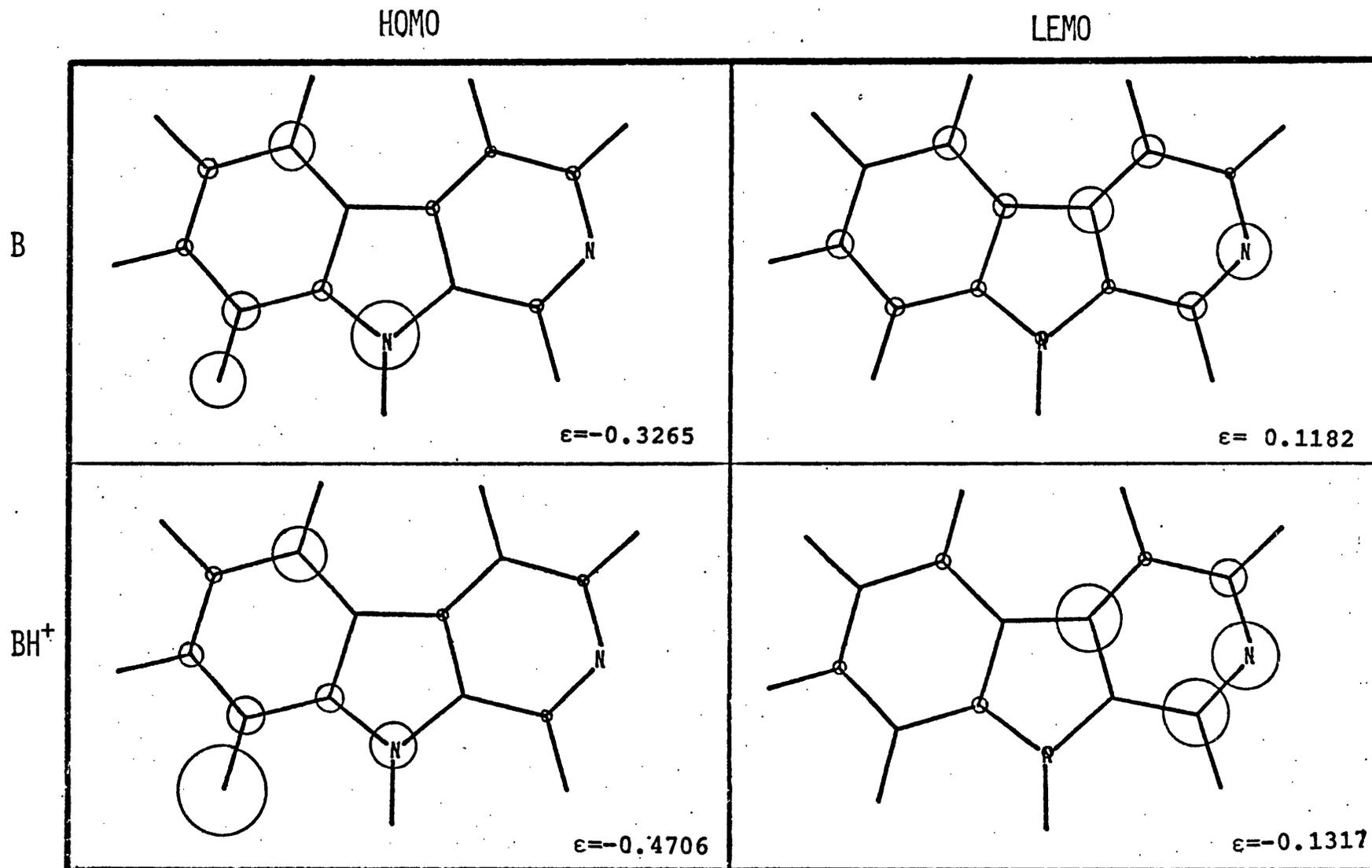


Figura 3.11.- Molécula X . Orbitales moleculares frontera. Método INDO

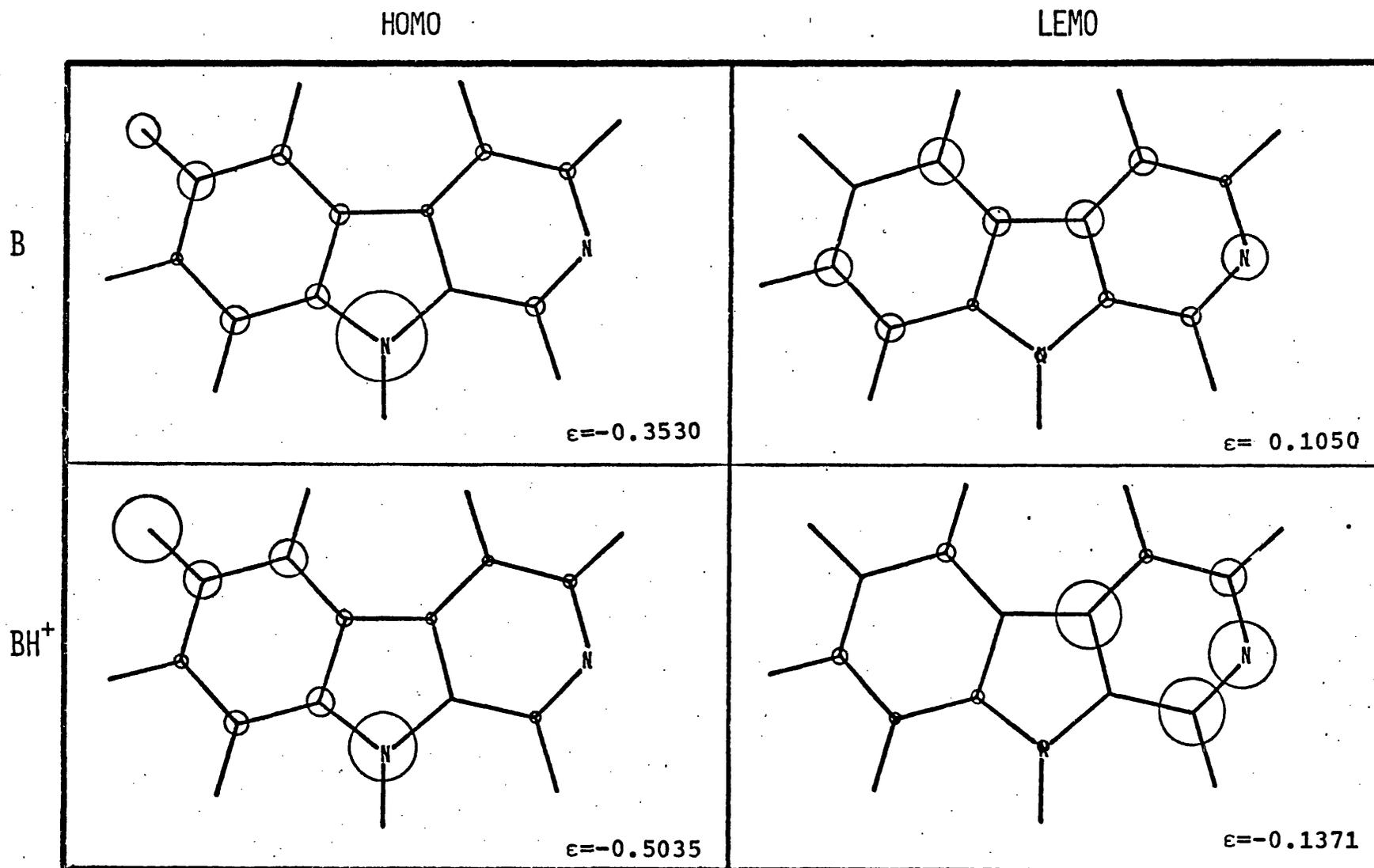


Figura 3.12.- Molécula XI . Orbitales moleculares frontera. Método INDO

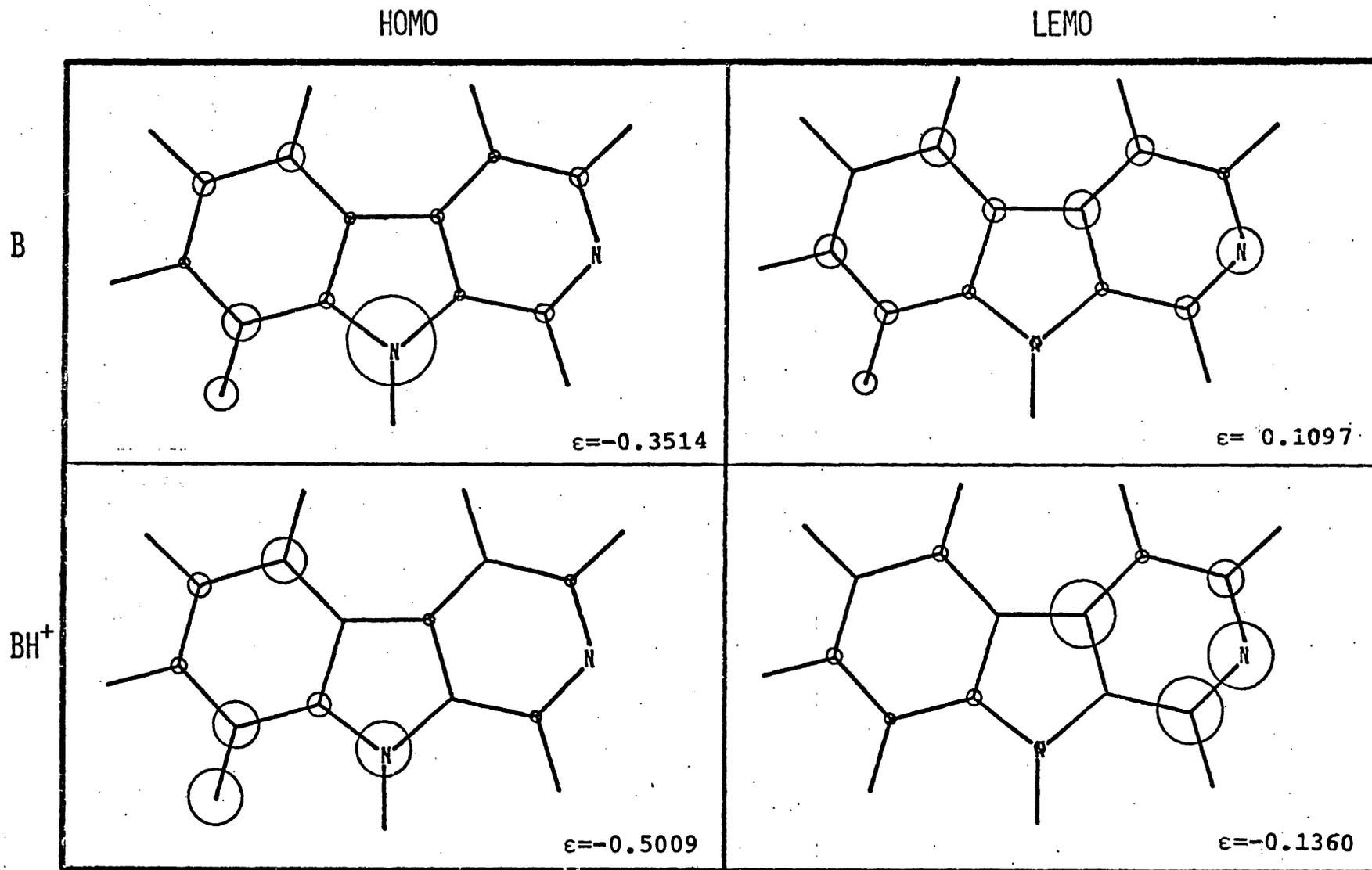
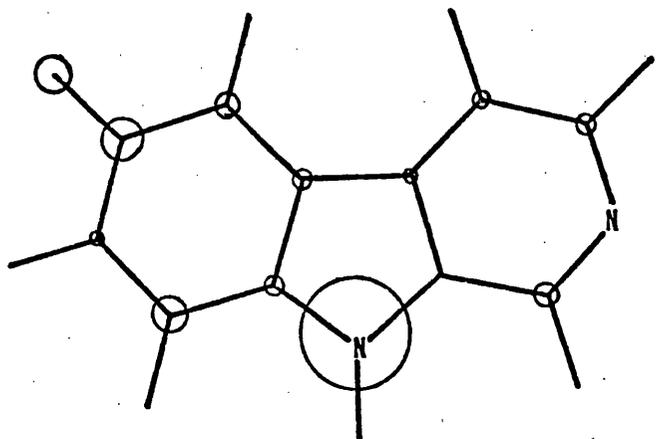


Figura 3.13.- Molécula XII . Orbitales moleculares frontera. Método INDO

B

HOMO

 $\epsilon = -0.3458$

LEMO

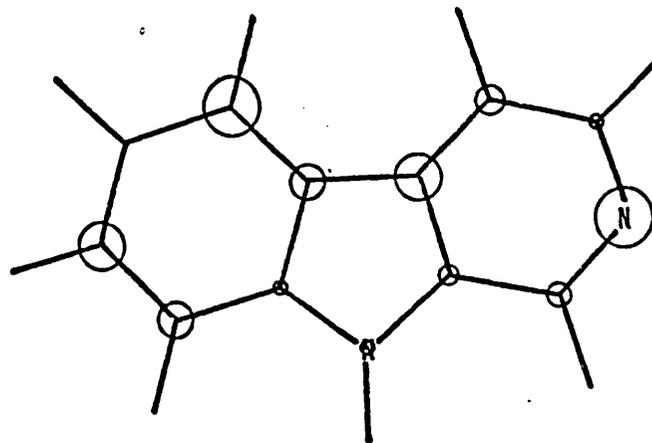
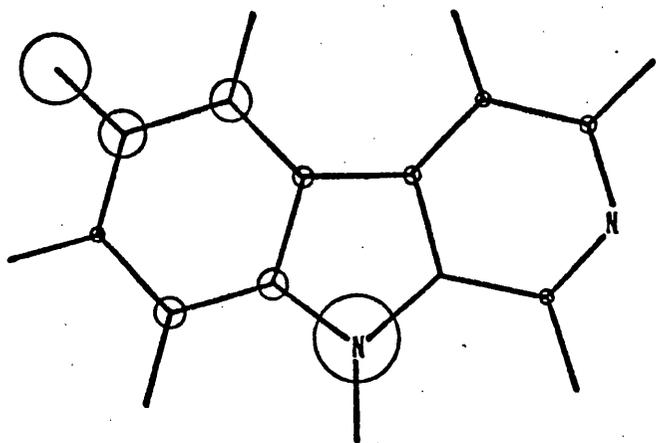
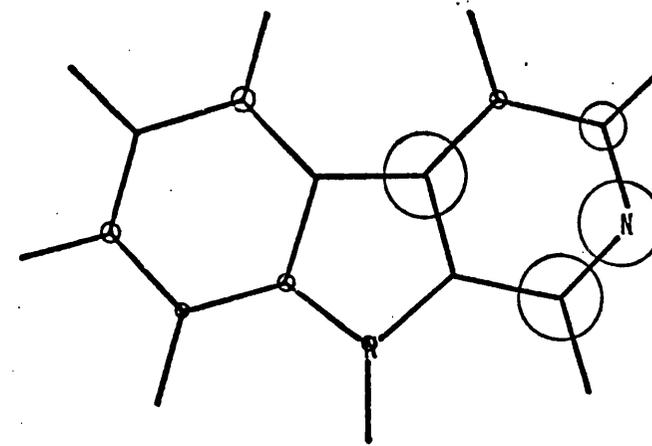
 $\epsilon = 0.1043$ BH⁺ $\epsilon = -0.4963$  $\epsilon = -0.1355$

Figura 3.14.- Molécula XIII . Orbitales moleculares frontera. Método INDO

En las Figuras 3.2 a 3.14 y en el Apéndice A, se han esquematizado los orbitales frontera, representando su densidad electrónica sobre cada átomo, por un círculo centrado sobre dicho átomo, cuya área es proporcional al valor correspondiente a C_{mA}^2 y $C_{(m+1)A}^2$. Sólo se representan las contribuciones superiores al 1%.

Cada figura, consta de cuatro diagramas, que corresponden a las densidades electrónicas de los OM frontera, de las moléculas básicas(B) y protonada(BH^+). Al pie de cada diagrama se indica el valor de la energía (u.a.) del correspondiente OM.

Las Figuras 3.2 a 3.14, corresponden a los resultados obtenidos por el método INDO, y en el Apéndice A se indican los correspondientes resultados CNDO/2.

3.2.2 Cargas atómicas. Momento dipolar.

Los valores obtenidos para estos índices, se indican por medio de diagramas moleculares representados en las Figuras 3.15 a 3.28.

Cada figura, consta de cuatro diagramas que corresponden a las cargas atómicas de las moléculas, básica(B) y protonada(BH^+), obtenidas por ambos métodos, INDO y CNDO/2. En los mismos diagramas y con caracteres cursivos se indican los valores correspondientes a las cargas π . Al pie de cada diagrama se indica el valor del momento dipolar, μ (Debyes), correspondiente a la molécula.

INDO

CNDO/2

B

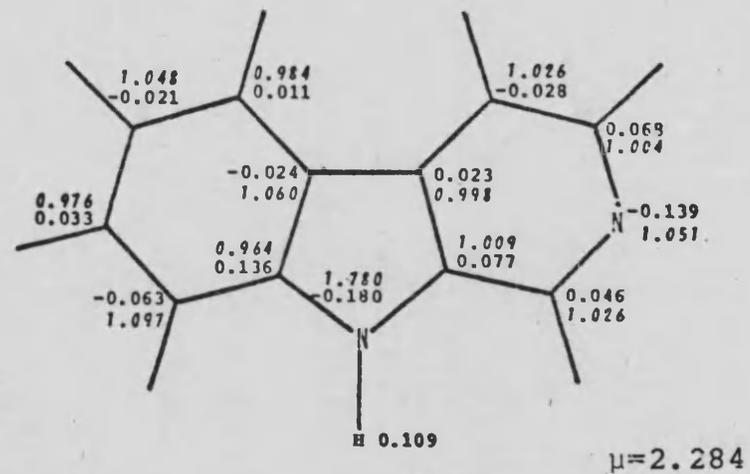
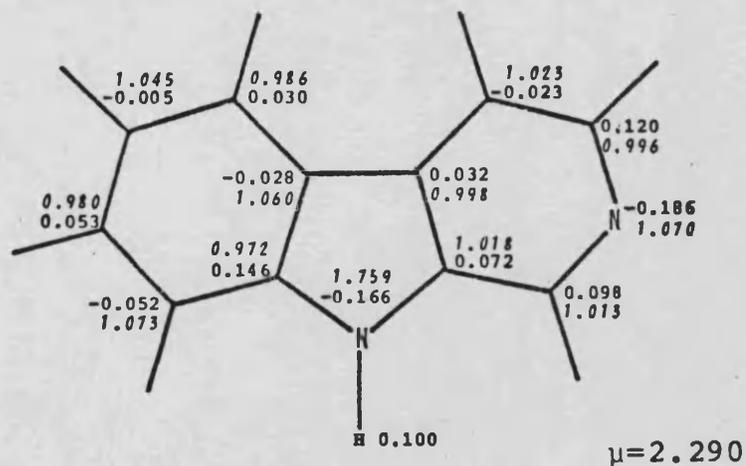
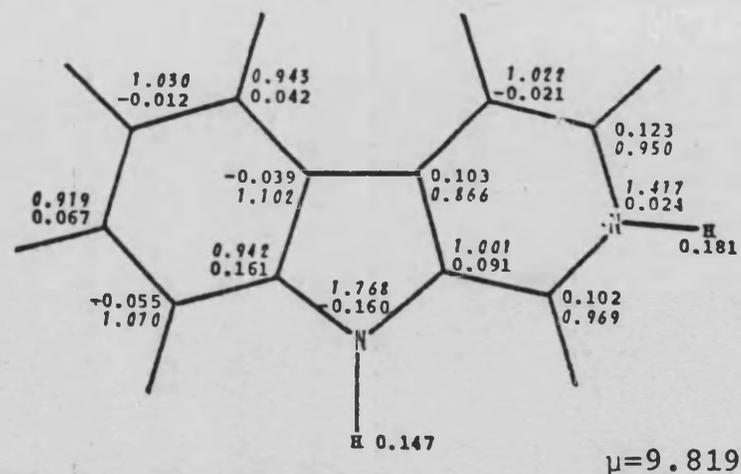
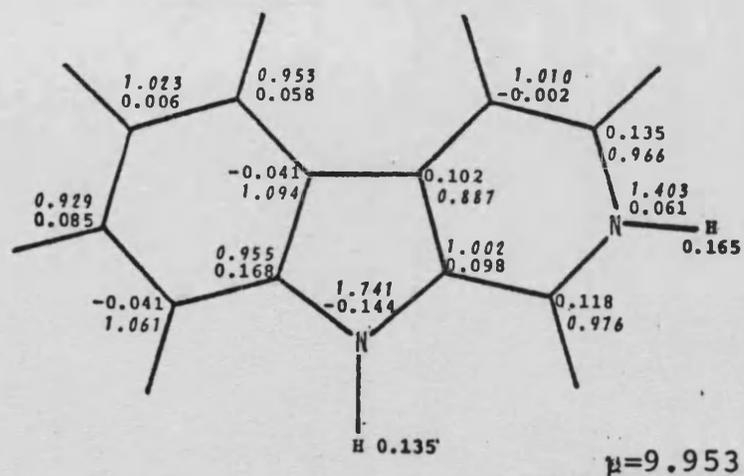
BH⁺

Figura 3.15.- Molécula I . Indices electrónicos (e) y momento dipolar (D)

INDO

CNDO/2

B

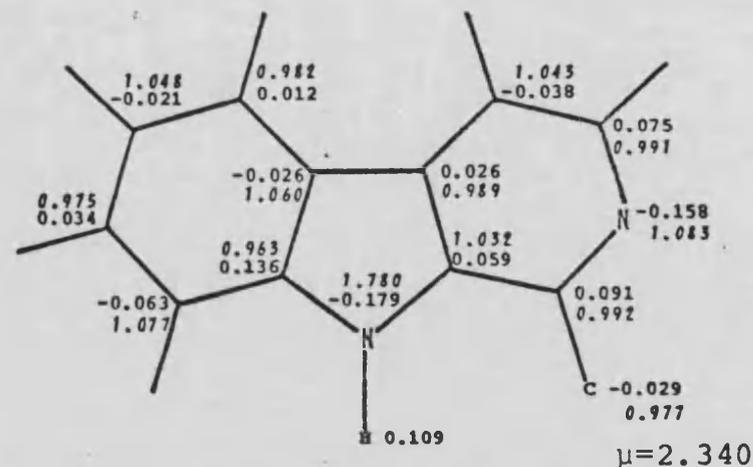
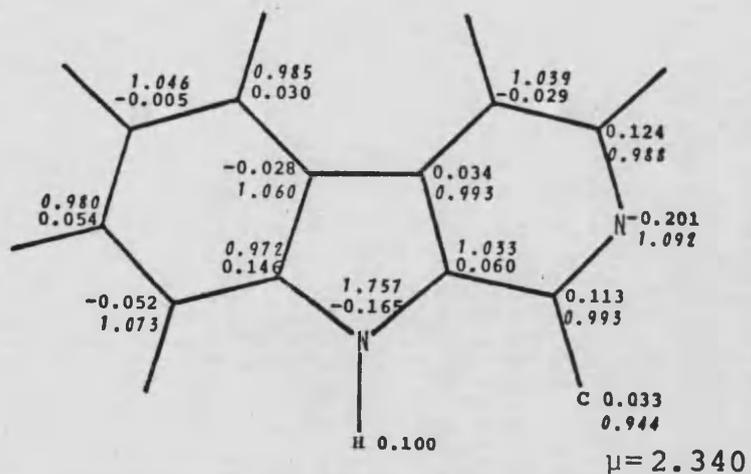
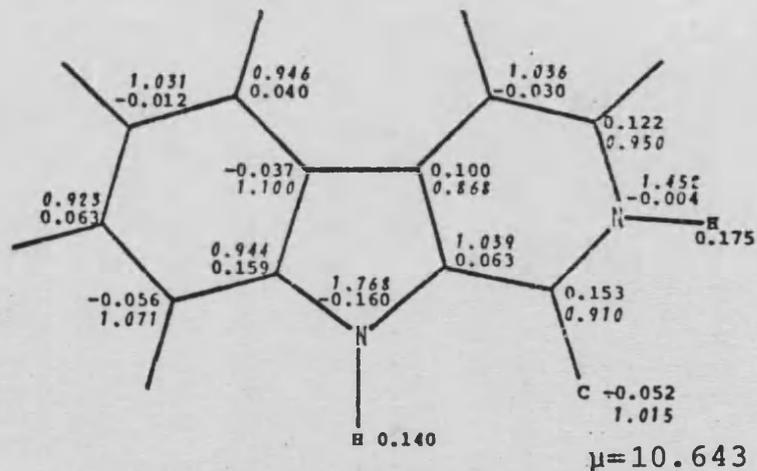
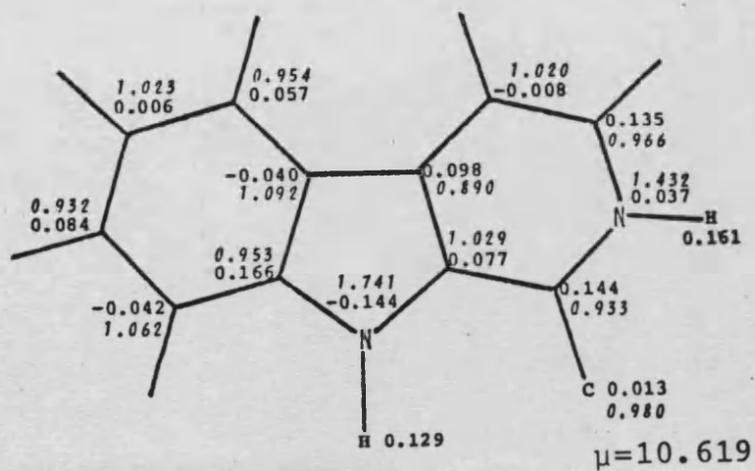
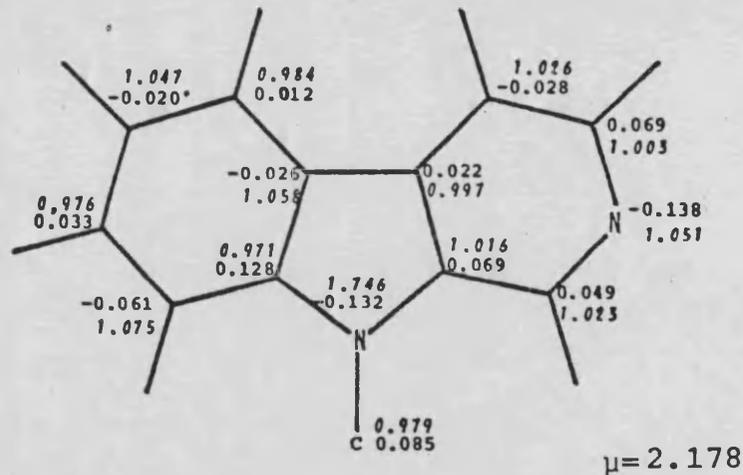
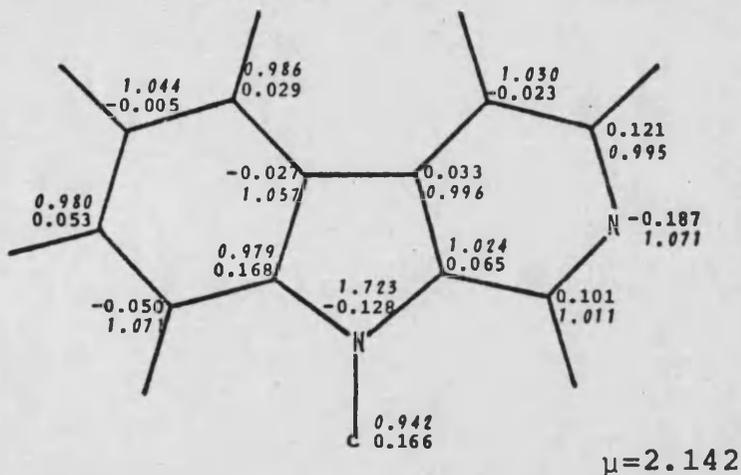
BH⁺

Figura 3.16.- Molécula II . Indices electrónicos (e) y momento dipolar (D)

INDO

CNDO/2

B



BH⁺

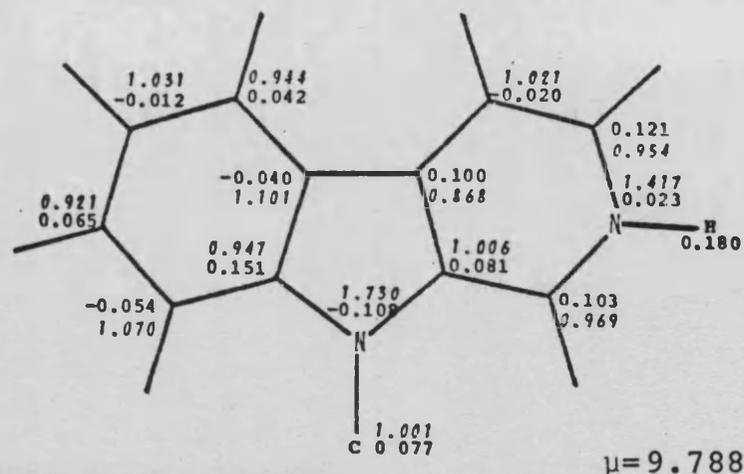
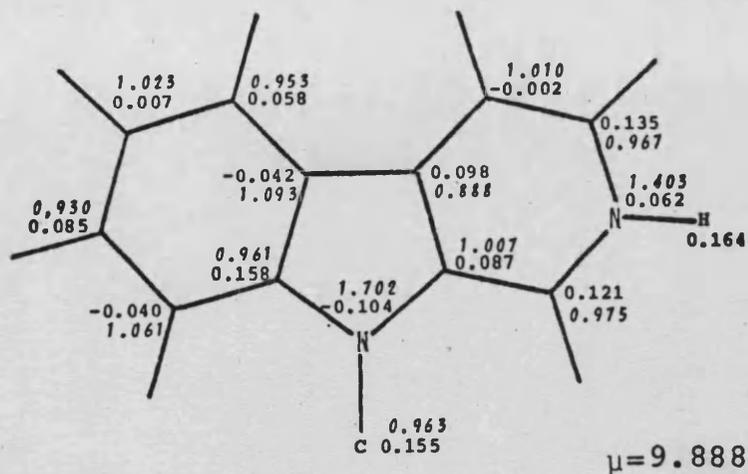
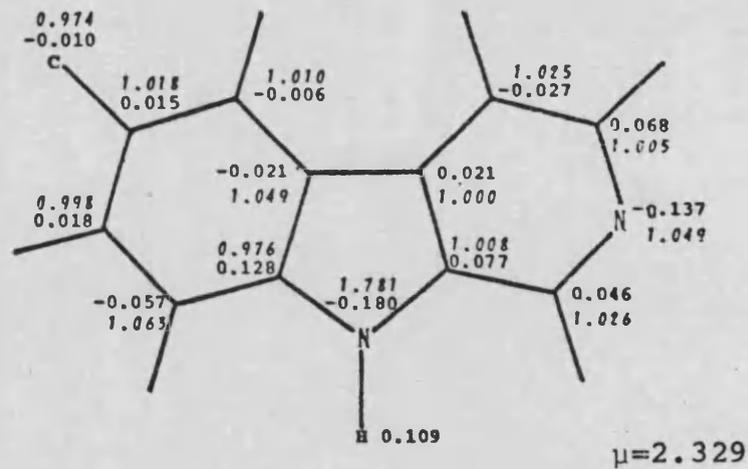
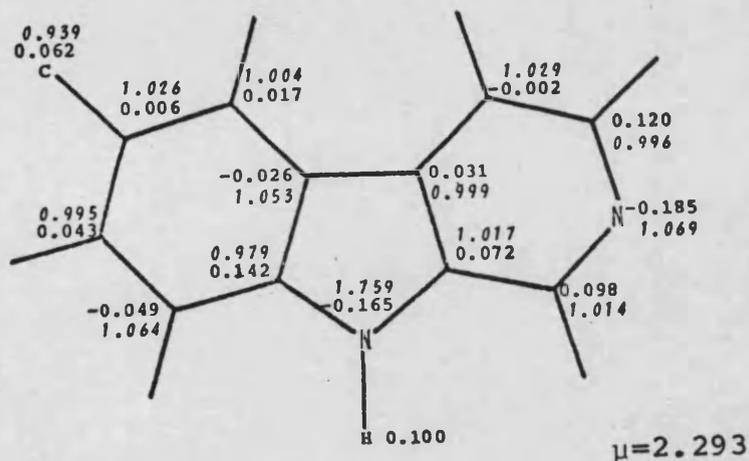


Figura 3.17.- Molécula III . Indices electrónicos (e) y momento dipolar (D)

INDO

CNDO/2

B



BH⁺

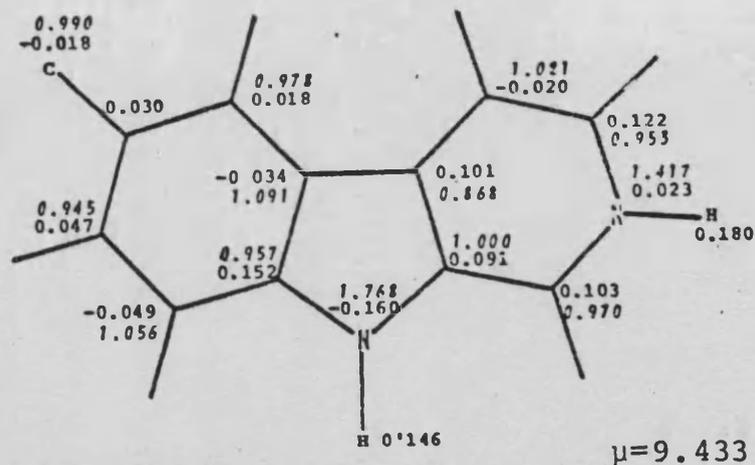
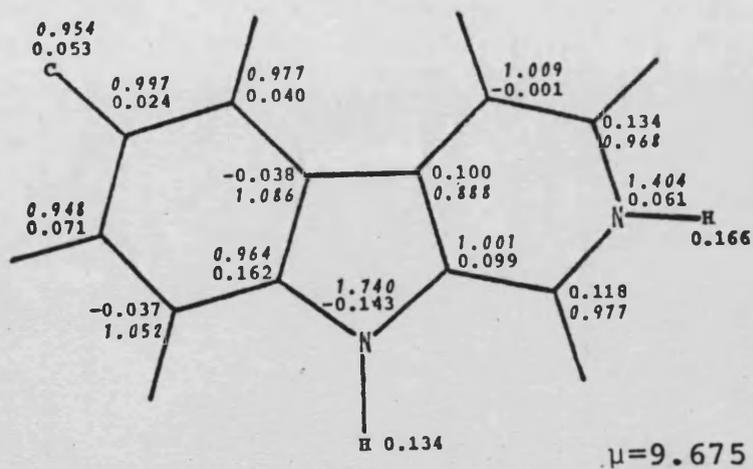
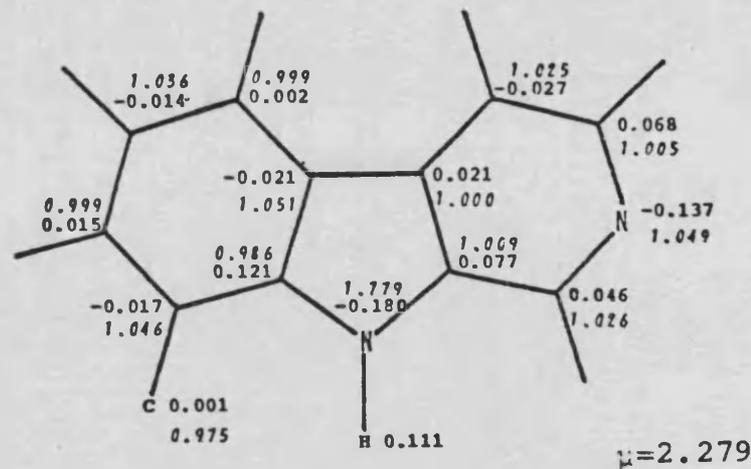
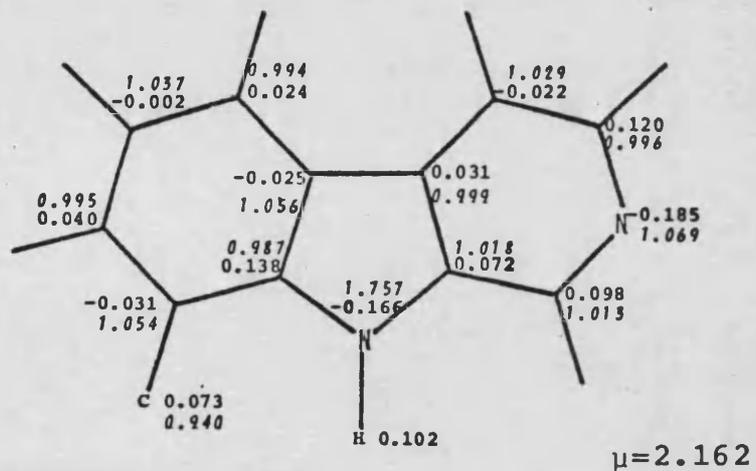


Figura 3.18.- Molécula IV . Indices electrónicos (e) y momento dipolar (D)

INDO

CNDO/2

B



BH⁺

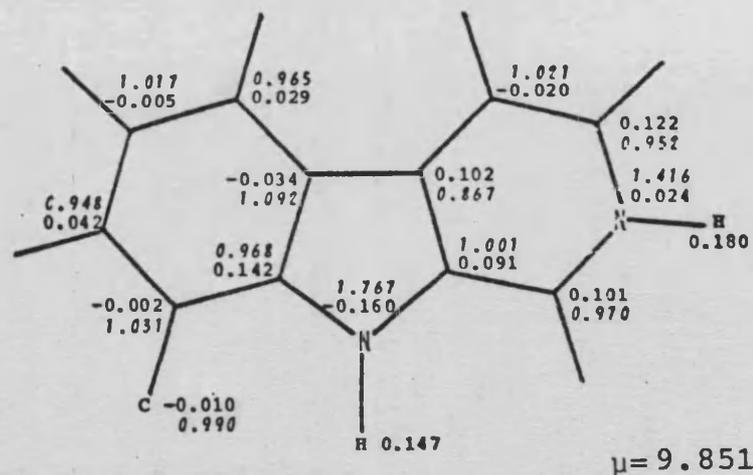
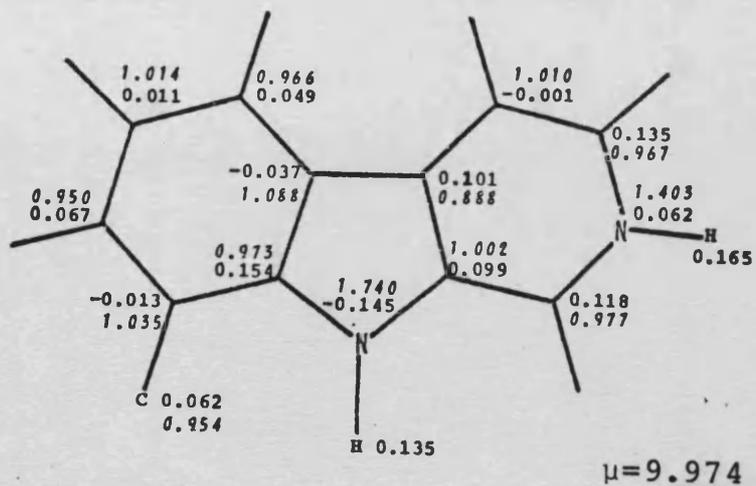
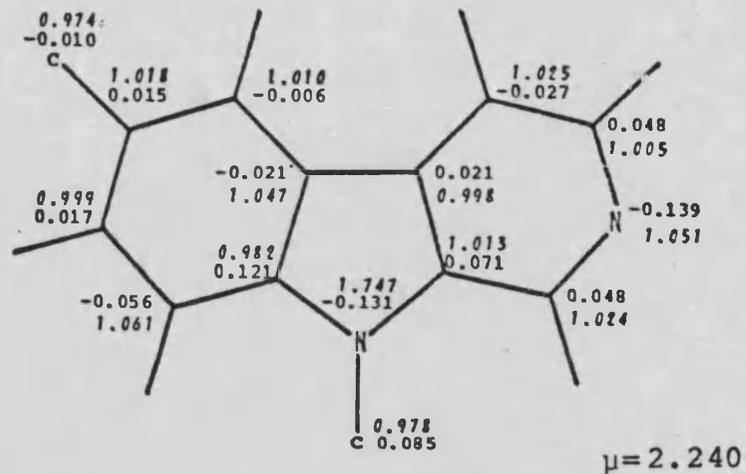
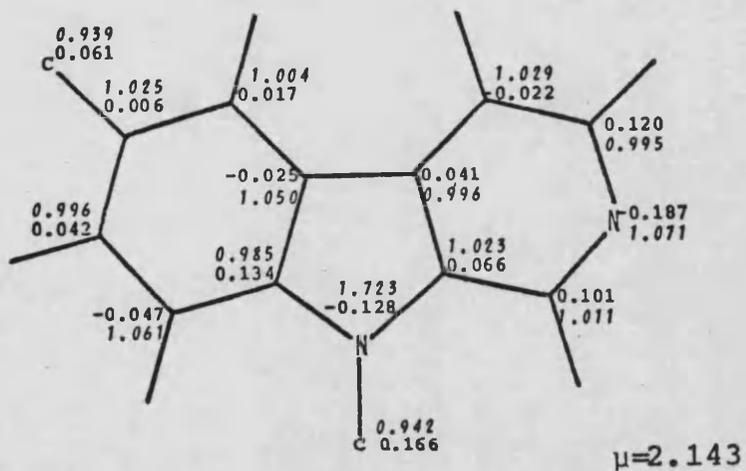


Figura 3.19.- Molécula V . Indices electrónicos (e) y momento dipolar (D)

INDO

CNDO/2

B



BH⁺

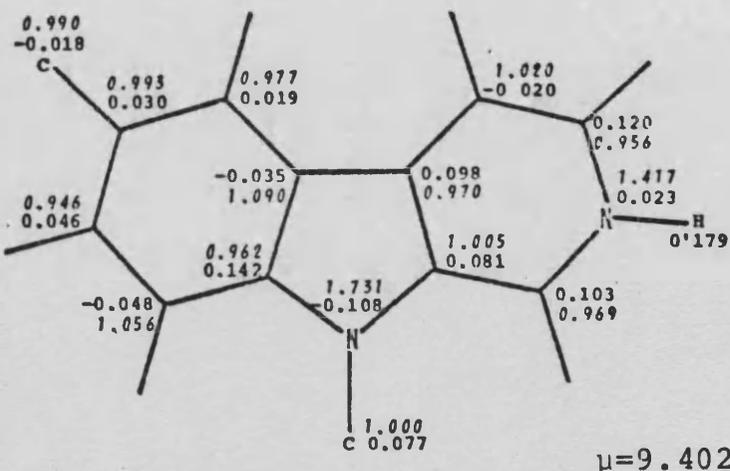
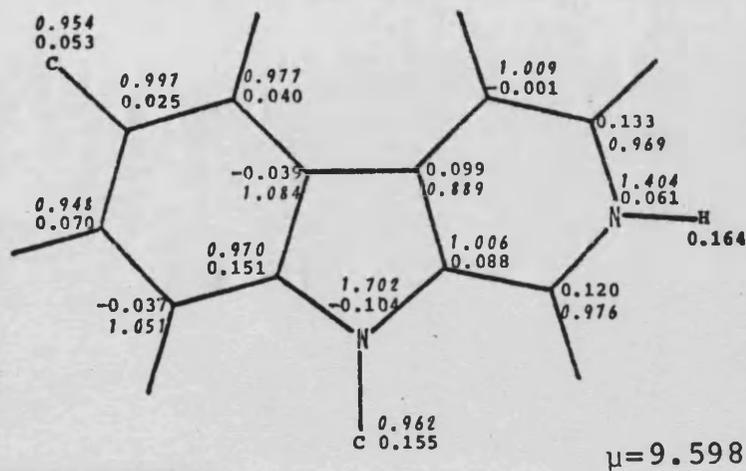
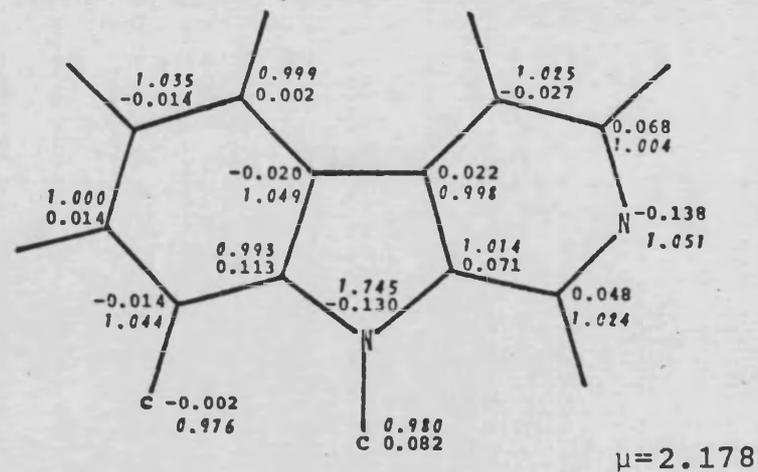
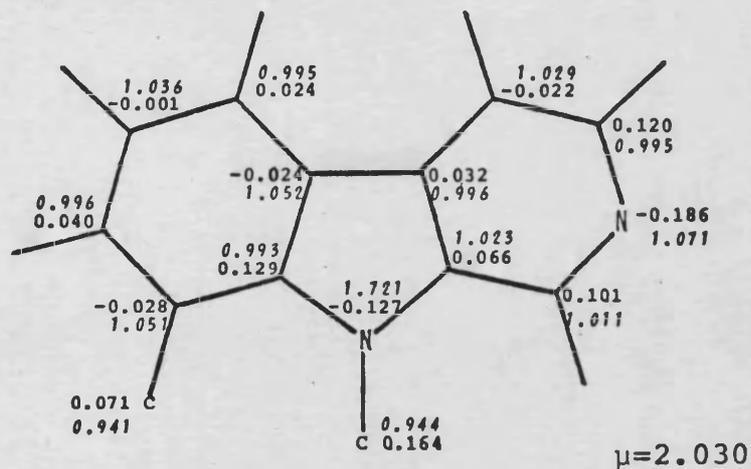


Figura 3.20.- Molécula VI . Indices electrónicos (e) y momento dipolar (D)

INDO

CNDO/2

B



BH⁺

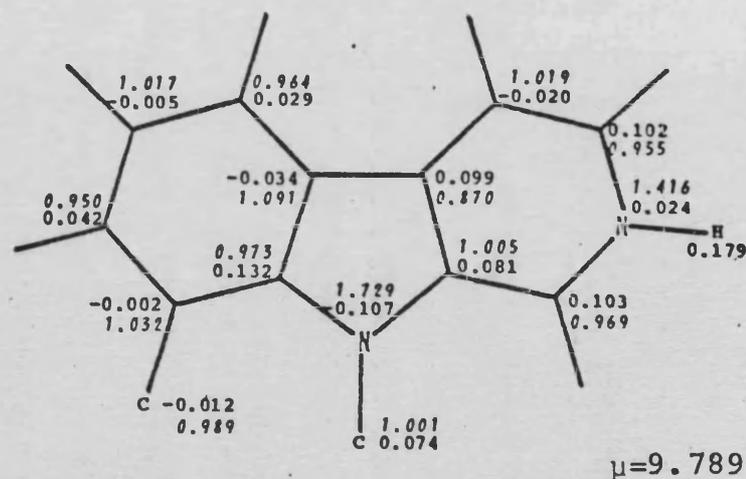
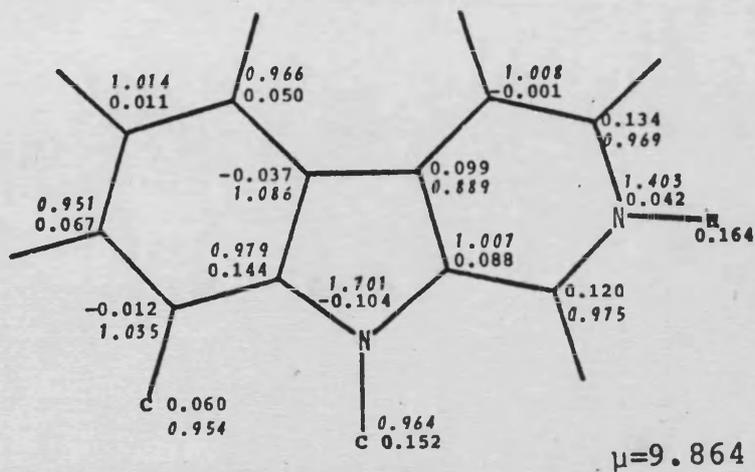
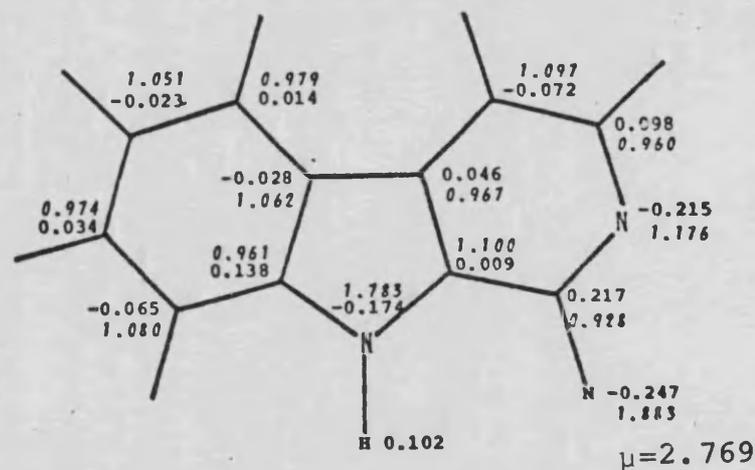
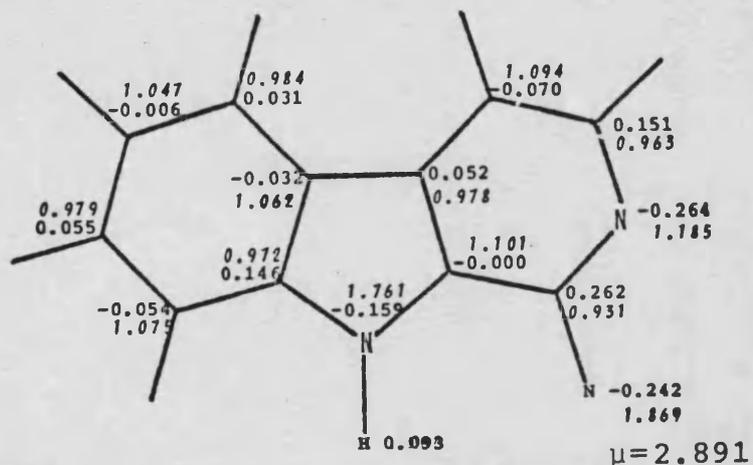


Figura 3.21.- Molécula VII . Indices electrónicos (e) y momento dipolar (D)

INDO

CNDO/2

B



BH⁺

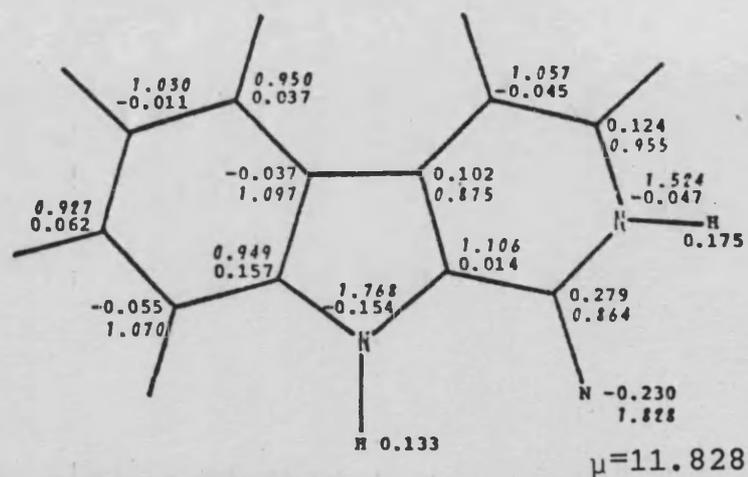
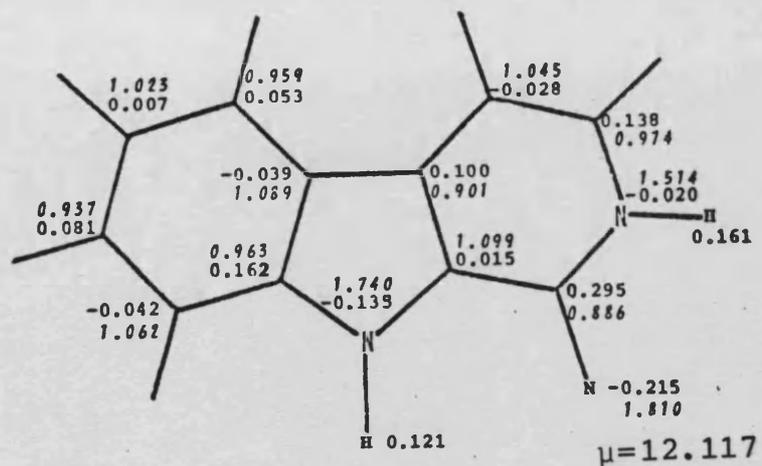
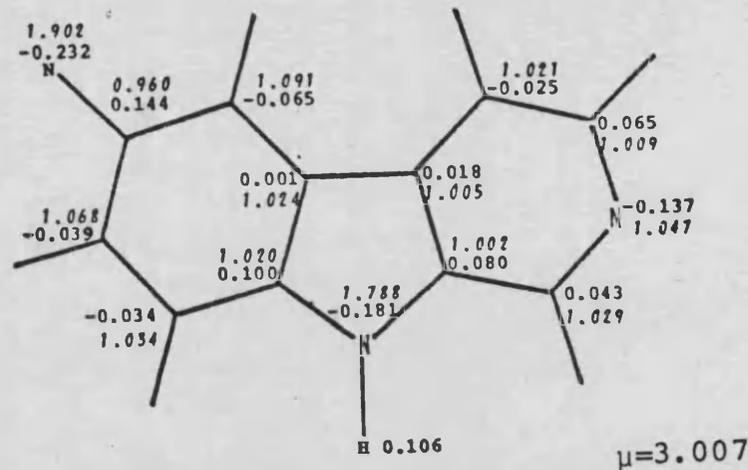
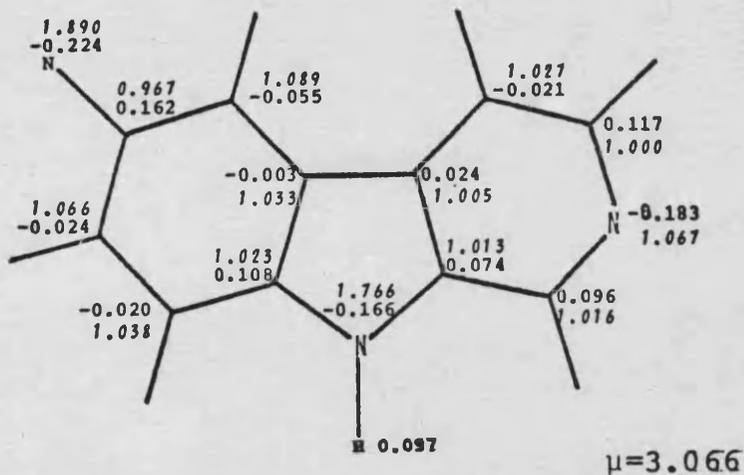


Figura 3.22.- Molécula VIII . Indices electrónicos (e) y momento dipolar (D)

INDO

CNDO/2

B



BH⁺

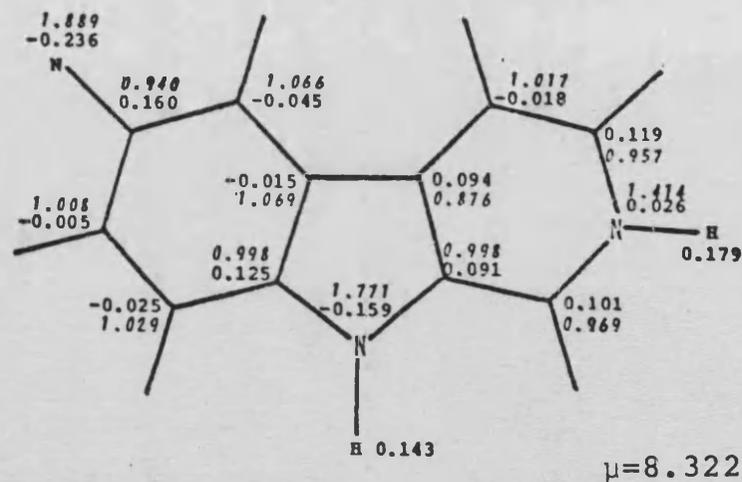
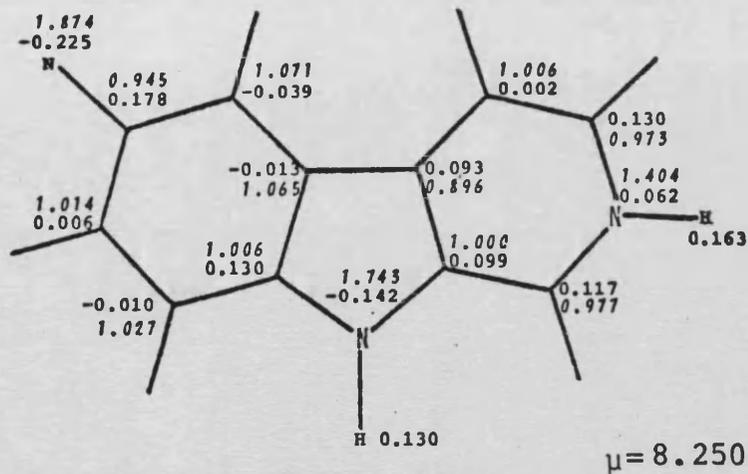


Figura 3.23.- Molécula IX . Indices electrónicos (e) y momento dipolar (D)

INDO

CNDO/2

B

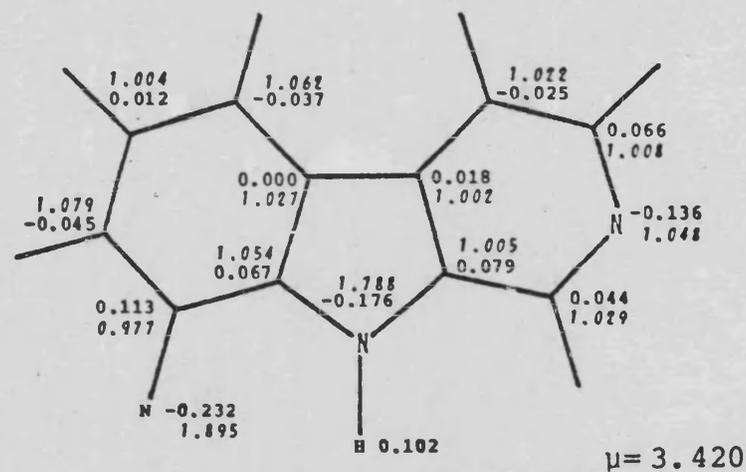
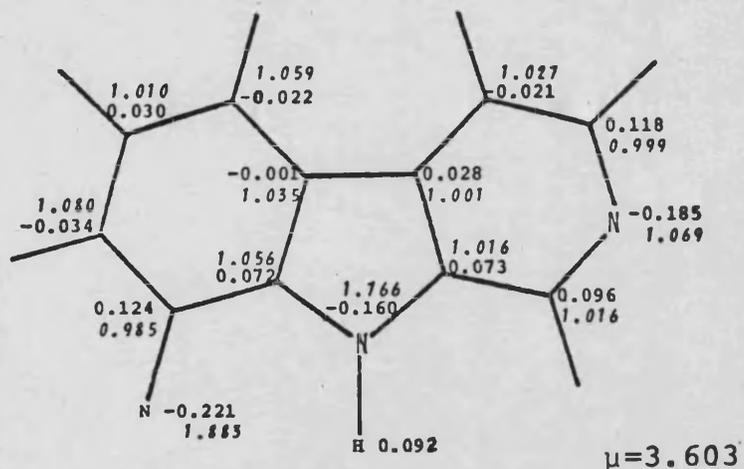
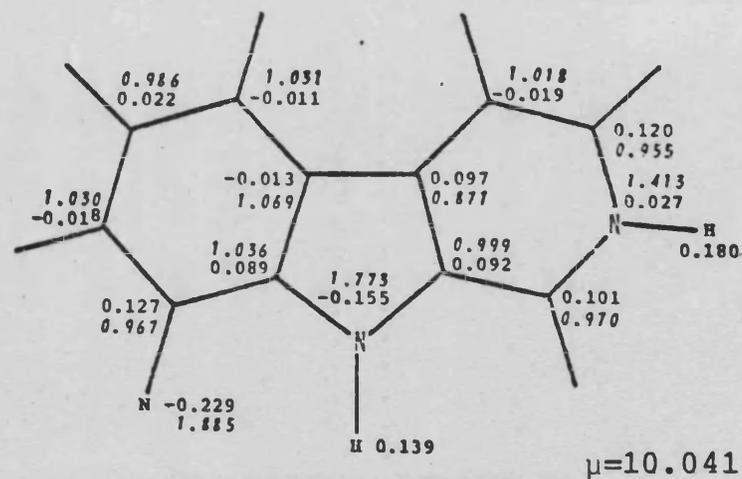
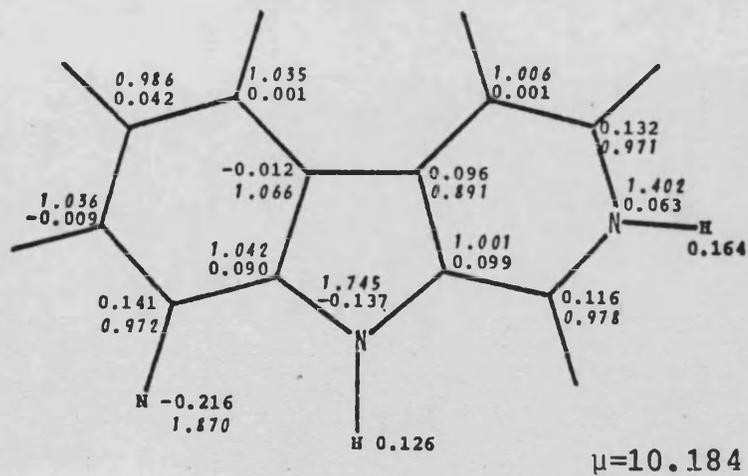
BH⁺

Figura 3.24.- Molécula X . Indices electrónicos (e) y momento dipolar (D)



INDO

CNDO/2

B

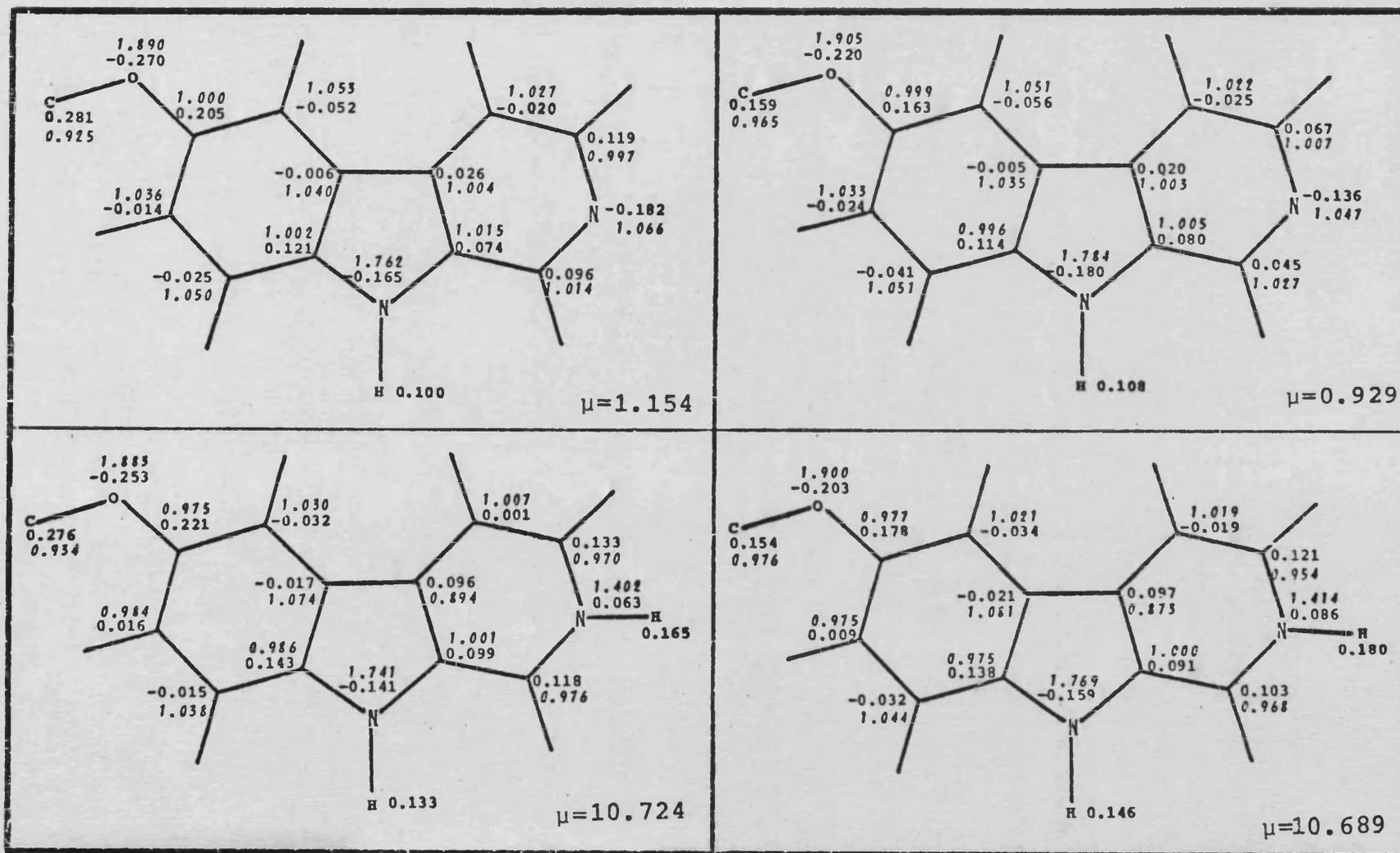
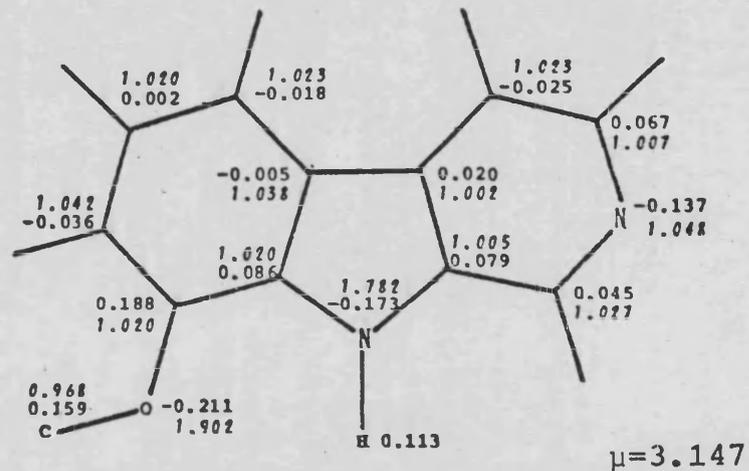
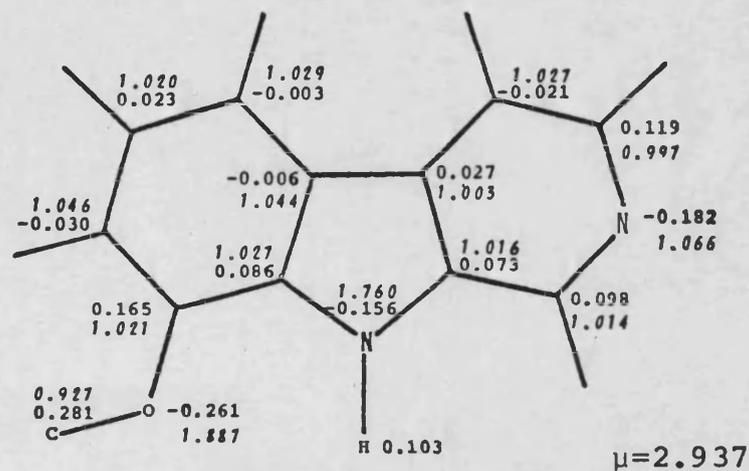


Figura 3.25.- Molécula XI . Indices electrónicos (e) y momento dipolar (D)

INDO

CNDO/2

B



BH⁺

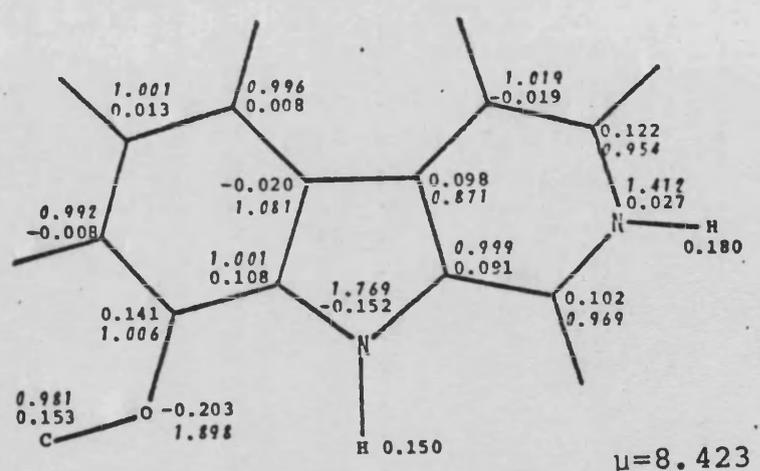
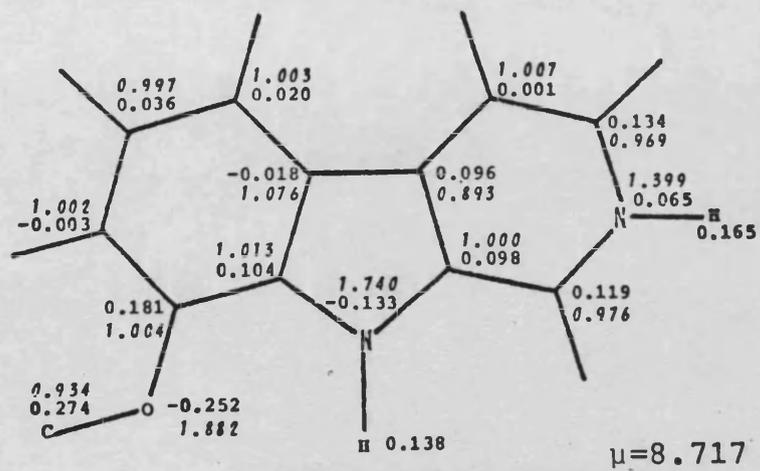
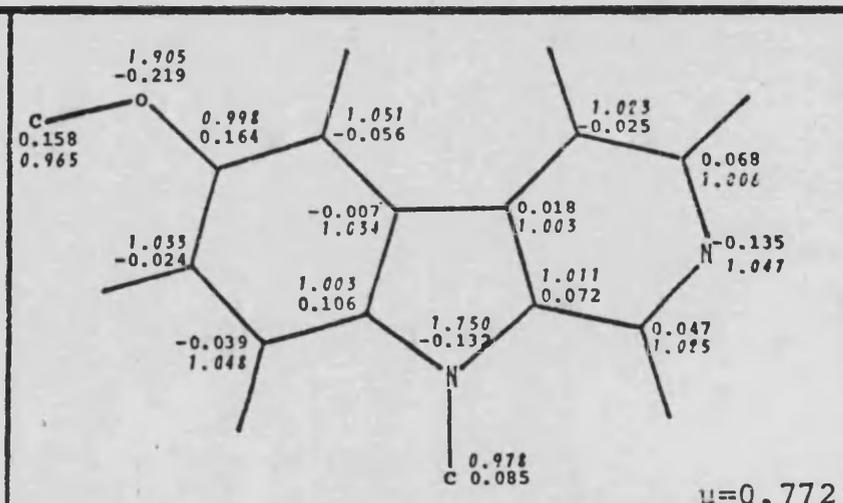
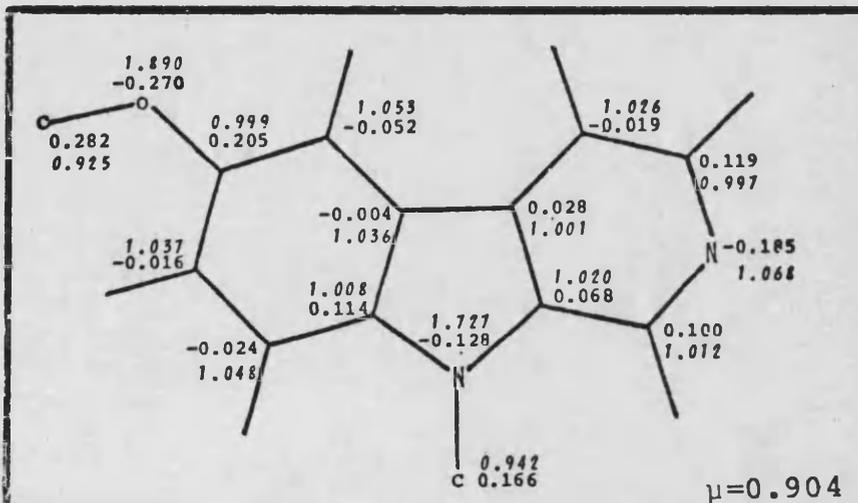


Figura 3.26.- Molécula XII . Indices electrónicos (e) y momento dipolar (D)

INDO

CNDO/2

B



BH⁺

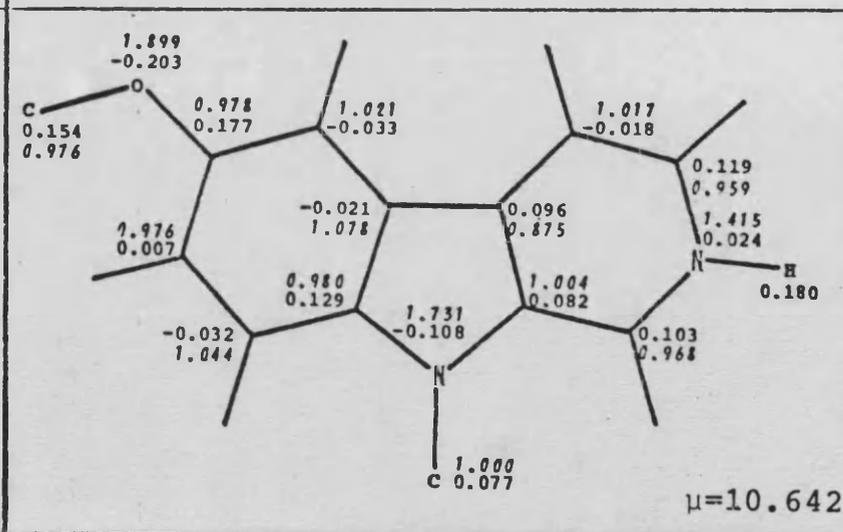
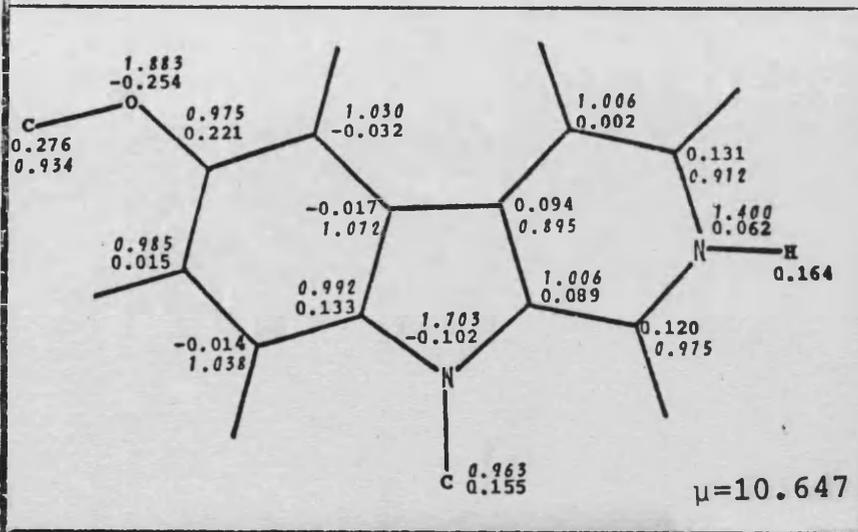


Figura 3.27.- Molécula XIII . Indices electrónicos (e) y momento dipolar (D)

MOLECULA XIV

MOLECULA XV

B

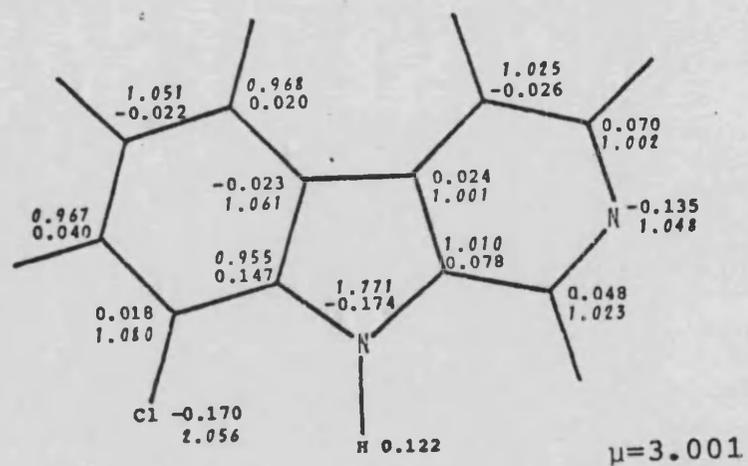
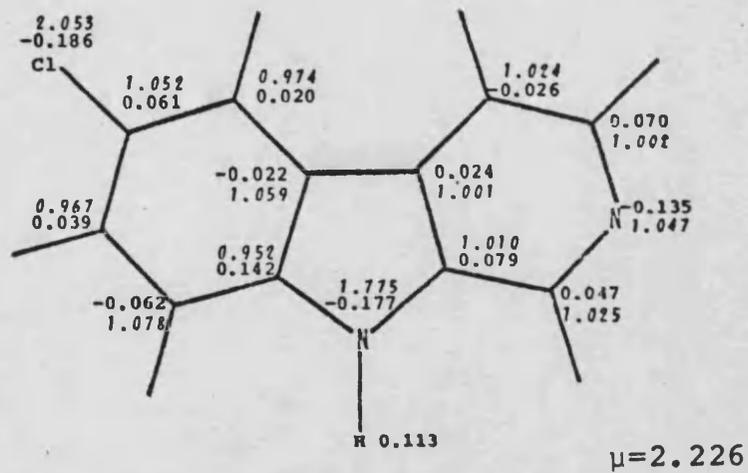
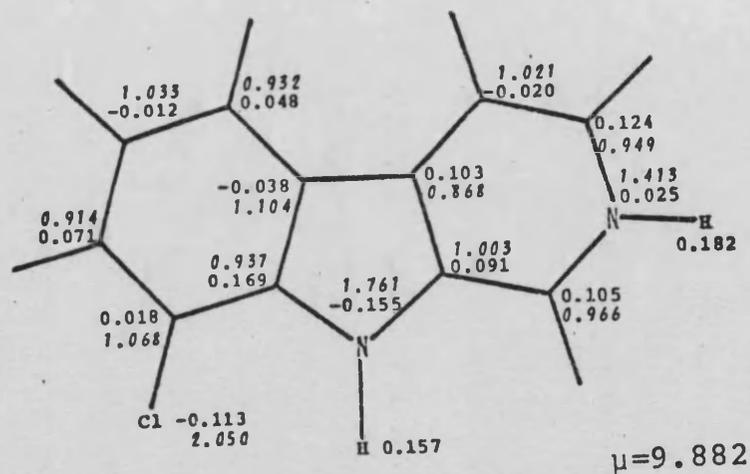
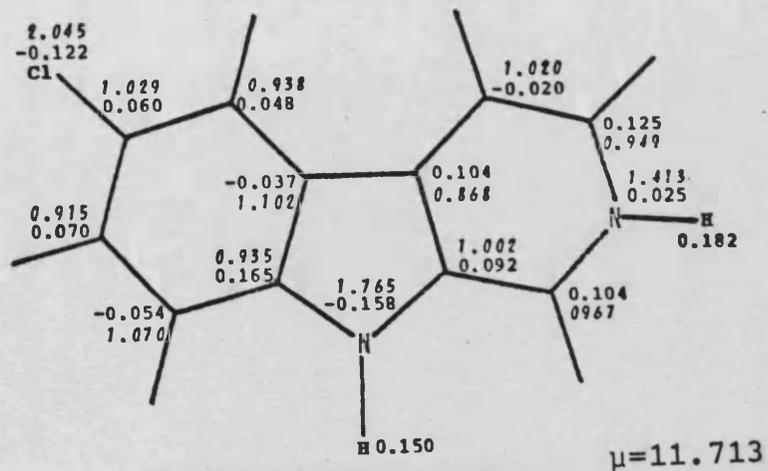
BH⁺

Figura 3.28.- Indices electr3nicos (e) y momento dipolar (D) . CNDO/2

Puede observarse en estos diagramas, que los resultados INDO reflejan de mejor forma las características electrónicas de ambos átomos de nitrógeno, piridínico(N_2) y pirrólico(N_9), ya que en este método se introducen las integrales de cambio monocéntricas que dan una imagen más adecuada de las interacciones que tienen lugar entre dos electrones con spines paralelos ó antiparalelos, particularmente si se encuentran sobre el mismo átomo.

En lo sucesivo, las discusiones se harán casi exclusivamente sobre la base de los resultados INDO, en lo referente a cuestiones de reactividad donde se consideran los índices electrónicos atómicos. No obstante los resultados CNDO/2 serán tenidos en cuenta en aquellas cuestiones, como son las energías moleculares, en que los resultados de ambos métodos poseen cierto grado de extrapolación, permitiendo el estudio de los derivados clorados, moléculas XIV y XV.

3.2.3 Reactividad química.

Del estudio de los diagramas correspondientes a la distribución de los orbitales frontera y a las cargas atómicas puede deducirse lo siguiente:

(a) la distribución prácticamente simétrica del orbital HOMO sobre la estructura tricíclica plana de la β -Carbolina(I), tiene como caracter más relevante la fuerte localización(~40%) sobre el átomo de N-pirrólico(N_9), sien

do mucho menor sobre los átomos C_6 y C_8 (10.5 y 12% respectivamente) y ligeramente más débil sobre los átomos C_1 y C_3 (9%). A excepción de lo que sucede en los derivados aminados (VIII, IX y X) el efecto de la sustitución no altera sustancialmente esta distribución que por tanto es característica de la serie. En general, hay un aumento de la localización del HOMO sobre la posición donde se efectúa la sustitución, y sobre la posición "para" respecto de aquella. En los derivados aminados, Figuras 3.9 a 3.11, el átomo de nitrógeno del grupo $-NH_2$, posee una densidad del orbital HOMO comparable a la del N-pirrólico (23%).

La protonación del N-piridínico de la β -Carbolina (I) tiene como efecto la pérdida de localización del HOMO sobre el anillo piridínico, y una ligera disminución sobre el N-pirrólico, en general. Otra vez, los derivados aminados se desvían del comportamiento general, en ellos la protonación modifica profundamente dicha distribución, dependiendo de la posición del grupo amino. Así, la molécula VIII adquiere una estructura π -electrónica comparable al resto de la serie, y las moléculas IX y X poseen ahora una fuerte localización (~30%) sobre el nitrógeno del grupo amino.

(b) El orbital LEMO presenta una distribución más deslocalizada por toda la estructura triciclíca plana, que prácticamente no es alterada por la sustitución. Las posiciones de mayor densidad en este sentido son N_2 , C_5 , C_7 y C_{11} . En las especies protonadas cambia esta distribución,

concentrando la densidad del LEMO sobre los átomos C_1 , N_2 , C_{11} (~22%) y C_3 (12%).

(c) En los diagramas correspondientes a las cargas atómicas, Figuras 3.15 a 3.28, se pone de manifiesto la existencia de una distribución electrónica regular (átomos poco cargados) sobre la estructura plana de la β -Carbolina, salvo en lo que a los átomos de nitrógeno se refiere, pues en ellos se producen excesos de carga importantes ($Q_2 = -0.186$ y $Q_9 = -0.166$). El efecto de la sustitución prácticamente sólo afecta a la carga del átomo al que se une el sustituyente y a la de los átomos en posición "orto" respecto de él. La bisustitución tiene un efecto análogo. Por otra parte, la carga positiva aportada por el protón, se distribuye homogéneamente por todo el sistema molecular, sin localizarse en ninguna región específica. Concretamente puede observarse del análisis de las Figuras 3.15 a 3.28 que el defecto de carga que aporta el protón se compensa por una polarización de la nube π hacia el anillo piridínico, y concretamente sobre el átomo de N-piridínico. No obstante, puede apreciarse que la distribución de densidad del HOMO no es afectada significativamente con la protonación, salvo en los derivados aminados.

Estas consideraciones generales teniendo en cuenta el carácter π de los OM frontera, ponen de manifiesto la distinta naturaleza electrónica de ambos átomos de nitrógeno, así como el comportamiento peculiar de los derivados aminados.

Los átomos N_9 , C_6 y C_8 a priori pueden considerarse como las posiciones sobre la estructura tricíclica plana más susceptibles frente a ataques por reactivos electrófilos, hecho que está de acuerdo con la mayor facilidad de obtención de derivados de la β -Carbolina por sustitución

Tabla 3.2.- Análisis de las estructuras electrónicas de los átomos de Nitrógeno, N_2 y N_9 , de la β -Carbolina(I): molécula básica (B) y molécula protonada (BH^+).

| Atomo | Orbital. | B | | BH^+ | |
|-------|---------------------------|-------------------------------|-------|-------------------------------|-------|
| | | Densidades electrónicas Total | | Densidades electrónicas Total | |
| N_2 | 1s | 1.482 | | 1.187 | |
| | 2p _x | 1.516 | 5.186 | 1.139 | 4.939 |
| | 2p _y | 1.117 | | 1.209 | |
| | 2p _z (π) | 1.070 | | 1.403 | |
| N_9 | 1s | 1.233 | | 1.232 | |
| | 2p _x | 1.145 | 5.166 | 1.121 | 5.144 |
| | 2p _y | 1.029 | | 1.050 | |
| | 2p _z (π) | 1.759 | | 1.741 | |



ción electrofílica en dichas posiciones (10,11).

En cambio,, sobre el N-piridínico hay una total ausencia de densidad electrónica del HOMO. Un análisis de las contribuciones σ y π a las cargas atómicas, Tabla 3.2, pone de manifiesto que el N-pirrólico contribuye con dos

electrones a la estructura π -electrónica de la molécula. El N-piridínico contribuye con un electrón π y sin embargo, su carga σ en el sistema molecular posee el 50% de caracter de par electrónico no compartido, originalmente sobre este átomo. Este resultado se obtiene según el análisis del conjunto de vectores propios del OM σ más alto ocupado (como puede verse en la Tabla 3.3 correspondiente a la β -Carbolina). Así pues, el nitrógeno piridínico será

Tabla 3.3.- Coeficientes correspondientes a los orbitales del N piridínico (N_2) en el MO σ más alto ocupado. Molécula I. INDO.

| Orbital | C_{ip} | ^a Localización (%) | |
|-----------------|----------|-------------------------------|----|
| | | Total | |
| 1s | 0.292 | 9 | |
| 2p _x | 0.610 | 37 | |
| 2p _y | -0.193 | 4.5 | 50 |
| 2p _z | 0.000 | 0 | |

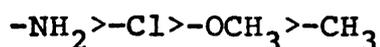
^a Con respecto a la distribución total de dicho orbital, en el sistema molecular.

susceptible frente a ataques por reactivos electrófilos como consecuencia de la acumulación de carga σ en su entorno, acumulación que como puede deducirse del análisis de la Tabla 3.3 se distribuye fundamentalmente en la región externa del anillo (orbital p_x). Este tipo de comportamiento se pone de manifiesto en la gran basicidad de este átomo

mo de nitrógeno.

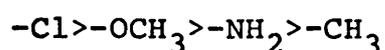
En consecuencia, podemos concluir que el comportamiento químico de las β -Carbolinas aromáticas se caracteriza porque en estas moléculas se mantienen, en parte, los caracteres electrónicos que presentan el núcleo benzenico y piridínico independientemente, frente a ataques por distintos tipos de reactivos. Así, la obtención del derivado 1-NH₂-BC se realiza por reacción de la β -Carbolina con el amiduro sódico (NaNH₂), a través probablemente de un mecanismo S_N2. En cambio, los derivados 6-NH₂-BC (IX) y 8-NH₂-BC (X) se obtienen previa nitración del núcleo benzenico⁽¹¹⁾.

El efecto de los sustituyentes sobre la estructura electrónica de la β -Carbolina, puede considerarse bajo dos aspectos. Uno, su influencia sobre la estructura π -electrónica del orbital HOMO. Si se considera el efecto del sustituyente como una disminución neta de la densidad electrónica del HOMO sobre el núcleo de la β -Carbolina, se establece el siguiente orden en los sustituyentes:



que refleja el grado de conjugación entre el sustituyente y el núcleo de la β -Carbolina. El otro aspecto a considerar, sería el efecto de la sustitución sobre la distribución de las cargas atómicas, que viene reflejado principalmente por la disminución de carga neta de la posición implicada directamente, y por el aumento de las cargas netas

de las posiciones "orto" respecto de aquella. El efecto global es la disminución de carga electrónica de la estructura tricíclica plana, estableciéndose el siguiente orden en los sustituyentes según este efecto, :



que refleja el carácter neto aceptor electrónico de los sustituyentes.

Los valores del momento dipolar calculados, pueden dar una idea de la redistribución de las cargas electrónicas por efecto de la sustitución. En las moléculas protonadas hay un aumento considerable del momento dipolar como cabría esperar (Figuras 3.15 a 3.28).

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto las características electrónicas peculiares de los derivados aminados, pudiendo atribuirse dicho comportamiento a la diferente estructura π -electrónica que poseen como consecuencia de la conjugación del par electrónico del grupo amino con los electrones π de los ciclos.

3.3 MAGNITUDES ENERGETICAS.

En esta sección, en el apartado 3.3.1, se presentan los resultados obtenidos para las energías de las moléculas en su estado fundamental, como son la energía electrónica, energía de enlace, energía de ionización y electroafinidad, magnitudes que han sido definidas con anterioridad.

dad.

A continuación, en el apartado 3.3.2, se describen los resultados de las energías correspondientes a los estados excitados calculados.

Por último, en el apartado 3.3.3, se realiza un estudio de las transiciones espectrales, comparandolas con los espectros electrónicos que se conocen.

3.3.1 Energías moleculares.

En las Tablas 3.4 y 3.5, se indican los resultados INDO y CNDO/2 respectivamente, de las energías electrónica (E_e) y enlazante (E_b), de la molécula básica (B) y de la molécula protonada (BH^+).

Siendo la energía enlazante una medida de la estabilidad de la molécula, puede observarse que la estabilidad es semejante en toda la serie, tanto en las moléculas básicas como en las protonadas, como cabe pensar de este tipo de moléculas orgánicas que sólo se diferencian en los sustituyentes.

Las energías de los orbitales HOMO y LEMO, según el teorema de Koopman, corresponden respectivamente a la energía de ionización (I_i) y electroafinidad (EA_i), referidas a los siguientes procesos:



Tabla 3.4 .- Energías electrónicas moleculares (U.A.). INDO

| MOLECULA | B | | BH ⁺ | |
|----------|----------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | E _e | E _b | E _e ⁺ | E _b ⁺ |
| I | -103.7397 | -11.9990 | -104.2649 | -11.8855 |
| II | -112.2175 | -13.2644 | -112.7479 | -13.1560 |
| III | -112.1859 | -13.2328 | -112.7115 | -13.1197 |
| IV | -112.1822 | -13.2290 | -112.7082 | -13.1164 |
| V | -112.1854 | -13.2323 | -112.7140 | -13.1186 |
| VI | -120.6284 | -14.4629 | -121.1548 | -14.3506 |
| VII | -120.6230 | -14.4574 | -121.1484 | -14.3442 |
| VIII | -115.7343 | -12.6817 | -116.2754 | -12.5841 |
| IX | -115.6894 | -12.6368 | -116.2233 | -12.5320 |
| X | -115.6966 | -12.6436 | -116.2246 | -12.5333 |
| XI | -129.7721 | -13.5269 | -130.2967 | -13.4127 |
| XII | -129.7750 | -13.5298 | -130.3000 | -13.4161 |
| XIII | -138.2184 | -14.7608 | -138.7433 | -14.6470 |

Teniendo en cuenta la naturaleza de los OM implicados, los electrones que participan en estos procesos, son electrones π . Los valores correspondientes a dichas magnitudes energéticas se indicaron en los diagramas de los orbitales frontera (Figuras 3.2 a 3.14 y en el Apéndice A). No obstante, en la Figura 3.29, se han representado dichos valores con el fin de poder comparar la capacidad de oxidación y de reducción de las β -Carbolinas.

Entre las especies básicas, los derivados aminados

(VIII, IX y X) son los más fáciles de oxidar, siendo la molécula I, junto con los derivados metilados, la más di

Tabla 3.5 .- Energías electrónicas moleculares (U.A.). CNDO/2.

| MOLECULA | B | | BH ⁺ | |
|----------|----------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | E _e | E _b | E _e ⁺ | E _b ⁺ |
| I | -107.5426 | -12.4640 | -108.0298 | -12.3125 |
| II | -116.2747 | -13.7537 | -116.7690 | -13.6093 |
| III | -116.2384 | -13.7174 | -116.7268 | -13.5670 |
| IV | -116.2396 | -13.7187 | -116.7280 | -13.5684 |
| V | -116.2421 | -13.7211 | -116.7296 | -13.5699 |
| VI | -124.9356 | -14.9721 | -125.4250 | -14.8228 |
| VII | -124.9292 | -14.9657 | -125.4178 | -14.8156 |
| VIII | -120.0321 | -13.2380 | -120.5357 | -13.1029 |
| IX | -119.9888 | -13.1947 | -120.4847 | -13.0519 |
| X | -119.9967 | -13.2026 | -120.4864 | -13.0535 |
| XI | -134.6742 | -14.0713 | -135.1609 | -13.9192 |
| XII | -134.6774 | -14.0744 | -135.1645 | -13.9228 |
| XIII | -143.3701 | -15.3247 | -143.8578 | -15.1737 |
| XIV | -122.9715 | -12.4850 | -123.4517 | -12.3265 |
| XV | -122.9709 | -12.4845 | -123.4519 | -12.3267 |

ficil de oxidar. En la Figura 3.29, se observa una desviación de las moléculas VIII, IX y X respecto del comportamiento general de la serie.

Igualmente, los derivados aminados, son las moléculas más difíciles de reducir. Frente a la reducción, el resto de la serie presenta un comportamiento semejante.

En las moléculas protonadas, se estabilizan las ener

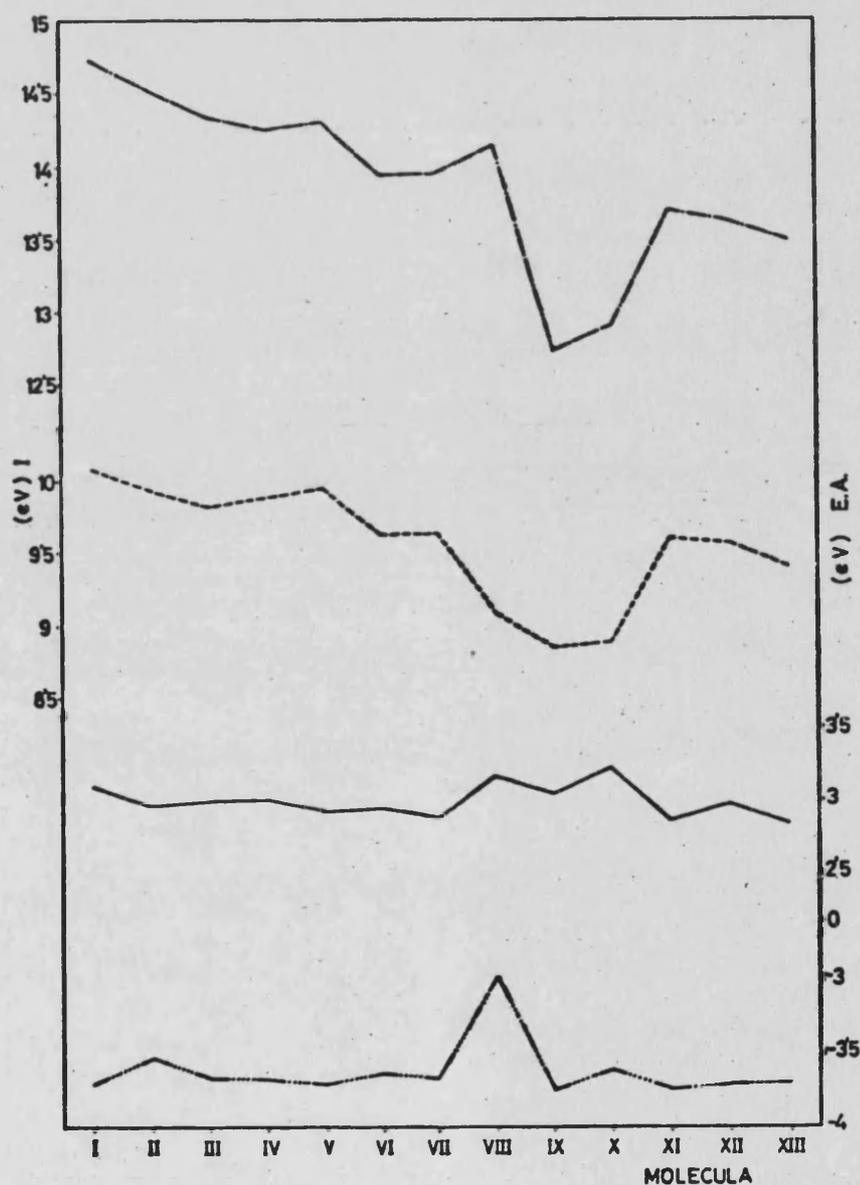


Figura 3.29.- Energía de ionización:
 ----- B, - - - - BH⁺; Electroafinidad:
 ——— B, - - - - BH⁺.

gías de los orbitales HOMO y LEMO, como consecuencia del proceso de protonación, siendo por tanto más difíciles de oxidar y más fáciles de reducir que las correspondientes moléculas básicas. Las moléculas IX y X siguen siendo las más fáciles de oxidar, pero ahora, la molécula VIII sigue el comportamiento general de la serie, presentando mayor dificultad frente a la oxidación. Este hecho, es consecuencia de que en la protonación, la molécula VIII adquiere una estructura π -electrónica semejante al resto de la serie (como puede apreciarse en la Figura 3.9) en lo referente a la distribución del orbital HOMO. Frente a la reducción toda la serie presenta la misma capacidad, salvo la molécula VIII que vuelve a desviarse del comportamiento general, presentando gran dificultad a la reducción respecto de la serie.

Como también se observó en el estudio de la reactividad química (Apartado 3.2.3), los derivados aminados presentan un comportamiento bastante peculiar frente a la capacidad de oxidación-reducción de las moléculas.

No existiendo datos experimentales para las β -Carbolinas, se ha observado que los resultados obtenidos cuantitativamente están dentro del intervalo de valores obtenidos para hidrocarburos aromáticos⁽¹²⁾.

3.3.2 Estados excitados.

Las energías de los estados excitados, así como otras

magnitudes que los caracterizan, se presentan en las Tablas 3.6 a 3.18.

En cada Tabla, en primer lugar se indican los resultados correspondientes a la molécula básica(B).

En la tercera columna, se indican las energías de las bandas correspondientes al espectro experimental, tomadas de la bibliografía^(11,13). Excepto para la molécula I, no se ha encontrado en bibliografía publicada datos experimentales de los espectros de las moléculas protonadas.

En la columna cuatro, se da el valor de la fuerza del oscilador calculada, y entre paréntesis se indica el logaritmo del coeficiente de extinción experimental, y en su defecto, la intensidad de la banda experimental se escribe como: moderada(m), fuerte(s) y muy fuerte(vs).

En la columna seis, se indica la naturaleza(tipo) de las transiciones electrónicas que contribuyen al correspondiente estado excitado, y que se obtiene del análisis del conjunto de vectores propios de los OM que intervienen en dichas transiciones. Cuando el tipo se escribe entre paréntesis, indica que no existe una completa separabilidad $\sigma-\pi$ en el carácter de los OM.

Por último, en las columnas siete y ocho, se dan respectivamente la configuración de cada una de las transiciones y su contribución relativa en la IC, que generan el correspondiente estado excitado. En la descripción de las transiciones se adopta la nomenclatura de Platt⁽¹⁴⁾, en la que los OM se nombran por las letras del alfabeto en

Tabla 3.6 .- Molécula I. Estados excitados

| ESTADO | Energía de transición (eV) | | f.osc. (log ϵ_{exp}) | Tipo | Composición I.C. | |
|---|----------------------------|-------------|--------------------------------|----------------------------|--|---|
| | Calc. | Exptal. | | | Configuración | % |
| FORMA BASICA (B) | | | | | | |
| 1 | 4.039 | 3.492-3.646 | 0.028 (3.7) | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f \rightarrow g e \rightarrow h ... | 0.63 0.25 ... |
| 2 | 4.242 | 4.275 | 0.000 (4.3) | $n \rightarrow \pi^*$ | n \rightarrow g n \rightarrow j n \rightarrow k ... | 0.50 0.27 0.07 ... |
| 3 | 4.461 | 4.428 | 0.078 (4.2) | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e \rightarrow g d \rightarrow g e \rightarrow i f \rightarrow j ... | 0.41 0.20 0.15 0.13 ... |
| 4 | 4.801 | 4.939 | 0.029 (4.4) | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e \rightarrow g f \rightarrow h e \rightarrow i d \rightarrow g ... | 0.32 0.26 0.21 0.11 ... |
| 5 | 5.275 | 5.276 | 0.789 (4.6) | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f \rightarrow h e \rightarrow g ... | 0.64 0.21 ... |
| 6 | 5.405 | | 0.000 | $n \rightarrow \pi^*$ | n \rightarrow h n \rightarrow i | 0.57 0.42 |
| 7 | 5.409 | | 0.080 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f \rightarrow i e \rightarrow h f \rightarrow g e \rightarrow j ... | 0.41 0.23 0.18 0.10 ... |
| ----- | | | | | | |
| FORMA PROTONADA (BH⁺) | | | | | | |
| 1 | 3.406 | 3.306 | 0.058 (3.7) | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f \rightarrow g e \rightarrow g ... | 0.86 0.04 ... |
| 2 | 3.923 | 4.065 | 0.203 (4.2) | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e \rightarrow g f \rightarrow h f \rightarrow g ... | 0.79 0.09 0.06 ... |
| 3 | 4.562 | | 0.016 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | d \rightarrow g e \rightarrow h f \rightarrow i e \rightarrow j ... | 0.68 0.08 0.08 0.05 ... |
| | | 4.768 | (4.3) | | | |
| 4 | 4.694 | | 0.254 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f \rightarrow h e \rightarrow h e \rightarrow g f \rightarrow i ... | 0.63 0.11 0.09 0.08 ... |
| | | 4.862 | (4.5) | | | |
| 5 | 4.826 | | 0.106 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f \rightarrow h f \rightarrow i e \rightarrow h f \rightarrow j e \rightarrow j e \rightarrow i f \rightarrow g ... | 0.20 0.12 0.17 0.10 0.07 0.06 0.05 ... |
| 6 | 5.257 | | 0.103 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e \rightarrow h d \rightarrow g e \rightarrow j f \rightarrow i ... | 0.57 0.24 0.07 0.05 ... |
| 7 | 5.268 | | 0.000 | $\sigma \rightarrow \pi^*$ | b \rightarrow g b \rightarrow g ... | 0.62 0.30 ... |

Tabla 3.7 .- Molécula II. Estados excitados

| ESTADO | Energía de transición(eV) | | f.osc.(log ϵ_{exp}) | Tipo | Composición I.C. | |
|---|---------------------------|---------|-------------------------------|--------------------------------|--|---|
| | Calc. | Exptal. | | | Configuración | % |
| FORMA BASICA (B) | | | | | | |
| 1 | 4.012 | | 0.037 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+g e+h ... | 0.64 0.23 ... |
| 2 | 4.337 | | 0.000 | $n \rightarrow \pi^*$ | n+g n+j n+k ... | 0.50 0.26 0.06 ... |
| 3 | 4.450 | | 0.049 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e+g d+g e+i f+j ... | 0.32 0.25 0.16 0.15 ... |
| 4 | 4.797 | | 0.026 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e+g f+h e+i d+g ... | 0.35 0.28 0.17 0.10 ... |
| 5 | 5.232 | | 0.797 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+h e+g ... | 0.61 0.25 ... |
| 6 | 5.323 | | 0.001 | $n \rightarrow \pi^*$ | n+h n+i | 0.55 0.43 |
| 7 | 5.378 | | 0.082 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+i e+h f+g e+j ... | 0.51 0.17 0.15 0.09 ... |
| ----- | | | | | | |
| FORMA PROTONADA (BH⁺) | | | | | | |
| 1 | 3.494 | | 0.072 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+g e+g ... | 0.86 0.04 ... |
| 2 | 3.982 | | 0.193 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e+g f+h f+g ... | 0.79 0.10 0.05 ... |
| 3 | 4.456 | | 0.021 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | d+g f+i e+h ... | 0.73 0.06 0.05 ... |
| 4 | 4.753 | | 0.338 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+h e+g e+h ... | 0.75 0.11 0.06 ... |
| 5 | 4.848 | | 0.040 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+i e+h f+j e+i e+j f+g f+h ... | 0.25 0.16 0.14 0.11 0.08 0.07 0.05 ... |
| 6 | 5.090 | | 0.000 | ($\sigma \rightarrow \pi^*$) | b+g a+g ... | 0.71 0.24 ... |
| 7 | 5.272 | | 0.114 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e+h e+g e+i e+j ... | 0.65 0.17 0.05 0.05 ... |

| ESTADO | Energía de transición(eV) | | f.osc. (log ϵ_{exp}) | Tipo | Composición I.C. | |
|---|---------------------------|-------------|--------------------------------|--------------------------------|--|---|
| | Calc. | Exptal. | | | Configuración | % |
| FORMA BASICA (B) | | | | | | |
| 1 | 3.976 | 3.473-3.583 | 0.032 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+g e+h ... | 0.67 0.22 ... |
| 2 | 4.260 | 4.275 | 0.000 | $n \rightarrow \pi^*$ | n+g n+j n+k n+i ... | 0.51 0.27 0.07 0.05 ... |
| 3 | 4.452 | 4.365 | 0.068 (s) | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e+g d+g f+j e+i ... | 0.44 0.19 0.13 0.13 ... |
| 4 | 4.741 | 4.696 | 0.001 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+h e+g e+i d+g ... | 0.40 0.20 0.19 0.11 ... |
| 5 | 5.193 | 4.939 | 0.813 (s) | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+h e+g d+g e+i ... | 0.49 0.30 0.05 0.05 ... |
| 6 | 5.301 | 5.144 | 0.053 (s) | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+i e+h f+g e+j ... | 0.47 0.23 0.16 0.07 ... |
| 7 | 5.411 | 5.253 | 0.000 | $n \rightarrow \pi^*$ | n+g n+i | 0.57 0.42 |
| 8 | 5.594 | 5.740 | 0.177 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+i e+h f+g d+j ... | 0.42 0.29 0.09 0.06 ... |
| ----- | | | | | | |
| FORMA PROTONADA (BH⁺) | | | | | | |
| 1 | 3.278 | | 0.060 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+g e+g ... | 0.88 0.04 ... |
| 2 | 3.894 | | 0.156 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e+g f+h f+g ... | 0.73 0.15 0.06 ... |
| 3 | 4.535 | | 0.026 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | d+g f+i e+j e+i ... | 0.61 0.13 0.06 0.05 ... |
| 4 | 4.595 | | 0.350 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+h e+g e+h d+g ... | 0.64 0.16 0.08 0.05 ... |
| 5 | 4.789 | | 0.072 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e+h f+i f+h f+j d+g e+j e+i ... | 0.23 0.21 0.12 0.10 0.07 0.06 0.06 ... |
| 6 | 5.239 | | 0.099 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e+h d+g f+i d+j ... | 0.54 0.21 0.09 0.07 ... |
| 7 | 5.247 | | 0.003 | ($\sigma \rightarrow \pi^*$) | a+g b+g ... | 0.57 0.30 ... |

Tabla 3.9 .- Molécula IV. Estados excitados

| ESTADO | Energía de transición(eV) | | f.osc. (log ϵ_{exp}) | Tipo | Composición I.C. | |
|---|---------------------------|-------------|--------------------------------|--------------------------------|--|---|
| | Calc. | Exptal. | | | Configuración | % |
| FORMA BASICA (B) | | | | | | |
| 1 | 3.949 | 3.333-3.473 | 0.042 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→g e→h ... | 0.69 0.20 ... |
| 2 | 4.257 | 4.174 | 0.000 | $n \rightarrow \pi^*$ | n→g n→j n→k n→i ... | 0.50 0.25 0.06 0.05 ... |
| 3 | 4.420 | 4.350 | 0.075 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e→g d→g f→j e→i ... | 0.43 0.20 0.11 0.10 ... |
| 4 | 4.773 | 4.678 | 0.010 (s) | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→h e→g e→i d→g ... | 0.33 0.28 0.15 0.12 ... |
| 5 | 5.236 | 4.862 | 0.807 (s) | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→h e→g d→g ... | 0.55 0.23 0.05 ... |
| 6 | 5.347 | 5.166 | 0.053 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→i e→h f→g e→j f→j e→i ... | 0.41 0.20 0.14 0.06 0.06 0.06 ... |
| 7 | 5.419 | 5.635 | 0.000 | $n \rightarrow \pi^*$ | n→h n→i | 0.61 0.37 |
| ----- | | | | | | |
| FORMA PROTONADA (BH⁺) | | | | | | |
| 1 | 3.225 | | 0.065 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→g e→j ... | 0.91 0.02 ... |
| 2 | 3.911 | | 0.161 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e→g f→h ... | 0.78 0.15 ... |
| 3 | 4.501 | | 0.264 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→h e→g f→i ... | 0.62 0.14 0.13 ... |
| 4 | 4.515 | | 0.039 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | d→g f→i f→h e→h e→j ... | 0.59 0.10 0.10 0.08 0.05 ... |
| 5 | 4.712 | | 0.048 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e→i e→h d→g e→j f→h f→g f→j ... | 0.31 0.17 0.13 0.08 0.08 0.05 0.05 ... |
| 6 | 5.201 | | 0.002 | ($\sigma \rightarrow \pi^*$) | c→g β→g ... | 0.64 0.24 ... |
| 7 | 5.221 | | 0.160 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e→h d→g f→i ... | 0.63 0.20 0.03 ... |

Tabla 3.10.- Molécula V. Estados excitados

| ESTADO | Energía de transición(eV) | | f.osc. (log ϵ_{exp}) | Tipo | Composición I.C. | |
|---|---------------------------|-------------|--------------------------------|--------------------------------|---|---|
| | Calc. | Exptal. | | | Configuración | % |
| FORMA BASICA (B) | | | | | | |
| 1 | 3.991 | 3.522-3.668 | 0.029 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→g e→h e→g ... | 0.58 0.21 0.07 ... |
| 2 | 4.285 | 5.231 | 0.000 | $n \rightarrow \pi^*$ | n→g n→j n→k ... | 0.51 0.27 0.07 ... |
| 3 | 4.469 | 5.713 | 0.049 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e→g d→g e→i f→j f→g ... | 0.28 0.27 0.15 0.14 0.05 ... |
| 4 | 4.767 | | 0.030 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e→g f→h e→i d→g ... | 0.34 0.26 0.18 0.10 ... |
| 5 | 5.203 | | 0.808 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→h e→g ... | 0.61 0.27 ... |
| 6 | 5.359 | | 0.082 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→i e→h f→g e→j ... | 0.45 0.22 0.17 0.08 ... |
| 7 | 5.443 | | 0.000 | $n \rightarrow \pi^*$ | n→h n→i | 0.60 0.38 |
| ----- | | | | | | |
| FORMA PROTONADA (BH⁺) | | | | | | |
| 1 | 3.268 | | 0.049 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→g e→g ... | 0.89 0.04 ... |
| 2 | 3.850 | | 0.173 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e→g f→h f→g ... | 0.75 0.13 0.05 ... |
| 3 | 4.523 | | 0.055 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | d→g e→h f→h f→i ... | 0.62 0.10 0.07 0.05 ... |
| 4 | 4.561 | | 0.284 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→h e→g d→g ... | 0.70 0.13 0.06 ... |
| 5 | 4.701 | | 0.027 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→i e→h f→j e→i e→j d→g ... | 0.23 0.22 0.17 0.10 0.07 0.06 ... |
| 6 | 5.207 | | 0.090 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e→h d→g e→j ... | 0.61 0.21 0.05 ... |
| 7 | 5.319 | | 0.000 | ($\sigma \rightarrow \pi^*$) | b→g a→g ... | 0.48 0.45 ... |

Tabla 3.11.- Molécula VI. Estados excitados

| ESTADO | Energía de transición(eV) | | f.osc. (log ϵ_{exp}) | Tipo | Composición I.C. | |
|---|---------------------------|-------------|--------------------------------|--------------------------------|---|---|
| | Calc. | Exptal. | | | Configuración | % |
| FORMA BASICA (B) | | | | | | |
| 1 | 3.894 | 3.376-3.473 | 0.0450 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f \rightarrow g e \rightarrow h ... | 0.71 0.18 ... |
| 2 | 4.291 | 4.174 | 0.000 | $n \rightarrow \pi^*$ | n \rightarrow g n \rightarrow j n \rightarrow k n \rightarrow i ... | 0.52 0.25 0.06 0.05 ... |
| 3 | 4.410 | 4.350 | 0.067 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e \rightarrow g d \rightarrow g f \rightarrow i e \rightarrow i ... | 0.45 0.18 0.12 0.10 ... |
| 4 | 4.705 | 4.678 | 0.002 | | f \rightarrow h e \rightarrow g e \rightarrow i d \rightarrow g ... | 0.47 0.17 0.14 0.10 ... |
| 5 | 5.169 | 4.862 | 0.786(s) | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f \rightarrow h e \rightarrow g d \rightarrow g ... | 0.44 0.33 0.08 ... |
| 6 | 5.255 | 5.209 | 0.062 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f \rightarrow i e \rightarrow h f \rightarrow g f \rightarrow j e \rightarrow i e \rightarrow j ... | 0.45 0.22 0.13 0.05 0.05 0.05 ... |
| 7 | 5.424 | 5.635 | 0.000 | $n \rightarrow \pi^*$ | n \rightarrow h n \rightarrow i | 0.62 0.36 |
| ----- | | | | | | |
| FORMA PROTONADA (BH⁺) | | | | | | |
| 1 | 3.126 | | 0.061 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f \rightarrow g ... | 0.91 ... |
| 2 | 3.877 | | 0.115 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e \rightarrow g f \rightarrow h ... | 0.69 0.22 ... |
| 3 | 4.430 | | 0.308 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f \rightarrow h e \rightarrow g f \rightarrow i d \rightarrow g ... | 0.51 0.19 0.15 0.05 ... |
| 4 | 4.476 | | 0.066 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | d \rightarrow g f \rightarrow h f \rightarrow i e \rightarrow j e \rightarrow h ... | 0.53 0.14 0.11 0.05 0.05 ... |
| 5 | 4.689 | | 0.051 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f \rightarrow i e \rightarrow h d \rightarrow g f \rightarrow h e \rightarrow j ... | 0.28 0.19 0.18 0.07 0.06 ... |
| 6 | 5.188 | | 0.083 | ($\sigma \rightarrow \pi^*$) | c \rightarrow g e \rightarrow h $\beta \rightarrow$ g d \rightarrow g f \rightarrow i ... | 0.33 0.31 0.12 0.09 0.05 ... |
| 7 | 5.191 | | 0.085 | ($\sigma \rightarrow \pi^*$) | c \rightarrow g e \rightarrow h $\beta \rightarrow$ g d \rightarrow g f \rightarrow i ... | 0.33 0.31 0.12 0.09 0.05 ... |

Tabla 3.12.- Molécula VII. Estados excitados

| ESTADO | Energía de transición(eV) | | f.osc.(log ϵ_{exp}) | Tipo | Composición I.C. | |
|---|---------------------------|-------------|-------------------------------|--------------------------------|--|---|
| | Calc. | Exptal. | | | Configuración | % |
| FORMA BASICA (B) | | | | | | |
| 1 | 3.923 | 3.406-3.542 | 0.035 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+g e+h ... | 0.65 0.20 ... |
| 2 | 4.319 | 4.264 | 0.000 | $n \rightarrow \pi^*$ | n+g n+j n+k ... | 0.53 0.27 0.06 ... |
| 3 | 4.455 | 5.019 | 0.039 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e+g d+g f+j e+i ... | 0.32 0.24 0.15 0.13 ... |
| 4 | 4.703 | | 0.001 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+h e+g e+i d+g ... | 0.41 0.20 0.17 0.10 ... |
| 5 | 5.122 | | 0.824 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+h e+g ... | 0.44 0.40 ... |
| 6 | 5.243 | | 0.057 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+i e+h f+g e+j ... | 0.53 0.14 0.14 0.06 ... |
| 7 | 5.445 | | 0.000 | $n \rightarrow \pi^*$ | n+h n+i | 0.61 0.38 |
| ----- | | | | | | |
| FORMA PROTONADA (BH⁺) | | | | | | |
| 1 | 3.147 | | 0.050 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+g e+g ... | 0.89 0.04 ... |
| 2 | 3.814 | | 0.120 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e+g f+h f+g ... | 0.67 0.20 0.06 ... |
| 3 | 4.455 | | 0.308 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+h d+g e+g e+h ... | 0.53 0.18 0.17 0.06 ... |
| 4 | 4.496 | | 0.092 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | d+g f+h f+i f+j e+i e+j ... | 0.42 0.15 0.15 0.08 0.07 0.05 ... |
| 5 | 4.673 | | 0.045 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e+h f+i d+g f+j e+i e+j f+h ... | 0.24 0.20 0.15 0.13 0.06 0.05 0.05 ... |
| 6 | 5.202 | | 0.089 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e+h d+g e+j ... | 0.62 0.19 0.06 ... |
| 7 | 5.292 | | 0.006 | ($\sigma \rightarrow \pi^*$) | a+g c+g y+g b+g b+g ... | 0.39 0.28 0.11 0.10 0.06 ... |

Tabla 3.13.- Molécula VIII. Estados excitados

| ESTADO | Energía de transición(eV) | | f.osc. (log ϵ_{exp}) | Tipo | Composición I.C. | |
|---|---------------------------|-------------|--------------------------------|----------------------------|---|---|
| | Calc. | Exptal. | | | Configuración | % |
| FÓRMA BÁSICA (B) | | | | | | |
| 1 | 3.906 | 3.512-3.657 | 0.052 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+g e+h ... | 0.71 0.18 ... |
| 2 | 4.373 | 4.275 | 0.020 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | d+g e+g e+i f+j ... | 0.33 0.23 0.14 0.14 ... |
| 3 | 4.415 | 4.428 | 0.000 | $n \rightarrow \pi^*$ | n+g n+j n+i ... | 0.50 0.27 0.08 ... |
| 4 | 4.732 | 4.541 | 0.003 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+h e+g e+i d+g ... | 0.42 0.31 0.09 0.09 ... |
| 5 | 5.065 | 4.843 | 0.764 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+h e+g f+i ... | 0.40 0.37 0.13 ... |
| 6 | 5.179 | 5.102 | 0.085 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+i e+h f+g f+h ... | 0.56 0.13 0.13 0.06 ... |
| 7 | 5.445 | 5.510 | 0.000 | $n \rightarrow \pi^*$ | n+i n+h ... | 0.50 0.48 ... |
| ----- | | | | | | |
| FÓRMA PROTONADA (BH⁺) | | | | | | |
| 1 | 3.525 | | 0.096 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+g ... | 0.87 ... |
| 2 | 3.980 | | 0.177 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e+g f+h ... | 0.80 0.07 ... |
| 3 | 4.284 | | 0.015 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | d+g f+h ... | 0.68 0.14 ... |
| 4 | 4.706 | | 0.431 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+h e+g d+g ... | 0.68 0.13 0.09 ... |
| 5 | 4.862 | | 0.008 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+i f+j e+i e+h e+j f+g ... | 0.25 0.17 0.16 0.14 0.07 0.06 ... |
| 6 | 5.221 | | 0.103 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e+h d+g e+i ... | 0.73 0.11 0.07 ... |
| 7 | 5.474 | | 0.000 | $\sigma \rightarrow \pi^*$ | b+g b+g c+g ... | 0.58 0.23 0.14 ... |

Tabla 3.14.- Molécula IX. Estados excitados

| ESTADO | Energía de transición(eV) | | f.osc.(log ϵ_{exp}) | Tipo | Composición I.C. | |
|---|---------------------------|---------|-------------------------------|-------------------------|---|---|
| | Calc. | Exptal. | | | Configuración | % |
| FORMA BASICA (B) | | | | | | |
| 1 | 3.752 | 3.254 | 0.068 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+g e+h ... | 0.76 0.10 ... |
| 2 | 4.274 | 4.078 | 0.000 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | n+g n+j n+i n+k ... | 0.51 0.24 0.08 0.06 ... |
| 3 | 4.366 | 4.189 | 0.061 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e+g d+g f+j e+h d+i ... | 0.45 0.16 0.08 0.07 0.05 ... |
| 4 | 4.675 | 5.123 | 0.008 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+h e+g f+i d+g e+i ... | 0.44 0.15 0.13 0.11 0.07 ... |
| 5 | 5.115 | | 0.750 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+h e+g d+g f+j ... | 0.40 0.32 0.11 0.06 ... |
| 6 | 5.226 | | 0.050 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+i f+j e+i e+h f+g f+h ... | 0.42 0.23 0.09 0.07 0.07 0.05 ... |
| 7 | 5.413 | | 0.089 | $\pi \rightarrow \pi$ | f+i e+h f+j d+g f+g ... | 0.31 0.23 0.12 0.11 0.09 ... |
| ----- | | | | | | |
| FORMA PROTONADA (BH⁺) | | | | | | |
| 1 | 2.887 | | 0.070 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+g ... | 0.92 ... |
| 2 | 3.853 | | 0.059 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e+g f+h ... | 0.54 0.38 ... |
| 3 | 4.206 | | 0.314 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+h e+g f+i ... | 0.44 0.34 0.15 ... |
| 4 | 4.362 | | 0.042 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+i d+g f+h e+j e+g ... | 0.43 0.22 0.13 0.09 0.05 ... |
| 5 | 4.522 | | 0.040 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | d+g f+i e+h ... | 0.55 0.16 0.15 ... |
| 6 | 5.029 | | 0.269 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+j e+h f+i ... | 0.75 0.09 0.05 ... |
| 7 | 5.249 | | 0.135 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e+h d+g f+j ... | 0.67 0.12 0.10 ... |

Tabla 3.15.- Molécula X. Estados excitados

| ESTADO | Energía de transición(eV) | | f.osc.(log ϵ_{exp}) | Tipo | Composición I.C. | |
|---|---------------------------|---------|-------------------------------|-------------------------|--|---|
| | Calc. | Exptal. | | | Configuración | % |
| FORMA BASICA (B) | | | | | | |
| 1 | 3.867 | 3.444 | 0.042 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→g e→h e→g ... | 0.63 0.15 0.05 ... |
| 2 | 4.277 | 4.264 | 0.000 | $n \rightarrow \pi^*$ | n→g n→j n→k ... | 0.54 0.27 0.07 ... |
| 3 | 4.455 | 4.920 | 0.020 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | d→g e→i e→g f→j ... | 0.36 0.14 0.14 0.14 ... |
| 4 | 4.658 | 5.344 | 0.020 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→h e→g d→g e→i f→g ... | 0.35 0.30 0.10 0.09 0.07 ... |
| 5 | 5.029 | | 0.760 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e→g f→h f→i ... | 0.46 0.32 0.16 ... |
| 6 | 5.157 | | 0.100 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→i f→h e→h f→g ... | 0.45 0.18 0.15 0.11 ... |
| 7 | 5.430 | | 0.048 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→j f→i e→h f→g d→g ... | 0.31 0.19 0.18 0.10 0.06 ... |
| 8 | 5.446 | | 0.000 | $n \rightarrow \pi^*$ | n→h n→i | 0.68 0.30 |
| ----- | | | | | | |
| FORMA PROTONADA (BH⁺) | | | | | | |
| 1 | 2.899 | | 0.044 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→g e→g ... | 0.92 0.03 ... |
| 2 | 3.731 | | 0.078 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e→g f→h ... | 0.59 0.29 ... |
| 3 | 4.221 | | 0.325 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→h e→g ... | 0.65 0.31 ... |
| 4 | 4.413 | | 0.008 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→i f→j d→g e→i e→j ... | 0.30 0.27 0.20 0.09 0.07 ... |
| 5 | 4.542 | | 0.064 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | d→g e→h f→j f→i ... | 0.57 0.20 0.07 0.05 ... |
| 6 | 4.973 | | 0.175 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→j f→i e→h ... | 0.46 0.37 0.06 ... |
| 7 | 5.153 | | 0.139 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e→h d→g f→i ... | 0.67 0.16 0.09 ... |

Tabla 3.16.- Molécula XI. Estados excitados

| ESTADO | Energía de transición (eV) | | f.osc. (log ϵ_{exp}) | Tipo | Composición I.C. | |
|---|----------------------------|-------------|--------------------------------|--------------------------------|---|---|
| | Calc. | Exptal. | | | Configuración | % |
| FORMA BASICA (B) | | | | | | |
| 1 | 3.826 | 3.342-3.434 | 0.063 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+g e+h ... | 0.74 0.13 ... |
| 2 | 4.273 | 4.146 | 0.000 | $n \rightarrow \pi^*$ | n+g n+j n+i n+k ... | 0.51 0.24 0.07 0.06 ... |
| 3 | 4.371 | 4.264 | 0.072 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e+g d+g f+j e+h f+i e+i ... | 0.45 0.18 0.08 0.06 0.05 0.05 ... |
| 4 | 4.714 | 4.787 | 0.003 (s) | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+h e+g f+i d+g e+i ... | 0.40 0.18 0.11 0.11 0.08 ... |
| 5 | 5.162 | 4.979 | 0.706 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+h e+g d+g ... | 0.48 0.29 0.08 ... |
| 6 | 5.268 | 5.298 | 0.117 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+i f+j e+h e+i f+g ... | 0.32 0.22 0.14 0.13 0.10 ... |
| 7 | 5.433 | 5.713 | 0.000 | $n \rightarrow \pi^*$ | n+h n+i | 0.67 0.30 |
| ----- | | | | | | |
| FORMA PROTONADA (BH⁺) | | | | | | |
| 1 | 3.007 | | 0.073 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+g ... | 0.93 ... |
| 2 | 3.886 | | 0.103 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e+g f+h ... | 0.67 0.26 ... |
| 3 | 4.292 | | 0.296 | $\pi \rightarrow \pi$ | f+h e+g f+i ... | 0.58 0.24 0.13 ... |
| 4 | 4.428 | | 0.027 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | d+g f+i f+h e+j ... | 0.38 0.32 0.10 0.08 ... |
| 5 | 4.577 | | 0.038 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | d+g f+i e+h e+j ... | 0.38 0.26 0.15 0.05 ... |
| 6 | 5.139 | | 0.256 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+j e+h d+g f+i ... | 0.50 0.27 0.08 0.06 ... |
| 7 | 5.160 | | 0.062 | ($\sigma \rightarrow \pi^*$) | c+g b+g c+i ... | 0.64 0.11 0.08 ... |

Tabla 3.17.- Molécula XII. Estados excitados

| ESTADO | Energía de transición(eV) | | f.osc.(log ϵ_{exp}) | Tipo | Composición I.C. | |
|---|---------------------------|-------------|-------------------------------|-------------------------|--|---|
| | Calc. | Exptal. | | | Configuración | % |
| FORMA BASICA (B) | | | | | | |
| 1 | 3.902 | 3.502-3.615 | 0.040 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+g e+h e+g ... | 0.63 0.18 0.05 ... |
| 2 | 4.259 | 4.320 | 0.000 | $n \rightarrow \pi^*$ | n+g n+j n+k ... | 0.54 0.27 0.06 ... |
| 3 | 4.461 | 4.460 | 0.025 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | d+g e+g e+i f+j ... | 0.34 0.17 0.16 0.15 ... |
| 4 | 4.698 | 4.626 | 0.014 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+h e+g e+i d+g f+g ... | 0.35 0.32 0.11 0.08 0.05 ... |
| 5 | 5.076 | 5.102 | 0.799 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+h e+g f+i ... | 0.43 0.41 0.10 ... |
| 6 | 5.211 | 5.740 | 0.087 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+i e+h f+g f+h e+j ... | 0.52 0.15 0.12 0.09 0.05 ... |
| 7 | 5.433 | | 0.000 | $n \rightarrow \pi^*$ | n+h n+i | 0.60 0.38 |
| ----- | | | | | | |
| FORMA PROTONADA (BH⁺) | | | | | | |
| 1 | 2.994 | | 0.047 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+g e+g ... | 0.91 0.04 ... |
| 2 | 3.783 | | 0.099 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e+g f+h ... | 0.64 0.24 ... |
| 3 | 4.315 | | 0.337 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+h e+g ... | 0.69 0.26 ... |
| 4 | 4.454 | | 0.005 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | d+g f+i f+j e+i e+j ... | 0.41 0.22 0.17 0.07 0.06 ... |
| 5 | 4.579 | | 0.059 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | d+g e+h f+j f+i ... | 0.37 0.19 0.15 0.14 ... |
| 6 | 5.070 | | 0.168 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f+j f+i e+h ... | 0.47 0.34 0.07 ... |
| 7 | 5.209 | | 0.132 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e+h d+g f+i e+j ... | 0.66 0.15 0.10 0.05 ... |

Tabla 3.18.- Molécula XIII. Estados excitados

| ESTADO | Energía de transición(eV) | | f.osc.(log ϵ_{exp}) | Tipo | Composición I.C. | |
|---|---------------------------|-------------|-------------------------------|--------------------------------|---|---|
| | Calc. | Exptal. | | | Configuración | % |
| FORMA BASICA (B) | | | | | | |
| 1 | 3.765 | 3.263-3.351 | 0.066 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→g e→h ... | 0.76 0.12 ... |
| 2 | 4.297 | 4.146 | 0.060 | $n \rightarrow \pi^*$ | n→g n→j n→i n→k ... | 0.51 0.24 0.08 0.06 ... |
| 3 | 4.360 | 4.264 | 0.065 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e→g d→g f→g ... | 0.50 0.14 0.09 ... |
| 4 | 4.636 | 4.325 | 0.019 (s) | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→h d→g f→i e→g e→i ... | 0.52 0.10 0.10 0.10 0.08 ... |
| 5 | 5.102 | 4.592 | 0.585 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→h e→g f→i d→i ... | 0.38 0.32 0.13 0.09 ... |
| 6 | 5.201 | 4.999 | 0.220 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→i f→j e→h e→i ... | 0.32 0.22 0.14 0.12 ... |
| 7 | 5.400 | 5.276 | 0.120 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→i e→h f→g d→g d→j f→j ... | 0.34 0.27 0.08 0.08 0.05 0.05 ... |
| 8 | 5.453 | 5.635 | 0.000 | $n \rightarrow \pi^*$ | n→h n→i | 0.67 0.30 |
| ----- | | | | | | |
| FORMA PROTONADA (BH⁺) | | | | | | |
| 1 | 2.917 | | 0.068 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→g ... | 0.92 ... |
| 2 | 3.834 | | 0.063 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | e→g f→h ... | 0.57 0.34 ... |
| 3 | 4.235 | | 0.327 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→h e→g f→i ... | 0.42 0.31 0.17 ... |
| 4 | 3.831 | | 0.066 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | d→g f→i f→h e→j e→g ... | 0.34 0.29 0.17 0.07 0.05 ... |
| 5 | 4.565 | | 0.032 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | d→g f→i e→h ... | 0.42 0.25 0.14 ... |
| 6 | 5.085 | | 0.277 | $\pi \rightarrow \pi^*$ | f→j e→h d→g f→i ... | 0.53 0.27 0.08 0.07 ... |
| 7 | 5.130 | | 0.000 | ($\sigma \rightarrow \pi^*$) | c→g c→i b→g Y→g ... | 0.66 0.09 0.08 0.05 ... |

orden creciente de energías, correspondiendo la letra f al HOMO y letra g al LEMO. En nuestro caso se ha hecho preciso hacer uso de las letras α , β y γ para designar los OM de energía inferior al OM ϕ_a , en este orden, dado el gran número de OM que hemos necesitado considerar. Así, la transición $e \rightarrow i$ representa una excitación monoeléctronica desde el OM ocupado ϕ_e al OM virtual ϕ_i . En las Tablas sólo se han expuesto aquellas transiciones cuya contribución a la IC es igual ó superior al 5%.

Para algunos de los estados excitados descritos en las Tablas 3.6 a 3.18 se ha indicado una naturaleza $n \rightarrow \pi^*$ y conviene matizar de algún modo esta asignación.

Puede apreciarse que dichos estados se obtienen por combinación de configuraciones en las que el electrón pasa de un mismo orbital ocupado de naturaleza σ , que notaremos por n, a diferentes orbitales π^* . El orbital n tiene como especial característica el estar localizado sobre la región del anillo piridínico inmediatamente próxima al átomo de N-piridínico, siendo mayoritaria la participación de los orbitales σ de este átomo en la descripción del orbital molecular. Asimismo, de los coeficientes de los OA de dicho átomo (N_2) en este orbital molecular puede apreciarse que la mayor participación corresponde al orbital $2p_x$ (como puede verse en la Tabla 3.19) que, de acuerdo con la geometría postulada, se orienta aproximadamente según la dirección diagonal al ángulo de enlace, de un modo semejante a lo que se admite dentro de la teoría de la valenu

cia clásica, para el par de electrones del N-piridínico.

De este modo, el orbital n , sin ser un orbital localizado sobre el N_2 exclusivamente, presenta unas caracte-

Tabla 3.19.- Coeficientes correspondientes a los orbitales de los átomos N_2 y N_9 , en los MO σ y π más altos ocupados. Molécula I. CNDO/S.

| Atomo | Orbitales | B | | BH ⁺ | |
|-------|-----------------|------------------|---------------|------------------|---------------|
| | | $C_{ip}(\sigma)$ | $C_{ip}(\pi)$ | $C_{ip}(\sigma)$ | $C_{ip}(\pi)$ |
| N_2 | 1s | -0.247 | 0.000 | -0.016 | 0.000 |
| | 2p _x | -0.549 | 0.000 | -0.004 | 0.000 |
| | 2p _y | 0.185 | 0.000 | -0.019 | 0.000 |
| | 2p _z | 0.000 | -0.004 | 0.000 | -0.004 |
| N_9 | 1s | 0.029 | 0.000 | 0.012 | 0.000 |
| | 2p _x | 0.084 | 0.000 | -0.028 | 0.000 |
| | 2p _y | -0.004 | 0.000 | -0.042 | 0.000 |
| | 2p _z | 0.000 | -0.484 | 0.000 | -0.429 |

risticas tales que el par de electrones que lo ocupa puede considerarse, en cierto modo, como el "par solitario no enlazante" de la teoría clásica de la valencia, de ahí nuestra asignación $n \rightarrow \pi^*$.

3.3.3 Espectros electrónicos.

La β -Carbolina presenta un espectro electrónico con

figurado por tres bandas bien diferenciadas⁽¹³⁾, si bien con ciertas características estructurales que seguidamente se analizan.

El análisis de las Figuras 3.30 y 3.31, en las que se representan superpuestos el espectro experimental y las transiciones teóricas de la β -Carbolina y de su clorhidrato, respectivamente, permite establecer algunas conclusiones acerca de la naturaleza de las bandas observadas.

La primera banda experimental (340-350 $m\mu$) de la β -Carbolina se interpreta como debida a una transición $\pi \rightarrow \pi^*$ que en el espectro teórico aparece desplazada hacia longitudes de onda inferiores (307 $m\mu$). Esta interpretación está basada en el hecho, de que en el espectro de la β -Carbolina protonada, ambas bandas (experimental y primer estado excitado) se desplazan considerablemente hacia frecuencias menores (Figura 3.31), lo que es característico de las bandas $\pi \rightarrow \pi^*$ menos energéticas, en moléculas conjugadas^(15,16). Por otra parte, es conocido el desplazamiento de las bandas $\pi \rightarrow \pi^*$ hacia frecuencias menores, por efecto de la polaridad del disolvente que sería asimismo responsable en parte de la separación (0.4 eV) entre la banda experimental y el estado excitado obtenido.

Los dos máximos que presenta esta primera banda experimental (Figura 3.30), en un intervalo de 3.5 Kcal/mol, posiblemente sean debidos a una estructura vibracional de la misma ya que no se reflejan en el espectro teórico.

La segunda banda experimental a 290 $m\mu$, de mayor in

tensidad, presenta también una estructura $\pi \rightarrow \pi^*$, identificándose con el tercer estado excitado calculado (278 m μ). Esta segunda banda presenta un hombro a 284 m μ que se interpreta como debido a una transición $n \rightarrow \pi^*$, que corres

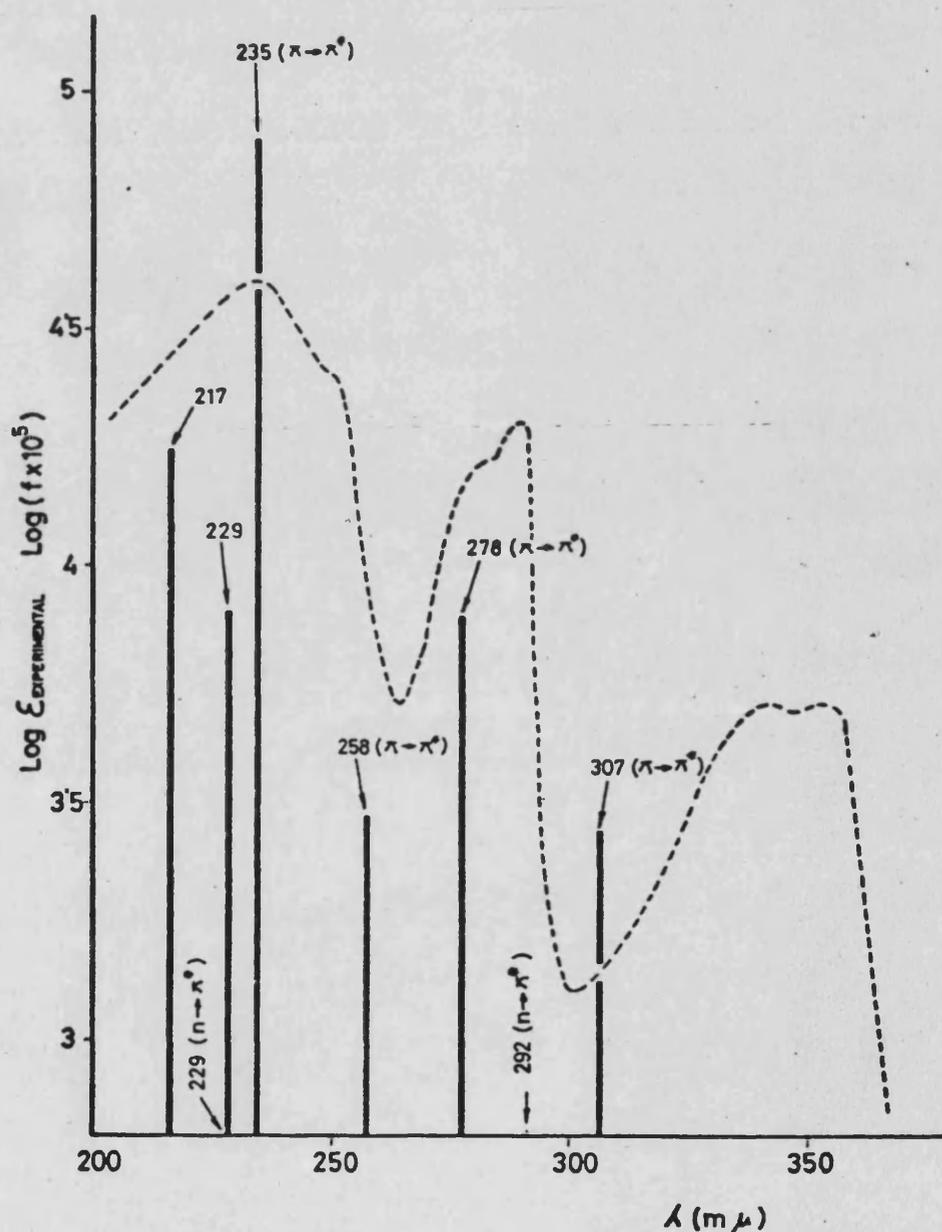


Figura 3.30.- Espectr electrónico de la β -Carbolina: ----- experimental (EtOH).
 ————— transiciones calculadas.

pondería al segundo estado excitado (292 $m\mu$) del espectro teórico.

La caracterización de esta segunda banda ha sido realizada teniendo en cuenta los siguientes hechos: (a) en el espectro de la β -Carbolina protonada (Figura 3.31), esta banda sufre un menor desplazamiento hacia frecuencias menores, característico de las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ más energéticas, y la estructura de hombro desaparece completamente como sucede con las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ en disoluciones ácidas^(16,17). Reflejándose estos hechos en el espectro teórico. (b) las bandas $n \rightarrow \pi^*$ son de débil intensidad por corresponder a transiciones formalmente prohibidas, siendo enmascaradas por transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ intensas, e identificándose por la aparición de hombros sobre estas bandas, como sucede en la piridina⁽¹⁶⁻¹⁸⁾, y se observan en el presente caso. (c) se ha comprobado que en disolventes polares, las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ se desplazan hacia el azul (frecuencias mayores), opuestamente a lo que sucede con las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ ^(16,19,20), hecho que explicaría la localización relativa de dichas transiciones en el espectro experimental y teórico, que dan lugar a la segunda banda, como puede apreciarse en la Figura 3.30.

La tercera banda experimental, presenta una mayor complejidad desde el punto de vista de su interpretación teórica. Presenta una estructura de hombro a 250 $m\mu$ y un máximo a 236 $m\mu$, ambos debidos probablemente a sendas

transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$, que corresponderían al cuarto y quinto estados excitados calculados (Tabla 3.6). El hecho de que en el espectro de la β -Carbolina protonada (Figura 3.31), la estructura de hombro no llegue a desaparecer completamente, sino que se desplaza hacia frecuencias menores, es tá de acuerdo con las características de una transición $\pi \rightarrow \pi^*$ (16). Por otra parte cuando una transición $n \rightarrow \pi^*$ está

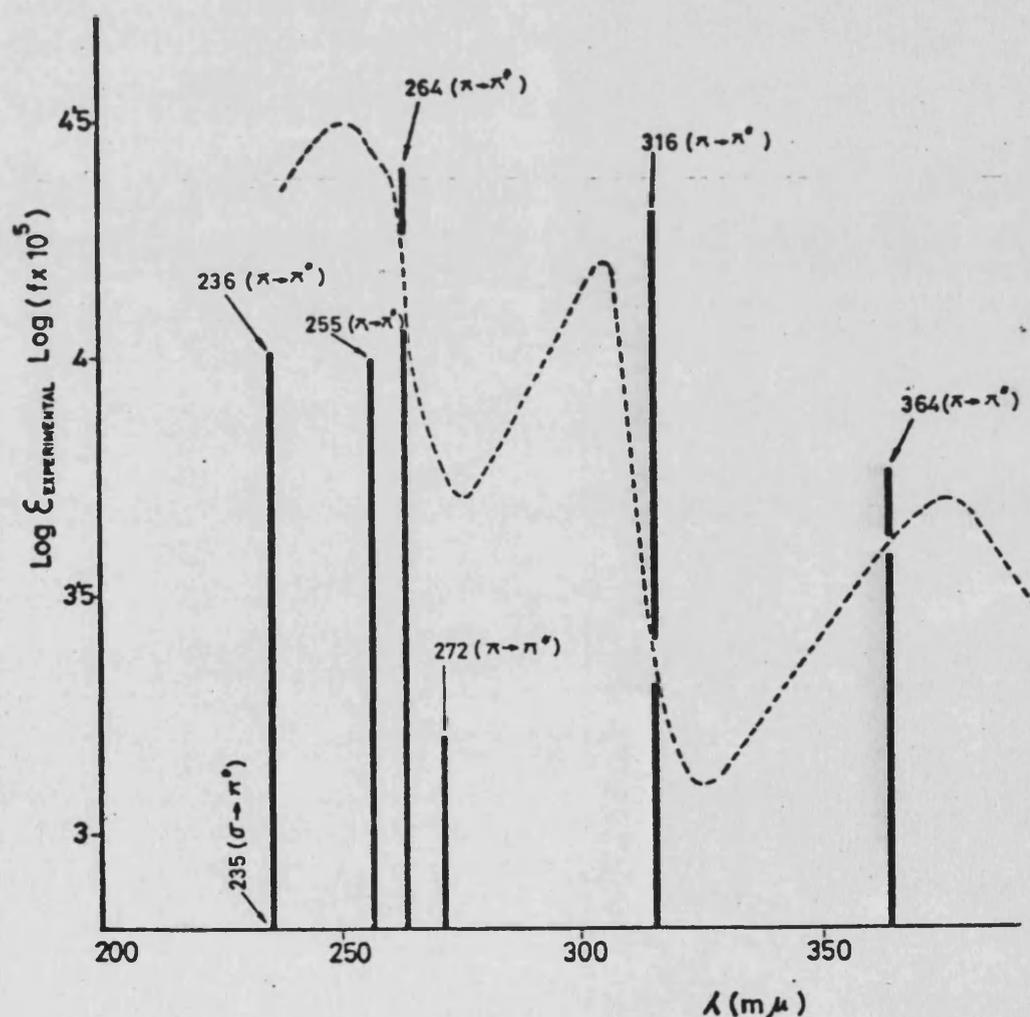


Figura 3.31.- Espectro electrónico del clorhidrato de β -Carbolina: ----- experimental (EtOH).
 ————— transiciones calculadas.

muy próxima a una transición $\pi \rightarrow \pi^*$ intensa, desaparece completamente⁽¹⁷⁾, hecho que explicaría la estructura que presenta el espectro teórico (sexto y séptimo estados excitados) y que no queda reflejado en la tercera banda experimental.

Seguidamente estudiaremos las características de los espectros de las restantes moléculas (Tablas 3.7 a 3.18) con el fin de analizar el efecto de la sustitución sobre el espectro de la β -Carbolina. Lamentablemente no se dispone de una información experimental tan detallada como en el caso de la β -Carbolina, pues la mayoría de los espectros experimentales sólo hacen referencia a los máximos más significativos, a efectos de identificación de los compuestos.

Se observa que la primera banda, tanto en el espectro experimental como en el teórico, es la más afectada por la sustitución que concuerda con el comportamiento general de las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ de poca energía. Todos los derivados presentan esta primera banda desplazada hacia la región visible, con aumento de la intensidad (fuerza de oscilador). Para un mismo sustituyente es la posición C₆, la que produce el mayor desplazamiento.

En términos generales podemos observar que el desplazamiento de dichas bandas sigue el siguiente orden en relación con los sustituyentes:



orden que es el observado asimismo en los derivados de sustitución del benceno (17,21).

En las moléculas protonadas, el efecto producido por la sustitución es prácticamente el mismo, y el desplazamiento es mayor cuanto menor es la energía de la correspondiente banda de la especie básica.

Las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ prácticamente no son afectadas por la sustitución. Por otra parte, al unirse el protón al N-piridínico, se estabiliza la energía del OM σ correspondiente, y como consecuencia desaparecen las transiciones $n \rightarrow \pi^*$, y las moléculas protonadas presentan dos transiciones $\sigma \rightarrow \pi^*$ a frecuencias mayores.

3.4 ESTUDIO QUIMICO-CUANTICO DE LA BASICIDAD.

El N-piridínico proporciona a las β -Carbolinas un cierto carácter básico, que se pone de manifiesto por la aceptación de un protón sobre dicha posición dando origen a la formación del correspondiente catión. Este carácter es general en todas las β -Carbolinas siendo modificado posiblemente por la presencia de sustituyentes en los anillos. Además, junto a este comportamiento básico, deberemos considerar separadamente el que aparece sobre los grupos amino en este tipo de derivados de sustitución.

En nuestro estudio hemos considerado únicamente la basicidad del N-piridínico, por ser común a todos los compuestos, y hemos analizado la influencia de los sustituyentes

tes sobre esta propiedad con el fin de extraer alguna conclusión acerca de la relación entre este comportamiento y la actividad farmacológica.

En términos absolutos, la basicidad de una sustancia puede determinarse a través de su pK_a , es decir de la constante del equilibrio de protonación-deprotonación:



Ciertamente, y a efectos prácticos el equilibrio anterior se estudia en medio disuelto, generalmente agua, medio en el cual las moléculas están sometidas a múltiples interacciones entre sí y con el disolvente, lo cual dista mucho de la condición de moléculas aisladas, condición en la que se efectúan todos los cálculos teóricos. Sin embargo, veremos seguidamente que efectuando determinadas aproximaciones, es posible tener una visión semicuantitativa del pK_a a través del conocimiento de la energía de la molécula y su forma protonada, al menos desde un punto de vista comparativo que es, a fin de cuentas, lo que nos interesa en nuestro estudio.

En términos estadísticos, la constante del equilibrio (3.1) se expresa:

$$K_a = \frac{f_B f_{H^+}}{f_{BH^+}} \exp(-\Delta E/RT) \quad (3.2)$$

siendo f las funciones de partición moleculares en el medio en el que se analiza el fenómeno, representando ΔE la

diferencia de energía entre la molécula básica y la molécula protonada.

Esta ΔE puede expresarse como una suma de términos

$$\Delta E = \Delta E_v + \Delta E_e + \Delta E_{st} + \Delta E_{solv} \quad (3.3)$$

representando las siguientes contribuciones: ΔE_v la referente a los movimientos nucleares; ΔE_e , a la electrónica; ΔE_{st} a los efectos estéricos; y ΔE_{solv} a la solvatación por el disolvente. De todas estas contribuciones, puede calcularse con relativa facilidad ΔE_e , es decir la correspondiente a la energía electrónica; las restantes contribuciones son de difícil estimación dada la poca información que se posee acerca del estado disuelto. Otro tanto puede decirse acerca de las funciones de partición.

De acuerdo con el trabajo de Daudel y colab.⁽²²⁾, sobre basicidad de heterocícl^os aromáticos, el término más importante en la expresión (3.3) es el término electrónico, ΔE_e . Por otra parte, dado que la protonación se produce sobre una misma posición en todas las moléculas que vamos a estudiar, dando como resultado compuestos semejantes en todos los casos, podemos suponer, sin gran error, que todos los demás términos son aproximadamente constantes para toda la serie de compuestos estudiada. De ahí, que en nuestro caso, la ecuación (3.3) pueda reducirse a:

$$\Delta E = \Delta E_e + c_1 \quad (3.4)$$

siendo c_1 una constante. Otro tanto puede decirse de las funciones de partición, pues al ser la molécula básica y su forma protonada de las mismas dimensiones aproximadamente, las variaciones de entropía en los procesos de protonación serían muy semejantes en todos los casos, de ahí que, para el conjunto de moléculas estudiadas, el cociente de funciones de partición pueda considerarse como aproximadamente constante, c_2 . En consecuencia, la ecuación (3.2) se expresaría ahora:

$$K_a = c_2 \exp(-\Delta E_e/RT) \exp(-c_1/RT) \quad (3.5)$$

y simplificándola, reuniendo todos los términos constantes (para una temperatura T),

$$K_a = C \exp(-\Delta E_e/TR) \quad (3.6)$$

Así pues, para todo el conjunto de moléculas estudiadas, podemos considerar que es válida la siguiente expresión:

$$pK_a = -\log C + \frac{\Delta E_e}{2.303RT} \quad (3.7)$$

que relaciona el pK_a con la diferencia de energía electrónica E_e , siendo C una constante válida solamente para estas moléculas, a una temperatura T.

Esta última expresión es la que nos va a permitir un estudio comparativo de la basicidad de nuestras moléculas

las, tomando como referencia la basicidad de la β -Carbolina(I). Así, para una molécula B_i , la variación del pK_a con respecto al de la molécula I, se expresará por:

$$\Delta pK_{ai} = pK_{ai} - pK_{aI} = \frac{\Delta E_{ei} - \Delta E_{eI}}{2.303RT} = \frac{\Delta \Delta E_{ai}}{2.303RT} \quad (3.8)$$

Las diferencias de energía electrónica: ΔE_{ei} se calculan del siguiente modo:

$$\Delta E_{ei} = E_{ei} - E_{ei}^+ \quad (3.9)$$

siendo E_{ei} y E_{ei}^+ , las energías electrónicas de la molécula B_i , en su forma básica y protonada, respectivamente.

En la Tabla 3.20 se han expuesto los resultados referentes a las magnitudes expresadas en la ecuación (3.8), a la temperatura de 25 °C.

Desgraciadamente, hasta la fecha no existen datos experimentales de los pK_a de las moléculas estudiadas, que nos permitirían comprobar si la fuerza básica relativa obtenida por (3.8) es correcta, y al mismo tiempo establecer una ecuación de tipo general como la (3.7) que nos permitiera obtener los valores absolutos del pK_a para la familia de las β -Carbolinas.

Puede observarse, que los sustituyentes $-NH_2$ y $-CH_3$, aumentan la basicidad respecto a la molécula I, y tanto el $-OCH_3$ como el $-Cl$ la disminuyen. Estos resultados nos indican que la β -Carbolina se comporta de un modo semejante

Tabla 3.20.- Estudio comparativo de la fuerza básica de las β -Carbolinas, energías (eV). INDO.

| MOLECULA | ΔE_{ei} | $\Delta \Delta E_{ei}$ | ΔpK_{ai} (25°C) |
|------------------|-----------------|------------------------|-------------------------|
| I | 14.291 | | |
| II | 14.432 | 0.142 | 2.401 |
| III | 14.302 | 0.011 | 0.186 |
| IV | 14.315 | 0.025 | 0.423 |
| V | 14.288 | -0.003 | -0.051 |
| VI | 14.323 | 0.033 | 0.558 |
| VII | 14.299 | 0.008 | 0.135 |
| VIII | 14.723 | 0.433 | 7.322 |
| IX | 14.530 | 0.239 | 4.042 |
| X | 14.367 | 0.076 | 1.285 |
| XI | 14.274 | -0.016 | -0.271 |
| XII | 14.285 | -0.005 | -0.085 |
| XIII | 14.285 | -0.005 | -0.085 |
| XIV ^a | 13.066 | -0.007 | -0.118 |
| XV ^a | 13.088 | -0.006 | -0.101 |

^aResultado CNDO/2.

te a la piridína, con respecto a la variación de basicidad por efecto de la sustitución. Así, las piridínas monosustituidas con $-\text{CH}_3$ ó $-\text{NH}_2$, en cualquier posición, son más básicas que la piridína, en cambio los derivados con $-\text{OCH}_3$ ó $-\text{Cl}$, poseen menor basicidad⁽²³⁾.

En todo caso, se observa que la basicidad de la β -Carbolina, no se altera significativamente con la sustitu

ción salvo en las moléculas II y X, y sobre todo en las VIII y IX en las que se aprecia un crecimiento enorme de la basicidad respecto a la molécula I. Este comportamiento viene a incidir sobre las peculiaridades que en otros aspectos ya han sido descritos en apartados anteriores para las moléculas aminadas (VIII y IX).

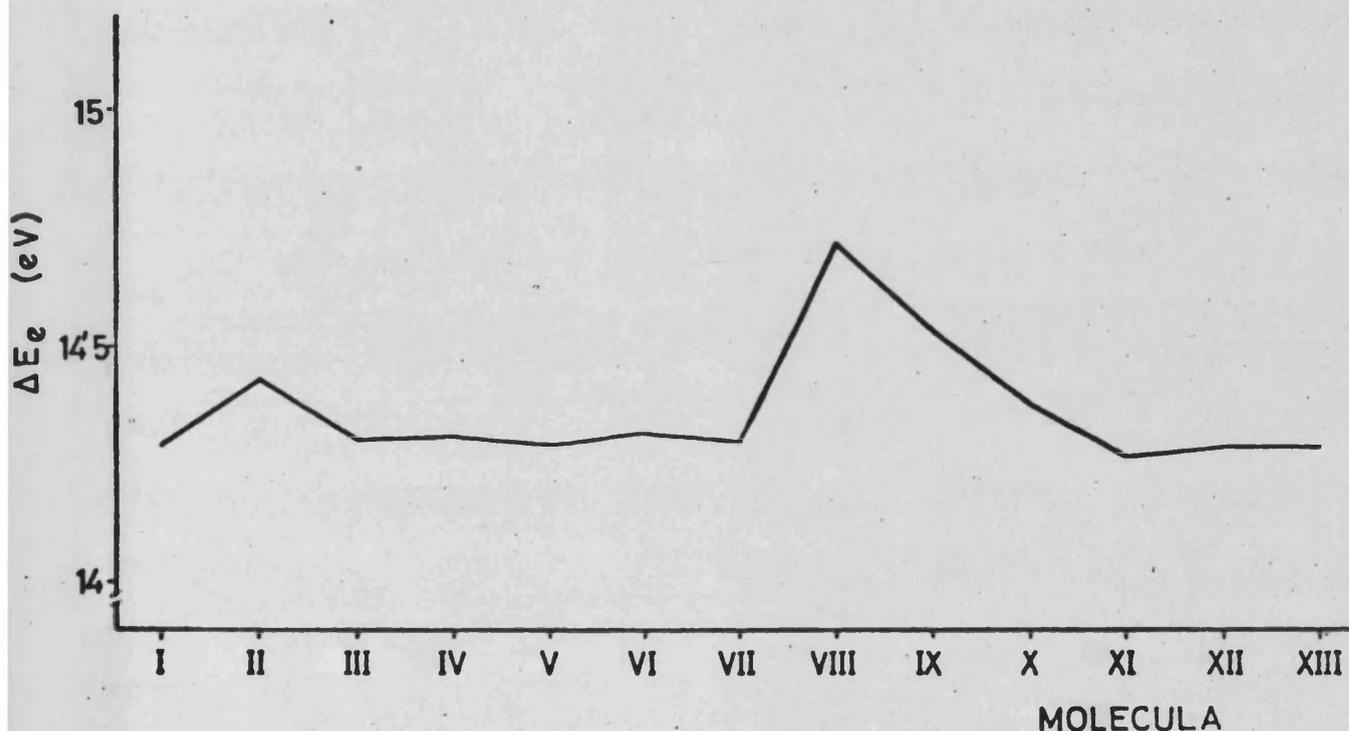


Figura 3.32.- Variación relativa de la fuerza básica.

La representación gráfica de los valores de ΔE_{ei} (Figura 3.32) presenta una gran similitud con la correspondiente a la electroafinidad de las moléculas protonadas (Figura 3.29), lo que en cierto modo es lógico dada la semejanza eléctrica entre los procesos de deprotonación, y

reducción,



Una vez establecido un orden en la basicidad, sería interesante estudiar la relación entre dicha basicidad y la estructura electrónica, desde la perspectiva de la molécula básica.

Se ha efectuado la hipótesis de que la variación del pK_a depende principalmente del efecto electrónico, que los sustituyentes inducen en la molécula. El estudio de la relación estructura electrónica-basicidad ha sido abordado por distintos autores ⁽²⁴⁻²⁶⁾. También el tratamiento de perturbaciones elaborado por Klopman y Hudson ^(27,28), parece ser aplicable a este tipo de procesos con resultados aceptables. En todos estos estudios se llega a la conclusión de que los índices electrónicos de aquel átomo de la molécula, sobre el que tiene lugar la protonación, son los factores más importantes en la evaluación de la energía electrónica que se desarrolla en el proceso, ΔE_{ei} .

Por tanto, ya que la protonación tiene lugar sobre N-piridínico, se estudiará que índices electrónicos de este átomo pueden estar implicados en la variación ΔE_{ei} , que tiene lugar en el equilibrio (3.1).

Está establecido, que cuanto más negativa sea la carga de un átomo, con mayor facilidad se protonará. En el

caso del N-piridínico se observó (ver apartado 3.2.3) que el OM σ más alto ocupado se encuentra fuertemente localizado sobre él. Por tanto, no es ilógico pensar, que cuanto mayor sea la energía de dicho OM, tanto menor será la energía requerida para la formación de un enlace a través del "par electrónico no compartido".

Tabla 3.21.- Relación basicidad-estructura electrónica. INDO.

| MOLECULA | ΔE_{ei} | Q_2 | $E_{HOMO-\sigma}$ | μ |
|------------------|-----------------|--------|-------------------|-------|
| B | (eV) | (e) | (eV) | (D) |
| VIII | 14.723 | -0.264 | -10.938 | 2.891 |
| IX | 14.530 | -0.183 | -11.061 | 3.066 |
| II | 14.432 | -0.201 | -10.949 | 2.340 |
| X | 14.367 | -0.185 | -11.091 | 3.603 |
| VI | 14.323 | -0.187 | -11.194 | 2.143 |
| IV | 14.315 | -0.185 | -11.170 | 2.293 |
| III | 14.302 | -0.187 | -11.211 | 2.142 |
| VII | 14.299 | -0.186 | -11.230 | 2.030 |
| I | 14.291 | -0.186 | -11.189 | 2.290 |
| V | 14.288 | -0.185 | -11.208 | 2.162 |
| XII | 14.285 | -0.182 | -11.200 | 2.937 |
| XIII | 14.285 | -0.185 | -11.235 | 0.904 |
| XI | 14.274 | -0.182 | -11.205 | 1.154 |
| XV ^a | 13.088 | -0.135 | -12.748 | 3.001 |
| XIV ^a | 13.056 | -0.135 | -12.693 | 2.226 |

^a Resultado CNDO/2.

Según la ecuación (3.7), cuanto mayor es ΔE_{ei} , mayor es el pK_{ai} , y por tanto la fuerza básica de la molécula. En la Tabla 3.21 se observa que, en general, al aumentar la fuerza básica aumenta la carga negativa del N-piridínico (Q_2), y disminuye (en valor absoluto) la energía del OM σ más alto ocupado ($E_{HOMO-\sigma}$).

Una elaboración algo más aproximada⁽²⁴⁾ de la que hemos realizado en el presente trabajo, tiene en cuenta el efecto de la solvatación, a través de un modelo en el que sería determinante el momento dipolar de la molécula.

A primera vista de la Tabla 3.21 no se aprecia una relación simple entre el momento dipolar y la basicidad.

Se podría concluir, dentro del nivel de aproximación empleado, que la basicidad de las β -Carbolinas depende principalmente de la carga del N-piridínico y de la energía del OM σ más alto ocupado. El efecto de la sustitución, provoca una variación de la basicidad en el mismo sentido que en el caso de la piridina.

B I B L I O G R A F I A

- (1) R. A. PASTERNAK; Acta Crystallographica, 9, 341 (1956).
- (2) B. BAK, L. HANSEN-NYGAARD y J. RASTRUP-ANDRSEN; J. Mol. Spectroscopy, 2, 361 (1958).
- (3) A. LANSETH y B.P. STOICHEFF; Canad. J. Phys., 34, 350 (1956).
- (4) W.S. WILCOX y J.H. GOLDSTEIN; J. Chem. Phys., 20, 1656 (1952).
- (5) F. A. KEIDEL y S.H. BAUER; *ibid.*, 25, 1218 (1956).
- (6) D. J. SUTOR; Acta Crystallographica, 11, 83, (1958).
- (7) F.P. BILLINGSLEY y J.E. BLOOR; Theoret. Chem. Acta., 11, 325 (1968).
- (8) G. ERLANDSSON; Arkiv. Fysik., 8, 341 (1954).
- (9) T.H. GOODWIN, M. PRZYKYLASKA y J.M. ROBERTSON; Acta Crystallographica, 3, 279 (1950).
- (10) B.T. HO, W.M. McISAAC, K.E. WALKER y V. ESTEVEZ; J.Pharm. Sci., 57, 269 (1968).
- (11) B.T. HO, K.C. LI, K.E. WALKER, L.W. TANSEY, P.M. KRALIK, y W.M. McISAAC; *ibid.*, 59, 1445 (1970).
- (12) A. STREITWIESER; "Molecular Orbital Theory for Organic Chemists", Jhon Wiley & Sons, Inc., New York (1961).
- (13) J.D. SPENSER; J. Chem. Soc., 3659 (1956).
- (14) J.R. PLATT; J. Chem. Phys., 17, 484 (1949).
- (15) H.H. JAFFE y M. ORCHIN; "Theory and Applications of Ultraviolet Spectroscopy", Jhon Wiley & Sons, Inc. New York (1962).
- (16) M. KASHA; Discussions Faraday Soc., 9, 14 (1950).
- (17) C.N. RAO; "Espectroscopia ultravioleta y Visible", E. Alhambra, S.A.

- (18) J.H. RUSH y H. SPONER; J. Chem. Phys., 20, 1847 (1952).
- (19) H. McCONNEL; *ibid.*, 20, 700, (1952).
- (20) G. BREALY y M. KASHA; J. Am. Chem. Soc., 77, 4462 (1955).
- (21) L. DOUB y J.M. VANDENBLT; *ibid.* 69, 2714 (1947).
- (22) R. DAUDEL, R. LEFEBVRE y C.M. MOSER; "Quantum Chemistry", Interscience Publ., New York, 1959.
- (23) D.D. PERRIN; "Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution", Ed. Butterworths, London 1965.
- (24) F. PERADEJORDI; 1^{re} Thèse, pour obtenir le Grade de Docteur., Ed., de la Revue d'Optique Théorique et instrumentale. Paris, 1964.
- (25) H.H. JAFFE; J. Chem Phys., 21, 415 (1953).
- (26) Q.B. HERMANN; J. Am. Che. Soc., 910, 3152 (1969).
- (27) G.KLOPMAN y R.F. HUDSON; Tetrahedron Lett., 12, 1103 (1967).
- (28) G.KLOPMAN; J. Am. Chem. Soc., 90, 223 (1968).

4. ESTUDIO TEORICO DE LA ACTIVIDAD INHIBIDORA.

4.1 INTRODUCCION.

La semejanza estructural e incluso electrónica de los compuestos estudiados, hace previsible que la acción inhibidora de los mismos se efectue a través de un mecanismo común a todos ellos. De ahí que podamos concluir que en realidad, el papel de los sustituyentes no sea otro que el de modificar ligeramente alguna de las etapas de un mecanismo común de inhibición.

Nuestro objeto, ha sido el de poder obtener alguna conclusión acerca de dicho mecanismo, así como de los parámetros que lo condicionan (equilibrios, etc.), de ahí que para ello, nos hayamos servido de nuestros resultados teóricos, relacionándolos con los datos sobre inhibición reportados en la bibliografía, para el conjunto de moléculas estudiado, de manera que del análisis comparativo de los resultados podamos establecer nuestras conclusiones.

En el estudio de la inhibición enzimática, ocasionalmente puede surgir alguna confusión cuando se quiere comparar la potencia relativa de distintos inhibidores, pues generalmente los datos correspondientes a la actividad inhibidora (AI) reportados en la bibliografía, se expresan como el porcentaje de inhibición para una concentración dada del inhibidor.

En orden a eliminar esta dificultad, se calculan magnitudes tales como I_{50} , que representa la concentración de inhibidor necesaria para producir el 50% de inhibición en la actividad del enzima, ó también la magnitud $pI_{50} = -\log I_{50}$. Ahora bien, los valores de estas magnitudes son comparables únicamente dentro de un mismo conjunto de condiciones experimentales, pues dichos valores dependen entre otras magnitudes de la concentración de sustrato. Además, puesto que el enzima puede actuar sobre distintos tipos de sustratos, la AI indudablemente variará con el sustrato.

En este tipo de estudios debe tenerse en cuenta que el planteamiento de un mecanismo de reacción viene condicionado por el hecho de que interprete satisfactoriamente los resultados experimentales. No es infrecuente encontrarse en situaciones en las que diferentes mecanismos puedan explicar una misma evidencia experimental, siendo preciso recurrir a experiencias adicionales que permitan eliminar alguno de ellos, experiencia que no siempre es posible realizar. En muchos casos pues, la única respuesta que puede

darse es la de indicar que determinado mecanismo explica bien el proceso inhibitor, pero muy poco frecuentes aquellos otros en los que puede afirmarse que determinados mecanismos es el mecanismo real.

No obstante, las experiencias conocidas indican que las β -Carbolinas inhiben la acción catalítica de la MAO en la oxidación de la triptamina, a través de un mecanismo competitivo^(1,2).

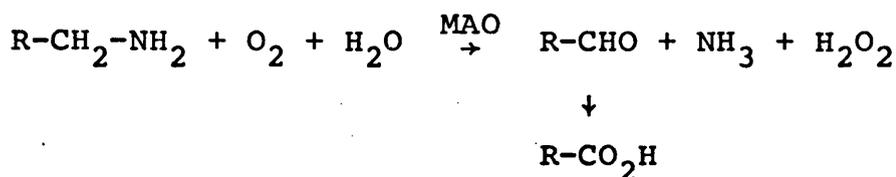
Consecuentemente vamos a analizar un mecanismo de este tipo, haciendo especial hincapié en el paso de formación del complejo inhibitor-enzima, del cual será posible deducir alguna relación entre la AI y la estructura del inhibitor.

En este sentido, se revela de interés el estudio de la constante de dicho equilibrio; estudio que es posible realizar a través de los datos experimentales de que se dispone^(1,2). Desde un punto de vista teórico, a través de la teoría estadística y de la aplicación de un tratamiento perturbacional, podemos alcanzar una perspectiva relativa de dicho equilibrio, intentando relacionar la constante con diferentes índices electrónicos de los átomos de la molécula de inhibitor, que han sido previamente calculados.

4.2 CINÉTICA DEL PROCESO DE INHIBICIÓN.

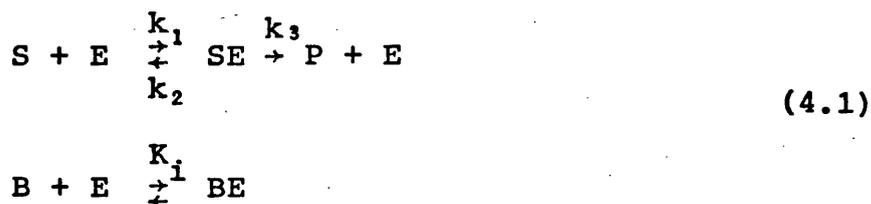
Los resultados experimentales obtenidos por Beng T.

Ho y colaboradores^(1,2), indican que las β -Carbolinas inhiben reversiblemente la acción catalítica de la MAO en el proceso de oxidación de la triptamina ($R-CH_2-NH_2$) que esquemáticamente se puede escribir:



Dichos autores han medido la $AI(I_{50})$ de diferentes β -Carbolinas in vitro, utilizando en todos los casos las mismas condiciones experimentales, pues observaron que el porcentaje de inhibición dependía de las concentraciones de inhibidor y de sustrato.

Este hecho induce a pensar que el inhibidor y el sustrato compiten por los mismos centros activos de la MAO, siguiendo por tanto un mecanismo de inhibición de caracter competitivo, que convencionalmente se representa de la siguiente forma:



siendo S el sustrato, E el enzima, B el inhibidor y P los productos inactivos. SE y BE son, respectivamente, los complejos sustrato-enzima e inhibidor-enzima. La aplicación de la hipótesis del estado estacionario a este tipo de me

canismo, conduce a la siguiente expresión para el grado de inhibición $i^{(3)}$,:

$$i = \frac{K_A K_i (B)}{K_A (1 + K_i (B)) + (S)} \quad (4.2)$$

en donde, K_A es la constante de Michaelis ($K_A = (k_2 + k_3)/k_1$) referida al sustrato, K_i es la constante de equilibrio para la formación del complejo BE, y (S) y (B) son las concentraciones de sustrato y de inhibidor en el medio, respectivamente.

Si a una concentración de inhibidor $(B) = I_{50}$ le corresponde un 50% de inhibición en la actividad del enzima, lo que significa que el grado de inhibición es $i = 0.5$, la expresión (4.2) se simplifica, y reordenando términos queda del modo siguiente:

$$K_i = \frac{K_A + (S)}{K_A I_{50}} \quad (4.3)$$

Beng T. Ho y colaboradores han obtenido el valor de $K_A = 8.1 \times 10^{-5}$ para la constante de Michaelis referida a la triptamina como sustrato, empleando la misma concentración de triptamina ($(S) = 6 \times 10^{-2}$) en la determinación de I_{50} , para todas las β -Carbolinas ensayadas. Bajo estas condiciones se cumple que $(S) > 100 K_A$, lo que significa que la cinética puede considerarse de orden cero⁽⁴⁾ (con una desviación menor del 1%) y la expresión (4.3) puede escribirse como:

$$K_i = K_{AS} \frac{1}{I_{50}} \quad (4.4)$$

siendo $K_{AS} = (K_A + (S)) / K_A$ una constante que dependería de las condiciones bajo las cuales se realice el proceso de inhibición.

La expresión (4.4) puede escribirse en forma logaritmica:

$$\log K_i = \log K_{AS} + pI_{50} \quad (4.5)$$

Según los valores experimentales de (S) y K_A , el $\log K_{AS}$ toma el valor de 2.870.

Por tanto la expresión (4.5), deducida en el marco de la hipótesis del estado estacionario, bajo unas condiciones experimentales concretas, permite relacionar directamente el índice de actividad, I_{50} , medido experimentalmente con la constante de formación, K_i , del complejo inhibidor-enzima, BE, en la familia de las β -Carbolinas.

En la Tabla 4.4 se escriben los valores de pI_{50} y K_i que se obtienen de las experiencias de Beng T. Ho y colaboradores (1,2).

4.3 TRATAMIENTO QUIMICO-CUANTICO DE LA INHIBICION.

La ecuación (4.5), nos permite conocer los valores de las constantes K_i para los compuestos estudiados. Ahora bien, con el fin de alcanzar comprensión lo más amplia posible del proceso de formación del complejo inhibidor-enzima:



así como de la naturaleza de este complejo, es necesario relacionar dicha constante de equilibrio con alguna propiedad estructural ó electrónica de manera que la modificación de dicha propiedad en una determinada cuantía se traduzca en una variación correspondiente de la constante de equilibrio. Establecida dicha propiedad, que se revelaría determinante en la formación del complejo, alcanzaríamos una visión más profunda de la naturaleza del mismo.

Desafortunadamente ninguna de las propiedades electrónicas que hemos obtenido en el presente trabajo guarda una relación simple con la constante de equilibrio observada. Tampoco la basicidad de las moléculas que hemos es-

modo previamente, puede correlacionarse con la constante de equilibrio y por tanto con la AI.

En resumen, ninguna propiedad individual de las moléculas es responsable directa de la AI, de la formación del complejo inhibidor-enzima. La relación entre la estructura de la molécula y la estabilidad del complejo, ó lo que es lo mismo la AI se nos presenta pues, como un fenómeno de tipo cooperativo en el que debe ser tomada en cuenta la molécula en su totalidad, ó bien una cierta región de la misma, en principio indeterminada.

Abordaremos pues el problema desde el punto de vista general, aplicando un tratamiento mecano-cuántico adecuado al estudio de un complejo formado por dos moléculas de cuya estructura electrónica se tenga un conocimiento previo.

Obviamente, en el tratamiento teórico, vamos a hacer uso de las características del conjunto de moléculas estudiadas, es decir, todas ellas presentan una misma estructura tricíclica común, diferenciándose en la naturaleza, número y posición de los sustituyentes. Supondremos, por tanto, que el complejo que formarán con el enzima es semejante en todas ellas, al menos desde un punto de vista estructural, modificando los sustituyentes, las características energéticas del mismo.

En términos estadísticos, la constante K_i del equilibrio (4.6) puede expresarse del siguiente modo:

$$K_i = \frac{f_{BE}}{f_B f_E} e^{-\Delta E/RT} \quad (4.7)$$

siendo ΔE la diferencia entre la energía del complejo por una parte, y la de los componentes por otra, considerados todos en su estado fundamental; las f representan las funciones de partición de las correspondientes moléculas.

Dadas las características estructurales comunes del conjunto de moléculas estudiado, la expresión (4.7) puede simplificarse grandemente siguiendo un razonamiento semejante al que efectuamos al estudiar la basicidad. Concretamente y según Dewar y Thompson⁽⁵⁾, siempre que no se pongan de manifiesto efectos específicos para alguna molécula, el cociente de las funciones de partición para todas las moléculas puede considerarse como prácticamente constante. Asimismo, puede considerarse que todas las diferen

cias para las distintas contribuciones a la energía son aproximadamente constantes para todas las moléculas salvo en lo que se refiere a la contribución electrónica ΔE_e . Las diferencias en las contribuciones debidas a la solvatación pueden ignorarse en razón de escasa magnitud frente a ΔE_e ⁽⁶⁾. En resumen, la expresión (4.7) podrá escribirse, simplificada:

$$K_i = D(T)e^{-\Delta E_e/RT} \quad (4.8)$$

siendo $D(T)$ un factor que engloba a todos los términos que hemos considerado como prácticamente constantes. La expresión anterior puede también escribirse en forma logarítmica:

$$\log K_i = a + c\Delta E_e \quad (4.9)$$

donde a y c serán factores constantes para una temperatura determinada T .

La expresión (4.9) nos relaciona pues la constante de equilibrio con la diferencia de energía electrónica ΔE_e . Si se conoce ΔE_e puede pues conocerse el valor de K_i , ó más correctamente las variaciones en ΔE_e nos permitirán obtener las variaciones de K_i . Como consecuencia, si se puede relacionar la energía electrónica con alguna propiedad estructural, habremos dado un paso más en orden a la comprensión del equilibrio estudiado.

Un conocimiento preciso de ΔE_e está fuera de toda

posibilidad en la actualidad. En primer lugar, no se conoce la estructura molecular del enzima E(MAO), y aún en el caso de que se conociese detalladamente, su elevado número de átomos, hace completamente inviable un cálculo de la energía electrónica del mismo, ni aún haciendo uso del método de cálculo más simple. Obviamente tampoco podemos conocer la energía electrónica del complejo, pues el desconocimiento de su estructura y aún naturaleza, añade un factor desfavorable más. La única magnitud de que disponemos es la energía electrónica de los inhibidores, cuyos valores exponemos en un capítulo anterior.

Queda pues planteada la imposibilidad de determinar teóricamente el valor de K_i . Sin embargo, el hecho de que dispongamos de un conjunto de moléculas semejantes que postulamos que forman un mismo tipo de complejo, nos va a permitir, haciendo uso del tratamiento perturbacional elaborado por Klopman y Hudson⁽⁷⁻⁹⁾ dar un nuevo enfoque al problema, y obtener una idea bastante precisa respecto a la naturaleza del complejo BE estudiado, como veremos seguidamente.

Antes de proceder al desarrollo del tratamiento perturbacional, expondremos sucintamente aquellas características más importantes observadas ó deducidas para el conjunto de β -Carbolinas estudiado:

(a) Las β -Carbolinas estudiadas poseen una estructura tricíclica conjugada común.

(b) Todas ellas actúan específicamente inhibiendo

la acción catalítica de la MAO sobre aminas aromáticas, habiéndose estudiado cuantitativamente el fenómeno, utilizando la triptamina como sustrato, *in vitro*⁽²⁾.

(c) El mecanismo de inhibición con toda probabilidad es común a todas ellas^(1,2).

(d) La inhibición se produce a consecuencia de que las β -Carbolinas bloquean los centros activos del enzima sobre los que se fija el sustrato (triptamina) para su posterior desaminación.

(e) La reversibilidad del mecanismo de inhibición permite deducir que el complejo inhibidor-enzima es de naturaleza molecular, sin que tenga lugar la formación de enlaces covalentes^(10,13).

(f) La actividad inhibidora precisa de la acción conjunta del N-piridínico y del sistema electrónico deslocalizado. Concretamente, el carbazol, con una estructura deslocalizada semejante no presenta ese tipo de actividad^(13,14)

(g) La actividad inhibidora parece deberse al sistema tricíclico común, por lo que el papel de los sustituyentes será el de modificar las características electrónicas de aquél, alterando así su actividad.

La formación del complejo tiene como consecuencia cierto intercambio de energía, del cual, y como ya establecimos anteriormente, nos interesa precisamente su contribución electrónica. Para obtener esta contribución, consideraremos que el complejo resulta de la interacción de los átomos b del inhibidor B con los átomos e del enzima. Al

considerar exclusivamente los efectos electrónicos, y haciendo uso de un tratamiento perturbacional, Klopman y Hudson⁽⁸⁾ obtienen la siguiente expresión para la energía de interacción ΔE_e , entre el par de átomos b de B y e del enzima:

$$\Delta E_e^{be} = Q_b Q_e (bb|ee) + \sum_{mn} (v_m - v_n + \chi_{mn}) \frac{2(C_{mb} C_{ne} \beta_{be})^2}{E_m^* - E_n^*} \epsilon_{mn} +$$

$$+ C_{mb} C_{ne} \beta_{be} (1 - \epsilon_{mn}) + \frac{\chi_{mn} (EA_m - IP_n)}{4} \quad (4.10)$$

en donde:

Q : representa las cargas netas sobre los átomos b y e en las moléculas aisladas.

v : es el número de electrones en ϕ_m y ϕ_n . Siendo ϕ_m los OM de B que se consideran en la interacción, y ϕ_n los de E.

χ_{mn} : si $v_m = v_n = 1$, $\chi_{mn} = 2$, y $\chi_{mn} = 0$ para cualquier otro caso.

E^* : son las energías de los ϕ_m ó ϕ_n después de la perturbación.

ϵ_{mn} : es igual a cero si el sistema es degenerado ($E_m^* - E_n^* \approx 0$), $\epsilon_{mn} = 1$ en cualquier otro caso.

C : son los coeficientes de los OM en el desarrollo LCAO.

β_{be} : la integral de resonancia asociada al enlace b-e.

$(bb|ee)$: integral de repulsión bielectrónica entre

los orbitales centrados en b y e.

$-EA_m$: representa la pérdida de energía al extraer un electrón de ϕ_m .

IP_n : es la energía desprendida al añadir un electrón a ϕ_n .

La expresión (4.10) es de tipo general, pero puede simplificarse considerablemente si se tiene información previa de algunos factores que determinan el tipo de interacción electrónico.

Siendo las moléculas consideradas, sistemas en capa cerrada, significa que $\chi_{mn}=0$. Por otra parte, para complejo de tipo molecular cuya formación se considera controlada por las cargas, no comportando la formación de enlaces covalentes, las diferencias de energía entre los OM que interaccionan son importantes, de ahí que no exista degeneración entre los OM implicados en la interacción, y por tanto, el factor ϵ_{mn} sería igual a 1. Este hecho, asimismo, permite despreciar la perturbación producida en los OM de cada una de las moléculas⁽⁹⁾, aisladas, en la formación del complejo.

Las consideraciones anteriores permiten reducir la expresión (4.10) a la siguiente forma simplificada⁽¹¹⁾:

$$\Delta E_e^{be} = Q_b Q_e (bb|ee) + \sum_m \frac{2C_{mb}^2}{E_m - \bar{E}_{n'}} (\beta_{be} \sum_n C_{n'e})^2 - \sum_{m'} \frac{2C_{m'b}^2}{E_{m'} - \bar{E}_n} (\beta_{be} \sum_n C_{ne})^2 \quad (4.11)$$

Ahora, E_m y $E_{m'}$ representan las energías de los OM ϕ_m (ocupados) y $\phi_{m'}$ (virtuales) no perturbados de las moléculas B_i , y \bar{E}_n y $\bar{E}_{n'}$ representan ahora valores promedios de las energías de los OM ocupados y virtuales, respectivamente del receptor E.

Por otra parte, según Peradejordi⁽¹¹⁾ los términos

$$\sum_m \frac{2C_{mb}^2}{E_m - \bar{E}_n} \quad \text{y} \quad \sum_{m'} \frac{2C_{m'b}^2}{E_{m'} - \bar{E}_n}$$

están muy relacionados con los índices electrónicos $S_b^{(E)}$ y $S_b^{(N)}$ de superdeslocalizabilidad debidos a Fukui⁽¹²⁾, y de finidos en la sección 2.3. Además, teniendo en cuenta que los términos asociados al receptor E en la ecuación(4.11), prácticamente permanecen constantes en la interacción con cada una de las moléculas B_i , y extendiendo dicha interacción a p pares de átomos b y e , la expresión (4.11) puede escribirse del siguiente modo:

$$\Delta E_{ei} = \sum_p \{A_p Q_{ip} + B_p S_{ip}^{(E)} + C_p S_{ip}^{(N)}\} \quad (4.12)$$

en donde A_p , B_p y C_p son constantes y representan las magnitudes asociadas con el receptor, para el conjunto de moléculas, B_i , estudiado.

Combinando las expresiones (4.9) y (4.12) se obtiene esta otra expresión:

$$\log K_i = a + c \sum_p \{A_p Q_{ip} + B_p S_{ip}^{(E)} + C_p S_{ip}^{(N)}\} \quad (4.13)$$

$$i = I, II, \dots, XIII$$

donde se ha eliminado el subíndice \underline{b} , ya que todas las variables que figuran en (4.13) se refieren a las moléculas B_i del inhibidor.

Sin olvidar las limitaciones de la teoría expuesta, el conjunto de ecuaciones simultáneas representado por (4.13), permite correlacionar la constante de equilibrio, K_i , con la variación de energía, ΔE_i , que se produce en la formación del complejo $B_i E$, a través de índices electrónicos asociados a los átomos de las moléculas de inhibidor, B_i , directamente implicados en dicho proceso.

Combinando las expresiones (4.5) y (4.13), se obtiene finalmente:

$$pI_{50i} = b^{\circ} + \sum_p \{ A_p^{\circ} Q_{ip} + B_p^{\circ} S_{ip}^{(E)} + C_p^{\circ} S_{ip}^{(N)} \} \quad (4.14)$$

$$i = I, II, \dots, XIII$$

siendo $b^{\circ} = a - \log K_{AS}$, y $A_p^{\circ} = cA_p$,

Así pues, en primera aproximación el sistema de ecuaciones simultáneas (4.14), debería satisfacerse para todos los átomos p directamente responsables de la formación del complejo. La aplicación de las técnicas del análisis de regresión múltiple⁽¹⁵⁾ a (4.14), permitirían verificar la existencia y determinar la forma de tal correlación, así como la naturaleza de las relaciones de dependencia entre la actividad específica medida experimentalmente y la estructura electrónica molecular, en la familia de las β -Carbolinas.

Por tanto el paso siguiente, una vez calculados los índices electrónicos atómicos que figuran en (4.14), consistirá en determinar por técnicas de regresión múltiple si tal correlación existe y en este caso, obtener los coeficientes b° , A° , B° y C° .

La ecuación (4.14) que relaciona la AI (actividad inhibidora) de las -Carbolinas con su estructura electrónica, se ha analizado por técnicas de regresión múltiple⁽¹⁵⁾, interviniendo como variable dependiente pI_{50} , y como variables independientes los índices electrónicos Q_{ip} , $S_{ip}^{(E)}$ y $S_{ip}^{(N)}$. En principio, puede pensarse en verificar todas las posibles combinaciones de las variables que figuran en la expresión (4.14), pero verdaderamente esto es imposible, cuando el número de variables es grande como en el presente caso.

El programa que hemos utilizado en este trabajo, supe para esta dificultad en la medida que es posible, desde el punto de vista técnico. Pues, previamente calcula la matriz de correlación de todas las variables, realizando una primera regresión con la variable independiente más correlacionada con la variable dependiente. A continuación va introduciendo las restantes variables independientes, reteniendo aquellas que significativamente aumentan la suma de los cuadrados de la regresión múltiple. Siguiendo este procedimiento, se ha realizado el análisis de regresión para el mayor número de variables independientes posible,

efectuando un gran número de combinaciones en orden a incluir las contribuciones más significativas. En total, se han efectuado 371 análisis de regresión múltiple.

4.4 DISCUSION.

De todas las ecuaciones de regresión obtenidas, la que resulta mejor condicionada desde un punto de vista estadístico, es:

$$\begin{aligned}
 pI_{50} = & 31.8059 + 11.7817Q_9 + 140.5460S_9^{(E)} \\
 & + 14.4048Q_6 + 18.1992S_6^{(E)} \\
 & + 42.3776Q_5 - 28.4960S_5^{(E)} \quad (4.15) \\
 & + 22.2843Q_{13} - 101.5428S_{13}^{(E)} \\
 & + 63.9592S_8^{(E)}
 \end{aligned}$$

ecuación que posee los siguientes parámetros estadísticos:

- coeficiente de correlación múltiple, $R=0.999$ que es altamente significativo (para 11 grados de libertad un nivel de significación de 0.1% hubiera supuesto $R=0.801$).
- desviación standard residual, $RSD=0.0424$.
- error standard de la media, $SEM=0.0117$.

Es decir que la ecuación (4.14) que expresaba la relación entre la actividad inhibidora (I_{50}) y la diferencia de energía electrónica ΔE_e , a través de los índices elec-

Tabla 4.1.- Índices electrónicos atómicos, Q_p y $S_p^{(E)}$, correspondientes a las variables que figuran en la ecuación de regresión (4.15). INDO.

| MOLECULA | Q_5 | $S_5^{(E)}$ | Q_6 | $S_6^{(E)}$ | $S_8^{(E)}$ | Q_9 | $S_9^{(E)}$ | Q_{13} | $S_{13}^{(E)}$ |
|------------|---------|-------------|---------|-------------|-------------|---------|-------------|----------|----------------|
| I | 0.0297 | -0.1941 | -0.0054 | -0.1950 | -0.2009 | -0.1656 | -0.2682 | 0.1462 | -0.1852 |
| II | 0.0299 | -0.1940 | -0.0054 | -0.1951 | -0.2024 | -0.1647 | -0.2676 | 0.1462 | -0.1788 |
| III | 0.0294 | -0.1939 | -0.0047 | -0.1928 | -0.2001 | -0.1283 | -0.2683 | 0.1684 | -0.1800 |
| IV | 0.0172 | -0.2004 | 0.0056 | -0.1931 | -0.2005 | -0.1653 | -0.2681 | 0.1416 | -0.1805 |
| V | 0.0241 | -0.1955 | -0.0016 | -0.1996 | -0.1960 | -0.1655 | -0.2671 | 0.1367 | -0.1811 |
| VI | 0.0167 | -0.2028 | 0.0060 | -0.1928 | -0.2003 | -0.1279 | -0.2688 | 0.1342 | -0.1813 |
| VII | 0.0236 | -0.2154 | -0.0011 | -0.1943 | -0.1965 | -0.1271 | -0.2679 | 0.1286 | -0.1788 |
| VIII | 0.0312 | -0.1950 | -0.0064 | -0.1963 | -0.2010 | -0.1589 | -0.2703 | 0.1457 | -0.1797 |
| IX | -0.0553 | -0.2164 | 0.1619 | -0.1759 | -0.1988 | -0.1663 | -0.2729 | 0.1080 | -0.1881 |
| X | -0.0222 | -0.2079 | 0.0297 | -0.1943 | -0.1801 | -0.1600 | -0.2714 | 0.0721 | -0.1918 |
| XI | -0.0523 | -0.2037 | 0.2048 | -0.1714 | -0.1959 | -0.1650 | -0.2673 | 0.1208 | -0.1821 |
| XII | -0.0034 | -0.1999 | 0.0234 | -0.1921 | -0.1789 | -0.1564 | -0.2675 | 0.0859 | -0.1845 |
| XIII | -0.0524 | -0.2035 | 0.2046 | -0.1739 | -0.1957 | -0.1275 | -0.2688 | 0.1138 | -0.1834 |
| Triptamina | 0.0216 | -0.2005 | -0.0125 | -0.2019 | -0.2281 | -0.1109 | -0.2614 | 0.1359 | -0.1837 |

trónicos, se ha reducido a la (4.15), de la que nosotros podemos deducir cuales son los átomos que contribuyen a la formación del complejo, y de que modo lo hacen.

En la Tabla 4.1 se detallan los valores de las variables que intervienen en la ecuación (4.15) y que se han obtenido de los cálculos INDO para cada molécula.

El análisis de varianza en la ecuación (4.15), indicado en la Tabla 4.2, da un valor para $F_{9,3} = 208.53$, que indica una muy alta significación de la misma ($p < 0.0005$). En la Tabla 4.3, se indican los valores de la prueba-t, utilizados para constrastrar la hipótesis de nulidad de los

Tabla 4.2.- Análisis de varianza para la ecuación de regresión múltiple (4.15)^a.

| Fuente | Grados de libertad | Suma de cuadrados | Cuadrado de la media |
|-----------|--------------------|------------------------|------------------------|
| Regresión | 9 | 3.3894 | 0.3766 |
| Error | 3 | $0.5418 \cdot 10^{-2}$ | $0.1806 \cdot 10^{-2}$ |

$$^a F_{9,3} = 208.52, p < 0.0005$$

coeficientes de las variables en la ecuación (4.15). De estos valores se deduce que todos los coeficientes son distintos de cero (límite de significación entre el 95 y 99.95%) y en consecuencia, las correspondientes variables influyen sobre los valores que toma el índice pI_{50} ($\delta \log K_i$).

Se ha comprobado que la introducción en la regresión

de cualquier otra variable, distinta de las que aparecen en la ecuación (4.15) reduce considerablemente el nivel de significación dado por ambos índices, F y t, y altera desfavorablemente la varianza residual.

En la Tabla 4.4 se comparan los valores de pI_{50} ex-

Tabla 4.3.- Prueba-t: nivel de significación de los coeficientes en la ecuación de regresión múltiple (4.15).

| Variable | t | p |
|----------------|--------|---------|
| Q_9 | 13.003 | <0.0005 |
| $S_9^{(E)}$ | 10.307 | <0.0025 |
| Q_6 | 10.165 | <0.0025 |
| $S_6^{(E)}$ | 2.32 | =0.05 |
| $S_8^{(E)}$ | 10.684 | <0.0025 |
| Q_5 | 10.491 | <0.0025 |
| $S_5^{(E)}$ | 9.291 | <0.0025 |
| Q_{13} | 10.608 | <0.0025 |
| $S_{13}^{(E)}$ | 13.067 | <0.0025 |

perimentales con los valores predichos por la ecuación (4.15) y se indican los valores de K_i obtenidos por medio de (4.5)^(*) a partir de los pI_{50} predichos. En la Figura 4.1, se representan graficamente los valores experimentales frente a los valores calculados, pudiendo apreciar la elevada correlación obtenida.

(*) Para un valor de $K_{AS} = 2.870$.

Dentro del nivel de aproximaciones empleado, los resultados obtenidos indican que la variación de la AI en las β -Carbolinas aromáticas, está directamente relacionada con las características electrónicas de los átomos que forman parte del núcleo indólico, y son consistentes con

Tabla 4.4.- Valores de pI_{50} y K_i para el complejo BC-MAO.

| MOLECULA | pI_{50}^a (Exptal.) | pI_{50} (Calc.) | Δ | K_i ($\times 10^{-6}$) (Calc.) |
|------------|--------------------------|----------------------|----------|---------------------------------------|
| I | 4.538 | 4.537 | 0.001 | 25.54 |
| II | 3.854 | 3.890 | -0.036 | 5.30 |
| III | 5.000 | 5.012 | -0.012 | 74.13 |
| IV | 3.921 | 3.844 | 0.077 | 6.18 |
| V | 4.143 | 4.153 | -0.010 | 10.30 |
| VI | 4.155 | 4.173 | -0.018 | 10.59 |
| VII | 4.699 | 4.696 | 0.003 | 37.07 |
| VIII | 3.824 | 3.796 | 0.028 | 4.94 |
| IX | 3.201 | 3.237 | -0.036 | 1.19 |
| X | 3.237 | 3.215 | 0.022 | 1.28 |
| XI | 4.367 | 4.366 | 0.001 | 1.73 |
| XII | 3.921 | 3.967 | -0.046 | 6.18 |
| XIII | 4.553 | 4.527 | 0.026 | 26.49 |
| Triptamina | | | | 3.15 |

^aRef. (2).

la formación de un complejo β -Carbolina-MAO (BC-MAO), de tipo general, como el representado por la formulación convencional (4.6).

Establecida pues, dicha correlación (4.15), cabría pensar estudiar de forma global la dependencia entre las variaciones relativas ΔpI_{50} y $\Delta \Delta E_e$, en la familia de las

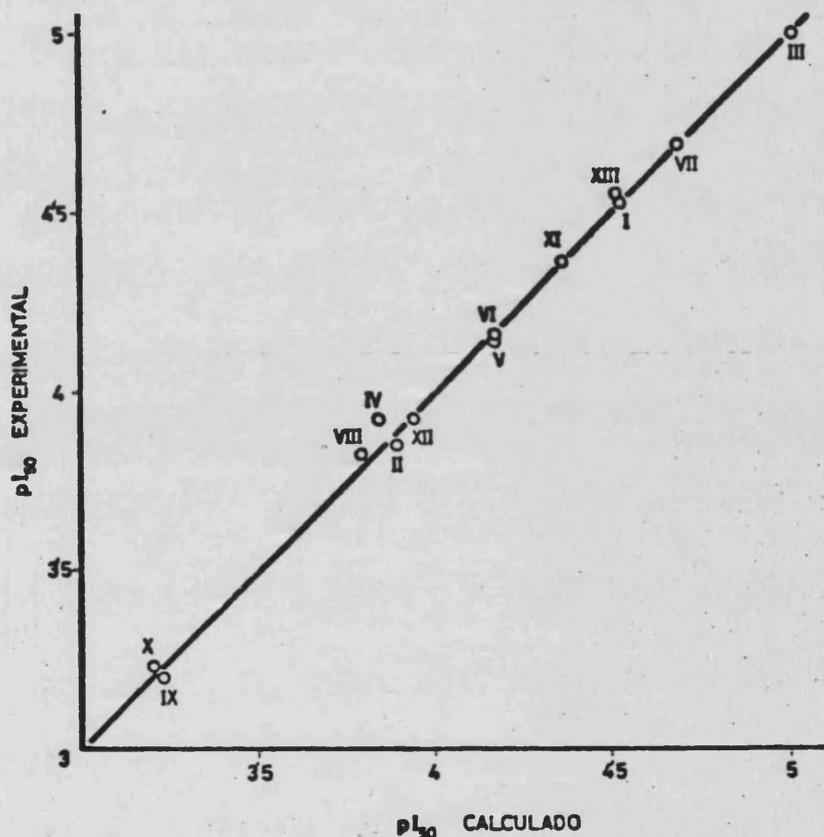


Figura 4.1.- Valores experimentales frente a valores calculados de pI_{50} .

β -Carbolinas aromáticas (BC). Pero de acuerdo con Klopman y Hudson⁽⁷⁾, es intrínsecamente incorrecto relacionar la reactividad química, con un índice de reactividad particular. Por ello se considera que los términos que contribu-

yen de forma significativa a la variación $\Delta\Delta E_e$, aparecen todos explícitamente en la ecuación (4.15). En la Tabla 4.1, se observa que dichos términos generalmente varían muy poco, a veces permanecen constantes al pasar de una a otra molécula de la familia, y por tanto, considerados individualmente no son significativos. De todos modos, se observa en la ecuación (4.15) que para una pequeña variación en los índices electrónicos, es la variable $S_9^{(E)}$ la que más influye en el valor de la constante K_i .

Ahora bien, en un análisis de este tipo, aunque la obtención de una ecuación estadísticamente aceptable, sea lo más importante, no debe ser el único resultado a considerar. Es decir, habría que tener en cuenta aquellos factores asociados a la obtención de dicha ecuación, y no a la de cualquier otra. Así en todo el conjunto de regresiones estudiado se han observado los siguientes hechos:

(a) las variables correspondientes al N-piridínico no intervienen en ninguna regresión ensayada, que arroje un análisis de varianza aceptable.

(b) ésto mismo puede extenderse a los átomos de carbono C_1 , C_3 y C_4 , pertenecientes al anillo piridínico.

(c) tanto el núcleo bencénico como el pirrólico, independientemente presentan una buena correlación con la AI, a través de los índices electrónicos de sus átomos. Si bien los mejores resultados se obtienen cuando se consideran en conjunto.

(d) en todas las regresiones ensayadas, minimamente aceptables, aparecen las variables Q_9 y $S_9^{(E)}$, correspondientes al N-pirrónico, con una contribución importante.

(f) los coeficientes de correlación de cualquiera de las variables Q_2 , $S_2^{(E)}$ y $S_2^{(N)}$, no son significativos ($R=0.165$, 0.311 y 0.315 respectivamente).

La ecuación (4.15) puede ser un buen punto de referencia para un posible "diseño" de β -Carbolinas de AI deseada. De tal modo que si se quisiera obtener una β -Carbolina de actividad inhibidora concreta, deberíamos efectuar las sustituciones de grupos adecuados en posiciones adecuadas, de modo que los índices electrónicos de dicha ecuación, alcanzasen los valores precisos para dar el valor de pI_{50} deseado.

La ecuación (4.15), junto a las consideraciones indicadas nos muestra que en la formación del complejo inhibidor-enzima, únicamente interviene el sistema indólico, pues es de los índices electrónicos de los átomos de dicho sistema de los que depende la AI según esta ecuación.

Este hecho puede ser paradójico si se tiene en cuenta que la existencia del N-piridínico es necesaria para la manifestación de AI en las β -Carbolinas, dado que ningún índice electrónico del N_2 interviene en la ecuación (4.15).

Esta paradoja puede resolverse si se acepta que el inhibidor actúa de un modo dual.

Electrónicamente el grupo indólico presenta una estructura π -electrónica deslocalizada con acumulaciones y defectos de carga sobre diferentes átomos (ver figuras 3.2 a 3.14). Esta circunstancia le sitúa en condiciones aceptables para formar complejos moleculares π ó de transferencia de carga, que podemos observar de la ecuación (4.15) se revelan determinantes en la formación del complejo BC-MAO.

Por otra parte ya vimos anteriormente (Sección 3.2) que la actividad química del N_2 (N-piridínico) será preferentemente de carácter dador electrónico a través de los electrones del OM σ que se encuentra casi localizado sobre él mismo.

La naturaleza electrónica de ambas zonas, sería la que controlase el tipo de interacción con la MAO. La interpretación de los resultados sugiere que las β -Carbolinas aromáticas actúan mediante un proceso de transferencia de carga π -electrónica con la MAO, a través del núcleo indólico. Como consecuencia, se forma un complejo- π , BC-MAO, que de acuerdo con la teoría de Mulliken⁽¹⁶⁾, tendría las características de un complejo externo ($b\pi$ - $a\pi$). En general, el sistema indólico actuaría como un dador π -electrónico ($b\pi$), a través de los átomos N_9 , C_6 y C_8 , principalmente.

El N-piridínico, por el contrario, actuaría como un dador de electrones a través de su carga σ interactuando con un centro electrofílico del enzima. En principio, esta interacción sería más fuerte que la anterior, ya que

podría compararse a un proceso no⁽¹⁶⁾.

En la Figura 4.2, se representa el modelo de interacción que, sobre la base de nuestro estudio, se propone. Dicho modelo, basado en la estructura electrónica del inhibidor, implica a su vez, una estructura específica de

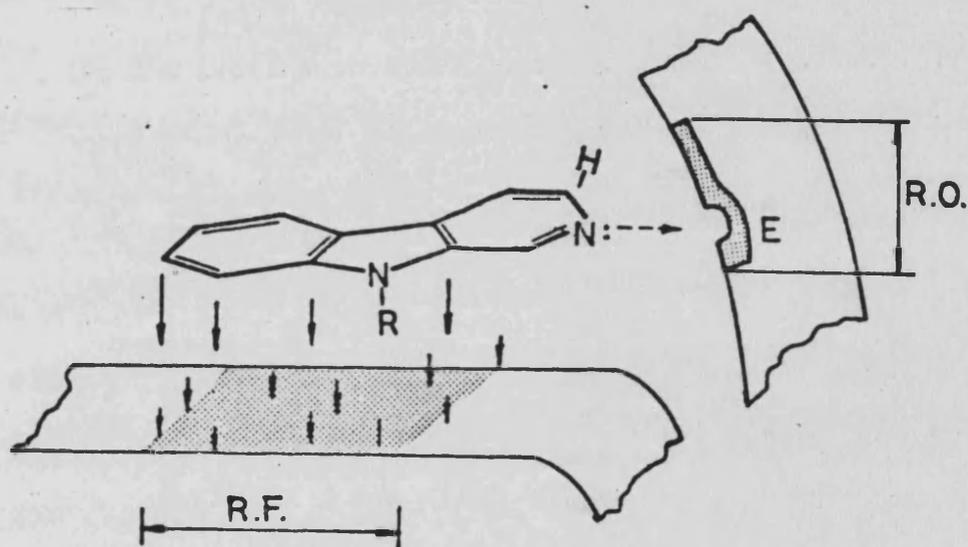


Figura 4.2.- Modelo propuesto: Inhibidor-Enzima.

las regiones de interacción sobre el enzima. Por tanto la MAO tendría que presentar una superficie, R.F (región de fijación), a la que se fijaría el núcleo indólico, y en la que habrían centros electrófilos con una configuración geométrica compatible con la que presentan los átomos N_9 , C_6 y C_8 de las β -Carbolinas. Esta estructura específica de la MAO podría resultar de un cambio conformacional, inducido por el inhibidor.

La región del enzima sobre la que actúa el N-piridínico, de acuerdo con la geometría del modelo, tendría que disponer de un centro electrófilo (E), que aceptaría el "par electrónico" de aquel átomo, y por tanto podría asignarse un carácter aceptor σ . Un mecanismo de estas características podría explicar satisfactoriamente la inhibición competitiva, al menos en el caso de la triptamina. En efecto, la triptamina posee una estructura indólica semejante a la de la β -Carbolina; no es ilógico pensar que el mecanismo de interacción de las β -Carbolinas aromáticas a través del núcleo indólico, sea un mecanismo mimético con el de la triptamina. De ser así, la estructura lateral que soporta el grupo amino en la triptamina, podría adquirir una conformación geométrica análoga a la de la mitad del anillo piridínico en las β -Carbolinas, situando al N del grupo amino en una posición semejante a la del N-piridínico de las β -Carbolinas frente al centro electrófilo de la región de oxidación, R.O., del enzima (Figura 4.3). El átomo de nitrógeno del grupo amino sería atacado convenientemente en dicha posición, rompiéndose el enlace C-N, en orden a la desaminación y posterior oxidación, características de la acción de la MAO. Posteriormente el complejo indol-enzima se descompondría liberando el producto oxidado.

La inhibición de las β -Carbolinas aromáticas se explicaría por el hecho de que al ser el N-piridínico el enfrentado al centro electrófilo de la R.O., la oxidación

no podría progresar dada la estabilidad de los enlaces C-N₂ consecuencia del carácter aromático. Además hemos podido comprobar que la estabilidad del complejo molecular Indol-R.F. es mayor en las β-Carbolinas aromáticas que en el caso de la triptamina.

En efecto, aplicando la ecuación (4.15) a los índices de los átomos correspondientes de la triptamina, calculados por el método INDO y escritos en la Tabla 4.1 hemos obtenido para la constante del equilibrio:



un valor comparable a los de las β-Carbolinas, que resul-

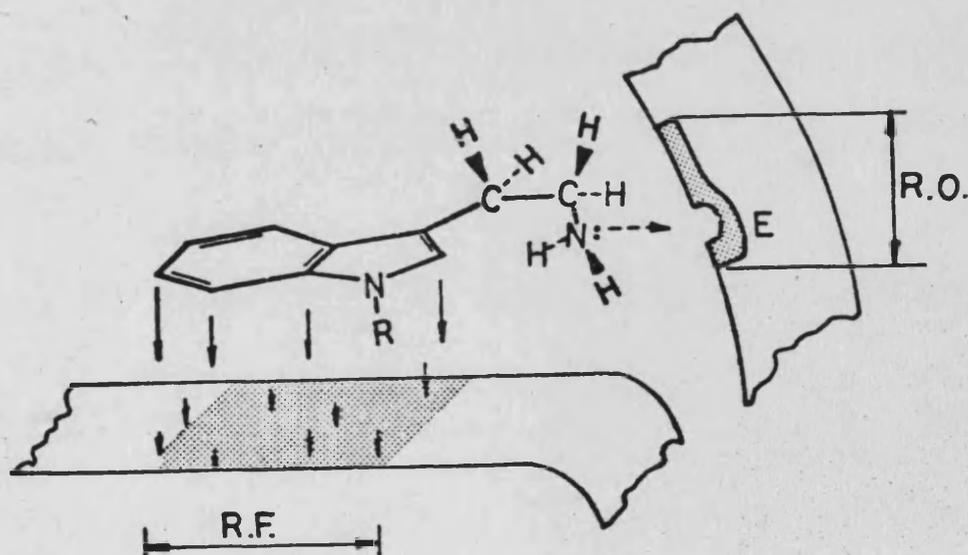


Figura 4.3.- Modelo propuesto: Amina-Enzima.

tan ser en general superiores, tanto más cuanto más activas son las moléculas (Tabla 4.4), pues cuanto mayor es su poder inhibitor, mayor es la constante K_i .

En resumen, los cálculos que hemos efectuado y su comparación con las evidencias experimentales nos han permitido plantear un mecanismo de inhibición competitivo como el descrito que sería absolutamente idéntico para el sustrato (triptamina) y el inhibidor (Figuras 4.2 y 4.3), radicando las diferencias en la ulterior evolución de los complejos.

En todo caso se ha puesto de manifiesto cuantitativamente la importancia del conjunto aromático tanto del sustrato como del inhibidor (BC) en la formación del complejo con el enzima, y se ha podido apreciar que en este punto reside en gran parte la AI de las β -Carbolinas, en contraposición con un gran número de teorías al respecto que daban un interés marginal a dicha característica molecular (10,17).

Esta es a nuestro juicio, nuestra modesta contribución al conocimiento del proceso de inhibición de la oxidación de aminas aromáticas con la MAO por β -Carbolinas aromáticas, y por ende a la comprensión del mecanismo de acción enzimática.

Asímismo es nuestra intención poner de manifiesto como una adecuada aplicación de las teorías y técnicas de trabajo de la Química Cuántica permite obtener alguna luz sobre problemas que en principio parecen ser inabordables.

B I B L I O G R A F I A

- (1) B.T. HO, W.M. McISAAC, K.E. WALKER y V. ESTEVEZ; J. Pharm. Sci., 57, 269 (1968).
- (2) B.T. HO, K.C. LI, K.E. WALKER, L.W. TANSEY, P.M. KRALIK y W.M. McISAAC; *ibid.*, 59, 1445 (1970).
- (3) K.J. LAILER y P.S. BUNTING; "The Chemical Kinetics of Enzyme Action", second edition Claredon Press, Oxford, 1973. pag. 68.
- (4) H.R. MAHLER y E.H. CORDES; "Quimica Biologica", Ediciones Omega, Barcelona, 1971, pag. 239.
- (5) M.J.S. DEWAR y C.C. THOMPSON; J. Am. Che. Soc., 87, 4414 (1965).
- (6) F. PERADEJORDI; Cah. Phys., 17, 393 (1963).
- (7) R.F. HUDSON y G. KLOPMAN; Tetrahedron Lett., 12 1103 (1967).
- (8) G. KLOPMAN y R.F. HUDSON; Theor. Chem. Acta., 8, 165 (1957).
- (9) G. KLOPMAN; J. Am. Chem. Soc., 90, 223 (1968).
- (10) B. BELLEAU y J. MORAN; Ann. N.Y. Acad. Sci., 107, 822 (1963).
- (11) F. PERADEJORDI, A.N. MARTIN y A. CAMMARATA; J. Pharm. Sci., 60, 576 (1971).
- (12) K. FUKUI, T. YONEZAWA y C. NAGATA; Bull. Chem. Soc. Jap., 27, 423 (1954).
- (13) B.T. HO; J. Pharm. Sci., 61, 821 (1972).
- (14) W.M. McISAAC y V. ESTEVEZ; Biochem Pharmacol., 15, 1625 (1968).
- (15) G.W. SNEDEKOR y W.G. COCHRAN; "Métodos estadísticos", 2ª Edición, Compañía Editorial Continental, S.A., Mexico, 1974, pag. 469.

- (16) R.S. MULLIKEN y W.B. PERSON; "Molecular Complexes"
John Wiley & Sons, Inc., 1969.
- (17) BIEL J. H., A.C. CONWAY, F. DI PIERRO, A.E. DRUKKER
y P.A. NUHFER; J. Am. Chem. Soc., 81, 4995(1959).

5. CONCLUSIONES.

El análisis y discusión de los resultados obtenidos nos ha permitido obtener las siguientes conclusiones:

PRIMERA.- El orbital molecular más alto ocupado es de naturaleza π , y se encuentra distribuido mayoritariamente sobre el sistema indólico, y más concretamente sobre el átomo N_9 . De ahí que dicha región pueda considerarse como la de mayor susceptibilidad frente a ataques electrofílicos.

SEGUNDA.- La distribución electrónica total, es bastante regular sobre toda la molécula de β -Carbolina, salvo en lo que se refiere a los átomos de nitrógeno N_2 y N_9 , que son los que presentan un exceso de carga negativa apreciable, de ahí que quepa esperar sobre ambos un comportamiento marcadamente nucleófilo.

TERCERA.- El átomo de nitrógeno N_2 presenta una gran

densidad de carga electrónica σ en su entorno inmediato, con un marcado caracter de "par solitario", situación que hace responsable a dicho átomo de la basicidad de todas las moléculas estudiadas.

CUARTA.- Se ha calculado la basicidad relativa de las moléculas estudiadas con respecto a la de la β -Carbolina, habiéndose encontrado que la sustitución sobre posiciones en el sistema indólico no la afectan significativamente, salvo en el caso de que los sustituyentes sean grupos amino, en los que se ha observado que la basicidad sobre el átomo N-piridínico aumentaba considerablemente. También se observa un aumento de la basicidad en las sustituciones sobre el anillo piridínico.

QUINTA.- La basicidad de los derivados de la β -Carbolina, viene controlada por la carga σ del N-piridínico y la energía del orbital de caracter σ más alto ocupado.

SEXTA.- Los derivados aminados presentan una estructura π -electrónica marcadamente diferente a los restantes derivados de sustitución de las β -Carbolinas. Este efecto se traduce en propiedades diferentes como la basicidad, que ponen de manifiesto como un fenómeno químico que se encuentra determinado por la estructura electrónica σ , se afecta marcadamente al modificar la nube electró

nica π .

SEPTIMA.- Existe un paralelismo energético entre el proceso de deprotonación de los derivados protonados sobre N_2 de la β -Carbolina, y la electroafinidad de las mismas.

OCTAVA.- La protonación sobre el N-piridínico, no origina una acumulación de carga sobre dicho átomo, pues se ha observado que se distribuye por toda la molécula a través de la nube π .

NOVENA.- Se ha podido establecer que la capacidad de oxidación de estas moléculas está en relación directa con el carácter aceptor electrónico de los sustituyentes, con la sólo excepción de los derivados aminados en los que la facilidad de oxidación es muy superior, fenómeno que se relaciona con la diferente estructura electrónica debida a la conjugación de los electrones del grupo amino.

DECIMA.- Se han caracterizado las tres bandas principales del espectro UV-Visible de las β -Carbolinas y de sus derivados protonados, asignandolas a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$, salvo en lo que a la segunda banda se refiere en la que se puede caracterizar una transición $n \rightarrow \pi^*$ (en las formas no protonadas) que desaparece tanto teórica como experimentalmente con la protonación.

UNDECIMA.- Se ha obtenido una relación semicuantitativamente entre la actividad inhibidora representada por la magnitud I_{50} , y los índices electrónicos de algunos átomos de las moléculas, con correlaciones altamente significativas, lo que abre una nueva perspectiva en orden a una síntesis dirigida de compuestos de actividad deseada, que puede lograrse diseñando moléculas en las que se den valores adecuados para los índices, sobre los átomos adecuados.

DUODECIMA.- Los datos cinéticos de actividad inhibidora y los resultados obtenidos en la correlación indicada, nos permiten concluir en que la actividad competitiva de las β -Carbolinas como inhibidores, se debe a la formación de un complejo de carácter molecular (π) entre el grupo indólico de la droga y el enzima, dado que son los índices electrónicos de dicho grupo indólico los que se correlacionan cuantitativamente con la constante de equilibrio.

DECIMOTERCERA.- El N-piridínico, N_2 , no interviene en absoluto en la formación del complejo electrónico inhibidor-enzima. Su papel determinante en la inhibición se debería a su orientación relativa respecto a una región enzimática diferente a la de formación del complejo electrónico.

DECIMOCUARTA.- El mecanismo de inhibición tendrá como paso determinante la formación de un complejo electrónico entre el grupo indólico y el enzima, acompañado por una orientación del N-piridínico sobre otra región adicional. Será en todo semejante al de la oxidación de la triptamina en el que el grupo indólico formará el complejo molecular de modo semejante, situando al nitrógeno amínico en la orientación adecuada para la desaminación (Figuras 4.2 y 4.3).

DECIMOQUINTA.- La inhibición puede explicarse si se tiene en cuenta que los valores calculados para la constante del equilibrio de formación del complejo β -Carbolinas-enzima son superiores al valor que corresponde al equilibrio triptamina-enzima, que obviamente resultará menos estable.

Valencia a 20 de Septiembre de 1976

A handwritten signature in black ink, enclosed within a large, hand-drawn oval. The signature is stylized and appears to be a name, possibly 'P. Llorens'.

APENDICE A

ORBITALES MOLECULARES SCF-CNDO/2.

Los resultados CNDO/2 obtenidos para los orbitales frontera HOMO y LEMO, se exponen esquemáticamente en este Apéndice (Figuras A.1-A.15). Estos datos complementan los resultados descritos en la Sección 3.2 correspondientes a los orbitales moleculares SCF (Apartado 3.2.1).

HOMO

LEMO

B

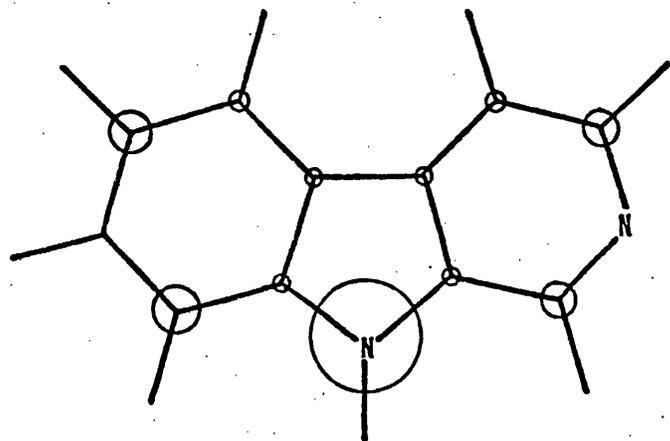
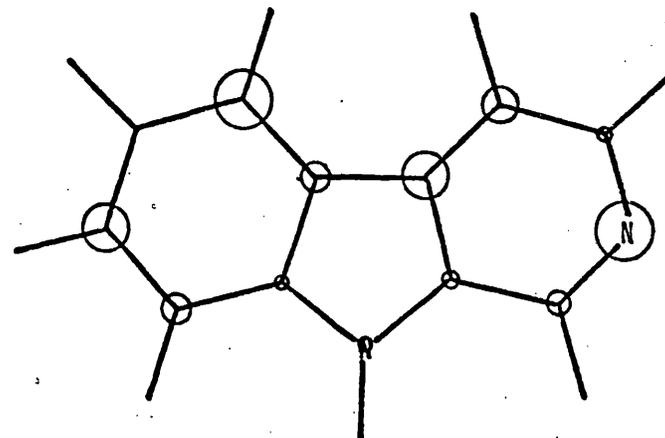
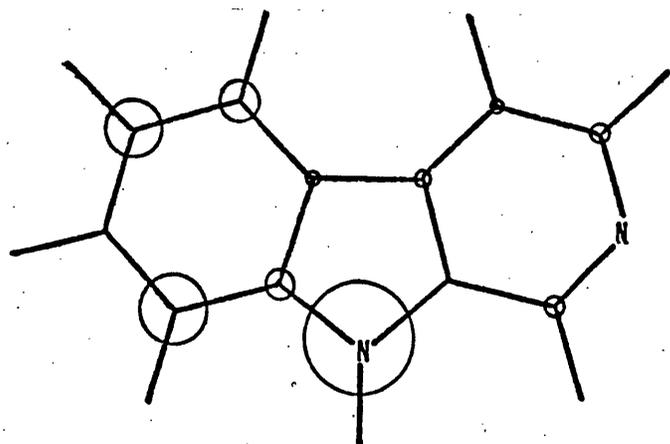
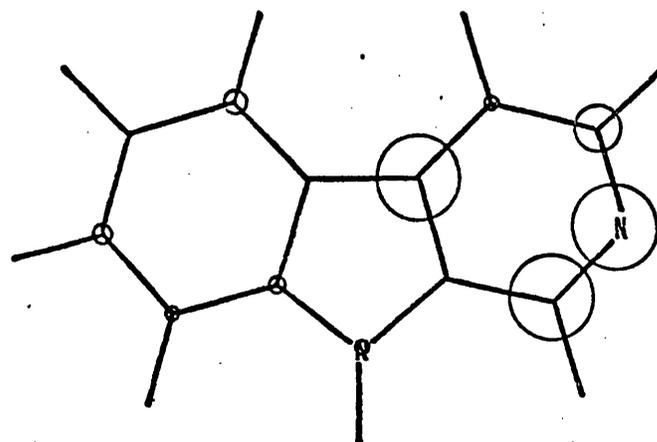
 $\epsilon = -0.4032$  $\epsilon = 0.0894$ BH⁺ $\epsilon = -0.5734$  $\epsilon = -0.1570$

Figura A.1 .- Molécula I . Orbitales moleculares frontera. Método CNDO/2

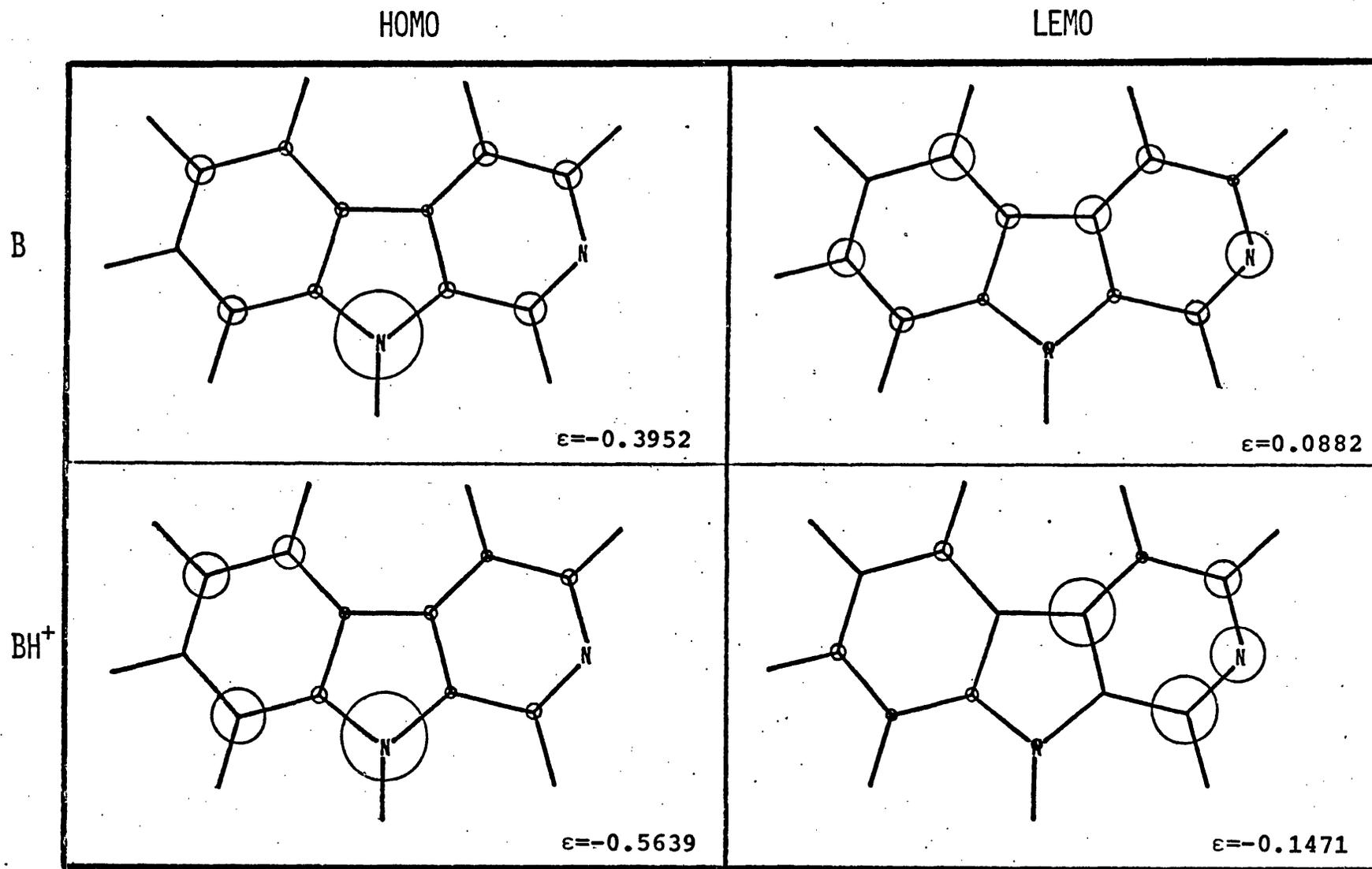


Figura A.2 .- Molécula II . Orbitales moleculares frontera. Método CNDO/2

HOMO

LEMO

B

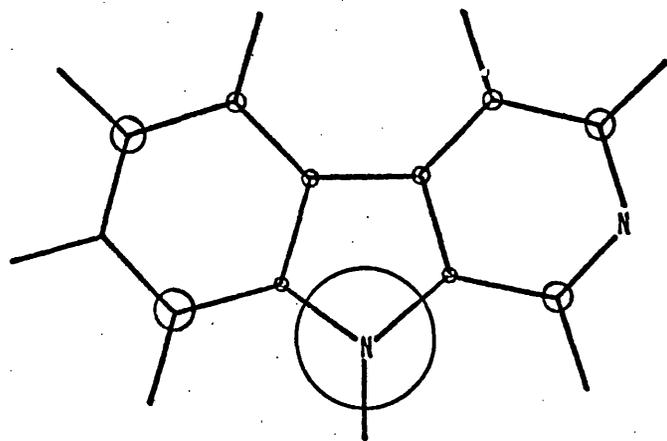
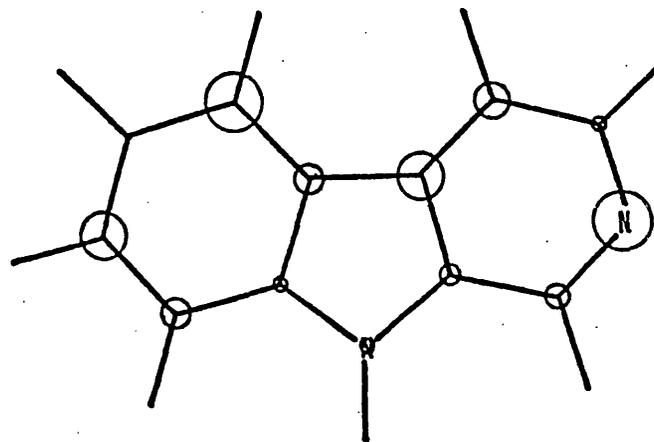
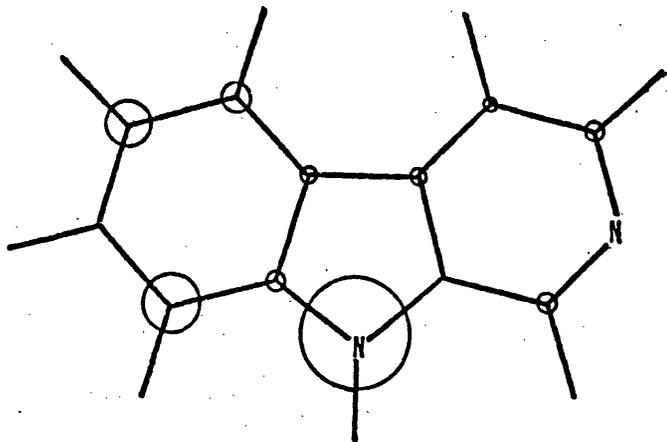
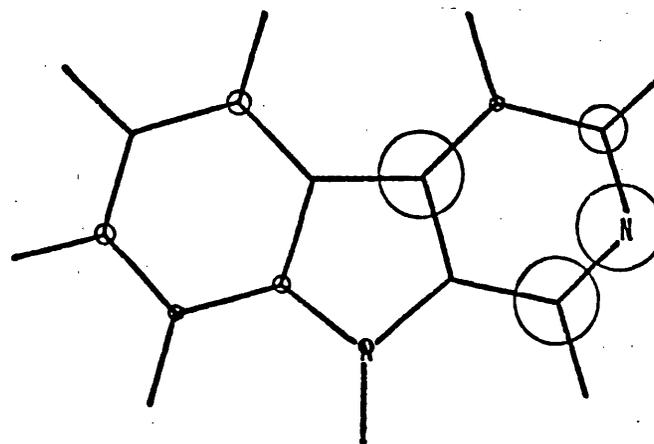
 $\epsilon = -0.3916$  $\epsilon = 0.0888$ BH⁺ $\epsilon = -0.5565$  $\epsilon = -0.1544$

Figura A.3.- Molécula III . Orbitales moleculares frontera. Método CNDO/2

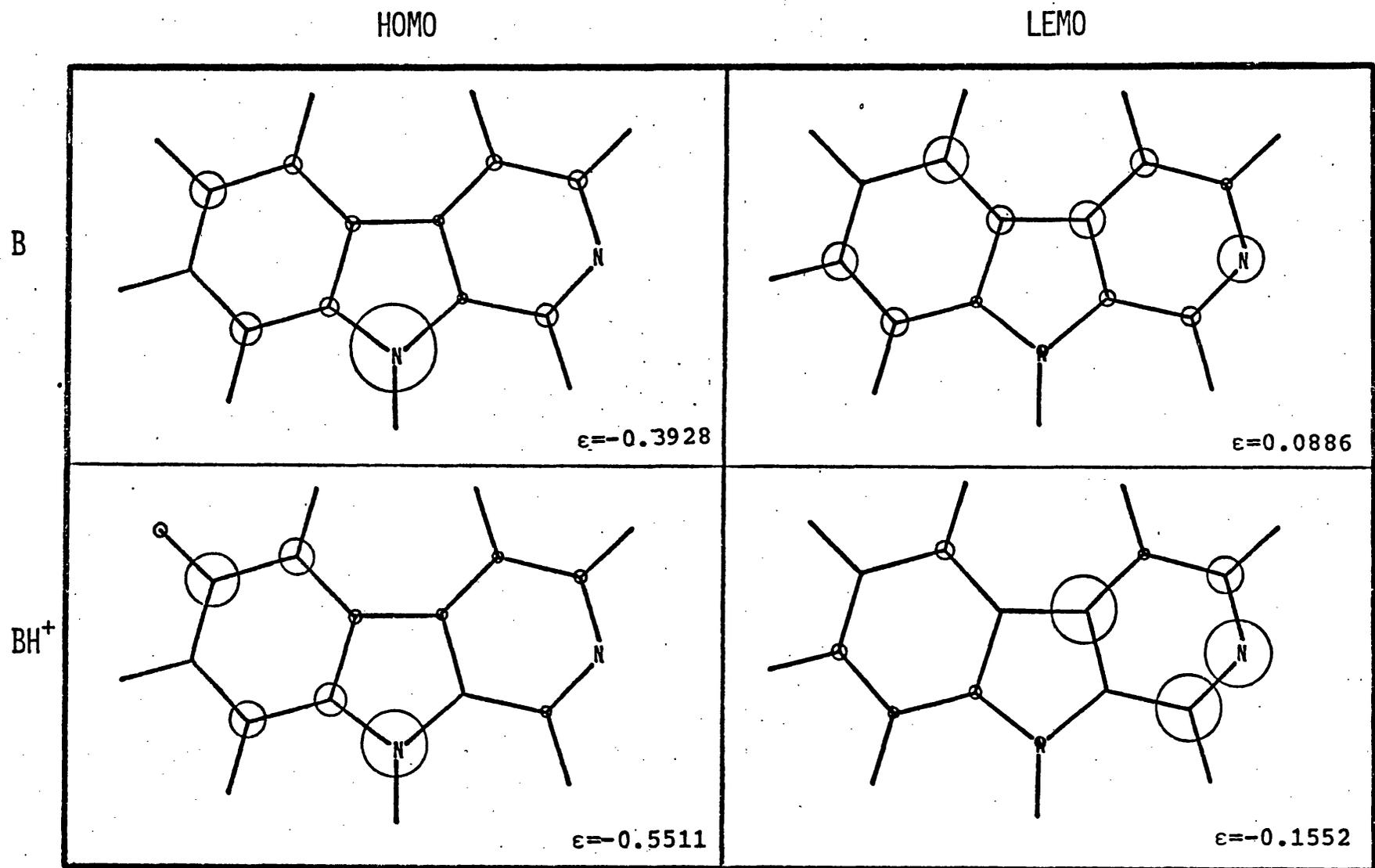


Figura A.4.- Molécula IV . Orbitales moleculares frontera. Método CNDO/2

HOMO

LEMO

B

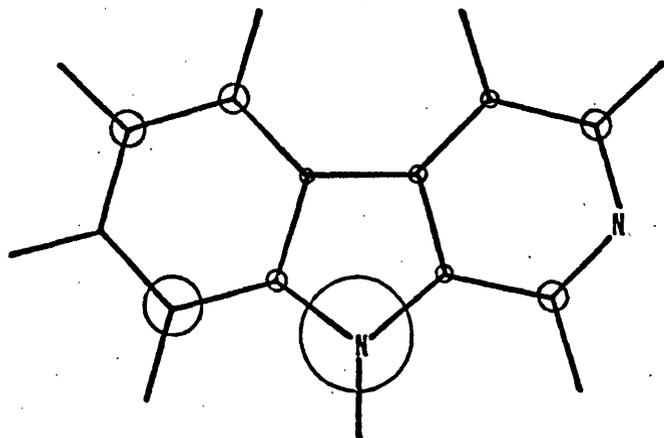
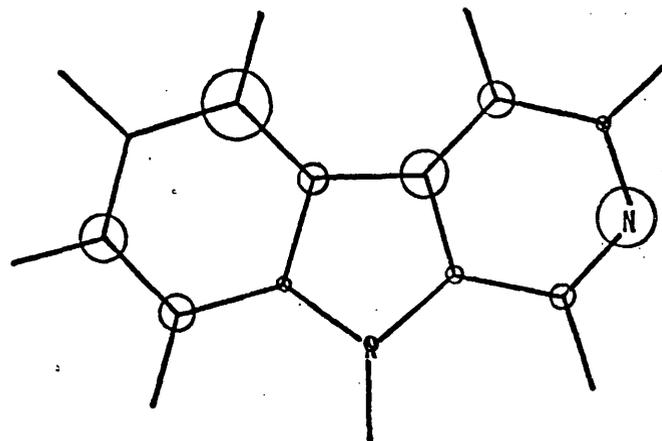
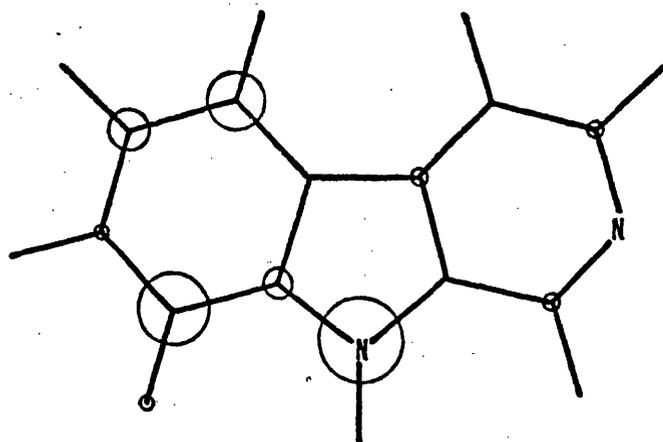
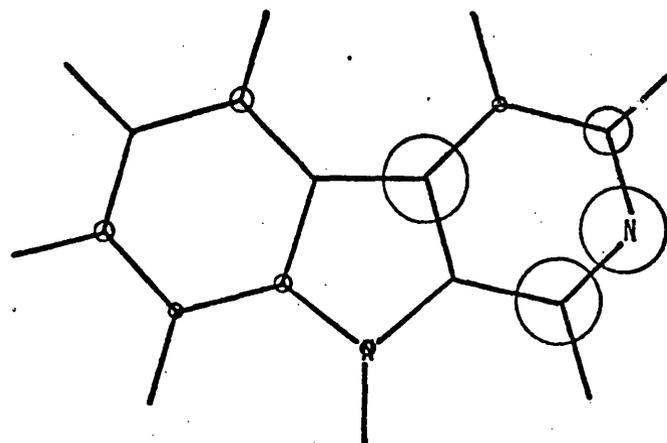
 $\epsilon = -0.3945$  $\epsilon = 0.0869$ BH⁺ $\epsilon = -0.5523$  $\epsilon = -0.1560$

Figura A.5.- Molécula V . Orbitales moleculares frontera. Método CNDO/2

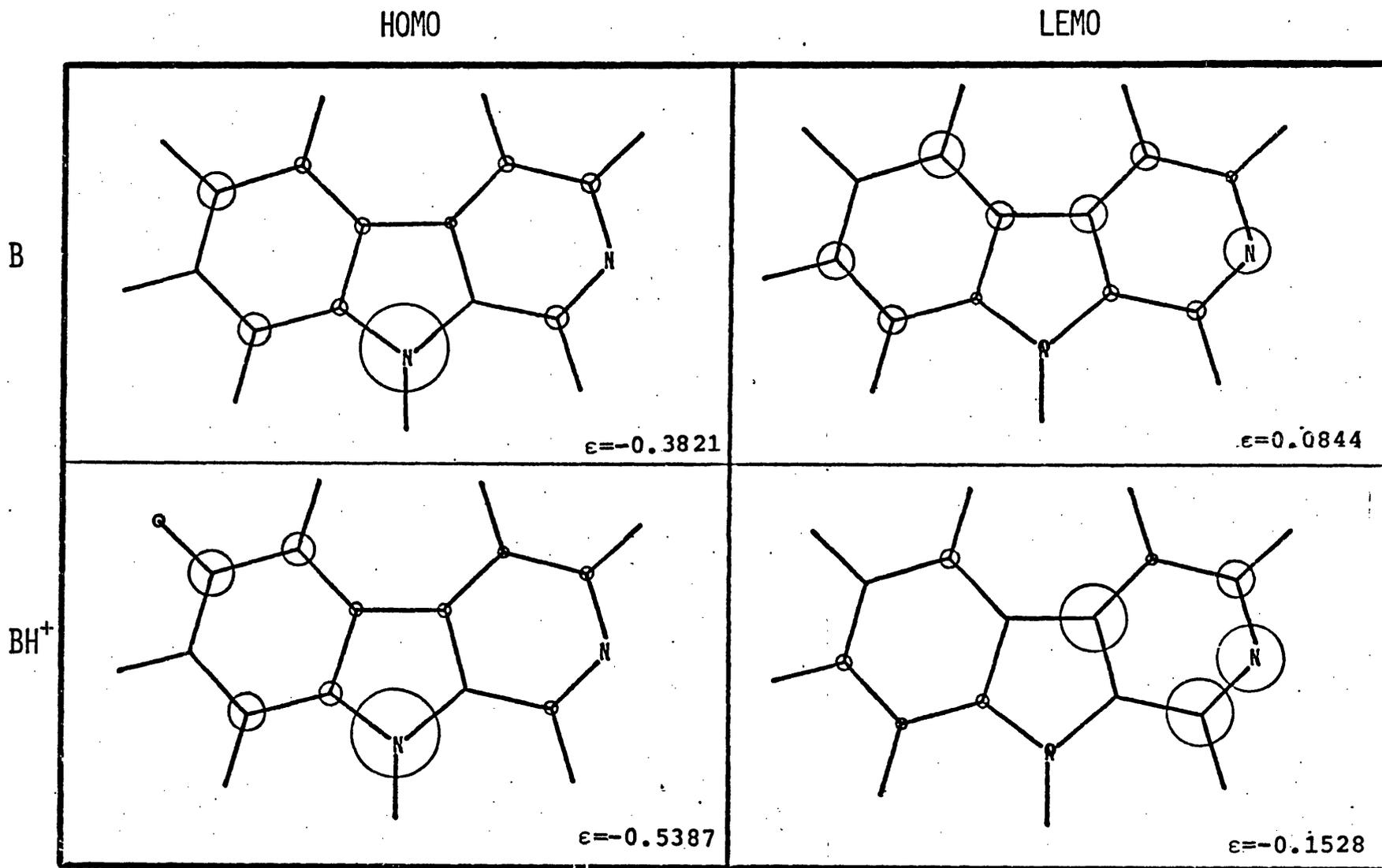


Figura A.6 .- Molécula VI . Orbitales moleculares frontera. Método CNDO/2

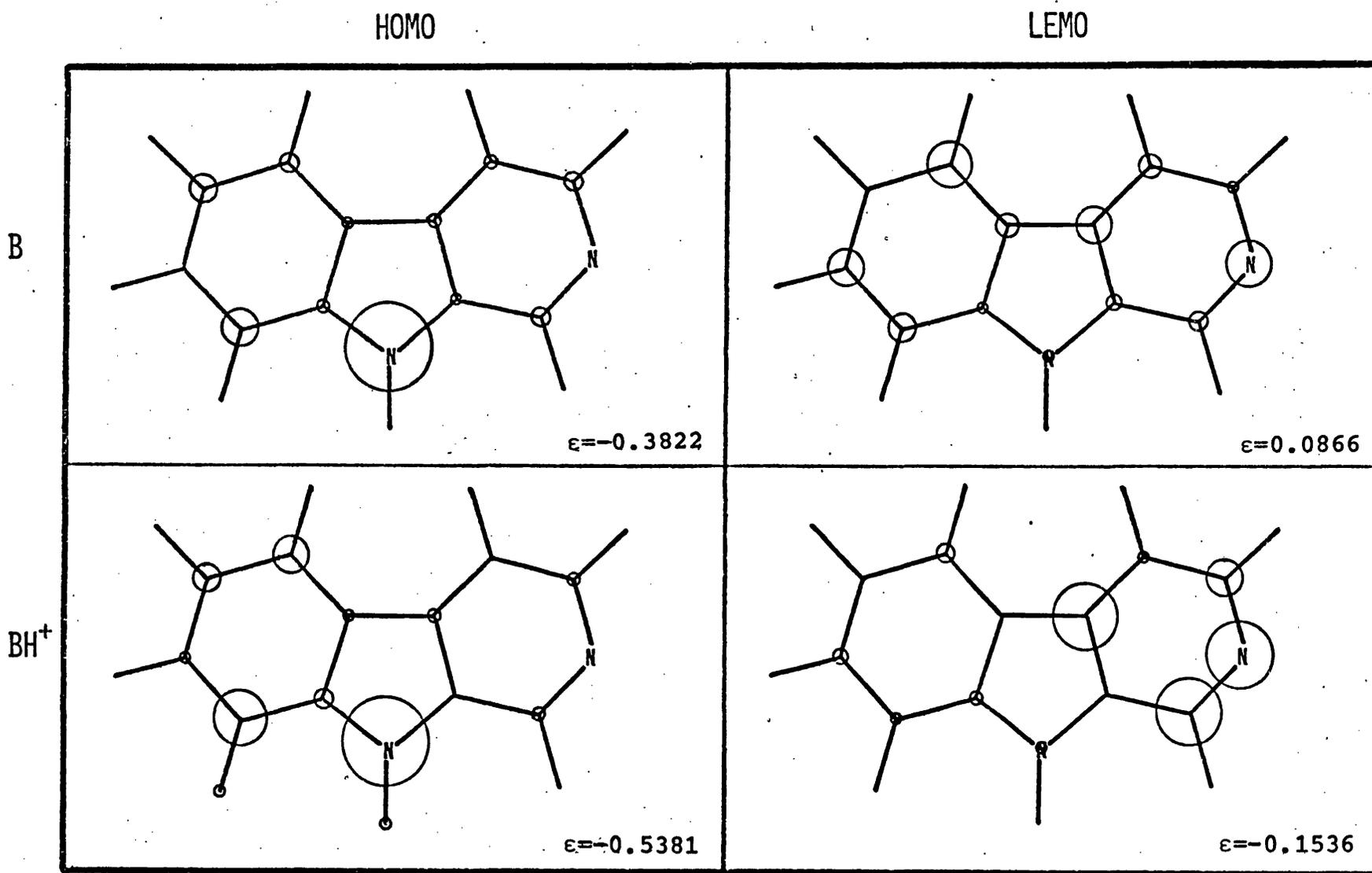


Figura A.7 .- Molécula VII . Orbitales moleculares frontera. Método CNDO/2

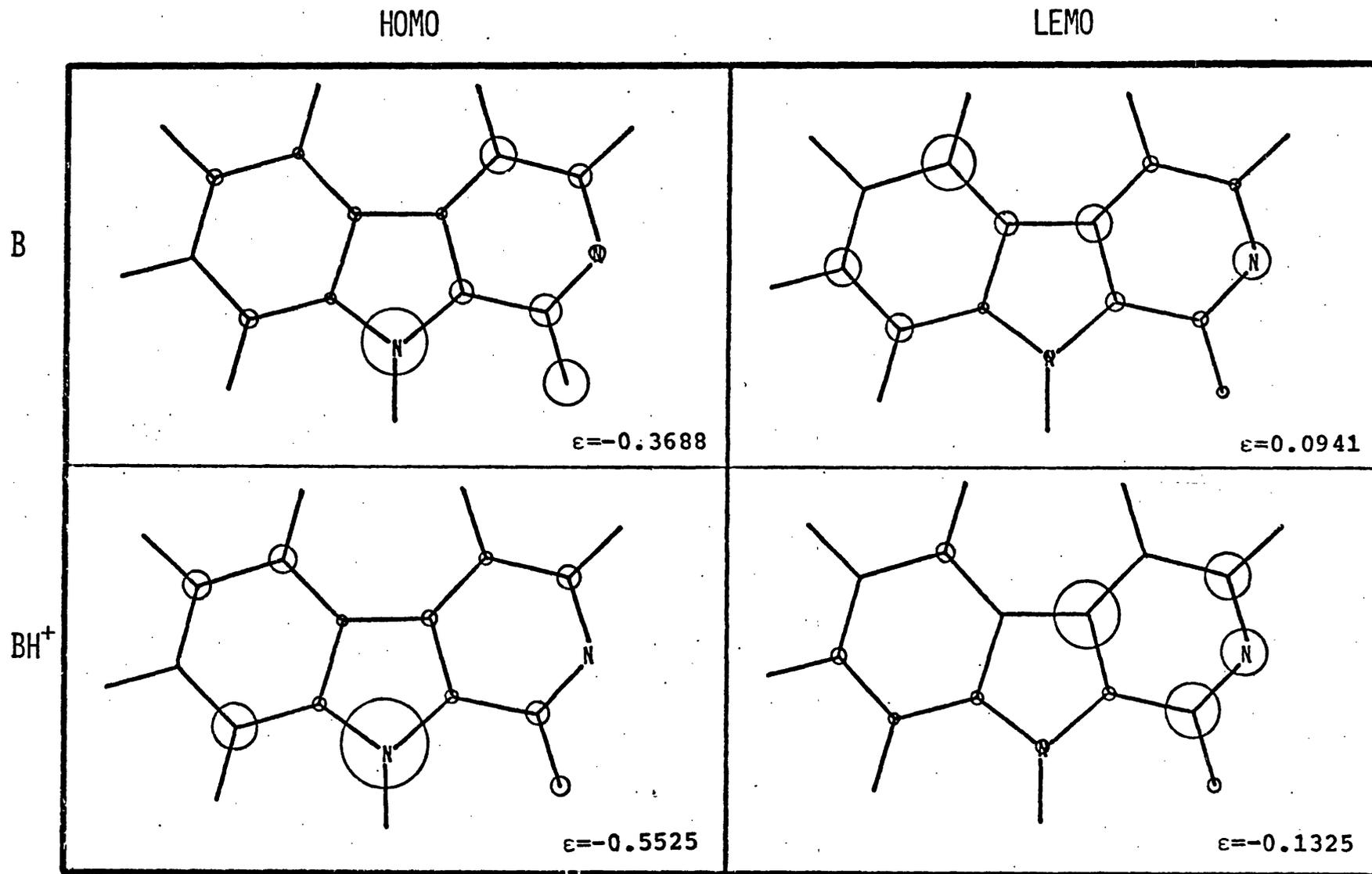


Figura A.8 .- Molécula VIII . Orbitales moleculares frontera. Método CNDO/2

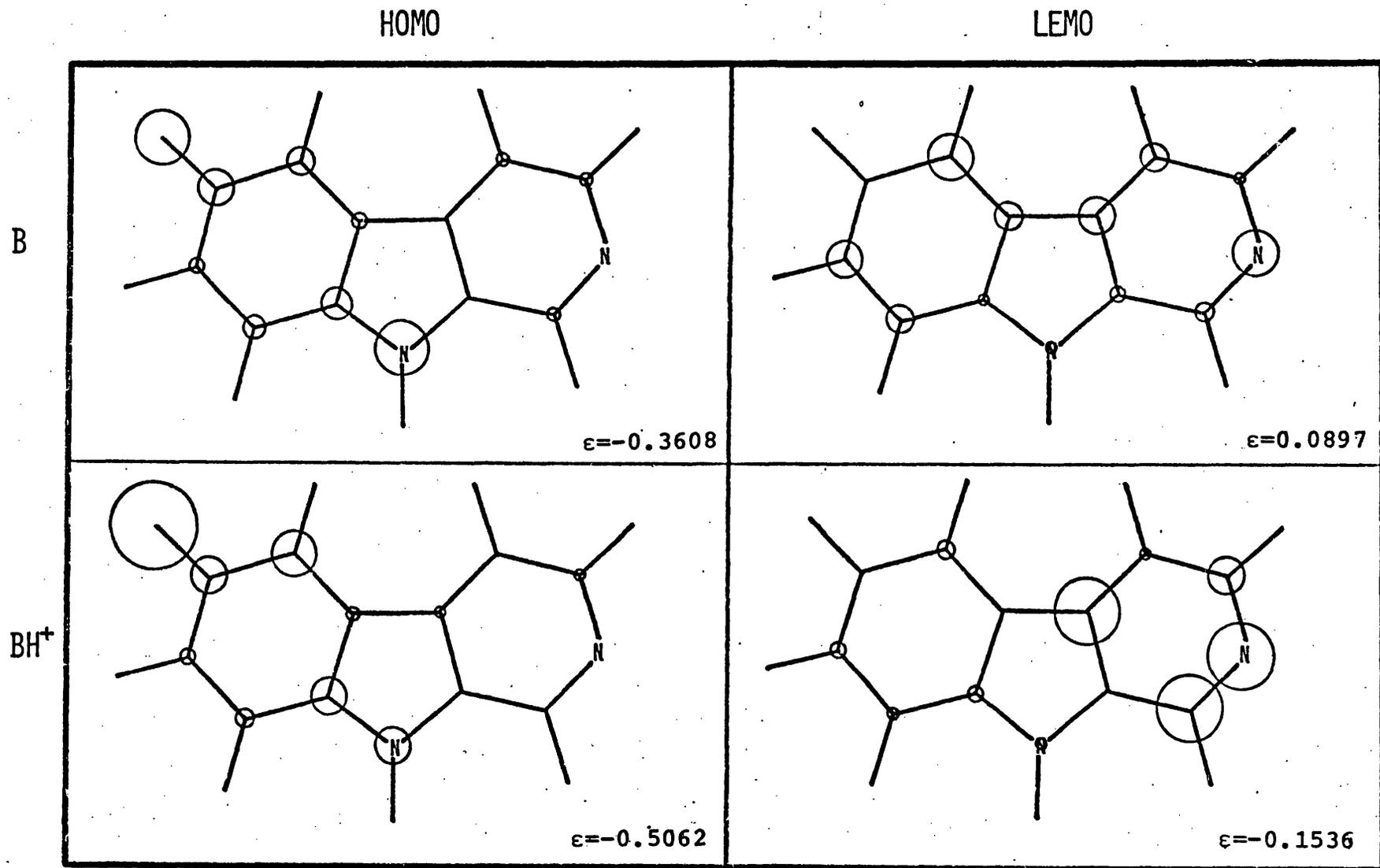


Figura A.9 .- Molécula IX . Orbitales moleculares frontera. Método CNDO/2

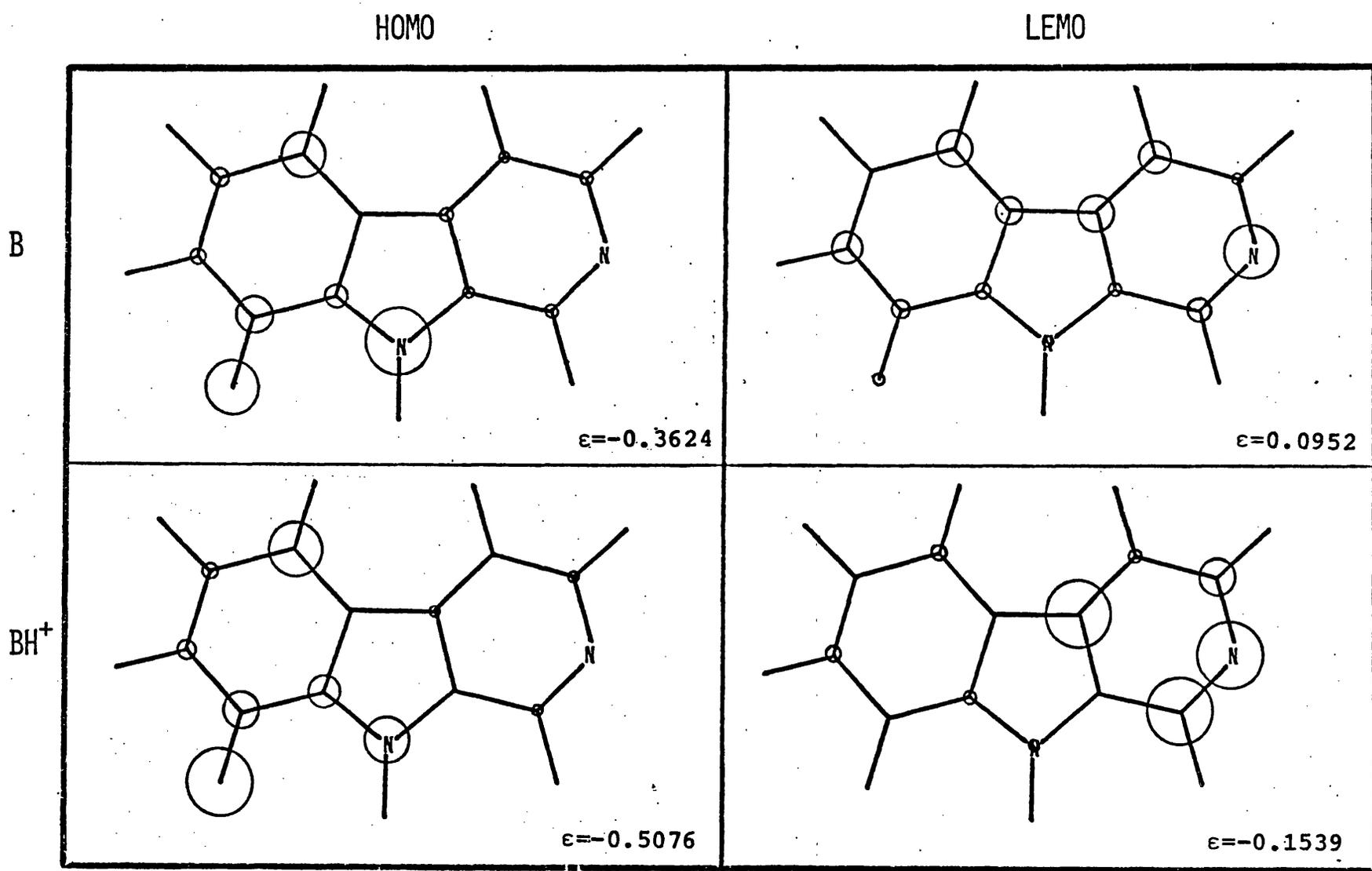


Figura A.10.- Molécula X . Orbitales moleculares frontera. Método CNDO/2

HOMO

LEMO

B

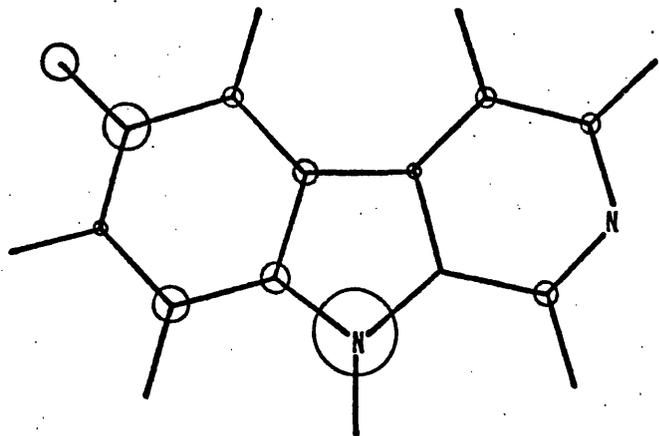
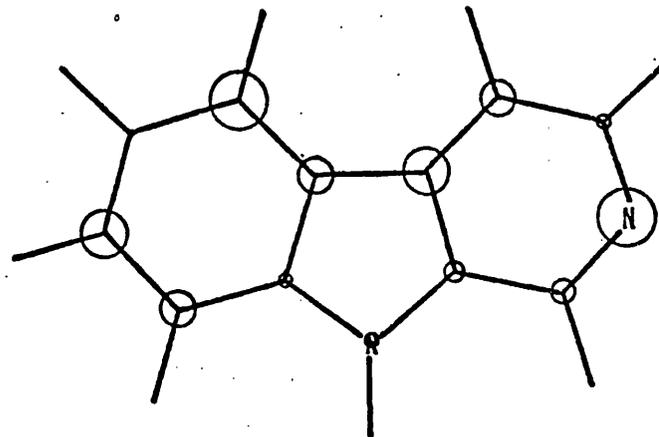
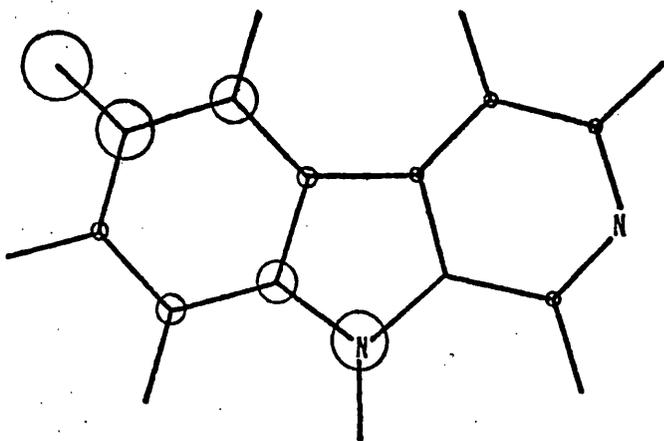
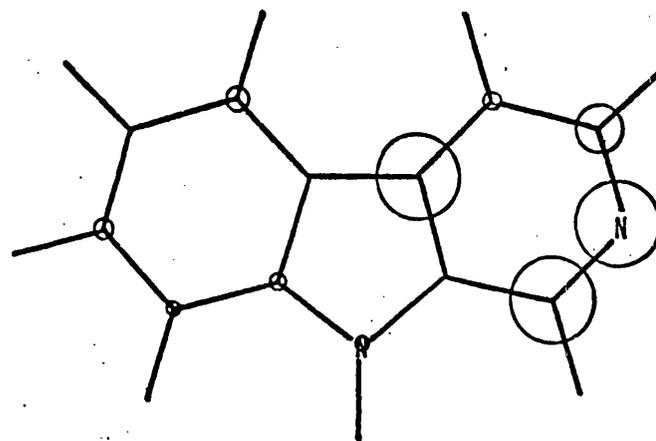
 $\epsilon = -0.3855$  $\epsilon = 0.0844$ BH⁺ $\epsilon = -0.5373$  $\epsilon = -0.1581$

Figura A.11.- Molécula XI . Orbitales moleculares frontera. Método CNDO/2

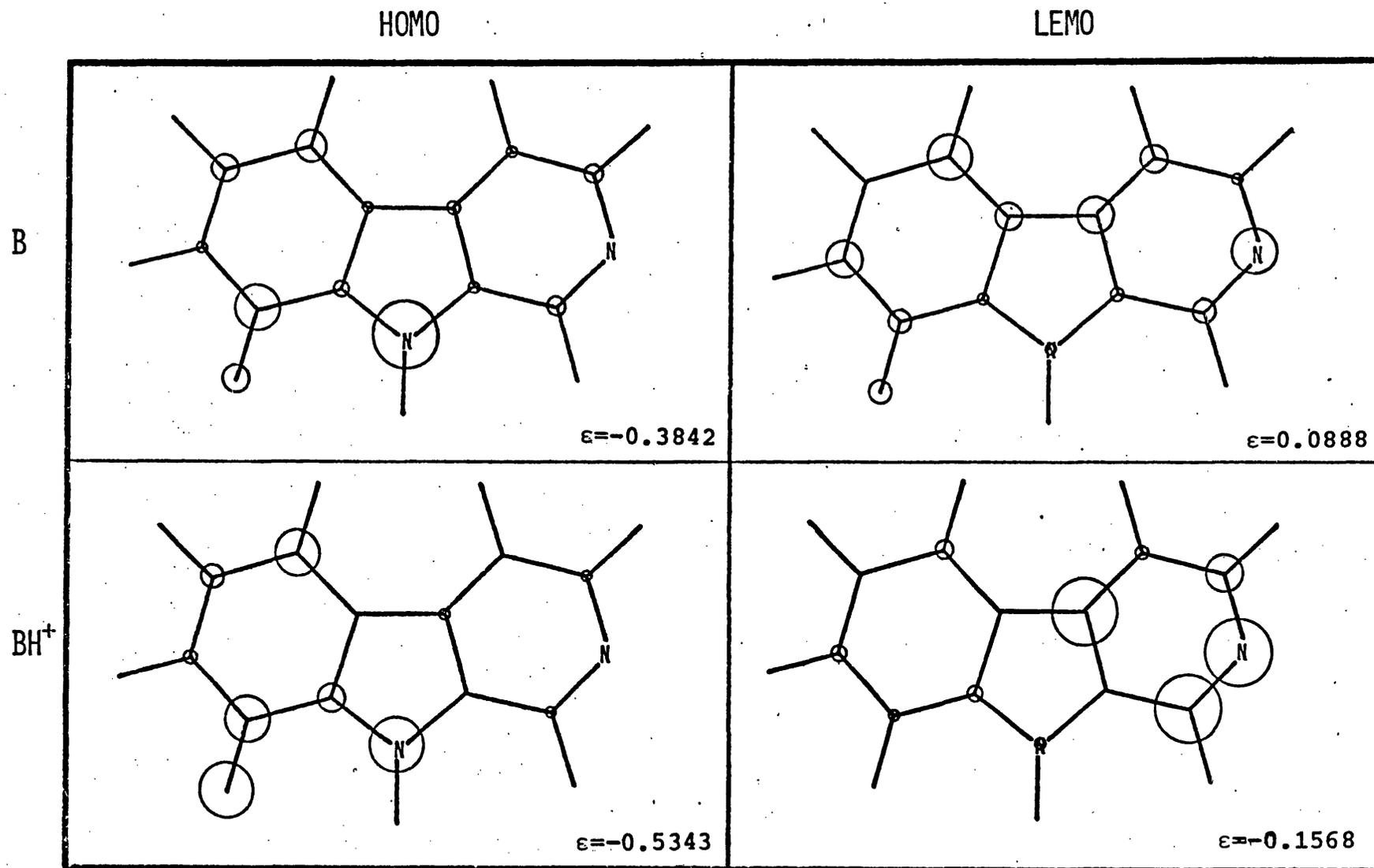


Figura A.12.- Molécula XII . Orbitales moleculares frontera. Método CNDO/2

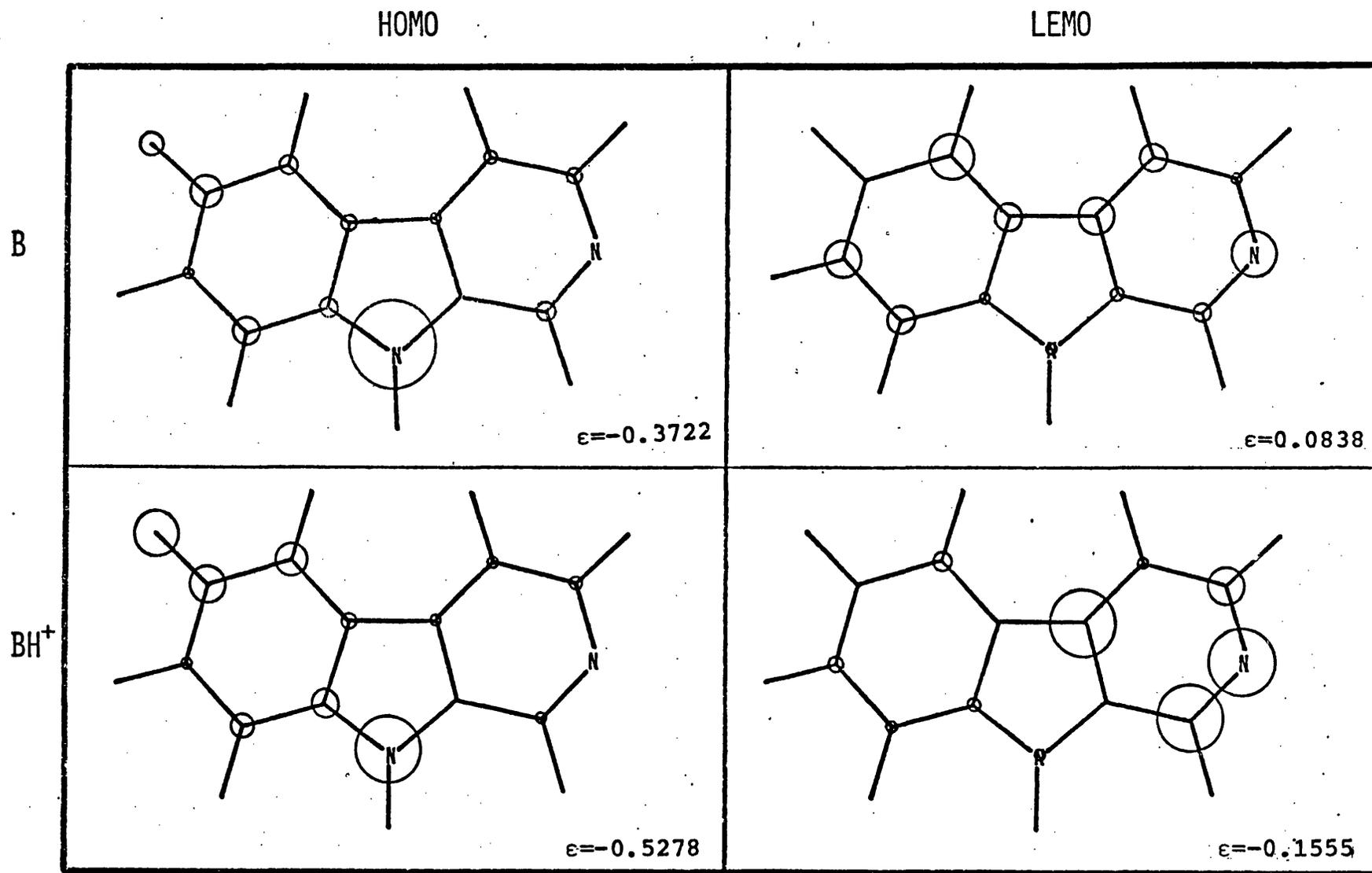


Figura A.13.- Molécula XIII . Orbitales moleculares frontera. Método CNDO/2

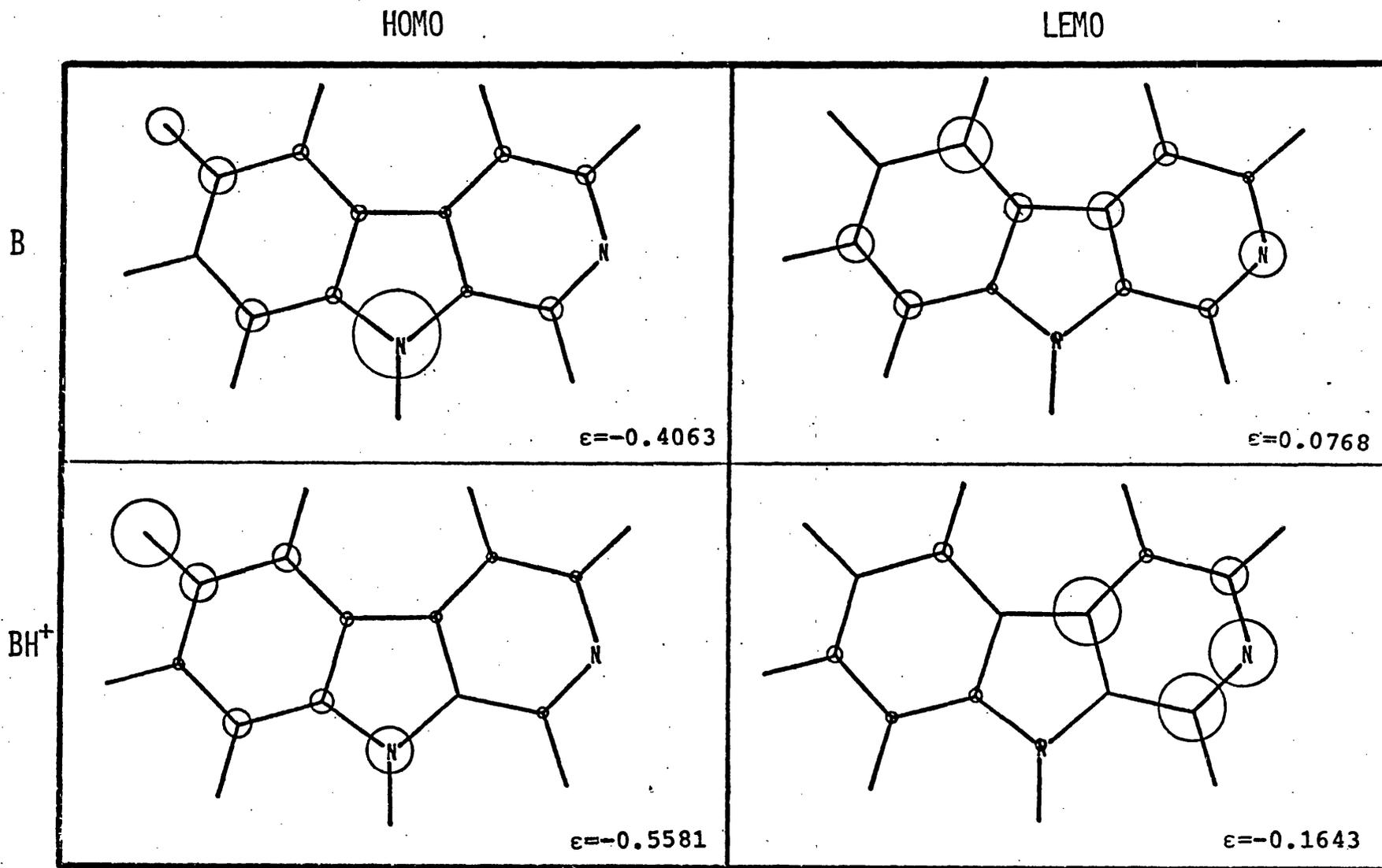


Figura A.14.- Molécula XIV . Orbitales moleculares frontera. Método CNDO/2

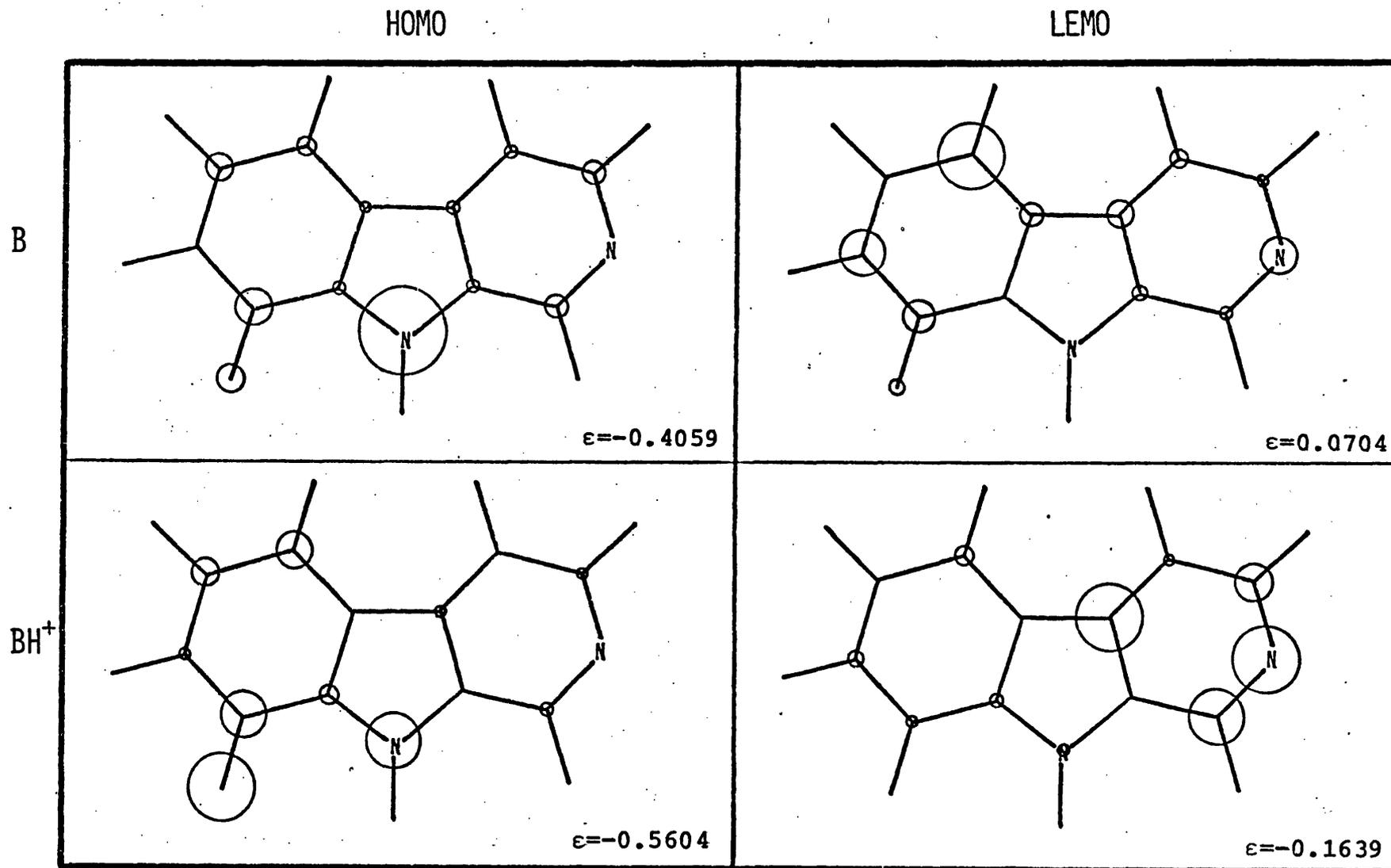


Figura A.15.- Molécula XV . Orbitales moleculares frontera. Método CNDO/2

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

Facultad de Ciencias

Reunido el Tribunal que suscribe, en el día de la fecha,
acordó otorgar, por unanimidad, a esta Tesis doctoral de
D. José M.º Aulló Remente
la calificación de Sobresaliente cum laude

Valencia, a 18 de diciembre de 1976

El Secretario,

El Presidente

José Y. Ferrer

Juan Bert

Autor
E. Sevane

J. Bermejo

Aulló