

Reg. 23185

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

LA APROXIMACION TOPOLOGICA

EN EL CALCULO DE ORBITALES

MOLECULARES LOCALIZADOS.

Memoria presentada para
optar al Grado de Doctor
en Química por el Licen-
ciado Juan Carlos Paniagua
Valle

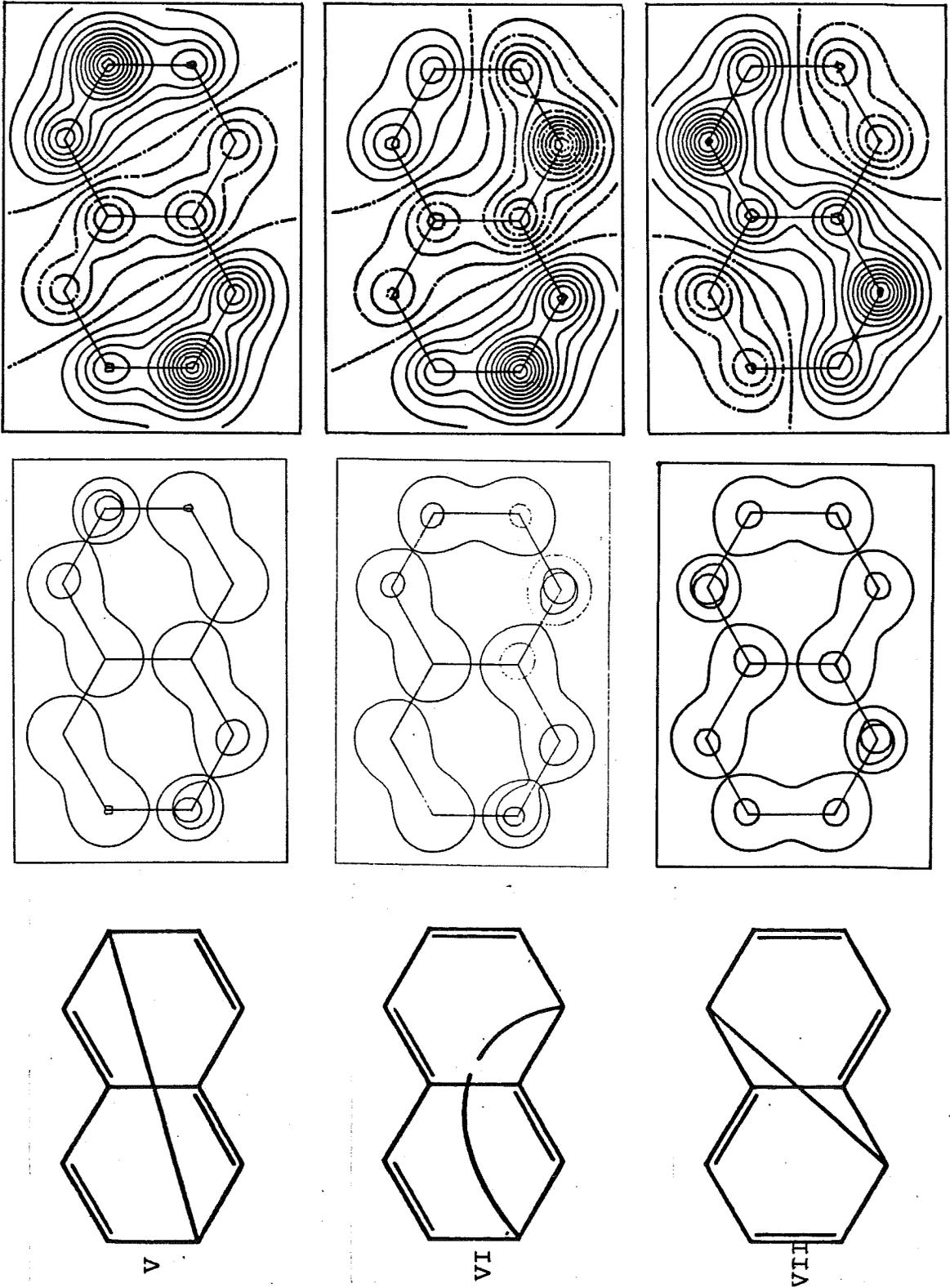


Barcelona, Octubre de 1983

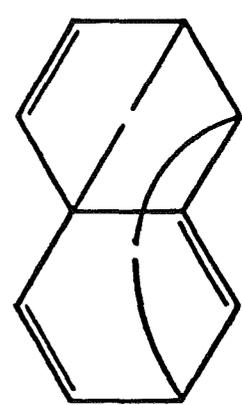
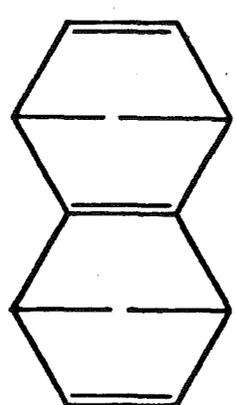
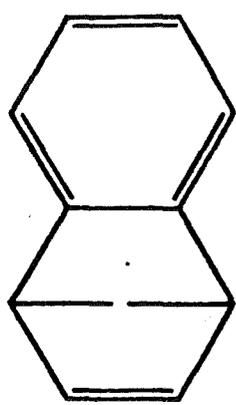
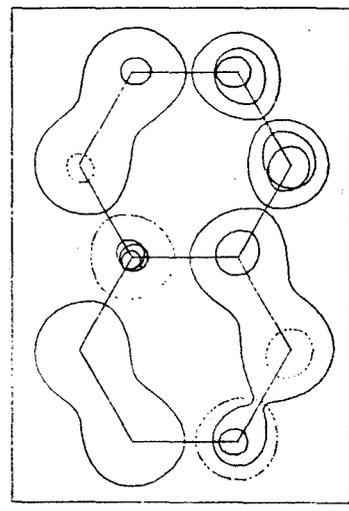
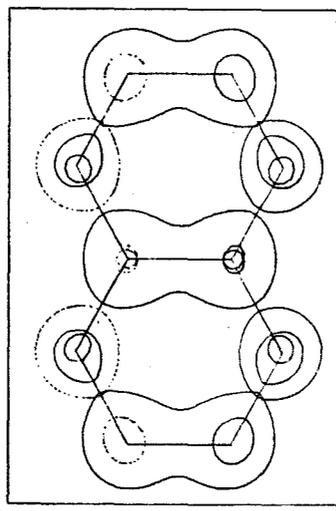
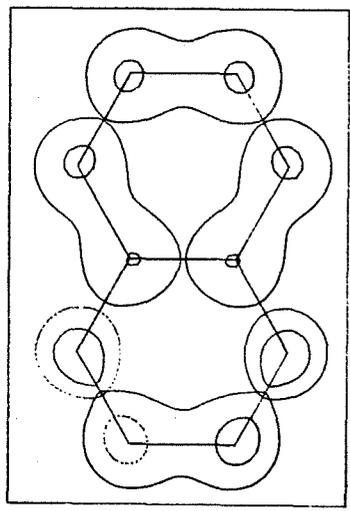
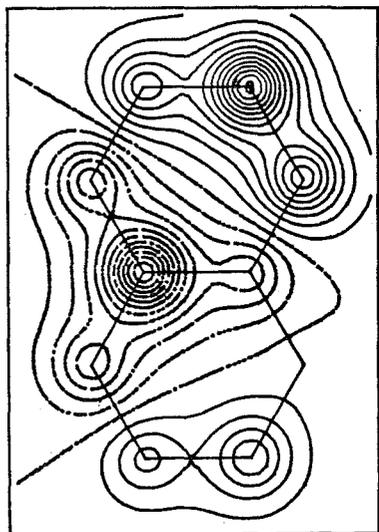
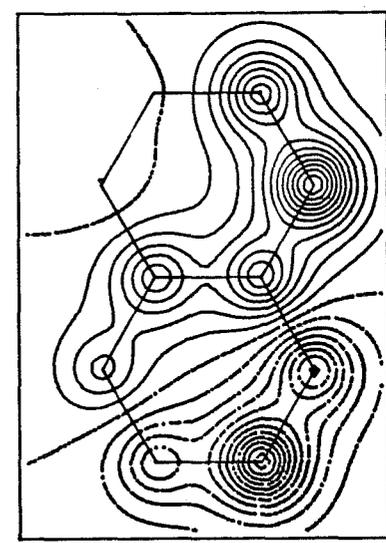
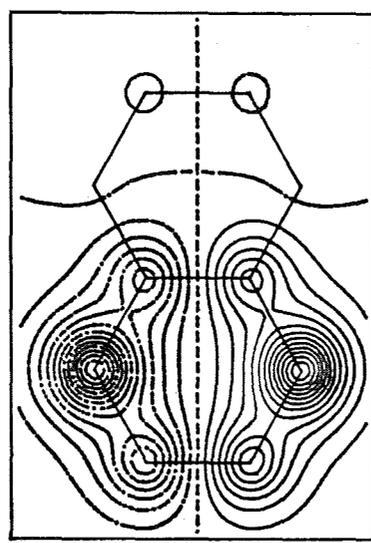
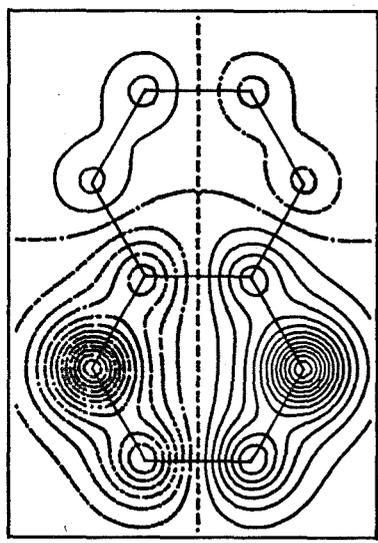
BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



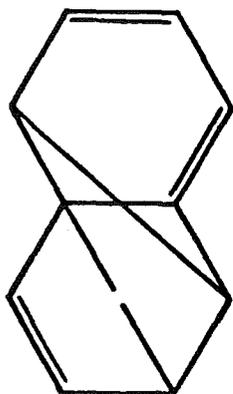
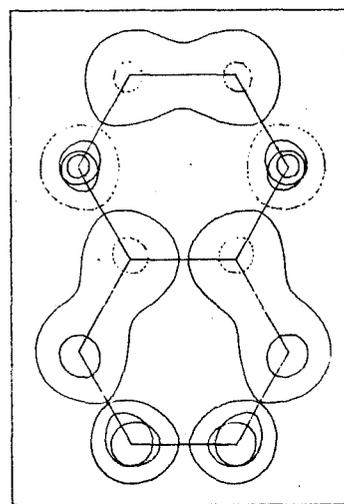
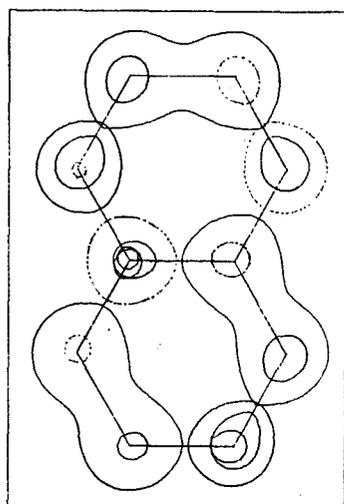
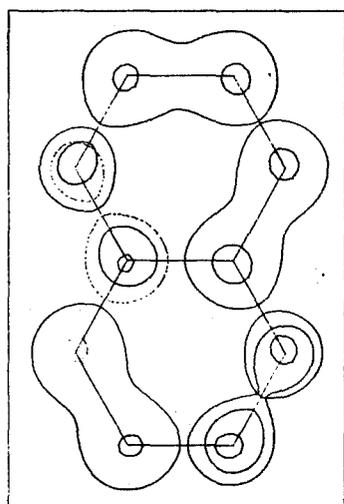
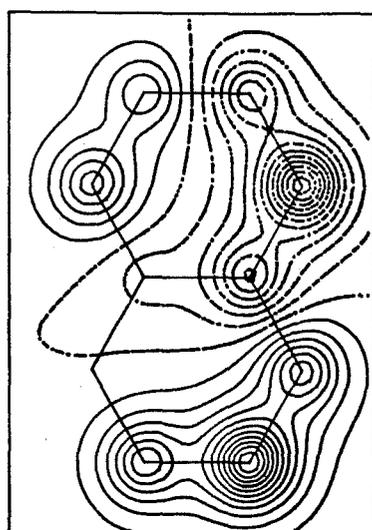
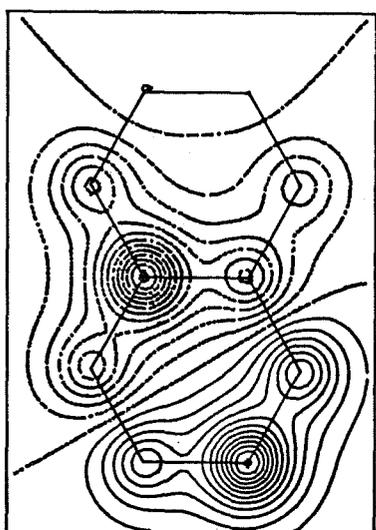
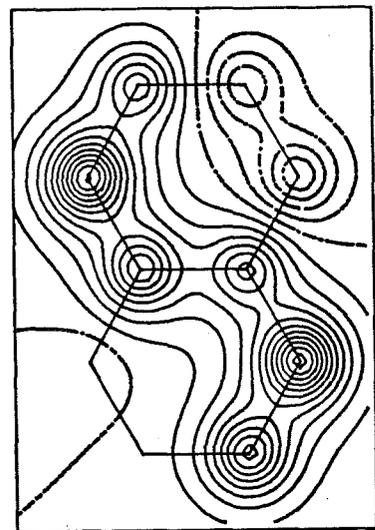
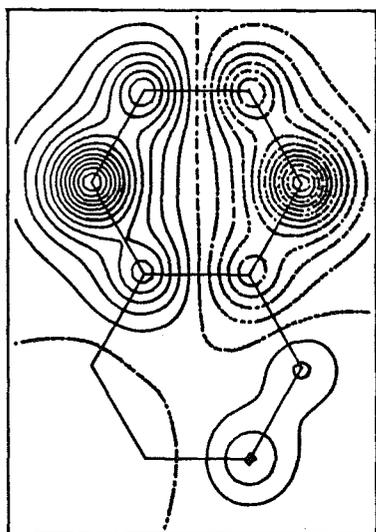
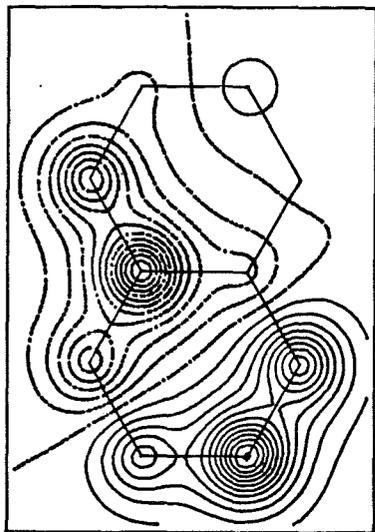
0700280126



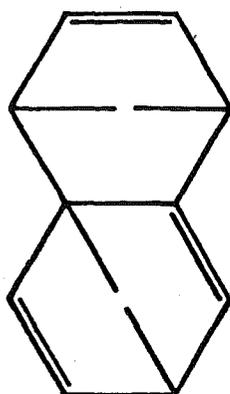
Continuación de la figura III.44



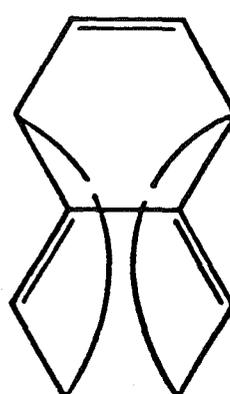
Continuación de la figura III.44



KI

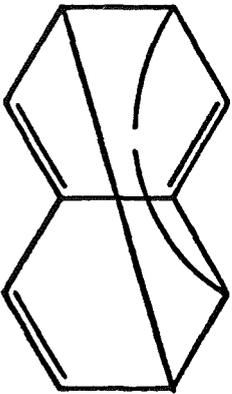
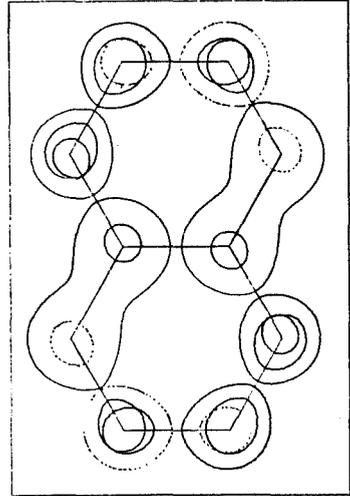
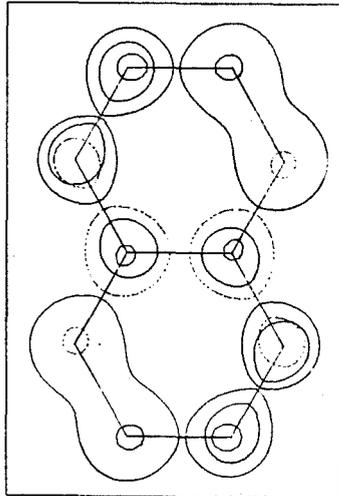
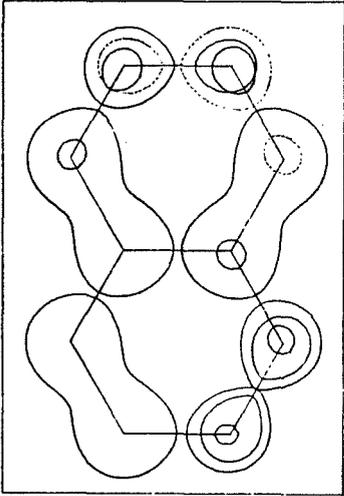
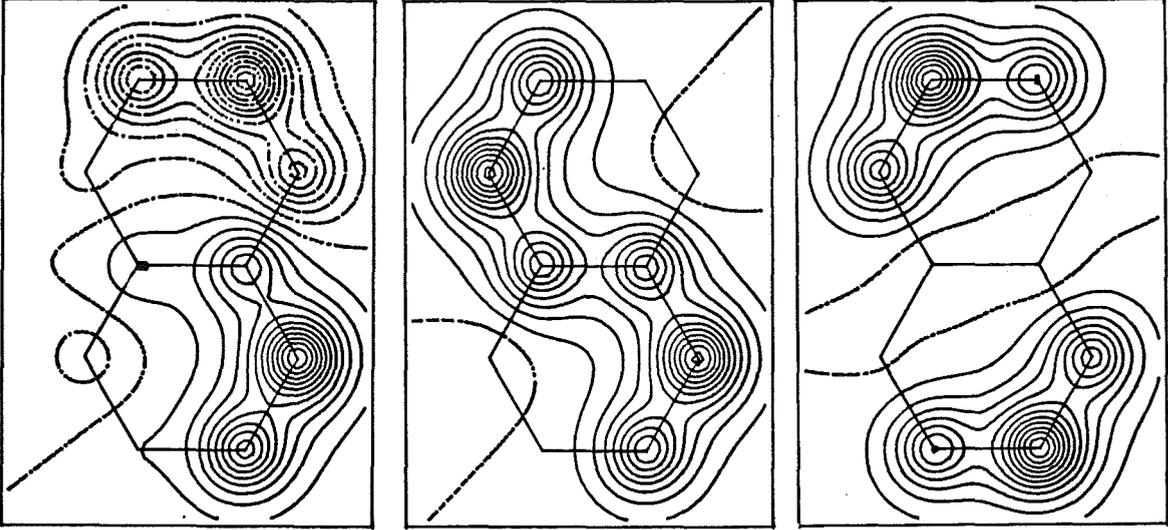
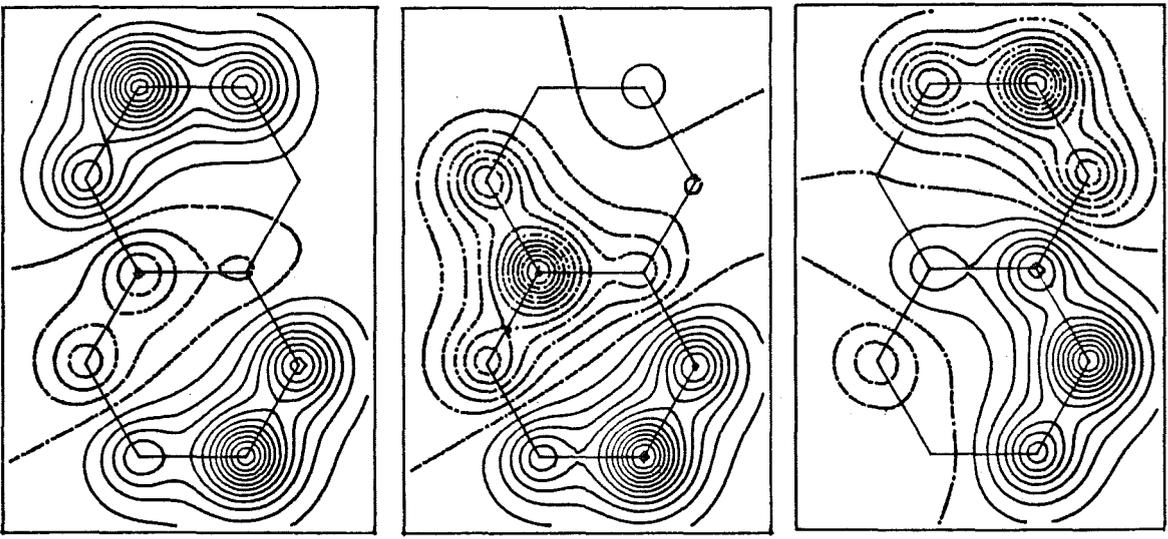


II

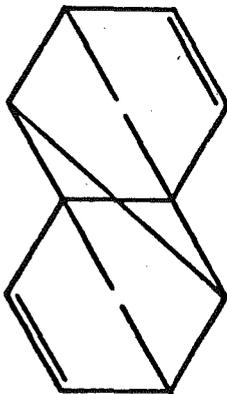


III

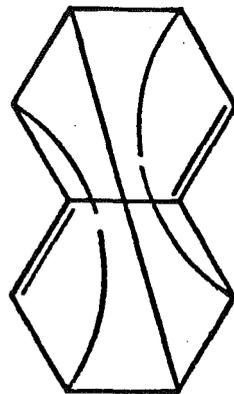
Continuación de la figura III.44



XIV



XV



XVI

Continuación de la figura III.44

Notas a la figura III.44:

- a. Los enlaces entre átomos con orden de enlace negativo se han representado mediante una línea discontinua en las estructuras de Kekulé.
- b. Los orbitales localizados correspondientes a enlaces entre átomos no adyacentes se han representado individualmente.

Tabla III.7. Ordenes de enlace no nulos del naftaleno.

<u>Átomos</u> ^a	<u>Orden de enlace</u> ^b
1 - 2	0.7246
1 - 4	-0.3623
1 - 5	0.0849
1 - 7	-0.1699
1 - 9	0.5547
2 - 3	0.6032
2 - 6	0.1560
2 - 10	-0.2409
9 - 10	0.5182

- a. La numeración de los átomos de carbono se indica en la figura III.2.

la base molecular, siempre podrá calcularse a partir de los orbitales localizados y, si éstos constan de un orbital ψ_i muy localizado sobre aquellos átomos y el resto con poblaciones pequeñas sobre ellos, el orden de enlace p_{rs} (ecs. III-1) será, aproximadamente,

$$p_{rs} \approx 2 C_{ri} C_{si} .$$

Por lo tanto, C_{ri} y C_{si} habrán de ser de igual o distinto signo según P_{rs} sea positivo o negativo. Esto, unido al hecho de que la suma de localización es indiferente al signo de los coeficientes (ec (II-51)), explica que puedan obtenerse orbitales localizados antienlazantes. Es interesante observar que este razonamiento puede aplicarse tanto a la localización externa como a la intrínseca; no obstante los orbitales localizados intrínsecos tienden siempre a concentrarse allí donde la magnitud del orden de enlace es grande y, debido a que los órdenes de enlace negativos suelen ser de valor absoluto bajo, es poco probable que se obtengan orbitales intrínsecos antienlazantes.

Cuando aparecen orbitales antienlazantes se rompe la correlación lineal entre las sumas externas normalizadas y los índices de Kekulé: las primeras son comparativamente mayores que los segundos. Esto se debe a que el índice de Kekulé depende del signo de los órdenes de enlace (ec. III-18) y, por lo tanto, será relativamente pequeño para las estructuras de enlace-valencia con enlaces entre átomos de orden de enlace negativo.

Para comparar la calidad de ambos parámetros como estimadores del peso de las correspondientes estructuras hemos estudiado la correlación entre aquéllos y el peso de éstas, calculado como el cuadrado del coeficiente respectivo en un cálculo de enlace-valencia con todas las estructuras canónicas del naftaleno (73). El análisis de los tres conjuntos de valores (tabla III.8) indica que existe una aproximada correlación logarítmica entre ambos estimadores y el peso real de las estructuras (figura III.45), si bien un ajuste por mínimos cuadrados refleja que la correlación es mejor en el caso de la suma de localización:

$$KI = 0.937 + 0.016 \ln W \quad ; \quad r^2 = 0.637$$

$$S' = 0.738 + 0.021 \ln W \quad r^2 = 0.859$$

Aunque ninguno de los coeficientes de correlación es realmente bueno, es esperanzador el hecho de que simples índices basados exclusivamente en la topología molecular puedan aportar alguna información concerniente a complicados cálculos de enlace-valencia que incluyen un gran número de configuraciones.

Tabla III.8. Sumas de localización externa normalizadas (S), índices de Kekulé (KI) y pesos en un cálculo de enlace-valencia (W) de las estructuras canónicas del naftaleno.

<u>Estructura</u> ^a	<u>S</u>	<u>KI</u>	<u>W</u>
1	0.7089	0.9171	0.086219
2	0.6676	0.9032	0.018594
3	0.6516	0.8377	0.010727
4	0.6537	0.8567	0.004643
5	0.5962	0.8762	0.002575
6	0.5872	0.8463	0.002534
7	0.5573	0.8581	0.001411
8	0.5996	0.8237	0.001362
9	0.5916	0.7583	0.001357
10	0.5737	0.7998	0.000605
11	0.5576	0.8116	0.000343
12	0.5894	0.7773	0.000256
13	0.5295	0.7894	0.000142
14	0.5542	0.8193	0.000080
15	0.5517	0.7652	0.000130
16	0.4949	0.7624	0.000003

a. Las estructuras de enlace-valencia se han numerado de acuerdo con la figura III.44.

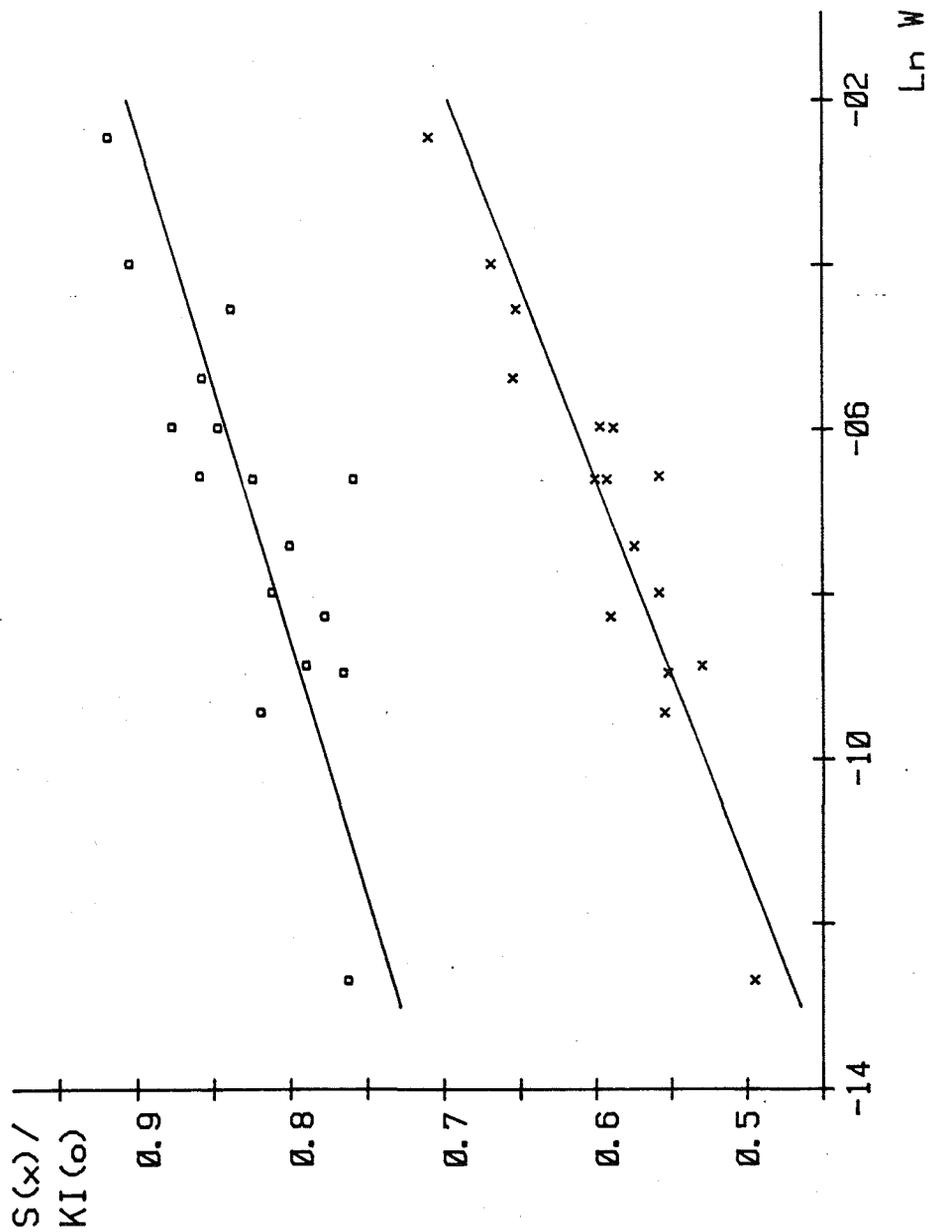


Figura III.45. Representación de las sumas de localización externa normalizadas y los índices de Kekulé asociados a las estructuras de enlace-valencia canónicas del naftaleno frente al logaritmo neperiano de los pesos correspondientes en un cálculo de enlace-valencia.

III.4. ORBITALES LOCALIZADOS Y AROMATICIDAD

La interpretación y cuantificación de la aromaticidad en las moléculas conjugadas cíclicas ha sido siempre uno de los principales objetivos de los estudios teóricos sobre sistemas Π , y con éste fin se han propuesto diversos criterios para definir estructuras de referencia que permitan calcular energías de resonancia o deslocalización (74). Algunos de estos criterios se han inspirado en la aditividad de las energías de enlace de ciertas familias de hidrocarburos conjugados acíclicos (75-77), la cual sugiere que una adecuada parametrización de dichas energías podría servir de base para el cálculo de energías de referencia moleculares.

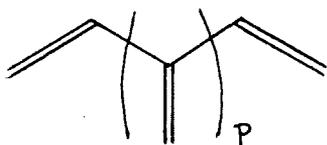
Ya en 1965, Dewar y de Llano (75) indicaron que, en los polienos acíclicos, el enlace se podía considerar esencialmente localizado, dado que con solo dos parámetros para las energías de los enlaces sencillos y dobles, respectivamente, se reproducían con razonable precisión (76) las energías Π totales (calculadas mediante el método Pariser-Parr-Pople) de los polienos lineales:

$$E = n (\epsilon_{c-c} + \epsilon_{c=c}) + \epsilon_{c=c}$$

y de los radialenos:

$$E = n (\epsilon_{c-c} + \epsilon_{c=c}) .$$

Posteriormente, Hess y Schaad (77) obtuvieron resultados similares utilizando el método Hückel: la representación de la energía Π total frente al número de enlaces C-C mostraba una linealidad excelente, tanto para los polienos lineales como para la serie de fórmula general



$$p=1,2,\dots$$

lo que, de nuevo, confirma la aditividad de las energías de enlace. Sin embargo, estos mismos autores advirtieron que, en general, la aditividad solo se cumple con precisión dentro de una misma serie de polienos de similar estructura, lo que sugiere que deberán considerarse varios tipos de enlaces sencillos y enlaces dobles para poder obtener una parametrización adecuada de las energías de enlace. En consecuencia, decidieron clasificar los enlaces de los polienos acíclicos en ocho tipos, cinco de enlaces dobles y tres de sencillos, atendiendo al número de átomos de hidrógeno unidos al enlace. A cada uno de estos tipos se asoció una energía y estos ocho parámetros se utilizaron en un tratamiento de mínimos cuadrados para ajustar la energía Π de cuarenta polienos acíclicos a una suma de contribuciones de enlace. Debido a que existen dos relaciones de dependencia lineal entre los números de enlaces de cada tipo que puede tener una molécula (77)*:

* La notación que utilizaremos, introducida por Hess y Schaad, consiste en identificar cada tipo de enlace mediante dos subíndices: el primero indica si el enlace es doble (2) o sencillo (1) y el segundo es el nú-

$$n_{11} + 2n_{12} - n_{21} - 2n_{22} - n_{23} = 0$$

$$2n_{10} + 2n_{11} + 2n_{12} - 4n_{20} - 3n_{21} - 2n_{22} - 2n_{22'} - n_{23} = 0$$

es fácil ver que se puede reducir a seis el número de energías de enlace a parametrizar; por ejemplo, podemos despejar n_{23} y $n_{22'}$ en función de los restantes:

$$n_{23} = n_{11} + 2n_{12} - n_{21} - 2n_{22}$$

$$n_{22'} = n_{10} + \frac{1}{2}n_{11} - 2n_{20} - n_{21}$$

y substituirlos en la expresión de la energía total:

$$\begin{aligned} E &= n_{23} \mathcal{E}_{23} + n_{22} \mathcal{E}_{22} + n_{22'} \mathcal{E}_{22'} + n_{21} \mathcal{E}_{21} + n_{20} \mathcal{E}_{20} + \\ &+ n_{12} \mathcal{E}_{12} + n_{11} \mathcal{E}_{11} + n_{10} \mathcal{E}_{10} = n_{22} (\mathcal{E}_{22} - 2\mathcal{E}_{23}) + \\ &+ n_{21} (\mathcal{E}_{21} - \mathcal{E}_{23} - \mathcal{E}_{22'}) + n_{20} (\mathcal{E}_{20} - 2\mathcal{E}_{22'}) + \\ &+ n_{12} (\mathcal{E}_{12} + 2\mathcal{E}_{23}) + n_{11} (\mathcal{E}_{11} + \mathcal{E}_{23} + \frac{1}{2}\mathcal{E}_{22'}) + \\ &+ n_{10} (\mathcal{E}_{10} + \mathcal{E}_{22'}) = \\ &= n_{22} \mathcal{E}_{\text{I}} + n_{21} \mathcal{E}_{\text{II}} + n_{20} \mathcal{E}_{\text{III}} + n_{12} \mathcal{E}_{\text{IV}} + n_{11} \mathcal{E}_{\text{V}} + n_{10} \mathcal{E}_{\text{VI}} \end{aligned}$$

*--- mero de hidrógenos adyacentes al mismo (de 0 a 3).
Para distinguir el enlace $-\text{HC}=\text{CH}-$ del $\text{H}_2\text{C}=\text{C}-$ identificaremos a este último con una prima en el segundo límite.

con lo que tenemos seis nuevos parámetros $\{\epsilon_I, \dots, \epsilon_{VI}\}$ que, una vez determinados mediante el ajuste por mínimos cuadrados, nos servirán para obtener a partir de ellos las energías de enlace parametrizadas $\{\epsilon_{13}, \dots, \epsilon_{40}\}$. Ahora bien, como en este último paso tendremos un sistema de seis ecuaciones con ocho incógnitas, será preciso fijar arbitrariamente el valor de dos de éstas para poder determinar las restantes. Hess y Schaad adoptan el siguiente convenio:

$$\epsilon_{23} = \epsilon_{22}, = 2 \quad (\text{en unidades } \beta) \quad .$$

Como consecuencia de esto, no se puede asignar ningún significado físico a las energías de enlace resultantes de la parametrización, ya que sus magnitudes dependerán de los valores que hayamos dado a las que han de fijarse de antemano. Por ejemplo, cabría esperar que existiera una relación estrecha entre energías de enlace y órdenes de enlace, ya que la energía Hückel total en unidades β y tomando $\alpha=0$ como origen se puede expresar como

$$E = 2 \sum_{r \leftrightarrow s} p_{rs} \quad ; \quad (\text{III-20})$$

en cambio, la parametrización de Hess y Schaad (77) conduce a una energía de enlace más pequeña para un enlace doble terminal que para uno disubstituido, cuando, al menos para polienos lineales, los órdenes de enlace muestran siempre el comportamiento opuesto (véase ec. (III-21) y discusión subsiguiente).

De hecho, si, para una determinada clasifica-

ción en tipos de enlaces, los órdenes de enlace fueran transferibles de molécula a molécula, la ec. (III-20) proporcionaría una parametrización exacta de las energías de enlace. Es fácil ver que éste no es el caso a partir de una sencilla relación que cumplen los órdenes de enlace de polienos lineales suficientemente largos. En efecto, se puede demostrar (78) que, para polienos lineales pares con m átomos de carbono,

$$P_{rs} = \frac{1}{m+1} \left[\frac{\text{sen}(s-r) \frac{\pi}{2}}{\text{sen}(s-r) \frac{\pi}{2(m+1)}} - \frac{\text{sen}(r+s) \frac{\pi}{2}}{\text{sen}(r+s) \frac{\pi}{2(m+1)}} \right], \quad r, s = 1, \dots, m;$$

y, si los átomos r y s son adyacentes,

$$P_{r, r+1} = \frac{1}{m+1} \left[\frac{1}{\text{sen} \frac{\pi}{2(m+1)}} \pm \frac{1}{\text{sen} \frac{(2r+1)\pi}{2(m+1)}} \right],$$

donde los signos $+$ y $-$ corresponden a valores impares y pares, respectivamente, de r , es decir, a enlaces dobles y enlaces sencillos. Suponiendo que m sea suficientemente grande en relación a r ,

$$\begin{aligned} P_{r, r+1} &\approx \frac{1}{m} \left[\frac{1}{\frac{\pi}{2m}} \pm \frac{1}{\frac{(2r+1)\pi}{2m}} \right] = \\ &= \frac{2}{\pi} \left(1 \pm \frac{1}{2r+1} \right). \end{aligned}$$

(III-21)

Aparte de mostrar la alternancia en los órdenes de los enlaces dobles y sencillos, esta ecuación pone de manifiesto que el orden de un mismo tipo de enlace depende de su distancia al extremo de la molé-

cula, siendo máximo para un enlace doble terminal:

$$P_{12} \approx \frac{8}{3\pi}$$

y tendiendo al límite

$$P_{r,r+1} = \frac{2}{\pi}$$

a medida que nos acercamos al centro de la molécula. Sin embargo, la suma de los inversos de los órdenes de dos enlaces consecutivos se mantiene constante:

$$\frac{1}{P_{r,r+1}} + \frac{1}{P_{r+1,r+2}} = \pi \quad (\text{III-22})$$

lo que sugiere que tal vez una magnitud relacionada con pares de órdenes de enlace consecutivos pudiera ser adecuada para obtener una parametrización con mayor sentido físico que la de Hess y Schaad.

La discusión anterior induce a pensar que los orbitales localizados del sistema π pueden constituir un buen punto de partida para establecer una parametrización de las energías de enlace sin los inconvenientes de la de Hess y Schaad. En efecto, a diferencia de los órdenes de enlace, los diferentes tipos de orbitales localizados son aproximadamente transferibles de molécula a molécula y, por otra parte, sus colas de deslocalización sobre los átomos próximos al enlace, le comunican la información necesaria para distinguir los diversos entornos que caracterizarán a cada tipo de enlace. En cierto modo, la parte más cercana al enlace de es-

tas colas podría servir también para interpretar la transferibilidad del orbital localizado en base a la ec. (III-22), por cuanto dicho orbital quedaría esencialmente determinado por las características tanto de su enlace central como de los contiguos.

Esta idea nos ha movido a aplicar el procedimiento topológico de localización a cada uno de los cuarenta polienos acíclicos utilizados originalmente por Hess y Schaad para obtener su parametrización (77). Una inspección a las energías de los orbitales localizados obtenidos revela que éstos se agrupan de un modo natural en ocho tipos diferentes (figura III-46), cuyas energías medias y desviaciones standard se muestran en la tabla III.9.

Tabla III.9. Clasificación de los enlaces dobles de los polienos acíclicos de acuerdo con las energías de los correspondientes orbitales localizados topológicos

Tipo de enlace	Designación ^a	Energía media ^b	Desviación standard
$H_2C=CH-HC=$	1l	1.1270	0.0033
$H_2C=CH-C\diagdown$	1c	1.1181	0.0064
$=CH-HC=CH-HC=$	2 ll	1.2637	0.0071
$=CH-HC=CH-C\diagdown$	2 lc	1.2459	0.0077
$\diagup C-HC=CH-C\diagdown$	2 cc	1.2329	0.0033
$H_2C=C\diagdown$	2'	1.2219	0.0070
$-HC=C\diagdown$	3	1.3570	0.0068
$\diagup C=C\diagdown$	4	1.4737	0.0082

- a. el primer índice indica el número de sustituyentes alquílicos del enlace doble y los restantes el tipo de conjugación de éstos: lineal (l) o cruzada (c); la prima indica que los dos sustituyentes están en el mismo carbono.
 - b. en unidades β .
-

Estas últimas giran en torno al 0.6 % del valor medio de la energía, lo que confirma el buen grado de transferibilidad de estos orbitales. Como punto de referencia, pueden compararse con los resultados obtenidos para los hidrocarburos bencenoides (tabla III.3), cuyas desviaciones típicas son considerablemente superiores.

Es interesante analizar los factores topológicos que gobiernan las energías de los orbitales localizados. De acuerdo con la suposición de Hess y Schaad, el factor más importante es el grado de sustitución del enlace doble sobre el cual está centrado el orbital: a grosso modo, las energías son de 1.1, 1.2, 1.3 y 1.4 para los dobles enlaces mono, di, tri y tetrasustituídos, respectivamente. Además, la presencia de ramificación en átomos adyacentes al enlace doble hace que decrezca la magnitud de la energía orbital. Finalmente, si la ramificación tiene lugar en el mismo enlace, es decir, si éste tiene algún carbono polisustituído, el efecto del tipo de sustitución en los carbonos adyacentes puede desprejarse.

En la figura III.47 se ha representado un orbital localizado característico de cada uno de los ocho tipos. Este se ha elegido atendiendo a que su

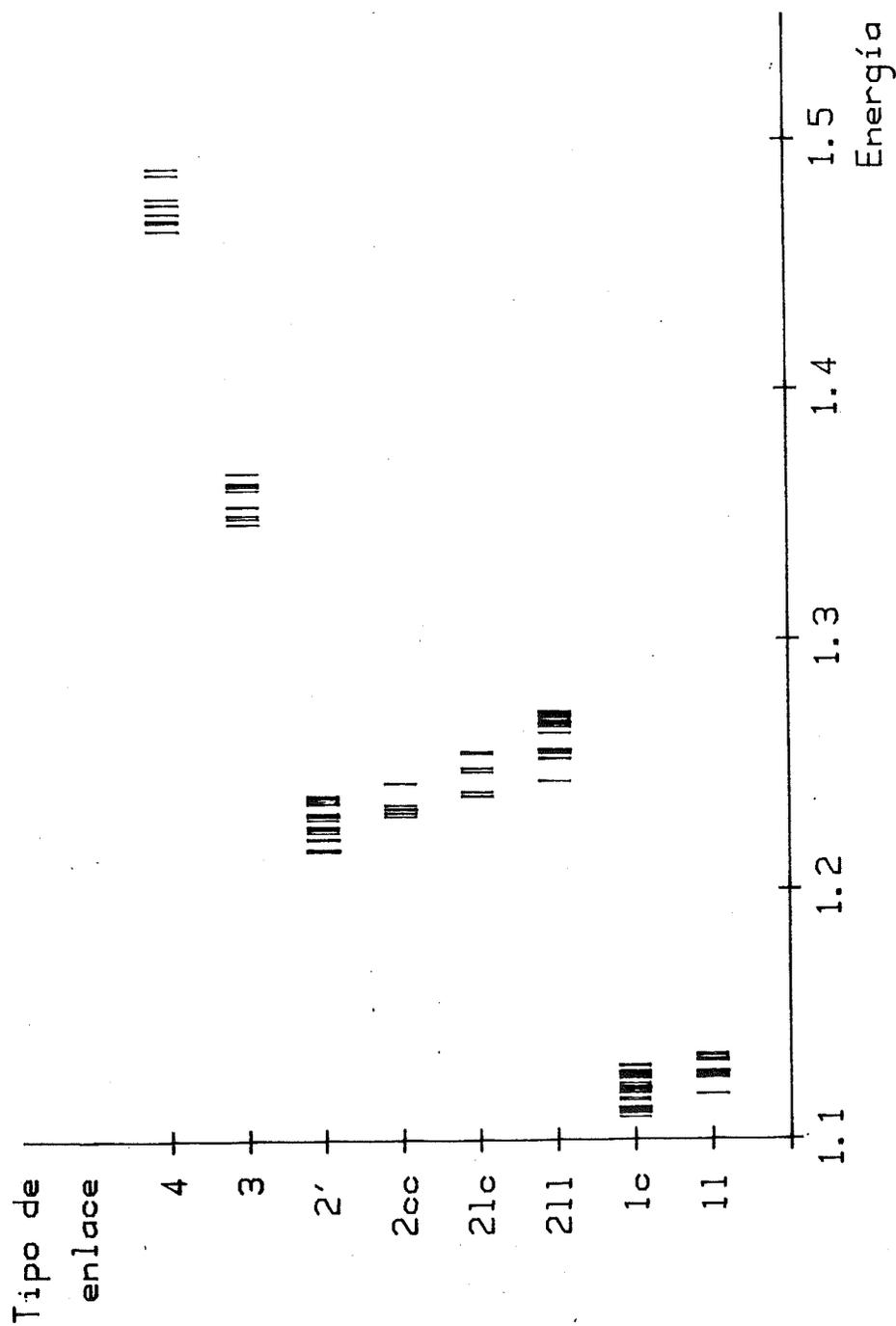
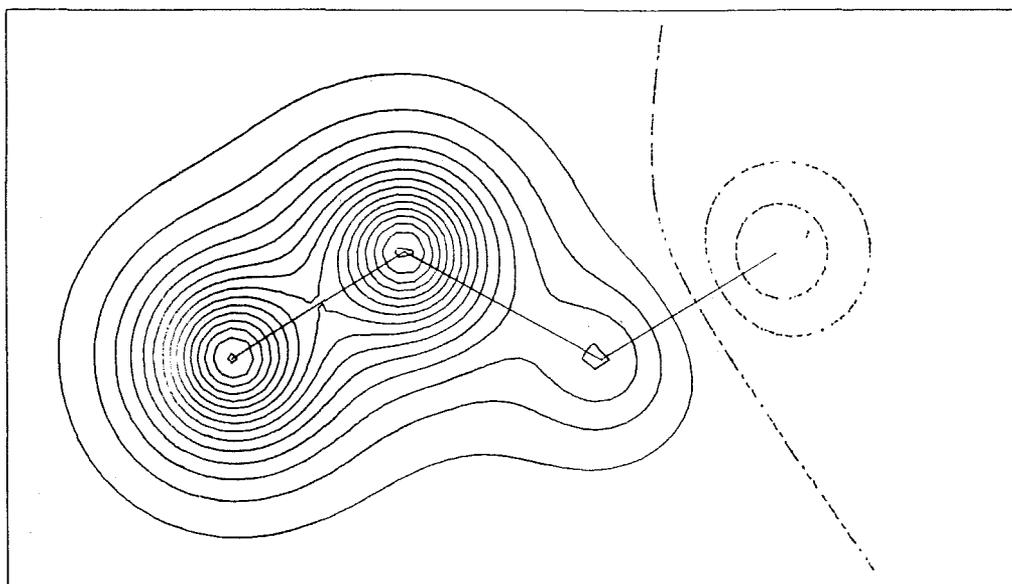
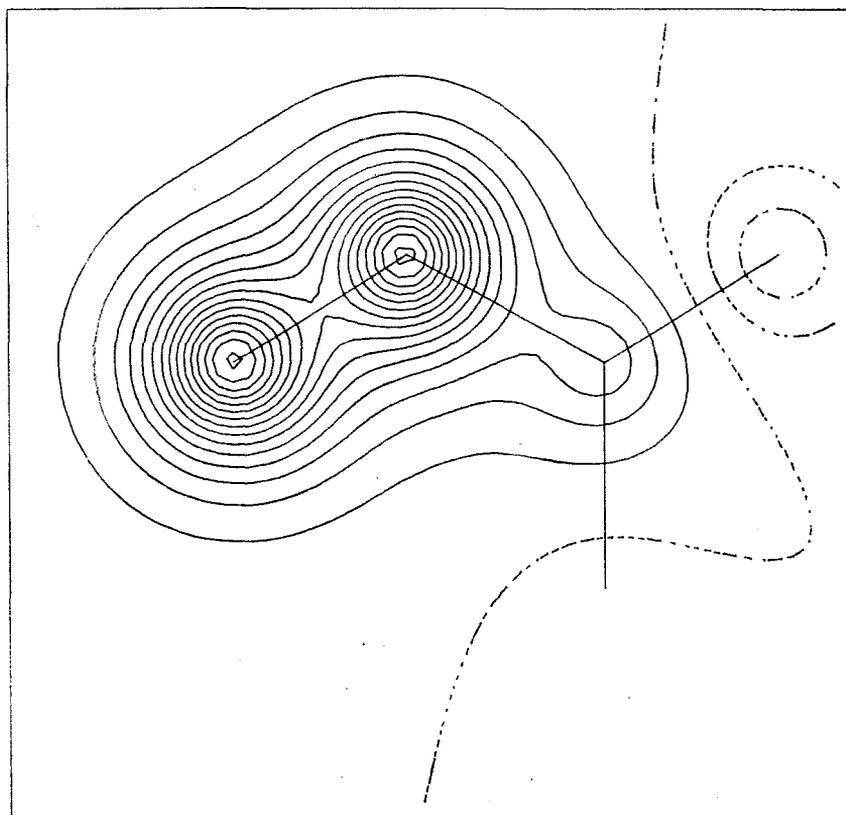


Figura III.46. Energías de los orbitales localizados topológicos ($L=1$) de los cuarenta hidrocarburos conjugados acíclicos considerados en la referencia (77) clasificadas según los tipos de enlace indicados en la tabla III.9.

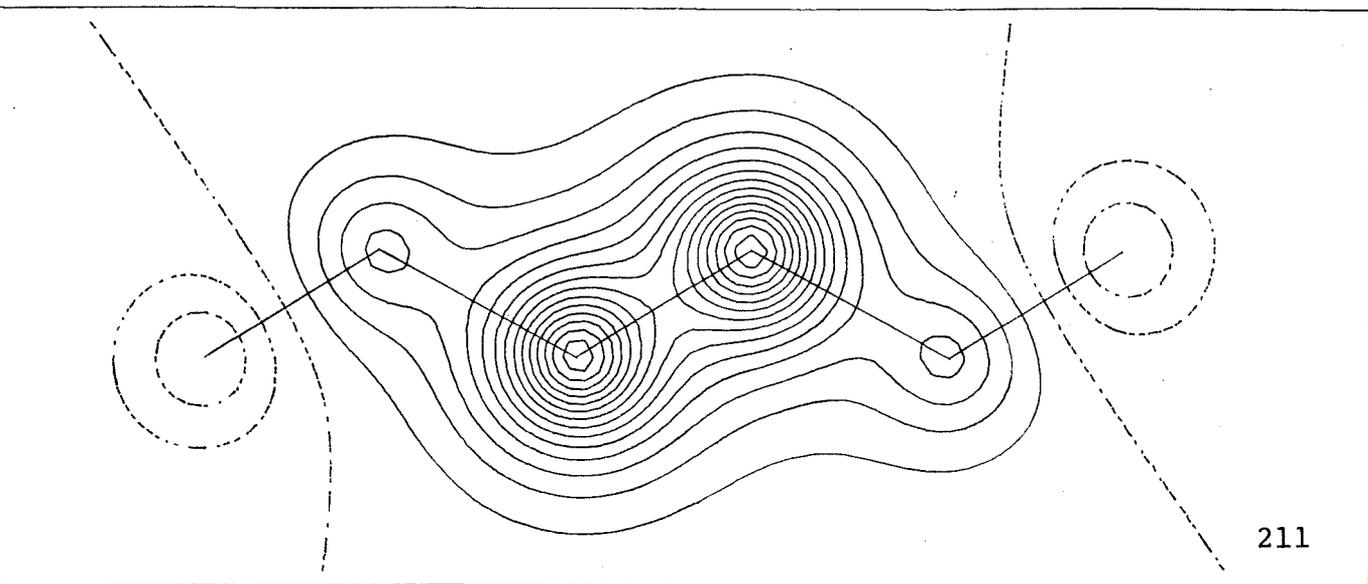


11

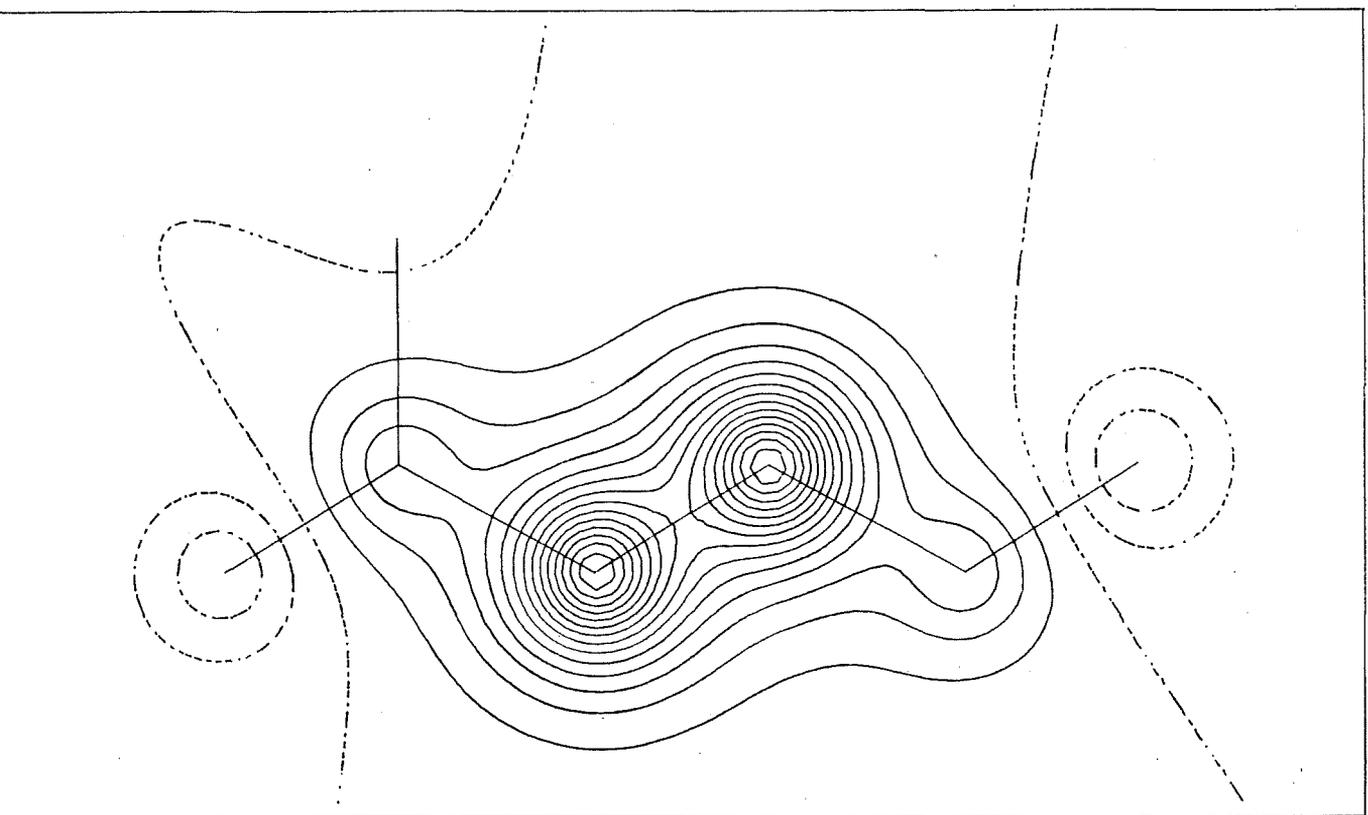


1c

Figura III.47. Orbitales localizados topológicos ($L = 1$) de cada uno de los ocho tipos indicados en la tabla III.9

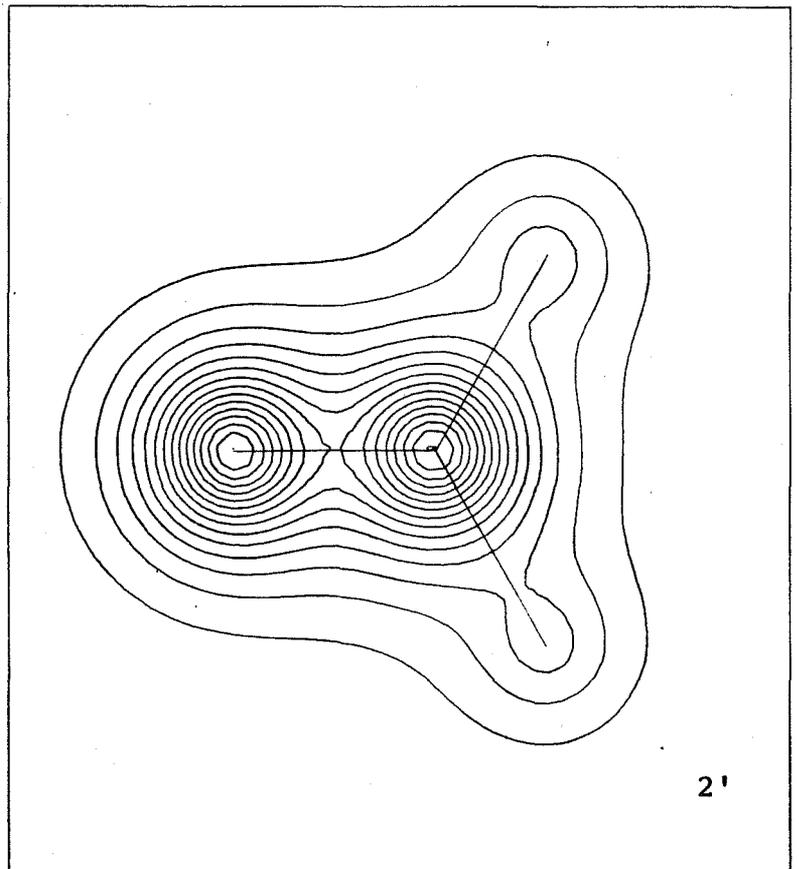
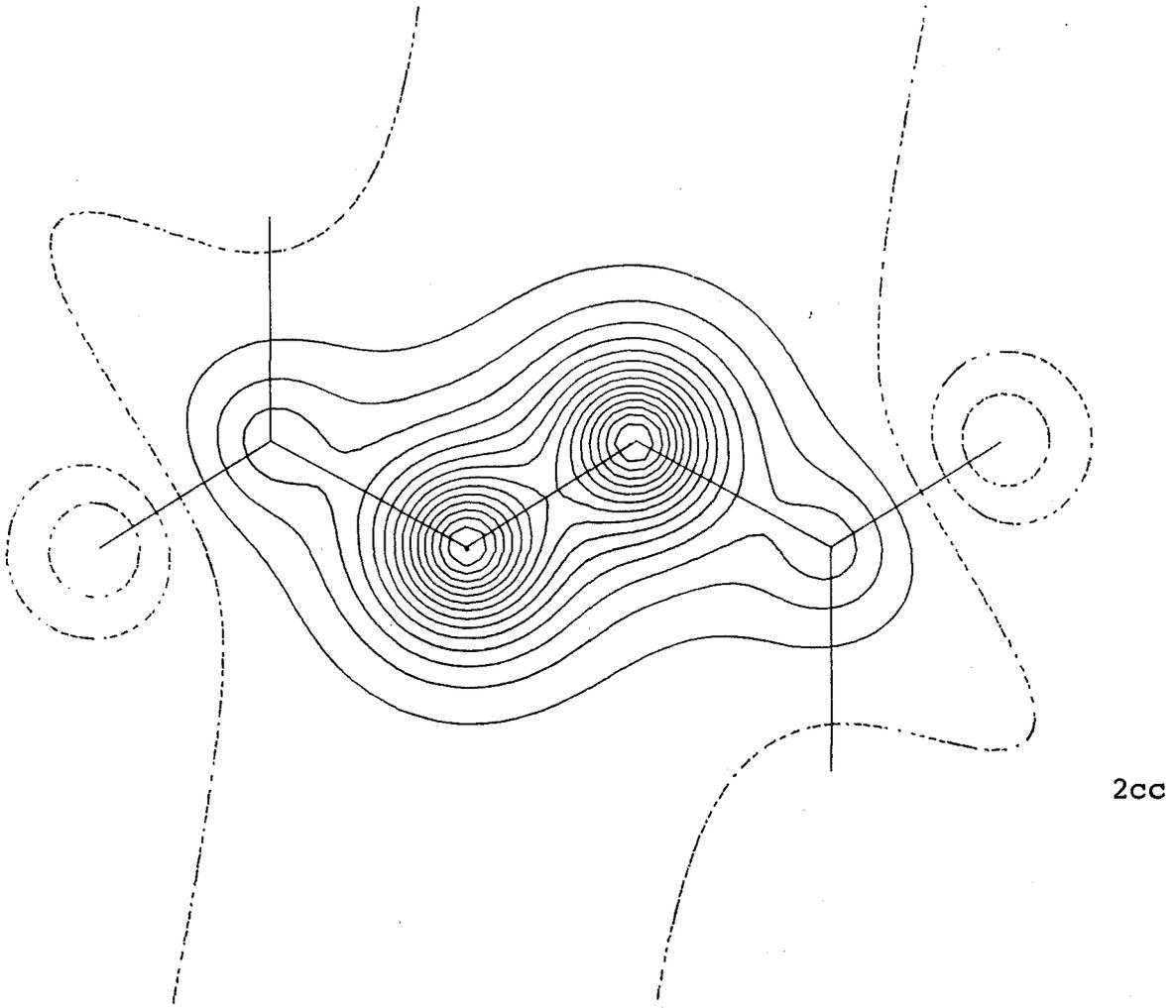


211

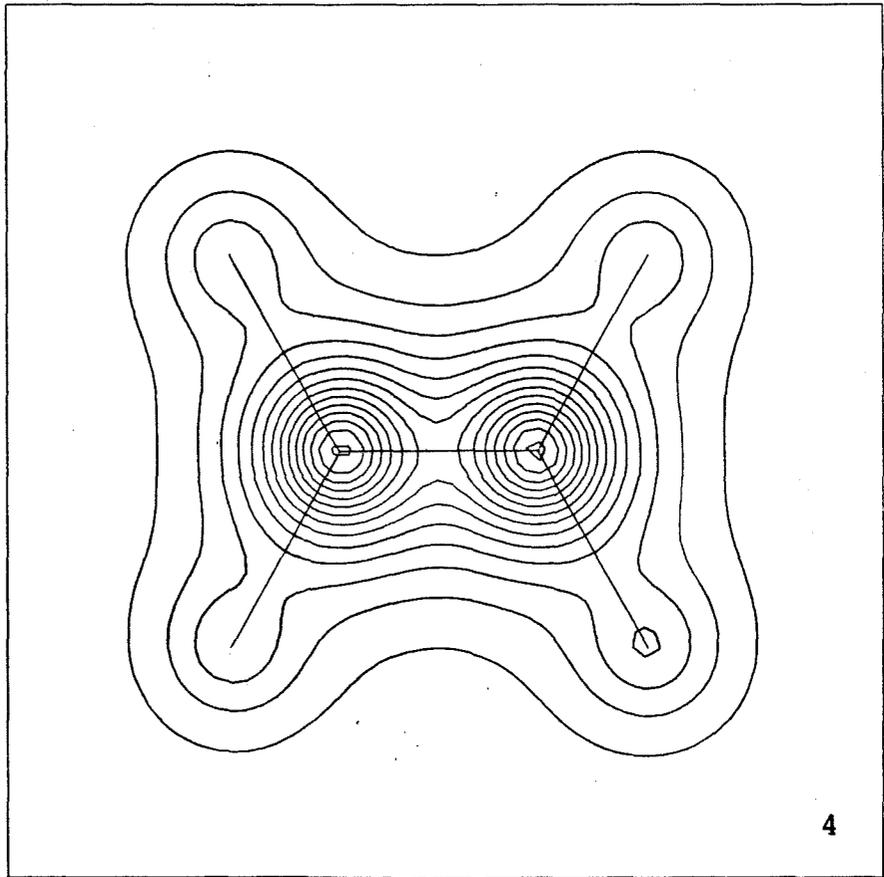
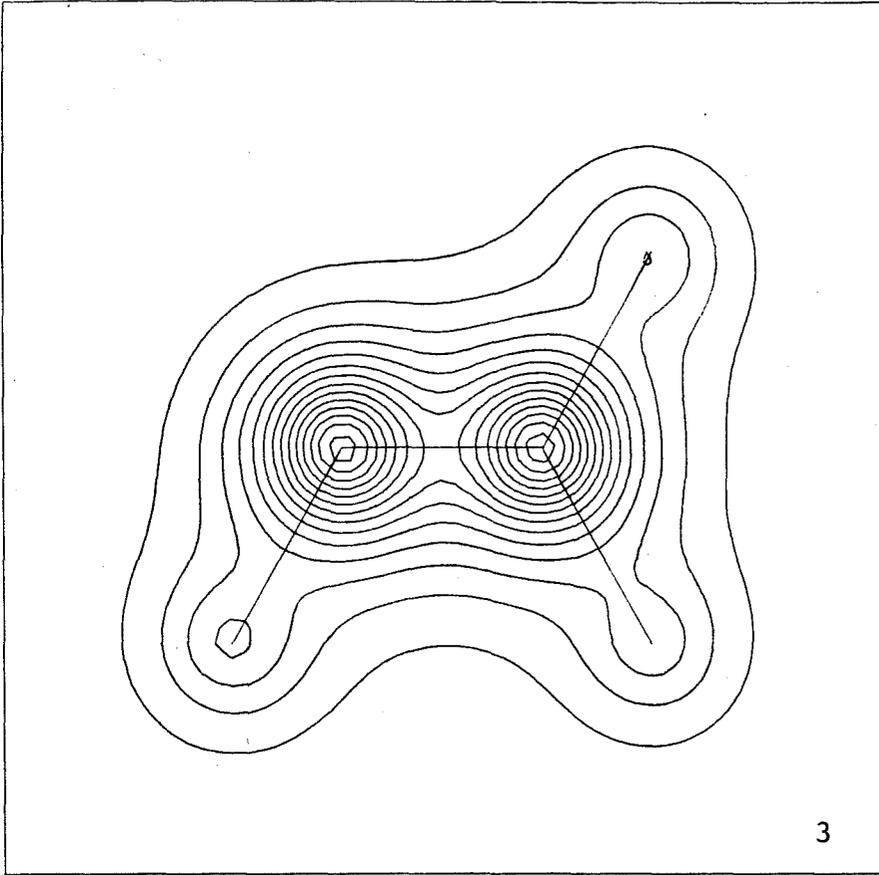


21c

Continuación de la figura III.47.



Continuación de la
figura III.47.



Continuación de la figura III.47.

energía sea próxima a la media del tipo correspondiente. En cada caso se han representado solamente los átomos indispensables para poder identificar el tipo de enlace, truncándose los coeficientes del orbital sobre los átomos restantes. De este modo se prescinde de las características del orbital particulares de la molécula a que pertenece. En la figura se hace bien patente el aumento en la deslocalización del orbital al crecer el número de substituyentes, hecho que determina el aumento en la magnitud de su energía.

Con los diferentes tipos de enlaces dobles que surgen de la localización hemos procedido también a efectuar un ajuste por mínimos cuadrados análogo al realizado por Hess y Schaad, obteniendo los resultados que se indican en la tabla III.10.

Tabla III.10. Energías obtenidas para los tipos de enlace resultantes de la localización mediante un ajuste por mínimos cuadrados con 40 polienos acíclicos.

<u>Tipo de enlace</u>	<u>Energía parametrizada</u>
$H_2C=CH-HC=$	1.1117
$H_2C=CH-C\diagdown$	1.1168
$=CH-HC=CH-HC=$	1.2697
$=CH-HC=CH-C\diagdown$	1.2622
$\diagup C-HC=CH-C\diagdown$	1.2499
$H_2C=C\diagdown$	1.2160
$-HC=C\diagdown$	1.3762
$\diagup C=C\diagdown$	1.4985

Aunque en este caso también existe una relación de dependencia entre los números de enlaces de cada tipo:

$$n_H = n_C + 2$$

$$\begin{aligned} 3(n_{11} + n_{1c}) + 2(n_{211} + n_{21c} + n_{2cc} + n_{2'}) + n_3 = \\ = 2(n_{11} + n_{1c} + n_{211} + n_{21c} + n_{2cc} + n_{2'} + n_3 + n_4) + 2 \end{aligned}$$

$$n_{11} + n_{1c} - n_3 - 2n_4 = 2 \quad ,$$

la presencia del término independiente en esta relación hace que no se reduzca el número de parámetros energéticos:

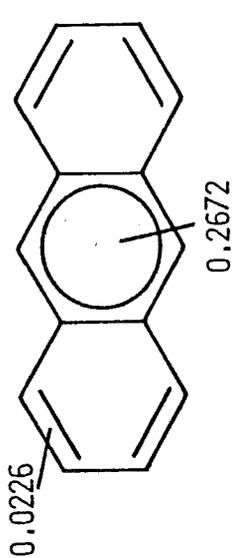
$$n_{11} = 2 + n_3 + 2n_4 - n_{1c}$$

$$\begin{aligned} E = n_{1c}(\epsilon_{1c} - \epsilon_{11}) + n_{211}\epsilon_{211} + n_{21c}\epsilon_{21c} + n_{2cc}\epsilon_{2cc} + \\ + n_{2'}\epsilon_{2'} + n_3(\epsilon_3 + \epsilon_{11}) + n_4(\epsilon_4 + 2\epsilon_{11}) + 2\epsilon_{11} \end{aligned}$$

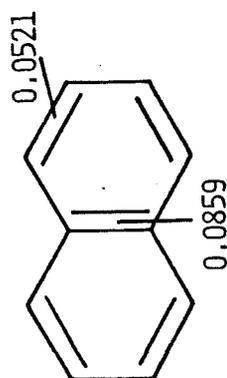
y, por lo tanto, no se pierde el significado físico de los parámetros como energías asociadas a orbitales localizados sobre los dobles enlaces. De hecho, los valores resultantes de esta parametrización siguen, en líneas generales, las mismas tendencias que las energías medias anteriormente obtenidas, si bien existe una inversión en los dos primeros valores (tablas III.9 y III.10).

Las energías de resonancia obtenidas a partir de estos parámetros no difieren fundamentalmente de los resultados de Hess y Schaad, pero debido al significado físico que poseen aquéllos, tienen la interesante cualidad de poder descomponerse en contribuciones locales. En efecto, la diferencia entre la energía de un orbital localizado de una molécula aromática y la energía asociada al enlace localizado de referencia correspondiente se puede interpretar como una aromaticidad de enlace, y la suma de éstas para todos los enlaces localizados de la molécula dará la energía de resonancia total. En los anillos en los que se obtienen orbitales localizados tricéntricos podría determinarse una aromaticidad local del anillo considerando globalmente los tres enlaces. La figura III.48 muestra las energías de resonancia locales y totales obtenidas en algunos casos representativos. Estos datos reflejan, por ejemplo, el escaso carácter aromático de los enlaces dobles periféricos frente a los más internos, hecho que concuerda con la reactividad observada frente a reacciones de adición electrófila, así como el elevado carácter antiaromático del enlace situado en el anillo de cuatro miembros del benzociclobutadieno, causa principal de la antiaromaticidad global de la molécula.

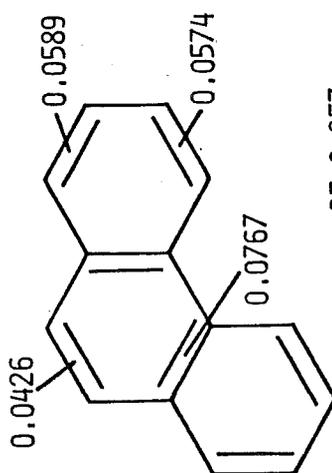
Dado que la energía de un orbital localizado se puede considerar como una medida de su grado de deslocalización (sección III.1), las energías de resonancia locales pueden ser útiles para cuantificar la relación entre la aromaticidad local y la no localizabilidad de los orbitales(33). Este punto, así como un estudio más completo de las



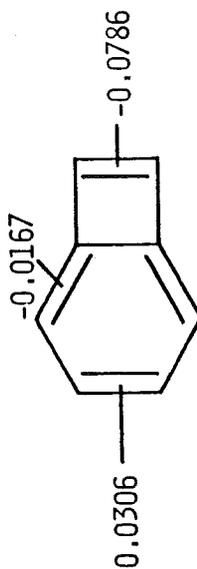
RE:0.715



RE:0.589



RE:0.857



RE:-0.163

Figura III.48. Energías de resonancia totales y parciales determinadas a partir de los parámetros de la tabla III.10.

energías de resonancia locales, constituye una de las derivaciones del presente trabajo, que está siendo desarrollada en la actualidad.

III.5. ORBITALES LOCALIZADOS Y ACTIVIDAD CANCERIGENA-

La idea de que, en ciertas familias de compuestos, la actividad cancerígena está relacionada con determinadas características de la estructura electrónica molecular, se remonta a los orígenes de la química cuántica y ha conducido a interesantes resultados, especialmente para los hidrocarburos benzenoides y otros compuestos relacionados con ellos (79-87). El principal desarrollo de esta idea se debe a los trabajos del matrimonio Pullman (79,80), que permitieron establecer una relación entre la actividad cancerígena y la reactividad de ciertas zonas de la molécula: la región mesofenantrénica o "K", caracterizada por un elevado índice de enlace móvil, y la región mesoantracénica o "L", los carbonos implicados en la cual se caracterizan por un elevado índice de valencia libre (figura III.49).

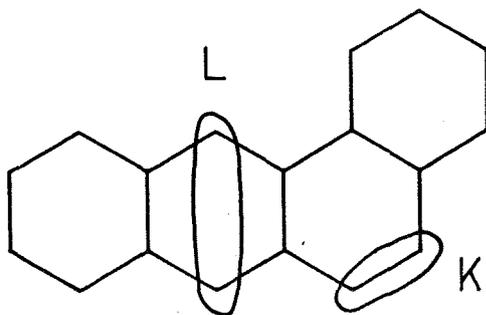


Fig. III.49. Regiones K y L del benzantraceno

La reactividad de dichas regiones se mide mediante ciertos índices calculados a partir de las energías de orto y para-polarización de los carbonos correspondientes (80). Posteriormente, Mainster y Memory (86) llevaron a cabo un estudio similar utilizando una forma alternativa de caracterizar la reactividad de las regiones K y L, obteniendo correlaciones de calidad análoga a las encontradas por los Pullman.

En uno y otro caso, la estimación del grado de actividad cancerígena requiere la identificación previa de las regiones K y L en la molécula estudiada, lo cual no siempre puede hacerse sin ambigüedad. Este Hecho nos ha inducido a pensar que los orbitales localizados pueden ser útiles para establecer índices estructurales para estimar la actividad cancerígena cuya definición no dependa de características geométricas de la molécula. Una definición objetiva de este tipo, aparte de eliminar posibles ambigüedades en la determinación de los índices, podría contribuir a establecer la importancia de los factores puramente geométricos como condicionantes de aquella actividad.

Con este motivo hemos calculado los orbitales localizados topológicos de los treinta y siete hidrocarburos bencenoides considerados en trabajos previos (80, 86) entre los cuales se encuentra la mayor parte de los que han sido objeto de estudio en la sección III.1. De la clasificación de orbitales localizados que se hizo al final de aquella sección (véanse las figuras III.27 y III.28) se desprende que en las regiones K de Pullman se

obtienen orbitales de tipo πl_2^a , que se encuentran entre los de mayor grado de localización (medida por su energía orbital), hecho que concuerda con el elevado carácter olefínico de aquellas regiones y su baja aromaticidad local (sección III.4). Esto sugiere el estudio de una posible correlación entre la actividad cancerígena y la energía del orbital más localizado de la molécula. Aunque en la mayor parte de los casos estudiados (treinta del total de treinta y siete) dicho orbital aparece en una región K, el solapamiento entre las energías de los orbitales tipo πl_2^a con los de tipo πl_2^b y πl_3^a (figura III.28) hace que también se obtengan orbitales localizados de máxima energía de estos dos últimos tipos, con lo cual el consiguiente criterio no quedaría restringido a regiones de la molécula con geometría mesofenantrénica.

La representación de la actividad cancerígena (86) frente a la energía orbital máxima (mínima en unidades β) muestra cierto agrupamiento de las moléculas activas en la zona de energías altas (figura III.50), si bien existe también en esta zona un número significativo de moléculas no activas.

Un modo alternativo de cuantificar el grado de concentración de un orbital localizado es por medio de su tanto por ciento de deslocalización (51), índice que mide la magnitud de las contribuciones al orbital por parte de los átomos que no participan en el correspondiente enlace:

$$\%d = 100 \left(\frac{1}{2} \int (\psi_i - \psi_i^t) dv \right)^{\frac{1}{2}}$$

(III-23)

Activ.

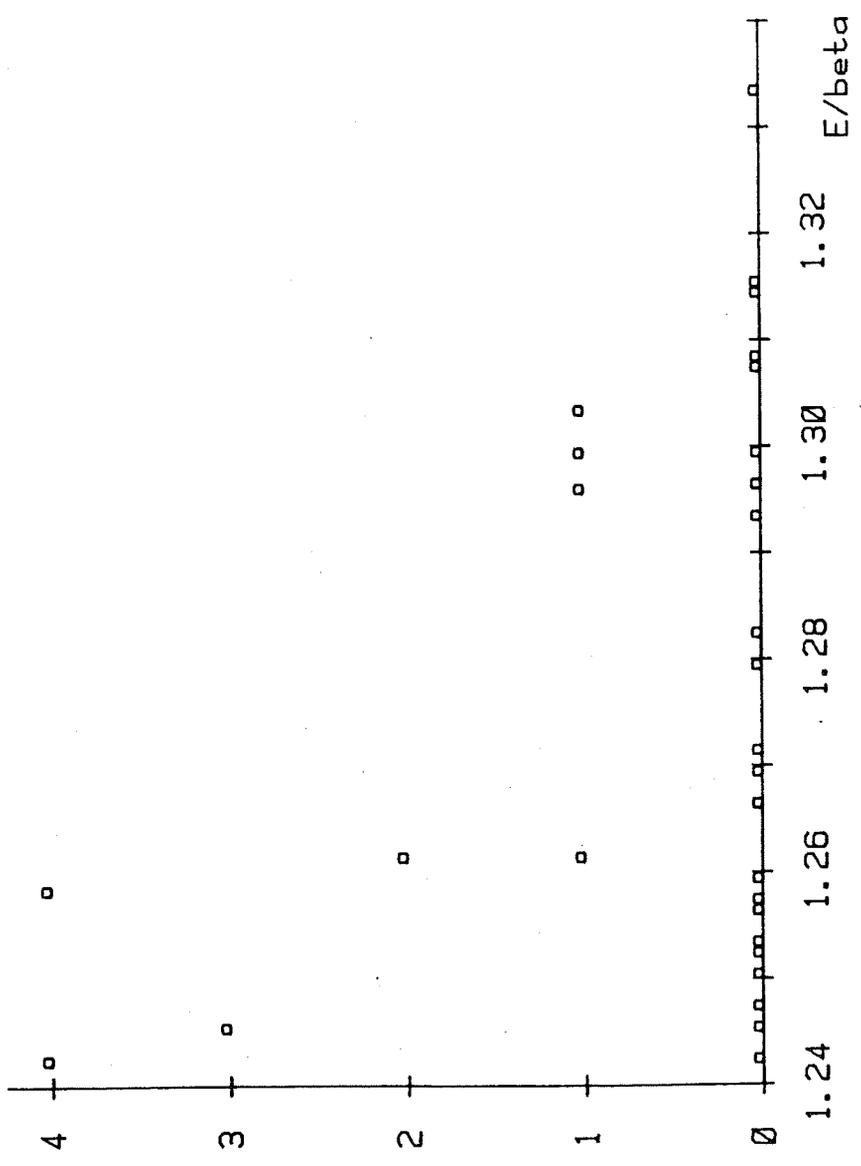


Figura III.50. Actividad cancerígena frente a la energía del orbital localizado más energético para los hidrocarburos conjugados bencenoideos de la tabla III.11.

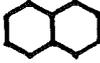
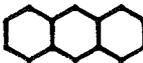
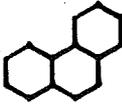
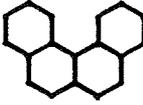
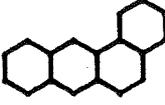
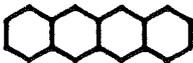
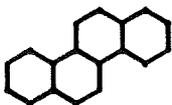
(ψ_i^t es el orbital resultante de eliminar en ψ_i las colas de deslocalización). Aunque, como dijimos en la sección III.1, este índice es, en general, de escasa utilidad para comparar orbitales localizados de moléculas aromáticas, en este caso lo aplicaremos exclusivamente al orbital de máxima energía de la molécula, que, en general, es fundamentalmente bicéntrico y, por lo tanto, no presentará problemas en cuanto a la definición del número de centros. La representación gráfica de la actividad cancerígena frente al tanto por ciento de deslocalización del orbital de máxima energía (figura III.51) muestra de nuevo un agrupamiento en la zona de mayores concentraciones orbitales. Sin embargo, la forma de este agrupamiento así como la distribución de moléculas en el mismo (tabla III.11) difieren de las obtenidas en el caso de las energías, lo cual sugiere que una adecuada combinación de ambos parámetros podría conducir al índice de actividad buscado. En efecto, un análisis de los datos de la tabla III.11 indica que, en la mayor parte de los casos, la molécula presenta actividad cancerígena cuando el orbital localizado de mayor energía cumple las condiciones siguientes:

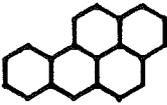
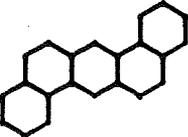
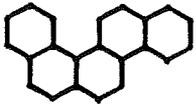
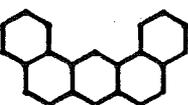
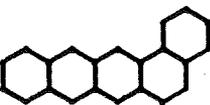
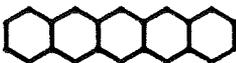
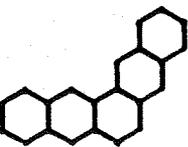
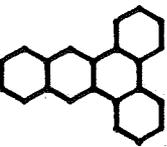
$$\mathcal{E}_0 \leq 1.295 \text{ (en unidades } \beta \text{)} \quad \text{(III-24)}$$

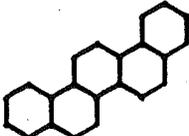
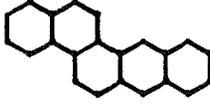
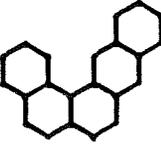
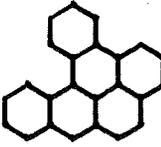
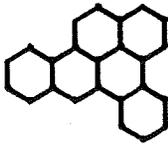
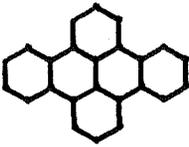
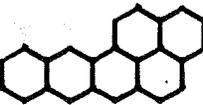
$$25.05 \leq \%d_0 \leq 26.53$$

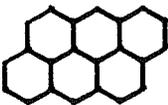
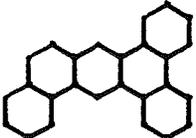
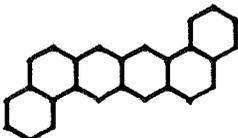
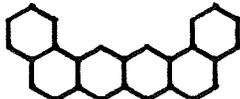
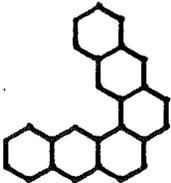
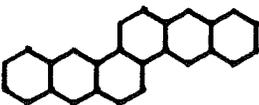
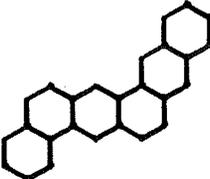
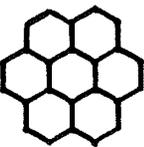
Este criterio, al igual que los propuestos por otros autores (80, 86), presenta algunos fallos: tres de las moléculas con actividad cancerígena no cumplen las condiciones (III-24) (las V, XI y XIV), y dos que la cumplen no presentan actividad (IX y XVI). Posibles interpretaciones de tales excepciones han

Tabla III.11. Actividad cancerígena (AC), energía del orbital localizado más energético (ϵ_0) y tanto por ciento de deslocalización de este orbital (% d_0) de hidrocarburos conjugados bencenoides.

		<u>AC</u>	<u>ϵ_0</u>	<u>%d_0</u>
	I	-	1.333	30.48
	II	-	1.314	27.32
	III	-	1.259	27.65
	IV	-	1.293	24.87
	V	+	1.299	25.58
	VI	-	1.257	24.87
	VII	-	1.250	27.06
	VIII	-	1.299	25.95
	IX	-	1.271	25.85
	X	-	1.308	30.52

		<u>AC</u>	<u>ϵ_0</u>	<u>$\%d_0$</u>
	XI	++++	1.242	24.72
	XII	++	1.261	25.58
	XIII	+	1.296	25.77
	XIV	+	1.303	28.25
	XV	+	1.261	25.47
	XVI	-	1.282	26.07
	XVII	-	1.253	27.36
	XVIII	-	1.247	26.77
	XIX	-	1.245	24.12
	XX	-	1.279	28.32

	<u>AC</u>	<u>ξ</u>	<u>$\%d_o$</u>	
	XXI	-	1.296	25.81
	XXII	-	1.296	25.59
	XXIII	-	1.269	28.11
	XXIV	-	1.269	28.09
	XXV	-	1.315	29.19
	XXVI	+++	1.245	25.05
	XXVII	++++	1.258	26.53
	XXVIII	-	1.293	28.94
	XXIX	-	1.307	31.63
	XXX	-	1.259	24.49

		<u>AC</u>	<u>ξ</u>	<u>ξd_o</u>
	XXXI	-	1.252	24.85
	XXXII	-	1.296	25.68
	XXXIII	-	1.256	24.79
	XXXIV	-	1.266	24.72
	XXXV	-	1.266	28.03
	XXXVI	-	1.266	28.07
	XXXVII	-	1.242	24.77
	XXXVIII	?	1.293	26.72
	IXL	?	1.308	28.20

sido consideradas en anteriores trabajos (80, 86) y no serán discutidas aquí.

Aunque el criterio (III-24) produce resultados de calidad análoga a los propuestos previamente, ofrece la novedad de basarse en propiedades de la distribución electrónica en una única región de la molécula, a diferencia de aquéllos que requieren la consideración simultánea de las regiones K y L para obtener una correlación estructura-actividad. Esto podría indicar que, salvo en las excepciones que hemos mencionado, el inicio del proceso cancerígeno concernería fundamentalmente a una única zona de la molécula, caracterizable por contener un orbital altamente localizado. Esta zona coincide, en la mayor parte de los casos, con una región mesofenántrica, pero en algunos se sitúa en anillos bencénicos terminales. Esto, a su vez, podría indicar que el factor geométrico es secundario frente al electrónico como condicionante de la actividad. No obstante, un resultado concluyente a este respecto exigiría disponer de un número mucho mayor de datos experimentales sobre la actividad cancerígena y, tal vez, hacer algún tipo de distinción entre los diversos métodos utilizados para establecer aquella actividad, ya que es probable que estemos considerando conjuntamente procesos cancerígenos que transcurren según mecanismos diferentes.

IV. CONCLUSIONES

- 1.- De la extensión al campo complejo del procedimiento de localización en base a rotaciones 2×2 , se desprende que la restricción a transformaciones ortogonales está justificada cuando los orbitales de partida son reales, pero deben utilizarse transformaciones unitarias en caso contrario.

- 2.- La localización de orbitales bajo las aproximaciones CNDO y según el criterio de maximización de las autorrepulsiones no conduce necesariamente a degeneración continua frente a la rotación entre un orbital σ y otro π ; dicha degeneración existirá, no obstante, siempre que ambos orbitales tengan iguales poblaciones sobre cada átomo.

- 3.- Asimismo la obtención de orbitales localizados con separación σ - π , si bien es el resultado normal de la localización según el método anterior, no constituye una característica inherente al nivel de aproximación de dicho método.

- 4.- Las expresiones introducidas por Perkins y Stewart para aproximar las integrales requeridas en el proceso de localización no son compatibles con el algoritmo iterativo en base a rotaciones 2×2 propuesto por Edmiston y Ruedenberg; sin embargo, la introducción de una definición adicional restaura la aplicabilidad de dicho algoritmo y conduce a un criterio que produce siempre orbitales localizados con separación σ - π .

- 5.- La localización de orbitales π puede llevarse a cabo mediante procedimientos que utilizan como única información la topología molecular, produciendo resultados en estrecha concordancia con los de los métodos más sofisticados utilizados en anteriores trabajos.

- 6.- La localización de orbitales π no siempre conduce a un único máximo en la hypersuperficie de la suma de localización.

- 7.- En un hidrocarburo bencenoide, los orbitales π más localizados se sitúan sobre la periferia de la molécula y el grado de deslocalización aumenta con el número de centros que posee el orbital sobre carbonos compartidos por más de un anillo.

- 8.- El paralelismo que existe entre las energías de los anulenos con topologías Hückel y Möbius se extiende a las principales características de los respectivos orbitales localizados topológicos.

- 9.- Los orbitales localizados Hückel de un sistema alternante satisfacen un teorema de apareamiento análogo al que se aplica a los orbitales canónicos.

- 10.- Los orbitales localizados topológicos obtenidos para hidrocarburos policíclicos conjugados bencenoides y con anillos de seis y cuatro miembros se aproximan siempre a la estructura de Kekulé con mayor número de anillos bencénicos y menor número de anillos de ciclobutadieno. En el caso de los bencenoides, esta estructura coincide con la de mayor índice de Kekulé.

- 11.- Las sumas de localización externas normalizadas de las diversas estructuras de Kekulé de los sistemas considerados en el punto anterior muestran una buena correlación lineal con los índices de Kekulé respectivos.

- 12.- En el caso de sistemas con anillos de cuatro y seis miembros, la localización externa produce orbitales deslocalizados para determinados tipos de estructuras de Kekulé, debido a que no se puede construir, dentro del espacio engendrado por los orbitales canónicos ocupados, un conjunto de orbitales linealmente independientes adaptados a tales estructuras.

- 13.- Las sumas de localización externas normalizadas de las diversas estructuras de enlace-valencia canónicas del naftaleno muestran una correlación logarítmica con los pesos respectivos en un cálculo en enlace-valencia mejor que la que proporcionan los índices de Kekulé.

- 14.- La localización externa produce, para las estructuras de enlace-valencia excitadas del naftaleno, orbitales con un plano nodal entre los átomos de mayor población orbital cuando el orden de enlace entre éstos es negativo. Orbitales de este tipo pueden también obtenerse en procesos de localización intrínseca.
- 15.- Los orbitales localizados de los polie- nos acíclicos son considerablemente trans- feribles de molécula a molécula y conducen a una clasificación natural de los enlaces en ocho tipos con energías bien determina- das que se distinguen por el número de substituyentes del enlace y su grado de ramificación.
- 16.- Las energías de los diferentes tipos de enlaces dobles resultantes de dicha cla- sificación constituyen valores de refe- rencia adecuados para el cálculo de ener- gías de resonancia de hidrocarburos aro- máticos. Dichos valores permiten, además, la evaluación de energías de resonancia parciales que cuantifican el concepto de aromaticidad local.

17.- En los hidrocarburos benceniodes, el grado de localización del orbital más localizado permite establecer un criterio para la aparición de actividad cancerígena de calidad análoga a los propuestos por otros autores pero que, a deferencia de éstos, se basa en la consideración de una única zona de la molécula.

Juan A. Saiz

V. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- (1) -- T. Koopmans, *Physica*, 's Grav. 1, 104 (1933)
- (2) -- J. Aihara, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 2750 (1976)
I. Gutman, M. Milum y N. Trinajstić, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 1692 (1977); L. J. Schaad, B. A. Hess, J. B. Nation y N. Trinajstić, *Groat. Chem. Acta* 52, 233 (1979); C. D. Godsil y I. Gutman, *Z. Naturf.* 34a, 776 (1979); A. Graovac, *Chem. Phys. Lett.* 82, 248 (1981)
- (3) -- K. Yates: "Hückel Molecular Orbital Theory", Academic Press, New York, 1978, cap.VIII.
- (4) -- C. Edmiston y K. Ruedenberg, *Rev. Mod.Phys.* 35, 457 (1963)
- (5) -- S. F. Boys, *Rev. Mod. Phys.* 32, 296 (1960);
J. M. Foster y S. F. Boys, *Rev. Mod. Phys.* 32, 300 (1960)
- (6) -- S. F. Boys; "Quantum theory of atoms, molecules and the solid state", Ed. por P.-O. Löwdin, Academic Press, New York, 1966.
- (7) -- W. von Niessen, *J. Chem. Phys.* 56, 4290 (1972)
- (8) -- A. W. Joshi: "Elements of Group Theory for Physicists, 2ª edición", Wiley Eastern, New Delhi, 1977, p. 124.

- (9) -- A. W. Joshi: "Matrices and Tensors in Physics", Wiley Eastern, New Delhi, 1975, ec. (5.50)
- (10) -- F. R. Gantmacher: "The Theory of Matrices" Vol. 1, trad. por K. A. Hirsch, Chelsea, New York, 1959, pp 304-308.
- (11) -- J. A. Hunter, Chem. Phys. Lett. 68, 199 (1979)
- (12) -- E. Steiner: "The determination and interpretation of molecular wave functions", Cambridge University Press, Cambridge, 1976, § 3.2.
- (13) -- D. S. Schouland: "Molecular Symmetry", Van Nostrand, London, 1965, § 7.3.
- (14) -- C. Edmiston y K. Ruedenberg, J. Chem. Phys. 43, S 97 (1965).
- (15) -- J. C. Paniagua: memoria de la licenciatura, Barcelona, 1978, pp 37-40
- (16) -- C. Trindle y O. Sinanoğlu, J. Chem. Phys. 49, 65 (1968).
- (17) -- R. Hart, J. Chem. Phys. 43, S 115 (1965)
- (18) --D. A. Kleier, T. A. Halgren, J. H. Hall y W. N. Lipscomb, J. Chem. Phys. 61, 3905 (1974)
- (19) -- U. Kaldor, J. Chem. Phys. 46, 1981 (1967)

- (20) -- M. D. Newton, E. Switkes y W. N. Lipscomb, J. Chem. Phys. 53, 2645 (1970)
- (21) -- M. D. Newton y E. Switkes, J. Chem. Phys. 54, 3179 (1971)
- (22) --D. A. Kleier, D. A. Dixon y W. N. Lipscomb, Theoret. Chim. Acta (Berl.) 40, 33 (1975)
- (23) -- W. England y M. S. Gordon, J. Am. Chem. Soc. 91, 6864 (1969)
- (24) -- T.J. Tseng y M. a. Whitehead, J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2, 79, 37 (1983)
- (25) -- P. G. Perkins y J. P. Stewart, J. Chem. Soc., Faraday Trans 2, 78, 285 (1982)
- (26) -- T. A. Halgren y W. N. Lipscomb, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 69, 652 (1972)
- (27) -- J. A. Pople, D. P. Santry y G. A. Segal, J. Chem. Phys. 43, S129 (1965)
J. A. Pople y G. A. Segal, J. Chem. Phys. 43, S136 (1965)
- (28) -- Ref. 15, pp 65-71
- (29) -- "Tables of Interatomic Distances and Configurations in Molecules and Ions". The Chemical Society, London, 1958
- (30) -- C. C. J. Roothaan, J. Chem. Phys. 19, 1445 (1951)
- (31) -- R. J. Boyd y M. A. Whitehead, J. Chem. Soc. A, 3579-89 (1971)

- (32) -- M. J. S. Dewar y W. Thiel, J. Am. Chem. Soc. 99, 4899 (1977)
- (33) -- W. England y K. Ruedenberg, J. Am. Chem. Soc. 95, 8769 (1973)
- (34) -- W. England, L. S. Salmon y K. Ruedenberg, Top. Curr. Chem. 23, 31 (1971)
- (35) -- W. England y K. Ruedenberg, Theor. Chim. Acta (Berl.) 22, 196 (1971)
- (36) -- R. S. Mulliken, J. Chim. Phys. 46, 500, 521 (1949)
- (37) -- D. A. Dixon, D. A. Kleier, W. N. Lipscomb, J. Am. Chem. Soc. 100, 5681 (1978)
- (38) -- V. E. Sahini y A. Savin, Rev. Roum. Chim. 24, 165 (1979)
- (39) -- V. Magnasco y A. Perico, J. Chem. Phys. 47, 971 (1967)
- (40) -- Ref. (39), ec. (8)
- (41) -- C. C. J. Roothaan, Rev. Mod. Phys. 23, 69 (1951)
- (42) -- E. Hückel, Z. Phys. 70, 204 (1931); 76, 628 (1932); 83, 632 (1933)
- (43) -- B. A. Hess, Jr., L. J. Schaad y C. W. Holyore, Jr., Tetrahedron 28, 3657 (1972); *ibid* 28, 5299 (1972); B. A. Hess, Jr., y L. J. Schaad, J. Am. Chem. Soc. 95,

- 3907 (1973); B. A. Hess, Jr., L. J. Schaad y C. W. Holyore, Jr., *Tetrahedron* 31, 295 (1975); A. Streitwieser: "Molecular Orbital Theory for Organic Chemists", Wiley, New York, 1961, cap.5
- (44) -- K. Ruedenberg, C. C. Roothaan y W. Jaunzenics, *J. Chem. Phys.* 24, 201 (1956); E. A. Boudreaux, L. P. Cusaks y L. D. Dureau, "Numerical Tables of Two Center Overlap Integrals". Benjamin, New York, 1970
- (45) -- A. T. Balaban, ed.: "Chemical applications of graph theory", New York, Academic Press, 1976, cap. 7, § 2
- (46) -- J.N. Murrell y A.J. Harget: "Semi-empirical self-consistent-field molecular orbital theory of molecules", London, Willey-Interscience, 1972, § 2.2.
- (47) -- S. L. Hakini y S. S. Yan, *Quart. Appl. Math.* 22, 305 (1965); F. Harary: "Graph theory", Reading Massachusetts, Addison-Wesley, 1969
- (48) -- B. C. Carlson y J. M. Keller, *Phys. Rev.* 105, 102 (1957)
- (49) -- P.-O. Löwdin, *J. Chem. Phys.* 18, 365 (1950)
- (50) -- W. England, *Int. J. Quant. Chem.* 5, 683 (1971)
- (51) -- E. Switkes, W. N. Lipscomb y M. D. Newton, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 3847 (1970)

- (52) -- R. R. Adkins y A. G. Turner, J. Am. Chem. Soc. 100, 1383 (1978)
- (53) -- E. Heilbronner, Tetrahedron Lett., 1923 (1964)
- (54) -- H. E. Zimmerman, J. Am. Chem. Soc. 88, 1564, 1566 (1966); Science 153, 837 (1966)
- (55) -- H. E. Zimmerman, Acc. Chem. Res. 4, 272 (1971)
- (56) -- N. Trinajstić, Croat. Chem. Acta 49, 593 (1977)
- (57) -- Ref. (3), § VIII.2
- (58) -- M. J. S. Dewar, Tetrahedron Suppl. 8, 75 (1966)
- (59) -- C. A. Coulson, Trans. Farad. Soc. 38, 433 (1942)
- (60) -- J. E. Lennard-Jones, Proc. Roy. Soc. (London), A198, 1, 14 (1949); G. G. Hall y J. E. Lennard-Jones, *ibid*, A202, 155 (1950)
- (61) -- C. A. Coulson y H. C. Longuet-Higgins, Proc. Roy. Soc. A192, 16 (1947)
- (62) -- I. N. Levine, "Quantum Chemistry", 2ª edición, Allyn and Bacon, Boston, 1974, pp 441-443
- (63) -- H. Schlosser, J. Chem. Phys. 55, 5453 (1971)

- (64) -- J. W. Linnet, J. Am. Chem. Soc. 83, 2643 (1961)
- (65) -- D. M. Hirsy y M. E. Lirington, Theor. Chim. Acta (Berl.) 16, 55 (1970)
- (66) -- Ref. 13, § 10.2
- (67) -- Ref. 13, Apéndice F
- (68) -- K. Fries, Justus Liebigs Ann. Chem. 454, 121 (1927); K. Fries, R. Walter y K. Schilling, *ibid* 516, 248 (1935)
- (69) -- L. Pauling: "The nature of the chemical bond", Cornell, Ithaca, 1940
- (70) -- A. Graovac, I. Gutman, M. Randić y N. Trinajstić, J. Am. Chem. Soc. 95, 6267 (1973)
- (71) -- A. Graovac, I. Gutman, M. Randić y N. Trinajstić, Collect. Czech. Chem. Com. 43, 1375 (1978)
- (72) -- Ref. 62, § 15.10
- (73) -- T. H. Goodwin, Theor. Chim. Acta (Berl.) 2, 315 (1964)
- (74) -- L. Salem: "The Molecular Orbital Theory of Conjugated Systems", Benjamin, New York, 1966, cap.3
- (75) -- M. J. S. Dewar y G. J. Gleicher, J. Am. Chem. Soc. 87, 692 (1965)
- (76) -- M. J. S. Dewar y C. de Llano, J. Am. Chem. Soc. 91, 789 (1969)

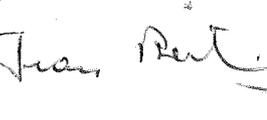
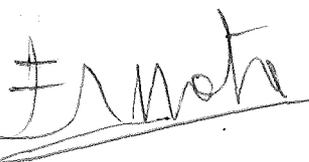
- (77) -- B. A. Hess y L. J. Schaad, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 305 (1971)
- (78) -- S. Aono, T. Ohmae y K. Nishikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 54, 1645 (1981)
- (79) -- A. Pullman, *C. R. Soc. Biol.* 139, 1956 (1945); *C. R. Acad. Sci.* 221, 140 (1945); A. Pullman y B. Pullman, *Advan. Cancer Res.* 3, 117 (1955)
- (80) -- A. Pullman y B. Pullman: "Cancérisation par les substances chimiques et structure moleculaire", Masson, Paris, 1955, caps III, IV y VI
- (81) -- C. A. Coulson, *Advan. Cancer Res.* 1, 2 (1953)
- (82) -- J. B. Birks, *Nature* 190, 232 (1961)
- (83) -- J. I. Fernández Alonso, *Advan. Chem. Phys.* 7, 3 (1964)
- (84) -- R. L. Flurry, *J. Med. Chem.* 7, 668 (1964)
- (85) -- L. B. Kier, *Medicinal Chemistry* vol. 10, Academic Press, New York, 1971, cap. IV
- (86) -- M. A. Mainster y J. D. Memory, *Biochim. Biophys. Acta* 148, 605 (1967)
- (87) -- K. Balasubramanian, J. J. Kaufman, W. S. Koski y A. T. Balaban, *J. Comp. Chem.* 1, 149 (1980)

UNIVERSITAT DE BARCELONA

Llegida aquesta Memòria el dia divos
de Geny de 1984 a la Facultat de
Química, davant el següent Tribunal:

PRESIDENT


VOCALS

va obtenir la qualificació de Excel·lent cum laude

