

BIBLIOGRAFIA

1. K.F. Purdell y J.C. Kotz "Inorganic Chemistry" (1977) W.B. Saunders Company.
2. D. Gaswick y A. Haim JACS 93, 7347 (1971).
3. A. Miralles, R. Armstrong y A. Haim JACS 99, 1416 (1977).
4. E.S. Gould y H. Taube JACS 86, 1318 (1964).
5. N. Winograd, H.N. Blunt y T. Kuwana, J. Phys. Chem. 73 3456 (1969).
6. L. Rosenheim, D. Speiser y A. Haim, Inorg. Chem. 13, 1571 (1974).

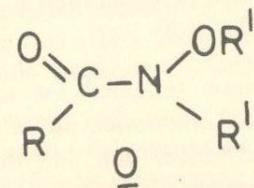
ESTUDIO MECANICO CUANTICO DE LAS CONFORMACIONES Y ESPECTROS ELECTRONICOS DE ALGUNOS ACIDOS HIDROXAMICOS Y SUS IONES

MARGOT PAULINO DE BLUMENFELD
Y RAMON M. SOSA*

1. INTRODUCCION

Los llamados genéricamente ácidos hidroxámicos, son derivados sustituidos de la N-hidroxiformamida representados por Q , donde por lo menos uno de los radicales R' y R'' debe ser un átomo de hidrógeno lo que le confiere al compuesto propiedades ácidas.

La química de los ácidos hidroxámicos ha sido revisada recientemente /1/ y se ha puesto de manifiesto la existencia de varios problemas estructurales tanto para las moléculas neutras como para los iones.



En este estudio preliminar sobre el tema, consideraremos algunos aspectos referentes a las conformaciones y otras propiedades derivadas de la estructura electrónica, en particular espectros electrónicos de algunos ácidos hidroxámicos. Hay miembros

* Cátedra de Química Cuántica, Facultad de Química,
Casilla de Correo 1157, Montevideo, Uruguay

de esta familia de compuestos que tienen importancia no sólo química sino también bioquímica y en medicina, tales como el ácido benzohidroxámico.

Revisando la literatura, no se han hallado referencias a estudios mecánico cuánticos de estos compuestos por lo que nos ha parecido interesante proceder a este estudio dado los importantes resultados que los métodos cuánticos han suministrado para la comprensión de problemas químicos en general y conformacionales en particular. Por otra parte, todo estudio con los métodos cuánticos debe comenzar por partir de una geometría aceptable; ésta se puede obtener por métodos experimentales (espectroscopía de microondas, rayos X, etc) o por métodos teóricos. Entre estos métodos, los cuánticos son ampliamente usados en la actualidad. Se basan dichos métodos en determinar la energía molecular total, esto es, la energía electrónica sumada a la de repulsión nuclear en función de los parámetros moleculares (longitudes y ángulos de enlace) y minimizar dicha función.

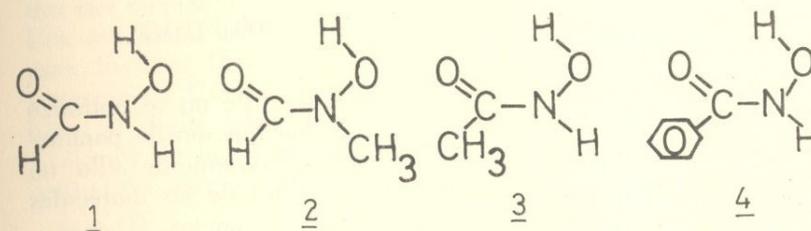
Los métodos mecánico cuánticos son de muy diferente grado de sofisticación; entre los métodos más simples (y que en muchos casos dan buenos resultados), tenemos los métodos de Huckel, p. ej. el método EHT que considera todos los electrones de valencia pero no considera explícitamente la repulsión interelectrónica. En el otro extremo tenemos los métodos *ab-initio* que consideran todos los electrones de la molécula y explícitamente la repulsión interelectrónica que son los de mayor exactitud y seguridad pero también los más costosos desde el punto de vista computacional.

Entre ambos extremos tenemos los métodos semiempíricos que consideran sólo los electrones de valencia y explícitamente la repulsión interelectrónica, que son de costo computacional moderado y que si bien no siempre funcionan correctamente en general dan buenos resultados. Los métodos más populares de este tipo son los conocidos con la sigla genérica CNDO de los cuales en este trabajo usaremos las variantes CNDO/2 de Pople /2/ y CNDO/S de Del Bene y Jaffé /3/.

El tema de las conformaciones moleculares es muy importante en sí mismo y hay excelentes monografías al respecto /4/. Muchas aplicaciones de los métodos cuánticos a la química, biquí-

mica y farmacología derivan de dichos estudios conformacionales /5/.

Las moléculas estudiadas, junto con las siglas con que las designaremos son las siguientes:



N-hidroxi-formamida - HFM, 1, N-metil - N-hidroxi-formamida - HMFM, 2, N-hidroxiacetamida - HAM, 3 y N-hidroxi-benzamida - HBM, 4.

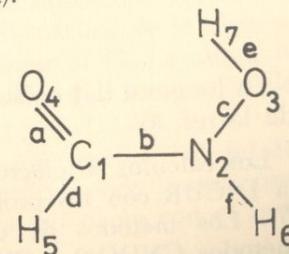
2. GEOMETRIAS Y METODOS DE CALCULO.

Ninguna de las moléculas consideradas se ha estudiado experimentalmente para establecer su geometría; debemos en consecuencia establecer ésta en base a moléculas similares las cuales tengan sus geometrías establecidas en base a estudios de espectroscopía de microondas o de rayos X; este último tiene el inconveniente de darnos la geometría de la molécula en la red cristalina la cual, debido a las interacciones moleculares, puede ser significativamente diferente de la de la molécula aislada que es la que debemos considerar en los estudios cuánticos.

Las moléculas usadas como referencia han sido las siguientes: Formamida (F), Hidroxiurea (HU), Benzamida (BA) y Acetamida (AM). Los datos han sido tomados de Sutton /6/.

Para el compuesto 1 cuyos enlaces se simbolizan en el diagrama adjunto, se han adoptado los siguientes valores (entre paréntesis se indica la molécula de referencia):

a = 1,243 Å (F); b = 1,343 Å (F)
c = 1,408 Å (HU); d = 1,094 Å (F)
e = 0,94 Å (HU); f = 0,995 Å (F)



Hay otro pequeño máximo local en $\beta = 180^\circ$ a 0.43 Kcal/mol por encima del mínimo. La altura de la barrera para la rotación del OH en el caso de $\alpha = 180^\circ$ es de 3.5 Kcal/mol, casi el triple de la correspondiente a la conformación *cis* de los dos O. a temperatura ambiente sigue siendo posible una casi libre rotación del OH.

II. N-metil-N-Hidroxiformamida.

Este es un problema a tres rotores pues además de las dos rotaciones indicadas para 1 tenemos aquí la rotación del grupo CH_3 . Dicha rotación viene dada por el ángulo γ y por la simetría ternaria del grupo CH_3 cada 120° se repiten los valores de la energía, de modo que basta estudiar la rotación entre 0° y 120° . Los valores de la energía y los correspondientes ΔE se dan en la tabla 3. La curva correspondiente es casi simétrica alrededor de 60° que es justamente el ángulo que corresponde a la menor energía. Estos datos son para $\alpha = 0^\circ$ y $\beta = 0^\circ$ pues suponemos que la rotación del CH_3 no influye en la de los enlaces C-N y N-O. En realidad habría que verificar que el resto molecular no cambia la conformación de mínima energía pero eso no se ha hecho en el presente estudio por razones de tiempo disponible de computación.

Los ángulos γ se cuentan a partir de un H del CH_3 en posición *cis* respecto del O_3 . La altura de la barrera de rotación del CH_3 es de 1.2 Kcal/mol lo cual es un valor normal y ello significa que dicha rotación tiene muy poco impedimento; dicho valor coincide con el del CH_3 en el metanol./4/.

III. N- Hidroxiacetamida.

Es similarmente a 2 un problema de tres rotores; como en ese caso estudiamos la rotación del metilo con el resto molecular en la conformación más estable ($\alpha = 0^\circ$, $\beta = 0^\circ$). Los resultados se dan en la tabla 4 y como la correspondiente curva es simétrica alrededor de 60° se dan sólo los datos entre 0° y 60° . Es de interés notar que la altura de la barrera es de sólo 0,57 Kcal/mol o sea aproximadamente la mitad de la del compuesto 2. No se ha estudiado aún la interpretación de este hecho; puede ello ser debido a que la interacción entre los H que en el caso 2 se da entre los H del metilo y el H, aquí, por lo alejado que éste está del grupo metilo disminuye su influencia.

Es de señalar que el ángulo $\gamma = 0^\circ$ se toma cuando un H del metilo está en posición *cis* con el O_4 .

IV. Acidos Benzohidroxámicos.

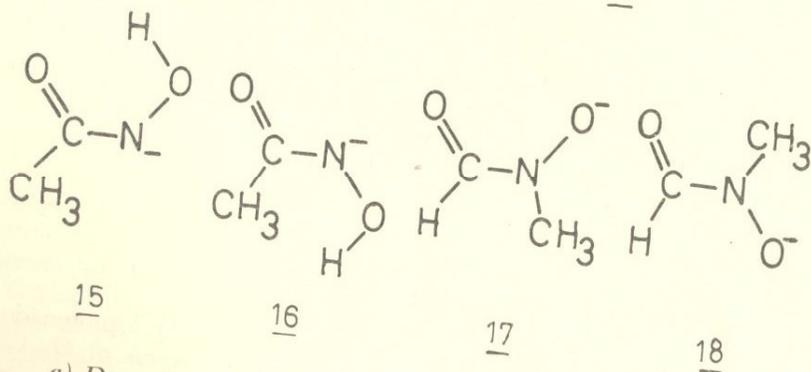
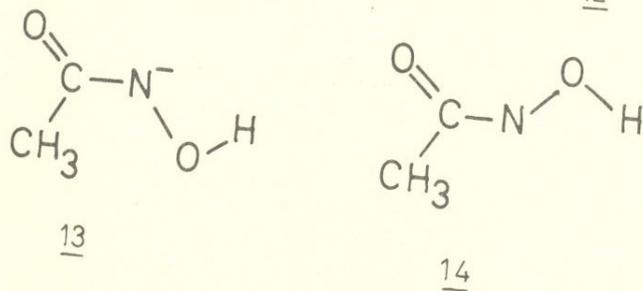
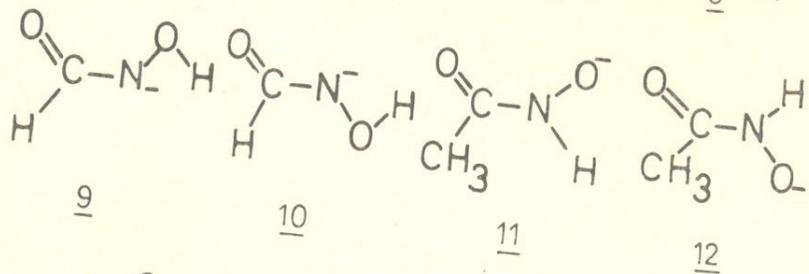
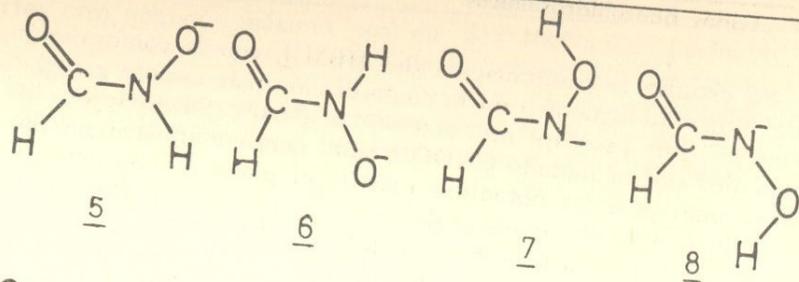
Se estudió la conformación del HBM,4, con la conformación del grupo hidroxámico en la conformación más estable para 1 o sea la que corresponde a $\alpha = 0^\circ$ y $\beta = 0^\circ$. Se hicieron los cálculos por el método CNDO/2 tanto para conformaciones planas como para las obtenidas rotando el plano del benceno un ángulo θ respecto al plano del resto de la molécula. Los resultados se dan en la tabla 8. El ángulo $\theta = 26^\circ$ se eligió pues es el que, de acuerdo con los datos de rayos X, /6/ corresponde al compuesto similar que es la Benzamida. Según estos valores, la conformación no es plana y con los datos de las energías para $\theta = 0^\circ$, 26° , 40° se interpoló parabólicamente hallando el ángulo $\theta = 36^\circ$ como el que da la conformación de menos energía.

Sin embargo, los resultados que anteceden hay que tomarlos con reservas; según está documentado en la literatura /4/, hay casos en que el método CNDO 2 falla en sus previsiones; ello ocurre cuando en la rotación interna del sistema molecular ambas partes intervienen en la conjugación. En estos casos, curiosamente, el método EHT da previsiones cualitativamente correctas.

Los datos obtenidos por el método EHT /9/ se dan en la tabla 9 y ellos indican que la conformación que corresponde a $\theta = 0^\circ$ o sea la plana, es la más estable, lo que por otra parte está de acuerdo con la intuición química en estos casos. Las diferencias energéticas aparentemente son muy exageradas. Eso por otra parte ha sido repetidamente señalado en la literatura /4/; en cambio los métodos CNDO en general dan resultados por debajo de los experimentales. Ello explicaría la gran diferencia energética que se ve en las tablas 8 y 9.

V. Aniones de los ácidos hidroxámicos.

Se estudian los aniones de los compuestos 1 y 3 deprotonados en el O_3 y en el N y los de 2 deprotonados en el O. Los diagramas correspondientes a las diferentes conformaciones estudiadas se dan con los números 5 hasta 18. Las correspondientes energías se dan en las tablas 5, 6 y 7.



a) Deprotonación en el O.

Se tienen los pares isoméricos 5, 6 que corresponden a 1, 11, y 12 que corresponden a 3 y 17, 18 que corresponden a 2.

En los tres casos, como se ve en las tablas mencionadas, las conformaciones *trans* son más estables que las *cis* con diferencias energéticas de 3.94, 7.20 y 6.13 Kcal/mol, respectivamente.

En los tres casos, las cargas atómicas sobre los átomos de O₃ y O₄, calculadas por el método CNDO/2 según el análisis poblacional standard de Mulliken /2/, dan resultados de -0.57, -0.46 en la conformación *cis* para los dos O y -0.58, -0.51 en la *trans*, respectivamente.

Ello indica una fuerte repulsión entre los átomos de O que, en ausencia de enlaces de H posibles, que aquí no pueden tener lugar, da de acuerdo con los valores calculados, la *trans* como la conformación más estable, en contra de lo que ocurriría con las moléculas neutras en que la *cis* es la conformación más estable.

Debe notarse que la presencia de los grupos CH₃ si bien no modifica las cargas, aumenta la estabilidad del *trans* respecto al *cis*.

b) Deprotonación en el N.

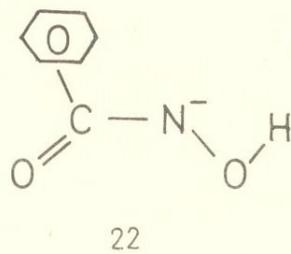
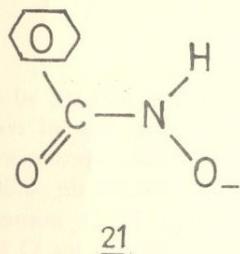
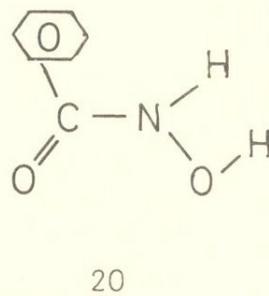
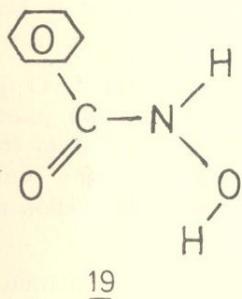
Para el compuesto 1 tenemos los aniones 7,8 y 9,10; el par isomérico 7,8 muestra el isómero *cis* más estable que el *trans* en un valor de 3.0 Kcal/mol. Con respecto al caso de deprotonación del O, aquí la carga neta del O₃ se reduce a un valor de -0.30 en lugar de -0.57 de aquel caso; si bien la carga del O₄ aumenta un poco (de -0.46 pasa a -0.54) la fuerte repulsión entre los O deja de ser operativa predominando el efecto del enlace de H como en el caso de 1. En cambio para el par 9, 10 la *trans* es la conformación más estable pero sólo por 0,26 Kcal/mol predominando aquí el efecto de la carga ya que el enlace de H no es operativo.

Para los aniones 13, 14 y 15, 16 pasa algo similar; 15 es más estable que 16 por 4.7 Kcal/mol, un valor mayor que para el par 7,8 por influencia del CH₃; en cambio 13 es más estable que 14, lo cual es lógico pues ahora no opera el enlace de H y si bien las cargas sobre los oxígenos son similares al par 15,16 opera la repulsión entre dichas cargas. La diferencia energética es 0.52 Kcal/mol un valor relativamente pequeño pero doble del par 9, 10 debido a la presencia del CH₃.

Es de señalar que las moléculas deprotonadas en el N son más estables que las deprotonadas en el O por lo que, de

acuerdo con los resultados del método CNDO/2 la deprotonación en el N sería más favorable que en el O.

VI. Espectros electrónicos.



Los resultados de los cálculos del espectro electrónico por el método CNDO/S con la parametrización standard de DelBene y Jaffé /3/ se dan en la tabla 10 para los compuestos 19 al 22 o sea las conformaciones 19 en la que el grupo hidroxámico está en la conformación más estable para 1 y 20 que el método CNDO/S indica como ligeramente más estable por 1.79 Kcal/mol; 21 y 22 corresponden a los aniones de 20 deprotonados en el O y en el N, respectivamente. Este último es más estable en forma similar a lo visto para los otros ácidos hidroxámicos estudiados.

Los datos dados son para transiciones por encima de 200 nm que es la región en que corrientemente se registran los espectros. En esta región los compuestos 1, 2 y 3 así como sus aniones, no presentan absorción no así para el HBM y sus iones como se ve en la tabla 10.

Los espectros calculados para 19 y 20 son casi idénticos, por lo que el espectro observado no permitiría distinguir ambos isómeros. Se tiene una sola transición intensa en 216 nm (f. osc. 0.28), lo cual concuerda con el dato experimental /10/ que indica una transición solamente en 215-220 nm (log $\xi=4.0$).

Para los aniones 21 y 22 los espectros calculados son muy distintos. Para 21 tenemos una transición intensa en 212 nm (0.156) y dos más débiles en 243 nm (0.086) y 379 nm (0.092); para 22 tenemos una más intensa en 212 nm (0.158) y dos más débiles en 294 nm (0.018) y 308.5 nm (0.060). Los datos experimentales indican una transición en aproximadamente 220 nm, que concuerda bien con las predicciones y otra de aproximadamente la misma intensidad en 270 nm que no concuerda con lo calculado para ninguno de los dos aniones pero se aproxima más a 22 o sea el más estable energéticamente por lo cual éste parecería ser el que se da en la práctica.



TABLA 1

Energía de conformaciones de HFM (1) para rotaciones un ángulo α del enlace C-N y uno β del enlace N-O.

α	β	E (ua)	ΔE Kcal/mol
0°	180°	-57.76188	1.302
0°	0°	-57.76397	0.000*
90°	180°	-57.72565	23.873
90°	0°	-57.72407	24.858
180°	180°	-57.76205	1.196
180°	0°	-57.75713	4.261

* (conformación más estable)

TABLA 2

Energías de conformaciones de HFM (1) para $\alpha=0^\circ$ y $\alpha=180^\circ$ en función del ángulo de rotación β .

β	E (ua)		ΔE (kcal/mol)	
	$\alpha = 0^\circ$	$\alpha = 180^\circ$	$\alpha=0^\circ$	$\alpha=180^\circ$
0°	-57.76397	-57.75713	0.000	3.495
30°	-57.76330	-57.75806	0.417	2.916
60°	-57.76284	-57.76016	0.704	1.607
90°	-57.76314	-57.76207	0.517	0.417
120°	-57.76306	-57.76274	0.567	0.000
150°	-57.76232	-57.76236	1.028	0.237
180°	-57.76188	-57.76205	1.302	0.430

TABLA 3

Energía de conformaciones de HMFM (2) para rotación del grupo CH₃ un ángulo γ . La conformación es para $\alpha=0^\circ$ y $\beta=0^\circ$.

γ	ΔE (ua)	E (Kcal/mol)
0°	-66.46443	1.196
30°	-66.46546	0.554
60°	-66.46635	0.000 (conformación más estable)
90°	-66.46559	0.472
120°	-66.46446	1.177

TABLA 4

Energía de conformaciones de HAM (3) para rotación del grupo CH_3 un ángulo γ . La conformación es para $\alpha = 0^\circ$ y $\beta = 0^\circ$.

γ	E(ua)	ΔE (Kcal/mol)
0°	-66.46938	0.000 (conformación más estable)
30°	-66.46890	0.299
60°	-66.46847	0.567

TABLA 5

Energía de conformaciones de aniones de HFM (1) deprotonados en el O y en el N (moléculas 5 - 10) y ΔE de isomerización (C-N, 180°)

Anión	E (ua)	ΔE (Kcal/mol)	ΔE isom. (Kcal/mol)
5	-56.91751	10.622	3.943
6	-56.92384	6.679	
7	-56.93456	0.000	3.028
8	-56.92970	3.028	
9	-56.93155	1.875	0.255
10	-56.93196	1.620	

TABLA 6

Energía de conformaciones de aniones de HAM (3) deprotonados en el O y en el N (moléculas 11 - 16) y ΔE de isomerización (C-N, 180°)

Anión	E (ua)	ΔE (Kcal/mol)	ΔE isom. (Kcal/mol)
11	-65.61743	13.264	7.196
12	-65.62898	6.068	
13	-65.63672	1.246	0.523
14	-65.63588	1.769	
15	-65.63872	0.000	4.716
16	-65.63115	4.716	

TABLA 7

Energía de conformaciones de aniones de HMFM (2) deprotonados en el O (moléculas 17, 18).

Anión	E (ua)	ΔE (Kcal/mol)
17	-65.62341	6.130
18	-65.63325	0.000

El ΔE de isomerización por rotación 180° alrededor del enlace C-N en este caso es 6.130 Kcal/mol.

TABLA 8

Energía de conformaciones obtenidas rotando el grupo bencénico del HBM un ángulo θ respecto al plano del resto de la molécula.

θ	E (ua)	ΔE (Kcal/mol)
0°	-103.43168	12.95
26°	-103.45088	0.984
36°	-103.45246	0.000* Obtenido por interpolación a partir de los otros tres datos.
40°	-103.45234	0.075

TABLA 9

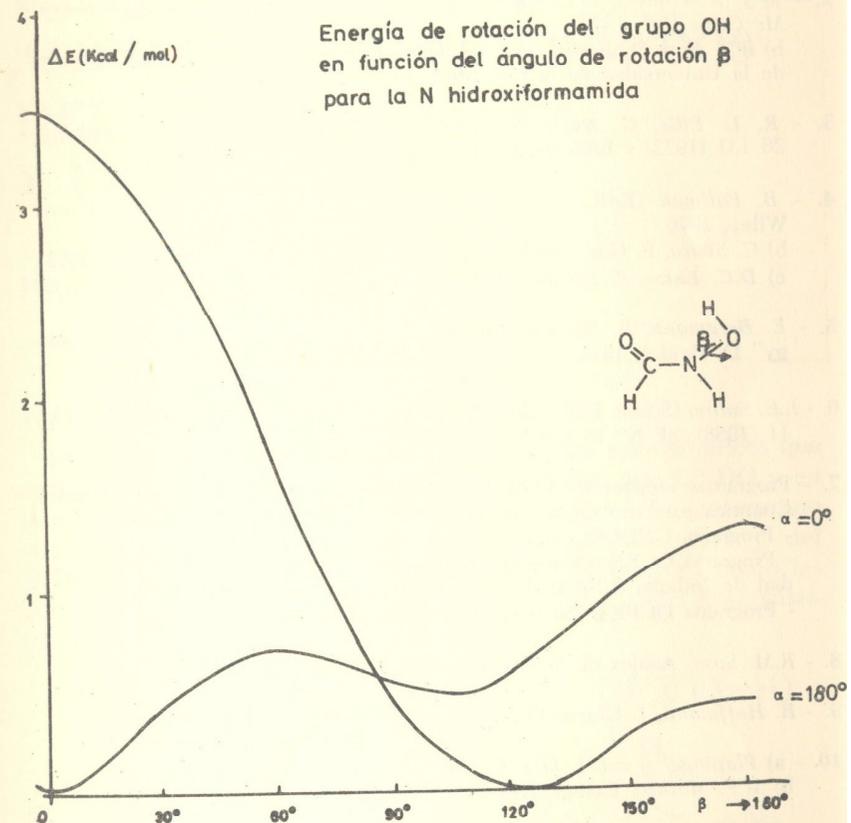
Energía de conformaciones obtenidas rotando el grupo bencénico del HBM un ángulo θ respecto al plano del resto de la molécula. (método EHT).

θ	E (ua)	ΔE (Kcal/mol)
0°	-51.78022	0.000
15°	-51.55009	18.77
30°	-51.48989	181.88
45°	-51.18890	368.39

TABLA 10

Datos espectrales (método CNDO/S); longitudes de onda λ (nm)
(entre paréntesis, fuerza de oscilador).

Trans	19	20	21	22
1°	321.9 (0.0011)	324.8 (0.0011)	379.0 (0.0928)	353.5 (1×10^{-6})
2°	260.2 (0.0096)	260.2 (0.0095)	351.5 (4×10^{-4})	308.5 (0.060)
3°	216.0 (0.281)	215.8 (0.284)	334.7 (0.0091)	294.3 (0.018)
4°			295.5 (5×10^{-4})	255.7 (3×10^{-4})
5°			270.9 (7×10^{-6})	251.7 (1×10^{-6})
6°			257.3 (0.0010)	234.3 (0.0032)
7°			243.4 (0.086)	220.4 (0.0033)
8°			228.0 (6×10^{-4})	211.7 (0.150)
9°			212.0 (0.146)	
10°			211.1 (3×10^{-5})	
11°			201.1 (3×10^{-6})	



BIBLIOGRAFIA

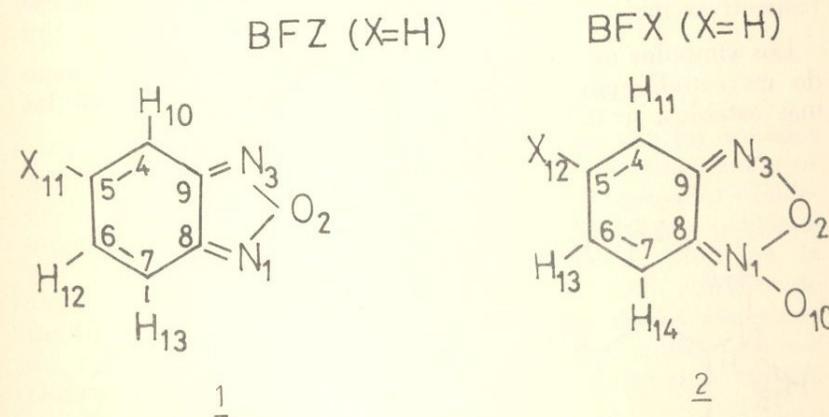
1. - L. Bauer y O. Exer., *Angew. Chem. (Internat. Edit.)* 13 (6), 376 (1974) y bibliografía allí contenida.
2. - a) J. A. Pople y D.L. Beveridge "Approximate Molecular Orbital Theory" *Mc Graw-Hill*, 1970.
b) R.M. Sosa "Química Cuántica (curso intermedio)" División Publicaciones de la Universidad de la República, parte I, 1978.
3. - R. L. Ellis, G. Kuehnlens y J. J. Jaffe. *Theor. Chim. Acta (Berlín)* 26 131 (1972) y bibliografía allí contenida b) /2/ parte II. 1978.
4. - B. Pullman (Edit.) "Quantum Mechanics of Molecular Conformations" *Wiley*, 1976.
b) C. Sieiro, P. González-Díaz, J.G. Smeyers, *J. Mol. Struct.*, 24, 345 (1975).
c) D.C. Lister, P. Palmieri, *J. Mol. Estruct.* 32, 355 (1978).
5. - E. Bergmann, B. Pullman (Editores) "Molecular and Quantum Pharmacology" *D. Reidel*, 1974.
6. - L.E. Sutton (Scient. Edit.) *The Chemical Society "Interatomic Distances"* SP N° 11 (1958), SP N° 18 (1965).
7. - Programas escritos en FORTRAN y adaptados por la cátedra de Química Cuántica para uso en la computadora IBM 360/44 de la DICUR:
- Programa CNDO/2 contenido en la referencia 2ª.
- Programa QCPE (Quantum Chemistry Program Exchange) de la Universidad de Indiana (USA) #315 (CNDO/M) para el programa CNDO/S.
- Programa QCPE #256 (EHT-SPD) para el programa EHT.
8. - R.M. Sosa, *Anales de la Facultad de Química*, 1977, 111-151.
9. - R. Hoffmann, *J. Chem. Phys.*, 39, 1397 (1963).
10. - a) *Plapinger y col. J. Org. Chem.* 24,202 (1959).
b) *M.F. Mathies Compt. Rend.* 232,505 (1951).

ESTUDIO TEORICO DE LA PROTONACION Y DE LOS ESPECTROS ELECTRONICOS DE AMINO E HIDROXIDERIVADOS DEL BENZOFURAZANO Y BENZOFUROXANO*

RAMON M. SOSA

I. INTRODUCCION

En el presente estudio aplicamos los métodos semiempíricos que consideran todos los electrones de valencia del tipo CNDO y en particular el método CNDO/S //1/ al estudio del Benzofurazano (BFZ), 1 y derivados sustituidos con X = NH₂, OH y del Benzofuroxano, o sea el N-óxido del BFZ (BFX), 2 así como las correspondientes especies protonadas para los derivados sustituidos.



Cátedra de Química Cuántica, Facultad de Química.

*Trabajo presentado a las Jornadas de la Facultad de Química en ocasión de su cincuentenario (1979).