

Universidad Nacional de La Plata

Facultad de Ciencias Exactas

Departamento de Química



Tesis Doctoral

**ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO Y TEÓRICO DEL ACIDO VALPROICO Y  
ALGUNOS COMPUESTOS DERIVADOS CON ACTIVIDAD ANTIEPILÉPTICA**

Nieves Carolina Comelli

Director: Eduardo Alberto Castro

Codirector: Alicia Haydeé Jubert

INIFTA-CEQUINOR

2010

Comelli, Nieves Carolina

Estudio espectroscópico y teórico del ácido valproico y algunos compuestos derivados con actividad antiepiléptica. - 1a ed. - La Plata : Universidad Nacional de La Plata, 2012. E-Book.

ISBN 978-950-34-0890-2

1. Tesis de Doctorado. 2. Química. I. Título  
CDD 540.711

Fecha de catalogación: 07/09/2012

El presente trabajo, desarrollado en el Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas, INIFTA y el Centro de Química Inorgánica, CEQUINOR, dependientes del CONICET y del Departamento de Química de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de la Plata, bajo la dirección y co-dirección de los Doctores Eduardo A. Castro y Alicia H. Jubert, se eleva a consideración de las autoridades correspondientes como tesis para acceder al título de Doctor en Ciencias Químicas de la Facultad de Ciencias Exactas.

*“the road to success leads through the valley of humility and the path is up the ladder of patience and across the wide barren plains of perseverance. As yet, not short cut has been discovered”*

*Joseph J. Lamb*

*“A veces Dios hace el trabajo por nosotros; eso es lo que llamamos suerte”*

*Jose A. Pallavicini*

*“Las palabras son enanos; los ejemplos son gigantes”*

*Proverbio suizo*

**A Juan Carlos  
Anahí y Federico**

## **AGRADECIMIENTOS:**

- ✓ Por el apoyo financiero al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) y a la Universidad Nacional de Catamarca (UNCa).
- ✓ A la Facultad de Ciencias Agrarias -UNCa-
- ✓ A la Universidad Nacional de La Plata.
- ✓ A mis directores: Dra. Alicia Jubert y Dr. Eduardo Alberto Castro.
- ✓ Al Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA)
- ✓ Al Laboratorio Nacional de Investigación y Servicios en Espectroscopía Óptica (LANAIS EFO), en especial al Dr. Nestor E. Massa.
- ✓ Al grupo de Química Teórica del Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR)
- ✓ A todas aquellas personas que durante estos 4 años de investigación han colaborado en mi crecimiento profesional y en el desarrollo de esta tesis.
- ✓ A mi familia por su apoyo incondicional
- ✓ A Juan Carlos, Anahí y Federico: por permitirme ser “yo” en mi estado más natural, por “dejarme” elegir siempre, por su orgullo y respeto ante lo que soy capaz de hacer, por su “paciencia” antes las ausencias y en las “presencias ausentes”...Ustedes son mis ganas de vivir, mi felicidad, mi amor!
- ✓ A Dios y a la Virgen del Valle, por la vida, la salud y las circunstancias con oportunidades para aprender, reír, llorar y reflexionar....

....MUCHAS GRACIAS!!!!.

## INDICE GENERAL

---

### CAPITULO 1

#### INTRODUCCION, ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

1.1. INTRODUCCIÓN.....	13
1.1.A. REFERENCIAS.....	19
1.2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	22
1.2.A. REFERENCIAS.....	34
1.3. OBJETIVOS.....	37
1.3.A. ESTRUCTURA DE LA TESIS.....	39

### CAPITULO 2

#### METODOLOGIA

2.1. CALCULOS COMPUTACIONALES.....	45
2.2. ASPECTOS TEÓRICOS METODOLÓGICOS DE LAS APROXIMACIONES USADAS PARA EL ESTUDIO DEL ENLACE QUÍMICO.....	54
2.2.A. TEORÍA DE ORBITALES NATURALES DE ENLACE.....	54
2.2.B. FUNCIÓN DE LOCALIZACIÓN ELECTRÓNICA(ELF).....	58
2.2.C. TEORÍA DE ÁTOMOS EN MOLÉCULAS.....	61
2.3. ÍNDICES DE REACTIVIDAD GLOBALES Y LOCALES DEFINIDOS DENTRO DE LA DFT Y EL POTENCIAL ELECTROSTÁTICO MOLECULAR.....	66
2.4. CONFORMACIONES ACTIVAS, RELACIONES ESTRUCTURA-ACTIVIDAD Y MODELADO DEL SITIO ACTIVO DEL VPA Y DERIVADOS.....	71
2.4.A. MODELO FARMACOFÓRICO ANTIMITOS.....	71
2.4.B. CONFORMACIONES ACTIVAS.....	72
2.5. REFERENCIAS.....	72

### CAPITULO 3

#### ANÁLISIS CONFORMACIONAL DEL VPA Y DERIVADOS FUNCIONALES

3.1. HIPERSUPERFICIE DE ENERGÍA POTENCIAL (PES) DEL ÁCIDO VALPROÍCO Y ESTERES EN VACÍO.....	79
3.1.A. PROPIEDADES CONFORMACIONALES DEL ÁCIDO VALPROÍCO(VPA).....	79

<b>3.1.B.PROPIEDADES CONFORMACIONALES DEL VALPROATO DE PROPILO (PRVPA)</b> .....	<b>81</b>
<b>3.1.C.PROPIEDADES CONFORMACIONALES DEL VALPROATO DE 1-SECUTANOL (SECVPA)</b> .....	<b>83</b>
<b>3.1.D.PROPIEDADES CONFORMACIONALES DEL VALPROATO DE 1-ISOBUTANOL (ISBVPA)</b> .....	<b>85</b>
<b>3.1.E.PROPIEDADES CONFORMACIONALES DEL VALPROATO DE ISOPENTILO (ISPVPA)</b> .....	<b>87</b>
<b>3.1.F.PROPIEDADES CONFORMACIONALES DEL VALPROATO DE BENCILO (BENVPA)</b> .....	<b>89</b>
<b>3.2.EFECTO DEL SOLVENTE SOBRE LAS PROPIEDADES CONFORMACIONALES DEL ACIDO VALPROICO (VPA) Y ESTERES</b> .....	<b>91</b>
<b>3.2.A.PREFERENCIA CONFORMACIONAL DEL VPA Y ESTERES EN SOLUCIÓN</b> .....	<b>92</b>
<b>3.3.REFERENCIAS</b> .....	<b>94</b>

## **CAPITULO 4**

### **ANÁLISIS CONFORMACIONAL DE LAS AMIDAS DEL VPA**

<b>4.1.HIPERSUPERFICIE DE ENERGIA POTENCIAL (PES) DE LAS AMIDAS DEL VPA</b> .....	<b>97</b>
<b>4.1.A.PROPIEDADES CONFORMACIONALES DE LA VALPROMIDA (VPD)</b> .....	<b>97</b>
<b>4.1.B.PROPIEDADES CONFORMACIONALES DE LA N-ETILVALPROMIDA (ETVPD)</b> .....	<b>99</b>
<b>4.1.C.PROPIEDADES CONFORMACIONALES DE LA N-ETILENAMIÑOVALPROMIDA (ETAVPD)</b> .....	<b>101</b>
<b>4.1.D.PROPIEDADES CONFORMACIONALES DE LA N-ISOPROPILVALPROMIDA (IPVPD)</b> .....	<b>103</b>
<b>4.1.E.PROPIEDADES CONFORMACIONALES DE LA N-ALFAFENETILVALPROMIDA (APHVPD)</b> .....	<b>105</b>

4.1.F.PROPIEDADES CONFORMACIONALES DE LA N-BENCIDRILVALPROMIDA (BZVPD).....	106
4.1.G.PROPIEDADES CONFORMACIONALES DE LA N-CICLOHEXILVALPROMIDA (CHVPD).....	108
4.1.H.PROPIEDADES CONFORMACIONALES DE LA 4-(VALPROILAMIDO) BENCENOSULFONAMIDA (SUVPD).....	110
4.1.I.PROPIEDADES CONFORMACIONALES DE LA N,N-DIMETILVALPROMIDA (DMVPD) .....	111
4.2.EFECTO DEL SOLVENTE SOBRE LAS PROPIEDADES CONFORMACIONALES DE LAS AMIDAS DEL ACIDO VALPROICO .....	113
4.2.A.PREFERENCIA CONFORMACIONAL DE LA VPD Y DERIVADOS ANÁLOGOS EN SOLUCIÓN.....	114

## **CAPITULO 5**

### **ESTUDIO VIBRACIONAL EXPERIMENTAL Y TEÓRICO DEL VPA Y DERIVADOS FUNCIONALES**

5.1. INTRODUCCIÓN.....	121
5.2.PROPIEDADES VIBRACIONALES DEL VPA Y DERIVADOS FUNCIONALES	122
5.3 REFERENCIAS .....	137

## **CAPITULO 6**

### **PROPIEDADES CONFORMACIONALES Y ELECTRÓNICAS DEL GRUPO $O_9=C_8-X_{10}$ EN EL ACIDO VALPROICO Y DERIVADOS FUNCIONALES**

6.1.INTRODUCCIÓN.....	141
6.2.ANÁLISIS ESTRUCTURAL .....	142
6.3.ANÁLISIS DE CARGAS NATURALES.....	148
6.4.EFECTOS DEL SOLVENTE SOBRE LA CONFORMACION Y PROPIEDADES ELECTRÓNICAS DE LA FUNCIÓN $O_9=C_8-X_{10}$ .....	151
6.5. REFERENCIAS .....	159

## **CAPITULO 7**

**LA DESLOCALIZACIÓN ELECTRÓNICA ALREDEDOR DE LA FUNCION  $O_9=C_8-X_{10}$  EN ACIDO VALPROICO Y DERIVADOS FUNCIONALES**

7.1.INTRODUCCIÓN.....	163
7.2.PROPIEDADES CONFORMACIONALES DE LOS ENLACES DE $R_1$ Y $R_2$ ADYACENTES AL GRUPO $O_9=C_8-X_{10}$ .....	163
7.3.ANÁLISIS TOPOLOGICO ELF .....	166
7.4. ANÁLISIS NBO/ELF .....	170
7.5. ANALISIS AIM .....	175
7.6.EFECTOS DEL SOLVENTE SOBRE LA CONFORMACION Y PROPIEDADES ELECTRÓNICAS DE LA FUNCIÓN $O_9=C_8-X_{10}$ .....	176
7.7. CONCLUSIONES RELEVANTES .....	185
7.8. REFERENCIAS .....	186

**CAPITULO 8**

**INTERACCIONES INTRAMOLECULARES EN VPA Y DERIVADOS Y SU RELACIÓN CON LAS PROPIEDADES ESTRUCTURALES Y ELECTRÓNICAS DE LA FUNCIÓN  $O_9=C_8-X_{10}$**

8.1. INTRODUCCION.....	191
8.2. RELACIONES ESTRUCTURA-PROPIEDAD .....	191
8.3.EFECTOS DEL SOLVENTE Y LAS RELACIONES ESTRUCTURA-PROPIEDAD	199
8.4. NUEVAS CONCLUSIONES RELEVANTES.....	204
8.5.REFERENCIAS .....	205

**CAPITULO 9**

**ESTUDIO QSPR DEL ACIDO VALPROICO Y DERIVADOS FUNCIONALES**

9.1.INTRODUCCIÓN.....	208
9.2. ALGUNAS CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS .....	210
9.3. RESULTADOS .....	212
9.4.INTERCAMBIO ELECTRÓNICO $-Q_{R_1}^{O=C-X}$ , $-Q_{R_2}^{O=C-X}$ , $+Q_{R_1}^{O=C-X}$ , $+Q_{R_2}^{O=C-X}$ , $+Q_{nX}^{\pi C=O}$ EN SOLUCIÓN .....	221

9.4.A.RELACIONES CUANTITATIVAS ESTRUCTURA-PROPIEDAD EN SOLUCION.....	224
9.5. CONCLUSIONES RELEVANTES .....	230
9.6. REFERENCIAS .....	231

## **CAPITULO 10**

### **PROPIEDADES ESTRUCTURALES Y ELECTRÓNICAS DE LAS CONFORMACIONES BIOACTIVAS DE VPA Y DERIVADOS**

10.1. INTRODUCCION.....	235
10.2. PROPIEDADES ESTEREOQUÍMICAS Y EFECTOS ELECTRÓNICOS DE R <sub>1</sub> Y R <sub>2</sub> EN LA CONFORMACION BIOACTIVA DE VPA Y DERIVADOS.....	235
10.3. PROPUESTA DE RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD .....	241
10.4.POTENCIAL ELECTROSTÁTICO MOLECULAR E ÍNDICES DE REACTIVIDAD GLOBAL Y LOCAL DE LA DFT EN VPA Y DERIVADOS.....	245
10.5.MODELADO DE UN HIPOTÉTICO SITIO ACTIVO DEL RECEPTOR DE LIGANDOS ANTIMES .....	250
10.6.CONCLUSIONES.....	252
10.7.REFERENCIAS .....	255

## **CAPITULO 11**

11.1.CONCLUSIONES.....	257
------------------------	-----

## **CAPITULO 12**

### **ANEXOS**

#### **ANEXO I**

I.1.INTRODUCCIÓN .....	269
I.1.A. REPRESENTACIÓN CUÁNTICA DE UN SISTEMA QUIMICO .....	270
I.1.B. LA APROXIMACIÓN DE BORN-OPPENHEIMER.....	271
I.1.C. DETERMINANTES DE SLATER.....	272
I.1.D. EL PRINCIPIO VARIACIONAL .....	273

<b>I.1.E. EL MÉTODO HARTREE-FOCK .....</b>	<b>274</b>
<b>I.1.F. COMBINACIÓN LINEAL DE ORBITALES ATÓMICOS.....</b>	<b>275</b>
<b>I.1.G. CONJUNTOS DE FUNCIONES DE BASE.....</b>	<b>276</b>
<b>I.1.H.EL MÉTODO DEL CAMPO AUTOCONSISTENTE O SELF-CONSISTENT FIELD (SCF) .....</b>	<b>278</b>
<b>I.1.I. CORRELACIÓN ELECTRÓNICA .....</b>	<b>279</b>
<b>I.2.TEORÍA DEL FUNCIONAL DE LA DENSIDAD (DFT).....</b>	<b>280</b>
<b>I.3.MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS DE LA MECÁNICA CUÁNTICA.....</b>	<b>287</b>
<b>I.4. EFECTOS DEL SOLVENTE.....</b>	<b>289</b>
<b>I.5.FORMALISMO DE LA METODOLOGIA EMPLEADA PARA EL CÁLCULO DE LA FUNCION DE FUKUI EN ESTA TESIS.....</b>	<b>291</b>
<b>I.6.REFERENCIAS.....</b>	<b>293</b>

## **ANEXO II**

### **II.1. PRINCIPIOS BÁSICOS DE ESPECTROSCOPIA INFRARROJA (IR) Y RAMAN (R)**

<b>II.1.A. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>297</b>
<b>II.1.B. TRANSICIONES VIBRACIONALES POR ABSORCIÓN .....</b>	<b>299</b>
<b>II.1.C. TRANSICIONES VIBRACIONALES POR DISPERSIÓN .....</b>	<b>300</b>
<b>II.1.D. CLASIFICACIÓN DE MODOS NORMALES DE VIBRACIÓN .....</b>	<b>302</b>
<b>II.1.E. APLICACIÓN Y GRUPOS DE FRECUENCIA .....</b>	<b>304</b>
<b>II.1.F. EFECTO DE LA TEMPERATURA .....</b>	<b>307</b>
<b>II.2. MEDIDAS EXPERIMENTALES .....</b>	<b>307</b>
<b>II.3. REFERENCIAS .....</b>	<b>308</b>

## **ANEXO III**

<b>MATERIAL SUPLEMENTARIO.....</b>	<b>311</b>
------------------------------------	------------

<b>PUBLICACIONES.....</b>	<b>341</b>
---------------------------	------------

---

# CAPITULO 1

## INTRODUCCIÓN, ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

---

*“La vida, al parecer, no es fácil para  
nadie. Pero hay que tener  
perseverancia y, sobre todo, confianza en si  
mismo. Hay que creer que se está dotado para  
alguna cosa y esta cosa hay que obtenerla cueste  
lo que cueste. Acaso todo saldrá bien en el  
momento en el que menos lo esperemos”*

*Marie Curie*



## 1.1. INTRODUCCIÓN

---

Las contribuciones de la Química al bienestar de la sociedad se pueden ver reflejadas en su aporte al entendimiento a nivel molecular de los procesos básicos de la vida, la enfermedad y la acción de los fármacos.

Teniendo en cuenta los cinco principios característicos de las células vivas [1]: auto-alimentación o nutrición, autoduplicación, crecimiento-diferenciación (cambio en forma o en funciones), señalamiento químico (comunicación con otras células por medio de sustancias químicas) y evolución (la introducción de cambios hereditarios como resultado de la selección natural); la célula semeja una máquina que lleva a cabo transformaciones químicas. En efecto, la unidad fundamental de la vida es una máquina que convierte energía realizando numerosas transformaciones químicas: rompe moléculas grandes en unidades pequeñas y construye macromoléculas a partir de pequeñas estructuras. Desde esta acepción, es posible concebir a cualquier ser vivo como el resultado de interacciones entre átomos y moléculas [2].

Asimismo, desde que se conoció que la actividad biológica de un producto vegetal o animal era por causa de una sustancia química, la Química ha mostrado estar íntimamente relacionadas con todas las fases de descubrimiento de los fármacos y con las distintas aproximaciones que se utilizan en su diseño y desarrollo.

Un fármaco es una molécula que produce un determinado efecto biológico (principio activo) el cual es una consecuencia más o menos inmediata de una interacción química con biomoléculas (dianas farmacológicas). Casi siempre, cualquier acción farmacológica comienza con la formación de un complejo químico fármaco-sitio receptor de una diana farmacológica (F-R) y su especificidad viene determinada principalmente por la capacidad de los distintos receptores biológicos para reconocerlo como agonista o antagonista y evocar o no una respuesta. Desde esta perspectiva un fármaco es el ligando de una diana farmacológica y el sitio receptor un sitio discriminador capaz de distinguir entre moléculas con y sin afinidad de unión y responsable de la serie de acontecimientos que pueden traducir la formación del complejo en una respuesta celular [3].

Múltiples aspectos de la Química son necesarios de aplicar para la racionalización del comportamiento de los fármacos en los seres vivos [4]. Un profundo conocimiento de la estructura de un fármaco y como ésta determina sus propiedades es de gran utilidad en la resolución de problemas relacionados con las etapas de síntesis, determinación de su pureza, formulación y dosis en un medicamento, su absorción y distribución en el cuerpo, la formación del complejo F-R, su metabolismo y eliminación. También, la transformación de un fármaco en medicamento y su incorporación al arsenal terapéutico para el tratamiento de una enfermedad requiere que éste supere diversos controles analíticos. Al respecto, éstos se practican con el fin de demostrar que una estructura química con actividad biológica es segura y eficaz en una forma farmacéutica particular (comprimido, inyectable, aerosol, etc).

Por mucho tiempo y debido al desconocimiento de la estructura molecular de muchas dianas, la síntesis de nuevos compuestos con actividad biológica, se realizaba al azar o estaba guiada por el estudio de los efectos que provocaban modificaciones estructurales en distintos fármacos sobre un determinado principio activo.

En los últimos años, todo un arsenal de nuevas metodologías con un importante componente matemático y computacional, simplificaron el proceso relacionado con la elucidación estructural de principios activos abriendo paso al interés de los químicos por el estudio de su función biológica [4-6].

Diversos métodos experimentales para la determinación de la estructura molecular: espectroscopias infrarroja (IR) y Raman (R) [7-9], de masas [10-11], de Resonancia Magnética Nuclear  $H^1$  y de  $C^{13}$ [12], técnicas de difracción de rayos X [11,13] y la Química Computacional [14-15] brindan información de amplia aplicación en el tratamiento de problemas relacionados con las complejas relaciones existentes entre la estructura molecular y su actividad biológica. Estas metodologías asisten en la identificación de numerosas dianas biológicas, en el esclarecimiento a nivel atómico de su estructura y la de sus complejos y en la construcción de modelos tridimensionales de fármacos y receptores.

En particular, en las últimas cuatro décadas la Química Computacional ha evolucionado hasta convertirse en una potente herramienta que no solo permite a los investigadores racionalizar los resultados extraídos de la experimentación, sino también obtener información absolutamente inasequible para las metodologías experimentales [16-

17]. La calidad de los resultados que genera permite establecer comparaciones entre teoría y datos experimentales, y su incorporación en el estudio de problemas de la Farmacología no sólo facilitó y abarató los costes de las diversas etapas de descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos; también contribuyó significativamente a la inversión en la estrategia de búsqueda de nuevos fármacos en la Química Medicinal.

El uso de procedimientos computacionales basados en la Mecánica Cuántica en la Química Medicinal ayuda a que la búsqueda de nuevos compuestos en este campo sea cada vez más racional. Desde esta perspectiva, la estrategia de búsqueda ya no consiste en encontrar un principio activo en un compuesto conocido sino en el diseño de compuestos a partir de una acción farmacológica deseada. Además de diseñar compuestos con alta probabilidad de presentar una actividad biológica deseada, desde la Química Cuántica también se puede revelar información acerca de la naturaleza y magnitud de las fuerzas interatómicas que gobiernan la interacción fármaco-receptor, analizar el comportamiento dinámico de cada molécula por separado y de sus respectivos complejos y derivar información para realizar predicciones cuantitativas estructura-actividad [18].

Si se conoce la base molecular de una patología o cual es la diana a la que debe dirigirse un fármaco para el control de procesos bioquímicos alterados o para evitar que un organismo patógeno realice sus procesos invasivos, desde la Química se puede diseñar moléculas que encajen en el sitio de unión del receptor de manera que puedan establecerse interacciones favorables.

Por el contrario, en casos donde no se conocen los mecanismos bioquímicos que subyacen en un proceso fisiológico, sobre todo por la dificultad para obtener los receptores en estado cristalino o las limitaciones técnicas de los métodos experimentales de determinación de la estructura molecular, el análisis de un conjunto de compuestos que interfiere en un determinado proceso bioquímico con distintos grados de actividad puede ser muy útil para el diseño de moléculas más potentes frente a un mismo receptor. Esta estrategia conocida como diseño basado en el ligando o diseño indirecto, permite encontrar semejanzas o diferencias entre las estructuras moleculares y las posibles razones por la cual tales compuestos sean o no activos [3,18-19].

La implementación de esta aproximación que comenzó en la primera mitad del siglo pasado, en la actualidad y gracias a los aportes de la Química Cuántica y la Biología

Molecular, es tal vez la práctica más común en la búsqueda de compuestos biológicamente activos a corto plazo con la mejor relación entre probabilidad de éxito de uso y costos.

A partir de la construcción de modelos moleculares y la manipulación estructural de compuestos prototípicos es posible obtener un enorme número de fármacos diseñados de manera racional aunque azarosa en el abordaje de problemas farmacológicos relacionados con enfermedades para las cuales no existen medicamentos efectivos [18-20]. El componente racional de esta metodología se basa en el conocimiento de que la acción terapéutica de un fármaco está estrechamente relacionada con su estructura química, y que generalmente es solo una parte de la estructura la necesaria para la manifestación de la actividad (farmacóforo). Por su parte, el componente azaroso está relacionado con las variaciones que se practican sobre la estructura. El factor azar en esta aproximación se puede modular haciendo más o menos racional la manipulación estructural de los prototipos. En este caso, las modificaciones estructurales pueden estar signadas por la variación de la lipofilicidad del compuesto de referencia con fines farmacocinéticos, o la inclusión/eliminación de grupos reactivos.

En la actualidad, la epilepsia es una afección crónica con diferentes manifestaciones clínicas de la cual no se conocen con exactitud los mecanismos bioquímicos que la produce. Esta patología se reconoce como un conjunto de trastornos neurológicos de etiopatogenia diversa caracterizado por la presencia de crisis convulsivas o no convulsivas recurrentes que ocurren vía descargas paroxística anormal, hipersincrónica, excesiva e incontroladas de una población neuronal [21]. En este campo, un objetivo fundamental es la búsqueda de Fármacos Antiepilépticos (FAEs) poco neurotóxicos, con capacidad no sólo de suprimir las convulsiones sino de impedir su aparición/progresión, y/o reducir el margen de fármaco resistencia en el tratamiento terapéutico de las epilepsias refractarias.

A pesar de no conocerse con exactitud los mecanismos bioquímicos que originan las descargas eléctricas excesivas, en la actualidad se sabe de la ocurrencia de eventos anormales consecuencia de un desequilibrio en los mecanismos excitatorios-inhibitorios que regulan la actividad cerebral y de los efectos de determinados fármacos sobre tales mecanismos [22-23].

Respecto del mecanismo de acción de gran parte de los anticonvulsivos que se comercializan, a pesar de no haber sido caracterizados con precisión, la mayoría de las FAEs disponibles actúan [22]:

1) bloqueando los canales iónicos dependiente del voltaje por inhibición de los mecanismos de excitación neuronal dentro del sistema aminoacídico excitatorio (aspartato y glutamato) (fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina),

2) potenciando la acción del neurotransmisor inhibitorio ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA, benzodiazepinas, barbitúricos, vigabatrina, tiagabina),

3) inhibiendo los canales de calcio T del tálamo (etosuximida) o,

4) a través de mecanismos combinatorios de las acciones arribas citadas (ácido valproico, gabapentina, lamotrigina, el topiramato, zonisamida, felbamato).

La diversidad química de los compuestos usados como FAEs junto con los variados mecanismos de acción que presentan las estructuras más eficaces, dificultan el reconocimiento de una forma de diseño racional común de nuevos antiepilépticos. En la actualidad el descubrimiento de nuevas FAEs continúa vía metodologías del tipo screening convencional y/o por variaciones estructurales de compuestos empleados en la medicina tradicional.

En particular, en los últimos años diversas modificaciones estructurales y funcionales sobre la estructura del ácido valproico (Vpa) fueron planificadas en la búsqueda de derivados con mejoradas propiedades anticonvulsivas y reducida neurotoxicidad. Si bien los resultados reportados en [24-27] indican que la funcionalización a amidas y/o ésteres del Vpa genera compuestos más selectivos y seguros respecto al perfil farmacológico del Vpa en modelos animales (modelo experimental de electroshock máximo, MES), aun no fue ofrecida una explicación concluyente sobre las razones del diferenciado perfil farmacológico.

Dado que a la fecha no se conoce con exactitud cuál es el sitio de acción específico del Vpa en el cerebro, en esta investigación estamos interesados en la predicción de los hechos que modulan la actividad de los nuevos derivados del Vpa, los cambios que son necesarios realizar sobre el Vpa para la síntesis de nuevos derivados activos y en el diseño de un modelo hipotético de sitio activo que provea información sobre las particularidades del entorno molecular a través del cual tales ligandos median su acción biológica.

Entendemos que tal problema se puede abordar a partir de la evaluación de los aspectos estructurales y electrónicos que son modificados en el Vpa con la introducción de variaciones estructurales.

En base al conocimiento adquirido sobre las características estructurales y electrónicas comunes a moléculas muy diversas con perfil farmacológico anti-MES [27-28], y teniendo en cuenta que dos o más moléculas exhiben actividad biológica similar si ellas comparten ciertas propiedades químicas/fisicoquímicas, en esta tesis se presentan una descripción mecano-cuántica exhaustiva a nivel de teoría B3LYP/6-311++G\*\*(6d,10f) de las propiedades estructurales y electrónicas, en vacío y en solución, del Vpa, de los ésteres: propilvalproato (Prvpa), isopentilvalproato (Ispvpa), bencilvalproato (Benvpa), 1-isobutanol valproato (Isbvpa), 1-secbutanol valproato (Secvpa) y las amidas: valpromida (Vpd), N-etilvalpromida (Etvpd), N-etilaminovalpromida (Etavpd), N-isopropilvalpromida (Ipvdp), N-alfafenetilvalpromida (Aphvdp), N-benzidrilvalpromida (Bzvdp), N-ciclohexilvalpromida (Chvdp), 4-valproilamidobencenosulfonamida (Suvpd) y N,N-dimetilvalpromida (Dmvpd). Estos compuestos fueron sintetizados en el laboratorio de Química Medicinal del Departamento de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de la Plata (UNLP) en el marco del proyecto de búsqueda de nuevos anticonvulsivos derivados del Vpa.

Combinando información obtenida a partir de herramientas experimentales y computacionales, de un estudio sistemático de la estructura de los mínimos globales en la hipersuperficie de energía potencial y ajustadas a los requisitos estructurales dado por el farmacóforo antiMES definido en las referencias [26-28], se analizó la evolución de la deslocalización de la carga eléctrica en el grupo carboxilo, amida y éster de estructuras tipo  $R_1-C_8(=O_9)-X_{10}R_2R_3$  [donde  $R_1 = -CH-(CH_2-CH_2-CH_3)_2$ ,  $X_{10} = O, N$ ;  $R_2 = -H$ ;  $-CH_3$ ;  $-CH_2-CH_3$ ;  $-CH-(CH_3)_2$ ;  $-(CH_2)_2-CH_3$ ;  $-(CH_2)_2-CH(CH_3)_2$ ;  $-C_6H_{11}$ ;  $-(CH_2)_2-NH_2$ ;  $-C(CH_3).OH-CH(CH_3)_2$ ;  $-CH.OH-CH(CH_3)_2$ ;  $-CH_2-(C_6H_5)$ ;  $-CH(CH_3)(C_6H_5)$ ;  $-CH-(C_6H_5)_2$ ;  $-C_6H_4.SO_2.NH_2$  y  $R_3 = H, -CH_3, lp$  (pares de electrones no enlazados)] usando datos obtenidos del análisis topológico de la Función de Localización electrónica, Análisis Orbital Natural de Enlace (NBO), Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (QTAIM), cálculos de potencial electrostático molecular (PEM) y descriptores globales y locales de reactividad según la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT). De esta investigación derivamos

información cuantitativa relevante que da cuenta de los cambios en los mecanismos que regulan la distribución de carga en la región polar, los efectos del reemplazo isostérico del grupo O<sub>10</sub>-H/C en Vpa y ésteres por -NH<sub>2</sub> -NH-C y -N< en Vpd y análogos, la reactividad y su relación con las actividades biológicas reportadas en [26-27].

### 1.1.A. REFERENCIAS

- [1] T. D. Brock, M. T. Madigan, *Panorama general de la microbiología y de la Biología Celular en Microbiología* 6<sup>a</sup> ed., Prentice Hall Hispanoamericana, Mexico (1993)
- [2] C. Avendaño. *Introducción a la Química Farmacéutica*. 1<sup>a</sup> ed., McGraw-Hill/ Interamericana de España, Madrid (1993).
- [3] I. S. Dunn, *Searching for molecular solutions, Empirical Discovery and Its Future*, John Wiley & Sons, Inc. New Jersey (2010)
- [4] M. MacCoss, T. A. Baillie, *Science*. Vol. **303** No. **5665** (2004) 1810
- [5] El poder de la química. Como se transforma la información a nivel molecular en fármacos innovadores: <http://www.analesranf.com/index.php/ie/issue/view/324>
- [6] P. A. Kollman. *Computational Chemistry applied to systems of biological interest*, In *Encyclopedia of Computational Chemistry*, Schleyer, P.v.R.; Allinger, N. L.; Clark, T.; Gasteiger, J.; Kollman, P.A.; Schaefer III, H.F; Schreiner, P.R., Eds.; John Wiley & Sons, UK, Vol 1, pp XIII-XIX (1998)
- [7] B. Schrader, *Infrared and Raman Spectroscopy. Methods and Applications..* Contributors: D. Bougeard, M. Buback, A. Cao, K. Gerwert, H. M. Heise, G.G. Hoffman, B. Jordanov, W. Kiefer, E.H. Korte, H. Kuzmany, A. Leipertz, E. Lentz, J. Liquier, A. Röseler, H. Schnöckel, B. Schrader, H. W. Schrötter, M. Spiekermann, E. Taillandier, H. Willner, Weinheim; Basel; Cambridge; New York, NY, VCH (1995)
- [8] R. Salzer, H. W. Siesler, *Infrared and Raman Spectroscopic Imaging*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim (2009)
- [9] N. Sheppard, *The Historical Development of Experimental Techniques in Vibrational Spectroscopy*, in *Handbook of Vibrational Spectroscopy. Theory and instrumentation*, ed. by J.M. Chalmers, P.R. Griffiths, Vol 1, John Wiley & Sons Ltd (2002)
- [10] E Hoffmann, V. Stroobant. *Mass Spectrometry: Principles and Applications*. 2nd ed., Wiley, Chichester, U.K., (2001)

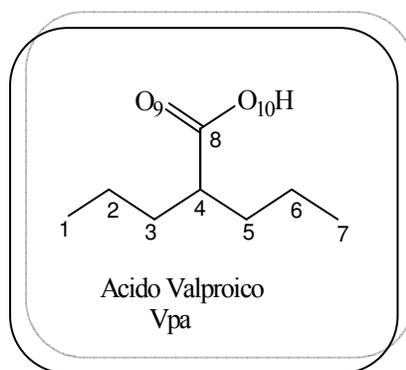
- [11] E. R. Zartler, M. J. Shapiro, *Fragment-Based Drug Discovery: A Practical Approach*, John Wiley & Sons, Ltd. (2008)
- [12] J.M Tyszka, S.E Fraser, R.E Jacobs, *Magnetic resonance microscopy: recent advances and applications. Current Opinion in Biotechnology* Vol **16** No **1** (2005) 93.
- [13] T. L.Blundell, S. Patel, *Current Opinion in Pharmacology* **4** (2004) 490
- [14] J. Leszczynski, *Computational Chemistry Reviews of Current Trends*, Vol **8**, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. (2003)
- [15] K. I. Ramachandran, G. Deepa, K. Namboori, *Computational Chemistry and Molecular Modeling Principles and Applications*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (2008)
- [16] C. E. Dykstra, G. Frenking, K. S. Kim, G. E. Scuseria, *Computing technologies, theories, and algorithms. The making of 40 years and more of theoretical and computational chemistry*, in *Theory and Applications of Computational Chemistry The First Forty Years*, Edited by: C. E. Dykstra, G. Frenking, K. S. Kim, G. E. Scuseria, Elsevier, Pages 1-7 (2005)
- [17] J. S. Finer-Moore, J. Blaney, R. M. Stroud, Facing the Wall in Computationally Based Approaches to Drug Discovery in *Computational and Structural Approaches to Drug Discovery, Ligand-Protein Interactions*, Ed. by R. M Stroud, J. Finer-Moore, The Royal Society of Chemistry (2008)
- [18] W.L. Jorgensen, *Science*, Vol **303** No **5665** (2004) 1813.
- [19] I.M. Kapetanovic, *Chem Biol Interact.*, Vol **171** No **2** (2008)165
- [20] M.Williams, *Medications Development: Drug Discovery, Databases, and Computer-Aided Drug Design* Ed.: R. S. Rapaka, R. L. Hawks, National Institute on Drug Abuse, NIH Publication (1993)
- [21] K.R. Scott, *Anticonvulsants*, in *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, Nervous System Agents*, Ed. Abraham, D.J, 6th Ed, Vol 6, John Wiley & Sons, Inc. (2003) 264.
- [22] B. Malawska, *Current Topics in Medicinal Chemistry* **5** (2005) 69
- [23] M.Bialer, B. Kadry, A. Abdul-Hai, A. Haj-Yehia, J. Sterling, Y. Herzig, M. Shirvan, *Biopharm. Drug Dispos.* **17** (1996) 565.
- [24] S. Hadad, T. Vree, E. Van der Kleijn, M. J. Bialer, *Pharm. Sci.* **81** (1992) 1047.

- [25] J. A. Armijo, A. Adín, M.B. Sanchez, *Rev. Neurol* Vol **43** Supl.1 (2006) S17
- [26] S. Tasso, Ph.D. Thesis, Requisitos farmacofóricos para la actividad antiepiléptica. Acido Valproico y compuestos relacionados. Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de la Plata, Argentina, (2003)
- [27] S.M. Tasso, S.Y. Moon, L.E. Bruno-Blanch, G. L. Estiú, *Bioorg. Med. Chem.* **12** (2004) 3857.
- [28] S. Tasso, L. Bruno-Blanch, G. Estiu, *J. Mol Mod* **7** (2001) 231.
- [29] L. Gavernet, M. J. Dominguez Cabrera, L. Bruno-Blanch, G. Estiu, *Bioorg. Med. Chem.* **15** (2007) 1556.

## 1.2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

---

Acido valproico o valproato (Vpa) es el nombre común del ácido 2-propilpentanoico (también llamado ácido dipropilacético) de fórmula química  $(\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{CH-COOH}$  (PM=144.21). Esta sustancia, cuyo nombre común proviene de una inversión del nombre químico alternativo ácido 2-propilvalérico, ácido sustituido del ácido valérico (ácido pentanoico) obtenido a partir de la planta *Valeriana officinalis*, ocupa un importante lugar dentro del campo de la Química Medicinal. Es un fármaco de amplio espectro y efectivo en el tratamiento terapéutico de las crisis epilépticas parciales, tónico clónicas generalizadas, de ausencias, mioclonías y es el fármaco de elección en el tratamiento de epilepsias idiopáticas generalizadas. [1-3].



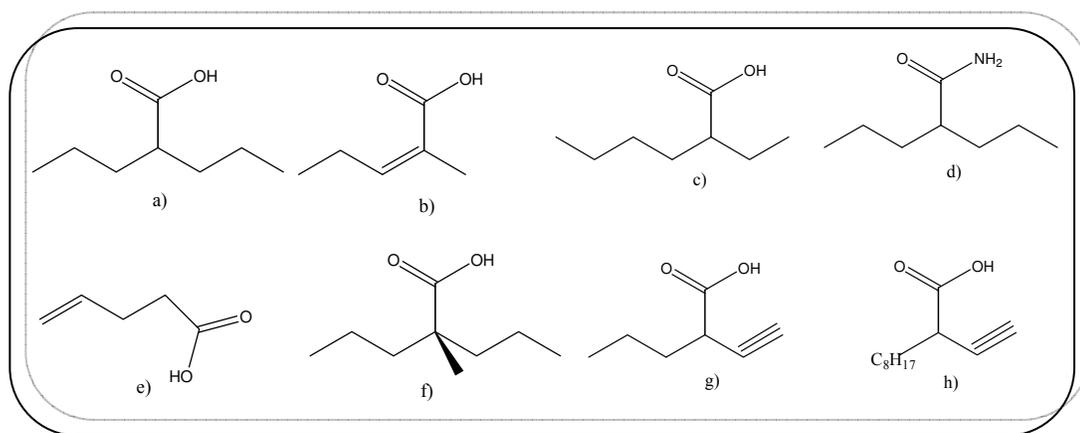
**Esquema 1:** Estructura molecular del Acido Valproico (Vpa)

El Vpa fue sintetizado por B.S Burton en 1882 [4] y hasta el año 1962 no le fue asignado ningún efecto terapéutico. Por ese tiempo este compuesto sólo se utilizó como solvente de otros fármacos. Su efecto anticonvulsivo fue descubierto de casualidad por Pierre Eymard y colaboradores quienes reportaron que el Vpa por si mismo actúa eficientemente inhibiendo las convulsiones inducidas en animales [5].

Los primeros estudios clínicos con la sal de sodio del Vpa fueron reportados en 1964 por Carraz *et al* [6] y mientras se introdujo comercialmente para el tratamiento de la epilepsia primero en Francia en 1967, en los Estados Unidos su empleo se autorizó recién en 1978 [7].

Autorizado también en el tratamiento de la manía y la profilaxis del trastorno bipolar [8], el Vpa mostró además efectos farmacodinámicos como fármaco ansiolítico, antiagresivo, anticonflictivo, sedativo-hipnótico, inmunoestimulante y antihipertensivo en modelos animales [9,10].

Actualmente nuevas funciones terapéuticas son asociadas al Vpa y análogos a partir del descubrimiento de su capacidad para interferir en mecanismos de regulación en el crecimiento, diferenciación y apoptosis de células cancerígenas [11-12]. Investigaciones recientes revelaron que el Vpa y análogos como el ácido 2-metil-pent-2-enoico; el ácido 2-etilhexanoico; la 2-propilpentanamida (Valpromida), el ácido pent-4-enoico, el ácido 2-metil-2-propilpentanoico, el ácido 2-propilbut-3-inoico y el ácido 2-octilbut-3-inoico (esquema 2) modulan de manera diferenciada el comportamiento de diversos tumores celulares induciendo diferenciación e inhibiendo la proliferación celular; incrementando la apoptosis y la inmunogenicidad y disminuyendo la potencialidad angiogénica en cultivos de células neuroectodermal, leucemicas, neuroblastomas humanos, células de cáncer de próstata y células tiroides humanas entre otras [13].



**Esquema 2:** a) Ácido Valproico b) ácido 2-metil-pent-2-enoico; c) ácido 2-etilhexanoico; d) 2-propilpentanamida (Valpromida), e) ácido pent-4-enoico f) ácido 2-metil-2-n-propilpentanoico, g) ácido 2-n-propilbut-3-inoico y ácido 2-n-octilbut-3-inoico

Esta nueva función biológica explorada a partir del reconocimiento de la potencialidad teratogénica del Vpa (aparición de anomalías congénitas como defectos del tubo neuronal -esпина bífida- exencefalia y malformaciones del esqueleto -formación adicional o fusión de nervios o vertebras-), revela al Vpa como una poderosa herramienta

molecular con propósitos terapéuticos contra el cáncer, para la comprensión de las dianas que regulan el comportamiento de las células cancerosas y como patrón molecular en el diseño de nuevas drogas de mayor especificidad y potencia.

Acerca de los efectos del Vpa sobre el tejido neuronal y su amplia actividad clínica en epilepsia y otras enfermedades cerebrales, actualmente se conoce que la potencia anticonvulsiva del Vpa en modelos experimentales de epilepsia o de convulsiones depende de la especie, de la vía de administración y del intervalo de tiempo entre la administración de la droga y la inducción de la convulsión [1-3,9-10]. Una revisión de los aspectos relevantes del Vpa como anticonvulsivo se presenta a continuación:

- El Vpa manifiesta sus efectos anticonvulsivos en casi todos los modelos animales de crisis epilépticas, incluyendo modelos de diferentes tipos de crisis generalizadas y focalizadas. Las benzodiacepinas presentan un espectro de actividad similar al del Vpa.

- En el modelo *kindling* (estimulación eléctrica breve y periódica de la amígdala del lóbulo temporal) se observó que el Vpa puede tener efectos antiepileptogénicos y neuroprotectores. Por un lado, el Vpa protegió contra el desarrollo de epilepsia en el modelo kainato de epilepsia del lóbulo temporal en ratas -modelo experimental en el que se desarrollan crisis espontáneas recurrentes por el convulsionante kainato-. Asimismo, funciones neuroprotectoras les fueron asociadas al observar una reducción en las lesiones histológicas cerebrales en los animales tratados con Vpa, respecto de las desarrolladas por administración sólo de kainato.

- El Vpa no muestra actividad proconvulsionante, i.e., no provoca agravación de las crisis epilépticas. Incluso a dosis superiores a las terapéuticas, no se observó que el Vpa exacerbe un tipo de crisis contra el que es normalmente efectivo o que induzca nuevos tipos de crisis. En contraste, se ha observado que FAEs como fenitoína, carbamacepina, y vigabatrina, a dosis altas, ejercen actividad proconvulsionante en modelos animales y pacientes con epilepsia

- Aun cuando el Vpa es de rápida penetración dentro del cerebro, es de corta vida media en la mayoría de las especies. Este hecho explica porque sus efectos farmacológicos se manifiestan en un corto plazo después de su administración (2 a 15 min) y porque es necesario usar altas dosis de la droga para suprimir convulsiones de larga duración o recurrentes.

- El Vpa presenta un diferenciado comportamiento farmacocinético en animales y humano: en roedores el Vpa se elimina 10 veces más rápido que en humano. Este hecho advierte del cuidado que se debe tener a la hora de determinar la dosis a administrar para alcanzar la concentración activa en cerebro y que tales cantidades no deriven en la manifestación de los efectos neurotóxicos.

- Respecto de la relación eficacia como anticonvulsivo versus período de tratamiento terapéutico, se observó en modelos experimentales, un notable incremento en el efecto anticonvulsivo del Vpa con el uso prolongado. Este efecto también observado en pacientes epilépticos no muestra ninguna clara relación entre los niveles de la droga en cerebro o plasma y la respuesta clínica.

En contraste con lo observado en Vpa, el uso de benzodiazepinas como FAEs está limitado por la pérdida de eficacia en tratamientos a largo plazo.

- El Vpa es rápidamente metabolizado en varios metabolitos farmacológicamente activos *in vivo*. Un metabolito activo del Vpa en plasma y sobre el sistema nervioso central (SNC) en distintas especies animales y humano es el isómero *trans* 2-en-Vpa (E-2-en-Vpa). Según algunos resultados, usando diferentes experimentos neuroquímicos y neurofisiológico donde el Vpa es efectivo, el E-2-en-Vpa mostró ser más potente que su molécula precursora.

- El Vpa ha mostrado eficacia en el tratamiento de síndromes muy refractarios tales como el de Lennox-Gastaut y el de West. Este hecho revela su importancia en el tratamiento de pacientes con tipos de crisis mixtas con síntomas altamente refractarios.

- Ensayos clínicos controlados indican que la eficacia del Vpa en el tratamiento de la crisis tónico-clónicas y parciales es comparable a la reportada para la carbamazepina, fenitoína y fenobarbital y, en comparación con FAEs nuevas, su eficacia y tolerabilidad es comparable a la vigabatrina y la oxcarbacepina.

- En interacción con otros FAEs en modelos animales, el Vpa causa un incremento supra adicional sobre el efecto anticonvulsionante de la fenitoína, carbamazepina, etosuximida y felbamato sin incrementar sus toxicidades. Por su parte, la eficacia anticonvulsionante del Vpa es potenciada por la lamotrigina y gabapentina.

En pacientes epilépticos se describió una mejora de la eficacia antiepiléptica por combinación de Vpa con carbamazepina, etosuximida, felbamato y lamotrigina

- La efectividad anticonvulsiva del Vpa tras su reconocimiento como fármaco de amplio espectro se piensa consecuencia de variados efectos celulares manifestados presumiblemente vía diferentes mecanismos de acción.

Hipótesis actuales sobre la variedad de acciones moleculares del Vpa que impide la propagación de la descarga paroxística a células normales vecinas, sostienen la inhibición de los canales de sodio voltaje-dependiente, de los canales de calcio T y la inducción de altas concentraciones del neurotransmisor inhibidor ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA, un freno en la propagación de las descargas paroxísticas durante una crisis convulsiva). Aunque permanece incierto el mecanismo del efecto gabaérgico, una explicación a esta evidencia indica que el Vpa estimula la acción de la enzima glutamild Descarboxilasa responsable de la síntesis del GABA e inhibe de forma reversible las enzimas encargadas de la degradación del GABA: la GABA transaminasa y la semialdehído succínico deshidrogenasa. También existen evidencias sobre la capacidad regulatoria del Vpa en los mecanismos de excitación neuronal dentro del sistema aminoacídico excitatorio (aspartato y glutamato). En este caso se sospecha que el Vpa actúa reduciendo sólo la liberación de aspartato durante las crisis epilépticas.

Respecto de los efectos adversos más comunes del Vpa, aun cuando se considera que es una droga relativamente segura, con su uso aparecen síntomas gastrointestinales transitorios como anorexia, náusea, vómito y dolor abdominal y los efectos sobre el SNC incluyen sedación, ataxia y temblor. Estos síntomas se producen con poca frecuencia y usualmente se controla con la disminución de la dosis. En pocas ocasiones se han observado erupciones, alopecia y estimulación del apetito. En su interacción con otras drogas anticonvulsivas administradas o con agentes potencialmente hepatotóxicos como los salicilatos, pueden incrementar la formación de intermediarios tóxicos del metabolismo del Vpa y ejercer efectos hepatotóxicos independientes. Otros efectos colaterales informados con el uso del Vpa como anticonvulsivo son pancreatitis aguda e hiperamonemia, trombocitopenia, anormalidades cardiovasculares, defectos orofaciales y en los dedos, efecto teratogénico e inhibición de la enzima epóxido hidrolasa microsomal (mEH; enzima importante en el proceso de detoxificación de intermediarios epóxidos reactivos formados en el metabolismo oxidativos de xenobióticos).

A partir de la utilidad farmacológica del Vpa y la caracterización de sus efectos colaterales, diversos grupos de investigadores orientaron sus esfuerzos en el descubrimiento de derivados del Vpa los cuales retuvieran la actividad biológica intrínseca de la estructura del Vpa y los efectos adversos asociados con su uso fueran reducidos. En las últimas dos décadas se reportaron numerosos análogos con diferenciada actividad sobre las distintas convulsiones, los procesos neuronales, la proliferación y diferenciación celular y teratogenicidad [13-16].

En investigaciones sobre el diferenciado perfil farmacológico de análogos estructurales y funcionales del Vpa y a partir de relaciones cuali y cuantitativas estructura-actividad biológica se ha informado:

- una importante correlación entre la longitud de las cadenas laterales, la potencia anticonvulsiva y sus efectos sedativos y tóxicos. En efecto, la introducción de variaciones estructurales sobre las cadenas laterales del Vpa demostró que la relación entre su actividad anticonvulsiva y sus efectos colaterales sedativos e hipnóticos son máximos si se conserva la longitud y ramificación de la cadena propílica [17].

- que derivados con cadenas hidrocarbonadas mayores o menores al Vpa con ramificaciones exhiben reducida capacidad teratogénica [18] y que análogos doblemente sustituido en C<sub>α</sub> no producen exencefalia,

De estas observaciones se concluyó que el Vpa es la estructura con mayor efecto neurotóxico del conjunto de análogos estudiado.

- que sólo los metabolitos del Vpa, 2-en-vpa y 4-en-vpa mostraron ser más activos (en un 50 y 90 por ciento) y menos neurotóxicos que el Vpa. El resto de los metabolitos resultaron ser menos efectivos como anticonvulsivos que el Vpa, destacándose que derivados con una insaturación en la posición C<sub>4</sub> de la cadena hidrofóbica puede inducir efectos hepatotóxicos [19-20].

- que el cambio isostérico en la región polar al reemplazar el -OH por un -NH<sub>2</sub> (funcionalización a amida primaria del Vpa, Valpromida -Vpd-) si bien deriva en la estructura más activa de toda una serie de análogos del Vpa en los ensayos MES y del pentilentetrazol (PTZ) [21], su uso también plantea importantes problemas toxicológicos. La Vpd es un potente inhibidor competitivo de la enzima mEH.

- que en humanos la Vpd actúa como prodroga o forma de liberación retardada de Vpa. De estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos se reconoció que la Vpd se metaboliza en hígado a Vpa en un 80 por ciento aproximadamente, que en cerebro no hay conversión Vpd-Vpa y que su transporte a través de la barrera hematoencefálica es mayor que Vpa [22].

- que derivados sin el grupo  $-C(=O).OH$  no muestran efectos teratogénicos. Esta observación derivó en que la teratogenicidad de los distintos derivados ácidos del Vpa es consecuencia de la presencia de la función carboxílica [23].

- que las amidas no hidrolizables, monosustituidas con ramificaciones o no en la posición  $\alpha$  y/o  $\beta$  de la cadena hidrofóbica son más activas que sus respectivos ácidos y pobres inhibidores de la enzima mEH [24-25].

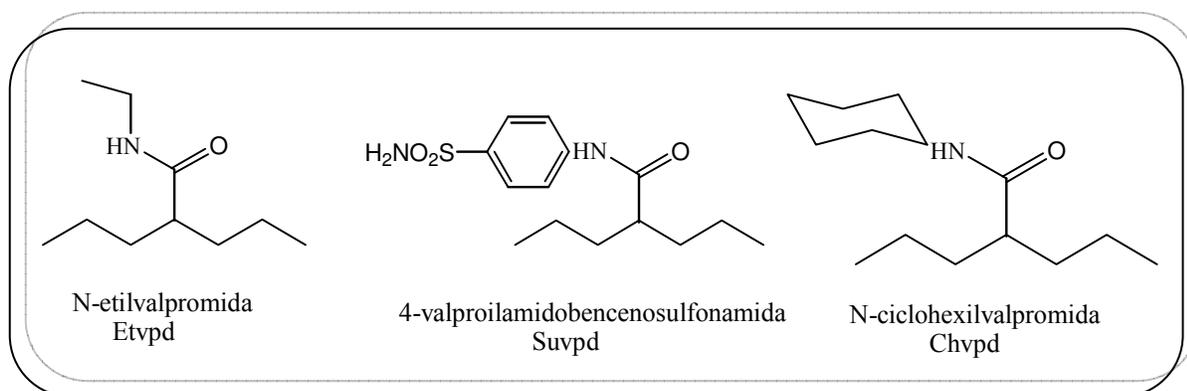
De la cuantificación de propiedades fisicoquímicas de derivados y metabolitos del Vpa que podrían revelar la capacidad del fármaco para atravesar las membranas biológicas, su distribución en los diferentes líquidos de un organismo, su unión a un receptor y la capacidad de ejercer su acción antes de sufrir transformación metabólica y/o eliminación (energía molecular, calor de formación, energía electrónica, energía de repulsión core-core, energía de los orbitales fronteras ocupado y desocupado  $-E_{HOMO}$  y  $E_{LUMO}$ -, cargas parciales, potencial electrostático molecular, momento dipolar, índices de reactividad sobre los átomos en la región polar, lipofiliidad  $-\log P_{oct}$ -, peso molecular, refractividad molar, area de superficie molecular,...etc.) se reportó que [26-30]: i) los descriptores clásicos de la estructura molecular y describiendo propiedades conformacionales no son buenos cuantificadores de la actividad anticonvulsiva, mientras que, ii) el comportamiento anticonvulsivo parece ser acertadamente predicho usando parámetros que describen las propiedades electrónicas del grupo  $C=O$  y de átomos adyacentes en la región polar. Estos hallazgos brindaron las bases para la formulación de la hipótesis acerca de que la manifestación de la actividad del Vpa y sus derivados implica una interacción electrostática inicial entre el  $C=O$  grupo y el sitio activo del receptor

Respecto de la posibilidad de realizar modificaciones elegidas racionalmente sobre el Vpa y Vpd, la misma estuvo íntimamente relacionada con el reconocimiento de la parte estructural considerada necesaria para que fármacos antiMES sean activos [26-27,31]. En estos trabajos la definición del modelo farmacofórico para la actividad anti-MES se obtuvo

por comparación de las características estructurales y electrónicas de varios fármacos estructuralmente diferentes con demostrados efectos como bloqueantes de los canales de  $\text{Na}^+$ .

Usando métodos ab-initio y la aproximación del análogo activo se reportó que es suficiente para manifestar actividad antiMES que un ligando presente una unidad aceptor/donor de enlaces de H y una región de mínima lipofiliidad. A partir de estos resultados, las modificaciones en la estructura de la Vpd estuvieron dirigidas principalmente en la variación de la lipofiliidad de la estructura del Vpa conservando el esqueleto del grupo valproilo.

Tasso et al [7,16], modificando el tamaño e incorporación de ramificación y/o grupos arilos o alquilos cíclicos como sustituyente N-acilo en la Vpd, reportó el descubrimiento de amidas monosustituidas muy promisorias, como es el caso de la N-etilvalpromida (Etvpd), N-ciclohexilvalpromida (Chvpd) y 4-(valproilamido) bencenosulfonamida (Suvpd) (esquema 3). Estos compuestos mostraron un perfil farmacológico similar al de la fenitoína: activos en el ensayo MES e inactivo en el ensayo PTZ. El mecanismo de acción asociado a este perfil es el de ligandos que bloquean los canales de  $\text{Na}^+$ . Este efecto se corroboró experimentalmente para la Etvpd al evaluar su competición por la unión a los canales de sodio dependiente del voltaje con el [ $^3\text{H}$ ]batrachotoxin -A-20 $\alpha$ - benzoato en sinaptosomas de cerebro de rata.



**Esquema 3:** Estructuras de las amidas N-etilvalpromida (Etvpd), N-ciclohexilvalpromida (Chvpd) y 4-(valproilamido) bencenosulfonamida (Suvpd) sintetizadas por Tasso et al [7,16]

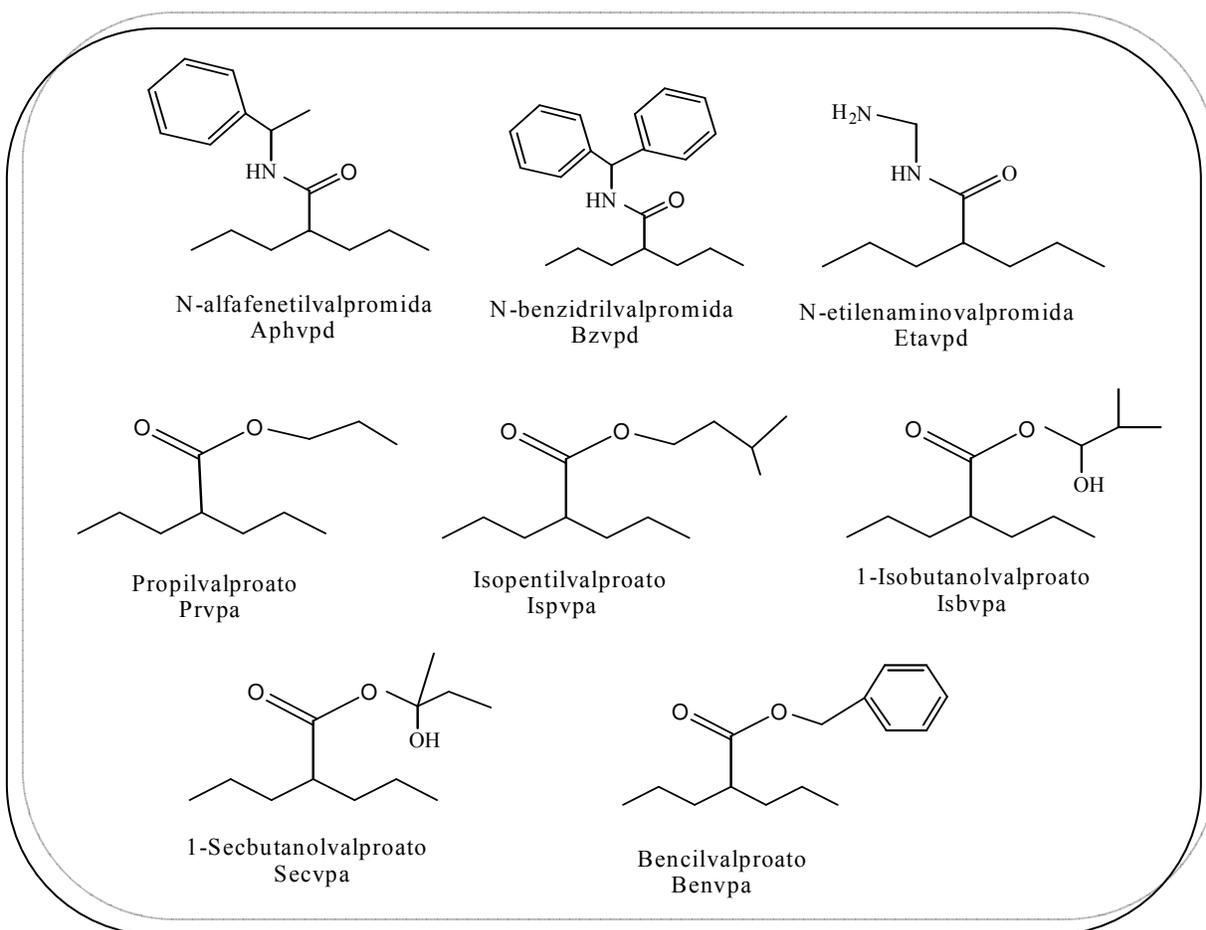
En las nuevas amidas sustituidas se puede reconocer los requisitos estructurales, electrónicos y la factibilidad para adoptar conformaciones definidas en el modelo farmacofórico antiMES [31]: hay un grupo polar formado por dos grupos aceptores-donores de H próximos unidos a un átomo híbrido  $sp^3$  de un grupo hidrofóbico ( $R_1$ ) con un mínimo de lipofilidad (2 grupos alifáticos con 3 átomos de C cada uno) y un sustituyente acilo  $R_2$  de tamaño tal que entre  $R_1$  y  $R_2$  las repulsiones estéricas son mínimas

Datos de actividad in-vitro indicando supresión de las convulsiones inducidas experimentalmente en el modelo MES en orden decreciente de su potencia (PI=índice de protección antiMES), señalan que 4-(Valproilamido)bencenosulfonamida (Suvpd) [P.I=19] > N-Ciclohexilvalpromida (Chvpd) [P.I=17] > N-etilvalpromida (Etvpd) [P.I=5] > N,N-Dimetilvalpromida (Dmvpd) [P.I=2.9]  $\cong$  Valpromida (Vpd) [P.I=2.9] > N-isopropilvalpromida (Ivpd) [P.I=2.6] > Vpa [P.I=1]. Las mejoras observadas en los índices de protección en Suvpd, Chvpd y Etvpd muestra a estos derivados como potenciales drogas antiMES respecto a sus precursores Vpa y Vpd.

Buscando una explicación a las observaciones experimentales, en relaciones de estructura actividad, Tasso et al en [16] señalaron que la actividad anticonvulsiva en derivados N-alquilo sigue una correlación negativa con el incremento de la longitud de  $R_2$  en derivados con un número de átomos de C mayor a 2. Estas afirmaciones, aunque explican el comportamiento observado en Etvpd, Dmvpd y Ivpd no permite comprender la similitud Dimetilvalpromida (Dmvpd) [P.I=2.9]  $\cong$  Valpromida (Vpd) [P.I=2.9] y la potencia antiMES del Chvpd y Suvpd (derivados con sustituyente voluminoso casi 7 veces más activo que la Vpd en el ensayo MES). En [16] los datos de actividad de Chvpd y Suvpd se interpretaron considerando únicamente el aumento de la lipofilidad de las estructuras.

Demostrado el carácter predictivo del modelo farmacofórico antiMES [31], el equipo de investigación del Dr. Luis Bruno-Blanch continuó con la síntesis de nuevos derivados del Vpa introduciendo grupos arilos y polares próximos a la región O=C-N: N-alfafenetilvalpromida (Aphvpd), N-benzidrilvalpromida (Bzvpd), N-etilaminovalpromida (Etavpd), y sintetizando ésteres con sustituyente alquilo de tamaño y lipofilidad variable: propil valproato (Prvpa), isopentilvalproato (Ispvpa), 1-isobutanol valproato (Isbvpa), 1-secbutanol valproato (Secbvpa) y Bencilvalproato (Benvpa) (ver esquema 4). En esta

oportunidad, las modificaciones estructurales sobre Vpa y Vpd se planificaron contemplando la inclusión de grupos funcionales considerados esenciales en otros modelos farmacofórico para la actividad antiMES [32-33] y el diseño de ésteres como profármacos del Vpa [34-35].



**Esquema 4:** Estructuras de los nuevos derivados del Vpa introduciendo grupos arilos y polares próximos a la región O=C-N y ésteres con sustituyente alquilo de tamaño y lipofilidad variable.

Respecto a la estructura molecular de estos nuevos derivados, de una exploración visual es posible reconocer que las mismas definen características estereo-electrónicas comparables con los nuevos requerimientos reportados por Gavernet et al [36] para la

actividad antiMES usando modelos tridimensionales de análisis de campo molecular comparativo (3D-CoMFA):

- Los sustituyentes de la región polar ( $R_1$  and  $R_2$ ) son de tamaño y flexibilidad suficiente para alcanzar la orientación cercana a  $0^\circ$  observada en el mapa de contorno de campo estérico CoMFA. En esta conformación, las interacciones repulsivas entre las extensiones moleculares de la región polar son mínimas.
- en  $R_2$  habría regiones susceptibles al ataque electrofílico y nucleofílico en acuerdo con el mapa de contorno electrónico CoMFA.

Al momento no se conoce la actividad de este conjunto de derivados. Para algunas estructuras (Bzvpd) se informó dificultad para la preparación de las suspensiones homogéneas en solventes recomendados para la evaluación de su respuesta en modelos animales (soluciones fisiológicas o metilcelulosa y polietilenglicol 400 -PEG400) [7,16]

Acerca de la síntesis de ésteres del Vpa, la búsqueda de nuevos anticonvulsivos en Química Medicinal a partir del diseño de profármacos es una estrategia alternativa prometedora. Desde esta perspectiva problemas toxicológicos y farmacocinéticos se pueden resolver vía el diseño de moléculas transportadoras que actúan liberando la droga activa en el sitio específico de acción [37].

La amplia distribución de esterase en el organismo puede aprovecharse para administrar profármacos de tipo esteres del Vpa [34-35,37]. De estudios farmacocinéticos en perros con  $(C_3H_7)_2CH-C(=O)-O-R_1$ , donde  $R_1 = -C_2H_5, -C_3H_7, -C_4H_9, -C_5H_{11}, -C_6H_{13}$ , se indicó que estos esteres se biotransforman rápidamente en forma parcial ( $R_1$  lineal) o total ( $R_1$  ramificado) a Vpa [34-35]. Este hecho motivó el estudio del efecto anticonvulsivo en el ensayo MES de estos derivados.

Sobre la probable acción de estos derivados como profármacos del Vpa, aun cuando del ensayo MES resultó que sólo el propilvalproato (Prvpa) es anticonvulsivo y sus efectos como FAE es menor al observado en Vpa y Vpd se ha observado que el porcentaje de protección frente al test MES (% número de animales protegidos/número total de animales) es mayor que el reportado para estas moléculas [34-35].

Buscando una explicación al origen del incremento de la actividad anticonvulsiva del Vpa por amidación y la supresión de ésta en algunos casos por esterificación, a partir de un estudio teórico a nivel semiempírico de las propiedades conformacionales y

electrónicas del Vpd, Vpa y los ésteres valproato de etilo, valproato de propilo, valproato de butilo, valproato de isobutilo y valproato de valproilo [38], se concluyó que mientras el perfil farmacológico del Vpa y Vpd se puede justificar considerando aspectos de la farmacocinética de estas estructuras hasta el SNC, ni las propiedades lipofílicas y electrónicas de tales ésteres fueron de utilidad para justificar la ausencia de actividad. Considerando que a pH fisiológico (7.4) el Vpa está disociado, ( $pK_a = 4,56$ ), de un análisis comparativo de cargas de Mulliken en la región polar del Vpa aniónico y Vpd neutro se concluyó que la actividad anticonvulsiva diferenciada de estas estructuras se puede justificar pensando en los problemas de distribución y paso a través de la barrera hematoencefálica del Vpa aniónico respecto del Vpd, mientras la falta de actividad de los ésteres es por la dificultad para ser biotransformados eficientemente a Vpa.

Conclusiones similares a las observadas en [34-35] para Prvpa fueron reportados en [7]. Específicamente, S. Tasso reportó la observación de 2 picos de efecto máximo en la curva de protección en función del tiempo para la actividad antiMES del Prvpa (uno en el periodo 15-30 minutos y otro a las 4 horas posteriores a la inyección intraperitoneal sobre ratones albinos adultos de 25-31 gramos de peso). La interpretación de estos resultados señala la existencia de 2 especies químicas capaces de proteger frente al ensayo MES. Bajo el supuesto de que los dos máximos corresponde a la protección debida al éster y al ácido proveniente de la hidrólisis, en [7] se concluyó que el hecho de que el Prvpa sea 10 veces más activo que el Vpa en el ensayo MES y casi 5 veces más activo que la Vpd en el ensayo PTZ es consecuencia de la suma de efectos por la actividad anticonvulsiva temprana del éster y por la acción tardía debido al Vpa. Un hecho que es necesario destacar en [7] es la ausencia de argumentos que expliquen la acción anticonvulsiva como éster del Prvpa en comparación con la actividad observada en el resto de los derivados reportados en ese trabajo.

De esta revisión bibliográfica, y más allá de los esfuerzos realizados por el equipo de investigación del Dr. Luis Bruno-Blanch para la interpretación de los factores que regulan la actividad biológica de los nuevos derivados de Vpa empleando datos estructurales y electrónicos a distintos niveles de teoría en relaciones cuantitativas de estructura actividad (QSAR), destacamos que no hay un conocimiento preciso del cambio

de las propiedades estructurales y electrónicas de la region farmacofórica ante las distintas modificaciones estructurales propuestas sobre el Vpa y la Vpd.

Pensamos que una comprensión detallada de la resonancia de la región polar y sus cambios con el efecto del entorno (agua) y al adoptar la conformación activa (conformación del farmacóforo) son cruciales para avanzar en la predicción de los mecanismos de acción del Vpa y derivados como FAEs y para el desarrollo de modelos matemáticos que puedan predecir cuantitativamente el cambio en la actividad con relación a los cambios en la estructura.

### 1.2.A. REFERENCIAS:

- [1] M. D. Daras, P. F. Bladin, M. J. Eadie, D. Millett, *Epilepsy: Historical Perspectives* *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, ed. by J. Engel, T. A. Pedley, 2nd ed., Lippincott Williams & Wilkins (2008)
- [2] S. D. Shorvon, *Handbook of Epilepsy Treatment Forms, Causes and Therapy in Children and Adults*. 2nd ed. Blackwell Publishing Ltd. (2005)
- [3] K.R. Scott, *Anticonvulsants. Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, Nervous System Agents*, Ed. Abraham, D.J, 6th ed., Vol. 6, John Wiley & Sons, Inc. (2003) 264.
- [4] B.S.Burton, *Am. Chem. J.* **3** (1882) 385
- [5] H. Meunier, G. Carraz, Y. Neunier, P. Eymard, M. Aimard, *Therapie* **18** (1963) 435
- [6] G. Carraz, R. Farr, R. Chateau, *Ann. Med. Psychol.* **122** (1964) 577
- [7] S. Tasso, Ph.D. Thesis, Requisitos farmacofóricos para la actividad antiepiléptica. Acido Valproico y compuestos relacionados. Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de la Plata, Argentina, (2003)
- [8] C. L. Bowden, *Acta Psychiatr. Scand.* **111** (2005) 13
- [9] *Farmacología básica del valproato. Revisión tras 35 años de uso clínico para el tratamiento de la epilepsia*. RET, Revista de Toxicomanías. **47** (2006)
- [10] I.A. Alsarra, M. Al-Omar, F. Belal, *Valproic Acid and Sodium Valproate: Comprehensive Profile. Profiles of Drug, Substance, Excipients, and Related Methodology*, Vol. **32**, Elsevier Inc. (2005)

- [11] R. A. Blaheta, M. Michaelis, P. H. Driever, J. Jr. Cinatl, *Med. Res. Rev.* **25** (2005) 383
- [12] C. Avendaño J. C. Menéndez, *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*, 1st ed., Elsevier B. V. (2008)
- [13] M. Kostrouchová, Z. Kostrouch, M. Kostrouchová, *Folia Biologica (Praha)* **53** (2007) 37 y referencias bibliográficas en esta publicación
- [14] M. Bialer, B. Kadry, A. Abdul-Hai, A. Haj-Yehia, J. Sterling, Y. Herzig, M. Shirvan, *Biopharm. Drug Dispos.* **17** (1996) 565.
- [15] S. Hadad, T. Vree, E. Van der Kleijn, M. J. Bialer, *Pharm. Sci.* **81** (1992) 1047.
- [16] S.M. Tasso, S.Y. Moon, L.E. Bruno-Blanch, G. L. Estiú, *Bioorg. Med. Chem.* **12** (2004) 3857
- [17] A. Haj-Yehia, S. Hadad, M. Bialer, *Pharmaceutical Research*, Vol **9** No. **8** (1992) 1058.
- [18] H. Nau, W. Loscher, *J. Pharmacol. Exper. Ther.* Vol **220** No **3** (1982) 654
- [19] W. Loscher, *Arch. Int. Pharmacodyn.* **249** (1981) 158
- [20] H. Nau, W. Loscher, *Fundamental and Applied Toxicology* **6** (1986) 669
- [21] W. Loscher, H. Nau, *Neuropharmacology* Vol **24** No **5** (1985) 427
- [22] Bialer, M., *Clin. Pharmacokinet.* **20** (1991) 114.
- [23] H. Nau, R.S. Hauck, K. K. Ehlers, *Pharmacol. Toxicol.* **69** (1991) 310
- [24] A. Haj-Yehia, M. Bialer, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol **79** No **8** (1990) 719
- [25] M. Bialer, A. Haj-Yehia, K. Badir, S. Hadad, *Pharm. World Sci.*, Vol **16** No **1** (1994) 2
- [26] S. Tasso, L. Bruno-Blanch, G.L. Estiú, *Int. J. Quantum Chem.* **70** (1998) 1127
- [27] S.M. Tasso, L.E. Bruno-Blanch, S.C. Moon, G.L. Estiú, *J. of Mol. Struct (Theochem)*, **504** (2000) 229
- [28] T. Netzeva, I. Doytchinova, R. Natcheva, *Pharmaceutical Research*, **17** (2000) 6
- [29] A. M. Bello-Ramírez, B. Y. Carreón-Garabito, A. A. Nava-Ocampo *Epilepsia*, Vol. **43** (2002) 5
- [30] M. Hashemianzadeh, M. A. Safarpour, K. Gholamjani-Moghaddam, A. Reza Mehdipour, *QSAR Comb. Sci.* Vol **27** No. **4** (2008) 469.

- [31] S. Tasso, L. Bruno-Blanch, G. Estiu, *J. Mol. Mod.* **7** (2001) 231.
- [32] K. Unverferth, J. Engel, N. Höfgen, A. Rostock, R. Günther, H. J. Lankau, M. Menzer, A. Rolfs, J. Liebscher, B. Müller, H.J. Hofmann, *J. Med. Chem.* **41** (1998) 63.
- [33] E. Estrada, A. Peña, *Bioorg. Med. Chem.* **8** (2000) 2755.
- [34] K. Badir, A.H. Yehia, T.B. Vree, E. van der Kleijn, M. Bialer *Pham. Res.* **8** (1991) 750
- [35] S. Hadad, T. B. Vree, E. van der Kleijn, M. Bialer, *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol **81** No**10** (1992) 1047
- [36] L. Gavernet, M. J. Dominguez Cabrera, L. Bruno-Blanch, G. Estiu, *Bioorg. Med. Chem.* **15** (2007) 1556.
- [37] C. Avendaño, *Introducción a la Química Farmacéutica*, McGraw-Hill/ Interamericana de España, 1ª ed. (1993).
- [38] L. Bruno-Blanch, G. L. Estiú, *Acta Farm. Bonaerense* Vol **17** No **4** (1998) 263

### 1.3. OBJETIVOS

---

Con base en nuestro supuesto acerca de que variaciones en la actividad anticonvulsiva de Suvpd, Chvpd, Etvpd, Dmvpd, Vpd, Ipvpd, Vpa, Prvpa podrían ser explicadas a partir del estudio de los efectos del sustituyente acilo ( $R_2$ ) y del solvente sobre las propiedades electrónicas del grupo O=C-O/N, en este trabajo de tesis doctoral se propone estudiar, usando herramientas experimentales y computacionales, la hipersuperficie de energía potencial del Acido Valproico (Vpa) y derivados funcionales con actividad biológica sintetizadas en el laboratorio de Química Medicinal, Departamento de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional de la Plata (UNLP).

Las tareas de investigación desarrolladas en el Instituto de Investigaciones Fisicoquímica Teórica y Aplicada (INIFTA), en el Laboratorio Nacional de Investigación y Servicios en Espectroscopía Óptica (LANAIS EFO) y en el Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR) de la UNLP, se planificaron para el cumplimiento de los siguientes objetivos de investigación:

- Obtener los espectros infrarrojo (IR) a 300 K y 77 K y Raman (R) a 300K de los esteres propilvalproato (Prvpa), isopentilvalproato (Ispvpa), bencilvalproato (Benvpa), 1-secbutanol valproato (Secbvpa) y de las amidas Valpromida (Vpd), N-etilvalpromida (Etvpd), N-isopropilvalpromida (Ipvdp), N-etilaminovalpromida (Etavpd), N-Alfafenetilvalpromida (Aphvpd), N-benzidrilvalpromida (Bzvpd), Dimetilvalpromida (Dmvpd).
- Identificar las conformaciones de mínima energía en la hipersuperficie de energía potencial (PES) del Vpa y los derivados funcionales antes mencionados usando herramientas computacionales apropiadas.
- Describir las características conformacionales de los mínimos globales y locales de cada estructura y calcular sus espectros vibracionales los cuales serán empleados en la resolución de los registros experimentales IR y R

- Describir los cambios en las propiedades estructurales y electrónicas de la conformación de cada mínimo global al modelar cada estructura en presencia del potencial electrostático del agua (efecto del solvente)
- Describir los cambios en las propiedades estructurales y electrónicas de la región polar al ajustar la conformación de cada mínimo global en solución según propiedades conformacionales predichas en el farmacóforo antiMES (conformación activa).

Asimismo y basados en los siguientes conceptos: i) cualquier acción farmacológica tiene su inicio con la formación de un complejo entre la molécula del fármaco y su sitio receptor en una macromolécula biológica; ii) para que una droga manifieste su efecto farmacológico es necesario que exista una complementariedad estéreo-electrónica entre el ligando y su receptor biológico, y iii) dos o más moléculas exhiben actividad biológica similar si ellas comparten ciertas propiedades químicas/fisicoquímicas; también nos propusimos:

- Explorar las características estructurales y electrónicas de la región polar del mínimo global sobre la PES de la N-ciclohexilvalpromida (Chvpd) y 4-Valproilamidobenzenosulfonamida (Suvpd) y de la conformación activa en vacío y solución

Incluidos los potentes derivados antiMES Chvpd y Suvpd al conjunto de estructuras previamente seleccionadas, continuamos trabajando persiguiendo los siguientes objetivos

- Racionalizar los cambios estéreo-electrónicos en la región polar con la variación estructural usando procedimiento basado en los Orbitales Naturales de Enlace, el análisis Topológico de la Función de localización Electrónica (ELF), y la Teoría de Átomos y Moléculas (AIM).
- Caracterizar las interacciones intra-moleculares presente en estas estructuras y sus cambios en conformaciones ajustadas a los requisitos farmacofóricos de la actividad antiMES en solución
- Describir los efectos del sustituyente en las propiedades estéreo-electrónicas de la región polar en los conformeros más estables y adoptando la configuración descrita en el modelo farmacofórico anti-MES

- Describir la reactividad de las estructuras seleccionadas y sus cambios con el medio y los sustituyentes usando potenciales electrostáticos moleculares (MEP) y mediante el cálculo de descriptores globales y locales definidos a partir de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT).
- Definir los aspectos estéreo-electrónicos que según las tendencias optimicen la actividad biológica del Vpa y especificar características estéreo-electrónicas complementarias de la región polar en el Vpa y derivados como un posible sitio activo en un receptor hipotético por medio del cual estas moléculas medien su acción farmacológica.

### 1.3.A. ESTRUCTURA DE LA TESIS

Esta tesis está dividida en 12 capítulos. En el Capítulo 2 se presenta los fundamentos teóricos usados para el estudio teórico del Vpa y derivados.

En los Capítulos 3 y 4 se presentan los resultados del estudio de la hipersuperficie de energía potencial del Vpa, los ésteres valproato de propilo (Prvpa), valproato de 1-secbutanol (Secvpa), valproato de 1-isobutanol (Isbvpa), valproato de isopentilo (Ispvpa), valproato de bencilo y las amidas: Valpromida (Vpd), N-etilvalpromida (Etvpd), N-etilenoaminovalpromida (Etavpd), N-isopropilvalpromida (Ipvpd), N-alfafenetilvalpromida (Aphvpd), N-Bencidrilvalpromida (Bzvpd), N-ciclohexilvalpromida (Chvpd), 4-Valproilamidobenzenosulfonamida (Suvpd) y N,N-dimetilvalpromida (Dmvpd). En estos capítulos se describen las características conformacionales de los mínimos globales y locales de cada estructura en vacío y solución.

En el Capítulo 5 se reportan resultados del estudio de las propiedades vibracionales a nivel B3LYP/6-31+G\*\* de las conformaciones del Vpa y derivados cuya energía relativa no es superior a 8.0 kJ/mol.

En el Capítulo 6 se presentan datos sobre las características conformacionales y electrónicas de la región polar  $O_9=C_8-X_{10}$  (siendo  $X_{10}=O$  ó  $N$ ) de los isómeros que son mínimos en la PES del Vpa y derivados bajo estudio. Los resultados que se presentan se estimaron a nivel B3LYP/6-311++G(d,p) 6d,10f y fueron usados para la discusión de los efectos de los sustituyentes  $R_1$  y  $R_2$  sobre las propiedades estéreo-electrónicas de la región

polar cuando el átomo de H del grupo –OH ó –NH en Vpa y/o Vpd es reemplazado por algunos de los siguientes sustituyentes: -CH<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>; -CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>; -C(CH<sub>3</sub>).OH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -CH.OH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); -CH(CH<sub>3</sub>)(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); -CH-(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>; -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.SO<sub>2</sub>.NH<sub>2</sub>.

En el Capítulo 7 se ofrece una explicación a las predicciones teóricas del Capítulo 6 a partir de la formulación de la hipótesis de trabajo: en el Vpa y derivados existen interacciones locales estabilizantes entre los enlaces de las cadenas alifáticas y los átomos de la región polar. Usando las conformaciones más estables del Vpa y derivados y asistidos por cálculos con Orbitales Naturales de Enlace, análisis topológicos de la Función de Localización Electrónica (ELF) y la Teoría de Átomos y Moléculas (AIM) a nivel B3LYP/6-311++G(d,p) 6d,10f en este capítulo se muestra que existen interacciones distintas a las del tipo van der Waals alrededor de la función O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub>.

A partir de un análisis estadístico de los datos estructurales y electrónicos disponibles, en el Capítulo 8 se demuestra que son las interacciones intramoleculares alrededor de la función O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub> las que regulan la polarización del sistema  $\pi$  y las propiedades estructurales del esqueleto O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub>.

Por su parte en el Capítulo 9 discutimos como los efectos inductivos y resonantes intrínsecos de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> modulan las propiedades estructurales y electrónicas de O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub> en Vpa y derivados. En este capítulo presentamos resultados de relaciones cuantitativas entre valores de carga intercambiada en interacciones tipo donador/aceptor alrededor de la función O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub> y algunos observables estructurales y electrónicos.

Asimismo en el Capítulo 10 se reportan las propiedades estructurales y electrónicas de la conformación activa de Vpa y derivados según las especificaciones estereoquímicas del patrón farmacofórico antiMES y los cambios en las propiedades respecto del mínimo conformacional. Las propiedades estereo-electrónicas de las nuevas funciones de onda fueron correlacionadas con la actividad farmacológica reportada en la literatura. Los resultados obtenidos fueron corroborados con datos provenientes del cálculo del potencial electrostático molecular y de descriptores de la reactividad de la DFT. Nuestras interpretaciones permitieron derivar razones a la mejora de la actividad biológica en derivados del Vpa con la funcionalización a amida, explicar el diferenciado perfil

farmacológico en la serie y modelar un sitio activo de un receptor hipotético de estos compuestos como drogas antiMES

Finalmente, mientras en el Capítulo 11 se resumen las conclusiones más relevantes de esta investigación, en el Capítulo 12 se presenta una serie de Anexos que contienen información complementaria sobre aspectos metodológicos y datos adicionales útiles en las discusiones de algunos capítulos.



---

## CAPITULO 2

# METODOLOGÍA

---

*La investigación científica no es el mundo frío, estudioso y rígido...un poco aburrido que uno se imagina. Sino que, por el contrario, es un mundo lleno de lo inesperado, de curiosidad e imaginación. Una vida animada tanto por la pasión como por la lógica. Que permite vivir, trabajar, comer y mantener una familia a la vez que dedicarse a lo que te fascina. Esto parece un milagro que todavía encuentro difícil de creer.*

**François Jacob**  
Premio Nobel en medicina el año 1965



## 2.1 CÁLCULOS COMPUTACIONALES.

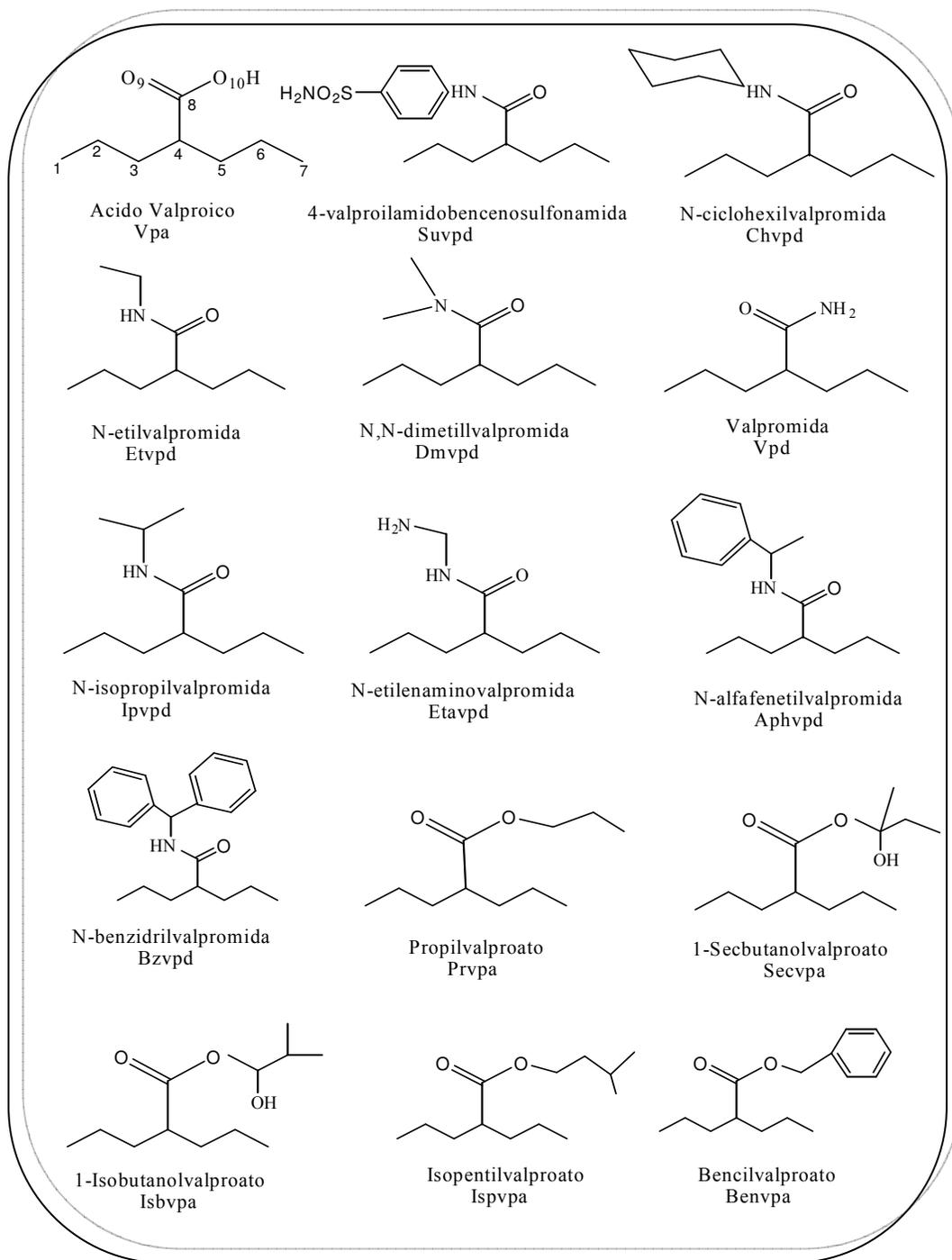
---

Para el estudio teórico de la hipersuperficie de energía potencial (PES) del Vpa y derivados seleccionados, se diseñó la estructura molecular de cada molécula [Figura 2.1] usando la interfase gráfica del programa HyperChem [1]. Las geometrías iniciales fueron optimizadas usando el método semiempírico AM1 [2] a un gradiente menor o igual a 0,05 Kcal/Å.mol empleando el algoritmo de Polak-Riviere de gradientes conjugados.

El método semi-empírico AM1 se utilizó para los cálculos de optimización de las geometrías iniciales dado que este método reproduce adecuadamente propiedades estructurales de moléculas del tipo de las seleccionadas en esta investigación [3,4].

Conscientes de la extensión y flexibilidad de las estructuras estudiadas en este trabajo, entendemos que la definición de nuevas conformaciones por rotación de cada uno de los enlace de las moléculas en un cierto número de grados no resultaría representativa ni práctica. Por lo tanto, el espacio conformacional de cada molécula se investigó mediante un protocolo de dinámica molecular (DM) [5] usando el campo de fuerza MM+ disponible en HyperChem y la minimización de las geometrías tomadas del muestreo se realizó también a nivel AM1 siguiendo las especificaciones descriptas para esta metodología en párrafos anteriores.

Las simulaciones de DM para Vpa y derivados fueron planeadas según la estrategia de calentamiento y equilibración que induzca importantes perturbaciones en el sistema molecular. Al respecto, en [6,7] se ha reportado que tiempos cortos de calentamiento junto a tiempos de relajación térmica algo mayor perturban un sistema mucho más que tiempos de calentamientos largos y pequeños intervalos de temperatura de relajación. Desde esta estrategia existe una alta probabilidad de generar conformaciones de alta energía potencial durante una simulación. Para ello se ha planeado calentar la geometría de partida a temperaturas mayores a 300 K un breve lapso de tiempo y luego por acoplamiento al sistema de un baño térmico se consigue mantener la temperatura constante durante un intervalo de tiempo algo mayor.



**Figura 2.1:** Fórmula molecular del Vpa y derivados seleccionados en esta tesis. El esquema de numeración sobre el grupo valproilo y la región polar del Vpa es común para todas las estructuras

Respecto de las condiciones definidas para la exploración del espacio conformacional de Vpa y derivados por D.M, las mismas se detallan a continuación:

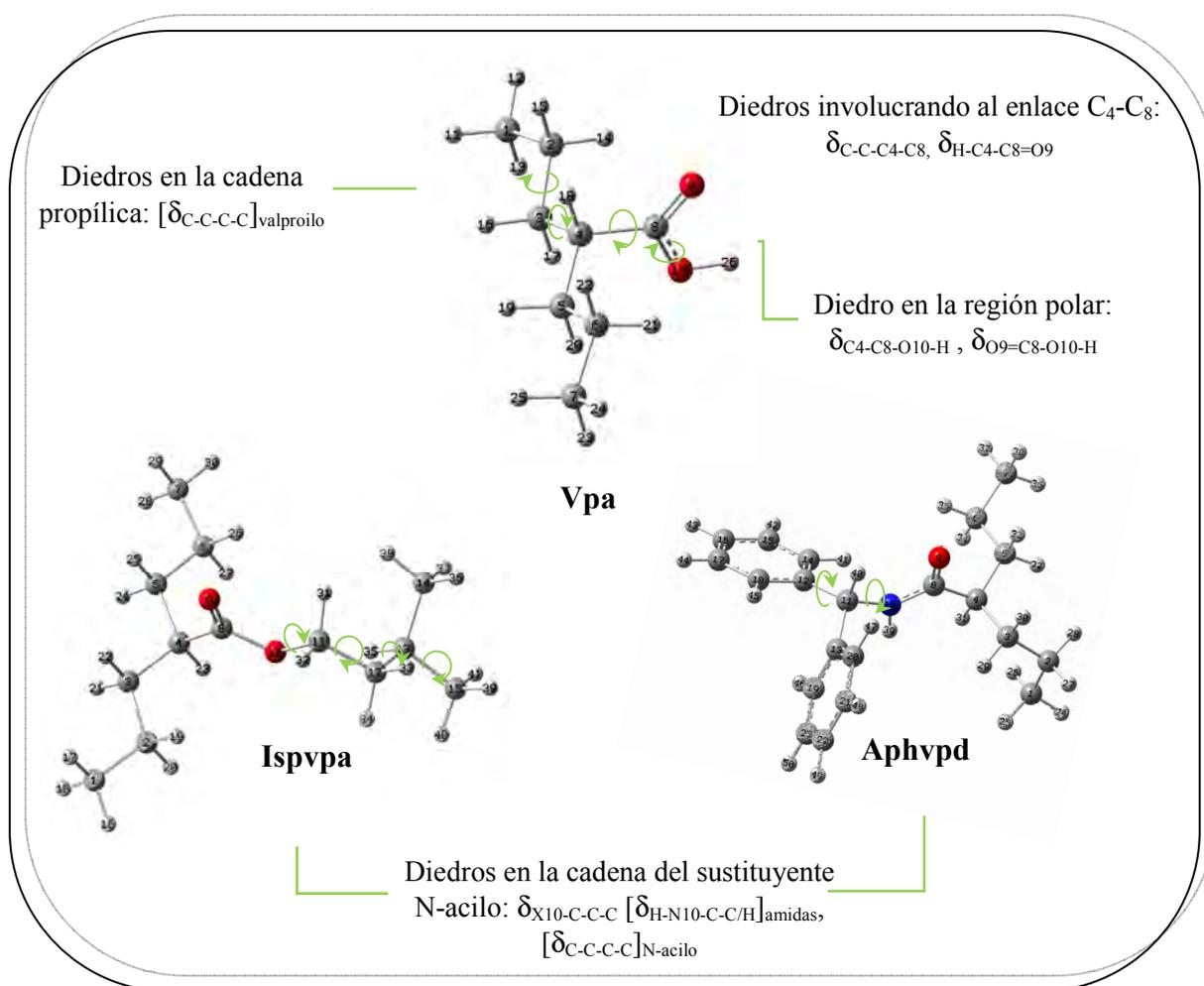
- **Simulación o Tiempo de Corrida:** 500 ps. Esta asignación de tiempo estuvo condicionada al hecho de que una simulación apropiada de los movimientos intrínsecos de un sistema requiere centenares de picosegundos. Esta variable se corresponde con el tiempo en el que el sistema se equilibra a la temperatura de simulación e incluye el tiempo empleado para la recolección de datos mientras se desarrolla la trayectoria.
- **Temperatura de la simulación:** 900 K. El uso de altas temperaturas permite buscar conformaciones de alta energía sobre una hipersuperficie de energía potencial.
- **Muestreo de la simulación:** se eligió tomar instantáneas a intervalos de tiempos regulares de 10 ps para el almacenamiento de velocidades y coordenadas atómicas. Bajo esta condición se garantiza disponer de un número suficiente de conformaciones únicas en regiones de baja y alta energía potencial.
- **Tiempo de calentamiento y equilibración:** 0.1 ps y 0.5 ps. La geometría de partida se calienta de 0 a 900 K en 0.1 ps manteniendo la temperatura constante por acoplamiento al sistema de un baño térmico durante 0.5 ps.
- **Tamaño del paso (intervalo en el que se realiza la integración de las ecuaciones de movimiento):** elegimos un paso de 0.5 fs. Este intervalo de tiempo se considera aceptable en simulaciones a temperatura mayores a la ambiente las cuales provocan ligeros cambios en la energía entre los pasos, integraciones precisas de las ecuaciones de movimiento y trayectoria de dinámica molecular estables.

Bajo estas condiciones se obtuvieron 50 conformaciones las cuales se tomaron como geometría de partidas en el programa de cálculo Gaussian 03 [8].

En el Apéndice I del Capítulo 12 se describe el formalismo teórico de los métodos ab-initio que se mencionan en los párrafos que siguen en este capítulo.

Con el fin de optimizar tiempos de cálculo, cada una de las 50 geometrías fueron refinadas sometiéndolas a una re-optimización de geometría sin restricciones usando el algoritmo de Berny [9], la Teoría del Funcional de la Densidad [10] y el conjunto de bases 6-31G\*\* presentes en el software Gaussian 03.

En cada molécula, las diferentes formas conformacionales fueron identificadas sobre geometrías optimizadas usando el funcional híbrido triparamétrico de Becke [11] con el funcional de correlación de Lee-Yang-Parr [12] y considerando los distintos tipos de ángulos diedros formado por átomos distintos de H presentes en la región hidrofóbica y polar de cada estructura (ver Figura 2.2)



**Figura 2.2:** Ángulos diedros en la región hidrofóbica y polar examinados para la identificación de las distintas formas conformacionales del Vpa, el éster isopentil valproato (Ispvpa) y la amida N-alfafenetilvalpromida (Aphvpd).

Respecto al tipo de ángulos diedros y la asignación de nombres a los confórmeros identificados, los mismos se ajustaron a las recomendaciones que brinda la IUPAQ [13]

sobre esta temática. En efecto, el análisis conformacional se realizó teniendo en cuenta las siguientes reglas sistemáticas:

- Los arreglos correspondientes a ángulos de torsión comprendidos entre  $0^\circ$  y  $\pm 30^\circ$  son llamados synperiplanares y se indica con **C**, ángulos diedros con valores entre  $\pm[150^\circ-180^\circ]$  son llamados antiperiplanares y se indican con la letra **T**; ángulos de torsión con arreglos entre  $\pm[30^\circ-90^\circ]$  son de tipo synclinal y se indican con la letra **G<sup>±</sup>** mientras que ángulos diedros entre  $\pm[90^\circ-150^\circ]$  son de tipo anticlinal y se indican como **A<sup>±</sup>**
- El nombre de los confórmeros tendrá tantas letras como ángulos diedros no equivalentes por simetría se hayan reconocido en cada estructura usando las abreviaturas indicadas arriba y considerando que el orden de designación corresponda con la secuencia de diedros [ $\delta_{C-C-C-C}$ ]<sub>valproilo</sub>,  $\delta_{C-C-C4-C8}$ ,  $\delta_{H-C4-C8=O9}$ ,  $\delta_{C4-C8-X10-H/C}$ ,  $\delta_{O9=C8-X10-C/H}$ ,  $\delta_{H-N10-C-C/H}$ ,  $\delta_{X10-C-C-C}$ , [ $\delta_{C-C-C-C}$ ]<sub>N-acilo</sub>

Acerca del procedimiento adoptado para la identificación y selección de las formas conformacionales, las estructuras optimizadas a nivel B3LYP/6-31G\*\* fueron dispuestas en orden creciente de energía y agrupadas en base al tipo de arreglo que alcanzan los ángulos diedros [ $\delta_{C-C-C-C}$ ]<sub>valproilo</sub>,  $\delta_{C-C-C4-C8}$ ,  $\delta_{H-C4-C8=O9}$ ,  $\delta_{C4-C8-X10-H/C}$ ,  $\delta_{O9=C8-X10-C/H}$ ,  $\delta_{H-N10-C-C/H}$ ,  $\delta_{X10-C-C-C}$ , [ $\delta_{C-C-C-C}$ ]<sub>N-acilo</sub> considerando todas las posibles combinaciones entre ellos. En cada caso se escogió el arreglo conformacional más estable de cada combinación de diedros cuidando que en la selección no se incluyan estructuras con iguales valores de energía o geometrías. Al respecto, cabe destacar que en presencia de mínimos cuasi-isoenergéticos con diedro de configuración G<sup>±</sup> ó A<sup>±</sup> se seleccionó la estructura cuya configuración se predice de menor energía sin prestar atención al signo del diedro.

La caracterización de los distintos confórmeros como mínimos globales y locales sobre la PES y el cálculos de las propiedades moleculares y vibracionales se realizó a nivel de teoría B3LYP/6-31+G\*\*. En este punto se considera esencial el modelado de las distintas conformaciones usando un conjunto de base con funciones de polarización sobre los distintos átomos en la molécula además de incluir funciones difusas sobre átomos diferentes de H (símbolo \*\* y + en la designación 6-31+G\*\*) [14] para una correcta descripción de los enlaces y ángulos en regiones con pares de electrones de no enlace.

Disponiendo de la geometría de cada tipo de confórmero a nivel B3LYP/6-31G\*\*, se continúa con la relajación simultánea de todos los parámetros moleculares a nivel B3LYP/6-31+G\*\* hasta satisfacer los siguientes criterios de convergencia: el gradiente de energía de la nueva estructura es menor a  $4,5 \times 10^{-4}$  u.a., la desviación cuadrática media del gradiente es menor a  $3,0 \times 10^{-4}$  u.a., el desplazamiento atómico calculado para el paso siguiente resulta menor a  $1,80 \times 10^{-3}$  u.a., y la desviación cuadrática media del desplazamiento calculado es menor a  $1,2 \times 10^{-3}$  u.a.

Con la estructura optimizada a nivel B3LYP/6-31+G\*\* se procede a diagonalizar la matriz del hessiano al mismo nivel de teoría, para comprobar si cada confórmero es un mínimo sobre la superficie de energía potencial de la molécula y para calcular:

- los espectros vibracionales Infrarrojo (IR) y Raman (R) además de la asignación de los modos normales
- calcular la energía vibracional del punto cero ( $E_{ZPE}$ ) para la corrección térmica sobre la energía total. Este es un parámetro de corrección que tiene en cuenta el efecto de las vibraciones moleculares que persiste aún a 0 K

La caracterización de las conformaciones encontradas en la optimización de geometría como un punto estacionario sobre la PES se corresponde siempre con el hecho de que todos los autovalores de la matriz Hessiana sean positivos (no hay frecuencias imaginarias).

Por otro lado la correspondencia entre frecuencias armónicas calculadas y las observadas experimentales se consigue a menudo multiplicando los valores teóricos por un factor de escala en el rango de 0.8 a 1.0. A través de este procedimiento se busca reducir el error sistemático de los resultados teóricos el cual es consecuencia del cálculo aproximado de la estructura electrónica (definición del conjunto de base y tratamiento aproximado de la correlación electrónica) y por usar el modelo del oscilador armónico para el tratamiento de la PES de un sistema [15].

Dado que el valor de un factor de escala depende del modelo teórico empleado en el cálculo de las propiedades vibracionales y del conjunto de moléculas usados para su determinación [16], en esta tesis se corrigió los números de ondas teóricos de modo de reproducir en el espectro teórico los modos vibracionales observados para el estiramiento del grupo  $-\text{CH}_3$  en el sustituyente valproilo  $[-\text{CH}-(\text{C}_3\text{H}_7)_2]$ . Este criterio se definió al

considerar que este modo es el menos perturbado con la modificación de los alrededores en la región polar (cambio del sustituyente acilo).

Para el ajuste de los números de onda teóricos, los factores de escala empleados se obtuvieron promediando los valores de la relación  $v_{\text{exp}}/v_{\text{teo}}$  (frecuencias observadas experimentalmente/frecuencias vibracionales teóricas) en la región del espectro 3000-2800  $\text{cm}^{-1}$ . En este rango de número de onda el  $-\text{CH}_3$  experimenta estiramiento simétrico y asimétrico.

Cada espectro calculado se generó para su manipulación, recogiendo los números de onda e intensidades relativas teóricas usando un programa desarrollado en el CEQUINOR por el Dr. Reinaldo Pis Diez y su representación gráfica se consiguió usando el programa OriginPro 8.1 [17].

La energía total de los distintos conformeros fue corregida sumando el término  $E_{\text{ZPE}}$ . El mínimo global sobre la PES de cada derivado se identificó como la conformación de menor energía en el conjunto y las energías relativas de los diferentes conformeros se evaluó a partir de la energía total de la estructura más estable

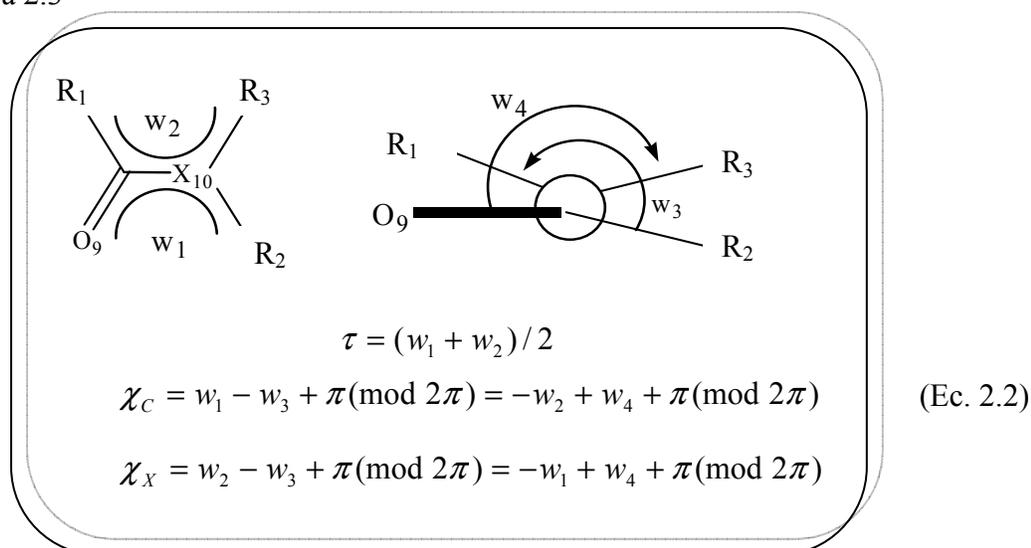
Para la resolución de las medidas experimentales, se procedió al ajuste y combinación de los espectros de estructuras cuya energía relativa no supera el valor de 8 kJ/mol. El criterio de usar los espectros de los conformeros con valores de energía relativa menor a 8 kJ/mol para la resolución del espectro experimental no es arbitrario. Este responde a la justificación de tipo estadística resumida en la ley de distribución de Maxwell-Boltzmann, que indica a partir de la expresión analítica

$$C_i = \frac{e^{-E_i/R.T}}{\sum_i e^{-E_i/R.T}} \quad (\text{Ec. 2.1})$$

que el porcentaje de contribución  $C_i$  de una conformación de energía  $E_i$  al valor de una propiedad macroscópica  $X$  a 298 K es menor al 2% si  $E_i$  es mayor a 8 kJ/mol.

La asignación de las bandas experimentales IR y R se consiguió simulando los espectros calculados. Esta es una de las aplicaciones más importantes del cálculo vibracional por la ayuda que proporcionan los resultados teóricos en la asignación de los modos normales. En esta tesis, la animación y visualización de los vectores desplazamientos normales se realizó utilizando el programa GaussView 4.1 [18].

Además del análisis de la energía molecular, las propiedades vibracionales, la población relativa de las formas conformacionales a 298 K y los datos estructurales teóricos correspondientes a las distancias y ángulos de enlaces del grupo  $O_9=C_8-X_{10}$  y de sus sustituyentes, el estudio de las propiedades estructurales en  $O_9=C_8-X_{10}$  también comprendió la cuantificación de la distorsión de la planaridad por la torsión del enlace  $C_8-X_{10}$ , y las flexiones fuera del plano de los átomos  $C_8$  y  $X_{10}$  empleando las variables  $\tau$ ,  $\chi_C$  y  $\chi_X$  respectivamente. Estos últimos parámetros, definidos por J.D. Dunitz en la referencia [19], fueron calculados usando los parámetros estructurales y relaciones que se muestran en la Figura 2.3

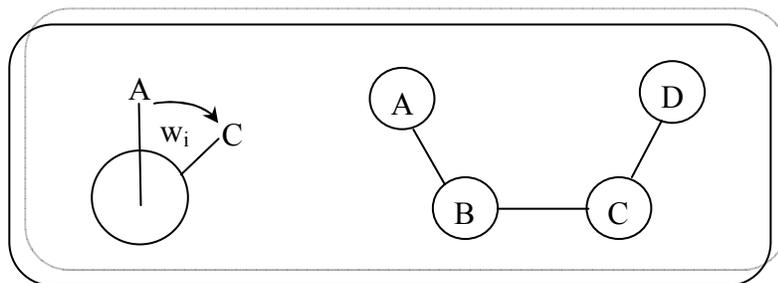


**Figura 2.3:** Ángulos diedros de la región polar en Vpa y derivados y relaciones usadas para el cálculo del ángulo de torsión  $\tau$  y los descriptores de la desviación fuera del plano (piramidalidad) de  $C_8$  y  $X_{10}$  ( $\chi_C$  y  $\chi_X$  respectivamente)

Dada la asimetría de la función  $O_9=C_8-O_{10}$ , ( $R_3$ = pares de electrones de no enlace) la dificultad de evaluar de manera precisa  $w_2$  en Vpa y esteres se resolvió calculando el conjunto de coordenadas internas  $w_1$ ,  $w_2$ ,  $w_3$  y  $w_4$  según el procedimiento descrito en la referencia [20] considerando las distancias interatómica en la región polar.

El cálculo de los ángulos diedros en este caso se realiza considerando las distancias interatómica en la región polar usando para ello las coordenadas cartesianas de los átomos y electrones de no enlace que deriva de la información estructural dada por cálculos usando la Función de Localización Electrónica (ELF, *vide infra*)

A modo de ejemplo y según lo reportado en [20], el formalismo empleado para el cálculo de un diedro  $w_i$  formado por los átomos A, B, C y D



plantea el uso de la expresión  $\cos w_i = P/Q$ , donde

$$P = d_{AB}^2(d_{BC}^2 + d_{CD}^2 - d_{BD}^2) + d_{BC}^2(-d_{BC}^2 + d_{CD}^2 + d_{BD}^2) + d_{AC}^2(d_{BC}^2 - d_{CD}^2 + d_{BD}^2) - 2d_{BC}^2 d_{AD}^2$$

$$Q = [(d_{AB} + d_{BC} + d_{AC})(d_{AB} + d_{BC} - d_{AC})(d_{AB} - d_{BC} + d_{AC}) \quad (\text{Ec. 2.3}) \\ (-d_{AB} + d_{BC} + d_{AC})(d_{BC} + d_{CD} + d_{BD})(d_{BC} + d_{CD} - d_{BD}) \\ (d_{BC} - d_{CD} + d_{BD})(-d_{BC} + d_{CD} + d_{BD})]^{1/2}$$

siendo  $d_{ij}^2 = \sqrt{(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2 + (z_i - z_j)^2}$  para todo  $i,j=A,B,C,D$ .

Para el estudio del efecto del medio en las propiedades estructurales y energéticas de los distintos mínimos en cada molécula aprovechamos la opción de realizar la optimización de geometrías y cálculos de frecuencias en presencia de un potencial externo (potencial electrostático del agua) con el programa G03 usando el método de solvatación continuo del Modelo del Continuo Polarizable, PCM, [16]. En este método el solvente se considera como un medio continuo sin estructura interna, cuya respuesta frente al soluto -su polarización- puede representarse por medio de una constante macroscópica (constante dieléctrica,  $\epsilon$ ) [16,21]. El formalismo relativo a esta metodología se desarrolla en la sección I.4 del Anexo I de esta tesis.

Para el estudio de las propiedades de los enlaces e interacciones intramoleculares en vacío y en solución del Vpa y derivados usamos Orbitales Naturales de Enlaces (NBO) [22,23], el análisis topológico ELF [24-26] y la Teoría de Átomos y Moléculas (AIM) [27-28] empleando funciones de ondas a nivel de teoría B3LYP/6-311++G\*\*(6d,10f) de geometrías optimizadas usando el conjunto de base 6-31+G\*\*.

## 2.2 ASPECTOS TEÓRICOS METODOLÓGICOS DE LAS APROXIMACIONES USADAS PARA EL ESTUDIO DEL ENLACE QUÍMICO

La teoría de Orbitales Moleculares (OM) puede informar satisfactoriamente sobre diversas propiedades de los sistemas químicos empleando orbitales moleculares deslocalizados y aproximaciones que incluyen la correlación electrónica además de un conjunto de base lo suficiente grande. Sin embargo, la aplicación de este formalismo no permite avanzar en la caracterización de propiedades como orden de enlace, hibridación de los átomos, polaridad de los enlaces, etc., que requieren para su definición que la densidad electrónica esté distribuida dentro de una molécula. Esto último es consecuencia del hecho que la localización/deslocalización electrónica no es un observable y con esto no existe una medida generalmente aceptada para esta propiedad.

La localización de pares electrónicos es importante para la química descriptiva ya que un químico necesita conocer dónde se encuentran los grupos locales de electrones tales como los electrones de valencia y de core, los pares electrónicos de enlace y de no enlace, los electrones desapareados y los subsistemas de electrones  $\pi$ . Ante esta necesidad, dentro de la Química Cuántica se han propuesto diversas herramientas auxiliares para localizar los pares electrónicos y, de este modo, explicar la naturaleza del enlace químico a partir de la función de onda y los conceptos químicos clásicos derivados de la Teoría de Lewis y la aproximación VSEPR (*Valence Shell Electron Pair Repulsion*).

Una técnica desarrollada para el estudio de efectos como la hibridación y de covalencia en funciones de onda poliatómicas es el formalismo de los orbitales naturales de enlace (natural bond orbitals, NBO).

### 2.2.A. TEORÍA DE ORBITALES NATURALES DE ENLACE (NBO)

Los orbitales naturales de enlace están relacionados de manera aproximada con la noción de enlaces químicos localizados y pares aislados de electrones como unidades básicas de la estructura molecular [22,23]. Estos constructos son soluciones de la matriz reducida de orden  $k$  formada por los elementos diagonales dados por la Ec. 2.4

$$\rho = \sum_k n_k \chi_k^* \chi_k \text{ con } n_k \text{ igual al número de ocupación del orbital } k\text{-ésimo} \quad (\text{Ec.2.4})$$

de la matriz densidad

$$\rho = \sum_i \sum_j a_{ij} \varphi_i^* \varphi_j \quad (\text{Ec.2.5})$$

La Eq.2.5 describe la densidad electrónica molecular en términos de las densidades electrónicas asociadas a cada orbital  $\varphi_i$  y  $a_{ij}$  corresponde a los coeficientes de las combinaciones lineales de orbitales  $\varphi_i$  que determinan la función de onda molecular.

Un análisis de orbitales naturales de enlace comprende una secuencia de transformaciones del conjunto de orbitales moleculares canónicos  $\{\chi_i\}$  en un conjunto de orbitales localizados como orbitales naturales atómicos (NAOs), orbitales híbridos (NHOs), orbitales de enlace (NBOs), y orbitales moleculares localizados (NLMOs):

$$\text{orbitales canónicos} \rightarrow \text{NAOs} \rightarrow \text{NHOs} \rightarrow \text{NBOs} \rightarrow \text{NLMOs}$$

El conjunto de orbitales localizados puede a su vez ser transformado en orbitales naturales deslocalizados (NOs) o reconvertido en orbitales moleculares canónicos (MOs).

Cada etapa en la secuencia anterior involucra un conjunto de orbitales ortonormales que se expande en el espacio completo del conjunto de orbitales canónicos y puede ser usado para generar una representación exacta de la función de onda y operadores de un sistema.

Desde este formalismo un NBO para un enlace  $\sigma$  localizado entre los átomos A y B ( $\sigma_{AB}$ ) se forma directamente a partir de los orbitales híbridos ortonormales  $h_A$  y  $h_B$  (orbitales naturales híbridos, NHOs).

$$\sigma_{AB} = c_A h_A + c_B h_B \quad (\text{Ec.2.6})$$

los cuales están compuestos por un conjunto de orbitales atómicos de valencia efectivos (orbitales atómicos naturales, NAOs), optimizados a partir de una función de onda elegida.

La transformación de las funciones de onda *ab initio* en orbitales naturales localizados define representaciones que están en buen acuerdo con conceptos de la estructura química de Lewis y también con las construcciones básicas de hibridización y polarización de Pauling-Slater-Coulson.

Por otro lado, la transformación general a orbitales naturales de enlace también conduce a orbitales desocupados en la estructura formal de Lewis que pueden ser

utilizados en la descripción de efectos no-covalentes. Los más importantes de estos son los orbitales de antienlace  $\sigma_{AB}^*$ .

$$\sigma_{AB}^* = c_A h_A - c_B h_B \quad (\text{Ec.2.7})$$

que se originan a partir del mismo conjunto de orbitales atómicos híbridos de valencia descritos para los  $\sigma_{AB}$ . Los orbitales de antienlace representan las regiones no ocupadas de la capa valencia. Estos no deben confundirse con los orbitales moleculares virtuales de la teoría del campo autoconsistente los cuales están estrictamente desocupados. Los orbitales naturales de antienlace generalmente muestran ocupaciones diferentes de cero y sus contribuciones se traducen en una disminución de la energía y cambios en la forma de la función de onda.

El concepto de orbitales naturales es usado desde esta aproximación para distribuir electrones en orbitales atómicos y moleculares y de ello derivar cargas atómicas y enlaces moleculares. Estas construcciones se asemejan a orbitales atómicos puros y pueden ser divididos en una base mínima natural (representando las capas llenas y semi-llenas de un átomo aislado) y en un conjunto de orbitales naturales de Rydberg. El conjunto de orbitales de base mínima tendrá alta ocupación, mientras que los orbitales de Rydberg presentarán poblaciones muy bajas.

La cantidad de orbitales atómicos naturales depende del tamaño de la función de base y el número de orbitales Rydberg aumentará con el tamaño de la base atómica. Dentro de las representaciones NBO se encuentran diferenciados los orbitales de core (CR), de los orbitales de enlace de simetría  $\sigma$  y/o  $\pi$ , de los orbitales describiendo pares de electrones de no enlace (n), de orbitales de antienlace además de los orbitales adicionales de la capa de valencia de los fragmentos atómicos (orbitales Rydberg, Ry\*).

Desde esta metodología también se puede derivar información sobre las interacciones entre diversas partes en una molécula analizando las interacciones entre los NBO ocupados de una región con orbitales adicionales de la capa de valencia de otra. La energía de interacción se puede obtener a partir de la determinación de la energía de perturbación de segundo orden,  $\Delta E^{(2)}$ , según la expresión

$$\Delta E_{ij}^{(2)} = q_i \frac{\langle i | \hat{F} | j \rangle^2}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad (\text{Ec.2.8})$$

En la Ec. 2.8  $\hat{F}$  es el operador de Fock,  $q_i$  es la carga del orbital ocupado,  $\epsilon_i$  y  $\epsilon_j$  son las energías de los orbitales  $i$  y  $j$  participando en la interacción.

En el lenguaje del método orbitales naturales, la interacción entre un orbital de enlace y uno de antienlace describe interacciones de tipo donor→aceptor y representa una estabilización del sistema sea por conjugación o hiperconjugación.

El valor de la carga que se intercambia en cada interacción se puede estimar usando la expresión

$$Q_{i \rightarrow j^*} = 2 \frac{\langle \phi_i | \hat{F} | \phi_j^* \rangle^2}{(\epsilon_j^* - \epsilon_i)^2} \quad (\text{Ec.2.9})$$

donde  $\phi_i$ ,  $\phi_j^*$  son los orbitales donor y aceptor de electrones, respectivamente,  $\epsilon_j^*$  y  $\epsilon_i$  la energía de los orbitales que se consideran y  $\hat{F}$  el operador de Fock.

Otras metodologías útiles para el estudio de los enlaces químicos o para obtener evidencia directa de interacciones adicionales entre átomos no enlazados en cualquier entorno molecular son el análisis topológico de la función de localización electrónica (ELF) de Becke y Edgecombe [24] desarrollado por Silvi y Savin [25,26] y la teoría de Átomos en Moléculas de Bader (AIM) [27]. Tanto ELF como AIM son metodologías interpretativas que ayudan a recobrar conceptos sobre el enlace químico via el estudio topológico de una función escalar que describe la estructura química de un sistema y es diferenciable en todo el espacio molecular ( $\vec{r}$ ): la densidad electrónica. Una importante característica de estas formulaciones es la estabilidad numérica respecto del nivel de teoría empleado para el cálculo de los orbitales moleculares, la función de onda y la densidad electrónica

Para determinar la localización/deslocalización electrónica estos métodos analizan las funciones de densidad bi-electrónica o densidad de pares que se extraen de la función de onda de orbitales moleculares. Esta función, es la magnitud más simple que describe el comportamiento de un par electrónico y funciones relacionadas: el hueco de Fermi, la probabilidad condicional del par electrónico y la densidad de intercambio-correlación. La razón de su uso para determinar la localización/deslocalización tiene que ver con el hecho

de que la formación de pares electrónicos depende de la probabilidad de encontrar dos electrones simultáneamente en dos posiciones cercanas en el espacio.

Los métodos ELF y AIM fueron desarrollados a partir de la función probabilidad condicional del par electrónico.

## 2.2.B. FUNCIÓN DE LOCALIZACIÓN ELECTRÓNICA (ELF)

Para introducir la ELF, Becke y Edgecombe [24] hicieron uso del primer término de la expansión de Taylor del promedio esférico de la probabilidad condicional de un par de electrones del mismo espín. Esta función, interpretada como la medida del exceso de densidad de energía cinética debida a la repulsión de Pauli proporciona una base rigurosa para el análisis de la función de onda y para el enlace en cualquier sistema químico [25-26].

En la región del espacio donde la repulsión de Pauli es fuerte (un único electrón o un par de espín opuesto) la ELF toma un valor próximo a 1, mientras que en la zona del espacio molecular donde la probabilidad de encontrar electrones del mismo espín próximos en el espacio es alta, la ELF tiende a 0. Las regiones en las que el valor de la ELF es próximo a 1, corresponden a las zonas que se identifican como *core* atómico, enlaces químicos y pares electrónicos solitarios.

Siendo la ELF,  $\eta(\vec{r})$ , una función escalar, el análisis de su gradiente descompone el espacio molecular en subsistemas de atractores (máximos locales) y sus cuencas correspondientes (basins). Para una función de onda de N electrones mono-determinantal de capa cerrada formada a partir de orbitales Hartree-Fock o Kohn-Sham ( $\phi_j$ ), la función ELF se expresa como:

$$\eta(\vec{r}) = \frac{1}{1 + \left[ \frac{D(\vec{r})}{D_h(\vec{r})} \right]^2} \quad (\text{Ec.2.10})$$

Donde

$$D(\vec{r}) = \frac{1}{2} \sum_{j=1}^N |\nabla \phi_j(\vec{r})|^2 - \frac{1}{8} \frac{|\nabla \rho(\vec{r})|^2}{\rho(\vec{r})} \quad (\text{Ec.2.11})$$

es una cantidad que se corresponde con la diferencia entre la energía cinética local de un sistema bosónico y la energía cinética de sistema fermiónico. Esta diferencia corresponde

al exceso de densidad de energía cinética debido a la repulsión de Pauli entre electrones de spin paralelo. Así, cuanto menor sea esta diferencia, menor será la probabilidad de encontrar un electrón con el mismo spin cercano al punto de referencia y mayor será la localización electrónica.

Asimismo,  $D_h(\vec{r})$  en la Ec. 2.10 es el término que se corresponde con la densidad de energía cinética de un gas de N electrones

$$D_h(\vec{r}) = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{2/3} \rho(\vec{r})^{5/3} \quad (\text{Ec.2.12})$$

cuya densidad se calcula a partir de la expresión

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{j=1}^N |\phi_j(\vec{r})|^2 \quad (\text{Ec.2.13})$$

A partir del campo vectorial del gradiente de la ELF,  $\nabla\eta(\vec{r})$ , el espacio euclídeo se divide en cuencas de atractores donde se localizan los pares electrónicos. Estas cuencas pueden ser tanto cuencas de core, que rodean al núcleo, o cuencas de valencia, que no incluyen un núcleo (con excepción de las cuencas de valencia con protones, las cuales incluyen un protón). El número de conexiones de una cuenca de valencia con las cuencas de *core* se conoce como *orden sináptico*. Una cuenca de valencia disináptica, corresponde a un enlace entre dos centros, mientras que una cuenca monosináptica, caracteriza un par solitario. Los enlaces multicéntricos, como los de tres centros y dos electrones ( $3c-2e^-$ ) por ejemplo, se definen con una cuenca trisináptica.

Las propiedades relacionadas con las cuencas, se calculan a través de la integración de dicha propiedad a lo largo del volumen de la cuenca. Por ejemplo, para una cuenca  $\Omega_A$  se puede definir su población media y la población de pares electrónicos integrando la densidad electrónica y la densidad de pares del modo:

$$\bar{N}(\Omega_A) = \int_{\Omega_A} \rho(\vec{r}) d\vec{r} \quad (\text{Ec.2.14})$$

$$\bar{N}^{\alpha\alpha}(\Omega_A) = \int_{\Omega_A} \int \Gamma^{\alpha\alpha}(\vec{r}_1, \vec{r}_2) d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \quad (\text{Ec.2.15})$$

$$\bar{N}^{\beta\beta}(\Omega_A) = \int \int_{\Omega_A} \Gamma^{\beta\beta}(\vec{r}_1, \vec{r}_2) d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \quad (\text{Ec.2.16})$$

$$\bar{N}^{\alpha\beta}(\Omega_A) = \int \int_{\Omega_A} \Gamma^{\alpha\beta}(\vec{r}_1, \vec{r}_2) d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \quad (\text{Ec.2.17})$$

donde el subíndice A en  $\Omega$  indica que la integración se realiza únicamente sobre el espacio correspondiente a la cuenca atómica del átomo A y  $\Gamma^{\alpha\alpha}(\vec{r}_1, \vec{r}_2)$ ,  $\Gamma^{\beta\beta}(\vec{r}_1, \vec{r}_2)$ ,  $\Gamma^{\alpha\beta}(\vec{r}_1, \vec{r}_2)$  son los componentes del mismo espín y de espín opuesto de la densidad de pares.

Como las poblaciones de las basins no son independientes  $\left( \sum_i \bar{N}(\Omega_i) = N \right)$ , la aplicación del análisis estadístico multivariado al grupo de datos generados por esta metodología provee información sobre la deslocalización electrónica en el sistema molecular. En consecuencia, el cuadrado de la desviación estándar se toma igual a

$$\sigma^2(\bar{N}_i) = \left\langle (\hat{N}_{\Omega_i} - \bar{N}_i)^2 \right\rangle = \int_{\Omega_i} dr_1 \int_{\Omega_i} P_2(r_1, r_2) dr_2 + \bar{N}_i - \bar{N}_i^2 = \bar{N}_{ii} - \bar{N}_i(\bar{N}_i - 1) \quad (\text{Ec.2.18})$$

donde  $P_2(r_1, r_2)$  describe la probabilidad de encontrar un electrón en la posición  $r_1$  y otro en  $r_2$ ,  $\bar{N}_{ii}$  es el número de electrones dentro de  $\Omega_i$  mientras  $\bar{N}_i(\bar{N}_i - 1)$  es el número de pares en un sistema aislado conteniendo  $\bar{N}_i$  partículas. A partir de esta definición  $\sigma^2(\bar{N}_i)$  se puede interpretar como el exceso en el número de pares debido a la interacción de  $\Omega_i$  con otras basins.

Por otro lado, la contribución de otras basins a la varianza, i.e. la dispersión de la estructura electrónica de una basins en otras, se puede obtener analizando la matriz de covarianza de la población. Los elementos de esta matriz se calculan a partir de la Ec. 2.19

$$\left\langle \text{cov}(\Omega_i, \Omega_j) \right\rangle = \int \int_{\Omega_i \Omega_j} P(r_1, r_2) dr_1, dr_2 - \bar{N}(\Omega_i) \bar{N}(\Omega_j) \quad (\text{Ec.2.19})$$

### Detalles técnicos para el cálculo de la ELF:

Para el cálculo de la función  $\eta(\vec{r})$ , la asignación de las basins y el cálculo de sus propiedades se utilizó el programa TOPMOD [26]. Este software se corresponde a su vez

con un conjunto de programas en cadena que realizan tareas específicas leyendo un archivo file.wfn con descripción de la función de onda del sistema a estudiar obtenida al nivel de teoría B3LYP/6-311++G\*\*(6d,10f). Este archivo fue escrito por la versión B.04 de Gaussian 03 usando las keywords *out=wfn* y *density=current* para obtener la función de onda al nivel de teoría en uso (B3LYP) [16].

El uso de funciones gaussianas cartesianas para la generación de la .wfn responde a los criterios establecidos como necesarios para realizar un apropiado análisis topológico de la densidad electrónica (*vide infra*).

Los programas que se deben correr para el análisis topológico  $\eta(\vec{r})$  y sus funciones se especifican a continuación [26]:

- top\_grid: calcula la ELF sobre una grilla 3-D con ejes paralelos a los ejes estándares definida en cálculos de orbitales moleculares
- top\_search: localiza los puntos críticos del gradiente de la ELF
- top\_bas: realiza asignaciones de basins
- top\_pop: calcula las poblaciones de las basins y las varianzas

El archivo generado por TOPMOD con toda la información topológica de la función de onda analizada es del tipo: file.res

Los archivos que se escriben para la visualización del análisis topológico son: file\_ebas.sbf; file\_esym.sbf; file\_rbas.sbf; file\_rho.sbf y file\_elf.sbf

Corriendo las utilidades bas\_to\_syn y sbf\_to\_cube se puede generar archivos que pueden ser visualizados con el programa Molekel 4.3 [29].

### 2.2.C. TEORÍA DE ÁTOMOS EN MOLÉCULAS (AIM)

Desde esta teoría se establece que la descripción de la topología del campo escalar  $\rho(\vec{r})$  se corresponde con una descripción del enlace químico y de las propiedades moleculares.

Siendo  $\rho(\vec{r})$  una función dependiente de las variables espaciales (x,y,z) el vector gradiente de la densidad  $\nabla\rho$  se define como

$$\nabla\rho(x,y,z) = \vec{u}_x \frac{\partial\rho(x,y,z)}{\partial x} + \vec{u}_y \frac{\partial\rho(x,y,z)}{\partial y} + \vec{u}_z \frac{\partial\rho(x,y,z)}{\partial z} \quad (\text{Ec.2.20})$$

el cual es siempre perpendicular a una superficie de densidad constante y se orienta hacia el valor más alto de la función.

Cada vez que  $\nabla\rho(x, y, z) = 0$  hay un punto crítico de la densidad electrónica. En un mapa de  $\rho(\vec{r})$  aparecen puntos críticos en zonas interatómicas y en las posiciones de los núcleos.

Para la clasificación topológica de los puntos críticos, se debe calcular la matriz de derivadas segundas de la densidad electrónica o matriz hessiana. La diagonalización de esta matriz da sus autovalores y autovectores a través del sistema de ecuaciones

$$\nabla[\nabla\rho(x, y, z)]\vec{u}_i = \lambda_i\vec{u}_i ; (i = 1,2,3) \quad (\text{Ec.2.21})$$

donde  $\lambda_i$  es el i-ésimo autovalor, y  $\vec{u}_i$  el correspondiente autovector columna de tres componentes. Los tres autovectores son mutuamente ortogonales y coinciden con los llamados ejes principales de curvatura. Siendo  $\lambda_1 \leq \lambda_2 \leq \lambda_3$  y como estas magnitudes se obtienen de la matriz de derivadas segundas; un autovalor positivo representa un mínimo en esa dirección, y un autovalor negativo un máximo.

Para la clasificación de los puntos críticos se debe definir el rango ( $r$ ) y la signatura ( $s$ ). Siendo  $r$  el número de autovalores no nulos y asignando un valor +1 a un  $\lambda_i > 0$  y -1 cuando  $\lambda_i < 0$ ;  $s$  corresponde a la suma de estos números.

Los distintos puntos críticos caracterizados por el par ( $r, s$ ) sobre la superficie de  $\rho(\vec{r})$  se resumen en la Tabla 2.1

**Tabla 2.1:** distintos tipos de puntos críticos de la densidad electrónica

Nombre	Abreviatura	$\lambda_1$	$\lambda_2$	$\lambda_3$	( $r, s$ )
<b>Atractor nuclear</b>	NA	-	-	-	(3,-3)
<b>Punto crítico de enlace</b>	BCP	-	-	+	(3,-1)
<b>Punto crítico de anillo</b>	RCP	-	+	+	(3,+1)
<b>Punto crítico de jaula</b>	CCP	+	+	+	(3,+3)

El nombre que recibe cada punto crítico hace referencia a la topología de la densidad electrónica donde aparece. Un punto crítico (3,-3) es un máximo en todas las direcciones y al coincidir habitualmente con la posición del núcleo se denomina atractor nuclear. Un punto crítico (3, -1) es un máximo en 2 direcciones y un mínimo en una. Este punto denominado punto crítico de enlace (BCP) se ubica en la region intermedia entre dos átomos enlazados. Un punto crítico de anillo es un máximo en una dirección y un mínimo en dos direcciones el cual aparece en moléculas que contiene estructuras anulares (por ejemplo, benceno). Por último, el punto crítico de jaula es un mínimo en todas las direcciones y aparece en estructuras tridimensionales cerradas.

Los puntos críticos en la tabla 2.1 guardan una relación entre sí conocida como *regla de Poincaré-Hopf* (Ec.2.22).

$$n - b + r - c = 1 \quad (\text{Ec.2.22})$$

En la Ec. 2.22  $n$  es el número de NAs,  $b$  el número de BCPs,  $r$  el número de RCPs y  $c$  el número de CCPs. Esta expresión es válida para cualquier función escalar no periódica en 3 dimensiones.

La suma de los autovalores de la matriz hessiana es la laplaciana de la densidad en el punto crítico,  $\nabla^2 \rho$ ,

$$\nabla^2 \rho = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (\text{Ec.2.23})$$

Puesto que la derivada segunda de una función mide su curvatura local, cuando tenemos valores de  $\nabla^2 \rho > 0$  podemos decir que existe una depresión local de la densidad. Análogamente, cuando la laplaciana presenta valores negativos, la densidad electrónica presentará una concentración local.

Teniendo en cuenta esta interpretación, si el valor de  $\nabla^2 \rho$  en un BCP es menor que cero, se tendrá una mayor concentración de carga electrónica en un entorno infinitesimal. Esta carga es aportada de una manera compartida por los dos núcleos, y por ello a este tipo de interacción, dentro de la teoría AIM, se la conoce como *interacción compartida*. Si por el contrario el valor de  $\nabla^2 \rho$  en un BCP es positivo entonces habrá una menor carga en una zona infinitesimal en torno a ese BCP, lo que en teoría AIM se denomina *interacción de capa cerrada*. Normalmente los enlaces iónicos, enlaces de hidrógeno (HB) e interacciones de van der Waals en general, son interacciones de capa cerrada, y a menudo tienen valores

de la densidad del BCP ( $\rho_b$ ) del orden de  $10^{-2}$  u.a. y valores de  $\nabla^2\rho$  positivos. Por el contrario para interacciones compartidas como los enlaces covalentes y polares los valores de  $\rho_b$  son del orden de  $10^{-1}$  u.a. (un orden de magnitud mayor que las anteriores) y las  $\nabla^2\rho$  son negativas.

Otra magnitud que permite caracterizar una interacción entre átomos es la densidad de energía total, la cual, en cualquier punto crítico se define como:

$$H(\vec{r}) = G(\vec{r}) + V(\vec{r}) \quad (\text{Ec.2.24})$$

donde  $G(\vec{r})$  es la densidad de energía cinética, una magnitud definida positiva y que se calcula a partir de la expresión:

$$G(\vec{r}) = \frac{1}{2} N \int \nabla \psi^* \cdot \nabla \psi d\tau' \quad (\text{Ec.2.25})$$

mientras  $V(\vec{r})$  es la densidad de energía potencial, una cantidad que siempre se considera negativa .

A partir del teorema del virial,  $V(\vec{r})$  y  $G(\vec{r})$  se relacionan con  $\nabla^2\rho$  según la expresión

$$2G(\vec{r}) + V(\vec{r}) = \frac{1}{4} \nabla^2\rho(\vec{r}) \quad (\text{Ec.2.26})$$

Designando como H a la densidad de energía total en un BCP, un valor negativo de H indica que la energía potencial predomina sobre la cinética, y según se indica en la Ec. 2.26, esta situación es una consecuencia de la acumulación de carga en el BCP, lo cual viene indicado por  $\nabla^2\rho < 0$ . Así, para interacciones de carácter covalente es de esperar que  $V(\vec{r})_c > G(\vec{r})_c$ ,  $\nabla^2\rho < 0$  y  $H_c < 0$ . Por el contrario para interacciones de capa cerrada siempre se cumple que  $H_c > 0$ .

En particular, una importante aplicación de la teoría AIM es el estudio de la densidad electrónica en sistemas con enlaces de hidrógeno. En este contexto Koch y Popelier [28] establecieron ocho criterios que debe cumplir una interacción interatómica para ser considerada enlace de hidrógeno.

Aun cuando la posible interdependencia de estos criterios es un tema de investigación [30], en esta tesis estudiamos la naturaleza las interacciones intramoleculares en el Vpa y derivados siguiendo tales criterios los cuales se resumen a continuación:

1. entre átomos formando un enlace de hidrógeno debe existir un BCP
2. el valor de  $\rho_b$  en el BCP está dentro del rango [0.002, 0.04] u.a.
3. el negativo de  $\nabla^2\rho(\bar{r})$  en el BCP está en el rango de [-0.15, -0.02] u.a.
4. existe una penetración mutua entre el átomo aceptor y el hidrógeno
5. existe una pérdida de carga del átomo de H
6. existe una desestabilización energética del átomo de H.
7. ocurre un descenso del momento dipolar del átomo de H.
8. ocurre un descenso del volumen del átomo de H.

#### **Consideraciones técnicas para el análisis AIM:**

Para el análisis topológico de  $\rho(\bar{r})$  se usó el programa AIMPAC [27]. Este programa es también una cadena de programas que realizan tareas específicas leyendo el archivo file.wfn el cual fue obtenido del mismo modo que se describiera arriba para cálculos ELF.

Como AIMPAC sólo maneja funciones s, p, d y f y dado que este programa no reconoce el origen de las funciones de onda que lee, la generación de propiedades bi-electrónicas apropiadas solamente se consigue usando funciones gaussianas cartesianas. Estas se obtienen a partir de Gaussian 03 indicando en la ruta de cálculo la Keyword 6d,10f junto al conjunto de base 6-311++G\*\* [16]. El componente de AIMPAC empleado en esta tesis es el Extreme. Este programa localiza y analiza puntos críticos de  $\rho(\bar{r})$ .

Al invocar el programa Extreme e ingresar el nombre del file.wfn aparece el dialogo iterativo:

COORDS or NUCLEAR (0), BOND (1), RING(2), CAGE(3), ANGLE (4), POINT (5),  
MEGA(6), OPTION(7), LIST CURRENT CP'S(8), STOP (9)

En esta investigación procedimos seleccionando la opción (1) con la cual el programa se instruye para localizar los puntos críticos (3, -1). Los resultados de la búsqueda se escriben en un archivo file.crt.

### 2.3. ÍNDICES DE REACTIVIDAD GLOBALES Y LOCALES DEFINIDOS DENTRO DE LA DFT Y EL POTENCIAL ELECTROSTÁTICO MOLECULAR.

En los últimos años las formulaciones de la Teoría de Funcional Densidad (DFT) en el contexto del teorema variacional de Hohenberg-Kohn y la ecuación de Euler-Lagrange han mostrado ser muy útiles para interpretar y predecir la reactividad de un sistema químico. Desde esta aproximación la reactividad química se investiga conceptualmente considerando que la energía de un sistema químico constituido por varios núcleos, que generan un potencial  $v(\vec{r})$  desde sus posiciones fijas sobre  $N$  electrones es

$$E[\rho(\vec{r})] = V_{ne}[\rho(\vec{r})] + J[\rho(\vec{r})] + T[\rho(\vec{r})] + E_{xc}[\rho(\vec{r})] \quad (\text{Ec.2.27})$$

función explícita de la densidad electrónica como se desarrolla en la sección I-2 del Anexo I de esta tesis.

Así desde la DFT, el potencial químico ( $\mu$ ) y la dureza ( $\eta$ ) del sistema con energía  $E$  dada por la Ec. 2.27 son definidas a partir de la primera y la segunda derivada de dicha energía con respecto a  $N$

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(\vec{r})} = -\chi \quad (\text{Ec.2.28})$$

y

$$\eta = \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(\vec{r})} = \left( \frac{\partial \mu}{\partial N} \right) \quad (\text{Ec.2.29})$$

mientras la inversa de la dureza ( $S$ ) es expresada como la blandura global

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (\text{Ec.2.30})$$

El significado físico de  $\mu$  en DFT corresponde a una medida de la tendencia de escape de los electrones desde la densidad electrónica. Una relación importante a destacar es la asociación teórica del negativo del potencial químico con la definición de electronegatividad ( $\chi$ ). A partir de esta asociación es evidente el siguiente vínculo: cuanto más negativo es  $\mu$ , más difícil es para el sistema perder electrones. Bajo esta situación el sistema se muestra predispuesto a recibir electrones.

Por su parte el descriptor global  $\eta$  es un indicador de estabilidad del sistema. Este se puede interpretar como la resistencia del potencial químico a cambiar en el número de electrones o resistencia a la deformación o cambio.

La definición operacional de  $\mu$  y  $\eta$  está dada bajo la aproximación de diferencias finitas desde una curva  $E(N)$  vs  $N$ . Bajo esta aproximación, la primera derivada de la energía, se asume igual al promedio de las derivadas por izquierda y por derecha de dicha curva. De hecho, haciendo la derivada a la izquierda como la diferencia finita de la energía para el sistema con  $N-1$  y  $N$  electrones y la derivada por derecha se obtiene como la diferencia de energía del sistema de  $N$  y  $N+1$  electrones, ambas diferencias son equivalentes al signo negativo del potencial de ionización (IP) y afinidad electrónica (EA) respectivamente.

Así

$$\mu = -\frac{1}{2}(IP + EA) \quad (\text{Ec.2.31})$$

Por su parte la aproximación de diferencias finitas para la derivada de segundo orden  $\partial^2 E / \partial N^2$ , expresa a  $\eta$  como la diferencia entre las derivadas por derecha y por izquierda.

$$\eta = IP - EA \quad (\text{Ec.2.32})$$

Desde esta aproximación,  $\mu$  y  $\eta$  también se pueden asociar con las energías de los orbitales frontera. A partir del teorema de Koopman, dentro de la teoría de orbitales moleculares, la energía del HOMO está relacionado con el potencial de ionización (IP) y la del LUMO con afinidad electrónica (EA)[31]

Por lo tanto,  $\mu$  y  $\eta$  escritas en términos de HOMO y LUMO resultan iguales a

$$\mu = (E_{LUMO} + E_{HOMO})/2 \quad (\text{Ec.3.33})$$

$$\eta = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (\text{Ec.2.34})$$

Otra cantidad útil para caracterizar la reactividad molecular corresponde al índice global de electrofilicidad ( $\omega$ ) introducido por Parr y colaboradores [32]. Este descriptor definido como

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{Ec.2.35})$$

se indicó que mide la estabilización en energía cuando el sistema adquiere una carga adicional  $\Delta N$  a partir del entorno.

Por su parte, un descriptor local de la reactividad que permite predecir la reactividad relativa y la selectividad de un sitio en un sistema químico es la función de Fukui. Esta se definió como la derivada funcional del potencial químico con respecto al potencial externo, el cual a partir de la relación de Maxwell, se puede escribir como la derivada de la densidad electrónica con respecto a N [33]

$$f(r) = \left( \frac{\delta\mu}{\delta v(r)} \right)_N = \left( \frac{\delta\rho(r)}{\delta N} \right)_{v(r)} \quad (\text{Ec.2.36})$$

Un alto valor de  $f(r)$  en un sitio específico está asociado con alto  $|\delta\mu|$  y esto indica un sitio de alta reactividad. Si la relajación orbital se desprecia, entonces  $f(r)$  puede ser aproximado como la densidad de los orbitales moleculares fronteras. Desde esta aproximación y debido a la discontinuidad de la derivada  $(\delta\rho(r)/\delta N)_{v(r)}$  en un valor entero de N, pueden ser definidas tres diferentes  $f(r)$ :

$$f^+(r) = \left( \frac{\partial\rho(r)}{\partial N} \right)_{v(r)}^+ \approx [\rho_{N+1}(r) - \rho_N(r)] \approx \rho_L(r)$$

$$f^-(r) = \left( \frac{\partial\rho(r)}{\partial N} \right)_{v(r)}^- \approx [\rho_N(r) - \rho_{N-1}(r)] \approx \rho_H(r) \quad (\text{Ec.2.37})$$

$$f^0(r) = \frac{1}{2}[f^+(r) + f^-(r)]$$

Así, en el punto r,  $f^+(r)$ ,  $f^-(r)$  y  $f^0(r)$  son medidas directas de reactividad hacia un ataque nucleofílico, electrofílico y radicalario, respectivamente. La conexión de estos descriptores con la Teoría de Orbital Frontera se establece en la Ec. 2.37, introduciendo

$\rho_L(r)$  y  $\rho_H(r)$ , las respectivas densidades electrónicas de los orbitales moleculares ocupado de mayor energía y de menor energía desocupado.

Las cantidades  $f^+(r)$ ,  $f^-(r)$  y  $f^0(r)$  también pueden ser convertidas en índices asociados con cada centro atómico  $k$   $f_k^\alpha$ ;  $\alpha = +, -, 0$  particionando la molécula en regiones asociadas con los átomos e integrando las funciones de Fukui sobre estas regiones. Esto deriva en las funciones de Fukui condensadas

$$f_k^{+/-} = \int_{\Omega_k} \rho_{H/L}(r) dr = \rho_k^{H/L} \quad (\text{Ec.2.38})$$

donde  $\rho_k^H$  y  $\rho_k^L$  son las poblaciones electrónicas sobre el átomo  $k$  asociada con los orbitales fronteras HOMO y LUMO, respectivamente.

En estudios de reactividad usando la función de Fukui, se ha demostrado que esta función puede apropiadamente describir interacciones ácido/base blandas mientras que las cargas atómicas se muestran como índices confiables para la descripción de interacciones ácido/base duras [34-35].

Otra aproximación para la interpretación y predicción del comportamiento reactivo involucra a las propiedades locales calculada sobre superficies moleculares, el potencial electrostático molecular  $V(r)$  y la energía de ionización local promedio  $\bar{I}(r)$

En particular, el  $V(r)$  creado en un punto  $r$  por los electrones y núcleos de una molécula se calcula como sigue

$$V(r) = \sum_A \frac{Z_A}{|R_A - r|} - \int \frac{\rho(r')}{|r' - r|} dr \quad (\text{Ec.2.39})$$

donde  $Z_A$  es la carga sobre los núcleos  $A$ , localizados a  $R_A$  y  $\rho(r')$  es la densidad electrónica de la molécula. La proyección de  $V(r)$  dentro de una superficie molecular de isodensidad electrónica,  $V_S(r)$ , es un medio efectivo de analizar e interpretar el comportamiento reactivo molecular particularmente en interacciones no-covalentes. Los valores locales más negativos de  $V_S(r)$ , son generalmente asociados con los pares de electrones de no enlace y los electrones  $\pi$  en regiones con enlaces insaturados. Los valores de  $V_S(r)$  más positivos se localizan sobre átomo de H, especialmente aquellos unidos a átomos muy electronegativos.

En el contexto de la búsqueda de relaciones entre propiedades moleculares derivadas de aproximaciones conceptuales diferentes P. Politzer y colaboradores [36], a partir de la definición de  $\bar{I}(r)$  [37-38]

$$\bar{I}(r) = \sum_i^{HOMO} \frac{\rho_i(r) |\epsilon_i|}{\rho(r)} = \sum_i^{HOMO} \frac{\rho_i(r) |\epsilon_i|}{\sum_i \rho_i(r)} \quad (\text{Ec.2.40})$$

reportaron una efectiva complementariedad entre  $V(r)$  y  $\bar{I}(r)$  en procesos que involucra el ataque electrofílico con algún grado de transferencia de carga electrónica. En efecto, el uso combinado de estas dos propiedades revela que  $V_S(r)$  indica la región sobre la cual inicialmente se aproximará un electrófilo mientras  $\bar{I}(r)$  muestra cuan disponible están los electrones en estos y otros sitios.

Por su parte, Toro-Labbé y colaboradores [39] reconocieron formalmente asociaciones entre  $\bar{I}(r)$  y la función de Fukui electrofílica  $f_i(r)^+$ . Estos investigadores demostraron a partir del Teorema de Janak de la DFT [40] que existe una conexión entre el potencial de ionización promedio y el índice orbital de Fukui destacando que altos valores de  $f_i(r)$  están relacionados con bajos valores de  $\bar{I}(r)$ . Estos hallazgos motivaron a estos investigadores a concluir enfatizando que  $f(r)$  y  $\bar{I}(r)$  transportan la misma información cualitativa sobre un dado sitio con respecto a su reactividad hacia los electrófilos.

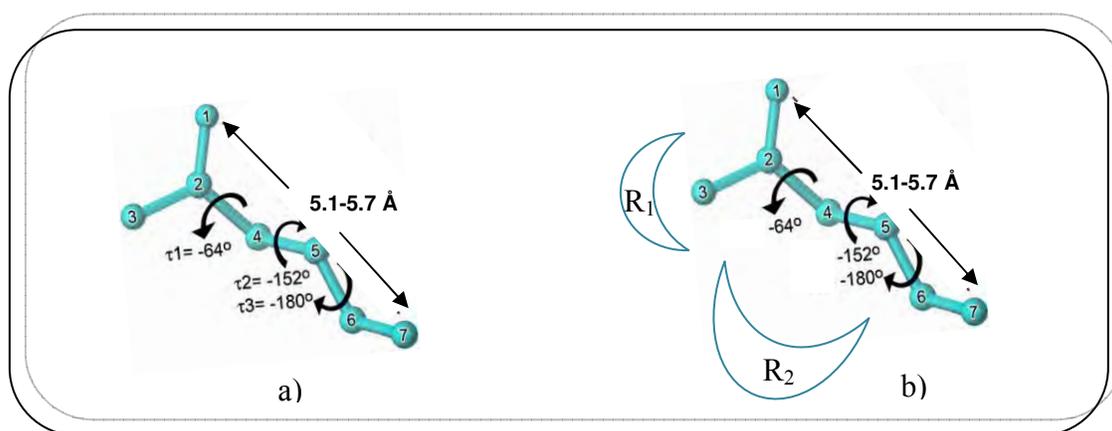
A partir de las contribuciones mencionadas, en esta tesis analizaremos la reactividad del Vpa y derivados usando los descriptores  $\mu$ ,  $\eta$ ,  $\omega$  en vacío y los cambios de estos parámetros con la solvatación. Además combinando los valores de  $V(r)$  y  $f^-(r)$  describiremos la acción de tales estructuras en procesos actuando como nucleófilos con algún grado de transferencia de carga electrónica. Para este fin serán empleadas funciones de onda a nivel B3LYP/6-31G\*\*. A este nivel de teoría los formalismos basados en la evaluación de las energías de los Orbitales Moleculares de frontera y propiedades de reactividad local a partir de un cálculo single point usando el método desarrollado por R. Contreras y colaboradores [41] son confiables. Los aspectos teóricos de la metodología empleada para el cálculo de los índices de reactividad global y local se presentan en la sección I.5 del Anexo I de esta tesis.

## 2.4. CONFORMACIONES ACTIVAS, RELACIONES ESTRUCTURA-ACTIVIDAD Y MODELADO DEL SITIO ACTIVO DEL VPA Y DERIVADOS

### 2.4.A. MODELO FARMACOFÓRICO ANTIMES

Usando metodologías relacionadas con el análisis de similaridad y la aproximación del análogo rígido, Tasso et al [42] analizó las características estructurales y electrónicas compartidas de compuestos estructuralmente disímiles con actividad anti-MES. Estos investigadores destacaron la importancia de la presencia en un ligando antiMES de una subestructura con un grupo polar formado por dos grupos donador-aceptor de H próximo y un grupo hidrofóbico el cual debería estar compuesto por al menos 3 átomos de carbono. El arreglo conformacional relativo de esta región indicado como el más eficiente para un apropiado docking se muestra gráficamente en el Figura 2.4.a. En este modelo la distancia interatómica entre la región polar y el grupo hidrofóbico oscila en el rango 5.1–5.7 Å.

Asimismo y con base en un estudio de las barreras de energía por rotación de los enlaces alrededor de la región polar en [42,43], se concluyó que si el arreglo conformacional definido en el modelo farmacofórico no correspondiera con un mínimo global o local sobre la hipersuperficie de energía potencial de ligandos antiMES, la disposición descrita en dicho modelo se debería alcanzar a un bajo costo energético (menor a 7 kcal/mol).



**Figura 2.4:** Patrón Farmacofórico propuesto por a) Tasso en [42,43] and b) Gavernet en [44]

Información complementaria al modelo descrito por Tasso [42,43] se obtuvo a partir de estudio 3D-QSAR CoMFA por alineamiento de propiedades electrostáticas y estructurales de 27 compuestos con actividad anti-MES [44]. En [44] los requerimientos estructurales y electrónicos para la actividad antiepiléptica están asociados con [Figura 2.4.b]:

- la presencia de un sustituyente  $R_1$  con un mínimo de lipofilicidad vinculado a la región polar del farmacóforo
- la presencia de uno o más sustituyentes  $R_2$  próximo a la región polar cuyas dimensiones y orientación estén restringida a evitar interacciones repulsivas con el sustituyente  $R_1$ .

En consecuencia, para un  $R_2$  de tamaño aproximadamente 3 Å, un valor de ángulo diedro impropio entre  $R_1$  y  $R_2$  cercano a  $0^\circ$  se asume como el arreglo conformacional apropiado para experimentar un eficiente docking. En esta orientación, la cual podría ayudar a optimizar la actividad anticonvulsiva, las interacciones entre las extensiones moleculares de  $R_1$  y  $R_2$  son mínimas.

#### **2.4.B. CONFORMACIONES ACTIVAS**

Ajustando las conformaciones de mínima energía en solución a los requisitos del patrón farmacofórico antiMES (Figura 2.4.a) y re-optimizando sin restricción a nivel B3LYP/PCM/6-31+G\*\*, las funciones de onda a nivel de teoría B3LYP/PCM/6-311++G\*\* (6d, 10f) y B3LYP/PCM/6-31G\*\* de las geometrías resultantes se emplean para determinar propiedades estructurales, electrónicas y de reactividad. Los valores obtenidos son correlacionados con la actividad farmacológica reportada en la literatura.

Del análisis de estos nuevos resultados se busca explicar la mejora en la actividad biológica de los derivados amida y ester del Vpa, el perfil farmacológico de la serie y modelar un sitio activo hipotético de estos compuestos como drogas antiMES.

#### **2.5. REFERENCIAS**

- [1] HyperChem Release 7.5 for Windows, Hypercube Inc., USA, 2002
- [2] J. J. P. Stewart, Reviews in Computational Chemistry, Eds. K. B. Lipkowitz, D. B. Boyd, Vol. 1, VCH, New York, (1990)

- [3] D. Chadwick, *Epilepsia* Vol **35** Supl. **4** (1994) S3
- [4] G. L. Estiu, *J. Mol. Struct (Theochem)* **401** (1997) 157
- [5] D. Rapaport, *The Art of Molecular Dynamics Simulation*, Cambridge University Press. (1995)
- [6] M. J. Lavecchia, Tesina de la Licenciatura en Química, *Estudio Teórico de una N-Glucosilsulfamida con actividad biológica*, CEQUINOR, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de la Plata, Argentina (2007)
- [7] M. L. Alegre, Tesis Doctoral: *Búsqueda de las condiciones óptimas para el estudio conformacional de sacáridos por medio de simulaciones de dinámica molecular*, CEQUINOR, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de la Plata, Argentina (2009)
- [8] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, *Gaussian 03*, Revision B.04, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003
- [9] C. Peng, P.Y. Ayala, H.B. Schlegel, M.J. Frisch, *J. Comp. Chem.* **17** (1996) 49.
- [10] R.G. Parr, W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press (1989)
- [11] A.D Becke, *J. Chem. Phys.* **98** (1993) 5648
- [12] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B* **37** (1988) 785

- [13] Chemistry, I.U.P.A.Q., *Pure Appl. Chem.* **45** (1976) 11
- [14] K. I. Ramachandran, G. Deepa, K. Namboori, *Computational Chemistry and Molecular Modeling Principles and Applications*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (2008)
- [15] Ch. J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry, Theories and Models*, 2nd ed., John Wiley & Sons Ltd, Chichester (2004)
- [16] a) J.B. Foresman, Æ. Frisch, *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, 2nd Ed., Gaussian, Inc. Pittsburgh, PA.,USA (1996) b) Æ. Frisch, M. J. Frisch, G. W. Trucks, Gaussian 03 User's Reference, Gaussian, Inc. Carnegie, PA, USA (2003)
- [17] OriginPro 8 PR0 v8.0724 (B724), OriginLab corporation, (2007) <http://www.OriginLab.com>
- [18] Æ. Frisch, R. D. Dennington, T. A. Keith, J. Millam, A. B. Nielsen, A. J. Holder, J. Hiscocks, Gaussian 2007. Inc . GaussView Version, 4.1.2
- [19] J.D.Dunitz, *X-Ray analysis of the structure of Organic Molecules*, Verlag Helvetica Chimica Acta, CH-4010, Basel, Switzerland, (1995)
- [20] J. P. Glusker, M. Lewis, M. Rossi, *Crystal Structure Analysis for Chemists and Biologists (Methods in Stereochemical Analysis)* Wiley-VCH, New York, (1994), pag. 467-468
- [21] R. Cammi, B. Mennucci, J. Tomasi, Chapter 1: *Computational Modelling of the Solvent Effects on Molecular Properties: An Overview of the Polarizable Continuum Model (PCM) Approach Computational Chemistry in Reviews of Current Trends*. Ed. by Jerzy Leszczynski, Vol. 8, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. (2003)
- [22] F.Weinhold, C. R. Landis, *Valency and Bonding. A Natural Bond Orbital Donor–Acceptor Perspective*, Cambridge University Press, New York (2005)
- [23] E. D. Gledening, A. E. Reed, J. A. Carpenter, F. Weinhold, NBO Version 3.1.
- [24] A. Becke, K. Edgecombe, *J. Chem. Phys.* **92** (1990) 5397
- [25] B. Silvi, A. Savin, *Nature*, 371 (1994) 683.
- [26] S. Noury, X, Krokidis, F. Fuster, B. Silvi, *TopMod package* (1997)

- [27] R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, Oxford University Press, Oxford (1990); b) W. Klieger-Konig, R. F. W. Bader, T. H. Tag, *J Comput Chem* **3** (1982) 317.
- [28] U. Koch, P.L.A. Popelier, *J. Phys. Chem.*, **99** (1995) 9747.
- [29] P. Flükiger, H.P. Lüthi, S. Portmann, J. Weber *MOLEKEL 4.3*. Swiss Center for Scientific Computing, Manno, Switzerland (2000)
- [30] S.J.Grabowski, *Hydrogen Bonding. New Insights*, Springer, The Netherlands (2006)
- [31] A.Toro-Labbé, *Theoretical Aspects of Chemical Reactivity*, Elsevier B.V. (2007)
- [32] R.G. Parr, W. Yang, *Density-functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York (1989)
- [33] R. G. Parr, L. V. Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 1922.
- [34] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **163** (1988) 305.
- [35] A. Hocquet, A. Toro-Labbe', H. Chermette, *J. Mol. Struct.(Theochem)* **686** (2004) 213.
- [36] P. Politzer, J.S. Murray, *Molecular Electrostatic Potentials and Chemical Reactivity*, in *Reviews in Computational Chemistry*, Eds.: K.B. Lipkowitz, D.B. Boyd, Vol. 2, VCH, New York (1991)
- [37] P. Politzer, J.S. Murray, M.C. Concha, *Int. J. Quantum Chem.* **88** (2002) 19.
- [38] P. Sjoberg, J.S. Murray, T. Brinck, P. Politzer, *Can. J. Chem.* **68** (1990) 1440.
- [39] A. Toro-Labbé, P. Jaque, J. S. Murray, P. Politzer, *Chemical Physics Letters*, **407** (2005) 143
- [40] J.F. Janak, *Phys. Rev. B*, **18** (1978) 7165
- [41] R. Contreras, P. Fuentealba, M. Galván, P. Pérez, *Chem. Phys. Lett.* **304** (1999) 405.
- [42] S. Tasso, L. Bruno-Blanch, G. Estiu, *J. Mol Mod* , **7** (2001) 231.
- [43] S.Tasso, Tesis Doctoral, Requisitos farmacofóricos para la actividad antiepiléptica. del Acido Valproico y compuestos relacionados, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de la Plata, Argentina (2003)

- [44] L. Gavernet, M. J. Dominguez Cabrera, L. Bruno-Blanch, G. Estiu, *Bioorg. Med. Chem.* **15** (2007) 1556.

---

## CAPITULO 3

# ANÁLISIS CONFORMACIONAL DEL VPA Y DERIVADOS FUNCIONALES

---

*.....Para todo problema  
existe una solución sencilla,  
ingeniosa y errónea.....*

*Henry-Loi Mencken*



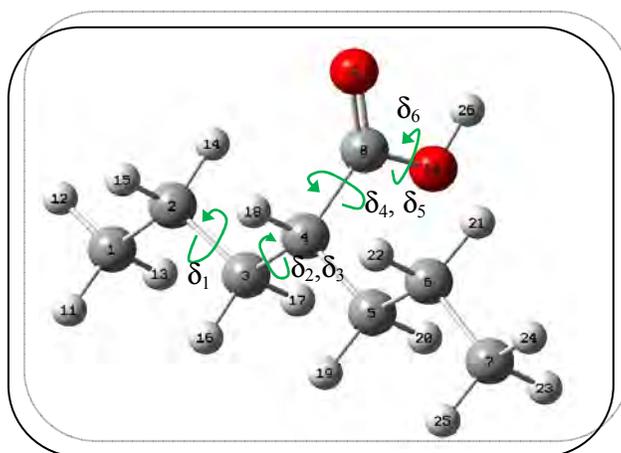
### 3.1 HIPERSUPERFICIE DE ENERGIA POTENCIAL (PES) DEL ACIDO VALPROICO Y ESTERES EN VACIO

En este capítulo se presentan los resultados del estudio de la hipersuperficie de energía potencial (PES) del Vpa y los esteres valproato de propilo (Prvpa), valproato de 1-Secbutanol (Secvpa), valproato de 1-Isobutanol (Isbvpa), Valproato de Isopentilo (Ispvpa) y Valproato de Bencilo (Benvpa).

Aquí se describen las características conformacionales de los mínimos globales y locales de cada estructura en vacío y solución destacando, según la ley de distribución de Maxwell-Boltzman, que estructuras contribuyen significativamente a los observables de cada molécula a 298 K.

#### 3.1.A. PROPIEDADES CONFORMACIONALES DEL ACIDO VALPROICO (Vpa)

En la estructura del Vpa (ver Figura 3.1) reconocemos cuatro ejes de rotación interna que pueden definir isómeros conformacionales: C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>8</sub>-O<sub>10</sub>. En esta estructura los ángulos torsionales analizados fueron  $\delta_1=C_1-C_2-C_3-C_4$ ,  $\delta_2=C_2-C_3-C_4-C_5$ ,  $\delta_3=C_2-C_3-C_4-C_8$ ,  $\delta_4=C_3-C_4-C_8=O_9$ ,  $\delta_5=H_{18}-C_4-C_8-O_9$  y  $\delta_6=O_9=C_8-O_{10}-H_{26}$



**Figura 3.1:** Ejes de rotación interna que definen isómeros conformacionales para el Vpa ( $\delta_1=C_1-C_2-C_3-C_4$ ,  $\delta_2=C_2-C_3-C_4-C_5$ ,  $\delta_3=C_2-C_3-C_4-C_8$ ,  $\delta_4=C_3-C_4-C_8=O_9$ ,  $\delta_5=H_{18}-C_4-C_8-O_9$  y  $\delta_6=O_9=C_8-O_{10}-H_{26}$ )

Partiendo de las 50 conformaciones sobre la PES obtenidas por dinámica molecular y luego optimizadas hasta el nivel B3LYP/6-31+G\*\*, concluimos que el Vpa presenta seis formas conformacionales de simetría  $C_1$ .

En la Tabla 3.1 se resumen los conformeros identificados, sus energías relativas incluyendo el término de la energía vibracional en el punto cero ( $\Delta E_{ZPE}$ ) calculados a nivel B3LYP/6-31+G\*\*, el arreglo espacial de los diedros  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\delta_3$ ,  $\delta_4$ ,  $\delta_5$ ,  $\delta_6$  y la población relativa a 298 K estimada usando  $\Delta E_{ZPE}$  y la Ec.2.1.

**Tabla 3.1:** Conformeros del Vpa,  $\Delta E_{ZPE}$  en  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , arreglo espacial de los diedros  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\delta_3$ ,  $\delta_4$ ,  $\delta_5$ , y  $\delta_6$  alrededor de los ejes de rotación interna identificados en el Vpa y población relativa a 298 K.

Conformeros	$\Delta E_{ZPE}^\dagger$	$\delta_1$	$\delta_2$	$\delta_3$	$\delta_4$	$\delta_5$	$\delta_6$	% Poblac. rel
TTG <sup>-</sup> A <sup>+</sup> CC	0	-177.1	176.1	-58.9	117.5	0	0	54.8
G <sup>-</sup> G <sup>-</sup> G <sup>-</sup> G <sup>-</sup> TC	2.01	-64.2	-62.3	-61.6	-64.1	176.7	0.04	24.5
TTG <sup>+</sup> A <sup>-</sup> A <sup>+</sup> C	2.51	-179.9	-174.9	63.3	-104.1	141.3	0.731	20.05
TG <sup>+</sup> TCA <sup>-</sup> C	10.93	176.3	62.8	-174.6	-26.3	-144.7	-1.2	0.7
TTG <sup>-</sup> G <sup>-</sup> TT	20.02	-178.1	174.6	-63.7	-61.4	-179.9	-179.9	0.02
TG <sup>+</sup> TTG <sup>+</sup> T	31.44	175.4	64.3	-168.7	156.1	39.1	179.6	0.0002

$^\dagger$ Energía absoluta de TTG<sup>-</sup>A<sup>+</sup>CC a B3LYP/6-31+G\*\*:  $-1220250.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

Según nuestros cálculos los conformeros mas estables a 298 K, TTG<sup>-</sup>A<sup>+</sup>CC, G<sup>-</sup>G<sup>-</sup>G<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TC, TTG<sup>+</sup>A<sup>-</sup>A<sup>+</sup>C, TG<sup>+</sup>TCA<sup>-</sup>C, presentan el grupo carboxilo synperiplanar ( $-1.2^\circ \leq \delta_6 \leq 0.7^\circ$ ). Los conformeros TTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TT y TG<sup>+</sup>TTG<sup>+</sup>T con  $\Delta E_{ZPE} > 20 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  tiene un  $\delta_6$  en arreglo antiperiplanar ( $\delta_5 = |179.9^\circ \pm 0.3^\circ|$ ).

Respecto del arreglo conformacional por rotación de enlaces C-C adyacentes al grupo carboxilo, en el estado conformacional mas estable del Vpa, TTG<sup>-</sup>A<sup>+</sup>CC, los enlaces C-C en la cadena propílica se presentan en un arreglo antiperiplanar ( $\delta_1 = -177.1^\circ$  y  $\delta_2 = -176.1^\circ$ ). Por su parte, la cadena propílica se dispone en un arreglo synclinal respecto al enlace C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> y en orientación anticlinal respecto al enlace C<sub>8</sub>=O<sub>9</sub> ( $\delta_3 = -58.9^\circ$  y  $\delta_4 = 117.5^\circ$

respectivamente), mientras el enlace C<sub>4</sub>-H<sub>18</sub> se dispone en un arreglo synperiplanar respecto al enlace C<sub>8</sub>=O<sub>9</sub> ( $\delta_5 = 0^\circ$ )

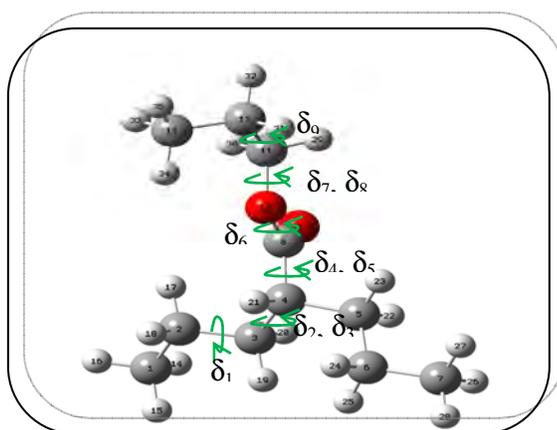
El segundo conformero del Vpa, G<sup>-</sup>G<sup>-</sup>G<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TC, difiere del TTG<sup>-</sup>A<sup>+</sup>CC en el valor de los ángulos  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\delta_4$  y  $\delta_5$ . Con una configuración synclinal para los diedros  $\delta_1$ ,  $\delta_2$  y  $\delta_4$  y un arreglo antiperiplanar para el diedro  $\delta_5$ , este conformero es 2.01 kJ.mol<sup>-1</sup> menos estables que el mínimo conformacional.

El conformero TTG<sup>+</sup>A<sup>-</sup>A<sup>+</sup>C, difiere del TTG<sup>-</sup>A<sup>+</sup>CC esencialmente en la conformación del eje H<sub>18</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-O<sub>9</sub> ( $\delta_5 = 141.3^\circ$ ) donde el H<sub>18</sub> no es coplanar a la región polar. Este isómero se predice que es 2.51 kJ.mol<sup>-1</sup> menos estable respecto del TG<sup>-</sup>A<sup>+</sup>CC.

Los conformeros TG<sup>+</sup>TCA<sup>-</sup>C, TTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TT, TG<sup>+</sup>TTG<sup>+</sup>T quienes según cálculos DFT son 10.9 kJ.mol<sup>-1</sup>, 20.0 kJ.mol<sup>-1</sup> y 31.4 kJ.mol<sup>-1</sup> menos estable respectivamente que el mínimo conformacional, conforman una población total menor al 1%. Este resultado permite caracterizar a este conjunto de estructuras a 298 K como de poca importancia respecto a su contribución sobre las propiedades estructurales y vibracionales del Vpa.

### 3.1.B. PROPIEDADES CONFORMACIONALES DEL VALPROATO DE PROPILO (Prvpa)

Por simple inspección de la estructura del Prvpa (Figura 3.2), es de esperar que esta molécula presente diferentes conformeros considerando el arreglo espacial de los átomos alrededor de los enlaces C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>8</sub>-O<sub>10</sub>, O<sub>10</sub>-C<sub>11</sub>, C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>.



**Figura 3.2:** Ángulos diedros que definen isómeros conformacionales en el Prvpa:  $\delta_1 = \text{C}_1\text{-C}_2\text{-C}_3\text{-C}_4$ ,  $\delta_2 = \text{C}_2\text{-C}_3\text{-C}_4\text{-C}_5$ ,  $\delta_3 = \text{C}_2\text{-C}_3\text{-C}_4\text{-C}_8$ ,  $\delta_4 = \text{C}_3\text{-C}_4\text{-C}_8\text{-O}_9$ ,  $\delta_5 = \text{H}_{21}\text{-C}_4\text{-C}_8\text{-O}_9$ ,  $\delta_6 = \text{O}_9\text{-C}_8\text{-O}_{10}\text{-C}_{11}$ ,  $\delta_7 = \text{C}_8\text{-O}_{10}\text{-C}_{11}\text{-C}_{12}$ ,  $\delta_8 = \text{C}_8\text{-O}_{10}\text{-C}_{11}\text{-H}_{29}$ ,  $\delta_9 = \text{O}_{10}\text{-C}_{11}\text{-C}_{12}\text{-C}_{13}$ .

Analizadas las conformaciones de los diedros  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\delta_3$ ,  $\delta_4$ ,  $\delta_5$ ,  $\delta_6$ ,  $\delta_7$ ,  $\delta_8$  y  $\delta_9$  en el espectro conformacional encontrado por dinámica molecular a nivel AM1 y optimizadas posteriormente hasta el nivel B3LYP/6-31+G\*\*; para el Prvpa encontramos seis conformeros no-degenerados de simetría  $C_1$ . En Tabla 3.2 se resumen los parámetros energéticos y estructurales de las conformaciones que, según nuestros cálculos, son mínimos global y locales sobre la PES del Prvpa.

**Tabla 3.2:** Conformeros del Prvpa,  $\Delta E_{ZPE}$ , en  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , arreglo espacial de los diedros  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\delta_3$ ,  $\delta_4$ ,  $\delta_5$ ,  $\delta_6$  y  $\delta_7$  y población relativa a 298 K

Conformeros	$\Delta E_{ZPE}^\dagger$	$\delta_1$	$\delta_2$	$\delta_3$	$\delta_4$	$\delta_5$	$\delta_6$	$\delta_7$	$\delta_8$	$\delta_9$	% Poblac. rel
<b>TTTG<sup>+</sup>TCTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup></b>	0	-177.4	172.9	167.4	81.6	-162.2	-1.2	179.8	-58.8	-64.4	54.8
<b>G<sup>-</sup>TG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TCTG<sup>-</sup>G<sup>+</sup></b>	0.80	-63.3	177.6	-60.7	-64.5	176.3	0.3	-178.3	-56.7	64.4	24.5
<b>G<sup>-</sup>TG<sup>-</sup>A<sup>+</sup>CCG<sup>-</sup>G<sup>+</sup>T</b>	4.22	-62.9	-175.8	-56.9	115.3	-2.6	-0.04	-88.6	34.5	-176.2	20.05
<b>TG<sup>+</sup>G<sup>-</sup>TG<sup>+</sup>CTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup></b>	6.70	-179.1	62.7	-66.8	152.9	34.7	-0.5	-179.2	-57.7	-64.5	0.7
<b>G<sup>+</sup>A<sup>-</sup>A<sup>+</sup>G<sup>-</sup>A<sup>-</sup>CTGT</b>	10.06	63.0	-96.3	140.9	88.1	-145.6	-1.6	179.7	-58.8	179.5	0.02
<b>A<sup>+</sup>G<sup>-</sup>G<sup>+</sup>G<sup>-</sup>TTTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup></b>	44.51	149.4	-59.9	64.4	-88.9	155.3	-174.9	-178.03	57.7	-63.3	0.0002

<sup>†</sup>Energía absoluta de TTTG<sup>+</sup>TCTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup> a B3LYP/6-31+G\*\*: -1529703.6  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

La exploración teórica DFT de la PES del Prvpa indica que solo 3 conformeros podrán ser observados a temperatura ambiente: TTTG<sup>+</sup>TCTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>, G<sup>-</sup>TG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TCTG<sup>-</sup>G<sup>+</sup>, G<sup>-</sup>TG<sup>-</sup>A<sup>+</sup>CCG<sup>-</sup>G<sup>+</sup>T y que los conformeros TG<sup>+</sup>G<sup>-</sup>TG<sup>+</sup>CTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>, G<sup>+</sup>A<sup>-</sup>A<sup>+</sup>G<sup>-</sup>A<sup>-</sup>CTGT, A<sup>+</sup>G<sup>-</sup>G<sup>+</sup>G<sup>-</sup>TTTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup> con energías relativas mayores a 6.7  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  no contribuyen prácticamente sobre las propiedades estructurales y espectroscópica del Prvpa a temperatura ambiente.

Respecto del arreglo conformacional por rotación de los enlaces C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> y C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, mientras en el mínimo global TTTG<sup>+</sup>TCTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup> los enlaces C-C se presentan en un arreglo antiperiplanar ( $\delta_1 = -177.4^\circ$ ,  $\delta_3 = 167.4^\circ$  y  $\delta_2 = 179.8^\circ$ ), cambios hacia una configuración synclinal ( $\delta_1 = -63.3^\circ$  y  $\delta_3 = -60.7^\circ$ ) de los enlaces en la cadena propilica (ver G<sup>-</sup>TG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TCTG<sup>-</sup>G<sup>+</sup>) deriva en un incremento energético ( $\Delta E_{ZPE}$ ) de 0.80  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Por su parte, en el conformeros G<sup>-</sup>TG<sup>-</sup>A<sup>+</sup>CCG<sup>-</sup>G<sup>+</sup>T, además de presentar los diedros  $\delta_1$  y  $\delta_3$  una configuración synclinal, el rearrreglo espacial de los enlaces formando los diedros  $\delta_4$ ,  $\delta_5$ ,  $\delta_7$  y  $\delta_9$  hacia

orientaciones anticlinal, synperiplanar, synclinal y antiperiplanar respectivamente deriva en  $\Delta E_{ZPE}=4.22 \text{ kJ.mol}^{-1}$ .

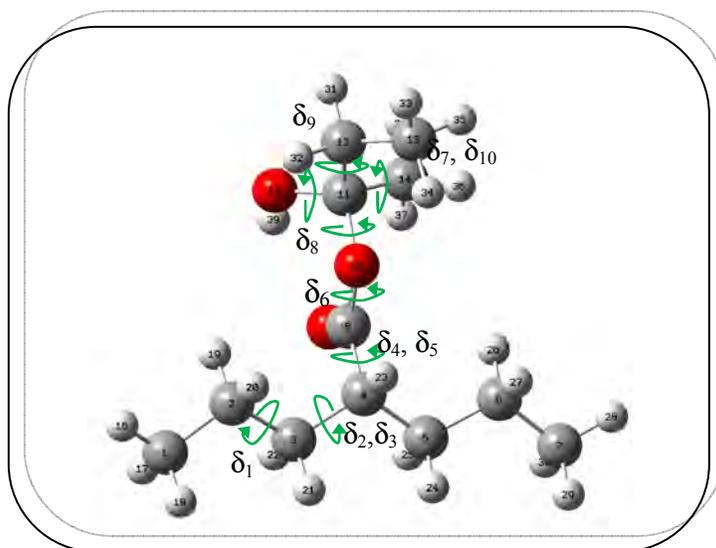
Considerando la conformación de los enlaces de la cadena propílica ( $C_3-C_4$  y  $C_4-H_{21}$ ) respecto de los enlaces en la región polar, en los isómeros más estables ( $TTTG^+TCTG^-G^-$  y  $G^-TG^-G^-TCTG^-G^+$ ) éstos son synclinal y antiperiplanar respecto del enlace  $C_8=O_9$ , ( $\delta_4= 81.6^\circ, -64.5^\circ$  y  $\delta_5=-162.2^\circ, 176.3^\circ$  respectivamente; Tabla 3.2). Por su parte, los enlaces del sustituyente acilo respecto del enlace éster ( $\delta_7$  y  $\delta_8$ ) en estos conformeros se disponen en una conformación exactamente opuesta. Los enlaces  $C_{11}-C_{12}$  y  $C_{11}-H_{29}$  vicinales a la región polar se presentan en una conformación antiperiplanar y synclinal respecto del enlace  $C_8-O_{10}$  ( $\delta_7= 179.8^\circ$  y  $-178.3^\circ$ ;  $\delta_8=-58.8^\circ$  y  $-57.7^\circ$ ).

Acercas de las propiedades conformacionales del esqueleto  $O_9=C_8-O_{10}$  los isómeros cuya  $\Delta E_{ZPE} \leq 10.06 \text{ kJ.mol}^{-1}$  presentan un grupo carboxilato synperiplanar ( $-1.6^\circ \leq \delta_6 \leq 0.3^\circ$ ). El conformero  $A^+G^-G^+G^-TTTG^-G^-$  con  $\delta_6$  en arreglo antiperiplanar ( $\delta_6= -174.9^\circ$ ) es la estructura de mayor energía relativa respecto del conformero  $TTTG^+TCTG^-G^-$  ( $\Delta E_{ZPE}=44.51 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ).

### 3.1.C. PROPIEDADES CONFORMACIONALES DEL VALPROATO DE SECBUTANOL (Secvpa)

En la molécula de Secvpa identificamos diez ángulos de torsión alrededor de los enlaces  $C_2-C_3$ ,  $C_3-C_4$ ,  $C_4-C_8$ ,  $C_8-O_{10}$ ,  $O_{10}-C_{11}$ ,  $C_{11}-O_{15}$ ,  $C_{11}-C_{12}$  y  $C_{11}-C_{14}$  que pueden definir distintos isómeros conformacionales (ver Figura 3.3).

Después de re-optimizar a nivel B3LYP/6-31G\*\* la trayectoria de configuraciones moleculares generadas por dinámica molecular previamente optimizadas a nivel AM1 para el Secvpa, encontramos 7 mínimos no-degenerados de simetría  $C_1$ . Datos energéticos y conformacionales de tales estructuras optimizadas sin restricciones a nivel B3LYP/6-31+G\*\* son resumidos en la Tabla 3.3. La ausencia de frecuencia imaginaria en resultados de cálculos de frecuencias sobre las geometrías finales confirman que tales isómeros son mínimo sobre la PES.



**Figura 3.3:** Ángulos diedros que definen isómeros conformacionales en el Secvpa:  $\delta_1 = C_1-C_2-C_3-C_4$ ,  $\delta_2 = C_2-C_3-C_4-C_5$ ,  $\delta_3 = C_2-C_3-C_4-C_8$ ,  $\delta_4 = C_3-C_4-C_8=O_9$ ,  $\delta_5 = H_{23}-C_4-C_8=O_9$ ,  $\delta_6 = O_9=C_8-O_{10}-C_{11}$ ,  $\delta_7 = C_8-O_{10}-C_{11}-O_{15}$ ,  $\delta_8 = O_{10}-C_{11}-O_{15}-H_{39}$ ,  $\delta_9 = O_{10}-C_{11}-C_{12}-C_{13}$  y  $\delta_{10} = O_{10}-C_{11}-C_{14}-H_{37}$

**Tabla 3.3:** Conforméros del Secvpa,  $\Delta E_{ZPE}$  en  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , disposición espacial de los diedros  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\delta_3$ ,  $\delta_4$ ,  $\delta_5$ ,  $\delta_6$ ,  $\delta_7$ ,  $\delta_8$ ,  $\delta_9$ ,  $\delta_{10}$  y población relativa estimada a 298 K.

Conforméros	$\Delta E_{ZPE}^\dagger$	$\delta_1$	$\delta_2$	$\delta_3$	$\delta_4$	$\delta_5$	$\delta_6$	$\delta_7$	$\delta_8$	$\delta_9$	$\delta_{10}$	%Poblac. rel.
TTG <sup>-</sup> G <sup>-</sup> TCG <sup>+</sup> G <sup>+</sup> G <sup>+</sup>	0	-177.3	175.3	-62.7	-66.5	175.3	0.9	49.6	-61.9	61.2	66.5	62.91
G <sup>+</sup> G <sup>+</sup> TG <sup>-</sup> TCG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> G <sup>+</sup>	4.21	-63.9	67.3	170.1	-82	161.4	0.8	48.8	-61	-63.5	64.3	11.64
TTG <sup>-</sup> CA <sup>-</sup> CG <sup>-</sup> G <sup>+</sup> TG <sup>-</sup>	4.44	-178.6	164.9	-70.3	-25.4	-144.1	-0.4	-47.6	59.9	176.3	-61.8	10.63
G <sup>+</sup> TG <sup>+</sup> A <sup>-</sup> CCG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> TG <sup>+</sup>	4.65	62.8	-178.5	56.4	-113.9	3.9	0.3	-49.4	-61.8	-179.2	62.7	9.76
G <sup>+</sup> G <sup>+</sup> TG <sup>-</sup> TCG <sup>-</sup> G <sup>+</sup> G <sup>+</sup> T	6.78	62.6	65.6	172.1	-75.1	167.9	0.2	-49.3	61.7	58.2	-176.8	4.16
TG <sup>-</sup> G <sup>+</sup> CA <sup>-</sup> CG <sup>-</sup> G <sup>+</sup> G <sup>+</sup> T	10.63	-176.9	-53.1	74.5	-3.9	-119.8	-0.4	-49.3	61.6	56.2	-177.4	0.89
TTG <sup>-</sup> A <sup>+</sup> CCTG <sup>-</sup> G <sup>-</sup> T	22.26	-178.7	-177.6	-63.7	116.01	-1.0	2.6	179.9	-63.3	-58.9	172.2	0.01

$^\dagger$ Energía absoluta de TTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TCG<sup>+</sup>G<sup>-</sup>G<sup>+</sup>G<sup>+</sup> a B3LYP/6-31+G<sup>\*\*</sup>:  $-1830375.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

Según nuestros cálculos la estructura correspondiente al mínimo global es el conforméromo TTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TCG<sup>+</sup>G<sup>-</sup>G<sup>+</sup>G<sup>+</sup>. En esta estructura los grupos  $C_1-C_2-C_3-C_4$ ,  $C_2-C_3-C_4-C_5$  y  $H_{23}-C_4-C_8-O_9$  presentan configuración antiperiplanar ( $\delta_1 = -177.3^\circ$ ,  $\delta_2 = 175.3^\circ$  y

$\delta_5=175.3^\circ$ ), las unidades  $C_2-C_3-C_4-C_8$ ,  $C_3-C_4-C_8=O_9$ ,  $C_8-O_{10}-C_{11}-O_{15}$ ,  $O_{10}-C_{11}-O_{15}-H_{39}$ ,  $O_{10}-C_{11}-C_{12}-C_{13}$  y  $O_{10}-C_{11}-C_{14}-H_{37}$  se orientan en una configuración synclinal ( $49.6^\circ \leq |\delta_3, \delta_4, \delta_7-\delta_{10}| \leq 66.5^\circ$ ) y el grupo carboxilato se presenta en conformación synperiplanar ( $\delta_6=0.9^\circ$ ). Según la ley de distribución de Maxwell-Boltzman la población relativa de este conformero es de 62.91% a 298 K.

El segundo conformero más estable del Secvpa es  $G^+G^+TG^-TCG^+G^-G^+$ . Este difiere del mínimo global en la conformación de los diedros  $\delta_1, \delta_2$  y  $\delta_3$  los cuales asumen una conformación synclinal y antiperiplanar respectivamente. Este mínimo local es 4.21  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  menos estable que  $TTG^-G^-TCG^+G^-G^+$  y según la ley de distribución de Maxwell-Boltzman, este se presenta a temperatura ambiente en una población conformacional igual a 11.6%.

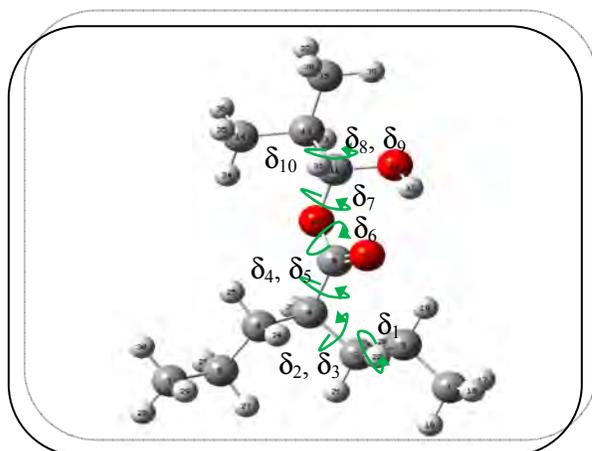
Otros conformeros presentes a temperatura ambiente en una población conformacional mayor al 10 % son  $TTG^-CA^-CG^-G^+TG^-$  y  $G^+TG^+A^-CCG^+G^-TG^+$ . Estos difieren principalmente de los anteriores en la configuración de los diedros  $\delta_4, \delta_5$  y  $\delta_9$  (ver Tabla 3.3). Los cálculos realizados a nivel B3LYP/6-31+G\*\* indican que estos son 4.44  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  y 4.65  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  menos estables que el conformero  $TTG^-G^-TCG^+G^-G^+$ .

Por otro lado, configuraciones de los diedros  $\delta_4$  y  $\delta_5$  synperiplanar y anticlinal o vicerversa, junto a configuraciones antiperiplanar para los diedros  $\delta_7$  y  $\delta_{10}$  definen estructuras como  $TG^-G^+CA^-CG^-G^+G^+T$ ,  $TTG^-A^+CCTG^-G^-T$  con  $\Delta E_{ZPE} \geq 10.63 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Las propiedades de estos conformeros no aportan significativamente a las propiedades espectroscópicas del Secvpa a temperatura ambiente (% población relativa a 298 K menor al 1%).

### 3.1.D. PROPIEDADES CONFORMACIONALES DEL VALPROATO DE 1-ISOBUTANOL (Isbvpa)

Para el Isbvpa se reconocen diez ángulos de torsión alrededor de los enlaces  $C_2-C_3$ ,  $C_3-C_4$ ,  $C_4-C_8$ ,  $C_8-O_{10}$ ,  $O_{10}-C_{11}$ ,  $C_{11}-O_{12}$  y  $C_{11}-C_{13}$  que pueden definir distintos isómeros conformacionales (ver Figura 3.4).

Después de re-optimizar a nivel B3LYP/6-31G\*\* la trayectoria de configuraciones moleculares generadas por dinámica molecular para el Isbvpa, encontramos 7 mínimos no-degenerados de simetría  $C_1$ . Datos energéticos y conformacionales de tales estructuras optimizadas sin restricciones a nivel B3LYP/6-31+G\*\* son resumidos en la Tabla 3.4. La ausencia de frecuencia imaginaria en resultados de cálculos de frecuencias sobre las geometrías finales confirma que tales isómeros son mínimo sobre la PES.



**Figura 3.4:** Ángulos diedros que definen isómeros conformacionales en el Isbvpa:  $\delta_1 = C_1-C_2-C_3-C_4$ ,  $\delta_2 = C_2-C_3-C_4-C_5$ ,  $\delta_3 = C_2-C_3-C_4-C_8$ ,  $\delta_4 = C_3-C_4-C_8=O_9$ ,  $\delta_5 = H_{23}-C_4-C_8=O_9$ ,  $\delta_6 = O_9=C_8-O_{10}-C_{11}$ ,  $\delta_7 = C_8-O_{10}-C_{11}-O_{12}$ ,  $\delta_8 = O_{10}-C_{11}-O_{12}-H_{32}$ ,  $\delta_9 = O_{10}-C_{11}-C_{13}-C_{15}$  y  $\delta_{10} = O_{12}-C_{11}-C_{13}-C_{14}$

**Tabla 3.4:** Conformeros del Isbvpa,  $\Delta E_{ZPE}$  en  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , arreglo espacial de los diedros  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\delta_3$ ,  $\delta_4$ ,  $\delta_5$ ,  $\delta_6$ ,  $\delta_7$ ,  $\delta_8$ ,  $\delta_9$ ,  $\delta_{10}$  y población relativa estimada a 298 K.

Conformeros	$\Delta E_{ZPE}^\dagger$	$\delta_1$	$\delta_2$	$\delta_3$	$\delta_4$	$\delta_5$	$\delta_6$	$\delta_7$	$\delta_8$	$\delta_9$	$\delta_{10}$	%Pobl. rel.
TTG <sup>-</sup> G <sup>-</sup> TCG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> TT	0	-178.8	173.0	-66.1	-46.9	-166.5	-3.4	63.0	-67.9	-179.3	177.1	43.8
TTG <sup>+</sup> A <sup>+</sup> CCG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> TT	4.21	-176.9	175.9	-58.9	115.9	-1.5	-1.7	62.8	-68.6	-178.9	177.4	25.92
G <sup>+</sup> TTG <sup>+</sup> TCG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> G <sup>+</sup> T	4.44	64.8	-175.7	162.7	60.2	179.7	-2.2	62.8	-68.5	64.3	-174.6	15.84
TG <sup>-</sup> G <sup>+</sup> A <sup>-</sup> TCG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> G <sup>-</sup>	4.65	-179.9	-60.8	64.8	-101.0	144.4	-2.2	63.1	-69.3	-65.1	-69.1	14.20
TTG <sup>-</sup> G <sup>-</sup> TCA <sup>+</sup> G <sup>-</sup> TT	6.78	-176.9	175.8	-62.2	-67.1	174.7	7.3	92.6	64.1	-177.4	179.1	0.24
TG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> G <sup>-</sup> CA <sup>+</sup> G <sup>+</sup> G <sup>-</sup>	10.63	-179.4	-63.5	-66.3	-78.7	34.0	5.8	93.1	65.1	-63.1	-67.4	0.003
TG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> A <sup>-</sup> CCG <sup>-</sup> G <sup>+</sup> TT	22.26	179.3	56.5	-73.0	-94.1	19.3	-8.7	-67.2	-63.1	170.9	173.3	$6.3 \cdot 10^{-6}$

<sup>†</sup>Energía absoluta de TTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TCG<sup>+</sup>G<sup>-</sup>TT a nivel B3LYP/6-31+G\*\*:  $-1830806.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

Según nuestros cálculos la estructura correspondiente al mínimo global es el isómero  $\text{TTG}^-\text{G}^-\text{TCG}^+\text{G}^-\text{TT}$ . En esta estructura los diedros  $\delta_1, \delta_2, \delta_5, \delta_9, \delta_{10}$  presentan configuración antiperiplanar ( $166.5 \leq |\delta_1, \delta_2, \delta_5, \delta_9, \delta_{10}| \leq 179.3$ ), los ángulos  $\delta_3, \delta_4, \delta_7$  y  $\delta_8$  se orientan en una configuración synclinal ( $46.9 \leq |\delta_3, \delta_4, \delta_7, \delta_8| \leq 67.9$ ) y el grupo carboxilato se presenta en conformación synperiplanar ( $\delta_6 = -3.4^\circ$ ). Según la ley de distribución de Maxwell-Boltzman la población relativa de este conformero es de 43.8% a 298 K.

Otros conformeros presentes a temperatura ambiente en una población conformacional mayor al 10 % son  $\text{TTG}^-\text{A}^+\text{CCG}^+\text{G}^-\text{TT}$ ,  $\text{G}^+\text{TTG}^+\text{TCG}^+\text{G}^-\text{G}^+\text{T}$ ,  $\text{TG}^-\text{G}^+\text{A}^-\text{TCG}^+\text{G}^-\text{G}^-\text{G}^-$  (ver Tabla 3.4). Los cálculos a nivel B3LYP/6-31+G\*\* indican que estos son  $4.21 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,  $4.44 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  y  $4.65 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  menos estables que el  $\text{TTG}^-\text{G}^-\text{TCG}^+\text{G}^-\text{TT}$ .

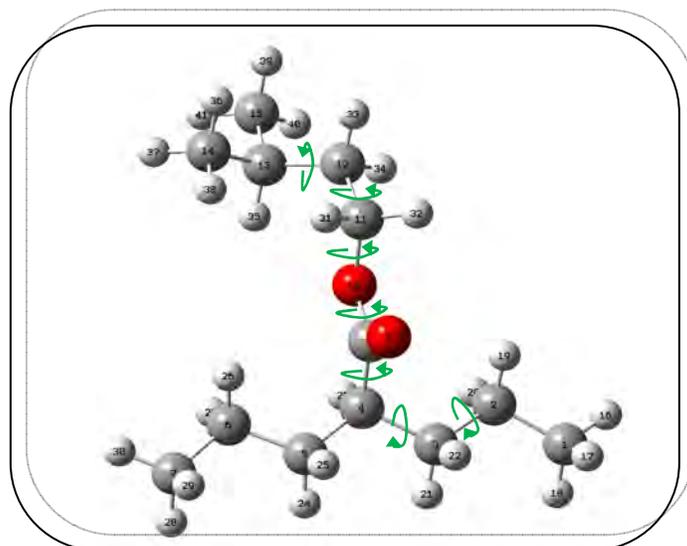
### 3.1.E. PROPIEDADES CONFORMACIONALES DEL VALPROATO DE ISOPENTILO (Ispvpa)

Investigando la PES del Ispvpa por D.M. y optimizando las distintas conformaciones usando B3LYP/6-31G\*\* y B3LYP/6-31+G\*\* encontramos para esta molécula 7 mínimos no equivalentes pertenecientes al grupo de simetría  $C_1$ .

Los nombres de los conformeros, la energías relativas incluyendo el término de energía vibracional en el punto cero ( $\Delta E_{\text{ZPE}}$ ), los valores de los ángulos de torsión alrededor de los ejes de rotación identificados (ver Figura 3.5) y la población relativa a 298 K se resumen en la Tabla 3.5

La ausencia de frecuencias imaginarias a nivel B3LYP/6-31+G\*\* indica que las conformaciones identificadas son mínimos en la PES del Ispvpa siendo  $\text{TTG}^-\text{G}^-\text{TCTG}^+\text{T}$  el mínimo global.

Teniendo en cuenta los valores de los diedros en  $\text{TTG}^-\text{G}^-\text{TCTG}^+\text{T}$ , a partir de la Tabla 3.5 se puede observar, que una configuración synclinal para el diedro  $\delta_2$  y antiperiplanar para el diedro  $\delta_3$  en  $\text{TG}^-\text{TG}^+\text{TCTG}^+\text{T}$  ( $\delta_2 = -69.7^\circ$  y  $\delta_3 = 167.5^\circ$ ) aumenta la energía electrónica del mínimo en  $3.21 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ .



**Figura 3.5:** Enlaces rotables y ángulos diedros que definen isómeros conformacionales en el Ispvpa ( $\delta_1=C_1-C_2-C_3-C_4$ ,  $\delta_2=C_2-C_3-C_4-C_5$ ,  $\delta_3=C_2-C_3-C_4-C_8$ ,  $\delta_4=C_3-C_4-C_8=O_9$ ,  $\delta_5=H_{23}-C_4-C_8=O_9$ ,  $\delta_6=O_9=C_8-O_{10}-C_{11}$ ,  $\delta_7=C_8-O_{10}-C_{11}-C_{12}$ ,  $\delta_8=O_{10}-C_{11}-C_{12}-C_{13}$ ,  $\delta_9=C_{11}-C_{12}-C_{13}-C_{15}$ )

**Tabla 3.5:** Confórmeros del Ispvpa,  $\Delta E_{ZPE}$  en  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , orientación de los diedros  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\delta_3$ ,  $\delta_4$ ,  $\delta_5$ ,  $\delta_6$ ,  $\delta_7$ ,  $\delta_8$ ,  $\delta_9$  y población relativa estimada a 298 K.

Confórmeros	$\Delta E_{ZPE}^\dagger$	$\delta_1$	$\delta_2$	$\delta_3$	$\delta_4$	$\delta_5$	$\delta_6$	$\delta_7$	$\delta_8$	$\delta_9$	%Pobl.rel.
<b>TTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TCTG<sup>+</sup>T</b>	0.00	-177.5	175.4	-62.7	-62.8	178.6	0.4	179.1	63.3	-172.6	60.01
<b>TG<sup>-</sup>TG<sup>+</sup>TCTG<sup>+</sup>T</b>	3.21	-176.9	-69.7	167.5	85.3	-158.7	-0.8	-177.8	63.8	-172.9	16.58
<b>TTG<sup>-</sup>A<sup>+</sup>CCTG<sup>+</sup>G<sup>-</sup></b>	3.28	-176.8	176.1	-58.4	117.4	0.1	-0.7	179.4	-64.0	-63.9	16.15
<b>G<sup>+</sup>G<sup>+</sup>GA<sup>+</sup>A<sup>-</sup>CGTT</b>	7.13	78.6	59.1	-66.1	93.5	-141.7	-1.0	-89.1	178.9	-172.6	3.46
<b>G<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TG<sup>-</sup>TCTG<sup>+</sup></b>	7.89	77.4	69.5	-168.1	-79.8	163.8	1.3	-178.1	-178.5	64.5	2.55
<b>TG<sup>+</sup>G<sup>+</sup>G<sup>+</sup>G<sup>-</sup>CTTG<sup>-</sup></b>	9.88	179.6	62.3	67.1	80.5	-32.4	0.0	-178.8	-174.9	-62.8	1.15
<b>TA<sup>-</sup>A<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TCCG<sup>-</sup>G<sup>-</sup></b>	15.79	178.7	-97.2	140.5	86.9	-156.8	-0.9	-88.9	-59.7	-63.1	0.11

$^\dagger$ Energía absoluta de **TTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TCTG<sup>+</sup>T** a B3LYP/6-31+G<sup>\*\*</sup>:  $-1736013.2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

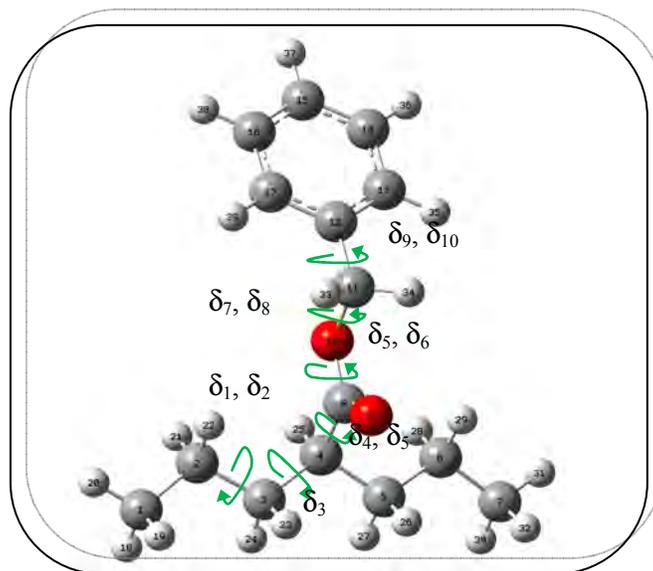
Por otro lado se ve que configuraciones espaciales con  $\delta_4=117.4^\circ$ ,  $\delta_5=0.1^\circ$  y  $\delta_9=-63.9^\circ$  en **TTG<sup>-</sup>A<sup>+</sup>CCTG<sup>+</sup>G<sup>-</sup>** indican una estructura  $3.28 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  menos estable que **TTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TCTG<sup>+</sup>T**. Siendo el porcentaje de población relativa a 298 K para **TTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TCTG<sup>+</sup>T**, **TG<sup>-</sup>TG<sup>+</sup>TCTG<sup>+</sup>T**, **TTG<sup>-</sup>A<sup>+</sup>CCTG<sup>+</sup>G<sup>-</sup>** mayor a 10% (ver Tabla 3.5), se espera que estas formas

conformacionales contribuyan significativamente en la descripción de las propiedades espectroscópicas del Ispvpa a 298 K.

### 3.1.F. PROPIEDADES CONFORMACIONALES DEL VALPROATO DE BENCILO (Benvpa)

Identificando a los enlaces C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, O<sub>10</sub>-C<sub>11</sub> y C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub> como enlaces rotacionales en Benvpa (ver Figura 3.6), la exploración teórica de la PES del Benvpa construida por D.M. y refinada a nivel DFT indican que solo 5 conformeros podrán ser observados a temperatura ambiente: TG<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TCG<sup>-</sup>TG<sup>-</sup>, TG<sup>+</sup>A<sup>-</sup>CCA<sup>-</sup>A<sup>+</sup>A<sup>-</sup>T, G<sup>+</sup>G<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TCA<sup>+</sup>A<sup>-</sup>A<sup>+</sup>, TG<sup>+</sup>CA<sup>+</sup>CG<sup>+</sup>TG<sup>+</sup> y TG<sup>-</sup>A<sup>+</sup>A<sup>-</sup>CA<sup>+</sup>A<sup>-</sup>G<sup>-</sup> (ver Tabla 3.6).

La ausencia de frecuencias imaginarias a nivel B3LYP/6-31+G\*\* caracterizan a las distintas conformaciones como mínimos en la PES del Benvpa siendo TTG<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TCG<sup>-</sup>TG<sup>-</sup> el mínimo global.



**Figura 3.6:** Enlaces rotacionales y ángulos diedros que definen isómeros conformacionales en el Benvpa ( $\delta_1$ =C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,  $\delta_2$ =C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>,  $\delta_3$ =C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>,  $\delta_4$ =C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>=O<sub>9</sub>,  $\delta_5$ =H<sub>23</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-O<sub>9</sub>,  $\delta_6$ =O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-O<sub>10</sub>-C<sub>11</sub>,  $\delta_7$ =C<sub>8</sub>-O<sub>10</sub>-C<sub>11</sub>-O<sub>15</sub>,  $\delta_8$ =O<sub>10</sub>-C<sub>11</sub>-O<sub>15</sub>-H<sub>39</sub>,  $\delta_9$ =O<sub>10</sub>-C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>-C<sub>13</sub> y  $\delta_{10}$ =O<sub>10</sub>-C<sub>11</sub>-C<sub>14</sub>-H<sub>37</sub>)

**Tabla 3.6:** Conformeros del Benvpa,  $\Delta E_{ZPE}$  en  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , orientación de los diedros  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\delta_3$ ,  $\delta_4$ ,  $\delta_5$ ,  $\delta_6$ ,  $\delta_7$ ,  $\delta_8$ ,  $\delta_9$  y población relativa estimada a 298 K.

Conformeros	$\Delta E_{ZPE}^\dagger$	$\delta_1$	$\delta_2$	$\delta_3$	$\delta_4$	$\delta_5$	$\delta_6$	$\delta_7$	$\delta_8$	$\delta_9$	$\delta_{10}$	%Poblac. rel.
TTG <sup>+</sup> G <sup>+</sup> TCG <sup>-</sup> TG <sup>-</sup> T	0	177.0	-175.5	62.6	61.3	179.9	0.0	-58.5	-179.9	-89.9	179.7	49.89
TTG <sup>+</sup> A <sup>-</sup> CCA <sup>-</sup> A <sup>+</sup> A <sup>-</sup> T	2.21	177.0	-175.4	59.3	-117.7	-0.3	0.6	-147.8	92.3	-92.7	179.6	20.61
G <sup>+</sup> TG <sup>+</sup> G <sup>+</sup> TCA <sup>+</sup> A <sup>-</sup> A <sup>+</sup> T	3.55	64.7	-175.8	62.6	58.8	178.4	-0.1	145.8	-94.4	90.8	-179.6	12.06
TG <sup>-</sup> G <sup>+</sup> CA <sup>+</sup> CG <sup>+</sup> TG <sup>+</sup> T	4.38	179.2	-62.2	69.9	25.8	144.6	0.9	59.1	-179.4	88.0	-179.4	8.64
TG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> A <sup>+</sup> A <sup>-</sup> CA <sup>+</sup> A <sup>-</sup> G <sup>-</sup> T	4.76	179.5	60.5	-64.9	98.1	-147.1	-1.9	147.9	-92.2	-87.5	179.4	7.42
G <sup>-</sup> ATG <sup>+</sup> TCG <sup>+</sup> TAT	10.23	-64.0	-147.4	-162.0	-80.2	163.8	0.7	58.6	-179.9	-91.0	179.4	0.83
TG <sup>-</sup> G <sup>-</sup> G <sup>+</sup> CA <sup>+</sup> A <sup>-</sup> G <sup>-</sup> T	11.29	178.5	60.7	-69.1	-60.2	52.2	-0.9	147.4	-92.9	-87.9	179.5	0.54
G <sup>+</sup> G <sup>+</sup> G <sup>-</sup> G <sup>-</sup> CG <sup>+</sup> TG <sup>-</sup> T	27.48	76.3	56.7	-75.3	-71.1	40.2	-0.3	59.6	-178.8	89.9	-179.5	0.00

<sup>†</sup>Energía absoluta de TTG<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TCG<sup>-</sup>TG<sup>-</sup>T a B3LYP/6-31+G<sup>\*\*</sup>:  $-1929835.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

En el mínimo global TTG<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TCG<sup>-</sup>TG<sup>-</sup>T los enlaces C-C de la cadena propílica se encuentran en un arreglo antiperiplanar ( $\delta_1=177.0^\circ$  y  $\delta_2=-175.4^\circ$ ) y en orientación synclinal ( $\delta_3=62.6^\circ$  y  $\delta_4=61.3^\circ$ ) respecto de la región polar. Además se predice una configuración antiperiplanar para el enlace C<sub>4</sub>-H<sub>25</sub> ( $\delta_5=179.9^\circ$ ) respecto del enlace C<sub>8</sub>=O<sub>9</sub>, mientras este último se dispone en conformación synperiplanar ( $\delta_6=0^\circ$ ) al enlace O<sub>10</sub>-C<sub>11</sub>.

En cuanto a la conformación de los enlaces del sustituyente acilo respecto de la región polar, mientras los enlaces C<sub>11</sub>-H<sub>34</sub> y C<sub>12</sub>-C<sub>13</sub> se disponen en configuración synclinal ( $\delta_7=-58.5^\circ$  y  $\delta_9=-89.9^\circ$ ) al enlace O<sub>10</sub>-C<sub>11</sub>, el enlace C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub> se orienta en configuración antiperiplanar respecto de este último ( $\delta_8=-179.9^\circ$ ).

En comparación con lo predicho para TTG<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TCG<sup>-</sup>TG<sup>-</sup>T, en la Tabla 3.6 se indica que la estructura con el diedro  $\delta_5$  en orientación synperiplanar ( $\delta_5=-0.3^\circ$ ) y los ángulos  $\delta_4$  y  $\delta_7 - \delta_9$  en orientación anticlinal ( $\delta_4=-117.7^\circ$  y  $92.3^\circ \leq |\delta_7 - \delta_9| \leq 147.8^\circ$ ) define un mínimo local  $2.21 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  menos estable que el TTG<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TCG<sup>-</sup>TG<sup>-</sup>T.

Por su parte, el conformero G<sup>+</sup>TG<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TCA<sup>+</sup>A<sup>-</sup>A<sup>+</sup>T con los enlaces en las regiones hidrofóbicas en conformación clinal ( $58.8^\circ \leq \delta_1 - \delta_4 \leq 64.7^\circ$  y  $90.8^\circ \leq |\delta_7 - \delta_8| \leq 145.8^\circ$  respectivamente) es otro mínimo local con un  $\Delta E_{ZPE}=3.55 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  respecto de TTG<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TCG<sup>-</sup>TG<sup>-</sup>T.

Según nuestros cálculos, los conformeros  $TG^-G^+CA^+CG^+TG^+T$ ,  $TG^+G^-A^+A^-CA^+A^-G^-T$ ,  $G^-A^-TG^+TCG^+TA^-T$ ,  $TG^-G^-G^+CA^+A^-G^-T$  y  $G^+G^+G^-G^-CG^+TG^-T$  cuya población relativa a 298 K es menor al 10% no se asumen como importantes para la interpretación de las propiedades espectroscópicas del Benvpa a temperatura ambiente.

### **3.2. EFECTO DEL SOLVENTE SOBRE LAS PROPIEDADES CONFORMACIONALES DEL ACIDO VALPROICO (Vpa) Y ESTERES**

La introducción de una molécula de soluto en un solvente polar produce una serie de efectos de orientación e inducción de momentos dipolares sobre ambos sistemas. El resultado de dichos efectos es que el solvente se polariza a causa de la distribución de carga del soluto. Este hecho se conoce como la respuesta del soluto (campo de reacción) a la polarización del solvente.

La polarización del solvente en la región que rodea a la molécula del soluto, genera un campo eléctrico el cual distorsiona la función de onda electrónica del soluto con respecto a la función de onda de la molécula aislada. Este hecho produce un momento dipolar inducido que se suma al momento dipolar permanente de la molécula aislada. En consecuencia, la función de onda electrónica molecular y todas las propiedades moleculares en disolución diferirán en mayor o menor extensión de las obtenidas en fase gaseosa.

De las consideraciones anteriores resulta evidente que el comportamiento conformacional de un conjunto de estructuras en vacío no siempre será representativo del que existe en solución [1]. Por lo tanto, en esta sección reportamos los efectos del solvente sobre la estabilidad de los conformeros del Vpa y esteroides en solución acuosa. Los resultados que se discuten fueron obtenidos a partir de la metodología del campo de reacción autoconsistente PCM a nivel B3LYP/6-31+G\*\*.

La identificación de las estructuras estables en presencia del potencial electrostático del agua, se realizó optimizando sin ninguna restricción las estructuras conformacionales optimizadas en fase gaseosa al mismo nivel de teoría.

Usando PCM, la energía electrónica de una molécula en solución es igual a la energía SCF más el término no electrostático de la energía libre de solvatación (energía de

cavitación más energía de dispersión-repulsión) [2]. Además y como una cuantificación del grado de redistribución de carga de las distintas estructuras en solución acuosa, en esta sección reportamos el cambio en el momento dipolar ( $\Delta\mu$ ) de las estructuras al variar las condiciones de modelado ( $\Delta\mu = \mu_{\text{solución}} - \mu_{\text{vacío}}$ ).

### 3.2.A. PREFERENCIA CONFORMACIONAL DEL VPA Y ESTERES EN SOLUCIÓN

La energía de estabilización de las distintas conformaciones del Vpa y esterés en solución ( $\Delta E_{\text{sol}}$ ), su momento dipolar en solución ( $\mu_{\text{sol}}$ ), la energía relativa en solución ( $\Delta E_{\text{ZPE}}$ ), la población relativa estimada a 298 K usando  $\Delta E_{\text{ZPE}}$  y  $\Delta\mu$  se presentan en Tabla 3.7. Los términos energéticos analizados incluyen la energía vibracional a 0 K.

Los valores de los ángulos diedros alrededor de los enlaces rotacionales en las distintas estructuras en solución no se reportan dado que estos no distan mucho de los observados en vacío ( $0.1^\circ \leq |\Delta\delta_i| \leq 4^\circ \forall i = 1, 2, \dots$ ).

**Tabla 3.6:** Energía de estabilización ( $\Delta E_{\text{sol}}$ ), momentos dipolares ( $\mu_{\text{sol}}$ ), energía relativa ( $\Delta E_{\text{ZPE}}$ ), población relativa a 298 K y cambio en el momento dipolar ( $\Delta\mu$ ) de las distintas conformaciones del Vpa y esterés al variar las condiciones de modelado. Energías en  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,  $\mu$  y  $\Delta\mu$  en Debye (D).

Conformaciones	$\Delta E_{\text{sol}}$	$\mu_{\text{sol}}$ (Debye)	$\Delta E_{\text{ZPE}}$	$\Delta\mu$ (Debye)	%Poblac.rel.
<b>Vpa</b>					
<b>TG<sup>-</sup>A<sup>+</sup>CC</b>	-49.04	2.55	0.00	0.74	67.5
<b>TG<sup>+</sup>A<sup>-</sup>A<sup>+</sup>C</b>	-47.49	2.21	3.56	0.62	16.2
<b>G<sup>-</sup>G<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TC</b>	-47.56	2.21	3.99	0.69	13.6
<b>TG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TT</b>	-60.10	6.11	8.96	0.62	1.9
<b>TTCA<sup>-</sup>C</b>	-48.98	2.48	10.98	0.60	0.8
<b>TTTG<sup>+</sup>T</b>	-51.25	6.33	29.23	0.38	0.09
<b>Prvpa</b>					
<b>TTG<sup>+</sup>TCTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup></b>	-25.68	2.97	0.00	0.95	72.6
<b>G<sup>-</sup>G<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TCTG<sup>-</sup>G<sup>+</sup></b>	-23.15	2.91	3.97	0.90	14.8
<b>G<sup>-</sup>G<sup>-</sup>A<sup>+</sup>CCG<sup>-</sup>G<sup>+</sup>T</b>	-24.99	2.67	5.82	0.76	7.0
<b>TG<sup>-</sup>TG<sup>+</sup>CTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup></b>	-25.01	2.96	7.90	0.72	3.1
<b>G<sup>+</sup>A<sup>+</sup>G<sup>-</sup>A<sup>-</sup>CTGT</b>	-27.95	2.90	8.42	0.77	2.5

$A^+G^+G^-TT^-G^-G^-$	-39.37	6.02	31.45	0.77	0.0
<b>Secvpa</b>					
$TG^-G^-TCG^+G^-G^+G^+$	-31.88	2.87	0.00	0.66	77.1
$TG^-CA^-CG^-G^+TG^-$	-32.40	2.50	3.62	0.50	18.1
$G^+TG^-TCG^-G^+G^+T$	-30.48	2.80	8.61	0.38	2.4
$G^+G^+A^-CCG^+G^-TG^+$	-27.04	2.80	9.57	0.57	1.7
$TG^-A^+CCTG^-GT$	-30.50	2.32	12.76	0.50	0.5
$TG^+CA^-CG^-G^+G^+T$	-28.25	2.84	14.90	0.53	0.2
$G^+TG^-TCG^+G^-G^+G^+$	-19.93	2.58	16.46	0.46	0.1
<b>Isbvpa</b>					
$TTG^-G^-TCG^+G^-TT$	-19.32	2.84	0.00	0.65	55.4
$TTG^-G^-TCA^+G^-TT$	-29.89	2.78	2.42	0.60	21.0
$TTG^-A^+CCG^+G^-TT$	-16.88	2.68	3.75	0.47	12.3
$TG^-G^+ATCG^+G^-G^-G^-$	-17.30	2.58	4.84	0.46	8.0
$G^+TTG^+TCG^+G^-G^+T$	-14.86	2.54	7.00	0.36	3.2
$TG^+G^-G^-G^+CA^+G^+G^-G^-$	-23.98	2.66	19.23	0.24	0.06
$TG^+G^-A^-CCG^+G^-TT$	-34.80	3.37	23.78	0.27	0.03
<b>Ispvpa</b>					
$TG^-G^-TCTG^+T$	-26.14	3.00	0.00	0.98	50.2
$TTG^+TCTG^+T$	-26.59	2.86	2.46	0.80	18.7
$TTG^-TCTTG^+$	-31.31	2.95	2.76	0.88	16.6
$TG^-A^+CCTG^+G^-$	-24.18	2.92	4.96	0.76	6.9
$TG^-A^+A^-CG^-TT$	-27.84	2.23	5.91	0.68	4.7
$TG^-G^+G^-CTTG^-$	-28.80	2.89	7.06	0.67	3.0
$TA^+G^+TCG^-G^-G^-$	-26.43	2.70	16.32	0.65	0.1
<b>Benvpa</b>					
$TTG^+G^+TCG^-TG^-T$	-40.29	2.96	0.00	0.84	79.1
$TG^-G^+CA^+CG^+TG^+T$	-41.18	2.86	4.19	0.83	14.7
$G^-A^-TG^+TCG^+TA^-T$	-42.65	2.94	8.64	0.84	2.5
$TTG^+A^-CCA^-A^+A^-T$	-34.09	2.61	9.35	0.83	1.8
$TG^+G^-A^+A^-CA^+A^-GT$	-34.32	2.45	11.57	0.84	0.8
$G^+TG^+G^+TCA^+A^+A^+T$	-33.33	2.48	11.58	0.76	0.8
$TG^-G^-G^+CA^+A^-GT$	-39.28	2.55	14.01	0.68	0.3
$G^+G^+G^-G^-CG^+TG^-T$	-43.53	3.23	25.77	0.62	0.09

Según nuestros cálculos valores de  $\Delta E_{sol} < 0$   $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  indican que todas los confórmeros del Vpa y esteres experimentan estabilización energética en solución acuosa. Respecto a la magnitud de  $\Delta E_{sol}$ , las tendencias en la Tabla 3.6 indican que las estructuras

más estabilizadas en solución presentan relativamente alto  $\mu_{\text{sol}}$ . Lo opuesto parece ser válido para estructuras con bajo  $\mu_{\text{sol}}$ .

Respecto a las estructuras que se predicen como mínimos globales en solución ( $\Delta E_{\text{ZPE}}=0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) estas se corresponden con las observadas como más estables en vacío. Según nuestros cálculos y siguiendo la relación de cambio  $\Delta E_{\text{ZPE}}$  y  $\Delta\mu$  en Tabla 3.6 es posible derivar que las conformaciones que son mínimos en presencia del potencial electrostático del agua experimentan una importante redistribución de carga en solución ( $\Delta\mu$  es alto). De esta última observación se puede concluir que conformeros con  $\Delta E_{\text{ZPE}}$  bajo son aquellos que experimentan mayores variaciones en sus momentos dipolares.

### 3.3 REFERENCIAS:

- [1] [1] C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 3rd ed., Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim (2003)
- [2] [2] Æ. Frisch, M. J. Frisch, G. W. Trucks, *Gaussian 03 User's Reference*, Gaussian, Inc. Carnegie, PA, USA. (2003)

---

# CAPITULO 4

## ANÁLISIS CONFORMACIONAL DE LAS AMIDAS DEL VPA

---

*“No importa lo que hagas, en tanto que cambies algo respecto a como era antes de tocarlo, convirtiéndolo en algo que sea como tú después de que separes de ello tus manos”*

*Ray Bradbury*



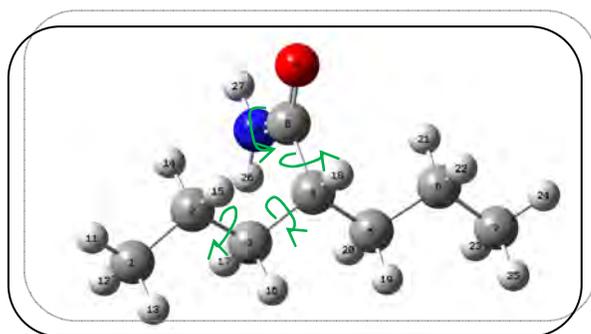
## 4. 1. HIPERSUPERFICIE DE ENERGIA POTENCIAL (PES) DE LAS AMIDAS DEL VPA

En este capítulo se presentan los resultados del estudio de la hipersuperficie de energía potencial de las amidas del Vpa: Valpromida (Vpd), N-etilvalpromida (Etvpd), N-etilenoaminovalpromida (Etavpd), N-isopropilvalpromida (Ivpvd), N-alfafenetilvalpromida (Aphvpd), N-Bencidrilvalpromida (Bzvpd), 4-(Valproilamido) bencenosulfonamida (Suvpd), N-Ciclohexilvalpromida (Chvpd) y la amida secundaria N,N-dimetilvalpromida (Dmvpd). En el análisis se describen las características conformacionales de los mínimos globales y locales de los distintos derivados en vacío y solución.

Asimismo y a partir de la ley de distribución de Maxwell-Boltzman, se identificaron las estructuras que a 298 K contribuirían significativamente a la descripción de las propiedades experimentales.

### 4.1.A. PROPIEDADES CONFORMACIONALES DE LA VALPROMIDA (Vpd)

La Vpd posee un alto grado de flexibilidad estructural (Figura 4.1). Por simple inspección de su estructura molecular identificamos a los enlaces  $C_2-C_3$ ,  $C_3-C_4$ ,  $C_4-C_8$ ,  $C_8-N_{10}$  como ejes de rotación interna que pueden definir conformaciones significativamente diferentes entre sí.



**Figura 4.1:** Ejes de rotación interna que definen isómeros conformacionales en la Vpd. Los ángulos torsionales analizados son  $\delta_1=C_1-C_2-C_3-C_4$ ,  $\delta_2=C_2-C_3-C_4-C_5$ ,  $\delta_3=C_2-C_3-C_4-C_8$ ,  $\delta_4=C_3-C_4-C_8=O_9$ ,  $\delta_5=H_{18}-C_4-C_8=O_9$  y  $\delta_6=O_9=C_8-N_{10}-H_{27}$

A partir de la optimización del conjunto de estructuras generadas por D.M. a nivel B3LYP/6-31G\*\*/6-31+G\*\* y exploración de las conformaciones de los diedros  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\delta_3$ ,  $\delta_4$ ,  $\delta_5$  y  $\delta_6$  hemos identificado 6 conformeros no equivalentes de simetría  $C_1$  sobre la PES de la Vpd. Cálculos de la matriz hessiana a nivel B3LYP/6-31+G\*\* predicen que estas estructuras son mínimos energéticos sobre la PES.

Las energías relativas de los seis conformeros incluyendo el término de la energía vibracional en el punto cero ( $\Delta E_{ZPE}$ ) calculados a nivel B3LYP/6-31+G\*\*, su geometría y población relativa a 298 K usando la ley de distribución de Maxwell-Boltzman se presentan en la Tabla 4.1.

**Tabla 4.1:** Conformeros identificados sobre la PES de la Vpd,  $\Delta E_{ZPE}$  en  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , valores teóricos de los diedros  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\delta_3$ ,  $\delta_4$ ,  $\delta_5$  y  $\delta_6$  y porcentaje de la población relativa a 298 K.

Conformeros	$\Delta E_{ZPE}^\dagger$	$\delta_1$	$\delta_2$	$\delta_3$	$\delta_4$	$\delta_5$	$\delta_6$	% Poblac. rel
TTG <sup>-</sup> TC	0.00	-176.5	-174.1	-171.8	-73	169.7	-1.1	50.6
TTG <sup>-</sup> A <sup>+</sup> CC	1.84	-177.8	175.5	-57.6	116.7	0	0	24.3
TTG <sup>-</sup> G <sup>-</sup> TT	3.20	-179.8	166.2	-60.5	-40.3	-158.5	177.1	14.1
G <sup>-</sup> G <sup>-</sup> TG <sup>+</sup> TC	4.09	-62.9	-64.8	173.5	71.1	-171.2	-0.2	8.9
TG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> G <sup>-</sup> G <sup>+</sup> C	9.41	179.7	63.4	-68.1	-77.8	34.8	0.5	2.2
A <sup>+</sup> G <sup>+</sup> G <sup>-</sup> A <sup>+</sup> AC	20.81	145.9	55.8	-70.4	104.4	-140.8	-3.3	0.01

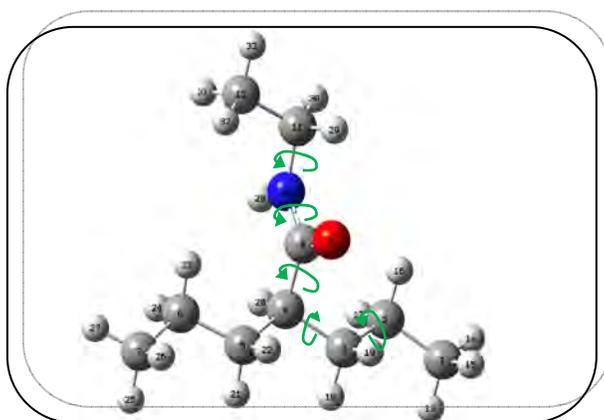
<sup>†</sup>Energía absoluta de TTTG<sup>-</sup>TC a B3LYP/6-31+G\*\*:  $-1168057.2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

Según nuestros cálculos la rotación en torno a los enlaces  $C_3-C_4$ ,  $C_4-C_8$  y  $C_8-N_{10}$  define las combinaciones no equivalentes por simetría TTTG<sup>-</sup>TC, TTG<sup>-</sup>A<sup>+</sup>CC y TTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TT estables a temperatura ambiente (% Poblac.rel. >10%). El isómero TTTG<sup>-</sup>TC con una población conformacional de 50.6% a temperatura ambiente, corresponde al mínimo global de la Vpd. El mínimo local TTG<sup>-</sup>A<sup>+</sup>CC con los diedros  $\delta_3$ ,  $\delta_4$  en conformación clinal y  $\delta_5$  en conformación synperiplanar es  $1.84 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  menos estable que el conformero TTTG<sup>-</sup>TC. Por su parte, la estructura TTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TT con los diedros  $\delta_3$  y  $\delta_4$  en conformación synclinal ( $\delta_3 = -60.5^\circ$  y  $\delta_4 = -40.3^\circ$ ) y los diedros  $\delta_5$  y  $\delta_6$  en conformación antiperiplanar ( $\delta_5 = -158.5^\circ$  y  $\delta_6 = 177.1^\circ$ ) es  $3.20 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  mas energético que el mínimo global.

Siguiendo el cambio en los valores de los diedros  $\delta_3$  y  $\delta_5$  en las estructuras TTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TT y TTG<sup>-</sup>A<sup>+</sup>CC respecto de TTTG<sup>-</sup>TC, es posible relacionar un aumento en la energía relativa de estos conforméromeros con una disminución en la magnitud de tales ángulos. De esta relación, entendemos que la desestabilización energética en TTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TT y TTG<sup>-</sup>A<sup>+</sup>CC podría ser consecuencia de un incremento de los efectos mecano-cuántico de desestabilización estructural por aumento de las interacciones entre orbitales doblemente ocupados en los grupos propilos (efecto estérico) y disminución de interacciones electrónicas estabilizantes (hiperconjugación). En los conforméromeros cuya  $\Delta E_{ZPE} > 4.09$  kJ.mol<sup>-1</sup>, entendemos que tales efectos se intensifican. En particular, en A<sup>+</sup>G<sup>+</sup>G<sup>-</sup>A<sup>+</sup>A<sup>-</sup>C es posible observar que además de un incremento en los efectos estéricos en la región hidrofóbica y polar de esta estructura, la ligera desviación de la coplanaridad de los átomos en O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-N<sub>10</sub>-H<sub>27</sub> ( $\delta_6=3.3^\circ$ ), probablemente implique una reducción de la deslocalización del par de electrones del N<sub>10</sub> en el sistema  $\pi$  de la región polar. Entendemos que este efecto puede contribuir significativamente a la desestabilización energética de esta estructura respecto del resto de las estructuras encontradas en la PES de la Vpd.

#### 4.1.B. PROPIEDADES CONFORMACIONALES DE LA N-ETILVALPROMIDA (Etvpd)

En la estructura del Etvpd reconocemos ocho diedros que pueden dar lugar a isómeros conformacionales:  $\delta_1=C_1-C_2-C_3-C_4$ ,  $\delta_2=C_2-C_3-C_4-C_5$ ,  $\delta_3=C_2-C_3-C_4-C_8$ ,  $\delta_4=C_3-C_4-C_8=O_9$ ,  $\delta_5=H_{20}-C_4-C_8=O_9$ ,  $\delta_6=O_9=C_8-N_{10}-C_{11}$ ,  $\delta_7=C_8-N_{10}-C_{11}-C_{12}$ ,  $\delta_8=C_8-N_{10}-C_{11}-H_{29}$  (ver Figura 4.2).



**Figura 4.2:** Los enlaces C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>8</sub>-N<sub>10</sub> y N<sub>10</sub>-C<sub>11</sub> son considerados ejes de rotación interna en la Etvpd.

Partiendo del espacio conformacional construido por simulaciones de D.M. y reoptimizado a nivel B3LYP/6-31G\*\*; pudimos reconocer que sobre la PES de la Etpvd hay siete formas conformacionales de simetría C<sub>1</sub>. Como en las distintas estructuras, todos los autovalores de la matriz hessiana son positivos a nivel B3LYP/6-31+G\*\*, estas estructuras son mínimos de energía sobre la PES.

En la Tabla 4.2 se resume junto al nombre de los conformeros identificados, datos de sus energías relativas corregida por la energía vibracional en el punto cero ( $\Delta E_{ZPE}$ ) según cálculos a nivel B3LYP/6-31+G\*\*, el arreglo espacial de los diedros  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\delta_3$ ,  $\delta_4$ ,  $\delta_5$ ,  $\delta_6$ ,  $\delta_7$  y  $\delta_8$  en las distintas estructuras y la población relativa a 298 K estimada usando  $\Delta E_{ZPE}$

**Tabla 4.2:** Conformeros de la Etpvd,  $\Delta E_{ZPE}$  en  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , valores teóricos de los diedros  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\delta_3$ ,  $\delta_4$ ,  $\delta_5$ ,  $\delta_6$ ,  $\delta_7$  y  $\delta_8$  y población relativa a 298 K según cálculos a nivel B3LYP/6-31+G\*\*.

Conformeros	$\Delta E_{ZPE}^\dagger$	$\delta_1$	$\delta_2$	$\delta_3$	$\delta_4$	$\delta_5$	$\delta_6$	$\delta_7$	$\delta_8$	% Poblac. rel
TTG <sup>-</sup> G <sup>-</sup> TCA <sup>-</sup> C	0.00	-179.3	173.5	-65.5	-60.9	-179.9	-2.9	-100.7	20.4	80.9
TG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> A <sup>+</sup> TCA <sup>+</sup> A <sup>-</sup>	6.34	177.9	59.3	-65.6	94.5	-159.6	0.4	99.3	-137.9	6.3
TG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> G <sup>+</sup> TCA <sup>+</sup> A <sup>-</sup>	6.40	-177.8	59.1	-65.9	84.5	-159.6	0.5	100.0	-137.1	6.3
TTG <sup>-</sup> A <sup>+</sup> CCA <sup>+</sup> C	6.51	-179.0	174.2	-58.6	112.9	3.5	3.2	-103.4	17.8	5.9
G <sup>+</sup> A <sup>-</sup> A <sup>+</sup> G <sup>+</sup> TCA <sup>+</sup> C	13.99	63.5	-96.9	141.2	70.9	-171.3	-2.8	-95.8	25.6	0.3
TTG <sup>-</sup> G <sup>-</sup> TTTG <sup>-</sup>	14.49	-178.8	173.8	-66.1	-61.7	178.9	-179.1	-179.4	-58.6	0.2
GTG <sup>+</sup> TG <sup>+</sup> CA <sup>+</sup> A <sup>-</sup>	17.98	-67.9	165.9	-65.9	155.4	37.2	0.9	92.1	-145.2	0.1

<sup>†</sup>Energía absoluta de TTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TCA<sup>-</sup>C a B3LYP/6-31+G\*\*:  $-1374352.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

Nuestros calculos indican que en el conformero mas estable de la Etpvd, TTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TCA<sup>-</sup>C, los enlaces C-C en el grupo valproilo se presentan en un arreglo antiperiplanar ( $\delta_1 = -179.3^\circ$ ,  $\delta_2 = -173.5^\circ$ ), la cadena propílica se dispone en un arreglo synclinal respecto a los enlaces C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> y C<sub>8</sub>=O<sub>9</sub> ( $\delta_3 = -65.5^\circ$  y  $\delta_4 = -60.9^\circ$ ) y el enlace C<sub>4</sub>-H<sub>20</sub> se orienta antiperiplanar al grupo carbonilo ( $\delta_5 = -179.9^\circ$ ). Por su parte, la disposición de los enlaces del sustituyente acilo respecto de la región polar supone configuraciones donde asumimos que las interacciones estéricas son mínimas y las de tipo hiperconjugativas son máximas:

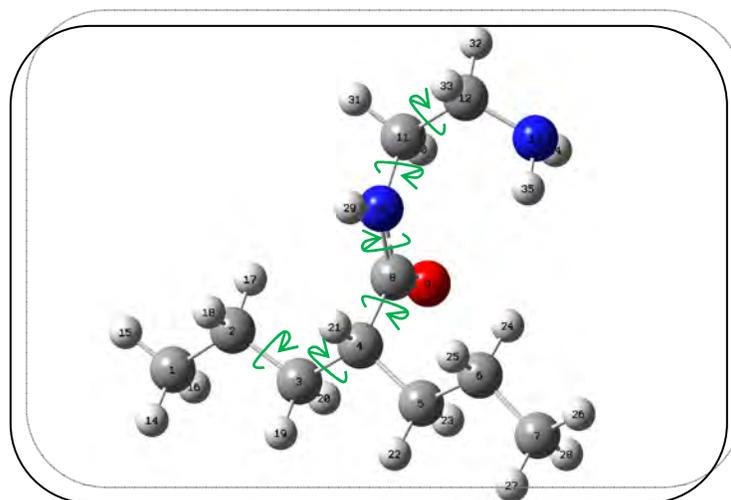
$\delta_6 = -2.9^\circ$ ,  $\delta_7 = -100.7^\circ$  y  $\delta_8 = -20.4^\circ$ . A temperatura ambiente se predice para esta forma conformacional un porcentaje de población relativa igual a 80.9%.

Otras formas conformacionales que contribuyen a temperatura ambiente sobre las propiedades estructurales y espectroscópica de la Etpvd son  $TG^+G^-A^+TCA^+A^-$ ,  $TG^+G^-G^+TCA^+A^-$  y  $TTG^-A^+CCA^+C$ . Estas estructuras, que conforman a temperatura ambiente una población cercana al 20 %, se predicen  $6.34 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ,  $6.40 \text{ kJ.mol}^{-1}$  y  $6.50 \text{ kJ.mol}^{-1}$  menos estables que el isómero identificado como mínimos global sobre la PES de la Etpvd.

Respecto de los conformeros  $G^+A^-A^+G^+TCA^+C$ ,  $TTG^-G^-TTTG^-$  y  $G^-TG^+TG^+CA^+A^-$  los cuales conforman una población total menor al 1% a 298 K, se destaca el conformero  $TTG^-G^-TTTG^-$  con  $\Delta E_{ZPE} = 14.49 \text{ kJ.mol}^{-1}$  el cual tiene el sustituyente acilo en un arreglo antiperiplanar respecto al grupo carbonilo ( $\delta_6 = -179.1^\circ$ ).

#### 4.1.C. PROPIEDADES CONFORMACIONALES DE LA N-ETILENAMIÑOVALPROMIDA (Etapvd)

Considerando la estructura de la Etpvd, se puede obtener distintas formas conformacionales a partir de la combinación de los diedros alrededor de los enlaces  $C_2-C_3$ ,  $C_3-C_4$ ,  $C_4-C_8$ ,  $C_8-N_{10}$ ,  $N_{10}-C_{11}$ ,  $C_{11}-C_{12}$ . (ver Figura 4.3)



**Figura 4.3:** Enlaces que se consideran ejes de rotación interna en la estructura de la Etpvd

Analizados los arreglos espaciales de los diedros  $\delta_1=C_1-C_2-C_3-C_4$ ,  $\delta_2=C_2-C_3-C_4-C_5$ ,  $\delta_3=C_2-C_3-C_4-C_8$ ,  $\delta_4=C_3-C_4-C_8=O_9$ ,  $\delta_5=H_{21}-C_4-C_8=O_9$ ,  $\delta_6=O_9=C_8-N_{10}-C_{11}$ ,  $\delta_7=C_8-N_{10}-C_{11}-C_{12}$ ,  $\delta_8=C_8-N_{10}-C_{11}-H_{30}$ ,  $\delta_9=N_{10}-C_{11}-C_{12}-N_{13}$  en el espacio conformacional encontrado por D.M. y optimizadas posteriormente a nivel B3LYP/6-31G\*\* / 6-31+G\*\*; sobre la PES de la Etavpd se predicen nueve mínimos no-degenerados de simetría  $C_1$ .

En la Tabla 4.3 se resumen los parámetros energéticos y conformacionales de los isómeros identificados como mínimos global y locales sobre la PES de la Etavpd.

**Tabla 4.3:** Confórmeros de la Etavpd,  $\Delta E_{ZPE}$  en  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , arreglo espacial de los diedros  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\delta_3$ ,  $\delta_4$ ,  $\delta_5$ ,  $\delta_6$ ,  $\delta_7$ ,  $\delta_8$  y  $\delta_9$  y población relativa a 298 K.

Confórmeros	$\Delta E_{ZPE}^\dagger$	$\delta_1$	$\delta_2$	$\delta_3$	$\delta_4$	$\delta_5$	$\delta_6$	$\delta_7$	$\delta_8$	$\delta_9$	% Poblac. rel
TTG <sup>-</sup> TCA <sup>-</sup> CG <sup>+</sup> G <sup>-</sup>	0.00	-177.9	174.3	-63.6	-65.3	176.2	3.7	-111.4	10.0	61.7	55.5
TG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> TCA <sup>+</sup> A <sup>-</sup> G <sup>+</sup> T	2.47	176.6	67.7	-170.4	-68.3	174.3	-1.8	93.7	-145.2	59.9	20.6
TG <sup>-</sup> G <sup>-</sup> TCA <sup>+</sup> G <sup>-</sup> G <sup>+</sup> G <sup>+</sup>	3.02	-177.0	-56.3	68.0	-78.8	165.4	-0.5	148.9	-89.4	55.7	16.6
G <sup>+</sup> G <sup>+</sup> A <sup>+</sup> CCTCG <sup>-</sup> T	6.31	63.1	66.2	-166.0	104.7	-10.8	1.6	-151.4	-29.9	-55.6	4.4
TG <sup>-</sup> G <sup>-</sup> TCA <sup>+</sup> A <sup>-</sup> TG <sup>+</sup>	7.83	-178.5	-60.0	64.9	-84.6	159.5	2.6	91.4	-146.1	-178.6	2.4
TG <sup>-</sup> G <sup>+</sup> G <sup>-</sup> CA <sup>+</sup> A <sup>-</sup> G <sup>+</sup> G <sup>+</sup>	12.57	-179.6	-63.2	68.7	77.2	-35.2	-2.5	93.0	-146.1	60.5	0.4
TG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> TCA <sup>-</sup> G <sup>-</sup> TT	15.38	177.1	61.0	-176.9	-60.7	-177.9	-1.9	-89.2	31.8	178.5	0.1
TG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> TTA <sup>+</sup> A <sup>-</sup> TT	19.58	177.1	69.8	-168.2	-84.4	158.3	-178.9	91.7	-146.9	179.3	0.0
G <sup>+</sup> G <sup>+</sup> G <sup>-</sup> TTG <sup>-</sup> TT	37.73	64.9	62.8	-176.6	-40.2	-158.6	-178.4	171.7	-67.4	179.2	0.0

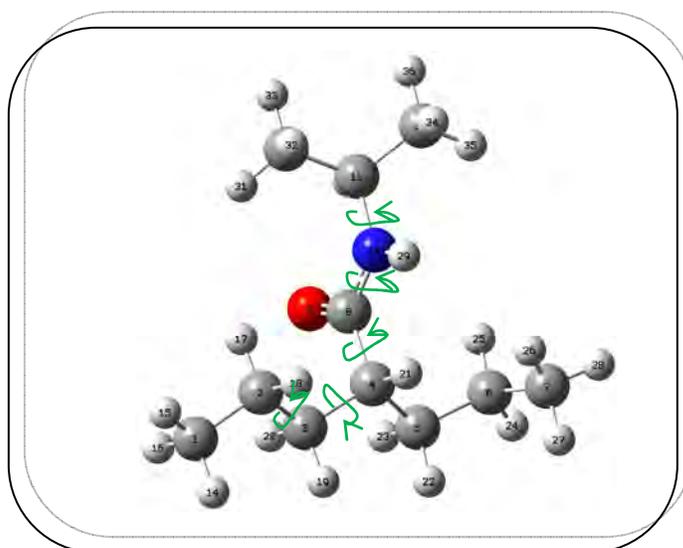
<sup>†</sup>Energía absoluta de TTG<sup>-</sup>TCA<sup>-</sup>CG<sup>+</sup>G<sup>-</sup> a B3LYP/6-31+G\*\* :  $-1519628.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

Las predicciones teóricas indican que coexisten a temperatura ambiente 3 diferentes mínimos de simetría  $C_1$  en dominios con un porcentaje poblacional mayor al 10%. El mínimo conformacional de la Etavpd corresponde a TTG<sup>-</sup>TCA<sup>-</sup>CG<sup>+</sup>G<sup>-</sup> (ver Tabla 4.3). En esta estructura se asume que los ángulos diedros en el grupo valproilo y en el sustituyente acilo se encuentran orientados respecto de la región polar de modo que las interacciones intramoleculares estabilizantes son máximas y los efectos estéricos son mínimos. De lo último, inferimos que el aumento de la energía relativa de los confórmeros TG<sup>+</sup>G<sup>-</sup>TCA<sup>+</sup>A<sup>-</sup>G<sup>+</sup>T, TG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TCA<sup>+</sup>G<sup>-</sup>G<sup>+</sup>G<sup>+</sup> y G<sup>+</sup>G<sup>+</sup>A<sup>+</sup>CCTCG<sup>-</sup>T con la disminución en el valor de los ángulos  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\delta_4$  y  $\delta_7$  es consecuencia de una reducción de las interacciones estabilizantes e incremento de los efectos estérico en el grupo valproilo y acilo respectivamente.

En cuanto a los conformeros con el enlace  $N_{10}-C_{11}$  antiperiplanar al enlace carbonilo ( $\delta_6 = -178.4^\circ \pm 0.5^\circ$ ),  $TG^+G^-TTA^+A^-TT$  y  $G^+G^+G^-TTTG^-TT$ , estos se predice con valores de  $\Delta E_{ZPE} \geq 19.6 \text{ kJ.mol}^{-1}$ .

#### 4.1.D. PROPIEDADES CONFORMACIONALES DE LA N-ISOPROPILVALPROMIDA (Ivpvd)

En la Ivpvd se identificaron 8 ángulos de torsión alrededor de los enlaces  $C_2-C_3$ ,  $C_3-C_4$ ,  $C_4-C_8$ ,  $C_8-N_{10}$ ,  $N_{10}-C_{11}$  que pueden dar lugar a distintos isómeros conformacionales (ver Figura 4.4).



**Figura 4.4:** Enlaces de rotación en la Ivpvd. Los ángulos diedros que definen isómeros conformacionales para la Ivpvd son:  $\delta_1 = C_1-C_2-C_3-C_4$ ,  $\delta_2 = C_2-C_3-C_4-C_5$ ,  $\delta_3 = C_2-C_3-C_4-C_8$ ,  $\delta_4 = C_3-C_4-C_8=O_9$ ,  $\delta_5 = H_{21}-C_4-C_8=O_9$ ,  $\delta_6 = O_9=C_8-N_{10}-C_{11}$ ,  $\delta_7 = C_8-N_{10}-C_{11}-H_{30}$ ,  $\delta_8 = C_8-N_{10}-C_{11}-C_{12}$

Después de reoptimizar a nivel B3LYP/6-31G\*\* la trayectoria de configuraciones moleculares generadas por D.M. para la Ivpvd, encontramos 7 mínimos no-degenerados de simetría  $C_1$ . Datos energéticos y conformacionales de estas estructuras optimizadas a nivel B3LYP/6-31+G\*\* son resumidos en la Tabla 4.4. Cálculos de frecuencias sobre las geometrías finales permitieron confirmar que tales isómeros son mínimo sobre la PES.

**Tabla 4.4:** Conformeros de la Ipvpd,  $\Delta E_{ZPE}$  en  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , arreglo espacial de los diedros  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\delta_3$ ,  $\delta_4$ ,  $\delta_5$ ,  $\delta_6$ ,  $\delta_7$  y  $\delta_8$  y población relativa a 298 K.

Conformeros	$\Delta E_{ZPE}^\dagger$	$\delta_1$	$\delta_2$	$\delta_3$	$\delta_4$	$\delta_5$	$\delta_6$	$\delta_7$	$\delta_8$	% Poblac. rel
TTG <sup>-</sup> G <sup>-</sup> TCG <sup>-</sup> G <sup>+</sup>	0.00	-178.3	173.9	-64.8	-60.2	-178.8	1.8	-30.2	87.1	69.6
TTG <sup>-</sup> A <sup>+</sup> CCG <sup>+</sup> A <sup>+</sup>	2.21	-177.7	174.8	-57.8	116.4	-0.1	-1.6	30.2	147.9	28.6
TG <sup>-</sup> G <sup>+</sup> G <sup>+</sup> G <sup>-</sup> CCA <sup>+</sup>	9.58	-177.3	-61.4	70.0	57.6	-54.8	-0.8	27.8	145.6	1.5
G <sup>+</sup> A <sup>-</sup> A <sup>+</sup> A <sup>-</sup> CCG <sup>-</sup> G <sup>+</sup>	15.63	63.5	-96.6	136.7	-116.0	0.4	3.4	-32.2	85.2	0.1
TG <sup>-</sup> TG <sup>+</sup> TCTG <sup>-</sup>	15.90	-175.1	-59.7	174.8	41.1	158.1	2.4	178.5	-65.2	0.1
TG <sup>+</sup> TCA <sup>+</sup> CCA <sup>+</sup>	19.75	176.2	53.1	-75.6	28.5	143.0	2.9	-27.2	90.2	0.07
G <sup>+</sup> TG <sup>-</sup> GTCA <sup>+</sup>	24.37	67.9	159.1	-81.0	-45.8	-166.1	-175.0	-21.1	97.9	0.03

<sup>†</sup>Energía absoluta de TTG<sup>-</sup>TCA<sup>-</sup>CG<sup>+</sup>G<sup>-</sup> a B3LYP/6-31+G<sup>\*\*</sup>:  $-1477508.30 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

La exploración teórica DFT de la PES para la Ipvpd indica que solo 2 conformeros podrán ser observados a temperatura ambiente: TTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TCG<sup>-</sup>G<sup>+</sup> y TTG<sup>-</sup>A<sup>+</sup>CCG<sup>+</sup>A<sup>+</sup>. A partir de la ley de distribución de Maxwell-Boltzman los conformeros con  $\Delta E_{ZPE} \geq 9.58 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  no contribuyen prácticamente sobre las propiedades estructurales y espectroscópicas de la Ipvpd a temperatura ambiente.

Respecto a la estructura del mínimo global TTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TCG<sup>-</sup>G<sup>+</sup>, este presenta el grupo amida en conformación synperiplanar ( $\delta_6=1.8^\circ$ ), los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> y H<sub>23</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-O<sub>9</sub> se disponen en una conformación antiperiplanar ( $\delta_1=-178.3^\circ$ ,  $\delta_2=173.9^\circ$  y  $\delta_4=-178.8^\circ$ ) y las unidades C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>=O<sub>9</sub>, C<sub>8</sub>-N<sub>10</sub>-C<sub>11</sub>-H<sub>30</sub> y C<sub>8</sub>-N<sub>10</sub>-C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub> tienen una configuración synclinal ( $30.2^\circ \leq |\delta_3, \delta_4, \delta_7, \delta_8| \leq 87.1^\circ$ ). Dado que la combinación de ángulos diedros descritos corresponde a la estructura de menor energía, asumimos que en dicha estructura los grupos funcionales en el grupo valproilo y en el sustituyente acilo se encuentran orientados respecto de la región polar de modo que las interacciones intramoleculares estabilizantes son máximas y los efectos estéricos son mínimos.

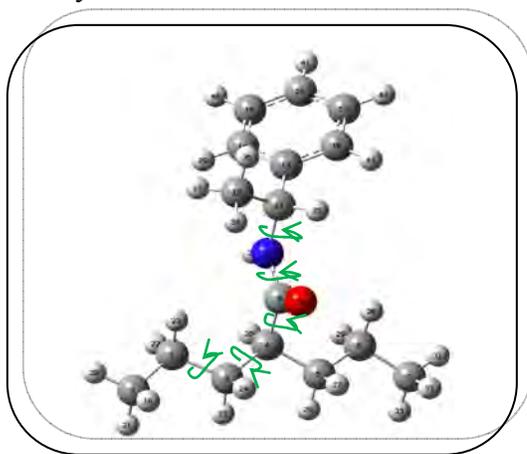
Por el contrario, según se reporta en la Tabla 4.4, cambios conformacionales hacia valores menores de  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\delta_4$  y/o aumento en los diedros  $\delta_3$ ,  $\delta_4$ ,  $\delta_7, \delta_8$ , según lo predicho para TTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TCG<sup>-</sup>G<sup>+</sup>, están acompañados de un incremento en la energía relativa de los conformeros probablemente como consecuencia de una reducción de las interacciones estabilizantes e incremento de los efectos estérico en la región polar y los grupos valproilo y acilo.

#### 4.1.E. PROPIEDADES CONFORMACIONALES DE LA N-ALFAFENETILVALPROMIDA (Aphvpd)

Partiendo de la PES obtenida por D.M. para la Aphvpd y optimizando las distintas conformaciones a nivel B3LYP/6-31G\*\* y B3LYP/6-31+G\*\* encontramos para esta molécula 8 mínimos no equivalentes pertenecientes al grupo de simetría  $C_1$ .

Los nombres de los conformeros, la energías relativas incluyendo el término de energía vibracional en el punto cero ( $\Delta E_{ZPE}$ ), los valores de los ángulos de torsión alrededor de los ejes de rotación identificados (ver Figura 4.5) y la población relativa a 298 K se resumen en la Tabla 4.5

Según nuestros cálculos los conformeros de la Aphvpd que coexisten a 298K son  $TTG^+G^+TCG^+G^-T$  y  $TTG^+G^+TCCA^-A^+$ . Estos se localizan sobre dominios con una población relativa de 56.0% y 38.6%. Estos mínimos tienen un grupo carboxilo synperiplanar ( $2.7^\circ \leq \delta_5 \leq 4.9^\circ$ ) y difieren entre sí principalmente en el valor de los diedros  $\delta_7$ - $\delta_9$ . De acuerdo a lo reportado en la Tabla 4.5, valores de  $\delta_7=35.5^\circ$ ,  $\delta_8=-81.2^\circ$  y  $\delta_9=152.4^\circ$  en  $TTG^+G^+TCG^+G^-T$  se asumen indicativos de una configuración para el sustituyente acilo respecto de la región polar en la que las interacciones intramoleculares estabilizantes son máximas y los efectos estéricos mínimos.



**Figura 4.5:** Enlaces rotacionales en la Aphvpd. Los ángulos diedros que definen isómeros conformacionales para la Aphvpd son:  $\delta_1=C_1-C_2-C_3-C_4$ ,  $\delta_2=C_2-C_3-C_4-C_5$ ,  $\delta_3=C_2-C_3-C_4-C_8$ ,  $\delta_4=C_3-C_4-C_8=O_9$ ,  $\delta_5=H_{26}-C_4-C_8=O_9$ ,  $\delta_6=O_9=C_8-N_{10}-C_{11}$ ,  $\delta_7=C_8-N_{10}-C_{11}-H_{35}$ ,  $\delta_8=C_8-N_{10}-C_{11}-C_{12}$  y  $\delta_9=C_8-N_{10}-C_{11}-C_{13}$

**Tabla 4.5:** Conforméros de la Aphvpd,  $\Delta E_{ZPE}$  en  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , arreglo espacial de los diedros  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\delta_3$ ,  $\delta_4$ ,  $\delta_5$ ,  $\delta_6$ ,  $\delta_7$ ,  $\delta_8$  y  $\delta_9$  y población relativa a 298 K.

Conforméros	$\Delta E_{ZPE}^\dagger$	$\delta_1$	$\delta_2$	$\delta_3$	$\delta_4$	$\delta_5$	$\delta_6$	$\delta_7$	$\delta_8$	$\delta_9$	% Pobl. rel
TTG <sup>+</sup> G <sup>+</sup> TCG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> T	0.00	178.2	-173.6	64.7	61.5	-179.7	2.7	35.5	-81.2	152.4	56.0
TTG <sup>+</sup> G <sup>+</sup> TCCA <sup>-</sup> A <sup>+</sup>	0.93	178.3	-174.2	64.2	57.9	176.8	4.9	-18.7	-135.5	97.3	38.6
G <sup>+</sup> G <sup>+</sup> TG <sup>-</sup> TCCA <sup>-</sup> A <sup>+</sup>	7.46	62.9	65.3	-172.7	-73.3	169.1	4.7	2.9	-113.4	118.9	2.8
TTG <sup>+</sup> A <sup>-</sup> CCCA <sup>-</sup> A <sup>+</sup>	7.94	177.4	-175.1	57.5	-117.1	-0.6	5.4	-17.8	-134.4	98.1	2.3
TG <sup>-</sup> G <sup>+</sup> G <sup>+</sup> G <sup>-</sup> CG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> T	12.83	-179.1	-61.9	69.9	78.2	-34.2	2.8	35.3	-81.4	152.3	0.3
TG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> CA <sup>+</sup> CG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> T	22.98	176.4	53.5	-75.3	25.2	139.7	3.6	33.4	-83.3	150.3	0.0
G <sup>+</sup> TG <sup>+</sup> G <sup>+</sup> TTG <sup>-</sup> A <sup>-</sup> G <sup>+</sup>	23.38	68.5	-165.5	71.2	31.5	150.7	-174.2	-41.6	-157.7	78.3	0.0
G <sup>+</sup> TG <sup>+</sup> A <sup>-</sup> CCTG <sup>+</sup> G <sup>-</sup>	24.06	62.9	-177.9	54.8	-113.9	2.9	-1.5	166.8	51.5	78.3	0.0

<sup>†</sup>Energía absoluta de TTG<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TCG<sup>+</sup>G<sup>-</sup>T a B3LYP/6-31+G<sup>\*\*</sup>: -1980825.34  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

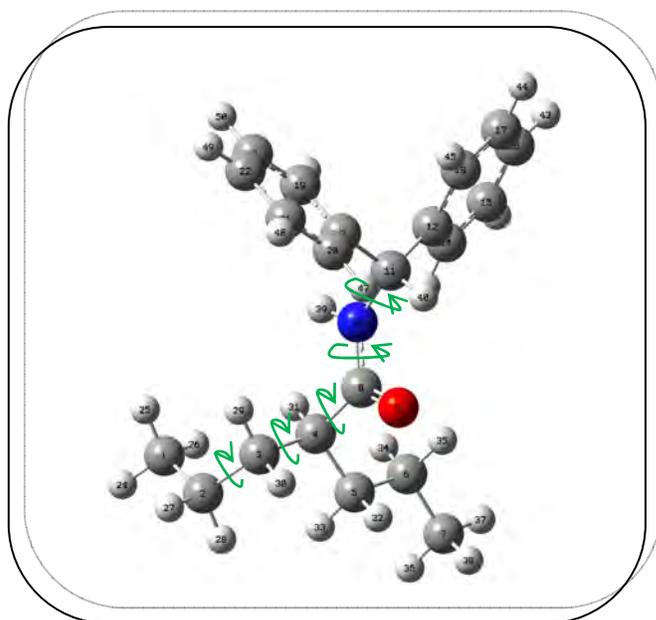
Asimismo, es importante destacar de Tabla 4.5 que el conforméros G<sup>+</sup>TG<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TTG<sup>-</sup>A<sup>-</sup>G<sup>+</sup> con el diedro O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-N<sub>10</sub>-C<sub>11</sub> en arreglo antiperiplanar ( $\delta_6 = -174.2^\circ$ ) se predice 23.38  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  menos estable que TTG<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TCG<sup>+</sup>G<sup>-</sup>T.

#### 4.1.F. PROPIEDADES CONFORMACIONALES DE LA N-BENCIDRILVALPROMIDA (Bzvpd)

Sobre la PES obtenida por D.M. para la Bzvpd y optimizadas las 50 conformaciones usando B3LYP/6-31G<sup>\*\*</sup> y B3LYP/6-31+G<sup>\*\*</sup> encontramos para esta molécula 7 mínimos no equivalentes pertenecientes al grupo de simetría C<sub>1</sub>.

Los nombres de los conforméros, la energías relativas incluyendo el término de energía vibracional en el punto cero ( $\Delta E_{ZPE}$ ), los valores de los ángulos de torsión alrededor de los ejes de rotación identificados (ver Figura 4.6) y la población relativa a 298 K se resumen en la Tabla 4.6.

Según las predicciones teóricas coexisten a temperatura ambiente 3 diferentes mínimos de simetría C<sub>1</sub> en dominios con un porcentaje poblacional mayor al 10%. El mínimo conformacional de la Bzvpd corresponde a G<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TG<sup>+</sup>TCCA<sup>+</sup>A<sup>-</sup> (ver Tabla 4.6).



**Figura 4.6:** Enlaces rotacionales en la Bzvpd. Los ángulos diedros de la Bzvpd considerados en la definición de isómeros conformacionales son:  $\delta_1=C_1-C_2-C_3-C_4$ ,  $\delta_2=C_2-C_3-C_4-C_5$ ,  $\delta_3=C_2-C_3-C_4-C_8$ ,  $\delta_4=C_3-C_4-C_8=O_9$ ,  $\delta_5=H_{26}-C_4-C_8=O_9$ ,  $\delta_6=O_9=C_8-N_{10}-C_{11}$ ,  $\delta_7=C_8-N_{10}-C_{11}-H_{35}$ ,  $\delta_8=C_8-N_{10}-C_{11}-C_{12}$  y  $\delta_9=C_8-N_{10}-C_{11}-C_{13}$

**Tabla 4.6:** Conforméros de la Bzvpd,  $\Delta E_{ZPE}$  en  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , arreglo espacial de los diedros  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\delta_3$ ,  $\delta_4$ ,  $\delta_5$ ,  $\delta_6$ ,  $\delta_7$  y  $\delta_8$  y población relativa a 298 K.

Conforméros	$\Delta E_{ZPE}^\dagger$	$\delta_1$	$\delta_2$	$\delta_3$	$\delta_4$	$\delta_5$	$\delta_6$	$\delta_7$	$\delta_8$	$\delta_9$	% Poblac. rel
$G^-G^+TG^+TCCA^+A^-$	0.00	-63.1	-66.1	171.9	72.8	-169.5	-8.1	11.5	127.9	-103.9	57.9
$TTG^+A^-CCCA^+A^-$	1.93	177.4	-176.5	56.7	-119.9	-3.2	8.8	-15.2	99.7	-131.7	26.7
$TG^-TG^+TCCA^-A^+$	3.44	-175.4	-59.2	176.3	47.3	164.3	7.4	-5.8	-122.1	109.6	14.6
$TTG^+G^+TTG^+A^+G^-$	11.78	179.9	-174.0	65.9	69.5	-170.3	-174.3	32.3	147.2	-86.7	0.5
$G^+G^+TA^-A^+CCA^+A^+$	12.68	62.7	57.3	-176.0	-124.9	118.8	-7.2	-7.4	109.3	-123.3	0.4
$TG^-TG^+TCTG^-G^+$	21.60	-175.5	-59.2	176.3	46.9	164.0	-2.1	169.1	-77.3	55.9	0.0
$G^-A^+A^-A^+G^+TCA^-A^-$	47.92	-64.9	94.2	-134.6	149.3	33.3	172.2	-17.6	101.8	-133.6	0.0

$^\dagger$ Energía absoluta de  $G^-G^+TG^+TCCA^+A^-$  a B3LYP/6-31+G\*\* $^\dagger$ :  $-2484100.67 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

Según nuestros cálculos la cadena propílica sobre la que se evalúan los ángulos diedros en  $G^-G^+TG^+TCCA^+A^-$  es synclinal respecto de la segunda cadena alifática en el

grupo valproilo (ver Figura 4.6). A partir de esta observación realizamos un cálculo adicional de optimización sobre esta geometría ajustando los diedros  $\delta_1$  y  $\delta_2$  a valores de  $180^\circ$ . De cálculos realizados a nivel B3LYP/6-31+G\*\* resulta que la estructura es  $2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  menos estable que  $\text{G}^-\text{G}^-\text{TG}^+\text{TCCA}^+\text{A}^-$  y que la misma no es un mínimo sobre la PES. El cálculo de la derivada segunda de la energía total respecto de las coordenadas nucleares indica para esta nueva geometría una frecuencia imaginaria.

De los últimos resultados asumimos que en  $\text{G}^-\text{G}^-\text{TG}^+\text{TCCA}^+\text{A}^-$  los ángulos diedros en el grupo valproilo y en el sustituyente acilo se encuentran orientados respecto de la región polar de modo que las interacciones intramoleculares estabilizantes son máximas y los efectos estéricos mínimos.

Cualquier combinación de los ángulos  $\delta_1, \delta_2, \delta_3, \delta_4, \delta_5$  y  $\delta_6$  cuyo valor sea distinto al del mínimo global definirá conformaciones de mayor energía. En particular de la Tabla 4.6 observamos que la estructura con  $\text{N}_{10}\text{-C}_{11}$  antiperiplanar al enlaces  $\text{C}_8=\text{O}_9$  es  $11.78 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  menos estable que  $\text{G}^-\text{G}^-\text{TG}^+\text{TCCA}^+\text{A}^-$ .

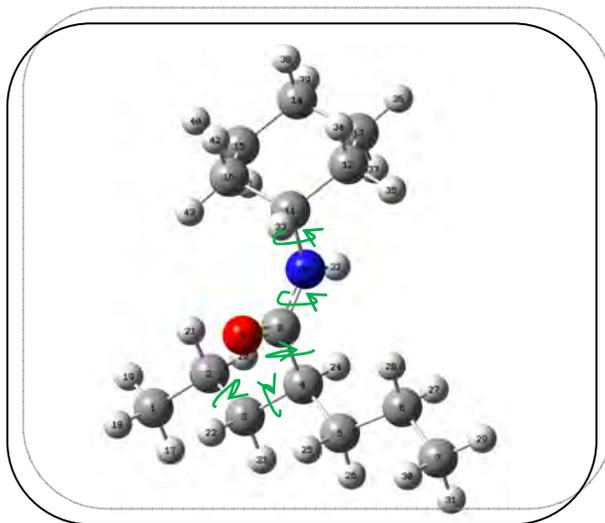
#### **4.1.G. PROPIEDADES CONFORMACIONALES DE LA N-CICLOHEXILVALPROMIDA (Chvpd)**

Sobre la PES obtenida por D.M. para la Chvpd y optimizadas las distintas conformaciones usando B3LYP/6-31G\*\* y B3LYP/6-31+G\*\* encontramos para esta molécula 9 mínimos no equivalentes pertenecientes al grupo de simetría  $C_1$ .

Los nombres de los confórmeros, la energías relativas incluyendo el término de energía vibracional en el punto cero ( $\Delta E_{\text{ZPE}}$ ), los valores de los ángulos de torsión alrededor de los ejes de rotación identificados (ver Figura 4.7) y la población relativa a 298 K se resumen en la Tabla 4.7.

Las predicciones teóricas indican que coexisten a temperatura ambiente 2 diferentes mínimos de energía de simetría  $C_1$  en dominios con un porcentaje poblacional mayor al 10%. El arreglo conformacional mas estable corresponde a  $\text{TTG}^+\text{G}^+\text{TCTG}^+\text{G}^+$  (ver Tabla 4.7). En esta estructura asumimos que los ángulos diedros en el grupo valproilo y en el sustituyente acilo se encuentran orientados respecto de la región polar de modo que las

interacciones intramoleculares estabilizantes son máximas y los efectos estéricos son mínimos.



**Figura 4.7:** Enlaces rotacionales en la Chvpd. Los ángulos diedros de la Chvpd considerados en la definición de isómeros conformacionales son:  $\delta_1=C_1-C_2-C_3-C_4$ ,  $\delta_2=C_2-C_3-C_4-C_5$ ,  $\delta_3=C_2-C_3-C_4-C_8$ ,  $\delta_4=C_3-C_4-C_8=O_9$ ,  $\delta_5=H_{24}-C_4-C_8=O_9$ ,  $\delta_6=O_9=C_8-N_{10}-C_{11}$ ,  $\delta_7=C_8-N_{10}-C_{11}-C_{12}$ ,  $\delta_8=C_8-N_{10}-C_{11}-H_{33}$  y  $\delta_9=N_{10}-C_{11}-C_{12}-C_{13}$

**Tabla 4.7:** Conforméros de la Chvpd,  $\Delta E_{ZPE}$  en  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , arreglo espacial de los diedros  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\delta_3$ ,  $\delta_4$ ,  $\delta_5$ ,  $\delta_6$ ,  $\delta_7$ ,  $\delta_8$ ,  $\delta_9$  y población relativa a 298 K.

Conforméros	$\Delta E_{ZPE}^\dagger$	$\delta_1$	$\delta_2$	$\delta_3$	$\delta_4$	$\delta_5$	$\delta_6$	$\delta_7$	$\delta_8$	$\delta_9$	% Poblac. rel
TTG <sup>+</sup> G <sup>+</sup> TCTG <sup>+</sup> G <sup>+</sup>	0.00	178.6	-173.8	65.2	58.7	177.7	0.9	151.3	32.8	71.7	64.6
TG <sup>+</sup> TG <sup>-</sup> TCA <sup>+</sup> CT	2.83	175.4	-57.7	-178.6	-43.1	-160.6	-3.1	127.3	9.5	179.5	20.7
TG <sup>-</sup> TA <sup>+</sup> CCA <sup>+</sup> CT	5.48	-176.2	-66.7	165.4	-102.8	12.1	1.1	140.1	22.1	179.6	7.2
TTG <sup>-</sup> G <sup>-</sup> TCA <sup>+</sup> CG <sup>+</sup>	7.67	-62.9	-179.7	-60.2	-54.6	-174.3	-2.8	146.4	27.9	71.7	3.0
TTG <sup>+</sup> A <sup>-</sup> CCA <sup>+</sup> CG <sup>+</sup>	8.34	162.3	169.5	42.9	-113.8	3.6	-21.4	122.9	5.6	70.9	2.3
G <sup>+</sup> G <sup>+</sup> TA <sup>+</sup> CCA <sup>+</sup> CT	8.75	68.7	74.6	-160.1	136.9	18.9	-0.2	123.4	6.6	179.3	1.9
TG <sup>-</sup> TIG <sup>-</sup> CTG <sup>+</sup> G <sup>+</sup>	13.1	-175.1	-61.3	171.2	-170.6	-53.5	1.5	155.8	37.2	71.8	0.3
TA <sup>+</sup> A <sup>+</sup> G <sup>+</sup> TTTG <sup>+</sup> T	25.6	-179.6	-98.0	-142.4	59.1	178.1	173.7	150.7	34.0	179.4	0.002
G <sup>-</sup> TG <sup>+</sup> G <sup>+</sup> TCTG <sup>+</sup> T	30.3	-64.5	-157.7	81.8	50.2	170.6	0.9	152.5	35.4	168.5	0.003

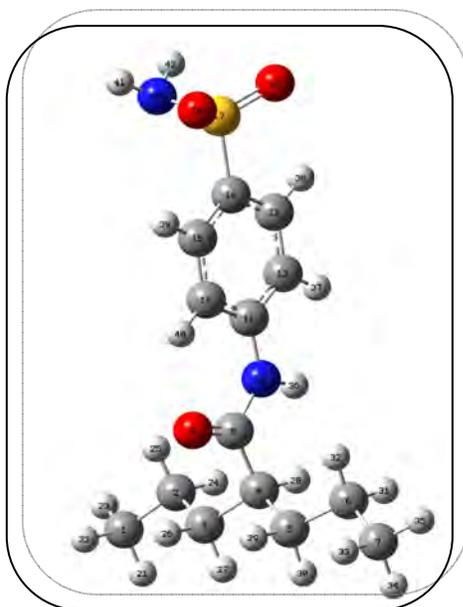
<sup>†</sup>Energía absoluta de TTG<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TCTG<sup>+</sup>G<sup>+</sup> a B3LYP/6-31+G<sup>\*\*</sup>:  $-1785863.90 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

El conformero con el enlace N<sub>10</sub>-C<sub>11</sub> antiperiplanar al enlace carbonilo ( $\delta_6 = -173.7^\circ$ ), TA<sup>-</sup>A<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TTTG<sup>+</sup>T, se predice que es 25.6 kJ.mol<sup>-1</sup> menos estable que TTG<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TCTG<sup>+</sup>G<sup>+</sup>

#### 4.1.H. PROPIEDADES CONFORMACIONALES DE LA 4-(VALPROILAMIDO) BENCENOSULFONAMIDA (Suvpd)

De la PES obtenida por D.M. para la Suvpd y optimizadas las distintas conformaciones usando B3LYP/6-31G\*\* y B3LYP/6-31+G\*\* encontramos para esta molécula 8 mínimos no equivalentes pertenecientes al grupo de simetría C<sub>1</sub>.

Los nombres de los conformeros, la energías relativas incluyendo el término de energía vibracional en el punto cero ( $\Delta E_{ZPE}$ ), los valores de los ángulos de torsión alrededor de los ejes de rotación identificados (ver Figura 4.8) y la población relativa a 298 K se resumen en la Tabla 4.8.



**Figura 4.8:** Enlaces rotacionales en la Suvpd. Los ángulos diedros de la Suvpd considerados en la definición de isómeros conformacionales son:  $\delta_1 = \text{C}_1\text{-C}_2\text{-C}_3\text{-C}_4$ ,  $\delta_2 = \text{C}_2\text{-C}_3\text{-C}_4\text{-C}_5$ ,  $\delta_3 = \text{C}_2\text{-C}_3\text{-C}_4\text{-C}_8$ ,  $\delta_4 = \text{C}_3\text{-C}_4\text{-C}_8\text{-O}_9$ ,  $\delta_5 = \text{H}_{28}\text{-C}_4\text{-C}_8\text{-O}_9$ ,  $\delta_6 = \text{O}_9\text{-C}_8\text{-N}_{10}\text{-C}_{11}$ ,  $\delta_7 = \text{C}_8\text{-N}_{10}\text{-C}_{11}\text{-C}_{16}$ ,  $\delta_8 = \text{C}_{15}\text{-C}_{14}\text{-S}_{17}\text{-N}_{20}$  y  $\delta_9 = \text{C}_{14}\text{-S}_{17}\text{-N}_{20}\text{-H}_{42}$

**Tabla 4.8:** Conforméromos de la Suvpd,  $\Delta E_{ZPE}$  en  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , arreglo espacial de los diedros  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\delta_3$ ,  $\delta_4$ ,  $\delta_5$ ,  $\delta_6$ ,  $\delta_7$ ,  $\delta_8$ ,  $\delta_9$  y población relativa a 298 K.

Conforméromos	$\Delta E_{ZPE}^\dagger$	$\delta_1$	$\delta_2$	$\delta_3$	$\delta_4$	$\delta_5$	$\delta_6$	$\delta_7$	$\delta_8$	$\delta_9$	% Poblac. rel
TTG <sup>+</sup> G <sup>+</sup> TCCG <sup>-</sup> A <sup>-</sup>	0.00	178.2	-173.7	65.4	61.8	-179.3	0.3	1.9	-87.5	-119.8	82.32
TTG <sup>+</sup> A <sup>-</sup> CCTG <sup>-</sup> A <sup>-</sup>	6.6	178.3	-175.9	56.8	-116.5	0.03	-0.4	179.7	-87.1	-110.9	5.74
G <sup>+</sup> G <sup>+</sup> TG <sup>-</sup> TCCG <sup>-</sup> A <sup>-</sup>	6.9	62.8	63.5	-175.4	-72.1	170.0	0.75	1.4	-78.6	-106.6	5.50
G <sup>+</sup> TG <sup>+</sup> G <sup>+</sup> TCCG <sup>+</sup> A <sup>-</sup>	7.7	65.2	-177.4	62.5	51.5	171.2	0.4	-1.2	84.1	-123.8	3.69
TG <sup>-</sup> TCA <sup>+</sup> CG <sup>+</sup> TA <sup>-</sup>	8.8	-173.3	-60.8	174.4	22.9	139.7	-0.8	53.6	171.9	-100.7	2.36
TG <sup>+</sup> TTG <sup>+</sup> CCA <sup>-</sup> A <sup>-</sup>	12.9	175.6	62.9	-169.6	164.8	47.8	-0.4	1.6	-95.1	-132.1	0.45
TA <sup>+</sup> A <sup>-</sup> G <sup>+</sup> TCTG <sup>-</sup> A <sup>-</sup>	14.6	-179.7	103.9	-135.0	-36.9	-156.0	-1.7	178.9	-85.6	-108.3	0.24
TG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> G <sup>+</sup> TTG <sup>-</sup> G <sup>+</sup> A <sup>+</sup>	28.5	178.3	58.5	-64.8	85.5	-158.9	175.3	-49.5	85.5	112.3	0.001

<sup>†</sup>Energía absoluta de G<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TG<sup>+</sup>TCCA<sup>+</sup>A<sup>-</sup> a B3LYP/6-31+G<sup>\*\*</sup>: -3359951.39  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

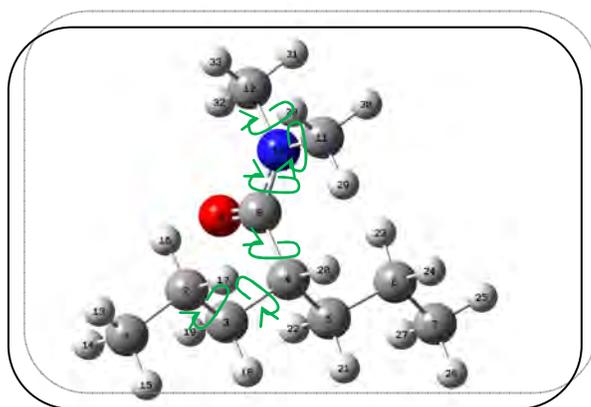
Nuestros resultados indican que la única conformación que contribuyen a temperatura ambiente sobre las propiedades estructurales y espectroscópica de la Suvpd es el TTG<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TCCG<sup>-</sup>A<sup>-</sup>. Esta conformación que es un mínimo sobre la PES se predice con los enlaces C-C en el grupo valproilo en un arreglo antiperiplanar ( $\delta_1 = 178.2^\circ$ ,  $\delta_2 = -173.7^\circ$ ), la cadena propílica se dispone en un arreglo synclinal respecto a los enlaces C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> y C<sub>8</sub>=O<sub>9</sub> ( $\delta_3 = 65.4^\circ$  y  $\delta_4 = 61.8^\circ$ ) y el enlace C<sub>4</sub>-H<sub>20</sub> se orienta antiperiplanar al grupo carbonilo ( $\delta_5 = -179.3^\circ$ ). En cuanto a la disposición de los enlaces del sustituyente acilo respecto de la región polar, estos se predicen en las configuraciones  $\delta_6 = 0.3^\circ$  y  $\delta_7 = 1.9^\circ$ . A temperatura ambiente se predice un porcentaje de población relativa igual a 82.32% para esta forma conformacional.

Por su parte, el conforméromo TG<sup>+</sup>G<sup>-</sup>G<sup>+</sup>TTG<sup>-</sup>G<sup>+</sup>A<sup>+</sup> con el sustituyente acilo en un arreglo antiperiplanar respecto al grupo carbonilo ( $\delta_6 = 175.3^\circ$ ) se predice 28.5  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  menos estable que TTG<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TCCG<sup>-</sup>A<sup>-</sup>.

#### 4.1.1. PROPIEDADES CONFORMACIONALES DE LA N,N-DIMETILVALPROMIDA (Dmvpd)

Sobre la PES obtenida por D.M. para la Dmvpd y optimizada usando B3LYP/6-31G\*\* y B3LYP/6-31+G\*\* encontramos para esta estructura 5 mínimos no equivalentes pertenecientes al grupo de simetría  $C_1$ .

Los nombres de los conformeros, la energías relativas incluyendo el término de energía vibracional en el punto cero ( $\Delta E_{ZPE}$ ), los valores de los ángulos de torsión alrededor de los ejes de rotación identificados (ver Figura 4.9) y la población relativa a 298 K se resumen en la Tabla 4.9



**Figura 4.9:** Enlaces rotacionales en la amida terciaria Dmvpd. Los ángulos diedros de la Dmvpd considerados en la definición de isómeros conformacionales son:  $\delta_1=C_1-C_2-C_3-C_4$ ,  $\delta_2=C_2-C_3-C_4-C_5$ ,  $\delta_3=C_2-C_3-C_4-C_8$ ,  $\delta_4=C_3-C_4-C_8=O_9$ ,  $\delta_5=H_{20}-C_4-C_8=O_9$ ,  $\delta_6=O_9=C_8-N_{10}-C_{12}$ ,  $\delta_7=O_9=C_8-N_{10}-C_{11}$ ,  $\delta_8=C_8-N_{10}-C_{12}-H_{32}$ , y  $\delta_9=C_8-N_{10}-C_{11}-H_{29}$

**Tabla 4.9:** Conformeros de la Dmvpd,  $\Delta E_{ZPE}$  en  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , arreglo espacial de los diedros  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\delta_3$ ,  $\delta_4$ ,  $\delta_5$ ,  $\delta_6$ ,  $\delta_7$ ,  $\delta_8$ ,  $\delta_9$  y población relativa a 298 K.

Conformeros	$\Delta E_{ZPE}^\dagger$	$\delta_1$	$\delta_2$	$\delta_3$	$\delta_4$	$\delta_5$	$\delta_6$	$\delta_7$	$\delta_8$	$\delta_9$	% Poblac. rel
TTG <sup>-</sup> G <sup>-</sup> TCTCC	0.00	-178.9	174.6	-64.9	-62.4	178.1	0.5	177.3	-4.8	4.0	57.5
TG <sup>-</sup> TA <sup>+</sup> TTCA <sup>-</sup> C	1.93	-177.6	-68.3	170.3	90.5	-151.1	-178.2	1.8	-114.3	1.9	26.5
TG <sup>-</sup> G <sup>+</sup> A <sup>-</sup> A <sup>+</sup> CTA <sup>-</sup> A <sup>+</sup>	3.52	-176.9	-61.0	62.3	-94.5	147.9	-1.4	179.7	-120.2	115.3	14.0
G <sup>-</sup> TG <sup>-</sup> CA <sup>-</sup> TCCA <sup>+</sup>	8.40	-67.5	166.9	-69.3	-29.9	-148.1	-179.2	0.9	3.7	121.2	2.0
G <sup>-</sup> TG <sup>+</sup> A <sup>+</sup> CCTCA <sup>+</sup>	17.75	-61.9	177.0	-49.0	112.3	-1.7	1.3	-179.9	0.4	124.8	0.0

$^\dagger$ Energía absoluta de TTG<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TCG<sup>+</sup>G<sup>-</sup>T a B3LYP/6-31+G\*\* : -1374309.39  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

En el mínimo global TTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TCTCC, los enlaces C-C en el grupo valproilo se encuentran en un arreglo antiperiplanar ( $174.6^{\circ} \leq |\delta_1, \delta_2| \leq 178.9^{\circ}$ ) y en orientación synclinal ( $\delta_3 = -64.9^{\circ}$  y  $\delta_4 = -62.4^{\circ}$ ) respecto de la región polar. Además, se predice una configuración antiperiplanar para el enlace C<sub>4</sub>-H<sub>20</sub> respecto del enlace C<sub>8</sub>=O<sub>9</sub> ( $\delta_5 = 178.1^{\circ}$ ), mientras este último se dispone en conformación synperiplanar ( $\delta_6 = 0.5^{\circ}$ ) al enlace N<sub>10</sub>-C<sub>12</sub>. En cuanto a la conformación de los enlaces del sustituyente acilo respecto de la región polar, los enlaces C<sub>12</sub>-H<sub>32</sub> y C<sub>11</sub>-H<sub>29</sub> se disponen coplanares a la región polar en configuración synperiplanar ( $\delta_6 = -4.7^{\circ}$  y  $\delta_8 = 3.9^{\circ}$ ) al enlace N<sub>10</sub>-C<sub>11</sub>.

Otros conformeros que se reconocen de importancia práctica para la interpretación de las propiedades espectroscópicas de la Dmvpd a temperatura ambiente son TG<sup>-</sup>TA<sup>+</sup>TTCA<sup>-</sup>C y TG<sup>-</sup>G<sup>+</sup>A<sup>-</sup>A<sup>+</sup>CTA<sup>-</sup>A<sup>+</sup> cuya  $\Delta E_{ZPE} < 8.40 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ . En particular, de la Tabla 4.9 es posible inferir a partir de los valores de  $\Delta E_{ZPE}$  para las estructuras TG<sup>-</sup>TA<sup>+</sup>TTCA<sup>-</sup>C y G<sup>-</sup>TG<sup>-</sup>CA<sup>-</sup>TCCA<sup>+</sup> con el diedro O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-N<sub>10</sub>-C<sub>12</sub> en configuración antiperiplanar ( $\delta_6 = -178.2^{\circ}$  y  $-179.2^{\circ}$  respectivamente) que la rotación del enlace C<sub>8</sub>-N<sub>10</sub> en la amida terciaria Dmvpd está menos impedido que en las amidas secundarias.

## 4.2. EFECTO DEL SOLVENTE SOBRE LAS PROPIEDADES CONFORMACIONALES DE LAS AMIDAS DEL ACIDO VALPROICO

En esta sección reportamos los efectos del solvente sobre la estabilidad de los conformeros de las amidas del Vpa en solución acuosa. Los resultados que se discuten fueron obtenidos a partir de la metodología del campo de reacción autoconsistente PCM a nivel B3LYP/6-31+G\*\* usando las estructuras conformacionales identificadas en vacío. Todas las estructuras fueron optimizadas sin ninguna restricción en presencia del potencial electrostático del agua.

La energía de las moléculas en solución se calculó a partir de la energía SCF mas el término no electrostático de la energía libre de solvatación (energía de cavitación más energía de dispersión-repulsión).

En esta sección reportamos también el cambio en el momento dipolar ( $\Delta\mu$ ) inducido por la presencia de una distribución asimétrica de cargas ( $\Delta\mu = \mu_{solucion} - \mu_{vacio}$ ) en las

distintas moléculas. Reconocemos a esta última cantidad como una medida del grado de redistribución de carga de las estructuras en solución acuosa.

#### 4.2.A. PREFERENCIA CONFORMACIONAL DE LA VPD Y DERIVADOS ANÁLOGOS EN SOLUCIÓN

La energía de estabilización de las distintas conformaciones de la Vpd, amidas secundarias y la amida terciaria en solución ( $\Delta E_{sol}$ ), sus momentos dipolares ( $\mu_{sol}$ ), la energía relativa en solución ( $\Delta E_{ZPE}$ ), la población relativa estimada a 298 K usando  $\Delta E_{ZPE}$  y  $\Delta\mu$  se presentan en la Tabla 4.10. Los términos energéticos analizados fueron corregidos con la energía vibracional a 0 K.

Los valores de los diedros alrededor de enlaces rotacionales en las distintas estructuras en solución no se reportan dado que estos no distan mucho de los observados en vacío ( $0.1^\circ \leq |\Delta\delta_i| \leq 6^\circ \forall i=1,2,\dots$ ).

**Tabla 4.10:**  $\Delta E_{sol}$  de las conformaciones de las amidas del Vpa identificadas en vacío, momentos dipolares en solución ( $\mu_{sol}$ ),  $\Delta E_{ZPE}$ , población relativa a 298 K usando  $\Delta E_{ZPE}$  y cambio en el momento dipolar ( $\Delta\mu$ ) de las estructuras al variar las condiciones de modelado ( $\Delta\mu = \mu_{solucion} - \mu_{vacio}$ ). Energías en  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,  $\mu$  y  $\Delta\mu$  en Debye (D).

Conformaciones	$\Delta E_{sol}$	$\mu_{sol}$ (Debye)	$\Delta E_{ZPE}$	$\Delta\mu$ (Debye)	%Poblac.rel.
<b>Vpd</b>					
TTG <sup>-</sup> TC	-52.05	5.39	0.00	1.74	43.4
TTG <sup>-</sup> A <sup>+</sup> CC	-53.36	5.36	0.53	1.67	35.1
G <sup>-</sup> G <sup>-</sup> TG <sup>+</sup> TC	-52.39	5.32	3.75	1.68	9.6
TTG <sup>-</sup> G <sup>-</sup> TT	-51.47	5.14	3.78	1.64	9.5
TG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> G <sup>-</sup> G <sup>+</sup> C	-54.10	5.43	7.37	1.55	2.3
A <sup>+</sup> G <sup>+</sup> G <sup>-</sup> A <sup>+</sup> A <sup>-</sup> C	-54.35	5.06	18.51	1.48	$3.10^{-2}$
<b>Etpd</b>					
TTG <sup>-</sup> G <sup>-</sup> TCA <sup>-</sup> C	-45.49	5.48	0.00	2.00	82.9
TG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> A <sup>+</sup> TCA <sup>+</sup> A <sup>-</sup>	-45.16	5.34	6.67	1.94	5.7
TG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> G <sup>+</sup> TCA <sup>+</sup> A <sup>-</sup>	-45.12	5.34	6.74	1.94	5.5
TTG <sup>-</sup> A <sup>+</sup> CCA <sup>+</sup> C	-44.91	5.37	7.09	1.88	4.8

G <sup>+</sup> A <sup>-</sup> A <sup>+</sup> G <sup>+</sup> TCA <sup>+</sup> C	-47.09	5.44	12.39	1.86	0.6
TTG <sup>-</sup> G <sup>-</sup> TTTG <sup>-</sup>	-46.24	5.71	13.74	1.65	0.3
GTG <sup>+</sup> TG <sup>+</sup> CA <sup>+</sup> A <sup>-</sup>	-45.79	5.52	17.68	1.77	7.10 <sup>-2</sup>
<b>Etavpd</b>					
TTG <sup>-</sup> TCA <sup>-</sup> CG <sup>+</sup> G <sup>-</sup>	-62.39	5.22	0.00	1.86	47.2
TG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> TCA <sup>+</sup> A <sup>-</sup> G <sup>+</sup> T	-61.34	4.45	1.05	1.75	31.0
TG <sup>-</sup> G <sup>-</sup> TCA <sup>+</sup> A <sup>-</sup> TG <sup>+</sup>	-59.06	5.26	3.33	1.78	12.4
TG <sup>-</sup> G <sup>-</sup> TCA <sup>+</sup> G <sup>-</sup> G <sup>+</sup> G <sup>+</sup>	-57.07	6.06	5.32	1.76	5.6
TG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> TCA <sup>-</sup> G <sup>-</sup> TT	-55.82	5.44	6.57	1.69	3.4
G <sup>+</sup> G <sup>+</sup> A <sup>+</sup> CCTCG <sup>-</sup> T	-48.80	5.16	13.59	1.71	0.2
TG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> TTA <sup>+</sup> A <sup>-</sup> TT	-48.02	5.67	14.37	1.65	0.1
TG <sup>-</sup> G <sup>+</sup> G <sup>+</sup> CA <sup>+</sup> A <sup>-</sup> G <sup>+</sup> G <sup>+</sup>	-46.10	4.33	16.30	1.44	7.10 <sup>-2</sup>
G <sup>+</sup> G <sup>+</sup> G <sup>-</sup> TTTG <sup>-</sup> TT	-34.18	4.24	28.21	1.57	6.10 <sup>-4</sup>
<b>Ipvpd</b>					
TTG <sup>-</sup> G <sup>-</sup> TCG <sup>-</sup> G <sup>+</sup>	-41.97	5.29	0.00	1.89	69.6
TTG <sup>-</sup> A <sup>+</sup> CCG <sup>+</sup> A <sup>+</sup>	-42.16	5.30	2.02	1.83	28.6
TG <sup>-</sup> TG <sup>+</sup> TCTG <sup>-</sup>	-45.59	5.19	12.28	1.86	1.5
TG <sup>-</sup> G <sup>+</sup> G <sup>+</sup> G <sup>-</sup> CCA <sup>+</sup>	-38.78	5.27	12.76	1.60	0.13
G <sup>+</sup> A <sup>-</sup> A <sup>+</sup> A <sup>-</sup> CCG <sup>-</sup> G <sup>+</sup>	-43.09	5.35	14.51	1.77	0.12
TG <sup>+</sup> TCA <sup>+</sup> CCA <sup>+</sup>	-44.62	5.30	17.11	1.86	2.10 <sup>-2</sup>
G <sup>+</sup> TG <sup>-</sup> G <sup>-</sup> TTCA <sup>+</sup>	-48.37	5.69	17.97	1.67	4.10 <sup>-3</sup>
<b>Aphvpd</b>					
TTG <sup>+</sup> G <sup>+</sup> TCG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> T	-56.35	5.50	0.00	1.98	79.1
TTG <sup>+</sup> G <sup>+</sup> TCCA <sup>-</sup> A <sup>+</sup>	-54.07	5.18	3.75	1.92	17.6
G <sup>+</sup> G <sup>+</sup> TG <sup>-</sup> TCCA <sup>-</sup> A <sup>+</sup>	-56.28	5.31	8.39	1.97	2.7
TTG <sup>+</sup> A <sup>-</sup> CCCA <sup>-</sup> A <sup>+</sup>	-52.10	5.23	12.46	1.98	0.5
TG <sup>-</sup> G <sup>+</sup> G <sup>+</sup> G <sup>-</sup> CG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> T	-49.03	5.32	21.06	1.61	2.10 <sup>-2</sup>
G <sup>+</sup> TG <sup>+</sup> G <sup>+</sup> TTGA <sup>-</sup> G <sup>+</sup>	-56.99	5.22	23.50	1.45	6.10 <sup>-3</sup>
TG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> CA <sup>+</sup> CG <sup>+</sup> G <sup>-</sup> T	-55.89	5.35	23.79	1.83	6.10 <sup>-3</sup>
G <sup>+</sup> TG <sup>+</sup> A <sup>-</sup> CCTG <sup>+</sup> G <sup>-</sup>	-52.25	5.07	30.11	1.84	4.10 <sup>-4</sup>
<b>Bzvpd</b>					
G <sup>-</sup> G <sup>-</sup> TG <sup>+</sup> TCCA <sup>+</sup> A <sup>-</sup>	-68.92	5.23	0.00	2.05	69.0
TG <sup>-</sup> TG <sup>+</sup> TCCA <sup>-</sup> A <sup>+</sup>	-72.97	5.13	1.08	2.00	23.3
TTG <sup>+</sup> A <sup>-</sup> CCCA <sup>+</sup> A <sup>-</sup>	-64.18	4.97	5.49	1.85	5.1
TTG <sup>+</sup> G <sup>+</sup> TTG <sup>+</sup> A <sup>+</sup> G <sup>-</sup>	-71.71	5.45	8.97	1.54	1.9
G <sup>+</sup> G <sup>+</sup> TA <sup>-</sup> A <sup>+</sup> CCA <sup>+</sup> A <sup>+</sup>	-70.68	5.23	12.08	1.81	0.5

<b>TG<sup>-</sup>TG<sup>+</sup>TCTG<sup>-</sup>G<sup>+</sup></b>	-76.19	5.24	15.17	1.98	0.2
<b>G<sup>-</sup>A<sup>+</sup>A<sup>-</sup>A<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TCA<sup>-</sup>A<sup>-</sup></b>	-78.23	5.37	40.20	1.53	6.10 <sup>-6</sup>
<b>Chvpd</b>					
<b>TTG<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TCTG<sup>+</sup>G<sup>+</sup></b>	-44.83	5.67	0.00	2.05	52.6
<b>TG<sup>-</sup>TA<sup>-</sup>CCA<sup>+</sup>CT</b>	-46.10	5.45	2.02	1.86	23.4
<b>TG<sup>+</sup>TG<sup>-</sup>TCA<sup>+</sup>CT</b>	-45.04	5.34	3.09	1.96	15.3
<b>G<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TA<sup>+</sup>CCA<sup>+</sup>CT</b>	-46.41	5.48	5.26	1.87	6.4
<b>TTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TCA<sup>+</sup>CG<sup>+</sup></b>	-44.33	5.39	8.26	1.85	1.9
<b>TTG<sup>+</sup>A<sup>-</sup>CCA<sup>+</sup>CG<sup>+</sup></b>	-40.17	5.32	12.45	1.72	0.4
<b>TA<sup>-</sup>A<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TTG<sup>+</sup>T</b>	-48.27	6.01	19.00	1.59	3.10 <sup>-2</sup>
<b>TG<sup>-</sup>TTG<sup>-</sup>CTG<sup>+</sup>G<sup>+</sup></b>	-37.08	5.30	21.34	1.52	1.10 <sup>-2</sup>
<b>GTG<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TCTG<sup>+</sup>T</b>	-44.79	5.45	31.13	1.49	2.10 <sup>-4</sup>
<b>Suvpd</b>					
<b>TTG<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TCCG<sup>-</sup>A<sup>-</sup></b>	-101.13	8.05	0.00	2.32	84.5
<b>TTG<sup>+</sup>A<sup>-</sup>CCTG<sup>-</sup>A<sup>-</sup></b>	-100.85	8.21	6.61	2.19	6.0
<b>G<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TG<sup>-</sup>TCCG<sup>-</sup>A<sup>-</sup></b>	-100.69	8.08	7.34	2.19	4.4
<b>G<sup>+</sup>TG<sup>+</sup>G<sup>+</sup>TCCG<sup>+</sup>A<sup>-</sup></b>	-100.81	8.22	8.37	2.24	2.9
<b>TG<sup>-</sup>TCA<sup>+</sup>CG<sup>+</sup>TA<sup>-</sup></b>	-100.94	8.33	10.76	2.23	1.1
<b>TG<sup>+</sup>TTG<sup>+</sup>CCA<sup>-</sup>A<sup>-</sup></b>	-100.61	7.98	12.58	1.73	0.5
<b>TA<sup>+</sup>A<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TCTG<sup>-</sup>A<sup>-</sup></b>	-102.57	8.37	12.79	2.21	0.5
<b>TG<sup>+</sup>G<sup>-</sup>G<sup>+</sup>TTG<sup>-</sup>G<sup>+</sup>A<sup>+</sup></b>	-98.16	4.63	31.02	1.14	3.10 <sup>-4</sup>
<b>Dmvpd</b>					
<b>TTG<sup>-</sup>G<sup>-</sup>TCTCC</b>	-29.43	5.33	0.00	1.70	78.7
<b>TG<sup>-</sup>TA<sup>+</sup>TTCA<sup>-</sup>C</b>	-27.20	5.26	4.16	1.59	14.8
<b>TG<sup>-</sup>G<sup>+</sup>A<sup>-</sup>A<sup>+</sup>CTA<sup>-</sup>A<sup>+</sup></b>	-26.28	5.08	6.67	1.58	5.4
<b>G<sup>-</sup>TG<sup>-</sup>CA<sup>-</sup>TCCA<sup>+</sup></b>	-26.70	4.96	11.13	1.54	0.9
<b>G<sup>-</sup>TG<sup>-</sup>A<sup>+</sup>CCTCA<sup>+</sup></b>	-31.37	5.41	15.81	1.60	0.1

Como se observara en la sección 3.2, los confórmeros de las amidas del Vpa son estabilizadas en solución,  $\Delta E_{\text{sol}} < 0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Las estructuras que se predicen como mínimos globales en solución ( $\Delta E_{\text{ZPE}} = 0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) se corresponden con los observados como los más estables en vacío.

Respecto a la magnitud de  $\Delta E_{\text{sol}}$ , siguiendo la relación de cambio  $\Delta E_{\text{ZPE}}$  y  $\mu_{\text{sol}}$ , las tendencias en la Tabla 4.10 indican que las estructuras más estabilizadas en solución tienen

relativamente alto  $\mu_{\text{sol}}$ . Lo opuesto también parece ocurrir: estructuras con baja  $\Delta E_{\text{sol}}$  tienen bajo  $\mu_{\text{sol}}$ .

Por su parte, de la Tabla 4.10 es posible observar, relacionando  $\Delta E_{\text{ZPE}}$  y  $\Delta\mu$  que las conformaciones que son mínimos en presencia del potencial electrostático del agua experimentan una importante redistribución de carga en solución ( $\Delta\mu$  es alto). De esta relación se puede derivar que los conformeros con bajo  $\Delta E_{\text{ZPE}}$  experimentan mayores cambios en el valor de su momento dipolar respecto de los predichos en vacío.



---

# **CAPITULO 5**

## ***ESTUDIO VIBRACIONAL EXPERIMENTAL Y TEÓRICO DEL VPA Y DERIVADOS FUNCIONALES***

---

*La frase más excitante que se puede oír en ciencia,  
la que anuncia nuevos descubrimientos,  
no es “¡Eureka!” sino “Es extraño ...”.*

*Isaac Asimov*



## 5.1. INTRODUCCIÓN

---

En este capítulo reportamos resultados experimentales y teóricos que resultan del estudio de las propiedades vibracionales del Vpa y sus derivados.

Los cálculos teóricos se realizaron a nivel B3LYP/6-31+G\*\* partiendo de las conformaciones del Vpa y derivados cuyas energías relativas no resultaron superiores a 8.0 kJ/mol.

En el estudio experimental se midieron los espectros infrarrojo (IR) y Raman (R) de las muestras sólidas dispersas en pastillas de CsI de: Valpromida (Vpd), N-etilvalpromida (Etvpd), N-etilaminovalpromida (Etavpd), N-isopropilvalpromida (Ipd), N-alfafenetilvalpromida (Aphvdp) y N-benzidrilvalpromida (Bzvdp). El registro espectral IR de este conjunto se realizó a 300 K y 77 K. Según se detalla en la sección II-1-F del anexo II de esta tesis, las medidas a bajas temperaturas se realizaron con el fin de lograr mayor resolución de las bandas de los respectivos espectros a 300 K.

Los espectros IR y R de las muestras líquidas N,N-dimetilvalpromida (Dmvdp), valproato de propilo (Prvpa), valproato de isopentilo (Ispvpa), valproato de bencilo (Benvpa), valproato de 1-secbutanol (Secbvpa) se midieron solo a temperatura ambiente. No se realizó el registro espectral a 77K para estas sustancias dado que a bajas temperaturas las moléculas del líquido se organizan formando dominios semicristalinos y/o amorfo. Las medidas espectrales de este tipo de muestras presentan bandas que son superposiciones de transiciones vibracionales de estados conformacionales ordenados y desordenados. En este caso la asignación de bandas regulares, de cristalinidad, bandas amorfas y defectos de banda plantea un problema no trivial involucrando grandes esfuerzos desde el punto de vista teórico y experimental [1].

Para el ácido valproico (Vpa), el éster valproato de 1-isobutanol y las amidas 4-(Valproilamido) bencenosulfonamida (Suvpd) y N-Ciclohexilvalpromida (Chvdp) no se determinaron los espectros experimentales. Los datos vibracionales que se reportan corresponde a los valores de frecuencias armónicas fundamentales calculados a nivel B3LYP/6-31+G\*\*.

La correspondencia entre los modos de vibración experimentales y las frecuencias armónicas calculadas a nivel B3LYP/6-31+G\*\* se obtuvieron multiplicando los números

onda de los modos armónicos por el factor de escala 0.965 para las amidas y usando el factor 0.975 para el Vpa y esteres. Como se explicara en la sección 2.1 del Capítulo 2, con este procedimiento se busca reducir el error sistemático de los resultados teóricos consecuencia del cálculo aproximado de la estructura electrónica y por el uso del modelo del oscilador armónico para la estimación teórica de los modos normales de vibración de los conformeros.

## **5.2. PROPIEDADES VIBRACIONALES DEL VPA Y DERIVADOS FUNCIONALES**

En las Tabla 5.1 y 5.2 se resumen los resultados experimentales y teóricos correspondientes a las vibraciones de las función  $O_9=C_8=O_{10}$  y  $O_9=C_8=N_{10}$  en las formas conformacionales del Vpa y esteres cuya energía relativa no es superior a 8.0 kJ/mol.

Los modos vibracionales fundamentales fueron asignados siguiendo dos criterios diferentes:

- por animación de los desplazamientos atómicos de las frecuencias armónicas teóricas estimadas usando el programa Gaussview 4.1 y
- por análisis de coordenadas normales [2].

El análisis de coordenadas normales se realizó en el espacio de coordenadas internas usando el programa Veda 4 [3], la geometría optimizada y la constante de fuerza armónica obtenida de cálculos a nivel B3LYP/6-31+G\*\*.

La definición de las coordenadas de simetría reportadas en las tablas de este capítulo se presenta en la Tabla 5.3. Los porcentajes con que cada coordenada de simetría contribuye a la energía potencial de una coordenada normal se presentan en la columna PED de las Tablas 5.1 y 5.2

Los espectros IR y R experimentales se muestran como material suplementario en la Figura 5.1.S.y 5.2.S en el Anexo III.

Las frecuencias IR y R, intensidades, modos armónicos y porcentaje con que cada coordenada de simetría contribuye a la energía potencial de los modos normales en la región alifática de Vpa y esteres se presentan en las Tablas 5.1.S del Anexo III en el Capítulo 12. Las propiedades vibracionales de la región alifática en las amidas del Vpa se presentan en las Tablas 5.2.S.

**Tabla 5.1.A:** Descripción de los números de ondas experimentales (Exp.) y teóricos (Teo.) y coordenadas de simetría de los modos de vibración de la función O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-O<sub>10</sub> del ácido valproico (Vpa), valproato de propilo (Prvpa) y valproato de isopentilo (Ispvpa). En la columna PED se especifica el porcentaje con que cada coordenada de simetría contribuye a la energía potencial de cada uno de los modos normales predichos.

Descripción <sup>[a]</sup>	Vpa	PED	Prvpa				PED	Ispvpa				PED
	Teo. †		IR <sup>[b]</sup>		Raman <sup>[b]</sup>			IR <sup>[b]</sup>		Raman <sup>[b]</sup>		
			Exp.	Teo. †	Exp.	Teo. †		Exp.	Teo. †	Exp.	Teo. †	
			300		300			300		300		
<b>ν(O-H)</b>	3666 <sup>i</sup> 3656 <sup>iii</sup> 3647 <sup>ii</sup>	S <sub>1</sub> (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>ν(C=O)</b>	1747 <sup>i,ii</sup> 1737 <sup>iii,iv</sup>	S <sub>9</sub> (85)	1736 vs 1732 vs 1712 m	1739 <sup>ii</sup> 1735 <sup>i</sup> 1726 <sup>iii</sup>	1735 w 1735 w 1726 <sup>iii</sup>	1739 <sup>ii</sup> 1735 <sup>i</sup> 1726 <sup>iii</sup>	S <sub>9</sub> (88)	1734 vs 1710 vw	1735 <sup>i,ii</sup> 1725 <sup>iii</sup>	1735 w 1727 w	1736 <sup>i-iii</sup> -	S <sub>9</sub> (87) - -
<b>δ(O-H) i.p</b>	1316 <sup>i</sup> 1307 <sup>ii,iii</sup>	S <sub>12</sub> (37)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>ν(C-O)</b>	- - - -	- - - -	1341 m - 1308 m -	1345 <sup>i</sup> 1336 <sup>ii</sup> 1306 <sup>iii</sup> -	1343 w - 1330 vw -	1345 <sup>i</sup> 1336 <sup>ii</sup> 1306 <sup>iii</sup> -	S <sub>14</sub> (35) - - -	1344 vw - 1302 vw -	1355 <sup>i</sup> 1335 <sup>ii,iii</sup> 1306 <sup>ii</sup> 1297 <sup>i,iii</sup>	1349 w - 1301 w 1297 <sup>i,iii</sup>	1355 <sup>i</sup> 1335 <sup>ii,iii</sup> 1306 <sup>ii</sup> 1297 <sup>i,iii</sup>	S <sub>14</sub> (22) - - -
<b>ν(C-C-O)</b>	- - - -	- - - -	1237 m - 1214 m -	1248 <sup>iii</sup> 1238 <sup>i,ii</sup> 1199 <sup>iii</sup> 1170 <sup>i,ii</sup>	1240 vw - - -	1248 <sup>iii</sup> 1238 <sup>i,ii</sup> 1199 <sup>iii</sup> 1170 <sup>i,ii</sup>	S <sub>14</sub> '(56) - - -	1177 s 1170 s 1144 s -	1208 <sup>iii</sup> 1170 <sup>i,ii</sup> 1140 <sup>ii</sup> -	1175 w 1143 m - -	1208 <sup>iii</sup> 1170 <sup>i,ii</sup> 1140 <sup>ii</sup> -	- S <sub>14</sub> '(21) - -
<b>ν(O-C-C)</b>	- - -	- - -	1075 w 1061 m 1039 vw	1062 <sup>iii</sup> 1051 <sup>i</sup> 1040 <sup>ii</sup>	1063 vw 1043 w -	1102 <sup>i-iii</sup> 1043 <sup>i-iii</sup> 1033 <sup>ii</sup>	S <sub>17</sub> (33) S <sub>17</sub> (23) -	1059 w - 1103 s	1053 <sup>i</sup> 1043 <sup>ii,iii</sup> 1034 <sup>i-iii</sup>	- - -	- - -	S <sub>17</sub> (23) - S <sub>17</sub> (19)

$\gamma(\text{C-O-H})$	761 <sup>i,ii</sup>	S <sub>18</sub> (26)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	742 <sup>iii</sup>		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
$\delta(\text{O-C-O})$	-	-	775 vw	759 <sup>i-iii</sup>	775 vw	751 <sup>iii</sup>	-	776 vw	750 <sup>i,ii</sup>	780 m	750 <sup>ii</sup>	-
	-	-	753 w	741 <sup>iii</sup>	756 vw	741 <sup>i,ii</sup>	S <sub>19</sub> (49)	751 vw	741 <sup>iii</sup>	753 m	741 <sup>i,iii</sup>	S <sub>19</sub> (30)
	-	-	739 w	726 <sup>i,ii</sup>	735 vw	731 <sup>iii</sup>	-	740 vw	726 <sup>ii</sup>	743 w	726 <sup>ii</sup>	-
$\gamma(\text{C-C-O})$	-	-	600 w	523 <sup>ii,iii</sup>	-	517 <sup>iii</sup>	-	-	536 <sup>iii</sup>	-	536 <sup>iii</sup>	-
	-	-	587 vw	507 <sup>i,ii</sup>	-	507 <sup>i,ii</sup>	S <sub>24</sub> (35)	529 vw	516 <sup>ii</sup>	534 m	516 <sup>ii</sup>	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	506 <sup>i</sup>	-	506 <sup>i</sup>	S <sub>24</sub> (39)
$\gamma(\text{C-C-O})$	-	-	-	330 <sup>i-iii</sup>	307 m	331 <sup>i-iii</sup>	S <sub>26</sub> (37)	-	311 <sup>ii-iii</sup>	309 m	311 <sup>ii-iii</sup>	-
	-	-	-	302 <sup>i-iii</sup>	290 w	302 <sup>i-iii</sup>	S <sub>26</sub> (16)	-	291 <sup>i</sup>	280 m	291 <sup>i</sup>	S <sub>26</sub> (46)

† con i,ii,iii... se designa a las frecuencias de las formas conformacionales del Vpa, Prvpa y Ispvpa, en orden descendiente de estabilidad, cuya energía relativa no es superior a 8.0 kJ/mol .

<sup>[a]</sup>  $\nu$  vibración de estiramiento,  $\nu_a$  vibración de estiramiento asimétrica,  $\nu_s$  vibración de estiramiento simétrica,  $\delta$  i.p. vibración de deformación en el plano,  $\gamma$  vibración de deformación fuera del plano.

<sup>[b]</sup> Números de ondas en  $\text{cm}^{-1}$ . Intensidades de las bandas: (vs) muy fuerte, (s) fuerte, (m) media, (w) débil, (vw) muy débil.

**Tabla 5.1.B:** Descripción de los números de ondas experimentales (Exp.) y teóricos (Teo.), y coordenadas de simetría de los modos de vibración de la función  $O_9=C_8-O_{10}$  de los esteres Valproato de 1-secbutanol (Secvpa), Valproato de 1-isobutanol (Isbvpa) y Valproato de bencilo. En la columna PED se especifica el porcentaje con que cada coordenada de simetría en el mínimo conformacional contribuye a la energía potencial de cada uno de los modos normales predichos.

Descripción <sup>[a]</sup>	Secvpa				PED	Isbvpa		Benvpa				PED
	IR <sup>[b]</sup>		Raman <sup>[b]</sup>			IR <sup>[b]</sup>	PED	IR <sup>[b]</sup>		Raman <sup>[b]</sup>		
	Exp.	Teo. <sup>†</sup>	Exp.	Teo. <sup>†</sup>		Teo. <sup>†</sup>		Exp.	Teo. <sup>†</sup>	Exp.	Teo. <sup>†</sup>	
	300		300					300		300		
$\nu(C=O)$	-	1706 <sup>ii,iv</sup>	-	1706 <sup>ii</sup>	-	1715 <sup>i</sup>	-	-	-	-	-	-
	1708 vs	1696 <sup>i,iii</sup>	1703 vw	1696 <sup>i,iii</sup>	S <sub>9</sub> (83)	1707 <sup>ii-iv</sup>	S <sub>9</sub> (86)	1705 vs	1735 <sup>i-iii</sup>	1710 vw	1735 <sup>i-v</sup>	S <sub>9</sub> (88)
$\nu(C-O)$	1344 vw	1345 <sup>ii</sup>	1343 vw	1345 <sup>ii</sup>	-	1356 <sup>ii,iii</sup>	-	1380 w	1384 <sup>iii</sup>	-	1384 <sup>iii</sup>	-
		1335 <sup>i</sup>		1335 <sup>i</sup>	S <sub>14</sub> (30)	1345 <sup>iv</sup>	S <sub>14</sub> (30)	-	1368 <sup>ii</sup>	-	1368 <sup>ii</sup>	S <sub>14</sub> (34)
$\nu(C-C-O)$	1302 vw	1316 <sup>iii,iv</sup>	1303 w	1316 <sup>iii</sup>	-	1325 <sup>i</sup>	-	1339 vw	1345 <sup>i</sup>	1320 w	1345 <sup>i</sup>	-
	1215 s	1238 <sup>iii</sup>	1211 vw	1238 <sup>iii</sup>	-	1247 <sup>i</sup>	-	-	1237 <sup>i</sup>	-	1237 <sup>i</sup>	-
	1170 s	1208 <sup>ii,iv</sup>	1174 vw	1208 <sup>ii</sup>	S <sub>14'</sub> (22)	1238 <sup>iii,iv</sup>	S <sub>14'</sub> (24)	1214w	1226 <sup>iii</sup>	1205 vw	1226 <sup>iii</sup>	S <sub>14'</sub> (33)
	1144 s	1199 <sup>i</sup>	1142 w	1199 <sup>i</sup>	-	1210 <sup>ii</sup>	-	-	1199 <sup>ii</sup>	-	1199 <sup>ii</sup>	-
	-	1189 <sup>ii,iii</sup>	-	1189 <sup>ii,iii</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
$\nu(O-C-C)$	1120 vw	1101 <sup>i,ii</sup>	1110 w	1101 <sup>i,ii</sup>	-	1179 <sup>i,iii,iv</sup>	-	1076 vw	1100 <sup>i,iii</sup>	1044 vw	1100 <sup>i,iii</sup>	-
	-	1082 <sup>iii,iv</sup>	-	1082 <sup>iii</sup>	-	1129 <sup>ii</sup>	-	-	1092 <sup>ii</sup>	-	1092 <sup>ii</sup>	-
	-	1052 <sup>i</sup>	1069 vw	1052 <sup>i</sup>	S <sub>17</sub> (36)	1081 <sup>i,ii,iv</sup>	S <sub>17</sub> (29)	-	-	-	-	S <sub>17</sub> (28)
	-	1042 <sup>ii,iii</sup>	1044w	1042 <sup>ii,iii</sup>	-	1033 <sup>iii</sup>	-	1030 vw	-	1029 w	-	-
$\gamma(C-O-H)$	773 vw	750 <sup>i,ii</sup>	770 vw	750 <sup>i,ii</sup>	-	769 <sup>ii</sup>	-	737 m	750 <sup>ii,iii</sup>	739 m	750 <sup>ii,iii</sup>	-
	748 vw	730 <sup>iii,iv</sup>	744 vw	730 <sup>iii</sup>	S <sub>20</sub> (21)	750 <sup>i</sup>	S <sub>20</sub> (24)	698 m	741 <sup>i</sup>	-	741 <sup>i</sup>	S <sub>20</sub> (24)
	-	-	-	-	-	743 <sup>iv</sup>	-	-	-	-	-	-
$\gamma(C-C-O)$	-	594 <sup>ii</sup>	-	594 <sup>ii</sup>	S <sub>24</sub> (46)	575 <sup>i,ii,iv</sup>	S <sub>24</sub> (22)	-	575 <sup>ii</sup>	-	575 <sup>ii</sup>	S <sub>24</sub> (43)
	558 vw	585 <sup>i</sup>	563 vw	585 <sup>i</sup>	-	565 <sup>iii</sup>	-	552 vw	564 <sup>i</sup>	553 vw	564 <sup>i</sup>	-
	-	575 <sup>ii</sup>	-	575 <sup>ii</sup>	-	-	-	-	551 <sup>iii</sup>	-	551 <sup>iii</sup>	-

$\gamma(\text{C-C-O})$	-	331 <sup>i,iii</sup>	310 m	331 <sup>i,iii</sup>	S <sub>26</sub> (22)	310 <sup>i</sup>	S <sub>26</sub> (31)	-	331 <sup>ii,iii</sup>	309 w	331 <sup>ii,iii</sup>	S <sub>26</sub> (22)
	-	301 <sup>ii</sup>	-	301 <sup>ii</sup>	-	295 <sup>ii</sup>	-	-	281 <sup>i</sup>	287 vw	281 <sup>i</sup>	-

<sup>†</sup> con i,ii,iii... se designa a las frecuencias de las formas conformacionales del Secvpa, Isbvpa y Benvpa, en orden descendiente de estabilidad, cuya energía relativa no es superior a 8.0 kJ/mol

<sup>[a]</sup>  $\nu$  vibración de estiramiento,  $\nu_a$  vibración de estiramiento asimétrica,  $\nu_s$  vibración de estiramiento simétrica,  $\delta$  i.p. vibración de deformación en el plano,  $\gamma$  vibración de deformación fuera del plano.

<sup>[b]</sup> Números de ondas en  $\text{cm}^{-1}$ . Intensidades de las bandas: (vs) muy fuerte, (s) fuerte, (m) media, (w) débil, (vw) muy débil.

**Tabla 5.2.A:** Descripción de los números de ondas experimentales (Exp.) y teóricos (Teo.), coordinadas de simetría de los modos de vibración de la función  $O_9=C_8-N_{10}$  de las amidas Valpromida (Vpd) y N-etilvalpromida (Etvpd). El porcentaje con que cada coordenada de simetría en el mínimo conformacional contribuye a la energía potencial de cada uno de los modos normales predichos se especifica en la columna PED.

Molécula	Vpd					PED	Etvpd					PED
	IR <sup>[b]</sup>			Raman <sup>[b]</sup>			IR <sup>[b]</sup>			Raman <sup>[b]</sup>		
	Exp.		Teo. <sup>†</sup>	Exp.	Teo. <sup>†</sup>		Exp.		Teo. <sup>†</sup>	Exp.	Teo. <sup>†</sup>	
	300	77					300	77				
Amida A	3410 s	3396 vs	3618 <sup>i</sup>	-	3618 <sup>i</sup>	S <sub>2</sub> (99)	3296 vs	3281 vs	3522 <sup>i</sup>	3293 vw	3522 <sup>i</sup>	S <sub>2</sub> (100)
	3329 m	3327 s	3609 <sup>ii-iii</sup>	-	3609 <sup>ii-iii</sup>	-	3200 vw	3217 w	3512 <sup>ii-iv</sup>	-	3512 <sup>ii-iv</sup>	
Amida B	3288 m	3280 s	3483 <sup>i</sup>	-	3483 <sup>i</sup>	S <sub>3</sub> (99)	-	-	-	-	-	-
	3211 m	3219 s	3473 <sup>ii</sup>	3204 vw	3473 <sup>ii</sup>	-	-	-	-	-	-	-
	-	3138 s	3463 <sup>iii</sup>	-	3463 <sup>iii</sup>	-	-	-	-	-	-	-
Amida I	-	-	-	-	-	-	1645 vs	1646 vs	1698 <sup>iv</sup>	-	1698 <sup>iv</sup>	S <sub>9</sub> (100)
	1654 vs	1654 vs	1708 <sup>i</sup>	1663 m	1708 <sup>i</sup>	S <sub>9</sub> (82)	1640 vs	1638 vs	1688 <sup>i</sup>	1636 m	1688 <sup>i</sup>	
	1650 vs	1651 vs	1698 <sup>ii,iii</sup>	-	1698 <sup>ii,iii</sup>	-	1636 vs	1632 vs	1679 <sup>ii,iii</sup>	-	1679 <sup>ii,iii</sup>	
Amida II	-	-	-	-	-	-	-	1573 s	1495 <sup>ii-iv</sup>	1576 vw	1495 <sup>ii-iv</sup>	S <sub>11</sub> (69)
	1623 s	1631 s	1563 <sup>i-iii</sup>	1622 w	1563 <sup>i-iii</sup>	S <sub>11</sub> (82)	1554 s	1561 s	1486 <sup>i</sup>	-	1486 <sup>i</sup>	
	-	-	-	-	-	-	-	1550 w	-	1557 vw	-	
Amida III	1294 m	1294 m	1282 <sup>i</sup>	1297 vw	1282 <sup>i</sup>	S <sub>15</sub> (23)	-	1293 w	1283 <sup>ii-iv</sup>	1298 m	1283 <sup>ii-iv</sup>	S <sub>15</sub> (35)
	-	-	1269 <sup>ii,iii</sup>	-	1269 <sup>ii,iii</sup>	-	-	-	-	-	-	
	1275 m	1272 m	1245 <sup>i,iii</sup>	-	1245 <sup>i,iii</sup>	S <sub>15</sub> (19)	1261 m	1263 s	1274 <sup>i-vi</sup>	1263 w	1274 <sup>i-vi</sup>	
Amida IV	-	-	-	-	-	-	751 w	750 m	752 <sup>i,iii</sup>	749 vw	752 <sup>i,iii</sup>	S <sub>21</sub> (22)
	742 w	745 m	734 <sup>i,iii</sup>	740 vw	734 <sup>i,iii</sup>	S <sub>21</sub> (47)	738 w	742 m	743 <sup>iv</sup>	733 vw	743 <sup>iv</sup>	-
Amida V	715 w	717 w	714 <sup>i,iii</sup>	-	714 <sup>i,iii</sup>	-	713 w	721 s	724 <sup>i-iv</sup>	-	724 <sup>i-iv</sup>	S <sub>21</sub> (19)
	-	647 s	616 <sup>iii</sup>	626 vw	616 <sup>iii</sup>	-	641 vw	637 vw	-	639 vw	-	-
	621 m	624 s	598 <sup>i</sup>	-	598 <sup>i</sup>	S <sub>23</sub> (49)	-	-	618 <sup>i-iv</sup>	-	618 <sup>i-iv</sup>	S <sub>23</sub> (33)

	-	-	-	-	-	-	603 vw	602 vw	-	-	-	-
<b>Amida VI</b>	544w	548w	569 <sup>i,iii</sup>	542 vw	569 <sup>i,iii</sup>	S <sub>25</sub> (79)	600 vw	607 vw	540 <sup>i-iv</sup>	559 vw	540 <sup>i-iv</sup>	S <sub>25</sub> (49)
	-	-	559 <sup>ii</sup>	-	559 <sup>ii</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<b>Amida VII</b>	-	-	269 <sup>ii</sup>	310 w	269 <sup>ii</sup>	-	-	-	192 <sup>i-iv</sup>	297m	192 <sup>i-iv</sup>	S <sub>26</sub> (44)
	-	-	249 <sup>i,iii</sup>	-	249 <sup>i,iii</sup>	S <sub>26</sub> (30)	-	-	-	-	-	-

<sup>†</sup> con **i,ii,iii**... se designa a las frecuencias de las formas conformacionales de Vpd y Etpd, en orden descendiente de estabilidad, cuya energía relativa no es superior a 8.0 kJ/mol

<sup>[a]</sup>  $\nu$  vibración de estiramiento,  $\nu_a$  vibración de estiramiento asimétrica,  $\nu_s$  vibración de estiramiento simétrica,  $\delta$  i.p. vibración de deformación en el plano,  $\gamma$  vibración de deformación fuera del plano.

<sup>[b]</sup> Números de ondas en  $\text{cm}^{-1}$ . Intensidades de las bandas: (vs) muy fuerte, (s) fuerte, (m) media, (w) débil, (vw) muy débil.

**Tabla 5.2.B:** Descripción de los números de ondas experimentales (Exp.) y teóricos (Teo.), coordenadas de simetría de los modos de vibración de la función  $O_9=C_8-N_{10}$  de las amidas N-etilenaminovalpromida (Etavpd) y N-isopropilvalpromida (Ivpvd). El porcentaje con que cada coordenada de simetría en el mínimo conformacional contribuye a la energía potencial de cada uno de los modos normales predichos se especifica en la columna PED.

Molécula	Etavpd					PED	Ivpvd					PED
	IR <sup>[b]</sup>			Raman <sup>[b]</sup>			IR <sup>[b]</sup>			Raman <sup>[b]</sup>		
	Exp.		Teo. <sup>†</sup>	Exp.	Teo. <sup>†</sup>		Exp.		Teo. <sup>†</sup>	Exp.	Teo. <sup>†</sup>	
	300	77					300	77				
Amida A	-	3273 vs	3522 <sup>ii</sup>	-	3522 <sup>ii</sup>	-	3289 s	3269 vs	3503 <sup>iii</sup>	3285 w	3503 <sup>iii</sup>	-
	3289vs	3209 m	3512 <sup>i</sup>	3285 w	3512 <sup>i,iii</sup>	S <sub>2</sub> (100)	3271 m	3264 vs	3493 <sup>i,ii</sup>	-	3493 <sup>i,ii</sup>	S <sub>2</sub> (100)
Amida I	1654 m	1646 vs	1679 <sup>i,ii</sup>	-	1679 <sup>i,ii</sup>	S <sub>9</sub> (80)	1635 vs	1634 vs	1669 <sup>i,ii</sup>	-	1669 <sup>i,ii</sup>	S <sub>9</sub> (80)
	1641vs	1643 vs	1669 <sup>iii</sup>	1635 m	1669 <sup>iii</sup>	-	-	1618 vw	-	1634 m	-	-
	-	1633 vs	-	-	-	-	1610 vs	1607 vw	1659 <sup>iii</sup>	-	1659 <sup>iii</sup>	-
Amida II	-	-	1612 <sup>i</sup>	-	1612 <sup>i</sup>	S <sub>11</sub> (74)	-	1562 s	1495 <sup>iii</sup>	-	1495 <sup>iii</sup>	-
	1555 m	1555 m	1601 <sup>ii,iii</sup>	1551 vw	1602 <sup>ii,iii</sup>	-	1554 s	-	-	-	-	-
	1543 vs	1546 vs	-	-	-	-	-	1518 w	1485 <sup>i,ii</sup>	-	1485 <sup>i,ii</sup>	S <sub>11</sub> (66)
Amida III	-	-	-	-	1293 <sup>iii</sup>	-	1287 vw	1287 vw	1293 <sup>i,ii</sup>	1297 m	1293 <sup>i,ii</sup>	S <sub>15</sub> (25)
	-	-	-	1298 m	1283 <sup>i,ii</sup>	S <sub>15</sub> (39)	1259 w	1264 m	1234 <sup>ii</sup>	1258 m	1234 <sup>ii</sup>	-
	1258 m	1261 s	1254 <sup>iii</sup>	1270 w	1254 <sup>iii</sup>	-	-	-	-	1221 w	-	-
	1230 w	1230 w	1245 <sup>i,ii</sup>	1261 m	1245 <sup>i</sup>	S <sub>15</sub> (19)	-	-	-	-	-	-
-	-	1235 <sup>iii</sup>	-	1235 <sup>iii</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
Amida IV	758 vw	758 m	734 <sup>i</sup>	757 w	751 <sup>i</sup>	S <sub>21</sub> (392)	756 vw	754 w	753 <sup>i</sup>	-	753 <sup>i</sup>	S <sub>21</sub> (22)
	-	733 w	723 <sup>ii,iii</sup>	-	721 <sup>ii,iii</sup>	-	734 vw	740 m	724 <sup>ii</sup>	-	724 <sup>ii</sup>	-
	713 w	-	-	-	-	-	708 vw	719 m	714 <sup>i</sup>	-	714 <sup>i</sup>	S <sub>21</sub> (18)
Amida V	-	-	-	-	667 <sup>iii</sup>	-	-	-	-	-	-	-
	684 vw	697 m	657 <sup>i-iii</sup>	640 w	656 <sup>i-ii</sup>	S <sub>23</sub> (40)	-	649 vw	608 <sup>i,ii</sup>	646 vw	608 <sup>i,ii</sup>	S <sub>23</sub> (35)

	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Amida VI</b>	660 vw	653 vw	587 <sup>iii</sup>	-	624 <sup>i</sup>	S <sub>25</sub> (40)	-	-	-	-	-	-
	-	-	578 <sup>iii</sup>	555 w	588 <sup>iii</sup>		511 vw	514 w	530 <sup>i,ii</sup>	516 vw	530 <sup>i,ii</sup>	S <sub>25</sub> (25)
	-	-	543 <sup>i,ii</sup>	-	543 <sup>i,ii</sup>	S <sub>25</sub> (20)	-	-	-	-	-	-
<b>Amida VII</b>	-	-	273 <sup>iii</sup>	199 m	270 <sup>iii</sup>		-	-	-	-	-	-
	-	-	222 <sup>i,ii</sup>	173 m	241 <sup>i</sup>	S <sub>26</sub> (46)	-	-	270 <sup>i,ii</sup>	272 m	270 <sup>i,ii</sup>	S <sub>26</sub> (42)

<sup>†</sup> con i,ii,iii se designa a las frecuencias de las formas conformacionales de la Etavpd e Ipvpd, en orden descendiente de estabilidad, cuya energía relativa no es superior a 8.0 kJ/mol

<sup>[a]</sup>  $\nu$  vibración de estiramiento,  $\nu_a$  vibración de estiramiento asimétrica,  $\nu_s$  vibración de estiramiento simétrica,  $\delta$  i.p. vibración de deformación en el plano,  $\gamma$  vibración de deformación fuera del plano.

<sup>[b]</sup> Números de ondas en  $\text{cm}^{-1}$ . Intensidades de las bandas: (vs) muy fuerte, (s) fuerte, (m) media, (w) débil, (vw) muy débil.

**Tabla 5.2.C:** Descripción de los números de ondas experimentales (Exp.) y teóricos (Teo.), coordinadas de simetría de los modos de vibración de la función  $O_9=C_8-N_{10}$  de las amidas N-alfafenetilvalpromida (Aphvpd) y N-bencidrilvalpromida (Bzvpd). El porcentaje con que cada coordenada de simetría en el mínimo conformacional contribuye a la energía potencial de cada uno de los modos normales predichos se especifica en la columna PED.

Molécula	Aphvpd					PED	Bzvpd					PED
	IR <sup>[b]</sup>			Raman <sup>[b]</sup>			IR <sup>[b]</sup>			Raman <sup>[b]</sup>		
	Exp.	77	Teo. <sup>†</sup>	Exp.	Teo. <sup>†</sup>		Exp.	77	Teo. <sup>†</sup>	Exp.	Teo. <sup>†</sup>	
Amida A	3291 <sub>s</sub>	3295 <sub>vs</sub>	3512 <sup>i</sup>	3286 <sub>vw</sub>	3512 <sup>i</sup>	S <sub>2</sub> (100)	3299 <sub>s</sub>	3292 <sub>vs</sub>	3492 <sup>i-iii</sup>	3290 <sub>vw</sub>	3502 <sup>ii</sup>	-
	3274 <sub>s</sub>	3268 <sub>vs</sub>	3499 <sup>ii</sup>	-	3499 <sup>ii</sup>	-	-	3275 <sub>vs</sub>	-	-	3493 <sup>i,iii</sup>	S <sub>2</sub> (100)
Amida I	-	-	-	-	-	-	-	1649 <sub>s</sub>	1689 <sup>iii</sup>	1650 <sub>w</sub>	1688 <sup>iii</sup>	-
	1636 <sub>w</sub>	1634 <sub>vs</sub>	1669 <sup>i,ii</sup>	1635 <sub>m</sub>	1669 <sup>i,ii</sup>	S <sub>9</sub> (80)	1644 <sub>vs</sub>	1640 <sub>vs</sub>	1679 <sup>i</sup>	1634 <sub>m</sub>	1679 <sup>i</sup>	S <sub>9</sub> (82)
	-	-	-	-	-	-	-	1635 <sub>s</sub>	1669 <sup>iii</sup>	1604 <sub>m</sub>	1669 <sup>iii</sup>	-
Amida II	-	1561 <sub>s</sub>	1476 <sup>ii</sup>	-	1476 <sup>ii</sup>	-	-	1562 <sub>m</sub>	-	1537 <sub>vw</sub>	1476 <sup>ii</sup>	-
	1550 <sub>s</sub>	1555 <sub>s</sub>	1466 <sup>i</sup>	-	1466 <sup>i</sup>	S <sub>11</sub> (66)	1537 <sub>s</sub>	1546 <sub>m</sub>	1467 <sup>i-iii</sup>	-	1447 <sup>i,iii</sup>	S <sub>11</sub> (68)
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amida III	1280 <sub>vw</sub>	1280 <sub>w</sub>	1303 <sup>ii</sup>	1297 <sub>m</sub>	1282 <sup>ii</sup>	-	1283 <sub>vw</sub>	1282 <sub>vw</sub>	1283 <sup>iii</sup>	1297 <sub>m</sub>	1293 <sup>iii</sup>	-
	-	-	1272 <sup>i</sup>	1279 <sub>w</sub>	1264 <sup>i</sup>	S <sub>15</sub> (40)	1272 <sub>vw</sub>	1272 <sub>w</sub>	1273 <sup>i,iii</sup>	1279 <sub>w</sub>	1283 <sup>i,iii</sup>	S <sub>15</sub> (45)
	1258 <sub>m</sub>	1261 <sub>s</sub>	1225 <sup>i,ii</sup>	1256 <sub>w</sub>	-	-	1261 <sub>vw</sub>	1264 <sub>m</sub>	1255 <sup>iii</sup>	1255 <sub>w</sub>	1273 <sup>i,ii</sup>	S <sub>15</sub> (23)
	-	-	-	-	-	-	1247 <sub>vw</sub>	1253 <sub>vw</sub>	1244 <sup>i,ii</sup>	-	1244 <sup>i,ii</sup>	-
Amida IV	760 <sub>m</sub>	762 <sub>s</sub>	762 <sup>ii</sup>	-	762 <sup>ii</sup>	-	753 <sub>m</sub>	755 <sub>s</sub>	752 <sup>i-iii</sup>	757 <sub>w</sub>	-	-
	-	753 <sub>s</sub>	752 <sup>i</sup>	-	752 <sup>i</sup>	-	736 <sub>m</sub>	738 <sub>s</sub>	723 <sup>i-iii</sup>	-	724 <sup>i-iii</sup>	S <sub>21</sub> (43)
	739 <sub>m</sub>	738 <sub>s</sub>	733 <sup>i</sup>	-	733 <sup>i</sup>	S <sub>21</sub> (19)	-	726 <sub>s</sub>	694 <sup>i-iii</sup>	-	-	-
Amida V	700 <sub>vs</sub>	701 <sub>vs</sub>	-	649 <sub>w</sub>	-	-	693 <sub>m</sub>	694 <sub>s</sub>	684 <sup>i-iii</sup>	649 <sub>vw</sub>	654 <sup>i-iii</sup>	S <sub>23</sub> (26)
	620 <sub>vw</sub>	612 <sub>vw</sub>	685 <sup>i,ii</sup>	620 <sub>m</sub>	638 <sup>i,ii</sup>	S <sub>23</sub> (21)	631 <sub>m</sub>	634 <sub>m</sub>	-	619 <sub>w</sub>	-	-
	559 <sub>vw</sub>	559 <sub>w</sub>	580 <sup>ii</sup>	609 <sub>vw</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-
Amida VI	-	-	537 <sup>ii</sup>	-	-	-	606 <sub>m</sub>	606 <sub>m</sub>	598 <sup>i,ii</sup>	611 <sub>vw</sub>	604 <sup>ii-iii</sup>	-
	559 <sub>w</sub>	559 <sub>w</sub>	550 <sup>i</sup>	557 <sub>vw</sub>	521 <sup>i,ii</sup>	S <sub>25</sub> (28)	580 <sub>m</sub>	577 <sub>m</sub>	588 <sup>iii</sup>	557 <sub>vw</sub>	511 <sup>i,ii</sup>	S <sub>25</sub> (26)

	-	-	-	-	-	-	-	567 <sup>i,ii</sup>	-	-	-
<b>Amida VII</b>	-	-	291 <sup>ii</sup>	255 w	297 <sup>ii</sup>	-	-	288 <sup>i</sup>	255 m	287 <sup>i-iii</sup>	S <sub>26</sub> (37)
	-	-	279 <sup>i</sup>	240 vw	291 <sup>i</sup>	S <sub>26</sub> (33)	-	231 <sup>ii,iii</sup>	-	201 <sup>ii-iii</sup>	-

† con i,ii,iii se designa a las frecuencias de las formas conformacionales de la Aphvpd y Bzvdp, en orden descendiente de estabilidad, cuya energía relativa no es superior a 8.0 kJ/mol

<sup>[a]</sup>  $\nu$  vibración de estiramiento,  $\nu_a$  vibración de estiramiento asimétrica,  $\nu_s$  vibración de estiramiento simétrica,  $\delta$  i.p. vibración de deformación en el plano,  $\gamma$  vibración de deformación fuera del plano.

<sup>[b]</sup> Números de ondas en  $\text{cm}^{-1}$ . Intensidades de las bandas: (vs) muy fuerte, (s) fuerte, (m) media, (w) débil, (vw) muy débil.

**Tabla 5.2.D:** Descripción de los números de ondas experimentales (Exp.) y teóricos (Teo.), y coordenadas de simetría de los modos de vibración de la función  $O_9=C_8-N_{10}$  de las amidas 4-(Valproilamido) bencenosulfonamida (Suvpd), N-Ciclohexilvalpromida (Chvpd) y N,N-dimetilvalpromida. El porcentaje con que cada coordenada de simetría en el mínimo conformacional contribuye a la energía potencial de cada uno de los modos normales predichos se especifica en la columna PED.

Molécula	Suvpd	PED	Chvpd	PED	Dmvpd				PED
	IR <sup>[b]</sup>		IR <sup>[b]</sup>		IR <sup>[b]</sup>		Raman <sup>[b]</sup>		
	Teo. <sup>†</sup>		Teo. <sup>†</sup>		Exp.	Teo. <sup>†</sup>	Exp.	Teo. <sup>†</sup>	
					300		300		
<b>Amida A</b>	3506	S <sub>2</sub> (100)	3522	S <sub>2</sub> (100)	-	-	-	-	-
<b>Amida I</b>	1698	S <sub>9</sub> (80)	1670	S <sub>9</sub> (80)	1654 vs	1669 <sup>ii</sup>	1650 m	1669 <sup>ii</sup>	-
	-	-	-	-	1648 vs	1660 <sup>iii</sup>	-	1660 <sup>iii</sup>	-
	-	-	-	-	1643 vs	1641 <sup>i</sup>	1636 m	1641 <sup>i</sup>	S <sub>9</sub> (82)
<b>Amida II</b>	1525	S <sub>11</sub> (46)	1477	S <sub>11</sub> (68)	1498 w	1488 <sup>i-iii</sup>	-	1488 <sup>i-iii</sup>	S <sub>11</sub> (46)
<b>Amida III</b>	1307	S <sub>15</sub> (28)	1291	S <sub>15</sub> (38)	1260 w	1235 <sup>ii-iii</sup>	1263 vw	1235 <sup>ii-iii</sup>	-
	1234	-	1254	-	-	1225 <sup>i</sup>	-	1225 <sup>i</sup>	S <sub>15</sub> (41)
<b>Amida IV</b>	743	S <sub>21</sub> (41)	733	S <sub>21</sub> (35)	-	749 <sup>i</sup>	-	749 <sup>i</sup>	S <sub>21</sub> (33)
	-	-	-	-	740 vw	725 <sup>iii</sup>	743 vw	725 <sup>iii</sup>	-
	-	-	-	-	719 vw	714 <sup>ii</sup>	718 s	714 <sup>ii</sup>	-
<b>Amida V</b>	706	S <sub>23</sub> (38)	636	S <sub>23</sub> (27)	619 w	693 <sup>i-iii</sup>	617 m	693 <sup>i-iii</sup>	S <sub>23</sub> (23)
<b>Amida VI</b>	524	S <sub>25</sub> (44)	510	S <sub>25</sub> (31)	604 vw	598 <sup>ii</sup>	601 vw	598 <sup>ii</sup>	-
	-	-	-	-	-	579 <sup>i,iii</sup>	-	579 <sup>i,iii</sup>	S <sub>25</sub> (20)
<b>Amida VII</b>	195	S <sub>26</sub> (30)	280	S <sub>26</sub> (31)	-	241 <sup>i-iii</sup>	-	241 <sup>i-iii</sup>	S <sub>26</sub> (34)

<sup>†</sup> con i,ii,iii se designa a las formas conformacionales de la Suvpd, Chvpd y Dmvpd, en orden descendiente de estabilidad, cuya energía relativa no es superior a 8.0 kJ/mol

<sup>[a]</sup>  $\nu$  vibración de estiramiento,  $\nu_a$  vibración de estiramiento asimétrica,  $\nu_s$  vibración de estiramiento simétrica,  $\delta$  i.p. vibración de deformación en el plano,  $\gamma$  vibración de deformación fuera del plano. <sup>[b]</sup> Números de ondas en  $cm^{-1}$ . Intensidades de las bandas: (vs) muy fuerte, (s) fuerte, (m) media, (w) débil, (vw) muy débil.

**Tabla 5.3:** Definición de las coordenadas de simetría reportadas en las tablas precedentes

Coordenadas	Definición	Descripción
S <sub>1</sub>	$\nu(\text{O}_{10}\text{-H}_{26})$	$\nu(\text{O-H})$
	$\nu(\text{O}_{15}\text{-H}_{39})_{\text{Secvpa}}$	
	$\nu(\text{O}_{12}\text{-H}_{32})_{\text{Isbvpa}}$	
S <sub>2</sub>	$\nu(\text{N}_{10}\text{-H}_{26}) - \nu(\text{N}_{10}\text{-H}_{27})$	Amida A
S <sub>2'</sub>	$\nu(\text{N}_{13}\text{-H}_{34}) - \nu(\text{N}_{13}\text{-H}_{35})$	$\nu(\text{NH}_2)_a$
S <sub>2''</sub>	$\nu(\text{N}_{20}\text{-H}_{41}) - \nu(\text{N}_{20}\text{-H}_{42})$	
S <sub>3</sub>	$\nu(\text{N}_{10}\text{-H}_{26}) + \nu(\text{N}_{10}\text{-H}_{27})$	
S <sub>3'</sub>	$\nu(\text{N}_{13}\text{-H}_{34}) + \nu(\text{N}_{13}\text{-H}_{35})$	$\nu(\text{NH}_2)_s$
S <sub>3''</sub>	$\nu(\text{N}_{20}\text{-H}_{41}) + \nu(\text{N}_{20}\text{-H}_{42})$	
S <sub>4</sub>	$[\nu(\text{C-H}) - \nu(\text{C-H}) + \nu(\text{C-H})]_{\text{C}_6\text{H}_6, \text{R}_2}$	
	$[\nu(\text{C-H}) + \nu(\text{C-H}) + \nu(\text{C-H})]_{\text{C}_6\text{H}_6, \text{R}_2}$	
S <sub>5</sub>	$[\nu(\text{C-H}) - \nu(\text{C-H})]_{\text{R}_1, \text{R}_2}$	$\nu(\text{CH}_3)_a$
S <sub>6</sub>	$[\nu(\text{C-H}) - \nu(\text{C-H})]_{\text{R}_1, \text{R}_2}$	$\nu(\text{CH}_2)_a$
S <sub>7</sub>	$[\nu(\text{C-H}) + \nu(\text{C-H})]_{\text{R}_1, \text{R}_2}$	$\nu(\text{CH}_3)_s$
S <sub>8</sub>	$[\nu(\text{C-H}) - \nu(\text{C-H})]_{\text{R}_1, \text{R}_2}$	$\nu(\text{CH}_2)_s$
S <sub>9</sub>	$[\nu(\text{C}_8=\text{O}_9)]_{\text{Vpa, esterés}}$	$\nu(\text{C=O})$
	$[\nu(\text{C}_8=\text{O}_9)]_{\text{amidas}}$	Amida I
S <sub>10</sub>	$[\nu(\text{C-C}) + \nu(\text{C=C}) + \delta(\text{C-C=C}) + \delta(\text{H-C=C})]_{\text{C}_6\text{H}_6, \text{R}_2}$	$\nu(-\text{C=C-C}) + \delta(\text{H-C=C})$
S <sub>11</sub>	$[\nu(\text{C}_8\text{-N}_{10}) + \delta(\text{H-N}_{10}\text{-C}_8)]$	Amida II
S <sub>11'</sub>	$\delta(\text{H}_{42}\text{-N}_{20}\text{-H}_{41})$	$\delta(\text{H-N-H})$
S <sub>12</sub>	$[\delta(\text{H}_{26}\text{-O}_{10}\text{-C}_8)]_{\text{Vpa}}$	$\delta(\text{O-H})_{\text{i.p}}$
	$[\delta(\text{H}_{39}\text{-O}_{15}\text{-C}_{11})]_{\text{Secvpa}}$	
	$[\delta(\text{H}_{26}\text{-O}_{10}\text{-C}_8)]_{\text{Isbvpa}}$	
S <sub>13</sub>	$[\delta(\text{H-C-H}) - \delta(\text{H-C-H}) - \delta(\text{H-C-C})]_{\text{R}_1, \text{R}_2}$	$\delta(\text{CH}_3)$
S <sub>14</sub>	$[\nu(\text{C}_8\text{-O}_{10})]$	$\nu(\text{C-O})$
S <sub>14'</sub>	$[\nu(\text{C}_4\text{-C}_8) + \nu(\text{C}_8\text{-O}_{10})]$	$\nu(\text{C-C-O})$
S <sub>15</sub>	$[\delta(\text{H-N}_{10}\text{-C}_8)]$	$\delta(\text{H-N-C})$
S <sub>15'</sub>	$\nu(\text{S}_{17}\text{-O}_{18}) - \nu(\text{S}_{17}\text{-O}_{19})$	$\nu(\text{SO}_2)_a$
S <sub>16</sub>	$[\delta(\text{H-C=C}) + \delta(\text{H-C=C})]_{\text{C}_6\text{H}_6, \text{R}_2}$	$\delta(\text{H-C=C})_{\text{i.p}}$
S <sub>16'</sub>	$\nu(\text{S}_{17}=\text{O}_{18}) + \nu(\text{S}_{17}=\text{O}_{19}) + [\nu(=\text{C-C})]_{\text{C}_6\text{H}_6, \text{R}_2}$	$\nu(\text{SO}_2)_s$
S <sub>17</sub>	$[\nu(\text{C}_{11}\text{-O}_{10}) + \nu(\text{C}_{11}\text{-C}_{12}) + \delta(\text{C}_{12}\text{-C}_{11}\text{-O}_{10})]$	$\nu(\text{O-C-C})$
S <sub>18</sub>	$[\tau(\text{H-C=C-C})]_{\text{C}_6\text{H}_6, \text{R}_2}$	$\chi(\text{C=C-H})$
S <sub>18'</sub>	$[\delta(\text{C=C-C})]_{\text{C}_6\text{H}_6, \text{R}_2}$	$\delta(\text{C=C-C})$
S <sub>18''</sub>	$\nu(\text{S}_{17}\text{-N}_{20})$	$\nu(\text{S-N})$
S <sub>19</sub>	$[\delta(\text{O}_{10}\text{-C}_8\text{-O}_{12/15})]$	$\delta(\text{O-C-O})$
S <sub>20</sub>	$[\tau(\text{H}_{26}\text{-O}_{10}\text{-C}_8\text{-C}_4)_{\text{Vpa}} + \tau(\text{H}_{18}\text{-C}_4\text{-C}_8\text{-O}_{10})]_{\text{Vpa}}$	$\chi(\text{C-O-H})$
	$[\tau(\text{H}_{32}\text{-O}_{12}\text{-C}_{11}\text{-C}_{13}) + \tau(\text{H}_{23}\text{-C}_4\text{-C}_8\text{-O}_{10})]_{\text{Secvpa}}$	
	$[\tau(\text{H}_{39}\text{-O}_{15}\text{-C}_{11}\text{-C}_{12}) + \tau(\text{H}_{23}\text{-C}_4\text{-C}_8\text{-O}_{10})]_{\text{Isbvpa}}$	

<b>S<sub>21</sub></b>	$[\delta(\text{O}_9=\text{C}_8-\text{N}_{10})]$	<b>Amida IV</b>
<b>S<sub>22</sub></b>	$[\delta(\text{C}-\text{C}=\text{C})]_{\text{C}_6\text{H}_6}$	<b><math>\delta(\text{C}-\text{C}=\text{C})</math></b>
<b>S<sub>23</sub></b>	$[\tau(\text{H}-\text{N}_{10}-\text{C}_8-\text{C}_4)]$	<b>Amida V</b>
<b>S<sub>23'</sub></b>	$\nu(\text{S}_{17}-\text{C}_{14}) + [\nu(=\text{C}-\text{C})]_{\text{C}_6\text{H}_6, \text{R}_2}$	<b><math>\nu(\text{S}-\text{C})</math></b>
<b>S<sub>24</sub></b>	$[\tau(\text{C}_3-\text{C}_4-\text{C}_8-\text{O}_{10})]$	<b><math>\gamma(\text{C}-\text{C}-\text{O})</math></b>
<b>S<sub>25</sub></b>	$[\tau(\text{H}-\text{N}_{10}-\text{C}_8-\text{C}_4)]$	<b>Amida VI</b>
<b>S<sub>25'</sub></b>	$[\delta(\text{O}_{18}=\text{S}_{17}=\text{O}_{19})] + [\delta(\text{C}-\text{C}-\text{C})]_{\text{R}_1}$	<b><math>\delta[\text{O}=\text{S}=\text{O}]</math></b>
<b>S<sub>26</sub></b>	$[\tau(\text{C}_3-\text{C}_4-\text{C}_8-\text{O}_{10})]$	<b><math>\gamma(\text{C}-\text{C}-\text{O})</math></b>
<b>S<sub>27</sub></b>	$[\tau(\text{H}-\text{N}_{10}-\text{C}_8-\text{C}_4) + \delta(\text{C}-\text{C}-\text{C})_{\text{R}_1, \text{R}_2}]$	<b>Amida VII</b>
<b>S<sub>28</sub></b>	$[\delta(\text{N}_{20}-\text{S}_{17}=\text{O}_{18})] + [\delta(\text{C}=\text{C}-\text{C})]_{\text{C}_6\text{H}_6, \text{R}_2}$	<b><math>\delta[\text{N}-\text{S}=\text{O}]</math></b>
<b>S<sub>29</sub></b>	$[\delta(\text{C}_{14}-\text{C}_{15}-\text{S}_{17})]$	<b><math>\delta[\text{C}-\text{C}-\text{S}]</math></b>

De la información reunida en las Tablas 5.1 y 5.2 destacamos la presencia de una banda intensa en el rango  $1747\text{-}1634\text{ cm}^{-1}$  en los espectros IR experimentales y teóricos. La misma corresponde a las vibraciones de estiramiento del grupo carbonilo ( $\nu\text{C}=\text{O}$ ). Dentro de este rango, las bandas de los esterres se encuentran en el rango  $1736\text{-}1708\text{ cm}^{-1}$  mientras el grupo carbonilo de las amidas absorbe en el rango  $1654\text{-}1634\text{ cm}^{-1}$ .

Los cambios en las frecuencias de absorción del modo  $\nu\text{C}=\text{O}$  para los derivados funcionales del Vpa indica perturbación de la constante de fuerza del enlace  $\text{C}=\text{O}$  por los efectos electrónicos de los alrededores (conjugación y electronegatividad de  $\text{O}_{10}/\text{N}_{10}$ ). Nuestros resultados, que muestran a un enlace  $\text{C}=\text{O}$  en  $\text{O}_9=\text{C}_8-\text{O}_{10}$  con mayor carácter de doble enlace que en la amidas, se interpreta considerando que los efectos inductivos de  $\text{O}_{10}$  en Vpa y esterres son mayores que los inducidos por  $\text{N}_{10}$  en  $\text{O}_9=\text{C}_8-\text{N}_{10}$ . En efecto, por la mayor electronegatividad de  $\text{O}_{10}$  los efectos conjugativos en  $\text{O}_9=\text{C}_8-\text{O}_{10}$  ( $\delta^-\text{O}_9-\text{C}_8:::\text{O}_{10}\delta^+$ ) se asumen como menos importante que en  $\text{O}_9=\text{C}_8-\text{N}_{10}$ . De esta manera si bien es dable esperar que la banda correspondiente a este modo en compuestos carboxilatos se encuentre a mayor frecuencia que en el grupo carboxamida, un análisis en profundidad sobre los efectos que regulan la deslocalización electrónica en la región polar de Vpa y derivados se presentan en los próximos capítulos en esta tesis.

Otros modos vibracionales relacionados con la región polar en Vpa y derivados se asumen dependientes de la naturaleza de los alrededores del enlace  $\text{C}_8-\text{X}_{10}$ . En particular debe observarse el intervalo de números de ondas a  $3666\text{-}3647\text{ cm}^{-1}$ ,  $1316\text{-}1307\text{ cm}^{-1}$  y  $761\text{-}742\text{ cm}^{-1}$  (Ver tabla 5.1.A) en el espectro IR de Vpa. A estos números de ondas se encuentra el modo de estiramiento del grupo  $\text{O}-\text{H}$  ( $\nu\text{O}-\text{H}$ ) y movimientos de deformación en el plano

[ $\delta(\text{O-H})$ ] y fuera del plano [ $\gamma(\text{C-O-H})$ ]. Por su parte, banda de intensidad media y fuerte en el rango de número de onda 1400-1100 en el espectro de los ésteres, corresponden a estiramientos del enlace  $\text{C}_8\text{-O}_{10}$  [ $\nu(\text{C-O})$ ,  $\nu(\text{C-C-O})$ ]. El análisis de coordenadas normales indica para estos números de ondas la existencia de modos vibracionales acoplados, i.e.,  $\nu(\text{C-C-O}) = \nu(\text{C}_4\text{-C}_8) + \nu(\text{C}_8\text{-O}_{10})$ , (ver Tabla 5.3), con un porcentaje de contribución a la energía potencial del modo normal en el rango de 20 - 50%.

Respecto de las vibraciones del enlace  $\text{C}_8\text{-N}_{10}$  y  $\text{N}_{10}\text{-H}$  en amidas, el estiramiento  $\text{N}_{10}\text{-H}$  en la amida primaria Vpd aparece en dos bandas en los espectros experimentales. Una en 3400-3300  $\text{cm}^{-1}$  por estiramiento asimétricos de los enlace en  $-\text{NH}_2$  [ $\nu(\text{NH}_2)_a = \nu(\text{N}_{10}\text{-H}_{26}) - \nu(\text{N}_{10}\text{-H}_{27})$ , Tabla 5.3] y la otra en 3280-3200  $\text{cm}^{-1}$  por un estiramiento simétrico [ $\nu(\text{NH}_2)_s = \nu(\text{N}_{10}\text{-H}_{26}) + \nu(\text{N}_{10}\text{-H}_{27})$ ].

En las amidas secundarias, solo una banda en el rango de números de ondas experimentales 3299-3209  $\text{cm}^{-1}$  corresponde al estiramiento N-H la cual desaparece con la funcionalización a amida terciaria. En otras palabras, la ausencia de enlaces N-H en la Dmvpd determina que en el espectro IR de esta sustancia no se observen bandas de absorción en la zona 3400-3100  $\text{cm}^{-1}$ . ( ver Tabla 5.2.D y Figura 5.2.S.D en el Anexo III del Capítulo 12).

Respecto de las vibraciones de deformación involucrando el enlace  $\text{N}_{10}\text{-H}$  y el esqueleto  $\text{O}_9=\text{C}_8\text{-N}_{10}$  en el rango de número de onda 1300-500  $\text{cm}^{-1}$  (Amida II, Amida III, Amida IV...,etc.) el análisis de coordenadas normales describe para cada coordenada de simetría una contribución menor al 80%. Al respecto interpretamos que esto es consecuencia de la presencia, en la region de las bandas Amida II, Amida III, Amida IV..., de otros modos vibracionales característicos de las cadenas alifáticas que contribuyen acoplándose a los modos descriptos.

Respecto de las bandas de vibración de los grupos  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{NH}_2$  en las cadenas alifáticas, los modos que no involucran acoplamiento con otros modos de la molécula son los que describen vibraciones de estiramiento de los enlaces C-H, N-H, O-H,  $=\text{C-H}$  en  $-\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{SO}_2$ , S-N (ver Tabla 5.1.S y 5.2.S en el Anexo III del Capítulo 12). En los espectros IR las bandas asimétricas de los grupos  $-\text{CH}_3$  y  $-\text{CH}_2$  son las

más fuertes e intensas y se describen como modos normales con una única coordenadas de simetría. Para estos modos de vibración el porcentaje de contribución de  $S_5-S_8 > 80\%$ .

Por su parte las bandas de flexión de los grupos  $-CH_3$ ,  $-C_6H_5$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CH_3$ ,  $SO_2.NH_2$  en el rango de frecuencia  $1400-1000\text{ cm}^{-1}$  se indica en interacción con modos de flexión de las funciones  $O_9=C_8-O_{10}$  y  $O_9=C_8-N_{10}$ . En estos casos el porcentaje de contribución de la coordenada de simetría a la energía potencial del modo normal es menor al 80%.

En lo que respecta a la información dada por los espectros Raman, la principal diferencia con el espectro IR radica en las intensidades de las bandas. De las tablas y figuras reportadas en este capítulo y en el Capítulo 12 se destaca que las bandas correspondientes a vibraciones de enlaces no polares ( $-CH_3$ ,  $-CH_2$ ,  $-C_6H_5$ ) son intensas en Raman y débiles en IR mientras las correspondientes a los enlaces polares tienden a ser débiles en Raman. Esto hecho que muestra a la información de un espectro Raman como complementaria de un espectro IR destaca además que átomos de electronegatividad semejante experimentan una variación notable de la polarizabilidad al variar las distancias internucleares.

De lo analizado en este capítulo, se destaca que la tarea de resolución de las medidas infrarrojo y Raman de derivados del Vpa fue facilitada por el muy buen acuerdo entre los números de ondas experimentales y teóricos así como por la correspondencia entre la información del análisis de coordenadas normales y el que procede de la animación de los desplazamientos atómicos dados por el cálculo vibracional. De esta coincidencia entre la información experimental y teórica se puede concluir que el método B3LYP es un modelo adecuado para el estudio de las propiedades estructurales y electrónicas del Vpa y derivados.

### 5.3 REFERENCIAS:

- [1] J.M. Chalmers, P.R. Griffiths, *Handbook of Vibrational Spectroscopy. Theory and instrumentation*, Vol 1, John Wiley & Sons Ltd. (2002)
- [2] E.B.Wilson Jr, J.C. Decius, P.C. Cross, *Molecular Vibrations- The theory of infrared and Raman Vibrational Spectra*, McGraw-Hill, New York. (1955)
- [3] M. H. Jamróz, *Vibrational Energy Distribution Analysis*, Veda 4, Warsaw (2004)



---

## CAPITULO 6

### PROPIEDADES CONFORMACIONALES Y ELECTRÓNICAS DEL GRUPO $O_9=C_8-X_{10}$ EN EL ACIDO VALPROICO Y DERIVADOS FUNCIONALES

---

*“Lo importante en ciencia no es tanto obtener nuevos hechos si no  
el descubrir nuevas formas de pensar sobre ellos”.*

*William Lawrence Braga*



## 6.1. INTRODUCCIÓN

---

La interpretación clásica de la estructura y propiedades de la función  $O_9=C_8-X_{10}$  tanto en fase gaseosa como en fase condensada indica que las mismas están dominadas por la electronegatividad del átomo  $O_9$  y la interacción del par de electrones de no enlace del  $X_{10}$  ( $lp_{X_{10}}$ ) con el átomo  $C_8^{\delta+}$  [1]. En efecto, con un  $lp_{X_{10}}$  estabilizado energéticamente, el esquema de enlaces en esta región corresponde al de un esqueleto planar donde el enlace  $C_8=O_9$  está polarizado y el enlace  $C_8-X_{10}$  presenta carácter parcial de doble enlace. Bajo estas condiciones la forma resonante empleada para representar la distribución electrónica en el esqueleto planar es  $^{\delta-}O_9-C_8::X_{10}^{\delta+}$ .

El modelo precedente conocido en la literatura como modelo de resonancia de Pauling se ha mostrado eficaz en la explicación de la existencia de isómeros Z/E alrededor del enlace  $C_8-X_{10}$ , la estabilidad del grupo carboxilato/amida en reacciones de sustitución nucleofílica/electrofílica y en la racionalización de los cambios estructurales y electrónicos de esta región por los efectos estéricos y electrónicos de los sustituyentes unidos a los átomos  $C_8$  y  $X_{10}$  (distorsión de la planaridad y reducción de la barrera rotacional alrededor del enlace  $C_8-X_{10}$ ). Además, el modelo predice para una función  $O_9=C_8-X_{10}$  distorsionada de la coplanaridad, una distribución electrónica según la forma resonante  $O_9=C_8-X_{10}$ .

Teniendo en cuenta lo anterior y considerando el concepto que describe al sustituyente de un grupo funcional como una unidad estructural que influye sobre las propiedades de dicho grupo en un sentido cuantitativo sin alterar sus características generales [2], en este capítulo se reportan datos conformacionales y electrónicos de la región polar  $O_9=C_8-X_{10}$  en Vpa, Prvpa, Ispvpa, Benvpa, Isbvpa, Secvpa, Vpd, Etvpd, Etavpd, Ipvpd, Aphvpd, Bzvpd, Chvpd, Suvpd, Dmvpd. Los resultados que se reportan se estimaron a nivel B3LYP/6-311++G(d,p) 6d,10f sobre las conformaciones que son mínimos en la PES del Vpa y derivados.

Las propiedades estereo-electrónicas analizadas se corresponden con las longitudes de los enlaces del grupo  $O_9=C_8-X_{10}$ , los ángulos descriptores de la planaridad [3], los valores de cargas naturales sobre los átomos  $O_9$ ,  $C_8$ ,  $X_{10}$  y átomos adyacentes además de la carga del  $lp_{X_{10}}$  que es deslocalizada en el sistema  $\pi (n_{X_{10}} \rightarrow \pi^*_{C=O})$  [4].

Respecto de la planaridad de la función  $O_9=C_8-X_{10}$ , la misma fue cuantificada estimando la torsión del enlace  $C_8-X_{10}$  y las flexiones fuera del plano de los átomos  $C_8$  y  $X_{10}$  empleando las variables  $\tau$ ,  $\chi_C$  y  $\chi_X$  según se describió en el Capítulo 2. Estos parámetros en correlación con los valores de cargas naturales de los átomos en  $O_9=C_8-X_{10}$  y átomos adyacentes junto a los valores de carga  $n_{X_{10}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$  se usaron para examinar la naturaleza de la interacción de los sustituyentes valproilo y acilo ( $R_1$  y  $R_2$ ) con el átomo  $X_{10}$  y con el grupo  $C_8=O_9$ .

De la información disponible se presenta una discusión sobre los efectos de los sustituyentes  $R_1$  y  $R_2$  en las propiedades estéreo-electrónicas de la región polar cuando el átomo de H del grupo  $-O_{10}-H$  ó  $-N_{10}-H$  en Vpa y/o Vpd es reemplazado por los siguientes sustituyentes:  $-CH_3$ ;  $-CH_2-CH_3$ ;  $-CH-(CH_3)_2$ ;  $-(CH_2)_2-CH_3$ ;  $-(CH_2)_2-CH(CH_3)_2$ ;  $-C_6H_{11}$ ;  $-(CH_2)_2-NH_2$ ;  $-C(CH_3).OH-CH(CH_3)_2$ ;  $-CH.OH-CH(CH_3)_2$ ;  $-CH_2-(C_6H_5)$ ;  $-CH(CH_3)(C_6H_5)$ ;  $-CH-(C_6H_5)_2$ ;  $-C_6H_4.SO_2.NH_2$ .

## 6.2. ANÁLISIS ESTRUCTURAL

En la Tabla 6.1 se reúnen los parámetros estructurales teóricos del fragmento polar  $O_9=C_8-X_{10}$ . En esta oportunidad no se pudo estimar el error relativo porcentual de los parámetros calculados con respecto a datos experimentales dado que en la literatura no se encontró datos de difracción de rayos X para el conjunto de estructuras que se analiza.

Datos estructurales correspondientes a longitudes y ángulos de enlaces de los sustituyentes unidos a los grupos polares  $O_9=C_8-O_{10}$  y  $O_9=C_8-N_{10}$  en el Vpa y derivados se reportan en la Tabla 6.1.S que se encuentra en el anexo III de esta tesis.

Como se observara en capitulos precedentes, cálculos a nivel B3LYP/6-311++G(d,p) 6d,10f también indican que los conformeros más estables del Vpa y derivados pertenecen al grupo de simetría puntual  $C_1$ .

Con respecto a las longitudes de enlace en las regiones  $O_9=C_8-O_{10}$  y  $O_9=C_8-N_{10}$ , éstas se encuentran en muy buen acuerdo con las esperadas para un sistema conjugado planar donde los átomos presentan geometría trigonal [3-5]

Respecto de la conformación del sustituyente acilo alrededor del enlace  $C_8-X_{10}$ , de Tabla 6.1 se puede observar que este se orienta en conformación synperiplanar al enlace  $C_8=O_9$  [ $-8.1^\circ \leq \delta_{O_9=C_8-X_{10}-C/H} \leq 3.7^\circ$ ]. Por su parte, mientras en las amidas y esteres el ángulo

diedro  $\delta_{\text{H-C4-C8-O9}}$  se predice en una configuración antiperiplanar [ $162.2^\circ \leq \delta_{\text{H-C4-C8-O9}} \leq 179.9^\circ$ ], en el Vpa el enlace C<sub>4</sub>-H del valproilo se dispone en conformación synperiplanar respecto del grupo carbonilo ( $\delta_{\text{H-C4-C8-O9}}=0^\circ$ ).

**Tabla 6.1:** Parámetros estructurales relevantes ( $r$  y  $\delta$ ) de la región polar y polarizabilidad,  $\langle \alpha \rangle$ , de **A)** Vpa y ésteres y **B)** Vpd y derivados análogos. Por la numeración de los átomos en O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub> y átomos adyacentes ver Figura 2.1 en el Capítulo 2. Distancias se indican en Å, ángulos en grados decimales y polarizabilidad en u.a.

**6.1.A)**

Parámetros	Vpa	Prvpa	Isbvpa	Secvpa	Ispvpa	Benvpa
$r_{\text{C4-H}}$	1.096	1.095	1.096	1.096	1.096	1.096
$r_{\text{C4-C8}}$	1.518	1.522	1.519	1.522	1.523	1.522
$r_{\text{C8-O9}}$	1.214	1.216	1.223	1.225	1.217	1.217
$r_{\text{C8-X10}}$	1.362	1.353	1.348	1.343	1.352	1.353
$r_{\text{X10-H}}$	0.972	-	-	-	-	-
$\delta_{\text{H-C4-C8-O9}}$	0	-162.2	-166.5	-175.3	178.6	179.9
$\delta_{\text{O9=C8-X10-(H/C)}}$	0	-1.2	-3.4	0.9	0.4	0
$\langle \alpha \rangle$	102.6	138.8	155.3	153.9	162.5	183.6

**6.1.B)**

Parámetros	Vpd	Etvpd	Etavpd	Ipvpd	Aphvpd	Bzvpd	Chvpd	Suvpd	Dmvpd
$r_{\text{C4-H}}$	1.1	1.1	1.1	1.099	1.1	1.099	1.101	1.1007	1.094
$r_{\text{C4-C8}}$	1.534	1.534	1.534	1.534	1.533	1.532	1.534	1.532	1.537
$r_{\text{C8-O9}}$	1.224	1.228	1.231	1.232	1.232	1.23	1.232	1.225	1.235
$r_{\text{C8-X10}}$	1.367	1.368	1.369	1.37	1.365	1.371	1.365	1.383	1.377
$r_{\text{X10-H}}$	1.006	1.009	1.009	1.01	1.01	1.011	1.0092	1.01	-
$\delta_{\text{H-C4-C8-O9}}$	169.7	-179.9	176.2	-178.8	-179.7	-169.5	179.1	-179.5	178.1
$\delta_{\text{O9=C8-X10-(H/C)}}$	-1.1	-2.9	3.7	1.8	2.7	-8.1	1.5	0.4	0.5
$\langle \alpha \rangle$	107.6	131.4	141	142.7	199.3	254.5	174	219.5	131.3

En las Tablas 6.1 también se informa valores de polarizabilidad,  $\langle \alpha \rangle$ , del Vpa y derivados estimados a partir de la expresión  $\langle \alpha \rangle = \frac{1}{3}(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz})$ . Los tensores

componentes de la fórmula se obtuvieron de cálculos de segunda derivada de la energía con respecto a las componentes cartesianas del campo eléctrico aplicado,  $\epsilon$ , ( $\alpha = [\partial^2 E / \partial \epsilon^2]$ ).

Respecto de la magnitud de  $\langle \alpha \rangle$ , se puede observar que esta propiedad cambia en acuerdo con los factores que regulan la polarización de la distribución electrónica en un sistema químico [5]. En efecto, mientras las moléculas menos polarizables,  $\alpha < 155.3$  u.a, tienen sustituyentes pequeños con un reducido apantallamiento nuclear efectivo (Vpa, Vpd, Dmvpd, Etpvd, Prvpa, Etavpd, Ipvpd, Secvpa, Isbvpa), derivados con  $\alpha > 155.3$  u.a presentan sustituyentes alquilos voluminosos de baja electronegatividad (Ispvpa, Chvpd) o grupos funcionales con enlaces conjugados (grupos arilo: Benvpa, Apvpd, Suvpd y Bzvpd).

En cuanto a las variables que cuantifican la distorsión de la planaridad del grupo  $O_9=C_8-X_{10}$ , los parámetros  $\tau$ ,  $\chi_C$  and  $\chi_X$  se resumen en la Tabla 6.2. Estos descriptores se presentan junto con el porcentaje de cambio de  $r_{C8=O9}$  y  $r_{C8-X10}$  ( $\% \Delta r_{C8-X10}$ ,  $\% \Delta r_{C8=O9}$ ) estimados a partir de la relación  $\% \Delta r = \frac{r(\tau) - r(\tau \approx 0)}{r(\tau \approx 0)} \times 100$ . Al respecto, las cantidades  $\% \Delta r_{C8-X10}$  y  $\% \Delta r_{C8=O9}$ , fueron estimadas usando como valores de referencia,  $r(\tau \approx 0)$ , las distancias  $r_{C8=O9}$  y  $r_{C8-X10}$  de las estructuras con el grupo carboxilato/amida menos distorsionado (Benvpa y Aphvpd).

De datos en la Tabla 6.2, asumimos que valores of  $\tau$  en el rango  $[0.3^\circ; 4.5^\circ]$  son indicativos de una función  $O_9=C_8-X_{10}$  ligeramente distorsionada de la planaridad. Respecto del cambio en los valores de  $\tau$  con el sustituyente acilo, de la Tabla 6.2 se puede observar que mientras las distorsiones inducidas por la unidad  $-CH-(CH_2-CH_2-CH_3)_2$  en Vpa y Vpd ( $\tau_{Vpa}=4.55^\circ$  y  $\tau_{Vpd}= 2.25^\circ$ ) son compensada en el grupo carboxilato por sustituyentes como  $-CH_2-(C_6H_5)$ ,  $-(CH_2)_2-CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3).OH-(CH_2)_2-CH_3$ , los átomos en la función amida son coplanares cuando el sustituyente acilo es  $-CH(CH_3)(C_6H_5)$ ;  $-C_6H_4-SO_2NH_2$ ;  $-CH-(C_6H_5)_2$ . Sustituyentes como  $-(CH_2)_2-CH_3$ ;  $-CH(OH)-CH(CH_3)_2$ ;  $-CH_2-CH_3$ ,  $-CH_2-CH_2-NH_2$ ,  $-CH_3$ ,  $-C_6H_{11}$ ,  $-CH(CH_3)_2$  controlan parcialmente la distorsión en la región  $O_9=C_8-X_{10}$ .

Acerca de los valores de los ángulos  $\chi_C$  y  $\chi_X$ , mientras un incremento de  $\tau$  está acompañado por un cambio no regular de  $\chi_C$  y  $\chi_X$ , de Tabla 6.2 se puede ver que el átomo

$X_{10}$  ( $0 < \chi_X < 15.9$ ) se predice en la mayoría de las estructuras, mucho más desviado de la coplanaridad ( $X_{10}$  es más piramidal) que el átomo  $C_8$  ( $0 < \chi_C < 2.2^\circ$ ).

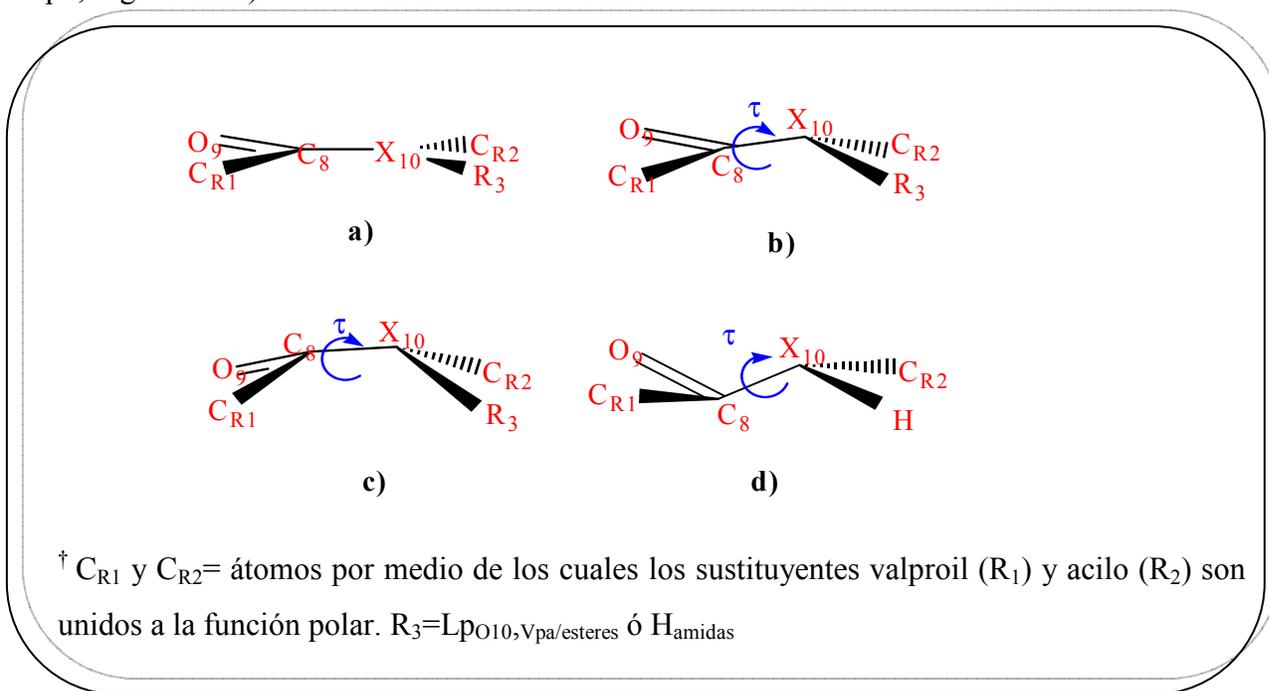
**Tabla 6.2:** Valores de  $\tau$ ,  $\chi_C$ ,  $\chi_X$ , y  $\% \Delta r_{C_8-X_{10}}$ ,  $\% \Delta r_{C_8-O_9}$  calculados usando como valores de referencia las distancias  $r_{C_8-X_{10}}$  y  $r_{C_8-O_9}$  de las moléculas con la región polar menos distorsionada<sup>†</sup>. Los datos se presentan según incremento de  $\tau$  y fueron estimados a nivel B3LYP/6-311++G\*\*(6d, 10f)

<b>O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-O<sub>10</sub></b>					
<b>Moléculas</b>	<b><math>\tau</math></b>	<b><math>\chi_C</math></b>	<b><math>\chi_X</math></b>	<b><math>\% \Delta r_{C_8-O_9}</math></b>	<b><math>\% \Delta r_{C_8-X_{10}}</math></b>
<b>Benvpa</b>	0.01	0.01	0.02	0	0
<b>Ispvpa</b>	0.4	0.2	1.8	0	-0.1
<b>Secvpa</b>	0.94	1.06	4.73	0.66	-0.75
<b>Prvpa</b>	1.25	2.08	2.02	-0.04	-0.02
<b>Isbvpa</b>	1.74	1.76	5.15	0.5	-0.38
<b>Vpa</b>	4.55	0	9.1	-0.21	0.62
<b>O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-N<sub>10</sub></b>					
<b>Aphvpd</b>	0.3	0.1	5.9	0	0
<b>Suvpd</b>	0.48	0.04	-0.19	-0.54	1.32
<b>Bzvpd</b>	0.5	0.6	15.9	-0.18	0.44
<b>Etvpd</b>	0.9	-0.7	6.7	-0.36	0.22
<b>Etavpd</b>	1.1	0.7	5.9	-0.12	0.32
<b>Dmvpd</b>	1.2	-0.3	3.1	0.19	0.89
<b>Chvpd</b>	1.28	-1.43	-0.92	-0.01	0.01
<b>Ipvpd</b>	1.55	-1	5.7	-0.03	0.07
<b>Vpd</b>	2.25	2.2	-4.5	-0.66	0.18

<sup>†</sup> Los ángulos  $\tau$ ,  $\chi_C$ ,  $\chi_X$  se indican en grado decimales

Asimismo, y asumiendo que las unidades adyacentes a la región polar,  $C_{R1}$ ,  $C_{R2}$  y  $R_3$  (con  $R_3 = \text{Lp}_{O_{10}, \text{Vpa/esteres}}$  ó  $\text{H}_{\text{amidas}}$ ), definen un plano de referencia junto a los átomos  $O_9$ ,  $C_8$  y  $X_{10}$  (ver Figura 6.1.a); de la Tabla 6.2 también deriva información acerca de cómo la función carboxilato/amida en Vpa y derivados se distorsiona de la planaridad. Al respecto, observamos que variaciones estructurales del sustituyente acilo en  $O_9=C_8-X_{10}$  define combinaciones de  $\tau$ ,  $\chi_C$ ,  $\chi_X$  los cuales predicen a la función polar como:

- planar con todos los átomos coplanares, ( $\tau \sim 0^\circ$  y/o  $\chi_C$  y  $\chi_X < 1^\circ$ , Figure 6.1.a, Benvpa, Suvpd) ó,
- ligeramente distorsionada de la planaridad ( $\tau > 0^\circ$ ) con: **i)** solo el átomo  $X_{10}$  desviado de la coplanaridad ( $\chi_C < 1^\circ$  and  $\chi_X > 1^\circ$ , Ispvpa, Vpa, Aphvpd, Bzvpd, Etpvd, Etavpd, y Dmvpd, Figura 6.1.b); **ii)** con  $C_8$  y  $X_{10}$  desviado sobre una misma cara del plano de referencia ( $\chi_C$  y  $\chi_X > 1^\circ$ ; Secvpa, Prvpa, Isbvpa, Chvpd, Figure 6.1.c), o **iii)** los átomos  $C_8$  y  $X_{10}$  se desvían de la coplanaridad en direcciones opuestas con respecto al plano de referencia (Ivpvd y Vpd, Figure 6.1.d).



**Figure 6.1:** Vista lateral del enlace  $C_8-X_{10}$  en un **a)** esqueleto  $O_9=C_8-X_{10}$  planar. Tipos de desviaciones de la coplanaridad identificadas de **b)** el átomo  $X_{10}$ , **c)** de los átomos  $C_8$  y  $X_{10}$  en una misma dirección y **d)** de los átomos  $C_8$  y  $X_{10}$  en direcciones opuestas<sup>†</sup> en Vpa y derivados

Respecto de los valores de  $\% \Delta r_{C_8=O_9}$  y  $\% \Delta r_{C_8-X_{10}}$ , si bien las magnitudes resumidas en la Tabla 6.2 son muy pequeñas, se considera su análisis dado que estamos interesados en comprender que factores son los que controlan la geometría y la distribución electrónica en  $O_9=C_8-X_{10}$ . Asistidos por la metodología NBO, desde este formalismo se asume que para

comprender en detalle los cambios de un enlace químicos en entornos químicos diferentes cambios fraccionales de densidad electrónica, por ejemplo de 0.01e, induce una importante estabilización química (de 5-10 Kcal/mol) [5].

Según nuestros cálculos, en Tabla 6.2 se puede ver que estructuras con el grupo carboxilato y valores de  $\tau > 0.01^\circ$  tienen  $-0.21 \leq \% \Delta r_{C_8=O_9} \leq 0.66\%$  y  $-0.75 \leq \Delta r_{C_8-X_{10}} \leq 0.62$ . La relación de cambio predicha no muestra el comportamiento esperable desde el modelo de Pauling:  $r_{C_8=O_9}$  disminuye y  $r_{C_8-X_{10}}$  aumenta con el incremento de  $\tau$ . Del comportamiento observado en la serie surge que la estructura con la función  $O_9=C_8-O_{10}$  más planar (Benvpa,  $\tau=0.01^\circ$ ) no tiene el enlace  $C_8=O_9$  más largo y el enlace  $C_8-O_{10}$  más corto. En efecto, y a partir los valores de  $r_{C_8=O_9}$  y  $r_{C_8-O_{10}}$  en la Tabla 6.1, se puede ver que el grupo carboxilato más polarizado corresponde a la estructura Secvpa con  $\tau=0.94^\circ$ .

Siguiendo un razonamiento similar para la Vpd y compuestos análogos, de la información de Tablas 6.1 y 6.2, se puede observar que no hay un cambio uniforme y gradual de  $\% \Delta r_{C_8=O_9}$  y  $\% \Delta r_{C_8-X_{10}}$  indicando acortamiento de  $r_{C_8=O_9}$  y alargamiento de  $r_{C_8-N_{10}}$  a medida que  $\tau$  aumenta (dentro de la serie de amidas  $-0.66 \leq \% \Delta r_{C_8=O_9} \leq 0.19\%$  para valores de  $0 < \% \Delta r_{C_8-N_{10}} \leq 0.89$ ). En particular, se puede destacar que aun cuando Aphvdp es la molécula con la función amida menos distorsionada y con el enlace  $C_8-N_{10}$  más corto, esta no tiene el enlace  $C_8=O_9$  más largo. En cuanto a Suvpd, estructura con  $\tau=0.48^\circ$ , nuestros datos muestran a esta estructura con valores relativamente altos de  $\% \Delta r_{C_8=O_9}$  y  $\% \Delta r_{C_8-X_{10}}$ . De lo anterior y tal como fuera observado para el Vpa y ésteres, las observaciones precedentes indican que el grupo  $O_9=C_8-N_{10}$  de la Aphvdp y Suvpd no tienen el enlace  $C_8=O_9$  más polarizado y el enlace  $C_8-X_{10}$  con mayor carácter de doble enlace de la serie.

De la información reunida hasta aquí, derivamos que las moléculas con los enlaces  $C_8-X_{10}$  más corto y  $C_8=O_9$  más largo no pueden describirse por medio de la forma resonante  $\delta^- O_9-C_8:::X_{10}^{\delta+}$ . Para estas estructuras se predice una región polar con núcleos ligeramente no coplanares. Asimismo, moléculas con los enlaces  $C_8=O_9$  y  $C_8-X_{10}$  poco polarizados no pueden ser descritas por la forma resonante  $O_9=C_8-N_{10}$  porque para ellas no se predice un grupo polar apreciablemente distorsionado de la coplanaridad.

De lo analizado hasta aquí, entendemos que el comportamiento irregular de  $\tau$ ,  $\chi_C$ ,  $\chi_X$ ,  $\% \Delta r_{C_8=O_9}$  y  $\% \Delta r_{C_8-X_{10}}$  con el cambio  $H \rightarrow R_2$  en el átomo  $X_{10}$ , indica que las variaciones

estructurales y electrónicas en  $O_9=C_8-X_{10}$  no satisfacen los argumentos del modelo de resonancia de Pauling. De hecho, y a partir de asumir la independencia de los valores  $r_{C_8=O_9}$  y  $r_{C_8-X_{10}}$  con la torsión del enlace  $C_8-X_{10}$  y la piramidalización de los átomos  $C_8$  y  $X_{10}$ , sostenemos que en la región polar del Vpa y derivados hay una compleja distribución electrónica que no puede ser explicada teniendo en cuenta sólo los cambios en la deslocalización  $n_{X_{10}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$  debido a los efectos estéricos y/o electrónicos que podrían estar operando sobre los átomos  $C_8$  and  $X_{10}$  al variar  $R_2$

### 6.3. ANÁLISIS DE CARGAS NATURALES

En busca de evidencias a las interpretaciones de la sección anterior, avanzamos examinando la naturaleza de la interacción de  $R_1$  y  $R_2$  con  $C_8=O_9$  y el átomo  $X_{10}$  en Vpa y derivados. Usando funciones de onda a nivel B3LYP/6-311++G\*\*(6d, 10f) investigamos la distribución de cargas naturales en la región polar y sobre los átomos  $C_{R1}$  y  $C_{R2}$  considerando además la carga  $n_{X_{10}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$  calculada usando el método NBO. Los datos teóricos se resumen en la Tabla 6.3.

Según se resume en la Tabla 6.3 el reemplazo isostérico [6] del grupo -OH por -NH<sub>2</sub> aumenta los valores de carga natural sobre los átomos  $O_9$  y  $X_{10}$  y disminuye la carga natural positiva sobre el átomos  $C_8$ . Por su parte, la sustitución de un átomo de H por sustituyentes alquilo provoca una moderada polarización de la función  $O_9=C_8-X_{10}$ : la carga natural sobre el átomo  $X_{10}$  disminuye mientras la carga natural sobre los átomos  $O_9$  y  $C_8$  incrementa respecto de la predicha para el Vpa y Vpd. En amidas, una excepción al ligero incremento de  $Q_{O_9}$  con la funcionalización a amida secundaria se indica para Suvpd. En esta estructura  $Q_{O_9, Vpd} > Q_{O_9, Suvpd}$ .

Buscando el comportamiento  $Q_{O_9}$ ,  $Q_{C_8}$ ,  $n_{X_{10}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$  disminuye y  $Q_{O_{10}}$  aumenta en  $O_9=C_8-O_{10}$  con la distorsión de la planaridad ( $\tau$  aumenta, ), aun cuando en el Benvpa se indican los valores más bajos de  $Q_{C_8}$  y  $Q_{O_{10}}$ , en esta molécula no se predicen los valores más alto de  $Q_{O_9}$  y de  $n_{X_{10}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ . Para Secvpa con  $\tau=0.94^\circ$ , si bien se indica los valores más alto de  $Q_{O_9}$  y  $Q_{C_8}$  de la serie, también se predicen altos valores de  $Q_{O_{10}}$  y  $n_{O_{10}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ . En contraste, valores relativamente bajos de  $Q_{O_9}$ ,  $Q_{C_8}$ ,  $n_{X_{10}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$  junto a un relativamente

alto  $Q_{O10}$  en el Vpa parece indicar la existencia de una función carboxilato con enlaces  $C_8=O_9$  y  $C_8-O_{10}$  poco polarizado.

**Tabla 6.3:** Cargas naturales calculada a nivel B3LYP/ 6-311++G\*\*(6d, 10f) de los átomos en  $O_9=C_8-O_{10}$  y  $O_9=C_8-N_{10}$  y sobre los átomos adyacentes\* del sustituyente valproilo ( $R_1$ ) y acilo ( $R_2$ ) junto con la carga  $n_{X10} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ . El conjunto de moléculas se organiza según orden de incremento de  $\tau$ . Los valores de carga se presentan en u.a.

Moléculas	$Q_{CR1^*}$	$Q_{O9}$	$Q_{C8}$	$Q_{O10}$	$Q_{CR2^*}$	$n_{X10} \rightarrow \pi^*_{C=O}$
<b><math>O_9=C_8-O_{10}</math></b>						
<b>Benvpa</b>	-0.291	-0.607	0.802	-0.547	-0.057	0.221
<b>Ispvpa</b>	-0.291	-0.608	0.803	-0.559	-0.041	0.225
<b>Secvpa</b>	-0.291	-0.647	0.819	-0.581	0.572	0.247
<b>Prvpa</b>	-0.292	-0.605	0.806	-0.562	-0.04	0.217
<b>Isbvpa</b>	-0.293	-0.638	0.818	-0.565	0.423	0.217
<b>Vpa</b>	-0.298	-0.589	0.791	-0.696	0.218	0.198
<b><math>O_9=C_8-N_{10}</math></b>						
<b>Aphvpd</b>	-0.275	-0.65	0.671	-0.627	-0.045	0.285
<b>Suvpd</b>	-0.277	-0.615	0.679	-0.596	0.171	0.32
<b>Bzvpd</b>	-0.281	-0.641	0.68	-0.623	-0.069	0.299
<b>Etvpd</b>	-0.277	-0.646	0.668	-0.629	-0.198	0.304
<b>Etavpd</b>	-0.276	-0.647	0.665	-0.636	-0.214	0.367
<b>Dmvpd</b>	-0.279	-0.654	0.679	-0.494	-0.354	0.009
<b>Chvpd</b>	-0.275	-0.649	0.67	-0.64	-0.033	0.348
<b>Ipvpd</b>	-0.282	-0.649	0.67	-0.632	-0.04	0.254
<b>Vpd</b>	-0.279	-0.629	0.663	-0.801	0.186	0.254

De las observaciones precedentes, aun cuando no es posible relacionar el grupo carboxilato cuasi-planar del Benvpa o Secvpa con la forma mesomérica  $\delta^-O_9-C_8:::O_{10}^{\delta+}$ , para el Vpa pareciera razonable considerar a la región polar mediante el esquema de enlaces dado por la forma resonante  $O_9=C_8-O_{10}$ .

En cuanto a la distribución electrónica en amidas con  $\tau < 1^\circ$ , aunque  $Q_{O9}$  en Aphvpd (-0.650 u.a.) es muy próximo al valor más negativo observado en la serie de amidas (en Dmvpd  $Q_{O9}=-0.654$  u.a.), para esta molécula no se indica un enlace  $C_8-N_{10}$  muy polarizado

(átomo N<sub>10</sub> con la menor carga negativa y relativamente alta transferencia de carga  $n_{N_{10}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ ). Por el contrario, más allá de indicarse para la Etpvd, Etavpd y Chvpd con  $\tau \geq 1^\circ$  relativamente altos valores de  $n_{X_{10}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$  ( $0.304 \text{ u.a.} \geq n_{N_{10}} \rightarrow \pi^*_{C=O} \geq 0.367 \text{ u.a.}$ ), los valores de Q<sub>O9</sub>, y Q<sub>O10</sub> en estas estructuras no muestran a la función polar con una distribución electrónica tipo  $\delta^-O_9-C_8:::N_{10} \delta^+$ .

Es importante destacar para la Vpd con la función amida mas distorsionada, que a pesar de mostrar valores relativamente bajos de Q<sub>O9</sub>, Q<sub>C8</sub>,  $n_{N_{10}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$  y un átomo N<sub>10</sub> con una alta densidad de carga negativa, no corresponde relacionar esta región con la forma resonante O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-N<sub>10</sub>. Esta afirmación deriva de observar en la Tabla 6.1 que la Vpd no es la estructura con el enlace C<sub>8</sub>=O<sub>9</sub> más corto y el enlace C<sub>8</sub>-N<sub>10</sub> más largo de la serie.

Por otro lado, observando cómo cambia Q<sub>CR1</sub> y Q<sub>CR2</sub> con los valores de Q<sub>O9</sub>, Q<sub>C8</sub>, Q<sub>O10</sub>, la organización del conjunto de estructuras en orden creciente de  $\tau$  en Tabla 6.3 nos permitió reconocer las siguientes regularidades:

- en el grupo carboxilato: **i)** Q<sub>CR1</sub> disminuye ligeramente con el incremento del carácter electronegativo o electropositivo de R<sub>2</sub> (Q<sub>CR2</sub> es el más negativo ó el mas positivo), **ii)** los átomos son coplanares si R<sub>2</sub> es ó electronegativo (Benvpa) ó muy electropositivo (Secvpa), **iii)** Q<sub>C8</sub> disminuye en alguna extensión con el incremento de la electronegatividad de R<sub>2</sub> y, **iv)** la polaridad de los enlaces C<sub>8</sub>=O<sub>9</sub> y C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub> aumenta moderadamente con el carácter electrón-donor de R<sub>2</sub> (cuanto más positivo es Q<sub>CR2</sub> mayor es |Q<sub>C8</sub>|, |Q<sub>O9</sub>| y |Q<sub>X10</sub>|) y disminuye si R<sub>2</sub> es electronegativo (cuanto más negativo es Q<sub>CR2</sub> valores moderadamente bajos de |Q<sub>C8</sub>|, |Q<sub>O9</sub>| y |Q<sub>X10</sub>| se predicen) y **v)** los valores de  $n_{O_{10}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$  son relativamente alto si R<sub>2</sub> es muy electropositivo (Secvpa). Por el contrario no se observa una clara relación de cambio entre  $n_{O_{10}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$  y el incremento de la electronegatividad of R<sub>2</sub> (Benvpa, Ispvpa y Prvpa).

- en la función amida aun cuando no hay una clara relación de cambio entre Q<sub>CR1</sub> y Q<sub>CR2</sub>, los efectos electrónicos de R<sub>2</sub> se relacionan con los valores Q<sub>O9</sub>, Q<sub>C8</sub>, Q<sub>O10</sub> mostrando un comportamiento inverso al interpretado para los compuestos carboxílicos: **i)** la distribución electrónica es asimétrica y la polaridad de los enlace C<sub>8</sub>=O<sub>9</sub> y C<sub>8</sub>-N<sub>10</sub> es relativamente baja cuando R<sub>2</sub> es bastante electropositivo (H in Vpd, Q<sub>R2</sub>=0.186 u.a.). Un R<sub>2</sub> electronegativo (ver valores de Q<sub>CR2</sub> en Etpvd, Etavpd, Dmvpd) también inducen una

distribución electrónica asimétrica en  $O_9=C_8-N_{10}$  aunque en este caso el enlace  $C_8=O_9$  se predice bastante polar (valores relativamente altos de  $|Q_{O_9}|$  y  $|Q_{C_8}|$  se predicen), **ii)**  $Q_{C_8}$  es relativamente alto si  $R_2$  es electronegativo ( $Q_{CR_2}$  es o muy negativo o menos positivo, DmvdP/SuVpd) y disminuye apreciablemente con el aumento del carácter electrón-donor de  $R_2$  ( $Q_{CR_2}$  muy positivo, Vpd), **iii)** considerando los valores  $Q_{C_8}$ ,  $Q_{N_{10}}$ ,  $n_{N_{10} \rightarrow \pi^*_{C=O}}$  y  $Q_{CR_2}$ , de la Tabla 6.3 se puede reconocer el siguiente comportamiento:  $|Q_{N_{10}}|$  disminuye y  $n_{N_{10} \rightarrow \pi^*_{C=O}}$  aumenta con el incremento del carácter electrón-atractor de  $R_2$ , **iv)** excepciones a la regla precedente se observa al considerar la relación de variación de  $Q_{CR_2}$  con  $Q_{N_{10}}$  en Etavpd o al considerar el cambio en el par de valores  $Q_{CR_2}$  y  $n_{N_{10} \rightarrow \pi^*_{C=O}}$  de DmVpd y Chvpd versus el indicado para Etpvd y/o Ipvpd. Al respecto reconocemos que valores relativamente altos de  $|Q_{N_{10}}|$  y  $n_{N_{10} \rightarrow \pi^*_{C=O}}$  en Etavpd y Chvpd, no se deben a que el sustituyente acilo es de baja electronegatividad.

Respecto a las excepciones informadas en **iv)** avanzamos en nuestras interpretaciones asumiendo que tales anomalías son probablemente consecuencia de la manifestación de efectos hiperconjugativos que actúan deslocalizando la carga de  $N_{10}$  en  $R_2$ . Desde este punto de vista, se podría entender que en estas estructuras la deslocalización del  $lp_{N_{10}}$  en  $R_2$  vía efectos hiperconjugativos está limitada debido a que los orbitales en el acilo o son pobres aceptores de electrones [ $-(CH_2)_2-NH_2$  en Etavpd] o se disponen en una orientación espacial inapropiada para la interacción con  $lp_{N_{10}}$  [ $-(C_6H_{12})$  en Chvpd].

Respecto de los bajos valores de  $|Q_{N_{10}}|$  y  $n_{N_{10} \rightarrow \pi^*_{C=O}}$  en DmVpd, asumimos que en  $-CH_3$  los orbitales son buenos aceptores de electrones y se orientan de modo que resulte bastante efectiva la estabilización de la carga del  $N_{10}$  y el  $lp_{N_{10}}$  en la región del acilo y no en el sistema  $\pi$ .

#### **6.4. EFECTOS DEL SOLVENTE SOBRE LA CONFORMACION Y PROPIEDADES ELECTRÓNICAS DE LA FUNCIÓN $O_9=C_8-X_{10}$**

Dado que el Vpa y derivados manifiestan sus efectos farmacológicos en medios acuoso, es de esperar por la naturaleza química de la función  $O_9=C_8-X_{10}$ , que en agua las propiedades estructurales y reactivas de esta región sean diferentes de las observadas en fase gaseosa.

Como se destacó en las secciones 3.2 y 4.2, uno de los efectos más destacables del agua como solvente es que induce polarización de la densidad electrónica del soluto. Esto conlleva a un aumento en la polaridad del soluto que se ve reflejada, por ejemplo, en un incremento en el valor del momento dipolar respecto del observado *in vacuo* [5,7]. De este efecto, es dable esperar cambios en la reactividad química intrínseca del soluto y con ello es importante explorar el rol que juega el agua en las propiedades del soluto para actuar, por ejemplo, como agente nucleófilo o electrófilo en solución.

Además, el agua también puede alterar la configuración nuclear de una molécula como soluto. En la literatura se han reportado casos donde los cambios conformacionales son importantes al transferir una molécula desde la fase gaseosa a una solución acuosa [7] consecuencia de la tendencia del agua a estabilizar estructuras con separación de carga.

Teniendo en cuenta que la actividad farmacológica de las moléculas también puede estar regulada por los equilibrios conformacionales, en esta sección analizamos los cambios estructurales y electrónicos inducidos por el agua en la región polar O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub> del Vpa y derivados. Según lo detallado en el Capítulo 2, los datos que se reportan fueron obtenidos modelando las conformaciones más estable en fase gaseosa en presencia del potencial electrostático del agua usando la aproximación PCM.

El porcentaje de cambio relativo a los valores en vacío de las propiedades moleculares más relevantes para nuestro análisis se resume en la Tabla 6.4. Estos valores fueron estimados usando la expresión  $\% \Delta r = \frac{r_{sol} - r_{vac}}{r_{vac}} \times 100$ . Las propiedades estructurales de los sustituyentes R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> en solución se muestran en la Tabla 6.2.S del Anexo III de esta tesis

De la Tabla 6.4 se puede ver que todas las moléculas son estabilizadas en solución ( $\Delta E < 0$ ) siendo Suvpd la molécula con mayor cambio en su energía conformacional ( $\Delta E = -107.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). Para el resto de las estructuras, el cambio energético se encuentra en el rango  $-71.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1} \leq \Delta E \leq -25.7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

**Tabla 6.4:** Porcentaje de cambio de las propiedades moleculares energía electrónica ( $\Delta E$ ), de  $r$  y  $\delta$  en la región polar ( $\Delta r$  y  $\Delta\delta$ ), y de la polarizabilidad ( $\Delta\alpha$ ) con la solvatación en **A)** Vpa y ésteres y **B)** Vpd y derivados análogos.

6.4.A

Parámetros	Vpa	Prvpa	Isbvpa	Secvpa	Ispvpa	Benvpa
$\Delta E$	-49	-25.7	-43.4	-31.9	-26.1	-40.3
$\Delta r_{C4-H}$	0.18	0.09	0.18	0.18	0.18	0.18
$\Delta r_{C4-C8}$	0.00	-0.07	0.07	0.07	-0.13	-0.07
$\Delta r_{C8=O9}$	0.91	0.74	0.08	0.08	0.58	0.49
$\Delta r_{C8-X10}$	-1.32	-0.81	-0.07	-0.15	-0.67	-0.52
$\Delta r_{X10-H}$	2.41	-	1.34	0.62	-	-
$\Delta\delta_{H-C4-C8=O9}$	0.00	2.40	-0.18	-1.31	0.17	-0.11
$\Delta\delta_{O9=C8-X10-(H/C)}$	0.00	16.67	-47.06	11.11	-25.00	0.00
$\Delta\alpha$	28.85	27.31	28.27	28.14	27.75	32.35

6.4.B

Parámetros	Vpd	Etvpd	Etavpd	Ipvpd	Aphvpd	Bzvpd	Chvpd	Suvpd	Dmvpd
$\Delta E$	-52	-45.5	-62.4	-41.9	-56.4	-71.9	-46.3	-107.6	-29.4
$\Delta r_{C4-H}$	0.00	0.00	0.09	0.00	0.09	0.09	0.00	0.00	0.00
$\Delta r_{C4-C8}$	-0.26	-0.20	-0.20	-0.13	-0.13	-0.07	-0.13	-0.20	-0.13
$\Delta r_{C8=O9}$	1.63	1.47	1.22	0.57	1.06	1.06	1.14	0.82	0.97
$\Delta r_{C8-X10}$	-1.17	-1.17	-1.17	-1.09	-0.88	-1.02	-0.95	-0.65	-0.94
$\Delta r_{X10-H}$	1.39	1.43	1.44	1.14	1.19	1.29	1.27	1.54	-
$\Delta\delta_{H-C4-C8=O9}$	2.00	0.00	0.68	1.68	0.06	2.36	-0.34	-0.22	0.00
$\Delta\delta_{O9=C8-X10-(H/C)}$	63.64	-79.31	-16.22	55.56	-85.19	-41.98	-13.33	-125.00	100.00
$\Delta\alpha$	29.46	28.92	29.79	28.59	33.47	36.78	31.44	33.85	28.26

Considerando los valores de Tabla 6.1.S y 6.2.S, y los valores de  $\Delta r_{C4-H}$ ,  $\Delta r_{C4-C8}$  en la Tabla 6.4 se pueden reconocer variaciones estructurales pequeñas y prácticamente constante en los grupos alifáticos a lo largo de toda la serie ( $-0.20 < \% \Delta r < 0.2 \text{ \AA}$ ,  $\Delta\alpha < 3^\circ$ ). Por el contrario en la Tabla 6.4, se destaca que en solución la longitud de los enlaces  $C_8=O_9$  y  $X_{10}-H$  ( $\% \Delta r_{C8=O9}$ ,  $\% \Delta r_{X10-H} > 0$ ) aumenta y el enlace  $C_8-X_{10}$  se acorta ( $\% \Delta r_{C8-X10} < 0$ ). Dado que en Vpa y derivados los cambios estructurales más importantes en solución se

predicen en  $O_9=C_8-X_{10}$ , es posible asumir que la estabilización de las estructuras en agua pueden ser principalmente consecuencia de la polarización de los enlaces en dicha región.

Respecto de los valores de  $\langle\alpha\rangle$  en solución, de la Tabla 6.4 surge que estos son mayores a los observado en vacío ( 27.3 u.a.< $\Delta\alpha$ <36.8 u.a.), que en solución esta propiedad varía según lo observado para datos en vacío (ver sección 6.2) y se destaca que las estructuras con mayores valores de polarizabilidad en solución ( $\Delta\alpha>30\%$ ) son las que presentan considerable estabilización en solución (alto  $|\Delta E|$ ; Suvpd, Bzvpd). Para estructura con valores de  $\Delta\alpha<30\%$  se indica  $|\Delta E|<50.0\text{ kJ.mol}^{-1}$ .

Por otro lado, en la Tabla 6.5 se presentan, cambios de  $\tau$ ,  $\chi_C$ ,  $\chi_X$  respecto de los valores obtenidos en fase gaseosa ( $\Delta\tau$ ,  $\Delta\chi_C$ ,  $\Delta\chi_X$ ) junto con las cantidades  $\% \Delta r_{C_8=O_9}$  y  $\% \Delta r_{C_8-X_{10}}$  estimadas según se indicara en la sección 6.2. En esta oportunidad los valores  $r(\tau\approx 0)$  se corresponde con las cantidades  $r_{C_8=O_9}$  y  $r_{C_8-X_{10}}$  de las funciones  $O_9=C_8-O_{10}$  y  $O_9=C_8-N_{10}$  coplanares en solución (Vpa y Suvpd)

Según nuestros calculos, valores de  $\Delta\tau$ ,  $\Delta\chi_C$ ,  $\Delta\chi_X$  negativos en la Tabla 6.5 indican que en solución la distorsión de la coplanaridad en  $O_9=C_8-X_{10}$  es menor que la observada en vacío (ver sección 6.2). Excepciones a esta tendencia se predicen en Benvpa, Prvpa y Ipvpd, donde con la solvatación  $\tau$  no cambia ( $\Delta\tau=0^\circ$ ) o como en Dmvpd y Bzvpd donde  $\Delta\tau>0^\circ$ . En Dmvpd y Bzvpd la torsión alrededor del enlace  $C_8-X_{10}$  se predice ligeramente mayor a la observada en vacío.

Respecto del efecto del solvente sobre las propiedades  $\tau$ ,  $\chi_C$ ,  $\chi_X$  en  $O_9=C_8-X_{10}$ , se debe destacar un singular efecto sobre las propiedades estructurales del Vpa y Bzvpd: hay una inversión en el grado de distorsión de la coplanaridad al ir del vacío a la solución. En efecto, mientras en vacío  $\tau_{Bzvpd}(0.50^\circ) < \tau_{Vpa}(4.55^\circ)$ ; en solución  $\tau_{Vpa}(0.01^\circ) < \tau_{Bzvpd}(1.70^\circ)$ , [siendo  $\tau_{sol} = \Delta\tau + \tau_{vac}$ ].

La inversión en el grado de torsión del enlace  $C_8-X_{10}$  en Vpa y Bzvpd, se interpretó analizando el cambio relativo de los valores ( $\Delta\chi_C$ ,  $\Delta\chi_X$ ). Entendemos que estos valores indican acerca de cómo la densidad electrónica se redistribuye en el grupo  $O_9=C_8-X_{10}$  en presencia de un campo electrostático externo.

**Tabla 6.5:** Porcentaje de cambio relativo de  $\tau$ ,  $\chi_C$ ,  $\chi_X$  ( $\Delta\tau$ ,  $\Delta\chi_C$ ,  $\Delta\chi_X$ ) respecto de valores en fase gas y  $\% \Delta r_{C8-O9}$ ,  $\% \Delta r_{C8-X10}$  de Vpa y derivados. Datos reportados se organizan en orden creciente de los valores de  $\tau$  en solución.

<b>O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-O<sub>10</sub></b>					
<b>solución</b>	<b><math>\Delta\tau</math></b>	<b><math>\Delta\chi_C</math></b>	<b><math>\Delta\chi_X</math></b>	<b><math>\% \Delta r_{C8-O9}</math></b>	<b><math>\% \Delta r_{C8-X10}</math></b>
<b>Vpa</b>	-4.55	0.13	-9.02	0.00	0.00
<b>Benvpa</b>	0.00	0.10	0.04	-0.10	0.14
<b>Ispvpa</b>	-0.35	0.02	-0.91	-0.02	0.23
<b>Secvpa</b>	-0.36	-1.42	-4.73	0.09	-0.19
<b>Isbvpa</b>	-0.69	-0.11	-1.91	-0.04	-0.05
<b>Prvpa</b>	0.01	0.11	0.48	-0.05	-0.01
<b>O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-N<sub>10</sub></b>					
<b>Suvpd</b>	-0.29	0.14	0.99	0.00	0.00
<b>Aphvpd</b>	-0.05	-0.20	-4.70	0.82	-1.50
<b>Etavpd</b>	-0.80	-0.40	0.00	0.85	-1.49
<b>Etvpd</b>	-0.30	0.20	-4.80	0.85	-1.56
<b>Chvpd</b>	-0.37	2.38	2.56	0.90	-1.60
<b>Dmvpd</b>	0.15	0.51	-5.60	0.96	-0.67
<b>Vpd</b>	-0.75	-0.66	3.84	0.68	-1.65
<b>Ipvpd</b>	0.00	0.20	2.20	0.34	-1.35
<b>Bzvpd</b>	1.20	0.80	-8.50	0.61	-1.20

Así y teniendo en cuenta valores de  $(\chi_C, \chi_X)$  en vacío para el Vpa,  $[(\chi_C, \chi_X)_{vac}=(0, 9.10)$ , ver Tabla 6.2], de los cambios informados en la Tabla 6.5, es posible concluir que en solución la redistribución electrónica en la región polar disminuye las tensiones intramoleculares alrededor de O<sub>10</sub> ( $\Delta\chi_X=-9.02^\circ$ ). Siendo los valores de  $(\chi_C, \chi_X)_{sol}=(0.13, 0.10)$  para el Vpa, asumimos que en solución la densidad electrónica se distribuye simétricamente alrededor del enlace C<sub>8</sub>-O<sub>10</sub>.

Para la Bzvpd, a partir de los valores de  $(\chi_C, \chi_X)_{vac}=(0.6, 15.9)$  en Tabla 6.2 y  $(\chi_C, \chi_X)_{sol}=(1.4, 7.4)$  con  $\chi_{sol}=\Delta\chi+\chi_{vac}$ ; se puede observar que con la solvatación hay un ligero incremento de  $\chi_C$  y reducción parcial de la piramidalización del átomo N<sub>10</sub> en solución ( $\chi_X$  disminuye). De estas observaciones, interpretamos que el efecto neto de la redistribución electrónica alrededor del enlace C<sub>8</sub>-N<sub>10</sub> en solución corresponde al de una distribución electrónica asimétrica ligeramente mayor a la observada en vacío.

Respecto de como varia  $\Delta\chi_C$  y  $\Delta\chi_X$  con  $\Delta\tau$ , al observar en la tabla 6.5 que un aumento ó disminución de  $\Delta\tau$  no está acompañado por un aumento ó disminución regular de  $\Delta\chi_C$  y  $\Delta\chi_X$  además de que  $|\Delta\chi_X| > |\Delta\chi_C|$ , asumimos que en solución i) el aumento de  $\tau$  también está acompañado de cambios irregulares en los valores de  $\chi_C$  y  $\chi_X$  y que, ii) la piramidalización del átomo  $X_{10}$  no es siempre mayor que la observada para  $\chi_C$ .

De la Tabla 6.5 también podemos observar que  $\% \Delta r_{C_8=O_9}$  y  $\% \Delta r_{C_8-X_{10}}$  en la serie no cambia gradualmente con el aumento de  $\tau$  de acuerdo a la tendencia  $\Delta r_{C_8=O_9} < 0$  y  $\Delta r_{C_8-X_{10}} > 0$  resumida en la Tabla 6.4. De estas observaciones asumimos que en solución los cambios estructurales no siguen los postulados de la Teoría de Resonancia de Pauling ya que la función  $O_9=C_8-X_{10}$  con menor  $\tau$  no presenta el enlace  $C_8=O_9$  mas largo y el enlace  $C_8-X_{10}$  mas corto y viceversa.

A continuación examinamos la naturaleza de la interacción de  $R_1$ ,  $R_2$  y el átomo  $X_{10}$  con el grupo  $C_8=O_9$  en solución. En la tabla 6.6 se resume la distribución de carga en la región polar y átomos adyacentes junto con la carga  $n_{X_{10} \rightarrow \pi^*_{C=O}}$  obtenida por cálculos NBO a nivel B3LYP/PCM/6-311++G\*\*(6d, 10f).

De la Tabla 6.6 se puede observar que aun cuando la polarización del enlace  $C_8=O_9$  aumenta en la serie ( $\Delta Q_{O_9} > 0$  y  $\Delta Q_{C_8} > 0$ ), la carga natural sobre el átomo  $X_{10}$  no muestra una continua disminución a través de la serie  $-4.08 < \Delta Q_{O_9} < 1.66$ ). Tampoco se observan variaciones graduales de  $\Delta Q_{O_9}$ ,  $\Delta Q_{C_8}$ ,  $\Delta Q_{O_{10}}$  con el aumento de  $\tau$ . Sobre lo último y con la información complementaria sobre la distribución de carga de la región polar en solución presentada en la Tabla 6.3.S del Anexo III, es posible concluir que en solución las funciones  $O_9=C_8-X_{10}$  mas planas no se predicen como las mas polarizadas ( $\delta^- O_9-C_8::X_{10} \delta^+$ ) y/o las funciones mas distorsionadas de la planaridad como las menos polares ( $O_9=C_8-X_{10}$ ).

A conclusiones similares se puede arribar si se observa que en las moléculas donde el efecto resonante aumenta considerablemente en solución (Vpa, Etpvd, Bzvpd) no se predice una región polar con el enlace  $C_8=O_9$  mas largo y el enlace  $C_8-X_{10}$  mas corto según el modelo de Pauling. Además en Secvpa y/o Suvpd donde  $\Delta n_{X_{10} \rightarrow \pi^*_{C=O}}$  no es importante, nuestros calculos no indican a estas moléculas con el enlace  $C_8=O_9$  mas corto y el enlace  $C_8-X_{10}$  mas largo de la serie

**Tabla 6.6:** Porcentaje de cambio relativo de valores de cargas naturales ( $\Delta Q_{CR1}$ ,  $\Delta Q_{O9}$ ,  $\Delta Q_{C8}$ ,  $\Delta Q_{O10}$ ,  $\Delta Q_{CR2}$ ) y el porcentaje de cambio relativo de  $n_{X10} \rightarrow \pi^*_{C=O}$  en solución ( $\Delta n_{X10} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ ) respecto de valores en fase gaseosa. Los datos se organizan en orden creciente de los valores de  $\tau$  en solución.

<b>solución</b>	<b><math>\Delta Q_{CR1}^*</math></b>	<b><math>\Delta Q_{O9}</math></b>	<b><math>\Delta Q_{C8}</math></b>	<b><math>\Delta Q_{X10}</math></b>	<b><math>\Delta Q_{CR2}^*</math></b>	<b><math>\Delta n_{X10} \rightarrow \pi^*_{C=O}</math></b>
<b><math>O_9=C_8-O_{10}</math></b>						
<b>Vpa</b>	1.51	12.06	2.33	1.66	4.04	25.09
<b>Benvpa</b>	1.98	8.53	2.32	0.04	11.28	11.86
<b>Ispvpa</b>	2.01	9.09	2.24	-1.05	9.32	11.81
<b>Secvpa</b>	2.15	4.07	1.06	-0.22	-0.04	1.73
<b>Isbvpa</b>	2.70	4.08	1.27	0.88	-2.28	9.04
<b>Prvpa</b>	2.00	9.45	2.26	-1.21	11.25	13.87
<b><math>O_9=C_8-N_{10}</math></b>						
<b>Suvpd</b>	3.67	10.21	1.88	0.47	3.85	21.41
<b>Aphvpd</b>	2.89	12.37	1.69	-1.60	10.31	-4.54
<b>Etavpd</b>	2.51	13.45	1.74	-2.04	-0.66	-11.43
<b>Etvpd</b>	2.58	13.81	1.26	-2.69	0.10	56.87
<b>Chvpd</b>	2.88	13.26	1.71	-1.82	2.96	-52.74
<b>Dmvpd</b>	2.22	11.42	1.49	-4.08	2.05	-100.00
<b>Vpd</b>	3.13	15.81	1.31	-1.51	14.47	28.18
<b>Ipvpd</b>	2.71	12.11	1.79	-1.35	3.36	-5.97
<b>Bzvpd</b>	2.01	12.60	1.55	-1.00	0.77	31.18

Respecto de la relación entre los valores  $Q_{CR1}$ ,  $Q_{O9}$ ,  $Q_{C8}$ ,  $Q_{O10}$  y  $Q_{CR2}$ , aunque la planaridad y polaridad del esqueleto  $O_9=C_8-X_{10}$  en solución pareciera estar regulada por  $R_2$  como se observó en vacío (ver Tabla 6.3.S, discusión sección 6.3), interpretamos que la redistribución electrónica sobre  $O_9=C_8-X_{10}$  también depende de la reorganización electrónica en  $R_2$  debido a los efectos de la solvatación. De las Tablas 6.6 y 6.3.S se puede ver que en  $O_9=C_8-O_{10}$ , un sustituyente electropositivo que estabiliza su forma catiónica en solución (H in Vpa,  $\Delta Q_{CR2} > 0$ ), contribuye a una redistribución simétrica de la densidad electrónica en la región polar. Por el contrario se puede notar una mayor asimetría en la distribución electrónica en  $O_9=C_8-O_{10}$  en estructuras con  $R_2$  poco polarizable ( $\Delta Q_{CR2} < 0$ ,

Secvpa e Isbvpa). Excepciones a las observaciones precedentes se reconoce en  $O_9=C_8-N_{10}$ . De la Tabla 6.6 se puede reconocer la tendencia: cuanto menos polarizable es  $R_2$  ( $\Delta Q_{CR2}$  bajo) mas simétrica es la densidad electrónica alrededor del enlace  $C_8-N_{10}$ .

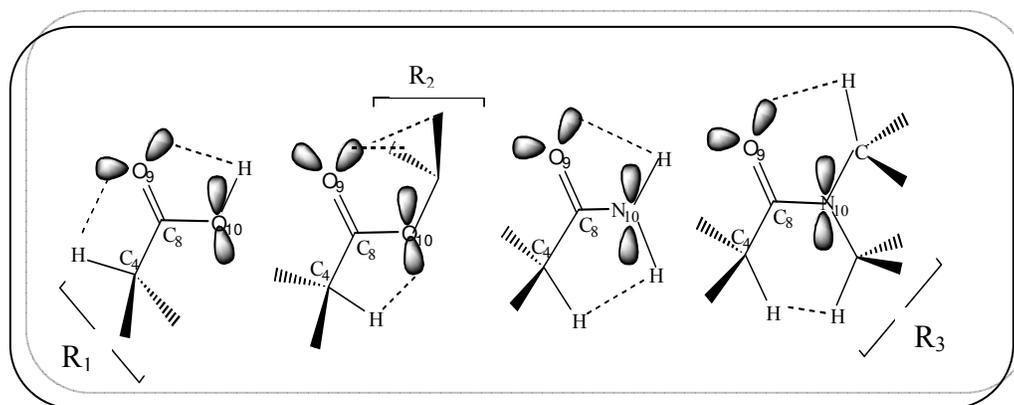
Respecto de los cambios en los valores de  $\Delta n_{X_{10} \rightarrow \pi^*_{C=O}}$  con la solvatación, mientras que para todas las estructuras con una función  $O_9=C_8-O_{10}$  se predice que  $\Delta n_{X_{10} \rightarrow \pi^*_{C=O}} > 0$ , de la Tabla 6.6 se puede reconocer que los efectos resonantes aumentan poco en solución cuando a la función polar se une un  $R_2$  poco polarizable ( $Q_{CR2} < 0$ ) Lo contrario parece cumplirse en estructuras donde  $Q_{CR2}$  es bastante alto.

Por otro lado en la Tabla 6.6 se indican para amidas valores positivos y negativos para  $\Delta n_{X_{10} \rightarrow \pi^*_{C=O}}$ . Si bien no es fácil inferir razones acerca de por qué  $n_{X_{10} \rightarrow \pi^*_{C=O}}$  aumenta o disminuye en solución, probablemente  $\Delta n_{X_{10} \rightarrow \pi^*_{C=O}} > 0$  en estructuras donde los efectos electrónicos de  $R_2$  no son diferentes a los observados en vacío ( $|\Delta Q_{CR2}|$  pequeño) o el estado catiónico de  $R_2$  es estabilizado en solución (H en Vpd,  $\Delta Q_{CR2}$  positivo y bastante alto). Lo contrario, i.e. los efectos resonantes disminuyen significativamente en solución, en estructuras donde  $\Delta Q_{CR2}$  es moderadamente alto. En estos casos donde los efectos electrónicos de  $R_2$  son moderadamente estabilizados en solución, interpretamos que la concentración de carga sobre los átomos mas electronegativos en la región polar ( $\Delta Q_{C9} > 0$  y  $\Delta Q_{N_{10}} < 0$ ) ocurre principalmente por una disminución de la deslocalización  $n_{X_{10} \rightarrow \pi^*_{C=O}}$ .

De las evidencias y discusión presentadas, nosotros avanzamos en la investigación confirmando que los cambios estructurales en la región polar del Vpa y derivados en vacío y solución no puede ser interpretada como resultado de los efectos electrónicos de  $O_9$  en  $C_8=O_9$ , de los efectos electrostáticos de  $C_8^{\delta+}$ , de la estabilización del  $n_{X_{10}}$  a partir de la deslocalización  $n_{X_{10} \rightarrow \pi^*_{C=O}}$  y de los efectos estéricos de  $R_1$  y  $R_2$  sobre  $C_8$  y  $X_{10}$ .

De las regularidades observadas entre las magnitudes  $Q_{CR1}$ ,  $Q_{O9}$ ,  $Q_{C8}$ ,  $Q_{O_{10}}$ ,  $n_{X_{10} \rightarrow \pi^*_{C=O}}$  y  $Q_{CR2}$  en vacío y solución sospechamos que en Vpa y derivados existen interacciones locales estabilizantes entre los enlaces de las cadenas alifáticas y los átomos de la región polar. Entendemos que estas interacciones no solo podrían influir sobre las propiedades estructurales de los enlaces  $C_8=O_9$ ,  $C_8-X_{10}$  y unidades estructurales de  $R_1$  y  $R_2$ ,

sino también regular la polarización del sistema  $\pi$  en  $O_9=C_8-X_{10}$  según los efectos electrónicos intrínsecos de  $R_1$  y  $R_2$ .(ver Figura 6.2).



**Figura 6.2:** Interacciones estabilizantes de las cadenas alifáticas con los átomos de la region polar en el Vpa y derivados. El esquema de numeración en  $O_9=C_8-X_{10}$  es común a todas las estructuras estudiadas

## 6.5. REFERENCIAS

- [1] L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, 3rd ed., Cornell University Press, Ithaca, NY (1960)
- [2] Krygowski, T. M.; Stępień, B.T.; *Chem. Rev.* **105** (2005) 3482
- [3] Dunitz, J.D. *X-Ray analysis of the structure of Organic Molecules*, Verlag Helvetica Chimica Acta, Switzerland (1995)
- [4] F. Weinhold, C.R. Landis, *Valency and Bonding. A Natural Bond Orbital Donor–Acceptor Perspective*, Cambridge University Press, New York (2005)
- [5] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry. Part a: Structure and Mechanisms*. 5th. Ed. Springer Science, Business Media, LLC, New York, (2007) pag.14-18.
- [6] Avendaño, C. *Introducción a la Química Farmacéutica*. 1ª Ed: McGraw-Hill/Interamericana: Madrid, España (1993)

- [7] C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 3rd ed., Wiley, VCH, Verlag GmbH & Co.(2003)

---

## CAPITULO 7

### LA DESLOCALIZACIÓN ELECTRÓNICA ALREDEDOR DE LA FUNCION $O_9=C_8-X_{10}$ EN ACIDO VALPROICO Y DERIVADOS FUNCIONALES

---

*La imaginación es más importante que el saber.*

*Albert Einstein*



## 7.1 INTRODUCCIÓN

---

Según se presentó en el Capítulo 6, las propiedades conformacionales y electrónicas de la función  $O_9=C_8-X_{10}$  del Vpa y derivados en vacío y solución no se reconocieron controladas por la electronegatividad del O carbonílico, los efectos electrostáticos del  $C_8^{\delta+}$  y los efectos estereo-electrónicos de los sustituyentes sobre  $C_8$  y  $X_{10}$ . Al determinar que la redistribución electrónica  $\delta^-O_9-C_8:::X_{10}^{\delta+} \rightarrow O_9=C_8-X_{10}$  (modelo de Pauling) no ocurre al aumentar  $\tau$ , advertimos que no hay un comportamiento regular entre las variables  $\tau$ ,  $\chi_C$ ,  $\chi_X$ , los valores de cargas naturales en la región polar y  $n_{X_{10} \rightarrow \pi^*_{C=O}}$ .

Buscando una explicación a las predicciones teóricas, formulamos la siguiente hipótesis de trabajo: en el Vpa y derivados existen interacciones locales estabilizantes entre los enlaces de las cadenas alifáticas y los átomos de la región polar. Sobre esta suposición pensamos además que estas interacciones son probablemente las que regulan las propiedades estructurales de los enlaces  $C_8=O_9$ ,  $C_8-X_{10}$ , y la polarización del sistema  $\pi$  en  $O_9=C_8-X_{10}$ .

Usando las conformaciones más estables del Vpa y derivados proseguimos en la búsqueda de evidencias a nuestras conjeturas en base a cálculos con Orbitales Naturales de Enlace, análisis topológicos de la Función de Localización Electrónica (ELF) y la Teoría de Átomos y Moléculas (AIM) a nivel B3LYP/6-311++G(d,p) 6d,10f. En esta instancia investigamos la configuración espacial de las unidades  $C_8=O_9$ ,  $-O_{:10} / >N_{:10}$  respecto de los enlaces  $(C-H/C)_{R_1,R_2}$  en los sustituyentes valproilo ( $R_1$ ) y acilo ( $R_2$ ) y si en efecto existen interacciones distintas a las del tipo van der Waals alrededor de la función  $O_9=C_8-X_{10}$  [1].

## 7.2 PROPIEDADES CONFORMACIONALES DE LOS ENLACES DE $R_1$ Y $R_2$ ADYACENTES AL GRUPO $O_9=C_8-X_{10}$

En esta sección se investiga si las unidades estructurales de  $R_1$  y  $R_2$  se disponen espacialmente en una orientación favorable para la deslocalización de la densidad electrónica de la región polar. Explorando las características estructurales de los sub-

espacios moleculares [(O/N/C-H)<sub>R2</sub>...O<sub>9</sub>/X<sub>10</sub>], [(C<sub>4</sub>-H)<sub>R1</sub>...H-N<sub>10</sub>/O<sub>10</sub>] y [(C<sub>4</sub>-H)<sub>R1</sub>...(H-C)<sub>R2</sub>] en la Tabla 7.1 se reúnen datos de distancias r<sub>H...O</sub>, r<sub>H...H</sub>, y de los ángulos impropios α<sub>C8=O9...(H)R2</sub>, α<sub>(O/N/C-H)R2...O9</sub>, α<sub>C8-O10...(H)R1</sub>, α<sub>(C4-H)R1...O10</sub>, α<sub>N10-H...(H)R1</sub>, α<sub>(C4-H)R1...(H)R2</sub>, δ<sub>C8=O9...(H-C/N/O)R2</sub>, δ<sub>C8-O10...(H-C4)R1</sub>, δ<sub>N10-H...(H-C4)R1</sub>, y δ<sub>(C4-H)R1...(H-C/N)R2</sub>.

**Tabla 7.1:** Datos estructurales calculados a nivel B3LYP/6-311++G\*\* (6d,10f) de **A)** los subespacios intramoleculares (O/C-H)<sub>R2</sub>...O<sub>9</sub>, (C<sub>4</sub>-H)<sub>R1</sub>...O<sub>10</sub> en esteres y Vpa y **B)** los subespacios intramoleculares [(O/N/C-H)<sub>R2</sub>...O<sub>9</sub>/X<sub>10</sub>], [(C<sub>4</sub>-H)<sub>R1</sub>...H-N<sub>10</sub>] y [(C<sub>4</sub>-H)<sub>R1</sub>...(H-C)<sub>R2</sub>] en amidas del Vpa Las distancias se dan en Å y los ángulos en grado.

### 7.1.A)

Parámetros	Benvpa	Ispvpa	Secvpa	Prvpa	Isbvpa	Vpa
<b>(O/C-H)<sub>R2</sub>...O<sub>9</sub>*</b>						
r <sub>H...O9</sub>	2.62	2.628	2.016	2.622	2.122	2.281
	2.62	2.634	2.557	2.645	2.603	-
r <sub>C...O9</sub>	2.672	2.681	2.777	2.681	2.672	-
α <sub>C-H...O9</sub>	80.8	80.8	127.3	81.1	122.9	75.8
	80.8	80.6	110.9	80	81.7	-
α <sub>C=O...H</sub>	77.6	77.4	99.1	77.7	98.2	55.8
	77.6	77.2	92.2	76.9	76.6	-
δ <sub>C-H...O=C</sub>	49.8	-49.1	6.8	-50.6	18.9	0
	-49.8	49.8	-35.6	48.5	-53.3	-
<b>(C<sub>4</sub>-H)<sub>R1</sub>...O<sub>10</sub></b>						
r <sub>H...O</sub>	2.375	2.379	2.382	2.394	2.392	2.511
r <sub>C...O</sub>	2.388	2.389	2.387	2.383	2.431	2.437
α <sub>C-O...H</sub>	62.8	62.7	62.6	61.9	61.9	55.9
α <sub>C-H...O</sub>	77.4	77.2	76.9	76.1	76.6	73.4
δ <sub>C-H...O-C</sub>	-0.01	-1.1	-3.756	12.9	9.9	0

\* Datos estructurales de contactos bifurcados entre los enlaces C/O-H vicinales de R<sub>2</sub> y el O carbonílico

## 7.1.B)

Parámetros	Aphvpd	Suvpd	Bzvpd	Etvpd	Etavpd	Dmvpd	Chvpd	Ivpd	Vpd
<b>(C/N-H)<sub>R2...O<sub>9</sub></sub></b>									
<b>r<sub>H...O</sub></b>	2.518	2.205	2.315	2.386	2.39	2.228	2.465	2.464	2.496
<b>r<sub>C..O</sub></b>	2.819	2.894	2.835	2.824	2.845	2.718	2.829	2.834	2.267
<b>α<sub>C-H...O</sub></b>	94.2	119.5	106.9	102.1	103.1	104.8	97.8	98.1	65.2
<b>α<sub>C=O...H</sub></b>	79.8	104.7	82.9	82.2	82.3	86.6	80.5	80.9	54.6
<b>δ<sub>C-H...O=C</sub></b>	36.5	4.8	5.02	18.5	13.7	-4.6	30.9	-28.5	-0.6
<b>(C<sub>4</sub>-H)<sub>R1...H-N<sub>10</sub></sub></b>									
<b>r<sub>H..H</sub></b>	2.174	2.093	2.156	2.167	2.149	-	2.155	2.166	2.245
<b>r<sub>N..C</sub></b>	2.463	2.459	2.456	2.461	2.462	-	2.462	2.463	2.459
<b>α<sub>N-H...H</sub></b>	96.9	101.1	96.8	97.6	98.2	-	98.05	97.5	93.2
<b>α<sub>C-H...H</sub></b>	98.6	98.9	97.9	98.2	98.5	-	98.6	98.5	97.9
<b>δ<sub>C-H...H-N</sub></b>	-3.014	1.1	19.4	3.9	-6.5	-	-0.55	-2.5	-7.8
<b>(C<sub>4</sub>-H)<sub>R1...H-N<sub>10</sub></sub></b>									
<b>r<sub>H..H</sub></b>	-	-	-	-	-	1.839	-	-	-
<b>r<sub>C..C</sub></b>	-	-	-	-	-	3.054	-	-	-
<b>α<sub>(C-H)<sub>v</sub>...H</sub></b>	-	-	-	-	-	124.1	-	-	-
<b>α<sub>(C-H)<sub>s</sub>...H</sub></b>	-	-	-	-	-	123.6	-	-	-
<b>δ<sub>C-H...H-C</sub></b>	-	-	-	-	-	-3.2	-	-	-

Según nuestros cálculos, en la Tabla 7.1 se muestra que entre las unidades funcionales O<sub>9</sub>, X<sub>10</sub>, N<sub>10</sub>-H y los enlaces vicinales O/N/C-H existen distancias menores a la suma convencional de radios de van der Waals ( $r_{H...H} < \Sigma r(\text{vdW})[H,H] = 2.4 \text{ \AA}$ ,  $r_{H...O} < \Sigma r(\text{vdW})[H,O] = 2.72 \text{ \AA}$ ) en un arreglo tridimensional con ángulos planos muy inclinados ( $54.6^\circ < \alpha_{N_{10}-H...H}$ ,  $\alpha_{C-H...H}$ ,  $\alpha_{CH...O_{10}}$ ,  $\alpha_{C_8=O_9...H} \geq 124.5^\circ$ ) y valores de ángulos diedros impropios casi planares ( $-28.5^\circ \leq [\delta_{(X_{10}/C-H)R_2...O_9=C_8}$  y  $\delta_{(C-H)R_1...H-N_{10}}] \leq 36.5^\circ$  en amidas;  $-3.7^\circ \leq [\delta_{(C-H)R_2...O_{10}-C_8}] \leq 12.9^\circ$  y  $-53.3^\circ \leq [\delta_{C-H...O_9=C_8}] \leq 49.8^\circ$  en ésteres y Vpa).

A partir de esta información asumimos que estos datos revelan la existencia de un importante campo eléctrico operando entre los átomos H...O y H...H y un potencial repulsivo blando en los subespacios alrededor del O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub> en Vpa y derivados.

De los datos de la Tabla 7.1 es importante destacar que, independientemente de la constitución atómica del grupo  $O_9=C_8-X_{10}$  (donde  $X_{10} = O$  or  $N$ ), del reemplazo  $H \rightarrow R_2$ , y/o la presencia/ausencia del grupo N-H en amidas, en todas las moléculas hay distancias interatómicas muy cortas entre el grupo  $O_9=C_8-X_{10}$  y enlaces adyacentes de  $R_1$  y  $R_2$ .

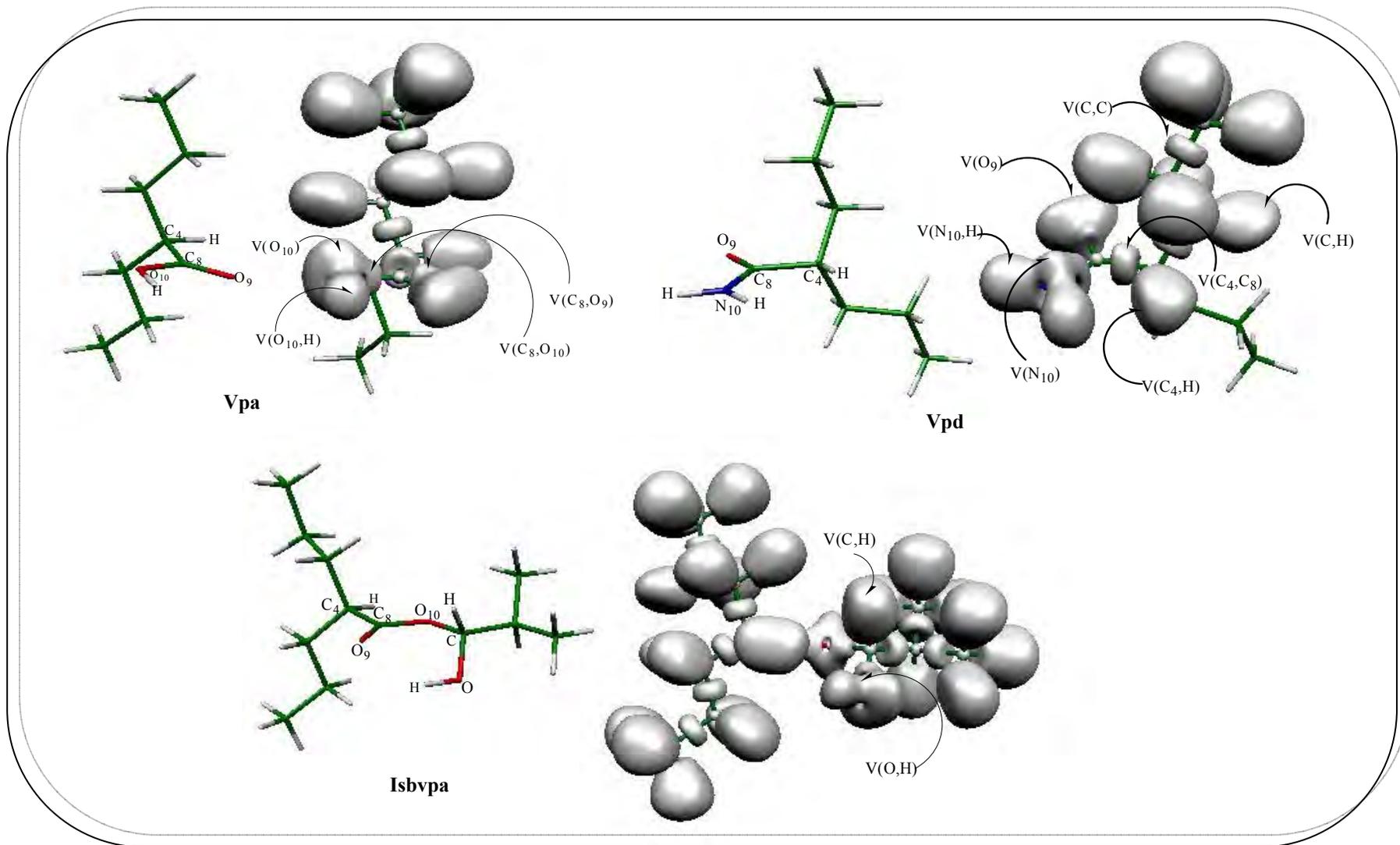
Respecto de las ligeras diferencias estructurales predichas, por ejemplo, ver cambios en los parámetros estructurales para  $[(C_4-H)_{R_1} \dots H-N_{10}/O_{10}]$  (Tablas 7.1.A,B), asumimos que estas son consecuencias de la presencia o ausencia de un dado grupo funcional y de su tamaño. En efecto, comparando los parámetros estructurales en  $(C_4-H)_{R_1} \dots H-N_{10}$  versus  $(C_4-H)_{R_1} \dots O_{10}$ , entendemos que las distancias  $r_{H \dots H}$  son más corta y los pseudo-anillos son menos oblicuos en amidas por la presencia de un enlace  $N_{10}-H$ , algo más largo y con una densidad electrónica más concentrada entre los núcleos que el correspondiente al par de electrones de no enlace en  $O_{10}$ .

### 7.3 ANÁLISIS TOPOLOGICO ELF

En base al trabajo de B. Silvi y A. Savin [2,3], en esta sección comenzamos con la descripción de las propiedades de los enlaces en la región polar dada por cálculos ELF. En la Figura 7.1 se muestra la topología ELF del grupo polar y enlaces adyacentes de las estructuras Vpa, Vpd e Isbvpa.

Datos topológicos sobre la población ( $\bar{N}$ ) de los atractores en la región polar y de enlaces adyacentes se resumen en la Tabla 7.2 .

Según se observa en la Tabla 7.2 los enlaces  $C_4-H$  y  $C_4-C_8$  muestran claro carácter covalente ( $2.03 \leq \bar{N} \leq 2.20 e$ ). En cuanto a las diferencias poblacionales entre las basins  $V(C_4,H)$ ,  $V(C_4,C_8)$  y su cambio con la modificación estructural de los alrededores, entendemos que las mismas son consecuencia de su posición respecto de la región polar y de la variación de los efectos electrónicos actuando sobre ella. Las basins de mayor  $\bar{N}$  serán las más próxima a la función  $O_9=C_8-X_{10}$  y con el fragmento  $O_9=C_8-X_{10}-R_2$  mas atractor de electrones.



**Figura 7.1:** Topología ELF de los región polar y enlaces adyacentes de Vpa, Vpd e Isbvpa. La numeración en  $O_9=C_8-X_{10}$  es común en todas las moléculas. Los átomos vecinos a la región polar se designan como C, O and H.

**Tabla 7.2:** Población de las basins ( $\bar{N}$ ) en la función  $O_9=C_8-X_{10}$  y enlaces adyacentes del Vpa y derivados.

<b>Molécul a</b>	<b>V(C<sub>4</sub>,H)</b>	<b>V(C<sub>8</sub>,C<sub>4</sub>)</b>	<b>V(C<sub>8</sub>,O<sub>9</sub>)</b>	<b>V(C<sub>8</sub>,X<sub>10</sub>)</b>	<b>V(X<sub>10</sub>,H)</b>	<b>V(O<sub>9</sub>)</b>	<b>V(X<sub>10</sub>)</b>
<b>Benvpa</b>	2.04	2.19	2.4	1.73	-	5.36	4.42
<b>Ispvpa</b>	2.04	2.19	2.39	1.72	-	5.36	4.41
<b>Secvpa</b>	2.04	2.20	2.33	1.75	1.75	5.41	4.41
<b>Prvpa</b>	2.03	2.19	2.39	1.71	-	5.36	4.41
<b>Isbvpa</b>	2.03	2.20	2.35	1.72	1.76	5.39	4.42
<b>Vpa</b>	2.04	2.18	2.45	1.63	1.8	5.31	4.33
<b>Aphvpd</b>	2.04	2.15	2.21	3	1.99	5.49	1.02
<b>Suvpd</b>	2.03	2.17	2.28	2.2	2.01	5.43	1.6
<b>Bzvpd</b>	2.03	2.14	2.23	2.74	2	5.46	1.27
<b>Etvpd</b>	2.04	2.15	2.23	2.89	2	5.46	1.1
<b>Etavpd</b>	2.04	2.15	2.22	2.96	1.99	5.49	1.04
<b>Dmvpd</b>	2.04	2.16	2.19	3.05	-	5.52	1.12
<b>Chvpd</b>	2.03	2.15	2.21	3.08	2	5.55	0.92
<b>Ipvpd</b>	2.04	2.14	2.22	2.86	2	5.47	1.14
<b>Vpd</b>	2.04	2.14	2.26	2.12	1.97	5.45	1.78

Respecto de la población de los enlaces en  $O_9=C_8-X_{10}$ , de la Tabla 7.2 se puede ver que las basins  $V(C_8, O_9)$  y  $V(C_8, X_{10})$  presentan una población electrónica intermedia entre un enlace simple y doble [ $2.19 \leq V(C_8, O_9) \leq 2.45e$  y  $1.63 \leq V(C_8, X_{10}) \leq 3.08e$ ] mientras las basins  $V(X_{10}, H)$  tiene una población de casi  $2e$  [ $1.75-2.01e$ ]. En cuanto a la población de las basins monosinápticas, de la Tabla 7.2 se puede reconocer la existencia de dominios con una densidad electrónica en el rango  $5.31e$  (Vpa) a  $5.55e$  (Chvpd) para  $V(O_9)$ . Para las basins  $V(O_{10})$  la población electrónica se predice en el rango  $4.33(Vpa) - 4.42$  (Benvpa, Isbvpa) mientras que el dominio  $V(N_{10})$  se predice con una población en el rango  $0.92e$  (Chvpd) a  $1.78 e$  (Vpd).

Además, del análisis multivariado ELF consideramos los valores de  $\sigma^2$  y  $\lambda$  de las basins. Dado que estas cantidades dan cuenta del grado de deslocalización de la densidad electrónica de basins adyacentes [4], para Vpa y derivados nuestros cálculos indican valores de  $0.66 \leq \sigma^2 \leq 1.56$  y  $0.33 \leq \lambda \leq 0.79$  para los enlaces en  $O_9=C_8-X_{10}$ . Este rango de valores indican que los enlaces en  $O_9=C_8-X_{10}$  son covalentes polares y que los electrones están muy deslocalizado en esta región.

Respecto de la deslocalización de la densidad electrónica de la función  $O_9=C_8-X_{10}$  en dominios  $V(C,C/H)$  vicinales, el estudio comienza examinando los valores de los elementos de la matriz de covarianza dada por cálculos ELF. Estos datos designados como  $cov[\Omega_i, \Omega_j]$  revelan el grado de correlación de la densidad electrónica entre las basins  $\Omega_i$  and  $\Omega_j$  [4].

Los valores de  $cov[V(O_9), V(C,H)_{R1,R2}]$ ,  $cov[V(X_{10}), V(C,H/C)_{R2}]$  y  $cov[V(O_{10})/V(N_{10},H)/V(C,H)_{R2}, V(C_4,H)]$  reunidos en la Tabla 7.3 representan la correlación entre la población de las basins  $V(O_9)$ ,  $V(X_{10})$ ,  $V(N_{10},H)$ ,  $V(C,H)_{R2}$  y  $V(C,H)_{R1}$ ,  $V(C,H/C)_{R2}$ , i.e.,  $V(O_9) \leftrightarrow V(C,H/C)_{R1,R2}$ ,  $V(X_{10}) \leftrightarrow V(C,H/C)_{R2}$ ,  $V(O_{10}) \leftrightarrow V(C_4,H)$ ,  $V(C_4,H) \leftrightarrow V(N_{10},H)$  y  $V(C_4,H) \leftrightarrow V(C,H)_{R2}$ .

**Tabla 7.3:** Valores de  $cov[\Omega_i, \Omega_j]$  indicando el grado de correlación entre las basins  $V(O_9)$ ,  $V(X_{10})$ ,  $V(N_{10},H)$ ,  $V(C,H)_{R2}$  y  $V(C,H)_{R1}$ ,  $V(C,H/C)_{R2}$  \*.

Moléculas	cov $[\Omega_i, \Omega_j]$		
	$[V(O_9), V(C,H/C)_{R1,R2}]$	$[V(X_{10}), V(C,H/C)_{R2}]$	$[V(O_{10})/V(N_{10},H)/V(C,H)_{R2}, V(C_4,H)]$
<b>Benvpa</b>	0.03	0.16	0.02
<b>Ispvpa</b>	0.04	0.16	0.02
<b>Secvpa</b>	0.06	0.16	0.02
<b>Prvpa</b>	0.05	0.16	0.02
<b>Isbvpa</b>	0.08	0.19	0.02
<b>Vpa</b>	0.03	-	-
<b>Aphvpd</b>	0.05	0.08	0.02
<b>Suvpd</b>	0.08	0.04	0.02
<b>Bzvpd</b>	0.04	0.07	0.02
<b>Etvpd</b>	0.05	0.05	0.02
<b>Etavpd</b>	0.04	0.07	0.02
<b>Dmvpd</b>	0.07	0.20	0.04
<b>Chvpd</b>	0.04	0.11	0.02
<b>Ipvpd</b>	0.06	0.05	0.02
<b>Vpd</b>	0.03	-	0.01

\* $R_1, R_2$  basins  $V(C,H/C)$  del sustituyente valproilo y acilo respectivamente.

De la información en la Tabla 7.3 es posible interpretar que en los espacios intramoleculares  $[(O/N/C-H)_{R2} \dots O_9]$ ,  $[(C_4-H)_{R1} \dots H-N_{10}/O_{10}]$  y  $[(C_4-H)_{R1} \dots (H-C)_{R2}]$  existen interacciones electrostáticas alrededor de la función  $O_9=C_8-X_{10}$ . El rango de cargas

transferida se estima en el intervalo  $[0.01, 0.16]e$ . Particularmente, es importante destacar la deslocalización  $V(C_4,H) \leftrightarrow V(N_{10},H)/V(C,H)$  en amidas. De acuerdo a nuestros cálculos, valores de carga transferida de  $0.02e$  y  $0.04e$  sugiere la existencia de interacciones estabilizantes entre átomos de H transportando cargas eléctricas similares.

En busca de más evidencias que corrobore la deslocalización de los electrones de la región polar en los enlaces vicinales de los sustituyentes valproilo y acilo según cálculos ELF, a continuación se analiza, de cálculos NBO, todas las posibles interacciones tipo donador-aceptor descritas entre los orbitales naturales de enlace ocupados (orbitales donores) de la función  $O_9=C_8-X_{10}$  y los orbitales vacíos (orbitales aceptores) en los grupos  $R_1$  y  $R_2$ .

#### 7.4 ANÁLISIS NBO/ELF

Dado que en el lenguaje NBO las interacciones donador-aceptor tipo  $n_B \rightarrow \sigma^*_{A-H}$  ó  $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{A-H}$  implican deslocalización de la densidad electrónica de los electrones de no enlace ( $n_B$ ) de la base de Lewis B o de un enlace C-H ( $\sigma_{C-H}$ ) dentro de orbitales de antienlace vacíos  $\sigma^*_{A-H}$  del ácido de Lewis AH, en esta sección se reportan todas las interacciones estabilizantes que predicen la deslocalización de carga del esqueleto  $O_9=C_8-X_{10}$  sobre los sustituyentes  $R_1$  y  $R_2$  del Vpa y derivados. La carga transferida en las interacciones donador-aceptor se estimó usando la ecuación 2.9 presentada en el Capítulo 2.

De los datos reunidos en la Tabla 7.4, asumimos que el alineamiento de los enlaces C-H/C en la vecindad de la función  $O_9=C_8-X_{10}$  en Vpa y derivados es consecuencia de interacciones electrostáticas tipo:

- ✓  $n_{O9} \rightarrow \sigma^*_{C/O-H}$  como se indica para Secvpa, Isbvpa, Suvpd, Bzvpd y Dmvpd
- ✓  $n_{O9} \rightarrow \sigma^*_{C-C}$  como se indica en Benvpa, Ispvpa, Prvpa y Dmvpd
- ✓  $n_{O9} \rightarrow \sigma^*_{C-C}$ ,  $\sigma^*_{C-C} \rightarrow \sigma^*_{O-H}$  en Isbvpa

En el espacio intramolecular  $[(C-H/C)_{R_2} \dots O_9]$  de ésteres y amidas identificamos la transferencia de carga vía las interacciones electrostáticas

- ✓  $n_{O9} \rightarrow \sigma^*_{C4-C8}$ ,  $\sigma_{C4-C8} \rightarrow \sigma^*_{X_{10}-H/C}$
- ✓  $n_{O9} \rightarrow \sigma^*_{C4-C8}$ ,  $\sigma_{C4-C8} \rightarrow Ry^*_{N_{10}}$ ,  $n_{N_{10}} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/n_{N_{10}} \rightarrow \sigma^*_{C-C}$  ó a  $n_{O9} \rightarrow Ry^*_{C/H}$  (la carga transferida llega a los orbitales virtuales de C o H,  $Ry^*_{C/H}$ )

**Tabla 7.4:** Interacciones donador-aceptor predichas por cálculos NBO en vacío para **A)** las regiones intramolecular [(O/N/C-H)<sub>R2...O<sub>9</sub>/X<sub>10</sub>] y **B)** en los subespacios [(C<sub>4</sub>-H)<sub>R1...H-N<sub>10</sub>/O<sub>10</sub>] y [(C<sub>4</sub>-H)<sub>R1...H-N<sub>10</sub>/O<sub>10</sub>]. Los datos dentro de cada celda indican la energía de estabilización E<sup>(2)</sup> de cada interacción separada por una barra invertida (/) los valores de carga transferida .</sub></sub></sub>

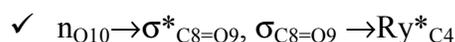
**7.4.A)**

Moléculas	[(O/N/C-H) <sub>R2...O<sub>9</sub>/X<sub>10</sub>]</sub>									
	n <sub>O9</sub> →σ* <sub>C/O-H</sub>	n <sub>O9</sub> →σ* <sub>C8-X10</sub>	n <sub>O9</sub> →σ* <sub>C-C</sub>	n <sub>O9</sub> →σ* <sub>C4-C8</sub>	σ <sub>C4-C8</sub> →Ry* <sub>X10</sub>	σ <sub>C4-C8</sub> →σ* <sub>X10-H/C</sub>	σ <sub>C8-X10</sub> →σ* <sub>C4-H</sub>	n <sub>X10</sub> →σ* <sub>C-H</sub>	n <sub>X10</sub> →σ* <sub>C-C</sub>	n <sub>X10</sub> →Ry* <sub>H/C</sub>
<b>Benvpa</b>	-	-	0.8/0.0020	19.9/0.0503	0.7/0.0009	4.0/0.0074	-	9.8/0.0238	0.7/0.0011	3.3/0.0032
<b>Ispvpa</b>	-	-	0.7/0.0019	20.0/0.0505	0.6/0.0007	4.0/0.0072	-	10.9/0.0257	0.8/0.0013	3.4/0.0034
<b>Secvpa</b>	4.1/0.0090	-	-	19.2/0.0470	0.8/0.0007	3.8/0.0077	-	1.2/0.0020	12.92/0.0317	3.8/0.0038
<b>Prvpa</b>	-	-	0.7/0.0020	20.1/0.0504	0.9/0.0008	3.9/0.0072	-	10.9/0.0255	0.9/0.0015	3.1/0.0030
<b>Isbvpa</b>	2.0/0.0047	-	0.7/0.0018	19.3/0.0484	0.8/0.0009	3.5/0.0065	-	4.6/0.0113	9.5/0.0243	1.8/0.0018
<b>Vpa</b>	-	35.3/0.0964	-	20.1/0.5060	-	2.2/0.0035	0.91/0.0011	-	-	3.28/0.0026
<b>Aphvpd</b>	-	-	-	21.4/0.0554	1.4/0.0013	4.1/0.0072	-	3.8/0.0109	6.9/0.0215	0.5/0.0005
<b>Suvpd</b>	1.8/0.0038	-	-	20.9/0.0551	0.9/0.0011	4.4/0.0069	-	-	35.9/0.206	2.3/0.0029
<b>Bzvpd</b>	0.63/0.0016	-	-	21.4/0.0562	1.7/0.0018	4.2/0.0071	-	-	11.1/0.0359	1.1/0.0013
<b>Etvpd</b>	-	-	-	21.6/0.0564	0.7/0.0008	4.2/0.0072	-	4.8/0.0142	6.4/0.0193	1.3/0.0021
<b>Etavpd</b>	-	-	-	21.4/0.0553	0.8/0.0011	4.3/0.0072	-	4.7/0.0139	5.7/0.0175	1.4/0.0021
<b>Dmvpd</b>	0.61/0.0009	-	0.93/0.0028	20.1/0.0542	1.5/0.0014	4.4/0.0073	-	21.4/0.0650	-	3.6/0.0062
<b>Chvpd</b>	-	-	-	21.5/0.0554	1.4/0.0015	4.2/0.0071	-	2.73/0.0077	8.25/0.0248	-
<b>Ivpd</b>	-	-	-	21.5/0.0553	0.8/0.0008	4.0/0.0067	-	2.5/0.0074	8.6/0.0262	0.8/0.0013
<b>Vpd</b>	-	-	-	21.9/0.0566	0.9/0.0009	2.9/0.0045	-	-	-	0.8/0.0008

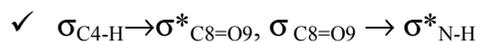
## 7.4.B)

Moléculas	[(C <sub>4</sub> -H) <sub>R1</sub> ...H-N <sub>10</sub> /O <sub>10</sub> ] y [(C <sub>4</sub> -H) <sub>R1</sub> ...(H-C) <sub>R2</sub> ]				
	$\sigma_{C4-H} \rightarrow \sigma_{C8=O9}^*$	$\sigma_{C8=O9} \rightarrow \sigma_{N10-H}^*$	$\sigma_{C4-H} \rightarrow \sigma_{H-C}^*$	$n_{X10} \rightarrow \sigma_{C8=O9}^*$	$\sigma_{C8=O9} \rightarrow Ry_{C4}^*$
<b>Benvpa</b>	-	-	-	8.6/0.0119	0.8/0.0006
<b>Ispvpa</b>	-	-	-	8.6/0.0122	0.8/0.0006
<b>Secvpa</b>	-	-	-	9.4/0.0137	0.8/0.0006
<b>Prvpa</b>	-	-	-	8.4/0.0119	0.6/0.0005
<b>Isbvpa</b>	-	-	-	9.1/0.0115	0.6/0.0005
<b>Vpa</b>	-	-	-	-	-
<b>Aphvpd</b>	5.8/0.0099	1.6/0.0019	-	-	-
<b>Suvpd</b>	5.2/0.0078	1.3/0.0015	-	-	-
<b>Bzvpd</b>	5.4/0.0081	1.42/0.0016	-	-	-
<b>Etvpd</b>	5.1/0.0078	1.4/0.0016	-	-	-
<b>Etavpd</b>	5.3/0.0079	1.5/0.0017	-	-	-
<b>Dmvpd</b>	-	-	0.6/0.0010	-	-
<b>Chvpd</b>	5.3/0.0081	1.8/0.0020	-	-	-
<b>Ipvpd</b>	5.8/0.0106	1.5/0.0017	-	-	-
<b>Vpd</b>	5.6/0.0107	1.3/0.0014	-	-	-

Asimismo, en la región [(C<sub>4</sub>-H)<sub>R1</sub>...O<sub>10</sub>] de los esteres reconocemos el camino de deslocalización:



mientras; en el subespacio [(C<sub>4</sub>-H)<sub>R1</sub>...H-N<sub>10</sub>/C] de las amidas encontramos una deslocalización electrónica vía las interacciones donador-aceptor:



De los resultados precedentes, asumimos que en Vpa y derivados grupos funcionales flexibles tales como X<sub>10</sub>-H, C-H, C-C participan en interacciones atractivas con los grupos funcionales C<sub>8</sub>=O<sub>9</sub>, -Ö<sub>10</sub>, -N<sub>10</sub> y C<sub>4</sub>-H localizando átomos como C<sub>8</sub>, O<sub>9</sub>, X<sub>10</sub> y C<sub>R1/R2</sub> a distancias r<sub>C...N</sub>, r<sub>C...O</sub>, r<sub>H...O</sub> y r<sub>C...C</sub> menores a la suma de sus radios de van der Waals.

También, de datos NBO se puede derivar que en las regiones intramoleculares [(O/N/C-H)<sub>R2</sub>...O<sub>9</sub>/X<sub>10</sub>], [(C<sub>4</sub>-H)<sub>R1</sub>...H-N<sub>10</sub>/O<sub>10</sub>] y [(C<sub>4</sub>-H)<sub>R1</sub>...(H-C)<sub>R2</sub>] la deslocalización electrónica ocurre via dos mecanismos de transferencia de carga diferentes. En efecto, de las Tablas 7.4.A y B registramos que mientras en Secvpa, Isbvpa, Suvpd, Bzvpd y Dmvpd se predice una superposición directa de los orbitales n<sub>O9</sub> y  $\sigma_{CH}^*$  en la región (H-C)<sub>R2</sub>...O<sub>9</sub>

(interacción a través del espacio, TSI) para el resto de las moléculas se ha encontrado una superposición indirecta entre ellos vía la cadena de enlaces químicos que los conecta (interacciones a través de los enlaces, TBI) [5-6]. Similarmente para Benvpa, Ispvpa, Prvpa y Dmvpd se encontró que  $n_{O9}$  se deslocaliza dentro del orbital  $\sigma^*_{C-C}$  vía un mecanismo TSI.

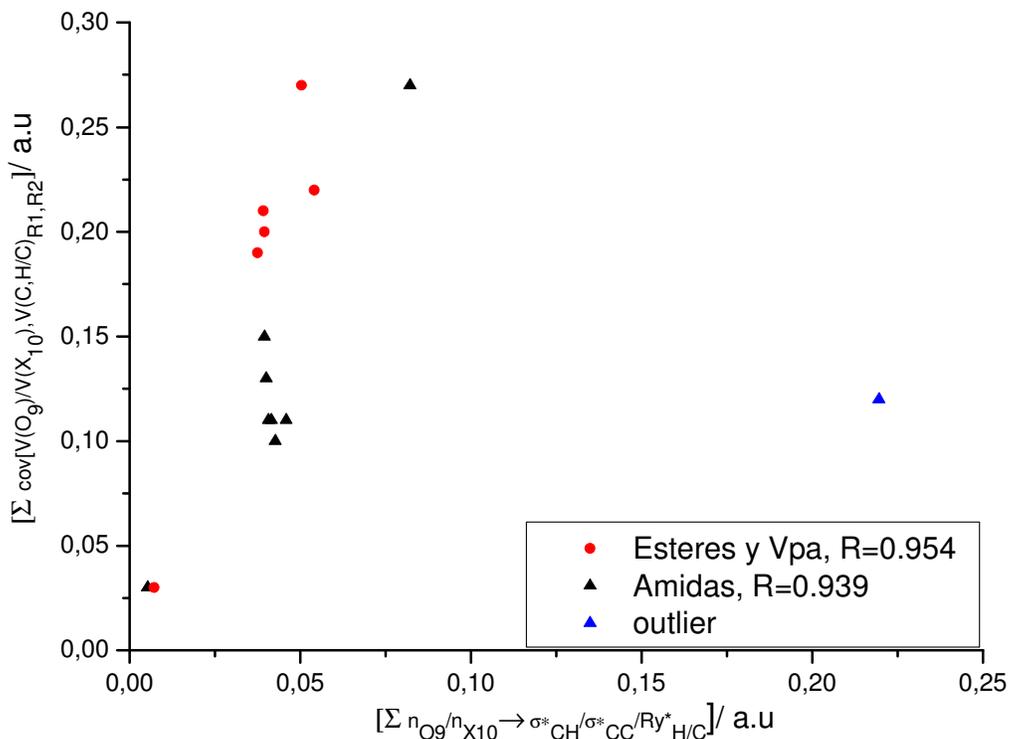
Por otro lado, mientras entre las funciones  $[(C_4-H)_{R1}...H-N_{10}/O_{10}]$  en amidas primaria, secundaria y esteres (ver Tabla 7.4. B) se reconoce deslocalización electrónica vía un mecanismo TBI (amidas:  $\sigma_{C4-H} \rightarrow \sigma^*_{C8=O9}$  ;  $\sigma_{C8=O9} \rightarrow \sigma^*_{N-H}$ , esteres:  $n_{O10} \rightarrow \sigma^*_{C8=O9}$  ;  $\sigma_{C8=O9} \rightarrow Ry^*_{C4}$ ), para la Dmvpd en la región  $C_4-H...H-C$  se indica una interacción vía TSI ( $\sigma_{C4-H} \rightarrow \sigma^*_{H-C}$ ).

Con datos ELF y NBO describiendo la deslocalización electrónica alrededor del grupo  $O_9=C_8-X_{10}$ , decidimos evaluar el grado de correlación de la suma de  $cov[V(O_9),V(C,H/C)_{R1,R2}]$  y  $cov[V(X_{10}),V(C,H/C)_{R1,R2}]$  i.e,  $\Sigma cov[V(O_9)/V(X_{10}),V(C,H/C)_{R1,R2}]$  junto con la suma de los valores de carga NBO en las regiones  $[(O/N/C-H)_{R1,R2}...O_9/X_{10}]$ . Las cantidades NBO a correlacionar se definieron considerando únicamente la carga transferida a través del mecanismo TSI y la carga que arriba al orbital aceptor final en un mecanismo TBI ( $\Sigma n_{O9}/n_{X10} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}$ ) (Tabla 7.1.S del Anexo III en Capitulo 12).

Para las comparaciones entre datos ELF y NBO no se consideró la carga de interacciones donador–aceptor intermedia en mecanismos de tipo TBI dado que no hay buen acuerdo cuantitativo entre los valores ELF y los de carga total deslocalizada en TBI. Consideramos que las discrepancias en este caso están relacionadas al hecho de que no toda la carga intercambiada en el camino TBI llega al orbital aceptor final a través de este mecanismo.

Similarmente, no evaluamos la relación entre los valores de intercambio ELF y NBO  $cov[V(O_{10}),V(C_4,H)]/cov[V(C_4,H),V(N_{10},H)]/cov[V(C,H)_{R2},V(C_4,H)]$  y  $\sigma_{C8=O9} \rightarrow Ry^*_{C4}/\sigma_{C8=O9} \rightarrow \sigma^*_{N10-H}/\sigma_{C4-H} \rightarrow \sigma^*_{H-C}$  dado que no se predicen variaciones significativas en la serie (ver Tabla 7.3 y 7.4.B),.

La relación entre los valores  $\Sigma cov[V(O_9)/V(X_{10}),V(C,H/C)_{R1,R2}]$  versus  $\Sigma n_{O9}/n_{X10} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}$  se muestra gráficamente en la Figura 7.2 .



**Figura 7.2:** Correlación entre carga ELF  $\Sigma \text{cov}[V(O_9)/V(X_{10}), V(C,H/C)_{R1,R2}]$  y carga NBO  $\Sigma n_{O_9/n_{X_{10}} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/R_{y^*}_{C/H}}$  en vacío

Según el diagrama de dispersión de la Figura 7.2 hay una relación lineal entre las variables consideradas. Debido a esto, calculamos el coeficiente de correlación lineal de Pearson (R) [7] considerando por separado las relaciones entre las cargas de Vpa, esteres y amidas excluyendo del análisis los valores del outlier (punto numéricamente distante del conjunto de datos, Suvpd). La buena correlación lineal predicha entre  $\Sigma \text{cov}[V(O_9)/V(X_{10}), V(C,H/C)_{R1,R2}]$  y  $\Sigma n_{O_9/n_{X_{10}} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/R_{y^*}_{C/H}}$  ( $R > 0.9$ ) asumimos que indica semejanzas entre las descripciones de la deslocalización electrónica alrededor de la función  $O_9=C_8-X_{10}$  según cálculos ELF y NBO.

Respecto de las diferencias cuantitativas de los valores ELF, NBO y teniendo en cuenta que se establece relaciones entre propiedades moleculares obtenidas de aproximaciones diferentes, se puede interpretar que las anomalías observadas - disparidades entre cantidades ELF y NBO en el outlier, las mayores diferencias entre los valores  $\Sigma \text{cov}[V(O_9)/V(X_{10}), V(C,H/C)_{R1,R2}]$  en amidas y esteres respecto de lo indicado por

$\Sigma n_{O_9}/n_{X_{10}} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}$  , ó las ligeras diferencias de carga NBO para iguales valores de  $\Sigma cov[V(O_9)/V(X_{10}), V(C,H/C)_{R_1,R_2}]$  (ver Figura 7.2)- son consecuencia de las diferencias metodológicas entre ambos formalismos. En efecto, mientras los valores de carga NBO son muy sensibles a los factores estereo-electrónicos que regulan las interacciones hiperconjugativas [5,8]; los datos ELF no lo son.

Por otro lado, con datos que describen las características estructurales y efectos electrónicos en los espacios  $[(O/N/C-H)_{R_2} \dots O_9/X_{10}]$ ,  $[(C_4-H)_{R_1} \dots H-N_{10}/O_{10}]$  y  $[(C_4-H)_{R_1} \dots (H-C)_{R_2}]$  dado por ELF y NBO, el estudio teórico prosigue con el análisis de los datos obtenidos de la teoría AIM. Teniendo en cuenta la capacidad de esta metodología para caracterizar las uniones químicas y las interacciones entre átomos [9], la misma se usó a los efectos de clasificar las interacciones estabilizantes alrededor de la función polar en Vpa y derivados.

## 7.5 ANALISIS AIM

A partir del concepto que indica que dos átomos están enlazados si sus núcleos están vinculados a través del espacio por un camino de enlace (línea de máxima densidad electrónica), la búsqueda de puntos críticos en las regiones intramoleculares  $[(O/N/C-H)_{R_2} \dots O_9/X_{10}]$ ,  $[(C_4-H)_{R_1} \dots H-N_{10}/O_{10}]$  y  $[(C_4-H)_{R_1} \dots (H-C)_{R_2}]$ , solo identificó puntos donde el gradiente de la densidad electrónica se hace cero  $[\nabla \rho(r_c)=0]$  en el subespacio  $(O-H)_{R_2} \dots O_9$  en Secvpa y Isbvpa, en  $(C-H)_{R_2} \dots O_9$  de la Suvpd y para  $(C-H)_{R_2} \dots H-C_4$  en Dmvpd.

Los parámetros topológicos de los puntos críticos de enlaces encontrados se resumen en la Tabla 7.5.

Teniendo en cuenta lo presentado en la sección 2.2.C, Capítulo 2, cuantitativamente las propiedades topológicas de los puntos críticos en  $(O-H)_{R_2} \dots O_9$  ,  $(C-H)_{R_2} \dots O_9$  y  $(C-H)_{R_2} \dots (H-C_4)_{R_1}$  de los derivados del Vpa satisfacen los criterios propuestos por Koch y Popelier [10] para detectar enlaces de H débiles  $[0.002 < \rho(r_c) < 0.040 \text{ u.a. y } 0.024 < \nabla^2 \rho(r_c) < 0.139 \text{ u.a.}]$ . En efecto, datos en la Tabla 7.5 claramente revelan la existencia de enlaces de H débiles. Dicha clasificación corresponde al notar que los puntos críticos

encontrados tienen asociados pequeños valores de  $\rho(r_c)$ , por satisfacer que  $\nabla^2\rho(r_c)>0$  y por ser los valores de  $H_c$  muy pequeños y positivos.

**Tabla 7.5:** Propiedades topológicas de los puntos críticos encontrados en vacío en las regiones  $(O-H)_{R2...O9}$ ,  $(C-H)_{R2...O9}$  y  $(C-H)_{R2...}(H-C_4)_{R1}$  de Secvpa, Isbvpa, Suvpd y Dmvpd

Propiedades	$(O-H)_{R2...O9}$		$(C-H)_{R2...O9}$	$(C-H)_{R2...}(H-C_4)_{R1}$
	Secvpa	Isbvpa	Suvpd	Dmvpd
$\rho(r_c)$	0.025	0.02	0.019	0.017
$\nabla^2\rho(r_c)$	0.088	0.072	0.067	0.058
$G_C$	0.021	0.017	0.015	0.012
$V_C$	-0.019	-0.015	-0.012	-0.009
$H_C$	0.002	0.002	0.003	0.003

Respecto de las predicciones AIM, consideramos apropiado destacar el camino de enlace predicho entre dos átomos de H transportando cargas eléctricas similares en Dmvpd ( $C_4-H...H-C_{R2}$ ). Según Matta y colaboradores [11] a este tipo de interacción estabilizante de capa cerrada se la debería llamar enlace Hidrógeno-Hidrógeno dado que no hay una clara distinción entre unidades donador-aceptor de electrones.

Por otro lado, y teniendo en cuenta las características estructurales de los puentes donde AIM identifica enlaces de H, es importante resaltar que esta metodología describe puntos críticos sobre pseudo-anillos hexatómicos con valores de ángulos  $\alpha_{O9...H-O}$ ,  $\alpha_{O9...H-C}$  y  $\alpha_{H...H-C}$  mayores a  $100^\circ$  (Tabla 7.1) donde el intercambio electrónico ocurre vía un mecanismo TSI (Tabla 7.4.A). Sin embargo, se debe destacar la dificultad de esta metodología para identificar caminos de enlace en pseudo-anillos de 4 y 5 átomos donde los ángulos interiores impropios son menores a  $100^\circ$  y ocurre un intercambio electrónico via TBI.

## 7.6 EFECTOS DEL SOLVENTE SOBRE LA CONFORMACIÓN Y PROPIEDADES ELECTRÓNICAS DE LA FUNCIÓN $O_9=C_8-X_{10}$

Como ya fuera destacado en capítulos anteriores, un solvente puede inducir importantes cambios en la PES de un soluto. La serie de efectos de reorientación e inducción de momentos dipolares sobre el soluto por la presencia de solvente y viceversa puede provocar importantes cambios en la geometría y distribución electrónica del soluto. En consecuencia, resulta evidente que las propiedades conformacionales y/o electrónicas de una estructura en vacío no siempre sean representativas de las que existen en solución. Por ello en esta sección se analiza los efectos del solvente en la deslocalización de la densidad electrónica del esqueleto  $O_9=C_8-X_{10}$  sobre las unidades estructurales de  $R_1$  y  $R_2$ .

Teniendo en cuenta los hallazgos e interpretaciones reportadas en las secciones precedentes, en este caso el análisis comienza destacando las características estructurales de los sub-espacios moleculares  $[(O/N/C-H)_{R_2}...O_9/X_{10}]$ ,  $[(C_4-H)_{R_1}...H-N_{10}/O_{10}]$  y  $[(C_4-H)_{R_1}...(H-C)_{R_2}]$  calculadas a nivel B3LYP/PCM/6-311++G\*\*(6d,10f). Los valores de distancias  $r_{H...O}$ ,  $r_{H...H}$ , y los ángulos impropios  $\alpha_{C_8=O_9...(H)R_2}$ ,  $\alpha_{(O/N/C-H)R_2...O_9}$ ,  $\alpha_{C_8-O_{10}...(H)R_1}$ ,  $\alpha_{(C_4-H)R_1...O_{10}}$ ,  $\alpha_{N_{10}-H...(H)R_1}$ ,  $\alpha_{(C_4-H)R_1...(H)R_2}$ ,  $\delta_{C_8=O_9...(H-C/N/O)R_2}$ ,  $\delta_{C_8-O_{10}...(H-C_4)R_1}$ ,  $\delta_{N_{10}-H...(H-C_4)R_1}$ , y  $\delta_{(C_4-H)R_1...(H-C/N)R_2}$  fueron organizados en la Tabla 7.6.

Según nuestros cálculos, el campo eléctrico del agua no altera la configuración nuclear observada en vacío en las regiones intramoleculares  $[(O/N/C-H)_{R_2}...O_9/X_{10}]$ ,  $[(C_4-H)_{R_1}...H-N_{10}/O_{10}]$  y  $[(C_4-H)_{R_1}...(H-C)_{R_2}]$ . En efecto de la Tabla 7.6 se puede derivar que en solución también hay un arreglo tridimensional de unidades donoras de electrones de la región polar con enlaces C/O-H de  $R_1$  y  $R_2$  a distancias  $r_{H...H} < 2.4 \text{ \AA}$  y  $r_{H...O} < 2.72 \text{ \AA}$  cerrando pseudo-anillos cuasi-planos de 4, 5 y 6 átomos.

En efecto y según se analizara en la sección 7.2, a partir de los datos estructurales informados en la Tabla 7.6 se puede afirmar que la polarización de la región  $O_9=C_8-X_{10}$  en solución no modifica el campo eléctrico que entendemos existe entre los átomos  $H...O$  y  $H...H$  y tampoco relaja el potencial repulsivo entre átomo  $C...O$ ,  $N...C$  y  $C...C$  alrededor de  $O_9=C_8-X_{10}$ . Sobre la última afirmación se debe notar que las distancias  $r_{C...O}$ ,  $r_{N...C}$  y  $r_{C...C}$  en los subespacios alrededor del  $O_9=C_8-X_{10}$  (ver Tabla 7.6) son menores al rango de valores  $3.20 \text{ \AA} < \Sigma r(\text{vdW}) < 3.40 \text{ \AA}$ .

**Tabla 7.6:** Datos estructurales calculados a nivel B3LYP/PCM/6-311++G\*\* (6d,10f) de **A)** los subespacios intramoleculares (C-H)<sub>R2...O9</sub>, (C<sub>4</sub>-H)<sub>R1...O10</sub> en esteres y Vpa y **B)** los subespacios intramoleculares [(O/N/C-H)<sub>R2...O9/X10</sub>], [(C<sub>4</sub>-H)<sub>R1...H-N10/O10</sub>] y [(C<sub>4</sub>-H)<sub>R1...H-N10/O10</sub>] en las amidas del Vpa. Las distancias se presentan en Å y los ángulos en grado.

7.6.A)

Parámetros	Benvpa	Ispvpa	Secvpa	Prvpa	Isbvpa	Vpa
<b>(C-H)<sub>R2...O9</sub></b> *						
<b>r<sub>H...O9</sub></b>	2.64	2.65	2.247	2.635	2.516	2.318
	2.638	2.65	2.536	2.668	2.489	-
<b>r<sub>C...O9</sub></b>	2.687	2.695	2.798	2.694	2.702	-
<b>α<sub>(C-H)s...O9</sub></b>	80.5	80.5	115.4	81.2	110.1	73.5
	80.6	80.6	110.8	79.5	88.9	-
<b>α<sub>C8=O9...H</sub></b>	77.3	77.1	99.7	77.6	93.9	55.6
	77.4	77	93.8	76.5	79.5	-
<b>δ<sub>C-H...O9=C8</sub></b>	50.1	-49.5	2.039	48.3	22.1	0
	-50.1	49.7	-30.2	-51.1	-44.1	-
<b>(C<sub>4</sub>-H)<sub>R1...O10</sub></b>						
<b>r<sub>H...O10</sub></b>	2.378	2.38	2.374	2.388	2.39	2.51
<b>α<sub>C4-H...O10</sub></b>	77.1	76.9	77.1	76.3	76.5	73.4
<b>r<sub>C...O10</sub></b>	2.387	2.386	2.382	2.381	2.388	2.434
<b>α<sub>C8-O10...H</sub></b>	62.7	62.6	62.9	62.2	62.1	56.5
<b>δ<sub>C4-H...O10-C8</sub></b>	-0.2	-0.8	-1.8	10.5	10.1	-0.1

\* Datos estructurales de contactos bifurcados entre los enlaces C/O-H vicinales de R<sub>2</sub> y el O carbonílico

## 7.6.B)

Parámetros	Aphvpd	Suvpd	Bzvpd	Etvpd	Etavpd	Dmvpd	Chvpd	Ivpd	Vpd
<b>(C-H)<sub>R2</sub>...O<sub>9</sub></b>									
$r_{H...O}$	2.487	2.232	2.346	2.457	2.418	2.26	2.483	2.443	2.517
$r_{C..O}$	2.836	2.904	2.848	2.852	2.857	2.729	2.846	2.837	2.267
$\alpha_{\square C-H)s...O}$	96.9	118.2	105.9	99.6	102.2	103.7	97.7	99.4	64.2
$\alpha_{C=O...H}$	80.4	104.6	82.4	81.2	82	86.1	80.1	81	54.3
$\delta_{C-H...O=C}$	30.2	6.5	1.1	20.1	-9.9	5.7	29.5	-25.1	0.2
<b>N<sub>10</sub>-H...(H-C<sub>4</sub>)<sub>R1</sub></b>									
$r_{H..H}$	2.126	2.067	2.111	2.121	2.127	-	2.111	2.159	2.197
$r_{N..C}$	2.449	2.449	2.447	2.447	2.449	-	2.448	2.452	2.448
$\alpha_{N-H...H}$	97.8	100.7	97.9	97.9	97.8	-	98.7	96.9	93.8
$\alpha_{C-H...H}$	99.6	99.9	99.8	99.6	99.3	-	99.5	98.5	99.4
$\delta_{C-H...H-N}$	-0.64	1.7	10.1	0.3	-5.7	-	-0.1	-9.6	-6.6
<b>(C-H)<sub>R2</sub>...(H-C<sub>4</sub>)<sub>R1</sub></b>									
$r_{H..H}$	-	-	-	-	-	1.826	-	-	-
$r_{C..C}$	-	-	-	-	-	3.042	-	-	-
$\alpha_{\square C-H)v...H}$	-	-	-	-	-	124.5	-	-	-
$\alpha_{\square C-H)s...H}$	-	-	-	-	-	123.3	-	-	-
$\delta_{C-H...H-C}$	-	-	-	-	-	6.1	-	-	-

Respecto de datos topológicos ELF del grupo O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub> y enlaces adyacentes en solución, en la Tabla 7.7 se presenta el porcentaje de cambio de los valores de  $\bar{N}$  respecto de valores en vacío para V<sub>pa</sub> y derivados.

Según nuestros cálculos, valores negativos de  $\Delta V(C_8, O_9)$  y  $\Delta V(X_{10})$  junto a valores positivos de  $\Delta V(C_8, X_{10})$  y  $\Delta V(O_9)$  indican que con la solvatación los efectos resonantes en O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub> aumentan. En efecto, en todas las estructuras se indica disminución de la población electrónica en las basins V(C<sub>8</sub>, O<sub>9</sub>) y V(X<sub>10</sub>) e incremento de la densidad electrónica en V(C<sub>8</sub>, X<sub>10</sub>) y V(O<sub>9</sub>). Como es de esperar, estas tendencias siguen una correlación inversa con las variaciones estructurales observadas en solución en el Capítulo 6, sección 6.4: enlace relativamente largo presentan una reducida población electrónica y viceversa.

**Tabla 7.7:** Porcentaje de cambio de los valores de población de las basins ( $\bar{N}$ ) en la función  $O_9=C_8-X_{10}$  y enlaces adyacentes en solución respecto de valores en vacío para Vpa y derivados.

Moléculas	$\Delta V(C_4, H)$	$\Delta V(C_8, C_4)$	$\Delta V(C_8, O_9)$	$\Delta V(C_8, X_{10})$	$\Delta V(X_{10}, H)$	$\Delta V(O_9)$	$\Delta V(X_{10})$
Vpa	-0.49	0.92	-5.31	4.29	0.56	2.26	-1.39
Benvpa	0	0.46	-2.5	1.16	-	0.56	0.68
Ispvpa	0	0.46	-3.35	2.33	-	1.31	-0.68
Secvpa	0	0	-1.29	0	0.57	0.74	-0.45
Isbvpa	0.49	0	-1.28	0.58	-1.14	0.56	0
Prvpa	0	0.46	-3.35	2.34	-	1.49	-0.68
Suvpd	0.49	-0.46	-3.95	5.91	1.99	1.47	-13.75
Aphvpd	-0.49	0.47	-5.43	5.67	2.01	2.19	-22.55
Etavpd	0	0	-5.86	1.35	2.01	2.37	-9.62
Etvpd	-0.49	0.47	-6.28	6.92	2	3.11	-22.73
Chvpd	0	0.47	-4.98	2.92	1.5	1.08	-17.39
Dmvpd	0	0.46	-4.57	2.62	-	1.63	-10.71
Vpd	0	0.47	-6.19	10.38	2.03	2.57	-16.29
Ipvpd	0	0.93	-4.95	1.75	1	2.19	-10.53
Bzvpd	0.49	0	-5.38	8.39	1.5	2.56	-22.05

Respecto de los efectos del solvente sobre la deslocalización de la densidad electrónica de  $O_9=C_8-X_{10}$  en unidadesceptoras de electrones en  $R_1$  y  $R_2$ , valores de  $cov[V(O_9), V(C, H)_{R_1, R_2}]$ ,  $cov[V(X_{10}), V(C, H/C)_{R_2}]$  y  $cov[V(O_{10})/V(N_{10}, H)/V(C, H)_{R_2}, V(C_4, H)]$  en solución y el porcentaje de cambio respecto de los observados en vacío ( $\% \Delta e$ ) se presentan en la Tabla 7.8.

Según nuestros cálculos, valores en Tabla 7.8 indican que con la solvatación no desaparece la deslocalización electrónica alrededor de la función  $O_9=C_8-X_{10}$ . Valores de  $cov[V(O_9), V(C, H)_{R_1, R_2}]$ ,  $cov[V(X_{10}), V(C, H/C)_{R_2}]$  y  $cov[V(O_{10})/V(N_{10}, H)/V(C, H)_{R_2}, V(C_4, H)]$  en el rango [0.03; 0.19] indican que en solución también hay interacciones electrostáticas alrededor de la región polar en Vpa y derivados. Además, dado que en algunas estructuras se predicen  $\% \Delta e < 0$  mientras en otras se indican valores  $\% \Delta e > 0$ , es posible inferir que la polarización de la región polar no se produce a expensas de una disminución en el intercambio electrónico con  $R_1$  y  $R_2$ .

**Tabla 7.8:** Valores de  $\text{cov}[\Omega_i, \Omega_j]$  indicando el grado de correlación entre las basins  $V(O_9)$ ,  $V(X_{10})$ ,  $V(N_{10},H)$ ,  $V(C,H)_{R2}$  y  $V(C,H)_{R1}$ ,  $V(C,H/C)_{R2}$  en solución junto con el porcentaje de cambio respecto de los observados en vacío ( $\% \Delta e$ ) para Vpa y derivados.

Moléculas	$\text{cov}[\Omega_i, \Omega_j]$					
	$[V(O_9), V(C,H)_{R1,R2}]$		$[V(X_{10}), V(C,H/C)_{R2}]$		$[V(O_{10}), V(N_{10},H)/V(C,H)_{R2}, V(C_4,H)]$	
	solución	$\% \Delta e$	solución	$\% \Delta e$	solución	$\% \Delta e$
<b>Vpa</b>	0.03	0.00	-	-	-	-
<b>Benvpa</b>	0.05	66.67	0.16	0.00	0.02	0.00
<b>Ispvpa</b>	0.04	0.00	0.17	6.25	0.02	0.00
<b>Secvpa</b>	0.04	-33.33	0.16	0.00	0.02	0.00
<b>Isbvpa</b>	0.04	-50.00	0.19	0.00	0.02	0.00
<b>Prvpa</b>	0.05	0.00	0.17	6.25	0.02	0.00
<b>Suvpd</b>	0.08	0.00	0.04	0.00	0.02	0.00
<b>Aphvpd</b>	0.04	-20.00	0.04	-50.00	0.02	0.00
<b>Etavpd</b>	0.05	25.00	0.03	-57.14	0.02	0.00
<b>Etvpd</b>	0.04	-20.00	0.03	-40.00	0.02	0.00
<b>Chvpd</b>	0.03	-25.00	0.06	-45.45	0.02	0.00
<b>Dmvpd</b>	0.06	-14.29	0.08	-60.00	0.04	0.00
<b>Vpd</b>	0.03	0.00	-	-	0.02	0.01
<b>Ipvpd</b>	0.04	-33.33	0.05	0.00	0.02	0.00
<b>Bzvpd</b>	0.04	0.00	0.05	-28.57	0.02	0.00

Acerca de cómo cambia  $\% \Delta e$ , probablemente estos valores indiquen variaciones en los efectos electrónicos de los sustituyentes en respuesta a los efectos de solvatación. A continuación se buscan evidencias a estas conjeturas analizando los cambios relativos en el intercambio electrónico según cálculos NBO.

Las interacciones donador-aceptor alrededor del esqueleto  $O_9=C_8-X_{10}$  estudiadas a través de la metodología NBO a nivel B3LYP/PCM/6-311++G\*\*(6d,10f) se presentan en las Tablas 7.2.S.A y B. Según nuestros cálculos, el alineamiento de los enlaces C-H/C en la vecindad de la función  $O_9=C_8-X_{10}$  en solución también es consecuencia de interacciones electrostáticas del tipo de las observadas en la sección 7.4. Además, las cargas eléctricas que se deslocalizan en las regiones intramoleculares  $[(O/N/C-H)_{R2} \dots O_9/X_{10}]$ ,  $[(C_4-H)_{R1} \dots H-N_{10}/O_{10}]$  y  $[(C_4-H)_{R1} \dots (H-C)_{R2}]$  lo hacen vía mecanismos de transferencia TSI o TBI.

Por otro lado, de valores de porcentaje de cambio de la deslocalización electrónica alrededor del esqueleto  $O_9=C_8-X_{10}$  con el cambio de fase (ver Tabla 7.9) se puede interpretar que el campo eléctrico del solvente polariza la región polar ajustando principalmente el intercambio electrónico entre orbitales aceptores de la región mencionada. En efecto, a partir de las tendencias observadas en la Tabla 7.9.A para toda la serie: moderada reducción de la carga en  $n_{O_9} \rightarrow \sigma^*_{C_4-C_8}$ , moderado incremento en la carga intercambiada en  $\sigma_{C_4-C_8} \rightarrow Ry^*_{X_{10}}$ ,  $\sigma_{C_4-C_8} \rightarrow \sigma^*_{X_{10}-H/C}$ , y que el cambio en la carga que arriba a los orbitales aceptores finales de los sustituyentes no disminuye en todas la serie; es posible confirmar lo anticipado con datos obtenidos a partir del ELF. La polarización de  $O_9=C_8-X_{10}$  en solución se produce a expensa de una disminución de la deslocalización electrónica interna en el esqueleto. Asumimos que valores negativos y positivos de  $n_{X_{10}} \rightarrow \sigma^*_{C-H/C}/Ry^*_{H/C}$  están relacionados con cambios en las propiedades electrónicas intrínsecas de  $R_2$  con la solvatación.

Por su parte y según lo detallado en la sección 7.4, del tratamiento estadístico de la correlación entre datos ELF y NBO en solución, se obtiene una relación lineal entre las variables  $\Sigma cov[V(O_9)/V(X_{10}), V(C,H/C)_{R_1,R_2}]$  y  $\Sigma n_{O_9}/n_{X_{10}} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}$ . Los valores del coeficiente de Pearson tanto para Vpa y esteres como para el conjunto de amidas es  $R > 0.90$ . Según estas predicciones podemos afirmar nuevamente que tanto ELF como NBO describen en forma similar a la deslocalización de la densidad electrónica de  $O_9=C_8-X_{10}$  sobre  $R_1$  y  $R_2$  en solución.

**Tabla 7.9.** Porcentaje de cambio en la carga deslocalizada a través de las regiones intramoleculares A) [(O/N/C-H)<sub>R2</sub>...O<sub>9</sub>/X<sub>10</sub>] y B) [(C<sub>4</sub>-H)<sub>R1</sub>...H-N<sub>10</sub>/O<sub>10</sub>] y [(C<sub>4</sub>-H)<sub>R1</sub>...(H-C)<sub>R2</sub>] con el cambio de fase (vacío→solución)

**7.9.A)**

solución	O <sub>9</sub> /X <sub>10</sub> ...(C-H/C) <sub>R1,R2</sub>									
	n <sub>O9</sub> →σ* <sub>C/O-H</sub>	n <sub>O9</sub> →σ* <sub>C8-X10</sub>	n <sub>O9</sub> →σ* <sub>C-C</sub>	n <sub>O9</sub> →σ* <sub>C4-C8</sub>	σ <sub>C4-C8</sub> →Ry* <sub>X10</sub>	σ <sub>C4-C8</sub> →σ* <sub>X10-H/C</sub>	σ <sub>C8-X10</sub> →σ* <sub>C4-H</sub>	n <sub>X10</sub> →σ* <sub>C-H</sub>	n <sub>X10</sub> →σ* <sub>C-C</sub>	n <sub>X10</sub> →Ry* <sub>H/C</sub>
<b>Vpa</b>		-14.63	-	-91.07	-	11.43	54.55	-	-	-19.23
<b>Benvpa</b>	-	-	-5.00	-8.75	0.00	6.76	-	-15.13	0.00	-6.25
<b>Ispvpa</b>	-	-	0.00	-9.11	14.29	11.11	-	-5.45	0.00	-11.76
<b>Secvpa</b>	-71.11	-	-	-2.77	-14.29	3.90	-	-35.00	7.26	-13.16
<b>Isbvpa</b>	-46.81	-	0.00	-5.99	11.11	4.62	-	-18.58	4.94	33.33
<b>Prvpa</b>	-	-	0.00	-8.93	-25.00	2.78	-	-7.84	-6.67	-20.00
<b>Suvpd</b>	-15.79	-	-	-11.80	9.09	1.45	-	-	9.22	-3.45
<b>Aphvpd</b>	-	-	-	-11.91	-61.54	1.39	-	-22.02	25.12	0.00
<b>Etavpd</b>	-	-	-	-13.92	63.64	11.11	-	46.04	-40.57	4.76
<b>Etvpd</b>	-	-	-	-15.07	37.50	5.56	-	-5.63	-3.11	-14.29
<b>Chvpd</b>	-	-	-	-9.21	0.00	4.23	-	-1.30	0.00	-
<b>Dmvpd</b>	122.22	-	-67.86	-13.84	7.14	8.22	-	-8.62	-	-4.84
<b>Vpd</b>	-	-	-	-19.79	22.22	8.89	-	-	-	0.00
<b>Ivpd</b>	-	-	-	-10.31	12.50	4.48	-	-18.92	3.82	-7.69
<b>Bzvpd</b>	-12.50	-	-	-13.52	11.11	4.23	-	-	6.96	-7.69

## 7.9.B)

solución	$O_{10}/N_{10}-H...C_4-H$				
	$\sigma_{C_4-H} \rightarrow \sigma_{C_8=O_9}^*$	$\sigma_{C_8=O_9} \rightarrow \sigma_{N_{10}-H}^*$	$\sigma_{C_4-H} \rightarrow \sigma_{H-C}^*$	$n_{X_{10}} \rightarrow \sigma_{C_8=O_9}^*$	$\sigma_{C_8=O_9} \rightarrow Ry_{C_4}^*$
Vpa	-	-	-	-	-
Benvpa	-	-	-	6.72	0.00
Ispvpa	-	-	-	6.56	0.00
Secvpa	-	-	-	2.19	0.00
Isbvpa	-	-	-	9.57	0.00
Prvpa	-	-	-	5.88	0.00
Suvpd	14.10	-6.67	-	-	-
Aphvpd	30.30	-5.26	-	-	-
Etavpd	37.97	-5.88	-	-	-
Etvpd	16.67	6.25	-	-	-
Chvpd	86.42	35.00	-	-	-
Dmvpd	-	-	-	-	-
Vpd	0.00	0.00	-	-	-
Ipvpd	11.32	-5.88	-	-	-
Bzvpd	29.63	11.25	-	-	-

Por otro lado y en acuerdo con lo observado en vacío, desde la teoría AIM se identifica puntos críticos describiendo enlaces de H débiles en las regiones  $(O-H)_{R_2...O_9}$  de Secvpa, en  $(C-H)_{R_2...O_9}$  de Suvpd y en  $(C-H)_{R_2...H-C_4}$  de Dmvpd (ver Tabla 7.10).

**Tabla 7.10:** Propiedades topológicas de los puntos críticos encontrados en las regiones  $(O-H)_{R_2...O_9}$ ,  $(C-H)_{R_2...O_9}$  y  $(C-H)_{R_2...H-C_4}$  de Secvpa, Suvpd y Dmvpd en solución.

Properties	$(O-H)_{R_2...O_9}$		$(C-H)_{R_2...O_9}$		$(C-H)_{R_2...H-C_4}$
	Secvpa	Isbvpa	Secvpa	Suvpd	Dmvpd
$\rho(r_c)$	0.016	-	0.011	0.018	0.017
$\nabla^2\rho(r_c)$	0.059	-	0.039	0.064	0.059
$G_C$	0.013	-	0.008	0.014	0.012
$V_C$	-0.012	-	-0.007	-0.012	-0.009
$H_C$	0.001	-	0.001	0.002	0.003

En contraste con lo predicho en vacío, mientras un nuevo punto crítico en  $(C-H)_{R_2...O_9}$  para Secvpa se indica, en solución no se identificó punto crítico en  $(O-H)_{R_2...O_9}$  de Isbvpa. Según estas observaciones es posible interpretar que mientras el solvente polariza la densidad electrónica del sustituyente  $-C(CH_3).OH-CH(CH_3)_2$  en Secvpa de

modo que activa la capacidad de los enlaces de  $-\text{CH}_3$  para actuar como aceptor de electrones y los dispone más próximos del O carbonílico que en vacío (comparar valores de  $r_{\text{H}\dots\text{O}}$  de Tabla 7.1.A y 7.6.A); el enlace  $-\text{OH}$  de Isbvpa está más distante del  $\text{O}_9$  en solución (de Tabla 7.1.A y 7.6.A surge que  $(r_{\text{H}\dots\text{O}})_{\text{vac}}=2.122\text{\AA}$ ;  $(r_{\text{H}\dots\text{O}})_{\text{sol}}=2.516\text{\AA}$ ).

Además, es importante destacar que en solución la metodología AIM solo reconoce puntos críticos de enlace en los sub-espacios donde el intercambio electrónico ocurre vía un mecanismo TSI. Bajo estas condiciones, la deslocalización vía mecanismo TBI tampoco es detectada por AIM.

## 7.7 CONCLUSIONES RELEVANTES:

Del conjunto de datos reunidos en vacío y solución en este capítulo, es posible afirmar que alrededor de la función  $\text{O}_9=\text{C}_8-\text{X}_{10}$ :

- Hay una configuración espacial apropiada de unidades donador-aceptor de electrones para el establecimiento de interacciones estabilizantes.

- Las distorsiones de la coplanaridad de los átomos en la región polar están acompañadas de un arreglo tridimensional con unidades estructurales de  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  a distancias bastantes cortas ( $2.122\text{\AA} \leq r_{\text{H}\dots\text{O}} \leq 2.668\text{\AA}$ ) cerrando pseudo-anillos casi planos de cuatro, cinco y seis miembros.

- Que las distorsiones de la coplanaridad en la región polar no son importantes con la modificación  $\text{H} \rightarrow \text{R}_2$  justamente por el establecimiento de las interacciones intramoleculares entre las unidades  $\text{O}_9$ ,  $\text{O}_{10}$ ,  $\text{N}_{10}-\text{H}$  y los enlaces vicinales  $\text{O}/\text{N}/\text{C}-\text{H}$ .

- De cálculos ELF y NBO se identificó deslocalización electrónica en los subespacios  $[(\text{O}/\text{N}/\text{C}-\text{H})_{\text{R}_1,\text{R}_2}\dots\text{O}_9/\text{X}_{10}]$  y en  $[(\text{C}_4-\text{H})_{\text{R}_1}\dots\text{H}-\text{N}_{10}/\text{O}_{10}/\text{C}_{\text{R}_2}]$

- De datos NBO se determinó que la deslocalización electrónica en los subespacios  $[(\text{O}/\text{N}/\text{C}-\text{H})_{\text{R}_1,\text{R}_2}\dots\text{O}_9/\text{X}_{10}]$  y en  $[(\text{C}_4-\text{H})_{\text{R}_1}\dots\text{H}-\text{N}_{10}/\text{O}_{10}/\text{C}_{\text{R}_2}]$  puede ocurrir vía dos mecanismos de transferencia de carga: por superposición directa de los orbitales que actúan como donador-aceptor de electrones (interacción a través del espacio, TSI) o por superposición indirecta de ellos vía la cadena de enlaces químicos que los conecta (interacciones a través de los enlaces, TBI)

- Que las metodologías ELF y NBO ofrecen una descripción cualitativa similar sobre la deslocalización electrónica alrededor de la función  $\text{O}_9=\text{C}_8-\text{X}_{10}$ .

- Que cálculos AIM identifican interacciones intramoleculares débiles tipo enlace de hidrógeno en estructuras donde las unidades donador-aceptor de electrones se conectan cerrando anillos quasi-planares hexa-atómicos con ángulos planos impropios  $\alpha_{O_9\dots H-O}$ ,  $\alpha_{O_9\dots H-C}$  y  $\alpha_{H\dots H-C}$  mayores a  $100^\circ$  y donde el intercambio electrónico ocurre vía un mecanismo TSI. La deslocalización vía mecanismo TBI no se detecta con AIM.

- Que el campo eléctrico del solvente polariza la región polar ajustando principalmente el intercambio electrónico entre los orbitales aceptores de la región  $O_9=C_8-X_{10}$ . Esta interpretación surge del análisis de los valores de porcentaje de cambio de la deslocalización electrónica alrededor del esqueleto  $O_9=C_8-X_{10}$  con el cambio de fase y en respuesta a las siguientes tendencias: en el Vpa y la serie de derivados se observa una moderada reducción de la carga en  $n_{O_9} \rightarrow \sigma^*_{C_4-C_8}$ , un moderado incremento en la carga intercambiada en  $\sigma_{C_4-C_8} \rightarrow Ry^*_{X_{10}}$ ,  $\sigma_{C_4-C_8} \rightarrow \sigma^*_{X_{10}-H/C}$ , y que el cambio en la carga que arriba a los orbitales aceptores finales de los sustituyentes no disminuye en todas la serie.

- Que porcentajes de cambio negativos y positivos del intercambio electrónico  $n_{X_{10}} \rightarrow \sigma^*_{C-H/C}/Ry^*_{H/C}$  están relacionados con cambios en las propiedades electrónicas intrínsecas de  $R_2$  con la solvatación.

## 7.8 REFERENCIAS.

- [1] L. Sobczyk, S. J. Grabowski, T. M. Krygowski, *Chem. Rev.*, Vol **105** No **10** (2005) 3513
- [2] B. Silvi, A. Savin, *Nature*, **371** (1994) 683.
- [3] A. Savin, S. Silvi, F. Colonna, **74** (1996) 1088.
- [4] J. Poater, M. Duran, M. Solá, B. Silvi, *Chem. Rev.* **105** (2005) 3911
- [5] F. Weinhold, C.R. Landis, *Valency and Bonding. A Natural Bond Orbital Donor–Acceptor Perspective*, Cambridge University Press, New York (2005).
- [6] K.D. Jordan, M. N. Paddon-Row, P. v. R. Schleyer, *Encyclopedia of Computational Chemistry*, Vol. 2, Chichester, Wiley (1998) pag. 826–835,
- [7] B.S. Everitt, *The Cambridge Dictionary of Statistics*, 2nd ed, Cambridge University Press (2002)
- [8] I. V. Alabugin, T. A. Zeidan, *J. Am. Chem. Soc.* Vol **124** No **12** (2002) 3175

- [9] R. F. W. Bader, *J. Phys. Chem. A*, **102** (1998) 7314
- [10] U. Koch, P. L. Popelier, *J. Phys. Chem.*, **99** (1995) 9747
- [11] C. F. Matta, J. Hernández-Trujillo, T. H. Tang, R. F. W. Bader, *Chem. Eur. J.* **9** (2003) 1940
- [12] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry. Part a: Structure and Mechanisms*. 5th. Ed. Springer Science-Business Media, LLC: New York, (2007) pp.14-18,
- [13] C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 3rd Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.(2003)



---

# CAPITULO 8

## INTERACCIONES INTRAMOLECULARES EN VPA Y DERIVADOS Y SU RELACIÓN CON LAS PROPIEDADES ESTRUCTURALES Y ELECTRÓNICAS DE LA FUNCIÓN $O_9=C_8-X_{10}$

---

*Lo importante en ciencia no es tanto obtener nuevos hechos si no  
el descubrir nuevas formas de pensar sobre ellos.*

*William Lawrence Braga*



## 8.1. INTRODUCCION:

---

A partir de los resultados que revelan que en Vpa y derivados existen interacciones locales estabilizantes alrededor de la función  $O_9=C_8-X_{10}$ , en esta instancia buscamos demostrar nuestras suposiciones acerca de que son estas interacciones las que regulan la polarización del sistema  $\pi$  y las propiedades estructurales del esqueleto  $O_9=C_8-X_{10}$ .

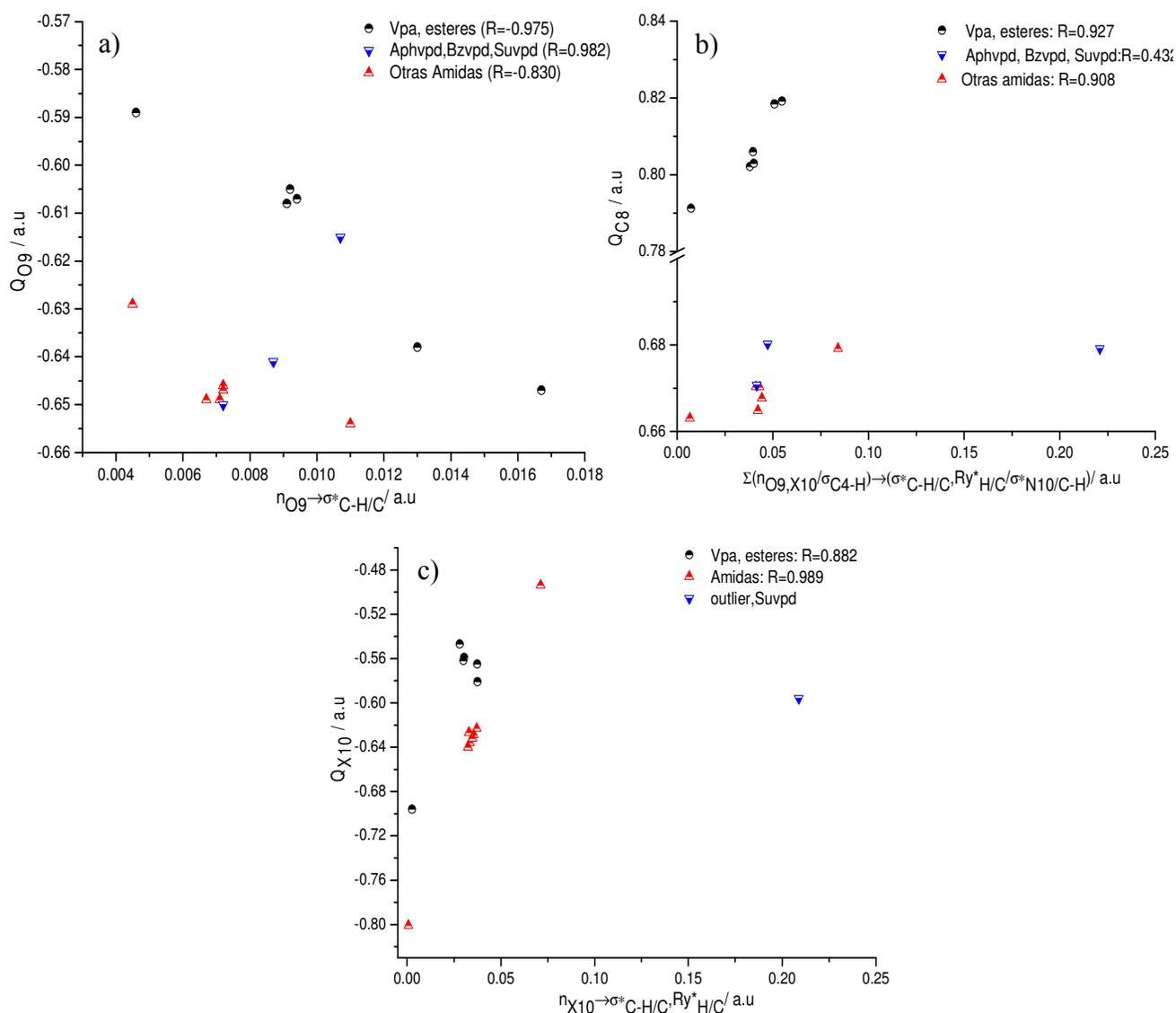
Con este fin analizamos correlaciones entre valores de cargas NBO  $n_{O_9 \rightarrow \sigma^*_{C-H}}/\sigma^*_{C-C}$ ,  $n_{X_{10} \rightarrow \sigma^*_{C-H}}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}$  y la carga total intercambiada alrededor del grupo  $O_9=C_8-X_{10}$  ( $\Sigma n_{O_9/X_{10}}/\sigma_{C4-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}/\sigma^*_{N_{10-H}}$ ) con valores de  $Q_{CR1}$ ,  $Q_{O_9}$ ,  $Q_{C_8}$ ,  $Q_{X_{10}}$ ,  $Q_{CR2}$ ,  $n_{X_{10} \rightarrow \pi^*_{C=O}}$  y las variables  $\tau$ ,  $\chi_C$ ,  $\chi_X$ .

El análisis estadístico de los datos se realizó considerando por separado las correlaciones entre propiedades de los grupos  $O_9=C_8-O_{10}$  y  $O_9=C_8-N_{10}$ . Este criterio se definió teniendo en cuenta las diferencias en las propiedades electrónicas intrínsecas de  $O_{10}$  y  $N_{10}$ . Entendemos que ambos átomos (*vide infra*) interactúan con los alrededores de manera diferenciada y por lo tanto es de esperar significativas divergencias en la búsqueda de relaciones comunes en toda la serie.

## 8.2. RELACIONES ESTRUCTURA-PROPIEDAD

En la Figura 8.1 se presentan los diagramas de dispersión que muestran la relación entre las variables  $Q_{O_9}$ ,  $Q_{C_8}$ ,  $Q_{X_{10}}$  y los valores de cargas  $n_{O_9 \rightarrow \sigma^*_{C-H}}/\sigma^*_{C-C}$ ,  $n_{X_{10} \rightarrow \sigma^*_{C-H}}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}$  y  $\Sigma n_{O_9/X_{10}}/\sigma_{C4-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}/\sigma^*_{N_{10-H}}$  en Vpa-ésteres y amidas.

Tendencias lineales en las Figuras 8.1.a,b,c determinaron el uso del coeficiente de correlación de Pearson (R) para la cuantificación de la covariación entre variables.

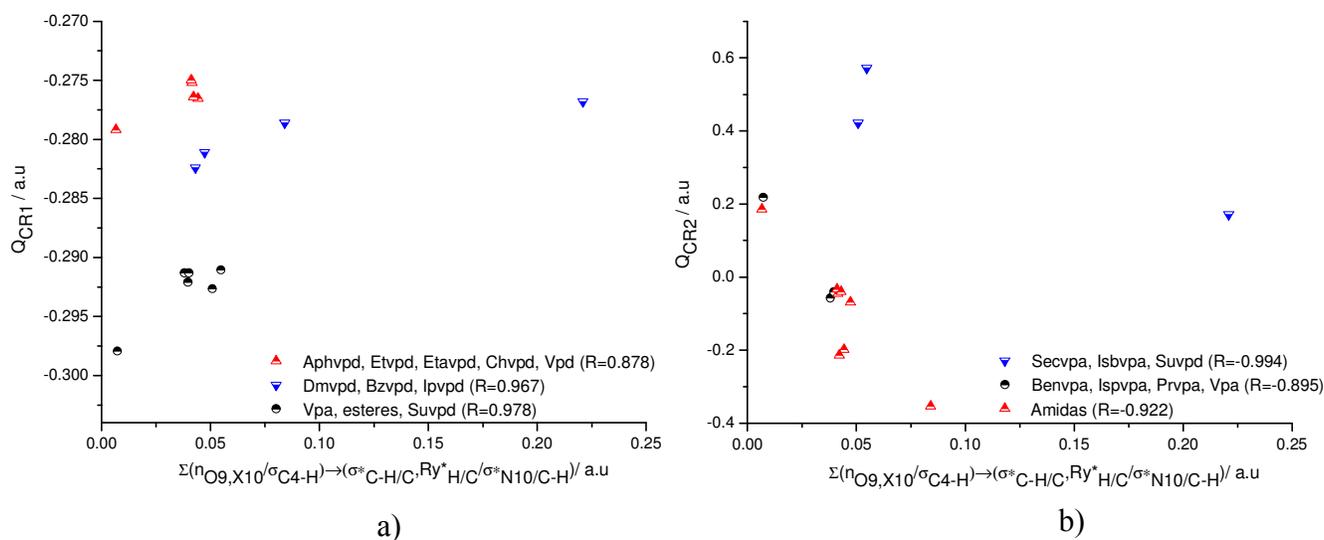


**Figura 8.1:** Correlación entre las cantidades a)  $Q_{O9}$  y  $n_{O9 \rightarrow \sigma^* C-H/\sigma^* C-C}$ , b)  $Q_{C8}$  y  $\Sigma n_{O9/X10}/\sigma_{C4-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}/\sigma^*_{N10-H}$ , y c)  $Q_{X10}$  y  $n_{X10 \rightarrow \sigma^* C-H/\sigma^* C-C}/Ry^*_{C/H}$  de Vpa y derivados.

Según se muestra en la Figura 8.1, mientras existe una correlación lineal negativa ( $R < 0$ ) entre los valores  $Q_{O9}$  y  $n_{O9 \rightarrow \sigma^* C-H/\sigma^* C-C}$ , la relación entre el par de variables ( $\Sigma n_{O9/X10}/\sigma_{C4-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}/\sigma^*_{N10-H}$ ,  $Q_{C8}$ ) y ( $n_{X10 \rightarrow \sigma^* C-H/\sigma^* C-C}/Ry^*_{C/H}$ ,  $Q_{X10}$ ) es lineal positiva ( $R > 0$ ) en los dos conjuntos de estructuras.

Teniendo en cuenta que hay un sistema  $\pi$  de electrones entre los grupos donador-aceptor de electrones en Vpa y derivados; de la relación: alto intercambio electrónico en las regiones intramoleculares  $[(O/N/C-H)_{R2} \dots O_9/X_{10}]$ ,  $[(C_4-H)_{R1} \dots H-N_{10}/O_{10}]$  y  $[(C_4-H)_{R1} \dots (H-C)_{R2}]$ , incremento de las cargas naturales sobre  $O_9$ ,  $C_8$  y disminución de la población electrónica en  $X_{10}$ , es posible derivar que las interacciones alrededor del grupo  $O_9=C_8-X_{10}$  activan los efectos electrónicos de  $O_9$ ,  $C_8$  y  $X_{10}$  en función de los efectos electrónicos de  $R_1$  y  $R_2$ . A partir de esta interpretación, analizamos el tipo de correlaciones entre los valores  $Q_{CR1}$ , y  $Q_{CR2}$  con  $\Sigma n_{O_9/X_{10}}/\sigma_{C_4-H} \rightarrow \sigma_{C-H}^* \sigma_{C-C}^* Ry_{C/H}^* \sigma_{N_{10}-H}^*$  en ambos conjuntos de derivados (ver Figura 8.2).

De la Figura 8.2 surge que existe una correlación lineal positiva entre las variables  $Q_{CR1}$  y  $\Sigma n_{O_9/X_{10}}/\sigma_{C_4-H} \rightarrow \sigma_{C-H}^* \sigma_{C-C}^* Ry_{C/H}^* \sigma_{N_{10}-H}^*$  y una relación lineal negativa entre  $Q_{CR2}$  y  $\Sigma n_{O_9/X_{10}}/\sigma_{C_4-H} \rightarrow \sigma_{C-H}^* \sigma_{C-C}^* Ry_{C/H}^* \sigma_{N_{10}-H}^*$ .



**Figura 8.2:** Correlación entre las cantidades a)  $Q_{CR1}$  y  $\Sigma n_{O_9/X_{10}}/\sigma_{C_4-H} \rightarrow \sigma_{C-H}^* \sigma_{C-C}^* Ry_{C/H}^* \sigma_{N_{10}-H}^*$ , y b)  $Q_{CR2}$  y  $\Sigma n_{O_9/X_{10}}/\sigma_{C_4-H} \rightarrow \sigma_{C-H}^* \sigma_{C-C}^* Ry_{C/H}^* \sigma_{N_{10}-H}^*$  en Vpa y derivados

Combinado las tendencias observadas en las Figuras 8.1 y 8.2 es posible complementar la interpretación precedente indicando que con la deslocalización electrónica alrededor del grupo polar hay una activación de los efectos electrónicos de  $O_9$ ,  $C_8$  y  $X_{10}$  en el sentido de compensar la carga que intercambian los átomos electronegativos y unidades

aceptoras de electrones en  $R_1$  y  $R_2$  a través de las interacciones donador-aceptor  $n_{O_9} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}$ ,  $n_{X_{10}} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}$ ,  $\sigma_{C_4-H} \rightarrow \sigma^*_{N_{10-H}}/\sigma_{C-H}$  y  $n_{O_{10}} \rightarrow \sigma^*_{C_4-H}$ .

Nuestras interpretaciones surgen de considerar que la relación entre la carga de  $C_8$  y  $\Sigma n_{O_9/X_{10}}/\sigma_{C_4-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}/\sigma^*_{N_{10-H}}$  (figura 8.1.b) indica una redistribución electrónica a través del esqueleto  $O_9=C_8-X_{10}$  contrarrestando los efectos electrónicos correspondientes a la pérdida de electrones de los átomos  $O_9$  y  $X_{10}$ . Asimismo, de la relación entre las variables  $Q_{R_1}$ ,  $Q_{R_2}$  y  $\Sigma n_{O_9/X_{10}}/\sigma_{C_4-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}/\sigma^*_{N_{10-H}}$  (figura 8.2.a,b), interpretamos que estas revelan la existencia de un mecanismo compensatorio de cargas que actúa deslocalizando, en la región polar y núcleos adyacente a ésta ( $Q_{CR_2}$ ), los electrones que llegan a los orbitales aceptores  $\sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}$ ,  $Ry^*_{C/H}$ ,  $\sigma^*_{N_{10-H}}$ . De esta última interpretación se puede inferir que la carga parcial positiva sobre las unidades aceptoras de electrones de  $R_1$  y  $R_2$  no disminuye con las interacciones  $n_{O_9} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}$ ,  $n_{X_{10}} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}$ ,  $\sigma_{C_4-H} \rightarrow \sigma^*_{N_{10-H}}/\sigma_{C-H}$  y  $n_{O_{10}} \rightarrow \sigma^*_{C_4-H}$ , y lo que es más importante aún, los efectos electrónicos de  $R_1$  y  $R_2$  sobre  $O_9=C_8-X_{10}$  no cambian a partir de las interacciones  $n_{O_9} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}$ ,  $n_{X_{10}} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}$ ,  $\sigma_{C_4-H} \rightarrow \sigma^*_{N_{10-H}}/\sigma_{C-H}$  y  $n_{O_{10}} \rightarrow \sigma^*_{C_4-H}$ .

Respecto de los valores absolutos de  $R$  (ver Figuras 8.1 y 8.2), como en general estos se predicen en el rango  $|0.80-0.994|$ , es posible inferir con el cálculo del porcentaje del coeficiente de determinación ( $R^2$ ) [1], que entre el 64.5%-98.8% del cambio en la cantidades  $Q_{O_9}$ ,  $Q_{C_8}$ ,  $Q_{X_{10}}$ ,  $Q_{CR_1}$  y  $Q_{CR_2}$  se puede explicar a partir de los valores de  $n_{O_9} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}$ ,  $n_{X_{10}} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}$  y  $\Sigma n_{O_9/X_{10}}/\sigma_{C_4-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}/\sigma^*_{N_{10-H}}$ .

De las relaciones e interpretaciones precedentes reconocemos el efecto cooperativo de las interacciones donador-aceptor alrededor de  $O_9=C_8-X_{10}$  en la modulación de los efectos electrónicos de  $O_9$ ,  $C_8$  y  $X_{10}$ , en la estabilización de la carga eléctrica en  $X_{10}$  y en la polarización de los enlaces que estos forman. Asimismo, y teniendo en cuenta que  $R_2$  es la unidad estructural que cambia dentro de cada grupo de estructuras, es posible concluir que según como  $R_2$  interacciona con  $O_9=C_8-X_{10}$  será la activación de los efectos electrónicos de  $R_1$ ,  $O_9$ ,  $C_8$  y  $X_{10}$  y la polarización de los enlaces en esta región.

Respecto de los puntos en azul u outlier en las Figuras 8.1 y 8.2 estos indican las estructuras con algunas desviaciones al comportamiento general discutido. Un hecho distintivo de estas estructuras es que en ellas la función  $O_9=C_8-N_{10}$  y  $R_2$  presentan grupos

funcionales atractores de electrones como anillos arilos ó el grupo  $-OH$  próximo a  $O_9=C_8-X_{10}$  (en Aphvpd, Bzvpd, Suvpd, Secvpa, Isbvpa), ó  $R_2$  es un sustituyente alquilo electronegativo y/o muy polarizable (Dmvpd, Ipvpd) [2].

Acerca del comportamiento que se indica para un cierto valor de intercambio electrónico en Aphvpd, Bzvpd, Suvpd (ver las Figuras 8.1 y 8.2): disminución de la población electrónica en  $O_9$  y  $X_{10}$ , incremento de las cargas positiva sobre  $C_8$  y reducida población electrónica en  $C_{R1}$  y  $C_{R2}$ ; se interpretó que la función  $O_9=C_8-N_{10}$  es parte de un sistema conjugado mayor donde además de los efectos cooperativos de deslocalización del sistema  $\pi$  operan interacciones capaces de perturbar la concentración de carga en el átomo  $O_9$ .

En cuanto a los puntos en azul en las Figura 8.2.a,b si bien la relación de cambio de  $Q_{CR1}$  y  $Q_{CR2}$  con  $\Sigma n_{O9/X10}/\sigma_{C4-H} \rightarrow \sigma_{C-H}^* \sigma_{C-C}^* / R_y^*_{C/H} / \sigma_{N10-H}^*$  no es muy diferente de la tendencia general, la dispersión de los observables de Dmvpd, Bzvpd, Ipvpd, Suvpd (Figura 8.2.a) y de Secvpa, Isbvpa y Suvpd (Figura 8.2.b) se racionalizó según se explica a continuación:

- la moderada carga negativa sobre  $C_{R1}$  en Dmvpd, Bzvpd, Ipvpd y Suvpd respecto de las demás amidas se debe probablemente a un ajuste en el flujo de cargas que deslocaliza electrones de los orbitales aceptores de  $R_1$  en la región polar. Entendemos que hay una reducción en el intercambio electrónico desde  $R_1$  a  $O_9=C_8-N_{10}$  y asumimos que esto es consecuencia del establecimiento de interacciones hiperconjugativas desde  $R_2$  suministrando carga eléctrica al sistema  $\pi$  deficiente de electrones en la región polar [3].
- la carga positiva relativamente alta de  $C_{R2}$  en Secvpa, Isbvpa y Suvpd la asumimos como respuesta al enlace de este centro con un átomo mas electronegativo ( $-OH$  ó  $C$  en hibridación  $sp^2$ ). En los demás derivados  $C_{R2}$  está conectado a sustituyentes alquilos.

De las interpretaciones precedentes resulta evidente destacar el complejo juego que se establece entre el mecanismo compensatorio de carga induciendo la polarización de la región polar y los efectos hiperconjugativos o polares que remueven o ceden carga de ella perturbando la concentración de carga sobre  $O_9$ ,  $X_{10}$  y/o átomos adyacentes. Al respecto vale destacar la labilidad del grupo  $O_9=C_8-N_{10}$  en comparación con la función  $O_9=C_8-O_{10}$  a las interacciones que remueven o ceden carga perturbando la concentración de electrones alrededor de  $N_{10}$  y  $O_{10}$ .

Identificados los factores que controlan la polarización del grupo  $O_9=C_8-X_{10}$ , continuamos nuestro estudio construyendo una matriz de correlación que resume la covariación entre las variables  $n_{O_9} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}$ ,  $n_{X_{10}} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}$ ,  $\Sigma n_{O_9/X_{10}}/\sigma_{C_4-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}/\sigma^*_{N_{10}-H}$  y los parámetros estructurales  $\tau$ ,  $\chi_{C_8}$ ,  $\chi_{O_{10}}$ ,  $r_{C_8-X_{10}}$  y  $r_{C_8=O_9}$  en Vpa-ésteres y amidas (Tabla 1-A,B).

Según nuestros cálculos, la correlación lineal significativa ( $|R|>0.7$ ) entre  $\tau$ ,  $r_{C_8-O_{10}}$ ,  $r_{C_8=O_9}$  y las cargas NBO  $n_{O_{10}} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}$  y  $\Sigma n_{O_9/O_{10}} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}/\sigma^*_{C_4-H}$  en estructuras con la función  $O_9=C_8-O_{10}$  confirma cuantitativamente nuestro supuesto acerca de que las interacciones estabilizantes alrededor de la región polar modulan los cambios estructurales de los enlaces  $C_8=O_9$  y  $C_8-O_{10}$  y la distorsión de la planaridad. A partir de estas determinaciones, surgen evidencias cuantitativas acerca de porqué en Vpa y derivados  $\tau$ ,  $\chi_{C_8}$ ,  $\chi_{X_{10}}$ ,  $r_{C_8-X_{10}}$  y  $r_{C_8=O_9}$  no muestran una relación de cambio en acuerdo con el modelo convencional de la teoría de resonancia de Pauling.

Respecto de la relación lineal entre las variables  $n_{O_9} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}$ ,  $n_{N_{10}} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}$ ,  $\Sigma n_{O_9/N_{10}}/\sigma_{C_4-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}/\sigma^*_{N_{10}-H}$ ,  $\tau$ ,  $\chi_{C_8}$ ,  $\chi_{N_{10}}$ ,  $r_{C_8-N_{10}}$  y  $r_{C_8=O_9}$  en amidas (ver Tabla 8.1.B), dado que es significativa la covariación de  $r_{C_8-N_{10}}$  con  $n_{O_9} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}$ ,  $n_{N_{10}} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}$ ,  $\Sigma n_{O_9/N_{10}}/\sigma_{C_4-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}/\sigma^*_{N_{10}-H}$  ( $R>0.8$ ), se puede afirmar que las interacciones estabilizantes alrededor de la región polar modulan principalmente los cambios estructurales del enlace  $C_8-X_{10}$ .

En cuanto al bajo coeficiente de correlación que se predice entre  $\tau$  y  $r_{C_8=O_9}$  con  $n_{O_9} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}$ ,  $n_{N_{10}} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}$ ,  $\Sigma n_{O_9/N_{10}}/\sigma_{C_4-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}/\sigma^*_{N_{10}-H}$  ( $|R|<0.6$ ) en  $O_9=C_8-N_{10}$  (ver Tabla 8.1.B), asumimos que  $\tau$  y  $r_{C_8=O_9}$  si bien se muestran sensibles a los efectos electrónicos de las interacciones estabilizantes probablemente también dependen de la habilidad intrínseca de  $R_1$  y  $R_2$  para perturbar los mecanismos compensatorios de carga en  $O_9=C_8-X_{10}$ .

De la discusión precedente un hecho importante para destacar es el dominio de las interacciones estabilizantes en la variación de los valores de  $\tau$ ,  $r_{C_8-O_{10}}$ ,  $r_{C_8=O_9}$  en la función  $O_9=C_8-O_{10}$ . En la función  $O_9=C_8-N_{10}$ , se debe resaltar la importancia de considerar junto con las interacciones estabilizantes, los efectos hiperconjugativos y/o inductivos de  $R_2$  que

remueven o ceden carga de  $O_9=C_8-N_{10}$  para la explicación de las propiedades estructurales teóricas.

Respecto del rol diferenciado que tienen las interacciones estabilizantes sobre las propiedades estructurales de la región polar en Vpa y derivados, entendemos que el mismo es consecuencia de la variada polarizabilidad de las funciones  $O_9=C_8-O_{10}$  y  $O_9=C_8-N_{10}$  en su interacción con el entorno. Esta interpretación surge de considerar la diferencia en electronegatividad de los átomos  $O_{10}$ ,  $N_{10}$  y de sus respuestas a los efectos electrónicos del entorno.

Sobre la última interpretación, entendemos que la alta electronegatividad de  $O_{10}$  no facilita el desarrollo de  $O_{10}^{\delta+}$  y anula cualquier efecto inductivo de  $R_1$  y  $R_2$  en dirección de perturbar los efectos cooperativos de concentración de carga en esa región en vacío. Por el contrario, la labilidad de la función  $O_9=C_8-N_{10}$  para cambiar sus propiedades estructurales y electrónicas con los efectos electrónicos de sus alrededores se debe a la baja electronegatividad de  $N_{10}$  y a su capacidad para acomodar con facilidad carga parcial positiva.

Tabla 8.1 Matriz de correlación entre las cargas NBO  $n_{O9} \rightarrow \sigma^*_{C-H} / \sigma^*_{C-C}$ ,  $n_{X10} \rightarrow \sigma^*_{C-H} / \sigma^*_{C-C} / Ry^*_{C/H}$ ,  $\Sigma n_{O9/X10} / \sigma_{C4-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H} / \sigma^*_{C-C} / Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{N10-H}$  ( $\Sigma^{O9=C8-O10}$ ) y los parámetros estructurales  $\tau$ ,  $\chi_{C8}$ ,  $\chi_{O10}$ ,  $r_{C8-X10}$  y  $r_{C8=O9}$  para A) Vpa y esteres y B) Vpd y derivados análogos.

8.1.A	$n_{O9} \rightarrow (\sigma^*_{C-H/C})_{R1,R2}$	$n_{X10} \rightarrow (\sigma^*_{C-H/C} / Ry^*_{C/H})_{R1,R2}$	$\Sigma^{O9=C8-O10}$	$\tau$	$\chi_{C8}$	$\chi_{O10}$	$r_{C8-O10}$	$r_{C8=O9}$
$n_{O9} \rightarrow (\sigma^*_{C-H/C})_{R1,R2}$	1							
$n_{X10} \rightarrow (\sigma^*_{C-H/C} / Ry^*_{C/H})_{R1,R2}$	0.85	1						
$\Sigma^{O9=C8-O10}$	0.91	0.99	1					
$\tau$	-0.52	-0.8	-0.76	1				
$\chi_{C8}$	0.47	0.55	0.55	-0.11	1			
$\chi_{O10}$	-0.19	-0.58	-0.51	0.92	-0.05	1		
$r_{C8-O10}$	-0.99	-0.92	-0.96	0.63	-0.48	0.31	1	
$r_{C8=O9}$	0.96	0.74	0.82	-0.31	0.46	0.04	-0.92	1

8.1.B	$n_{O9} \rightarrow (\sigma^*_{C-H/C})_{R1,R2}$	$n_{X10} \rightarrow (\sigma^*_{C-H/C} / Ry^*_{C/H})_{R1,R2}$	$\Sigma^{O9=C8-O10}$	$\tau$	$\chi_{C8}$	$\chi_{O10}$	$r_{C8-O10}$	$r_{C8=O9}$
$n_{O9} \rightarrow (\sigma^*_{C-H/C})_{R1,R2}$	1							
$n_{X10} \rightarrow (\sigma^*_{C-H/C} / Ry^*_{C/H})_{R1,R2}$	0.75	1						
$\Sigma^{O9=C8-O10}$	0.76	1	1					
$\tau$	-0.59	-0.47	-0.47	1				
$\chi_{C8}$	-0.31	-0.15	-0.16	0.28	1			
$\chi_{O10}$	0.22	-0.17	-0.15	-0.58	-0.13	1		
$r_{C8-O10}$	0.83	0.88	0.88	-0.31	0.09	-0.0	1	
$r_{C8=O9}$	0.31	-0.25	-0.23	-0.22	-0.57	0.3	-0.2	1

### 8.3. EFECTOS DEL SOLVENTE Y LAS RELACIONES ESTRUCTURA-PROPIEDAD

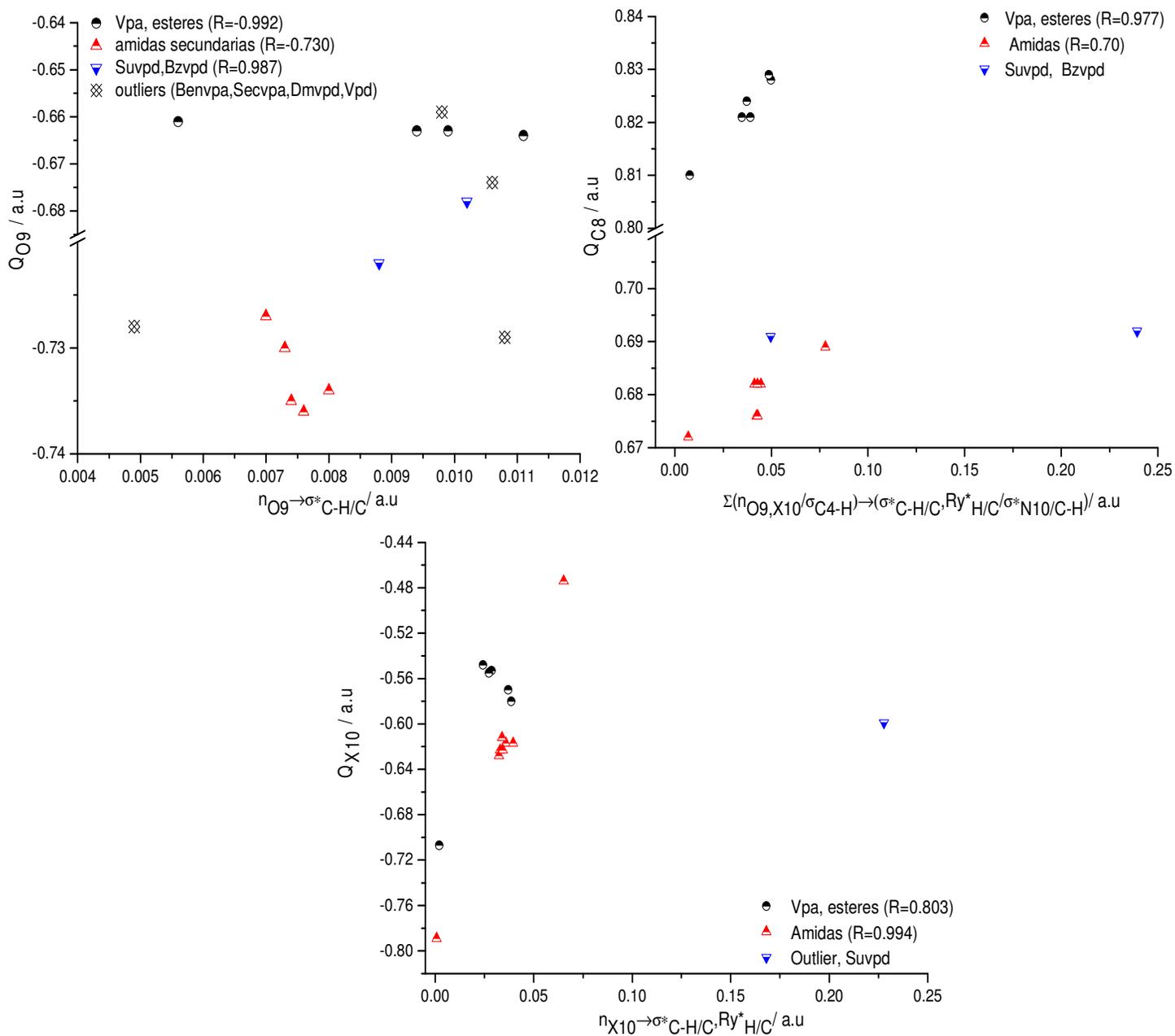
Reunidas las evidencias revelando el efecto modulador de las interacciones estabilizantes sobre la polarización del sistema  $\pi$  y las propiedades estructurales del esqueleto  $O_9=C_8-X_{10}$  en vacío, en esta sección se presenta la correlación entre valores de cargas NBO  $n_{O_9 \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}}$ ,  $n_{X_{10} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}}$ ,  $\Sigma n_{O_9/X_{10}}/\sigma_{C_4-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}/\sigma^*_{N_{10-H}}$  y valores de  $Q_{CR1}$ ,  $Q_{O_9}$ ,  $Q_{C_8}$ ,  $Q_{X_{10}}$ ,  $Q_{CR2}$ ,  $\tau$ ,  $\chi_C$ ,  $\chi_X$  estimados en solución para el Vpa y derivados.

Procediendo según consideraciones descriptas para datos en vacío, en las Figuras 8.3 y 8.4 se presentan los diagramas de dispersión que muestran la correlación entre las variables  $Q_{O_9}$ ,  $Q_{C_8}$ ,  $Q_{X_{10}}$ ,  $Q_{CR1}$ ,  $Q_{CR2}$ , y los valores de cargas  $n_{O_9 \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}}$ ,  $n_{X_{10} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}}$  y  $\Sigma n_{O_9/X_{10}}/\sigma_{C_4-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}/\sigma^*_{N_{10-H}}$  en Vpa-ésteres y amidas.

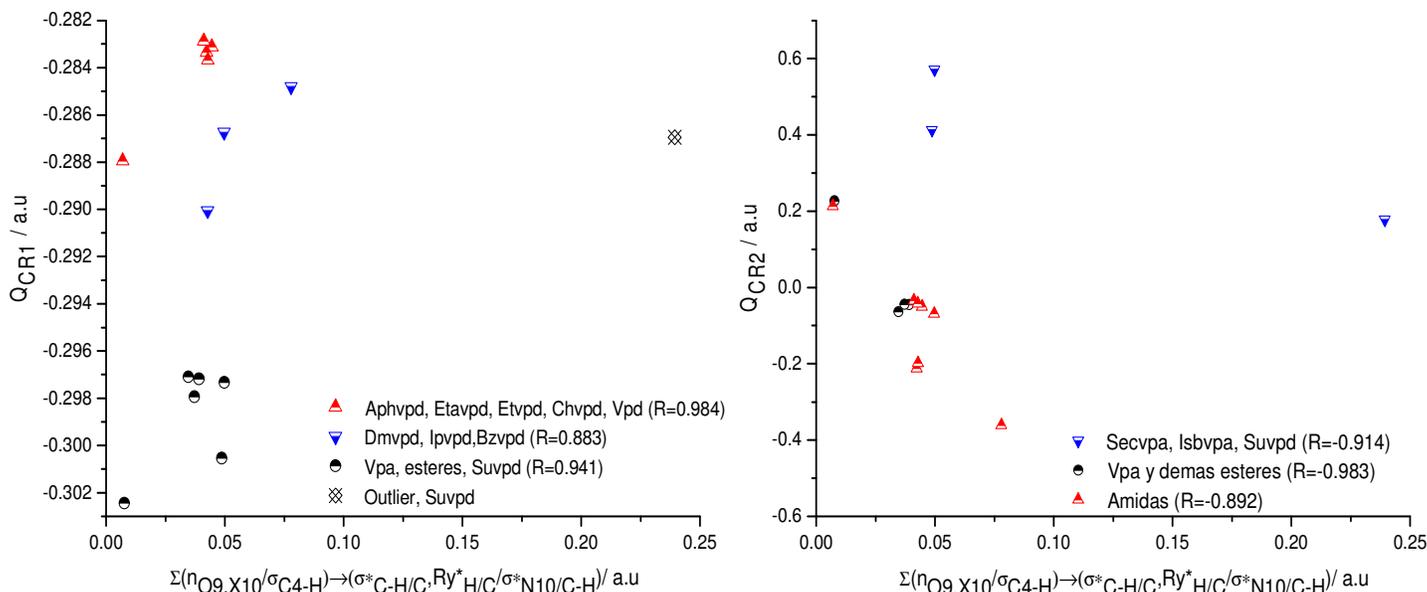
Es importante destacar de las Figuras 8.3 y 8.4 que las relaciones lineales y los observables que se dispersan de la tendencia general son similares a los observados en vacío.

En particular, es importante observar que la relación disminución de la población electrónica en  $O_9$  y  $X_{10}$ , incremento de las cargas positiva sobre  $C_8$  y población electrónica reducida en  $C_{R1}$  y  $C_{R2}$  sólo se observa en Suvpd y Bzvdp. Al respecto entendemos que en solución Aphvdp no parece presentar la función  $O_9=C_8-N_{10}$  como parte de un sistema conjugado mayor.

Evidencias a la perturbación del sistema conjugado extendido de Aphvdp en solución se encontraron analizando la información de las Tablas 7.1.B, 7.6.B y 7.9.A para Aphvdp, Suvpd y Bzvdp. En la Tabla 8.2 reunimos valores que indican el porcentaje de cambio relativo a los valores en vacío de las variables  $\alpha_{(C-H)s...O}$ ,  $\alpha_{C=O...H}$  y  $\sigma_{C_4-C_8} \rightarrow Ry^*_{X_{10}}$  en Aphvdp, Suvpd y Bzvdp.



**Figura 8.3:** Correlación entre las cantidades a)  $Q_{O9}$  y  $n_{O9 \rightarrow \sigma^* C-H/C}$ , b)  $Q_{C8}$  y  $\Sigma(n_{O9/X10} / \sigma_{C4-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H/C} \cdot Ry^*_{H/C} / \sigma^*_{N10-H})$ , y c)  $Q_{X10}$  y  $n_{X10 \rightarrow \sigma^* C-H/C} \cdot Ry^*_{H/C}$  de Vpa y derivados estimadas en solución.



**Figura 8.4:** Correlación entre las cantidades a)  $Q_{CR1}$  y  $\Sigma n_{O9}/X_{10}/\sigma_{C4-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{H/C}/\sigma^*_{N10-H}$ , y b)  $Q_{CR2}$  y  $\Sigma n_{O9}/X_{10}/\sigma_{C4-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{H/C}/\sigma^*_{N10-H}$  en Vpa y derivados estimadas en solución

**Tabla 8.2:** Porcentaje de cambio relativo a los valores en vacío de  $\alpha_{(C-H)s...O}$ ,  $\alpha_{C=O...H}$ ,  $\sigma_{C4-C8} \rightarrow Ry^*_{X10}$  ( $\Delta\alpha_{(C-H)s...O}$ ,  $\Delta\alpha_{C=O...H}$ ,  $\Delta\sigma_{C4-C8} \rightarrow Ry^*_{X10}$ ) calculados para Aphvpd, Suvpd y Bzvpd.

Parámetros	Aphvpd	Suvpd	Bzvpd
$\Delta\alpha_{(C-H)s...O}$	2.87	-1.09	-0.94
$\Delta\alpha_{C=O...H}$	0.75	-0.10	-0.60
$\Delta\sigma_{C4-C8} \rightarrow Ry^*_{X10} \dagger$	-61.54	9.09	11.11

<sup>†</sup> Valores extraídos de la Tabla 7.9.A en la sección 7.6, Capítulo 7

De la Tabla 8.2 entendemos que el ligero incremento en los valores de  $\alpha_{(C-H)s...O}$ ,  $\alpha_{C=O...H}$  e importante disminución del intercambio electrónico  $\sigma_{C4-C8} \rightarrow Ry^*_{X10}$  en solución indican al sustituyente  $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_6\text{H}_5)$  en Aphvpd en una conformación espacial no

favorable para la preservación del sistema conjugado extendido. Por el contrario, valores de  $\Delta\alpha_{(C-H)s...O}$ ,  $\Delta\alpha_{C=O...H}$  y  $\Delta\sigma_{C4-C8} \rightarrow Ry^*_{X10}$  en Suvpd y Bzvpd en una relación de cambio opuesta a la observada en Aphvpd indican que la región polar y los anillos arilos de R<sub>2</sub> forman un sistema conjugado extendido.

Por su parte, en la Tabla 8.3 resumimos la covariación entre las variables  $n_{O9} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}$ ,  $n_{X10} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}$ ,  $\Sigma n_{O9/X10}/\sigma_{C4-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}/\sigma^*_{N10-H}$  y los parámetros estructurales  $\tau$ ,  $\chi_{C8}$ ,  $\chi_{O10}$ ,  $r_{C8-X10}$  y  $r_{C8=O9}$  estimadas en solución para Vpa-esteres y amidas.

Contrariamente a lo observado en vacío, es importante destacar la baja interrelación que muestra la Tabla 8.3.A entre  $\tau$ ,  $r_{C8-O10}$ ,  $r_{C8=O9}$  y la deslocalización electrónica alrededor de la función  $O_9=C_8-O_{10}$ . Por su parte en la Tabla 8.3.B se puede notar que los cambios en las variables  $r_{C8-N10}$  y  $r_{C8=O9}$  bien pueden ser explicados a partir de las interacciones  $n_{X10} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}$ ,  $\Sigma n_{O9/X10}/\sigma_{C4-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}/\sigma^*_{N10-H}$  ( $R > 0.7$ ).

Teniendo en cuenta lo discutido en la sección 8.2, de las observaciones precedentes es posible inferir que los cambios estructurales de la región polar en Vpa y esteris en solución no depende de los mecanismos compensatorios de cargas en  $O_9=C_8-O_{10}$ . Entendemos que en solución los ligeros cambios estructurales en  $O_9=C_8-O_{10}$  depende principalmente de la respuesta de  $O_9$ ,  $C_8$ ,  $O_{10}$  y de los efectos hiperconjugativos y/o inductivos de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> a los efectos electrónicos del entorno.

Lo contrario se entiende que ocurre en  $O_9=C_8-N_{10}$ : los cambios estructurales de la función  $O_9=C_8-N_{10}$  depende principalmente de los mecanismos compensatorios de cargas y de la estabilización del estado electrónico de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> con la solvatación.

**Tabla 8.3:** Matriz de correlación entre las cargas NBO  $n_{O9} \rightarrow \sigma^*_{C-H} / \sigma^*_{C-C}$ ,  $n_{X10} \rightarrow \sigma^*_{C-H} / \sigma^*_{C-C} / R_{y^*_{C/H}}$ ,  $\Sigma n_{O9/X10} / \sigma_{C4-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H} / \sigma^*_{C-C} / R_{y^*_{C/H}} / \sigma^*_{N10-H}$  ( $\Sigma^{O9=C8-O10}$ ) y los parámetros estructurales  $\tau$ ,  $\chi_{C8}$ ,  $\chi_{X10}$ ,  $r_{C8-X10}$  y  $r_{C8=O9}$  calculados en solución para A) Vpa y esteres y B) Vpd y derivados análogos.

A	Vpa	$\Sigma n_{O9} \rightarrow (\sigma^*_{C-H/C})_{R1,R2}$	$\Sigma n_{X10} \rightarrow (\sigma^*_{C-H/C})_{R1,R2}$	$\Sigma^{O9=C8-O10}$	$\tau$	$\chi_{C8}$	$\chi_{O10}$	$r_{C8-O10}$	$r_{C8=O9}$
	$\Sigma n_{O9} \rightarrow (\sigma^*_{C-H/C})_{R1,R2}$	1							
	$\Sigma n_{X10} \rightarrow (\sigma^*_{C-H/C})_{R1,R2}$	0.97	1						
	$\Sigma^{O9=C8-O10}$	0.98	1	1					
	$\tau$	0.46	0.53	0.52	1				
	$\chi_{C8}$	0.21	0.19	0.19	0.83	1			
	$\chi_{O10}$	0.41	0.4	0.4	0.83	0.92	1		
	$r_{C8-O10}$	-0.1	-0.27	-0.24	-0.54	-0.08	-0.11	1	
	$r_{C8=O9}$	6.6E-0.4	0.20	0.17	0.03	-0.44	-0.32	-0.66	1
B	Amida	$\Sigma n_{O9} \rightarrow (\sigma^*_{C-H/C})_{R1,R2}$	$\Sigma n_{X10} \rightarrow (\sigma^*_{C-H/C})_{R1,R2}$	$\Sigma^{O9=C8-X10}$	$\tau$	$\chi_{C8}$	$\chi_{N10}$	$r_{C8-N10}$	$r_{C8=O9}$
	$\Sigma n_{O9} \rightarrow (\sigma^*_{C-H/C})_{R1,R2}$	1							
	$\Sigma n_{X10} \rightarrow (\sigma^*_{C-H/C})_{R1,R2}$	0.66	1						
	$\Sigma^{O9=C8-X10}$	0.68	1	1					
	$\tau$	-0.19	-0.44	-0.44	1				
	$\chi_{C8}$	-0.19	-0.17	-0.17	0.37	1			
	$\chi_{N10}$	-0.15	-0.2	-0.2	0.2	-0.15	1		
	$r_{C8-N10}$	0.81	0.92	0.93	-0.19	-0.12	-0.25	1	
	$r_{C8=O9}$	-0.16	-0.73	-0.72	0.06	0.16	-0.25	-0.62	1

#### 8.4. CONCLUSIONES RELEVANTES:

Los resultados e interpretaciones reportadas en este capítulo confirman nuestro supuesto sobre el efecto modulador de las interacciones estabilizantes en la polarización del sistema  $\pi$  y las propiedades estructurales del esqueleto  $O_9=C_8-X_{10}$  en vacío y solución.

Teniendo en cuenta que hay un sistema  $\pi$  de electrones entre los grupos donador-aceptor de electrones en Vpa y derivados, la correlación lineal entre valores de cargas NBO  $n_{O_9} \rightarrow \sigma^*_{C-H} / \sigma^*_{C-C}$ ,  $n_{X_{10}} \rightarrow \sigma^*_{C-H} / \sigma^*_{C-C} / Ry^*_{C/H}$ ,  $\Sigma n_{O_9/X_{10}} / \sigma_{C_4-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H} / \sigma^*_{C-C} / Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{N_{10}-H}$  y valores de  $Q_{CR1}$ ,  $Q_{O_9}$ ,  $Q_{C_8}$ ,  $Q_{X_{10}}$ ,  $Q_{CR2}$ ,  $\tau$ ,  $r_{C_8-X_{10}}$  y  $r_{C_8=O_9}$  se interpretó como indicativa de los siguientes hechos:

- la función  $O_9=C_8-X_{10}$  percibe los efectos electrónicos de  $R_1$  y  $R_2$  a través de las regiones intramoleculares  $[(O/N/C-H)_{R_2} \dots O_9/X_{10}]$ ,  $[(C_4-H)_{R_1} \dots H-N_{10}/O_{10}]$  y  $[(C_4-H)_{R_1} \dots (H-C)_{R_2}]$ .
- el intercambio electrónico en las regiones  $[(O/N/C-H)_{R_2} \dots O_9/X_{10}]$ ,  $[(C_4-H)_{R_1} \dots H-N_{10}/O_{10}]$  y  $[(C_4-H)_{R_1} \dots (H-C)_{R_2}]$  activa los efectos electrónicos de los átomos en el esqueleto  $O_9=C_8-X_{10}$
- los átomos  $O_9$ ,  $C_8$  y  $X_{10}$  ajustan sus efectos electrónicos en dirección de contrarrestar los efectos electrónicos que plantea la deslocalización electrónica en una sola dirección en los subespacios  $[(O/N/C-H)_{R_2} \dots O_9/X_{10}]$ ,  $[(C_4-H)_{R_1} \dots H-N_{10}/O_{10}]$  y  $[(C_4-H)_{R_1} \dots (H-C)_{R_2}]$ : pérdida de electrones de átomos electronegativos y disminución de la polarización de los enlaces en  $R_1$  y  $R_2$ .
- los efectos electrónicos de  $R_1$ ,  $O_9$ ,  $C_8$  y  $X_{10}$  dependen de los efectos electrónicos intrínsecos de  $R_2$  en su interacción con  $O_9=C_8-X_{10}$
- la redistribución electrónica en dirección de contrarrestar la carga que intercambian unidades donador-aceptor a través de las interacciones donador-aceptor  $n_{O_9} \rightarrow \sigma^*_{C-H} / \sigma^*_{C-C}$ ,  $n_{X_{10}} \rightarrow \sigma^*_{C-H} / \sigma^*_{C-C} / Ry^*_{C/H}$ ,  $\sigma_{C_4-H} \rightarrow \sigma^*_{N_{10}-H} / \sigma_{C-H}$  y  $n_{O_{10}} \rightarrow \sigma^*_{C_4-H}$  puede ser perturbada por efectos hiperconjugativos o polares adicionales de  $R_2$ .
- la importancia de los efectos polares o hiperconjugativos adicionales de  $R_2$  en la polarización y propiedades estructurales de la función  $O_9=C_8-X_{10}$  depende de la naturaleza electrónica de  $X_{10}$  y del medio
- en vacío, la polarización y las propiedades estructurales del grupo  $O_9=C_8-O_{10}$  están regulada por los mecanismos compensatorio de cargas que actúa deslocalizando en la

región polar y núcleos adyacente a ésta ( $Q_{CR2}$ ) la carga que se intercambia en los sub-espacios  $[(O/N/C-H)_{R2} \dots O_9/X_{10}]$ ,  $[(C_4-H)_{R1} \dots H-N_{10}/O_{10}]$  y  $[(C_4-H)_{R1} \dots (H-C)_{R2}]$ . En solución los cambios electrónicos y estructurales de esta función depende principalmente de la respuesta de  $O_9$ ,  $C_8$ ,  $O_{10}$  y de los efectos hiperconjugativos y/o inductivos de  $R_1$  y  $R_2$  a los efectos electrónicos del entorno.

- la mayor polarizabilidad del átomo  $N_{10}$  determina que las propiedades de la función  $O_9=C_8-N_{10}$  en vacío se muestren sensibles tanto a los efectos electrónicos de las interacciones estabilizantes como a la habilidad intrínseca de  $R_2$  para perturbar los mecanismos compensatorios de carga en dicha región. En solución los cambios en las propiedades de la función amida depende de los mecanismos compensatorios de cargas y de la estabilización del estado electrónico de  $R_1$  y  $R_2$  en solución.

## 8.5. REFERENCIAS

- [1] B.S. Everitt, *The Cambridge Dictionary of Statistics*, 2nd ed., Cambridge University Press (2002).
- [2] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry. Part a: Structure and Mechanisms*. 5th. Ed, Springer Science +Business Media, LLC: New York (2007)
- [3] M.B.Smith, J. March, *Hyperconjugation: Baker–Nathan effect*, in *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 6th ed., John Wiley & Sons, Inc.(2007)



---

## CAPITULO 9

### ESTUDIO QSPR DEL ACIDO VALPROICO Y DERIVADOS FUNCIONALES

---

*“Mientras los hombres sean libres para preguntar lo que deben;  
libres para decir lo que piensan; libres para pensar lo que quieran;  
la libertad nunca se perderá y la ciencia nunca retrocederá”*

*Robert Oppenheimer*

## 9.1. INTRODUCCIÓN

---

En los capítulos precedentes se demostró que las propiedades de la región  $O_9=C_8-X_{10}$  en Vpa y derivados no pueden ser interpretadas considerando las características individuales de sus componentes o la naturaleza de las fuerzas físicas que los mantienen unidos.

La parametrización de los fenómenos electrónicos en los subespacios  $[(O/N/C-H)_{R_2}...O_9/X_{10}]$ ,  $[(C_4-H)_{R_1}...H-N_{10}/O_{10}]$  y  $[(C_4-H)_{R_1}...(H-C)_{R_2}]$  alrededor de la función  $O_9=C_8-X_{10}$  y su correlación con las cantidades  $\tau$ ,  $\chi_C$  y  $\chi_X$ ,  $r_{C_8=O_9}$ ,  $r_{C_8-X_{10}}$ ,  $Q_{O_9}$ ,  $Q_{C_8}$ ,  $Q_{X_{10}}$ ,  $Q_{CR1}$  y  $Q_{CR2}$  indicaron que estos son los responsables de las variaciones estructurales y electrónicas del esqueleto polar en Vpa y derivados.

De estos resultados se puede establecer como corolario que los observables del Vpa y derivados dependen de la conectividad entre los sustituyentes valproilo ( $R_1$ ) y acilo ( $R_2$ ) y la región polar. Así, asumimos que modificaciones estructurales sobre la estructura patrón del Vpa provocan cambios en las propiedades fisicoquímicas o biológicas del Vpa que depende del tipo de interacción que se establece entre la unidad estructural que se modifica (sustituyente acilo) y el grupo que como un todo está sujeto a su influencia (grupo valproilo).

De esta interdependencia entre los observables de la función  $O_9=C_8-X_{10}$  y el tipo de interacción con  $R_1$  y  $R_2$ , entendemos que la cuantificación de tales interacciones se puede emplear para construir relaciones cuantitativas estructura-propiedad (acrónimo en inglés: QSPR, [1]) via un análisis de regresión lineal multivariable.

Los modelos QSPR son ecuaciones matemáticas que relacionan descriptores de atributos composicionales, electrónicos y estérico de un sistema molecular con observables fisicoquímicos. Los modelos QSPR permiten efectuar predicciones y de un análisis de la información contenida determinar cuales son los factores que son importantes de considerar en la descripción de una propiedad estructural.

El primer paso en la construcción de modelos QSPR es encontrar uno o más descriptores moleculares que representen las variaciones de las propiedades de una molécula en un número. En particular los efectos electrónicos de un sustituyente sobre la

polarización de un grupo funcional en una molécula se pueden evaluar cuantificando la capacidad del mismo para atraer y retener electrones (electronegatividad). Al respecto, un sustituyente puede operar deslocalizando electrones por resonancia ó por hiperconjugación. Estos efectos electrónicos involucran interacciones orbitales específicas y tienen asociados requerimientos estereo-electrónicos particulares (i.e., los orbitales interactuantes deben estar alineados correctamente)

El modelado de los efectos electrónicos de un sustituyente **X** sobre las propiedades de una región molecular ( $Q_X$ ) con demanda electrónica constante en su interacción con sus alrededores, se puede tratar como lo propone el modelo biparamétrico de M. Charton [2,3]

$$Q_X = L\sigma_{IX} + D\sigma_{dX} + h \quad (\text{Ec. 9.1})$$

En la Ec. 9.1,  $\sigma_{IX}$  representa el efecto electrónico inductivo o de campo de **X**,  $\sigma_{dX}$  describe los efectos resonantes intrínsecos de **X** y  $h$  es un punto de intersección generalizado el cual en muchos casos se corresponde con una medida de precisión de la regresión.

La descripción cuantitativa de  $\sigma_{IX}$  y  $\sigma_{dX}$  se puede realizar a partir de cualquier observable experimental o teórico, función de la densidad electrónica de un sistema químico [4].

En particular, desde la Química Cuántica una metodología que puede ofrecer información sobre los efectos electrónicos inductivo y resonante de **X** es el método NBO [5]. Los autovalores de los elementos fuera de la diagonal de la matriz de Fock que se corresponden con las energías de interacciones donador-aceptor  $\sigma \rightarrow \sigma^*$ ,  $\pi \rightarrow \sigma^*$ ,  $n \rightarrow \pi$ ,  $\pi \rightarrow \pi^*$ ,  $\sigma \rightarrow Ry^*$ , etc, pueden ser empleados con este propósito.

Interesados en determinar como los efectos electrónicos intrínsecos de  $R_1$  y  $R_2$  modulan las propiedades estructurales y electrónicas de  $O_9=C_8-X_{10}$  en Vpa y derivados, en este capítulo presentamos resultados de relaciones cuantitativas entre valores de carga intercambiada en interacciones donador/aceptor alrededor de esta función y algunos observables estructurales y electrónicos.

## 9.2. ALGUNAS CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS

Los efectos electrónicos de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> sobre O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub> se suponen que operan deslocalizando la densidad electrónica por algunos de los siguientes tipos de interacción orbital: n→π\* π→π\* (conjugación) ó n→σ\*, σ→σ\*, σ→π\*, σ→Ry\* (hiperconjugación).

A partir de geometrías que describen conformaciones de mínima energía se analizó el intercambio electrónico entre los sustituyentes y O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub> en vacío con funciones de onda calculadas a nivel de teoría B3LYP/6-311++G\*\*(6d,10f) usando la versión 3.1 del programa NBO [6] implementado en Gaussian 03.

El valor de la carga que se intercambia en cada tipo de interacción se estimó usando

$$\text{la expresión } Q_{i \rightarrow j^*} = 2 \frac{\langle \phi_i | \hat{F} | \phi_j^* \rangle^2}{(\epsilon_j^* - \epsilon_i)^2} \quad (\text{Ec. 2.9 de la sección 2.2.A, Capítulo 2}).$$

La carga total de O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub> que se deslocaliza sobre los orbitales de antienlace y virtuales de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se designó como  $^-Q_{R_1}^{O=C-X}$  y  $^-Q_{R_2}^{O=C-X}$ . Como  $^+Q_{R_1}^{O=C-X}$  y  $^+Q_{R_2}^{O=C-X}$  se representa la carga que orbitales de enlace de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> ceden a los orbitales σ\*, π\* y Ry\* de O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub> y como  $^+Q_{n_X}^{\pi C=O}$  la conjugación del par de electrones de no enlace de X<sub>10</sub> (n<sub>X</sub>) en el orbital π\*<sub>C=O</sub>.

Los efectos electrónicos de los sustituyentes sobre O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub> en presencia del potencial electrostático del agua (ε=78.5) fueron evaluados cuantificando la  $Q_{i \rightarrow j^*}$  sobre funciones de ondas a nivel B3LYP/PCM/6-311++G\*\*(6d,10f).

En los estudios QSPR las longitudes de enlace r<sub>C8=O9</sub>, r<sub>C8-X10</sub> y el porcentaje del carácter s de los híbridos naturales (*h*) formando los orbitales de enlace σ y π (NBO) en O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub>, ( $s_{NBO}^h$ ) son variables dependientes. Las cantidades  $s_{NBO}^h$  se consideran como una medida de la electronegatividad de los átomos en O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub> en su interacción con su entorno más inmediato [5].

Las variables independientes que se consideran descriptores representativos de la estructura y la electronegatividad de los átomos en la región O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub> son las cargas  $^-Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $^-Q_{R_2}^{O=C-X}$ ,  $^+Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $^+Q_{R_2}^{O=C-X}$ ,  $^+Q_{n_X}^{\pi C=O}$  y/o descriptores híbridos, considerando combinaciones algebraicas entre ellas. Sobre lo último, destacamos que el uso de

descriptores híbridos se tiene en cuenta siempre que este muestre mejor correlación con la propiedad en estudio y pueda reconocérsele algún significado físico.

La calidad de los modelos de calibración QSPR se expresa numéricamente con los parámetros usuales de la estadística matemática: coeficiente de correlación (R), desviación estándar (S), y parámetro de Fisher (F) del modelo [1]. La búsqueda de modelos QSPR de mínima desviación estándar (S) se realizó sujeto a la condición de combinar como máximo 2 tipos de variables regresoras. La selección de los descriptores moleculares que mejor representan las variaciones de las propiedades dependiente se realizó usando el Método de Reemplazo (RM) [7]. La calidad de los resultados obtenidos con esta técnica es comparable a la derivada de una búsqueda combinatoria exacta de descriptores moleculares.

El diseño de un modelo QSPR involucra etapas de calibración y validación. Mientras en la etapa de calibración se consigue una relación cuantitativa para la predicción de una propiedad, durante la validación se revela si la relación diseñada en la calibración es significativa (i.e.; si el modelo es predictivo de esa propiedad).

En esta tesis, las regresiones lineales se obtuvieron via el método RM por ajuste de las propiedades de 13 moléculas (conjunto de calibración: Vpa, Vpd, Dmvpd, Ipvdp, Etavpd, Aphvpd, Bzvpd, Ispvpa, Benvpa, Isbvpa y Secbvpa) y el poder predictivo de cada modelo se midió usando como conjunto de validación a Etvpd y Prvpa. Respecto de las moléculas del conjunto de validación, estas fueron seleccionadas considerando que las características estructurales de la región hidrofóbica de estas moléculas fueran representativas de la mayoría de los derivados que se estudia.

Sobre los mejores modelos QSPR, también se obtuvieron, modelos estadísticos usando la técnica de validación cruzada (CV) [8] para corroborar la confiabilidad de las predicciones teóricas de las ecuaciones de regresión. En esta oportunidad implementamos el método con la variante de remover del conjunto una molécula por etapa [dejar uno afuera; en inglés Leave-One-Out-(loo)-]. Desde esta técnica el comportamiento de los parámetros estadísticos de validación cruzada altos  $R_{loo}$  y bajos  $S_{loo}$  confirman el carácter predictivo del modelo generado.

### 9.3. RESULTADOS

Los valores de carga total  $-Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $-Q_{R_2}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{R_2}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{n_X}^{\pi C=O}$  observados en vacio son reportados en la Tabla 9.1.

**Tabla 9.1:** Cargas  $-Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $-Q_{R_2}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{R_2}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{n_X}^{\pi C=O}$  determinadas sobre funciones de onda a nivel de teoría B3LYP/ 6-311++G\*\*(6d,10f)

vacío	Descriptores				
	$-Q_{R_1}^{O=C-X}$	$-Q_{R_2}^{O=C-X}$	$+Q_{R_1}^{O=C-X}$	$+Q_{R_2}^{O=C-X}$	$+Q_{n_X}^{\pi C=O}$
<b>Benvpa</b>	0.06014	0.03219	0.04519	0.00918	0.22092
<b>Ispvpa</b>	0.06015	0.03400	0.04377	0.01114	0.22484
<b>Secvpa</b>	0.05783	0.04952	0.04486	0.00971	0.24713
<b>Prvpa</b>	0.06031	0.03331	0.04470	0.01121	0.21702
<b>Isbvpa</b>	0.05784	0.04611	0.04721	0.00921	0.21702
<b>Vpa</b>	0.06621	0.00299	0.04004	0.00942	0.19755
<b>Aphvpd</b>	0.06671	0.03882	0.04084	0.01935	0.28489
<b>Suvpd</b>	0.06481	0.22612	0.03994	0.01970	0.32000
<b>Bzvpd</b>	0.06733	0.04697	0.04092	0.02097	0.29902
<b>Etvpd</b>	0.06789	0.04121	0.03810	0.02421	0.30420
<b>Etavpd</b>	0.06713	0.03958	0.04038	0.01826	0.36735
<b>Dmvpd</b>	0.06539	0.08485	0.03924	0.02659	0.00852
<b>Chvpd</b>	0.06701	0.03893	0.04103	0.02109	0.34818
<b>Ivpd</b>	0.06596	0.04180	0.04021	0.02217	0.25383
<b>Vpd</b>	0.06931	0.00077	0.03803	0.00809	0.25383

Los tipos de interacciones donador/aceptor encontradas en Vpa y derivados en vacio se resumen en la Tabla 9.1.S (ver Anexo III de la tesis). Como estamos interesados en determinar los efectos de las interacciones  $-Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $-Q_{R_2}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{R_2}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{n_X}^{\pi C=O}$  sobre las propiedades estructurales y electrónicas del esqueleto  $O_9=C_8-X_{10}$ , la información en la Tabla 9.1.S se presenta indicando la cantidad de carga que se deslocaliza de los distintos tipos de NBO donores en la región  $O_9=C_8-X_{10}$  y grupos vicinales sin especificar la habilidad intrínseca de cada NBO de antienlace o virtual como aceptor de electrones.

En la Tabla 9.2 presentamos la matriz de correlación construida para una evaluación del grado de interrelación entre los diferentes parámetros a usar ( $-Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $-Q_{R_2}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{R_2}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{n_X}^{\pi C=O}$ ,  $r_{C-X}$ ,  $r_{C=O}$ ,  $s_{\sigma_{C-C}}^{C_4}$ ,  $s_{\sigma_{C-C}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C=O}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C=O}}^{O_9}$ ,  $s_{\pi_{C=O}}^{C_8}$ ,  $s_{\pi_{C=O}}^{O_9}$ ,  $s_{\sigma_{C-X}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C-X}}^{X_{10}}$ ,  $s_{\sigma_{X-C/H}}^{X_{10}}$ ,  $s_{\sigma_{X-C/H}}^{C/H}$ ). Con excepción de los valores de R para el par  $-Q_{R_1}^{O=C-X} / +Q_{R_1}^{O=C-X}$  que indica a estas variables dependientes entre sí (R=-0.93), la baja correlación lineal con el resto de las variables en la Tabla 9.2 (R<0.7) indican a  $-Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $-Q_{R_2}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{R_1}^{O=C-X}$  y  $+Q_{R_2}^{O=C-X}$  no colineales entre sí y con las demás variables.

A partir de la correlación entre las variables regresoras y las 12 propiedades moleculares en la Tabla 9.2, se puede reconocer una interdependencia biparamétrica (R>0.7) entre las propiedades  $r_{C-X}$ ,  $s_{\sigma_{C-C}}^{C_4}$ ,  $s_{\sigma_{C-C}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C-X}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C-X}}^{X_{10}}$  y las variables explicativas  $-Q_{R_1}^{O=C-X}$  y  $+Q_{R_2}^{O=C-X}$ . Interpretamos que estos resultados indican la necesidad de generar o bien modelos biparamétricos de regresión o la construcción de descriptores híbridos para tales propiedades.

Un resultado interesantes para destacar en la Tabla 9.2 son los valores de R<0.7 entre  $+Q_{n_X}^{\pi C=O}$  y  $r_{C-X}/r_{C=O}$ . Estas predicciones revelan la reducida importancia de  $+Q_{n_X}^{\pi C=O}$  en la construcción de modelos monoparamétricos para  $r_{C-X}$  y  $r_{C=O}$  a un buen nivel de significancia estadística.

Lo último, que en otras palabras indican a las propiedades estructurales en  $O_9=C_8-X_{10}$  no colineales con la conjugación del  $n_X$  en el sistema  $\pi$ , corrobora, una vez más, que el modelo de Resonancia de Pauling no es válido para interpretar los cambios estructurales en la región polar del Vpa y derivados.

**Tabla 9.2:** Matriz de correlación indicando el grado de interrelación existente entre las variables empleadas para la construcción de las ecuaciones regresión. Los datos correlacionados corresponden a los determinados sobre conformaciones calculadas en vacío

vacio	$-Q_{R_1}^{O=C-X}$	$-Q_{R_2}^{O=C-X}$	$+Q_{R_1}^{O=C-X}$	$+Q_{R_2}^{O=C-X}$	$+Q_{nX}^{\pi C=O}$	$\Gamma_{C-X}$	$\Gamma_{C=O}$	$S_{\sigma_{C-C}}^{C_4}$	$S_{\sigma_{C-C}}^{C_8}$	$S_{\sigma_{C=O}}^{C_8}$	$S_{\sigma_{C=O}}^{O_9}$	$S_{\pi_{C=O}}^{C_8}$	$S_{\pi_{C=O}}^{O_9}$	$S_{\sigma_{C-X}}^{C_8}$	$S_{\sigma_{C-X}}^X$	$S_{\sigma_{X-C/H}}^X$	$S_{\sigma_{X-C/H}}^{C/H}$
$-Q_{R_1}^{O=C-X}$	1																
$-Q_{R_2}^{O=C-X}$	-0.04	1															
$+Q_{R_1}^{O=C-X}$	-0.93	-0.11	1														
$+Q_{R_2}^{O=C-X}$	0.56	0.38	-0.59	1													
$+Q_{nX}^{O=C-X}$	0.29	0.07	-0.12	0.04	1												
$\Gamma_{C-X}$	0.79	0.53	-0.82	0.72	0.09	1											
$\Gamma_{C=O}$	0.53	0.22	-0.5	0.82	0.14	0.57	1										
$S_{\sigma_{C-C}}^{C_4}$	0.75	0.19	-0.68	0.85	0.35	0.71	0.93	1									
$S_{\sigma_{C-C}}^{C_8}$	-0.81	-0.19	0.74	-0.76	-0.39	-0.74	-0.86	-0.97	1								
$S_{\sigma_{C=O}}^{C_8}$	-0.18	-0.18	0.32	-0.55	0.73	-0.43	-0.51	-0.34	0.26	1							
$S_{\sigma_{C=O}}^{O_9}$	-0.14	-0.15	0.29	-0.5	0.78	-0.38	-0.45	-0.27	0.19	1	1						
$S_{\pi_{C=O}}^{C_8}$	0.13	0.15	-0.28	0.49	-0.79	0.38	0.44	0.26	-0.19	-1	-1	1					
$S_{\pi_{C=O}}^{O_9}$	0.13	0.15	-0.28	0.49	-0.79	0.38	0.44	0.26	-0.18	-1	-1	1	1				
$S_{\sigma_{C-X}}^{C_8}$	0.75	0.24	-0.71	0.81	0.3	0.74	0.91	0.98	-0.99	-0.38	-0.31	0.3	0.3	1			
$S_{\sigma_{C-X}}^{X_{10}}$	0.88	0.16	-0.85	0.64	0.3	0.78	0.78	0.89	-0.95	-0.3	-0.24	0.23	0.23	0.93	1		
$S_{\sigma_{X-C/H}}^{X_{10}}$	0.47	0.49	-0.42	0.75	0.55	0.6	0.78	0.86	-0.86	-0.08	-0.0046	0.0019	-0.0005	0.86	0.71	1	
$S_{\sigma_{X-C/H}}^{C/H}$	0.42	-0.32	-0.43	-0.4	-0.11	0.14	-0.33	-0.21	0.08	0.11	0.07	-0.08	-0.07	-0.16	0.18	-0.49	1

Respecto de los descriptores de las propiedades moleculares  $r_{C-X}$ ,  $r_{C=O}$ ,  $s_{\sigma_{C-C}}^{C_4}$ ,  $s_{\sigma_{C-C}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C=O}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C=O}}^{O_9}$ ,  $s_{\pi_{C=O}}^{C_8}$ ,  $s_{\pi_{C=O}}^{O_9}$ ,  $s_{\sigma_{C-X}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C-X}}^{X_{10}}$ ,  $s_{\sigma_{X-C/H}}^{X_{10}}$ ,  $s_{\sigma_{X-C/H}}^{C/H}$ , estos fueron seleccionados evaluando el grado de correlación bi-paramétrica usando como regresoras los valores  $-Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $-Q_{R_2}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{R_2}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{n_X}^{\pi C=O}$  individualmente o descriptores contruidos de combinaciones entre ellas.

Para las propiedades  $r_{C-X}$ ,  $r_{C=O}$ ,  $s_{\sigma_{C-C}}^{C_4}$ ,  $s_{\sigma_{C-C}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C-X}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C-X}}^{X_{10}}$ ,  $s_{\sigma_{X-C/H}}^{X_{10}}$ ,  $s_{\sigma_{X-C/H}}^{C/H}$ , el análisis estadístico mostró buenas correlaciones,  $R \geq 0.85$ ,  $S < 0.006$ ,  $F < 14.724$ , usando como variables regresoras las cargas  $-Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $-Q_{R_2}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{R_2}^{O=C-X}$ . Valores de  $0.435 < R < 0.726$ ,  $0.010 < S < 2.939$ ;  $2.001 < F < 10.737$  se determinaron para combinaciones incluyendo los valores de  $+Q_{n_X}^{O=C-X}$ .

Las ecuaciones de regresión obtenidas para estas propiedades se presentan en la Tabla 9.3 (ver Ec. 1-4; 9-12). Los valores entre paréntesis indican los errores absolutos de los coeficientes de regresión, R es el coeficiente de correlación, F es la relación de Fisher y los valores  $R_{loo}$  y  $S_{loo}$  describen las características estadísticas de los modelos contruidos usando la técnica Leave-One-Out.

En la Tabla 9.4 se resumen los valores de  $r_{C-X}$ ,  $r_{C=O}$ ,  $s_{\sigma_{C-C}}^{C_4}$ ,  $s_{\sigma_{C-C}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C=O}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C=O}}^{O_9}$ ,  $s_{\pi_{C=O}}^{C_8}$ ,  $s_{\pi_{C=O}}^{O_9}$ ,  $s_{\sigma_{C-X}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C-X}}^{X_{10}}$ ,  $s_{\sigma_{X-C/H}}^{X_{10}}$ ,  $s_{\sigma_{X-C/H}}^{C/H}$  experimentales y teóricos junto con sus correspondientes residuales.

La representación gráfica de los valores predichos versus los valores experimentales correspondientes indican una tendencia lineal a lo largo de la serie sin outliers a desviaciones absolutas mayores a 2.0 S. El gráfico de los residuales respecto de los datos experimentales muestra que los descriptores moleculares en las ecuaciones de la Tabla 9.3 conducen a estimaciones que siguen una tendencia de distribución normal.

**Tabla 9.3:** Modelos QSPR para las propiedades estructurales y químicas de la región polar en Vpa y derivados observadas sobre geometrías en vacío.

N°	Ecuaciones	R	R <sub>loo</sub>	S	S <sub>loo</sub>	F
1	$r_{C-X} = 2.032(\pm 0.2)[-Q_{R1}^{O=C-X}] + 5.770(\pm 0.6)[-Q_{R2}^{O=C-X} \times Q_{R2}^{O=C-X}] + 1.227(\pm 0.01)$	0.979	0.956	0.0025	0.004	120.5
2	$r_{C=O} = 1.550(\pm 0.2)[+Q_{R1}^{O=C-X} + Q_{R2}^{O=C-X}] + 1.9 \times 10^{-4} (\pm 5.1 \times 10^{-5})[-Q_{R1}^{O=C-X} / Q_{R2}^{O=C-X}] + 1.135(\pm 0.01)$	0.909	0.801	0.0031	0.005	24.0
3	$s_{\sigma_{C-C}}^{C4} = 47.011(\pm 7.3)[+Q_{R2}^{O=C-X}] + 1.345(\pm 0.5)[+Q_{nX}^{\pi C=O}] + 22.803(\pm 0.2)$	0.908	0.769	0.161	0.257	23.6
4	$s_{\sigma_{C-C}}^{C8} = -201.991(\pm 65.8)[-Q_{R1}^{O=C-X}] + 101.419(\pm 39.9)[+Q_{R2}^{O=C-X}] + 52.319(\pm 3.9)$	0.870	0.683	0.769	1.214	15.6
5	$s_{\sigma_{C=O}}^{C8} = -8.575(\pm 0.4)[+Q_{R2}^{O=C-X} / +Q_{nX}^{\pi C=O}] + 32.484(\pm 0.4)$	0.987	-	1.223	-	426.4
6	$s_{\sigma_{C=O}}^{O9} = -10.421(\pm 0.4)[+Q_{R2}^{O=C-X} / +Q_{nX}^{\pi C=O}] + 39.765(\pm 0.3)$	0.993	-	1.123	-	747.0
7	$s_{\pi_{C=O}}^{C8} = 8.198(\pm 0.3)[+Q_{R2}^{O=C-X} / +Q_{nX}^{\pi C=O}] + 0.240(\pm 0.2)$	0.994	-	0.795	-	923.8
8	$s_{\pi_{C=O}}^{O9} = 10.357(\pm 0.3)[+Q_{R2}^{O=C-X} / +Q_{nX}^{\pi C=O}] + 0.309(\pm 0.3)$	0.994	-	1.019	-	894.8
9	$s_{\sigma_{C-X}}^{C8} = 197,495(\pm 32.9)[-Q_{R1}^{O=C-X} + Q_{R2}^{O=C-X}] + 13.962(\pm 2.6)$	0.875	0.839	1.023	1.155	36.1
10	$s_{\sigma_{C-X}}^{X10} = 0.122(\pm 0.01)[-Q_{R1}^{O=C-X} / -Q_{R2}^{O=C-X}] - 1.578(\pm 0.1)[-Q_{R1}^{O=C-X} / +Q_{R2}^{O=C-X}] + 41.942(\pm 0.7)$	0.964	0.922	0.755	1.115	65.7
11	$s_{\sigma_{X-C/H}}^{X10} = 23.615(\pm 5.2)[-Q_{R2}^{O=C-X} + Q_{nX}^{O=C-X}] + 11.571(\pm 23.1)[+Q_{R1}^{O=C-X} \times Q_{R2}^{O=C-X}] / 1000 + 16.487(\pm 2.0)$	0.922	0.861	1.917	2.581	28.4
12	$s_{\sigma_{X-C/H}}^{C/H} = -73.818(\pm 10.2)[+Q_{R1}^{O=C-X}] + 0.105(\pm 0.01)[-Q_{R1}^{O=C-X} / +Q_{R2}^{O=C-X}] + 4.005(\pm 0.4)$	0.945	0.869	0.092	0.164	42.0

**Tabla 9.4:** Valores de  $r_{C-X}$ ,  $r_{C=O}$ ,  $S_{\sigma_{C-C}}^{C_4}$ ,  $S_{\sigma_{C-C}}^{C_8}$ ,  $S_{\sigma_{C=O}}^{C_8}$ ,  $S_{\sigma_{C=O}}^{O_9}$ ,  $S_{\pi_{C=O}}^{C_8}$ ,  $S_{\pi_{C=O}}^{O_9}$ ,  $S_{\sigma_{C-X}}^{C_8}$ ,  $S_{\sigma_{C-X}}^{X_{10}}$ ,  $S_{\sigma_{X-C/H}}^{X_{10}}$ ,  $S_{\sigma_{X-C/H}}^{C/H}$  observados en moléculas calculadas en vacío y valores teóricos predichos a partir de las ecuaciones de regresión junto con sus correspondientes residuales.

Molécula	$r_{C-O/N}$			$r_{C=O}$			$S_{\sigma_{C-C}}^{C_4}$			$S_{\sigma_{C-C}}^{C_8}$			$S_{\sigma_{C=O}}^{C_8}$			$S_{\sigma_{C=O}}^{O_9}$		
	Exp.	Pred.	Dif.	Exp.	Pred.	Dif.	Exp.	Pred.	Dif.	Exp.	Pred.	Dif.	Exp.	Pred.	Dif.	Exp.	Pred.	Dif.
<b>Benvpa</b>	1.3533	1.3508	0.0025	1.2167	1.2196	-0.0029	23.45	23.53	-0.08	39.38	39.24	0.14	33.33	32.13	1.20	40.40	39.33	1.07
<b>Ispvpa</b>	1.3520	1.3513	0.0007	1.2167	1.2204	-0.0037	23.49	23.63	-0.14	39.29	39.04	0.25	33.35	32.06	1.29	40.37	39.25	1.12
<b>Secvpa</b>	1.3431	1.3471	-0.0040	1.2247	1.2198	0.0049	23.56	23.59	-0.03	39.14	39.65	-0.51	32.62	32.15	0.47	39.67	39.36	0.31
<b>Prvpa</b>	1.3530	1.3515	0.0014	1.2163	1.2220	-0.0057	23.45	23.62	-0.17	39.28	39.00	0.28	33.34	32.04	1.30	40.06	39.23	0.83
<b>Isbvpa</b>	1.3481	1.3468	0.0013	1.2228	1.2227	0.0001	23.49	23.53	-0.04	39.45	39.70	-0.25	32.32	32.12	0.20	39.02	39.32	-0.30
<b>Vpa</b>	1.3616	1.3615	0.0001	1.2142	1.2159	-0.0017	23.38	23.51	-0.13	39.91	37.99	1.92	34.03	32.08	1.95	39.99	39.27	0.72
<b>Aphvpd</b>	1.3647	1.3667	-0.0021	1.2323	1.2286	0.0036	24.22	24.10	0.12	36.53	36.88	-0.35	30.44	31.90	-1.46	37.84	39.06	-1.22
<b>Suvpd</b>	1.3827	1.3842	-0.0016	1.2256	1.2275	-0.0019	23.95	24.16	-0.21	37.11	37.23	-0.12	32.36	31.96	0.40	40.23	39.12	1.11
<b>Bzvpd</b>	1.3707	1.3693	0.0014	1.2301	1.2312	-0.0011	24.14	24.19	-0.05	36.55	36.59	-0.04	31.44	31.88	-0.44	38.96	39.03	-0.07
<b>Etvpd</b>	1.3676	1.3706	-0.0029	1.2279	1.2319	-0.0040	24.16	24.35	-0.19	36.48	36.15	0.33	30.86	31.80	-0.94	38.53	38.94	-0.41
<b>Etavpd</b>	1.3690	1.3674	0.0016	1.2308	1.2262	0.0046	24.24	24.16	0.08	36.62	36.91	-0.29	32.21	32.06	0.15	40.06	39.25	0.81
<b>Dmvpd</b>	1.3768	1.3727	0.0041	1.2346	1.2372	-0.0025	24.12	24.06	0.06	37.16	36.41	0.75	5.77	5.73	0.04	7.28	7.25	0.03
<b>Chvpd</b>	1.3649	1.3677	-0.0029	1.2321	1.2316	0.0005	24.27	24.26	0.01	36.36	36.64	-0.28	31.66	31.96	-0.30	39.32	39.13	0.19
<b>Ipvpd</b>	1.3657	1.3662	-0.0006	1.2319	1.2320	-0.0001	24.22	24.19	0.03	36.49	36.75	-0.26	29.48	31.74	-2.26	36.59	38.86	-2.27
<b>Vpd</b>	1.3671	1.3677	-0.0006	1.2242	1.2238	0.0004	23.90	23.52	0.38	36.55	37.50	-0.95	30.96	32.21	-1.25	37.94	39.43	-1.49

Molec.	$S_{\pi_{C=O}}^{C_8}$			$S_{\pi_{C=O}}^{O_9}$			$S_{\sigma_{C-X}}^{C_8}$			$S_{\sigma_{C-X}}^{X_{10}}$			$S_{\sigma_{X-C/H}}^{X_{10}}$			$S_{\sigma_{O/N-C/H}}^{C/H}$		
	Exp.	Pred.	Dif.	Exp.	Pred.	Dif.	Exp.	Pred.	Dif.	Exp.	Pred.	Dif.	Exp.	Pred.	Dif.	Exp.	Pred.	Dif.
<b>Benvpa</b>	0.00	0.58	-0.58	0.00	0.74	-0.74	27.41	27.65	-0.24	31.96	31.83	0.13	27.27	27.26	0.01	1.29	1.36	-0.07
<b>Ispvpa</b>	0.00	0.65	-0.65	0.00	0.82	-0.82	27.47	28.04	-0.57	32.25	33.64	-1.39	28.22	28.24	-0.02	1.29	1.34	-0.06
<b>Secvpa</b>	0.36	0.56	-0.20	0.42	0.72	-0.30	27.98	27.30	0.68	33.15	32.69	0.46	28.96	28.53	0.43	1.25	1.32	-0.07
<b>Prvpa</b>	0.11	0.66	-0.55	0.18	0.84	-0.66	27.39	28.09	-0.70	32.14	33.68	-1.54	28.30	28.20	0.10	1.29	1.27	0.02
<b>Isbvpa</b>	0.71	0.59	0.12	1.03	0.75	0.28	27.63	27.20	0.43	32.46	32.19	0.27	27.72	27.73	-0.01	1.29	1.18	0.11
<b>Vpa</b>	0.00	0.63	-0.63	0.00	0.80	-0.80	26.34	28.90	-2.56	33.14	33.55	-0.41	21.21	25.59	-4.38	2.00	1.79	0.21
<b>Aphvpd</b>	1.64	0.80	0.84	2.02	1.01	1.01	31.48	30.96	0.52	37.29	36.71	0.58	34.45	33.28	1.17	1.33	1.35	-0.02
<b>Suvpd</b>	0.00	0.75	-0.75	0.00	0.95	-0.95	30.64	30.65	-0.01	36.98	36.79	0.19	37.07	38.49	-1.42	1.44	1.40	0.04
<b>Bzvpd</b>	0.80	0.82	-0.02	0.96	1.04	-0.08	31.28	31.40	-0.12	37.05	37.05	0.00	34.51	34.59	-0.08	1.33	1.32	0.01
<b>Etvpd</b>	1.39	0.89	0.50	1.77	1.13	0.64	31.38	32.15	-0.77	37.56	37.72	-0.16	34.72	35.32	-0.60	1.36	1.49	-0.12
<b>Etavpd</b>	0.01	0.65	-0.64	0.00	0.82	-0.82	31.30	30.83	0.47	37.66	36.35	1.31	34.87	34.63	0.24	1.36	1.41	-0.05
<b>Dmvpd</b>	25.80	25.82	-0.02	32.60	32.62	-0.02	31.45	32.13	-0.68	37.07	38.16	-1.09	30.47	30.76	-0.29	1.37	1.37	0.00
<b>Chvpd</b>	0.48	0.74	-0.26	0.57	0.94	-0.37	31.60	31.36	0.24	37.12	37.14	-0.02	35.26	35.64	-0.38	1.33	1.31	0.02
<b>Ipvpd</b>	2.62	0.96	1.66	3.31	1.21	2.10	31.51	31.37	0.14	37.32	37.44	-0.12	35.05	33.78	1.27	1.34	1.35	-0.01
<b>Vpd</b>	1.61	0.50	1.11	2.15	0.64	1.51	30.95	29.25	1.70	39.55	39.46	0.09	29.54	26.06	3.48	2.00	2.10	-0.10

Valores de  $R_{loo}$  y  $S_{loo}$  cercanos a los valores de R y S en cada modelo, confirman el carácter predictivo y la confiabilidad de las predicciones teóricas de los modelos QSPR

La calidad estadística de las ecuaciones de regresión 1-4 y 9-12 junto al hecho de que las variables  ${}^{-}Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  ${}^{-}Q_{R_2}^{O=C-X}$ ,  ${}^{+}Q_{R_2}^{O=C-X}$  describen en promedio un 90% aproximadamente las propiedades  $r_{C-X}$ ,  $r_{C=O}$ ,  $s_{\sigma_{C-C}}^{C_4}$ ,  $s_{\sigma_{C-C}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C-X}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C-X}}^{X_{10}}$ ,  $s_{\sigma_{X-C/H}}^{X_{10}}$ ,  $s_{\sigma_{X-C/H}}^{C/H}$  ratifican nuestro corolario acerca de que los observables del Vpa y derivados dependen del grado de conectividad entre los grupos funcionales de los sustituyentes valproilo y acilo con la región polar

Para los observables  $s_{\sigma_{C=O}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C=O}}^{O_9}$ ,  $s_{\pi_{C=O}}^{C_8}$ ,  $s_{\pi_{C=O}}^{O_9}$  la definición de parámetros híbridos usando  ${}^{+}Q_{R_2}^{O=C-O/N}$  y  ${}^{+}Q_{n,X}^{\pi_{C=O}}$  fue muy útil en la construcción de buenos modelos QSPR ( $0.940 < R < 0.960$ ,  $2.303 < S < 2.939$ ;  $43.872 < F < 50.641$ ). Según lo reportado en la Tabla 9.3, el híbrido  ${}^{+}Q_{R_1}^{O=C-O/N} / {}^{+}Q_{n,X}^{\pi_{C=O}}$  en las ecuaciones 5-8 explica en un 97% aproximadamente el porcentaje de carácter s de los orbitales naturales formando los NBO  $\sigma_{C=O}$  y  $\pi_{C=O}$  ( $s_{\sigma_{C=O}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C=O}}^{O_9}$ ,  $s_{\pi_{C=O}}^{C_8}$ ,  $s_{\pi_{C=O}}^{O_9}$ ). Sin embargo, la validación de los modelos para las propiedades  $s_{\sigma_{C=O}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C=O}}^{O_9}$ ,  $s_{\pi_{C=O}}^{C_8}$ ,  $s_{\pi_{C=O}}^{O_9}$  via la técnica Leave-One-Out no indica que las relaciones encontradas durante la calibración sean cuantitativa. La ausencia de datos de  $R_{loo}$  y  $S_{loo}$  para estas propiedades (ver Tabla 9.3) significa que la correlación de las relaciones encontradas sobre datos que no fueron considerados durante la calibración resultan mal predichas durante la validación del modelo. Asumimos tal situación como propias de las limitaciones del conjunto inicial de descriptores ensayados en el modelado respecto del número y la calidad de las mismas y; que las relaciones planteadas sólo dejan ver características estructura-propiedad parciales del efecto observado. Probablemente, para estas propiedades en particular la consideración de variables describiendo los efectos electrónicos intrínsecos (polar y de resonancia) de  $O_9$ ,  $C_8$  y  $X_{10}$  plantee mejoras en los modelos generados para las propiedades en cuestión.

Respecto de las relaciones cuantitativas para  $s_{\sigma_{C=O}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C=O}}^{O_9}$ ,  $s_{\pi_{C=O}}^{C_8}$ ,  $s_{\pi_{C=O}}^{O_9}$  de las ecuaciones 5-8 deriva que la polarización del enlace C=O cambia con la habilidad

intrínseca de los NBO de R<sub>2</sub> para donar electrones al sistema  $\pi$  además de la deslocalización del  $n_X$  en  $\pi^*_{C=O}$ . Sobre este último efecto, representado como  $n_X \rightarrow \pi^*_{C=O}$ , en teoría es una transferencia que está condicionada al grado de hibridación del átomo X<sub>10</sub> en el grupo O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub>. Al no indicarse una correlación lineal entre  $s_{\sigma_{C-X}}^{X_{10}}$ ,  $s_{\sigma_{X-C/H}}^{X_{10}}$  y  $+Q_{n_X}^{\pi_{C=O}}$  en la Tabla 9.2 ( $0.3 \leq R \leq 0.55$ ), entendemos que la hibridación del átomo X<sub>10</sub> y la conjugación  $n_X \rightarrow \pi^*_{C=O}$  depende directamente de la habilidad intrínseca de los NBO de enlace, antienlace y virtuales de los sustituyentes R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> para actuar como donador ó aceptor de electrones de la densidad electrónica de O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub>. Esta dependencia explícita se encuentra en los modelos descritos por las ecuaciones 10 y 11 en la Tabla 9.3. En estas ecuaciones  $s_{\sigma_{C-X}}^{X_{10}}$  y  $s_{\sigma_{X-C/H}}^{X_{10}}$  se explican a partir de  $-Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $-Q_{R_2}^{O=C-X}$  y por  $+Q_{R_2}^{O=C-X}$ .

Con las relaciones precedente que indican a las propiedades electrónicas del enlace C=O sensibles a la habilidad intrínseca de los NBO de R<sub>2</sub> para donar electrones al sistema  $\pi$  y de los efectos electrónicos  $-Q_{R_1}^{O=C-X}$  y  $-Q_{R_2}^{O=C-X}$ , reconocemos evidencias que corroboran nuestros supuestos del Capítulo 8 sobre la importancia de los efectos hiperconjugativos o polares adicionales de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> en la polarización y propiedades estructurales de la función C<sub>8</sub>=O<sub>9</sub>.

Respecto de los cambios en los efectos electrónicos de R<sub>1</sub> según los correspondientes a R<sub>2</sub> (ec. 3 en la Tabla 9.3) y la necesidad de considerar la variable  $+Q_{R_1}^{O=C-X}$  para la descripción de la propiedad  $s_{\sigma_{X-C/H}}^{C/H}$  (ec. 12 en la Tabla 9.4) es posible concluir que estas ecuaciones también indican de qué manera se transmiten los efectos electrónicos de los sustituyentes a través del sistema  $\pi$  en el grupo O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub>. En efecto, las ecuaciones de regresión 3 y 12 brindan un soporte estadístico a  $s_{\sigma_{C-C}}^{C_4}$  y  $s_{\sigma_{X-C/H}}^{C/H}$  a partir de  $+Q_{R_2}^{O=C-X}$  y  $+Q_{R_1}^{O=C-X}$  ( $0.908 \leq R \leq 0.945$ ) revelando una interdependencia entre la redistribución de la densidad electrónica en el grupo valproiloxy y/o valproilamido y los efectos electrónicos de R<sub>2</sub> los cuales se manifiestan además condicionados por los efectos electrónicos del entorno molecular al que se conecten.

Estas últimas relaciones justifican otra conclusión anticipada en la sección 8.2, Capítulo 8: la activación de los efectos electrónicos de R<sub>1</sub>, O<sub>9</sub>, C<sub>8</sub> y X<sub>10</sub> y la polarización de los enlaces en O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub> depende de como R<sub>2</sub> interacciona con esta región.

#### 9.4. INTERCAMBIO ELECTRÓNICO $Q_{R_1}^{O=C-X}$ , $Q_{R_2}^{O=C-X}$ , $Q_{R_1}^{O=C-X}$ , $Q_{R_2}^{O=C-X}$ , $Q_{nX}^{\pi C=O}$ EN SOLUCION.

En la Tabla 9.2.S. se presenta la cuantificación de los efectos de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> sobre O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub> en presencia del potencial electrostático del agua ( $Q_{i \rightarrow j^*, sol}$ ) destacando solo la habilidad intrínseca de los distintos NBO como donores de electrones.

En la Tabla 9.5 se presenta el porcentaje de cambio en los valores de  $Q_{i \rightarrow j^*}$  respecto de los observados en vacío. Esta información es considerada para la caracterización explícita de los cambios electrónicos de los sustituyentes en su reacción con el medio polarizable. Los datos se disponen en orden de aumento de  $\% \Delta^- Q_{R_1}^{O=C-X}$ .

**Tabla 9.5:** Porcentaje de cambio en los valores de  $Q_{i \rightarrow j^*}$  de los distintos sustituyentes respecto de los observados en vacío,  $\% \Delta^- Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $\% \Delta^- Q_{R_2}^{O=C-X}$ ,  $\% \Delta^+ Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $\% \Delta^+ Q_{R_2}^{O=C-X}$  y  $\% \Delta^+ Q_{nX}^{\pi C=O}$  dispuestos en orden creciente de  $\% \Delta^- Q_{R_1}^{O=C-X}$

Moléculas	$\% \Delta^- Q_{R_1}^{O=C-X}$	$\% \Delta^- Q_{R_2}^{O=C-X}$	$\% \Delta^+ Q_{R_1}^{O=C-X}$	$\% \Delta^+ Q_{R_2}^{O=C-X}$	$\% \Delta^+ Q_{nX}^{\pi C=O}$
<b>Etavpd</b>	-14.80	0.02	4.33	21.84	-11.43
<b>Etvpd</b>	-13.76	-3.63	11.78	-9.03	56.87
<b>Bzvpd</b>	-13.53	4.37	8.23	-2.20	31.18
<b>Aphvpd</b>	-13.01	10.55	4.46	-1.29	-4.54
<b>Vpd</b>	-12.26	43.50	6.58	11.91	28.18
<b>Chvpd</b>	-11.31	0.19	4.30	-4.74	-52.74
<b>Suvpd</b>	-10.82	8.77	9.32	-5.54	21.41
<b>Ivpd</b>	-9.55	-0.07	1.47	2.17	-5.97
<b>Dmvpd</b>	-9.03	-11.80	7.62	0.77	-100.00
<b>Prvpa</b>	-8.20	-9.59	9.17	-0.15	13.87
<b>Benvpa</b>	-8.08	-13.80	5.33	0.17	11.86
<b>Ispvpa</b>	-8.02	-6.13	7.89	-5.52	11.81
<b>Vpa</b>	-7.98	-28.53	1.66	14.46	25.09
<b>Isbvpa</b>	-5.46	-11.43	3.62	-0.24	9.98
<b>Secvpa</b>	-5.41	-10.66	2.25	9.23	1.73

Según nuestros cálculos y asumiendo que todo valor de  $\% \Delta^+ Q^{O=C-X} > 0$  indica incremento y estabilización de los efectos electrónicos de un sustituyente como atractor y/o donador de electrones en solución, en la Tabla 9.5 se puede observar el diferenciado cambio en los valores de  $\% \Delta^- Q_{R2}^{O=C-X}, \Delta^+ Q_{R2}^{O=C-X}$  en Vpd y Vpa. En particular, dado que en Vpd  $\% \Delta^- Q_{R2}^{O=C-X} = 43.5$  u.a. y  $\Delta^+ Q_{R2}^{O=C-X} = 11.91$  u.a. interpretamos que el significativo incremento de los efectos de H como atractor de electrones responde a que en solución el átomo N<sub>10</sub> puede estabilizar el estado electrónico N<sub>10</sub><sup>δ+</sup>. Por el contrario, en Vpa dado que  $\% \Delta^- Q_a^{O=C-O/N} = -28.53$  u.a. y  $\Delta^+ Q_a^{O=C-O/N} = 14.46$  u.a., la desestabilización de los efectos electrónicos de H como atractor de electrones y el ligero incremento en el intercambio  $+Q_a^{O=C-O/N}$  es a causa de que la especie O<sub>10</sub><sup>δ+</sup> no es estable en solución.

Asimismo y siguiendo la variabilidad de las cantidades  $\% \Delta^- Q_{R2}^{O=C-X}, \% \Delta^+ Q_{R1}^{O=C-X}, \Delta^+ Q_{R2}^{O=C-X}$  y  $\Delta^+ Q_{nX}^{\pi C=O}$  con el incremento de  $\% \Delta^- Q_{R1}^{O=C-X}$  se puede reconocer cierta interdependencia entre los cambios de estas magnitudes en solución. Destacando que en todos los derivados del Vpa  $\% \Delta^- Q_{R1}^{O=C-X} < 0$  y este cambia en el rango [-14.8; -5.41], se puede notar que la desestabilización de los efectos electrónicos de R<sub>1</sub> deslocalizando cargas de O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub> depende del grado de estabilización de los efectos  $+Q_{R2}^{O=C-X}$  y  $-Q_{R2}^{O=C-X}$  en solución.

En efecto los valores de  $-Q_{R1}^{O=C-X}$  disminuyen significativamente en solución ante una evidente incremento de  $+Q_{R2}^{O=C-X}$  (Etavpd) y/o incremento de  $-Q_{R2}^{O=C-X}$  (Aphvpd) ( $\% \Delta^+ Q_{R2}^{O=C-X}$  y  $\% \Delta^- Q_{R2}^{O=C-X} > 0$ ). Por el contrario,  $-Q_{R1}^{O=C-X}$  disminuye poco respecto del observado en vacío cuando  $-Q_{R2}^{O=C-X}$  disminuye significativamente en solución (Vpa) y los efectos electrónicos de R<sub>2</sub> como donador de electrones pueden ser estabilizados en solución ( $-0.24_{\text{Isbvpa}} \leq +Q_{R2}^{O=C-X} \leq 14.5_{\text{Vpa}}$ ).

En lo que respecta al intercambio  $+Q_{R1}^{O=C-X}$  en solución, de la Tabla 9.5 se puede notar que en estructuras donde  $\% \Delta^+ Q_{R1}^{O=C-X} \geq 7.89$ , el efecto  $+Q_{R2}^{O=C-X}$  es desestabilizado en solución ( $\% \Delta^+ Q_{R2}^{O=C-X} < 0$ ). Para estructura con  $\% \Delta^+ Q_{R1}^{O=C-X} < 7.89$  se debe observar que

ó  $+Q_{R2}^{O=C-X}$  disminuye poco en solución (Chvpd, Isbvpa) ó  $+Q_{R2}^{O=C-X}$  aumenta significativamente en solución (Etavpd, Vpd, etc.).

Por otro lado, respecto de los valores de  $\% \Delta^+ Q_{nX}^{\pi^C=O}$  y su relación con las variables  $\% \Delta^- Q_{R1}^{O=C-X}$ ,  $\% \Delta^- Q_{R2}^{O=C-X}$ ,  $\% \Delta^+ Q_{R1}^{O=C-X}$ ,  $\Delta^+ Q_{R2}^{O=C-X}$ , de la Tabla 9.5 se puede inferir el siguiente comportamiento:  $\% \Delta^+ Q_{nX}^{O=C-X}$  es alto en estructuras con la función  $O_9=C_8-N_{10}$  donde el efecto  $-Q_a^{O=C-O/N}$  no dista demasiado del observado en vacío (Etvpd) o aumenta significativamente en solución (Vpd). Por el contrario  $+Q_{nX}^{\pi^C=O}$  aumenta poco en estructuras con la función  $O_9=C_8-O_{10}$  donde además se indica significativa desestabilización de los efectos  $-Q_{R2}^{O=C-X}$  en solución.

Respecto de si los efectos  $-Q_{R1}^{O=C-X}$ ,  $-Q_{R2}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{R1}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{R2}^{O=C-X}$  influyen sobre las propiedades de  $O_9=C_8-X_{10}$  de modo similar a lo predicho en vacío, construimos diagramas de dispersión que combinan los correspondientes valores de carga intercambiada en vacío y solución (Figura 9.1).

Más allá de las diferencias cuantitativas, la predicción de relaciones lineales entre los valores de intercambio electrónicos en fase gas y solución ( $0.908 < R < 0.996$ ) sugiere que los efectos electrónicos de los sustituyentes en su interacción con la región polar siguen una relación proporcional a la observada en vacío.

Observaciones numéricas ligeramente diferentes de los valores predichos en vacío (ver dispersión de los valores  $-Q_{R1}^{O=C-X}$  de las moléculas Vpa y Etavpd en la Fig. 9.2.a), se asumen indicativas de perturbaciones moderadas en los efectos electrónicos por interacciones específicas soluto-solvente. Evidencias a esta suposición no se puede derivar del método PCM ya que como se expresó en la sección 2.1 del Capítulo 2 de esta tesis, en PCM el solvente es considerado como un medio continuo sin estructura interna.

Dado que el estudio de interacciones específicas soluto-solvente requiere de métodos que realicen una descripción mecano-cuántica adecuada tanto del soluto como del solvente [9,10], desde esta perspectiva surge un nuevo interrogante para investigaciones futuras. Entendemos que evidencias corroborando los supuestos precedentes se pueden buscar desde el punto de vista teórico, a partir de métodos híbridos de mecánica cuántica/mecánica molecular (QM/MM). Con estas metodologías es posible simular por medio de

representaciones de la mecánica cuántica las partes del sistema donde los efectos cuánticos son importantes (interacción soluto-solvente) mientras el resto del sistema se asume descrito clásicamente (Mecánica Molecular).

#### 9.4.A. RELACIONES CUANTITATIVAS ESTRUCTURA-PROPIEDAD EN SOLUCION.

En base a resultados obtenidos a partir de las relaciones que sugieren a  $R_1$  y  $R_2$  influyendo sobre la región polar en solución de modo similar a la observada en vacío, decidimos recalcular ecuaciones de regresión para las propiedades  $r_{C-X}$ ,  $r_{C=O}$ ,  $S_{\sigma_{C-C}}^{C_4}$ ,  $S_{\sigma_{C-C}}^{C_8}$ ,  $S_{\sigma_{C=O}}^{C_8}$ ,  $S_{\pi_{C=O}}^{O_9}$ ,  $S_{\pi_{C=O}}^{C_8}$ ,  $S_{\sigma_{C-X}}^{C_8}$ ,  $S_{\sigma_{C-X}}^{O_9}$ ,  $S_{\sigma_{C-X}}^{C_8}$ ,  $S_{\sigma_{C-X}}^{O_9}$ ,  $S_{\sigma_{C-X}}^{C_8}$ ,  $S_{\sigma_{C-X}}^{O_9}$ ,  $S_{\sigma_{X-C/H}}^X$ ,  $S_{\sigma_{X-C/H}}^{C/H}$  según sus valores en solución.

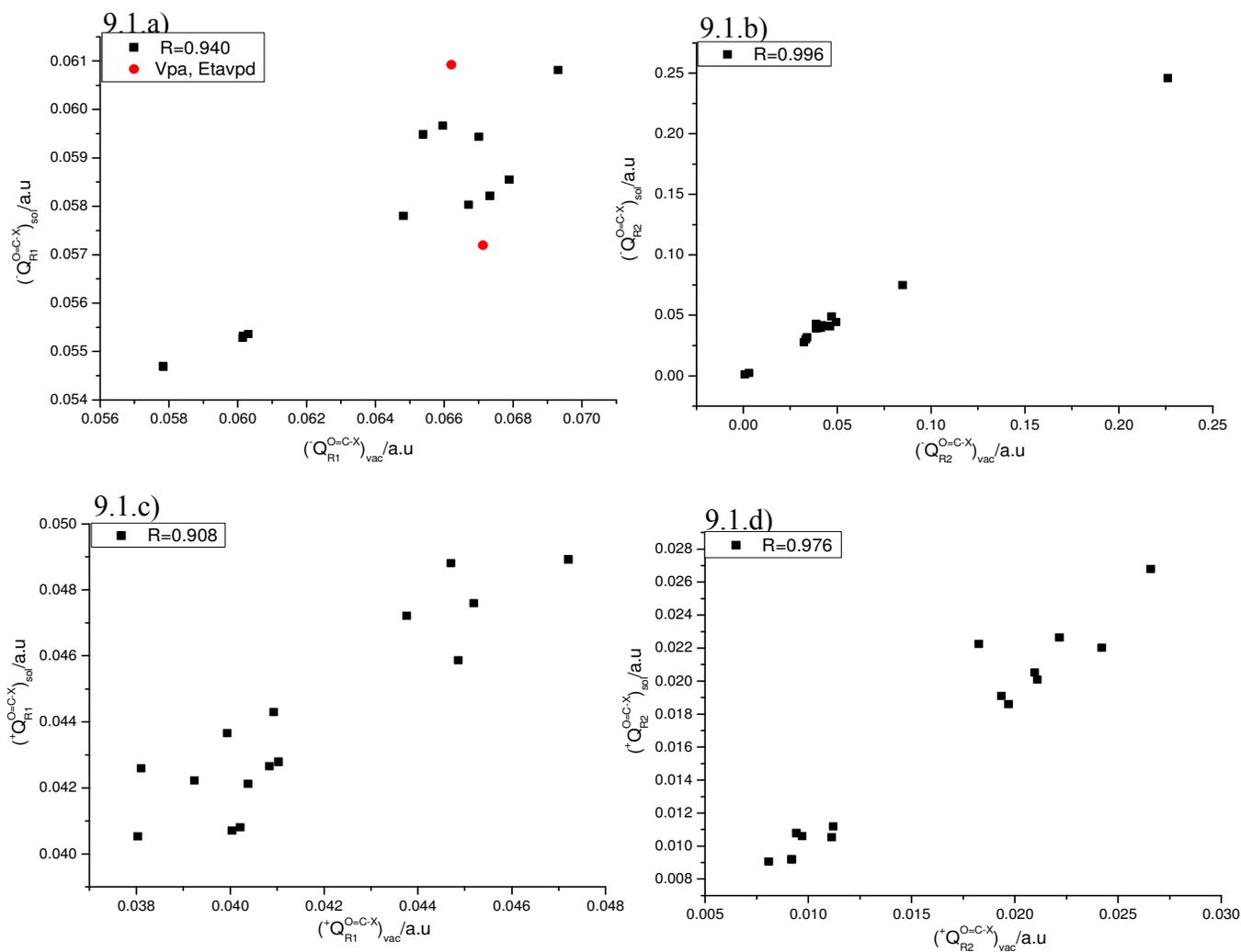
Para el análisis de regresión se usó como variable independiente de cada propiedad los descriptores moleculares que explican dicha propiedad en vacío (Tabla 9.3). Los valores de  $Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $Q_{R_2}^{O=C-X}$ ,  $Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $Q_{R_2}^{O=C-X}$ ,  $Q_{n_X}^{\pi C=O}$  usados en los cálculos corresponden a los estimados a nivel B3LYP/PCM/6-311++G\*\*(6d,10f).

Como se procedió con los datos en vacío, los mejores modelos QSPR en solución se obtuvieron por ajuste de las propiedades de las 13 moléculas definidas como conjunto de calibración y la evaluación de los modelos de regresión se realizó con las moléculas del conjunto de validación (Etvpd y Prvpa). Con la selección de los modelos QSPR de mínima desviación estándar, la confiabilidad de las predicciones teóricas de estas ecuaciones se evaluó a partir de modelos estadísticos generados por la técnica Leave-One-Out con datos en solución.

Las ecuaciones de regresión para las propiedades en solución se presentan en la Tabla 9.6. La información reportada se corresponde con la presentada para las ecuaciones con datos en vacío: errores absolutos de los coeficientes de regresión entre paréntesis, R es el coeficiente de correlación, F es la relación de Fisher y los valores  $R_{loo}$ ,  $S_{loo}$  describen las características estadísticas de los modelos construidos usando la técnica Leave-One-Out.

Los valores de  $r_{C-X}$ ,  $r_{C=O}$ ,  $S_{\sigma_{C-C}}^{C_4}$ ,  $S_{\sigma_{C-C}}^{C_8}$ ,  $S_{\sigma_{C=O}}^{C_8}$ ,  $S_{\sigma_{C=O}}^{O_9}$ ,  $S_{\pi_{C=O}}^{C_8}$ ,  $S_{\pi_{C=O}}^{O_9}$ ,  $S_{\sigma_{C-X}}^{C_8}$ ,  $S_{\sigma_{C-X}}^X$ ,  $S_{\sigma_{X-C/H}}^X$ ,  $S_{\sigma_{X-C/H}}^{C/H}$  experimentales y teóricos junto con sus correspondientes residuales se resumen en la Tabla 9.7.

De los resultados reportados se observa que, si bien la calidad estadística de las ecuaciones en la Tabla 9.6 ( $0.809 \leq R \leq 0.966$ ) revelan la interdependencia de las propiedades  $r_{C-X}$ ,  $r_{C=O}$ ,  $S_{\sigma_{C-C}}^{C_4}$ ,  $S_{\sigma_{C-C}}^{C_8}$ ,  $S_{\sigma_{C=O}}^{C_8}$ ,  $S_{\sigma_{C=O}}^{O_9}$ ,  $S_{\pi_{C=O}}^{C_8}$ ,  $S_{\pi_{C=O}}^{O_9}$ ,  $S_{\sigma_{C-X}}^{C_8}$ ,  $S_{\sigma_{C-X}}^X$ ,  $S_{\sigma_{X-C/H}}^X$ ,  $S_{\sigma_{X-C/H}}^{C/H}$  con los efectos  $-Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $-Q_{R_2}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{R_2}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{n_X}^{\pi C=O}$ , suponemos que en solución se pueden obtener mejores modelos estadísticos para las propiedades estructurales y electrónicas de la función  $O_9=C_8-X_{10}$  de Vpa y derivados si se revisa tal dependencia usando además datos que describan las interacciones específicas soluto-solvente .



**Figura 9.1:** Diagramas de dispersión considerando valores de a)  $-Q_{R1}^{O=C-X}$  b),  $-Q_{R2}^{O=C-X}$ , c)  $+Q_{R1}^{O=C-X}$  y d)  $+Q_{R2}^{O=C-X}$  determinados sobre funciones de onda calculadas a nivel B3LYP/6311++G\*\*(6d,10f) en vacío y solución

**Tabla 9.6:** Modelos QSPR para las propiedades estructurales y químicas de la región polar en Vpa y derivados observadas sobre geometrías en solución.

N°	Ecuaciones	R	R <sub>loo</sub>	S	S <sub>loo</sub>	F
1	$r_{C-X} = 1.137(\pm 0.4)[-Q_{R1}^{O=C-X}] + 6.555(\pm 0.8)[-Q_{R1}^{O=C-X} \times Q_{R2}^{O=C-X}] + 1.280(\pm 0.02)$	0.945	0.881	0.003	0.006	42.2
2	$r_{C=O} = 2.421(\pm 0.4)[+Q_{R1}^{O=C-X} + Q_{R2}^{O=C-X}] + 6.4 \times 10^{-4} (\pm 1.3 \times 10^{-4})[-Q_{R1}^{O=C-X} / -Q_{R2}^{O=C-X}] + 1.086(\pm 0.02)$	0.897	0.776	0.005	0.007	20.5
3	$s_{\sigma_{C-C}}^{C4} = 49.369(\pm 10.2)[+Q_{R2}^{O=C-X}] + 0.784(\pm 0.6)[+Q_{nX}^{\pi C=O}] + 22.808(\pm 0.3)$	0.836	0.726	0.216	0.285	11.6
4	$s_{\sigma_{C-C}}^{C8} = -169.936(\pm 131.3)[-Q_{R1}^{O=C-X}] - 147.148(\pm 46.5)[+Q_{R2}^{O=C-X}] + 51.601(\pm 7.3)$	0.809	0.498	0.935	1.558	9.5
5	$s_{\sigma_{C=O}}^{C8} = -9.896(\pm 0.9)[+Q_{R2}^{O=C-X} / +Q_{nX}^{\pi C=O}] + 31.065(\pm 0.8)$	0.950	-	2.885	-	102.1
6	$s_{\sigma_{C=O}}^{O9} = -12.319(\pm 1.0)[+Q_{R2}^{O=C-X} / +Q_{nX}^{\pi C=O}] + 38.701(\pm 0.9)$	0.962	-	3.081	-	138.7
7	$s_{\pi_{C=O}}^{C8} = 9.523(\pm 0.8)[+Q_{R2}^{O=C-X} / +Q_{nX}^{\pi C=O}] + 1.199(\pm 0.7)$	0.963	-	2.351	-	142.3
8	$s_{\pi_{C=O}}^{O9} = 12.204(\pm 0.9)[+Q_{R2}^{O=C-X} / +Q_{nX}^{\pi C=O}] + 1.499(\pm 0.8)$	0.966	-	2.916	-	152.0
9	$s_{\sigma_{C-X}}^{C8} = 242.297(\pm 47.9)[-Q_{R1}^{O=C-X} + Q_{R2}^{O=C-X}] + 12.234(\pm 3.6)$	0.836	0.781	1.246	1.429	25.5
10	$s_{\sigma_{C-X}}^X = 0.140(\pm 0.02)[-Q_{R1}^{O=C-X} / -Q_{R2}^{O=C-X}] - 1.575(\pm 0.2)[-Q_{R1}^{O=C-X} / +Q_{R2}^{O=C-X}] + 41.454(\pm 0.7)$	0.944	0.781	0.857	1.429	41.2
11	$s_{\sigma_{X-C/H}}^X = 15.875(\pm 5.6)[-Q_{R2}^{O=C-X} + Q_{nX}^{O=C-X}] + 12.158(\pm 28.4)[+Q_{R1}^{O=C-X} \times Q_{R2}^{O=C-X}] / 1000 + 17.714(\pm 2.8)$	0.848	0.723	2.512	3.470	12.8
12	$s_{\sigma_{X-C/H}}^{C/H} = -83.594(\pm 11.3)[+Q_{R1}^{O=C-X}] + 0.123(\pm 0.02)[-Q_{R1}^{O=C-X} / +Q_{R2}^{O=C-X}] + 4.580(\pm 0.5)$	0.934	0.890	0.101	0.129	34.1

**Tabla 9.7:** Valores de  $r_{C-X}$ ,  $r_{C=O}$ ,  $S_{\sigma_{C-C}}^{C_4}$ ,  $S_{\sigma_{C-C}}^{C_8}$ ,  $S_{\sigma_{C=O}}^{C_8}$ ,  $S_{\sigma_{C=O}}^{O_9}$ ,  $S_{\pi_{C=O}}^{C_8}$ ,  $S_{\pi_{C=O}}^{O_9}$ ,  $S_{\sigma_{C-X}}^{C_8}$ ,  $S_{\sigma_{C-X}}^{X_{10}}$ ,  $S_{\sigma_{X-C/H}}^X$ ,  $S_{\sigma_{X-C/H}}^{C/H}$  observados en moléculas en solución y valores teóricos predichos a partir de las ecuaciones de regresión junto con sus correspondientes residuales.

Molécula	$r_{C-O/N}$			$r_{C=O}$			$S_{\sigma_{C-C}}^{C_4}$			$S_{\sigma_{C-C}}^{C_8}$			$S_{\sigma_{C=O}}^{C_8}$			$S_{\sigma_{C=O}}^{O_9}$		
	Exp.	Pred.	Dif.	Exp.	Pred.	Dif.	Exp.	Pred.	Dif.	Exp.	Pred.	Dif.	Exp.	Pred.	Dif.	Exp.	Pred.	Dif.
<b>Benvpa</b>	1.3441	1.3498	-0.0057	1.2246	1.2290	-0.0044	23.35	23.53	-0.18	39.79	38.02	1.77	33.55	30.59	2.96	40.00	38.11	1.89
<b>Ispvpa</b>	1.3459	1.3449	0.0010	1.2235	1.2249	-0.0015	23.32	23.46	-0.14	39.64	39.36	0.28	32.96	30.65	2.31	40.58	38.19	2.39
<b>Secvpa</b>	1.3434	1.3455	-0.0021	1.2242	1.2271	-0.0029	23.38	23.52	-0.14	39.53	39.16	0.37	32.96	30.58	2.38	40.53	38.09	2.44
<b>Prvpa</b>	1.3415	1.3456	-0.0041	1.2258	1.2237	0.0021	23.45	23.53	-0.08	39.31	39.27	0.04	32.88	30.68	2.20	40.57	38.22	2.35
<b>Isbvpa</b>	1.3472	1.3450	0.0022	1.2244	1.2277	-0.0033	23.42	23.45	-0.03	39.63	39.48	0.15	32.64	30.65	1.99	40.11	38.18	1.93
<b>Vpa</b>	1.3439	1.3455	-0.0016	1.2241	1.2326	-0.0085	23.32	23.55	-0.23	39.52	39.05	0.47	32.92	30.55	2.37	40.25	38.06	2.19
<b>Aphvpd</b>	1.3736	1.3761	-0.0025	1.2353	1.2371	-0.0018	23.86	24.03	-0.17	37.29	37.48	-0.19	31.88	30.46	1.42	40.34	37.94	2.40
<b>Suvpd</b>	1.3531	1.3517	0.0013	1.2454	1.2366	0.0088	24.18	23.96	0.22	36.59	37.36	-0.77	27.79	30.39	-2.60	35.12	37.86	-2.74
<b>Bzvpd</b>	1.3532	1.3512	0.0020	1.2458	1.2430	0.0028	24.17	24.16	0.01	36.66	37.06	-0.40	29.37	30.57	-1.20	37.12	38.09	-0.97
<b>Etvpd</b>	1.3521	1.3527	-0.0005	1.2457	1.2436	0.0021	24.20	24.27	-0.07	36.58	36.83	-0.25	31.48	30.28	1.20	39.68	37.72	1.96
<b>Etavpd</b>	1.3517	1.3531	-0.0014	1.2464	1.2394	0.0070	24.22	23.93	0.29	36.43	36.94	-0.51	23.84	30.47	-6.63	30.40	37.95	-7.55
<b>Dmvpd</b>	1.3644	1.3611	0.0033	1.2471	1.2538	-0.0067	24.03	24.13	-0.10	37.29	35.94	1.35	0.27	0.19	0.08	0.34	0.27	0.07
<b>Chvpd</b>	1.3509	1.3496	0.0013	1.2436	1.2415	0.0021	23.96	23.51	0.45	36.81	38.29	-1.48	29.98	30.75	-0.77	37.44	38.31	-0.87
<b>Ipvpd</b>	1.3551	1.3544	0.0007	1.2394	1.2407	-0.0013	24.11	24.11	0.00	36.45	36.52	-0.07	27.41	30.20	-2.79	35.09	37.63	-2.54
<b>Vpd</b>	1.3571	1.3532	0.0039	1.2428	1.2438	-0.0010	24.01	24.13	-0.12	36.58	37.12	-0.54	31.02	30.37	0.65	39.04	37.84	1.20

Molec.	$S_{\pi_{C=O}}^{C_8}$			$S_{\pi_{C=O}}^{O_9}$			$S_{\sigma_{C-O/N}}^{C_8}$			$S_{\sigma_{C-O/N}}^{O/N}$			$S_{\sigma_{O/N-C/H}}^{O/N}$			$S_{\sigma_{O/N-C/H}}^{C/H}$		
	Exp.	Pred.	Dif.	Exp.	Pred.	Dif.	Exp.	Pred.	Dif.	Exp.	Pred.	Dif.	Exp.	Pred.	Dif.	Exp.	Pred.	Dif.
<b>Benvpa</b>	0.00	1.65	-1.65	0.00	2.08	-2.08	26.99	29.61	-2.62	34.45	36.55	-2.10	21.49	27.01	-5.52	2.00	1.87	0.13
<b>Ispvpa</b>	0.00	1.59	-1.59	0.00	2.01	-2.01	27.53	27.86	-0.33	32.65	32.26	0.39	27.33	27.40	-0.07	1.27	1.34	-0.06
<b>Secvpa</b>	0.00	1.67	-1.67	0.01	2.10	-2.09	27.63	28.19	-0.56	32.89	33.42	-0.53	28.33	28.26	0.07	1.28	1.28	0.00
<b>Prvpa</b>	0.01	1.57	-1.56	0.01	1.98	-1.97	27.93	28.06	-0.13	33.40	33.50	-0.10	29.33	28.32	1.01	1.25	1.38	-0.13
<b>Isbvpa</b>	0.26	1.60	-1.34	0.39	2.02	-1.63	27.59	27.71	-0.12	32.74	32.27	0.47	28.00	27.60	0.35	1.28	1.22	0.06
<b>Vpa</b>	0.09	1.69	-1.60	0.16	2.13	-1.97	27.59	28.36	-0.77	32.81	33.92	-1.11	28.35	28.76	-0.41	1.28	1.11	0.17
<b>Aphvpd</b>	0.00	1.79	-1.79	0.00	2.25	-2.25	30.96	30.75	0.21	36.95	36.59	0.36	36.74	37.66	-0.92	1.44	1.31	0.13
<b>Suvpd</b>	3.78	1.85	1.93	4.77	2.33	2.44	31.95	30.92	1.03	37.43	36.86	0.57	34.41	32.62	1.79	1.33	1.39	-0.06
<b>Bzvpd</b>	2.24	1.67	0.57	2.75	2.11	0.64	31.90	31.48	0.42	37.93	37.61	0.32	34.42	34.91	-0.49	1.36	1.37	-0.01
<b>Etvpd</b>	0.15	1.96	-1.81	0.20	2.47	-2.27	31.91	31.76	0.15	37.90	37.47	0.43	34.50	37.33	-2.83	1.36	1.35	0.02
<b>Etavpd</b>	7.69	1.78	5.91	9.47	2.24	7.23	32.15	31.50	0.65	37.21	37.01	0.20	35.08	31.40	3.68	1.33	1.37	-0.04
<b>Dmvpd</b>	30.85	30.91	-0.06	39.50	39.57	-0.07	31.79	33.14	-1.35	37.38	38.07	-0.69	30.32	32.66	-2.34	1.37	1.32	0.05
<b>Chvpd</b>	1.75	1.50	0.25	2.27	1.89	0.38	31.61	29.16	2.45	39.68	38.63	1.05	29.64	27.36	2.28	2.00	2.02	-0.02
<b>Ipvpd</b>	4.22	2.03	2.19	5.43	2.56	2.87	32.02	32.18	-0.16	37.29	37.50	-0.21	34.70	33.40	1.30	1.34	1.49	-0.16
<b>Vpd</b>	0.68	1.87	-1.19	0.89	2.36	-1.47	31.82	31.31	0.51	37.41	37.15	0.26	34.62	35.76	-1.14	1.33	1.23	0.11

## 9.5. CONCLUSIONES RELEVANTES:

En este capítulo, modelos de relación cuantitativa estructura-propiedad (QSPR) para las propiedades estructurales y electrónicas de la región polar de Vpa y derivados en vacío y solución fueron construidos usando como variables regresoras la carga transferida en interacciones donador-aceptor entre los sustituyentes valproilo, acilo y el grupo  $O_9=C_8-X_{10}$ .

A partir de relaciones cuantitativas entre valores de carga intercambiada y las longitudes de enlace  $r_{C_8=O_9}$ ,  $r_{C_8-X_{10}}$  junto con el porcentaje del carácter s de los híbridos naturales formando los orbitales de enlace  $\sigma$  y  $\pi$  en  $O_9=C_8-X_{10}$ , ( $s_{NBO}^h$ ) encontramos:

- Una interdependencia multiparamétrica (son importantes más de dos efectos electrónicos diferentes de  $R_1$  y  $R_2$  para describir una propiedad) entre las variables regresoras  $-Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $-Q_{R_2}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{R_2}^{O=C-X}$  y las propiedades moleculares seleccionadas como variables dependientes ( $r_{C-X}$ ,  $r_{C=O}$ ,  $s_{\sigma_{C-C}}^{C_4}$ ,  $s_{\sigma_{C-C}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C=O}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C=O}}^{O_9}$ ,  $s_{\pi_{C=O}}^{C_8}$ ,  $s_{\pi_{C=O}}^{O_9}$ ,  $s_{\sigma_{C-X}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C-X}}^X$ ,  $s_{\sigma_{X-C/H}}^X$ ,  $s_{\sigma_{X-C/H}}^{C/H}$ )
- El diseño de descriptores híbridos considerando los efectos electrónicos inductivos y/o resonantes intrínsecos de  $R_1$  y  $R_2$  sobre  $O_9=C_8-X_{10}$  es útil para la definición de modelos QSPR representativos de mínima desviación estándar (S).
- la calidad estadística de las ecuaciones de regresión para las propiedades  $r_{C-X}$ ,  $r_{C=O}$ ,  $s_{\sigma_{C-C}}^{C_4}$ ,  $s_{\sigma_{C-C}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C=O}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C=O}}^{O_9}$ ,  $s_{\pi_{C=O}}^{C_8}$ ,  $s_{\pi_{C=O}}^{O_9}$ ,  $s_{\sigma_{C-X}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C-X}}^X$ ,  $s_{\sigma_{X-C/H}}^X$ ,  $s_{\sigma_{X-C/H}}^{C/H}$  junto al hecho de que las variables  $-Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $-Q_{R_2}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{R_2}^{O=C-X}$  describen en promedio un 90% de su variabilidad ratifican conclusiones previas acerca de porque las propiedades estructurales y electrónicas de  $O_9=C_8-X_{10}$  no pueden ser interpretadas considerando las características individuales de sus componentes o la naturaleza de las fuerzas físicas que los mantienen unidos.
- La interpretación de los mejores modelos para propiedades como  $s_{\sigma_{C-C}}^{C_4}$ ,  $s_{\sigma_{C=O}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C=O}}^{O_9}$ ,  $s_{\pi_{C=O}}^{C_8}$ ,  $s_{\pi_{C=O}}^{O_9}$ ,  $s_{\sigma_{C-X}}^X$ ,  $s_{\sigma_{X-C/H}}^X$  y  $s_{\sigma_{X-C/H}}^{C/H}$  permitió corroborar supuestos

iniciales acerca de que el estado de equilibrio que alcanza la densidad electrónica en la región polar del Vpa y derivados depende de los efectos electrónicos de sus alrededores.

- De las relaciones que revelan el importante rol de los efectos electrónicos de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> sobre las propiedades de la región polar en Vpa y derivados se derivó, que los efectos electrónicos de R<sub>1</sub>, O<sub>9</sub>, C<sub>8</sub> y X<sub>10</sub> y la polarización de los enlaces en O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub> depende de como R<sub>2</sub> interacciona con O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub> y de la estabilización de sus efectos electrónicos con el medio.

## 9.6. REFERENCIAS

- [1] C. Hansch, Leo, A., *Exploring QSAR. Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology*, American Chemical Society, Washington, D. C.(1995)
- [2] M. Charton, *Phase change structure-property quantitative relationships via intermolecular force parameters*, in *Advances in Quantitative Structure-Property relationships*, ed. by M. Charton, B. I. Charton, Vol. 2, , JAI Press Inc: Stamford, Connecticut (1999)
- [3] G. Chuchani, M. Mishima, R. Notario, J. L. M. Abboud, *Structural effects on gas-phase reactivities In Advances in Quantitative Structure Property Relationships*, ed. by M. Charton, B. I. Charton, Vol 2, JAI Press Inc., Stamford, Connecticut (1999) pag. 35-126
- [4] M. Charton, *Advances in Quantitative Structure-Property Relationships*, Vol. 1, JAI Press, Greenwich, CT (1996) pag.171-219.
- [5] F.Weinhold, C. R. Landis, *Valency and Bonding. A Natural Bond Orbital Donor–Acceptor Perspective*, Cambridge University Press, New York (2005)
- [6] E.D. Gledening, A.E. Reed, J.A. Carpenter, F. Weinhold, NBO Version 3.1.
- [7] a) P.R. Duchowicz, E. A. Castro, F. M. Fernández, M. P. González, *Chem. Phys. Lett.* **412** (2005) 376; b) P. R. Duchowicz, E. A. Castro, F. M. Fernández, *Match Commun. Math. Comput. Chem.* **55** (2006) 179.
- [8] a) P. A. Lachenbruch, M. Mickey, *Technometrics* **10** (1968) 1. b) D. M. Allen, *Technometrics* **16** (1968) 125 c) S. J. Geisser, *Am. Stat. Assoc.* **70** (1975) 320.

- [9] G. R. Marshall, D. D. Beusen, *Molecular Modeling in Drug Design in Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, Drug Discovery, Vol. 1, 6th ed., Ed. by Donald J. Abraham, John Wiley & Sons, Inc.(2003)
- [10] D.C.Young, *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*: John Wiley & Sons, Inc. (2001)

---

# CAPITULO 10

## PROPIEDADES ESTRUCTURALES Y ELECTRÓNICAS DE LAS CONFORMACIONES BIOACTIVAS DE VPA Y DERIVADOS

---

*Ni el más sabio conoce el final de todos los caminos*

*John Ronald Reuel Tolkien*



## 10.1. INTRODUCCION:

---

Caracterizado el rol de los efectos electrónicos de  $R_1$  y  $R_2$  sobre las propiedades de la región polar en Vpa y derivados seleccionados, en este capítulo se reportan las propiedades estructurales y electrónicas de la conformación activa de Vpa y derivados según las especificaciones estereoquímicas del patrón farmacofórico antiMES descrito en la sección 2.4.A del Capítulo 2. También se analizarán los cambios en las propiedades de la conformación activa de cada estructura respecto del mínimo conformacional en solución.

La geometría activa inicial para el Vpa y derivados se obtuvo ajustando la conformación de los diedros  $\delta_{C1-C2-C3-C4}$ ,  $\delta_{C2-C3-C4-C8}$  y  $\delta_{C3-C4-C8=O9}$  en las estructuras de mínima energía en solución a una donde la conformación de partida presente los valores correspondientes a  $-64^\circ$ ,  $-152^\circ$  y  $-180^\circ$ , respectivamente. Esta geometría fue reoptimizada sin restricción a nivel B3LYP/PCM/6-31+G\*\* y la estructura resultante se usó para calcular las funciones de onda a nivel de teoría B3LYP/PCM/6-311++G\*\* (6d, 10f) y B3LYP/PCM/6-31G\*\*.

Las propiedades estéreo-electrónicas de estas funciones de onda fueron correlacionadas con la actividad farmacológica reportada en la literatura [1,2]. El análisis de los resultados permitió explicar los motivos de la mejora de la actividad biológica en derivados del Vpa con la funcionalización a amida, el diferenciado perfil farmacológico en la serie y modelar un sitio activo de un receptor hipotético de estos compuestos como drogas antiMES

## 10.2. PROPIEDADES ESTEREOQUÍMICAS Y EFECTOS ELECTRÓNICOS DE $R_1$ Y $R_2$ EN LA CONFORMACION BIOACTIVA DE VPA Y DERIVADOS

En la Tabla 10.1 se presentan las diferencias energéticas de las conformaciones bioactivas del Vpa y derivados respecto del mínimo en solución  $\Delta E(Kj.mol^{-1})$ , el arreglo espacial final de la cadena propílica ajustada según el modelo farmacofórico y los valores de  $\Delta(-180^\circ)$ ,  $\Delta(-152^\circ)$ ,  $\Delta(-64^\circ)$  que indican cuanto se desvían los diedros  $\delta_{C1-C2-C3-C4}$ ,  $\delta_{C2-C3-C4-C8}$ ,  $\delta_{C3-C4-C8=O9}$  de los valores teóricos  $-64^\circ$ ,  $-152^\circ$  y  $-180^\circ$ .

**Tabla 10.1:** Propiedades energéticas y estructurales del Vpa y derivados en su conformación bioactiva en solución. Los valores de  $\Delta(-180^\circ)$ ,  $\Delta(-152^\circ)$ ,  $\Delta(-64^\circ)$  indican cuanto se desvian los diedros  $\delta_{C1-C2-C3-C4}$ ,  $\delta_{C2-C3-C4-C8}$ ,  $\delta_{C3-C4-C8=O9}$  de los valores teóricos  $-64^\circ$ ,  $-152^\circ$  y  $-180^\circ$ .

Moléculas	$\Delta E(Kj.mol^{-1})$	$\delta_{C1-C2-C3-C4}$	$\delta_{C2-C3-C4-C8}$	$\delta_{C3-C4-C8=O9}$	$\Delta(-180^\circ)$	$\Delta(-152^\circ)$	$\Delta(-64^\circ)$
Secvpa	0.66	-179.4	-165.8	-73.30	0.6	-13.8	-9.3
Prvpa	0.47	-177.4	-166.7	-76.6	2.6	-14.7	-12.6
Ispvpa	2.98	-177.7	-165.9	-78.9	2.3	-13.9	-14.9
Benvpa	7.04	-177.4	-167.2	-73.8	2.6	-15.2	-9.8
Vpa	1.99	-178.6	-165	-78.7	1.4	-13	-14.7
Isbvpa	1.04	-178.1	-166.08	-77.13	1.9	-14.08	-13.13
Etavpd	2.10	-177.1	-166.9	-66.7	2.9	-14.9	-2.7
Bzvpd	5.04	-177.9	-167.2	-68.4	2.1	-15.2	-4.4
Ipvpd	4.77	-177.5	-166.9	-69.3	2.5	-14.9	-5.3
Vpd	0.41	-179.3	-141.8	-61.2	0.7	10.2	2.8
Etvpd	3.00	-177.6	-167	-68.3	2.4	-15	-4.3
Suvpd	2.54	-176.7	-167.2	-73.5	3.3	-15.2	-9.5
Aphvpd	1.61	-177.4	-167.7	-69.5	2.8	-15.7	-5.3
Chvpd	2.63	-177.03	-167.5	-68.8	2.97	-15.5	-4.8
Dmvpd	2.21	-177.9	-167.2	-87.3	2.1	-15.2	-23.3

Según nuestros cálculos, las estructuras en sus conformaciones cercana a la bioactivas son menos estables que los isómeros que resultaron mínimos en solución ( $\Delta E > 0 \text{ Kj.mol}^{-1}$ ). Dado que  $0.41 \leq \Delta E (\text{Kj.mol}^{-1}) \leq 7.04 \text{ Kj.mol}^{-1}$  y los diedros  $\delta_{C1-C2-C3-C4}$ ,  $\delta_{C2-C3-C4-C8}$ ,  $\delta_{C3-C4-C8=O9}$  no distan mucho de los valores teóricos ( $0.6^\circ \leq |\Delta(-180^\circ), \Delta(-152^\circ) \text{ y } \Delta(-64^\circ)| \leq 23.3^\circ$ ) se puede afirmar que a temperatura ambiente todos los derivados del Vpa pueden adoptar la conformación bioactiva según el modelo farmacofórico.

Por otro lado, en la Tabla 10.2. se presentan las propiedades estructurales de la función  $O_9=C_8-X_{10}$  en la conformación bioactiva: valores de  $\tau$ ,  $\chi_C$ ,  $\chi_X$ ,  $r_{C8=O9}$ ,  $r_{C8-X10}$ , cambios de  $\tau$ ,  $\chi_C$ ,  $\chi_X$  respecto de los observados en el conformero de mínima energía ( $\Delta\tau, \Delta\chi_C, \Delta\chi_X$ ) y porcentaje de cambio de  $r_{C8=O9}$ ,  $r_{C8-X10}$  respecto de estas longitudes en el esqueleto  $O_9=C_8-X_{10}$  mas coplanar ( $\% \Delta r_{C8=O9}$  y  $\% \Delta r_{C8-X10}$ ) en la conformación activa. Los

datos se organizaron según incremento de  $\tau$  de la región polar en la conformación farmacofórica.

**Tabla 10.2:** Valores de  $\tau$ ,  $\chi_C$ ,  $\chi_X$ ,  $r_{C8=O9}$ ,  $r_{C8-X10}$  de la función  $O_9=C_8-X_{10}$  en la conformación bioactiva. Cambios de  $\tau$ ,  $\chi_C$ ,  $\chi_X$  respecto del mínimo en solución se indican con  $\Delta\tau$ ,  $\Delta\chi_C$ ,  $\Delta\chi_X$ . Las cantidades  $\% \Delta r_{C8=O9}$  y  $\% \Delta r_{C8-X10}$  indican el porcentaje de cambio de  $r_{C8=O9}$  y  $r_{C8-X10}$  respecto de los valores del esqueleto  $O_9=C_8-X_{10}$  mas coplanar en la conformación activa.

Moléculas	$\tau(^{\circ})$	$\chi_C(^{\circ})$	$\chi_X(^{\circ})$	$r_{C8=O9}(\text{Å})$	$r_{C8-X10}(\text{Å})$	$\Delta\tau(^{\circ})$	$\Delta\chi_C(^{\circ})$	$\Delta\chi_X(^{\circ})$	$\% \Delta r_{C8=O9}$	$\% \Delta r_{C8-X10}$
<b><math>O_9=C_8-O_{10}</math></b>										
<b>Secvpa</b>	0.5	1.8	2.2	1.2260	1.3422	-0.11	2.14	2.24	0.00	0.00
<b>Prvpa</b>	0.7	2.0	3.3	1.2233	1.3458	-0.51	-0.22	0.84	-0.22	0.27
<b>Ispvpa</b>	1.0	2.3	4.2	1.2237	1.3445	0.92	2.03	3.33	-0.18	0.17
<b>Benvpa</b>	1.0	2.0	1.9	1.2230	1.3471	0.96	1.89	1.79	-0.25	0.37
<b>Vpa</b>	1.3	-1.3	-0.8	1.2235	1.3454	1.32	-1.47	-0.89	-0.20	0.24
<b>Isbvpa</b>	1.5	2.3	1.9	1.2239	1.3474	0.49	0.60	-1.31	-0.17	0.39
<b><math>O_9=C_8-N_{10}</math></b>										
<b>Etavpd</b>	0.5	-0.6	3.3	1.2451	1.3537	0.19	-0.92	-2.65	0.00	0.00
<b>Bzvpd</b>	0.6	-1.0	1.6	1.2436	1.3553	-1.15	-2.44	-5.84	-0.12	0.12
<b>Ipvpd</b>	0.8	0.9	4.3	1.2459	1.3523	-0.74	1.73	-3.59	0.07	-0.10
<b>Vpd</b>	1.3	-1.3	-0.8	1.2437	1.3509	-0.18	-2.89	-0.16	-0.12	-0.21
<b>Etvpd</b>	1.5	-1.8	1.8	1.2454	1.3527	0.94	-1.28	-0.10	0.03	-0.07
<b>Suvpd</b>	1.9	-1.9	1.8	1.2352	1.3745	1.66	-2.04	1.01	-0.80	1.54
<b>Aphvpd</b>	1.9	-1.3	1.3	1.2450	1.3537	1.61	-1.19	0.09	-0.01	0.00
<b>Chvpd</b>	2.3	-2.0	0.3	1.2460	1.3521	1.39	-2.91	-1.30	0.07	-0.12
<b>Dmvpd</b>	2.9	2.5	8.5	1.2461	1.3648	1.54	2.26	11.02	0.08	0.82

Según nuestros cálculos, en la conformación activa las variables  $\tau$ ,  $\chi_C$ ,  $\chi_X$ ,  $r_{C8=O9}$ ,  $r_{C8-X10}$ , tampoco se relacionan según el modelo de resonancia de Pauling y el orden de distorsión de la planaridad es diferente al indicado para el mínimo conformacional. Al respecto se puede observar que las moléculas con la región polar mas coplanar en el mínimo son las que presentan el esqueleto polar mas distorsionado en la conformación activa ( $\Delta\tau > 0^{\circ}$ ). Por el contrario, las estructuras con  $\Delta\tau < 0^{\circ}$  son las más distorsionadas en el mínimo conformacional.

Por otro lado, en la Tabla 10.3 se presentan los valores de cargas naturales en la región polar y átomos vicinales ( $C_{R1}$  y  $C_{R2}$ ), la carga  $+Q_{nX}^{\pi C=O}$  que corresponde al efecto  $n_{X10} \rightarrow \pi^*_{C=O}$  en la conformación activa y los cambios en estas magnitudes respecto de los valores predichos para el mínimo conformacional en solución ( $\Delta Q_{CR1}$ ,  $\Delta Q_{O9}$ ,  $\Delta Q_{C8}$ ,  $\Delta Q_{O10}$ ,  $\Delta Q_{CR2}$ )

Dado que en la Tabla 10.3 no se observa que el esqueleto  $O_9=C_8-X_{10}$  casi coplanar muestre una distribución electrónica según la forma resonante  $\delta^-O_9-C_8:::X_{10}^{\delta+}$  y viceversa; los resultados en esta tabla una vez mas revelan que el modelo de resonancia de Pauling no se puede emplear para racionalizar los cambios en los valores de  $Q_{O9}$ ,  $Q_{C8}$ ,  $Q_{O10}$ ,  $+Q_{nX}^{\pi C=O}$  con la distorsión de la planaridad en las conformaciones bioactivas.

Además, es importante destacar el cambio irregular de los valores de  $\Delta Q_{CR1}$ ,  $\Delta Q_{O9}$ ,  $\Delta Q_{C8}$ ,  $\Delta Q_{O10}$ ,  $\Delta Q_{CR2}$  a lo largo de la serie. Asumiendo que un  $\Delta Q > 0$  indica incremento de la carga natural en la conformación activa, al no observar la variación regular  $\Delta Q_{O9} < 0$ ,  $\Delta Q_{C8} < 0$  y  $\Delta Q_{O10} > 0$  con el aumento de  $\tau$  en la Tabla 10.3, es posible asumir que cambios configuracionales de  $R_1$  inducen cambios electrónicos en  $O_9=C_8-X_{10}-R_2$  los cuales evolucionan de forma tal que la distribución electrónica en la conformación activa no diste mucho de la observada en el mínimo conformacional. Esta afirmación deriva de tener en cuenta conclusiones ya mencionadas que indican que en Vpa y derivados los efectos electrónicos de  $R_2$ ,  $O_9$ ,  $C_8$  y  $X_{10}$  y la polarización de los enlaces en  $O_9=C_8-X_{10}$  dependen de como  $R_1$  interacciona con  $O_9=C_8-X_{10}$  y de la estabilización de sus efectos electrónicos con el medio.

Por otro lado, los efectos  $-Q_{R1}^{O=C-X}$ ,  $-Q_{R2}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{R1}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{R2}^{O=C-X}$  en la conformación activa y sus cambios respecto de los observados en el mínimo conformacional, se reporta en la Tabla 10.4

**Tabla 10.3:** Cargas naturales en  $O_9=C_8-X_{10}$ , átomos  $C_{R1}$ ,  $C_{R2}$  y la carga  ${}^+Q_{nX}^{\pi C=O}$  en la conformación activa de Vpa y derivados. Los cambios en la población electrónica respecto de los predichos para el mínimo en solución se indican como  $\Delta Q_{CR1}$ ,  $\Delta Q_{O9}$ ,  $\Delta Q_{C8}$ ,  $\Delta Q_{O10}$  y  $\Delta Q_{CR2}$ . Los datos se organizan en orden creciente de  $\tau$  en la conformación activa y los valores de carga se presentan en u.a.

Moléculas	$Q_{CR1}^*$	$Q_{O9}$	$Q_{C8}$	$Q_{O10}$	$Q_{CR2}^*$	${}^+Q_{nX}^{\pi C=O}$	$\Delta Q_{CR1}^*$	$\Delta Q_{O9}$	$\Delta Q_{C8}$	$\Delta Q_{O10}$	$\Delta Q_{CR2}^*$	$\Delta {}^+Q_{nX}^{\pi C=O}$
<b><math>O_9=C_8-O_{10}</math></b>												
<b>Secvpa</b>	-0.298	-0.672	0.830	-0.582	0.572	0.251	0.23	-0.34	0.21	0.41	0.02	0.00
<b>Prvpa</b>	-0.299	-0.659	0.824	-0.555	-0.044	0.243	0.25	-0.48	0.02	-0.09	-0.72	-1.72
<b>Ispvpa</b>	-0.298	-0.661	0.824	-0.556	-0.044	0.247	0.37	-0.33	0.38	0.53	-2.19	-1.70
<b>Benvpa</b>	-0.298	-0.656	0.824	-0.551	-0.063	0.229	0.25	-0.44	0.36	0.60	-1.52	-7.41
<b>Vpa</b>	-0.305	-0.667	0.814	-0.699	0.533	0.229	0.88	0.98	0.53	-1.15	135.09	-7.41
<b>Isbvpa</b>	-0.300	-0.664	0.829	-0.570	0.412	0.243	-0.13	-0.01	0.06	0.08	-0.22	1.76
<b><math>O_9=C_8-N_{10}</math></b>												
<b>Etavpd</b>	-0.284	-0.733	0.681	-0.619	-0.206	0.386	0.14	-0.12	0.62	-0.75	-3.02	18.62
<b>Bzvpd</b>	-0.283	-0.722	0.690	-0.617	-0.066	0.247	-1.34	0.01	-0.18	0.05	-4.70	-37.00
<b>Ipvpd</b>	-0.283	-0.722	0.688	-0.621	-0.043	0.331	-2.46	-0.71	0.85	-0.43	1.82	38.58
<b>Vpd</b>	-0.288	-0.728	0.672	-0.789	0.417	0.354	-0.14	0.04	0.03	-0.03	95.73	8.79
<b>Etvpd</b>	-0.284	-0.734	0.679	-0.613	-0.198	0.392	-0.02	-0.16	0.48	0.22	-0.01	-17.80
<b>Suvpd</b>	-0.292	-0.677	0.695	-0.598	0.179	0.389	1.77	-0.16	0.49	-0.04	0.54	0.00
<b>Aphvpd</b>	-0.282	-0.731	0.686	-0.616	-0.054	0.151	-0.40	0.15	0.51	-0.25	8.41	-44.64
<b>Chvpd</b>	-0.282	-0.735	0.685	-0.628	-0.035	0.429	-0.17	-0.01	0.41	-0.02	1.67	160.50
<b>Dmvpd</b>	-0.288	-0.722	0.692	-0.473	-0.376	0.380	1.27	-0.93	0.42	-0.14	4.22	*

\* El porcentaje de cambio relativo no se estima porque no se predice tal deslocalización en el mínimo conformacional.

**Tabla 10.4:** Cargas  ${}^{-}Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  ${}^{-}Q_{R_2}^{O=C-X}$ ,  ${}^{+}Q_{R_1}^{O=C-X}$  y  ${}^{+}Q_{R_2}^{O=C-X}$  en la conformación bioactiva de Vpa y derivados a nivel de teoría B3LYP/PCM/ 6-311++G\*\*(6d,10f). Los cambios en estos efectos respecto de los observados en el mínimo conformacional se indican con  $\Delta{}^{-}Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $\Delta{}^{-}Q_{R_2}^{O=C-X}$ ,  $\Delta{}^{+}Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $\Delta{}^{+}Q_{R_2}^{O=C-X}$ .

Farmacóforo	${}^{-}Q_{R_1}^{O=C-X}$	${}^{-}Q_{R_2}^{O=C-X}$	${}^{+}Q_{R_1}^{O=C-X}$	${}^{+}Q_{R_2}^{O=C-X}$	$\Delta{}^{-}Q_{R_1}^{O=C-X}$	$\Delta{}^{-}Q_{R_2}^{O=C-X}$	$\Delta{}^{+}Q_{R_1}^{O=C-X}$	$\Delta{}^{+}Q_{R_2}^{O=C-X}$
Secvpa	0.0089	0.0061	0.0458	0.0088	-511.80	-620.5	-0.25	-20.31
Prvpa	0.0554	0.0345	0.0488	0.0073	0.00	12.62	-0.09	-52.55
Ispvpa	0.0554	0.0319	0.0484	0.0104	0.18	0.08	2.42	-1.39
Benvpa	0.0562	0.0289	0.0496	0.0090	1.61	4.01	3.94	-2.52
Vpa	0.0600	0.0019	0.0453	0.0095	-1.57	-11.80	10.16	-13.91
Isbvpa	0.0547	0.0402	0.0491	0.0092	0.00	-1.64	0.32	-0.19
Etavpd	0.0602	0.0421	0.0437	0.0210	4.94	5.91	3.70	-6.08
Bzvpd	0.0577	0.0415	0.0431	0.0194	-0.89	-18.10	-2.84	-5.81
Ipvpd	0.0595	0.0421	0.0427	0.0228	-0.25	0.71	4.37	0.78
Vpd	0.0620	0.0011	0.0406	0.0091	1.86	0.00	0.19	0.06
Etvpd	0.0601	0.0398	0.0441	0.0218	2.50	0.10	3.41	-1.08
Suvpd	0.0561	0.2461	0.0428	0.0182	-2.95	0.07	-2.03	-2.23
Aphvpd	0.0565	0.0473	0.0416	0.0215	-2.69	9.23	-2.43	11.31
Chvpd	0.0598	0.0399	0.0439	0.0144	0.57	2.30	2.49	-39.24
Dmvpd	0.0614	0.0749	0.0451	0.0321	3.10	0.10	6.32	16.54

Teniendo en cuenta que la conformación de la cadena propílica de  $R_1$  en las conformaciones activas no es muy diferente una de otra en los distintos derivados (ver Tabla 10.1), las irregularidades en el cambio de los valores  ${}^{-}Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $\Delta{}^{-}Q_{R_1}^{O=C-X}$  y  $\Delta{}^{+}Q_{R_1}^{O=C-X}$  a lo largo de la serie se asumen indicativo de lo antes mencionado: el estado de equilibrio que alcanza la densidad electrónica en la región polar del Vpa y derivados depende de cómo  $R_2$  y los átomos en  $O_9=C_8-X_{10}$  ajustan sus propiedades para que la distribución electrónica no diste mucho de la observada en el mínimo.

A partir de estos resultados consideramos que será interesante analizar en investigaciones futuras la evolución de los cambios electrónicos en el fragmento  $O_9=C_8-X_{10}-R_2$  con los cambios configuracionales de  $R_1$ .

Habiendo determinado las propiedades estéreo-electrónicas de la conformación activa considerada la más eficiente para un apropiado docking [3,4], en la próxima sección se presenta un análisis de relación estructura-actividad correlacionando la información disponible con la actividad farmacológica reportada en la literatura [1,2].

### 10.3. PROPUESTA DE RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD

Teniendo en cuenta que dos o más moléculas exhiben actividad biológica similar si ellas comparten ciertas propiedades químicas/fisicoquímicas y bajo el supuesto de que la actividad de Vpa y derivados se inicia a través de interacciones electrostáticas entre el grupo C=O y el sitio activo del receptor [5-7], diferencias en el patrón de distribución de carga natural en la región O<sub>9</sub>=C<sub>9</sub>-X<sub>10</sub> observadas en la Tabla 10.3 nos llevó a proponer que se puede obtener con la funcionalización a amidas y esteres de Vpa dos tipos de ligandos anticonvulsivos.

**Tabla 10.5:** Actividad antiMES (P.I) y cargas naturales en O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub> predichas para la conformación activa de Vpa y derivados. Los datos se organizan en orden creciente de Q<sub>O9</sub>.

Moléculas	P.I.*	Q <sub>O9</sub>	Q <sub>C8</sub>	Q <sub>X10</sub>
Chvpd	17	-0.735	0.685	-0.628
Etvpd	5	-0.734	0.679	-0.613
Etavpd	-	-0.733	0.681	-0.619
Aphvpd	-	-0.731	0.686	-0.616
Vpd	2.9	-0.728	0.672	-0.789
Dmvpd	2.9	-0.722	0.692	-0.473
Ipvpd	2.6	-0.722	0.684	-0.621
Bzvpd	-	-0.722	0.690	-0.617
Suvpd	19	-0.677	0.695	-0.598
Secvpa	-	-0.672	0.830	-0.582
Vpa	1	-0.667	0.814	-0.699
Isbvpa	-	-0.664	0.829	-0.570
Ispvpa	-	-0.661	0.824	-0.556
Prvpa	< 1	-0.659	0.824	-0.555
Benvpa	-	-0.656	0.824	-0.551

\*P.I.(Índice protector): TD50<sup>(1)</sup>/ED50<sup>(2)</sup>, calculado para el ensayo MES.

<sup>(1)</sup> TD50 (dosis tóxica media): Cantidad de una sustancia que provoca un efecto tóxico sobre un organismo.

<sup>(2)</sup> ED50 (dosis efectiva media): Cantidad de una sustancia que produce el efecto deseado en el 50% de la población ensayada.

Correlacionando las cantidades  $Q_{O_9}$ ,  $Q_{C_8}$  y  $Q_{X_{10}}$  con datos de actividad anticonvulsiva disponible y organizando esta información según aumento de  $Q_{O_9}$  (ver Tabla 10.5) se puede observar en algunos derivados que  $|Q_{O_9}| > |Q_{C_8}| > |Q_{X_{10}}|$  (Chvpd, Etvpd) mientras en otros se predice que  $|Q_{C_8}| > |Q_{O_9}$  y  $Q_{X_{10}}|$  (Suvpd, Vpa).

De estas observaciones y considerando a los valores de carga natural como descriptores de la naturaleza de la interacción del grupo  $O_9=C_8-X_{10}$  con el sitio específico del receptor se concluye que los derivados con destacada actividad antiMES son aquellos que tienen:

- **Una función  $O_9=C_8-X_{10}$  casi coplanar ( $1 < \tau < 2.5$ ) con sus dos centros donores de electrones ( $C_8=O_9$  y  $>X:_{10}$ ) moderadamente reactivos hacia el ataque electrofílico.** Una región polar de estas características se supone aquella con  $|Q_{O_9}|$  y  $|Q_{X_{10}}| > |Q_{C_8}|$  ó  $|Q_{O_9}| > |Q_{C_8}| > |Q_{X_{10}}|$ . Esta distribución electrónica se identificó en amidas con sustituyentes cuyos efectos inductivos y/o conjugativos estabilizan la concentración de carga sobre los átomos electronegativos de la región polar y activan moderadamente la reactividad del átomo  $C_8$  hacia el ataque nucleofílico.

En la Tabla 10.3 se puede ver que la Vpd y derivados con un sustituyente cíclico ( $-C_6H_{12}$ , Chvpd) ó un grupo alquilo moderadamente atractor de electrones ( $-C_2H_5$ , Etvpd) presentan una distribución electrónica en la región polar que se ajusta con lo formulado como comportamiento general.

- **Una función  $O_9=C_8-X_{10}$  casi coplanar con moderada reactividad hacia el ataque nucleofílico y baja reactividad hacia el ataque electrofílico.** Un esqueleto  $O_9=C_8-X_{10}$  con estas características se supone aquél con  $|Q_{C_8}| > |Q_{O_9}|$  y  $|Q_{X_{10}}|$  y se obtiene con la funcionalización a ester o a partir de amidas secundarias con una región polar formando parte de un sistema conjugado extendido con  $R_2$  (Suvpd). Es interesante destacar la modulación de la reactividad del grupo amida como electrófilo en Suvpd. En esta estructura la resonancia entre la región polar y  $R_2$  se debe a la incorporación de un sustituyente ( $-C_6H_4-SO_2NH_2$ ) con capacidad para orientarse coplanar a la función  $O_9=C_8-N_{10}$  y a la presencia del grupo atractor de electrones  $-SO_2$  en  $R_2$ .

De las formulaciones precedentes es posible derivar que la actividad antiMES en el Vpa y derivados está principalmente modulada por el grado de polarización de la región  $O_9=C_8-X_{10}$ . A partir de esta afirmación y tomando como valores de referencias las cantidades  $Q_{C_8}$ ,  $Q_{O_9}$  y  $Q_{X_{10}}$  de Vpa en la Tabla 10.3, se puede interpretar el perfil farmacológico:  $Suvpd [P.I=19] > Chvpd [P.I=17] > Etpvd [P.I=5] > Dmvpd [P.I=2.9] \cong Vpd [P.I=2.9] > Ipvpd [P.I=2.6] > Vpa [P.I=1] > Prvpa [P.I < 1]$  como sigue:

- La baja actividad antiMES del Vpa podría estar relacionada con una región polar bastante reactiva hacia el ataque nucleofílico ( $Q_{C_8, Vpa} > Q_{C_8, Suvpd}$ )
- El importante incremento de la actividad antiMES de la Suvpd podría ser debido a la significativa desactivación del esqueleto  $O_9=C_8-N_{10}$  hacia el ataque nucleofílico ( $Q_{C_8, Suvpd} < Q_{C_8, Vpa}$ )
- La Vpd es mas activa que el Vpa porque presenta un esqueleto  $O_9=C_8-X_{10}$  con sus centros donores de electrones moderadamente reactivos hacia el ataque electrofílico ( $Q_{O_9, Vpd} > Q_{O_9, Vpa}$ ,  $Q_{O_{10}, Vpd} > Q_{O_{10}, Vpa}$ ). El cambio funcional de la unidad  $>O_{10}$ : por  $>N_{10}$ : promueve la concentración de carga sobre los átomos electronegativos de la region polar en Vpd y activan moderadamente la reactividad del átomo  $C_8$  hacia el ataque nucleofílico [ $Q_{C_8, Vpd} \ll Q_{C_8, Vpa}$ ]
- Amidas con un enlace  $C_8=O_9$  de polaridad comparable a Vpd ( $Dmvpd$ ,  $Ipvpd$ ; [ $(Q_{O_9}, Q_{C_8})_{Dmvpd, Ipvpd} \sim (Q_{O_9}, Q_{C_8})_{Vpd}$ ]) serán tan activas como la Vpd en el ensayo MES. En este caso la desactivación moderada de la reactividad del átomo  $>N_{10}$ : hacia el ataque electrofílico ( $Q_{N_{10}, Vpd} > Q_{N_{10}, Dmvpd, Ipvpd}$ ) no parece ser importante sobre la acción farmacológica.
- La mayor actividad antiMES de la Etpvd respecto de la observada en Vpd podría estar relacionada con el hecho de presentar una unidad  $C_8=O_9$  moderadamente mas reactiva hacia el ataque nucleofílico [ $(Q_{C_8})_{Etpvd} > (Q_{C_8})_{Vpd}$ ]
- La razón del incremento de la actividad de Chvpd respecto de la observada para Etpvd podría deberse en parte a la moderada activación de la unidad  $C_8-X_{10}$  al ataque electrofílico [ $(Q_{C_8}, Q_{N_{10}})_{Chvpd} > (Q_{C_8}, Q_{N_{10}})_{Etpvd}$ ].

Respecto de la actividad anticonvulsiva de los esteres de Vpa, para el Prvpa se ha reportado que existen dos picos de máximo efecto en el ensayo MES después de la aplicación intraperitoneal de la droga en ratones albinos adultos (25-31 gr.) [1]: en el intervalo [15,30] min. y otro después de las 4 horas de la administración. En este trabajo se reportó que los resultados farmacológicos indican la existencia de dos especies

químicas capaces de proteger de las convulsiones inducidas en el ensayo MES. En efecto, bajo la suposición de que los dos máximos corresponden a la protección debida al ester y a la del ácido obtenido de la hidrólisis *in vivo* del ester respectivamente, de esta interpretación solo se concluyó que el Prvpa muestra por si mismo un efecto anticonvulsivo temprano menor al observado en Vpa y Vpd. Al respecto no fue reportada aún ninguna explicación sobre la disminución de la potencia del Prvpa como droga antiMES.

A partir de los datos en la Tabla 10.5 que muestran al Prvpa con una función  $O_9=C_8-O_{10}$  preferentemente reactiva hacia el ataque nucleofílico ( $|Q_{C_8}| > |Q_{O_9}|$  y  $|Q_{X_{10}}|$ ), es posible interpretar que la baja actividad anticonvulsiva de este derivado podría estar relacionada con la mayor reactividad del centro  $C_8$  hacia dicho ataque en comparación con la predicha para el Vpa ( $Q_{C_8,Prvpa} > Q_{C_8,Vpa}$ ). Esta interpretación deriva de nuestro supuesto acerca de que la optimización de la actividad antiMES se consigue en derivados con un  $C_8$  de moderada reactividad hacia el ataque nucleofílico ( $0.670 < Q_{C_8} < 0.695$ ).

Desde esta perspectiva y tomando como valores de referencias las cantidades  $Q_{C_8}$ ,  $Q_{O_9}$  y  $Q_{X_{10}}$  en Chvpd y Suvpd de la Tabla 10.3 es posible predecir, analizando la distribución de carga de la región polar en los derivados de actividad desconocida que:

- el índice de protección antiMES de la Etavpd y la Aphvpd estará en el rango [2.9;5]. Esta suposición surge de observar que los valores de carga en la región polar son intermedios entre los observados en Vpd y Etpvd,
- la actividad antiMES de Bzvpd será cercana a 2.6 dado que  $(Q_{O_9}, Q_{N_{10}})_{Bzvpd} \sim (Q_{O_9}, Q_{N_{10}})_{Ipvpd}$
- en los esteres es posible inferir a partir de la tendencia  $Q_{O_9,Suvpd} > Q_{O_9,Vpa}$  y  $Q_{N_{10},Suvpd} < Q_{O_{10},Vpa}$  en la Tabla 10.5 que:
  - el Secvpa probablemente sea menos activo que el Vpa porque  $Q_{C_8,Secvpa} > Q_{C_8,Vpa}$ . Ahora, por ser la función  $O_9=C_8-X_{10}$  en Secvpa algo mas polar que la predicha para el Prvpa, probablemente este sea algo mas activo que el Prvpa .
  - Ispvpa, Benvpa e Isbvpa probablemente manifiesten un perfil farmacológico antiMES similar al determinado para el Prvpa en los primeros 30 minutos del ensayo farmacológico por presentar una función  $O_9=C_8-X_{10}$  de polaridad similar a la predicha para Prvpa.

De las relaciones estructura-actividad con cargas atómicas que suponen al Vpa y derivados en interacción con un sitio receptor via interacciones no-covalentes, en la próxima sección avanzamos buscando corroborar tales formulaciones a partir de datos provenientes del cálculo de potenciales electrostáticos moleculares  $V(r)$  y de reactividad de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT). En particular y según lo presentado en la sección 2.3 del Capítulo 2, combinando los valores de  $V(r)$  y de la función de Fukui [ $f^-(r)$ ] se describe la acción del Vpa y derivados en procesos actuando como electrófilo/nucleófilos con algún grado de transferencia de carga electrónica.

#### **10.4. POTENCIAL ELECTROSTÁTICO MOLECULAR E ÍNDICES DE REACTIVIDAD GLOBAL Y LOCAL DE LA DFT EN VPA Y DERIVADOS.**

Estas propiedades se calcularon usando funciones de onda a nivel B3LYP/PCM/6-31G\*\*. A este nivel de cálculo los formalismos basados en la evaluación de propiedades de reactividad local y las energías de los orbitales moleculares de fronteras son confiables [8-9].

Teniendo en cuenta que el potencial electrostático molecular [ $V(r)$ ] es confiable y predictivo para el análisis del comportamiento de sistemas químicos en interacciones intermoleculares principalmente de naturaleza no-covalente (enlace de hidrógeno), en la Tabla 10.6 se resume el rango de valores  $V(r)$  observados en la región polar y alifática en la conformación activa de Vpa y derivados. Estos datos corresponden a la escala de potencial electrostático que deriva de graficar valores de  $V(r)$  sobre una superficie de densidad electrónica a  $\rho(r)=0.001$  u.a. (Ver Figura 10.1.S en el Anexo III, Capítulo 12).

Según nuestros cálculos, en la región polar valores mínimo de  $V(r)$  en Vpa y derivados abarcan el rango  $[-0.117_{(Bzvpd)}, -0.078_{(Isbvpa)}]$  u.a.. Los valores de  $V(r)$  máximo en esta región abarcan el intervalo  $[-0.058_{(Dmvpd)}, -0.033_{(Suvpd)}]$  u.a. (Tabla 10.6).

Sobre los valores de  $V(r)$  en la porción alifática del Vpa y derivados ( $R_1$  y  $R_2$ ) mientras el  $V(r)$  presenta valores en el rango  $[-0.050_{(Dmvpd)}, -0.024_{(Suvpd)}]$  u.a.. en la zona donde se ubican los átomos de C, los  $V(r)$  para los H se predicen positivos con valores en el rango  $[-0.002_{(Prvpa)}, -0.045_{(Suvpd)}]$ .

Respecto de los  $V(r)$  positivos sobre las distintas superficies moleculares,  $[0.02_{(Prvpa)}, 0.08_{(Suvpd)}]$  u.a.; en Vpa y Vpd estos se localizan alrededor del átomo de H en las funciones  $-OH$  y  $-NH_2$ . En las amidas secundarias los puntos de máximo  $V(r)$  se

predicen alrededor del enlace N<sub>10</sub>-H mientras en esteres y la amida terciaria Dmvpd, el V(r) es una máximo local sobre los enlaces C-H del sustituyente acilo vicinal al C<sub>8</sub>=O<sub>9</sub>.

**Tabla 10.6:** Datos de potencia antiMES (P.I.) versus rango de valores de V(r) en **A)** O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub> susceptibles de ataque electrofílico, **B)** sobre R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> y **C)** describiendo regiones susceptibles al ataque nucleofílico

Moléculas	P.I.	A)		B)		C)	
		V(r) en O <sub>9</sub> =C <sub>8</sub> -X <sub>10</sub>		V(r) en R <sub>1</sub> y R <sub>2</sub>		V(r) región nucleofílica	
<b>Bzvpd</b>	-	-0.117	-0.057	-0.048	0.012	0.021	0.055
<b>Aphvpd</b>	-	-0.116	-0.054	-0.045	0.002	0.025	0.061
<b>Etvpd</b>	5	-0.115	-0.052	-0.043	0.020	0.029	0.064
<b>Vpd</b>	2.9	-0.113	-0.047	-0.038	0.024	0.033	0.068
<b>Chvpd</b>	17	-0.113	-0.055	-0.047	0.011	0.019	0.052
<b>Dmvpd</b>	2.9	-0.112	-0.058	-0.050	0.003	0.010	0.041
<b>Ipvpd</b>	2.6	-0.112	-0.054	-0.045	0.015	0.024	0.058
<b>Etavpd</b>	-	-0.110	-0.052	-0.044	0.015	0.023	0.056
<b>Suvpd</b>	19	-0.094	-0.033	-0.024	0.036	0.045	0.079
<b>Ispvpa</b>	-	-0.088	-0.049	-0.043	-0.003	0.002	0.025
<b>Prvpa</b>	<1	-0.088	-0.050	-0.045	-0.007	-0.002	0.019
<b>Benvpa</b>	-	-0.087	-0.048	-0.042	-0.004	0.002	0.024
<b>Vpa</b>	1	-0.082	-0.035	-0.028	0.019	0.025	0.052
<b>Secvpa</b>	-	-0.080	-0.043	-0.038	-0.001	0.004	0.025
<b>Isbvpa</b>	-	-0.078	-0.040	-0.034	0.005	0.010	0.032

En particular, el rango de valores de V(r) en el grupo funcional O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub> de la Tabla 10.6 lo describen como una región donde hay una concentración asimétrica de carga eléctrica consecuencia de la presencia de átomos electronegativos y sus pares de electrones de no enlace. Los mínimos y máximos negativos de V(r) indican dos regiones susceptibles al ataque electrofílico. Los puntos que rodean al enlace C<sub>8</sub>=O<sub>9</sub> presentan el mínimo valor de V(r) e indican sitios primarios de ataque electrofílico: sitio rico en electrones y es hacia donde se orientaría en un principio un reactivo electrófilo de acercarse a cada derivado en la serie (ver Figura 10.1.S).

En esteres y Vpa una segunda región de bajo V(r) se dispone anti al enlace C<sub>8</sub>=O<sub>9</sub>. Los puntos de este sitio se consideran sitios secundario de ataque electrofílico y se localizan alrededor del O<sub>10</sub> correspondientes a sus electrones de no enlace (Ver Figura 10.1.S.a).

En amidas, el sitio secundario de ataque electrofílico describe los electrones de no enlace del N y se localiza perpendicular al plano del esqueleto O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub>.

Como  $V_s(r)$  se basa en una distribución de carga eléctrica estática media, a partir de estos datos no se puede derivar nada respecto de la reactividad y selectividad de los sitios en  $O_9=C_8-X_{10}$  [10]. Sin embargo de la correlación con datos de actividad antiMES de la Tabla 10.6, al observar que estructuras más activas que el Vpa presentan mínimos de  $V_s(r)$  más profundos que este, se puede derivar que las mejoras en la actividad antiMES de los derivados del Vpa podría estar relacionada con un incremento en la densidad electrónica del grupo carbonilo en la función  $O_9=C_8-X_{10}$ .

Respecto de los descriptores de reactividad del formalismo de la DFT estos fueron estimados usando la metodología de R. Contreras et al [9] con Vpa y derivados en su conformación activa. Los índices  $\mu$ ,  $\eta$ ,  $\omega$  y las funciones de Fukui sobre los átomos en  $O_9=C_8-X_{10}$  ( $f^-$  y  $f^+$ ) se resumen en la Tabla 10.7.

**Tabla 10.7:** Datos de potencia antiMES versus valores de potencial químico ( $\mu$ ), dureza ( $\eta$ ), electrofilia ( $\omega$ ) y funciones de Fukui  $f^-$  y  $f^+$  indicando reactividad hacia el ataque electrofílico y nucleofílico en la región  $O_9=C_8-X_{10}$  de Vpa y derivados en su conformación activa.

Molécula	P.I	$\mu$	$\eta$	$\omega$	$f^-_{O9}$	$f^+_{C8}$	$f^-_{X10}$
<b>Prvpa</b>	> 1	-3.80	7.61	0.95	0.65	0.55	0.08
<b>Suvpd</b>	19.00	-3.78	5.28	1.35	0.10	0.12	0.24
<b>Isbvpa</b>	-	-3.60	7.48	0.86	0.57	0.53	0.07
<b>Benvpa</b>	-	-3.56	6.43	0.98	0.08	0.01	0.02
<b>Secvpa</b>	-	-3.55	7.41	0.85	0.58	0.54	0.07
<b>Ispvpa</b>	-	-3.54	7.60	0.83	0.66	0.54	0.08
<b>Vpa</b>	1.00	-3.51	7.64	0.81	0.68	0.54	0.09
<b>Bzvpd</b>	-	-3.33	6.06	0.92	0.08	0.01	0.07
<b>Aphvpd</b>	-	-3.29	6.37	0.85	0.22	0.02	0.16
<b>Ipvpd</b>	2.60	-2.99	7.46	0.60	0.61	0.50	0.11
<b>Vpd</b>	2.90	-2.89	7.54	0.55	0.72	0.53	0.04
<b>Dmvpd</b>	2.90	-2.89	7.20	0.58	0.34	0.50	0.47
<b>Etvpd</b>	5.00	-2.84	7.49	0.54	0.65	0.50	0.12
<b>Chvpd</b>	17.00	-2.81	7.43	0.53	0.56	0.50	0.20
<b>Etavpd</b>	-	-2.67	7.06	0.50	0.06	0.50	0.07

Recordando que para una molécula en estado de equilibrio  $\mu$  describe la tendencia al escape de electrones,  $\eta$  la resistencia a la transferencia de carga y  $\omega$  la tendencia del sistema a aceptar electrones desde un donador genérico, el ordenamiento de la serie según

incremento de  $\mu$  ha permitido reconocer que la funcionalización a amidas y esterés del Vpa deriva en estructuras con diferenciada capacidad para el intercambio de electrones con el medio.

En efecto, dado que  $\mu_{\text{Suvpd,esteres}} < \mu_{\text{Vpa}}$  y  $\omega_{\text{Suvpd,esteres}} > \omega_{\text{Vpa}}$  los derivados Suvpd y esterés se predicen más reactivos como agentes electrófilos que el Vpa. Esta descripción se corresponde con la formulada en la sección precedente y caracteriza a estos derivados con una función  $\text{O}_9=\text{C}_8\text{-X}_{10}$  moderadamente electrofílica.

Similarmente para estructuras con una función  $\text{O}_9=\text{C}_8\text{-N}_{10}$  moderadamente nucleofílica según análisis de cargas naturales (Vpd y análogos); estos se predicen con valores de  $\mu$  y  $\omega$  menores al del Vpa, Este comportamiento confirma nuestros supuestos acerca de la capacidad de estos derivados como reactivos nucleofílicos.

En relación con los valores de actividad, observar la disminución de los valores de  $\eta$  en Suvpd y Chvpd respecto de los predichos para Vpa. Esta tendencia que en otras palabras indica mejora de la actividad antiMES con la disminución de  $\eta$ , se interpreta destacando que el Vpa y derivados, al actuar como droga antiMES, interacciona con el receptor intercambiando electrones. Al respecto y dado que  $\eta_{\text{Vpa}} > \eta_{\text{Chvpd}} > \eta_{\text{Suvpd}}$  se puede enunciar que un derivado (sea electrofílico o nucleofílico) será más activo que el Vpa si su resistencia al intercambio de electrones con el medio es baja.

Respecto de los valores de  $f^-$  y  $f^+$  se debe observar la relación de cambio  $f^-_{\text{O}_9,\text{Suvpd}}, f^+_{\text{C}_8,\text{Suvpd}} \ll f^-_{\text{O}_9,\text{Vpa}}, f^+_{\text{C}_8,\text{Vpa}}$ . Esta tendencia confirma la mejora en la reactividad como agentes electrófilos de la Suvpd y la optimización de la actividad antiMES a partir de la activación moderada de  $\text{C}_8$  hacia el ataque nucleofílico. Por el contrario, la moderada activación de la reactividad de  $\text{O}_9$  hacia el ataque electrofílico en Vpd ( $f^-_{\text{O}_9,\text{Vpd}} > f^-_{\text{O}_9,\text{Vpa}}$ ) ó la activación moderada de  $\text{N}_{10}$  hacia este mismo ataque en Chvpd ( $f^-_{\text{N}_{10},\text{Chvpd}} > f^-_{\text{N}_{10},\text{Vpd}}$ ) confirma la reactividad como agentes nucleofílicos moderados presupuesta a partir de valores de carga naturales en la sección 10.3.

En particular sobre la molécula Suvpd, se debe destacar que consideramos a la función  $\text{O}_9=\text{C}_8\text{-N}_{10}$  como la más reactiva de la molécula en comparación con la reactividad del grupo  $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$ . Esto surge de observar que la selectividad hacia el ataque electrofílico/nucleofílico del  $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$  es menor que la observada para el grupo  $\text{O}_9=\text{C}_8\text{-N}_{10}$  ( $f^{\pm}_{\text{O}_9=\text{C}_8\text{-N}_{10}} > f^{\pm}_{-\text{SO}_2\text{-NH}_2}$ , ver Tabla 10.8). Además, dado los valores de  $f^- > f^+$  en  $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$  reconocemos a este grupo funcional como una unidad donora de electrones.

**Tabla 10.8:** Selectividad por el ataque electrofílico/nucleofílico de los átomos en el grupo -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>

-SO <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	$f^-$	$f^+$
<b>S</b>	0.0082	0.0648
<b>O</b>	0.0175	0.0106
<b>O</b>	0.0158	0.0121
<b>N</b>	0.014	0.0072

En relación con los valores de actividad se debe observar el incremento de  $f^-_{X_{10}}$  hacia los derivados con mayor P.I ( $f^-_{X_{10}} > 0.2$  en Chvpd, Suvpd) y la reducida actividad de la Dmvpd donde  $f^-_{X_{10}} = 0.4$ . Esta tendencia que en otras palabras indica mejora de la actividad antiMES con la activación moderada del carácter básico de X<sub>10</sub> se puede interpretar pensando que, una vez en el sitio activo, el Vpa y derivados dispara una sucesión de fenómenos bioquímicos que supone interacciones ácido/base blandas donde estos derivados como ligandos antiMES actúan como donores moderado de electrones.

Sobre el efecto moderado como base blanda de los derivados del Vpa es dable observar que la funcionalización a amida terciaria de la Vpd no derivará en mejores ligando antiMES en la medida en que la unidad X<sub>10</sub> resulte excesivamente básica.

Desde esta perspectiva y con todo el conocimiento adquirido en este capítulo se propone que durante el proceso de reconocimiento droga-receptor, el Vpa y derivados son atraídos hacia el sitio activo via interacciones no-covalentes. Una vez en el sitio activo pensamos que la manifestación de la actividad antiMES del Vpa y derivados implica una sucesión de fenómenos bioquímicos que supone interacciones ácido/base blandas las cuales actúan como donores moderados de electrones.

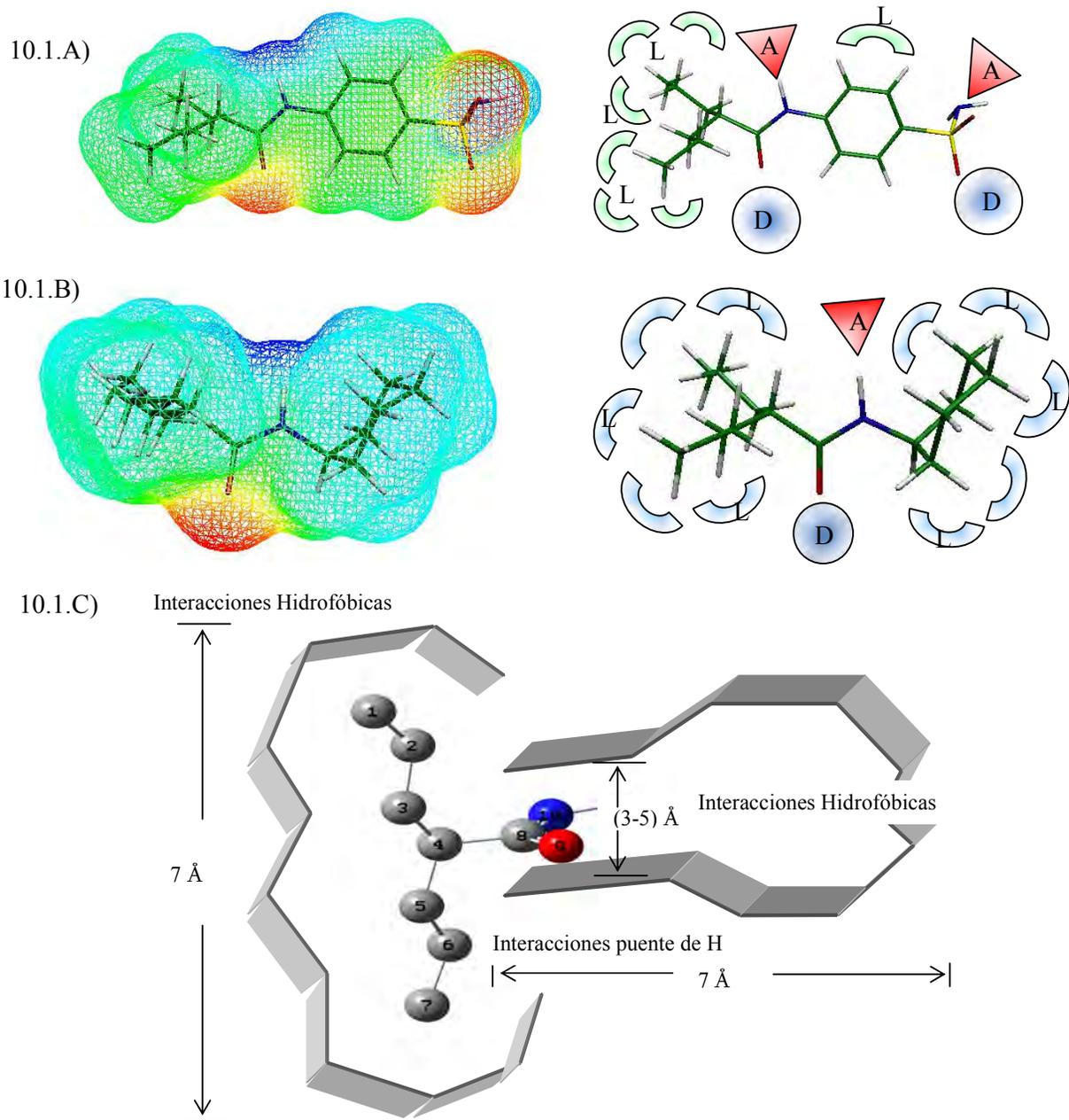
De las interpretación y conclusiones en esta tesis es posible derivar que el diseño de un ligando antiMES potente a partir del Vpa plantea el control de los efectos electrónicos de los alrededores sobre la polarización de la función O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-O<sub>10</sub> en el sentido de aumentar moderadamente su reactividad como nucleófilo/electrófilo débil. Desde esta perspectiva es importante resaltar el rol de los efectos hiperconjugativos o polares adicionales de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> en la modulación de los efectos electrónicos como donador de electrones de las unidades C<sub>8</sub>=O<sub>9</sub> y X<sub>10</sub>. Además, y según lo discutido en el Capítulo 8, es necesario tener en cuenta que los efectos electrónicos adicionales de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> dependen de la naturaleza electrónica de X<sub>10</sub> y del medio.

## 10.5. MODELADO DE SITIOS ACTIVOS HIPOTÉTICO EN UN RECEPTOR DE LIGANDOS ANTIMES

Dado que a la fecha no hay datos estructurales del complejo droga-receptor del Vpa, de la información reunida en esta tesis indicando que con la funcionalización a amida y esterés del Vpa se puede derivar dos tipos diferentes de ligandos, es posible inferir que el receptor de estos ligando es de estructura multicéntrica con al menos dos sitios de fijación activos [11]

Del patrón electrostático de las moléculas de mayor actividad antiMES (Chvpd y Suvpd) derivamos una representación gráfica de zonas complementarias que consideramos se corresponden con la estereoespecificidad del sitio activo de un ligando electrofílico y nucleofílico en el receptor. Además, asumimos que la especificidad y selectividad de la acción anticonvulsiva depende de cómo se ocupen las zonas complementarias de las moléculas más activas en el ensayo MES (Chvpd y Suvpd)

De la información disponible, interpretamos que la porción polar nucleofílica o electrofílica casi planar de los derivados del Vpa ingresa a una región también planar en el receptor enganchándose a residuos donores y aceptores de enlace de H (D y A) a través del enlace N-H y los pares de electrones de no enlace de los átomos O<sub>9</sub>, X<sub>10</sub> en un espacio de dimensiones en el rango [2-5] Å. A esta estereoespecificidad de la región polar se acopla la de los sitios donde se ensamblará el grupo valproilo y el sustituyente acilo vía fuerzas dispersivas (L) los cuales se presumen de dimensiones comparable a la del resto valproilo y el p-bencenosulfonamida [7 Å].



**Figura 10.1:** Sitios hipotéticos de un receptor de Vpa y derivados actuando como A) ligando electrofílico y B) ligando nucleofílico. C) Dimensiones del sitio activo a ser ocupada por la región polar y la porción hidrofóbica del sustituyente valproilo y acilo de fármacos antiMES derivados del Vpa.

## 10.6. CONCLUSIONES RELEVANTES:

El estudio de las propiedades estructurales y electrónicas en solución de la conformación activa de Vpa y derivados según especificaciones del patrón farmacofórico antiMES descrito en la sección 2.4.A del Capítulo 2, permitió explicar los motivos de la mejora de la actividad biológica en derivados del Vpa con la funcionalización a amida, el diferenciado perfil farmacológico en la serie y modelar un sitio activo de un receptor hipotético de estos compuestos como drogas antiMES

Por ajuste de la conformación de los diedros  $\delta_{C1-C2-C3-C4}$ ,  $\delta_{C2-C3-C4-C8}$  y  $\delta_{C3-C4-C8=O9}$  en las estructuras de mínima energía en solución a una con una conformación de partida igual a  $-64^\circ$ ,  $-152^\circ$  y  $-180^\circ$ , optimizaciones a nivel B3LYP/PCM/6-31+G\*\*, cálculo de funciones de onda a nivel de teoría B3LYP/PCM/6-311++G\*\* (6d, 10f) y B3LYP/PCM/6-31G\*\* y de correlaciones entre propiedades estéreo-electrónicas estimadas con actividad farmacológica reportada en la literatura [1,2] encontramos:

- Que las estructuras finales presentan una conformación cercana a la bioactiva: los valores de los diedros  $\delta_{C1-C2-C3-C4}$ ,  $\delta_{C2-C3-C4-C8}$ ,  $\delta_{C3-C4-C8=O9}$  no distan mucho de los valores teóricos ( $0.6^\circ \leq |\Delta(-180^\circ), \Delta(-152^\circ) \text{ y } \Delta(-64^\circ)| \leq 23.3^\circ$ )
- Que tales conformaciones son menos estables que los isómeros que se identificaron como mínimos en solución ( $\Delta E > 0 \text{ KJ.mol}^{-1}$ ) y que por ser  $0.41 \text{ KJ.mol}^{-1} \leq \Delta E \leq 7.04 \text{ KJ.mol}^{-1}$  se puede afirmar que a temperatura ambiente todos los derivados del Vpa pueden adoptar la conformación bioactiva según el modelo farmacofórico.
- Que en la conformación activa las variables  $\tau$ ,  $\chi_C$ ,  $\chi_X$ ,  $r_{C8=O9}$ ,  $r_{C8-X10}$ , tampoco se relacionan según el modelo de resonancia de Pauling y el orden de distorsión de la planaridad es diferente al indicado para el mínimo conformacional.
- Que cambios en los valores de cargas naturales en la región polar y átomos vicinales ( $C_{R1}$  y  $C_{R2}$ ), junto a la carga del efecto  $n_{X10} \rightarrow \pi^*_{C=O}$  en la conformación activa no se pueden racionalizar a partir del modelo de resonancia de Pauling
- Que los cambios de  $^-Q_{R1}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{R1}^{O=C-X}$ ,  $\Delta^-Q_{R1}^{O=C-X}$  y  $\Delta^+Q_{R1}^{O=C-X}$  indican que cambios configuracionales de  $R_1$  inducen cambios en los efectos electrónicos del fragmento  $O_9=C_8-X_{10}-R_2$  respecto de los observados en el mínimo en solución. En esta investigación asumimos que los efectos electrónicos del grupo  $O_9=C_8-X_{10}-R_2$  evolucionan de forma tal que la distribución electrónica en la conformación activa no diste mucho de la observada en el mínimo conformacional.

De las diferencias observadas en el patrón de distribución de carga natural en la región  $O_9=C_9-X_{10}$  asumimos que del Vpa se puede obtener dos tipos de ligandos anticonvulsivos. De correlaciones de las cantidades  $Q_{O_9}$ ,  $Q_{C_8}$  y  $Q_{X_{10}}$  con datos de actividad anticonvulsiva se concluyó que los derivados con destacada actividad antiMES son aquellos que tienen:

- Una función  $O_9=C_8-X_{10}$  casi coplanar ( $1 < \tau < 2.5$ ) con sus dos centros donores de electrones ( $C_8=O_9$  y  $>X_{10}$ ) moderadamente reactivos hacia el ataque electrofílico ó,
- Una función  $O_9=C_8-X_{10}$  casi coplanar con moderada reactividad hacia el ataque nucleofílico y baja reactividad hacia el ataque electrofílico.

A partir de estas formulaciones y tomando como valores de referencias las cantidades  $Q_{C_8}$ ,  $Q_{O_9}$  y  $Q_{X_{10}}$  de Vpa, interpretamos el perfil farmacológico Suvpd [P.I=19] > Chvpd [P.I=17] > Etvpd [P.I=5] > Dmvpd [P.I=2.9]  $\cong$  Vpd [P.I=2.9] > Ipvpd [P.I=2.6] > Vpa [P.I=1] > Prvpa [P.I < 1] como sigue:

- La baja actividad antiMES del Vpa podría estar relacionada con una región polar bastante reactiva hacia el ataque nucleofílico ( $Q_{C_8,Vpa} > Q_{C_8,Suvpd}$ )
- El importante incremento de la actividad antiMES de la Suvpd podría ser debido a la significativa desactivación del esqueleto  $O_9=C_8-N_{10}$  hacia el ataque nucleofílico ( $Q_{C_8,Suvpd} < Q_{C_8,Vpa}$ )
- La Vpd es más activa que el Vpa porque presenta un esqueleto  $O_9=C_8-X_{10}$  con sus centros donores de electrones moderadamente reactivos hacia el ataque electrofílico ( $Q_{O_9,Vpd} > Q_{O_9,Vpa}$ ,  $Q_{O_{10},Vpd} > Q_{O_{10},Vpa}$ ) y por que el cambio funcional  $>O_{10}$ : por  $>N_{10}$ : activa moderadamente la reactividad del átomo  $C_8$  hacia el ataque nucleofílico [ $Q_{C_8,Vpd} \ll Q_{C_8,Vpa}$ ]
- Amidas con un enlace  $C_8=O_9$  de polaridad comparable a Vpd (Dmvpd, Ipvpd; [ $(Q_{O_9}, Q_{C_8})_{Dmvpd, Ipvpd} \sim (Q_{O_9}, Q_{C_8})_{Vpd}$ ]) serán tan activas como la Vpd en el ensayo MES.
- La mayor actividad antiMES de la Etvpd respecto de la observada en Vpd podría estar relacionada con el hecho de presentar una unidad  $C_8=O_9$  moderadamente más reactiva hacia el ataque electrofílico [ $(Q_{O_9}, Q_{C_8})_{Etvpd} > (Q_{O_9}, Q_{C_8})_{Vpd}$ ]
- La razón del incremento de la actividad de Chvpd respecto de la observada para Etvpd podría deberse en parte a la moderada activación de la unidad  $>N_{10}$ : hacia el ataque electrofílico [ $(Q_{N_{10}})_{Chvpd} > (Q_{N_{10}})_{Etvpd}$ ].

- Que la baja actividad anticonvulsiva del Prvpa, en los primeros 30 minutos del ensayo MES, podría estar relacionada con la mayor reactividad del centro C<sub>8</sub> hacia dicho ataque en comparación con la predicha para el Vpa ( $Q_{C8,Prvpa} > Q_{C8,Vpa}$ ).

Asimismo y tomando como valores de referencias las cantidades  $Q_{C8}$ ,  $Q_{O9}$  y  $Q_{X10}$  en Chvpd y Suvpd es posible predecir, analizando la distribución de carga de la región polar en los derivados de actividad desconocida que:

- el índice de protección antiMES de la Etavpd y la Aphvpd estará en el rango [2.9, 5]. Esta suposición surge de observar que los valores de carga en la región polar son intermedios entre los observados en Vpd y Etpvd,
- la actividad antiMES de Bzvpd será cercana a 2.6 dado que  $(Q_{O9}, Q_{N10})_{Bzvpd} \sim (Q_{O9}, Q_{N10})_{Ivvd}$

Por su parte en los esteres es posible inferir que:

- el Secvpa probablemente sea menos activo que el Vpa porque  $Q_{C8,Secvpa} > Q_{C8}$ , y probablemente algo mas activo que el Prvpa por presentar una función  $O_9=C_8-X_{10}$  algo mas polar que la predicha para el Prvpa,
- Ispvpa, Benvpa e Isbvpa probablemente manifiesten un perfil farmacológico antiMES similar al determinado para el Prvpa en los primeros 30 minutos del ensayo farmacológico por presentar una función  $O_9=C_8-X_{10}$  de polaridad similar a la predicha para Prvpa.

Las formulaciones precedentes fueron corroboradas a partir del análisis de valores de potencial electrostático  $V(r)$  y de descriptores de reactividad de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT). Según nuestros calculos las mejoras en la actividad antiMES de los derivados del Vpa podría estar relacionada con

- moderada reactividad de la función  $O_9=C_8-X_{10}$  hacia el ataque nucleofílico,
- el incremento moderado en la reactividad hacia el ataque electrofílico de las unidades  $O_9$  y  $X_{10}$  en la función  $O_9=C_8-X_{10}$ .
- la disminución de  $\eta$  de un derivado. Al respecto y dado que  $\eta_{Vpa} > \eta_{Chvpd} > \eta_{Suvpd}$  se enunció que un derivado, sea electrofílico o nucleofílico, será mas activo que el Vpa si su resistencia al intercambio de electrones con el medio disminuye
- el incremento de  $f^-_{X10}$ . La activación moderada del carácter básico de  $X_{10}$  se interpretó como indicativo de que el Vpa y derivados en el sitio activo dispara una sucesión de fenómenos bioquímicos que supone interacciones acido/base

blandas donde. En efecto, estos derivados como ligandos antiMES, actúan como donores moderado de electrones.

Respecto de la estereoespecificidad del sitio activo de un ligando electrofílico y nucleofílico en el receptor, del patrón electrostático de las moléculas de mayor actividad antiMES (Chvpd y Suvpd) derivamos una representación gráfica de zonas complementarias asumiendo que la especificidad y selectividad de la acción anticonvulsiva depende de cómo se ocupen las zonas complementarias del patrón electrostático de las moléculas más activas en el ensayo MES (Chvpd y Suvpd)

## 10.7. REFERENCIAS

- [1] S.Tasso, Tesis Doctoral, Requisitos farmacofóricos para la actividad antiepiléptica. Acido Valproico y compuestos relacionados. Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de la Plata, Argentina. (2003)
- [2] S.M. Tasso, S.Y. Moon, L.E. Bruno-Blanch, G. L. Estiú, *Bioorg. Med. Chem.* **12** (2004) 3857.
- [3] S. Tasso, L. Bruno-Blanch, G. Estiú, *J. Mol Mod* **7** (2001) 231.
- [4] L. Gavernet, M. J. Dominguez Cabrera, L. Bruno-Blanch, G. Estiú, *Bioorg. Med. Chem.* **15** (2007) 1556.
- [5] T. Netzeva, I. Doytchinova, R. Natcheva, *Pharmaceutical Research*, **17** (2000) 6
- [6] A. M. Bello-Ramírez, B. Y. Carreón-Garabito, A. A. Nava-Ocampo, *Epilepsia*, Vol. **43** (2002) 5
- [7] M. Hashemianzadeh, M. A. Safarpour, K. Gholamjani-Moghaddam, A. Reza Mehdipour, *QSAR Comb. Sci.* Vol **27** No. **4** (2008) 469
- [8] P. Politzer, J.S. Murray, M.C. Concha, *Int. J. Quantum Chem.* **88** (2002) 19.
- [9] R. Contreras, P. Fuentealba, M. Galván, P. Pérez, *Chem. Phys. Lett.* **304** (1999), 405.
- [10] P. Politzer, J. S. Murray, *The Electrostatic Potential as a Guide to Molecular Interactive Behavior in Chemical Reactivity Theory. A Density Functional View*, Ed. P. K. Chattaraj, CRC Press Taylor & Francis Group (2009)

- [11] C.Avendaño. *Introducción a la Química Farmacéutica*. Mc Graw-Hill/ Interamericana de España, 1a ed. (1993)

---

# CAPITULO 11

## CONCLUSIONES

---

*“O valor das coisas não está no tempo em que elas duram, mas na intensidade com que acontecem. Por isso existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis”*

*Fernando Pessoa*



En esta tesis se presenta una descripción mecano-cuántica exhaustiva a nivel DFT/B3LYP de las propiedades estructurales y electrónicas, en vacío y en solución, del ácido valproico (Vpa), y los derivados: valproato de propilo (Prvpa), valproato de isopentilo (Ispvpa), valproato de bencilo (Benvpa), valproato de 1-isobutanol (Isbvpa), valproato de 1-secbutanol (Secbvpa), valpromida (Vpd), N-etilvalpromida (Etvpd), N-etilaminovalpromida (Etavpd), N-isopropilvalpromida (Ivdp), N-alfafenetilvalpromida (Aphvdp), N-benzidrilvalpromida (Bzvdp), N-ciclohexilvalpromida (Chvdp), 4-valproilamidobencenosulfonamida (Suvpd), N,N-dimetilvalpromida (Dmvdp), usando Orbitales Naturales de Enlace, análisis topológicos de la Función de Localización Electrónica y la Teoría de Átomos y Moléculas de Bader.

El estudio de las propiedades estructurales y electrónicas del Vpa y derivados se realizó usando el método B3LYP dada la muy buena correlación entre los números de ondas de los espectros calculados a nivel B3LYP/6-31+G\*\* y las medidas Infrarrojo y Raman reportadas en el Capítulo 5

El estudio de la resonancia y la naturaleza de la interacción entre los átomos O-carboxílico y N-amídico con el grupo carbonilo en  $O_9=C_8-O_{10}$  y  $O_9=C_8-N_{10}$  se realizó siguiendo la relación de cambio de los descriptores de la planaridad  $\tau$ ,  $\chi_C$  y  $\chi_X$  con las longitudes de enlaces  $r_{C_8-O_9}$ ,  $r_{C_8-X_{10}}$  y analizando los cambios en la carga natural de los átomos en la región en combinación con la deslocalización del par de electrones de no enlace de  $X_{10}$  ( $n_X$ ) en el sistema  $\pi$ . De los resultados reunidos encontramos que tanto en vacío como en solución, la correlación entre las variables analizadas no describen un comportamiento acorde con el modelo convencional de la Teoría de Resonancia de Pauling. En efecto, en Vpa y derivados los factores que controlan la deslocalización electrónica y los cambios estructurales en  $O_9=C_8-X_{10}$  no son la electronegatividad del O carbonílico, los efectos electrostáticos del  $C^{\delta+}$  y la interacción  $n_X \rightarrow \pi^*_{C=O}$  que estabiliza los electrones de no enlace de  $X_{10}$ .

Estudiando la deslocalización de la densidad electrónica alrededor de  $O_9=C_8-X_{10}$ , se determinó que los observables de  $O_9=C_8-X_{10}$  en Vpa y derivados dependen del grado de conectividad entre los grupos funcionales de los sustituyentes valproilo ( $R_1$ ) y acilo ( $R_2$ ) con la región polar. En efecto, usando las conformaciones más estables del Vpa y derivados y en base a cálculos con Orbitales Naturales de Enlace, análisis topológicos de la Función de Localización Electrónica (ELF) y la Teoría de Átomos y Moléculas (AIM) a nivel B3LYP/6-311++G\*\* 6d,10f, la investigación de la

configuración espacial de las unidades  $C_8=O_9$ ,  $-\ddot{O}:_{10}/ >N:_{10}$  respecto de los enlaces  $(C-H/C)_{R1,R2}$  indicó que:

- las distorsiones de la planaridad del esqueleto  $O_9=C_8-X_{10}$  en vacío y solución están acompañadas de un arreglo tridimensional de las unidades  $C_8=O_9$ ,  $-\ddot{O}:_{10}/ >N:_{10}$  con los enlaces  $C-H/C$  de  $R_1$  y  $R_2$  a distancias menores a la suma de sus radios de van der Waals ( $2.122 \text{ \AA} \leq r_{H...O/N/H} \leq 2.668 \text{ \AA}$ ) cerrando pseudo-anillos quasi-planares de 4, 5 y 6 átomos.

- a través de la parametrización de los fenómenos electrónicos que ocurren en los subespacios  $[(O/N/C-H)_{v,a}...O_9=C_8]$ ,  $[(C-H)_a...O_{10}-C_8]$  y  $[(C-H)_v...(H-N/O/C)_a]$  via cálculos ELF y NBO se reveló la existencia de interacciones intramoleculares estabilizantes de origen electrostáticos.

- asistido por cálculos NBO se determinó que la deslocalización electrónica en los subespacios  $[(O/N/C-H)_{R1,R2}...O_9/X_{10}]$  y en  $[(C_4-H)_{R1}...H-N_{10}/O_{10}/C_{R2}]$  puede ocurrir según dos mecanismos de transferencia de carga: por superposición directa de los orbitales que actúan como donador-aceptor de electrones (interacción a través del espacio, TSI) o por superposición indirecta de ellos vía la cadena de enlaces químicos que los conecta (interacciones a través de los enlaces, TBI)

De las evidencias reunidas en el Capítulo 7 asumimos que las interacciones intramoleculares estabilizantes en los subespacios  $[(O/N/C-H)_{R1,R2}...O_9/X_{10}]$  y en  $[(C_4-H)_{R1}...H-N_{10}/O_{10}/C_{R2}]$  no solo inducen cambios estructurales sobre los enlaces  $C_8=O_9$ ,  $C_8-X_{10}$  y en los enlaces de los sustituyentes valproilo y acilo sino que también actúan regulando la polarización del sistema  $\pi$  en el grupo polar. Además, avanzamos asumiendo que las distorsiones de la coplanaridad en la región polar no son importantes con la modificación  $H \rightarrow R_2$  justamente por el establecimiento de las interacciones intramoleculares entre las unidades  $O_9$ ,  $O_{10}$ ,  $N_{10}-H$  y los enlaces vicinales  $O/N/C-H$ .

Las interpretaciones precedentes fueron corroboradas en el Capítulo 8 vía un análisis estadístico donde se evaluó la variabilidad de las cantidades  $\tau$ ,  $\chi_C$  y  $\chi_{O/N}$ ,  $r_{C=O}$ ,  $r_{C-O/N}$ ,  $Q_{CR1}$ ,  $Q_{O9}$ ,  $Q_{C8}$ ,  $Q_{X10}$ ,  $Q_{CR2}$  con la carga NBO transferida alrededor de  $O_9=C_8-X_{10}$ .

Considerando por separado las relaciones entre las propiedades de los grupos  $O_9=C_8-O_{10}$  y  $O_9=C_8-N_{10}$  por las diferencias en las propiedades electrónicas intrínsecas de  $O_{10}$  y  $N_{10}$ , las correlaciones entre valores de cargas NBO  $n_{O9} \rightarrow \sigma^*_{C-H} / \sigma^*_{C-C}$ ,  $n_{X10} \rightarrow \sigma^*_{C-H} / \sigma^*_{C-C} / R_{y^*_{C/H}}$  y la carga total intercambiada alrededor del grupo  $O_9=C_8-X_{10}$

( $\Sigma n_{O_9/X_{10}}/\sigma_{C_4-H} \rightarrow \sigma_{C-H}^*/\sigma_{C-C}^*/Ry_{C/H}^*/\sigma_{N_{10-H}}^*$ ) con valores de  $Q_{CR1}$ ,  $Q_{O_9}$ ,  $Q_{C_8}$ ,  $Q_{X_{10}}$ ,  $Q_{CR2}$ ,  $n_{X_{10}} \rightarrow \pi_{C=O}^*$  y las variables  $\tau$ ,  $\chi_C$ ,  $\chi_X$  indicaron:

- correlación lineal (64,5% < R < 98,8%) entre las cargas  $n_{O_9} \rightarrow \sigma_{C-H}^*/\sigma_{C-C}^*$ ,  $n_{X_{10}} \rightarrow \sigma_{C-H}^*/\sigma_{C-C}^*/Ry_{C/H}^*$ ,  $\Sigma n_{O_9/X_{10}}/\sigma_{C_4-H} \rightarrow \sigma_{C-H}^*/\sigma_{C-C}^*/Ry_{C/H}^*/\sigma_{N_{10-H}}^*$  y los valores de  $Q_{CR1}$ ,  $Q_{O_9}$ ,  $Q_{C_8}$ ,  $Q_{X_{10}}$ ,  $Q_{CR2}$ ,  $\tau$ ,  $r_{C_8-X_{10}}$  y  $r_{C_8=O_9}$ .

Teniendo en cuenta que hay un sistema  $\pi$  de electrones entre los grupos donador-aceptor de electrones en Vpa y derivados, la correlación lineal se interpretó como indicativa de los siguientes hechos:

- la función  $O_9=C_8-X_{10}$  percibe los efectos electrónicos de  $R_1$  y  $R_2$  a través de las regiones intramoleculares  $[(O/N/C-H)_{R_2} \dots O_9/X_{10}]$ ,  $[(C_4-H)_{R_1} \dots H-N_{10}/O_{10}]$  y  $[(C_4-H)_{R_1} \dots (H-C)_{R_2}]$ ,
- el intercambio electrónico en las regiones  $[(O/N/C-H)_{R_2} \dots O_9/X_{10}]$ ,  $[(C_4-H)_{R_1} \dots H-N_{10}/O_{10}]$  y  $[(C_4-H)_{R_1} \dots (H-C)_{R_2}]$  activan los efectos electrónicos de los átomos en el esqueleto  $O_9=C_8-X_{10}$
- los átomos  $O_9$ ,  $C_8$  y  $X_{10}$  ajustan sus efectos electrónicos en dirección de contrarrestar las consecuencias electrónicas que plantea la deslocalización electrónica en una sola dirección en los subespacios  $[(O/N/C-H)_{R_2} \dots O_9/X_{10}]$ ,  $[(C_4-H)_{R_1} \dots H-N_{10}/O_{10}]$  y  $[(C_4-H)_{R_1} \dots (H-C)_{R_2}]$ : pérdida de electrones de átomos electronegativos y disminución de la polarización de los enlaces en  $R_1$  y  $R_2$ .
- los efectos electrónicos de  $R_1$ ,  $O_9$ ,  $C_8$  y  $X_{10}$  dependen de los efectos electrónicos intrínsecos de  $R_2$  en su interacción con  $O_9=C_8-X_{10}$
- la redistribución electrónica en dirección de contrarrestar la carga que se intercambian via las interacciones donador-aceptor  $n_{O_9} \rightarrow \sigma_{C-H}^*/\sigma_{C-C}^*$ ,  $n_{X_{10}} \rightarrow \sigma_{C-H}^*/\sigma_{C-C}^*/Ry_{C/H}^*$ ,  $\sigma_{C_4-H} \rightarrow \sigma_{N_{10-H}}^*/\sigma_{C-H}$  y  $n_{O_{10}} \rightarrow \sigma_{C_4-H}^*$  puede ser perturbada por efectos hiperconjugativos o polares adicionales de  $R_2$ .
- la importancia de los efectos hiperconjugativos o polares adicionales de  $R_2$  en la polarización y propiedades estructurales de la función  $O_9=C_8-X_{10}$  depende además de la naturaleza electrónica de  $X_{10}$  y del medio.
- en vacío la polarización y las propiedades estructurales del grupo  $O_9=C_8-O_{10}$  está regulada por los mecanismos compensatorio de cargas que actúa deslocalizando en la región polar y núcleos adyacente a ésta ( $Q_{CR2}$ ) la carga que se intercambia en los sub-espacios  $[(O/N/C-H)_{R_2} \dots O_9/X_{10}]$ ,  $[(C_4-H)_{R_1} \dots H-N_{10}/O_{10}]$ ,  $[(C_4-H)_{R_1} \dots (H-C)_{R_2}]$  y  $[(C_4-H)_{R_1} \dots (H-C)_{R_2}]$ . En solución los cambios electrónicos y estructurales

de esta función depende de la estabilización de  $O_{10}^{\delta+}$  y de los efectos hiperconjugativos o polares adicionales de  $R_2$  que actúan removiendo/cediendo carga de  $O_9=C_8-O_{10}$

- la mayor polarizabilidad del átomo  $N_{10}$  determina que las propiedades de la función  $O_9=C_8-N_{10}$  en vacío se muestren sensibles tanto a los efectos electrónicos de las interacciones estabilizantes como a la habilidad intrínseca de  $R_2$  para perturbar los mecanismos compensatorios de carga en dicha región. En solución los cambios en las propiedades de la función amida depende del ajuste en los mecanismos compensatorios de cargas que surgen de cambios en la deslocalización electrónica con la solvatación.

De los resultados precedentes pudimos establecer que los observables del Vpa y derivados dependen del grado de conectividad entre los sustituyentes  $R_1$  y  $R_2$  y la región polar. En este punto asumimos que modificaciones estructurales sobre la estructura patrón del Vpa provocan cambios en las propiedades fisicoquímicas o biológicas del Vpa que depende del tipo de interacción que se establece entre la unidad estructural que se modifica (sustituyente acilo) y el grupo que como un todo está sujeto a su influencia (grupo valproilo).

Explicada la interdependencia entre los observables de la función  $O_9=C_8-X_{10}$  y el tipo de interacción con  $R_1$  y  $R_2$ , en el Capítulo 9 empleamos los valores de carga de  $O_9=C_8-X_{10}$  intercambiada con  $R_1$  y  $R_2$  para la construcción de relaciones cuantitativas estructura-propiedad a partir del análisis de regresión lineal multivariada. Los modelos de relación cuantitativa estructura propiedad (QSPR) para las propiedades estructurales y electrónicas de la región polar de Vpa y derivados en vacío y solución fueron construidos usando como variables regresoras la carga transferida en interacciones donador-aceptor entre los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_2$  y el grupo  $O_9=C_8-X_{10}$ .

De relaciones cuantitativas entre valores de carga intercambiada y las longitudes de enlace  $r_{C_8=O_9}$ ,  $r_{C_8-X_{10}}$  junto con el porcentaje del carácter s de los híbridos naturales formando los orbitales de enlace  $\sigma$  y  $\pi$  en  $O_9=C_8-X_{10}$ , ( $s_{NBO}^h$ ) encontramos:

- interdependencia multiparamétrica entre las variables regresoras  $-Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $-Q_{R_2}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{R_2}^{O=C-X}$  y las propiedades moleculares seleccionadas como variables dependientes ( $r_{C-X}$ ,  $r_{C=O}$ ,  $s_{\sigma_{C-C}}^{C_4}$ ,  $s_{\sigma_{C-C}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C=O}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C=O}}^{O_9}$ ,  $s_{\pi_{C=O}}^{C_8}$ ,  $s_{\pi_{C=O}}^{O_9}$ ,  $s_{\sigma_{C-X}}^{C_8}$ ,  $s_{\sigma_{C-X}}^X$ ,  $s_{\sigma_{X-C/H}}^X$ ,  $s_{\sigma_{X-C/H}}^{C/H}$ ). Esto significa que

son importantes más de dos efectos electrónicos diferentes de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> para describir una propiedad.

- la calidad estadística de las ecuaciones de regresión para las propiedades  $r_{C-X}$ ,  $r_{C=O}$ ,  $S_{\sigma_{C-C}}^{C_4}$ ,  $S_{\sigma_{C-C}}^{C_8}$ ,  $S_{\sigma_{C=O}}^{C_8}$ ,  $S_{\sigma_{C=O}}^{O_9}$ ,  $S_{\pi_{C=O}}^{C_8}$ ,  $S_{\pi_{C=O}}^{O_9}$ ,  $S_{\sigma_{C-X}}^{C_8}$ ,  $S_{\sigma_{C-X}}^X$ ,  $S_{\sigma_{X-C/H}}^X$ ,  $S_{\sigma_{X-C/H}}^{C/H}$  junto al hecho de que las variables  $-Q_{R_1}^{O=C-X}$ ,  $-Q_{R_2}^{O=C-X}$ ,  $+Q_{R_2}^{O=C-X}$  describen en promedio un 90% de su variabilidad ratifican que las propiedades estructurales y electrónicas de O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub> no pueden ser interpretadas a partir del modelo de resonancia de Pauling.
- la interpretación de los mejores modelos para propiedades como  $S_{\sigma_{C-C}}^{C_4}$ ,  $S_{\sigma_{C=O}}^{C_8}$ ,  $S_{\sigma_{C=O}}^{O_9}$ ,  $S_{\pi_{C=O}}^{C_8}$ ,  $S_{\pi_{C=O}}^{O_9}$ ,  $S_{\sigma_{C-X}}^X$ ,  $S_{\sigma_{X-C/H}}^X$  y  $S_{\sigma_{X-C/H}}^{C/H}$  demostró que el estado de equilibrio que alcanza la densidad electrónica en la región polar del Vpa y derivados depende de los efectos electrónicos de sus alrededores: En efecto, de las relaciones reportadas se puede derivar sin ambigüedad que los efectos electrónicos de R<sub>1</sub>, O<sub>9</sub>, C<sub>8</sub> y X<sub>10</sub> y la polarización de los enlaces en O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub> depende de como R<sub>2</sub> interacciona con O<sub>9</sub>=C<sub>8</sub>-X<sub>10</sub> y de la estabilización de sus efectos electrónicos con el medio.

Finalmente, en el Capítulo 10 se reportaron las propiedades estructurales y electrónicas de la conformación activa de Vpa y derivados según las especificaciones estereoquímicas del patrón farmacofórico antiMES descrito en la sección 2.4.A del Capítulo 2 de esta tesis. También se analizaron los cambios en las propiedades de la conformación activa de cada estructura respecto del mínimo conformacional en solución.

El análisis de las propiedades estereo-electrónicas de funciones de onda a nivel de teoría B3LYP/PCM/6-311++G\*\* (6d, 10f) y B3LYP/PCM/6-31G\*\* en correlación con la actividad farmacológica reportada en la literatura se uso para explicar los motivos de la mejora de la actividad biológica en derivados del Vpa con la funcionalización a amida, el diferenciado perfil farmacológico en la serie y para el modelado de sitios activos de un receptor hipotético de estos compuestos como drogas antiMES

En particular de la correlación de Q<sub>O9</sub>, Q<sub>C8</sub> y Q<sub>X10</sub> con datos de actividad anticonvulsiva disponible propusimos que con la funcionalización a amidas y esterres del Vpa se puede obtener dos tipos de ligandos anticonvulsivos:

- Un ligando con una función  $O_9=C_8-X_{10}$  casi coplanar ( $1 < \tau < 2.5$ ) con sus dos centros donores de electrones ( $C_8=O_9$  y  $>X_{:10}$ ) moderadamente reactivos hacia el ataque electrofílico;
- Un ligando con una función  $O_9=C_8-X_{10}$  coplanar con moderada reactividad hacia el ataque nucleofílico

De las formulaciones precedentes y tomando como valores de referencias a las cantidades  $Q_{C8}$ ,  $Q_{O9}$  y  $Q_{X10}$  de Vpa interpretamos el perfil farmacológico: Suvpd [P.I=19] > Chvpd [P.I=17] > Etvpd [P.I=5] > Dmvpd [P.I=2.9]  $\cong$  Vpd [P.I=2.9] > Ipvpd [P.I=2.6] > Vpa [P.I=1] > Prvpa [P.I < 1] como sigue:

- La baja actividad antiMES del Vpa podría estar relacionada con una región polar bastante reactiva hacia el ataque nucleofílico ( $Q_{C8,Vpa} > Q_{C8,Suvpd}$ )
- El importante incremento de la actividad antiMES de la Suvpd podría ser debido a la significativa desactivación del esqueleto  $O_9=C_8-N_{10}$  hacia el ataque nucleofílico ( $Q_{C8,Suvpd} < Q_{C8,Vpa}$ )
- La Vpd es mas activa que el Vpa porque presenta un esqueleto  $O_9=C_8-X_{10}$  con sus centros donores de electrones moderadamente reactivos hacia el ataque electrofílico ( $Q_{O9,Vpd} > Q_{O9,Vpa}$ ,  $Q_{O10,Vpd} > Q_{O10,Vpa}$ ).
- Amidas con un enlace  $C_8=O_9$  de polaridad comparable a Vpd (Dmvpd, Ipvpd;  $[(Q_{O9}, Q_{C8})_{Dmvpd, Ipvpd} \sim (Q_{O9}, Q_{C8})_{Vpd}]$ ) serán tan activas como la Vpd en el ensayo MES.
- La mayor actividad antiMES de la Etvpd respecto de la observada en Vpd podría estar relacionada con el hecho de presentar una unidad  $C_8=O_9$  moderadamente mas reactiva hacia el ataque electrofílico  $[(Q_{O9}, Q_{C8})_{Etvpd} > (Q_{O9}, Q_{C8})_{Vpd}]$
- La razón del incremento de la actividad de Chvpd respecto de la observada para Etvpd podría deberse en parte a la moderada activación de la unidad  $>N_{:10}$  hacia el ataque electrofílico  $[(Q_{N10})_{Chvpd} > (Q_{N10})_{Etvpd}]$ .
- que la baja actividad anticonvulsiva del Prvpa podría ser como consecuencia de presentar una función  $O_9=C_8-O_{10}$  algo mas reactiva hacia el ataque nucleofílico que el Vpa ( $Q_{C8,Prvpa} > Q_{C8,Vpa}$ ).

Desde esta perspectiva y tomando como valores de referencias las cantidades  $Q_{C8}$ ,  $Q_{O9}$  y  $Q_{X10}$  en Chvpd y Suvpd tambien anunciamos que:

- el índice de protección antiMES de la Etavpd y la Aphvpd estará en el rango [2.9;5]. Esta suposición surge de observar que los valores de carga en la región polar son intermedios entre los observados en Vpd y Etpvd,
- la actividad antiMES de Bzvpd será cercana a 2.6 dado que  $(Q_{O9}, Q_{N10})_{Bzvpd} \sim (Q_{O9}, Q_{N10})_{Ipvpd}$

Teniendo en cuenta el comportamiento  $Q_{O9,Suvpd} > Q_{O9,Vpa}$  y  $Q_{N10,Suvpd} < Q_{O10,Vpa}$ , para los esteres inferimos, que:

- el Secvpa probablemente sea mas activo que el Vpa porque se cumple  $Q_{O9,Secvpa} > Q_{O9,Vpa}$   $Q_{O10,Secvpa} < Q_{O10,Vpa}$  y tal vez mucho menos activo que la Suvpd por que  $Q_{C8,Secvpa} \gg Q_{C8,Suvpd}$ .
- Isbvpa, Ispvpa y Benvpa probablemente manifiesten un perfil farmacológico antiMES similar al determinado para el Prvpa en los primeros 30 minutos del ensayo farmacológico por ser la polarizacion de la función  $O_9=C_8-X_{10}$  en estas estructuras similar a la predicha para Prvpa.

De estas relaciones estructura-actividad que suponen al Vpa y derivados en interacción con un sitio receptor via interacciones no-covalentes, en el Capitulo10 también buscamos corroboración a tales formulaciones via datos provenientes del cálculo de potenciales electrostáticos moleculares  $V(r)$  y de reactividad de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT). En particular y según lo presentado en la sección 2.3 del Capitulo 2, la combinación de los valores de  $V(r)$  con los correspondientes a la función de Fukui  $[f^-(r)]$  nos permitió describir la acción del Vpa y derivados en procesos actuando como electrófilo/nucleófilos con algún grado de transferencia de carga electrónica.

En efecto, se destacó mejoras en la actividad antiMES si la resistencia de una estructura al intercambio de electrones con el medio ( $\eta$ ) disminuye y con la activación moderada del carácter básico de  $X_{10}$ . Sobre esto ultimo se interpretó que el Vpa y derivados en el sitio activo dispara una sucesión de fenómenos químicos que supone interacciones acido/base blandas donde estas estructuras actúan como donores moderado de electrones.

Así, de la conjuncion de resultados del Capítulo 10 se propone que durante el proceso de reconocimiento droga-receptor el Vpa y derivados son atraídos hacia el sitio activo via interacciones no-covalentes. Una vez en el sitio activo pensamos que la

manifestación de la actividad antiMES del Vpa y derivados implica una sucesión de fenómenos que supone interacciones acido/base blandas donde estas estructuras actúan como donores moderados de electrones.

De las evidencias reunidas, nosotros demostramos en esta tesis que los cambios en las propiedades fisicoquímicas y comportamiento biológico por modificaciones estructurales sobre la estructura patrón del Vpa depende del tipo de interacción que se establece entre la unidad estructural que se modifica (sustituyente acilo) y el grupo que como un todo está sujeto a su influencia (grupo valproilo). Desde esta perspectiva, la interpretación de las variaciones en los observables de los análogos funcionales del Vpa requiere del análisis de los cambios en la organización intramolecular en la estructura del Vpa consecuencia de las modificaciones estructurales introducidas a partir de operaciones químicas sencillas.

---

---

## **CAPITULO 12**

### **ANEXOS**

---



## ANEXO I

### **METODOLOGÍA EMPLEADA PARA LOS CÁLCULOS TEÓRICOS DE LAS CONFORMACIONES DE LA MOLÉCULA DEL VPA Y DERIVADOS**

#### **I.1. INTRODUCCIÓN**

En la actualidad, se encuentra muy bien documentada la utilidad del modelado molecular de moléculas bioactivas o con aplicaciones farmacológicas y de la información proveniente de cálculos de mecánica molecular, semiempíricos y/o *ab initio* en el estudio de relaciones estructura-actividad biológica y para el diseño de nuevos fármacos [1-5].

A través del modelado molecular se puede construir, visualizar y analizar estructuras químicas, modelar estados excitados, diseñar y evaluar reacciones químicas y mecanismos de reacción. Su uso como herramienta predictiva, permite experimentar con una sustancia, conocer muchas de sus propiedades (energía electrónica, energía de enlace y de orbitales moleculares, propiedades espectroscópicas, termodinámicas, magnéticas, cargas atómicas, potencial electrostático, polarizabilidad, etc) sin necesidad de sintetizarla. Desde esta perspectiva, la información obtenida puede orientar a un investigador experimental a sintetizar directamente la estructura molecular que necesite ahorrándole tiempo y dinero.

La Química Computacional comprende una amplia gama de metodologías que se aplican a sistemas químicos muy diversos. Si bien las leyes que rigen el comportamiento de los sistemas químicos se conocen gracias al desarrollo de la Mecánica Cuántica durante el siglo pasado, la aplicación rigurosa de sus leyes se ve limitada por la enorme cantidad de cálculos que conlleva resolver las ecuaciones que plantea. Esta limitación, fuertemente controlada en los últimos veinte años por las significativas mejoras en la capacidad de cálculo de los ordenadores, determinó la introducción de aproximaciones, más o menos rigurosas, que permiten el estudio de numerosos sistemas reduciendo el volumen de cálculo requerido.

En general la calidad de los resultados que se pueden obtener de un modelo depende del nivel de simplificaciones que se hayan introducido en él y también de la

validez que tengan estas en el sistema que se quiera estudiar. Por esta razón, es esencial conocer los fundamentos físicos y matemáticos en que se basa un modelo para obtener una visión crítica sobre la validez de los resultados que de él puedan derivar.

Un químico dedicado al modelado molecular debe atender a dos cuestiones muy importantes: la selección del nivel de teoría a emplear en el estudio de un determinado problema y la evaluación de la calidad de los resultados obtenidos. De lo anterior deriva que, antes de realizar cualquier estudio se debe tener muy presentes tanto las posibilidades como las limitaciones de los métodos a utilizar, ya que una aplicación inapropiada de los mismos puede conducir a resultados carentes de significado.

Teniendo en cuenta la capacidad del arsenal de metodologías mecano-cuánticas como herramientas para la obtención de geometrías de mínimos energéticos de forma relativamente rápida y en la determinación de propiedades moleculares de las que no se dispone de valores empíricos, en esta sección se presenta una breve revisión de los conceptos y fundamentos teóricos considerados en el modelado molecular del Vpa y derivados.

El desarrollo de los fundamentos teóricos en las siguientes secciones se realiza introduciendo el mínimo tratamiento matemático exigido para la caracterización de los sistemas moleculares desde la perspectiva de la mecánica cuántica.

### **I.1.A. REPRESENTACIÓN CUÁNTICA DE UN SISTEMA QUIMICO**

Para describir el estado de un sistema en mecánica cuántica, se postula la existencia de una función de las coordenadas de las partículas y del tiempo,  $\Psi$ , llamada función de onda o función de estado. Esta es una función que contiene toda la información que es posible conocer acerca del sistema [6-8].

En el cálculo de propiedades del sistema en estado estacionario, dentro de una aproximación no relativista  $\Psi$  se obtiene de la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo (Ec.1).

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (\text{Ec.1})$$

En esta ecuación diferencial de valores propios,  $\hat{H}$  es el operador hamiltoniano asociado a la energía del sistema de electrones y núcleos,  $\Psi$  es la función de onda describiendo el estado del sistema y E es la energía total del sistema en dicho estado.

El hamiltoniano molecular contiene términos de movimiento y atracción/repulsión entre las diferentes partículas sub-atómicas. En efecto, para un sistema de N núcleos y

m electrones, el hamiltoniano en unidades atómica (con  $\hbar^2 / m_e$  y  $e^2 / 4\pi\epsilon_0$  igual 1) tiene la forma:

$$\hat{H} = -\sum_{\alpha=1}^N \frac{1}{2m_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 - \sum_{i=1}^m \frac{1}{2} \nabla_i^2 + \sum_{\alpha=1}^N \sum_{\beta>\alpha}^N \frac{z_{\alpha} z_{\beta}}{r_{\alpha\beta}} - \sum_{\alpha=1}^N \sum_{i=1}^m \frac{z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} + \sum_i^m \sum_{j>i}^m \frac{1}{r_{ij}} \quad (\text{Ec.2})$$

Donde el primer sumando es el operador de la energía cinética de los núcleos ( $T_N$ ), el segundo el de la energía cinética de los electrones ( $T_e$ ), el tercero la interacción núcleo-núcleo ( $V_{NN}$ ), el cuarto el de la interacción de los núcleos con los electrones y el quinto, la interacción de los electrones entre sí ( $V_{ee}$ ). Así, de una manera compacta, la Ec. 2 resulta igual a:

$$\hat{H} = T_N + T_e + V_{NN} + V_{Ne} + V_{ee} \quad (\text{Ec. 3})$$

Dado que la función de onda molecular  $\Psi$  depende tanto de las coordenadas de los núcleos como de los electrones, la Ec.1 es difícil de resolver, sobre todo a causa del término  $V_{Ne}$ , que acopla las coordenadas de los núcleos y los electrones. Esta ecuación sólo pudo resolverse de forma exacta para el átomo de hidrógeno, y su aplicación a sistemas de mayor complejidad plantea la necesidad de utilizar distintas aproximaciones matemáticas que admitan separar el movimiento electrónico del nuclear para su resolución.

### I.1.B. LA APROXIMACIÓN DE BORN-OPPENHEIMER

Considerando que la masa de los electrones es mucho menor que la de los núcleos, se puede asumir que para movimientos pequeños de los núcleos, los electrones se adaptan adiabáticamente a la nueva configuración nuclear (aproximación adiabática). Esto permite escribir la función de onda molecular  $\Psi$  según una determinada configuración nuclear  $\alpha$ , como el producto directo de la función de onda nuclear  $\chi_m$  y la función de onda electrónica para esa determinada configuración nuclear  $\psi_e^{\alpha}$

$$|\Psi\rangle = \sum_m^m |\chi_m\rangle |\Psi_e^{\alpha}\rangle \quad (\text{Ec.4})$$

Desde esta perspectiva y agrupando los operadores que dependen de los electrones y de los núcleos de forma explícita en la Ec.3, el Hamiltoniano total se puede reescribir como:

$$H = H_{el} + V_{NN} + T_N \quad (\text{Ec.5})$$

donde  $H_{el} = T_{el} + V_{el} + V_{Ne}$  el cual incluye el término  $V_{Ne}$  dentro del Hamiltoniano electrónico al considerar que para una configuración de núcleos fijas, el potencial núcleo-electrón depende solo de la posición de los electrones.

Haciendo  $V_{NN}$  constante y  $T_N$  igual a cero, dado que los núcleos son mucho más pesados que los electrones y su movimiento es mucho más lento, con la aproximación de Born-Oppenheimer se consigue separar los movimientos nuclear del electrónico, describir al movimiento electrónico dentro del campo creado por los núcleos fijos y afirmar que la variación de la función de onda electrónica con la posición de los núcleos es nula.

A partir de esta simplificación, con el hamiltoniano total del sistema ahora como

$$H = H_{el} + V_{NN} \quad (\text{Ec.6})$$

la resolución de la ecuación de Schrödinger plantea resolver el hamiltoniano electrónico para una configuración nuclear definida con un  $H_{el}$  y  $\psi_e^\alpha$  que depende explícitamente de las coordenadas de los electrones y de manera paramétrica de los núcleos ( $H_{el}$  y  $\psi_e^\alpha$  depende de las coordenadas nucleares, pero no de las derivadas respecto a éstas) con la energía total del sistema igual a

$$E = E_{el} + V_{NN} \quad (\text{Ec.7})$$

### I.1.C. DETERMINANTES DE SLATER

Respecto de la construcción de la función de onda electrónica para sistemas polielectrónicos, esta se suele pensar como el producto de funciones de onda mono-electrónicas, orbitales o espín-orbitales ( $\chi_i$ ) si se tiene en cuenta el espín, los cuales son orbitales atómicos si el estudio involucra átomos y orbitales moleculares cuando el sistema es una molécula.

Este producto que debe cumplir con el principio de exclusión de Pauli (dos electrones con sus 4 números cuánticos iguales no pueden ocupar el mismo  $\chi_i$ ) debe ser antisimétrico respecto a la permutación de las coordenadas de los dos electrones (es decir, siendo  $\forall i, j \neq i; \hat{P}_{ij}\psi_e = -\psi_e$ ; donde  $\hat{P}_{ij}$  es operador permutación)

El ajuste de la función de onda para que se cumpla el Principio de Exclusión plantea utilizar un determinante de Slater el cual se simbolizan como:

$$\Psi_0(x_1, x_2, \dots, x_N) = \left| \chi_i(1)\chi_j(2)\dots\chi_k(N) \right\rangle \quad (\text{Ec.8})$$

La función de onda descrita por un solo determinante de Slater no es exacta.

De existir una base completa de funciones para describir la función de un electrón, la función de onda exacta de un sistema de N electrones ( $\Psi$ ), es la que se puede obtener por combinación lineal de todos los determinantes construidos ( $\phi_i$ ) a partir de N funciones mono-electrónicas y considerando todas las posible permutaciones entre los  $\chi_i$

$$\Psi = \sum_I c_i \phi_i \quad (\text{Ec.9})$$

Así, para un conjunto de base determinantal de dimensión K y de N electrones, se pueden formar 2K espín-orbitales, de los cuales, para el estado de máxima ocupación, los primeros N estarán ocupados y 2K-N vacíos. Si se considera que el determinante fundamental  $\Psi_0$  es el formado por los  $\chi_i$  ocupados de más baja energía, intuitivamente se puede reconocer que las sucesivas permutaciones ocupando espín-orbitales de alta energía corresponden a excitaciones del determinante fundamental.

De considerar todas las permutaciones posibles, la función de onda resultante se considera completa para la base de orbitales escogida.

#### I.1.D. EL PRINCIPIO VARIACIONAL

Ajustada la ecuación de Schrödinger según la aproximación de Born-Oppenheimer, resta encontrar la manera de resolver la ecuación de valores propios

$$H_{el} \Psi_e = E_{el} \Psi_e \quad (\text{Ec.10})$$

para el hamiltoniano electrónico de un sistema descrito por una función de onda electrónica  $\Psi_e$  ( $\psi_e^\alpha$ ) construida como una combinación lineal de un conjunto de funciones de base poli-electrónicas, donde no se conoce ni el valor de los coeficientes de la combinación lineal de  $\Psi_e$  ni el valor de  $E_{el}$ .

La primera de las estrategias para resolver la Ec.10 consiste en aplicar el principio variacional para encontrar una solución aproximada de calidad. Este principio asegura que, dada una función normalizada que satisfaga las condiciones de contorno adecuadas (por lo general, que se anule en los límites del sistema), el valor esperado del hamiltoniano (o cualquier operador) es un límite superior a la energía exacta del estado fundamental.

En consecuencia, dado que la función de onda depende de los coeficientes de la combinación lineal de las funciones de base, la minimización del valor esperado de la energía con respecto a esos coeficientes proporciona una solución que es mayor o igual que el valor exacto. De esta manera, la minimización de la energía en función de estos coeficientes no solo da el valor de la energía sino también la función de onda definida a partir de los mejores valores de los coeficientes de la expansión de  $\Psi_e$ .

Según las características de la función de onda polieletrónica que se emplea para minimizar la energía, fueron desarrollados diversos métodos variacionales. La primera aproximación consistió en encontrar los mejores coeficientes de una función de onda constituida por un solo determinante de Slater  $\Psi_0$ . La aplicación de este procedimiento da lugar a las ecuaciones de Hartree-Fock (HF), en las que intervienen los orbitales atómicos/moleculares, sus energías, los operadores de Coulomb y de intercambio.

### I.1.E. EL MÉTODO HARTREE-FOCK

El valor esperado de la energía electrónica en Ec.10,  $E_0$ , considerando una función de onda  $\Psi_0$  normalizada formada por un determinante que contiene N espín-orbitales se obtiene a partir de la expresión:

$$E_0 = \langle \Psi_0 | H | \Psi_0 \rangle = \sum_a^N \langle a | h | a \rangle + \frac{1}{2} \sum_a^N \sum_b^N \langle ab | ab \rangle - \langle ab | ba \rangle \quad (\text{Ec.11})$$

donde el sumando  $\langle a | h | a \rangle$  corresponde a términos mono-electrónicos,  $h$  comprende la energía cinética y la atracción nuclear de un electrón, los términos  $\langle ab | ab \rangle$  corresponden a las integrales de Coulomb que se interpretan como la repulsión electrostática clásica y las integrales  $\langle ab | ba \rangle$  se designan como integrales de intercambio, que tienen su origen en el principio de antisimetría sin ningún equivalente clásico.

A partir de las funciones mono-electrónicas  $\chi_i$  se deriva las ecuaciones de valores propios HF

$$f_i \chi_i = \varepsilon_i \chi_i \quad (\text{Ec.12})$$

donde  $f_i$  es el operador de Fock, definido como:

$$f_i = h_i + v_i^{HF} \quad (\text{Ec.13})$$

y  $v_i^{HF}$  representa al potencial promedio que siente un electrón a causa de la interacción con el resto de electrones.

Las soluciones de la Ec.12 dependen de las funciones  $\chi_i$ . Por ello la resolución de las mismas se lleva a cabo utilizando un método iterativo denominado método del campo autoconistente o Self-Consistent Field, (SCF, *vide infra*) el cual proporciona un conjunto de orbitales atómicos/moleculares y sus correspondientes valores propios de energía.

El método HF es en esencia un método monoeléctrico donde la interacción entre los electrones se trata de manera aproximada a través del campo medio  $v_i^{HF}$ . Por esto, dicho método resulta inefectivo para la descripción correcta de sistemas donde el movimiento de cada electrón no es independiente del resto de electrones (la correlación electrónica es importante).

### I.1.F. COMBINACIÓN LINEAL DE ORBITALES ATÓMICOS

La aplicación de la Ec.12 a moléculas, plantea introducir la aproximación de Roothaan-Hall, que consiste en expresar los orbitales moleculares (OM,  $\Phi_i(r)$ ) como una combinación lineal de un conjunto de funciones de base (orbitales atómicos,  $\chi_p(r)$ , *vide infra*) centradas en los átomos de la molécula (CLOA, Ec.14)

$$\Phi_i(r) = \sum_{p=1}^m c_{pi} \chi_p(r) \quad (\text{Ec.14})$$

Las funciones  $\chi_p(r)$  pueden elegirse de manera más o menos arbitraria, aunque los resultados finales dependerán del conjunto concreto que se tome.

Sustituyendo la Ec.14 en Ec.12 se obtiene la expresión:

$$f_i \sum_p c_{pi} \chi_p = \epsilon_i \sum_p c_{pi} \chi_p \quad (\text{Ec.15})$$

conocida como la ecuación de Roothaan-Hall, la que escrita en la forma matricial resulta ser

$$F_{ij} C = S_{ij} C \epsilon_{ij} \quad (\text{Ec.16})$$

donde

$$F_{ij} = \langle \chi_i | \hat{F} | \chi_j \rangle \quad S_{ij} = \langle \chi_i | \chi_j \rangle \quad \text{y} \quad \epsilon_{ij} = \delta_{ij} \epsilon_i$$

y C es la matriz de los coeficientes la que se presenta como una representación de los orbitales moleculares en la base de orbitales atómicos  $\chi_i$ .

### I.1.G. CONJUNTOS DE FUNCIONES DE BASE

Se designa de esta manera a las funciones matemáticas con las cuales se construye una función de onda. Existen diferentes conjuntos de funciones de base cuya utilidad sobre diversos sistemas químicos ha sido analizada y demostrada [8-9].

La elección correcta del conjunto de funciones de base es esencial para la calidad de los resultados y la operatividad de los cálculos, (precisión y rapidez en la obtención de información). Idealmente, un conjunto de bases infinito permitiría la construcción de una función de onda que describiría de forma óptima el sistema molecular [10].

La implementación computacional del método HF y la resolución eficiente de las integrales que se encuentran en sus ecuaciones requiere el uso de conjuntos de funciones matemáticas de tamaño y forma adecuada. Las funciones de bases usadas en la teoría de Hückel extendido, orbitales tipo Slater (STO), atractivas por su parecido con los orbitales tipo hidrogenoide, demostraron dificultades para la evaluación numérica de las integrales de intercambio en las ecuaciones HF. Una solución a este problema fue sugerida por S.F. Boys y colaboradores en 1950 quienes propusieron en la expresión analítica de los STO, la sustitución del término  $e^{-r}$  por  $e^{-r^2}$ . A partir de esta propuesta las nuevas funciones resultan similares a una función gaussiana (GTO).

Una función gaussiana centrada en un núcleo, en coordenadas cartesianas, tiene la forma:

$$\phi(x, y, z; \alpha, i, j, k) = \left(\frac{2\alpha}{\pi}\right)^{3/4} \left[\frac{(8\alpha)^{i+j+k} i! j! k!}{(2i)!(2j)!(2k)!}\right]^{1/2} x^i y^j z^k e^{-\alpha(x^2+y^2+z^2)} \quad (\text{Ec.17})$$

donde  $\alpha$  es un exponente que controla la amplitud del orbital GTO e  $i, j$  y  $k$  son números enteros que determinan la naturaleza del orbital en un sentido cartesiano. Este tipo de funciones, denominadas gaussianas primitivas, se obtienen de cálculos sobre átomos con metodología HF o con un método que incluya la correlación electrónica (métodos post HF). Las GTO demostraron ser adecuadas para cálculos sobre átomos aislados, pero no pueden describir de forma correcta la componente radial de una STO y su comportamiento nodal cerca del núcleo.

$$\varphi(x, y, z; \{\alpha\}, i, j, k) = \sum_{a=1}^M c_a \phi(x, y, z; \alpha_a, i, j, k) \quad (\text{Ec.18})$$

Soluciones a esta limitación se propuso expresando funciones orbitales como una combinación lineal de GTO las cuales se conocen como orbitales del tipo gaussianas contraídas (CGTO, ver Ec. 18).

En Ec.18  $M$  es el número de gaussianas primitivas usadas en la combinación lineal y  $c_a$  los coeficientes que son elegidos optimizando la forma de la suma de la función de base de modo que se aproximen a uno del tipo STO y aseguren su normalización.

Uno de los primeros conjuntos contruidos desde esta aproximación fue el conjunto STO-3G en el cual 3 GTO de una dada simetría se combinan para aproximar a un orbital STO. Esto es lo que se especifica con la notación 3G.

La base STO-3G, posee poca flexibilidad desde el punto de vista químico al no mostrar diferenciación en el modelado de átomos en entornos electronegativos o electropositivos. Una solución a este problema se obtuvo a partir de la construcción de conjuntos de funciones bases desdobladas o valencia dividida. De hecho, en lugar de combinar tres GTO para describir un orbital en una única contracción, se dividió esas tres funciones en dos grupos considerando al primero como formado por dos GTO mientras que el segundo solo por un único GTO. Estos grupos pueden ser optimizados de forma separada y producir orbitales que se adapten mejor a las particularidades del ambiente químico en consideración.

La convención más utilizada para la descripción del conjunto de funciones bases desdobladas es la propuesta por Pople y colaboradores. En ella la estructura del conjunto de base es del tipo  $n-ijG$  o  $n-ijkG$  donde se diferencia el número de primitivas para los electrones de las capas internas ( $n$ ) y el número de primitivas para las contracciones de la capa de valencia ( $ij$  o  $ijk$ ). La notación  $ij$  describe conjuntos del tipo doble zeta (dos contracciones usadas para representar un orbital atómico de Slater sencillo) y los conjuntos  $ijk$  del tipo triple zeta.

En orden creciente de complejidad, los conjuntos de funciones de base más utilizados en la notación de Pople son la base mínima STO-3G (zeta única), del tipo doble zeta (3-21G,6-21G,4-31G,6-31G) y las de triple zeta 6-311G.

Si bien con la descripción por separado de la capa de valencia y de los electrones internos se mejora la flexibilidad de las bases permitiendo que los orbitales atómicos se

expandan o se contraigan, esto no asigna ningún grado de polarización al conjunto de bases. Los efectos de polarización de un enlace pueden ser tratados introduciendo funciones de polarización al conjunto de base. Estas funciones, que son necesarias para la descripción correcta del enlace químico, se incorporan como gaussianas no contraídas con altos valores en el número cuántico del momento angular respecto de los que se encuentran presentes en orbitales atómicos ocupados para el átomo correspondiente. Los exponentes de las funciones polarizadas no se pueden derivar de cálculos HF atómicos, ya que corresponden a orbitales atómicos no ocupados. Estos se estiman por optimización explícita a partir de un conjunto de moléculas. La adición de funciones polarizadas al conjunto de bases debe contemplar un compromiso entre el esfuerzo computacional y la necesidad de una descripción correcta del enlace para los sistemas moleculares objeto del estudio.

En la notación definida por Pople las funciones de polarización se designan por una letra entre paréntesis o por asteriscos. Por ejemplo, la sigla 6-31G(d,p) indica el uso de la base 6-31G con la inclusión de funciones del tipo p en el hidrogeno y funciones del tipo d en los átomos pesados. Una notación alternativa a la anterior es 6-31G\*\*.

Para sistemas químicos cuya descripción en regiones distantes de los núcleos es importante, aniones o átomos con electrones de no enlaces aislados, es necesario adicionar gaussianas al conjunto de bases con  $\alpha$  pequeño del tipo s y p. Esta consideración permite que la función adicional presente un decaimiento exponencial lento con el radio atómico y tome valores significativos en las regiones alejadas del núcleo. Estas funciones se denominan difusas y son identificadas con el símbolo +. En particular, la sigla 6-31+G\*\* indica que al conjunto de bases 6-31G con funciones polarizadas del tipo p en el hidrogeno y funciones del tipo d en los átomos pesados se añade una función del tipo s y una del tipo p a cada uno de los átomos pesados. La adición de una gaussiana difusa del tipo s a los hidrógenos se denota por otro signo + a la abreviatura 631+G\*\*, i.e, 6-31++G\*\*.

Los cálculos en esta investigación se realizaron usando los conjuntos de bases 6-31+G\*\* y 6-311++G\*\*.

### **I.1.H. EL MÉTODO DEL CAMPO AUTOCONSISTENTE O SELF-CONSISTENT FIELD (SCF)**

Dada la dependencia de la matriz  $F_{ij}$  con los orbitales del sistema, ( $F_{ij}$  se obtiene a partir del operador de Fock, el cual depende de las funciones orbitales dado que los operadores de coulomb e intercambio son definidos en función de estas), la resolución de la Ec.16, presenta la paradoja de que para poder plantear tales ecuaciones hay que conocer de antemano la solución del sistema. Este problema se puede resolver partiendo de un conjunto de orbitales arbitrarios, a partir de los cuales se define un operador de Fock aproximado y una matriz  $F_{ij}$ , la cual se diagonaliza para obtener un nuevo conjunto de orbitales C. Con estos nuevos orbitales se puede construir un nuevo operador de Fock y continuar el proceso.

Tras un cierto número de iteraciones resulta que los orbitales no cambian y con esto se alcanza a cumplir lo formulado en Ec.15. En este punto se puede considerar que se obtuvo una solución y el proceso iterativo por el cual se alcanza dicha solución se conoce con el nombre del campo autoconsistente (Self-Consistent Field, SCF). Su aplicación a las ecuaciones de Roothaan da como resultado un conjunto de coeficientes y de energías orbitales.

### 1.1.1. CORRELACIÓN ELECTRÓNICA

Sin tener en cuenta los errores numéricos que se cometen al no incluir en las ecuaciones 1, 12 y 16 los efectos relativistas y como en los sistemas reales, el movimiento de los electrones está correlacionado, (la posición de cada electrón depende de las posiciones instantáneas de los demás electrones); la aproximación introducida en el método Hartree-Fock produce valores de energía que no son exactos.

El error que se comete en la energía obtenida a partir de las ecuaciones 12 y 16 recibe el nombre de energía de correlación y se calcula a partir de la expresión

$$E_e^{corr} = E_e^{exacta} - E_e^{HF} \quad (\text{Ec.19})$$

El término  $E_e^{corr}$  tiene su origen en el hecho de que en la teoría HF el movimiento de los electrones no está correlacionado: cada electrón interactúa con un campo promedio del resto de los electrones y no con los demás electrones individualmente. Esto hace que HF sobreestime la repulsión entre electrones al no considerar la correlación electrónica.

La  $E_e^{corr}$  no es demasiado importante cuando se estudian sistemas en estado fundamental y con geometría de equilibrio, pero no debe despreciarse cuando se

modelen fenómenos en los que tenga lugar una redistribución electrónica importante (potencial de ionización, energías de excitación, etc.), reacciones químicas con ruptura o formación de enlaces o sistemas donde la componente de dispersión sea significativa.

Existen diversos métodos para calcular  $E_e^{corr}$  los cuales engloban tratamientos variacionales y perturbacionales (Métodos post-Hartree-Fock). Estos difieren entre sí en la estrategia empleada para la construcción de la función de onda, en cómo se optimizan los coeficientes de  $\Psi_e$  de manera que el valor de  $E_e$  en Ec.10 sea un mínimo y en cómo se representa el hamiltoniano electrónico a partir del operador de Fock. A modo de ejemplo se puede destacar los métodos perturbativos de Møller-Plesset (MP), los métodos de interacción de configuraciones (Configuration Interaction, CI), los métodos multiconfiguracionales (Multiconfigurational SCF, MCSCF) y los métodos de grupos acoplados (Coupled Cluster, CC).

## 1.2. TEORÍA DEL FUNCIONAL DE LA DENSIDAD (DFT)

La Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) fue desarrollada por Hohenberg y Kohn en 1964 [12]. Es un procedimiento alternativo y conceptualmente distinto para obtener información acerca de un sistema el cual permite calcular la energía incluyendo la correlación electrónica.

Desde esta perspectiva teórica el cálculo no comienza con la obtención de la función de onda del sistema. Desde la DFT se intenta calcular  $E_0$  y otras propiedades moleculares a partir de la densidad electrónica  $\rho_0(x, y, z)$  de dicho estado; función la cual es dependiente solamente de las coordenadas cartesianas de los electrones en el sistema (x,y,z).

Expresando a la energía del estado fundamental de un sistema electrónico como un funcional de su densidad electrónica,  $E_0 = E_0[\rho_0]$ , la energía se considera como una suma de funcionales dependientes de la densidad electrónica (Ec.20)

$$E_0 = E_0[\rho_0] = T[\rho_0] + V_{Ne}[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (\text{Ec.20})$$

En la Ec. 20  $T[\rho_0]$  es la energía cinética de los electrones,  $V_{Ne}[\rho_0]$  es el potencial de atracción electrón-núcleo y  $V_{ee}[\rho_0]$  es la interacción electrón-electrón.

Dado que  $T[\rho_0]$  y  $V_{ee}[\rho_0]$  no dependen del potencial que generan los núcleos sobre los electrones (potencial externo), tales funcionales son considerados universales y se suelen presentar agrupados dentro del funcional de Hohenberg y Kohn

$$F_{HK}[\rho_0] = T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (\text{Ec.21})$$

El fundamento para obtener la energía de un sistema a partir de  $\rho_0(x, y, z)$  se encuentra en los dos teoremas de Hohenberg y Kohn:

**Teorema 1.** La densidad electrónica  $\rho_0(x, y, z)$  determina el potencial externo.

Este teorema establece que la densidad electrónica del estado fundamental de un sistema polieletrónico en presencia de un potencial externo viene determinada de forma única por dicho potencial. Esto en otras palabras es equivalente a afirmar que en la forma de la densidad electrónica están implícitas las posiciones y cargas de los núcleos, así como cualquier potencial exterior al sistema. Según este planteamiento, la integración de  $\rho_0(x, y, z)$  en todo el espacio debe proporcionar el número de electrones y con esto un sistema queda completamente determinado por la densidad electrónica.

La demostración de este teorema se fundamenta en la existencia de una relación biunívoca entre la función de densidad electrónica de una molécula en su estado fundamental y la función de onda multieletrónica en el mismo estado.

Desde esta perspectiva, la densidad electrónica del estado fundamental es suficiente para construir el operador hamiltoniano y así calcular cualquier propiedad del estado fundamental sin necesidad de conocer la función de onda multieletrónica.

**Teorema 2.** La energía del estado fundamental puede obtenerse variacionalmente: la densidad que minimiza la energía total es la densidad exacta del estado fundamental.

Desde este segundo teorema se plantea obtener la energía y la densidad electrónica aplicando el principio variacional de modo que la densidad electrónica de un estado fundamental no degenerado puede ser calculada, en principio de forma exacta, determinando aquella densidad que minimiza la energía del estado fundamental.

En consecuencia, a partir de una densidad de prueba y minimizando la energía, se obtiene una solución potencialmente exacta para la densidad y el valor esperado de la energía

$$\frac{\partial E_0[\rho_0]}{\partial \rho_0} = 0 \quad (\text{Ec.22})$$

La resolución de la Ec.22 usando el método de los multiplicadores indeterminados de Lagrange ( $\mu$ ), introduciendo como restricción la condición de normalización de la densidad, resulta en una expresión que se corresponde con la ecuación fundamental de la DFT

$$\mu = \frac{\partial E[\rho_0]}{\partial \rho_0(r)} = v_n(r) + \frac{\partial F_{HK}[\rho_0]}{\partial \rho_0(r)} \quad (\text{Ec.23})$$

donde  $v_n(r)$  es la derivada respecto a la densidad del potencial de interacción electrón-núcleo  $V_{Ne}[\rho_0]$ .

El principal problema de la Ec. 23 consiste en que no se conoce de forma exacta la expresión que relaciona  $F_{HK}[\rho_0]$  con la densidad (concretamente, la dependencia de  $T[\rho_0]$ )

Kohn y Sham [13] desarrollaron un método que permite obtener soluciones aproximadas de la Ec. 23 usando un sistema de referencia de N electrones que no interaccionan entre sí, moviéndose bajo un potencial externo  $v_s(r)$  tal que, aplicado a un sistema, genera una función de onda  $\psi_s$  que tiene la misma densidad que la del sistema real. Para este sistema ideal, la energía del sistema real  $E_0[\rho_0]$  se puede expresar como:

$$E_0[\rho_0] = T_s[\rho_0] + \int \rho_0(r)v_n(r)dr + J[\rho_0] + E_{xc}[\rho_0] \quad (\text{Ec.24})$$

donde  $J[\rho_0]$  es la energía de repulsión coulóbica

$$J[\rho_0] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho_0(r)\rho_0(r)}{|r_1 - r_2|} dr_1 dr_2 \quad (\text{Ec.25})$$

Y  $E_{xc}[\rho_0]$  es la energía de correlación e intercambio la cual está constituida por dos términos: la llamada energía cinética de correlación,  $T_c[\rho_0] = T[\rho_0] - T_s[\rho_0]$ , que es la corrección necesaria a  $T_s[\rho_0]$  proveniente de la interacción electrón-electrón, y el término energía de correlación-intercambio  $W_{xc}[\rho_0] = E_{xc}[\rho_0] - J[\rho_0]$ , formado por la energía de intercambio, la de correlación y la corrección a la energía de repulsión coulóbica calculada según la Ec.(25).

A partir de esta aproximación, para conocer con exactitud la energía de un sistema mediante DFT, la única dificultad que reside consiste en obtener un potencial de correlación e intercambio exacto,  $V_{xc}[\rho_0]$ ,

$$V_{xc}[\rho_0] = \frac{\partial E_{xc}[\rho_0]}{\partial \rho_0} \quad (\text{Ec.26})$$

para introducirlo en la Ec.23.

Desde los supuestos de Kohn y Sham, el método de la DFT surge como un método potencialmente exacto, ya que la única aproximación necesaria a realizar corresponde a la construcción de  $V_{xc}[\rho_0]$ . De conocerse  $V_{xc}[\rho_0]$  con exactitud, se podría encontrar la energía y la densidad exacta con un esfuerzo computacional mucho más pequeño que el necesario aplicando métodos basados en la función de onda.

En cuanto a los resultados obtenidos a partir de este formalismo, solo tienen significado físico la densidad electrónica y el coeficiente de Lagrange empleado en la minimización de la energía (potencial químico).

Los orbitales de Kohn-Sham empleados para resolver la Ec. 24 y que permiten describir a la densidad que se minimiza para un sistema de  $n$  electrones como

$$\rho_0(x, y, z) = \sum_{i=1}^n |\Psi_i(x, y, z)|^2 \quad (\text{Ec.27})$$

son útiles en algunas aplicaciones, al reconocerlos con forma, simetría y orden energético similar a los orbitales HF. Las energías asociadas a los orbitales Kohn-Sham tampoco tienen significado físico, salvo la energía del HOMO, que es directamente el potencial de ionización cambiado de signo (Teorema de Janak, [14]).

Para construir  $V_{xc}[\rho_0]$  existen diferentes estrategias. La idea básica de todas ellas consiste en que, dado que esencialmente el potencial de correlación e intercambio contiene todas las correcciones asociadas a la interacción electrón-electrón, se puede pensar que cada electrón independiente tiene asociado un agujero o zona donde la presencia de otros electrones está excluida a consecuencia de la interacción electrón-electrón. Esta región del espacio es el llamado agujero de correlación e intercambio de manera que la energía de correlación e intercambio se puede expresar como:

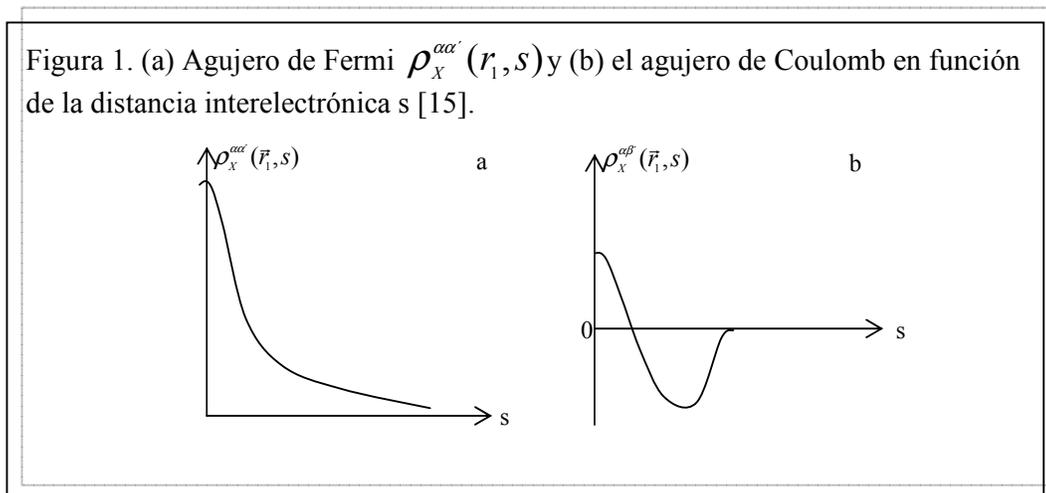
$$E_{xc} = \sum_{\gamma} \sum_{\gamma'} -\frac{4\pi}{2} \int \frac{\rho_{\gamma}^{\gamma}(r_1) \rho_{\gamma'}^{\gamma'}(r_1, s)}{s} dr_1 s^2 ds \quad (\text{Ec.28})$$

donde  $\gamma$  y  $\gamma'$  son los índices de espín  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $s = |\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|$ .

A partir de la Ec. 28 se puede interpretar que un electrón situado en  $\mathbf{r}_1$  excluirá en mayor o menor medida (según valor de  $\rho_X^{\gamma\gamma'}(\mathbf{r}_1, s)$ ) a los otros electrones que se le acerquen dentro de la distancia  $s$ . Esta función contiene toda la información sobre el intercambio y la correlación, así como la influencia de la correlación en la energía cinética de los electrones.

Mediante modelos aproximados de  $E_{XC}$ , se puede obtener una buena estimación de la energía y la densidad electrónica, resolviendo las ecuaciones de Kohn-Sham.

El agujero de correlación e intercambio también se conoce como agujero de Fermi-Coulomb porque incluye dos contribuciones: i) el agujero de Fermi, que da idea de hasta qué punto el electrón de referencia impide el acercamiento de un electrón del mismo espín. Este hueco se incorpora al realizar cálculos HF y tiene naturaleza estática, lo que significa que su forma no varía al cambiar la posición del electrón de referencia, e integra a 1, ya que impide que un electrón del mismo espín ocupe el mismo orbital (principio de Pauli); ii) el agujero de Coulomb el cual da cuenta de la zona en la que la presencia de un electrón  $\beta$  estaría excluida o favorecida, para un electrón de referencia de espín  $\alpha$  situado en  $\mathbf{r}_1$ . Este agujero no se contempla a nivel HF (ya que no hay correlación entre electrones de espín diferente) y tiene naturaleza dinámica (su forma varía con la posición del electrón de referencia). Su integración da cero, de manera que, a la vez que disminuye la probabilidad de encontrar un electrón de espín diferente en la región cercana al de referencia, aumenta la probabilidad de encontrarlo en regiones alejadas.



Para construir funciones modelo del agujero de correlación e intercambio se buscan expresiones que satisfagan las principales propiedades que se conocen de estos dos huecos. Existen tres tipos de aproximación para construir estas funciones: la aproximación de la densidad local (LDA), los métodos con correcciones no locales (GGA) y los métodos híbridos.

Dentro de la aproximación LDA se considera que la energía de correlación e intercambio es un funcional de la densidad,  $E_{XC} = E[\rho_0]$ . Desde aquí se asume que los efectos de la correlación-intercambio son locales, y estos dependen únicamente del valor de la densidad electrónica en cada punto. Desde esta aproximación se ha notado una tendencia a la subestimación de las energías atómicas del estado fundamental y de las energías de ionización además de una sobreestimación de las energías de enlace. La aproximación LDA mejora con el tamaño del sistema y ofrece buenos resultados para sistemas con grandes gradientes de densidad, en parte debido a la cancelación sistemática de errores. Buenos resultados para  $E_{XC}$  se obtienen debido a la subestimación de  $E_x$  y sobreestimación  $E_c$ .

En los métodos con correcciones no locales (correcciones de gradiente generalizado, GGA), la descripción de los efectos de correlación e intercambio se trata introduciendo en la energía de correlación e intercambio el gradiente de la densidad

$$E_{XC}^{GGA}[\rho_0] = \int f(\rho_0, \nabla\rho_0) dr \quad (\text{Ec.29})$$

de manera que no solo se tiene en cuenta el valor de la densidad en cada punto sino también su variación alrededor del mismo.

El desarrollo de los métodos GGA sigue dos líneas principales. La primera de naturaleza empírica principalmente fue promovida por A.D. Becke [16]. Desde aquí se plantea el desarrollo de funcionales a partir de ajustes numéricos que involucran grandes conjuntos de moléculas. Con estos funcionales se obtienen energías de atomización y barreras de reacción precisas para las moléculas. Propiedades importantes de la física del estado sólido se describen muy limitadamente.

El segundo grupo de métodos GGA, promovido por J.P. Perdew [17] considera que el desarrollo de los funcionales de correlación e intercambio debería derivarse de la mecánica cuántica. Algunos de los funcionales de intercambio basados en este principio son los de Becke86, Perdew86 (P) y el de Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE). Estos funcionales brindan mejores resultados en la predicción de propiedades del estado

sólido. Para el funcional de correlación se desarrollaron varias formulaciones, entre las que se encuentra la de Becke88 (B88), Perdew 86, Perdew-Wang 91 (PW91) y el popular Lee-Yang-Parr (LYP)

Recientemente se desarrollaron funcionales basados en la GGA que incluyen información semilocal adicional que va más allá de los gradientes de densidad de primer orden. Estos métodos, llamados meta-GGA (M-GGA) dependen explícitamente de gradientes de densidad de orden mayor o de la densidad de energía cinética, la cual incluye derivadas de los orbitales de Kohn-Sham ocupados. Entre los funcionales M-GGA se encuentran los de B95, KCIS, TPSS y VSXC [18].

Los métodos del Funcional de la Densidad Híbridos (H-GGA) combinan funcionales de correlación e intercambio de un método convencional GGA con un porcentaje (que puede llegar a ser el 100%) de la parte de intercambio de HF. La consideración de este último componente se justifica mediante la fórmula de conexión adiabática para la energía de correlación e intercambio:

$$E_{xc}[\rho_0] = \int_0^1 W_{xc}^\lambda[\rho_0] d\lambda \quad (\text{Ec.30})$$

A esta expresión se llega considerando un sistema que presenta una interacción bi-electrónica  $\lambda/r_{12}$ , donde  $\lambda=0$  corresponde a un sistema sin interacciones electrón-electrón (el sistema modelo) y  $\lambda=1$  corresponde a un sistema en que los electrones interaccionan a través de un potencial coulombico. Para este sistema se ajusta un potencial externo  $V_s^\lambda(r)$  el cual, para cualquier valor de  $\lambda$  da el valor de la densidad real ( $\lambda=1$ ). De esta forma  $\lambda$  conecta de manera continua el sistema modelo sin interacciones electrón-electrón ( $\lambda=0$ ) con el real ( $\lambda=1$ ) y se justifica la presencia de  $W_{xc}^\lambda[\rho_0]$  para  $\lambda=0$  (esto es, el intercambio HF) en las expresiones aproximadas de  $E_{xc}[\rho_0]$ .

El porcentaje de intercambio de HF se ajusta semiempíricamente. Una forma de hacerlo es utilizando energías de atomización, potenciales de ionización, afinidades electrónicas, energías atómicas totales, etc., de un conjunto representativo de moléculas.

Un funcional híbrido popular es el funcional B3LYP. Este funcional está compuesto por el funcional de intercambio exacto Hartree Fock  $E_x^{HF}$  ( $E_{HF}^x$ ) y uno de intercambio con aproximación local ( $E_x^{LDA}$ ); un funcional GGA (B88) de intercambio

y dos funcionales de correlación, uno de aproximación local ( $E_C^{LDA}$ ) y otro GGA de Lee-Yang-Parr ( $E_C^{LYP}$ ). Así, la expresión del funcional B3LYP es

$$E_{XC}^{B3LYP} = aE_X^{HF} + (1-a)E_X^{LDA} + bE_X^{B88} + (1-c)E_C^{LDA} + cE_C^{LYP} \quad (\text{Ec.31})$$

Los mejores valores para los coeficientes son  $a=0.2$ ,  $b=0.72$  y  $c=0.81$  y se determinan por ajuste con datos experimentales para optimizar energías de disociación.

La ventaja de este método radica en la precisión de los cálculos a costo computacional bajo, ya que da geometrías y energías de enlace tan buenas como los métodos de la teoría de perturbaciones de segundo orden pero con tiempos de cálculos más bajos.

Los métodos híbridos meta-GGA (HM-GGA) representan una nueva clase de funcionales de la densidad en desarrollo [19]. A diferencia de los H-GGA, parten de funcionales M-GGA en lugar de GGA. Estos métodos dependen del intercambio de Hartree-Fock, de la densidad electrónica y de su gradiente, y de la densidad de energía cinética. Representan una mejora respecto a los formalismos anteriores, particularmente para la determinación de barreras energéticas, energías de atomización de moléculas grandes, energías de interacciones no covalentes, energías conformacionales en péptidos aromáticos y energías de excitación.

El rendimiento de los métodos HM-GGA y HGGA es mejor que los propios de la aproximación GGA y LDA. Los resultados varían de funcional en funcional y el desempeño de cada funcional no es uniforme, dependiendo de la propiedad que se evalúa y del sistema que se estudia.

### **I.3. MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS DE LA MECÁNICA CUÁNTICA**

Dado que en esta investigación se usó una función de energía potencial basada en un método semiempírico mecanocuántico para la optimización de las geometrías obtenidas a partir de las simulaciones de dinámica molecular; a continuación presentamos brevemente los fundamentos teóricos de estos métodos. Mayores detalles se pueden encontrar en las referencias [8-10]

Según lo desarrollado en los apartados precedentes, la aplicación rigurosa de los principios de la mecánica cuántica a sistemas constituidos por más de dos partículas resulta muy compleja. Sus ecuaciones solo admiten resolución analítica, introduciendo

aproximaciones que, manteniendo la coherencia con el sentido físico del sistema tratado, permitan obtener resultados válidos en tiempos razonables.

Los métodos semiempíricos de la Mecánica Cuántica surgen como una clase de métodos que permiten aplicar las ideas de la mecánica cuántica de manera más o menos precisa. Estos introducen gran cantidad de aproximaciones, asignando un valor nulo a algunas integrales y sustituyendo otras por parámetros empíricos como datos espectroscópicos o propiedades físicas como la energía de ionización.

Aun cuando estos métodos se reconocen apropiados para tareas como: i) estudiar sistemas moleculares complejos en los que no es posible aplicar métodos puramente mecano-cuánticos, ii) obtener estructuras de partida previas a una optimización *ab-initio* o basada en el funcional de densidad, iii) caracterizar estados fundamentales de sistemas moleculares para los cuales un método semiempírico esté bien parametrizado y calibrado, iv) obtener información cualitativa sobre un sistema molecular (orbitales moleculares, cargas atómicas, modos normales de vibración, ...); tales métodos quedan limitados por su propia naturaleza y por la precisión de los parámetros experimentales empleados.

Según el tratamiento que se hacen de las interacciones electrón-electrón, la familia de métodos semiempíricos más ampliamente empleada es la formada por los métodos autoconsistentes. En ellos, los términos de la matriz de Fock dependen de los coeficientes de expansión y, por tanto, las soluciones de las ecuaciones de Roothaan-Hall (Ec. 16) se obtienen de modo iterativo.

La primera aproximación introducida en el desarrollo de los métodos semiempíricos implicó no tratar explícitamente los electrones internos de forma que estos y el núcleo representan el llamado core atómico. Desde esta aproximación los electrones de valencia se describen mediante una base mínima formada por orbitales STO tipo s, p, y a veces también d. En estos métodos, se aplican en diferente medida la aproximación zero differential overlap (ZDO). Desde esta aproximación, el solapamiento entre pares de orbitales diferentes para todos los elementos de volumen  $dv$  se iguala a cero

$$\phi_\mu \phi_\nu dv = 0 \quad (\text{Ec.32})$$

donde  $\phi_\mu$  y  $\phi_\nu$  son dos funciones bases.

Los hechos resumidos en la Ec. 32 están acompañados de las siguientes consecuencias: i) La matriz solapamiento S se reduce a la matriz unidad, ii) Las

integrales monoeléctricas que involucran tres centros (dos de las funciones base y una del operador) son iguales a cero, iii) Se desprecian todas las integrales bielectrónicas de tres y cuatro centros. El resto de las integrales a evaluar para resolver las ecuaciones de Roothaan-Hall se ajustan por medio de parámetros, y sus valores se asignan a partir de datos experimentales.

La primera implementación de forma práctica de la aproximación ZDO dio lugar al método complete neglect of differential overlap (CNDO) donde además se desprecian las integrales bielectrónicas de Coulomb. Otro método semiempírico desarrollado se basa en la aproximación neglect of diatomic differential overlap (NDDO), en la cual solamente se anulan los productos entre funciones de base que pertenecen a átomos diferentes. Introduciendo algunas variaciones en la aproximación NDDO, se desarrolló el método modified neglect of differential overlap (MNDO). Una de las principales limitaciones del método MNDO es su incapacidad para modelizar apropiadamente los puentes de hidrógeno dado que este método tiende a sobreestimar la repulsión entre átomos separados por distancias típicas de interacciones de van der Waals. Con el fin de eliminar este problema, posteriormente se desarrolló el método AM1 (Austin Model 1), que introduce términos adicionales en la energía de repulsión nuclear. Este modelo corrige el potencial de repulsión de MNDO agregando funciones gaussianas y reparametrizando, de modo que la expresión del potencial corregida es

$$V_{nm}^{AM1}(A, B) = V_{nm}^{MNDO}(A, B) + \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \sum_k (a_{kA} e^{-b_{kA}(R_{AB}-c_{kA})^2} + a_{kB} e^{-b_{kB}(R_{AB}-c_{kB})^2}) \quad (\text{Ec.33})$$

En la Ec. 33,  $k$  toma valores entre 2 y 4 según el átomo. Al igual que en MNDO los parámetros se obtienen de espectros atómicos y las constantes  $a_k$ ,  $b_k$  y  $c_k$  son constantes que se obtienen de ajustes de datos moleculares. El método AM1 predice la fuerza de los enlaces de puentes de hidrógeno con una buena aproximación y reproduce datos estructurales próximos a valores obtenidos con métodos *ab initio*.

#### 1.4. EFECTOS DEL SOLVENTE

Para la descripción de los efectos del solvente sobre las propiedades estructurales y electrónicas del Vpa y derivados, la función de onda de los distintos sistemas se simuló en solución acuosa usando el método del continuo polarizable (PCM). Esta aproximación, la cual combina una descripción mecano-cuántica detallada del soluto con una descripción mecano-clásica del solvente, permite derivar connotaciones

químico cuánticas sobre la estructura electrónica del soluto en fase condensada, siguiendo una buena relación entre calidad y coste computacional.

Los efectos de los alrededores sobre la función de onda del Vpa y derivados se determinaron midiendo los cambios producidos en las distintas estructuras con respecto a cada uno de los sistemas simulados en vacío.

En PCM, designado también como un tipo de método de campo de reacción autoconsistente (Self-Consistent Reaction Field, SCRF), mientras el soluto tratado mediante algún método cuántico disponible, se sitúa en una cavidad creada en un medio dieléctrico y continuo; el solvente se introduce de forma simplificada mediante potenciales empíricos o propiedades promedio. En efecto, el solvente es considerado un medio continuo sin estructura interna, cuya respuesta frente al soluto —su polarización— puede representarse por medio de una constante macroscópica, tal como su constante dieléctrica,  $\epsilon$  [20].

La cavidad en la que se introduce el soluto se construye mediante una serie de esferas solapadas, centradas en los núcleos del soluto y con radios proporcionales a los correspondientes radios de Van derWaals [20-22].

La presencia del soluto en la cavidad induce una polarización en el medio circundante, que se traduce en una densidad de carga aparente,  $\sigma$  en la superficie de la cavidad. Con fines prácticos, esta superficie se divide en un conjunto de elementos superficiales de área  $S_i$  denominados teselas de tamaño lo suficientemente pequeño como para considerar constante en su interior la densidad electrónica del solvente.

En cada tesela la densidad de carga superficial se sustituye por cargas puntuales,  $q_i$ , calculadas a partir de la expresión

$$q_i = \sigma(r_i)S_i \quad (\text{Ec.34})$$

donde  $r_i$  es el punto central del elemento de superficie  $i$ , donde se sitúa la carga  $q_i$ .

Representando de esta manera la reacción del continuo dieléctrico frente al soluto, los valores de cargas se calculan según la Ec. 35 a partir de la constante dieléctrica del solvente

$$q_i = \frac{1-\epsilon}{4\pi} E(r_i)S_i \quad (\text{Ec.35})$$

donde  $S_i$  es el vector que representa al elemento de superficie  $i$  (su módulo,  $S_i$ , es perpendicular a la superficie de la cavidad en  $r_i$  y está dirigido hacia el dieléctrico) y

$E(r_i)$  es el campo eléctrico existente en la posición  $r_i$ . Este campo eléctrico puede dividirse en tres contribuciones:

$$E(r_i) = E_{sol}(r_i) + \sum_{j \neq i} \frac{q_j}{r_{ji}^3} r_{ji} + 2\pi q_i (1 + \eta_i) \frac{S_i}{S_i^2} \quad (\text{Ec.36})$$

En la Ec.36 el primer término corresponde al campo eléctrico generado por el soluto, el cual puede calcularse a partir de su densidad electrónica, obtenida por métodos cuánticos, el segundo término es el campo eléctrico generado por el resto de las cargas ficticias  $q_j$  mientras el último término representa el efecto de la densidad de carga del elemento  $i$  sobre el mismo elemento de superficie  $i$ ,  $\eta_i$  es un factor de corrección que tiene en cuenta el hecho de que la superficie de la cavidad no es plana.

Desde esta aproximación y partiendo de una determinada densidad electrónica del soluto se puede obtener un conjunto de cargas  $q_j$  por métodos iterativos o mediante la resolución de una ecuación matricial. El efecto de estas cargas se introduce en el hamiltoniano molecular del soluto para obtener una nueva densidad electrónica y el proceso se repite hasta alcanzar la convergencia.

Aun cuando el modelo PCM se ha mostrado confiable para la evaluación de la influencia de un solvente sobre las propiedades electrónicas de diverso tipos de solutos, es necesario tener en cuenta para el análisis cualitativo o cuantitativo de los resultados derivados que con el PCM y otros modelos continuos: i) se desprecia la estructura microscópica del solvente, ii) se emplea una propiedad macroscópica para representar fenómenos de corte microscópico, iii) no se considera alguna justificación o fundamento que garantice el correcto empleo de una cavidad donde situar al soluto y iv) el tamaño y forma de la cavidad influye necesariamente en el valor del campo de reacción.

## **1.5. FORMALISMO DE LA METOLOGIA EMPLEADA PARA EL CÁLCULO DE LA FUNCION DE FUKUI EN ESTA TESIS**

El procedimiento propuesto por R. Contreras y colaboradores [23] para el cálculo de las funciones de Fukui condensada de un sitio  $s$  parte de la definición del componente orbital de la definición dada por P. Senet [24],

$$f_s^\alpha(r) = \left[ \frac{\delta \mu}{\delta v_{KS}(r)} \right]_N \quad (\text{Ec.37})$$

donde la variación del potencial químico es con respecto al potencial de Kohn–Sham  $v_{KS}(r)$  en lugar de considerar el potencial externo como fuera expresada la función original de Fukui (ver sección 2.3 del Capítulo 2 ). Esta relación se ha mostrado que es una buena aproximación de la ecuación:

$$f(r) = \left( \frac{\delta \rho(r)}{\delta N} \right)_{v(r)} \quad (\text{Ec.38})$$

Una consecuencia importante de asumir la relación dada por la Ec.37 es que la función Fukui de Kohn–Sham es igual a la densidad de los orbitales fronteras

$$f_s^\alpha(r) = |\Phi_{KS}^\alpha(r)|^2 \quad (\text{Ec.39})$$

Donde haciendo  $\alpha=+$  se refiere a que se considera la densidad del LUMO y  $\alpha=-$  la densidad del HOMO. Esta analogía es así debido a la ecuación de Kohn–Sham de los orbitales frontera

$$\left( -\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{KS} \right) \phi_{KS}^\alpha(r) = \epsilon_{KS}^\alpha \phi_{KS}^\alpha(r) \quad (\text{Ec.40})$$

En la teoría de perturbaciones de primer orden

$$\delta \epsilon_{KS}^\alpha = \int d^3r |\phi_{KS}^\alpha(r)|^2 \delta v_{KS}(r) \quad (\text{Ec.41})$$

esta igualdad explica la relación en Ec.39.

La forma condensada de la función de Fukui de la Ec. 39 se planteó como sigue

$$f_k^\alpha = \sum_{v \in k} |c_{v\alpha}|^2 + \sum_{\chi \neq v} c_{\chi\alpha} c_{v\alpha} S_{\chi v}$$

donde  $c_{v\alpha}$  son los coeficientes de los orbitales moleculares frontera y  $S_{\chi v}$  los elementos de la matriz de solapamiento de los orbitales atómicos. Esta definición ha sido usada en diversos tipos de investigación produciendo resultados confiables [25,26]

## I.6. REFERENCIAS

- [1] K. I. Ramachandran, G. Deepa, K. Namboori, *Computational Chemistry and Molecular Modeling Principles and Applications*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (2008)
- [2] A. Kar, *Medicinal Chemistry*, 4th ed., New Age International (p) Ltd. Publishers (2007)
- [3] G. R. Marshall, D. D. Beusen, *Molecular Modeling in Drug Design in Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery: Drug Discovery*, Vol. 1, 6th ed. Ed. D. J. Abraham, John Wiley & Sons, Inc. (2003)
- [4] P. A. Kollman, *Computational Chemistry applied to systems of biological interest*, In *Encyclopedia of Computational Chemistry*. Eds: P.v.R. Schleyer, N. L. Allinger, T. Clark, J. Gasteiger, P.A. Kollman, H.F. Schaefer III, P.R. Schreiner, Vol 1, John Wiley & Sons, UK (1998) pp XIII-XIX
- [5] I. S. Dunn, *Searching for molecular solutions, Empirical Discovery and Its Future*, John Wiley & Sons, Inc. (2010)
- [6] A. Szabo, N. S. Ostlund, *Modern Quantum Chemistry. Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*; 1st ed. McGraw-Hill, New York (1989)
- [7] S. M. Bachrach, *Computational Organic Chemistry*. John Wiley & Sons, Inc. (2007)
- [8] F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, 2nd Ed., John Wiley & Sons Ltd. England. (2007)
- [9] D.C. Young, *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*, John Wiley & Sons, Inc. (2001)
- [10] Ch. J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry., Theories and Models*, 2nd ed., John Wiley & Sons Ltd, Chichester (2004)
- [11] C. Møller, M. S. Plesset, *Phys. Rev.* **46** (1934) 618
- [12] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev. B*, **136** (1964) 864.
- [13] W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev.* **140** (1965) A1133
- [14] J. F. Janak, *Phys. Rev. B*, **18** (1978) 7165
- [15] T. Ziegler, *Chem. Rev.* **91** (1991) 651.
- [16] a) A.D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **84** (1986) 4524, b) A.D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **96** (1992) 2155, c) A.D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **97** (1992) 9173, d)

- A.D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **98** (1993) 5648, e). A.D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **104** (1996) 1040, f). A.D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **107** (1997) 8544
- [17] a) Y. Wang, J.P. Perdew, *Phys. Rev. B*, **43** (1991) 8911, c) J.P. Perdew, *Phys. Rev. Lett.*, **55** (1985) 1665, d) J.P. Perdew, *Phys. Rev. B*, **33** (1986) 8822, e) J.P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev. B*, **45** (1992) 13244, f) J.P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.*, **77** (1996) 3865, g) D.C. Langreth, J.P. Perdew, *Phys. Rev. B*, **21** (1980) 5469
- [18] S.F. Sousa, P.A. Fernandez, M.J. Ramos, *J. Phys. Chem. A*, **111** (2007) 10439
- [19] Y. Zhao, N. D.G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput*, Vol **4** No.**11** (2008) 1849
- [20] J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.* **94** (1994) 2017
- [21] J.B. Foresman, Æ. Frisch, *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, 2nd Ed., Gaussian, Inc. Pittsburgh, PA.(1993)
- [22] R. Cammi, B. Mennucci, J. Tomasi, *Computational Modelling of the Solvent Effects on Molecular Properties: An Overview of the Polarizable Continuum Model (PCM) in Approach Computational Chemistry in Reviews of Current Trends*. Ed. by J. Leszczynski, Vol. 8, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., (2003)
- [23] R. R. Contreras, P. Fuentealba, M. Galvan, P. Perez, *Chem. Phys. Lett.* **304**, (1999) 405
- [24] P. Senet, *J. Chem. Phys.* **107** (1997) 2516.
- [25] P. Perez, R. Contreras, *Chem. Phys. Lett.* **293** (1998) 239
- [26] P. Fuentealba, P. Perez, R. R. Contreras, *J. Chem. Phys.*, **113** (2000) 7

---

---

## ANEXO II

---

---



## II.1. PRINCIPIOS BÁSICOS DE ESPECTROSCOPIA INFRARROJA (IR) Y RAMAN (R)

En este anexo se presenta una breve revisión de los conceptos y fundamentos teóricos considerados en la determinación experimental e interpretación de las propiedades vibracionales del Vpa y derivados por medio de la espectroscopia infrarroja (IR) y Raman (R).

Aquí se enfatizan solo los fundamentos conceptuales, evitando en lo posible los desarrollos matemáticos.

### II.1.A. INTRODUCCIÓN

La espectroscopia IR y R son herramientas esenciales para el estudio de la estructura molecular de materiales orgánico e inorgánico[1,2].

De un espectro vibracional se puede obtener información detallada sobre:

- la estructura de las moléculas (simetría molecular, distancia y ángulo de enlace) y propiedades químicas (distribución electrónica, fuerza de enlace, interacciones intra e intermoleculares)
- las vibraciones moleculares (grupo de frecuencias características)
- Los efectos de la temperatura y del medio sobre los grupos de frecuencia característico

Estos métodos pertenecen a la categoría de métodos ópticos que miden la radiación electromagnética emitida por la materia o que interacciona con ella. Estos se basan en la medida de la intensidad y la longitud de onda de la energía radiante en el rango de longitud de onda  $\lambda=2.5 \dots 100 \mu\text{m}$  el cual es equivalente al rango de número de onda  $\bar{\nu} = 4000 \dots 100 \text{ cm}^{-1}$ . La absorción de radiación electromagnética en este rango puede dar lugar a transiciones vibracionales y rotacionales.

Las frecuencias vibracionales de una molécula se puede determinar midiendo directamente la absorción de radiación de la región del infrarrojo del espectro electromagnético (espectroscopia IR) o indirectamente, por medición de la radiación dispersa (espectroscopia R).

Aun cuando la espectroscopia IR y R son técnicas que dependen de cómo la radiación electromagnética interacciona con la materia, los fenómenos físicos que ocurren durante su aplicación son diferentes.

Destacando las principales diferencias entre la espectroscopia IR y Raman, de Tabla II.1 se puede reconocer que:

**Tabla II.1.:** Principales diferencias entre la Espectroscopia IR y Raman

Parámetros	Espectroscopia IR	Espectroscopia Raman
Interacción	Absorción	Dispersión
Fuente de excitación	Radiación IR policromática	Radiación monocromática de la región IR o visible
Requerimientos para la absorción	Cambio del momento dipolar $(\partial\mu/\partial Q) \neq 0$	Cambio de la polarizabilidad $(\partial\alpha/\partial Q) \neq 0$
Medida de frecuencia	Absoluta	Relativa a la frecuencia de excitación ( $\nu_0$ )
Intensidad de la banda	$I \propto (\partial\mu/\partial Q)^2$	$I \propto (\partial\alpha/\partial Q)^2$
Representación del espectro	Absorción logarítmica	Intensidad lineal

- el espectro infrarrojo se mide por exposición de una muestra a una radiación policromática infrarroja. Las frecuencias vibracionales se obtienen como la frecuencia absoluta de la radiación absorbida comparando todas las longitudes de onda del haz incidente en la muestra con un haz de referencia.
- para el registro del espectro Raman, se ilumina una muestra con luz monocromática, generalmente un laser en el rango de luz visible, infrarrojo cercano, o del espectro ultravioleta cercano. Las longitudes de onda cercanas a la línea del laser debido a la dispersión elástica (Dispersión Rayleigh) se filtran, mientras la luz dispersada debido a colisiones inelásticas de la radiación con la materia son las que llegan al detector.

La escala de frecuencias en el espectro Raman no son absoluta sino relativa a la frecuencia de excitación  $\nu'_{vib} = \nu_0 - \nu'$

- mediante la aplicación de la espectroscopia IR se pueden detectar vibraciones durante las cuales el momento dipolar eléctrico cambia. Por el contrario, la espectroscopia Raman detecta vibraciones que producen cambios en la polarizabilidad eléctrica.

## II.1.B. TRANSICIONES VIBRACIONALES POR ABSORCIÓN

La excitación de una vibración fundamental por absorción de radiación IR se puede describir en términos de la transición de un estado vibracional fundamental al siguiente nivel de energía por absorción de un quantum de luz (Tabla II.2-A). Esta transición es posible solo si la energía del fotón que interacciona es igual a la diferencia de energía entre los dos niveles vibracionales.

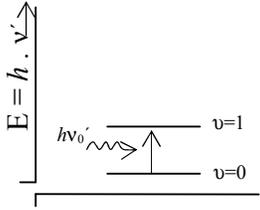
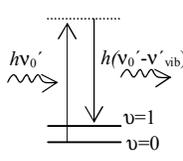
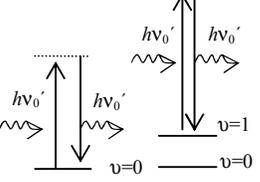
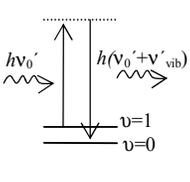
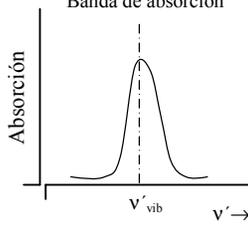
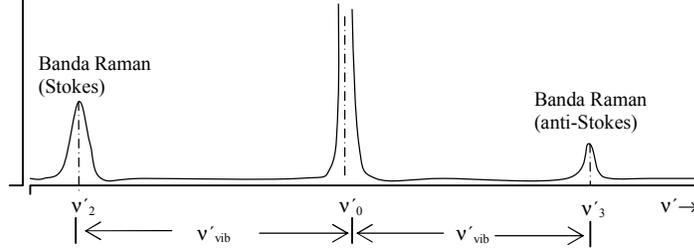
$$E_1 - E_0 = h\nu'_{vib} = E_{ph} = h\nu'_{ph}$$

Satisfecho el requerimiento básico para la transición vibracional  $\nu'_{vib} = \nu'_{ph}$  (ph=fotón), son permitidas las transiciones fundamentales (de acuerdo a la regla de selección  $\Delta\nu=+1$ ); aquella debido a la anarmonicidad (bandas de combinación o sobretono) o las producidas por resonancia de Fermi.

Una transición  $\nu=0 \rightarrow \nu=1$  corresponde a una vibración fundamental. Bandas de combinación resultan del acoplamiento de frecuencias de vibración  $\nu_1$  y  $\nu_2$  dando lugar a una nueva vibración de frecuencia  $\nu_c = \nu_1 + \nu_2$ . La excitación desde el estado fundamental a un nivel de energía que es múltiplo de la energía de vibración fundamental ( $\nu=2$  ó  $\nu=3$ ) representa un sobretono y la vibración resultante del acoplamiento de una vibración fundamental con un sobretono o frecuencia de combinación, se conoce como resonancia de Fermi.

La probabilidad de la transición e intensidad de una banda de absorción disminuye con el incremento de la diferencia de energía entre el estado inicial y final. Por lo tanto es de esperar que la intensidad de la banda de un sobretono sea mucho más débil que una banda de frecuencia fundamental.

**Tabla N° II.2.:** Transición vibracional en **A)** espectroscopia IR y **B)** espectroscopia Raman. ( $\nu=0$  estado vibracional fundamental;  $\nu=1$  primer estado excitado, las líneas de puntos indican estados vibracionales hipotéticos).

A-Espectroscopia Infrarrojo	B-Espectroscopia Raman		
 <p>Diagram showing energy levels <math>\nu=0</math> and <math>\nu=1</math>. A transition from <math>\nu=0</math> to <math>\nu=1</math> is shown with energy <math>h\nu_0'</math>.</p>	<p>Colisión inelástica</p>  <p>Diagram showing energy levels <math>\nu=0</math> and <math>\nu=1</math>. A transition from <math>\nu=0</math> to <math>\nu=1</math> is shown with energy <math>h(\nu_0' - \nu_{vib})</math>.</p>	<p>Colisión elástica</p>  <p>Diagram showing energy levels <math>\nu=0</math> and <math>\nu=1</math>. A transition from <math>\nu=0</math> to <math>\nu=1</math> is shown with energy <math>h\nu_0'</math>.</p>	<p>Colisión inelástica</p>  <p>Diagram showing energy levels <math>\nu=0</math> and <math>\nu=1</math>. A transition from <math>\nu=0</math> to <math>\nu=1</math> is shown with energy <math>h(\nu_0' + \nu_{vib})</math>.</p>
<p>Banda de absorción</p>  <p>Graph showing Absorción vs <math>\nu'</math>. A peak is labeled <math>\nu_{vib}</math>.</p>	<p>Banda Rayleigh</p>  <p>Graph showing Absorción vs <math>\nu'</math>. Three peaks are labeled: Banda Raman (Stokes) at <math>\nu_2</math>, Banda Rayleigh at <math>\nu_0</math>, and Banda Raman (anti-Stokes) at <math>\nu_3</math>. The spacing between <math>\nu_2</math> and <math>\nu_0</math> is <math>\nu_{vib}</math>, and between <math>\nu_0</math> and <math>\nu_3</math> is <math>\nu_{vib}</math>.</p>		

### II.1.C. TRANSICIONES VIBRACIONALES POR DISPERSIÓN

Cuando una sustancia se irradia con un haz de frecuencia  $\nu_0'$  la cual no es absorbida por la muestra, una pequeña parte de la luz incidente se dispersa en todas las direcciones, y se observan frecuencias adicionales  $\nu'$  en el espectro de la luz dispersa (espectro Raman). La conexión entre las frecuencias adicionales observadas y las frecuencias vibracionales de la molécula se puede describir a partir del formalismo de la mecánica cuántica considerando que:

- un haz de luz incidente consiste de fotones con energía  $E=h\nu_0'$ .
- los procesos dispersivos se explican en términos de colisiones de fotones con las moléculas de la muestra.
- En caso de dispersiones elásticas la energía de las moléculas y los fotones no cambian ( $\nu'=\nu_0'$ ; dispersión Rayleigh).

- Ocurren cambios de energía durante choques inelásticos y son observadas frecuencias adicionales ( $\nu' \neq \nu_0'$ ) en la luz dispersada. En el diagrama simplificado de la Tabla N°II.2. B son representados tres casos:

- Una molécula en interacción con un fotón ( $E=h\nu_0'$ ) es promovida del estado fundamental ( $\nu=0$ ) a uno de mayor energía, decayendo rápidamente al estado fundamental. En este caso no ocurre ningún cambio de energía y el fotón dispersado retiene su frecuencia original  $\nu'=\nu_0'$ . Esto causa la línea Rayleigh más intensa en el espectro de radiación dispersa.
- La molécula después de la excitación no retorna a su estado fundamental. En este caso esta retiene algo de energía y la energía del fotón después de la colisión se reduce. Así, después del choque inelástico la frecuencia del fotón es  $\nu'_2 = \nu_0' - \nu_{\text{vib}}$  (línea Stokes). Normalmente se registran únicamente las líneas Stokes en un espectro Raman
- Una interacción entre un fotón y una molécula excitada ( $\nu=1$ ) donde luego de la relajación la molécula regresa a su estado fundamental. El fotón dispersado tendrá una energía mayor  $\nu'_3 = \nu_0' + \nu_{\text{vib}}$ . Estas líneas se designan como línea Anti-Stokes. Son normalmente más débil que la línea Stokes dado que la mayoría de las moléculas están en el estado fundamental a temperatura ambiente.

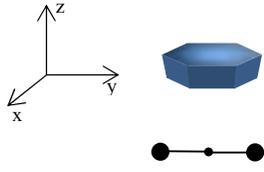
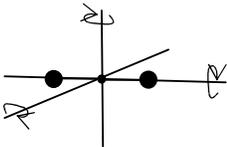
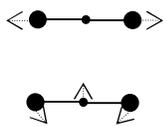
Un sistema de N partículas en el espacio tridimensional, puede experimentar tres tipos principales de movimientos (Tabla N° II.3.). Dado que cada partícula tiene asociada 3 coordenadas independientes, 3N serán los grados de libertad del sistema formado por N partículas. Siendo necesario solo 3 grados de libertad para la descripción del movimiento translacional y solo 2 o 3 grados de libertad para la descripción de la rotación; el número de modos normales de vibración (n) es:

$$n=3N-3-2=3N-5 \text{ en moléculas lineales.}$$

Las moléculas lineales tienen solo dos grados de libertad rotacional porque el momento de inercia a lo largo del eje molecular es cero

$$n=3N-3-3=3N-6 \text{ en moléculas no lineales}$$

**Tabla II.3:** Principales movimientos de un sistema molecular en el espacio tridimensional

Movimiento	Representación simbólica	Parámetros constante	Parámetros que cambian
Traslación		Longitud y ángulos de enlace	Centro de gravedad de la molécula
Rotación		Centro de gravedad, longitud y ángulos de enlace de la molécula	
Vibración		Centro de gravedad de la molécula	Longitud y/o ángulos de enlace

#### II.1.D. CLASIFICACIÓN DE MODOS NORMALES DE VIBRACIÓN

Se usan diversos criterios para caracterizar los  $3N-5$  o  $3N-6$  modos normales de vibración (Tabla II.4). Según los parámetros estructurales que se modifican las vibraciones moleculares se clasifican como vibraciones de estiramiento y vibraciones de deformación.

Durante las vibraciones de estiramiento (símbolo  $\nu$ ) las longitudes de los enlaces vibrando cambian.

En las vibraciones de deformación (ver Tabla II.4.) ocurren cambios en los ángulos de enlace mientras las longitudes de los enlaces permanecen invariables. Deformaciones sobre un plano se designan como  $\delta$  mientras deformaciones fuera del plano se representan como  $\gamma$ . En este último tipo de vibraciones un átomo oscila a través del plano definido por al menos 3 átomos vecinos. En vibraciones de deformación torsional ( $\tau$ ) un ángulo diedro es modificado durante la vibración.

La frecuencia de los cuatro tipos de vibraciones descripto disminuye en el orden  $\nu > \delta > \gamma > \tau$ .

Tipos especiales de vibración observados en moléculas orgánicas son las deformaciones del grupo  $-\text{CH}_3$  (Tabla II.4.) las cuales se conocen como vibraciones rocking ( $\rho$ ), twist (t) y wagging ( $\omega$ )

Otro criterio de clasificación usado es considerar si con la vibración los elementos de simetría del grupo funcional se conservan o no. En las vibraciones donde uno o más elementos de simetría se conservan se designan a estas como vibraciones simétricas. En las vibraciones asimétricas uno o más elementos de simetría se modifican.

Por otro lado, moléculas altamente simétricas presentan vibraciones degeneradas. En este caso dos o más vibraciones con coordenadas de desplazamiento diferente tienen la misma frecuencia de absorción

La simetría de la molécula determinarán que vibraciones serán permitidas y observadas en el espectro y las mismas pueden clasificarse a través de la teoría de grupos [1,2]

**Tabla II.4.:** Tipos básicos y clasificación de las vibraciones moleculares

<b>Clasificación por variación de parámetros estructurales</b>					
<b>Tipo</b>	Estiramiento	deformación			Torsión
		En el plano	fuera del plano		
<b>Esquema</b>					
<b>Símbolo</b>	$\nu$	$\delta$	$\gamma$		$\tau$
<b>Parámetros que cambian</b>	Longitudes de enlace	Ángulos de enlace			Ángulos diedros
		Otros tipos de deformaciones			
<b>Nombre</b>	grupo	Rocking	twist	wagging	
<b>Esquema</b>	$-\text{CH}_3$				
<b>Símbolo</b>		$\rho$	t	$\omega$	
<b>Clasificación por simetría</b>					
<b>Tipo</b>	simétrica	asimétrica		Degeneradas	
<b>Símbolo</b>	s	as		D	
<b>Descripción</b>	la simetría de la molécula se conserva durante la vibración	Algunos elementos de simetría de la molécula desaparecen durante la vibración		Vibraciones con coordenadas diferentes tienen similar energía	

### II.1.E. APLICACIÓN Y GRUPOS DE FRECUENCIA

Los espectros infrarrojos pueden ser usados como huellas digitales del compuesto que se estudia. Los grupos funcionales en una molécula muestran vibraciones características y a ellas les corresponden bandas de absorción en regiones definidas del espectro infrarrojo. En efecto, cada tipo de enlace C-C, C-H, C=O, C-O, C-N, O-H, N-H etc, absorben radiaciones en determinadas regiones y su reconocimiento da información sobre los grupos funcionales presentes en dicha molécula.

La observación detallada de las bandas de absorción (posición e intensidad) en un espectro vibracional permite identificar grupos funcionales y extraer importantes conclusiones relacionadas con la estructura molecular. La posición de una banda de absorción se puede expresar en unidades de longitud de onda ( $\lambda$ ) de la luz absorbida o en unidades de longitud de onda recíproca (número de onda). La última unidad tiene la ventaja de ser una medida que está relacionada directamente con la energía de la radiación absorbida y puede ser convertida a frecuencia multiplicando su valor por la velocidad de la luz expresada en centímetros por segundo.

A continuación, en la Tabla II.5. se lista el rango de frecuencia y las intensidades infrarroja y Raman de vibraciones que se pueden observar en los espectros IR y R de Vpa y sus derivados estudiados.

**Tabla II.5.:** Posibles frecuencias e intensidades infrarrojo y Raman a observar en espectros IR y Raman de Vpa y derivados [1]

Vibración <sup>[a]</sup>	Región [cm <sup>-1</sup> ]	Intensidad <sup>[b]</sup>	
		Raman	IR
$\nu(\text{O-H})$	3650-3000	w	s
$\nu(\text{N-H})$	3500-3300	m	M
$\nu(\text{=C-H})$	3100-3000	s	m
$\nu(\text{-C-H})$	3000-2800	s	s
$\nu(\text{-C=O})$	1820-1680	s-w	vs
$\nu_a(\text{S=O})$	1350-1310	w-0	s
$\nu_s(\text{S=O})$	1160-1120	s	s
$\delta(\text{-CH}_2), \delta_a(\text{-CH}_3)$	1470-1400	m	m
$\delta_s(\text{-CH}_3)$	1380	m-w	s-m

$\nu(\text{C}=\text{C})$ , aromático	1600,1580, 1500,1450 1000	s-m m-w s	m-s m-s 0-w
$\nu(\text{C}-\text{C})$ cadenas alifáticas	1300-600	s-m	m-w
$\nu_a(\text{C}-\text{O}-\text{C})$	1150-1060	w	s
$\nu_s(\text{C}-\text{O}-\text{C})$	970-800	s-m	w-0
$\nu_s(\text{C}(\text{arom.})-\text{S})$	1100-1080	s	s-m
$\nu_s(\text{C}-\text{O}-\text{C})$	970-800	s-m	w-0
$\delta_s(\text{CC})$ cad. con $\text{C}_n$ n=3...12 $\text{C}_n$	400-250	s-m	w-0

<sup>[a]</sup>  $\nu$  vibración de estiramiento,  $\delta$  vibración de deformación en el plano,  $\nu_s$  vibración simétrica,  $\nu_a$  vibración asimétrica

<sup>[b]</sup> intensidad vs muy fuerte, s fuerte, m medio, w débil, 0 muy débil o inactivo

En una buena aproximación se puede considerar que algunas de estas vibraciones están asociadas a las correspondientes a grupos funcionales facilitando su tratamiento como osciladores independientes. Al respecto, si bien de la Tabla II.5 el espectro IR y R de compuestos con grupo carbonilo muestra una banda IR muy fuerte y una banda Raman de intensidad media en la región entre 1850 and 1650  $\text{cm}^{-1}$ , la naturaleza del compuesto que posee un grupo carbonilo solo se podrá inferir si se busca en el espectro otras bandas que caracterizan las interacciones dinámicas de este grupo con sus alrededores. Así, el grupo de bandas que ayudan a diferenciar un ácido de un éster o de una amida se resumen en la Tabla II.6 [1,3]:

**Tabla II.6.:** Grupo de número de ondas para identificar un ácido carboxílico, un éster, una amida primaria, secundaria y terciaria.

Acido carboxílico	
Vibración	Rango de numero de onda
$\nu(\text{O}-\text{H})$	3500-2500 (ancha e intensa)
Sobretonos y bandas de combinación	2800-2500
$\nu(\text{C}=\text{O})$	1710-1680

$\nu(\text{C-O})$	1320-1210
$\delta_{i,p}(\text{O-H})^*$	1440-1395
$\delta_{o,p}(\text{O-H})^*$	960-900
Esteres alifaticos	
$\nu(\text{C=O})$	1710-1680
$\nu(\text{C-C-O})$	1210-1160
$\nu(\text{O-C-C})$	1100-1030
Amidas primarias	
$\nu(\text{NH}_2)$	3370-3170 (2 bandas)
$\nu(\text{C=O})$	1680-1630
$\delta_{i,p}(\text{NH}_2)^*$ (scissors)	1650-1620
$\nu(\text{C-N})$	1430-1390
$\omega(\text{NH}_2)$	750-600 (ancha)
Amidas secundaria	
$\nu(\text{N-H})$	3370-3170 (1 bandas)
$\nu(\text{C=O})$	1680-1630
$\delta_{i,p}(\text{N-H})^*$	1570-1515 (fuerte)
$\nu(\text{C-N})$	1310-1230
$\delta_{o,p}(\text{N-H})^*$	750-680 (ancha)
Amidas terciaria	
$\nu(\text{C=O})$	1680-1630
$\nu\text{C-N}(\text{CH}_3)$	~1505

\*  $\delta_{i,p}$ =vibraciones de deformación en el plano;  $\delta_{o,p}$ =vibraciones de deformación fuera del plano

Una nomenclatura adicional para designar las bandas de los enlaces C=O, C-N y N-H en amidas fue propuesta por Miyazawa y colaboradores [4]. La misma se propuso al notar que tales bandas no describen modos vibracionales puros. En efecto la asignación en la Tabla II.5 describen los modos vibracionales predominantes en cada rango (modos con mayor desplazamiento). Sin embargo, se debe tener en cuenta que cada uno de estos modos están acoplados a vibraciones de enlaces adyacentes según se describe a continuación:

Amida A y B (~3300-3100  $\text{cm}^{-1}$ ): solo  $\nu(\text{NH}_2)$

Amida I (1700-1600  $\text{cm}^{-1}$ ): principalmente  $\nu(\text{C}=\text{O})$  con acoplamiento de  $\nu(\text{C}-\text{N})$  y  $\delta(\text{N}-\text{H})$

Amida II (1575-1500  $\text{cm}^{-1}$ ): fundamentalmente  $\nu(\text{C}-\text{N})$  y  $\delta(\text{N}-\text{H})$

Amida III (1300-1230  $\text{cm}^{-1}$ ): fundamentalmente  $\delta_{i,p}^*(\text{O}=\text{C}-\text{N})$  con  $\delta(\text{N}-\text{H})$

Amida IV (767-625  $\text{cm}^{-1}$ ): principalmente  $\delta_{i,p}^*(\text{O}=\text{C}-\text{N})$

Amida V (700-500  $\text{cm}^{-1}$ ): principalmente  $\delta_{o,p}^*(\text{N}-\text{H})$

Amida VI (606-537  $\text{cm}^{-1}$ ): principalmente  $\delta_{o,p}^*(\text{C}=\text{O})$

Amida VI (606-537  $\text{cm}^{-1}$ ): principalmente  $\tau(\text{O}=\text{C}-\text{N}-\text{H})$

\*  $\delta_{i,p}$ =vibraciones de deformación en el plano;  $\delta_{o,p}$ =vibraciones de deformación fuera del plano

### II.1.F. EFECTO DE LA TEMPERATURA

Variaciones en la temperatura de registro de una medida espectral provoca cambios en el contorno de una banda. Con la disminución de la temperatura se reducen las transiciones vibraciones entre estados excitados (transiciones calientes,  $\nu=1 \rightarrow 2$ ,  $2 \rightarrow 3 \dots$ ) y la población de estados excitados en una muestra no relacionados a transiciones fundamentales.

El registro espectral a distintas temperatura es una técnica muy útil para el estudio vibracional de especies estables y del análisis de equilibrios conformacionales. Con la disminución de la temperatura, la reducción de las estructuras roto-vibracionales simplifica un espectro, permite la resolución de bandas anchas superpuestas en bandas estrechas propias de distintas formas conformacionales y facilita la interpretación en su comparación con simulaciones espectrales.

### II.2. MEDIDAS EXPERIMENTALES

Los espectro de transformada de Fourier infrarrojo y Raman (FTIR y FT Raman) fueron obtenidos en el laboratorio de LANAIS-EFO con un equipo marca Bruker, modelo IFS 66. El rango de número de onda estudiado fue desde 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$  con una resolución de 1  $\text{cm}^{-1}$ .

El fundamento de un instrumento FTIR es el principio interferométrico de Michelson [5]: red de difracción como elemento seleccionador de frecuencias. Un instrumento FTIR está formado por una fuente de luz, un divisor del haz de luz (beamsplitter), un espejo fijo, un espejo móvil y el detector

El divisor de haz (película delgada de Ge) genera dos ondas en fase viajando en direcciones diferentes hacia los espejos. Una vez reflejado en estos, las dos ondas se recombinan nuevamente en el divisor de haz, produciéndose una interferencia entre ambas. Una vez recombinadas, el detector registrará una intensidad que dependerá de la diferencia de camino impuesta por la posición de los espejos. La señal que recibe el detector en el interferómetro de Michelson corresponde a la transformada de Fourier de la distribución espectral de la fuente infrarroja en estudio. Esta señal recibe el nombre de interferograma. Una vez que se conoce el interferograma por medida directa, se obtiene la distribución espectral de irradiación de la fuente infrarroja sin más dificultad que la realización del cálculo de la transformada de Fourier inversa. Similarmente si en el camino óptico de la señal se coloca una muestra, se obtendrá la distribución espectral correspondiente.

Para la medida de los espectros en fase sólida en la región típica de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$  se emplearon pastillas de 1 cm de diámetro hechas de microcristales de muestra diluida en CsI de grado espectroscópico con una resolución de 1  $\text{cm}^{-1}$ .

Los espectros en fase líquida se midieron a temperatura ambiente en forma de película sobre ventanas de KBr con una resolución de 1  $\text{cm}^{-1}$ .

En las medidas a bajas temperaturas, las muestras fueron montadas en el dedo frío de un crióstato OXFORD DN 1754 operando con nitrógeno líquido.

Los espectros FT Raman se tomaron con el accesorio FRA 106 en el Bruker IFS 66. Como radiación de excitación se utilizó la línea de 1064 nm de un laser de Nd:YAG. Se midieron muestras líquidas y sólidas en capilares y tubos de vidrio de 6 mm de diámetro.

Los espectros se obtuvieron en la región espectral 4000 -150  $\text{cm}^{-1}$  y la resolución empleada fue de 1  $\text{cm}^{-1}$ .

### II.3. REFERENCIAS

- [1] B. Schrader, *General survey of vibrational spectroscopy in Infrared and Raman Spectroscopy. Methods and Applications*, Ed. by Bernhard Schrader. Contributors: D. Bougeard, M. Buback, A. Cao, K. Gerwert, H.M. Heise, G.G. Hoffmann, B. Jordanov, W. Kiefer, E.H. Korte, H. Kuzmany, A. Leipertz, E. Lentz, J. Liquier, A. Röseler, H. Schnöckel, B. Schrader, H. W. Schrötter, M.

- Spiekermann, E. Taillandier, H. Willner, -Weinheim; Basel; Cambridge; New York, N.Y; Tokyo: VCH Publishers (1995)
- [2] A. Fadini, F. M Schnepel, *Vibrational Spectroscopy: Methods and Applications*, Ellis Horwood Limited (1989)
- [3] B. C. Smith, *Infrared Spectral Interpretation. A systematic approach*, CRC Press LLC (1999)
- [4] T. Miyazawa, T. Shimanouchi, S. Mizushima, *J. Chem. Phys.* **29** (1958) 611.
- [5] J.M. Chalmers, P.R. Griffiths, *Handbook of Vibrational Spectroscopy. Theory and instrumentation*, Vol 1, John Wiley & Sons Ltd (2002)



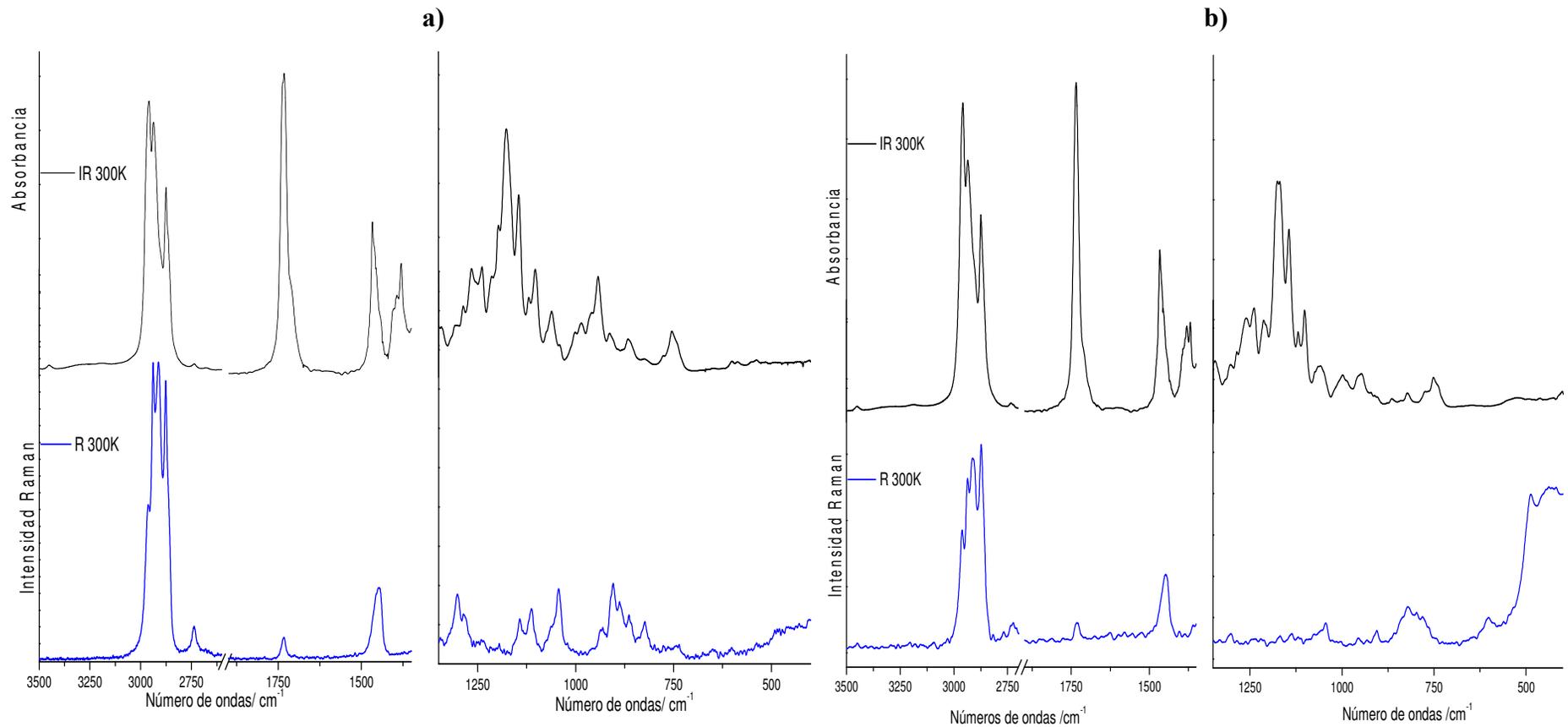
---

## **ANEXO III**

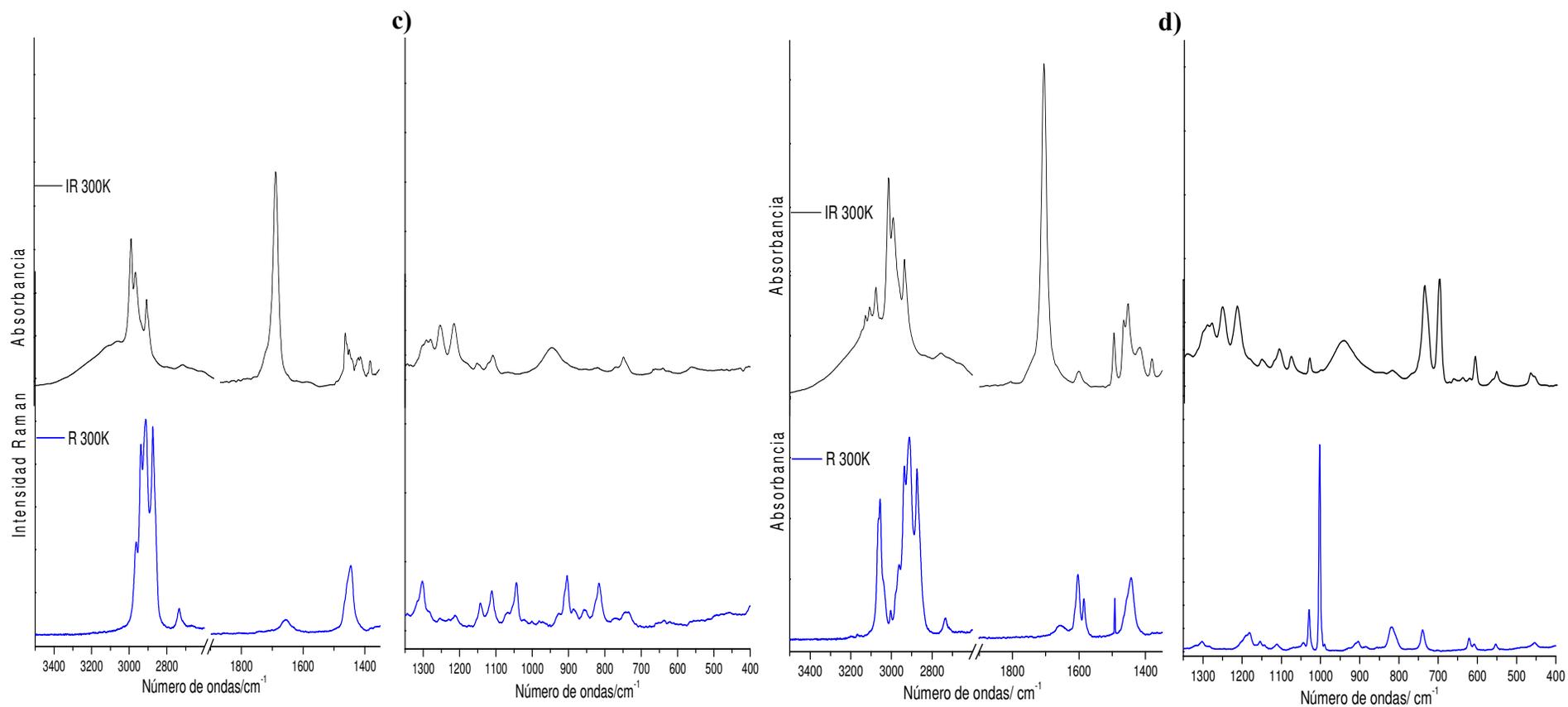
### MATERIAL SUPLEMENTARIO

---

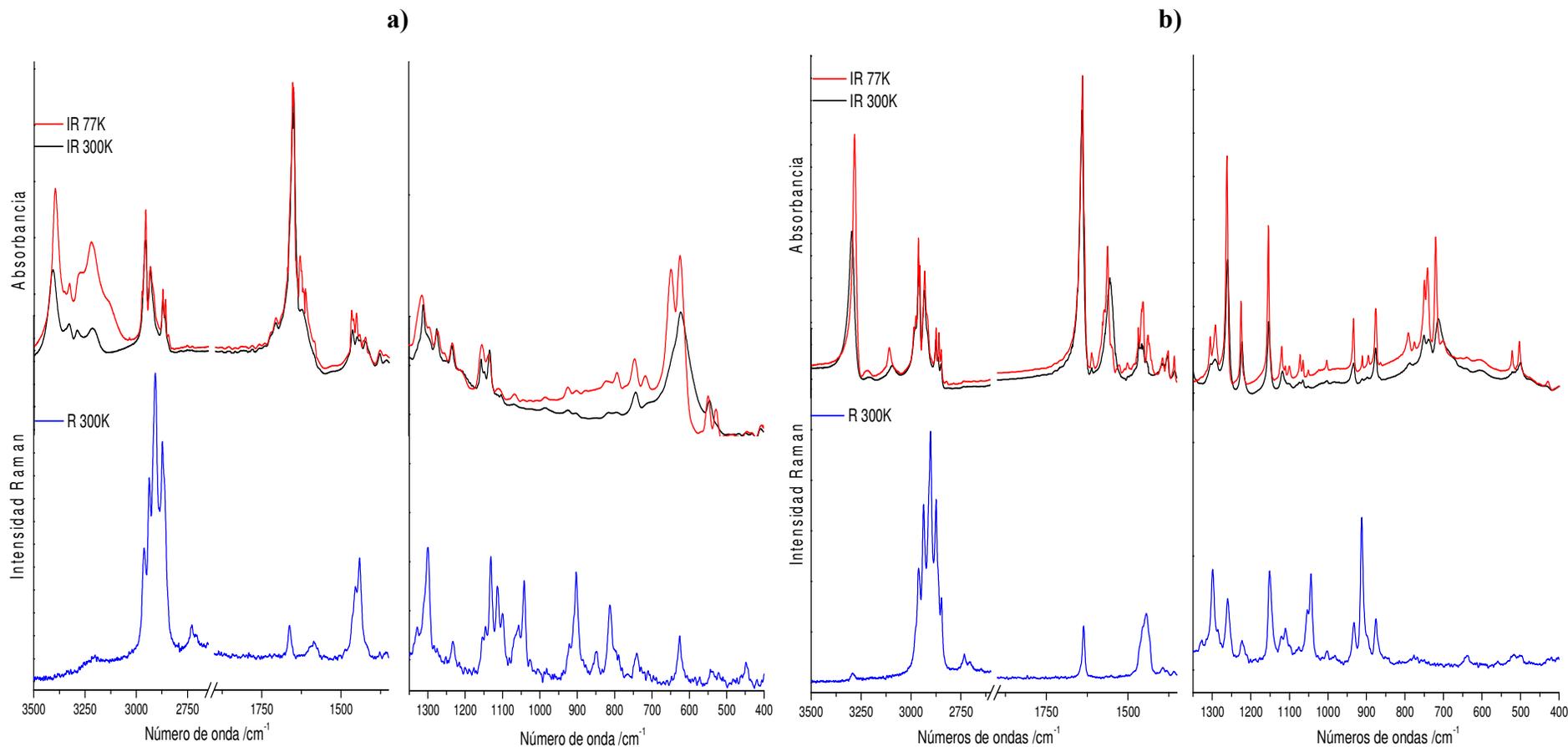




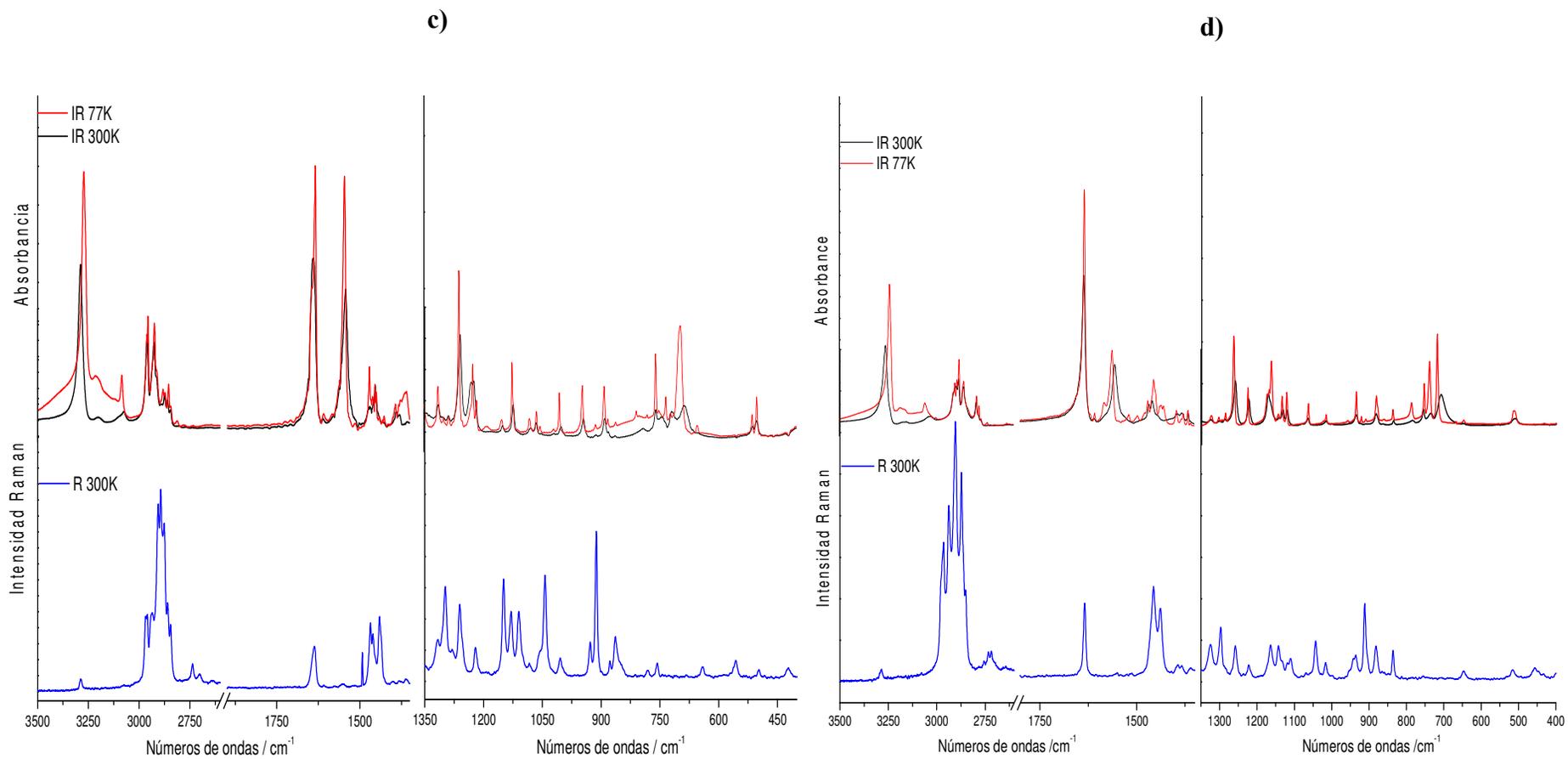
**Figura 5.1.S.A:** Espectros vibracionales de a) Valproato de propilo (Prvpa), b) Valproato de Isopentilo (Ispvpa). Trazo superior negro: Espectro IR a 300 K. Trazo inferior azul: Espectro Raman a 300K



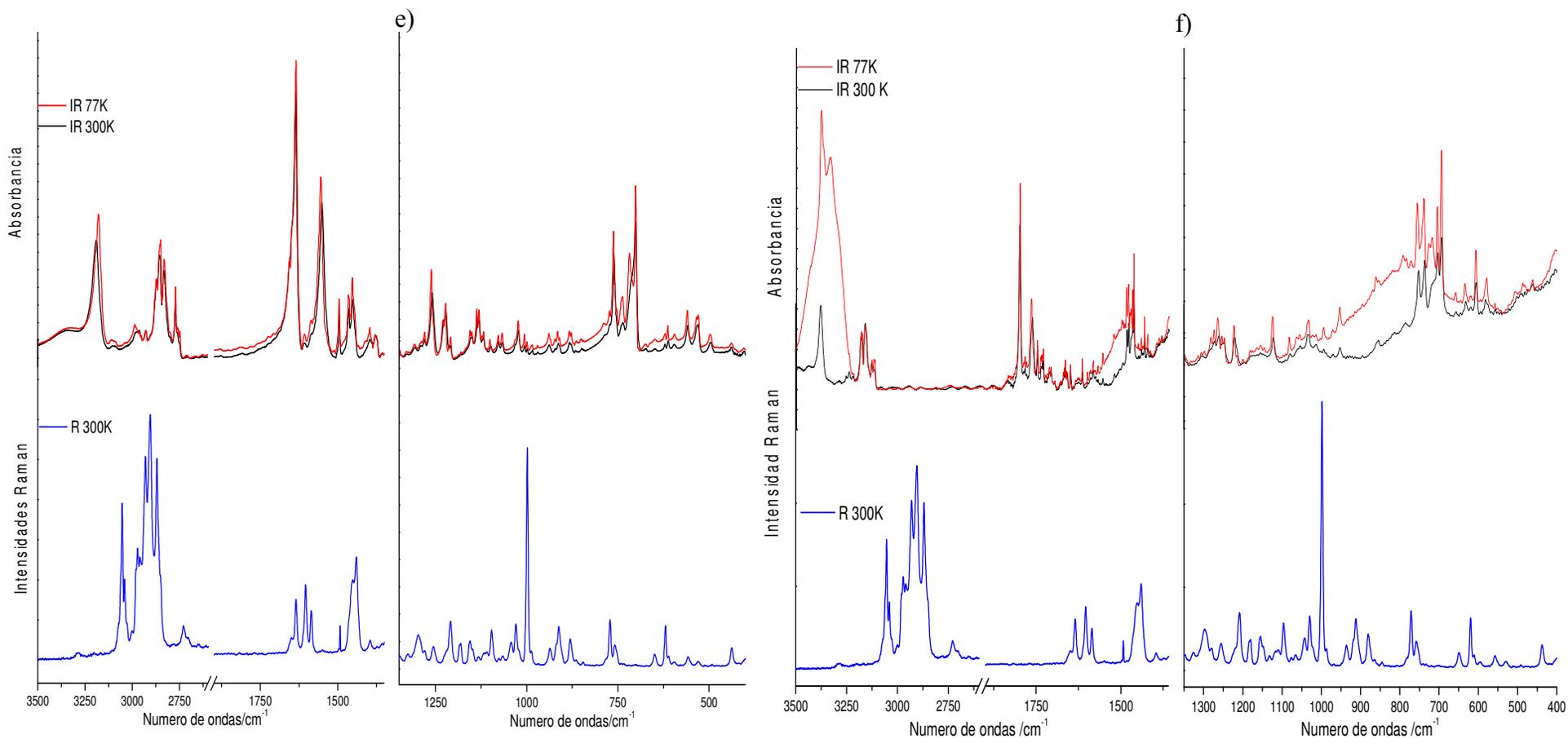
**Figura 5.1.S.B:** Espectros vibracionales de c) Valproato de 1-secbutanol (Secvpa), d) Valproato de bencilo (Benvpa). Trazo superior negro: Espectro IR a 300 K. Trazo inferior azul: Espectro Raman a 300K



**Figura 5.2.S.A:** Espectros vibracionales de **a)** Valpromida (Vpd) y **b)** N-etilvalpromida (Etvpd). Trazo superior rojo: Espectro IR a 77K, Trazo superior negro: Espectro IR a 300K. Trazo inferior azul: Espectro R a 300K

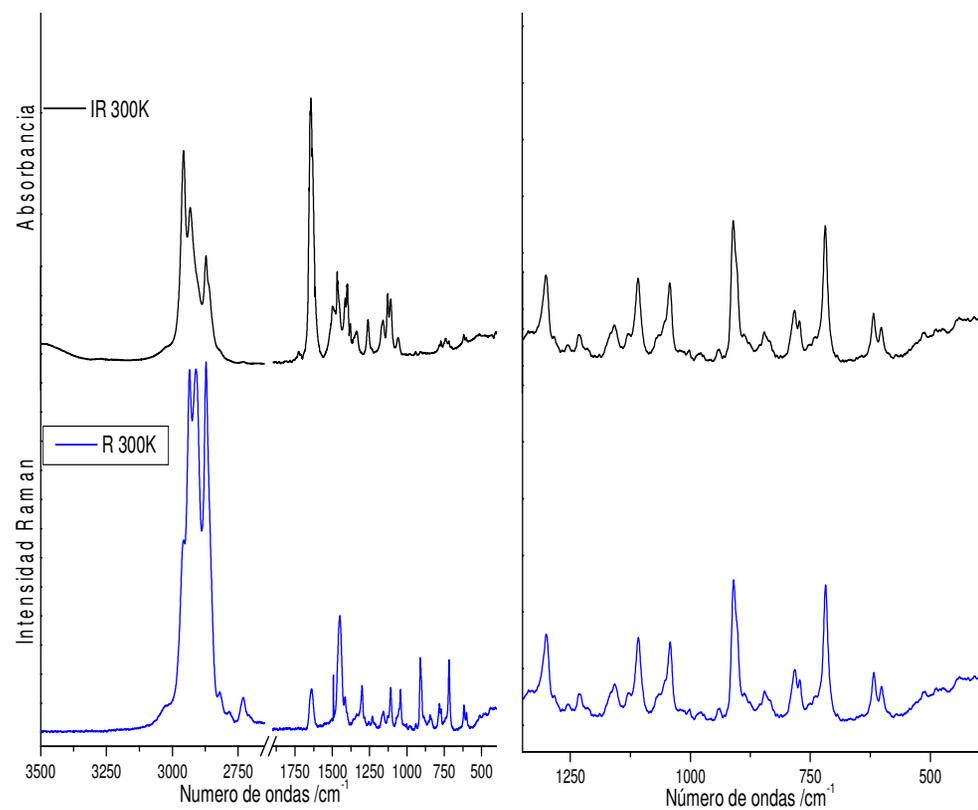


**Figura 5.2.S.B:** Espectros vibracionales de c) N-etenaminovalpromida (Etavpd) y d) N-isopropilvalpromida (Ivpvd). Trazo superior rojo: Espectro IR a 77K, Trazo superior negro: Espectro IR a 300K. Trazo inferior azul: Espectro R a 300K



**Figura 5.2.S.C:** Espectros vibracionales de e) N-alfafenetivalpromida (Aphvpd) y f) N-bencidrilvalpromida (Bzvpd). Trazo superior rojo: Espectro IR a 77K, Trazo superior negro: Espectro IR a 300K. Trazo inferior azul: Espectro R a 300K

g)



**Figura 5.2.S.D:** Espectros vibracionales de la N,N-dimetilvalpromida (Dmvpd). Trazo superior negro: Espectro IR a 300K. Trazo inferior azul: Espectro R a 300K

**Tabla 5.1.S.A:** Números de ondas experimentales e intensidades en los espectros IR y Raman a 300 K (Exp.), modos normales calculados a nivel B3LYP/6-31+G\*\* (Teo) y porcentaje de contribución a la energía potencial de las coordenadas de simetría de los modos normales predichos para el mínimo conformacional en las regiones alifáticas del ácido valproico (Vpa), Valproato de propilo (Prvpa) y valproato de Isopentilo (Ispvpa)

Moléculas	Vpa		Prvpa					Ispvpa				
	IR-Raman		IR		Raman		PED	IR		Raman		PED
	Teo.	PED	Exp.	Teo.	Exp.	Teo.		Exp.	Teo.	Exp.	Teo.	
300 K			300 K		300 K			300 K				
$\nu(\text{CH}_3)_a$	3022 <sup>i-iii</sup>	s <sub>5</sub> (85)	2962 vs	3022 <sup>i-iii</sup>	2963 vs	3022 <sup>i-iii</sup>	S <sub>5</sub> (93)	2958 vs	3022 <sup>i-iii</sup>	2961 s	3022 <sup>i-iii</sup>	S <sub>5</sub> (83)
$\nu(\text{CH}_2)_a$	3012 <sup>i,ii</sup>	s <sub>7</sub> (95)	2936 vs	3010 <sup>i-iii</sup>	2940 vs	3010 <sup>i-iii</sup>	S <sub>7</sub> (94)	2933 vs	3011 <sup>i-iii</sup>	2938 vs	3011 <sup>i-iii</sup>	S <sub>7</sub> (90)
	3010 <sup>iii</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
$\nu(\text{CH}_3)_s$	2986 <sup>i,ii</sup>	s <sub>6</sub> (87)	2902 s	2983 <sup>iii</sup>	2905 vs	2983 <sup>iii</sup>	S <sub>6</sub> (72)	2907 s	2992 <sup>i-iii</sup>	2911 vs	2992 <sup>i-iii</sup>	S <sub>6</sub> (50)
	2983 <sup>iii</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
$\nu(\text{CH}_2)_s$	2954 <sup>i-iii</sup>	s <sub>8</sub> (90)	2871 vs	2954 <sup>i-iii</sup>	2876 vs	2954 <sup>i-iii</sup>	S <sub>8</sub> (82)	2874 s	2953 <sup>i-iii</sup>	2871 vs	2953 <sup>i-iii</sup>	S <sub>8</sub> (57)
$\delta(\text{CH}_3)$	-	-	1394 m	1384 <sup>i-iii</sup>	1394 vw	1384 <sup>i-iii</sup>	S <sub>13</sub> (65)	1380 m	1393 <sup>i</sup>	1384 w	1393 <sup>i</sup>	S <sub>13</sub> (62)
	1382 <sup>i-iii</sup>	s <sub>13</sub> (76)	-	-	-	-	-	-	1384 <sup>ii,iii</sup>	-	1384 <sup>ii,iii</sup>	-
	1354 <sup>iii</sup>	-	1379 m	1335 <sup>i-iii</sup>	1371 vw	1335 <sup>i-iii</sup>	-	1368 m	1355 <sup>i</sup>	1359 w	1355 <sup>i</sup>	S <sub>13</sub> (41)
	-	-	-	-	-	-	-	-	1345 <sup>ii,iii</sup>	-	1345 <sup>ii,iii</sup>	-

**Tabla 5.1.S.B:** Números de ondas experimentales e intensidades en los espectros IR a 300K - 77K y Raman a 300 K (Exp), modos normales calculados a nivel B3LYP/6-31+G\*\* (Teo), y porcentaje de contribución a la energía potencial (PED) de las coordenadas de simetría de los modos normales del mínimo conformacional predicho para las regiones alifáticas del valproato de 1-secbutanol (Secvpa), valproato de 1-isobutanol (Isbvpa) y valproato de Bencilo (Benvpa)

Molécula	Secvpa					Isbvpa		Benvpa				
	IR		Raman		PED	IR-Raman		IR		Raman		
	Exp.	Teo.	Exp.	Teo.		Teo.	PED	Exp.	Teo.	Exp.	Teo.	
	300 K		300 K					300 K		300 K		
$\nu(\text{O-H})$	3104 w 3040 w	3617 <sup>ii,iii</sup> 3607 <sup>i</sup>	3095 vw	3617 <sup>ii,iii</sup> 3607 <sup>i</sup>	S <sub>1</sub> (100)	3666 <sup>iii</sup> 3655 <sup>i,ii,iv</sup>	S <sub>1</sub> (100) -	- -	- -	- -	- -	- -
$\nu(\text{=C-H})$	- - - -	- - - -	- - - -	- - - -	- - - -	- - - -	- - - -	3087 m 3066 m - 3027 s	3120 <sup>iii</sup> 3108 <sup>i</sup> - 3065 <sup>ii</sup>	3062 vs 3053 vs 3039 s 2959 s	3120 <sup>iii</sup> 3108 <sup>i</sup> 3065 <sup>ii</sup> 3022 <sup>i-iii</sup>	S <sub>4</sub> (80) - S <sub>4</sub> (48)
$\nu(\text{CH}_3)_a$	2961 vs	3023 <sup>i-iii</sup>	2962 s	3023 <sup>i-iii</sup>	S <sub>5</sub> (85)	3022 <sup>i-iv</sup>	S <sub>5</sub> (86)	2961 vs	3022 <sup>i-iii</sup>	2937 vs	3007 <sup>i-iii</sup>	S <sub>5</sub> (89)
$\nu(\text{CH}_2)_a$	2935 m	3003 <sup>i-iii</sup>	2941 vs	3003 <sup>i-iii</sup>	S <sub>7</sub> (81)	3007 <sup>i-iv</sup>	S <sub>7</sub> (65)	2933 vs	3007 <sup>i-iii</sup>	2909 vs	2985 <sup>i-iii</sup>	S <sub>7</sub> (91)
$\nu(\text{CH}_3)_s$	2910 s	2972 <sup>i-iii</sup>	2913 vs	2972 <sup>i-iii</sup>	S <sub>6</sub> (76)	2974 <sup>i-iv</sup>	S <sub>6</sub> (90)	2911 s	2985 <sup>i-iii</sup>	2872 vs	2953 <sup>i-iii</sup>	S <sub>6</sub> (80)
$\nu(\text{CH}_2)_s$	2872 m	2955 <sup>i-iii</sup>	2874 vs	2955 <sup>i-iii</sup>	S <sub>8</sub> (82)	2954 <sup>i-iv</sup>	S <sub>8</sub> (74)	2870 s	2953 <sup>i-iii</sup>	1613 w	1696 <sup>i-iii</sup>	S <sub>8</sub> (86)
$\nu(-\text{C}=\text{C}-\text{C}) + \delta(\text{H}-\text{C}=\text{C})$	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1601 m -	1696 <sup>i-iii</sup> -	1586 w -	- 1384 <sup>i,ii</sup>	S <sub>10</sub> (77)
$\delta(\text{CH}_3)$	1389 w 1381 w -	1384 <sup>i,iii</sup> 1374 <sup>ii</sup> 1364 <sup>i,iii</sup> -	1380 vw	1384 <sup>i,iii</sup> 1374 <sup>ii</sup> 1364 <sup>i,iii</sup> -	S <sub>13</sub> (84) S <sub>13</sub> (50) -	1384 <sup>i-iv</sup> 1374 <sup>i,ii</sup> 1356 <sup>iii,iv</sup> -	S <sub>13</sub> (50) S <sub>13</sub> (71) - -	1381 w 1343 w	1384 <sup>i,ii</sup> 1366 <sup>ii</sup> 1345 <sup>i,iii</sup> 1330 <sup>ii</sup>	- - - 1154 w	1366 <sup>ii</sup> 1345 <sup>i,iii</sup> 1330 <sup>ii</sup> 1160 <sup>i</sup>	S <sub>13</sub> (76) S <sub>13</sub> (36) S <sub>13</sub> (22)

$\delta(\text{H-C=C})$ i.p	-	-	-	-	-	-	-	1151 vw	1160 <sup>i</sup>		1150 <sup>iii</sup>	
	-	-	-	-	-	-	-		1150 <sup>iii</sup>	1111 vw	1130 <sup>i,ii</sup>	S <sub>16</sub> (72)
	-	-	-	-	-	-	-	1106 w	1130 <sup>i,ii</sup>	1069 vw	1110 <sup>i,iii</sup>	S <sub>13</sub> (53)
	-	-	-	-	-	-	-	1076 w	1110 <sup>i,iii</sup>	1043 vw	1092 <sup>ii</sup>	-
$\gamma(\text{C=C-H})$	-	-	-	-	-	-	-	1029 w	1092 <sup>ii</sup>	931 w	946 <sup>i,ii</sup>	S <sub>13</sub> (38)
	-	-	-	-	-	-	-	941 w	946 <sup>i,ii</sup>	739 m	874 <sup>i,iii</sup>	S <sub>18</sub> (38)
	-	-	-	-	-	-	-	816 vw	874 <sup>i,iii</sup>	-	750 <sup>ii,iii</sup>	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	750 <sup>ii,iii</sup>	740 m	741 <sup>iii</sup>	-
$\delta(\text{C=C-C})$	-	-	-	-	-	-	-	736 m	741 <sup>iii</sup>	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	698 m	691 <sup>i-iii</sup>	-	691 <sup>i-iii</sup>	S <sub>18</sub> '(41)
$\delta(\text{O-C-O})$	642 vw	663 <sup>ii</sup>	639 vw	663 <sup>ii</sup>	-	643 <sup>iii</sup>	-	-	-	-	-	-
		652 <sup>iii</sup>		652 <sup>iii</sup>	-	662 <sup>ii,iii</sup>		-	-	-	-	-
		643 <sup>i</sup>		643 <sup>i</sup>	S <sub>18</sub> (66)	613 <sup>i</sup>	S <sub>19</sub> (75)	-	-	-	-	-
$\gamma(\text{C-O-H})$	561 vw	594 <sup>i</sup>	-	594 <sup>i</sup>	S <sub>19</sub> (85)	574 <sup>i</sup>	S <sub>19</sub> (85)	-	-	-	-	-
		585 <sup>ii,iii</sup>	-	585 <sup>ii,iii</sup>	-	565 <sup>ii-iii</sup>		-	-	-	-	-

**Tabla 5.2.S.A:** Números de ondas experimentales e intensidades en los espectros IR a 300K - 77K , Raman a 300 K (Exp) (Exp.), modos normales calculados a nivel B3LYP/6-31+G\*\* (Teo.), y porcentaje de contribución a la energía potencial (PED) de las coordenadas de simetría de los modos normales del mínimo conformacional predichos para las regiones alifáticas de las amidas Valpromida (Vpd) y N-etilvalpromida (Etvpd)

Moléculas	Vpd					PED	Etvpd					PED
	IR		Teo.	Raman			IR			Raman		
	Exp.			Exp.	Teo.		Exp.		Teo.	Exp.	Teo.	
	300 K	77 K					300 K	77 K				
$\nu(\text{CH}_3)_a$	2957 s	2975 s	3002 <sup>i</sup>	2962 s	3002 <sup>i</sup>	S <sub>5</sub> (78)	2978 m	2983 s	3000 <sup>i</sup>	2960 s	3000 <sup>i</sup>	S <sub>5</sub> (86)
	2964 m	2954 s	2990 <sup>ii,iii</sup>	-	2990 <sup>ii,iii</sup>	-	-	2974 s	2989 <sup>ii-iv</sup>	-	2989 <sup>ii-iv</sup>	-
$\nu(\text{CH}_2)_a$	2934 s	2934 s	2970 <sup>i-iii</sup>	2936 vs	2970 <sup>i-iii</sup>	S <sub>7</sub> (93)	2960 s	2960 vs	2981 <sup>i,ii</sup>	-	2981 <sup>i,ii</sup>	S <sub>7</sub> (67)
	-	-	-	-	-	-	-	2951 vs	2969 <sup>iii,iv</sup>	2959 s	2969 <sup>iii,iv</sup>	-
$\nu(\text{CH}_3)_s$	2920 s	2920 s	2950 <sup>i-iii</sup>	2908 vs	2950 <sup>i-iii</sup>	S <sub>6</sub> (83)	2930 s	2930 s	2943 <sup>ii,iii</sup>	-	2943 <sup>ii,iii</sup>	-
	-	-	-	-	-	-	2917 m	2916 s	2932 <sup>i,iv</sup>	2936 vs	2932 <sup>i,iv</sup>	S <sub>6</sub> (86)
	-	-	-	-	-	-	2913 m	2912 m	-	2900 vs	-	-
$\nu(\text{CH}_2)_s$	2872 m	2871 m	2934 <sup>i</sup>	2873 vs	2934 <sup>i</sup>	S <sub>8</sub> (85)	2872 m	2870 m	2924 <sup>iii</sup>	2875 vs	2924 <sup>iii</sup>	-
	2863 m	2861 m	2924 <sup>ii,iii</sup>	2864 vs	2924 <sup>ii,iii</sup>	-	2859 w	2857 m	2913 <sup>i,iv</sup>	2875 vs	2913 <sup>i,iv</sup>	S <sub>8</sub> (80)
	-	-	-	-	-	-	2848 w	2847 m	2904 <sup>ii</sup>	2847 m	2904 <sup>ii</sup>	-
$\delta(\text{CH}_3)$	1379w	1378 m	1381 <sup>i-iii</sup>	1377 vw	1381 <sup>i-iii</sup>	S <sub>13</sub> (56)	1393 w	1393 m	1370 <sup>i,iv</sup>	1392 w	1370 <sup>i,iv</sup>	S <sub>13</sub> (89)
	1358 w	1358 w	1341 <sup>i-iii</sup>	-	1341 <sup>i-iii</sup>	-	1379 w	1375 m	1344 <sup>i-iii</sup>	1379 vw	1344 <sup>i-iii</sup>	-

**Tabla 5.2.S.B:** Números de ondas experimentales e intensidades en los espectros IR a 300K - 77K , Raman a 300 K (Exp.), modos normales calculados a nivel B3LYP/6-31+G\*\*(Teo), y porcentaje de contribución a la energía potencial (PED) de las coordenadas de simetría de los modos normales predichos para las regiones alifáticas de las amidas N-etilenovalpromida (Etavpd) y N-isopropilvalpromida (Ivpvd)

Moléculas	Etavpd					PED	Ivpvd					PED
	IR			Raman			IR			Raman		
	Exp.		Teo.	Exp.	Teo.		Exp.		Teo.	Exp.	Teo.	
	300 K	77 K					300 K	77 K				
$\nu(\text{NH}_2)_a$	3197 w	3206 m	3509 <sup>ii</sup>	-	3509 <sup>ii</sup>	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	3503 <sup>i</sup>	-	3503 <sup>i</sup>	S <sub>2</sub> '(100)	-	-	-	-	-	-
	-	-	3473 <sup>iii</sup>	-	3473 <sup>iii</sup>	-	-	-	-	-	-	-
$\nu(\text{NH}_2)_s$	3076 w	3085 m	3084 <sup>ii</sup>	2968 s	3084 <sup>ii</sup>	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	3461 <sup>i,iii</sup>	-	3461 <sup>i,iii</sup>	S <sub>3</sub> '(100)	-	-	-	-	-	-
$\nu(\text{CH}_3)_a$	-	2963 s	2991 <sup>i,iii</sup>	2960 s	2991 <sup>i,iii</sup>	S <sub>5</sub> (71)	2978 m	2978 m	3000 <sup>i,iii</sup>	2978 vs	3000 <sup>i,iii</sup>	S <sub>5</sub> (86)
	2960 s	2958 s	2972 <sup>ii,iii</sup>	-	2972 <sup>ii,iii</sup>	-	2964 m	2961 vs	2966 <sup>ii</sup>	2965 vs	2966 <sup>ii</sup>	-
$\nu(\text{CH}_2)_a$	2933 s	2931 s	2961 <sup>ii,iii</sup>	2936 s	2961 <sup>ii,iii</sup>	-	2952 m	2950 vs	2954 <sup>i,iii</sup>	2937 vs	2954 <sup>i,iii</sup>	-
	2927 s	2924 s	2962 <sup>i</sup>	-	2962 <sup>i</sup>	S <sub>7</sub> (82)	-	-	-	-	-	S <sub>7</sub> (67)
$\nu(\text{CH}_3)_s$	2913 m	2912 m	2935 <sup>i</sup>	2908 vs	2935 <sup>i</sup>	s <sub>6</sub> (70)	2930 m	2930 vs	2943 <sup>i,iii</sup>	2902 vs	2943 <sup>i,iii</sup>	S <sub>6</sub> (86)
$\nu(\text{CH}_2)_s$	2874 m	2871 m	2894 <sup>ii,iii</sup>	2878 vs	2894 <sup>i,iii</sup>	S <sub>8</sub> (81)	2872 m	2869 m	2923 <sup>i,iii</sup>	2871 vs	2923 <sup>i,iii</sup>	S <sub>8</sub> (80)
	-	-	-	-	-	-	2863 m	2856 m	2908 <sup>ii,iii</sup>	2851 vs	2908 <sup>ii,iii</sup>	-
$\delta(\text{CH}_3)$	1391 w	1391 m	1361 <sup>ii,iii</sup>	1403 w	1361 <sup>ii,iii</sup>	-	1394 w	1395 m	1370 <sup>i,ii</sup>	1393 vw	1370 <sup>i,ii</sup>	S <sub>13</sub> (89)
	1382 w	1382 m	1340 <sup>i,iii</sup>	1379 w	1340 <sup>i,iii</sup>	S <sub>13</sub> (76)	1381 w	1382 w	1360 <sup>i</sup>	1383 vw	1360 <sup>i</sup>	S <sub>13</sub> (46)
	-	-	-	-	-	-	-	1377 w	1350 <sup>iii</sup>	-	1350 <sup>iii</sup>	-
	-	-	-	-	-	-	1365 w	1366 w	1331 <sup>i,iii</sup>	1361 vw	1331 <sup>i,iii</sup>	S <sub>13</sub> (24)

**Tabla 5.2.S.C:** Números de ondas experimentales e intensidades en los espectros IR a 300K - 77K , Raman a 300 K (Exp.), modos normales calculados a nivel B3LYP/6-31+G\*\* (Teo.) y porcentaje de contribución a la energía potencial (PED) de las coordenadas de simetría de los modos normales predichos para las regiones alifáticas de las amidas N-alfafenetilvalpromida (Aphvpd) y N-Bencidrilvalpromida (Bzvpd)

Moléculas	Aphvpd					PED	Bzvpd					PED
	IR			Raman			IR			Raman		
	Exp.		Teo.	Exp.	Teo.		Exp.		Teo.	Exp.	Teo.	
	300 K	77 K					300 K	77 K				
$\nu(=C-H)$	3084 m	3087 m	3083 <sup>i,ii</sup>	-	3083 <sup>i,ii</sup>	S <sub>4</sub> (97)	3146 vw	3157 vs	3089 <sup>i,iii</sup>	3108 vw	3089 <sup>i,iii</sup>	S <sub>4</sub> (91)
	3060 m	3060 m	3030 <sup>i</sup>	3070 w	3030 <sup>i</sup>	S <sub>4</sub> (73)	3085 vw	-	-	3084 vw	-	-
	3052 m	3052 w	3016 <sup>ii</sup>	3054 s	3016 <sup>ii</sup>	-	3058 vw	-	-	3062vs	-	-
	3028 m	3028 m	-	3038m	-	-	3029vw	3029 vw	-	3040 s	-	-
$\nu(CH_3)_a$	2973 s	2973 s	2992 <sup>i,ii</sup>	2969 m	2992 <sup>i,ii</sup>	S <sub>5</sub> (93)	-	2967 s	-	-	-	S <sub>5</sub> (76)
	-	-	-	-	-	-	2961 s	2960 s	2991 <sup>i,iii</sup>	2955 s	2991 <sup>i,iii</sup>	-
	-	-	-	-	-	-	-	2953 s	-	-	-	-
$\nu(CH_2)_a$	2954 vs	2951 vs	2971 <sup>i,ii</sup>	2957 s	2971 <sup>i,ii</sup>	S <sub>7</sub> (95)	-	2933 s	-	-	-	S <sub>7</sub> (78)
	-	-	-	-	-	-	2928 s	2926 s	2971 <sup>i,ii,iii</sup>	2937 s	2971 <sup>i,ii,iii</sup>	-
	-	-	-	-	-	-	-	2916 s	-	-	-	-
$\nu(CH_3)_s$	2931 s	2931 s	2950 <sup>ii</sup>	2932 vs	2950 <sup>ii</sup>	S <sub>6</sub> (97)	2898 m	2891 m	2955 <sup>i,iii</sup>	2905 vs	2955 <sup>i,iii</sup>	S <sub>6</sub> (91)
	-	-	2939 <sup>i</sup>	-	2939 <sup>i</sup>		-	-	-	-	-	-
$\nu(CH_2)_s$	2873 s	2873 m	2925 <sup>i,ii</sup>	2868 vs	2925 <sup>i,ii</sup>	S <sub>8</sub> (92)	2874 m	2872 m	2934 <sup>ii</sup>	2868 vs	2934 <sup>ii</sup>	S <sub>8</sub> (81)
	-	-	-	-	-	-	2859 m	2854 m	2923 <sup>i,iii</sup>	-	2923 <sup>i,iii</sup>	-
	-	-	-	-	-	-	2849 m	2847 m	2897 <sup>ii,iii</sup>	-	2897 <sup>ii,iii</sup>	-
$\nu(-C=C-C) + \delta(H-C=C)$	1608 w	1608 w	1593 <sup>i,ii</sup>	1606 m	1593 <sup>i,ii</sup>	S <sub>10</sub> (56)	1613 w	1612 w	1601 <sup>ii</sup>	1613 vw	1601 <sup>ii</sup>	-

	1585 w	1587 w	1571 <sup>i,ii</sup>	1585 m	1571 <sup>i,ii</sup>	S <sub>10</sub> (46)	1599 w	1599 w	1592 <sup>i,iii</sup>	1600 m	1592 <sup>i,iii</sup>	S <sub>10</sub> (59)
	-	-	-	-	-	-	1586 vw	1588 w	15714 <sup>i,iii</sup>	1584 m	15714 <sup>i,iii</sup>	S <sub>10</sub> (43)
<b>δ(CH<sub>3</sub>)</b>	1379 m	1379 m	1369 <sup>ii</sup>	1394 vw	1369 <sup>ii</sup>	-	1392 w	1396 m	1370 <sup>i,iii</sup>	1395 w	1370 <sup>i,iii</sup>	-
	1371 m	1371 m	1360 <sup>i</sup>	1373 vw	1360 <sup>i</sup>	S <sub>13</sub> (70)	1382 w	1382 m	1360 <sup>i</sup>	1381 w	1360 <sup>i</sup>	S <sub>13</sub> (62)
	1355 vw	1355 vw	1351 <sup>i,ii</sup>	1357 vw	1351 <sup>i,ii</sup>	S <sub>13</sub> (50)	-	-	-	-	-	-
<b>δ(H-C=C) i,p</b>	1151 w	1154 m	1186 <sup>ii</sup>	1180 w	1186 <sup>ii</sup>	-	-	-	-	-	-	-
		1149 m	1178 <sup>i</sup>	1153 w	1178 <sup>i</sup>	S <sub>16</sub> (63)	-	-	-	-	-	-
	1134 w	1137 s	1167 <sup>ii</sup>	1147 w	1167 <sup>ii</sup>	-	1122 vw	1124 m	1167 <sup>i-iii</sup>	1119 w	1167 <sup>i-iii</sup>	S <sub>16</sub> (70)
	1130 m	1131 s	1107 <sup>ii</sup>	1131 w	1107 <sup>ii</sup>	-	1080 vw	1082 m	1099 <sup>i-iii</sup>	1095 m	1099 <sup>i-iii</sup>	S <sub>16</sub> (39)
		1122 m	1099 <sup>i</sup>	1115 w	1099 <sup>i</sup>	S <sub>16</sub> (43)	-	-	-	-	-	-
	1118 m	1117 m	1079 <sup>ii</sup>	1096 m	1079 <sup>ii</sup>	-	1033 m	1032 m	1041 <sup>i-iii</sup>	1029 m	1041 <sup>i-iii</sup>	S <sub>16</sub> (29)
	1022 m	1022 s	1041 <sup>i,ii</sup>	1028 m	1041 <sup>i,ii</sup>	S <sub>16</sub> (27)	-	-	-	-	-	-
<b>γ(C=C-H)</b>	937 w	938 m	1041 <sup>i,ii</sup>	936 w	-	-	993 vw	994 w	955 <sup>i-iii</sup>	998 s	955 <sup>i-iii</sup>	-
	913 w	915 m	1003 <sup>i</sup>	911 m	1003 <sup>i</sup>	S <sub>18</sub> (78)	952 w	954 m	929 <sup>ii</sup>	936 w	929 <sup>ii</sup>	S <sub>18</sub> (94)
	882 w	882 m	895 <sup>ii</sup>	880 m	895 <sup>ii</sup>	-	953m	859 m	899 <sup>i-iii</sup>	880 m	899 <sup>i-iii</sup>	S <sub>18</sub> (40)
	761 s	762 s	760 <sup>i,ii</sup>	772 m	760 <sup>i,ii</sup>	S <sub>18</sub> (57)	855 m	859 m	-	880 m	-	-
	735 m	738 m	734 <sup>i,ii</sup>	760 w	734 <sup>i,ii</sup>	S <sub>18</sub> (43)	751 s	755 s	753 <sup>i-iii</sup>	771 m	753 <sup>i-iii</sup>	S <sub>18</sub> (33)
	710 s	718 s	724 <sup>i,ii</sup>	-	724 <sup>i,ii</sup>	-	736 s	738 s	724 <sup>i-iii</sup>	757 m	724 <sup>i-iii</sup>	-
<b>δ(C=C-C)</b>	701 s	705 vs	685 <sup>i,ii</sup>	-	685 <sup>i,ii</sup>	S <sub>18</sub> '(39)	692 m	694 s	685 <sup>i-iii</sup>	-	685 <sup>i-iii</sup>	S <sub>18</sub> '(31)

**Tabla 5.2.S.D:** Números de ondas experimentales e intensidades en los espectros IR a 300K - 77K , Raman a 300 K (Exp.), modos normales calculados a nivel B3LYP/6-31+G\*\*(Teo), y porcentaje de contribución d la energía potencial (PED) de las coordenadas de simetría de los modos normales predichos para las regiones alifáticas de las amidas 4- Valproilamidobencenosulfonamida (Suvpd), N-ciclohexilvalpromida (Chvpd) y N,N-dimetilvalpromida (Dmvpd)

Moléculas	Suvpd		Chvpd		Dmvpd					PED	
	Descripción	Teo.	PED	Teo.	PED	IR		Teo.	Raman		Teo.
		IR-Raman		IR-Raman		Exp.			Exp.		
						300 K	77 K		300 K		
$\nu(\text{NH}_2)_a$	3505	S <sub>2</sub> '(100)	-	-	-	-	-	-	-	-	
$\nu(\text{NH}_2)_s$	3391	S <sub>3</sub> '(100)	-	-	-	-	-	-	-	-	
$\nu(=\text{C}-\text{H})$	3145	S <sub>4</sub> (97)	-	-	-	-	-	-	-	-	
	3067	S <sub>4</sub> (80)	-	-	-	-	-	-	-	-	
$\nu(\text{CH}_3)_a$	2991	S <sub>5</sub> (80)	2991	S <sub>5</sub> (79)	2957 vs	2975 s	3000 <sup>ii,iii</sup>	2958 vs	3000 <sup>ii,iii</sup>	-	
	-	-	-	-	-	2954 s	2990 <sup>i</sup>	-	2990 <sup>i</sup>	S <sub>5</sub> (93)	
$\nu(\text{CH}_2)_a$	2980	S <sub>7</sub> (90)	2963	S <sub>7</sub> (76)	2932 s	2934 s	2953 <sup>i-iii</sup>	2933s	2953 <sup>i-iii</sup>	S <sub>7</sub> (82)	
$\nu(\text{CH}_3)_s$	2925	S <sub>6</sub> (73)	2924	S <sub>6</sub> (77)	2905 m	2920 s	2928 <sup>i-iii</sup>	2910 vs	2928 <sup>i-iii</sup>	S <sub>6</sub> (70)	
$\nu(\text{CH}_2)_s$	2900	S <sub>8</sub> (89)	2905	S <sub>8</sub> (84)	2874 m	2871 m	2923 <sup>i</sup>	2872 vs	2923 <sup>i</sup>	S <sub>8</sub> (87)	
	-	-	-	-	2860 m	2861 m	2912 <sup>ii,iii</sup>	2858 vs	2912 <sup>ii,iii</sup>	-	
$\nu(-\text{C}=\text{C}-\text{C}) + \delta(\text{H}-\text{C}=\text{C})$	1573	S <sub>10</sub> (53)	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1534	S <sub>10</sub> (20)	-	-	-	-	-	-	-	-	
$\delta(\text{H}-\text{N}-\text{H})$	1531	S <sub>11</sub> '(79)	-	-	-	-	-	-	-	-	
$\delta(\text{CH}_3)$	1387	S <sub>13</sub> (84)	1369	S <sub>13</sub> (58)	1400m	1378 m	1388 <sup>i-iii</sup>	1399 vw	1388 <sup>i-iii</sup>	S <sub>13</sub> (73)	
	1380	S <sub>13</sub> (38)	1341	S <sub>13</sub> (30)	1396 m	1358 w	1379 <sup>i-iii</sup>		1379 <sup>i-iii</sup>	S <sub>13</sub> (26)	
$\nu(\text{SO}_2)_a$	1268	S <sub>15</sub> '(33)	-	-	-	-	-	-	-	-	
$\delta(\text{H}-\text{C}=\text{C})$ i.p	1148	S <sub>16</sub> (50)	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1090	S <sub>16</sub> (44)	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1041	S <sub>16</sub> (28)	-	-	-	-	-	-	-	-	

$\nu(\text{SO}_2)_s$	1090	$S_{16}'(53)$	-	-	-	-	-	-	-	-
	1044	$S_{16}'(69)$	-	-	-	-	-	-	-	-
$\gamma(\text{C}=\text{C}-\text{H})$	867	$S_{18}(47)$	-	-	-	-	-	-	-	-
	829	$S_{18}(80)$	-	-	-	-	-	-	-	-
	801	$S_{18}(67)$	-	-	-	-	-	-	-	-
	743	$S_{18}(20)$	-	-	-	-	-	-	-	-
$\nu(\text{S}-\text{N})$	828	$S_{18}''(27)$	-	-	-	-	-	-	-	-
$\nu(\text{S}-\text{C})$	665	$S_{23}'(29)$	-	-	-	-	-	-	-	-
$\delta(\text{N}-\text{S}=\text{O})$	637	$S_{28}(29)$	-	-	-	-	-	-	-	-
$\delta(\text{O}=\text{S}=\text{O})$	479	$S_{25}'(38)$	-	-	-	-	-	-	-	-
$\delta(\text{C}-\text{C}-\text{S})$	425	$S_{29}(32)$	-	-	-	-	-	-	-	-
$\delta(\text{N}-\text{S}=\text{O})$	292	$S_{28}(24)$	-	-	-	-	-	-	-	-

**Tabla 6.1.S:** Parámetros estructurales relevantes de los sustituyentes unidos a el grupo  $O_9=C_8-X_{10}$  en Vpa y derivados. Distancias en Å y ángulos en grado.

Parámetros	Vpa	Aphvpd	Bzvpd	Chvpd	Dmvpd	Etavpd	Etvpd	Ipvpd	Suvpd	Vpd	Benvpa	Ispvpa	Prvpa	Isbvpa	Secvpa
$r_{C-H}^{R1}$	1.096	1.097	1.097	1.098	1.096	1.098	1.097	1.097	1.098	1.097	1.097	1.097	1.097	1.097	1.098
$r_{C-H}^{R2}$	-	1.094	1.095	1.096	1.091	1.096	1.096	1.096	-	-	1.094	1.096	1.096	1.096	1.095
$(r_{C-H})^{R2}_{arvl}$	-	1.087	1.086	-	-	-	-	-	1.084	-	1.087	-	-	-	-
$r_{N/O-H}^{R2}$	-	-	-	-	-	1.017	-	-	1.017	1.009	-	-	-	0.971	0.974
$r_{C-C}^{R1}$	1.538	1.537	1.537	1.537	1.538	1.538	1.54	1.538	1.536	1.538	1.537	1.537	1.542	1.538	1.534
$r_{C-C}^{R2}$	-	1.53	1.53	1.539	-	1.541	1.534	1.534	-	-	1.504	1.534	1.527	1.53	1.531
$(r_{C-C})^{R2}_{arvl}$	-	1.4	1.4	-	-	-	-	-	1.397	-	1.399	-	-	-	-
$\alpha_{H-C-H}^{R1}$	106.8	107	113.4	107	107	107.4	106.8	107.1	107	106.7	106.9	106.7	107	106.7	106.8
$\alpha_{H-C-H}^{R2}$	-	108.5	-	106.2	108.5	107.2	108	107.9	-	-	108	107.2	107.4	107.9	107.8
$\alpha_{H-C-C}^{R1}$	110	109.8	109.6	109.7	109.1	110.3	109.5	110.1	109.1	109.3	109.9	110.7	109.8	109.9	109.1
$\alpha_{H-C-C}^{R2}$	-	109.1	107.9	109.2	-	109.7	109.6	109.7	-	-	111.9	110.5	110.9	110.2	111.3
$\alpha_{(H-C-C)}^{R2}_{arvl}$	-	119.9	119.8	-	-	-	-	-	120	-	119.8	-	-	-	-
$\alpha_{C-C-C}^{R1}$	112.9	112.1	113.4	112.2	112.8	113.4	114.4	114.4	112.9	113.9	112.8	113.4	113.3	112.9	114.3
$\alpha_{C-C-C}^{R2}$	-	113.7	113.9	111.3	-	-	112.3	112.3	-	-	120.5	113.1	113.9	110.9	114.9
$\alpha_{(C-C-C)}^{R2}_{arvl}$	-	120.2	120.3	-	-	-	-	-	120.2	-	120.3	-	-	-	-
$\alpha_{C4-C8-O9}$	125.8	121.7	122	121.5	118.4	121.6	121.6	121.6	121.7	122.2	124.7	124.5	125.1	124.5	123.4
$\alpha_{X_{10}-C8-O9}$	121.6	121.9	122.5	122.3	120.8	122.5	122.2	122.2	123.2	121.9	123.1	123.1	123.1	122.7	123.9
$\alpha_{C4-C8-X_{10}}$	112.6	116.3	115.5	116.2	120.8	115.9	116.2	116.2	115	115.8	108.2	112.3	111.8	112.8	112.7

\* R1 enlaces y ángulos en el grupo valproilo; R2 enlaces y ángulos en el sustituyente acilo

**Tabla 6.2.S:** Parámetros estructurales relevantes de los sustituyentes unidos al grupo  $O_9=C_8-X_{10}$  en solución. Distancias en Å y ángulos en grado.

Parámetros	Vpa	Aphvpd	Bzvpd	Chvpd	Dmvpd	Etavpd	Etvpd	Ivpd	Suvpd	Vpd	Benvpa	Ispvpa	Prvpa	Isbvpa	Secvpa
$r_{C-H}^{R1}$	1.097	1.098	1.098	1.098	1.096	1.098	1.098	1.098	1.097	1.098	1.097	1.098	1.097	1.097	1.099
$r_{C-H}^{R2}$	-	1.095	1.096	1.098	1.084	1.097	1.095	1.094	-	-	1.094	1.098	1.096	1.097	1.096
$(r_{C-H})^{R2}_{arvl}$	-	1.090	1.088	-	-	-	-	-	1.087	-	1.090	-	-	-	-
$r_{N/O-H}^{R2}$	-	-	-	-	-	1.021	-	-	1.030	1.019	-	-	-	0.983	0.978
$r_{C-C}^{R1}$	1.533	1.537	1.542	1.538	1.538	1.538	1.537	1.537	1.538	1.541	1.538	1.533	1.534	1.534	1.534
$r_{C-C}^{R2}$	-	1.531	1.531	1.541	-	1.537	1.532	1.533	-	-	1.504	1.533	1.527	1.534	1.529
$(r_{C-C})^{R2}_{arvl}$	-	1.400	1.399	-	-	-	-	-	1.401	-	1.400	-	-	-	-
$\alpha_{H-C-H}^{R1}$	106.9	106.9	106.6	106.9	106.9	106.9	106.9	106.5	106.9	106.8	107.2	106.9	106.5	107.2	106.5
$\alpha_{H-C-H}^{R2}$	-	108.4	-	106.6	109.2	107.2	108.1	108.0	-	-	108.9	107.4	107.6	107.8	108.7
$\alpha_{H-C-C}^{R1}$	109.9	109.7	110.2	109.8	109.5	109.8	109.2	109.8	109.7	109.4	109.2	109.5	110.2	109.9	110.2
$\alpha_{H-C-C}^{R2}$	-	110.5	107.6	109.1	-	108.7	110.5	110.3	-	-	111.9	109.5	111.1	110.2	110.9
$\alpha_{(H-C-C)}^{R2}_{arvl}$	-	120.0	119.7	-	-	-	-	-	120.0	-	119.8	-	-	-	-
$\alpha_{C-C-C}^{R1}$	112.9	112.8	113.4	112.1	112.8	112.8	112.8	112.6	112.1	113.2	112.8	112.8	112.7	112.9	112.4
$\alpha_{C-C-C}^{R2}$	-	113.0	113.1	112.4	-	-	-	112.2	-	-	120.5	112.9	114.1	110.8	114.4
$\alpha_{(C-C-C)}^{R2}_{arvl}$	-	120.2	119.9	-	-	-	-	-	120.0	-	120.3	-	-	-	-
$\alpha_{C4-C8=O9}$	124.7	121.5	121.6	121.3	118.3	121.3	121.4	121.2	121.9	121.9	124.6	124.4	124.4	124.4	123.9
$\alpha_{X_{10}-C8=O9}$	122.1	122.4	122.7	122.6	120.7	122.6	122.6	122.7	123.2	121.7	122.8	122.9	122.9	122.9	123.7
$\alpha_{C4-C8-X_{10}}$	113.2	116.1	115.7	116.1	120.9	116.1	115.9	116.2	114.9	116.3	112.6	112.7	112.7	112.6	112.4

**Tabla 6.3.S:** Cargas naturales calculada a nivel B3LYP/ PCM/6-311++G\*\*(6d, 10f) de los átomos en  $O_9=C_8-O_{10}$  y  $O_9=C_8-N_{10}$  y sobre átomos adyacentes del sustituyente valproilo ( $R_1$ ) y acilo ( $R_2$ ) junto con la carga  $n_{X_{10} \rightarrow \pi^*_{C=O}}$ . El conjunto de moléculas se organiza según orden de incremento de  $\tau$ . Los valores de carga se presentan en u.a..

<b>solución</b>	<b>Q<sub>CR1</sub></b>	<b>Q<sub>C8</sub></b>	<b>Q<sub>O9</sub></b>	<b>Q<sub>O10</sub></b>	<b>Q<sub>CR2</sub></b>	<b><math>n_{X_{10} \rightarrow \pi^*_{C=O}}</math></b>
<b><math>O_9=C_8-O_{10}</math></b>						
<b>Vpa</b>	-0.302	0.810	-0.661	-0.707	0.227	0.247
<b>Benvpa</b>	-0.297	0.821	-0.659	-0.548	-0.064	0.247
<b>Ispvpa</b>	-0.297	0.821	-0.663	-0.553	-0.045	0.251
<b>Secvpa</b>	-0.297	0.828	-0.674	-0.580	0.572	0.251
<b>Isbvpa</b>	-0.301	0.829	-0.664	-0.570	0.413	0.239
<b>Prvpa</b>	-0.298	0.824	-0.663	-0.555	-0.045	0.247
<b><math>O_9=C_8-N_{10}</math></b>						
<b>Suvpd</b>	-0.287	0.692	-0.678	-0.599	0.178	0.389
<b>Aphvpd</b>	-0.283	0.682	-0.730	-0.617	-0.050	0.272
<b>Etavpd</b>	-0.283	0.676	-0.734	-0.623	-0.212	0.325
<b>Etvpd</b>	-0.284	0.676	-0.736	-0.612	-0.199	0.477
<b>Chvpd</b>	-0.283	0.682	-0.735	-0.628	-0.034	0.165
<b>Dmvpd</b>	-0.285	0.689	-0.729	-0.474	-0.361	
<b>Vpd</b>	-0.288	0.672	-0.728	-0.789	0.213	0.325
<b>Ipvpd</b>	-0.290	0.682	-0.727	-0.623	-0.042	0.239
<b>Bzvpd</b>	-0.287	0.691	-0.722	-0.617	-0.069	0.392

**Tabla 7.1.S:** Carga NBO deslocalizada en las regiones  $[(O/N/C-H)_{R1,R2...O_9/X_{10}}]$ ,  $[(C_4-H)_{R1...H-N_{10}/O_{10}}]$  y  $[(C_4-H)_{R1...}(H-C)_{R2}]$  considerando solo las cargas transferida via mecanismos TSI y la carga que arriba al orbital aceptor de electrones final en un mecanismo TBI. La columna  $\Sigma n_{O_9/n_{X_{10}} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}}$  contiene valores que son suma de las cantidades de carga  $\Sigma n_{O_9 \rightarrow (\sigma^*_{C-H/C})_{R1,R2}}$ ,  $Ry^*_{C/H}$  y  $\Sigma n_{X_{10} \rightarrow (\sigma^*_{C-H/C})_{R2}}$ ,  $Ry^*_{C/H}$ . Los valores de carga son dados en u.a..

Moléculas	$\Sigma n_{O_9 \rightarrow (\sigma^*_{C-H/C})_{R1,R2}}$ , $Ry^*_{C/H}$	$\Sigma n_{X_{10} \rightarrow (\sigma^*_{C-H/C})_{R2}}$ , $Ry^*_{C/H}$	$\Sigma n_{O_9/n_{X_{10}} \rightarrow \sigma^*_{C-H}/\sigma^*_{C-C}/Ry^*_{C/H}}$	$n_{O_{10}, \sigma_{N_{10}-H} \rightarrow (\sigma^*_{C-H})_{R1}}$
<b>Benvpa</b>	0.0094	0.0281	0.0375	0.0006
<b>Isvpa</b>	0.0091	0.0304	0.0395	0.0006
<b>Secvpa</b>	0.0167	0.0375	0.0542	0.0006
<b>Prvpa</b>	0.0092	0.0300	0.0392	0.0005
<b>Isbvpa</b>	0.013	0.0374	0.0504	0.0005
<b>Vpa</b>	0.0046	0.0026	0.0072	0
<b>Aphvpd</b>	0.0072	0.0329	0.0401	0.0015
<b>Suvpd</b>	0.0107	0.2089	0.2196	0.0014
<b>Bzvpd</b>	0.0087	0.0372	0.0459	0.0014
<b>Evpd</b>	0.0072	0.0356	0.0428	0.0015
<b>Etavpd</b>	0.0072	0.0335	0.0407	0.0015
<b>Dmvpd</b>	0.011	0.0712	0.0822	0.0019
<b>Chvpd</b>	0.0071	0.0325	0.0396	0.0015
<b>Ivpd</b>	0.0067	0.0349	0.0416	0.0015
<b>Vpd</b>	0.0045	0.0008	0.0053	0.0013

**Tabla 7.2.S.:** Interacciones donor-aceptor predichas por cálculos NBO a nivel B3LYP/PCM/6-311++G\*\*(6d,10f) en **A)** las regiones intramoleculares [(O/N/C-H)<sub>R2</sub>...O<sub>9</sub>/X<sub>10</sub>] y **B)** en los subespacios [(C<sub>4</sub>-H)<sub>R1</sub>...H-N<sub>10</sub>/O<sub>10</sub>] y [(C<sub>4</sub>-H)<sub>R1</sub>...(H-C)<sub>R2</sub>] del Vpa y derivados. Los datos dentro de cada celda indican la energía de estabilización E<sup>(2)</sup> de cada interacción separada por una barra invertida (/) los valores de carga transferida .

7.2.S.A

Moléculas	[(O/N/C-H) <sub>R2</sub> ...O <sub>9</sub> /X <sub>10</sub> ]									
	n <sub>O9</sub> →σ* <sub>C/O-H</sub>	n <sub>O9</sub> →σ* <sub>C8-X10</sub>	n <sub>O9</sub> →σ* <sub>C-C</sub>	n <sub>O9</sub> →σ* <sub>C4-C8</sub>	σ <sub>C4-C8</sub> →Ry* <sub>X10</sub>	σ <sub>C4-C8</sub> →σ* <sub>X10-H/C</sub>	σ <sub>C8-X10</sub> →σ* <sub>C4-H</sub>	n <sub>X10</sub> →σ* <sub>C-H</sub>	n <sub>X10</sub> →σ* <sub>C-C</sub>	n <sub>X10</sub> →Ry* <sub>H/C</sub>
<b>Vpa</b>	-	31.9/0.0823	-	18.4/0.0452	-	2.4/0.0039	1.7/0.0017	-	-	2.85/0.0021
<b>Benvpa</b>	-	-	0.7/0.0019	18.7/0.0459	0.7/0.0009	4.1/0.0079	-	8.1/0.0202	0.7/0.0011	3.2/0.0030
<b>Ispvpa</b>	-	-	0.7/0.0019	18.7/0.0459	0.6/0.0008	4.1/0.0080	-	10.2/0.0243	0.8/0.0013	2.9/0.003
<b>Secvpa</b>	1.1/0.0026	-	-	18.7/0.0457	0.5/0.0006	3.9/0.0080	-	0.7/0.0013	13.7/0.034	3.3/0.0033
<b>Isbvpa</b>	1.6/0.0025	-	0.7/0.0018	18.7/0.0455	0.9/0.0010	3.6/0.0068	-	4.0/0.0092	9.5/0.0255	2.4/0.0024
<b>Prvpa</b>	-	-	0.7/0.0020	18.7/0.0459	0.5/0.0006	4.1/0.0074	-	9.8/0.0235	0.9/0.0014	2.4/0.0024
<b>Suvpd</b>	1.6/0.0032	-	-	19.5/0.0486	1.0/0.0012	4.6/0.0070	-	-	39.4/0.225	2.2/0.0028
<b>Aphvpd</b>	-	-	-	19.5/0.0488	0.6/0.0005	4.4/0.0073	-	2.8/0.0085	8.1/0.0269	0.6/0.0005
<b>Etavpd</b>	-	-	-	19.4/0.0476	1.7/0.0018	4.6/0.0080	-	6.7/0.0203	3.4/0.0104	1.3/0.0022
<b>Etvpd</b>	-	-	-	19.4/0.0479	1.2/0.0011	4.5/0.0076	-	4.4/0.0134	6.0/0.0187	1.1/0.0018
<b>Chvpd</b>	-	-	-	19.5/0.0503	1.5/0.0015	4.5/0.0074	-	2.6/0.0076	8.0/0.0248	-
<b>Dmvpd</b>	0.8/0.0020	-	0.6/0.0009	18.4/0.0467	1.6/0.0015	4.7/0.0079	-	19.7/0.0594	-	3.5/0.0059
<b>Vpd</b>	-	-	-	17.4/0.0454	1.12/0.0011	3.2/0.0049	-	-	-	0.8/0.0008
<b>lpvpd</b>	-	-	-	19.9/0.0496	0.8/0.0009	4.2/0.0070	-	2.0/0.0060	8.7/0.0272	0.7/0.0012
<b>Bzvpd</b>	0.5/0.0014	-	-	19.6/0.0486	1.9/0.0020	4.5/0.0074	-	-	11.2/0.0384	1.0/0.0012

## 7.2.S.B

Moléculas	[[C <sub>4</sub> -H] <sub>R1</sub> ...H-N <sub>10</sub> /O <sub>10</sub> ] y [[C <sub>4</sub> -H] <sub>R1</sub> ...(H-C) <sub>R2</sub> ]					
	$\sigma_{C4-H} \rightarrow \sigma_{C8=O9}^*$	$\sigma_{C8=O9} \rightarrow \sigma_{N10-H}^*$	$\sigma_{C4-H} \rightarrow \sigma_{H-C}^*$	$n_{X10} \rightarrow \sigma_{C8=O9}^*$	$\sigma_{C8=O9} \rightarrow Ry_{C4}^*$	$\sigma_{C8=O9} \rightarrow Ry_{C4-H}^*$
<b>Vpa</b>	-	-	-	-	-	-
<b>Benvpa</b>	-	-	-	8.9/0.0127	0.8/0.0006	-
<b>Ispvpa</b>	-	-	-	8.9/0.0130	0.8/0.0006	-
<b>Secvpa</b>	-	-	-	9.6/0.0140	0.8/0.0006	-
<b>Isbvpa</b>	-	-	-	8.8/0.0126	0.6/0.0005	-
<b>Prvpa</b>	-	-	-	8.9/0.0126	0.7/0.0005	-
<b>Suvpd</b>	5.6/0.0089	1.2/0.0014	-	-	-	-
<b>Aphvpd</b>	6.5/0.0129	1.5/0.0018	-	-	-	-
<b>Etavpd</b>	6.1/0.0109	1.4/0.0016	-	-	-	-
<b>Etvpd</b>	5.6/0.0091	1.5/0.0017	-	-	-	-
<b>Chvpd</b>	6.9/0.0151	2.0/0.0027	-	-	-	-
<b>Dmvpd</b>	-	-	0.6/0.0010	-	-	-
<b>Vpd</b>	6.1/0.0107	1.3/0.0014	-	-	-	-
<b>lvpd</b>	6.2/0.0118	1.3/0.0016	-	-	-	-
<b>Bzvpd</b>	6.0/0.0105	1.55/0.00178	-	-	-	-

**Tabla 9.1.S:** Cantidad de carga que se deslocaliza de los distintos tipos de NBO donores de la región  $O_9=C_8-X_{10}$  en NBO aceptores vicinales de **A)** Amidas y **B)** Vpa y esteres. La carga que llega a cada tipo de NBO aceptor de antienlace o virtual no se especifica.

9.1.S.A									
$-Q_{R_1}^{O=C-X}$									
interacciones donador/aceptor	Aphvpd	Suvpd	Bzvpd	Etvpd	Etavpd	Dmvpd	Chvpd	Ipvpd	Vpd
$\sigma_{C=O} \rightarrow Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{CC/H}$	0.00233	0.00181	0.00234	0.00229	0.00235	0.00113	0.00226	0.00168	0.00165
$\pi_{C=O} \rightarrow Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{CC/H}$	0.00265	0.00312	0.00216	0.00265	0.00306	0.00230	0.00301	0.00254	0.00153
$\sigma_{C-O/N} \rightarrow Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{CC/H}$	0.00099	0.00098	0.00169	0.00104	0.00104	0.00074	0.00099	0.00099	0.00184
$\sigma_{O/N-C/H} \rightarrow Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{CC/H}$	0.00388	0.00234	0.00350	0.00397	0.00381	0.00500	0.00388	0.00388	0.00634
$n_{O/N} \rightarrow Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{CC/H}$	0.05687	0.05657	0.05764	0.05794	0.05687	0.05621	0.05687	0.05687	0.05795
$-Q_{R_2}^{O=C-X}$									
$(\sigma/\pi)_{C=O} \rightarrow \sigma^*_{N-C}$	-	-	-	-	-	0.00430	-	-	-
$\sigma_{C-O/N} \rightarrow Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{CC/H}$	0.00387	0.00601	0.00425	0.00267	0.00277	0.00334	0.00379	0.00407	-
$n_O \rightarrow Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{CC/H}$	0.00206	0.00771	0.00382	0.00284	0.00323	0.00223	0.00264	0.00283	-
$n_{O/N} \rightarrow Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{CC/H}$	-	0.00378	0.00163	-	-	0.00347	-	-	0.00077
$n_{O/N} \rightarrow Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{CC/H}$	0.03289	0.20863	0.03727	0.03570	0.03359	0.07151	0.03251	0.03490	
$+Q_{R_1}^{O=C-X}$									
$\sigma_{C-C} \rightarrow Ry^*_{C/O} / (\sigma^*/\pi^*)_{C=O}$	0.01842	0.01989	0.02050	0.01803	0.01997	0.01467	0.02064	0.01773	0.01765
$\sigma_{C-C} \rightarrow \sigma^*_{C-O/N} / \sigma^*_{O/N-C}$	0.01245	0.01229	0.01228	0.01226	0.01242	0.01339	0.01225	0.01191	0.00970
$\sigma_{C-H} \rightarrow Ry^*_{C/H/O} / (\sigma^*/\pi^*)_{C=O}$	0.00997	0.00775	0.00814	0.00781	0.00799	0.00054	0.00814	0.01058	0.01069
$\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-O/N} / \sigma^*_{O/N-C}$	-	-	-	-	-	0.01064	-	-	-
$+Q_{R_2}^{O=C-X}$									
$\sigma_{O/N-C/H} \rightarrow Ry^*_{C/O} / (\sigma^*/\pi^*)_{C=O}$	0.00311	0.00323	0.00296	0.00323	0.00312	0.00304	0.00336	0.00326	0.00175
$\sigma_{O/N-C/H} \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	0.00388	0.00234	0.00350	0.00397	-	0.00500	0.00388	0.00388	0.00634
$\sigma_{C-C/H} \rightarrow Ry^*_{C/H/O} / \sigma^*_{C-O/N}$	0.01237	0.01413	0.01452	0.01702	0.01514	0.01854	0.01385	0.01503	-
$+Q_{n_X}^{O=C-X}$									
$n_{O/N} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	0.28489	0.32000	0.29902	0.30420	0.36735	0.00852	0.34818	0.25383	0.25383

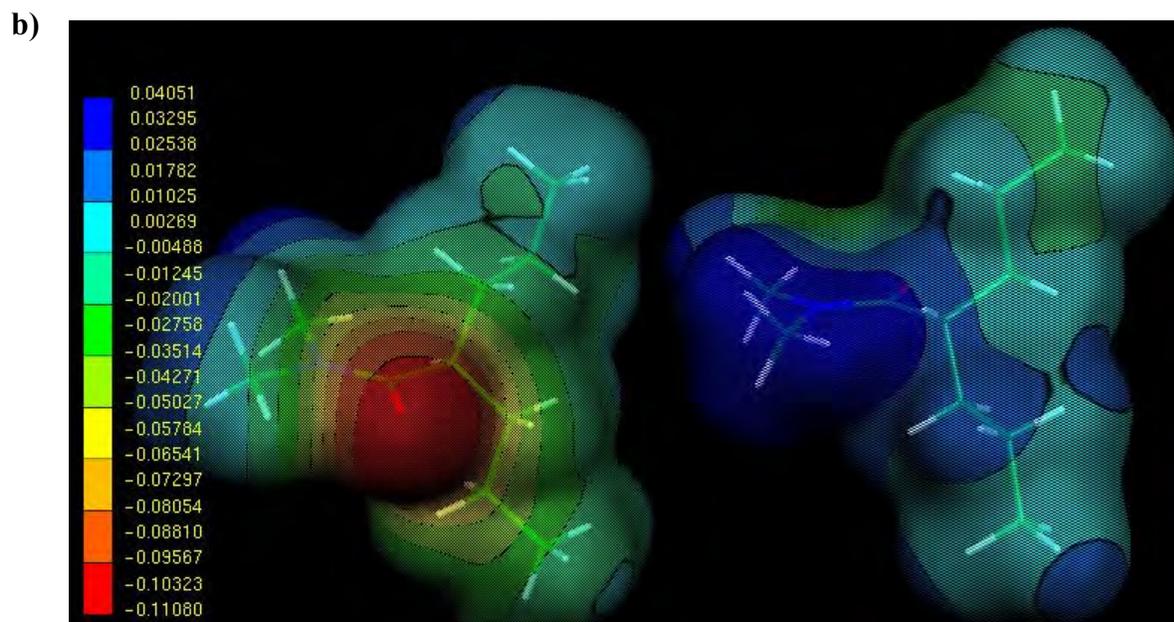
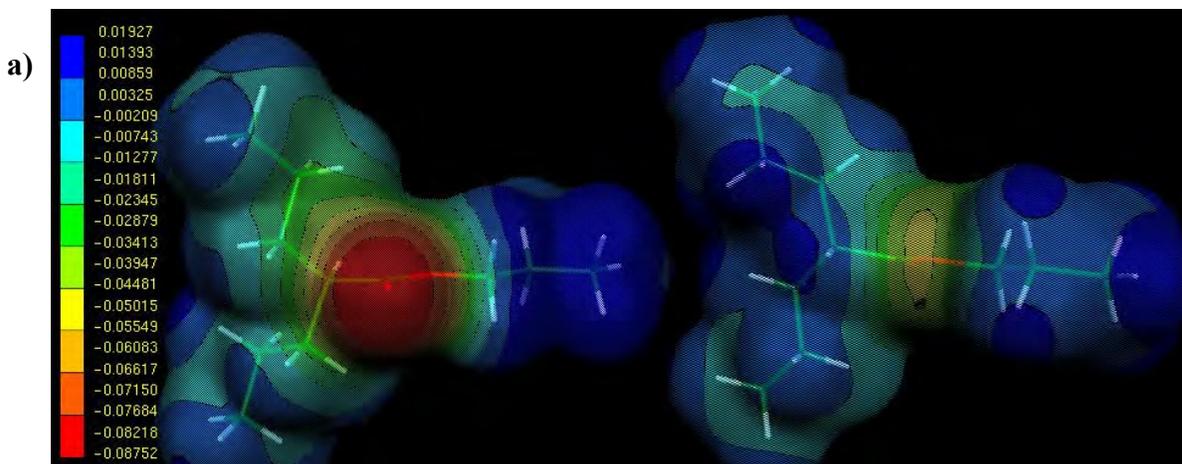
9.1.S.B						
$-Q_{R_1}^{O=C-X}$						
interacciones donor/aceptor	Vpa	Benvpa	Ispvpa	Secvpa	Isbvpa	Prvpa
$\sigma_{C=O} \rightarrow Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{CC/H}$	0.00181	0.00182	0.00175	0.00175	0.00166	0.00173
$\pi_{C=O} \rightarrow Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{CC/H}$	0.00518	0.00277	0.00295	0.00278	0.00188	0.00205
$\sigma_{C-O/N} \rightarrow Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{CC/H}$	0.00172	0.00068	0.00068	0.00064	0.00160	0.00165
$\sigma_{O/N-C/H} \rightarrow Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{CC/H}$	0.00702	0.00409	0.00402	0.00378	0.00402	0.00402
$n_{O/N} \rightarrow Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{CC/H}$	0.04518	0.04592	0.04592	0.04575	0.04552	0.04592
$-Q_{R_2}^{O=C-X}$						
$\sigma_{C=O} \rightarrow Ry^*_O$	-	-	-	0.00042	-	-
$\sigma_{C-O/N} \rightarrow Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{CC/H}$	-	0.00147	0.00150	0.00240	0.00197	0.00100
$n_O \rightarrow Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{CC/H}$	-	0.00191	0.00189	-	0.00176	0.00189
$n_{O/N} \rightarrow Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{CC/H}$	0.00214	0.02438	0.02852	0.00255	0.03711	0.02723
$n_{O/N} \rightarrow Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{CC/H}$	-	-	-	0.03887	-	-
$+Q_{R_1}^{O=C-X}$						
$\sigma_{C-C} \rightarrow Ry^*_{C/O} / (\sigma^* / \pi^*)_{C=O}$	0.02601	0.02341	0.02310	0.02173	0.02305	0.02321
$\sigma_{C-C} \rightarrow \sigma^*_{C-O/N} / \sigma^*_{O/N-C}$	0.00389	0.01331	0.01329	0.01326	0.01227	0.01271
$\sigma_{C-H} \rightarrow Ry^*_{C/H/O} / (\sigma^* / \pi^*)_{C=O}$	-	0.00924	0.00924	0.00942	0.01222	0.01142
$\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-O/N} / \sigma^*_{O/N-C}$	0.01080	0.00163	0.00159	0.00146	0.00137	0.00146
$+Q_{R_2}^{O=C-X}$						
$\sigma_{O/N-C/H} \rightarrow Ry^*_{C/O} / (\sigma^* / \pi^*)_{C=O}$	0.00376	0.00174	0.00185	0.00198	0.00167	0.00158
$\sigma_{O/N-C/H} \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	0.00702	0.00409	0.00402	0.00378	0.00402	0.00402
$\sigma_{C-C/H} \rightarrow Ry^*_{C/H/O} / \sigma^*_{C-O/N}$	-	0.00336	0.00466	0.00485	0.00350	0.00559
$+Q_{nX}^{\pi C=O}$						
$n_{O/N} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	0.24713	0.24713	0.25140	0.25140	0.23868	0.24713

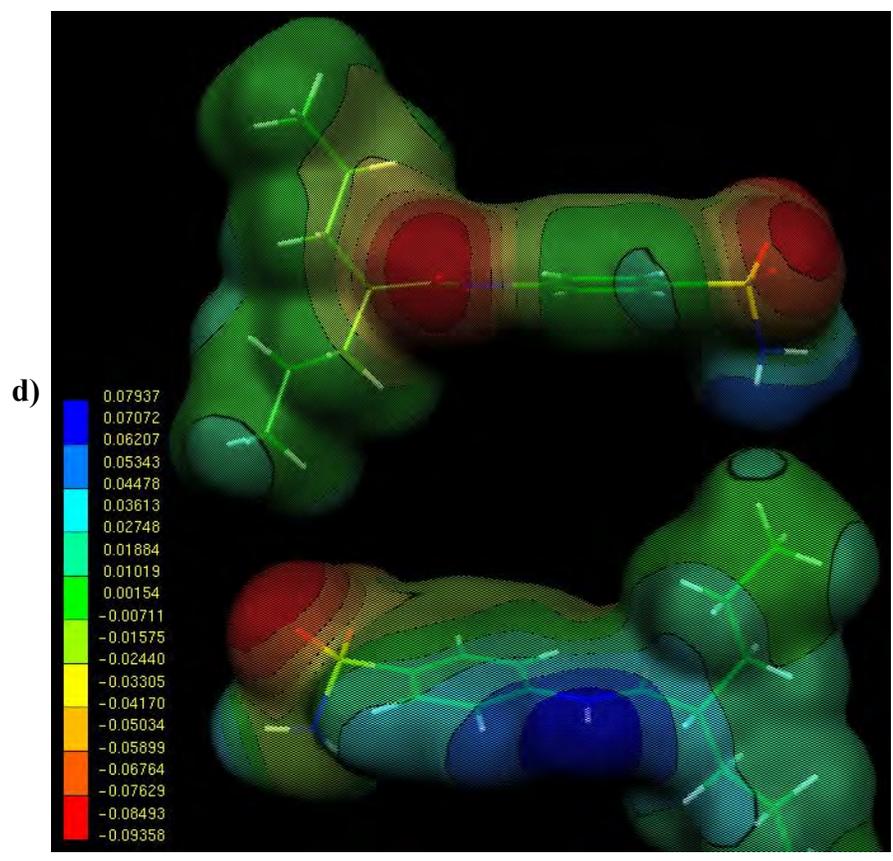
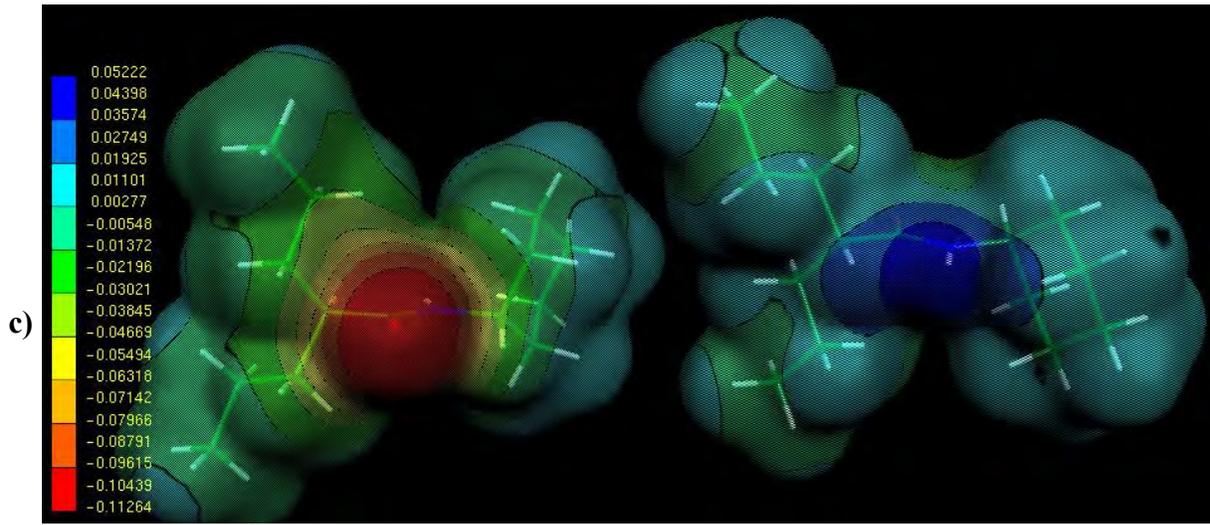
**Tabla 9.2.S:** Carga que se deslocaliza de los distintos tipos de NBO donores de la región O=C-O/N y grupos vicinales sin especificar la habilidad intrínseca de cada tipo de NBO aceptor de antienlace o virtual en **A)** amidas del Vpa y **B)** Vpa y esteres. Los valores reportados fueron determinados sobre conformaciones calculadas en presencia del potencial externo del agua

9.1.S.A									
$-Q_{R_1}^{O=C-X}$									
interacciones donor/aceptor	Suvpd	Aphvpd	Etavpd	Etvpd	Chvpd	Dmvpd	Vpd	Ivpd	Bzvpd
$\sigma_{C=O} \rightarrow Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{CC/H}$	0.00174	0.00155	0.00159	0.00154	0.00157	0.00267	0.00150	0.00214	0.00154
$\pi_{C=O} \rightarrow Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{CC/H}$	0.00278	0.00122	0.00145	0.00257	0.00111	0.00227	0.00125	0.00144	0.00146
$\sigma_{C-O/N} \rightarrow Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{CC/H}$	0.00102	0.00102	0.00102	0.00107	0.00102	0.00078	0.00184	0.00103	0.00164
$\sigma_{O/N-C/H} \rightarrow Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{CC/H}$	0.00234	0.00404	0.00413	0.00413	0.00404	0.00519	0.00692	0.00404	0.00365
$n_{O/N} \rightarrow Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{CC/H}$	0.04993	0.05021	0.04901	0.04924	0.05169	0.04857	0.04930	0.05101	0.04993
$-Q_{R_2}^{O=C-X}$									
$\pi_{C=O} \rightarrow \sigma^*_{N-C}$	-	-	-	-	-	0.00325	-	-	-
$\sigma_{C-O/N} \rightarrow Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{CC/H}$	0.00612	0.00386	0.00295	0.00267	0.00374	0.00328	-	0.00405	0.00404
$n_O \rightarrow Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{CC/H}$	0.00842	0.00314	0.00371	0.00315	0.00282	-	0.00032	0.00329	0.00405
$n_{O/N} \rightarrow Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{CC/H}$	0.00321	-	-	-	-	0.00296	-	-	0.00137
$n_{O/N} \rightarrow Ry^*_{C/H} / \sigma^*_{CC/H}$	0.22821	0.03592	0.03292	0.03389	0.03244	0.06536	0.00077	0.03444	0.03957
$+Q_{R_1}^{O=C-X}$									
$\sigma_{C-C} \rightarrow Ry^*_{C/O} / (\sigma^* / \pi^*)_{C=O}$	0.02253	0.01741	0.01863	0.02123	0.01509	0.02070	0.01884	0.01672	0.02126
$\sigma_{C-C} \rightarrow \sigma^*_{C-O/N} / \sigma^*_{O/N-C}$	0.01224	0.01236	0.01260	0.01230	0.01260	0.01380	0.00985	0.01222	0.01252
$\sigma_{C-H} \rightarrow Ry^*_{C/H/O} / (\sigma^* / \pi^*)_{C=O}$	0.00889	0.01289	0.01089	0.00907	0.01510	0.00772	0.01185	0.01187	0.01051
$\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-O/N} / \sigma^*_{O/N-C}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-
$+Q_{R_2}^{O=C-X}$									
$\sigma_{O/N-C/H} \rightarrow Ry^*_{C/O} / (\sigma^* / \pi^*)_{C=O}$	0.00338	0.00325	0.00343	0.00327	0.00350	0.00312	0.00214	0.00345	0.00310
$\sigma_{O/N-C/H} \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	0.00234	0.00404	0.00413	0.00413	0.00404	0.00519	0.00692	0.00404	0.00365
$\sigma_{C-C/H} \rightarrow Ry^*_{C/H/O} / \sigma^*_{C-O/N}$	0.01289	0.01181	0.01469	0.01463	0.01256	0.01849		0.01516	0.01376
$+Q_{n_X}^{\pi=C=O}$									
$n_{O/N} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	0.38850	0.27195	0.32536	0.47719	0.16456		0.32536	0.23868	0.39224

9.2.S.B						
$-Q_{R1}^{O=C-X}$						
Interacciones donador/aceptor	Vpa	Benvpa	Ispvpa	Secvpa	Isbvpa	Prvpa
$\sigma_{C=O} \rightarrow Ry^*_{C/H}/\sigma^*_{CC/H}$	0.00181	0.00182	0.00175	0.00175	0.00166	0.00173
$\pi_{C=O} \rightarrow Ry^*_{C/H}/\sigma^*_{CC/H}$	0.00518	0.00277	0.00295	0.00278	0.00188	0.00205
$\sigma_{C-O/N} \rightarrow Ry^*_{C/H}/\sigma^*_{CC/H}$	0.00172	0.00068	0.00068	0.00064	0.00160	0.00165
$\sigma_{O/N-C/H} \rightarrow Ry^*_{C/H}/\sigma^*_{CC/H}$	0.00702	0.00409	0.00402	0.00378	0.00402	0.00402
$n_{O/N} \rightarrow Ry^*_{C/H}/\sigma^*_{CC/H}$	0.04518	0.04592	0.04592	0.04575	0.04552	0.04592
$-Q_{R1}^{O=C-X}$						
$\sigma_{C=O} \rightarrow Ry^*_O$	-	-	-	0.00042	-	-
$\sigma_{C-O/N} \rightarrow Ry^*_{C/H}/\sigma^*_{CC/H}$	-	0.00147	0.00150	0.00240	0.00197	0.00100
$n_O \rightarrow Ry^*_{C/H}/\sigma^*_{CC/H}$	-	0.00191	0.00189	-	0.00176	0.00189
$n_{O/N} \rightarrow Ry^*_{C/H}/\sigma^*_{CC/H}$	0.00214	0.02438	0.02852	0.00255	0.03711	0.02723
$n_{O/N} \rightarrow Ry^*_{C/H}/\sigma^*_{CC/H}$	-	-	-	0.03887	-	-
$+Q_{R1}^{O=C-X}$						
$\sigma_{C-C} \rightarrow Ry^*_{C/O}/(\sigma^*/\pi^*)_{C=O}$	0.02601	0.02341	0.02310	0.02173	0.02305	0.02321
$\sigma_{C-C} \rightarrow \sigma^*_{C-O/N}/\sigma^*_{O/N-C}$	0.00389	0.01331	0.01329	0.01326	0.01227	0.01271
$\sigma_{C-H} \rightarrow Ry^*_{C/H/O}/(\sigma^*/\pi^*)_{C=O}$		0.00924	0.00924	0.00942	0.01222	0.01142
$\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-O/N}/\sigma^*_{O/N-C}$	0.01080	0.00163	0.00159	0.00146	0.00137	0.00146
$+Q_{R2}^{O=C-X}$						
$\sigma_{O/N-C/H} \rightarrow Ry^*_{C/O}/(\sigma^*/\pi^*)_{C=O}$	0.00376	0.00174	0.00185	0.00198	0.00167	0.00158
$\sigma_{O/N-C/H} \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	0.00702	0.00409	0.00402	0.00378	0.00402	0.00402
$\sigma_{C-C/H} \rightarrow Ry^*_{C/H/O}/\sigma^*_{C-O/N}$	-	0.00336	0.00466	0.00485	0.00350	0.00559
$+Q_{nX}^{\pi C=O}$						
$n_{O/N} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	0.24713	0.24713	0.25140	0.25140	0.23868	0.24713

**Figura 10.1.S:** Potenciales electrostático calculado sobre la superficie molecular de la conformación activa de **a)** valproato de propilo (Prvpa) **b)** N,N-Dimetilvalpromida **c)** N-Ciclohexilvalpromida, **d)** 4- Valproilamidobencenosulfonamida (Suvpd) a nivel B3LYP/PCM/6-31G\*\*.







---

---

# **PUBLICACIONES**

---



Algunos de los resultados que conforman este trabajo de tesis doctoral forman parte de los siguientes artículos publicados en revistas científicas

- Nieves C. Comelli , Rosana M. Lobayan, Alicia H. Jubert, Eduardo A. Castro, Study of the structural and electronic properties Valproic Acid and new derivatives used as anticonvulsant agents. En revisión para su publicación en el Journal of Physical Chemistry A: Manuscript ID: jp-2010-08-1998. Fecha de envío: 29 de Agosto de 2010
  
- Comelli, Nieves Carolina; Fuentealba, Patricio; Castro, Eduardo Alberto; Jubert, ALicia . (2009) Theoretical characterization of amides and esters of valproic acid. Journal of Molecular Modeling. Springer Berlin / Heidelberg. ISSN: 1610-2940 (print version) ISSN: 0948-5023 (electronic version). DOI: 10.1007/s00894-009-0554-6
  
- Comelli, Nieves Carolina; Massa, Nestor Emilio; Castro, Eduardo Alberto; Jubert, Alicia (2008). Spectroscopy properties of the amide group in valpromide and some derivatives with antiepileptic activity. Journal of Raman Spectroscopy. John Wiley & sons, Ltd. <http://dx.doi.org/10.1002/jrs.2322>
  
- Comelli Nieves Carolina , Massa, Nestro Emilio, Castro, Eduardo Alberto, Blanch, Luis Bruno Blanch, Jubert Alicia. Estudio experimental, espectroscópico y teórico de compuestos derivados del ácido valproico con actividad antiepiléptica. Revista Aportes a las Ciencias Químicas. Pág. 13-22. Editorial Científica Universitaria. ISSN: 1852-3021. (2008).