

INSTITUTO DE ESPAÑA  
REAL ACADEMIA DE FARMACIA

LA TEORIA DE LOS ORBITALES  
MOLECULARES Y EL DISEÑO DE  
NUEVOS MEDICAMENTOS

POR EL

EXCMO. SR. D. ARTURO MOSQUEIRA TORIBIO

DISCURSO LEÍDO EN LA SESIÓN DEL DÍA 7 DE NOVIEMBRE  
PARA SU INGRESO COMO ACADÉMICO DE NÚMERO  
Y CONTESTACIÓN POR EL

EXCMO. SR. D. ANTONIO DOADRIO LOPEZ



Depósito Legal M. 32.351.1974

---

TALLERES GRAFICOS VDA. DE C. BERMEJO. — J. GARCIA MORATO, 122. — MADRID

# LA TEORIA DE LOS ORBITALES MOLECULARES Y EL DISEÑO DE NUEVOS MEDICAMENTOS

DISCURSO PRONUNCIADO POR EL  
EXCMO. SR. D. ARTURO MOSQUEI-  
RA TORIBIO, EN LA SESIÓN PÚBLICA  
CELEBRADA PARA TOMAR POSESIÓN  
DE LA PLAZA DE ACADÉMICO DE  
NÚMERO DE LA REAL ACADEMIA  
DE FARMACIA, EL DÍA 7 DE NO-  
VIEMBRE DE 1974.

Excmos. Sres. académicos, señoras, señores:

En la vida de un hombre existen momentos estelares, situaciones de pleamar, circunstancias de excepción. Para mí éste es uno de ellos, pues supone la culminación de toda mi vida profesional, por este honor que me habéis concedido, al admitirme como académico numerario de esta Real Academia.

Deseo expresar mi gratitud a los señores académicos que propusieron mi candidatura y a todos los que con benevolencia la han aceptado.

Vengo a suceder en esta docta Corporación, «Senado de la cultura española», según definición oficial, al distinguido y muy querido compañero en la profesión militar, el coronel farmacéutico doctor D. Marciano Valdelomar Gijón.

El Dr. Valdelomar nació en Loja en 1884, ingresó en el Cuerpo de Farmacia Militar en 1909. Las circunstancias de la profesión farmacéutica en aquel tiempo han sido expuestas magistralmente por el Dr. Jáuregui, en el discurso inaugural del curso 1973-74. Al doctor Valdelomar le tocó vivir aquella época, se formó en un tiempo en el que se estaba fraguando la creación del medicamento de síntesis en su proyección industrial: en 1886 se sintetizó la fenacetina, en 1903 el veronal y justamente en 1909 el salvarsán y en 1912 el neosalvarsán, iniciación de un concepto sobre quimioterapia que más o menos ha perdurado hasta hoy.

Debemos considerar el esfuerzo del Dr. Valdelomar para mentalizarse en esta nueva situación. En su proyección profesional prestó sus servicios en el Laboratorio Central de Farmacia Militar; este laboratorio fue creado en 1737. En 1898, según una memoria descriptiva publicada en este año por el entonces inspector farmacéutico Vives y Noguera, representaba probablemente la primera fabricación, con dimensión industrial, de medicamentos en nuestro país.

En este Laboratorio Central de Farmacia Militar se fabricaron y manipularon entonces cantidades del orden de 1.700 kgs. de yodo-formo, más de 500 kgs. de salicilato de bismuto, 782 de cloroformo, 670 kgs. de ergotina, etc. Disponía ya de un laboratorio de análisis con técnicas microscópicas, polarimétricas y espectroscópicas, análisis gasométrico y técnicas de fotografía microscópica, hornos de combustión de Hoffman para análisis orgánico elemental, dispositivo para análisis electrolítico y diverso material para análisis bacteriológico

La fabricación evolucionó desde 20 toneladas en 1882 a 55 toneladas en 1898.

En aquellos tiempos, no debemos olvidarnos, proliferaban los medicamentos secretos, según el propio Dr. Jáuregui. La denominación de específico aparece por vez primera en 1892, y ya en 1898, el Laboratorio Central de Farmacia Militar disponía de un laboratorio para la fabricación de especialidades farmacéuticas, con elaboración de granulados, grageas, cápsulas gelatinosas, etc.

Yo, como portavoz de la contribución del Cuerpo de Farmacia Militar a la evolución de nuestra profesión, quisiera rendir homenaje a la labor del Dr. Valdelomar y todos los compañeros de Farmacia Militar al progreso de la Farmacia Española.

En este ambiente se formó el Dr. Valdelomar y prestó sus servicios concienciándose de la significación industrial de la preparación del medicamento.

Este cambio de mentalidad, impuesto por la realidad vivida por el Dr. Valdelomar a lo largo de su vida profesional, es paralelo a la situación actual que nos toca vivir a todos los implicados en la problemática del medicamento.

Desde 1912, fecha de creación de la quimioterapia por Ehrlich, hasta ahora, la filosofía de la creación de medicamentos ha seguido un camino que ha proporcionado resultados espectaculares; Domagk con el prontosil, partiendo de la idea de Mietzsch de utilizar los derivados de sulfamidas de colorantes, la creación de los antibióticos a raíz de la Segunda Guerra Mundial, los corticosteroides, los tranquilizantes y tantos otros.

Sin embargo, se aprecian síntomas de cambio; el número de pro-

ductos activos en terapéutica va disminuyendo de año en año, y los esfuerzos y gastos dedicados a su creación aumenta constantemente.

La situación es paralela a la de 1909, en que el Dr. Valdelomar comenzó su actividad profesional; parece preciso un cambio de mentalidad en la filosofía de la creación del medicamento. De la misma forma que el Dr. Valdelomar tuvo que adaptarse a una nueva situación, nosotros tendremos quizá que mentalizarnos para afrontar algo que ya está fraguándose en sectores progresivos del campo de la creación de moléculas activas.



## LOS PROBLEMAS ACTUALES EN LA CREACIÓN DE MOLÉCULAS BIOLÓGICAMENTE ACTIVAS

Durante muchos años los agentes biológicamente activos se han obtenido de productos naturales utilizados por la medicina popular. Cuando la estructura química de los principios activos fue elucidada, se comenzaron a encontrar relaciones entre la estructura y la acción biológica. Ya en 1869 Crumb, Brown y Fraser («Trans. Roy Soc.», 25-151-643, 1868-1869) observaron que aminas terciarias que tenían propiedades biológicas diferentes, tendían a mostrar una actividad similar cuando sus grupos amino se convertían en grupos amonio cuaternario.

Sin embargo, no ha sido posible hasta ahora, más que de modo incompleto, predecir con seguridad la actividad biológica de una molécula prefijada, el sistema sigue siendo, en líneas generales, conseguir un núcleo activo, bien a partir de un producto natural (desde la clásica corteza de quina a la cefalosporina estudiada por Brotzu en los últimos años) o sintético y obtener una serie de derivados relacionados estructuralmente con el producto activo original; esta serie, tan amplia como sea posible, es ensayada biológicamente siguiendo un sistema metódico de Screening: entre los derivados que han superado las pruebas de Screening son elegidos los más idóneos, a los que se somete a un estudio exhaustivo de farmacología clínica.

El hecho de no haber podido establecer de una manera clara una relación estructura/actividad y, por otra parte, las cautelas cada vez mayores de los organismos oficiales, ha producido una situación difícil. Así, actualmente, la relación entre las moléculas ensayadas y las que habiendo rebasado todas las pruebas exigidas, pueden ser utilizadas terapéuticamente es cada vez más desfavorable.

Según datos del Centro de Información Paul de Haen Inc., se han introducido en el mercado de U. S. entre 1968 y 1972 solamente

61 entidades no descritas anteriormente (S. CH. E.), distribuidas por años como sigue:

AÑO	S CH E.
1968	11
1969	9
1970	16
1971	14
1972	11

Según datos de «Pharmascope» (enero 1973), durante el año 1970 se ensayaron 126.080 productos y sustancias y sólo 16 entidades nuevas se introdujeron en el mercado.

Por otra parte, y coincidiendo con estos datos, la Compañía Hoechts en 1969 necesitó sintetizar 2.000 nuevas moléculas para encontrar una comerciable; en 1972 la relación subió de 6.000 a uno, es decir, ha sido necesaria la síntesis de 6.000 productos para obtener uno útil terapéuticamente.

Esto supone un esfuerzo y una acumulación de recursos técnicos, humanos y económicos impresionante. Así, en 1961, en U. S. A. la industria farmacéutica gastó en investigación y desarrollo de nuevos productos 250 millones de dólares y consiguió la aprobación por la F. D. A. de 41 medicamentos (Single Chemical Entities, en 1964, gastó 500 millones y fueron aprobados solamente nueve).

Según Paul M. Sanders, manager de la Compañía Lilly, la creación de una molécula significativa cuesta alrededor de siete millones de dólares y lleva un promedio de siete años de trabajo.

Ello es debido, por una parte, a las cautelas oficiales en la aprobación de un medicamento, y por otra, por no haber podido, hasta ahora, establecer una relación inequívoca entre estructura-actividad-efectos secundarios. Parece que los supuestos, que dieron felices resultados en los años cuarenta con el desarrollo de quimioterápicos y antibióticos, no son suficientes y se necesita un replanteo de la situación para lograr un camino que permita abordar el objetivo

fundamental: diseñar una molécula cuya actividad pudiese predecirse en lugar de ensayar sistemáticamente miles de moléculas, para encontrar (por un sistema muy parecido al mero azar) una activa.

El previo diseño de una molécula con actividad predecible comporta el conocimiento del mecanismo de su acción; en definitiva, de su conformación estérica y de su reactividad.

En resumen, todo el proceso de actuación de una molécula activa comprende las fases siguientes:

a) Debe ser transportado a través de los fluidos biológicos. Atravesar diversas barreras, separarse de los depósitos inertes del organismo y penetrar en los puntos de acción, bien la molécula original en sí o un metabolito activo.

b) Debe situarse la molécula o el metabolito en el lugar donde ha de ejercer su acción y actuar produciendo unos efectos determinados.

En definitiva, todo este proceso viene fijado por las propiedades físicas y químicas y la conformación geométrica de la molécula y éstos son, a su vez, función del número, clase y disposición de los átomos que constituyen la molécula.

La complejidad de los factores implicados no han permitido obtener relaciones válidas estructura/acción, al menos con carácter general, aun cuando se hayan obtenido éxitos parciales muy valiosos partiendo de suposiciones teóricas (ver, por ejemplo, *Strategy of Drug Design*, Purcell y col., 1973).

Podemos, en principio, partir de una base aceptada por todos: el concepto medicamento/receptor.

A veces puede actuar combinándose con una molécula pequeña o un ion, como en el caso de los antiácidos que neutralizan al ClH; a un agente quelante que compleje el ion  $Pb^{++}$  en el tratamiento de intoxicaciones por este metal; pero el caso general es que se produzca una interacción con una macromolécula orgánica. Los elementos pertenecientes a esta macromolécula son los llamados receptores que interaccionan con el medicamento.

El concepto de receptores ha tenido su origen en dos líneas diferentes de experimentación en los primeros años de esta centuria. Por una parte Ehrlich, considerando el alto grado de especificidad de las reacciones antígeno-anticuerpo, imaginó un sistema estereoes-

pecífico llave-cerradura. Posteriormente, en sus trabajos sobre quimioterápicos, utilizó el mismo esquema para explicar las interacciones entre los medicamentos sintéticos utilizados y los gérmenes. Encontró, asimismo, un alto grado de especificidad: una pequeña variación en la estructura de la molécula activa producía dramáticos cambios en su potencia antiparasitaria; supuso, como en el caso de las reacciones antígeno/anticuerpo, la presencia de cadenas laterales, esenciales para los procesos biológicos y cuya composición y conformación son diferentes para cada clase de células. Entonces, cada quimioterápico debería estar configurado de tal manera que pudiera combinarse específicamente con las cadenas laterales del parásito y, al mismo tiempo, no unirse o unirse de forma muy débil a las cadenas laterales del huésped.

A estos grupos específicos sobre los que actúa el agente quimioterápico, es lo que Ehrlich llamó receptores (Lancet 2.445, 1915).

Langley, por otro camino, trabajando sobre la acción del curare y de la nicotina sobre la transmisión del impulso nervioso, llegó a consecuencias análogas sobre la especificidad de las llamadas por Langley sustancias receptoras («Proc. Roy. Soc.», 878, 170, 1906, y «J. Physiol.», 39, 235, 1909).

En la mayor parte de los casos, el receptor es un segmento proteínico con un papel fisiológico importante, una enzima por ejemplo. Entonces las interacciones medicamento/receptor están ligadas a las interacciones medicamento/proteína. En estas interacciones los aspectos físico-químicos y estereoquímicos tienen capital importancia.

Las proteínas están constituidas por aminoácidos unidos a través de sus grupos  $\alpha$  amino y  $\alpha$  carboxilo. Poseen por ello una regularidad espacial entre las uniones peptídicas. Dos distancias son importantes:

a) La distancia 5,38 Å entre dos vueltas consecutivas de la  $\alpha$ -hélice.

b) La distancia 3,61 Å, que separa las unidades peptídicas cuando la proteína es extendida al máximo, conocida con el nombre de distancia de identidad. Varios medicamentos tienen, en efecto, entre sus grupos activos una u otra de estas distancias o un múltiplo de ellas: otras, por el contrario, no se adaptan a este modelo.

Las proteínas, por otra parte, no son estructuras rígidas, sino

flexibles o más bien plásticas o elásticas, es decir, no solamente pueden ser deformadas, sino que pueden retornar a su configuración original después que cesa la causa que produce esta deformación.

Además, por efectos cooperativos, la unión de una droga a una subunidad proteica, que provoca un cambio conformacional en la misma, se propaga a otras subunidades haciendo, en principio, más fácil la unión de otra molécula activa a estas otras subunidades.

Hasta muy recientemente los receptores eran considerados como entidades estáticas; se suponía que tanto el medicamento como el receptor poseían estructuras rígidas: una sería como la negativa del otro. Después de aceptar la teoría de Koshlend, se consideraron los receptores como entidades dinámicas; entonces, cuando la droga contacta con el segmento proteico que constituye el receptor, provoca una perturbación reversible en su estructura. Este cambio, en cierto modo una transición alostérica, produce el efecto biológico observado.

De modo análogo a como se ha trabajado para la determinación de los centros catalíticos de las enzimas, se ha intentado el aislamiento de los receptores para estudiar sus interacciones *in vitro*.

Sin embargo, no es conveniente —como indica Koroikovas— ser demasiado optimista, pues el aislamiento de los receptores no explicaría completamente el mecanismo de acción de las moléculas con las que interaccionan.

Se han utilizado diversos métodos para el aislamiento de los receptores. Un método consiste en etiquetar los grupos funcionales del receptor con sustancias que se unan a través de enlaces covalentes, irreversiblemente, y aislar el complejo formado. Se utilizan para ello agentes alquilantes, etc. Este método directo no es específico, pues los agentes empleados no se unen sólo a los grupos funcionales del receptor, sino que lo hacen también en otros lugares. Actualmente se está trabajando en los laboratorios de Miledi utilizando hungarotoxina como agente identificador de receptores colinérgicos.

Fridborg, en 1967, ha determinado por difracción con rayos X la estructura tridimensional del complejo formado por la anhidrasa carbónica *c* y la acetoximercurisulfamida, que es inhibidor de la enzima. Sus resultados han sido confirmados por estudios de resonancia

nuclear magnética. Se han utilizado, asimismo, métodos de estudio conformacional de receptores utilizando agentes radiactivamente marcados que se unen por enlace covalente con el receptor. Asimismo, se utilizan métodos que implican técnicas de difracción de rayos X, dispersión óptica rotatoria, dicroísmo circular, resonancia nuclear magnética, resonancia de espín electrónico, espectroscopía de fluorescencia, etc.

Se han propuesto mapas topográficos de receptores que comprenden contornos superficiales y distribución de cargas, y se han propuesto diversas estructuras para determinados receptores. Así, para receptores de anestésicos locales, Feinstein considera el receptor como un fosfolípido. La unión se produciría por atracción electrostática entre el grupo fosfato del receptor y el grupo amino protónico del anestésico. Eckert, por otra parte, postula que el receptor de la procaina sería de pirofosfato de tiamina.

La topografía de los agentes adrenérgicos ha sido ampliamente estudiada. Los receptores se consideran parte de un sistema adenilciclasa, el cual es estimulado por la norepinefrina, el primer mensajero, y cataliza la conversión de A. T. P. en A. M. P cíclico, el segundo mensajero.

Un grupo de agentes antimaláricos actuaría inhibiendo enzimas implicadas en la biosíntesis de precursores de D. N. A del parásito. Otro grupo forma complejos con el mismo D. N. A. y bloquean la síntesis del D. N. A. y R. N. A. del plasmodio por inhibición de las D. N. A. y R. N. A polimerasas. Así, la 8 aminoquinolina y 4 aminoquinolinas, con un anillo plano, se intercalan entre el par de bases de la doble hélice del D. N. A. y por su cadena lateral se une electrostáticamente a grupos fosfatos.

Se supone que los agentes cancerígenos alquilantes actúan irreversiblemente con el D. N. A., siendo el primer punto de ataque el átomo de la guanina: la alquilación y el subsiguiente Cross-Linking no sólo inhibe la síntesis del D. N. A, sino que causa la separación de guanina con la concomitante formación de un enlace apurínico fácilmente hidrolizable en el grupo ribosa fosfato del D. N. A.

Los antibióticos actúan por diversos mecanismos, inhibición enzimática, supresión de funciones genéticas, quelación, modificación de la permeabilidad de membranas, interferencia de sistemas de

transporte. Así, las cefalosporinas y penicilinas actuarían inhibiendo la transpeptidasa que cataliza la reacción de Cross-Linking de los polímeros lineales de la pared celular. El receptor sería, pues, la misma transpeptidasa que se uniría al antibiótico  $\beta$  lactama a través de un enlace covalente.

La estreptomycinina, las tetraciclinas, cloranfenicol, lincomicina y eritromicina actúan inhibiendo la biosíntesis de proteínas.

Todas estas ideas sobre la estructura de los receptores y, consecuentemente, sobre la manera de actuar las moléculas biológicamente activas están sujetas a cambios, tan pronto los resultados de nuevos hechos experimentales refutan las hipótesis elaboradas. No existe, por ahora, una unificación de criterios y muchas veces las opiniones son contradictorias. Existen pocos hechos totalmente comprobados, aunque las hipótesis creadas hayan sido en muchos casos totalmente útiles en la creación de productos activos; así, el desarrollo espectacular de los quimioterápicos sulfamídicos se ha basado en la hipótesis de Bell y Roblin de que las sulfadrogas son antagonistas de P. A. B. A y compiten con él en el receptor. Sin embargo, esta hipótesis de Bell y Roblin, ya establecida desde 1942, ha sido actualmente modificada, aunque permanece el hecho de la similitud de las distancias interatómicas del P. A. B. A. y las sulfamidas, demostrada tanto por cálculos cuánticos como por difracción de rayos X.

En definitiva, la acción de una molécula biológicamente activa viene determinada (y podría determinarse si se conocieran todas las variables que influyen en el sistema) por su configuración y el tipo de interacción con el receptor.

La interacción tiene lugar a través de distintos tipos de unión. Así, pueden reaccionar por unión electrostática, momentos dipolares, enlaces de hidrógeno, fuerzas de dispersión o enlaces hidrofóbicos.

La interacción electrostática es el resultado de la reacción entre dos sistemas cargados eléctricamente. La energía potencial del conjunto es

$$E = \frac{\varphi_1 \varphi_2}{d D}$$

donde  $\varphi$  es la carga,  $d$  la distancia que separa los dos puntos de carga y  $D$  la constante dieléctrica; dos cargas opuestas separadas

por una distancia de 5 Å en agua, tienen una energía de unas 65 Kcal/mol.

Entre la droga y el sustrato se pueden producir acciones de este tipo en moléculas cargadas a pH fisiológico, como en el caso de amino grupos protonados.

El desigual reparto de un par de electrones entre los átomos de diferente electronegatividad, produce un desplazamiento permanente de la probabilidad de la densidad electrónica en el enlace. Así, un grupo carbonilo tiene un oxígeno cargado negativamente y un carbono positivamente cargado. El dipolo permanente es entonces capaz de interacción con otro dipolo permanente para formar una unión de enlace. La fuerza de esta unión depende de la orientación espacial de los dipolos, su distanciamiento y la intensidad de carga de cada dipolo. La energía del enlace puede expresarse por

$$E = 2 H_a H_b / d^3 D$$

en el que H es el momento dipolar de cada dipolo y  $d$  es la distancia entre los centros de los dos momentos dipolares.

Muchas moléculas, biológicamente activas, tienen grupos carbonilos u otros heteroátomos capaces de crear dipolos. La interacción de dichas estructuras polares con las proteínas pueden, razonablemente, conducir a enlaces dipolares.

Se pueden producir uniones más débiles en la interacción de un dipolo permanente con una molécula no polar, produciéndose la inducción de un dipolo y originándose una interacción doble entre ambos sistemas, que depende en gran medida de la distancia, siendo proporcional a la sexta potencia de  $d$ . Aun cuando la fuerza de este enlace es muy pequeña, es muy importante en ciertas drogas en las que un enlace de débil entidad puede impartir una estereoselectividad biológicamente activa.

El enlace de hidrógeno se forma entre un protón (inicialmente unido por unión covalente a un átomo electronegativo X) y otro átomo electronegativo Y



La energía de unión oscila entre 2 y 10 Kcal/mol.; la longitud de enlace entre 2,5 y 3 Å.

Este tipo de enlace es muy frecuente en los fenómenos medicamento/receptor.

Las fuerzas de dispersión conocidas como fuerzas de London o de Van der Waals son debidas a la interacción del momento eléctrico de una molécula con el momento inducido de otra molécula vecina. El momento eléctrico instantáneo de una molécula, debido a fluctuaciones en la posición de los electrones, induce otro momento eléctrico a la otra molécula, originando una fuerza de atracción cuya energía de enlace es

$$\bar{E} = \frac{-3 \Delta E \alpha^2}{4 d^6}$$

donde  $\Delta E$  es la energía de excitación y  $\alpha$  es la polarizabilidad de cada grupo. La atracción entre dos  $\text{CH}_2$ , separados 5 Å, es de alrededor de 0,1 Kcal/mol. Las fuerzas son aditivas, con lo que la energía de interacción total es la suma de todos los pares de interacción parciales a lo largo de la molécula. Esta naturaleza aditiva de este tipo de enlace indica que pueden obtenerse energías apreciables si un gran número de grupos activos están en contacto.

Las fuerzas de dispersión son muy sensibles a la distancia  $d$ , pues son inversamente proporcionales a  $d^6$ .

La tendencia observada de las funciones no polares de los biopolímeros para evitar el contacto con el agua del medio y asociarse entre ellas, ha sido denominada por Kauzmann («Advan. Prot. Chem.», 14-I-1959) enlace hidrofóbico. El fenómeno parece ser debido a la entropía favorable para las estructuras asociadas no polares, produciéndose un alto grado de ordenación de las moléculas de agua que rodean los grupos no polares, asociadas por puentes de hidrógeno y formando estructuras «cuasi cristalinas» (icebergs).

Las fuerzas que unen las moléculas de agua incluyen fuerzas electrostáticas y de dispersión. La energía es del orden de 5-6 Kcal/gr.

En definitiva, la acción de la molécula activa es función de su configuración y de la interacción con el receptor, es decir, de unas coordenadas de posición, de energía y, eventualmente, de tiempo.

En resumen, un sistema hamiltoniano en la Mecánica clásica. Sin embargo, no es posible utilizar los principios de la Mecánica clásica, pues no son aplicables a la estructura subatómica; es necesario entonces establecer una correlación entre los sistemas clásicos que siguen la Mecánica hamiltoniana y los sistemas subatómicos que siguen la Mecánica cuántica. Si se pudieran establecer unas soluciones de las funciones que rigen un sistema complejo subatómico, se podría deducir su comportamiento y predecir la situación del sistema en el futuro, de modo análogo a lo que es posible hacer utilizando la Mecánica hamiltoniana en un sistema clásico.

El estado dinámico de un sistema clásico viene determinado por su posición —definida por sus coordenadas  $q_1, q_2, \dots, q_R$ — y su velocidad fijada por las derivadas  $\dot{q}_1, \dot{q}_2, \dots, \dot{q}_R$  de aquellas coordenadas con respecto al tiempo.

Para un gran número de sistemas dinámicos, una forma particularmente útil de las leyes de Mecánica clásica es la forma canónica de Hamilton. El estado dinámico de un sistema clásico en un instante dado viene totalmente definido al ser dadas sus  $R$  coordenadas de posición  $q_1, q_2, \dots, q_R$  y sus  $R$  momentos conjugados correspondientes  $p_1, p_2, \dots, p_R$ . La función de Hamilton sería:

$$H \equiv H(q_1, \dots, q_R; p_1, \dots, p_R; t) = \sum_{r=1}^R \dot{q}_r \frac{\partial L}{\partial \dot{q}_r} - L.$$

Las ecuaciones del movimiento en forma canónica serán:

$$\dot{q}_r = \frac{\partial H}{\partial p_r}, \quad \dot{p}_r = - \frac{\partial H}{\partial q_r} \quad (r = 1, 2, \dots, R)$$

que son ecuaciones diferenciales de primer orden. Basta conocer las coordenadas y los momentos en el instante inicial para determinar su valor en cualquier instante posterior.  $L$  es la diferencia entre la energía cinética  $T$  función cuadrática homogénea de las coordenadas  $\dot{q}$ , y la energía potencial  $V$ ;  $H = T + V$  es la energía total del sistema expresada en función de  $q$  y  $p$ . Generalizando, se conviene en todos los casos considerar a  $H$  como la energía total del sistema.

La Mecánica clásica se fundamenta en el principio de que un sistema dinámico puede considerarse como un conjunto de partículas cuyas masas, velocidades y posiciones pueden determinarse con precisión en cualquier instante. suponiendo que se conocen las fuerzas entre las partículas y que pueden resolverse las ecuaciones de movimiento.

Las características de la Mecánica cuántica que rige el comportamiento de partículas subatómicas es el hecho experimental de que el valor de una cantidad física no puede determinarse con certeza; por ejemplo, la posición de una partícula en un instante dado. En general, sólo puede darse la distribución de probabilidades que se obtendría en un gran número de medidas de dicha cantidad. A menudo es posible restringir la variación de los valores probables de una cantidad particular, pero solamente a expensas de la precisión con que pueden determinarse otras variables. Esta situación es la que describe el conocido principio de incertidumbre de Heisenberg.

La fundación de la Mecánica cuántica se sitúa entre los años 1923 y 1927. Han sido propuestas casi simultáneamente dos formulaciones equivalentes: la Mecánica de matrices y la Mecánica ondulatoria.

La Mecánica de matrices de Heisenberg, Born y Jordán abandona la noción de órbitas electrónicas, que no son físicamente observables. Partiendo exclusivamente de datos físicamente observables, tales como la frecuencia y las intensidades de la radiación emitida por los átomos, la teoría asocia a cada magnitud física una cierta matriz; al contrario de las magnitudes del álgebra ordinaria, estas matrices obedecen a un álgebra no conmutativa; siendo en este punto esencial, en el que la nueva mecánica se diferencia de la Mecánica clásica.

La Mecánica ondulatoria de Schrödinger aparece de modo totalmente diferente. Tiene por origen los trabajos de L. de Broglie sobre las ondas de materia. La dualidad onda-corpúsculo es una propiedad general de los objetos microscópicos. La materia presenta, como la luz, un doble aspecto ondulatorio y corpuscular. Las pretensiones de L. de Broglie sobre la naturaleza ondulatoria de la materia serían confirmadas muy directamente algunos años más tarde por el descubrimiento de fenómenos de difracción análogos a los de la óptica ondulatoria. Schrödinger, al generalizar esta noción de ondas de materia, descubrió la ecuación de propagación de la función de onda

que representa el sistema cuántico dado; una regla de correspondencia muy sencilla permite deducir esta ecuación fundamental de la función de Hamilton del sistema clásico correspondiente. La ecuación de Schrödinger constituye el elemento esencial de la Mecánica ondulatoria.

Como demostró Schrödinger, la Mecánica ondulatoria y la Mecánica de matrices son equivalentes. Son dos formulaciones particulares de una teoría que se puede exponer en términos muy generales. La edificación de este formalismo general de la teoría cuántica se debe principalmente a Dirac. La teoría cuántica así obtenida es una teoría no relativista de las partículas materiales.

De todas las formas de exponer la teoría cuántica, la que utiliza el formalismo es, sin duda, la más elegante y la más satisfactoria. Necesita, sin embargo, el manejo de un simbolismo matemático cuyo carácter abstracto corre el peligro de enmascarar la realidad física que representa. La Mecánica ondulatoria, que utiliza el lenguaje más corriente de las ondas y de las ecuaciones en derivadas parciales, se presta mejor a un primer contacto. Además, esta forma de la teoría cuántica es la más frecuentemente utilizada para sus aplicaciones.

Todo pone de relieve la notable semejanza entre las propiedades de la luz y las de la materia. Sin embargo, hay que observar una diferencia importante: incluso en las situaciones más sencillas, el número de fotones puede variar a lo largo del tiempo por emisión o por absorción: por el contrario, el número de electrones y, con mayor generalidad, el número de partículas materiales elementales permanece constante.

En realidad no se trata de una ley de conservación absoluta, y la disparidad entre la luz y la materia no es tan acusada como acabamos de indicar, pero, si nos limitamos a los fenómenos de la Física atómica, donde los núcleos son estables y los intercambios de energía son inferiores al umbral de creación de los pares electrón-positrón, se mantiene la ley de conservación.

La existencia de esta ley facilita en gran manera la elaboración e interpretación de la teoría cuántica de la materia. Los distintos sistemas cuánticos que consideramos están constituidos por un número perfectamente determinado de partículas materiales. El sistema más sencillo es el de una partícula, por ejemplo, un electrón, en

un campo de fuerzas exteriores; la onda asociada a la partícula en cada instante  $t$  es una función  $\psi(r; t)$  de las coordenadas de posición de esta partícula. El átomo de hidrógeno es un sistema de dos partículas, electrón y protón, en mutua interacción; la onda asociada  $\psi(r_e, r_p; t)$  depende de las coordenadas de posición  $r_e$  y  $r_p$  de estas dos partículas. Un átomo complejo está formado por un núcleo de carga  $Z_e$  definido por su posición  $R$  y por  $Z$  electrones cuyas posiciones vienen fijadas, respectivamente, por los vectores  $r_1, r_2, \dots, r_z$ ; la onda asociada es una función  $\psi(R, r_1, r_2, \dots, r_z; t)$ .

La intensidad en un punto y en un instante determinados de la onda asociada a una partícula da la probabilidad de encontrar la partícula en ese punto y en ese instante. De forma más general, se postula que la función de onda  $\psi$  de un sistema cuántico define completamente su estado dinámico, es decir, que todo lo que se puede prever acerca de las distintas propiedades dinámicas del sistema en un instante dado  $t$ , se deduce del conocimiento de  $\psi$  en ese instante. El problema central de la teoría es entonces el siguiente: conociendo la función de onda en un instante inicial dado  $t_0$ , determinar esta función en cualquier instante posterior. Para esto hay que conocer la ecuación de la onda  $\psi$ .

Ningún razonamiento deductivo permite llegar a esta ecuación. Al igual que toda ecuación de la física matemática, ésta ecuación se debe postular y su única justificación reside en el éxito de la confrontación de sus predicciones con los resultados experimentales. Sin embargo, la elección de la ecuación de onda queda limitada por un cierto número de condiciones a priori con el fin de que se conserve la interpretación anteriormente definida de  $\psi$ .

La ecuación debe ser lineal y homogénea; de esta forma la onda posee la propiedad de superposición característica de las ondas en general, es decir, que si  $\psi_1$  y  $\psi_2$  son soluciones de la ecuación, cualquier combinación lineal  $\lambda_1 \psi_1 + \lambda_2 \psi_2$  de estas funciones es igualmente una solución.

Debe ser una ecuación diferencial de primer orden con respecto al tiempo; así, el conocimiento de  $\psi$  en un instante inicial dado basta para determinar toda su evolución posterior, de acuerdo con la hipótesis de que el estado dinámico del sistema físico está enteramente determinado por  $\psi$ .

que representa el sistema cuántico dado; una regla de correspondencia muy sencilla permite deducir esta ecuación fundamental de la función de Hamilton del sistema clásico correspondiente. La ecuación de Schrödinger constituye el elemento esencial de la Mecánica ondulatoria.

Como demostró Schrödinger, la Mecánica ondulatoria y la Mecánica de matrices son equivalentes. Son dos formulaciones particulares de una teoría que se puede exponer en términos muy generales. La edificación de este formalismo general de la teoría cuántica se debe principalmente a Dirac. La teoría cuántica así obtenida es una teoría no relativista de las partículas materiales.

De todas las formas de exponer la teoría cuántica, la que utiliza el formalismo es, sin duda, la más elegante y la más satisfactoria. Necesita, sin embargo, el manejo de un simbolismo matemático cuyo carácter abstracto corre el peligro de enmascarar la realidad física que representa. La Mecánica ondulatoria, que utiliza el lenguaje más corriente de las ondas y de las ecuaciones en derivadas parciales, se presta mejor a un primer contacto. Además, esta forma de la teoría cuántica es la más frecuentemente utilizada para sus aplicaciones.

Todo pone de relieve la notable semejanza entre las propiedades de la luz y las de la materia. Sin embargo, hay que observar una diferencia importante: incluso en las situaciones más sencillas, el número de fotones puede variar a lo largo del tiempo por emisión o por absorción; por el contrario, el número de electrones y, con mayor generalidad, el número de partículas materiales elementales permanece constante.

En realidad no se trata de una ley de conservación absoluta, y la disparidad entre la luz y la materia no es tan acusada como acabamos de indicar, pero, si nos limitamos a los fenómenos de la Física atómica, donde los núcleos son estables y los intercambios de energía son inferiores al umbral de creación de los pares electrón-positrón, se mantiene la ley de conservación.

La existencia de esta ley facilita en gran manera la elaboración e interpretación de la teoría cuántica de la materia. Los distintos sistemas cuánticos que consideramos están constituidos por un número perfectamente determinado de partículas materiales. El sistema más sencillo es el de una partícula, por ejemplo, un electrón, en

un campo de fuerzas exteriores; la onda asociada a la partícula en cada instante  $t$  es una función  $\psi(r; t)$  de las coordenadas de posición de esta partícula. El átomo de hidrógeno es un sistema de dos partículas, electrón y protón, en mutua interacción; la onda asociada  $\psi(r_e, r_p; t)$  depende de las coordenadas de posición  $r_e$  y  $r_p$  de estas dos partículas. Un átomo complejo está formado por un núcleo de carga  $Z_e$  definido por su posición  $R$  y por  $Z$  electrones cuyas posiciones vienen fijadas, respectivamente, por los vectores  $r_1, r_2, \dots, r_z$ ; la onda asociada es una función  $\psi(R, r_1, r_2, \dots, r_z; t)$ .

La intensidad en un punto y en un instante determinados de la onda asociada a una partícula da la probabilidad de encontrar la partícula en ese punto y en ese instante. De forma más general, se postula que la función de onda  $\psi$  de un sistema cuántico define completamente su estado dinámico, es decir, que todo lo que se puede prever acerca de las distintas propiedades dinámicas del sistema en un instante dado  $t$ , se deduce del conocimiento de  $\psi$  en ese instante. El problema central de la teoría es entonces el siguiente: conociendo la función de onda en un instante inicial dado  $t_0$ , determinar esta función en cualquier instante posterior. Para esto hay que conocer la ecuación de la onda  $\psi$ .

Ningún razonamiento deductivo permite llegar a esta ecuación. Al igual que toda ecuación de la física matemática, ésta ecuación se debe postular y su única justificación reside en el éxito de la confrontación de sus predicciones con los resultados experimentales. Sin embargo, la elección de la ecuación de onda queda limitada por un cierto número de condiciones a priori con el fin de que se conserve la interpretación anteriormente definida de  $\psi$ .

La ecuación debe ser lineal y homogénea; de esta forma la onda posee la propiedad de superposición característica de las ondas en general, es decir, que si  $\psi_1$  y  $\psi_2$  son soluciones de la ecuación, cualquier combinación lineal  $\lambda_1 \psi_1 + \lambda_2 \psi_2$  de estas funciones es igualmente una solución.

Debe ser una ecuación diferencial de primer orden con respecto al tiempo; así, el conocimiento de  $\psi$  en un instante inicial dado basta para determinar toda su evolución posterior, de acuerdo con la hipótesis de que el estado dinámico del sistema físico está enteramente determinado por  $\psi$ .

Por otro lado, las previsiones de la teoría deben coincidir con las de la Mecánica clásica en el campo de validez de ésta última; es decir, cuando nos encontramos en la proximidad de la óptica geométrica, la ecuación debe conducir a las mismas leyes del movimiento de los paquetes de onda que la teoría de Broglie. Esto nos sugiere la existencia de una analogía formal entre esta ecuación y ciertas ecuaciones de la Mecánica clásica (principio de correspondencia).

Podemos establecer tres puntos fundamentales en la Mecánica cuántica:

1.º Un sistema queda definido en Mecánica cuántica cuando se especifica una función de onda  $\psi$  finita, que tenga un valor único y que sea función continua de las coordenadas del sistema.

Si las coordenadas son  $q_1, q_2, \dots, q_n$ , la probabilidad de encontrar el sistema en el intervalo

$$q_1 - q_1 + d q_1, q_2 - q_2 + d q_2, \dots, q_n - q_n + d q_n,$$

es entonces igual a  $\psi^* \psi d \psi$  ( $\psi^*$  es la conjugada de  $\psi$ ) y  $\delta_T$  el producto  $d q_1, d q_2, \dots, d q_n$ , es decir, un elemento de volumen.

Por otra parte, debe ser posible integrar  $\psi^* \psi \delta_T$  sobre cualquiera de las coordenadas  $q$ .

La idea de probabilidad se introduce en este postulado y, de acuerdo con él, la probabilidad de encontrar un sistema en un determinado estado depende del cuadrado del valor absoluto de la cantidad. Entonces es posible encontrar regiones en las que por causa del solapamiento,  $\psi^2$  sea igual a 0, debido a que las funciones de onda en las regiones son de signo opuesto. Este es un fenómeno de la Mecánica clásica que indica que las ecuaciones diferenciales que describen la amplitud de la onda en la Mecánica clásica son de forma idéntica.

2.º Si  $\psi_1$  y  $\psi_2$  representan los estados posibles de un sistema, también podría representarlos:

$$\psi_3 = q_1 \psi_1 + q_2 \psi_2$$

donde  $q_1$  y  $q_2$  son constantes. Este es el llamado principio de superposición. Este principio es una consecuencia del hecho de que la fun-

ción de onda puede obtenerse como solución de una ecuación diferencial lineal. Cada solución de esta ecuación corresponde a un posible estado del sistema y la combinación lineal de las funciones que satisfacen la ecuación sería también una posible solución.

3.º Si consideramos la función  $\frac{\partial \psi}{\partial t}$ , es decir, la derivada de la función  $\psi$  respecto a  $t$ , podemos decir que el operador  $\frac{\partial}{\partial t}$  actuando sobre la función  $\psi$  da la función  $\frac{\partial \psi}{\partial t}$ . De forma general, si una determinada operación permite hacer corresponder a cada función  $\psi$  una y sólo una función  $\psi'$  perfectamente determinada, se dice que  $\psi'$  es la función obtenida haciendo actuar el operador  $f$  sobre  $\psi$  y se escribe:

$$\psi' = f\psi.$$

Entre los operadores susceptibles de actuar sobre las funciones de onda asociadas a una partícula se pueden indicar:

a) Los operadores diferenciales

$$\frac{\partial}{\partial x}, \frac{\partial}{\partial y}, \frac{\partial}{\partial z}$$

b) Los operadores cuya acción consiste en multiplicar la función de onda  $\psi$  por otra función  $f(r, t)$ .

Un ejemplo típico de operador es el operador laplaciano.

$$\Delta \equiv \nabla^2 \equiv (\nabla \cdot \nabla) = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$$

formado por la suma y producto de dos operadores y que puede considerarse como el producto escalar, por sí mismo, del vector operador gradiente

$$\nabla = \left( \frac{\partial}{\partial x}, \frac{\partial}{\partial y}, \frac{\partial}{\partial z} \right)$$

Si la función es tal que es importante el orden de factores, el operador ha de construirse de tal manera que:

$$\int \psi'_m \hat{f} \psi_n \delta_T = \int \psi'_n \hat{f} \psi_m \delta_T$$

lo que expresa que el operador es hermítico siendo  $\psi_m$  y  $\psi_n$  las funciones de onda diferentes del mismo sistema.

En la Mecánica clásica, un sistema hamiltoniano en su forma más reducida viene expresado por

$$T + V = E$$

donde  $E$  es la energía total y  $T$  y  $V$  son las energías cinética y potencial, si se considera una partícula de masa  $m$  en movimiento a lo largo del eje  $X$ , en un campo de potencia  $V$  y la velocidad de  $v$ , y usando la noción de momento  $p = m v$ , obtenemos

$$\frac{p^2}{2m} + V = E$$

si se reemplaza el momento  $p$  por el operador diferencial

$$\hat{p} = \frac{h}{2\pi i} \frac{d}{dx}$$

siendo  $h$  la constante de Plank e  $i = \sqrt{-1}$ , la ecuación se convierte en

$$-\frac{h^2}{8\pi^2 m} \frac{d^2}{dx^2} + V = E.$$

Si este operador se hace actuar sobre la función de onda  $\psi$  se obtiene

$$\left( -\frac{h^2}{8\pi^2 m} \frac{\partial^2}{\partial x^2} + V \right) \psi = E \psi$$

0

$$\frac{\partial^2 \psi}{\partial x^2} + \frac{8 \pi^2 m}{h^2} (E - V) \psi = 0$$

si se considera que la partícula se mueve en un espacio de tres dimensiones, la ecuación de onda será

$$\frac{\partial^2 \psi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \psi}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \psi}{\partial z^2} + \frac{8 \pi^2 m}{h^2} (E - V) \psi = 0$$

o utilizando el concepto de operador laplaciano

$$\nabla^2 \psi + \frac{8 \pi^2 m}{h^2} (E - V) \psi = 0$$

$\psi$  es función de las coordenadas del sistema; representa la amplitud de la onda asociada a la partícula, no tiene significado físico ni tampoco su conjugada  $\psi'$  (en la cual  $i$  se cambia por  $-i$ ). La única significación física es la de  $\psi^2 = (\psi \cdot \psi')$ , que representa la probabilidad de encontrar la partícula en un punto determinado del espacio; cuanto mayor sea  $\psi^2$ , mayor será la probabilidad de encontrar la partícula en dicho punto.

La ecuación de Schrödinger puede expresarse también por

$$H \psi = E \psi$$

y expresa el hecho de que la energía  $E$  del electrón es constante.

La ecuación de Schrödinger para el electrón  $n$  un átomo de número atómico  $Z$  es

$$\nabla^2 \psi + \frac{8 \pi^2 m}{h^2} \left( E + \frac{Z e^2}{r} \right) \psi = 0$$

en la que el término  $\frac{Z e^2}{r}$  representa la energía potencial de atracción entre el núcleo de carga  $+ Z e$  y el electrón de carga  $- e$ .

Como la energía potencial de atracción entre el electrón y el núcleo tiene una configuración esférica, la ecuación puede ser representada en coordenadas polares; entonces las soluciones comprenden dos componentes angulares y un componente radial; la relación entre las coordenadas cartesianas y polares es

$$x = r \operatorname{sen} \theta \cos \phi$$

$$y = r \operatorname{sen} \theta \operatorname{sen} \phi$$

$$z = r \cos \theta$$

entonces  $\psi$  puede ser expresada por

$$\psi = R(r) \Theta(\theta) \Phi(\phi).$$

Las soluciones aceptables del término radial  $R$  requieren un número  $n$  con un valor entero. Es un número cuántico que determina la distancia de la localización más probable del electrón al núcleo. Las soluciones aceptables de  $\theta$  y  $\phi$  requieren dos constantes con valores enteros  $l$  y  $m$  (número cuántico acimutal y el número cuántico magnético). El cuarto número cuántico  $s$  es el correspondiente al «spin» con dos valores posibles:

$$S = +\frac{1}{2}, -\frac{1}{2}.$$

La energía orbital depende de  $n$  y  $l$ , pero no de  $m$ . En el caso especial del hidrógeno, la energía sólo depende de  $n$ :

$$E = \frac{Z^2 e^2}{2 r_0 n^2}$$

siendo  $r_0$  el radio de la primera órbita de hidrógeno.

La forma matemática de las funciones de onda que son soluciones de la ecuación de ondas del átomo de hidrógeno se muestra en la siguiente tabla:

$n$	$l$	$m$	$R(r)$	$\Theta(\theta) \Phi(\phi)$	Símbolo de la función
1	0	0	$2 \left( \frac{Z}{a} \right)^{3/2} e^{-Zr/a_0}$	$\left( \frac{1}{4\pi} \right)^{1/2}$	$1s$
2	0	0	$\left( \frac{Z}{2a_0} \right)^{3/2} \left( 2 - \frac{Zr}{a_0} \right) e^{-Zr/2a_0}$	$\left( \frac{1}{4\pi} \right)^{1/2}$	$2s$
2	1	0	$\frac{1}{\sqrt{3}} \left( \frac{Z}{2a_0} \right)^{3/2} \left( \frac{Zr}{a_0} \right) e^{-Zr/2a_0}$	$\left( \frac{3}{4\pi} \right)^{1/2} \cos \theta$	$2p_z$
2	1	$\pm 1$	$\left\{ \frac{1}{\sqrt{3}} \left( \frac{Z}{2a_0} \right)^{3/2} \left( \frac{Zr}{a_0} \right) e^{-Zr/2a_0} \right.$	$\left( \frac{3}{4\pi} \right)^{1/2} \sin \theta \cos \phi$	$2p_x$
2	1			$\left. \frac{1}{\sqrt{3}} \left( \frac{Z}{2a_0} \right)^{3/2} \left( \frac{Zr}{a_0} \right) e^{-Zr/2a_0} \right\}$	$\left( \frac{3}{4\pi} \right)^{1/2} \sin \theta \sin \phi$

La inclusión de la carga nuclear  $Z$  hace apropiadas estas funciones para sistemas atómicos de un solo electrón, sistemas hidrogenoides.

Cuando se intenta resolver la ecuación de Schrödinger para un átomo que contenga más de un electrón, no es posible obtener soluciones exactas  $p, j$  para el helio, el hamiltoniano vale

$$H = \frac{\hbar^2}{2m} [\nabla_1^2 + \nabla_2^2] - \frac{2e^2}{r_1} - \frac{2e^2}{r_2} + \frac{e^2}{r_1 r_2}$$

el último término  $\frac{e^2}{r_1 r_2}$  representa la energía potencial de repulsión entre el electrón 1 y el 2 y contiene las  $p$  coordenadas de ambos, lo que hace que no se puedan separar las variables.

Se utilizan métodos aproximados para resolver la ecuación de Schrödinger para átomos con  $Z$  electrones. El método del campo anticonsistente de Hatree transforma el problema de  $Z$  electrones en  $Z$  problemas de un electrón. Si se considera constante el término de las repulsiones mutuas entre electrones, se transforma el sistema de electrones en un sistema de partículas independientes. Entonces

Los electrones ocupan sus O. M. con arreglo a las mismas restricciones impuestas a los electrones en orbitales atómicos.  $\psi^2$  mide la probabilidad de encontrar al electrón en un lugar del espacio. Esto permite dibujar el contorno de probabilidad y conceptualizar las regiones de alta o baja probabilidad (o carga).

Los orbitales moleculares  $\psi$  se obtienen en forma de combinaciones lineales de los orbitales atómicos  $\Phi$ :

$$\psi = C_a \psi_a + C_b \psi_b \dots C_n \psi_n \quad (1)$$

los coeficientes del desarrollo C deben escogerse de modo que hagan mínima la energía

$$\frac{\partial E}{\partial C_i, i=1 \dots n} = 0 \quad (2)$$

de acuerdo con el principio de variaciones.

Los términos de energía cinética y potencial en la ecuación de Schrödinger pueden ser expresados en términos del operador hamiltoniano H, que no es el hamiltoniano verdadero, sino el hamiltoniano Hatree Fock. Para un estado estacionario (no dependiente del tiempo) la ecuación de Schrödinger se expresa por

$$H \psi = E \psi \quad (3)$$

entonces

$$(H - E) \psi = 0 \quad (4)$$

expresando (4) en términos de orbitales atómicos:

$$C_a (H - E) \psi_a + C_b (H - E) \psi_b = 0 \quad (5)$$

como  $\psi^2$  es la probabilidad de encontrar el electrón en un punto del espacio, la probabilidad de encontrarle en todo el espacio es

$$\int \psi^2 d\tau = 1.$$

Entonces, multiplicando la ecuación (5) por  $\psi_a$  y  $\psi_b$  e integrando

$$C_a \int \psi_a (H - E) \psi_a d\tau + C_b \int \psi_a (H - E) \psi_b d\tau = 0 \quad (6)$$

$$C_a \int \psi_b (H - E) \psi_a d\tau + C_b \int \psi_b (H - E) \psi_b d\tau = 0 \quad (7)$$

si se utilizan las notaciones standard

$$\alpha_i = \int \psi_i H \psi_i d\tau \quad (a-1)$$

$$\beta_{i,j} = \int \psi_i H \psi_j d\tau \quad (a-2)$$

$$S_{i,j} = \int \psi_i \psi_j d\tau \quad (a-3)$$

$$E = \int \psi_i E \psi_i d\tau \quad (a-4)$$

las ecuaciones (6) y (7) toman la forma

$$\begin{aligned} C_a (\alpha_a - E) + C_b (\beta_{ab} - E S_{ab}) &= 0 \\ C_a (\beta_{ba} - E S_{ba}) + C_b (\alpha_b - E) &= 0 \end{aligned} \quad (8)$$

que suponen un sistema de dos ecuaciones con las incógnitas de los coeficientes  $C_a$ ,  $C_b$  y  $E$ .

Las soluciones diferentes a  $C_a = C_b = 0$  pueden ser obtenidas solamente si los multiplicadores de  $C_a$  y  $C_b$  en (7), expresados en forma de determinantes son cero, es decir,

$$\begin{vmatrix} \alpha_a - E & \beta_{ab} - E S_{ab} \\ \beta_{ba} - E S_{ba} & \alpha_b - E \end{vmatrix} = 0 \quad (9)$$

este determinante de segundo grado en  $E$ , cuando se resuelve da dos raíces que son dos valores de  $E$ ; eligiendo el menor (principio de las variaciones) se sustituye en (7) dando soluciones para  $C_a$  y  $C_b$ , las cuales son ahora soluciones para (5). En el caso considerado de dos átomos, la solución de la ecuación (5) da la energía más baja que representa un orbital enlazante. La segunda solución de  $E$ , sustituida en (7) y en (5), dan

$$\psi = C_a^1 \psi_a - C_b^1 \psi_b \quad (10)$$

el O. M. expresado por (10) representa el orbital antienlazante y es, en primera aproximación, el primer estado excitado del O. M.

## APROXIMACIÓN DE HÜCKEL

Para el etileno podemos escribir para O. M. una combinación lineal de orbitales  $\psi_1$  y  $\psi_2$ :

$$\psi = C_1 \phi_1 + C_2 \phi_2. \quad (11)$$

La ecuación de onda  $H \psi = E \psi$  contiene ahora un operador hamiltoniano referido solamente a los electrones  $\pi$ . Se supone conocida la estructura del enlace  $\sigma$ , basada en los orbitales  $S p^2$  del carbono

Para los orbitales  $\pi$  tenemos, pues, el determinante secular

$$\begin{vmatrix} \alpha_1 - E & \beta_{12} - E S_{12} \\ \beta_{21} - E S_{21} & \alpha_2 - E \end{vmatrix} = 0. \quad (12)$$

El término  $\alpha$  es la integral de Coulomb. Se presupone generalmente que es la energía necesaria para separar el electrón del orbital. Como el sistema  $\pi$  en el etileno está constituido de núcleos idénticos (un núcleo de carbono y el resto de los electrones) todos los términos  $\alpha$  se consideran iguales,  $\alpha_1 = \alpha_2 = \dots$

El término  $\beta$  es llamado integral de resonancia. Representa la energía de interacción de dos orbitales atómicos  $\phi_1$  y  $\phi_2$ . Puesto que la energía depende de la distancia entre los dos orbitales, la energía de los orbitales  $\pi$  de átomos no unidos por enlaces  $\sigma$  será pequeña. Esta energía puede ser negligida, entonces  $\beta_{ij} = 0$ , cuando  $i$  y  $j$  no están formalmente unidos. Cuando  $i$  y  $j$  están unidos, como en el caso del etileno, todos los valores  $\beta$  son iguales en átomos idénticos.

El término  $S$  se denomina integral de solapamiento. Si los orbitales están normalizados, entonces  $S_{ij} = 1$ . Para distancias largas entre los dos orbitales,  $S_{ij} = 0$ . Si los átomos  $i$  y  $j$  están unidos en un enlace  $\sigma$ , se puede suponer, para simplificar,  $S_{ij} = 0$ .

Usando estas aproximaciones:

$$\begin{vmatrix} \alpha_1 - E & \beta_{12} \\ \beta_{21} & \alpha_2 - E \end{vmatrix} = 0$$

los términos de la diagonal principal contienen las integrales de Coulomb y las energías, los términos integrales de resonancia forman la diagonal secundaria;  $\alpha$  y  $\beta$  son negativos y usualmente se expresan cada uno en kilocalorías por mol. o en electrón-voltios (un electrón-voltio = 23,06 Kcal/mol.).

Una vez se han determinado los niveles de energía resolviendo la ecuación, los electrones disponibles se introducen en estos niveles uno a uno, empezando por el más bajo y colocando dos electrones por orbital de acuerdo con el principio de exclusión de Pauli. Si hay pocos electrones para llenar un conjunto de orbitales moleculares degenerados, se hace uso de la regla de Hund, de acuerdo con la cual los electrones permanecen en diferentes orbitales, con «spins» paralelos, tanto como es posible durante la construcción de la estructura electrónica (proceso Aufbau).

### MÉTODOS S. C. F

En la teoría de Hückel no se considera la repulsión electrón-electrón y se toma un hamiltoniano generalizado para reflejar el potencial de un electrón  $\pi$  en el campo de su núcleo. En la teoría del campo autoconsistente (S. C. F, Self Consistent Field) se tienen en cuenta estas interacciones en varios grados, dependiendo del nivel de sofisticación de los métodos.

Utilizando en lugar del operador de Hückel para el operador F de la ecuación:

$$F \psi = E \psi$$

las expresiones derivadas por Lennard-Jones («Proc. Roy. Soc. London», A-198, 1, 14, 1949); Hall («Proc. Roy. Soc. London», A-205, 541, 1951), y Rootham («Rev. Mod. Phys.», 23, 69, 1951):

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^e + \sum_{\rho} \sum_{\sigma} P_{\rho\sigma} [(u \nu | \rho \sigma) - \frac{1}{2} (u \rho | \nu \sigma)]$$

siendo  $H^e$  el hamiltoniano del núcleo para un electrón, el cual con-

siste en un operador de energía cinética para un electrón y la energía potencial entre un electrón y todos los núcleos de la molécula

$$H^e = \frac{-\hbar^2}{2m} \nabla^2 + \sum_A V_A,$$

si se incluyen todos los electrones,  $V_A$  es el potencial núcleo-electrón que vale  $\frac{-Z_A e^2}{r_{\lambda}}$ , siendo  $Z_A$  la carga nuclear. En un modelo de electrones  $\pi$ ,  $V_A$  sería la energía potencial del núcleo junto con la repulsión de los electrones  $\sigma$ .

El hamiltoniano completo  $H$  estaría constituido por los términos del núcleo y la energía potencial de los electrones

$$\mathcal{H} = \sum_i H^e(i) + \sum_{i < j} e^2/r_{ij}.$$

En unidades atómicas (carga y masa del electrón y  $\hbar = 1$ ).

$$\mathcal{H} = - \sum_i \frac{1}{2} \nabla_i^2 + \sum_A V_A + \sum_{i < j} r_{ij}^{-1}$$

los términos restantes del valor de  $\Gamma_{\mu\nu}$  expresan el efecto de la interacción electrónica:

$$(\mu\nu | \rho\sigma) = \int \int \varphi_\mu(1) \varphi_\nu(1) (e^2/r_{12}) \varphi_\rho(2) \varphi_\sigma(2) d v_1 d v_2$$

significa la repulsión entre un electrón distribuido en el espacio de acuerdo con la función  $\varphi_\mu \varphi_\nu(1)$  y un segundo electrón que tiene la distribución  $\varphi_\rho \varphi_\sigma(2)$ ; el término final es del orden de enlace  $P_{\rho\sigma}$  que vale

$$P_{\rho\sigma} = 2 \sum_k c_{k\rho} c_{k\sigma},$$

en principio existe una dificultad:  $\Gamma_{\mu\nu}$  depende del orden de enlace  $\varphi(r)$  y éste sólo puede conocerse conociendo previamente los coeficientes  $C$ , pero éstos a su vez sólo se conocen exactamente cuando se han resuelto las expresiones

$$|\Gamma_{\mu\nu} - E S_{\mu\nu}| = 0,$$

Por ello las ecuaciones deben ser resueltas iterativamente, eligiendo los mejores valores de los coeficientes  $C_{\nu}$ .

Otra dificultad es la resolución de las integrales implicadas en  $F_{\mu\nu}$ .

Excepto para átomos con un electrón, los orbitales atómicos no son función simple de la distancia del electrón al núcleo; los valores  $\varphi(r)$  varía como la  $\exp(-Kr)$ . La más adecuada expresión para construir los orbitales atómicos viene dada por los orbitales de Slater:

$$\chi_{nlm}(k, r) = N r^{n-1} \exp(-k r) Y_{lm}(\theta, \phi)$$

donde  $n$  es un número entero que corresponde al número cuántico principal. El valor de  $Y_{lm}(\theta, \phi)$  son las funciones armónicas esféricas que describen la variación angular del orbital y es determinado por los números cuánticos  $l$  y  $m$ .

Si se utilizan los orbitales de Slater en la expresión típica de L. C. A. O.:

$$\psi = \sum_{\nu} c_{\nu} \varphi_{\nu}$$

es decir,  $\varphi_{\nu}$  se toman como  $\chi$  o una combinación lineal de estas funciones, entonces es difícil evaluar las integrales implicadas, incluso en computadoras rápidas; una de las razones de utilizar los esquemas aproximados en la teoría S. C. F., es obviar la necesidad de calcular dichas integrales.

La importancia de no considerar la integral de solapamiento es que permite reducir el número de integrales a tener en cuenta.

El número de orbitales moleculares obtenidos en la L. C. A. O. es igual al número de orbitales atómicos. Si la molécula tiene  $Zn$  electrones, el número de orbitales atómicos, mínimo necesario, será  $N$ ; en realidad consistirá, al menos, en los orbitales atómicos que están ocupados por electrones en el estado fundamental de los átomos. Así, para hidrocarburos, existirán un orbital por cada hidrógeno y cinco por cada átomo de carbono ( $1s$ ,  $2s$ ,  $2p_x$ ,  $2p_y$ ,  $2p_z$ ). En ausencia de simetría, en S. C. F., con  $N$  orbitales, se requiere el cálculo de  $N^4$  integrales y la resolución de  $N$  ecuaciones seculares.

Si se utilizan medios empíricos, pueden calcularse moléculas de mayor tamaño. Si se consideran solamente las capas externas (por

ejemplo, las 1s del carbono son muy poco afectadas en la formación del enlace), puede reducirse el número de orbitales atómicos empleados en el cálculo. Otra justificación del método S. C. F. aproximado es que el cálculo exacto Hatree-Fock da valores inexactos, a causa de que no es solución exacta de la ecuación de Schrödinger. Por ejemplo, según el método de Hatree-Fock, el  $F_2$  sería inestable (Wahl, «J. Mem. Phys.» 41, 2600, 1964). Sin embargo, en un cálculo empírico, en el que se utilizan parámetros que dan valores adecuados para los datos experimentales, los resultados obtenidos son mejores.

Así, la integral de solapamiento, para el benceno por ejemplo, vale 0,25 en el caso de los orbitales  $n$  de los átomos de C vecinos y son la retención de los términos correspondientes a la integral de solapamiento, las energías de los orbitales ocupados vale, para el caso del butadieno,  $E_1 = \alpha + 1,152 Y$  y  $E_2 = \alpha + 0,535 Y$ , siendo  $Y = \beta - S_{22}$ , en lugar de  $E_1 = \alpha + 1,62 \beta$  y  $E_2 = \alpha + 0,62 \beta$ .

En el cálculo de coeficientes, la inclusión de estas integrales no cambia la relación de los coeficientes orbitales. Por tanto, no cambian tampoco las densidades de carga ni el orden de enlace en los hidrocarburos conjugados; sin embargo, para moléculas con heteroátomos no se verifica igualmente, pues los valores de  $\alpha$  y  $S$  no son los mismos.

La Z. D. O. (Zero Differential Overlap) (según la nomenclatura inglesa) fue iniciada por Pariser y Parr («J. Chem. Phys.», 21, 767, 1953, y 21, 466, 1953) y Pople («Trans. Faraday Soc.», 49, 1375, 1953).

$$\text{Si } (\mu \mu | \nu \nu) \equiv \gamma_{\mu\nu}$$

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^e + \sum_{\rho} \sum_{\sigma} P_{\rho\sigma} [(u \nu | \rho \sigma) - \frac{1}{2} (u \rho | \nu \sigma)]$$

toma la forma

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^e - \frac{1}{2} P_{\mu\nu} \gamma_{\mu\nu}$$

La matriz correspondiente del núcleo será

$$H_{\mu\nu}^e = \int \varphi_{\mu} \left( -\frac{1}{2} \nabla^2 + V_M + V_N + \sum_A V_A \right) \varphi_{\nu} d v.$$

donde  $H_{\mu}^e$  representa la energía de atracción de la nube electrónica producida por el solapamiento de los orbitales  $\varphi_{\mu}$  y  $\varphi_{\nu}$ , por el núcleo cargado positivamente. El potencial  $\sum_A V_A$  que corresponde a los núcleos distantes, puede ser ignorado, pues su contribución es mínima. Entonces la integral de resonancia, como en la teoría de Hückel, sería

$$\beta_{\mu\nu} = \int \varphi_{\mu} \left( -\frac{1}{2} \nabla^2 + V_M + V_N \right) \varphi_{\nu} d\nu$$

pues por definición

$$\beta_{\mu\nu} = \int \psi_{\mu} \psi_{\nu} d\nu.$$

Los elementos de la diagonal del operador  $F$ , para  $\nu = \mu$  son

$$F_{\mu\mu} = H_{\mu\mu}^e + \sum_{\rho} P_{\rho\rho} (\mu\mu | \rho\rho) - \frac{1}{2} P_{\mu\mu} (\mu\mu | \mu\mu)$$

siendo  $H_{\mu\mu}^e$  la integral hamiltoniana del núcleo.  $P_{\mu\mu}$  el orden de enlace entre los electrones  $\mu\mu$  y la expresión  $(\mu\mu | \mu\mu)$  representa la integral que describe la repulsión entre los electrones de núcleos vecinos.

El hamiltoniano del núcleo puede ser tratado de la misma manera que los elementos de la matriz

$$H_{\mu\mu}^e = \int \varphi_{\mu} \left( -\frac{1}{2} \nabla^2 + V_M + \sum_A V_A \right) \varphi_{\mu} d\nu = U_{\mu\mu} + \sum_A \int \varphi_{\mu} V_A \varphi_{\mu} d\nu,$$

siendo

$$U_{\mu\mu} = \int \varphi_{\mu} \left( -\frac{1}{2} \nabla^2 + V_M \right) \varphi_{\mu} d\nu,$$

### CÁLCULOS SEMIEMPIRICOS

La suposiciones del método Z. D. O. parecen, en principio, que están afectadas de severas limitaciones, pero Löwdin («Svensk Kem Tidsks», 67, 380, 1955) ha demostrado que no es así. Las integrales son evaluadas por métodos semiempíricos. Pariser («J. Chem. Phys.»,

21, 568, 1953), basado en consideraciones sobre la energía de un proceso de transferencia de carga, resuelve las integrales del tipo  $(\mu\mu/\mu\mu)$  de acuerdo con la ecuación semiempírica

$$(\mu\mu/\mu\mu) = I_{\mu} + A_{\mu}$$

donde  $I_{\mu}$  y  $A_{\mu}$  son el potencial de ionización en el estado de valencia y la afinidad del electrón  $\pi$  del átomo  $\mu$ , respectivamente.

Se han publicado diferentes métodos para relacionar el valor de  $R$  (distancia interatómica) e  $\gamma_{\mu\nu}$ . Así, Parr («J. Chem. Phys.», 20, 1499, 1952) calcula  $\gamma_{\mu\mu}$  para  $R < 2,8 \text{ \AA}$  y  $R > 2,8 \text{ \AA}$ . Tuvo interés cuando fue publicado, pero actualmente está sobrepasado. La más difundida aproximación es la de Mataga-Nishimoto («J. Phys. Chem.» 12, 335; 13, 140, 1957), en la que

$$\gamma_{\mu\nu} = \frac{e^2}{R + a_{\mu\nu}}$$

donde

$$a_{\mu\nu} = \frac{2e^2}{(\gamma_{\mu\mu} + \gamma_{\nu\nu})}$$

La aproximación de Ohno-Klopman («Theort. Chim. Acta», 2, 219, 1964, y «J. Am. Chem. Soc.», 86, 4550, 1964) tiene la forma

$$\gamma_{\mu\nu} = \frac{e^2}{\left[ R^2 + \frac{e^2}{4} \left( \frac{1}{\gamma_{\mu\mu}} + \frac{1}{\gamma_{\nu\nu}} \right) \right]^2}$$

Los valores de  $\gamma_{\mu\nu}$  obtenidos por estos métodos en comparación con los valores de Slater se dan en la tabla de la página siguiente en función del radio  $R$ .

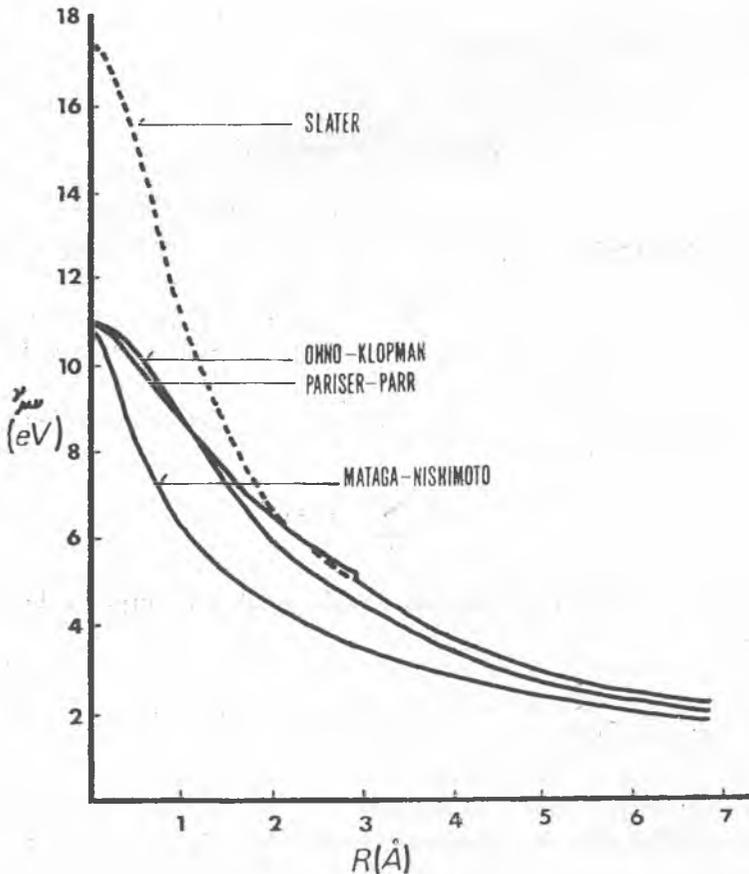
En el trabajo de Pariser y Parr la integral de resonancia se toma como cero para todos los orbitales excepto para los átomos inmediatamente vecinos. En este caso, el valor de esta integral  $\beta_{\mu\nu}$ , se obtiene a partir del espectro del etileno y el benceno, extrapolando

para valores intermedios de la longitud de enlace (Pariser, Parr, «J. Chem. Phys.», 21, 466, 1953).

Se han propuesto otras muchas relaciones para evaluar  $\beta_{\mu\nu}$ , las más usadas son: la aproximación de Mulliken («J. Chim. Phys.», 46, 497, 1949).

$$\beta_{\mu\nu} = K S_{\mu\nu}$$

en la que  $S_{\mu\nu}$  es la integral de solapamiento y  $K$  un parámetro obtenido ajustando los datos experimentales.



La aproximación de Lindberg («Chem. Phys.», 1, 39, 1967)

$$\beta_{\mu\nu} = \left( \frac{\hbar^2}{m} \right) R^{-1} \left( \frac{d S_{\mu\nu}}{d R} \right)$$

no emplea parámetros empíricos. Esta expresión está calculada a partir de los momentos dipolares.

La de Nishimoto-Furster («Theort. Chim. Acta», 3, 407, 1965) relaciona  $\beta_{\mu\nu}$  con el orden de enlace P, de modo que

$$\beta_{\mu\nu} = A + B P_{\mu\nu}$$

Los valores de A y B se calculan de datos espectroscópicos. Es válida para átomos próximos.

#### MÉTODOS DE TRABAJO

En trabajos publicados por Hoffman en 1963 («J. Chem. Phys.», 39, 6, 1397, 1963) se expuso la E. H. T. (Extended Hückel Theory) como una extensión lógica del método de Hückel que permite el tratamiento de electrones  $\pi$  y  $\sigma$ . La teoría debe ser considerada como un intento de aproximación en el cual se tienen en cuenta todos los electrones de valencia.

Considera los orbitales moleculares como una combinación lineal de orbitales atómicos

$$\psi = \sum_j C_{ij} \phi_j$$

y obtiene, haciendo mínima la energía total del conjunto de ecuaciones,

$$\sum_{i=1}^n [H_{ij} - E S_{ij} C_{ij}] = 0 \quad j = 1, 2, \dots, n$$

$S_{ij}$  es la integral de solapamiento,  $H_{ij}$  el operador hamiltoniano, E la energía,  $C_{ij}$  el coeficiente orbital. El cálculo se realiza para todos los electrones de valencia. Se consideran todas las integrales

de solapamiento. La integral de Coulomb se obtiene como potencial de ionización. La integral de resonancia se calcula por la ecuación

$$H_{ij} = 0.5 K (H_{ii} + H_{jj}) S_{ij}$$

en la que  $K = 1,75$ .

El programa para el computador es descrito por Hoffman y Lipscomb («J. Chem. Phys.», 36, 2179, 3489, 1962 y 37, 2872, 1962).

El programa se ha limitado a un máximo de 68 orbitales, el antraceno y la decalina definen el límite de los cálculos de Hoffman. Un cálculo completo de la decalina comprende nueve minutos de la I. B. M. 7090 y da una configuración para el etano en nueve segundos. Esta velocidad permite computaciones de diferentes geometrías y puede ser utilizada para estudios conformacionales.

En 1965 Pople, Santry y Segal («J. Chem. Phys.», 43, S, 129, 1965), publicaron un trabajo importante, describiendo el «Compleat Neglect of Differential Overlap» (C. N. D. O.) y el más riguroso «Neglect of Diatomic Differential Overlap» (N. D. D. O.).

La aproximación S. C. F., en la cual todas las integrales  $\mu \nu / \rho \tau$  son negligidas a menos que  $\mu = \nu$  y  $\rho = \sigma$  constituye la base del método C. N. D. O.

En C. N. D. O. la integral de resonancia es proporcional a la integral de solapamiento según la expresión de Mulliken

$$\beta_{\mu\nu} = K S_{\mu\nu}$$

En C. N. D. O. se opera de la misma manera que el modelo S. C. F., entonces

$$F_{\mu\nu} = B_{MN}^0 S_{\mu\nu} - \frac{1}{2} P_{\mu\nu} \gamma_{MN}$$

cuando  $\mu$  y  $\nu$  están en diferentes átomos ( $M \neq N$ ) esta expresión tiene la misma significación que en S. C. F. Por el contrario, cuando los orbitales están en el mismo átomo  $M = N$ ,  $S_{\mu\nu} = 0$  y la integral  $\gamma_{MN}$  se reemplaza por  $\gamma_{MM}$ . Para diferentes orbitales en el mismo átomo  $P_{\mu\nu}$  puede no ser cero, a menos que existan razones de simetría para ello, por esto el segundo término de la expresión anterior puede contribuir al valor de  $F_{\mu\nu}$ .

Para  $F_{\mu\mu}^M$  se obtiene la expresión

$$F_{\mu\mu}^M = H_{\mu\mu}^e + \frac{1}{2} P_{\mu\mu} \gamma_{\mu\mu} + \sum_{\rho (M)} P_{\rho\rho} \gamma_{\mu\rho} + \sum_{\rho (A)}' P_{\rho\rho} \gamma_{\mu\rho}.$$

Los elementos de la matriz del núcleo son tratados como en el S. C. F. y dan la expresión final.

$$F_{\mu\mu}^M = U_{\mu\mu} - \frac{1}{2} P_{\mu\mu} \gamma_{MM} + P_{MM} \gamma_{MM} + \sum_A' (P_{AA} \gamma_{MA} - V_{A, \mu\mu}).$$

En el método original C. N. D. O., las integrales  $V_{A\mu\mu}$  e  $\gamma_{MA}$  se evalúan separadamente utilizando orbitales de Slater. En un trabajo posterior («J. Chem. Phys.», 44, 3289, 1966) se introducen dos modificaciones a esta teoría, la primera se refiere al procedimiento de evaluar  $U_{\mu\mu}$  y en la segunda (C. N. D. O./2) se introduce el concepto de penetración, obteniéndose como expresión final

$$F_{\mu\mu}^M = U_{\mu\mu} - \frac{1}{2} P_{\mu\mu} \gamma_{MM} + P_{MM} \gamma_{MM} + \sum_A' (P_{AA} - Z_A) \gamma_{MA},$$

donde  $Z_A$  es la carga neta del núcleo atómico A.

En el método I. N. D. O. (Intermediate Neglect of Differential Overlap) y en el N. D. D. O. (Neglect of Diatomic Differential Overlap), los niveles de aproximación y por ello la complejidad del cálculo son mayores; el N. D. D. O. (Pople, Santry y Segal: «J. Chem. Phys.», n-3, S-129, 1965) es el más exacto de todos los métodos. Las integrales  $\mu \nu / \rho \sigma$  se hacen cero si  $\mu$  y  $\nu$  son orbitales de diferentes átomos o si  $\rho$  y  $\sigma$  son, asimismo, orbitales de diferentes átomos; en el N. D. D. O. todas las integrales del tipo  $\mu_A \nu_A / \rho_B \sigma_B$  se obtienen por cálculo y no sólo aquellos en los que  $\mu = 0$  y  $\rho = \sigma$  como en el C. N. D. O. e I. N. D. O., entonces

$$F_{\mu\nu} = \beta_{\mu\nu} - \frac{1}{2} \sum_{\rho (M)} \sum_{\sigma (N)} P_{\rho\sigma} (\mu \rho | \nu \sigma).$$

Los resultados obtenidos por Pople, Beveridge y Doboch («J. Chem. Phys.», 47, 2026, 16, 1967) comparando los obtenidos

por C. N. D. O./2 e I. N. D. O. en la determinación de diversas propiedades físicas se exhiben en la tabla siguiente

	Angulo de equilibrio			Momento dipolar (debyes)		
	Cndo	Indo	Obs.	Cndo	Indo	Obs.
CH <sub>2</sub> ( <sup>1</sup> A <sub>1</sub> )	108.6	107.2	102	2.26	2.17	—
CH <sub>2</sub> ( <sup>3</sup> B <sub>1</sub> )	141.4	132.4	136	0.75	0.53	—
OH <sub>2</sub>	107.1	108.6	104.5	2.08	2.14	1.8
FH <sub>2</sub>	180	180	—	0	0	—
CO <sub>2</sub>	180	180	180	0	0	—
NO <sub>2</sub>	137.7	138.5	132.0	0.75	0.79	0.4
O <sub>3</sub>	114.0	115.5	116.8	1.26	1.09	0.58
NF <sub>3</sub>	102.5	101.7	104.2	0.12	0.38	—
OF <sub>2</sub>	99.2	99.0	103.8	0.21	0.40	0.3
NH <sub>3</sub>	106.7	109.7	106.6	2.08	1.90	1.47
CF <sub>3</sub>	113.5	111.6	111.1	0.17	0.68	—
NF <sub>3</sub>	104.0	101.0	102.5	0.05	0.48	0.23

Los resultados muestran que no se consiguen mucho mejores con I. N. D. O. que con C. N. D. O./2. Un estudio más detallado sobre la geometría molecular con I. N. D. O., se ha realizado por Pople y Gordon («J. Chem. Phys.», 49, 4643, 1968). Las longitudes de enlace calculadas con I. N. D. O. resultan mejores que con C. N. D. O./2, particularmente en uniones X—H, se obtienen resultados muy pobres en el caso del enlace O—O del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Calculado 1,28 Å, observado 1,48 Å); para el enlace C—C en C<sub>2</sub>H<sub>6</sub> los resultados son asimismo malos (calculado 1,46 Å, observado 1,54 Å).

Se han estudiado los potenciales de ionización con el I. N. D. O. por Frost y colaboradores («Chem. Phys. Lett.», 5, 581, 1964; 2, 663, 1968 y 5, 291 (1970)). Los resultados se exponen en la tabla siguiente:

	Simetría orbital	Cndo	Indo	Obs.
1. Amonio	$a_1$	12.3	10.2	10.8
	$e$	16.18	15.89	15.5
	$a_1$	33.0	33.55	
2. Carbón tetrafluoruro	$t_2$	16.2	15.8	15.9
	$t_1$	18.2	17.3	17.2
	$e$	19.3	18.4	18.5
	$t_2$	24.3	23.1	(>21)
3. Borazina	$e'(\sigma)$	10.2	9.8	10.1
	$e''(\pi)$	11.0	10.4	11.4
	$a_1'(\sigma)$	14.6	14.0	12.8
	$e'(\sigma)$	14.9	14.8	14.0
	$a_2'(\sigma)$	16.7	16.6	14.7
	$a_1''(\pi)$	18.3	17.7	17.1

Los resultados son buenos y mejores, desde luego, que con C. N. D. O./2.

El último método sugerido por Pople, Santry y Segal en su importante trabajo es el N. D. D. O. Allen y colaboradores («J. Am. Chem. Soc.», 92, 749, 1970) han llevado a cabo una detallada comparación del C. N. D. O. y N. D. D. O. Estudian longitudes de enlace, ángulos de enlace, potenciales de ionización y momentos dipolares. Los resultados son similares a los obtenidos por Sustmann y colaboradores («J. Am. Chem. Soc.», 91, 5350, 1969) y parecen ser análogos con el N. D. D. O. y el I. N. D. O. Los potenciales de ionización son mejor calculados con N. D. D. O., los ángulos de enlace obtenidos son similares en ambos métodos. Allen obtiene la conclusión de que, en conjunto, el C. N. D. O. da mejores resultados que el N. N. D. O. y deduce que las integrales adicionales que es necesario calcular en el N. D. D. O. suponen muy poco mejores resultados. Cook y Mollins («Mol. Phys.», 13, 553, 1967) obtienen, sin embargo, otras conclusiones; en su opinión encuentran

que el C. N. D. O. da resultados poco realistas y que con un mayor refinamiento en la elección de parámetros, el N. D. D. O. daría mucho mejores resultados.

### COMPARACIÓN DE MÉTODOS

La teoría de Hückel es más sencilla de computar que los métodos S. C. F. La más importante suposición de la teoría de Hückel es que negligie el término de repulsión de los electrones. El hamiltoniano se define en términos de un electrón  $\pi$  en el campo de su propio núcleo, no considerando el efecto de los electrones  $\pi$  sobre los núcleos próximos. El no considerar la repulsión de los electrones lleva a resultados deficientes en la interpretación de los fenómenos del estado excitado y aun cuando se puedan obtener satisfactorios resultados entre la energía calculada para niveles de transición y las propiedades espectroscópicas, los resultados, en general, son muy poco alentadores.

A causa de la forma de calcular el hamiltoniano, las energías  $\alpha$  y  $\beta$  quedan sin suficiente especificación. Los valores de  $\beta$  pueden obtenerse por análisis de regresión, pero los valores obtenidos difieren de los conseguidos por otra serie diferente de experimentos; esto es debido al hecho de que las propiedades estudiadas sólo pueden ser interpretadas correctamente utilizando un hamiltoniano completo y no el artificialmente ideado en la teoría de Hückel.

El negligir el solapamiento es común en los métodos de Hückel y Pariser, Parr, Pople. Este no considerar el solapamiento es quizá más grave en el S. C. F. que en el Hückel. La base teórica de S. C. F. es mayor que la de Hückel y es mejor en el tratamiento de estados excitados, y las densidades de carga obtenidas son más aproximadas debido a la consideración de la correlación electrón-electrón.

Del Re («J. Chem. Soc. London», 4031, 1958) ha propuesto un método que toma en consideración los electrones  $\sigma$  y los efectos inductivos, introduciendo una fracción correspondiente a los átomos adyacentes en la integral de Coulomb. El parámetro  $\gamma_{Ab}$  que mide esta interacción, se elige empíricamente; este método da buenos re-

sultados en el cálculos del momento dipolar ; sin embargo, la energía obtenida por el método de Del Re no es de mucho valor, ni las estructuras de conformación pueden ser resueltas con este método.

Los métodos que consideran sólo los electrones  $\pi$  cuentan, como dice L. Kier («Molecular Orbital Theory in Drug Research. M. Ch.», vol. 10, pág. 64), sólo la mitad de la historia. Los intentos de unir los cálculos de los  $\sigma$  electrones dentro de los métodos que consideran los electrones  $\pi$ , no han significado una mejora considerable, sobre todo en moléculas con heteroátomos. Sin embargo, los métodos que consideran todos los electrones de valencia (E. H. T., N. D. O., I. N. D. O., N. E. M. O.) han significado un avance notable, sobre todo en lo que se refiere al análisis conformacional de las moléculas de interés biológico.

El método E. H. T. y el I. N. D. O./2 han recibido una atención especial por Hoyland («Molecular Orbital Studies in Chemical Pharmacology», pág. 31, Springer Verlag, 1970). Asimismo Hoyland hace una revisión muy completa de los métodos (E. H. T., C. N. D. O., I. N. D. O., N. E. M. O., etc.) en el Symposium del Battelle Seattle, Research Center.

Indica que desgraciadamente ninguna de las formulaciones está libre de crítica.

E. H. T. es el más simple de los métodos considerados ; es útil en moléculas en las que la distribución de carga es uniforme (hidrocarburos, por ejemplo), como ha demostrado Blyholder y Coulson («Theor. Chim. Acta Berl.», 10, 316, 1968). Como E. H. T. negligie las repulsiones electrón-electrón y núcleo-núcleo no puede ser utilizada en predecir longitudes de enlace, pero sí, en ciertas condiciones, es utilizable para el cálculo de ángulos.

A continuación se indican en las tablas siguientes la exactitud de los ángulos predichos por E. H. T., N. D. O. e I. N. D. O., según los resultados obtenidos por Allen y Rusell («J. Chem. Phys.», 46, 1029, 1967), Poble y Segal («J. Chem. Phys.», 44, 3289, 1966) y Jordan y Pople («J. Chem. Phys.», 49, 4643, 1968).

*Presión de ángulos de enlace por E. H. T.*

Molécula	<i>Ab Initio</i>	EHT
	Angulo de equilibrio	Angulo de equilibrio
BeH <sub>2</sub>	180	180
BH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	180	180
BH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	100	110
NH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	120	120
H <sub>2</sub> O	110	150
BeH <sub>3</sub> <sup>-</sup>	120	120
BH <sub>3</sub>	120	120
CH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	120	120
Li <sub>2</sub> O	180	100
F <sub>2</sub> O	102	100
LiOH	180	<60
FOH	100	<60

Resultados de Allen y Russell

*Predicción de ángulos de enlace por C. N. D. O.*

Molécula	Angulo de enlace	Angulo de enlace
	Calc.	Exptl.
CH <sub>2</sub> ( <sup>1</sup> A <sub>1</sub> )	108.6	103.2
CH <sub>2</sub> ( <sup>3</sup> Σ <sub>g</sub> <sup>-</sup> - <sup>3</sup> B <sub>1</sub> )	141.4	180.0
H <sub>2</sub> O	107.1	104.5
NO <sub>2</sub>	137.7	132
NO <sub>2</sub> <sup>+</sup>	180.0	180.0
CO <sub>2</sub>	180.0	180.0
CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	142.3	134
O <sub>3</sub>	114.0	116.8
OF <sub>2</sub>	99.2	103.8
EH <sub>3</sub>	106.7	106.6
OH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	113.9	117
CF <sub>3</sub>	113.5	111.1

Resultados de Pople y Segal

*Ángulos de enlace según I. N. D. O.*

	Angulo	Angulo de enlace	Angulo de enlace
CH <sub>3</sub> ( <sup>1</sup> A <sub>1</sub> )	HCH	106.0	103.2
CH <sub>2</sub> ( <sup>3</sup> Σ <sub>g</sub> <sup>-</sup> - <sup>3</sup> B <sub>1</sub> )	HCH	131.8	180.0
OF <sub>2</sub>	FOF	106.6	103.3
NH <sub>3</sub>	HNH	106.4	106.6
NHF <sub>2</sub>	FNF	104.6	102.9
NHF <sub>2</sub>	HNF	105.2	99.8
NF <sub>3</sub>	FNF	104.2	102.2
FNO	FNO	111.6	110.0
HNO	HNO	111.2	108.6
HOOH	OOH	108.8	94.8
FNNF	NNF	116.0	114.5
FOOF	OOF	108.4	109.5
H <sub>2</sub> NOH	HNO	110.2	106.0
H <sup>2</sup> NOH	NOH	111.8	103.0
H <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>	HCC	124.3	121.3
H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub>	HNN	110.6	112.0
F <sub>2</sub> NNF <sub>2</sub>	FNN	106.7	104.0
H <sub>3</sub> COH	HCH	108.2	109.5
H <sub>3</sub> COH	HCO	110.7	109.5
H <sub>3</sub> COH	COH	107.3	105.9
H <sub>3</sub> CCH <sub>3</sub>	HCH	106.6	108.8
H <sub>3</sub> CCH <sub>3</sub>	HCC	112.2	110.1

Resultados de Gordon y Pople

La exacta predicción de los ángulos es una característica del método I. N. D. O. Kier y colaboradores han estudiado un gran número de moléculas por el método E. H. T. Las conformaciones predichas se han mostrado de acuerdo con los resultados experimentales y han llevado a considerar la analogía estructural entre la droga y el receptor.

Otros estudios sobre conformación han sido llevados a cabo por E. H. T. y por I. N. D. O./2; así Jordán y Pullman («Theoret. Chim.

Acta», Berl., 10, 423, 1968) han calculado la conformación de dímeros de uracilo y timina. Los resultados predichos han resultado incorrectos (Cameron y Gordon, «Theoret. Chim. Acta», Berl., 13, 162, 1964). Se predijo por Jordán que el dímero menos estable tenía la conformación Half-Chair; sin embargo, por difracción de rayos X se ha comprobado que es esta configuración, precisamente, la del dímero de la tiamina. Jordán y Pullman («Theoret. Chim. Acta», Berl., 9, 242, 1968) han utilizado el método E. H. T. para el cálculo de conformación de nucleósidos, uridina, citidina, adenosina y guanosina; las conformaciones calculadas son concordantes con los resultados experimentales. Otros estudios importantes son los de Giordano y colaboradores (W. Giordano, J. R. Hamann, J. L. Harkins and J. J. Kaufman, «Mol. Pharmacol.», 3, 307) y los de Neely («J. Med. Chem.», 12, 16, 1969) sobre glucopiranosas. Los resultados obtenidos son vagos y no se ha establecido la corrección de los cálculos.

Tinland («Theoret. Chim. Acta», Berl., 11, 452, 1968) ha examinado la rotación interna del bifenilo por los métodos E. H. T. y C. N. D. O./2; predice un ángulo de rotación de  $90^\circ$ , y E. H. T. da  $66^\circ$ .

Parece ser que E. H. T. es probablemente mejor método que C. N. D. O./2 para el cálculo de estructuras. No se han publicado datos sobre el método I. E. H. T.

La distribución de carga dada por E. H. T. es muy exagerada. Por ello el cálculo de los momentos dipolares no es correcto usando este método; por otra parte, la tabla siguiente indica (Gilson y Bilingsley, «Theor. Chim. Acta», 12, 360, 1968) los valores de los momentos dipolares computados con E. H. T. e I. E. H. T. en comparación con los valores experimentales. Como era de esperar los obtenidos con E. H. T. son totalmente irreales.

Los obtenidos con I. E. H. T. concuerdan con los experimentales, salvo para el óxido de carbono y la formamida.

Lipscofs y colaboradores han calculado los momentos dipolares utilizando el método N. E. M. O. Los resultados no han sido demasiado buenos. Este es un aspecto negativo del método.

Por el contrario, se ha conseguido un considerable éxito en el cálculo de momentos dipolares utilizando el C. N. D. O./2.

*Momentos dipolares por E. H. T. e I. E. H. T.*

Molécula	$\mu$ , EHT	$\mu$ , IEHT	$\mu$ , Exp.
NH <sub>3</sub>	2.987	1.583	1.47
H <sub>2</sub> O	4.264	1.772	1.84
HCN	6.640	2.449	2.95
CO	3.469 <sup>(c)</sup>	1.164	0.13
HF	3.743	1.657	1.82
H <sub>2</sub> CO	7.154	1.848	2.17
HCOOH	4.422	1.905	1.53
HCONH <sub>2</sub>	10.229	5.046	3.71
HCOF	6.325	1.776	2.02
Piridina	4.324	2.157	2.20
Sidnona	14.353	6.781	7.31

*Momentos dipolares con C. N. D. O./2*

Molécula	$\mu$		Molécula	$\mu$	
	Calc.	Exptl.		Calc.	Exptl.
Propeno	0.36	0.364	Acetona	2.90	2.90
Isobutano	0	0.132	Acroleina ( <i>s-trans</i> )	2.63	3.11
Isopreno	0.25	0.292	Keteno	1.30	1.414
Fluoruro de hidrógeno	1.85	1.819	Acido fórmico	0.87	1.415
Fluoroformo	1.66	1.645	Fenol	1.73	1.55
Fluoruro de etilo	1.83	1.96	Amoniaco	1.97	1.468
Fluoruro de vinilo	1.51	1.427	Metilamina	1.86	1.326
<i>Cis</i> -1,2-difluorstileno	2.83	2.42	Cianuro de hidrógeno	2.48	2.986
2-Fluor-1,3-Butadieno	1.65	1.417	Trifluoruro de nitrógeno	0.43	0.235
Fluorobenceno	1.66	1.66	Acido nitroso	2.27	1.85
Agua	2.10	1.846	Acido nítrico	2.24	2.16
Metanol	1.94	1.69	Fluoruro de formilo	2.16	2.02
Dimetil éter	1.83	1.30	Formamida	3.79	3.71
Formaldehido	1.98	2.339	Nitrobenzeno	5.33	4.28

Pople y Gordon («J. Am. Chem. Soc.», 89, 4253, 1967) han recopilado un gran número de momentos dipolares que se recogen en la tabla anterior; los resultados son buenos,  $\text{NH}_3$  y metilamina son la excepción. El decrecimiento del momento dipolar al aumentar el número de grupos metilos es predicho correctamente, pero no el valor absoluto.

Sichel y Whitehead (80) han computado momentos dipolares usando C. N. D. O. Los resultados son generalmente tan buenos como con C. N. D. O./2.

El potencial de ionización calculado por C. N. D. O./2 no se ajusta a los resultados obtenidos experimentalmente. Los potenciales calculados resultan demasiado grandes. Los obtenidos con E. H. T. son generalmente malos, son también demasiado grandes. Por el contrario, los obtenidos por I. E. H. T. son mejores. Rein («J. Theoret. Biol.», 21, 88, 1968) y Bloor («Theoret. Chim. Acta», 12, 360, 1968) han publicado una serie de valores de potenciales de ionización calculados por I. E. H. T.

Newton, Boer y Lipscomb («J. Chem. Soc.», 88, 2367, 1966) han calculado los potenciales de ionización con NEMO-1; los resultados son espectacularmente buenos y coinciden, en gran parte, con los experimentales en sistemas conjugados mayores que el etileno.

Sichel y Whitehead («Theor. Chim. Acta», 71, 239, 1968) han computado los potenciales de ionización usando la parametrización del C. N. D. O./2, los resultados obtenidos han sido buenos.

Murthy y Rao («Chem. Phys.», 2, 123, 1968) han estudiado la unión hidrógeno en  $\text{H}_2\text{O}$ , utilizando los métodos E. H. T. e I. N. D. O./2, el último parece ser que da mejores resultados, encuentran para el dímero de  $\text{H}_2\text{O}$  6,3 Kcal/mol., en buen acuerdo con los resultados experimentales (Pimentel The Hydrogen Bond, 1960). Estos resultados han sido confirmados por Hoyland y Kier («Theor. Chim. Acta»).

El N. E. M. O. no ha recibido mucha atención y se han publicado pocos trabajos sobre este método. Sin embargo, las funciones de onda computadas por este método dan probablemente mejor descripción que cualquier otro de los métodos que no consideran la integral de solapamiento; C. N. D. O. e I. N. D. O. parecen ser útiles para el cálculo de momentos dipolares y la geometría de la molécula.

la C. N. D. O./2; sin embargo, no da buenos niveles de energía, especialmente para moléculas no saturadas, y la información relativa a la conformación es muy pobre. La parametrización de Sichel-Whitehead («Theort. Chim. Acta», 7, 32, 1967; 11, 220, 1968; 11, 239, 1969) da buenos resultados en el cálculo de energía del enlace, pero no puede ser utilizada para el cálculo de longitud de enlace, pues la energía de repulsión núcleo-núcleo no es evaluada de forma suficientemente correcta.

A la vista de los resultados recogidos no parece fácil decidirse por uno u otro método con carácter general. Los métodos S. C. F., más sofisticados, parecen dar mejores resultados, aunque de alguno de ellos (N. E. M. O., por ejemplo) se hayan publicado menos trabajos. Parece, en todo caso, necesario continuar con la elaboración de métodos de computación que reflejen más exactamente las propiedades encontradas experimentalmente.

#### PROPIEDADES RELACIONADAS CON O. M.

##### *Densidad de carga y momentos dipolares*

La distribución de la carga electrostática en una molécula es responsable de una serie de fenómenos observables, tal como el momento dipolar, y en cierta medida resulta ser un índice de la reactividad química.

La probabilidad de encontrar un electrón en un espacio de volumen  $dT$  es  $|\psi|^2 dT$ . En el método de Hückel la función de onda para cada orbital atómico es  $\phi$  y su contribución a la función de onda viene determinada por  $C_i$ . Entonces la probabilidad de encontrar el electrón en una región del espacio viene expresada por  $C_i^2$ ; como para cada O. M. existen dos átomos, la densidad electrónica del átomo  $r$  en el orbital  $i$ , sería  $q'_{ir} = 2 C_{ir}^2$ . La densidad total del átomo  $r$  será la suma de las densidades electrónicas del átomo  $r$  en todos los orbitales ocupados.

$$q_r = \sum_i 2 c_{ir}^2$$

En una molécula diatómica tal como  $H_2$ , no existe diferencia en el carácter eléctrico de cada átomo y no existe momento dipolar. Si la unión es entre diferentes átomos, se origina un reparto desigual de electrones y se produce un momento dipolar en la molécula.

El momento dipolar viene expresado por

$$H = e (\varphi_{1x} r_{1x} + \varphi_{2x} r_{2x} + \dots + \varphi_{nx} r_{nx})$$

siendo  $\varphi$  las cargas y  $r$  los vectores a lo largo de cada eje.

La carga se mide en unidades  $10^{-10}$  esu y la distancia en Angstroms, por lo que los momentos se miden en  $10^{-18}$  esu/cm. o en unidades D («Debye Z. Phys.», 13, 97, 1912). Una lista de momentos dipolares se obtienen en Wesson («Technologie Press.», Cambridge, 1942) y Marryot y Buckley (National Bureau of Standard; Circular 537, V. S. 1953).

La dirección del momento dipolar puede ser determinada, en principio, por el efecto de sustitución isotópica en el efecto Zeeman («Torones y Col. Disc. Faraday, Soc.», 19, 56, 1955) y Rosenblum y Col. («Phys. Rev.», 109, 400, 1958).

Para compuestos que contienen enlaces  $\pi$  es más conveniente separar el momento  $\pi$  y el momento  $\sigma$ . Entonces el momento  $\sigma$  se considera relativamente uniforme y el momento  $\pi$  se obtiene por diferencia entre el momento total, determinado experimentalmente, y el momento  $\sigma$  estimado.

L. A. Kier («Tetrahedron Lett.», p. 3772, 1965) calcula los momentos dipolares en la piridina utilizando la longitud de enlace 1,4 Å, suponiendo su estructura como un hexágono regular. La densidad de carga  $\pi$  la calcula a partir de la teoría de Hückel y las densidades de carga  $\sigma$  por el método de Re («J. Chem. Soc.», London, 4031, 1958).

El momento dipolar total calculado es 1,95, algo menor que el indicado por Wheland, para el enlace C — N, en alquilaminas, pero es preciso tener en cuenta que el enlace  $sp^2$  de la piridina es más electronegativo que el  $sp^3$  de las alquilaminas.

Para el cálculo de la carga  $\pi$ , el método de Hückel obtiene valores exagerados, pues no tiene en cuenta la interacción con los átomos vecinos.

En todo caso los métodos más sofisticados dan resultados más adecuados, pues tienen en cuenta la interacción electrónica; ya veíamos que el E. H. T. e I. E. H. T. daban resultados más realistas (Bloor, Gilson y Billinsley, «Theort. Chim. Acta», 12, 360, 1968).

Asimismo vimos que los momentos dipolares obtenidos en el método I. N. D. O./2 (Pople y Gordon, «J. A. Chem. Soc.», 89, 4253, 1967) dan resultados más correctos que la teoría de Hückel simple.

El método de Parisser-Parr ha sido utilizado para la determinación de la dirección del momento dipolar en el fulveno por July y Pullman («J. Chim. Phys.», 50, 459, 1953) y Berthier («J. Chem. Phys.», 21, 950, 1953 y 50, 344, 1953) y para el azuleno por July («Comp. Rend.», 239, 1498, 1954 y «J. Chim. Phys.», 52, 377, 1955) y por Parisser («J. Chem. Phys.», 25, 1112, 1956); los resultados han sido confirmados experimentalmente por Berthier y Pullman («Trans. Faraday», 45, 484, 1949) y Pullman y Pullman («Bull. Soc. Chim.», 1951, 684).

Los momentos dipolares para compuestos carbonílicos han sido tratados por Orgel y colaboradores («Trans. Faraday Soc.», 47, 113, 1951) y por Batlisle y Scroceo («Atti. Accad. Na. Licei», 8, 1833, 1950) y por Kurita («Bull. Chem. Soc. Japan», 24, 13, 1951).

Las densidades de carga se utilizan para preveer la reactividad de la molécula, la cual puede ser prevista también por el cálculo de la energía de localización.

Pauling y Wheland («J. Am. Chem. Soc.», 57, 2086, 1935) utilizan el llamado método estático, que tiene sus raíces en el concepto de resonancia en las estructuras híbridas, originándose una acumulación de cargas  $\pi$  en un punto y una deficiencia en otro. El esquema electrónico se utiliza entonces para deducir los lugares de preferencia para el ataque.

Este punto de vista es difícilmente sostenible, pero puede predecir un ataque electrofílico en el punto de la molécula con una mayor densidad de carga negativa y un ataque nucleófilo en el lugar de mayor carga positiva; de esta forma pueden producirse en el azuleno un ataque electrófilo en posición 3 y un nucleófilo en posición 4 (Coulson, «Rev. Sci.», 85, 929, 1947; Berthier y Pullman, «R. Aca. Sci.», 229, 761, 1949; July, «C. R. Acad. Sci.», 239, 1498, 1954), pues la posición 3 es la densidad electrónica negativa más alta y la 4 la

densidad positiva mayor. Asimismo ha tenido éxito en la predicción de la reactividad de los derivados monosustituídos del benceno. Pero los fallos encontrados en otros casos hacen que el método de densidad de carga deba ser utilizado con precaución como aconseja I. B. Kier.

#### ORDEN DE ENLACE

El concepto orden de enlace definido por la expresión

$$P_{rs} = \sum_j n_j c_{jr} c_{js}$$

fue introducido por Coulson en 1939 («Proc. Roy. Soc.», 191, 39, 1947). En esta expresión  $n$  es el número de electrones en un determinado orbital,  $c_i$  y  $c_j$  son los coeficientes normalizados para los átomos  $i$  y  $j$  del orbital ocupado. La sumatoria se extiende sobre todos los orbitales ocupados.

Si se considera el enlace  $\sigma$  como 1 se obtienen los órdenes de enlace siguientes para el butadieno

$$C \frac{1,8942}{\quad} C \frac{1,4473}{\quad} C \frac{1,8942}{\quad} C$$

los órdenes de enlace oscilan entre 0 y 1, y por ello el orden de enlace total  $\pi + \sigma$  sería de 1 para el enlace simple, 2 para el doble enlace y 3 para el triple. En el enlace 1-2 del butadieno sería el correspondiente a un doble enlace. Para etano, etileno y acetileno, el orden de enlace  $\pi$  es 0, 1 y 2, respectivamente.

Coulson ha derivado una relación entre la energía, el orden de enlace y las densidades de carga («Proc. Roy. Soc.», 39, 1947) según la expresión siguiente:

$$E_n = \sum q_r \alpha + 2 \sum \sum p_{rs} \beta_{rs}$$

Siendo  $E$  la energía,  $q$  las densidades de carga,  $p$  el orden de enlace y  $\alpha$  y  $\beta$  constantes.

Los métodos S. C. F. sofisticados (C. N. D. O./2, I. N. D. O. y N. E. M. O.) dan mejores resultados para predecir las longitudes de enlace que el método de Hückel o el E. H. T. La tabla siguiente,

En todo caso los métodos más sofisticados dan resultados más adecuados, pues tienen en cuenta la interacción electrónica; ya veíamos que el E. H. T. e I. E. H. T. daban resultados más realistas (Bloor, Gilson y Billinsley, «Theort. Chim. Acta», 12, 360, 1968).

Asimismo vimos que los momentos dipolares obtenidos en el método I. N. D. O./2 (Pople y Gordon, «J. A. Chem. Soc.», 89, 4253, 1967) dan resultados más correctos que la teoría de Hückel simple.

El método de Parisser-Parr ha sido utilizado para la determinación de la dirección del momento dipolar en el fulveno por July y Pullman («J. Chim. Phys.», 50, 459, 1953) y Berthier («J. Chem. Phys.», 21, 950, 1953 y 50, 344, 1953) y para el azuleno por July («Comp. Rend.», 239, 1498, 1954 y «J. Chim. Phys.», 52, 377, 1955) y por Parisser («J. Chem. Phys.», 25, 1112, 1956); los resultados han sido confirmados experimentalmente por Berthier y Pullman («Trans. Faraday», 45, 484, 1949) y Pullman y Pullman («Bull. Soc. Chim.», 1951, 684).

Los momentos dipolares para compuestos carbonílicos han sido tratados por Orgel y colaboradores («Trans. Faraday Soc.», 47, 113, 1951) y por Batlisle y Scroceo («Atti. Accad. Na. Licei», 8, 1833, 1950) y por Kurita («Bull. Chem. Soc. Japan», 24, 13, 1951).

Las densidades de carga se utilizan para preveer la reactividad de la molécula, la cual puede ser prevista también por el cálculo de la energía de localización.

Pauling y Wheland («J. Am. Chem. Soc.», 57, 2086, 1935) utilizan el llamado método estático, que tiene sus raíces en el concepto de resonancia en las estructuras híbridas, originándose una acumulación de cargas  $\pi$  en un punto y una deficiencia en otro. El esquema electrónico se utiliza entonces para deducir los lugares de preferencia para el ataque.

Este punto de vista es difícilmente sostenible, pero puede predecir un ataque electrofílico en el punto de la molécula con una mayor densidad de carga negativa y un ataque nucleófilo en el lugar de mayor carga positiva; de esta forma pueden producirse en el azuleno un ataque electrófilo en posición 3 y un nucleófilo en posición 4 (Coulson, «Rev. Sci.», 85, 929, 1947; Berthier y Pullman, «R. Aca. Sci.», 229, 761, 1949; July, «C. R. Acad. Sci.», 239, 1498, 1954), pues la posición 3 es la densidad electrónica negativa más alta y la 4 la

densidad positiva mayor. Asimismo ha tenido éxito en la predicción de la reactividad de los derivados monosustituídos del benceno. Pero los fallos encontrados en otros casos hacen que el método de densidad de carga deba ser utilizado con precaución como aconseja L. B. Kier.

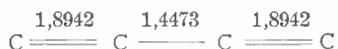
#### ORDEN DE ENLACE

El concepto orden de enlace definido por la expresión

$$P_{rs} = \sum_j n_j c_{jr} c_{js}$$

fue introducido por Coulson en 1939 («Proc. Roy. Soc.», 191, 39, 1947). En esta expresión  $n$  es el número de electrones en un determinado orbital,  $c_i$  y  $c_j$  son los coeficientes normalizados para los átomos  $i$  y  $j$  del orbital ocupado. La sumatoria se extiende sobre todos los orbitales ocupados.

Si se considera el enlace  $\sigma$  como 1 se obtienen los órdenes de enlace siguientes para el butadieno



los órdenes de enlace oscilan entre 0 y 1, y por ello el orden de enlace total  $\pi + \sigma$  sería de 1 para el enlace simple, 2 para el doble enlace y 3 para el triple. En el enlace 1-2 del butadieno sería el correspondiente a un doble enlace. Para etano, etileno y acetileno, el orden de enlace  $\pi$  es 0, 1 y 2, respectivamente.

Coulson ha derivado una relación entre la energía, el orden de enlace y las densidades de carga («Proc. Roy. Soc.», 39, 1947) según la expresión siguiente:

$$E_n = \sum q_r \alpha + 2 \sum \sum p_{rs} \beta_{rs}$$

Siendo  $E$  la energía,  $q$  las densidades de carga,  $p$  el orden de enlace y  $\alpha$  y  $\beta$  constantes.

Los métodos S. C. F. sofisticados (C. N. D. O./2, I. N. D. O. y N. E. M. O.) dan mejores resultados para predecir las longitudes de enlace que el método de Hückel o el E. H. T. La tabla siguiente,

*Distancias de enlace observadas y calculadas*

	Enlace	Calculado	Observado	
Perileno	a	1.381	1.370	
	b	1.408	1.418	
	c	1.391	1.397	
	d	1.423	1.425	
	e	1.417	1.424	
	f	1.420	1.400	
	g	1.454	1.471	
Trifenileno	a	1.448	1.447	
	b	1.410	1.415	
	c	1.407	1.416	
	d	1.388	1.377	
	e	1.403	1.402	
Criseno	a	1.435	1.468	
	b	1.414	1.409	
	c	1.382	1.381	
	d	1.410	1.394	
	e	1.381	1.363	
	f	1.416	1.428	
	g	1.430	1.421	
	h	1.371	1.369	
			1.427	1.428
	j	1.404	1.401	
	k	1.414	1.409	
Pireno	a	1.394	1.380	
	b	1.405	1.420	
	c	1.419	1.417	
	d	1.436	1.442	
	e	1.425	1.417	
	f	1.365	1.320	

de Boyd y Singer («Tetrahedron», 22, 3383, 1966), recogida por L. B. Kier (*op. cit.*) indica las longitudes de enlace calculadas por el método Hückel utilizando la relación:

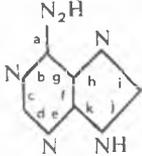
$$R_{rs} = 1,524 - 0,194 p_{rs}$$

Los resultados obtenidos en comparación con los observados experimentalmente, concuerdan dentro de límites muy aceptables.

En todo caso, los valores del orden de enlace y por ello de la longitud de enlace, son sensibles a los de la integral de resonancia. Por ello la elección correcta de tales integrales llevan a valores también correctos de  $P_{rs}$ .

Pullman, en «Quantum Biochemistry» («Interscience Pub.», página 151), incluye las longitudes de enlace en adenina, guanina, uracilo, citosina y timina, de gran importancia biológica, comparando los resultados experimentales, el orden de enlace y las longitudes de enlace calculadas.

*Longitudes de enlace en adenina*

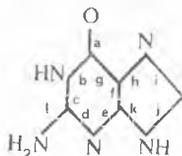
	Enlace	Determinado por análisis de rayos X	Orden de enlace	Distancias calculadas de enlace
	a	1.30	0.80	1.38
	b	1.38	0.38	1.34
	c	1.37	0.48	1.33
	d	1.30	0.65	1.32
	e	1.36	0.48	1.35
	f	1.37	0.63	1.41
	g	1.40	0.37	1.42
	h	1.37	0.51	1.36
	i	1.35	0.75	1.31
	j	1.33	0.52	1.35
	k	1.36	0.49	1.36

«Cochran, W., «Acta Cryst.», 4, 81 (1951).

Pullman, A. y Pullman, B., «Bull. soc. chim. France», 766 (1958).

*Longitudes de enlace en guanina*

Enlace	Determinado por análisis de rayos X	Orden de enlace	Distancias calculadas de enlace
a	1.20	0.80	1.24
b	1.41	0.38	1.38
c	1.32	0.48	1.36
d	1.33	0.65	1.33
e	1.35	0.48	1.36
f	1.34	0.63	1.40
g	1.40	0.37	1.43
h	1.41	0.51	1.36
i	1.33	0.75	1.31
j	1.32	0.52	1.36
k	1.34	0.49	1.36
l	1.32	0.48	1.36



Broomhead, J. M., «Acta Cryst.», 4, 92 (1951).

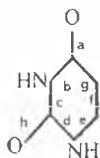
Pauling, L. y Corey, R. B., «Arch. Biochem. Biophys.», 65, 164 (1956).

Spencer, M., «Acta Cryst.», 12, 59 (1959).

Pullman, A. y Pullman, B., «Bull. soc. chim. France», 766 (1958).

*Longitudes de enlace en uracilo*

Enlace	Distancias de enlace experiment.	Orden de enlace	Longitudes de enlace calculadas
a	1.23	0.80	1.24
b	1.38	0.37	1.39
c	1.37	0.38	1.39
d	1.41	0.37	1.39
e	1.41	0.48	1.36
f	1.34	0.82	1.38
g	1.34	0.39	1.45
h	1.24	0.81	1.24

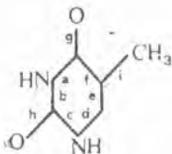


Parry, C. S., «Acta Cryst.», 7, 313 (1954).

Pullman, A. and Pullman, B., «Bull. soc. chim. France», 594 (1959).

*Longitudes de enlace en timina*

Enlace	Determinado por análisis de rayos X	Orden de enlace	Longitudes de enlace calculadas
a	1.39	0.37	1.38
b	1.36	0.38	1.38
c	1.36	0.37	1.38
d	1.38	0.47	1.36
e	1.35	0.81	1.38
f	1.45	0.38	1.45
g	1.23	0.80	1.24
h	1.23	0.81	1.24
i	1.50	0.22	1.50

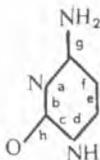


Gerdil, R., «Acta Cryst.», 14, 333 (1961).

Pullman, A. and Pullman, B., «Bull. soc. chim. France», 594 (1959).

*Longitudes de enlace en citosina*

Enlace	Distancias de enlace experimentales		Orden de enlace	Dist. de enlace calc.
a	1.32 <sup>a</sup>	1.33 <sup>b</sup>	0.64	1.33
b	1.34	1.35	0.43	1.38
c	1.36	1.38	0.38	1.38
d	1.34	1.35	0.53	1.36
e	1.40	1.38	0.76	1.38
f	1.40	1.38	0.53	1.41
g	1.35	1.34	0.47	1.36
h	1.23	1.22	0.78	1.24

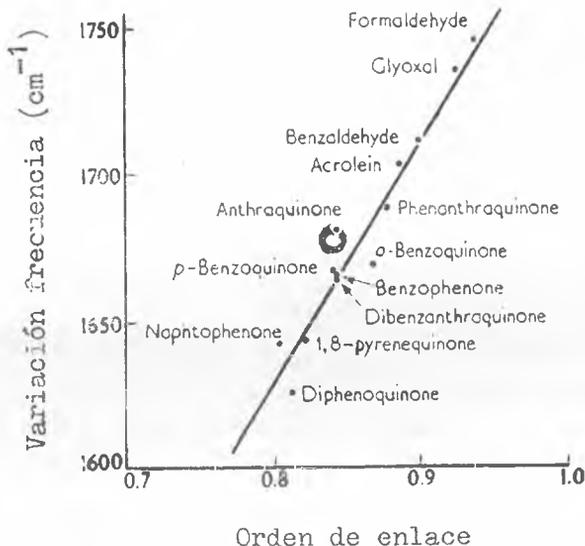


Pullman, A. and Pullman, B., «Bull. soc. chim. France», 594 (1959).

Furberg, S., «Acta Cryst.», 3, 325 (1950).

Spencer, M., «Acta Cryst.», 12, 59 (1959).

La relación entre el orden de enlace y las frecuencias de vibración resulta de gran interés en Bioquímica, según indica Pullman (op. cit.). La discusión detallada de estas relaciones se expone por Carlson y Longuet-Higgins («Proc. Roy. Soc.», London A, 193, 456, 1948). Para grupos carbonilos Berthier, Pullman y Portis («J. Chim. Phys.», 49, 367, 1952) han establecido una relación lineal entre la frecuencia de vibración y el orden de enlace.



#### PROPIEDADES RELACIONADAS CON LA ENERGÍA ORBITAL

Los niveles de energía en un átomo se llenan con pares de electrones con arreglo al principio de Aufbau. El conjunto constituye el estado fundamental de la molécula. Al incidir una cantidad determinada de energía  $h\nu$  los electrones son promovidos a una capa superior. El resultado es una molécula en estado excitado. El proceso es reversible con emisión de la energía  $h\nu$ .

En el proceso  $\pi \rightarrow \pi^*$  se produce una absorción de energía, determinable en el espectro U. V. La promoción de  $\pi$  desde un nivel L. E. M. O. (Lowest Empty M. O.) a un nivel H. O. M. O.

(Highest Occupied M. O.) puede ser relacionado con las diferencias de energías de los electrones  $\pi$  en esos niveles, determinables por los cálculos O. M.

Como se especifica en la solución S. C. F. de O. M., se obtiene un conjunto de ecuaciones

$$C_a (\alpha_a - E) + C_b (\beta_{ab} - E S_{ab}) = 0$$

$$C_a (\beta_{ba} - E S_{ba}) + C_b (\alpha_b - E) = 0$$

donde C y E son las incógnitas. Las soluciones no triviales se obtienen cuando el determinante es cero:

$$\begin{vmatrix} \alpha_a - E & \beta_{ab} - E S_{ab} \\ \beta_{ba} - E S_{ba} & \alpha_b - E \end{vmatrix} = 0.$$

Este determinante da dos valores para E: el valor más bajo da las soluciones para  $C_1$  y  $C_2$  para el orbital de más baja energía (L. E. M. O.) el cual es orbital enlazante. De la segunda raíz del determinante se obtiene un valor de E mayor y unos valores de  $C_1$  y  $C_2$  que corresponden al nivel H. O. M. O. y, en primera aproximación, corresponde con el primer estado excitado.

En un diagrama de niveles de energía, se puede utilizar la notación general  $m$ ,  $m - 1$ ,  $m - 2$ , ... para designar los coeficientes de la energía. La transición puede ser expresada por la diferencia de los coeficientes:

$$\Delta m = (m + 1) - (m).$$

Kier y Roche («J. Phar. Sci.», 55, 807, 1906) establecen una relación entre los valores calculados de  $\Delta m$  y los experimentales expresados por observación en U. V., en derivados del núcleo de la sidona.

Máximos en U. V. del anillo de Sidnona y valores  
calculados de  $\Delta M$

No.		$\nu \text{ cm}^{-1}$	$\Delta M (\beta)$
1	3-Metilsidnona	34483	0.481
2	3-Fenil-4-etilsidnona	32573	0.451
3	3-( <i>p</i> -tolil)-4-Metilsidnona	32573	0.450
4	3-Fenilsidnona	32258	0.465
5	3-( <i>m</i> -tolil)sidnona	32258	0.465
6	3-( $\beta$ -Piridil)sidnona	32051	0.461
7	3- $\beta$ -naftil)sidnona	31746	0.457
8	3-Fenil-4-acetilsidnona	30675	0.417
9	3,4-di-( <i>p</i> -tolil)sidnona	29586	0.405
10	3,4-difenilsidnona	29412	0.405

Kier and Roche.

Los métodos S. C. F. dan resultados inferiores a la teoría de Hückel.

### ENERGÍA DE DESLOCALIZACIÓN

La energía de deslocalización es la diferencia entre la energía total y la calculada para el mismo sistema conjugado. Así la energía calculada para el butadieno en la teoría de Hückel es  $4\alpha + 4,472\beta$ . Por otra parte, los dobles enlaces aislados dan una energía total de  $\alpha + 4\beta$ . Entonces la energía de deslocalización sería  $0,472\beta$ . Para el benceno la teoría de Hückel da  $6\alpha + 8\beta$ . El mismo sistema considerando tres dobles enlaces aislados da una energía de  $6\alpha + 6\beta$ ; la energía de deslocalización del benceno sería  $2\beta$ .

Pullman y Pullman («Les Theories Electroniques de la Chimie Organique», pág. 226, 1952) y Wheland («Resonance in Organic Chemistry», pág. 98) relacionan la resonancia y la energía de deslocali-

zación. Se obtiene una buena correlación según se expresa en la tabla siguiente:

Hydrocarburo	Hückel <i>DE</i> ( $\beta$ ) <sup>a</sup>	Empírica <i>RE</i> (kcal) <sup>b</sup>
Benceno	2.000	36.0
Naftaleno	3.683	61.0
Antraceno	5.314	83.5
Fenantreno	5.448	91.3
Tetraceno	6.932	110.0
1,2-Benzantraceno	7.101	111.6
Criseno	7.190	116.5
Trifenileno	7.275	117.7
3,4-Benzofenantreno	7.187	109.6
Pireno	6.506	108.9
Perileno	8.245	126.3

Pullman and Pullman [1].

Wheland [2].

Por otra parte, la resonancia es una medida de la estabilidad aromática. Por ello los cálculos realizados por O. M. pueden dar una medida de la estabilidad de estas moléculas.

Las energías de resonancia están, desde luego, compuestas por otros factores además de la deslocalización de los electrones  $n$ . Sin embargo, la medida de la energía de deslocalización es una buena referencia de la resonancia.

### *Energía de localización.*

En las reacciones de sustitución en los núcleos aromáticos, Wheland ya en 1942 («J. Am. Chem. Soc.», 64, 900, 1942) propuso la utilización, como índice de reactividad, la llamada energía de localización que puede definirse (Streiwiesver, op. cit.) como la energía de enlace  $\pi$  necesaria para aislar los electrones de la posición  $r$  del

resto de la red de electrones  $\pi$ . Tal aislamiento de dos electrones produce un nuevo sistema  $\pi$ . Si la energía original del sistema es

$$n\alpha + m\beta$$

en el sistema localizado sería

$$(n-2)\alpha + m^+\beta$$

y la energía de localización vendrá dada por

$$I_r^+ = m - m_r^+$$

$L_r^+$  es positiva, pues normalmente, la energía del sistema original  $M$  es mayor que  $m_r^+$ .

Así el benceno tiene una H. O. M. O. de  $6\alpha + 8.000\beta$ ; la localización de un par de electrones en posición 1 da un catión pentadienilo cuya energía H. O. M. O. es  $4\alpha + 5,464\beta$ ;  $L_r^+$  será para el benceno  $8.000 - 5,464 = 2,536$ .

La energía de localización es una medida del cambio de la energía  $\pi$  entre el hidrocarburo aromático y el complejo  $\sigma$  intermedio en la sustitución aromática. Si todos los enlaces son considerados como constantes en este tipo de variación, se puede anticipar que existe una relación entre las energías de localización calculadas y los valores experimentales.

#### ELECTRÓN FRONTERA Y REACTIVIDAD

Un método de cálculo diferente para la reactividad ha sido dado por Fukui («J. Chem. Phys.», 20, 772, 1952). La teoría supone que el electrón menos firmemente unido reacciona preferentemente con un reactivo electrofílico. Los electrones  $\pi$  en H. O. M. O. serían, pues, los responsables de la reacción. La posición, con una mayor densidad electrónica, sería presumiblemente la más reactiva. Estos orbitales y electrones se conocen con el nombre de orbitales y electrones frontera.

Los símbolos  $f_r^E$  y  $f_r^N$  se usan para la densidad electrónica;

$2 C_{fr}^2$ , para el átomo  $r$  en el orbital  $f$ . El índice permite sólo la comparación de reactividades dentro de la misma molécula.

Para diferentes moléculas se usa el índice de superdeslocalización (Fukui Yonezawa y Nagata, «Bull. Soc. Chem. Jap.», 27, 423 1954):

$$S_r = 2 \sum_{f=1}^m \frac{C_{fr}^2}{m_j}$$

donde  $m$  es la energía H. O. M. O. (en términos  $\beta$ ) para el ataque electrofílico o el L. E. M. O. en el nucleofílico.

Para el butadieno, según el ejemplo indicado por Kier (*Molecular Orbital Theory in Drug Research*, «Med. Chem.», vol. 10, pág. 95), H. O. M. O. tiene la estructura

$$\psi_{11} = 0,60 \phi_1 + 0,37 \phi_2 - 0,37 \phi_3 - 0,60 \phi_4$$

$$E = \alpha + 0,62 \beta.$$

Para la posición 1 y 2 el índice es

$$f_1^E = 2 (0,60)^2 = 0,72$$

$$f_2^E = 2 (0,37)^2 = 0,27$$

$$S_1^E = 2 \frac{0,37^2}{1,62} + \frac{0,60^2}{0,62} = 1,33$$

$$S_2^E = 2 \frac{0,60}{1,62} + \frac{0,37^2}{0,62} = 0,89$$

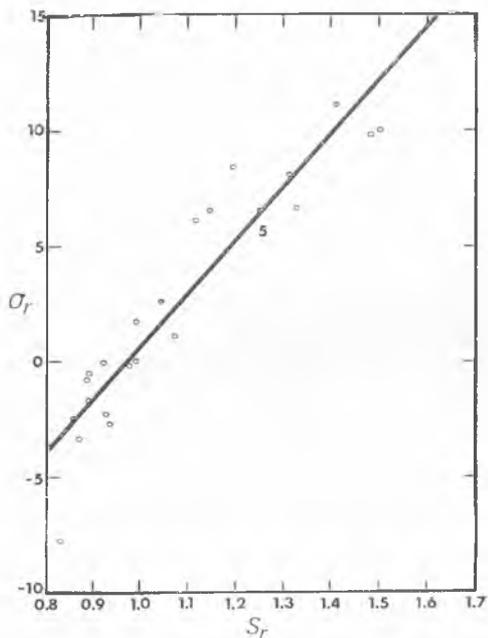
lo que predice el ataque tanto nucleófilo como electrófilo en la posición 1 (4).

Holik, Skala y Kuthan («Coll. Czech. Chem.», 33, 394, 1968) utilizan este índice para moléculas aromáticas heterocíclicas.

Los valores de  $S_r$  para diferentes hidrocarburos se indican en la tabla siguiente:

Hidrocarburos	Posición	$S_r$
Benceno	1	0.833
Naftaleno	1	0.994
	2	0.873
Antraceno	1	1.072
	2	0.922
	9	1.312
Fenantreno	1	0.977
	2	0.860
	3	0.893
	4	0.939
	9	0.997
Difenilo	2	0.910
	3	
	4	0.894
Pireno	1	1.115
	2	
	4	
Trifenileno	1	0.888
	2	9.928
Criseno	6	1.044
Perileno	3	1.195
1,2-Benzopireno	6	1.408
Coroneno	1	0.991
Antantreno	6	1.504
1,2-Benzantraceno	7	1.325
	12	1.250
1,2,5,6-Dibenzantraceno	7	1.145
Tetraceno	5	1.484

La relación entre  $S_r$  y la reactividad experimental se indica en la figura siguiente:



#### TRANSFERENCIA DE CARGA

Los complejos moleculares pueden formarse por la transferencia de un electrón desde una molécula donadora  $D$  a otra aceptora  $A$ . El donador posee un electrón o un par de electrones débilmente unidos y el aceptor debe ser receptivo a la donación.

Mulliken («J. Am. Chem. Soc.», **72**, 600, 1950) ha descrito el fenómeno de transferencia de carga en términos de Mecánica cuántica.

Designa la función de onda del donador y la del aceptor por  $\psi(D)$  y  $\psi(A)$ , respectivamente, y la del conjunto por  $\psi(D, A)$ , y las funciones de onda de los iones  $D^+$  y  $A^-$ , y  $D^+ A^-$  por  $\psi(D^+) \psi(A^-)$  y  $\psi(D^+ A^-)$ .

La función de onda del complejo puede ser descrita como una combinación lineal de las dos funciones:

$$\psi \text{ complejo} = a \psi(D A) + b \psi(D^+ A^-)$$

resolviendo las ecuaciones seculares se obtienen dos soluciones cuyas funciones de onda son

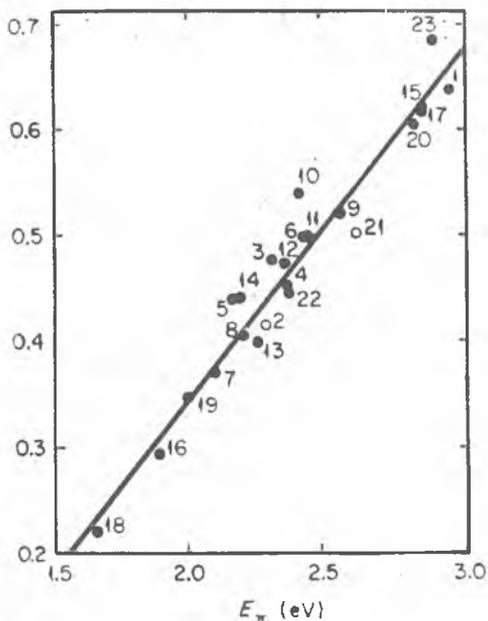
$$\psi_1 = a_1 \psi(D \cdot A) + b_1 \psi(D^+ A^-)$$

$$\psi_2 = a_2 \psi(D \cdot A) + b_2 \psi(D^+ A^-)$$

La transición  $\psi_1 \rightarrow \psi_2$  es esencialmente de un electrón del donador al aceptor; esta transición puede ser representada por



La energía implicada sería, aproximadamente la energía necesaria para transferir un electrón desde D a A. Esta energía depende fun-



damentalmente del potencial de ionización de D y de la afinidad electrónica de A. Esta energía puede ser correlacionada, respectivamente, con el H. O. M. O. de la molécula donadora y con el L. E. M. O. de la aceptora.

Lepley («J. Am. Chem.», 84, 3577, 1962) ha relacionado la energía de transferencia de carga E con H. O. M. O. en complejos de trinitrofluorenona y una serie de hidrocarburos que se indican en la tabla siguiente. Los resultados se expresan en la figura anterior.

No.	$\lambda_{\text{complex}}$ (m $\mu$ )	$\lambda_{\text{donor}}$ (m $\mu$ )	$E_{\text{HOMO}}$ ( $\beta$ )	
1	Acenaftaleno	415	324	0.637
2	Antraceno	541	375	0.414
3	Azuleno	535	353	0.477
4	1,2-Benzantraceno	522	359	0.452
5	1,12-Benzoperileno	570	388	0.439
6	1,2-Benzopireno	510	332	0.497
7	3,4-Benzopireno	590	385	0.371
8	3,4-Benzotetrafenó	561	367	0.405
9	Criseno	482	319	0.520
10	Coroneno	512	342	0.539
11	1,2,3,4-Dibenzantraceno	505	349	0.499
12	1,2,5,6 Dibenzantraceno	525	351	0.473
13	1,2,3,4-Dibenzopireno	548	402	0.398
14	1,2,4,5-Dibenzopireno	562	378	0.442
15	Fluoranteno	430	359	0.618
16	Naftaceno	654	471	0.294
17	Naftaleno	430	285	0.616
18	Pentaceno	745	576	0.220
19	Perileno	620	434	0.347
20	Fenantreno	435	293	0.605
21	Piceno	470	329	0.501
22	Pireno	520	334	0.445
23	Trifenileno	425	284	0.684

<sup>a</sup> Lepley.

Millie y col. (J. Med. Chem.), II, 207, 1968) han extendido estas relaciones entre el H. O. M. O. y la transferencia de carga para heterociclos. Los resultados se exponen en la tabla siguiente:

	$\lambda_{\max}$ (m $\mu$ )	$\frac{1}{\lambda} \times 10^4$	$E_{\text{HOMO}} (\beta)$
Benzona	384	26.0	1.000
Anisol	470	21.2	0.725
Veratrol	550	18.2	0.562
Naftaleno	505	19.8	0.618
Fenantreno	490	20.4	0.605
Indol	510	19.6	0.600
4-MeO-Indol	715	14.0	0.473
5-MeO-Indol	610	16.4	0.592
6-MeO-Indol	680	14.7	0.489
7-MeO-Indol	660	15.1	0.518
Triptamina	500	20.2	0.549
5-MeO-Triptamina	615	16.2	0.540
4,5-(MeO) <sub>2</sub> -Indol	720	13.9	0.465

<sup>a</sup> Millie et al.

#### MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS Y ORBITALES MOLECULARES

La utilización de datos obtenidos de experimentos biológicos *in vivo* está severamente limitada por la complejidad de los procesos que intervienen en los sistemas biológicos. En los experimentos *in vitro* obtenidos de órganos aislados, por ejemplo la influencia de la absorción, transporte, metabolismo, etc., queda eliminada en principio y se puede establecer una correlación más estrecha entre los resultados y la estructura molecular. Si, por otra parte, es posible

establecer una correlación semejante entre el proceso *in vivo* y el experimento biológico, entonces los datos biológicos obtenidos pueden ser utilizados para los proyectos estructura/actividad.

Hansch y Fujita («J. Am. Chem. Soc.», 86, 1616, 1964) y Rogers y Cammarata («J. Med. Chem.», 12, 692, 1962) relacionan, por una parte, el coeficiente de partición y la función de Hammett con la absorción del medicamento, y por otra parte relacionaron, asimismo, el coeficiente de partición P, suponiendo que el logaritmo de este coeficiente de partición se corresponde con la suma de las energías de superdeslocalización de los átomos en los compuestos arílicos y la suma de las densidades de carga de los electrones  $\pi$ , de acuerdo con la expresión  $\ln P = 0,6670 \sum S_r - 2,5395 \sum (Q_r) + 0,4777$ .

$\sum Q_r$  contribuye negativamente al proceso de absorción del medicamento,  $\sum S_r$  corresponde a las energías de superdeslocalización y contribuye positivamente a este proceso de absorción. El primer término se sugiere que representa la solubilización en agua de la droga debido a un mecanismo de intercambio dipolar; el segundo factor de energía de superdeslocalización representaría la posibilidad de formar un enlace a través de un proceso de transferencia de carga.

Cavallito, en el capítulo debido a Hansch, expone de un modo exhaustivo la relación estructura/absorción, entonces sería posible eliminar el factor de absorción, transporte y distribución de la carga y centrar la relación estructura/actividad, sobre la acción directa del medicamento (o los metabolitos activos) y la célula, con lo que el problema se simplificaría y podría establecerse en términos coherentes. Entonces la relación entre los procesos *in vivo* y los experimentales *in vitro* representan una cuestión fundamental para establecer las relaciones entre los índices O. M. y las estructuras y los tipos de reacción implicados en el proceso biológico.

En principio, la correlación establecida por Rogers y Cammarata (*op. cit.*) entre los índices de densidades de carga  $\sum Q_r$ , las energías de superdeslocalización  $\sum S_r$  y el logaritmo de los coeficientes de partición ( $\ln P$ ) para diferentes moléculas, se establece en el cuadro adjunto, obtenido de L. Kier (*Molecular Orbital Theory in Drug Research Academic Press, 1971, pág. 105*).

	$\Sigma S_r$	$\Sigma  Q_r $	Calcd. $\ln \bar{P}$	Exptl $\ln \bar{P}^*$	$\ln \bar{P}^* /$ $\ln \bar{P}^b$
Carbazol	12.177	0.448	7.576	7.462	0.985
Difenilamina	12.302	0.496	7.427	7.423	0.999
Bifenilo	10.292	0.000	7.272	7.342	1.010
Tianafteno	14.698	1.340	7.113	6.878	0.967
Naftaleno	8.874	0.000	6.932	6.397	0.922
5-Bromoindol	11.451	0.552	6.906	6.714	0.972
1,2-Dimetilindol	12.051	0.744	6.498	6.626	1.020
5-Metilindol	10.427	0.614	6.180	5.873	0.950
<i>N,N</i> -Dimetilanilina	10.226	0.315	6.026	6.498	1.078
3-Metilindol	10.691	0.529	5.984	6.265	1.047
Indol	9.114	0.518	5.182	5.241	1.011
Tolueno	6.253	0.170	4.852	4.217	0.869
Quinolina	8.333	0.484	4.754	4.807	1.011
Anisol	7.672	0.235	4.700	4.998	1.063
Benzotiazol	12.000	1.426	4.673	4.860	1.040
Indazol	8.991	0.708	4.190	4.677	1.116
Benzoxazol	8.114	0.884	3.664	3.645	0.996
Benceno	4.998	0.000	3.584	3.811	1.063
Oxindol	8.843	1.558	2.639	2.419	0.917

#### PROCESOS DE TRANSFERENCIA Y MECANISMO DE ACCIÓN BIOLÓGICA

Para efectuar la transferencia de un electrón del donador al aceptor es preciso introducir en el sistema suficiente energía para promover a los componentes a un estado excitado. La absorción de esta energía produce una banda característica en el U. V.

En los medios biológicos la fuente de energía no es tan fácilmente identificable como las que pueden ser obtenidas *in vitro*. Karremán, Isenberg y Szent-Györgi («Science», 30, 1191, 1959) estudian las fuentes de energía disponibles biológicamente.

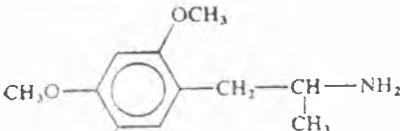
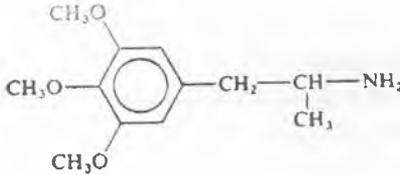
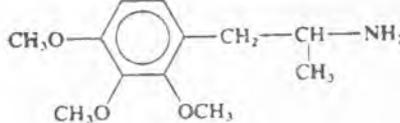
Es importante que la geometría del donador y aceptor est blezca

una íntima relación entre ambas moléculas; el solapamiento de los orbitales apropiados permitirá entonces el intercambio con una mínima necesidad de energía.

Por otra parte, la transferencia de un electrón se producirá tanto más fácilmente cuando los niveles de energía del aceptor y donador sean los más adecuados para que el consumo de energía sea mínimo; esto significa que el donador tendrá un alto nivel de energía H. O. M. O. y que el aceptor deberá tener un nivel bajo de L. E. M. O. En estas circunstancias la necesidad de energía procedente del exterior puede ser disminuida y la transferencia del electrón resulta relativamente fácil.

Entre los procesos que implican una transferencia de carga se han estudiado los alucinógenos.

Los alucinógenos son agentes capaces de producir profundos cambios en la actividad mental de los sujetos humanos. Se han descrito los derivados de triptamina y los de feniletilamina.

	Designación	Potencia relativa a mescalina	$E_{\text{HOMO}}(\beta)$
	TMA-2	17	0.4810
	TMA	2	0.5357
	TMA-3	< 2	0.5696

Snyder y Merrill han estudiado este tipo de compuestos («Proc. Nat. Aca. Sci. U. S.», 54, 258, 1965). Se ha demostrado una correlación entre  $E_{\text{HOMO}}$  y la potencia alucinogénica de los derivados de la metilfenetilamina.

*Derivados de la feniletilamina*

Compuestos	Nombre	$E_{\text{HOMO}} (\beta)$
3,4,5-Trimetoxi	Mescalina	0.5357
2,3,4-Trimetoxi	—	0.5696
3,4-Dimetoxi	—	0.5702
4-Metoxi	Metoxitiamina	0.6583
3-Metoxi	Metoximetatiramina	0.7240
3,4-Dihidroxi	Dopamina	0.6586
4-Hidroxi	Tiramina	0.7209
—	Fenetilamina	0.8619

Se observa que la mescalina es la molécula de mayor  $E_{\text{HOMO}}$  y, al mismo tiempo, la de mayor potencia alucinogénica.

Se ha encontrado, asimismo, una correlación entre la actividad alucinogénica y  $E_{\text{HOMO}}$  en los derivados de triptamina. Salomón Snyder ha publicado en el simposium del Battelle Seattle Research Center, octubre 1969, pág. 238, una interesante revisión de la cuestión

Las relaciones entre  $E_{\text{HOMO}}$  y la potencia alucinógena se expresan en las tablas siguientes (L. Kier, *op. cit.*, pág. 143):

*Derivados de triptamina*

Compuestos	Nombre	Potencia	$E_{\text{HOMO}} (\beta)$
4-Hidroxi- <i>N,N</i> -Dimetil	Psilocina	31	0.4603
6-Hidroxi- <i>N,N</i> -Dimetil	—	25	0.4700
5-Hidroxi- <i>N,N</i> -Dimetil	Bufotenina	Débil	0.5147
<i>N,N</i> -Dietil	—	Débil	0.5164

	MED (mg/kg)		$E_{\text{HOMO}}$ ( $\beta$ )
LSD	0.001	3700	0.2180
Psilocina	0.12	31	0.4603
6-Hidroxidietiltriptamina	0.15	25	0.4700
TMA-2	0.22	17	0.4810
TMA	1.70	2.2	0.5357
Mescalina	3.75	1	0.5357

L. S. D., la droga de mayor potencia alucinógena, tiene  $E_{\text{HOMO}} = 2.186$ , mucho más energética que otras moléculas estudiadas por Snyder y Merrel.

Se puede suponer que un agente alucinógeno sería un donador de electrones, que en algún punto produce una transferencia de carga con un aceptor biológico.

Los agentes antimaláricos han sido estudiados por Singer y Purcell («J. Med. Chem.», 12, 18, 1969) utilizando la teoría O. M.

Se había observado que el espectro de la cloroquina se altera en presencia de D. N. A. y existe la evidencia de que el grupo 2-amino de la guanina es el lugar específico de unión. Se ha sugerido que existe una acción electrostática entre el grupo 7 cloro de la cloroquina y 2-amino grupo de la guanina. Se produce así un complejo con el D. N. A. del plasmodium bloqueándose la síntesis del D. N. A. y R. N. A. (Hahn y col., «Mil. Med. Suppl.», 131, 1071, 1966).

Suidberg («Military Med. Suppl.», 131, 1092, 1966) ha revisado el mecanismo de unión, sugiriéndose que la influencia de la D. N. A. en el espectro de la cloroquina era debida a la capacidad de donación de electrones de la guanina.

Singer y Purcell, y Purcell y Sundaram («J. Med. Chem.», 10, 754, 1967, y 12, 18, 1969) indican que el grupo 2-amino es el responsable de la cesión de electrones por la guanina. Cuando se elimina el grupo 2-amino de la guanina se obtiene la inoxina, la cual tiene una menor capacidad de donación de electrones y cambia el espectro de la cloroquina menos profundamente que la guanina.

Las propiedades de aceptación o donación de electrones pueden predecirse en función de los índices de energía  $E_{\text{HOMO}}$  y  $E_{\text{LEMO}}$ .

La protonación de la cloroquina y la quinacrina puede ser estudiada utilizando parámetros para el N unido al anillo arílico de la molécula. El efecto de esta protonación es, en todos los casos, disminuir notablemente  $E_{\text{LEMO}}$ . Así,

	Neutra	Protonada
Cloroquina ... ..	-0,601	-0,486
Quinacrina ... ..	-0,421	-0,291

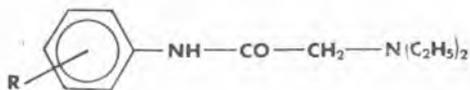
Por otra parte, el cálculo de la energía de la cloroquina, no teniendo en cuenta el átomo de cloro en 7, muestra que la eliminación del 7 cloro cambia muy poco el valor de  $E_{\text{LEMO}}$ .

Singer y Purcell sugieren que la molécula del antimalárico, plana, se intercala entre las bases adyacentes del polímero D. N. O., produciéndose una disrupción del código genético.

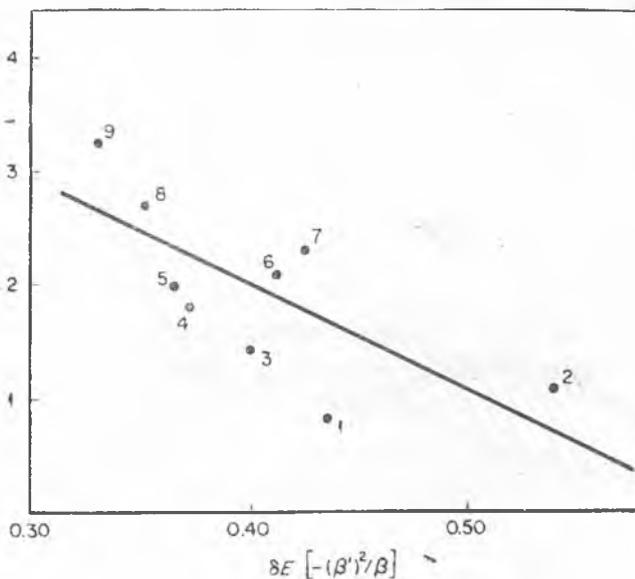
Los datos proceden de Singer y Purcell («J. Med. Chem.», 10, 754, 1967) y son recogidos por L. Kier, *op. cit.*, pág. 139.

Los anestésicos locales han sido estudiados, desde el punto de vista de su estructura electrónica, por Yoneda y Nitta («Chem. Pharm. Bull. Jap.», 13, 574, 1965), los cálculos se han efectuado utilizando la teoría de Hückel; aplican el concepto de energía de estabilización  $\delta_E$  que viene dada en función de solapamiento de orbitales y la cantidad de transferencia de carga  $S_Q$  (Nagata y colaboradores, «Gann», 54, 401, 1963). La tiamina parece participar de alguna manera en la conducción nerviosa. Erkert («Arzneim. Forsch.», 12-8-1962) ha estudiado la interacción entre los anestésicos locales y la tiamina por absorción en U. V. y deduce que tiene lugar una complejación con transferencia de carga.

La relación entre  $\delta E$  y  $\delta Q$  y la duración de la anestesia se pone de manifiesto en la tabla siguiente, tomada de L. B. Kier (*op. cit.*, pág. 153) y la figura adjunta:



No.	R	$\delta E \frac{(-\beta')^2}{\beta}$	Duración anestesia
1	2-Cloro, 6-metil	0.4350	0.8
2	2,6-Dimetil	0.5397	1.05
3	2-Metil	0.4000	1.4
4	H	0.3706	1.8
5	2-Cloro	0.3689	2.0
6	3,4-Dimetil	0.4117	2.1
7	2-Cloro, 4-metil	0.4254	2.3
8	2-Metil, 3-cloro	0.3531	2.7
9	2-Metil, 5-cloro	0.3341	3.25

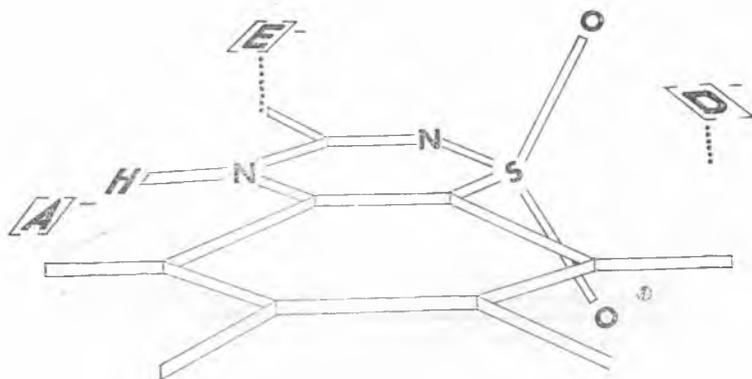


La relación entre la energía de estabilización y la actividad anestésica sugiere que tiene lugar un mecanismo de transferencia de carga entre la tiamina y el anestésico local.

Los conceptos de energía de estabilización  $\delta E$  y la cantidad de transferencia de carga  $\delta Q$ , han sido propuestos por Hata y colaboradores («Chem. Pharm. Bull. Japón», 16, 1, 1968) y aplicados a problemas estrictamente galénicos, como la estabilización de la me-nadiona.

Ya hace tiempo que Karreman, Isenbeerg y Szent-Györgi en un trabajo publicado en «Science» (130, 1191, 1954), indicaron que los mecanismos de transferencia de carga juegan un papel importante en el efecto de las moléculas biológicamente activas e hicieron notar que la clorpromacina, un tranquilizante mayor, de acusadas propiedades biológicas, era un donador de electrones, haciendo notar la coincidencia y anotando una posible correlación de ambas propiedades.

Estos autores calcularon la  $E_{\text{HOMO}}$  y la  $E_{\text{LEMO}}$  para la clorpromacina encontrando  $-0,217 \beta$  y  $-1,000 \beta$ , respectivamente, sugiriendo así la casi espontánea tendencia de donación de un electrón del nivel más alto. Nash y Allison («Biochem. Pharmacol.», 12, 601, 1963) sugieren que la clorpromacina forma un complejo por transferencia de carga con un aceptor adecuado que permite una aproximación de la cadena lateral de la promacina a un puente de hidrógeno del receptor.



Wohl (*Molecular Orbital Studies in Chemical Pharmacology Symposium de la Battelle Seattle Research Center, 1969*, pág. 262, 287) estudia las benzotiadiazinas, sugiere que la molécula se mueve por

difusión en la biofase hasta la posición de equilibrio por formación de uniones moleculares débiles en los lugares A, E, D, de la molécula de la benzotiadiacina.

El receptor, activado por iones  $\text{Ca}^{++}$ , se fijaría en los puntos A y E, cuya distancia es 3,5 Å, muy próxima al diámetro de  $\text{C}^{++}$  3,7 Å. Las distancias entre D y E o D y A son mucho mayores que estos valores y parece poco probable que el punto D sea importante en este caso, aunque sirva para permitir la estabilización de la ocupación del receptor. Con la droga unida en tres puntos al receptor, un electrón puede ser transferido al receptor por la droga. Con ello la distribución de carga de la molécula varía y hace decrecer la unión en A. Las uniones D y E son reforzadas, pero no suficientemente para sobrepasar la pérdida de intensidad de la unión en A y la molécula es fácilmente separada del receptor. Si esta hipótesis es correcta, los compuestos 4 metilados, que poseen un bajo valor  $E^{(A)}$ , deberían ser inactivos. Esto ha sido comprobado experimentalmente. Los compuestos sustituidos en posición 3 con sustituyentes muy electronegativos, tales como fluorometil, deben ser asimismo inactivos.

Brock Neely (*Molecular Orbital Studies in Chemical Pharmacology*, 1969, pág. 121) aplican la teoría de Hückel y la E. H. T. al comportamiento de diversos derivados de la imidazolina; utilizan la relación

$$\lg E. D. 50 = 0,945 \pi^2 + 1,80 \pi + 7,90 \text{ (H. O. M. O.)}^{-5,17}$$

en el que  $n$  es el coeficiente de partición de Hansch.

El índice expresa la posibilidad de transferencia de electrones al receptor. La relación entre la actividad analgésica y los valores de  $\pi$  y  $E_{\text{HOMO}}$  se indican en la tabla siguiente:

	$ED_{50}^b$	$\pi^c$	$E_{\text{HOMO}} (\beta)$
2,6-Dimetil	0.6	1.36	0.716
2-Br, 6-Cl	2.0	1.34	0.802
2,6-diBr	3.2	1.50	0.797
2,6-diCl	3.3	1.18	0.808
6,2-diCl, 3-Metil	5.4	1.69	0.789
2,6-Dimetoxi	25	-0.66	0.618

Un tema muy debatido desde hace tiempo ha sido la actividad biológica de los hidrocarburos carcinogénicos. Han sido estudiados por B. Pullman y A. Pullman («C. R. Soc. Biol.», 139, 1956, 1945) y anteriormente Schmidt («Naturwissen», 19, 146, 1941) ya había indicado que la estructura electrónica era determinativa del efecto carcinogénico, y Svartholm («Ark. Keni», 15, 1, 1942) había demostrado que ciertas regiones de la molécula de los hidrocarburos carcinogénicos mostraban un carácter olefínico más acusado que otras. Con ello Pullman y Pullman establecieron una teoría general de la estructura-actividad en estos compuestos, indicando que existía la región olefínica K y la transanular L en la molécula de los hidrocarburos policíclicos. La región K presenta una menor energía de localización (ortolocalización) frente a la región L en que es mayor (para localización). Entonces se supone que la aparición de la actividad carcinogénica está ligada a la existencia de la región activa K, y que si la molécula contiene la región L se disminuye o anula esta actividad.

El mecanismo implicado en la acción cancerinógena sería a través de un enlace covalente en la región K.

Mainster y Memory («Biochem. Biophys. acta», 148, 605, 1967) utilizan la suma de las superlocalizabilidades en la región K y en la L:  $I_K$  e  $I_L$ , el hidrocarburo sería carcinogénico si  $I_K \geq 2,05 (1/\beta)$  e  $I_L \leq 2,30 (1/\beta)$

B. Pullman y A. Pullman indican que no existe relación entre la carcinogénesis y la transferencia de carga; sin embargo, Mason («Nature», London, 181, 820, 1958) opina que la actividad carcinogénica depende de la transferencia de carga entre el hidrocarburo y una proteína. Chalvet y Mason («Nature», London, 192, 1070, 1961) extienden el trabajo a una serie de derivados del metil 1-2 benzoantraceno. La mayor parte de las moléculas tiene un valor  $\Delta_E$  entre 1,3341 Y y 1,4462 Y.

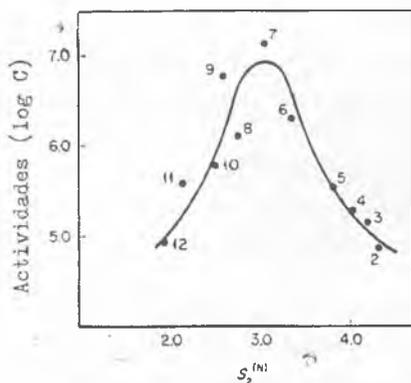
Pullman y Pullman han criticado los resultados de Mason («Nature», London, 196, 228, y 194, 4892, 1963); sugieren que, en todo caso, los ácidos nucleicos estarían implicados en el proceso de la transferencia de carga; Ladik («Acta Phys.», 11, 239, 1960), Allison y Nash («Nature», London, 197, 758, 1963) indican que la misma molécula posee tanta capacidad de donador como de aceptor.

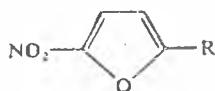
Suny («Sci. Sinica», 14, 583, 1965) ha realizado un estudio estadístico para correlacionar la capacidad de transferencia de carga y la carcinogénesis de diversos hidrocarburos. Concluye que los datos de Mason revelan una relación entre ambas propiedades.

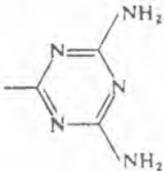
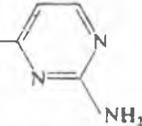
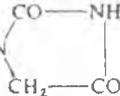
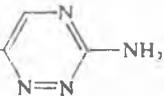
Es posible, según L. B. Kier (de donde se han tomado los datos anteriores), que un complejo preceda a la formación del enlace covalente y que la formación de este complejo limite la actividad del hidrocarburo, aun cuando no se ha llegado hasta ahora al fondo de la cuestión que parecía tan clara en los primeros trabajos de Pullman.

Los derivados del 5-nitrofurano se han utilizado como agentes antibacterianos. Gonedá y Witia («Chem. Pharm. Bull. Jap.», 12, 1264, 1964) utilizan el índice de reactividad nucleótílica. Parece ser que existe una correlación, aumentando la actividad de estos compuestos hasta un máximo y a continuación disminuye proporcionalmente al aumento del valor de  $S_2(N)$ .

En la tabla y en figura siguientes, tomadas de la L. B. Kier (op. cit.), se expresan estas relaciones:





No.	R	S <sub>2</sub> (N)	Actividad
1	—CHO	— <sup>b</sup>	+
2	—CONH <sub>2</sub>	4.098	+
3	—CONH— 	4.030	++
4	—CH=CH—CONH <sub>2</sub>	3.960	+++
5		3.463	+++
6	—CH=CH— 	2.973	++++
7	—CH=CH— 	2.866	+++++
8	—CH=N— 	2.532	+++
9	—CH=CH— 	2.458	+++++
10	—CH=CH—CH=N—NH—CO—NH <sub>2</sub>	2.355	+++
11	—CH=CH—CH=CH—CH=N—OH	2.127	+++
12	—CH=N—NH—CO—NH <sub>2</sub>	2.117	++

Parece que la reactividad de los derivados del nitrofurano en posición 2 con un grupo nucleófilo es un factor determinante de la actividad microbiana. La presencia de un máximo en la curva reactividad-actividad, es un hecho que se repite en otros agentes quimioterápicos; se ha observado, asimismo, en los derivados de N-óxidos de la piridina y quinolina. Fukui y Col. («Bull. Chem. Soc. Jap.», **33**, 122, 1959) encuentran una relación entre su efecto antifúngico y el índice de superlocalizabilidad nucleófila  $S^N$ . La 4-6 dinitroquinolín-N-óxido tiene un alto valor de  $S^N$  en el  $C_4$  y una pobre actividad; se sugiere que es tan reactivo que se consume reaccionando con otras sustancias antes de llegar al punto de acción.

En el caso de los derivados del nitrofurano estudiados, la más fuerte actividad antibacteriana aparece en los valores de  $S^{(N)}$  comprendidos entre 2,4 y 3,0; como en el caso de los N-óxidos de quinolina o piridina, se piensa que con valores superiores a 3 la sustancia activa reacciona con otra u otras moléculas antes de llegar a su lugar de acción.

Los anticonvulsivos derivados de hidantoínas, barbituratos, oxazolidín 2-4 dionas y glutarimidias han sido estudiados por Andrews («J. Med. Chem.», **12**, 761, 1964) utilizando el método C. N. D. O./2 y el E. H. T. para la medida de la posibilidad de unión hidrógeno. Las conclusiones de Andrews no parecen establecer una correlación entre la actividad biológica y la posibilidad de unión hidrógeno con el aceptor. En el caso de los barbituratos se ha sugerido que la actividad sería debida a una interferencia con el coenzima flavin-adenín binucleótido (Kyoguky y Yn., «Bull. Chem. Soc. Jap.», **41**, 1742, 1968).

El mecanismo de actuación de las sulfonamidas representa un antagonismo competitivo respecto del ácido p-aminobenzoico en una enzima. Las sulfonamidas son ácidos débiles: el protón disociable procede del nitrógeno amídico.

Foernzler y Martin han estudiado un gran número de sulfaderivados buscando una correlación entre densidades de carga,  $pK_a$  experimentales e índices de actividad bacteriostática. Utilizaron la teoría simple de Hückel, considerando solamente los  $\pi$  electrones del azufre.

La relación entre  $pK_a$  y densidad del nitrógeno amídico  $q_N$  no parecía evidente cuando en su estudio se consideró la totalidad de

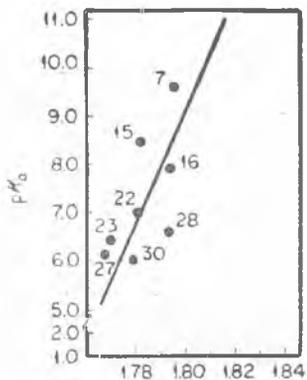
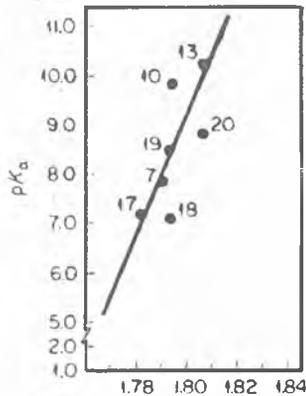
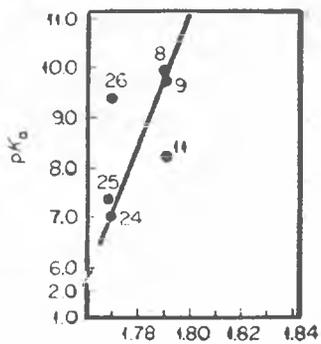
las 30 sulfonamidas. Al poner de manifiesto los autores esta falta de correlación, advirtieron que no consideraron los efectos de amido solvatación del grupo R.

Foernzler y Martin redujeron la lista de 30 derivados a seis clases de moléculas, basadas en la naturaleza del grupo R. Tres de estas clases fueron consideradas en detalle. La representación del  $pK_a$  contra los  $q_N$  en cada una de estas clases, pusieron de manifiesto su grado de relación en cada una de ellas. Los autores consideraron estas relaciones como una evidencia que sostiene el punto de vista de que el  $pK_a$  de la molécula influye en la actividad de las sulfonamidas.

Cammarata ha ampliado los estudios sobre las sulfonamidas traduciendo a parámetros los átomos de azufre, para incluir los orbitales —  $d$  dentro del esquema de Hückel. Observó una influencia del grupo R en el aumento de carga de densidad del grupo para-amino, que depende a su vez de la naturaleza o constitución del grupo R.

A continuación se expresan estas relaciones en el cuadro y las figuras siguientes:

No.		pK <sub>a</sub>	g <sub>N-1</sub>	C × 10 <sup>4</sup> c
1	Acido <i>p</i> -aminobenzoico	4.68	—	
2	Sulfanilamida	10.43	1.919	20.0
3	<i>N</i> <sup>1</sup> -Metilsulfanilamida	10.77	1.853	30.0
4	<i>N</i> <sup>1</sup> , <i>N</i> <sup>1</sup> -Dimetilsulfanilamida	—	1.795	30.0
5	<i>N</i> <sup>1</sup> -Hidroximetilsulfanilamida	10.92	1.851	50.0
6	Sulfanililglicina	3.52	1.855	90.0
7	<i>N</i> <sup>1</sup> -Fenilsulfanilamida	9.60	1.794	3.0
8	<i>N</i> <sup>1</sup> - <i>o</i> -Tolilsulfanilamida	9.96	1.791	10.0
9	<i>N</i> <sup>1</sup> - <i>m</i> -Tolilsulfanilamida	9.74	1.792	5.0
10	<i>N</i> <sup>1</sup> - <i>p</i> -Tolilsulfanilamida	9.82	1.793	5.0
11	<i>N</i> <sup>3</sup> -Sulfanililmetanilamida	8.23	1.792	2.0
12	<i>N</i> <sup>4</sup> -Sulfanililmetanilamida	7.85	1.790	0.5
13	<i>N</i> <sup>1</sup> - <i>p</i> -Aminofenilsulfanilamida	10.22	1.805	5.0
14	<i>N</i> <sup>1</sup> -Fulfurilsulfanilamida	10.88	1.856	20.0
15	Sulfopiridina	8.43	1.781	0.6
16	3-Sulfanilamidopiridina	7.89	1.793	0.2
17	2- <i>S</i> -5-Bromopiridina	7.15	1.781	0.5
18	5- <i>S</i> -2-Bromopiridina	7.12	1.794	0.2
19	2- <i>S</i> -5-Aminopiridina	8.47	1.793	0.6
20	5- <i>S</i> -2-Aminopiridina	8.82	1.805	0.2
21	2-Sulfamilamidoimidazol	9.72	1.790	40.0
22	3-Sulfamilamidopiridacina	7.06	1.780	0.08
23	Sulfadiacina	6.48	1.770	0.08
24	2- <i>S</i> -4-Metilpirimidina	7.06	1.770	0.2
25	2- <i>S</i> -4,6-Dimetilpirimidina	7.37	1.769	0.3
26	2- <i>S</i> -4-Aminopirimidina	9.44	1.769	20.0
27	4- <i>S</i> -Pirimidina	6.17	1.768	0.1
28	5- <i>S</i> -Pirimidina	6.62	1.793	0.2
29	5- <i>S</i> -2-Cloropirimidina	5.80	1.797	0.1
30	2-Sulfanilamidopiracina	6.04	1.779	0.08

Carga electrónica  $q_{n1}$ Carga electrónica  $q_{n1}$ Carga electrónica  $q_{n1}$

## CONFORMACIÓN MOLECULAR Y O. M.

Las relaciones espaciales entre el medicamento y el receptor son primordiales para comprender la acción de las moléculas biológicamente activas. Por otra parte, el conocimiento de la distribución de la carga electrónica y la estereoquímica del medicamento permite llegar a deducir, en cierto modo, la topografía del receptor.

Los métodos O. M. que tienen en cuenta todos los electrones de valencia, singularmente el E. H. T. y el C. N. D. O./2, conducen a una buena relación entre la energía total y la geometría de la molécula. El E. H. T. es un método especialmente adecuado para predecir los ángulos de enlace. Ya se indicaron, en el capítulo correspondiente, los resultados obtenidos por Allen y Russell («J. Chem. Phys.», 46, 1029, 1967), Pople y Segal («J. Chem. Phys.», 44, 3289, 1966) y Jordán y Pople («J. Chem. Phys.», 49, 4643, 1968) con los métodos E. H. T., C. N. D. O. e I. N. D. O. en la predicción de ángulos de enlace. Por otra parte, L. B. Kier ha publicado varios trabajos sobre conformación molecular utilizando el método E. H. T. Los resultados obtenidos, aunque no muy precisos en ciertos casos, permiten deducir que el método E. H. T. es el más adecuado para el cálculo de estructuras.

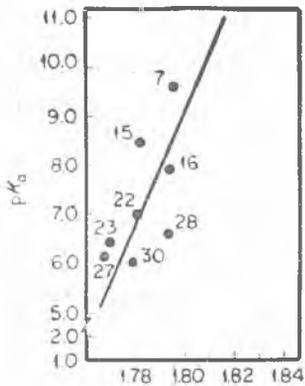
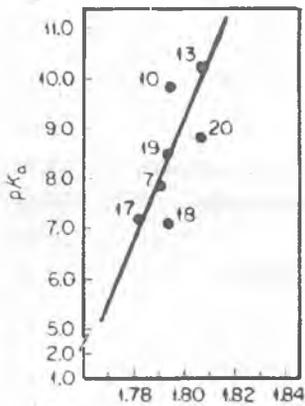
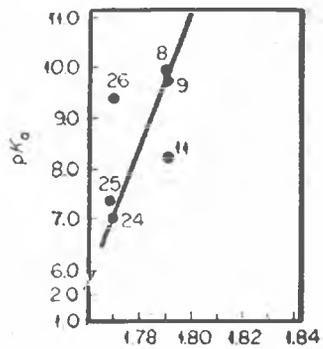
El método E. H. T. fue propuesto por R. Hoffman («J. Chem. Phys.», 39, 1397, 1963). El orbital molecular resulta como una combinación de orbitales atómicos

$$\psi_i = \sum_j C_{ij} \phi_j$$

Haciendo mínima la energía se obtiene un conjunto de ecuaciones

$$\sum_{i=1}^n (H_{ij} - E S_{ij}) C_{ij} = 0$$

$\phi$  es el orbital molecular, H el operador hamiltoniano, E la energía, S la integral de solapamiento y C el coeficiente orbital. El cálculo

Carga electrónica  $q_{n1}$ Carga electrónica  $q_{n1}$ Carga electrónica  $q_{n1}$

## CONFORMACIÓN MOLECULAR Y O. M.

Las relaciones espaciales entre el medicamento y el receptor son primordiales para comprender la acción de las moléculas biológicamente activas. Por otra parte, el conocimiento de la distribución de la carga electrónica y la estereoquímica del medicamento permite llegar a deducir, en cierto modo, la topografía del receptor.

Los métodos O. M. que tienen en cuenta todos los electrones de valencia, singularmente el E. H. T. y el C. N. D. O./2, conducen a una buena relación entre la energía total y la geometría de la molécula. El E. H. T. es un método especialmente adecuado para predecir los ángulos de enlace. Ya se indicaron, en el capítulo correspondiente, los resultados obtenidos por Allen y Russell («J. Chem. Phys.», 46, 1029, 1967), Pople y Segal («J. Chem. Phys.», 44, 3289, 1966) y Jordán y Pople («J. Chem. Phys.», 49, 4643, 1968) con los métodos E. H. T., C. N. D. O. e I. N. D. O. en la predicción de ángulos de enlace. Por otra parte, L. B. Kier ha publicado varios trabajos sobre conformación molecular utilizando el método E. H. T. Los resultados obtenidos, aunque no muy precisos en ciertos casos, permiten deducir que el método E. H. T. es el más adecuado para el cálculo de estructuras.

El método E. H. T. fue propuesto por R. Hoffman («J. Chem. Phys.», 39, 1397, 1963). El orbital molecular resulta como una combinación de orbitales atómicos

$$\psi_i = \sum_j C_{ij} \phi_j$$

Haciendo mínima la energía se obtiene un conjunto de ecuaciones

$$\sum_{i=j}^n (H_{ij} - E S_{ij}) C_{ij} = 0$$

$\phi$  es el orbital molecular, H el operador hamiltoniano, E la energía, S la integral de solapamiento y C el coeficiente orbital. El cálculo

comprende los electrones de valencia en los orbitales S y P, utilizando los orbitales de Slater y la integral de Coulomb, como se expone en el cuadro siguiente:

Integrales de Coulomb	
Electrón	Valor (eV)
N 2s	- 26.00
N 2p	- 13.40
O 2s	- 35.80
O 2p	17.76
C 2s	- 21.40
C 2p	- 11.40

Exponentes de Slater	
Atomo	Valor
H	1.000
C	1.625
N	1.950
O	2.275

Se consideran las integrales de solapamiento. Las integrales de resonancia se obtienen de la ecuación.

$$H_{ij} = 0,5 K (H_{ii} + H_{jj}) S_{ij}$$

siendo  $K = 1,75$ .

La energía molecular total resulta ser

$$E = 2 \sum E_i + \sum_{n, n'} E_{n n'} - \sum_{e, e'} E_{e e'}$$

donde  $\sum_{n, n'}$  y  $\sum_{e, e'}$  son las energías de repulsión núcleo-núcleo electrón-electrón, respectivamente; una característica importante de la

E. H. T. es la predicción correcta del equilibrio de conformación debido al método de elección del halmiltoniano  $H_{ij}$  que considera la contribución de la repulsión de los núcleos a la energía total, la cual se corresponde aproximadamente a la energía de repulsión electrónica y entonces la simple suma de las energías de los electrones de valencia coincide con la energía total molecular.

Los ángulos de enlace pueden ser determinados a partir de la energía si se cumplen las siguientes desigualdades (Allen y Russell, «J. Chem. Physics», 46, 3, 1967):

$$\frac{\partial}{\partial \theta} \left( \sum_i^{\text{val}} \epsilon_i \right) // \frac{\partial}{\partial \theta} \left( V_{\text{NN}} - V_{ee} + \sum_i^{\text{núcleo}} \epsilon_i \right) > 0$$

$$\left| \frac{\partial}{\partial \theta} \sum_i^{\text{val}} \epsilon_i \right| > \left| \frac{\partial}{\partial \theta} \left( V_{\text{NN}} - V_{ee} + \sum_i^{\text{núcleo}} \epsilon_i \right) \right|$$

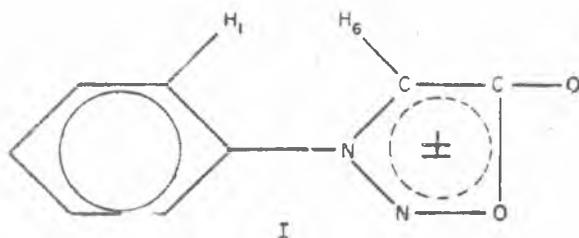
donde  $V_{\text{NN}}$  es la repulsión nuclear y  $V_{ee}$  representa los términos de Coulomb.

Si el signo de la derivada angular es el mismo que el de la energía total en la región de mínima energía,  $\sum_i^{\text{val}} \epsilon_i$  produce el mismo

ángulo que el que corresponde a la energía total (Peyerimhoff y colaboradores, «J. Chem. Phys.», 45, 734, 1966); representando la energía calculada frente al ángulo de enlace, el ángulo que corresponde al mínimo de energía será el ángulo que indica la conformación preferida.

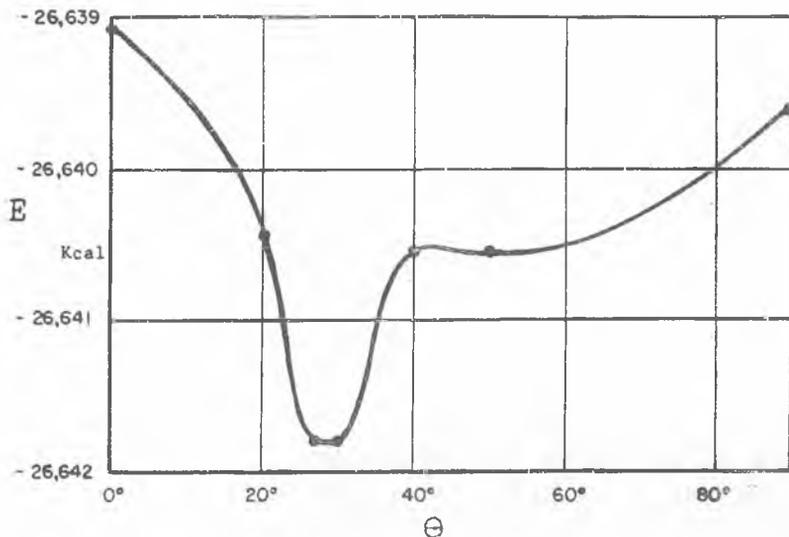
Lemont B. Kier («Tetrahedron Letters», 13, 1233, 1967) estudia la conformación de la 3 fenil sidnona. Los trabajos anteriores de Hill y col. («J. Chim. Phys.», 46, 244, 1949) y Orgel y col. («Trans. Faraday Soc.», 47, 113, 1951), utilizando la teoría de Hückel simple, no dieron resultados concordantes en la predicción de la estructura de las sidnonas. Los de Bochar («Z. Fiz. Khim.», 39, 1631, 1965) encontraron alguna correlación en las longitudes de enlace. Kier y Roche («J. Ph. Sci.», 55, 807, 1965), utilizando el método de Hückel, han calculado correctamente los momentos dipolares. Este método

trata a los electrones  $\pi$  y  $\sigma$  separadamente. En el método E. H. T. los electrones  $\pi$  y  $\sigma$  se tratan conjuntamente y sin necesidad de utilizar parámetros independientes. La mayor parte de los trabajos anteriores al de L. B. Kier se refieren al estudio de conformaciones de hidrocarburos, pero no había sido empleado el método E. H. T. a moléculas con heteroátomos, al menos con éxito. L. B. Kier en su trabajo calcula la energía total de la 3 fenil sidnona, con dos heteroátomos diferentes, cada uno en un estado de valencia diferente. Los ángulos de enlace se obtienen en los trabajos de Bärmighausen («Acta cryst.», 16, 471, 1953), que utiliza la difracción de rayos X y encuentra un ángulo de  $27,6^\circ$  entre los anillos.



Las energías calculadas para diversos ángulos se indican en la tabla siguiente y se representan en la figura adjunta.

$\theta^\circ$	E (kcal)	R (Å)	Solapamiento $H_1-H_6$
0	- 26.639.05	2.08	0.197
20	40.45	2.21	0.169
27	41.81	2.30	0.150
30	41.80	2.36	0.141
40	40.52	2.54	0.111
50	40.55	2.74	0.085
90	39.60	3.64	0.024



Energías totales calculadas frente a ángulos diédricos

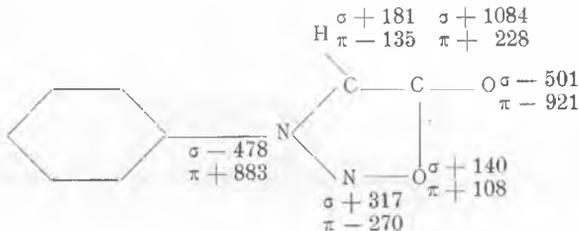
Los cálculos indican que la energía mínima corresponde a un ángulo de 27°, con una excelente concordancia con los valores encontrados experimentalmente (Bärmighausen, *op. cit.*) por difracción de rayos X, este ángulo es el resultado de dos efectos principales: la repulsión de los dos hidrógenos (ortofenil H<sub>1</sub> y sidnona H<sub>6</sub>) y la conjugación debida al solapamiento  $\pi$  en la configuración plana. Estos efectos son contrapuestos y el resultado produce un mínimo en la curva de energía.

El efecto de repulsión de los dos hidrógenos parece ser el factor predominante en la determinación del ángulo diédrico.

Por otra parte, el cálculo de las densidades de carga, según se expresa en la figura siguiente, resulta, como era de esperar, exagerado.

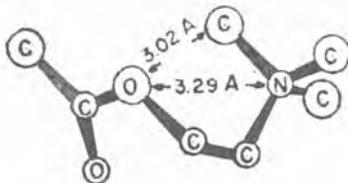
Estos resultados confirman la buena correspondencia de los valores de los ángulos de enlace calculados con los experimentales, lo que hace el método E. H. T. adecuado para el estudio de la conformación molecular, incluso en molécula con heteroátomos teniendo en cuenta los buenos resultados obtenidos por el método E. H. T.

para predecir conformaciones moleculares. L. B. Kier y sus colaboradores del Battelle Memorial Institute, han utilizado este método de cálculo en el estudio de conformaciones moleculares de drogas y de la naturaleza de los receptores.



Así, L. B. Kier en «Mol. Pharmacol.», 3, 487, 1967, estudia la conformación de acetilcolina L (+) muscarina y D (—) muscarona. Desde hace tiempo se ha tratado de determinar la estructura espacial del receptor de la acetilcolina, para llegar a conocer la del receptor colinérgico. El problema es que la acetilcolina no tiene una estructura rígida en un sentido clásico, por ello se ha intentado partir de la estructura de la muscarina para llegar a conocer la topología del receptor colinérgico.

Fujita, sobre la base de espectroscopía infrarroja («Biochem. Biophys Acta», 56, 227, 1962), propone una estructura cíclica, pero dicho modelo ha sido desechado por los trabajos de Canepa y Mooney («Nature», 211, 848, 1966) por estudios de difracción con rayos X. Canepa, Pauliny y Jørum («Nature», 210, 907, 1966) proponen para la acetilcolina la estructura siguiente:



y para la muscarina, Jellinek («Acta Cryst.», 10, 227, 1957), la que se indica a continuación:

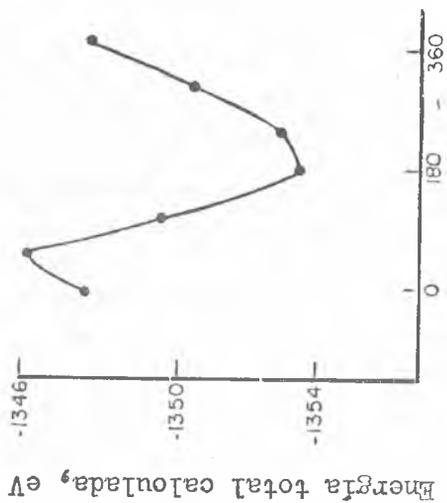
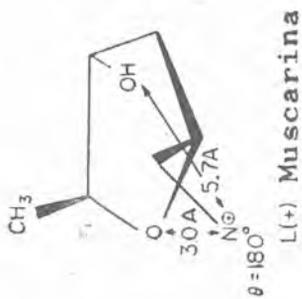
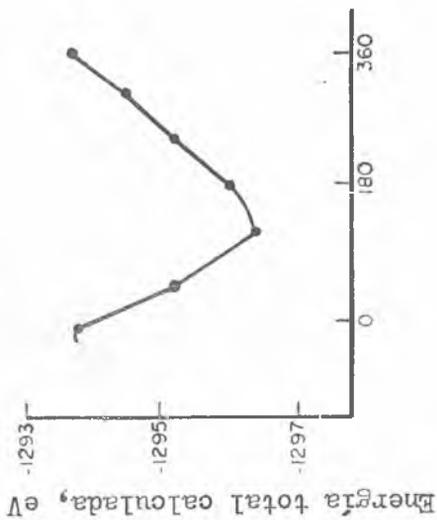
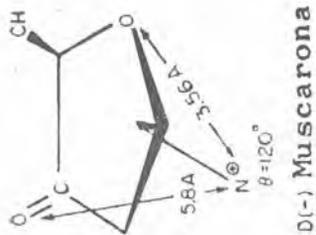


Ambas estructuras, que lógicamente se refieren al estado sólido, presentan una asombrosa analogía, en cuanto a los heteroátomos y la distribución espacial. Aun cuando estas estructuras se refieren a un cristal, el hecho de la similitud de acción indica que es muy alentadora la analogía estructural obtenida entre estos dos compuestos.

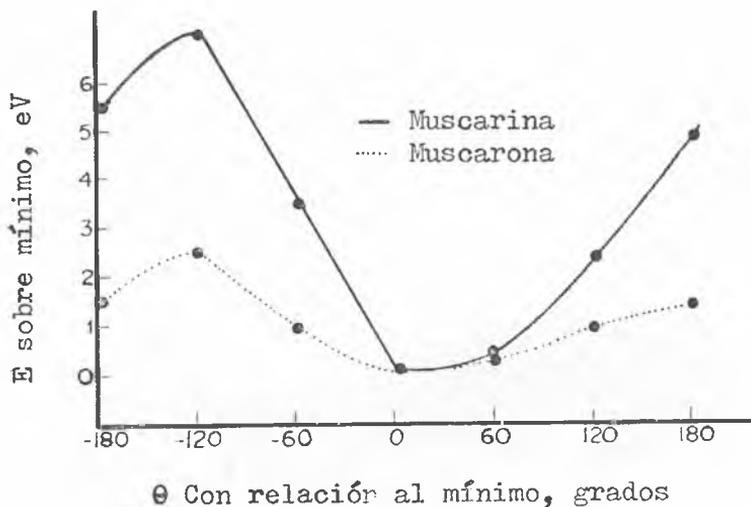
L. B. Kier, utilizando el método E. H. T. y empleando los parámetros de Slater y las integrales de Coulomb, ya indicados, calcula la energía total en función del ángulo de rotación de la cadena lateral, en la L (+) muscarina y la D (—) muscarona. Los resultados se manifiestan en las figuras adjuntas de la página siguiente.

Los resultados para la muscarina indican un ángulo de mínima energía de  $180^\circ$ , en completa concordancia con los resultados de Jellinek, por difracción con rayos X. Las distancias interatómicas obtenidas coinciden asimismo sensiblemente con los resultados experimentales.

Los cálculos para el isómero más activo de la muscarona revelan un ángulo de mínima energía de  $120^\circ$ , la distancia N — O = C es de 5,8 Å y la de N — O éter de 3,56 Å. No existen estudios de conformación por difracción con rayos X para comprobar estos resultados.

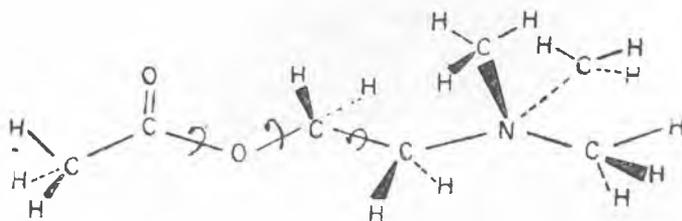


La comparación de ambas gráficas se indica en la figura adjunta :



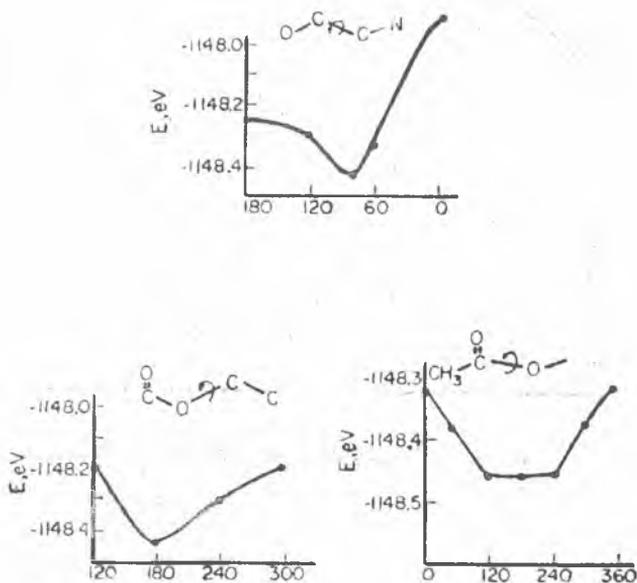
La muscarona presenta una región de mínima energía, más amplia que la muscarina, lo que hace pensar que puede asumir un mayor número de conformaciones en la región de mínima energía, en respuesta a perturbaciones extramoleculares.

En cuanto a la acetilcolina, cuya molécula se expresa en la gráfica adjunta, se consideran las rotaciones alrededor de la unión me-

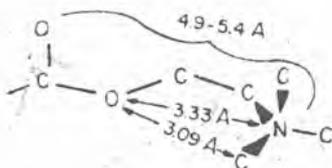


tilen-metilen, metilen-oxígeno y oxígeno-carbonilo carbono. El grupo acetil metil se considera rígido. El grupo onium se hace girar en

cada conformación para obtener el mínimo de energía. Los valores encontrados se muestran en las gráficas adjuntas:

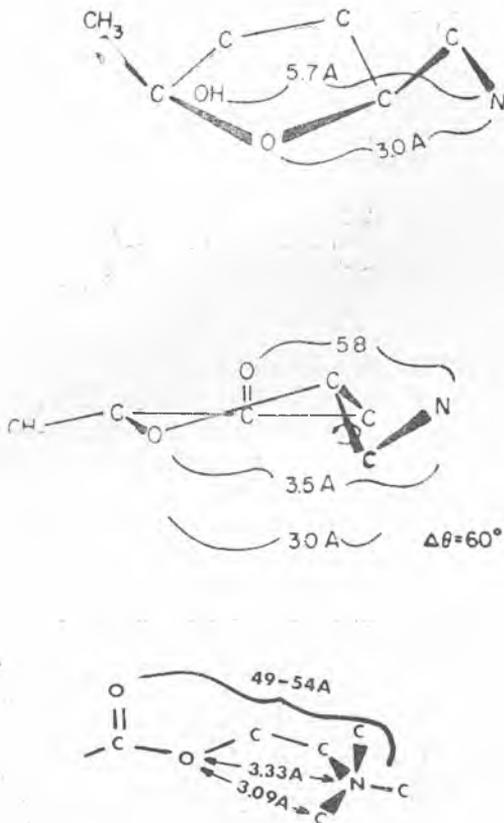


El mínimo de energía para el enlace metilén-metilén está en 80°; ésta es la conformación exacta obtenida por rayos X. La distancia interatómica entre N y O, que se expresa en la figura adjunta, está dentro de los resultados experimentales:



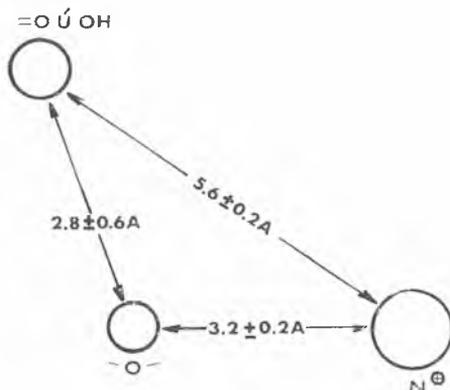
Para los otros dos rotores O—C, carbonilo y metilén-oxígeno, los resultados concuerdan sensiblemente con la conformación obtenida por difracción con rayos X. La distancia interatómica calculada es de 3,33 Å frente a 3,29 Å obtenida por rayos X.

Las configuraciones preferidas según los cálculos de L. B. Kier serían para la L (+) muscarina, la D (—) muscarona y la acetilcolina las que figuran a continuación:



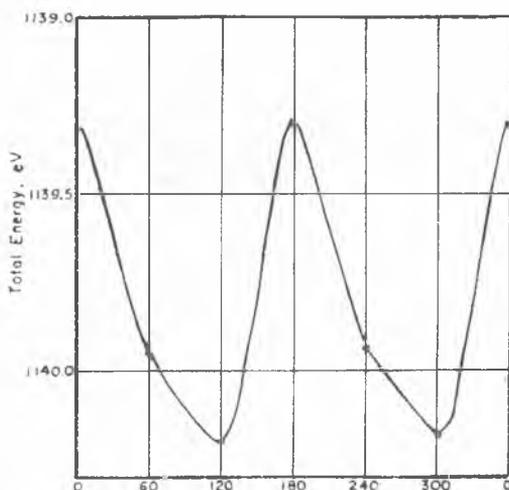
Los cálculos para la acetilcolina indican una mayor flexibilidad; a pesar de todo, la conformación preferida coloca tres átomos clave en posiciones similares a las que se encuentran en las conformaciones de la muscarina y muscarona. Por ello es posible, según L. B. Kier, obtener un perfil del receptor muscarínico dentro de las limitaciones del cálculo. Este perfil, que se indica en la figura adjunta,

hace coincidir los tres átomos clave de las tres moléculas consideradas:



Las tres moléculas son potentes colinérgicos muscarínicos y la coincidencia entre los valores encontrados por la aplicación del E. H. T. y los métodos de difracción con rayos X hacen verosímil la estructura propuesta por L. B. Kier para el receptor colinérgico muscarínico.

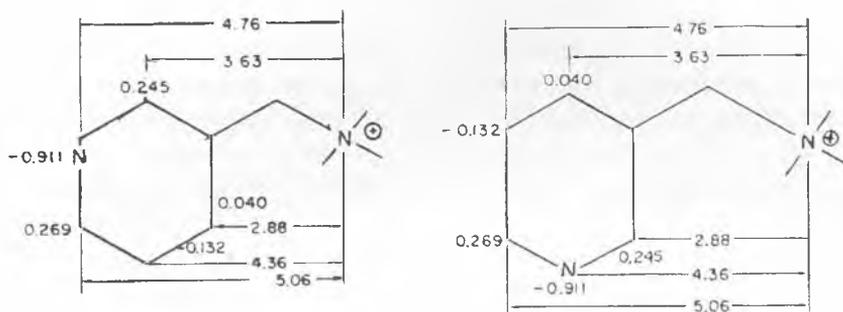
L. B. Kier, en «Mol. Pharmacol.», 4, 70, 1968, estudia la conformación de la nicotina utilizando asimismo el método E. H. T.



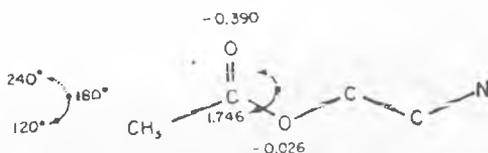
La energía total expresada en función del ángulo de rotación del anillo piridínico presenta dos mínimos, uno a  $120^\circ$  y otro a  $300^\circ$ , como se indica en la figura anterior.

Existen, pues, dos conformaciones preferenciales. Estas dos conformaciones corresponden a los rotámetros en los que los dos anillos piridínicos y pirrolidónicos son perpendiculares.

Las densidades de carga  $\pi + \sigma = 23$  y las distancias interatómicas calculadas por el método E. H. T. para el ángulo de  $120^\circ$  y para el de  $300^\circ$  se expresan en las siguientes figuras:



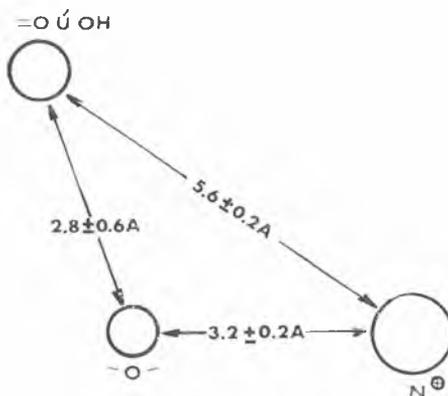
La conformación calculada para la acetilcolina se indica en la figura siguiente:



Grupo Acilo	$\oplus$ N a = 0	$\oplus$ N a > C =	$\oplus$ N a - 0 -
Angulo de rotación, grados	Distancia, Å	Distancia, Å	Distancia, Å
120	4,93	4,52	3,33
180	5,07	4,52	3,33
240	5,40	4,52	3,33

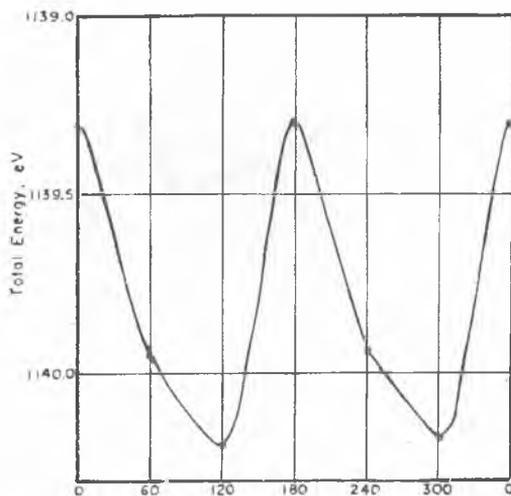
En la acetilcolina, la carga neta del oxígeno éter es ligeramente negativa. Se ha considerado tradicionalmente que la carga en este

hace coincidir los tres átomos clave de las tres moléculas consideradas:



Las tres moléculas son potentes colinérgicos muscarínicos y la coincidencia entre los valores encontrados por la aplicación del E. H. T. y los métodos de difracción con rayos X hacen verosímil la estructura propuesta por L. B. Kier para el receptor colinérgico muscarínico.

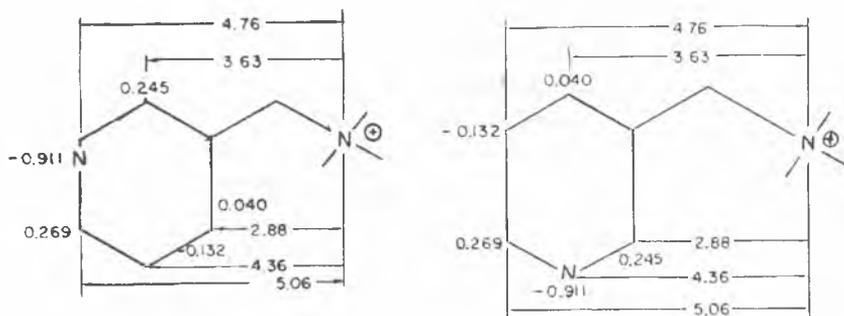
L. B. Kier, en «Mol. Pharmacol.», 4, 70, 1968, estudia la conformación de la nicotina utilizando asimismo el método E. H. T.



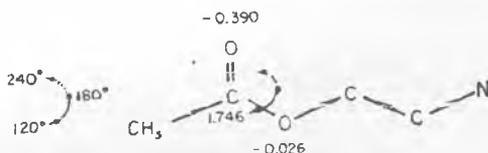
La energía total expresada en función del ángulo de rotación del anillo piridínico presenta dos mínimos, uno a  $120^\circ$  y otro a  $300^\circ$ , como se indica en la figura anterior.

Existen, pues, dos conformaciones preferenciales. Estas dos conformaciones corresponden a los rotámetros en los que los dos anillos piridínicos y pirrolidónicos son perpendiculares.

Las densidades de carga  $\pi + \sigma = 23$  y las distancias interatómicas calculadas por el método E. H. T. para el ángulo de  $120^\circ$  y para el de  $300^\circ$  se expresan en las siguientes figuras:



La conformación calculada para la acetilcolina se indica en la figura siguiente:



Grupo Acilo Angulo de rotación, grados	$\oplus$ N a = 0 Distancia, Å	$\oplus$ N a > C = Distancia, Å	$\oplus$ N a - 0 - Distancia, Å
120	4,93	4,52	3,33
180	5,07	4,52	3,33
240	5,40	4,52	3,33

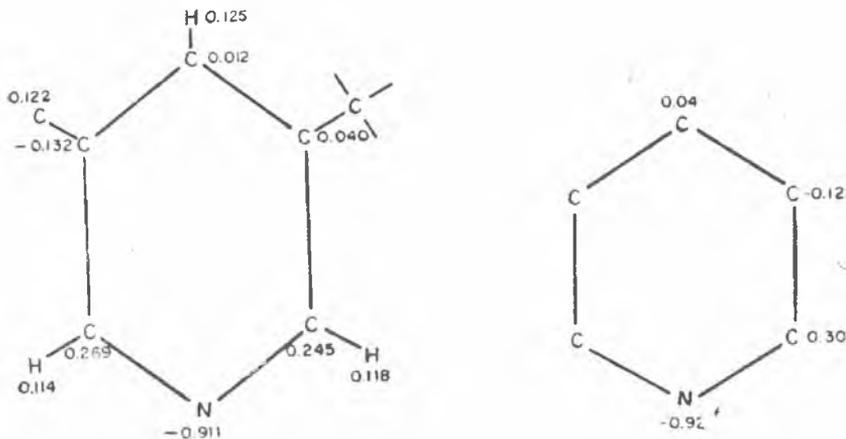
En la acetilcolina, la carga neta del oxígeno éter es ligeramente negativa. Se ha considerado tradicionalmente que la carga en este

punto era positiva, debido a que no se había considerado más que a los electrones  $\pi$ .

Simpson, Crayg y Kumber («J. Ph. Sci.», 56, 708, 1967), han determinado la estructura del nicotinion por N. M. R., estimando que la conformación preferida puede ser considerada como intermedia entre dos conformaciones extremas.

A causa de que virtualmente la energía total es la misma para  $120^\circ$  que para  $300^\circ$ , no resulta posible establecer una conformación preferida específica. Se presenta la posibilidad de la existencia de dos isómeros del nicotinion. Esta posibilidad ha sido sugerida por Barlow y Hamilton («Brit. J. Pharmacol.», 25, 206, 1965).

El análisis de las densidades de carga del anillo de piridina sustituido muestra una diferencia con las densidades del anillo sin sustituir, según las figuras adjuntas.



La mayor diferencia se encuentra en el átomo de carbono implicado en el enlace entre los ciclos. Este átomo adquiere un carácter ligeramente positivo. Los dos únicos átomos con carácter negativo son el átomo de nitrógeno con carga negativa alta y el carbono en meta con ligera carga negativa.

La acetilcolina es un potente agente nicotínico, cuya conformación ha sido estudiada previamente por Kier («Mol. Pharmacol.», 3, 487, 1967), como ya hemos indicado y cuya estructura se indica en

la figura anterior. Comparando su conformación con las obtenidas para la nicotina, se encuentra un átomo en cada molécula con una carga similar y a una distancia comparable al nitrógeno cuaternario. Estas condiciones se presentan en la configuración  $120^\circ$ ; el átomo N de la piridina tiene una carga negativa sustancial y una distancia de 4,76 Å desde el nitrógeno cuaternario. Esta es una situación análoga a la de la acetilcolina, en la cual el átomo de oxígeno carbonílico dista 4,93 Å del nitrógeno cuaternario, cuando el grupo ácido tiene una orientación de  $120^\circ$  con relación al enlace oxígeno-carbono. Esta posibilidad es permisible energéticamente según los trabajos citados del mismo L. B. Kier.

Este autor presenta como conclusión que el sitio de unión del nicotinión es un átomo negativamente cargado y que es comparable al del átomo carbonil-oxígeno de la acetilcolina. Las distancias de ambos al nitrógeno cuaternario son comparables (4,76 y 4,93 Å); esto sugiere una relación que puede expresarse gráficamente en la figura adjunta:



Esto no excluye la posibilidad de otros puntos de unión secundarios.

La conformación del receptor adrenérgico ha sido estudiada por L. B. Kier, en base a la estructura de los isómeros de efedrina, utilizando el método E. H. T.

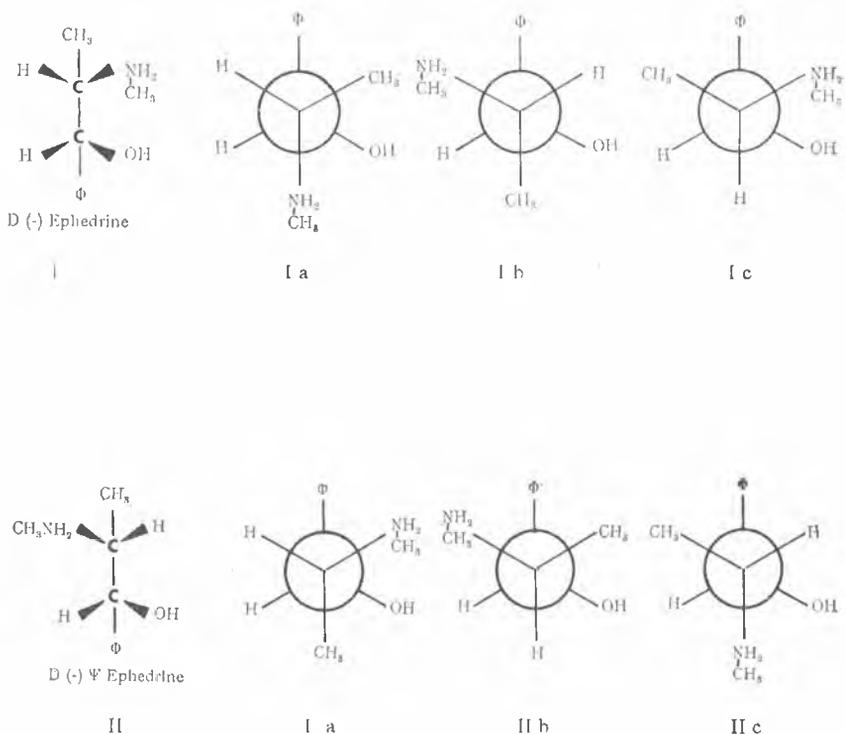
El trabajo fundamental ha sido publicado en «J. Pharmacol. and Exp. Ther.», 164, 75, 1968.

Los cuatro isómeros de la efedrina D (—) y L (+) efedrina y D (—) y L (+)  $\psi$  efedrina, producen una acción claramente simpatomimética. Parece ser que actúan por combinación de los mecanismos, una acción directa sobre los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, otra indirecta en los lugares de depósito de norepinefrina. La acción depende del isómero y del órgano. La determinación del efecto  $\alpha$ -adrenérgico directo puede revelarse por la respuesta total después de tratar con reserpina que separa la norepinefrina almacenada.

En orden decreciente, la acción  $\alpha$ -adrenérgica es D (—) efedrina, L (+) efedrina > L (+)  $\psi$  efedrina y D (—)  $\psi$  efedrina. Las dife-

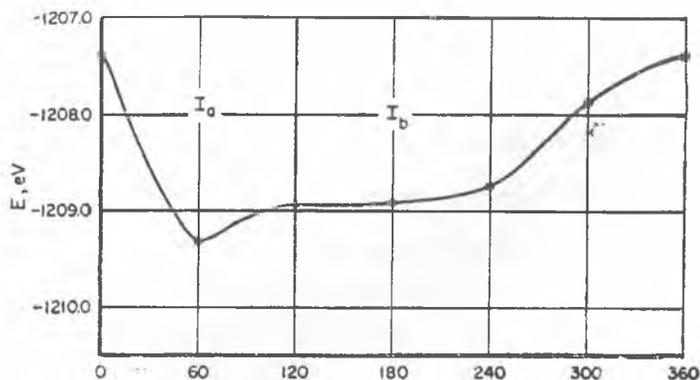
rencias en potencia de estos isómeros son debidas, en principio, a la conformación estereoquímica de cada isómero. Los cambios de conformación residen en los átomos de N y O y el grupo fenilo.

Los estudios de Phillips con L (+) efedrina por difracción con rayos X («Acta Crystallogr.», 7, 159, 1954) indican que el grupo amino y el hidroxilo están en una distancia de 3,0 Å. Nyne («Can. J. Chem.», 39, 2536, 1961) ha estudiado la conformación de la efedrina y de la  $\psi$  efedrina en solución clorofórmica por medidas de N. M. R. y concluyen que la estructura sería la Ia y la IIc de la figura adjunta.

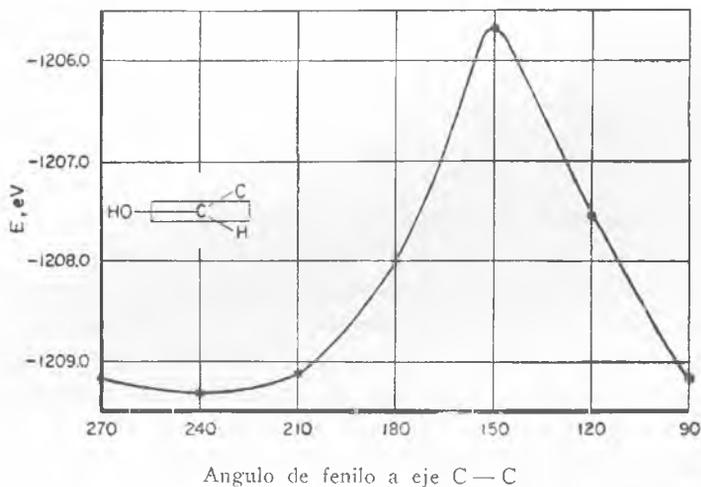


Portoghese («J. Med. Chem.», 10, 1057, 1967), utilizando NMR, en las bases libres y en sus sales indican que la conformación preferida sería la Ia para la efedrina y la IIc para la  $\psi$  efedrina.

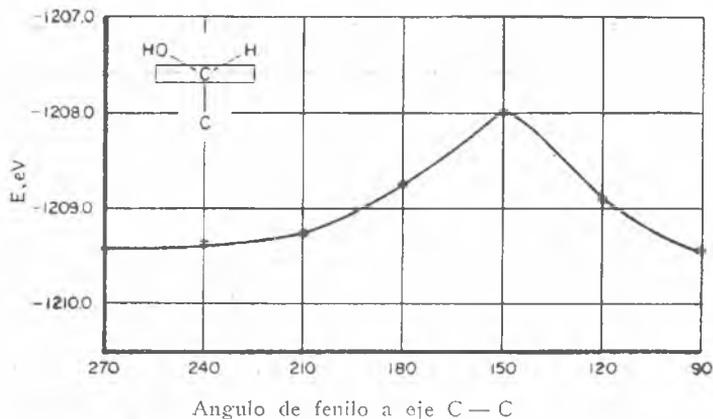
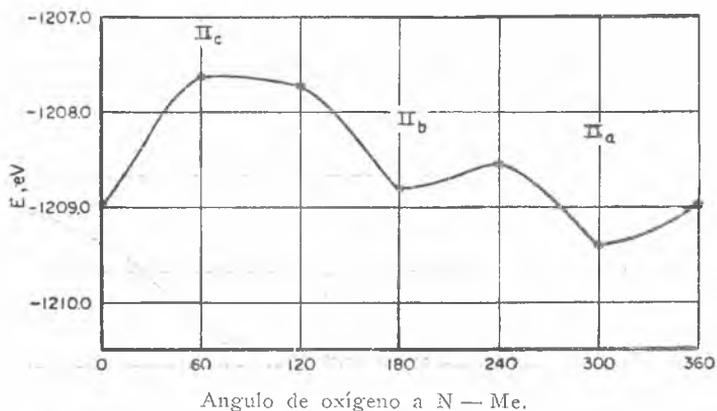
L. B. Kier, utilizando el método EIIT y eligiendo como conformación más probable la que representa un mínimo de energía, obtiene las gráficas siguientes, representando la energía en función del ángulo de rotación del enlace C — C en la cadena lateral de la efedrina.



y expresando la energía en función de la rotación del anillo fenilo, obteniendo la siguiente gráfica:



Con relación a la  $\psi$  efedrina, L. B. Kier obtiene las gráficas siguientes:



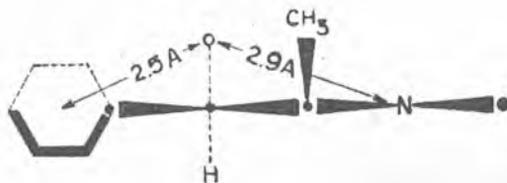
Los cálculos parecen mostrar que la configuración preferida para la efedrina sería la Ia, en la cual el grupo N-metil, el nitrógeno, los dos metilen carbono y el puente carbono anillo bencénico yacen en el mismo plano. El anillo bencénico está rotado  $60^\circ$  con relación a este plano. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Phyllips por Nine y Portoghese utilizando métodos de NMR y difracción de rayos X.

Para la  $\psi$  efedrina, la conformación preferida es diferente a la obtenida para la efedrina. La conformación calculada sería la IIa.

La distancia N — O es  $2,93 \text{ \AA}$  igual que la calculada para la efedrina.

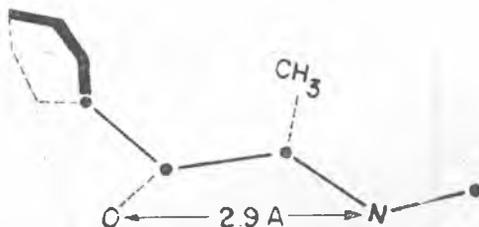
La conformación calculada para la  $\pm$  o  $\psi$  efedrina coloca el C metilo, los dos metilen carbono y el puente carbono-anillo bencénico en el mismo plano, y el plano del anillo bencénico estaría situado perpendicularmente al plano anterior.

El examen de la molécula de efedrina indica que existen dos presentaciones razonables. La presentación A



sitúa el C-metilo a unos 2,5 Å sobre el plano de O, N y H. El punto medio del anillo bencénico está también a unos 2,5 Å sobre este plano, mientras que un enlace C—C del anillo bencénico queda sólo a 1,5 Å sobre el mismo plano. En esta presentación el anillo bencénico participa de alguna manera en la unión con el receptor.

La segunda presentación, B, se indica en la figura adjunta

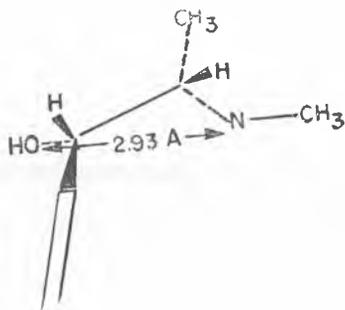


En esta presentación el grupo C metilo es coplanar con el O y N. Además, el grupo N metil está solamente a 1,7 Å sobre este plano. El plano del anillo bencénico es casi perpendicular al plano N—O—C metilo y entonces ambos grupos metilos y el anillo están en situación de participar junto al O y el N en la intersección con el receptor.

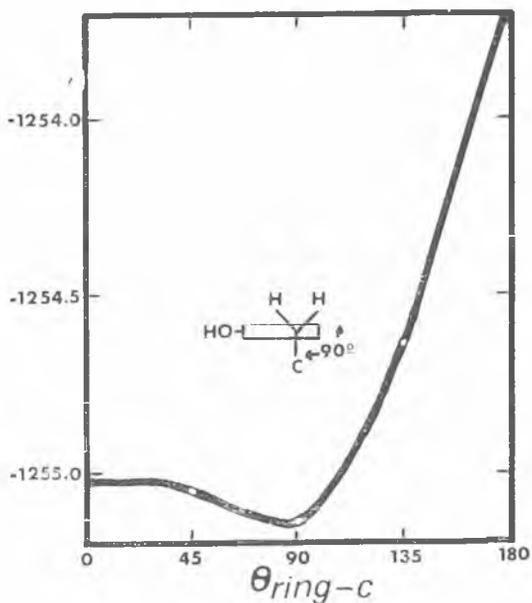
La clave de elección de la representación más adecuada para la efedrina está en la diferencia de actividad entre D (—) y L (+) isómeros. La representación B descrita para la D (—) efedrina indica una posición adecuada de O, N, C-metilo y del anillo bencénico para producir un efecto farmacológico adecuado.

La baja actividad de L (+) efedrina y de la  $\psi$  efedrina se explicaría por una desfavorable presentación del anillo bencénico.

La conformación de la  $\psi$  efedrina deducida por EHT sería como se indica en la figura adjunta

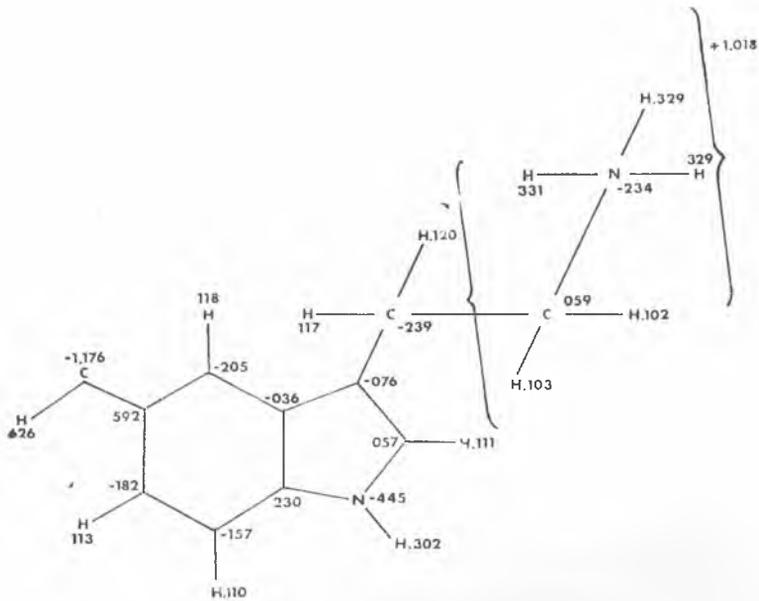


Lemont B. Kier en («J. Pharm. Sci.», 57, 7, 1189, 1968) estudia la conformación de la serotonina. Los valores encontrados en la energía frente al ángulo de rotación del anillo y la cadena lateral se indican en la figura adjunta

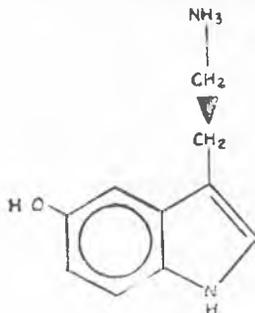


La distancia internitrógeno es de 5,84 Å, según los cálculos obtenidos por el método EHT, y la distancia entre el nitrógeno cuaternario y el oxígeno es de 6,96 Å.

La estructura preferida sería la que se indica a continuación, así como el perfil del receptor.



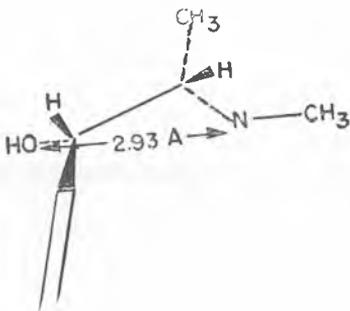
Densidades de carga  $\sigma + \pi$  calculadas para serotonina



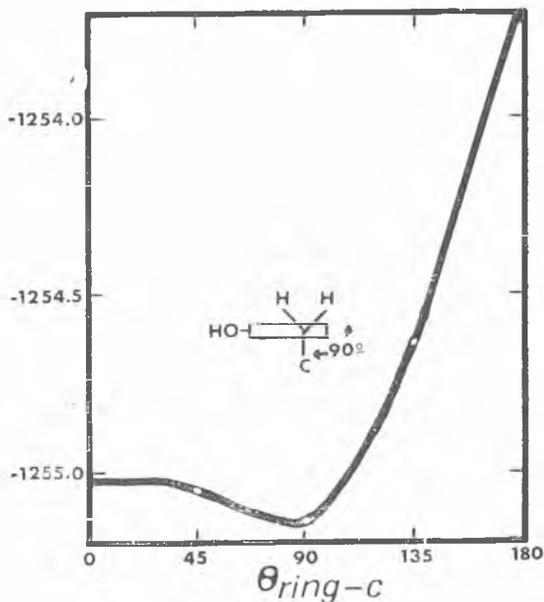
Conformación calculada para serotonina.

La baja actividad de L (+) efedrina y de la  $\psi$  efedrina se explicaría por una desfavorable presentación del anillo bencénico.

La conformación de la  $\psi$  efedrina deducida por EHT sería como se indica en la figura adjunta

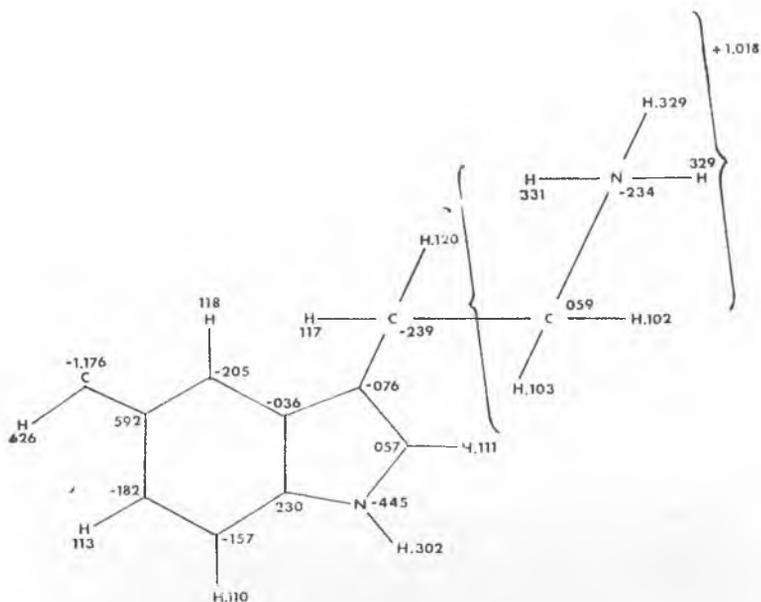


Lemont B. Kier en («J. Pharm. Sci.», 57, 7, 1189, 1968) estudia la conformación de la serotonina. Los valores encontrados en la energía frente al ángulo de rotación del anillo y la cadena lateral se indican en la figura adjunta

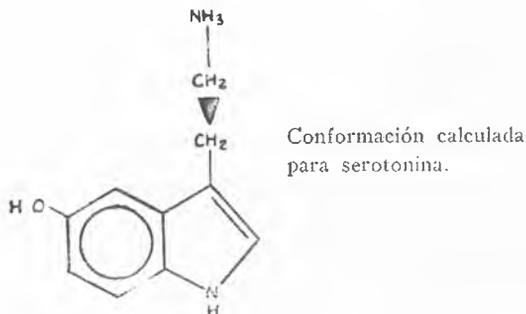


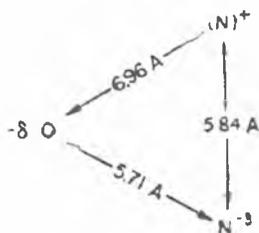
La distancia internitrógeno es de 5,84 Å, según los cálculos obtenidos por el método EHT, y la distancia entre el nitrógeno cuaternario y el oxígeno es de 6,96 Å.

La estructura preferida sería la que se indica a continuación, así como el perfil del receptor.



Densidades de carga  $\sigma + \pi$  calculadas para serotonina





Estructura propuesta para el receptor serotonina.

La conformación de la histamina ha sido estudiada por L. B. Kier («J. Med. Chem.», 5, 441, 1968) y por Jonellin y Pepper («J. Med. Chem.», 16, 6, 610, 1973).

En el mismo trabajo se indica una relación entre la actividad antiinflamatoria y las distancias interatómicas críticas de diversos antiinflamatorios corticoides y no esteroides. Los resultados se expresan en el cuadro adjunto.

Molécula	Actividad	Distancia (A)
Cortisol	A	20-oxo a 11-oxi-H = 4,8
Histamina	P	Anillo N a NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> = 4,55
Cortisol	A	3-oxo a 11-oxi-H = 6,0
5-HT	P	Anillo N a NH <sub>3</sub> = 5,84
5-MeO-MIAA	A	Anillo N a Carboxilo-H = 6,17 ó 5,05
3'-Oxofenilbutazona	A	3'-oxo a anillo en 3 (5) -ol-H = 6,0 ó 4,4
N-ácido ariltranalicico	A	N a carboxi-H = 4,65
Acido salicilico	A	O-Fenólico a carboxilo-H = 4,60

Finalmente, indicaremos que un compatriota nuestro, el Profesor Peradejordi, junto con Martini y Cammarata, ha publicado un trabajo muy completo sobre la estructura y actividad del grupo de antibióticos derivados de la tetraciclina en («J. Pham. Sci.», 60, 4, 577, 1971).

Los resultados obtenidos utilizando la teoría de orbitales moleculares han sido, hasta ahora, esperanzadores, aunque los métodos empleados exijan una revisión, en muchos casos. El método EHT no es fácil que pueda ser mejorado, a juicio de L. B. Kier, a causa de deficiencias fundamentales en las hipótesis básicas del método; sin embargo, ha prestado y seguirá prestando muy buenos servicios en la determinación de estructuras.

Los métodos más sofisticados S. C. F. (I. N. D. O., N. D. D. O., C. N. D. O./2, etc.), con bases teóricas más sólidas, darán en el futuro mayores posibilidades si se consigue una parametrización más adecuada.

En todo caso, la utilización de métodos combinados L. F. E. R. (Linear free energie related), y O. M., junto con la utilización de los parámetros de Hansch, ha dado resultados muy apreciables en la predicción de la actividad de compuestos antes de ser sintetizados. Así, aplicando el método de Free y Wilson («J. Med. Chem.», **7**, 395, 1964), Purcell («Biochim. Biophys. Acta», **105**, 201, 1965) predijo la actividad inhibidora de la butiril colinesterasa de 1 decil-3 (N etil-N metil carbamoil) piperidina, que fue sintetizada más tarde por Purcell y Beasley («Biochim. Biophys. Acta», **178**, 175, 1969), comprobándose la exactitud de las predicciones.

El método de orbitales moleculares debe salvar las limitaciones de cálculo impuestas por la complejidad matemática de los datos a utilizar, y entonces significará un camino para llegar al mejor conocimiento de los mecanismos en que estén implicados los medicamentos.

En este punto es interesante el Symposium celebrado en 1972, en el Laboratorio de investigación de I. B. M. San José, California, sobre métodos de computación para grandes moléculas, bajo la dirección de F. Herman, A. D. Mc Lean y R. K. Nesbet, donde se establece una cooperación entre especialistas en sistemas de computación, físicos y bioquímicos para la resolución de problemas que afectan a todos estos campos de actividad.

En este sentido se extiende el camino que ahora se comienza a recorrer. Debemos tomar conciencia de esta situación, para que sus resultados no nos sorprendan.

INSTITUTO DE ESPAÑA  
REAL ACADEMIA DE FARMACIA

LA TEORIA DE LOS ORBITALES  
MOLECULARES Y EL DISEÑO DE  
NUEVOS MEDICAMENTOS

POR EL

EXCMO. SR. D. ARTURO MOSQUEIRA TORIBIO

DISCURSO LEÍDO EN LA SESIÓN DEL DÍA 7 DE NOVIEMBRE  
PARA SU INGRESO COMO ACADÉMICO DE NÚMERO  
Y CONTESTACIÓN POR EL

EXCMO. SR. D. ANTONIO DOADRIO LOPEZ



DISCURSO  
DE  
CONTESTACION

POR EL EXCMO. SR. D. ANTONIO  
DOADRIO LÓPEZ

Excmos. Sres. académicos, señoras, señores:

Por disposición de esta Real Academia cumplo con gran satisfacción el honroso encargo de dar la bienvenida a un nuevo académico, aunque en realidad sólo se le puede considerar nuevo en su condición de numerario, ya que llega a esta casa, o mejor diríamos vuelve, con un brillante y denso historial adquirido en el lapso de tiempo que media desde su nombramiento como académico correspondiente en 1945. De ninguna manera podría decirse que el Dr. Mosqueira resulta desconocido para esta Academia a la que ha dado cuenta en diversas ocasiones de varios trabajos, fruto de su inquietud científica y vocación investigadora. Puede ser ésta una entre tantas de las justas razones que avalan la recia personalidad científica, profesional y humana del nuevo académico, las que han impulsado a esta Corporación a recibirle en su seno. Del acierto en la elección es una muestra el magnífico discurso que acabamos de oír y que luego comentaremos, firme promesa de la gran labor que puede llevar a cabo en esta Academia el Dr. Mosqueira en un terreno del máximo interés para la profesionalidad farmacéutica.

Además de la íntima satisfacción personal, y casi diríamos de orgullo, que produce el contestar al discurso de recepción de un nuevo académico por el honor que de por sí este hecho representa, el glosar la personalidad científica profesional y humana del Doctor Mosqueira es una tarea excepcionalmente grata que proporciona un agrado especial, no exento de admiración, al contemplar una vida de esfuerzo, de tenacidad, de firme resolución, de capacidad organizadora y, sobre todo, de actividad que no disminuye ni se amilana ante situaciones adversas. Tarea agradable ciertamente pero nada fácil, pues difícil me ha de resultar el intento de plasmar en unas líneas mal hilvanadas toda una vida consagrada íntensamente al trabajo científico-profesional, que para el nuevo académico siempre ha

sido uno solo, pues supo en todo momento aunar ambas actividades y englobarlas en un conjunto coherente.

Difícil resulta también tratar de deducir de la fría objetivación de un *curriculum vitae* los esfuerzos y sacrificios junto con las ilusiones y las esperanzas que en él se ocultan. ¿Qué circunstancias concurrieron para que emprendiese un rumbo determinado? ¿Qué motivaciones le empujaron a adoptar tal o cual decisión? ¿Qué dificultades encontró en el camino emprendido y cómo trató de resolverlas? Estas son unas pocas de las tantas incógnitas que se podrían formular y cuya solución permitiría trazar con más precisión el perfil de una personalidad de tan acusados rasgos y al mismo tiempo de tan variados matices como la del académico que hoy recibimos en esta casa.

Pero si intrínsecamente no es fácil mi intento, sobre todo cuando, como me sucede en este caso, no se dispone de un conocimiento personal más íntimo y dilatado en el tiempo, más difícil me lo hace aún el nuevo académico, pues su innata sencillez, natural modestia, honestidad y su austeridad castrense impiden una ampliación más generosa y mucho menos grandilocuente de los datos objetivos que me aporta. De todas formas mi intento escudriñador ya está realizado, aunque con grandes lagunas que espero me sepan disculpar.

El Dr. Mosqueira ve la primera luz el 8 de septiembre de 1915 en Hoyos, pueblo de la provincia de Cáceres, en el seno de una familia modesta de siete hermanos en la que el destino inexorable deja su huella con el fallecimiento de su padre cuando él sólo tenía dos años de edad. Creo que en estas condiciones nadie podrá considerar como un tópico el que haga una mención a la austeridad y firme voluntad de la raza extremeña de la que tan pronto recibió su aprendizaje el Dr. Mosqueira. Con los sacrificios que son de prever cursa el Bachillerato en Valladolid y lo concluye en Madrid en 1931, iniciando a continuación sus estudios de Licenciatura en Farmacia, que la termina con brillantes calificaciones en 1935.

Inmediatamente, el joven licenciado se prepara para las oposiciones a Farmacia Militar, cuerpo en el que ingresa en 1936 con el número uno de su promoción, demostrando ya desde aquel momento su alto grado de preparación y su tenacidad para el estudio. Surge enseguida lo que para algunas actividades fue el gran paréntesis de

la Guerra Española, pero que para el reciente farmacéutico militar estuvo abierto a muy variados servicios profesionales en diversos frentes como Jefe de Farmacia divisionaria, organizando servicios asistenciales y de análisis y desinfección.

Concluida la contienda es destinado a la Farmacia de la Fábrica Militar de Trubia. Este hecho tan someramente expuesto constituyó quizás el factor desencadenante de su vocación científica e investigadora. Posiblemente para muchos, en sus circunstancias, este destino sólo hubiese significado un puesto más o menos cómodo y como otro cualquiera en el contexto de una situación profesional ya adquirida, pero para un espíritu inquieto, ávido de adquirir conocimientos e incansable en su perfeccionamiento como el del Dr. Mosqueira, lo que significaba aquel destino era el estar situado en un distrito universitario y poder disponer de un modesto laboratorio en el que iniciase trabajos de investigación. Una vez más y a costa de sacrificios, como siempre, demuestra su vocación e inquietud científica cursando en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Oviedo la carrera de Ciencias Químicas, que termina en 1943, con la calificación de Sobresaliente y Premio extraordinario en la Licenciatura.

Simultáneamente con estos estudios inicia su labor investigadora en las condiciones precarias en que ésta se podía desenvolver en aquellos años, pero con la ilusión y la fe que él como otros muchos tuvieron que poner en juego por esas fechas y que desgraciadamente no se sustituye por una organización desilusionada. Fruto de aquellas inquietudes son los trabajos que publicó el Dr. Mosqueira en la revista de la Universidad de Oviedo y en los que se reflejan su afán de aunar ciencia y profesión, ya que algunos se refieren a aceros, de acuerdo con su destino en la fábrica de Trubia.

Los avatares de la carrera militar le llevan a Barcelona en 1943, como Jefe del Servicio Farmacéutico del Hospital Militar del Generalísimo, en cuyo destino permanece hasta 1949. Los seis años pasados en Barcelona le sirven al Dr. Mosqueira para el desarrollo más completo de su vocación investigadora que se había iniciado en Trubia, a la sombra de los viejos muros de la Universidad de Oviedo. Como tantas otras veces en el curso de su vida, tiene que replantear de nuevo su situación, pero Barcelona ofrecía mayores posibilidades, aun considerando aquellas fechas, y pronto entra a formar parte de

la Sección que en esa ciudad tenía el Instituto José Celestino Mutis, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. En este Centro realiza una fructífera labor investigadora, que se plasma en una serie de trabajos publicados sobre temas analíticos o preparativos de productos de interés farmacéutico. Como reconocimiento a esa labor es nombrado académico correspondiente de esta Real Academia y posteriormente ingresa en la Academia de Farmacia de Barcelona.

Como preludio de su vocación docente, que ya empezaba a manifestarse, prepara su tesis doctoral en Farmacia, que es dirigida y desarrollada personalmente, claro exponente del grado de madurez científica que había alcanzado, adquiriendo el grado de Doctor en 1946. Permitirme una digresión. Si laudable es un joven que sigue una trayectoria rectilínea en su formación científica, ayudado por la persona que le ha enseñado el camino, le ha facilitado los primeros pasos y le ha iniciado en la formación investigadora que se complementa con la habitual estancia en el extranjero, ¿qué puede decirse en casos como el que comento, en los que un deseo tenaz de perfeccionamiento y una vocación ilusionada hace que se emprenda el camino en solitario sin nadie que le guíe? A mí sólo se me ocurre en estos momentos, además de expresar mi admiración por este hecho, felicitarle por haber tenido la suerte de encontrar al maestro del que recibí esa ayuda y al que una vez más, y puesto que me escucha, le expreso mi agradecimiento, que con una más amplia generosidad quiero hacer extensivo a todos aquellos Profesores, muchos de los cuales se encuentran aquí presentes, que en los años difíciles de la postguerra española fueron capaces de inculcar a esa que se ha llamado la generación del silencio la ilusión en el trabajo investigador. Ciertamente que esa generación del silencio, a la que pertenezco, no tuvo necesidad de discutir, de reclamar o de polemizar, pues les bastaba la satisfacción íntima del descubrimiento de nuevos hechos que lleva aparejado el trabajo investigador cuanto éste no se realiza como una obligación más o menos penosa y le alentaba una fe y una esperanza que llenaba muchas lagunas materiales.

Pero Barcelona, además de ciudad universitaria de elevado rango científico, es uno de los máximos exponentes de la industria española. El espíritu emprendedor de la raza catalana renace de las

cenizas de la guerra y en los años de permanencia del Dr. Mosqueira en Barcelona los promotores industriales intentan reorganizar la industria farmacéutica en circunstancias que en aquellas fechas eran de extrema dificultad: escasez de materias primas, imposibilidad de abastecimiento de mercados exteriores, ausencia de una industria química auxiliar, etc. Sin embargo, la industria farmacéutica inicia enseguida su despegue y los promotores de su desarrollo necesitaban de hombres que junto a una sólida preparación científica tuviesen una clara visión de los problemas, voluntad y temple para resolverlos, junto a una gran capacidad creadora. No es de extrañar por ello que se viese en el Dr. Mosqueira a la persona idónea y fuese llamado por una industria farmacéutica catalana para colaborar en la resolución de los acuciantes problemas de aquel momento, ardua tarea que supo desarrollar con singular relieve. El espíritu investigador del nuevo académico se manifiesta también con esta ocasión, y como consecuencia de su contacto con la faceta industrial de la profesión farmacéutica publica trabajos sobre obtención del ácido 3-5 diyodo N-metil quelidámico y acerca de la fabricación de aceites yodados.

En el año 1949 se produce su traslado a Madrid, ya que sus superiores, considerando las relevantes cualidades científicas y sus condiciones personales, le confieren la Jefatura del Departamento de investigación del Instituto Farmacéutico del Ejército, puesto en el que sustituye al Prof. Moreno Martín, que acababa de obtener la Cátedra de Análisis Químico aplicado a la Facultad de Farmacia de Barcelona. Al frente del indicado Departamento lleva a cabo una destacada labor de reorganización de sus servicios, actualiza el petitorio unificado de medicamentos para las Fuerzas Armadas, actúa como asesor en numerosas Comisiones del Alto Estado Mayor, al mismo tiempo que lleva a cabo una labor docente en su ámbito profesional como Jefe de Estudios de los cursos de ascenso y perfeccionamiento de Jefes y Oficiales.

En Madrid, igual que en Barcelona, la intensa actividad del Doctor Mosqueira en el campo de la Farmacia Militar no anula su decidida vocación investigadora que siempre le acompaña, y de la que fatalmente no puede o no quiere desprenderse. Al poco tiempo de su traslado a esta ciudad es nombrado colaborador del Instituto José

Celestino Mutis, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, en cuyos laboratorios realiza una muy destacada labor que se manifiesta en numerosos trabajos publicados sobre temas de tipo analítico y preparativo. Interviene como ponente presentando trabajos en varios Congresos científicos nacionales e internacionales y en el año 1957 es becado por la Fundación Juan March para desarrollar, junto con el Prof. Mirimanoff, de la Facultad de Farmacia de Ginebra, estudios sobre la separación de alcaloides del cornezuelo de centeno, de cuyo tema ha publicado una interesante monografía.

Su traslado a Madrid no significó un abandono de sus conocimientos en la faceta industrial farmacéutica, pues los también perspicaces industriales de Madrid fijan su atención en el Dr. Mosqueira, al que le avalaba su bien adquirido prestigio en la industria catalana y pronto fue reclamado para ocupar un destacado puesto en la asesoría científica de una firma nacional de gran solera y capacidad creadora en la que, como siempre, dejó su huella.

Su ascenso a Coronel trae consigo otro cambio de destino, pasando a ocupar la Dirección de la Academia de Farmacia Militar, puesto de acorde con su vocación docente, que desafortunadamente no se había podido desarrollar con plenitud por otros derroteros, aunque exigió otro esfuerzo más a una vida ya plena de esfuerzos. En el mencionado Centro hace gala de su capacidad organizadora, robusteciendo y ampliando sus funciones hasta conseguir una máxima efectividad del mismo y organiza el primer Simposio de Farmacia Hospitalaria de las Fuerzas Armadas que cristalizó en la creación de esta especialidad en Farmacia Militar.

Como colofón de su intensa vida profesional en el Cuerpo de Farmacia Militar, por Decreto de 18 de agosto de 1972, es ascendido a Inspector Farmacéutico Jefe de los Servicios de Farmacia del Ejército, lo que supone el reconocimiento de la Superioridad a su sólida formación y a sus dotes personales tantas veces demostrada. Su ascenso al Generalato y la responsabilidad que este cargo lleva consigo no logra anular su entrañable vocación docente y en el año pasado ha desarrollado un curso de Química farmacéutica en el Doctorado de la Escuela de Ingenieros Industriales.

Esta es la breve semblanza de un hombre ejemplar en su capa-

cidad de trabajo, en su actividad incansable, que aunque aparentemente dispersa en varios campos la ha sabido siempre unificar con un sentido científico y, sobre todo, es la de un hombre que ha sabido mantener una fe investigadora aunque las circunstancias en muchos momentos no le eran favorables para ello y que debería servir como ejemplo de aquellos que se desilusionan con tanta facilidad. Si a ello se une su carisma especial de afabilidad, sencillez y humanidad bien podemos sentirnos satisfechos con la adquisición que hace hoy la Real Academia de Farmacia, satisfacción aún más completa, creo que para todos y desde luego para mí, si se considera que en estos momentos es el máximo representante de ese Cuerpo tan entrañablemente unido a esta Academia y en general a la profesión farmacéutica como es el de Farmacia Militar.

Una costumbre inveterada, cuya omisión pudiera parecer descortesía, me exige comentar el tema que ha escogido el nuevo académico como discurso de recepción. Mi comentario ha de ser necesariamente breve y superficial, ya que la gran cantidad de conceptos que en él se plasman requeriría un tiempo más dilatado del que debo disponer considerando que la primera figura de este acto académico es precisamente la del beneficiario y que además son muy escasas las novedades que yo pudiera aportar sobre un tema tan magistralmente expuesto. No obstante voy a intentar destacar algunos puntos del discurso del Dr. Mosqueira no sólo con el fin de cumplimentar una obligación tradicional, sino además porque el hablar, aunque sea breves minutos, del medicamento resulta siempre sugestivo por ser un tema vital para la ciencia y profesión farmacéutica.

Aparentemente puede parecer atrevimiento que un químico inorgánico, aunque con formación farmacéutica, se refiera al tema del medicamento, ya que la evolución que éste ha experimentado desde el empleo de drogas naturales a la utilización masiva de productos de síntesis ha estado, en todo momento y en cualquiera de sus facetas, íntimamente ligada con la Química Orgánica. En principio y en un sentido tradicional parece que el papel que puede desempeñar la Química Inorgánica en el conocimiento del medicamento es más bien trivial, desprovisto de alicientes investigadores y referido a muy escasos productos de interés secundario. En el momento actual esta apreciación no resulta correcta, pues, como ya indicaba en mi dis-

curso de recepción en esta Academia, se ha de considerar que el objetivo primordial de todo medicamento es intervenir en un proceso biológico modificándole adecuadamente para el fin que se persigue o devolviéndole a sus condiciones normales si se encontraba alterado. Con ello adquiere un mayor significado el papel de la Química Inorgánica en el conocimiento de la función que puede ejercer el medicamento, ya que para la interpretación correcta de muchas reacciones biológicas hay que acudir a los conceptos teóricos y técnicas experimentales que proporciona la Química de coordinación, lo que ha dado lugar a la aparición en estos últimos años de una nueva Ciencia interdisciplinaria, de desarrollo pujante: la Bioinorgánica.

También decía yo en aquella ocasión que el estudio de la acción que ejerce un medicamento en una determinada reacción biológica «constituye el porvenir más brillante para la química del medicamento, la cual abandonará su semiempirismo actual para asentarse en una base científica más rigurosa que indudablemente ha de proporcionárselo la Química biológica a nivel molecular».

El Dr. Mosqueira nos acaba de mostrar cómo es necesario ir cambiando la mentalidad al plantear el problema del medicamento. Los excelentes resultados obtenidos con el concepto de las variaciones estructurales, tan magistralmente expuestos en esta misma sala por nuestro querido compañero el Dr. Madroñero, han permitido que se considerase válido y de interés práctico durante varias décadas. Sin embargo, y aunque todavía no pueda ser abandonado el concepto en sí y las técnicas de síntesis que de él se derivan, se ha iniciado otra vía basada en la Biología y la Farmacología molecular que ofrece posibilidades muy prometedoras. Este nuevo camino exige, en primer lugar, adquirir un conocimiento, lo más completo posible, dentro de las limitaciones actuales, de los niveles energéticos, configuraciones electrónicas, estructuras y conformaciones de aquellas moléculas que actúan como medicamentos, el cual sólo se puede conseguir a través de la teoría de orbitales moleculares y de los conceptos de la mecánica ondulatoria en que se apoya esta teoría, temas ampliamente desarrollados en la disertación del Doctor Mosqueira. Con estos datos se pueden calcular una serie de índices electrónicos, como distribución de carga, momentos dipolares, potenciales de ionización, etc., que se correlacionan, en series de

compuestos análogos, con su actividad biológica. Este primer problema ya es de por sí muy complejo a causa de los distintos niveles de sofisticación en que se sitúan los métodos aproximados que se utilizan para resolver estos cálculos, desde las aproximaciones más sencillas de Hückel y Del Re al campo autoconsistente de Parier-Parr-Pople.

Todo lo anterior, a pesar de su extrema complejidad, es sólo el comienzo, pues en la acción de un medicamento se ha de considerar todo el ciclo completo, que se inicia con su absorción, transporte a través de membranas, circulación por los fluidos del organismo, llegada a la biofase, y lo que es más importante, unión de la droga al receptor. En el tema de transporte por membranas se han podido esclarecer, en gran medida, los factores termodinámicos que controlan esta fase, y cosa análoga puede decirse respecto a la circulación por los fluidos corporales, unión a las proteínas del plasma y perfil farmacocinético de muchos medicamentos. Pero el problema que sigue presentando mayores dificultades es el conocimiento de los receptores. Estos últimos son en casi todos los casos macromoléculas proteicas, que pueden formar parte o no de una enzima y todavía se está muy lejos de obtener una información completa de las estructuras, conformaciones dinámicas, y niveles energéticos de estas moléculas. Con todo ello no se habría completado el ciclo si al final no se consigue conocer el lugar y el tipo de unión de la droga al receptor, y la posible o no reversibilidad de este efecto. Es en estos últimos aspectos donde juega un importante papel la Bioinorgánica, en especial si el receptor es una enzima metálica.

La actividad biológica de un medicamento incluye, generalmente, una o más situaciones independientes del tiempo y un gran número de procesos que por el contrario incluyen el tiempo como variable, tales como absorción, transporte, transformación y excreción. Cualquier alteración estructural afecta a cada uno de estos factores de manera diferente, por lo que es muy improbable que se consiga establecer una relación sencilla entre estructura y actividad biológica. Como aproximación general se acepta que la interacción droga-receptor se puede resolver en dos efectos: uno de ellos muy específico, responsable de la relación «llave y cerradura», que se puede atribuir a las partes del medicamento y receptor que se ponen en

íntimo contacto y otro más inespecífico que procede de las interacciones hidrofóbicas entre porciones lipofilas del medicamento y del receptor. Sin embargo, en varios casos se ha observado que una variación estructural de la molécula medicamentosa afecta a ambas interacciones.

Las escuelas de Higuchi, Hansch y Flynn han establecido aproximaciones muy interesantes, basadas en factores termodinámicos, sobre transporte y distribución en la biofase de los medicamentos, que condicionan su actividad biológica, en función del carácter lipófilo de éstos. Surgen así los conceptos de considerar a los sistemas biológicos constituidos por un conjunto de departamentos (fases acuosa, proteica, lipídica, etc.) entre los cuales se establecen situaciones de cuasi equilibrio termodinámico distribuyéndose el medicamento entre ellos de acuerdo con la ley de Nernst. El receptor, que puede ser un sitio definido del sistema biológico, como la superficie de un enzima, o alguna región no definida de las células, se considera como una fase homogénea bidimensional que obedece a una isoterma tipo Langmuir. Establecidos estos postulados se puede conseguir una relación entre el carácter lipófilo de un medicamento, definido por su coeficiente de reparto entre octanol y agua, y su actividad biológica, que para una serie de compuestos homólogos adquiere un perfil parabólico. Esta relación parabólica es una situación que puede predecir termodinámicamente, y que permite separar el carácter lipófilo del medicamento de las características electrónicas estéricas de su molécula, lo que presta una gran ayuda en el diseño de nuevos medicamentos.

Antes de terminar, permítanme una recapitulación final. La disertación del Dr. Mosqueira nos ha hecho ver la importancia que ha comenzado a adquirir la teoría de orbitales moleculares en la investigación de nuevos medicamentos, aunque de momento no se pueda abandonar el amplio campo de investigación que abrió el concepto de las variaciones estructurales. Si a ello se unen las consideraciones termodinámicas y cinéticas que se han de tener en cuenta en las fases de transporte, distribución, metabolismo, excreción, etc., se deduce fácilmente la gran complejidad que encierra el estudio de la actividad biológica de los medicamentos y la importancia que adquiere el abordar este estudio disponiendo de una base teórica de gran altura en

temas que hasta hace pocos años no se hubiesen considerado de interés para el desarrollo de la ciencia farmacéutica, como el de la mecánica ondulatoria. Estoy absolutamente de acuerdo con el nuevo académico en que debemos tomar conciencia de esta situación para que sus resultados no nos sorprendan, frase a la que me atrevería a agregar que incurriríamos en una grave responsabilidad si nos sorprendiese a los que como profesores de una Facultad de Farmacia tenemos la obligación ineludible de orientar a la juventud por el camino de una formación científica rigurosa, que es el único por el que se puede alcanzar, con paso firme y seguro, la aplicación práctica que demanda toda profesión.

Dr. Mosqueira, en nombre de los miembros de esta Corporación y no por cumplir un formalismo protocolario, sino de todo corazón, os damos nuestra más cordial bienvenida, al mismo tiempo que expresamos públicamente nuestra satisfacción por contar desde hoy con un nuevo académico que ha hecho de su vida un ejemplo de trabajo, rectitud y caballerosidad.