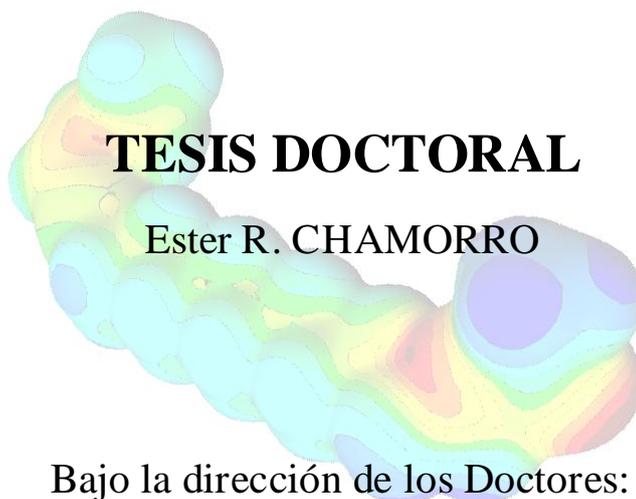


UNIVERSIDAD NACIONAL DEL NORDESTE



**Estudio conformacional y electrónico de la
feromona sexual de la procesionaria del pino,
acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo, y sus
análogos. Relación estructura/actividad
feromonal**



TESIS DOCTORAL

Ester R. CHAMORRO

Bajo la dirección de los Doctores:

Dra. Nélide Peruchena

Dr. Ángel Guerrero

2004 - 2009

*A Eugenia, Emilia,
Elena y Enzo,
mis amores*

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado a través del proyecto 25L019 de la Facultad Regional Resistencia de la Universidad Tecnológica Nacional.

Querría agradecer a todas aquellas personas quienes de una u otra manera han contribuido a hacer posible esta tesis.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mis directores de tesis por guiarme en el reto de realizar una tesis. A Ángel por haberme brindado tan abiertamente todos los datos solicitados y la paciencia con que me recibió en su laboratorio, el 314. A Nérida por haberme ayudado a elegir este camino.

A todos y cada uno de los miembros del Grupo UTN de Investigación QUIMOBÍ, por los buenos momentos compartidos y por contribuir al clima agradable de trabajo que se respira en nuestro Grupo.

A Carolina Cuello por sus consejos y auxilios, en aquel momento.

A Claudia Escobar gracias por acompañarme en “el tramo final” y compartir conmigo todo lo que tiene, como profesional y principalmente como persona.

A Walter y Gustavo por bancarme la Química Orgánica.

A Mariel y Silvia por haberme enseñado que hay otra forma de “hacer las cosas”, yo lo aprendí.

Debo un agradecimiento especial a Silvia, quien hizo de psicóloga, convenciéndome que el tramo final valía la pena y debía ser recorrido, casi me obligó, gracias a Dios funcionó.

Sobretudo quiero agradecer a mi familia, las abuelas a quienes le tocó el cuidado de mis niñas en diferentes momentos, mis hijas por los interminables días sin su mamá y, principalmente, a mi esposo por su compañerismo, cariño y aguante en todo momento. No quiero dejar de mencionar a mi padre, quien desde el cielo seguramente me ha cuidado y acompañado en cada instante.

Y por supuesto el agradecimiento mayor es a ÉL, mi guía.

***"El conocimiento es realmente lo único que enriquece,
pero no puede ser tomado de los demás"***

Samuel Johnson

***“La vida es un presente de Dios: lo que hagamos de
ella, es el regalo que le damos a Dios”***

Don Bosco

RESUMEN

En esta tesis se realizó un estudio teórico de las propiedades estructurales y electrónicas del componente mayoritario (acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo) de la feromona sexual de la hembra de *Thaumetopoea pityocampa* y sus derivados análogos, obtenidos por modificaciones de átomos o grupos de átomos en la molécula de feromona natural. La *Thaumetopoea pityocampa* es un lepidóptero conocido como plaga de los pinos y produce un importante daño económico. Con el objeto de profundizar en el conocimiento de la relación existente entre la estructura electrónica molecular y la actividad biológica se analizaron 21 análogos de la feromona sexual.

La actividad biológica de estas moléculas ha sido determinada en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica Biológica del Instituto de Investigaciones Químicas y Ambientales de Barcelona, sede del codirector de esta tesis, a través del registro electroantenoográfico de la respuesta de los receptores de las antenas de los machos a un estímulo de tipo químico (vapores de feromona y/o análogos).

Los estudios teóricos de la molécula de feromona y sus derivados análogos se iniciaron con una exploración a un nivel muy sencillo y económico de cálculo (métodos semiempíricos AM1 y PM3) que permitió seleccionar un conjunto de conformaciones separadas por un “gap” energético de unas pocas kcal/mol, a las que podría accederse fácilmente por rotación de enlaces sencillos, cuando la molécula se enfrenta al receptor.

Posteriormente, se estudió a mayor nivel de cálculo la estructura electrónica de estos compuestos en el marco de la teoría del funcional de la densidad y teoría de átomos en moléculas (AIM) a nivel B3LYP/6-31++G **//B3LYP/6-31G*. Además, fueron calculados y comparados los mapas de potencial electrostático molecular (MEP) de la feromona y todos los análogos obtenidos por modificaciones químicas en diferentes zonas de la molécula, priorizando las regiones correspondientes al grupo acetato y al grupo enino, presentes en la feromona natural.

Se exploraron la sustitución de átomos de hidrógeno del grupo metilo en la función acetato por sustituyentes atrayentes de electrones (es decir, átomos de halógeno), así como el efecto de sustitución de hidrógeno por sustituyentes donantes de electrones (efecto + I) sobre el grupo metilo. Asimismo se estudió el efecto de la sustitución de los átomos de oxígeno, tanto en el oxígeno carbonílico como en el oxígeno alcoílico, por azufre en el mencionado grupo acetato.

De la misma manera se examinó el efecto del acortamiento/alargamiento de las cadenas hidrocarbonadas central y del extremo no polar.

Finalmente se analizaron las consecuencias de las modificaciones introducidas en el grupo enino de la feromona, sustitución de átomos de hidrógeno por flúor y eliminación del doble enlace conjugado.

Se realizó un análisis detallado de la naturaleza de los enlaces químicos de estas moléculas usando parámetros topológicos de la distribución de la densidad de carga electrónica; se clasificaron los puntos críticos de la distribución y se calcularon las propiedades locales como son: la densidad de carga electrónica, el Laplaciano de la densidad electrónica, las densidades locales de energía cinética y de energía potencial, así como también la densidad local de energía electrónica, todas evaluadas en los puntos críticos de enlace (PCE). Se determinaron también las propiedades atómicas (población electrónica, carga atómica, energía electrónica, volumen atómico y momento dipolar atómico) obtenidas por integración sobre la cuenca atómica de átomos seleccionados de la feromona y sus análogos. Estas propiedades fueron calculadas en el sitio atómico de la sustitución (con respecto a la feromona sexual) y átomos vecinos y analizadas en relación con la disminución de la actividad biológica de los análogos respecto de la feromona, analizando también las posibles interacciones de estos con la proteína enlazante de la feromona, PBP, de sus siglas en inglés Pheromone Binding Protein.

Igualmente, fue analizada la topología del Laplaciano de la densidad electrónica para localizar las regiones susceptibles de ataque electrofílico (por átomos deficientes de electrones o dadores de hidrógeno) y de ataque nucleofílico sobre el carbono carbonílico/tiocarbonílico.

Los resultados indican que el cambio en las propiedades atómicas, como la población electrónica y volumen atómico, son indicadores sensibles de la pérdida de actividad biológica de los análogos estudiados. La sustitución de átomos de hidrógeno por átomos electronegativos en la molécula de feromona reduce la capacidad aceptora de hidrógeno de los análogos en relación a la feromona. Esta situación se refleja en la disminución de la población electrónica en átomos de carbono y oxígeno en el grupo carbonílico del acetato y/o acetato sustituido.

Además, el análisis de la topología del Laplaciano de la densidad de carga revela que en el grupo acetato modificado -por sustitución de átomos de hidrógeno por átomos de halógeno- se encuentran nuevos puntos críticos de concentración de carga en la capa de valencia, donde también pueden ocurrir ataques electrofílicos.

En la región insaturada de la feromona se pudo comprobar los requerimientos de densidad de carga, momento dipolar y población electrónica, en los diferentes átomos que componen la región insaturada y sus átomos adyacentes. En esta región se postula la existencia de enlaces del tipo X-H... π , donde los electrones π pertenecen al sistema conjugado, cuya ausencia o modificación provoca importantes alteraciones y/o pérdida de la actividad biológica.

INDICE DE CONTENIDOS

Objetivos	1
1. Introducción General	3
1.1. Introducción	4
1.2. La procesionaria de los pinos	12
1.2.1 Taxonomía	12
1.2.2. Distribución Geográfica y Especies	12
1.2.3. Biología y Descripción	13
1.2.4. Síntomas y Daños	16
1.3 Determinación de la Actividad Biológica	18
1.3.1. Electroantenograma	19
1.4. Química Teórica y Computacional	20
1.4.1. Introducción	20
1.4.2. Métodos de la Química Computacional	22
1.4.2.1. Métodos de la Mecánica Clásica	23
1.4.2.2. Métodos de la Mecánica Cuántica	26
1.4.2.2.1. Métodos Semiempíricos	29
1.4.2.2.2. Conjunto de Funciones de Base	30
1.4.2.2.3. El problema de la Correlación Electrónica	34
1.4.2.2.4. Métodos basados en el Funcional de la Densidad (DFT)	35
1.4.2.2.5. Análisis topológico de la densidad de carga electrónica: $\rho(\mathbf{r})$	36
1.4.2.2.5.1. Teoría de Átomos en Moléculas (AIM)	37
1.4.2.2.5.2. Interpretación del enlace químico según la teoría AIM	39
1.4.2.2.5.3. Índice de Deslocalización $\delta(X,Y)$	42
1.4.2.2.6. Propiedades atómicas	42
1.4.2.2.7. Topología del Laplaciano de la densidad de carga electrónica: $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$	44
2. Materiales y Métodos	49
2.1. Bioensayos de laboratorio	50

2.2. Cálculos Computacionales	51
2.2.1. Cálculos semiempíricos: Métodos AM1 y PM3	51
2.2.2. Cálculos <i>ab initio</i>	51
3. Resultados y Discusión	53
3.1. Bioensayos de laboratorio	54
3.1.1. Introducción	54
3.1.2. Análogos estudiados	55
3.1.3. Ensayos de analogía	56
3.1.4. Resultados	56
3.2. Cálculos Computacionales	57
3.2.1. Introducción	57
3.2.2. Cálculos semiempíricos: Métodos AM1 y PM3	59
3.2.2.1. Estudio exploratorio de las conformaciones del acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo	59
3.2.2.2. Cálculo de parámetros estructurales y electrónicos del acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo y sus análogos.	69
3.2.3. Cálculos <i>ab initio</i>	82
3.2.3.1. Estudio conformacional del acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo	83
3.2.3.2. Análisis de la feromona y sus análogos en el grupo acetato de la molécula	84
3.2.3.2.1. Topología de la densidad de carga electrónica	87
3.2.3.2.1.1. Propiedades locales	87
3.2.3.2.1.2 Propiedades atómicas	93
3.2.3.2.1.2.1 Modificaciones de las propiedades atómicas en el átomo de carbono	95
3.2.3.2.1.2.2 Modificaciones de las propiedades atómicas en el átomo de oxígeno	97
3.2.3.2.2. Topología del Laplaciano de la densidad de carga	99
3.2.3.2.2.1. Puntos Críticos del $-\nabla^2 \rho(r)$	100
3.2.3.2.2.2. CCCV del oxígeno	101
3.2.3.2.2.3. CCCVs del cloro y del flúor	103

3.2.3.3. Análisis de los derivados azufrados en el grupo acetato	106
3.2.3.3.1. Topología de la densidad de carga electrónica	109
3.2.3.3.1.1. Propiedades locales	109
3.2.3.3.1.2. Propiedades atómicas	114
3.2.3.3.2. Topología del Laplaciano de la densidad de carga	119
3.2.3.3.3. Mapas de contorno del Laplaciano de la densidad de carga electrónica	112
3.2.3.4. Análisis de los derivados con modificación en la región insaturada	124
3.2.3.4.1. Topología de la densidad de carga electrónica	126
3.2.3.4.1.1. Propiedades locales	126
3.2.3.4.1.2. Propiedades atómicas	132
3.2.3.4.2. Topología del Laplaciano de la densidad de carga	136
4. Conclusiones	141
5. Bibliografía	146
ANEXO	161

Objetivos

OBJETIVOS GENERALES:

Estudiar la relación existente entre la estructura electrónica molecular y la actividad biológica de análogos de feromonas de insectos, utilizando las herramientas de la química computacional, para contribuir al conocimiento del mecanismo molecular que determina su acción.

OBJETIVOS PARTICULARES:

- Comprender el papel que desempeñan las interacciones intra e intermoleculares en los análogos de feromona (fluorados, azufrados, oxigenados, etc) en relación a la función biológica que desempeñan estos compuestos en la transmisión del mensaje químico.
- Comprender el efecto de la sustitución de H por F en relación a su respuesta biológica
 - en la región insaturada.
 - en la función $-O-C(O)-R$
- Comprender el efecto de la sustitución de oxígeno por azufre en la función oxigenada de la feromona.
- Comprender el efecto de acortamiento o alargamiento de la cadena hidrocarbonada central en la definición estructural del sitio activo del receptor.
- Comprender el efecto de acortamiento o alargamiento de la cadena hidrocarbonada del extremo no polar en la definición estructural del sitio activo del receptor.
- Disminuir costos de investigación y desarrollo en el diseño de semioquímicos para el control de plagas.

1. Introducción

General

1.1. Introducción

El hombre ha luchado contra los insectos desde sus inicios, ejemplo de ello es el uso de sustancias azufradas como insecticidas en los 4000 a.C., pero fue durante el siglo XX cuando la utilización de sustancias químicas alcanzó niveles de gran envergadura. Pocos años después comenzaron a aparecer las consecuencias de su uso y hoy son ampliamente conocidas. Los insecticidas clorados tales como diclorodifeniltricloroetano (DDT), hexaclorociclohexano, hexaclorobenceno, 1,2,3,4,10,10-hexacloro-1,2,4 α ,5,8,8 α -hexahidro-1,4-endo,exo-5,8-dimetanonaftalina (aldrín), 1,4,5,6,7,8,8-heptacloro-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanoindano (heptacloro), 1,2,3,4,10,10-hexacloro-6,7-epoxi-1,4,4 α ,5,6,7,8,8 α -octahidro-1,4-endo,exo-5,8-dimetanonaftalina (dieldrín), etc., son de degradación muy lenta, y los productos de degradación son tanto o más tóxicos que los compuestos que lo originan. Estos productos entran en las cadenas tróficas y se acumulan en los tejidos adiposos de animales superiores, sin capacidad alguna de degradación; de tal manera que hoy no es difícil encontrar DDT u otros insecticidas clorados en la leche materna humana. Esto ha llevado a una serie de países a prohibir totalmente el uso de insecticidas halogenados, en la Argentina su uso está prohibido por ley, Ley 18073/69, EEUU lo hizo durante el año 1972 y España en 1977. Los insecticidas fosforados (paratión, malatión, dimetoato) son de degradación rápida, pero su toxicidad y la de sus productos de degradación es muy elevada, originando intoxicaciones agudas y graves, que muchas veces son mortales. Además de la alta toxicidad, estos insecticidas no son específicos, por lo tanto destruyen tanto a insectos dañinos como a los beneficiosos, y lo que es más grave aún: rompen el equilibrio necesario para la vida. Por ello es imperativo encontrar un arma eficaz y al mismo tiempo específica para combatir las plagas sin alterar el ecosistema.

En las últimas décadas, ha sido explosivo el desarrollo de estudios referidos a las sustancias que intervienen como elemento de comunicación entre insectos (mensajeros químicos).

El hombre tardó en comprender las interacciones químicas que se producen entre los organismos vivos, probablemente por su limitada percepción olfatoria. La comunicación química es un canal de información que los artrópodos han perfeccionado y explotado en alto grado, tanto para la comunicación intra como interespecífica.

Las sustancias usadas para la comunicación intra específica, se denominan feromonas; palabra derivada de la raíz griega "pherein" transportar, y de acuerdo a la función que cumplen, serán sexuales, de agregación, de defensa, etc. [1].

Actualmente los investigadores han descubierto el código para la comunicación feromonal de más de 1600 insectos. Además, el comportamiento de los insectos puede ser controlado mediante la simple liberación de compuestos o por mezclas de varios componentes de la feromona sexual [2].

Intensa actividad se encuentra en el estudio de cómo los insectos producen feromonas, cómo activan una respuesta, y lo que influye en esa respuesta [3]. Por ejemplo, recientemente se han descubierto los mecanismos que desencadenan la producción de feromonas, así como las proteínas de unión que llevan dichas feromonas a sus receptores [4].

Asimismo se han estudiado las vías neurológicas que las feromonas estimulan en la respuesta del insecto [5], y las enzimas que los insectos usan para degradar las feromonas e interrumpir su señal [6].

Este fascinante campo de la investigación debe conducir al diseño de nuevas moléculas que afecten la respuesta del insecto a las feromonas, así como una mejor forma de utilizar feromonas u otros compuestos o análogos para el control de insectos plaga [7, 8]. En este contexto las más utilizadas son las feromonas sexuales y compuestos derivados de ellas.



Figura 1. Foto de la hembra de *Bombix mori* en posición de llamada con las glándulas feromonales expuestas.

Las feromonas sexuales son generalmente emitidas por las hembras que poseen, al final del abdomen unas glándulas desarrolladas a tal efecto cuya morfología varía según la especie, aunque en general están localizadas en el pliegue intersegmental. Estas feromonas atraen a los machos de la misma especie hasta las hembras, que las emiten desde distancias enormes

(algunas veces más de 10 kilómetros) y en cantidades extremadamente pequeñas, desde unos pocos cientos de moléculas hasta unos pocos microgramos, dependiendo de la especie. La percepción está localizada en las antenas de los machos, que poseen un número bastante más elevado de receptores que las de las hembras.

El estudio de las feromonas sexuales de Lepidópteros, a efectos de utilizarlas en el control de insectos-plaga, reviste un elevado interés ya que se presentan como una alternativa válida e inocua frente al uso de insecticidas convencionales [2].

Las feromonas de Lepidópteros son pequeñas moléculas orgánicas de bajo peso molecular. Estructuralmente son, en general, compuestos alifáticos de cadena lineal hidrocarbonada de 10-21 átomos de carbono, siendo los más corrientes 12, 14 y 16. Son moléculas hidrofóbicas y volátiles y también poseen un grupo polar, del tipo acetato, aldehído, alcohol, epóxido o cetona y poseen insaturaciones, generalmente doble enlace, en los carbonos C₇, C₉ u C₁₁. Curiosamente, a pesar de ser moléculas simples, poseen una muy elevada especificidad para activar la respuesta biológica [9].

Existen muchos antecedentes donde feromonas sexuales, obtenidas sintéticamente, se han utilizado con éxito en el control de insectos-plaga. De manera similar se cree que el uso de agentes (antiferomonas) que bloqueen el sistema de comunicación química, ofrecería una alternativa complementaria a la utilización de feromonas en la lucha contra determinadas plagas.

Desde hace tiempo, se acepta que los análogos feromonales, que intervienen en los procesos de inhibición del olfato de los insectos, pueden realizar su acción por activación irreversible de los receptores, proceso conocido como *hiperagonismo*, o por bloqueo del reconocimiento de la feromona por el receptor celular, *antagonismo* [10, 11, 12]. En general, los análogos son diseñados por sustitución isostérica de átomos y grupos funcionales o por modificaciones estéricas de la molécula modelo “feromona natural” con preservación estructural del entorno original [10, 11, 12].

La química ecológica muestra muchos ejemplos donde la sustitución de H por otros átomos electronegativos en compuestos biológicamente activos da como resultado un amplio rango de respuestas, en algunos casos la acción puede verse potenciada y en otros inhibida por la acción competitiva de los análogos sintéticos con la feromona natural. Camps y col., han sintetizado varios compuestos diénicos fluorados análogos de feromonas sexuales de insectos [13, 14], específicamente lepidópteros que atacan a especies forestales, que pueden actuar alterando el proceso de percepción de la feromona natural.

En la bibliografía puede verse que son muchas las feromonas que han logrado caracterizarse: la feromona sexual de la procesionaria del pino, *Thaumetopoea pityocampa* [15, 16, 17], importante plaga de los pinares, la feromona sexual del piojo blanco *Aspidiotus nerii* [18, 19], el complejo feromonal del lepidóptero *Utetheisa oratrix* [20, 21] así como también un componente minoritario de la plaga de los manzanos *Leucoptera malifoliella* [22]. Además, se ha avanzado en los estudios sobre la feromona sexual del barrenador de la madera, *Zeuzera pyrina* [23], devastadora plaga de olivos y árboles frutales. Ha sido muy estudiada la polilla del manzano, *Cydia pomonella*, plaga mundialmente distribuida [24, 25]. También, dada la importancia económica de la plaga del maíz, *Sesamia nonagrioides* [26, 27], se encuentran varios trabajos sobre la feromona sexual de este insecto/plaga. Todos estos insectos afectan a la agricultura y a la forestación y constituyen sólo algunos pocos ejemplos.

En la bibliografía se hallan descritos receptores de antenas en Lepidópteros, siendo el *Bombyx mori* [28, 29] y la *Antheraea polyphemus* [30] los estudiados con más detalle.

El órgano por el cual se captan las moléculas de feromonas son las antenas. Éstas están compuestas por unas unidades semejantes a pelos, denominadas sensilas, que se hallan invadidas por una o más células receptoras. Se conoce actualmente que las sensilas están recubiertas por la “linfa sensilar” que contiene una alta concentración (~ 10 mM) de pequeñas proteínas solubles en agua (de 120-150 aminoácidos, con una masa molecular de 15-20 kDa) denominadas proteínas enlazantes de la feromona, PBPs (Pheromone Binding Proteins), cuya función principal se postula que es la de transportar las moléculas de feromona hasta las dendritas de las células receptoras [31, 32]. Desde la identificación en 1981 de la primera de estas proteínas en *Antheraea polyphemus* [33], otras PBPs se han caracterizado en la linfa sensilar de los insectos, como *Bombyx mori* [34], *Lymantria dispar* [35] y *Hyalophora cecropia* [36], entre otras. Su rol en el proceso de percepción es motivo de intenso debate [37, 38].

Kaissiling (2001) [39] sugirió tres escenarios posibles para las PBPs.

a) La PBP actuaría como un transportador de feromonas: dado que éstas son escasamente solubles en agua y se caracterizan por presentar una larga cadena hidrocarbonada -lipofílica- la PBP sería la encargada de transportar las moléculas de feromona a través de la linfa sensilar hacia el receptor de feromona.

b) El complejo [feromona-PBP] que se forma, sería reconocido por un receptor putativo y,

c) La PBP estaría involucrada en la liberación de feromona (clearing) después de producido su reconocimiento sobre el receptor proteico.

Paralelamente, Damberger [40] detectó, a través de estudios por resonancia magnética nuclear, que la PBP de *Bombyx mori* sufría un cambio conformacional dependiente del pH. Ésta se encontraba en forma neutra a pH mayor de 6 y en forma protonada a pH inferior a 4,9. Además observó que la PBP de *Bombyx mori* no se unía a la molécula de feromona a pH inferior a 5, lo que llevó a pensar que el cambio conformacional de las PBPs estaba relacionado con una variación de pH [41]. Estudios posteriores han confirmado estas observaciones [42]. El modelo aceptado actualmente sostiene que una vez que las moléculas de feromona se introducen por los poros sensilares, son solubilizadas por las PBPs que las transportan hasta los receptores odoríferos. La superficie de las dendritas donde se localizan los receptores está cargada negativamente y esto le provoca un potencial eléctrico de superficie que disminuye el pH. Esta disminución de pH provoca el cambio conformacional de la PBP liberando la molécula de feromona que se une luego al receptor [43]. Una vez que la molécula de feromona ha interactuado con el receptor, ésta es degradada por las enzimas degradadoras de olores (ODEs), que generalmente son del tipo esterasas [44].

En los últimos diez años el campo de investigación en PBPs es extremadamente activo Sandler et al. [34] han podido determinar la primera estructura cristalina de un complejo [feromona-PBP], el formado por el componente mayoritario de la feromona sexual de la polilla del gusano de seda, *Bombyx mori*, el (10E,12Z)-hexadeca-10,12-dien-1-ol, conocido como bombicol y su PBP (BmPBP). Este complejo [Bombicol-BmPBP], es estable también en solución y fue estudiado experimentalmente mediante dicroísmo circular (CD); espectroscopia de fluorescencia y resonancia magnética nuclear (RMN). Estos estudios mostraron que la feromona se ubica en un “bolsillo” de la PBP, encontrándose débilmente unida a ella; sin embargo, determinar la naturaleza exacta de esta unión es un desafío abierto tanto para científicos teóricos como experimentales.

Este trabajo se ha desarrollado en dos frentes íntimamente relacionados, el experimental y el teórico. En el campo experimental se seleccionaron compuestos bioactivos sintetizados previamente, con similitud estructural a la feromona natural, capaces de actuar como agonistas y en otros casos como antagonistas (antiferomona) [45] de la feromona sexual del insecto/plaga. Para ello se analizaron resultados obtenidos previamente por Camps y col., quienes habían caracterizado la feromona sexual de la procesionaria del pino, *Thaumetopoea pityocampa*, importante plaga de los pinos [15]. La estructura de esta feromona consta de una

larga cadena hidrocarbonada, un grupo enino conjugado ($-C\equiv C-C=C-$) y un grupo acetato. El grupo enino es una característica distintiva de la feromona de *Thaumetopoea pityocampa*, y constituye una característica única en el campo de las feromonas. En relación a esto, varios derivados del acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo han sido sintetizados por Camps y col. [46, 13]. La actividad biológica de estas moléculas ha sido determinada en su laboratorio a través de la respuesta de los receptores de las antenas a un estímulo (vapores) de tipo químico (electroantenograma) [47, 48], y registro del vuelo errático de machos tratados con los análogos en túnel de viento [49]. Como consecuencia de las similitudes estructurales entre algunos análogos y la feromona natural de *Thaumetopoea pityocampa*, como es el caso de algunos derivados fluorados, estos compuestos pueden mostrar una fuerte reducción de la actividad biológica y, en algunos casos, efectos inhibidores [50].

Se sabe que el átomo de flúor imita estrechamente el volumen estérico del átomo de hidrógeno. En contraste, la fuerte electronegatividad del halógeno induce comportamientos diferentes en los compuestos fluorados [51]. Del mismo modo existen informes sobre el efecto inhibitor de la actividad feromonal que produce el reemplazo de átomos de oxígeno por azufre en la feromona sexual de la procesionaria del pino [52].

La proteína transportadora responsable del transporte de la feromona al receptor a través de la linfa, la PBP [53], está presente solamente en las sensilas de los machos y ha mostrado cierta especificidad como ligando de la feromona con respecto a otros análogos. Algunos análogos (por ejemplo las trifluorometilcetonas (TFMKs)) pueden causar la interrupción de la respuesta feromonal [50, 54]. Es bien conocido que las trifluorometilcetonas son potentes inhibidores de un buen número de esterasas de serina [50, 55, 56] y proteasas, como la acetilcolinesterasa, quimotripsina o carboxilesterasa de hígado humano [57]. En insectos, estos análogos inhiben reversiblemente las esterasas antenales responsables del catabolismo de las moléculas de feromona en los tejidos olfativos de los machos [58].

Las características electrónicas, posibles conformaciones y características químicas de los análogos de la feromona sexual siguen siendo poco conocidos y sólo unas pocas referencias, hasta la fecha, se pueden encontrar acerca de ellos. El conocimiento de las propiedades fisicoquímicas y los sitios reactivos de los compuestos análogos de la feromona sexual pueden proporcionar un análisis más profundo de su posible mecanismo de acción. En consecuencia, estudios teóricos de la feromona sexual y sus análogos pueden ayudar en el diseño de compuestos semioquímicos con efectos distintivos.

Teniendo en cuenta esto, el potencial electrostático ha sido ampliamente usado para interpretar y predecir el comportamiento reactivo en una amplia variedad de sistemas químicos [59, 60, 61] tanto en reacciones electrofílicas como nucleofílicas. Sin embargo, aún no ha sido posible determinar con precisión los sitios de ataques nucleofílicos [62]. La razón de esto es que las zonas de potencial positivo no son necesariamente expresión de afinidad para nucleófilos.

Además, los potenciales electrostáticos moleculares (Molecular Electrostatic Potential, MEPs) son muy adecuados para el análisis de procesos basados en el “reconocimiento” de una molécula por otra, como las interacciones droga-receptor y enzima-sustrato, porque es a través de sus potenciales que dos especies se “ven” unas a otras. En otras palabras, es a través de este potencial que una molécula es primero “vista” o “sentida” por otra especie química que se acerca [63, 64]. Del mismo modo, cuando el ligando llega cerca del receptor lo que percibe son concentraciones (CC) y disminuciones o depleciones (DC) de la densidad electrónica. Estas CCs y DCs en la capa de valencia de los átomos de una molécula pueden ser cuantificadas y rigurosamente determinadas utilizando el análisis topológico de la densidad de carga electrónica y de su Laplaciano [65, 66].

En consecuencia, y aunque el potencial electrostático (PE) se ha convertido en un instrumento de análisis muy útil en el estudio de la reactividad molecular, la densidad de carga electrónica es una propiedad ampliamente utilizada en la actualidad por la comunidad científica [67].

La densidad de carga electrónica es una propiedad física real que puede determinarse experimentalmente [68] por difracción o por métodos computacionales, usando los principios rigurosos de la mecánica cuántica [67].

La Teoría de Átomos en Moléculas (AIM), desarrollada por Bader [69, 70] es una herramienta clave en el estudio de la densidad de carga electrónica. Es una manera simple, rigurosa y elegante de definir átomos, uniones, estructuras químicas y cambios estructurales. La citada teoría ha sido ampliamente utilizada [69-74] y ha demostrado brindar resultados concordantes con densidades electrónicas determinadas experimentalmente en varios aminoácidos [75].

A través del análisis topológico usando AIM, una estructura química puede ser claramente asignada a una molécula, determinando el número y tipo de puntos críticos en su distribución de carga electrónica.

La concentración y disminución local de la densidad electrónica de carga nos permiten determinar si pueden ser atraídos nucleófilos o electrófilos [69]. Teniendo en cuenta esto, la complementariedad de la unión del ligando y su receptor se basa en un reconocimiento estereoelectrónico.

En este trabajo se exploró, comenzando a un nivel muy sencillo y económico de cálculo, la movilidad conformacional de estos compuestos, teniendo en cuenta que la utilización de herramientas computacionales en este tipo de problemas puede reducir la cantidad de estudios experimentales necesarios, a la vez que conducir a una disminución efectiva de costos en investigación y desarrollo.

Posteriormente, se planteó la necesidad de estudiar a mayor nivel de cálculo la estructura electrónica de la feromona natural y de sus análogos explorando también las interacciones feromona-proteína intra e intermoleculares, en base a la distribución electrónica desde un punto de vista teórico, para luego relacionar los cambios estructurales (cualitativa y cuantitativamente) introducidos en la molécula de feromona con los correspondientes cambios en la actividad biológica.

Debe tenerse en mente que la determinación experimental de la densidad electrónica (Rayos X) para moléculas de más de 20-30 átomos requieren, aún hoy, con las importantes mejoras que se observan en el campo experimental (uso de radiación de sincrotrón a bajas temperaturas y nuevos y mejores detectores de área), de varios días e incluso semanas de trabajo.

De esta manera, los cálculos teóricos de la densidad electrónica pueden contribuir al conocimiento de la estructura de los análogos y su relación con la actividad biológica, como así también al estudio de las posibles interacciones de la feromona y sus análogos en la cavidad de unión de la PBP. Más aún cuando la estructura de la PBP de *Thaumetopoea pityocampa* se desconoce.

Esta información contribuirá a lograr una comprensión más profunda del complejo proceso de reconocimiento molecular.

1.2. La procesionaria del pino

1.2.1. Taxonomía [76]

Especie: *Thaumetopoea pityocampa* Schiff. (*Cnethocampa pityocampa* Schiff.) [77]

Nombres comunes: "procesionaria del pino", "cuc del pi" (Cataluña). Las orugas en procesión son conocidas en Teruel como "sirganos" y en el País Vaso como "piñu-mozorro" y "piñu-beldar".

Orden: Lepidoptera.

Familia: Thaumetopoeidae.



Figura 2: Foto de la hembra de *Thaumetopoea pityocampa*

1.2.2. Distribución geográfica y especie

Este lepidóptero es típicamente mediterráneo y se distribuye por España [78], Portugal, Francia, Italia, zonas costeras de Grecia, Turquía, Siria, Líbano, Palestina, Israel, Egipto, Libia, Túnez, Argelia y Marruecos, y en algunas zonas de Alemania, Suiza, Hungría y Bulgaria. En España puede localizarse por toda la península así como en las islas Baleares y ataca a los cedros y a todas las especies de pinos, tanto autóctonas como introducidas.

Aparte de las barreras físicas, el clima juega un papel fundamental en dicha distribución, ya que, como se ve al estudiar la biología de la plaga, existen zonas en las que las

temperaturas alcanzan valores que impiden su desarrollo (-12 °C) y otras con elevada pluviosidad que dificultan su proliferación.

1.2.3. Biología y descripción [76]

Las **hembras adultas** son ligeramente mayores que los machos (36-49 mm de envergadura), realizan las puestas en las acículas de los pinos guiándose por la vista y las antenas para discernir entre las diferentes especies de pinos. La elección de las acículas del



Figura 3: Foto de oviposición sobre las acículas del pino

grosor y longitud adecuados puede realizarse gracias a los estímulos táctiles, aunque en determinadas circunstancias premia la urgencia de la oviposición y pueden llegarse a encontrar puestas incluso en tallos herbáceos. La hembra va avanzando hacia el extremo de las acículas, mientras sujeta con sus patas un par de acículas de la misma vaina, depositando los huevos siguiendo un patrón helicoidal. El número de huevos por puesta oscila entre 120 y 300 y todo el conjunto queda recubierto por las escamas del abdomen, dando un aspecto de canuto que recubre las acículas [78].

La envergadura de las mariposas femeninas es de 36-49 mm. Las alas anteriores son de color gris

ceniciento, con nerviaciones y bordes más oscuros y tres franjas transversales. Las alas posteriores son

blancas, con bordes grises y una mancha oscura en la región anal. Presentan pelos grisáceos recubriendo el tórax. El abdomen es cilíndrico, grueso y está cubierto por abundantes escamas doradas en su extremo.

La envergadura de los **machos adultos** es de 31-39 mm y presentan abundantes pelos en el tórax. También el abdomen presenta abundantes pelos en su extremo y es algo más delgado que el de la hembra y cónico. Las alas posteriores son iguales que las de las hembras, mientras que las alas anteriores son de color gris con intensidad variable y en este caso las tres franjas transversales más oscuras son más aparentes que las de las hembras.

Ambos sexos presentan cuatro quillas transversales en el "canthus", que es una protuberancia córnea que se localiza en la región frontal de la cabeza. La coloración también varía con la temperatura, de forma que en las zonas más frías los adultos adquieren tonos más oscuros.

Las **orugas** tardan en nacer unos 30-40 días. Inmediatamente después de la eclosión éstas empiezan a alimentarse en el mismo lugar donde emergen, desplazándose posteriormente a otras zonas en las que construyen nidos de seda de forma provisional, manteniendo durante los **cinco estadios larvarios** un comportamiento gregario. La longitud de una oruga recién nacida es de aproximadamente 2,5 mm y en su primer estadio puede llegar a alcanzar los 5-6 mm. Presentan manchas oscuras en la parte dorsal de los segmentos abdominales y más claras en los torácicos. La pilosidad es relativamente escasa a simple vista, y la cápsula cefálica es negra al igual que en el resto de los estadios.

La **primera muda** se produce a los 8-12 días, pasando al **2º estadio larvario** que dura unos 12-18 días. Estas orugas pueden alcanzar los 10-12 mm de longitud. En la parte dorsal presentan abundantes pelos de color amarillo-anaranjado y de color blanco en el lateral. Entre los mechones de pelos aparecen unas pequeñas manchas negras que en estadios posteriores albergarán a los pelos urticantes. En esta fase se reducen los desplazamientos, aunque son de mayor recorrido y los daños ocasionados a la planta son mayores.

El **tercer estadio larvario** dura unos 30 días y es en esta fase cuando tiene lugar la formación de los bolsones o nidos de invierno y, por tanto, el emplazamiento definitivo de la colonia. Además, después de la muda la larva adquiere su aspecto típico definitivo, que varía en función de las condiciones climáticas de cada zona, de forma que el color del tegumento se hace más oscuro conforme la localidad se hace más fría. También en esta fase se forman los dardos urticantes, que pueden causar serias **alergias en humanos y urticarias**, como su nombre indica. Dichos dardos se agrupan en el interior de dispositivos formados por repliegues del tegumento. Estos dispositivos permanecen cerrados cuando la larva permanece inmóvil; cuando la larva se agita se abre, liberando los dardos urticantes.

Durante el 4º y el 5º estadio larvario los cambios que se producen en el aspecto de las larvas se refieren al aumento tanto de la longitud como del número de pelos urticantes. Cuando las orugas salen del nido para alimentarse durante la noche, van tejiendo sobre los bolsones.

La duración del **4º estadio** varía en función de la climatología de la zona, de forma que es mayor en áreas frías, en las que esta fase suele prolongarse hasta el final de invierno, mientras que en zonas cálidas puede reducirse a un mes.

La **5ª fase larvaria** suele durar unos 30 días, durante los cuales las orugas se alimentan activamente, de forma que pueden llegar a comer por completo las acículas del pino en el que se ubica la colonia. Llegado este punto y, al igual que ocurre en estadios anteriores, las colonias descenderían al suelo para buscar otros pinos donde alimentarse. Cuando las condiciones ambientales son favorables las larvas maduras abandonan los pinos y se dirigen en procesión hacia el suelo para enterrarse y crisalidar, La hembra que encabeza la procesión busca las zonas más soleadas, claros y bordes, cuando se trata de zonas frías y templadas, dirigiéndose a lugares más sombreados en el caso de zonas cálidas. La temperatura óptima del emplazamiento del enterramiento es de unos 20 °C.



Figura 4: Foto de nidos de procesionaria

La influencia de la **temperatura** sobre el ciclo biológico de la procesionaria se ve reflejada en los siguientes **umbrales** (Demolin, 1969):

- Umbral letal superior. A temperaturas superiores a 30 °C desaparece el comportamiento gregario y las orugas abandonan las colonias. A los 32 °C se produce la muerte de las larvas. De este modo, dado que el desarrollo embrionario requiere unos 30 días y que las orugas no soportan temperaturas superiores a los 30 °C, la oviposición debe ocurrir aproximadamente un mes antes de que las temperaturas comiencen a descender por debajo de 30 °C, de forma que en las zonas frías las puestas se adelantan a las de las más cálidas.
- Umbral letal inferior. Por debajo de -12 °C pueden morir colonias enteras.
- Umbral de desarrollo. Cuando la temperatura en el interior del nido es de 20-25 °C, las orugas son activas, comen y se desarrollan normalmente. Entre 10 y 20 °C, las orugas siguen alimentando y tejiendo el bolsón, pero no avanzan en su desarrollo. Así, la 4ª fase larvaria puede prolongarse hasta 4 ó 5 meses.

- Umbral de actividad. Temperaturas inferiores a los 10 °C en el interior del nido detienen la actividad de la colonia, de forma que cuando las noches son muy frías, las orugas salen a alimentarse durante el día.

Cada oruga teje su capullo sedoso, pasando entonces a la fase de **prepupa**, cuya duración oscila entre los 21 y 30 días en función de la temperatura. Durante esta fase se producen grandes cambios en la conformación interna, para dar lugar, tras una nueva muda a la crisálida.

Las **crisálidas** son de color castaño-rojizo y forma ovoide. En la hembra alcanzan una longitud de unos 20 mm, y algo menos en el macho. Su desarrollo tiene lugar en tres fases:

- Durante la primera fase, de 10-15 días de duración, se produce una intensa división celular.

- Durante la segunda fase, etapa de **diapausa**, el desarrollo se detiene totalmente durante un período de tiempo muy variable según las condiciones climáticas (de unos meses hasta tres o cuatro años), con objeto de que la emergencia de los adultos coincida con las condiciones más apropiadas para la supervivencia de las puestas y de las nuevas generaciones larvarias. En esta fase las crisálidas pueden soportar temperaturas extremadamente bajas sin morir.

- Durante la tercera etapa tiene lugar la formación definitiva del adulto y su duración también oscila según la temperatura, en espera del momento oportuno para el nacimiento de las mariposas, generalmente en los atardeceres de los días de verano. La temperatura óptima para la formación de los adultos es de 20 °C y, una vez realizada la puesta, el desarrollo embrionario se detiene por debajo de los 11 °C y se retrasa con temperaturas excesivamente elevadas.

La emergencia de los machos suele producirse unas horas antes que la de las hembras. Éstos son atraídos por el aroma de la feromona sexual de las hembras ("pityolure"), gracias a los órganos del olfato que se localizan en las antenas, y la cópula normalmente tiene lugar el mismo día de la emergencia.

1.2.4. Síntomas y daños [76]

La procesionaria es el principal defoliador de los pinares españoles. El daño por **defoliación** se produce debido a la alimentación de las orugas durante el invierno y puede extenderse de un árbol a otro. Al comienzo del desarrollo larvario, las orugas sólo se

alimentan de las partes tiernas, apareciendo los pinos salpicados de acículas semi-secas de color amarillento, con finos excrementos en una maraña de hilos de seda en la base de la acícula. Con el desarrollo de las larvas los daños se van haciendo más intensos, de forma que las acículas se secan completamente y caen. La defoliación se agrava conforme aumenta el tiempo necesario para la recuperación del árbol.

Según la susceptibilidad a los ataques de procesionaria las **especies de pinos** pueden dividirse en dos grupos:

Primer grupo: *Pinus nigra* (pino laricio), *Pinus canariensis* (pino canario) y *Pinus sylvestris* (pino silvestre).

Segundo grupo: *Pinus pinaster* (pino pinaster), *Pinus halepensis* (pino carrasco) y *Pinus pinea* (pino piñonero).

Una masa forestal adulta puede llegar a sufrir graves daños cuando está formada por especies del primer grupo cuando se dan las condiciones climáticas favorables. Si se trata de una masa mixta bajo condiciones climáticas favorables, los daños se distribuirán preferentemente sobre las especies del primer grupo, pero cuando sólo hay especies del segundo grupo los ataques también pueden llegar a ser graves. Cuando la procesionaria está ya instalada, las fases del ataque son las siguientes: durante el primer o los dos primeros años la infestación sólo afecta a árboles aislados o a los márgenes de la masa. Posteriormente estos árboles quedan parcialmente defoliados y empiezan a aparecer bolsones salpicados en el interior del pinar. Tras una o dos generaciones aumentan las defoliaciones y el número de bolsones en el interior y de ahí en adelante si las condiciones climáticas son favorables la masa puede quedar totalmente defoliada durante dos o tres años. Llegado a este punto, se produce una gran mortalidad de larvas por falta de alimento y por el ataque de parasitoides y depredadores que incrementaron sus poblaciones durante las infestaciones masivas de procesionaria.

En nuevas repoblaciones forestales las primeras infestaciones nunca son graves; en las colonizaciones los primeros bolsones aparecen en número escaso y dispersos cuando los árboles alcanzan aproximadamente un metro de altura. Al año siguiente los bolsones se distribuirán uniformemente en el 3-4 % de los pinos, un año después pueden verse afectados el 60-70 % de los pinos y al año siguiente la defoliación puede extenderse a toda la masa arbórea.

No obstante, los procesos de infestación no tienen por qué seguir de forma continua todas las fases descritas, ya que pueden detenerse, retroceder o avanzar dependiendo de las condiciones ambientales, teniendo en cuenta que para que se produzca una defoliación generalizada antes deben haber sufrido las zonas más vulnerables.

En las repoblaciones artificiales, además aumenta la intensidad de los daños, ya que se produce el debilitamiento de la planta, haciéndola más vulnerable al ataque de otros insectos y especialmente de perforadores, los cuales pueden llegar a ocasionar su total destrucción.

Otros daños importantes que ocasionan las orugas de procesionaria son las **urticarias y alergias** [79, 80], en ocasiones muy graves para humanos. Por esta razón, también es importante el control de la plaga en zonas de acceso, áreas recreativas, superficies para la producción de pino piñonero, etc.

1.3. Determinación de la actividad biológica

1.3.1. Electroantenografía

La técnica de electroantenografía consiste en la medición de la diferencia de potencial que se produce en la antena de un insecto en respuesta a un estímulo volátil. Aunque la percepción de olores es, en general, poco conocida, el sistema periférico sensible del insecto, las antenas, es fácilmente accesible y ha sido estudiado con gran detalle (Kaissling y Thorson 1980) [81]. Schneider (1957) [82] fue el primero en utilizar la técnica del electroantenograma (EAG) para medir la respuesta electrofisiológica de la antena del macho de *Bombyx mori* a compuestos volátiles extraídos de la glándula feromonal de la hembra.

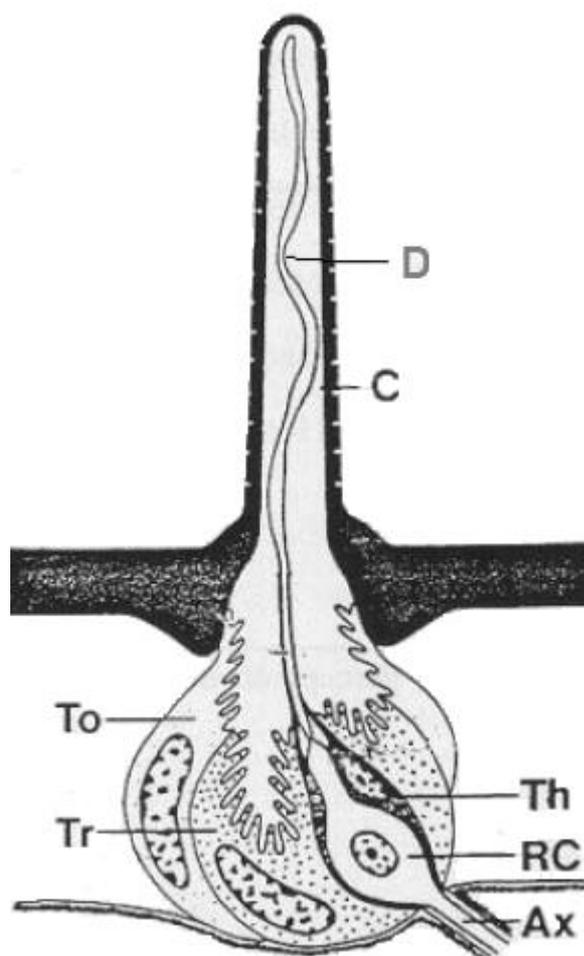


Figura 5: Morfología general de una sensila. C: Pared cuticular, D: Dendrita de una célula receptora, RC: Cuerpo celular, Ax: Axón, To: Célula tormógena, Tr: Célula tricógena, Th: Célula tecógena (Acin, P., PhD tesis)

El EAG es esencialmente la suma de los potenciales de los receptores olfativos registrados, más ó menos simultáneamente, por un electrodo localizado en el epitelio sensorial de la antena.

Las paredes de los pelos de la antena están perforados con cientos de poros de 100 Å^o (**Figura 5**), que están involucrados en la difusión de las moléculas odoríferas a las “dendritas” que están unidas a las células receptoras [28]. En los machos estas células responden a los componentes de la feromona de la hembra.

Electroantenograma

Un electroantenograma presenta tres fases características:

a) Una rápida deflexión negativa al comienzo del estímulo, durante la cual el electroantenograma alcanza su máxima amplitud.

b) Una fase intermedia, tónica, durante la cual el potencial se mantiene durante el tiempo del estímulo.

c) La fase final del estímulo en la cual se produce el regreso a la línea de base más o menos rápidamente, según la naturaleza del compuesto probado y la duración del estímulo.

La amplitud dependerá de la concentración y de la estructura química del compuesto. La elevada sensibilidad y especificidad de la antena del macho a los componentes de su feromona sexual hacen que la electroantenografía sea una herramienta muy valiosa en el ensayo de componentes feromonales y en la predicción de la estructura de los mismos.

La amplitud global de la respuesta de la antena está correlacionada con la estructura del producto que produce el estímulo, con lo cual es posible cuantificar la respuesta de productos similares a la feromona y comparar la actividad de diversos compuestos [47].

Un ejemplo de despolarización se observa en la **Figura 6**.



Figura 6: señal EAG de una antena de insecto

En general un EAG consta de dos electrodos, un amplificador de alta impedancia (10^{12} ohm) y un registrador. El EAG original descrito por Schneider ha sido simplificado y perfeccionado a través de los años [48].

1.4. Química Teórica y Computacional

1.4.1. Introducción [83-87]

Una de las ramas de la química es la **química teórica**, en la que los métodos matemáticos se combinan con las leyes fundamentales de la física para estudiar procesos de relevancia química. Su principal herramienta es la **mecánica cuántica**, que es la ciencia que relaciona las propiedades moleculares con el movimiento y las interacciones de electrones y núcleos. De allí que la química cuántica es la ciencia que trata de aplicar las leyes de la mecánica cuántica a los sistemas químicos. Actualmente, la química teórica se identifica generalmente como un sinónimo de química cuántica, sin embargo el primer término es más amplio que el segundo.

El objetivo de la **química cuántica** (química teórica) es, a partir de las leyes de la mecánica cuántica, calcular teóricamente (sin medidas experimentales) propiedades de las moléculas: geometría, energía, cargas, etc. El primer cálculo químico-cuántico se remonta a 1927, cuando Heitler y London publicaron su trabajo sobre la molécula de hidrógeno [88]. El mayor desarrollo en la teoría y los métodos de esta nueva área tuvo lugar entre los años 1930 y 1950. En los años sesenta la mayoría de las teorías actuales ya estaban desarrolladas.

Los únicos sistemas que pueden ser calculados de forma exacta son aquellos formados por una, o como máximo, dos partículas. En el resto de casos, se puede llegar a soluciones numéricas de elevada exactitud, pero para ello es necesario realizar un gran número de operaciones matemáticas. En consecuencia, la investigación en química teórica implica la realización de cálculos intensivos y, por tanto, la herramienta básica es la computadora. Aunque la teoría en que se basan los cálculos, la mecánica cuántica, está muy bien establecida desde hace muchos años, su utilización práctica sólo fue posible con el desarrollo de las computadoras modernas y, sobre todo, las supercomputadoras. Antes de 1950, el número de sistemas que podían tratarse con una elevada exactitud era muy limitado. A lo largo de los años sesenta y setenta, las computadoras evolucionaron mucho, pasaron de ser máquinas muy caras y difíciles de utilizar a resultar accesibles para todos los investigadores. Ello desembocó en la creación de un nuevo campo de la química dentro de la química teórica, la **química computacional**, en la que la computadora se utiliza como una herramienta.

La química teórica y computacional puede utilizarse para determinar la estructura de las moléculas, calcular propiedades espectroscópicas, comprender el mecanismo de las reacciones químicas o caracterizar los productos. Podemos utilizarla también como herramienta predictiva. Por ejemplo, permite “experimentar” con una sustancia, conocer

muchas de sus propiedades sin necesidad de sintetizarla, de modo que se puede orientar a un investigador experimental sobre la molécula que va a tener las características que él desea, y que éste directamente sintetice y analice aquella que más le interese, ahorrándole tiempo y dinero.

De hecho la revolución informática ha acelerado el desarrollo de esta disciplina. En la actualidad, la Química Cuántica no sólo está presente en todos los campos de la Química sean éstos la cinética, espectroscopía, la ciencia de los materiales o el diseño de fármacos, sino que es también uno de los motores básicos de su desarrollo [89].

La hipótesis de que las moléculas desarrollan su actividad biológica uniéndose a receptores específicos fue desarrollada antes de que fuese posible la identificación y aislamiento de los receptores. Si bien en algunos casos se ha logrado aislar e identificar el receptor, en muchas otras situaciones esto no ha sido posible. En estos casos una forma de atacar el problema es analizar la interacción ligando-receptor a través del estudio del ligando.

Una condición indispensable para realizar una interpretación correcta de la correlación estructura-actividad es una descripción de la estructura molecular de la molécula, tan exacta y completa como sea posible. De esta manera, la conformación de las moléculas activas es un punto clave para considerar la interacción ligando-receptor, ya que muchas de estas moléculas son potencialmente flexibles y por lo tanto en solución pueden existir como diferentes conformaciones en equilibrio.

Si consideramos (como es altamente probable) que las moléculas se unen al receptor en una sola conformación, entonces la formación del complejo ligando-receptor requiere de un proceso de "selección conformacional", el cual influenciará la estabilidad termodinámica y la cinética de formación de dicho complejo. Los estudios experimentales del equilibrio estructural, estudios cristalográficos o espectroscópicos, como la espectroscopia de resonancia magnética nuclear, pueden no ser capaces de brindarnos la información necesaria para entender las interacciones ligando-receptor. Esto se debe a que las conformaciones biológicamente activas no son, en general, las formas preferidas del estado sólido o las que se encuentran en solución. Incluso las formas activas pueden no ser conformaciones estables, sino estados intermedios entre una y otra conformación.

Los cálculos teóricos a través de la determinación de la energía potencial conformacional pueden completar los datos experimentales en los estudios conformacionales, y permitir la confección de mapas completos de la superficie de energía conformacional de la molécula,

pudiéndose además estudiar las barreras rotacionales que permiten determinar la factibilidad de interconversión entre los diferentes conformeros.

En muchos aspectos, los cálculos teóricos son ya más poderosos que los experimentos. Cualquier especie química puede ser estudiada teóricamente: los cálculos sobre cationes, aniones y otros intermedios reactivos, que presentan serias dificultades a la hora de ser estudiados experimentalmente, no plantean, en principio, mayor problema que los cálculos realizados sobre moléculas más estables.

1.4.2. Métodos de la química computacional

En la actualidad es posible realizar cálculos de sistemas del tamaño de las moléculas estudiadas en el presente, tanto con la ya tradicional **Mecánica Clásica** como con los métodos de cálculo que utiliza la **Mecánica Cuántica**.

Encontramos así dos grandes líneas en los cálculos de estructuras moleculares, los métodos que parten de los modelos clásicos y los que lo hacen desde una concepción cuántica.

En el primer grupo, métodos basados en **Mecánica Clásica** o **Mecánica Molecular**, se trata la molécula como un conjunto de átomos regido por un conjunto de funciones potenciales dadas por la mecánica clásica. Los cálculos se basan en interacciones entre núcleos, sin considerar a los electrones en forma explícita. Los efectos electrónicos están incluidos implícitamente a través de la parametrización. Estos métodos resultan conceptualmente sencillos, de bajo costo computacional, y rápidos. Sin embargo, tienen dos inconvenientes:

- no permiten tratar problemas electrónicos, ya que no consideran a los electrones en forma explícita;
- los campos de fuerza con los que se parametrizan sólo sirven para aquellas moléculas para las que fueron parametrizados.

En el segundo grupo, métodos basados en la **Mecánica Cuántica**, se incluye una descripción matemática de la estructura molecular en términos de los núcleos atómicos, pero fundamentalmente de la distribución electrónica de la molécula. Para calcular propiedades moleculares o diferencias energéticas entre conformeros de moléculas pequeñas, la Mecánica Cuántica parece ser la herramienta obvia. Según ésta, la energía y

propiedades de un estado estacionario de un sistema, puede determinarse resolviendo la ecuación de Schrödinger:

$$H\Psi = \Psi E$$

donde H es el operador energía o Hamiltoniano del sistema, que tiene en cuenta la energía cinética de los núcleos y de los electrones, como así también los términos de energía potencial debidos a las interacciones entre las partículas que componen el sistema *molecular: núcleos y electrones (núcleo-electrón; electrón-electrón y núcleo-núcleo)*; E es la energía total del estado estacionario y Ψ la función de onda, que contiene toda la información accesible del sistema y depende de todas las coordenadas de las partículas, incluidas las coordenadas de spín.

Resolver la ecuación de Schrödinger para la mayoría de las moléculas implica acudir a aproximaciones de diferente grado. La primera de ellas es la aproximación de Born-Oppenheimer fundamentada en el hecho que los electrones se mueven mucho más rápido que los núcleos. Basándose en esta aproximación se consideran por separado el movimiento de los núcleos y el de los electrones.

El resto de aproximaciones que pueden aplicarse (sobre los términos que componen el hamiltoniano, sobre el tipo de función de onda y sobre el proceso de resolución de la ecuación) da lugar a las diferentes metodologías cuánticas que existen, como los **métodos *ab initio***, los **métodos semiempíricos** o los métodos basados en el **funcional de la densidad (DFT)**.

1.4.2.1 Métodos de la mecánica clásica

Los métodos de mecánica clásica o molecular consideran la molécula como un conjunto de esferas (átomos) conectados mediante muelles (enlaces), cuyo movimiento se puede describir por las leyes de la física clásica a través de funciones de energía potencial. La simplificación más importante de estas funciones es que sólo consideran los núcleos de los átomos y no existe un tratamiento explícito de los electrones (éstos están considerados implícitamente en los enlaces). El tratamiento de átomos y enlaces se define con los campos de fuerza o *force field*, en el que se incluyen los parámetros y ecuaciones que los describen.

El *force field* define los parámetros usados en la descripción de los átomos y enlaces y el tratamiento matemático que los relaciona. Así, en primer lugar asigna a cada átomo (bola) un tipo (*atom type*) en función de su hibridación, carga y átomos a los que está unido. A cada uno de los tipos atómicos les corresponde un grupo de parámetros: constantes de fuerza, datos atómicos (radios atómicos, carga, masa...) y valores estructurales de equilibrio. Estos parámetros se suelen obtener a partir de valores experimentales o bien se derivan de cálculos mecanocuánticos. Finalmente, cada *force field* define una ecuación de energía potencial, de manera que la energía de una molécula en una conformación determinada se calcula a partir de la que tendrían idealmente las partes que la constituyen. Así, la energía es relativa a un estado de referencia y se calcula como la suma de los diferentes términos que indican la penalización por el alejamiento de la idealidad de las distancias de enlace, ángulo, torsiones...

Aunque la ecuación matemática varía entre distintos *force fields*, de manera general se incluyen los siguientes términos:

- **Interacciones no enlazantes:** intervienen átomos no unidos de manera directa por enlaces. Comprenden los términos electrostáticos y de interacciones de van der Waals.

- La interacción electrostática se calcula según la ley de Coulomb, a partir de las cargas parciales (*partial charges*) asignadas a cada átomo, en las que se aproxima el efecto de la distribución electrónica. Existen diversos métodos de cálculo de cargas parciales: desde una aproximación topológica basada en los átomos y en cómo están unidos, como las cargas Gasteiger-Marsili [90], al método RESP (*Restrained ElectroStatic Potencial*) [91] que ajusta a cada uno de los átomos la distribución del potencial electrostático molecular, calculado a nivel *ab initio* (HF/6-31G*). El método RESP, aunque más caro computacionalmente que las aproximaciones topológicas, es más refinado desde un punto de vista teórico. Posteriormente, se ha desarrollado el método AM1-BCC [92], con el objetivo de reproducir la precisión del método RESP a la par que disminuir el tiempo de cálculo. Del análisis de la distribución de cargas en el hamiltoniano AM1 se realizan correcciones aditivas sobre el enlace (*additive bond charge corrections*, BCCs).

- Las interacciones de van der Waals vienen tradicionalmente dadas por el potencial electrostático de Lennard-Jones 12-6, aunque también se pueden formular con otros exponentes en el coeficiente de la interacción repulsiva, como 9 o 10, si bien la decimosegunda potencia se prefiere por la facilidad de cálculo.

- **Interacciones enlazantes:** intervienen átomos unidos por enlaces químicos. Se trata de los términos de estiramiento de enlace, doblamiento de ángulos, ángulos diedros y ángulos impropios (en sistemas planares de cuatro átomos, en los que uno de ellos en posición central está unido al resto). Además, se pueden incluir términos de interacciones cruzadas que reflejan el acoplamiento entre las coordenadas internas: acoplamientos ángulo-enlace, ángulo-ángulo, enlace-enlace...

La vibración de los enlaces y ángulos se modela a partir de un potencial armónico cuadrático, como en el caso de los muelles. Las torsiones (propias e impropias) se representan mediante funciones periódicas, ya que la rotación atraviesa barreras periódicas. Finalmente, los términos no enlazantes son funciones de potencia inversa de la distancia.

Existe una gran variedad de “*force fields*” creados en función de los grupos de moléculas empleados como referencia en la parametrización y a los que va destinado: desde los aplicados a moléculas orgánicas pequeñas y medianas (MM2 [93], MM3 [94], MM4 [95], TRIPOS [96], MMFF94 [97], UFF [98], GAFF [99]) a los dirigidos a macromoléculas (AMBER [100], CHARMM [101], GROMOS [102], OPLS [103]).

La ecuación del “*force field*” AMBER original [104] incluye también términos de interacción por puente de hidrógeno, que se han eliminado en las posteriores versiones 7 y 8 del programa AMBER [105].

En dicho programa, a partir de la versión 7, se ha implementado también el “*force field*” GAFF (*General Amber Force Field*) [98], diseñado para ser compatible con el “*force field*” AMBER, dirigido a proteínas y ácidos nucleicos. GAFF contiene parámetros para la mayor parte de moléculas orgánicas típicas en química médica, compuestas por hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo y halógenos.

Finalmente, el “*force field*” MMFF94, desarrollado por Merck, está dirigido a un amplio rango de sistemas químicos de interés farmacológico.

En general, los “*force field*” derivados para macromoléculas son los más sencillos en cuanto a la complejidad de las funciones y no suelen incluir términos de interacciones cruzadas, como la del “*force field*” MMFF94 (término ángulos-enlaces no lineales). Los términos de estiramiento del enlace y torsión de ángulos se modelan en este caso con una expansión hasta el cuarto orden de la curva de Morse, que se ajusta mejor al modelo de la curva de energía potencial de un enlace que la de la ley de Hooke. El término de torsión de diedros contiene tres términos, a diferencia de AMBER; cada uno de los cuales está dirigido a la explicación de un efecto físico (por ejemplo, el segundo término refleja el carácter de doble

enlace para explicar efectos de conjugación en alquenos). Halgren [97], autor del “*force field*”, propuso la forma que adopta la interacción de van der Waals en un intento de mejorar, principalmente, el término de las interacciones repulsivas de la ecuación tradicional de Lennard-Jones.

1.4.2.3.2.2. Métodos de la Mecánica Cuántica

Para calcular la estructura electrónica de una molécula aislada se usan métodos mecanocuánticos, según los cuales un sistema puede ser estudiado asumiendo que no se pueden conocer todas las variables del sistema, según afirma el principio de incertidumbre de Heisenberg, algo que es tanto más cierto cuanto más pequeño es el sistema. El postulado principal de la Mecánica Cuántica afirma, como se mencionó en el apartado 1.4.2. (página 22) que las propiedades de un sistema, que llamaremos observables pueden obtenerse resolviendo la ecuación de Schrödinger:

$$H\Psi = E\Psi$$

En lenguaje matemático, Ψ es conocida como autofunción o función propia y E se nombra autovalor o valor propio. El operador y la función propia pueden ser una matriz y un vector respectivamente, pero no siempre ocurre así. Para una molécula de n electrones y N núcleos el operador Hamiltoniano se compone de:

$$H = \hat{V}_{NN} + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{T}_e + \hat{T}_N = \sum_A \sum_{A \neq B} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} - \sum_A \sum_i \frac{Z_A}{r_{Ai}} + \sum_i \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_A \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2$$

donde A y B se refieren a los núcleos y “ i ” y “ j ” a los electrones. El primer término es el operador de repulsión internuclear, siendo R_{AB} la distancia entre los núcleos A y B , de números atómicos Z_A y Z_B ; el segundo término es el operador que representa las atracciones entre los electrones y el núcleo A , siendo r_{Ai} la distancia entre el núcleo A y el electrón i ; el tercero representa la repulsión entre los electrones, donde r_{ij} es la distancia entre los electrones “ i ” y “ j ”; el cuarto término es el operador para la energía cinética de los electrones; y el último término es el operador correspondiente a la energía cinética de los núcleos.

Debido a los términos de repulsión internuclear ($1/R_{AB}$) e interelectrónica ($1/r_{ij}$), no es posible hacer la separación de variables para resolver exactamente la ecuación de Schrödinger. El impedimento para esta separación de variables se supera, en parte,

utilizando la **aproximación de Born-Oppenheimer**, según la cual se puede considerar de manera separada los movimientos electrónicos y nucleares, teniendo en cuenta la gran masa del núcleo relativa a la del electrón.

El hamiltoniano se puede separar también en dos términos: uno que depende únicamente de las coordenadas nucleares, H_N , y otro que es función de las coordenadas electrónicas, H_{el} :

$$\hat{H}_T = \hat{H}_N + \hat{H}_{el}$$

$$\hat{H}_N = \hat{V}_{NN} + \hat{T}_N = \sum_A \sum_{A<B} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} - \sum_A \frac{1}{2M_A} \nabla_i^2$$

$$\hat{H}_{el} = \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{T}_e = - \sum_A \sum_i \frac{Z_A}{r_{Ai}} + \sum_i \sum_{i<j} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i \frac{1}{2} \nabla_i^2$$

La aproximación de Born-Oppenheimer considera los núcleos fijos en relación al movimiento de los electrones, lo cual encuentra sustento físico en la distinta velocidad de ambos tipos de partículas, por lo que se desprecia los términos de energía cinética de los núcleos T_N . El Hamiltoniano nuclear se reduce así al término de repulsión internuclear, que es además constante para los núcleos congelados, y como no depende de las coordenadas de los electrones, no actúa sobre la función de onda electrónica.

La ecuación de Schrödinger para el movimiento electrónico queda entonces:

$$H_{el} \psi_{el}(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = E_{el}(\mathbf{R}) \psi_{el}(\mathbf{r}, \mathbf{R})$$

donde ψ_{el} es la función de onda electrónica y $E_{el} \equiv U_{el}$ la energía electrónica efectiva, que depende paramétricamente de \mathbf{R} . La energía total del sistema resulta entonces de sumar a la energía electrónica la energía de repulsión internuclear:

$$E_{total} = E_{el} + V_{NN} = E_{el} + \sum_A \sum_{A<B} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$$

Aunque la **aproximación de Born-Oppenheimer** reduce considerablemente la complejidad de la ecuación de Schrödinger, ésta se mantiene en extremo complicada, debido a las interacciones electrón-electrón.

La aproximación más importante es la denominada *ab-initio* (de los primeros principios) [84], en la que la solución de la ecuación diferencial de Schrödinger puede en principio conducir a predicciones de casi todos los fenómenos químicos, utilizando solamente los valores de un pequeño número de constantes físicas tales como la constantes de Planck (h), la velocidad de la luz (C), la masa (m) y carga (e) de los electrones y el núcleo. El **método Hartree-Fock** (HF) [Hartree, 1928] constituye la base de los métodos *ab initio*, la misma que para un sistema de N electrones aproxima la combinación estadística del producto de N funciones de onda de un electrón individual, obedeciendo el principio de exclusión de Pauli y la indistinguibilidad de los electrones. Esta combinación estadística mantiene la propiedad antisimétrica de la función de onda del sistema y es descrita resumidamente por el **determinante de Slater** [106]. Los términos del determinante están referidos a los orbitales moleculares, expresados como una combinación lineal de funciones auxiliares pseudoatómicas llamadas funciones de base.

Para el cálculo de la energía en el modelo HF la expresión correspondiente utiliza una combinación de integrales mono- y bielectrónicas, cuyo conjunto de coeficientes $\{C_{\mu i}\}$ determinan los orbitales moleculares, la función de onda y con éste último las propiedades del sistema. Los coeficientes referidos se obtienen usando el **método variacional** [138], con lo que se minimiza la energía del sistema. La solución requiere resolver el problema matricial:

$$[F_{\mu i}][C_{\mu i}] = E [C_{\mu i}][S_{\mu i}] \quad (1)$$

donde $[C_{\mu i}]$ es la matriz de los coeficientes, $[S_{\mu i}]$ la matriz de solapamiento, E la energía dada por la diagonal de la matriz de los coeficientes y $[F_{\mu i}]$ la matriz de Fock que obviamente depende de las integrales mono- y bielectrónicas así como de los coeficientes. El procedimiento de solución se conoce también como procedimiento SCF (Self Consistent Field) [106].

La solución del problema es compleja debido a que el número de integrales monoeléctricas y bielectrónicas, que se requieren para la construcción de la matriz de Fock, crece rápidamente con el número de funciones auxiliares.

Es evidente entonces que la solución de la ecuación (1), que se realiza de forma iterativa dentro del proceso SCF, será dependiente de la potencia de una computadora (velocidad de procesamiento, memoria, etc.).

Fácilmente, se puede decir que a medida que se incrementa el tamaño del sistema molecular el problema será que el tiempo de cálculo se incrementa. Por esta razón desde hace muchos años atrás se hicieron simplificaciones a la ecuación de Hartree-Fock para reducir su complejidad surgiendo así los **métodos semiempíricos**.

1.4.2.2.1. Métodos semiempíricos

Los métodos semiempíricos sólo consideran los electrones de valencia, con lo que se reduce sustancialmente el número de integrales. Algunos métodos semiempíricos se parametrizan y ajustan a valores experimentales para reproducir algunos valores teóricos o experimentales.

En principio, cualquier método semiempírico puede ser utilizado para el cálculo de los descriptores mecánico-cuánticos. El primer método aplicado fue el de Hückel en 1931, luego le siguió el Pariser-Parr-Pople en 1935. A partir de este momento se han ido creando nuevos métodos de cálculo, cada uno de los cuales se va haciendo más complejo por el desarrollo lógico que va experimentando la computación, permitiendo realizar cada vez operaciones más complejas en un menor intervalo de tiempo.

Los métodos semiempíricos más populares en orden cronológico son los siguientes:

– La teoría de Hückel extendida (EHT), la cual es una extensión de la aproximación de electrones- π de Hückel que trata a todos los electrones de valencia de la molécula. Las integrales de solapamiento son calculadas por las funciones tipo Slater, mientras que las repulsiones electrónicas y nucleares son obviadas. Este método ha sido preferentemente utilizado para describir cualitativamente la estructura electrónica de sistemas moleculares, no obstante, al obviar importantes interacciones electrónicas la distribución de cargas calculadas son irreales.

– El método C.N.D.O. (complete neglect differential overlap, 1965) es el más simple de los métodos semiempíricos. En él se obvia el solapamiento de orbitales atómicos, tanto diatómicos como el del átomo simple, creando una aproximación incorrecta en el sentido de que no existe justificación para no incluir el solapamiento diferencial de un átomo simple.

– Los métodos I.N.D.O (intermediate neglect differential overlap, 1967) y M.I.N.D.O (modified INDO) se desarrollan bajo el compromiso en el cual el solapamiento de un centro es retenido en las integrales de un centro. Estos métodos representan una aproximación más real a la práctica que los anteriores, pero todavía existe una reducción sustancial de las repulsiones electrónicas, utilizando un mínimo “set” de electrones de valencia y descartando todas las integrales que implican el solapamiento de orbitales atómicos, excepto las integrales de resonancia monocéntricas y las integrales monocéntricas de intercambio. En estos métodos y el método CNDO, las integrales de repulsión entre los orbitales atómicos del átomo A y cualquiera del átomo B forman un “set” igual, tanto si son del tipo s, ó p.

– Los métodos M.N.D.O (modified neglect of diatomic overlap, 1977), el AM1 (Austin Model 1, 1985) [107] y el PM3 (Parametric Model 3, 1989) [108] están basados en la correcta inclusión del solapamiento de un centro, negando u obviando solamente el solapamiento diferencial diatómico. A diferencia de los métodos CNDO, INDO y MINDO, estos métodos consideran un número adicional de integrales bicéntricas, así para cada par de átomos no similares es necesario calcular 22 integrales, a diferencia de una única integral a calcular en los métodos CNDO, INDO y MINDO. Según Dewar, autor de los métodos MNDO y AM1, el método MNDO no describe correctamente la energía de los enlaces por puentes de hidrógeno y la de los aniones, así como sobrestima las repulsiones electrónicas. Estas dificultades son mejoradas por el método AM1 sin que ello incremente el tiempo de cómputo. Posteriormente Stewart, uno de los colaboradores de Dewar realizó una reparametrización del método AM1 generando así el PM3. No obstante, no se ha logrado demostrar la superioridad de uno con respecto al otro (AM1 y PM3), por lo que en la literatura actual es común encontrar trabajos que utilizan uno u otro método sin que esto atente contra la calidad de los resultados.

Los métodos semiempíricos son métodos que reproducen en gran medida las propiedades reales de las moléculas, invirtiendo para ello poco tiempo de cálculo a diferencia de los métodos *ab initio* en los que el tiempo de cálculo resulta en realidad una gran limitante. No obstante, es necesario resaltar que los cálculos *ab initio* son los que reproducen con mayor fiabilidad las características estructurales de las moléculas, divergiendo en no más de un 2% con respecto a los datos experimentales.

1.4.2.2.2. Conjunto de funciones de base

Los orbitales moleculares se desarrollan como una combinación lineal de un conjunto de funciones de base. Obviamente, cuanto mayor sea la base menos restricciones se

imponen sobre las ubicaciones espaciales del desarrollo y la energía del sistema disminuye. Al ir aumentando el tamaño de la base, disminuye paulatinamente la energía hasta alcanzar el límite conocido como límite de Hartree-Fock, que correspondería a una base completa (infinita) y por ende, a la *mejor energía Hartree-Fock posible*. En la práctica y por razones de viabilidad computacional, se trabaja con bases truncadas, que suelen ser de dos tipos.

El primero utiliza orbitales de Slater [109] (STOs=Slater Type Orbital), que implican un exponencial del tipo $\exp(-\xi.r)$, donde ξ es una constante que determina el tamaño del orbital. El segundo tipo utiliza funciones gaussianas (GTOs=Gaussian Type Orbital), que son potencias de X, Y y Z multiplicadas por $\exp(-\alpha.r^2)$, siendo α una constante que determina la extensión de la parte radial.

Las funciones gaussianas, si bien presentan la desventaja de no representar muy bien los orbitales atómicos, especialmente cerca de los núcleos, (en el origen) son preferibles, a las STO, porque el cálculo de las integrales mono y bielectrónicas se realiza mucho más rápidamente.

Existe una tercera posibilidad, consistente en utilizar combinaciones lineales de funciones gaussianas para representar los orbitales atómicos. Por ejemplo, una función Φ_μ de tipo “s” puede desarrollarse a partir de una serie de gaussianas “ g_s ”:

$$\Phi_\mu = \sum d_{\mu s} \cdot g_s$$

donde los coeficientes $d_{\mu s}$ permanecen fijos y g_s son las funciones gaussianas primitivas.

Se han propuesto muchas bases para realizar cálculos SCF. Unas y otras están mejor o peor adaptadas a las diferentes situaciones:

Bases mínimas o simple zeta:

En éstas, cada orbital atómico está representado mediante una función de base. Se las representa como STO-nG, donde “n” es el número de funciones gaussianas cuya combinación lineal forma la función base. Los coeficientes de estas funciones gaussianas se seleccionan para dar el mejor ajuste al STO correspondiente.

Entre las bases mínimas, la más popular es la STO-3G, lo cual significa que se utilizan 3 primitivas gaussianas para representar cada orbital atómico de Slater. La STO-3G tiene tantos orbitales como los necesarios para acomodar todos los electrones de un átomo

neutro, pero se agrega un conjunto completo de orbitales “p” para mantener la simetría esférica.

Por ejemplo, los elementos boro ($Z=5$) al neón ($Z=10$) tienen cada uno cinco orbitales atómicos ($1s$, $2s$, $2p_x$, $2p_y$, y $2p_z$); para litio ($Z=3$) y berilio ($Z=4$), un conjunto base mínimo requeriría solamente orbitales $1s$ y $2s$, pero se agregan 3 orbitales “p” porque de esta forma se obtiene un mejor ajuste al STO; de allí que todas las bases STO-3G para cualquier fila de la tabla periódica son idénticas, excepto por los exponentes de las funciones gaussianas.

El conjunto base STO-3G es computacionalmente muy económico, ya que utiliza únicamente una función base (u orbital atómico) para el átomo de hidrógeno (el $1s$), cinco para los átomos desde litio a neón ($1s$, $2s$, $2p_x$, $2p_y$, y $2p_z$) y nueve para los átomos de la segunda fila de la tabla periódica, desde sodio al argón ($1s$, $2s$, $2p_x$, $2p_y$, $2p_z$, $3s$, $3p_x$, $3p_y$, y $3p_z$).

El gran defecto de esta base resulta en la sobreestimación de la estabilidad de los anillos pequeños, sobreestimando además las características de los aceptores π de elementos electropositivos, pero el problema más grande de cualquier conjunto base STO-nG es su incapacidad para expandir o contraer sus orbitales para adaptarse al ambiente molecular. A pesar de ello, suele utilizarse como primera aproximación al estudio de sistemas con gran cantidad de átomos.

Conjuntos bases Doble Zeta de Valencia (DZV) y Triple Zeta de Valencia (TZV)

Una solución al problema anterior es usar un conjunto base Doble Zeta (DZ), lo cual significa que se utilizan dos funciones de base por cada orbital atómico. Una solución mixta es la utilización de bases Doble Zeta sólo para los electrones de valencia (DZV), lo cual confiere más flexibilidad a los electrones de valencia que a los internos, que, a su vez, son representados mediante simple zeta.

En estas bases con “Split” de valencia, los orbitales atómicos de valencia se dividen en dos partes, un orbital compacto interior, y otro exterior, más difuso. Dentro de esta categoría se encuentran las bases 3-21G, 4-31G, 6-31G, etc.

La notación 6-31G [110, 111] en el caso del carbono indicaría que el orbital $1s$ se representa mediante una función base construida a partir de 6 primitivas gaussianas; el orbital $2s$ mediante dos funciones base, la primera es una combinación de 3 primitivas gaussianas (para representar el $2s_I$) y la segunda con una sola primitiva (para representar el

$2s_0$), y análogamente para cada uno de los orbitales de valencia p interna (Inter= i.) y externa (out = o): cada uno se construye con 3 y 1 primitivas gaussianas respectivamente.

También existen bases con split triple de valencia, como la 6-311G, donde cada orbital atómico de valencia se construye ahora mediante tres orbitales o funciones de base: dos orbitales compactos interiores y otro orbital exterior, más difuso que los anteriores.

Conjuntos bases de polarización

Los conjuntos bases con split de valencia permiten a los orbitales cambiar de tamaño, pero no de forma, en tanto que los conjuntos bases con funciones de polarización quitan esta restricción agregando funciones que corresponden a un número cuántico de momento angular superior (funciones d para carbono, funciones p para hidrógeno, etc.)

Para muchos compuestos orgánicos, estas funciones de polarización no son funciones “d” en el sentido normal, como las implicadas en la formación de enlaces de compuestos de transición. Su propósito más importante es permitir un cambio de centro, lejos de la región nuclear. Este ajuste es particularmente importante para compuestos que contienen anillos pequeños y para compuestos de la segunda fila de la tabla periódica.

El conjunto base de polarización más usado es 6-31G* ó [6-31G(d)]: esta base usa 6 primitivas gaussianas para los orbitales del “core” (para el caso del carbono, sería el 1s), y un split de valencia de 3 y 1 para cada uno los orbitales de valencia s y p y un conjunto simple de 6 funciones d (indicadas con un asterisco). Estas 6 funciones d (equivalentes a 5 orbitales d y 1 orbital s) son usadas por conveniencia computacional.

Un desarrollo adicional es 6-31G** ó [6-31G(d,p)], que además de agregar 6 funciones d sobre átomos pesados, también adiciona un conjunto de orbitales p para los átomos de hidrógeno.

También pueden agregarse funciones de polarización sobre conjuntos bases con split triple de valencia, como en 6-311G** ó [6-311G(d,p)], donde tenemos 6 primitivas gaussianas para los orbitales del “core”, y un split de valencia triple de 3, 1 y 1 para cada uno de los orbitales de valencia s y p y un conjunto de 5 funciones puras d para los átomos pesados (indicadas con el primer asterisco); y un conjunto de 3 funciones p para los átomos de hidrógeno (indicadas con el segundo asterisco)

Conjuntos bases con funciones difusas

Un desarrollo adicional de conjunto base son las bases con funciones difusas, destinadas al cálculo en sistemas donde los electrones están relativamente alejados de los núcleos: moléculas con pares electrónicos no enlazantes, aniones y otros sistemas con carga negativa significativa, o estados excitados.

Estos conjuntos de base se obtienen agregando un conjunto único de orbitales muy difusos s y p (con exponentes entre 0,10 y 0,01) a los átomos pesados en una base estándar como 6-31G*. La base resultante se la designa entonces 6-31+G* ó [6-31+G(d)]; en la base 6-31++G* [6-31++G(d)] las funciones difusas se agregan también al hidrógeno. El propósito de las funciones difusas es mejorar el conjunto base a grandes distancias de los núcleos, y así describir la alta energía de los pares electrónicos asociados con aniones.

También se usan bases con funciones de polarización y difusas simultáneamente, como 6-311++G** ó [6-311++G(d,p)], donde tenemos 6 primitivas gaussianas para los orbitales del core, un split triple de valencia de 3, 1 y 1 para cada uno de los orbitales de valencia s y p , un conjunto de 5 funciones puras d para los átomos pesados (indicadas con el primer asterisco), un conjunto de 3 funciones p para los átomos de hidrógeno (indicadas con el segundo asterisco), un conjunto de funciones difusas s y p para los átomos pesados (indicadas con el primer +), y otro conjunto de funciones difusas s y p para los hidrógenos (indicadas con el segundo +).

Conjuntos bases con funciones de polarización múltiple

Existen conjuntos bases que son útiles para describir las interacciones entre electrones en los métodos de correlación electrónica; estos conjuntos bases generalmente no se usan en los cálculos HF. Por ejemplo, el conjunto base [6-311G(2d,p)] agrega 2 funciones d por átomo pesado en vez de simplemente uno, mientras que el conjunto base [6-311++G(3df,3pd)] contiene un split triple en la región de valencia, funciones difusas sobre átomos pesados y sobre los hidrógenos, y funciones de polarización múltiple: 3 d y una función f sobre átomos pesados; y 3 p y una función d sobre átomos de hidrógeno.

El número de funciones bases crece rápidamente con el incremento en la sofisticación del conjunto base. Esto es importante porque el tiempo de cálculo requerido es directamente proporcional a la cuarta potencia del número de funciones bases.

1.4.2.2.3. El problema de la Correlación Electrónica

La energía Hartree-Fock de un sistema suele representar más del 90% de la energía exacta no relativista. A pesar de que se trata, por lo tanto, de una muy buena aproximación, el químico se interesa a menudo en magnitudes pequeñas como energías de reacción, frecuencias de vibración, afinidades electrónicas, etc., que requieren un mayor grado de precisión. La limitación mas grave del método SCF radica en que describe la repulsión electrón-electrón a través de un campo promedio y por lo tanto, desprecia la interacción instantánea que hace que un electrón permanezca siempre alejado de los demás, es decir, su movimiento está correlacionado. Puesto que la utilización de un potencial electrónico promedio no da cuenta de la repulsión interelectrónica completamente, la energía SCF es siempre superior a la energía exacta.

La energía de correlación corresponde a la diferencia entre estas dos cantidades:

$$E_{\text{corr}} = E_{\text{exact}} - E_{\text{SCF}}$$

Esta definición de E_{corr} suele referirse formalmente a la utilización de una base completa, es decir, al límite de Hartree-Fock; sin embargo, ya se ha comentado que en la práctica se utilizan bases truncadas de mayor o menor calidad, por lo que en realidad se habla de la E_{corr} para una base dada.

Además de los aspectos energéticos, otra limitación del método de Hartree-Fock consiste en no describir correctamente la disociación de algunos enlaces. Por ejemplo, la disociación de la molécula de H_2 utilizando una función RHF es incorrecta puesto que confiere igual peso a las formas iónicas (H^+H^-) que a las covalentes ($H^\bullet H^\bullet$), lo cual produce un súbito aumento en al energía potencial del sistema.

Como consecuencia de que el movimiento de los electrones no está correlacionado, además de reproducir incorrectamente los límites de disociación, se subestima la distancia de equilibrio y se sobreestiman la constante de fuerza y la frecuencia de vibración.

Los procedimientos Møller-Plesset [112] son **métodos post-HF** que surgen para recuperar parte de la energía de correlación ausente en los métodos HF. El tratamiento del sistema se basa en una perturbación que se aplica sobre éste, de manera que el Hamiltoniano queda descrito como una suma del Hamiltoniano sin perturbación más la perturbación propiamente dicha.

La energía que proporciona este método incluye aproximadamente entre un 60% y 70% de la energía de correlación electrónica.

1.4.2.2.4 Métodos basados en el funcional de la densidad (DFT)

Debido a que el principal defecto de los métodos HF reside en el término de la repulsión interelectrónica, varios autores propusieron la descripción del sistema sólo a través de la densidad electrónica $\rho(r)$, obviando la función de onda, usando funciones dependientes de $\rho(r)$, llamadas funcionales de la densidad que intentan reducir esa carencia en los métodos HF. Los actuales métodos DFT poseen parámetros ajustables para ceñirse mejor a los resultados experimentales. Se han mostrado muy útiles, debido a que incluyen gran parte del término de correlación electrónica, y por su reducido coste computacional.

La aproximación DFT [113] se basa en los teoremas de Hohenberg- Kohn [114], los cuales demostraron que la energía de un sistema de N electrones puede representarse a través de un funcional de su densidad electrónica, y este funcional es independiente del potencial externo, que para los electrones de una molécula corresponde al creado por los núcleos. El problema es que el funcional no es conocido y lo único que se puede hacer es buscar funcionales que se aproximen lo mejor posible. Como los métodos Hartree-Fock (HF) no implementan la energía de correlación, el autovalor de la ecuación de HF, E_{HF} , está siempre por encima del valor real de la energía y consta de los términos cinético, coulombiano nuclear, y el de interacción electrón-núcleo.

$$E \leq E_{HF} = E_T + E_V + E_J$$

Lo que le falta a la expresión para igualarse a la energía real es la *energía de correlación* que, por definición, no es posible obtenerla por los métodos HF. Los métodos DFT, en cambio, pueden implementar parte de esta energía que falta, y dependiendo del funcional que se utilice, es posible incluso que se sobreestime alguno de los términos que calculan los métodos HF. Se han propuesto una gran variedad de funcionales. Por ejemplo el funcional de Becke88 [115] que está basado en una corrección del funcional de Dirac. En este funcional se introducen parámetros que mejoran los resultados obtenidos. Uno de los funcionales más utilizados en los últimos años es el funcional híbrido de intercambio de Becke con el funcional de correlación de tres parámetros de Lee, Yang y Parr, más conocido como B3LYP [116, 117] que tiene la forma:

$$-\alpha \int \left[\frac{\rho}{1 + d\rho^{-1}} - \frac{11b}{24} \rho^2 |\nabla\rho|^2 + b \left[\frac{3}{10} (3\pi^2)^{\frac{2}{3}} \rho^{\frac{8}{3}} + |\nabla\rho|^2 \left(\frac{5}{12} - \frac{7\delta}{72} \right) \right] \right] \alpha d\rho dr$$

1.4.2.2.5 Análisis topológico de la densidad electrónica: $\rho(\mathbf{r})$

Una vez realizados los cálculos basados en OM y obtenida la función de onda, podemos caracterizar las moléculas mediante un análisis topológico de la densidad electrónica.

El método topológico, en cuyo desarrollo han intervenido un gran número de investigadores entre los que destaca Richard F. W. Bader, de la Universidad de McMaster en Hamilton, Canadá, es un método muy intuitivo que propone una definición rigurosa de átomo y enlace químico a partir de la función de onda multielectrónica. Su formalismo permite definir los conceptos de átomo en una molécula, enlace químico, estructura molecular, estabilidad molecular y cambio estructural, y además describe diferentes tipos de enlace y diferentes interacciones atómicas comparables con las ideas de la química descriptiva. Se puede aplicar al estudio de numerosos campos escalares relacionados con ρ y sus derivadas (el Laplaciano, el potencial electrostático, la densidad en el espacio de momentos, etc.), y genera un enorme número de imágenes en el espacio tridimensional mucho más cercanas a la intuición química que cualquier otro procedimiento basado en el espacio orbital.

Este análisis se realiza a través de la teoría de Átomos en Moléculas (AIM) que a continuación se detalla.

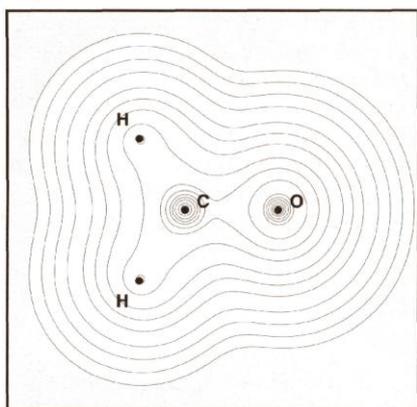


Figura 7: Mapa de contorno de la distribución de $\rho(\mathbf{r})$ en el plano molecular del formaldehído.

1.4.2.2.5.1. Teoría de Átomos en Moléculas (AIM)

La función de onda contiene toda la información del sistema mecanocuántico, pero el inconveniente es que ψ no es un observable y por tanto no tiene sentido físico, sin embargo lo que sí tiene sentido físico es el cuadrado de la función de onda. Si se integra ψ^2 sobre todas las coordenadas espaciales y de espín de los electrones menos una, el resultado es una función llamada

densidad de probabilidad $P(r)$. Si la densidad de probabilidad es multiplicada por el número de electrones N , como estos son indistinguibles, obtendremos la densidad electrónica $\rho(r)$, crucial para el desarrollo de las ideas de la teoría AIM [69-71].

Existen distintas maneras de representar la densidad electrónica: se pueden hacer mapas de contorno de dos dimensiones, mapas de relieve, y representaciones en 3D. El más empleado suele ser el mapa de contorno (**Figura 7**), en el que se muestra la densidad electrónica, en un plano que intercepta la molécula, mediante líneas de contorno que corresponden a valores definidos (iso-contornos de $\rho(r)$).

En principio, no es posible determinar los límites dentro de una molécula que divida el espacio perteneciente a un átomo o a otro, pero se puede hacer una separación topológica basándose en $\rho(r)$. Debido a la atracción electrostática entre electrones y núcleos, $\rho(r)$ habitualmente presenta los máximos en posiciones cercanas a los núcleos, puntos que se denominan atractores. Para cada punto del espacio, si trazamos los caminos de máxima pendiente, todos estos acaban en los atractores. El vector gradiente es un vector que muestra el camino de máxima variación del campo escalar analizado, que en este caso es la densidad electrónica $\rho(r)$. Una propiedad característica del gradiente es que es perpendicular a la isosuperficie del campo escalar estudiado. Si se trazan los caminos de gradiente de manera que se dirijan en la dirección creciente de $\rho(r)$, éstos se originarán en el infinito y terminarán en los átomos. Estos caminos no se cruzan, y en la **Figura 8** puede apreciarse su significado físico y cómo los puntos del espacio quedan ordenados según el atractor al que están asociados a través de las líneas de gradiente.

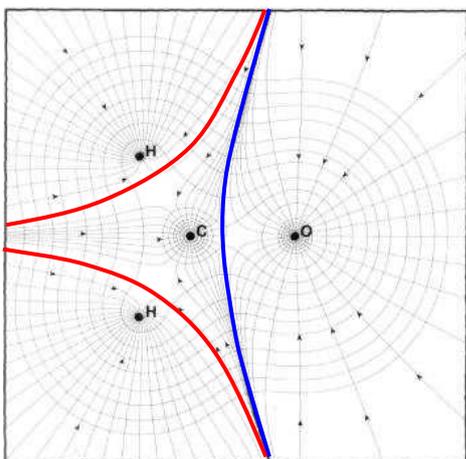


Figura 8: Mapa del gradiente de $\rho(r)$ en el plano molecular del

Las líneas de color indican la localización de las superficies de flujo cero.

Un átomo se define como el espacio formado por los puntos conectados a un mismo atractor a través de las líneas de gradiente. Las fronteras entre dos regiones poseen la característica de que el vector gradiente no la cruza, es lo que se llama una *superficie de flujo cero*, y en todos los puntos de esta superficie se cumple la condición:

$$\nabla\rho(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{n}(\mathbf{r}) = 0 ,$$

donde \mathbf{r} es el vector posición y $\mathbf{n}(\mathbf{r})$ el vector normal a la superficie.

Estas superficies definen la frontera de cada átomo con los restantes de la molécula. En la superficie de flujo cero hay puntos especiales, llamados puntos críticos, en los que el gradiente se anula. Estos puntos críticos se caracterizan por su matriz Hessiana:

$$\begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial z \partial x} & \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial z \partial y} & \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial z^2} \end{pmatrix}$$

Tras una reorientación de los ejes, esta matriz puede ser diagonalizada, y los elementos de la diagonal principal λ_1 , λ_2 , y λ_3 , ordenados de mayor a menor, corresponden a los autovalores de la matriz hessiana y se denominan *curvaturas*. Esto nos indica que en el punto crítico hay tres direcciones en el espacio ortogonales entre sí. Si λ es positivo, en esa dirección la función posee un mínimo, y viceversa. Si por el contrario es cero, presentará un punto de inflexión. El rango y la signatura de esta matriz caracterizan el punto crítico, siendo los cuatro puntos críticos de la topología de $\rho(r)$ los siguientes:

- (3,-3) Presentan un máximo en tres direcciones y corresponden al máximo local de los atractores (núcleos).
- (3,-1) Presenta dos máximos y un mínimo en la dirección perpendicular al plano formado por las otras direcciones. Este punto crítico se localiza entre átomos enlazados y se llama punto crítico de enlace (PCE).
- (3,+1) Presenta un máximo y dos mínimos. Representa a los puntos críticos de anillo.
- (3,+3) Mínimo local en las tres direcciones. Es un punto crítico de caja.

En cada uno de los puntos (3,-1) el gradiente genera un par de trayectorias que acaban en dos atractores o núcleos (3,-3). Ambas trayectorias marcan un camino que une dos núcleos, indicando la presencia de un enlace, y esta línea se llama *línea de interacción atómica*. Dentro de esta línea, el punto (3,-1) constituye el mínimo de $\rho(r)$. El conjunto de líneas de enlace, atractores y puntos críticos forman lo que se denomina un *grafo molecular*. Además, todo grafo molecular debe cumplir la ecuación de Poincaré- Hopf [69, 71, 118]:

$$n - b + r - c = 1, \text{ para moléculas aisladas}$$

donde n es el número de núcleos, b el número de puntos críticos de enlace, r , número de puntos críticos de anillo y c el número de puntos críticos de caja.

El grafo molecular provee una definición clara de la estructura molecular y puede ser usado para localizar cambios en la estructura a lo largo de un camino de reacción.

1.4.2.2.5.2. Interpretación del enlace químico según la teoría AIM

La fuerza de la unión química y su orden de enlace (OE) se ve reflejada en la **densidad electrónica** en el PCE, ρ_b :

$$OE = \exp[A(\rho_b - B)]$$

donde A y B son constantes que dependen de la naturaleza de los átomos unidos.

En general, ρ_b es mayor que 0,20 u.a. en enlaces covalentes y menor que 0,10 u.a. en una interacción de capa cerrada (uniones iónicas, van der Waals, enlaces hidrógeno, enlace de dihidrógeno, etc.). Se ha demostrado que ρ_b correlaciona fuertemente con la energía de unión en varios tipos de interacciones de enlaces [119-126].

El valor del **Laplaciano** en el PCE representa la suma de las tres curvaturas de la densidad electrónica en dicho punto crítico, las dos perpendiculares al camino de enlace, λ_1 y λ_2 , son negativas (por convención $|\lambda_1| > |\lambda_2|$) mientras que la tercera, λ_3 , a lo largo del camino de enlace, es positiva. Las curvaturas negativas miden el grado en el cual la densidad está concentrada a lo largo del camino de enlace, mientras que la curvatura positiva mide el grado de depleción de la densidad en la región de la superficie interatómica, que conecta a los dos átomos unidos.

En enlaces covalentes las dos curvaturas negativas son dominantes y $\nabla^2 \rho_b < 0$, por ejemplo, $\rho_b \approx 0,29$ y $\nabla^2 \rho_b \approx -1,1$ u.a. para un enlace C-H típico. Por el contrario, en interacciones de capa cerrada, por ejemplo enlaces iónicos, enlaces de hidrógeno o interacciones de tipo van der Waals, la interacción se caracteriza por una depleción (fuga) de la densidad en la región de contacto de los dos átomos, es decir una contracción hacia cada uno de los núcleos interaccionantes y $\nabla^2 \rho_b > 0$. Un enlace de hidrógeno N-(H...O)=C (como el que se produciría entre un grupo imino de la PBP y el oxígeno carbonílico de la feromona) se caracteriza por valores de $\rho_b \approx 0,01$ y $\nabla^2 \rho_b \approx +0,03$ u.a. En enlaces fuertemente polares (por ejemplo C-X, donde X = O, N, F), hay una acumulación significativa de la densidad electrónica entre los núcleos, como en todas las interacciones covalentes, pero el **Laplaciano** de la densidad en este tipo de uniones puede ser mayor o menor que cero.

El punto crítico de enlace (3,-1) es útil a la hora de describir el enlace al que está asociado, ya que se encuentra en la dirección de unión entre dos átomos. En éste se pueden evaluar diferentes propiedades que ayudan a caracterizar y definir el enlace químico. El valor de $\rho(r)$ en dicho punto, ρ_b , suele aumentar con el orden de enlace y nos indica la fortaleza de dicho enlace, la acumulación de carga aumentará entre dos núcleos conforme lo hace el orden de enlace. La **elipticidad** (ε) en el PCE nos indica el grado de anisotropía de dicho enlace, medida a través de la relación entre las dos curvaturas perpendiculares a la línea de interacción atómica, y se define como:

$$\varepsilon = |\lambda_1/\lambda_2| - 1$$

La **elipticidad** de la unión mide el grado en el cual la densidad está preferentemente acumulada en un plano dado conteniendo el camino de enlace. La **elipticidad** provee una medida del carácter de doble enlace con $\varepsilon = 0,0; 0,23$ y $0,45$ para etano, benceno y eteno, respectivamente, y se anula para el caso del triple enlace.

Otra propiedad a tener en cuenta es la **densidad de energía local** $E_e(r)$. Fue definido por Bader [95-97] y es un funcional de la densidad electrónica que se divide en dos contribuciones

$$E_e(r) = G(r) + V(r)$$

donde $G(r)$ y $V(r)$ corresponden a la densidad local de energía cinética y potencial, respectivamente.

La densidad de energía potencial, $V(r)$, también conocida como el campo virial, es el campo potencial efectivo promedio experimentado por un electrón simple en un punto r . El campo virial evaluado en cualquier punto del espacio es siempre negativo y su integral sobre todo el espacio da la energía potencial total de la molécula.

El signo de $E_e(r)$ determina cuándo la concentración de carga en un determinado punto es estabilizante ($E_e(r) < 0$) o desestabilizante ($E_e(r) > 0$). Entonces, un valor de $E_e(r) < 0$ en un PCE puede indicar una interacción covalente, ya que la energía potencial disminuye como consecuencia de la concentración de carga entre los núcleos. Esta energía local puede ser integrada sobre todo el espacio atómico para dar $E_{e(\Omega)}$.

El Laplaciano de la densidad de carga se relaciona empíricamente con la localización espacial de los pares de electrones, ya que permite discernir dónde se concentra o dispersa $\rho(r)$ y el número y distribución de las zonas del espacio donde se asume que existen pares de electrones según el modelo de repulsión de pares de electrones de valencia (Valence Shell Electron Pair Repulsion, VSEPR) [127].

El Laplaciano recupera el modelo de capas electrónicas de un átomo mostrando un número de capas de concentración de carga y de capas de depleción de carga. Para un átomo aislado, la concentración de carga de la capa de valencia (CCCV), es una esfera sobre cuya superficie la carga electrónica se concentra uniformemente y toma el valor máximo. Cuando los átomos se combinan químicamente para formar moléculas, la esfera de concentración de carga se distorsiona y se genera una nueva superficie con máximos, mínimos y puntos de ensilladura. Los máximos se corresponden en número, tamaño y posición a los pares de electrones localizados del modelo de Lewis.

En las zonas donde está concentrada la densidad, $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ toma un valor negativo, y se identifican con zonas que tienen una probabilidad alta de ser ocupadas por un par de electrones.

1.4.2.2.5.3. Índice de deslocalización $\delta(X,Y)$

El análisis de la densidad de pares de electrones, junto con la definición cuántica de un átomo en una molécula, permite determinar los electrones que están localizados en un átomo y cuáles están deslocalizados entre dos átomos [118]. El apareamiento electrónico es consecuencia del principio de exclusión de Pauli, y la localización espacial de un par de electrones viene determinada por las propiedades correspondientes de la densidad del hueco de Fermi. Estas ideas se pueden cuantificar a través de la integración de la densidad de pares para determinar la correlación de Fermi dentro de dos cuencas atómicas, $F(A,B)$. Este valor, $F(A,B)$, es una medida de cómo los electrones de cierto espín de un átomo A están deslocalizados en otro átomo B y viceversa. Teniendo en cuenta que $F(A,B) = F(B,A)$, a la suma $F(A,B) + F(B,A) = \delta(A,B)$ se le denomina **índice de deslocalización** [128], y es una medida de los pares de electrones compartidos entre dos átomos A y B.

La correlación de Fermi dentro de dos cuencas atómicas, para una función de onda Hartree-Fock, se determina a partir de la siguiente expresión, donde $S_{ij}(A)$ es la integral de solapamiento de los orbitales i y j calculada en la cuenca atómica A.

$$F(A,B) = F(B,A) = -\sum_i \sum_j S_{ij}(A) S_{ij}(B)$$

Dado que la ρ_b y el orden de enlace están fuertemente correlacionados, Matta y Hernández-Trujillo [130] sugirieron calibrar esta correlación usando el índice de deslocalización más que el orden de enlace, asignado arbitrariamente:

$$\delta(A,B) = \exp [A(\rho_b - B)]$$

Esta ecuación permite la calibración de la ρ_b experimental con el índice de deslocalización obtenido por cálculo.

1.4.2.2.6. Propiedades atómicas

Definido un *átomo en una molécula*, es posible entonces definir las propiedades de *átomos en molécula*. Por ejemplo, el espacio Ω_A ocupado por los caminos de gradiente que terminan en el núcleo del átomo A se corresponde con el *volumen del átomo A*. Una propiedad atómica vendrá determinada por la integral sobre la cuenca atómica del operador que define la propiedad, aplicado a la densidad:

$$A_{(\Omega)} = \int_{\Omega} A_{\Omega} \rho(r) dr$$

Una importante consecuencia de esta definición es que el valor medio de un observable en el sistema total se puede expresar como la suma de sus contribuciones atómicas $A_{(\Omega)}$:

$$\langle \hat{A} \rangle = \sum_{\Omega} A_{(\Omega)}$$

La definición de átomos en moléculas nos proporciona, pues, una detallada descripción cuantitativa de las propiedades de los átomos en las moléculas. La caracterización precisa de las propiedades atómicas es muy importante para la Química, ya que muchas de las propiedades de un sistema pueden determinarse e interpretarse a partir de las propiedades de los átomos o grupos de átomos que lo forman.

Algunos ejemplos de estas propiedades atómicas son:

- *Población electrónica* promedio ($N_{(\Omega)}$), que es el número de electrones en el dominio de un átomo Ω y viene dada por la expresión,

$$N_{(\Omega)} = \int_{\Omega} \rho(r) dr$$

- *Carga atómica neta* o carga AIM ($q_{(\Omega)}$): calculado por sustracción de $N_{(\Omega)}$ a la carga nuclear Z_{Ω}

$$q_{(\Omega)} = Z_{\Omega} - N_{(\Omega)}$$

- *Volumen atómico* ($v_{(\Omega)}$): espacio rodeado por la intersección de la superficie de flujo cero que limita el átomo desde el interior molecular y el entorno de isodensidad elegido.
- *Energía cinética* promedio ($T_{(\Omega)}$): Hay al menos dos formas del operador energía cinética con sus dos correspondientes expresiones para la energía cinética atómica promedio, la *Energía cinética de Schrödinger* ($K_{(\Omega)}$) y la *Energía cinética* ($G_{(\Omega)}$). Para

el total del sistema y para un sistema cuántico abierto ambas energías son idénticas y por ende idénticas a $T_{(\Omega)}$. Debido a que la diferencia entre $K_{(\Omega)}$ y $G_{(\Omega)}$ desaparece para un átomo en una molécula, la (pequeña) diferencia de cero lo mide el *Laplaciano* que es una medida de la precisión numérica de las integraciones atómicas.

- *Laplaciano atómico* ($L_{(\Omega)}$): usada como un indicador de la exactitud de la integración atómica. Desviaciones de cero son una medida del error de la integración numérica. Se calcula como: $L_{(\Omega)} = K_{(\Omega)} - G_{(\Omega)}$, cuando se integra sobre la cuenca atómica es igual a cero.

- *Energía atómica total* ($Ee_{(\Omega)}$): en sistemas en equilibrio viene dada por

$$Ee_{(\Omega)} = T_{(\Omega)} + V_{(\Omega)}$$

donde $V_{(\Omega)}$ es la energía potencial atómica.

La última igualdad de la ecuación viene dada por aplicación del teorema del virial atómico. Se puede probar que el teorema del virial se cumple en una cuenca atómica, de igual modo que en la molécula global. Su expresión es:

$$-2T_{(\Omega)} = V_{(\Omega)}$$

- *Momento dipolar atómico* $\mu_{(\Omega)}$: también conocido como primer Momento electrostático *atómico*

$$\mu_{(\Omega)} = - \int_{\Omega} r_{\Omega} \rho(r) dr,$$

siendo r_{Ω} la distancia de un electrón desde el núcleo.

Un ejemplo de la aplicación de la teoría de AIM, es el estudio de la densidad electrónica en sistemas con enlaces de hidrógeno. En este contexto Koch y Popelier [130] establecieron en 1995 criterios que debe cumplir una interacción interatómica para ser considerada enlace de hidrógeno. Ellos son los siguientes: i) topología consistente para cada enlace de hidrógeno, es decir que exista un PCE, un CE y una SIA), ii) un valor de ρ en el PCE que esté dentro de un rango de [0,002 - 0,034] u.a., iii) un valor de $\nabla^2 \rho(r)$ en el PCE dentro del rango de [0,15 - 0,02] u.a., iv) penetración mutua del hidrógeno y el átomo aceptor, v) pérdida de carga del átomo de H, vi) desestabilización energética del átomo de hidrógeno, vii) disminución del momento dipolar y viii) disminución del volumen del átomo de hidrógeno.

1.4.2.2.7 Topología del Laplaciano de la densidad electrónica: $\nabla^2 \rho(r)$

El análisis topológico subyacente en la Teoría de Átomos en Moléculas no está restringido al escalar $\rho(r)$. El análisis de la topología de la distribución de la función Laplaciana de la

densidad de carga electrónica, $\nabla^2\rho(r)$, permite encontrar efectos de segundo orden en las redistribuciones de $\rho(r)$ que acompañan a la formación de una molécula.

El Laplaciano de la densidad de carga electrónica, $\nabla^2\rho(r)$, tiene la importante propiedad de determinar donde la densidad electrónica está localmente concentrada, (zona de concentración de carga), donde ($\nabla^2\rho(r) < 0$) ó localmente disminuida (zona de depleción de carga electrónica), donde ($\nabla^2\rho(r) > 0$). De esta manera, la distribución de $\nabla^2\rho(r)$ brinda una visión amplificada del comportamiento de la densidad electrónica en una especie química.

La segunda derivada de la densidad electrónica, $\nabla^2\rho(r)$, es además una función muy rica en información y extremadamente sensible a los cambios que se producen en el entorno de un átomo. Como la densidad de carga electrónica está concentrada en la región del espacio donde el Laplaciano es negativo, es más conveniente e intuitivo para el análisis topológico definir la función $L(r) = -\nabla^2\rho(r)$ [65, 70], de esta forma un máximo en esta función se corresponde con un máximo de concentración de carga.

De la misma manera que en la topología de $\rho(r)$, el rango y la signatura de un punto crítico (punto de la distribución donde el gradiente de $L(r)$ se anula) caracterizan a los cuatro puntos críticos de la topología de $L(r)$:

- (3,-3) Posee tres curvatura negativas, representa un máximo local en el espacio tridimensional e identifica a los máximos de concentración de carga (*cc*-PC) asociados con pares electrónicos enlazados y no enlazados (pares libres).
- (3,-1) Posee dos curvaturas negativas, que corresponden a máximos en dos direcciones y una curvatura positiva que corresponde a un mínimo en la dirección perpendicular al plano formado por las otras dos direcciones. Este punto crítico se localiza entre dos *cc*-PC y por ellos se denomina punto crítico de “link” (*l*-PC).
- (3,+1) Posee dos curvaturas positivas y una negativa (es un máximo en una dirección del espacio y mínimo en las otras dos direcciones). Por analogía con la topología de $\rho(r)$ se denomina punto crítico de anillo, (*r*-PC).
- (3,+3) Mínimo local en las tres direcciones del espacio, sus tres curvaturas son positivas y corresponde a un punto de depleción local de la densidad de carga electrónica (*dc*-PC).

El cálculo mecanocuántico del campo del vector gradiente de $L(r)$ abre nuevos caminos para entender la complejidad de las situaciones de enlace. Esta función recupera la estructura de “capas” atómicas mostrando un número alternante de aumentos y depleciones de carga. La

porción de la capa atómica más externa con $\nabla^2\rho(r) < 0$, es decir con $L(r) > 0$, se designa como la región de concentración de carga de la capa de valencia, CCCV.

En un átomo aislado, la CCCV es uniforme, sin embargo, en la unión química con otros átomos, la esfera de concentración de carga (CC) de la zona de valencia se deforma mostrando máximos y mínimos locales. Determinando los puntos críticos de $-\nabla^2\rho(r)$ del tipo (3,-3) y (3, +3) sobre la zona de valencia, los cuales corresponden a máximos y mínimos locales de la distribución de $L(r)$, y evaluando los distintos parámetros topológicos sobre los mismos es posible obtener valiosa información que no se obtiene desde la topología de $\rho(r)$. Por nombrar algunas de ellas: i) Los PCs (3, -3) no enlazantes de $L(r)$, en un gran número de moléculas, pueden asociarse con los pares electrónicos del modelo de Lewis. ii) La topología de $L(r)$ provee la base física para el modelo empírico de la teoría de repulsión de pares electrónicos en la capa de valencia, VSEPR. iii) Apoya la teoría Ácido-Base de Lewis – Principio de complementariedad. iv) Predice la orientación del ataque electrofílico y nucleofílico. v) La aplicación del teorema del virial local permite identificar regiones ácidas y básicas en una molécula.

La topología de $L(r)$ no es tan sencilla como la topología de $\rho(r)$. A modo de ejemplo, en una molécula tan sencilla como el agua se encuentran 4 regiones: i) la antes nombrada concentración de carga de la capa de valencia (CCCV), ii) depleción de carga de la capa de valencia, DCCV, iii) concentración de carga de la capa del “core” (CCCC) y iv) depleción de carga de la capa del “core” (DCCC).

Cada región tiene un conjunto de PC en $L(r)$. Sin embargo, la mayor información química proviene de la región de CCCV. En analogía con la topología de $\rho(r)$, Popelier [139] propone la denominación de “basin interaction line”, BIL, para un par de caminos de gradiente de $L(r)$ que unen dos cuencas en $L(r)$ y el término de superficie intercuenca, “surface interbasin”, para la superficie que separa a dos cuencas. Para comprender la complejidad de la topología de $L(r)$ vs. la topología de $\rho(r)$, basta decir que en la molécula de H_2O se encuentran 43 PC (puntos de la distribución donde el gradiente de $L(r)$ se anula) en cambio existen solo 5 PC en la topología de $\rho(r)$, tres son (3,-3) PC nucleares y dos PC de enlace (3,-1), entre los átomos de oxígeno e hidrógeno, los cuales definen 2 caminos de enlace y 2 superficies interatómicas.

Los PCs que se encuentran en la capa de CCCV de los átomos unidos dan cuenta de la inhomogeneidad de la CC en la capa de valencia de un átomo que se encuentra formando una molécula. Como se expresa anteriormente, la inhomogeneidad de la CC da lugar a la aparición de máximos locales de concentración de carga (3,-3) y puntos de ensilladura (3,-1) y

(3,+1). Los *l*-PCs conectan los máximos de CC entre sí, de manera que pueden interpretarse como “dividiendo” o “distinguiendo” los límites de los dominios de cada máximo de CC.

En la **Figura 9** se muestra la topología completa de la capa de concentración de carga de la capa de valencia para el átomo de oxígeno en la molécula de agua, y se indican los tres tipos de PCL que se han mencionado anteriormente.

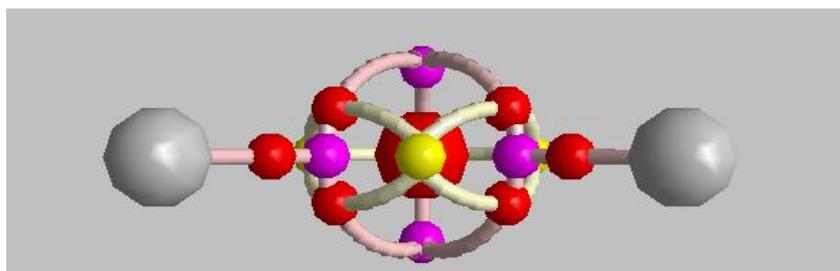


Figura 9. Puntos críticos de la distribución $L(r)$ en la capa de valencia del átomo de oxígeno en la molécula de agua. Máximos (3,-3) en magenta, bordes (3,-1) ó PC de link en rojo y (3,+1) PC de anillo en amarillo, respectivamente. (Atención Bqco. Emilio L. Angelina).

Las interacciones interatómicas, tanto intra como intermoleculares, pueden clasificarse en dos grandes tipos, de acuerdo con el valor del $L(r)$ en la región de enlace que involucran a las capas de valencia de ambos átomos unidos. Se denominan interacciones de **capa compartida** cuando las concentraciones de carga de la capa de valencia (CCCV) de los átomos enlazados se funden en una sola región o si al menos la región internuclear se encuentra en una zona de acumulación de carga. En definitiva, si $\nabla^2\rho(r_b) < 0$ ó $L(r_b) > 0$. Por el contrario, se habla de interacciones de **capa cerrada** si los átomos enlazados no comparten sus CCCV y la región de enlace es una región de fuga o de depleción de la densidad electrónica, $\nabla^2\rho(r_b) > 0$ ó $L(r_b) < 0$. Este tipo de interacciones se presentan en sistemas habitualmente denominados iónicos (NaCl), o en interacciones débiles (Ne_2) donde los átomos se unen por fuerzas de van der Waals.

La reestructuración de $\nabla^2\rho$ que sufre un sistema de átomos cuando se forma una molécula puede analizarse en términos similares a la redistribución que sufre la propia densidad. Es útil examinar algunos ejemplos. En la formación de la molécula de Cl_2 , habitualmente interpretada como una molécula covalente, la topología de $\rho(r)$ es muy simple, con un único PCE entre ambos átomos de cloro. En la topología de $L(r)$ se observa que las capas K, L y M conservan su estructura interna prácticamente invariable, separándose con claridad las

regiones de acumulación y depleción (fuga) de las capas internas. La capa de valencia, en cambio, sufre una considerable distorsión: las regiones de acumulación de ambos átomos se funden y existe una zona continua de acumulación de carga que recorre la molécula de Cl_2 . Este comportamiento es característico de uniones covalentes. Un análisis similar para el cloruro de sodio muestra que en este caso las regiones de acumulación de ambos átomos no se funden. En realidad, la región interatómica o de enlace no es una región de acumulación, sino de depleción de carga. En este caso los iones se mantienen cohesionados gracias a fuerzas electrostáticas, situación totalmente diferente a la anterior.

El análisis topológico se hace mucho más interesante en moléculas no lineales, en las que los puntos críticos de $L(r)$ dejan de ser degenerados salvo en casos excepcionales, con determinada simetría molecular, por ej., en los *cc*-PC en la capa de valencia de los átomos de carbono en la molécula de acetileno. Cuando un átomo de carbono se encuentra unido a otro átomo de carbono (en un compuesto orgánico sencillo, por ejemplo etano) se observan 4 puntos críticos (3,-3) correspondientes a *cc*-PC en la capa de valencia de cada átomo de carbono. Cada uno de ellos se identifica como PC enlazante. Uno de ellos se encuentra en la dirección del otro átomo de carbono al que se encuentra unido y los otros tres en la dirección de los (tres) átomos de hidrógeno. Así, en la molécula de CH_4 se encuentran solamente 8 PC (3,-3) en la capa de valencia de la molécula: 4 en la capa de valencia del carbono (en la dirección de cada hidrógeno) y otros 4 PC (3,-3) correspondientes a los puntos críticos de concentración de carga asociados con las posiciones nucleares de los átomos de hidrógeno.

La localización y caracterización de los PC (3,-3) en la capa de valencia de los átomos de C, O, X = F, Cl, etc, tanto enlazantes como no-enlazantes, son los que revisten mayor importancia en este estudio. En otras palabras, en esta tesis se dedica mayor énfasis al análisis de los PC, en la topología de $L(r)$, de máxima concentración de carga en la capa de valencia de los átomos mencionados.

2. Materiales y Métodos

2.1. Bioensayos de laboratorio

El EAG usado [48] para la realización de este trabajo consta de las siguientes partes: Un sistema de inyección basado en un temporizador cíclico conectado a una electroválvula de 12 V DC, que está normalmente cerrada. Un timer regula la apertura de la electroválvula durante un intervalo elegido y permite al aire producido por una bomba de membrana de 1 atm. de presión pasar a través de una pipeta Pasteur, que contiene 1-10 μg del compuesto en estudio absorbido sobre un pequeño papel de filtro. Esta corriente se incorpora a otra que fluye continuamente sobre la antena. Esta última corriente de aire es producida por una segunda bomba regulada para un flujo de 0,1 – 2 l/min. Es importante que la salida de la línea de aire que lleve la muestra esté lo más cerca posible de la antena para evitar variaciones significativas en la respuesta de los receptores de la antena.

La cabeza de los insectos es extirpada desde el protorax y montada entre los dos electrodos de vidrio. Los dos o tres últimos segmentos de la antena se cortan y ese extremo se coloca dentro de un tubo capilar que contiene el electrodo registrador de Ag/Cl Ag. El contacto eléctrico entre la antena y el electrodo se logra a través de una solución Ringer (NaCl 7,50 g, CaCl_2 0,21 g, KCl 0,35 g, NaHCO_3 0,20 g en 1 l de H_2O). El segundo electrodo de Ag/AgCl hace contacto, a través de la solución, con la base de la cabeza del insecto. Los electrodos van luego conectados a un amplificador de alta impedancia que envía la señal amplificada (x100), y finalmente al osciloscopio, donde se registra la caída de potencial producido por la muestra en estudio, si ésta es activa.

El sistema se protege de señales eléctricas externas con una caja de Faraday de alambre de aluminio de 76 x 70 x 60 cm.

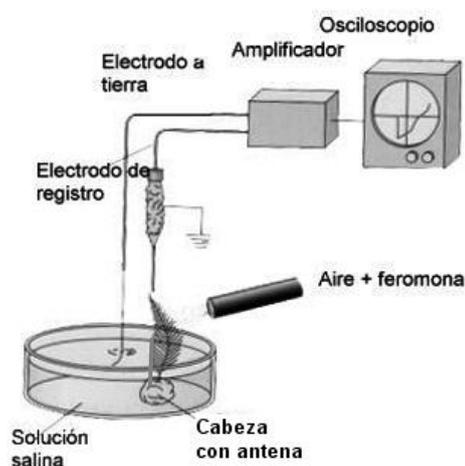


Figura 10: Esquema del equipo de electroantenografía

2.2. Cálculos computacionales

2.2.1. Cálculos semiempíricos: métodos AM1 y PM3

El estudio exploratorio de las distintas conformaciones moleculares del acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo fue realizado, a nivel semiempírico RHF con Hamiltoniano AM1 (Austin Model 1) [107] y PM3 (Parametric Model 3) [108]. Todos los cálculos se realizaron con el programa GAUSSIAN 03 [131]. Se analizaron las conformaciones que surgen del comportamiento torsional de los tres ángulos específicos φ_1 , φ_2 y φ_3 , que corresponden a la rotación alrededor de los enlaces C₁-O, O-C(=O) y C₉-C₁₀, respectivamente. A partir de conformaciones definidas: g⁺, a y g⁻ (correspondientes a 60⁰, 180⁰ y 300⁰ grados respectivamente) en el compuesto **1** los mínimos conformacionales fueron obtenidos por optimización total de los demás parámetros geométricos.

Todos los cálculos de los parámetros estructurales y electrónicos como los Mapas de Densidad de Carga Electrónica Total (MDCET) para el acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo y sus análogos se realizaron a nivel AM1 y PM3 sobre conformaciones totalmente optimizadas. Este método ha sido utilizado satisfactoriamente en el estudio conformacional de otros compuestos [132, 133]. En este caso se empleó el análisis poblacional de Mulliken [134] tal como se encuentra implementado en el programa Gaussian 03. La representación gráfica de los MDCET y los orbitales moleculares de frontera se realizaron con el programa Molekel 4,3 [135].

2.2.2. Cálculos ab initio

A partir de conformaciones de mínima energía de la feromona sexual, el acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo (**1**), fueron completamente optimizadas las geometrías de los análogos **1-21**. Los cálculos fueron realizados utilizando el programa Gaussian03 [131] a un nivel de cálculo Becke3 Lee-Yang-Parr (B3LYP) [116,117] con conjunto de base 6-31G*. Las variables geométricas fueron optimizadas mediante el método de **gradientes analíticos** de **Berny** [130]. Todos los puntos estacionarios se caracterizaron como mínimos energéticos mediante el cálculo de la matriz Hessiana. El estudio electrónico inicial de los compuestos se realizó utilizando el potencial electrostático molecular, MEP. Los MEPs han demostrado disponer información fiable, tanto en los sitios de interacción de las moléculas con cargas puntuales como en la reactividad comparativa de esos sitios [60, 61, 137]. Los MEPs fueron obtenidos al mismo nivel computacional utilizado para la optimización. Para la visualización,

fue usado el programa Molekel (versión 4,3) [135]. Las isosuperficies de potencial electrostático fueron calculadas a nivel B3LYP/6-31++G**. El cálculo y análisis de las propiedades topológicas se llevó a cabo con el programa Aim2000 [140] y para el cálculo de las propiedades atómicas integradas se utilizó el programa AIMPAC [141].

3. Resultados y Discusión

3.1. Bioensayos de Laboratorio

3.1.1. Introducción

En el proceso de percepción de las feromonas sexuales de insectos coexisten requerimientos estructurales muy estrictos para una interacción exitosa entre el sustrato y las células receptoras ubicadas en la membrana dendrítica de la antena. Estas interacciones pueden involucrar mecanismos de tipo electrostático, hidrofílico, hidrofóbico, fuerzas de van der Waals o unión puente de hidrógeno, y pueden ser moduladas por proteínas receptoras flexibles, que pueden adoptar los cambios conformacionales requeridos para alcanzar un reconocimiento exitoso del sustrato.

El reconocimiento de las zonas claves de la molécula de feromona sexual resulta esencial para una mejor comprensión del proceso general de atracción y para establecer la relación entre la estructura y la actividad biológica.

Para abordar el estudio de la feromona sexual de la procesionaria del pino (*Thaumetopoea pityocampa*) y sus análogos, se dividió la molécula en cuatro grandes zonas (**Figura 11**): grupo polar, cadena central, grupo enino y cadena terminal no polar. En ellos se realizaron las modificaciones estructurales para el desarrollo de los análogos, se determinaron sus actividades biológicas y se llevaron a cabo los estudios computacionales.

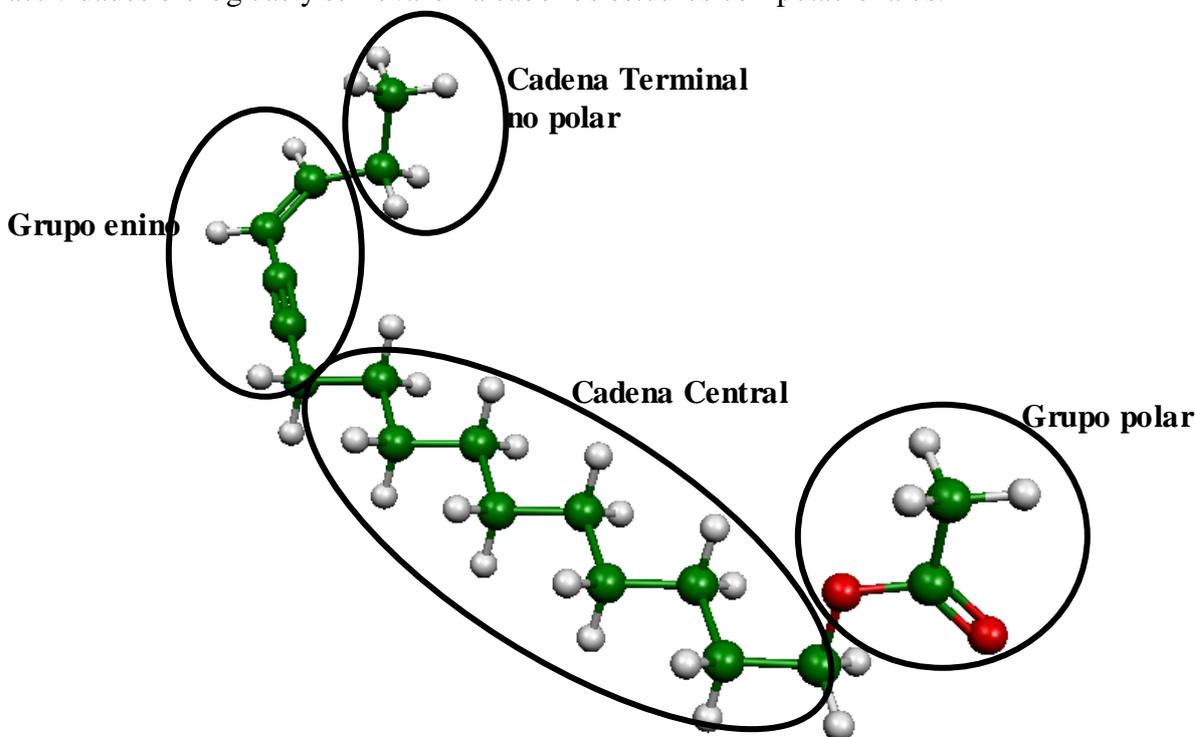
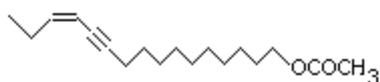


Figura 11: Estructura del acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo, feromona sexual de la procesionaria del pino (*Thaumetopoea pityocampa*). Se indican las cuatro zonas de la molécula: grupo polar, cadena hidrocarbonada central, grupo enino y cadena hidrocarbonada terminal.

3.1.2. Análogos estudiados

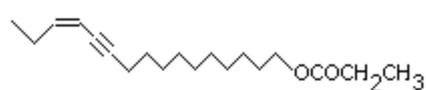


acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo (1)

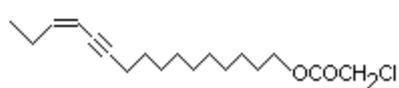
Modificaciones en el grupo polar



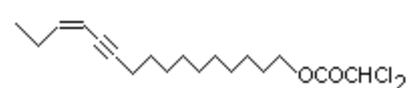
(2)



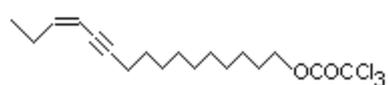
(3)



(4)



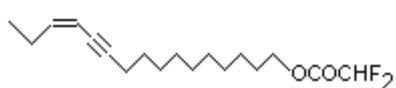
(5)



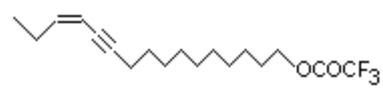
(6)



(7)



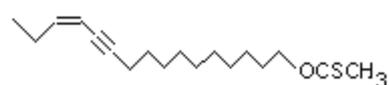
(8)



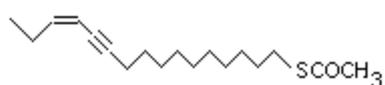
(9)



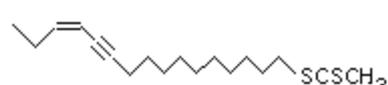
(10)



(11)

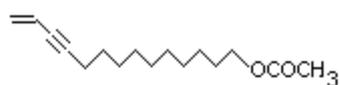


(12)



(13)

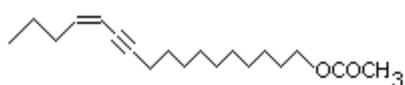
Modificaciones en la cadena lateral



(14)



(15)



(16)

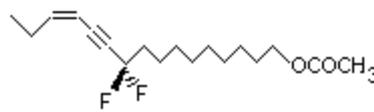


(17)

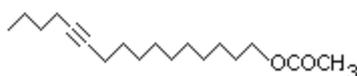
Modificaciones en el grupo enino



(18)



(19)



(20)

Modificaciones en la cadena central



(21)



(22)

3.1.3. Ensayos de analogía

Los ensayos de actividad biológica de los análogos estructurales de la feromona sexual de *Thaumetopoea pityocampa*, acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo, se realizaron con el electroantenógrafo descrito previamente. Se trabajó con machos vírgenes de 2 ó 3 días de edad. La antena del insecto fue extirpada inmediatamente antes de cada ensayo. El compuesto a ensayar fue colocado en un papel de filtro (10 µg) dentro de una pipeta Pasteur e insuflado sobre la antena a intervalos de 40 s para permitir una total recuperación de los receptores. Las aplicaciones se alternaron con otros tantos de feromona sintética usada como referencia. Se ensayaron 3 series de estimulaciones.

3.1.4. Resultados

La actividad biológica de los análogos **2**, **3**, **14**, **15**, **21** y **22** fue determinada en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica Biológica, CSIC, Barcelona, España, bajo la supervisión del Dr. Ángel Guerrero, mientras que la del análogo **20** fue suministrada por el autor.

La actividad biológica de los análogos halogenados **4**, **5**, **6**, **7**, **8** y **9** [144], de los análogos azufrados **11**, **12** y **13** [51], de los análogos alquílicos **16** y **17** [145], del alcohol **10** [145] y de los análogos fluorados **18** [146] y **19** [147] fueron tomados de la bibliografía.

En la **Figura 12** se visualizan las actividades biológicas de todos los análogos estudiados relativas a la feromona **1**.

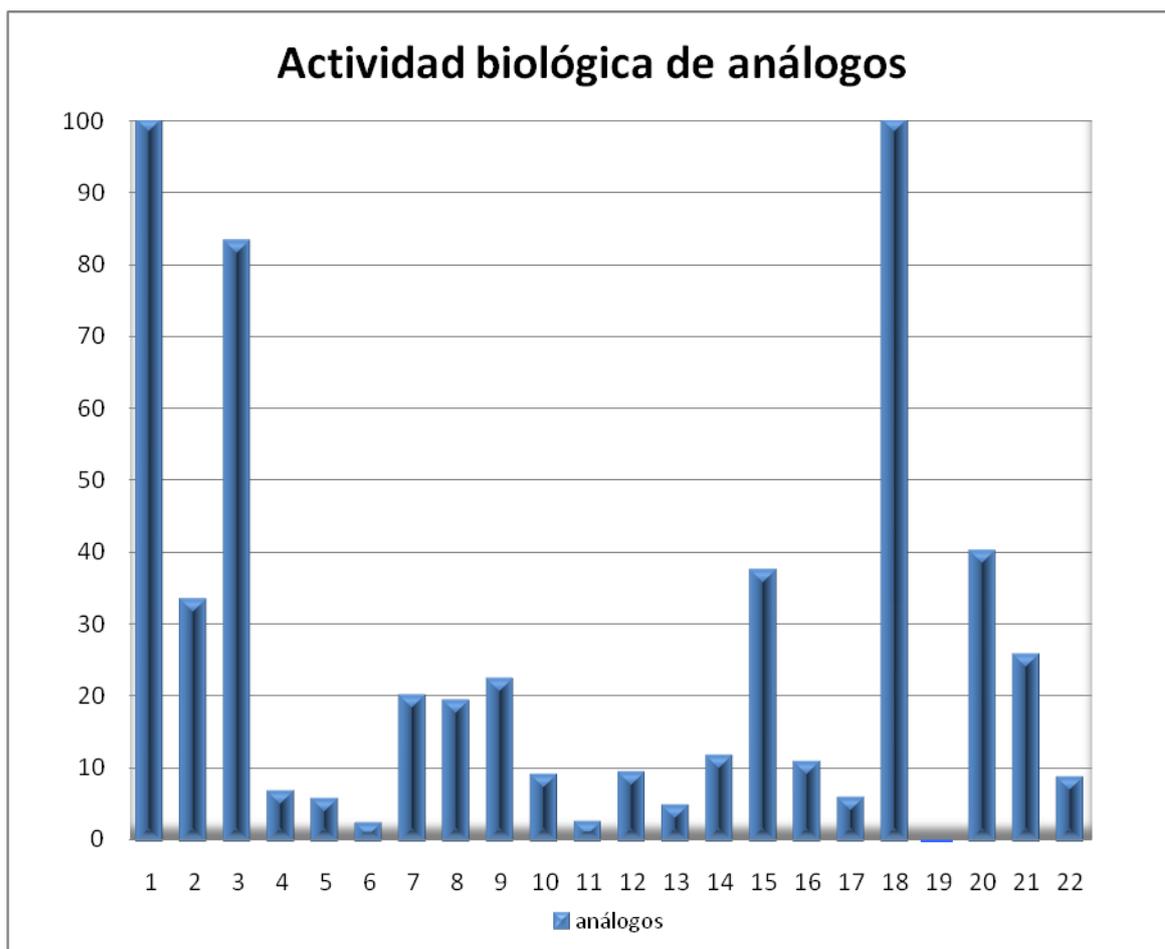


Figura 12: Actividad biológica de los compuestos 2 – 22 relativas al acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo (1), feromona sexual de la procesionaria del pino *Thaumetopoea pityocampa*.

3.2. Cálculos Computacionales

3.2.1. Introducción

Generalmente se acepta que el proceso de percepción de la feromona sexual del insecto posee muy estrictos requerimientos estructurales [147]. Para que suceda la interacción entre el sustrato y el receptor celular, ubicado en la membrana dendrítica de la antena, deben existir también ciertos requerimientos electrónicos [150]. Las interacciones involucradas en el proceso de percepción pueden ser de tipo electrostáticas, hidrofílicas, hidrofóbicas, de van der Waals o de enlaces de hidrógeno. Todas ellas pueden contribuir en la configuración de un determinado mecanismo de percepción. También es importante tener en cuenta la flexibilidad conformacional tanto del receptor proteico o partes del mismo, como del sustrato, de manera que uno u otro o ambos adopten los cambios conformacionales requeridos para establecer el reconocimiento molecular. Los cálculos

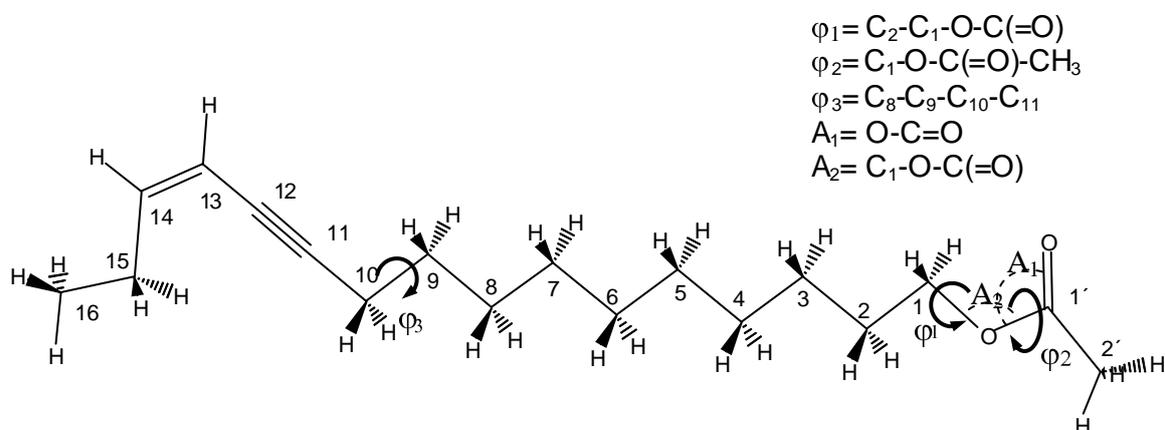
teóricos han demostrado ser una alternativa válida en el estudio de las biomoléculas, ya que permiten predecir las conformaciones preferenciales de los ligandos, mediante la determinación de mapas de la hipersuperficie conformacional, pudiéndose además conocer las diferencias energéticas entre los distintos conformeros [132, 133, 148-152]. En este contexto, el conocimiento de la flexibilidad conformacional de la feromona sexual puede ser esencial para entender mejor el proceso de percepción feromonal y para desentrañar la relación subyacente entre la estructura y la actividad. Este conocimiento permitirá diseñar nuevos compuestos sinérgicos/inhibidores capaces de incrementar/disminuir la actividad biológica de la feromona natural [144, 45].

En una primera parte se realizaron cálculos de estructura electrónica para explorar la hipersuperficie de energía potencial conformacional del componente mayoritario de la feromona sexual de la procesionaria del pino, el acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo [15, 153]. El análisis conformacional de la feromona permite establecer no solo la conformación de menor energía (más estable desde el punto de vista termodinámico) sino también el conjunto de conformaciones cercanas en energía a las que podría accederse (con escaso gasto energético) para cumplir su rol biológico.

Se consideraron tres ángulos torsionales φ_1 , φ_2 y φ_3 como relevantes en este estudio exploratorio (**Esquema 1**).

Posteriormente, sobre las conformaciones “biológicamente relevantes” se realizó un estudio estructural y electrónico profundo sobre análogos de la feromona, con distinto grado de actividad biológica. Los resultados fueron clasificados en cuatro grupos dependiendo de la zona de la molécula en la que se realizó la modificación: a) en la cadena polar se analizaron reemplazos de H por halógenos (flúor y cloro) en el CH₃ del grupo acetato, también reemplazos de CH₃ por H y C₂H₅ y de los átomos de oxígeno por azufre, b) en la cadena hidrocarbonada central, c) en la cadena hidrocarbonada final se analizaron alargamientos y acortamientos de la misma y d) en la región del grupo enino se analizaron sustituciones de H por F en la posición del doble enlace y disustituciones en el carbono alfa al triple enlace. En cada uno de estos compuestos se analizaron parámetros estructurales (distancias entre átomos definidos, forma y volumen molecular) y parámetros electrónicos, determinándose las formas y energías de los orbitales de frontera (HOMO y LUMO); densidad electrónica, cargas sobre los átomos más relevantes en cada situación, $q_{(\Omega)}$ y Mapas de Potencial Electroestático, MEPs.

Estos cálculos se realizaron, en primera instancia, a nivel semiempírico AM1 (Austin Model 1, 1985) [107] y el PM3 (Parametric Model 3, 1989) [108] utilizando el programa Gaussian 03 [131]. Pese a que el PM3 posee parámetros calculados a nivel *ab initio*, su utilidad en el tipo de moléculas estudiadas fue deficiente, seleccionándose el método AM1 como el más adecuado para la continuación del estudio. Los resultados de ambos métodos fueron comparados con los obtenidos a mayor nivel de cálculo empleando la Teoría del Funcional de la Densidad, con el funcional híbrido triparamétrico de Becke y el funcional de correlación de Lee, Yang y Parr, conocido como (B3LYP) [116, 117], Se utilizó el conjunto base 6-31G*.



Esquema 1: Acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo, (1), con la numeración atómica correspondiente. (Se indican los ángulos de enlace y los ángulos diedros relevantes para este trabajo)

A continuación se realizó el estudio de la molécula de feromona y los distintos análogos mediante el análisis topológico de la distribución de la densidad de carga electrónica (Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas, QTAIM, desarrollada por Bader en la Universidad de MacMaster en Canadá).

3.2.2. Cálculos semiempíricos: métodos AM1 y PM3

3.2.2.1. Estudio conformacional exploratorio del acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo.

De las distintas conformaciones moleculares del acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo (1), resulta necesario encontrar cuál/cuáles de ellas resultan esenciales para unirse al receptor de la antena. Para ello debemos analizar todas las posibilidades conformacionales.

$$E = E(\phi_1, \phi_2, \chi_1, \dots, \chi_n, \phi_3) \quad (1)$$

donde χ_1, \dots, χ_n identifican a los ángulos diedros correspondientes a las rotaciones alrededor de los enlaces $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-C}_{\text{sp}^3}$ de la cadena hidrocarbonada central.

De modo exploratorio podemos considerar el comportamiento conformacional de la feromona definido por tres ángulos torsionales φ_1 : C₂-C₁-O-C(=O), φ_2 : C₁-O-C(=O)-CH₃ y φ_3 : C₈-C₉-C₁₀-C₁₁ (**Esquema 1**). De esta manera el estudio conformacional implica el análisis de la siguiente hipersuperficie de energía potencial, (HSEP);

$$E = E(\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3). \quad (2)$$

Las reglas del Análisis Conformacional Multidimensional (Multi Configurational Dynamic Analysis, MCDA) [147] predicen tres posiciones teóricas de mínima energía que surgen de la rotación de los enlaces simples Csp³-Csp³. Éstas corresponden a $\varphi_3 \cong 60^\circ$ (*gauche +*), $\varphi_3 \cong 180^\circ$ (*anti*) y $\varphi_3 \cong 300^\circ$ (*gauche -*). En una molécula real los mínimos g+, a y g- caen dentro de un rango de valores, esto es: $0^\circ < g+ < 120^\circ$, de la misma forma $120^\circ < a < 240^\circ$ y $240^\circ < g- < 360^\circ$. De esta manera es posible particionar el problema conformacional en al menos tres SEP del tipo:

$$E^{\varphi_3(g^+)} = E(\varphi_1, \varphi_2) \quad (3)$$

$$E^{\varphi_3(a)} = E(\varphi_1, \varphi_2) \quad (4)$$

$$E^{\varphi_3(g^-)} = E(\varphi_1, \varphi_2) \quad (5)$$

donde cada ecuación representa una superficie de energía potencial bidimensional (SEP-2D) en la cual el grupo *enino* se encuentra en las tres posiciones indicadas anteriormente, $\varphi_3 = (g+, a, g-)$.

En la **Figura 13** se muestran las curvas correspondientes a las superficies transversales monodimensionales 1-D según la cual la energía potencial conformacional de la molécula varía al rotar φ_1 (Fig. 1a), φ_2 (Fig. 1b) y φ_3 (Fig. 1c) desde 0° a 360° obtenidas mediante cálculos AM1 y PM3. Cada una de estas curvas de energía potencial se obtiene variando el ángulo en cuestión cada 20° manteniendo los otros dos ángulos de torsión en 180° , sin ninguna restricción sobre los demás parámetros.

La primera curva de energía potencial, **Figura 13a**, muestra tres mínimos g+, a y g- y tres máximos a 0° , 140° y 220° respectivamente. Los valores de energía relativa para los máximos son mayores en PM3 que los obtenidos por cálculos AM1. En AM1 y PM3 la diferencia energética entre los mínimos es muy pequeña siendo ligeramente mayor en este último. Ambos métodos predicen mínimos conformacionales en g+ y g- (a 80° y 280°) de menor energía que el confórmero *anti*. Sin embargo, la diferencia energética entre los confórmeros *gauche* y *anti*, en AM1, es mínima y puede considerarse despreciable.

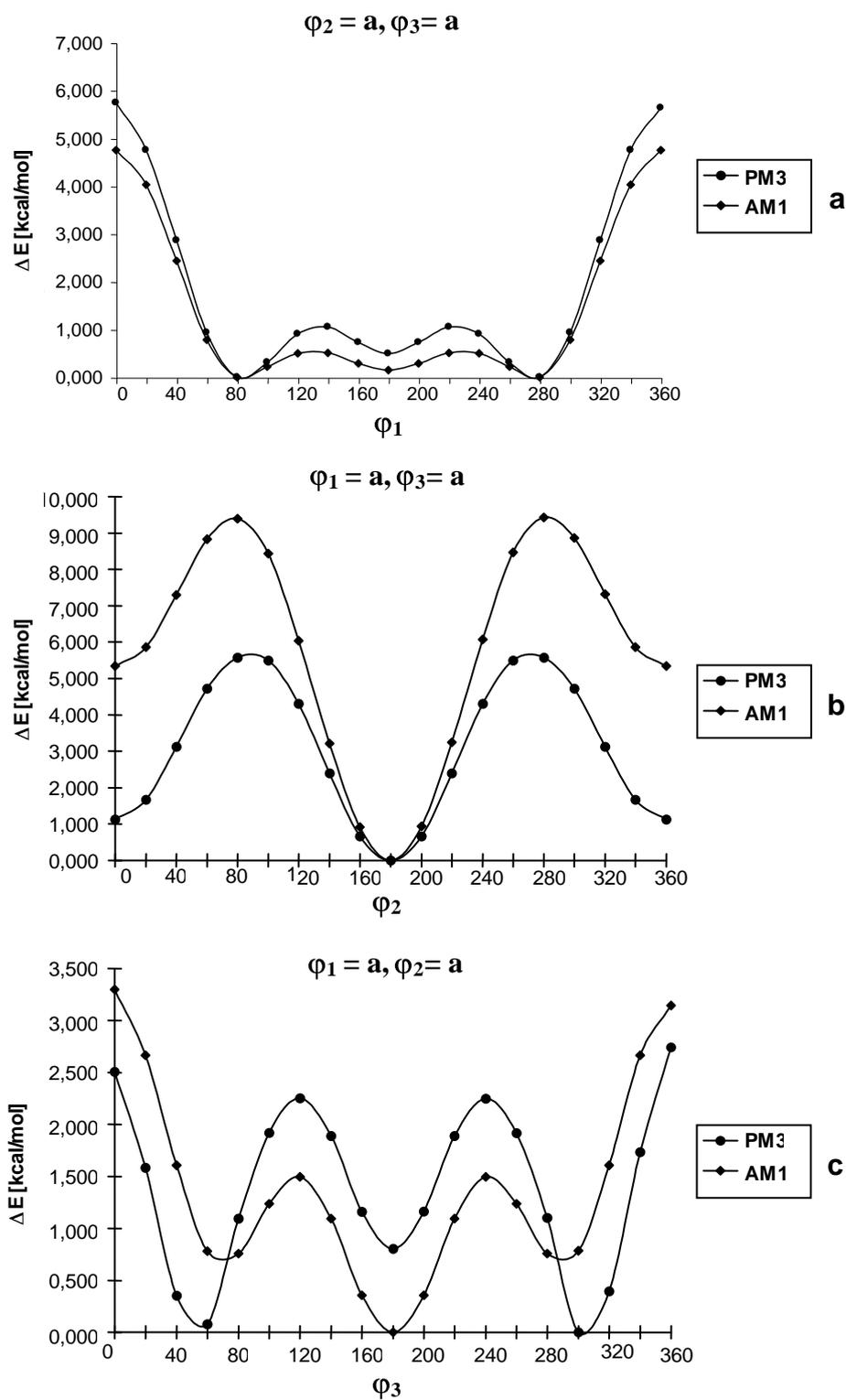


Figura 13: Curvas de energía potencial, 1-D, obtenidas al rotar ϕ_1 (Fig. 1a), ϕ_2 (Fig. 1b) y ϕ_3 (Fig. 1c) desde 0° a 360° , cada 20° sin restricciones en los demás parámetros, obtenidas por cálculos AM1 y PM3.

La **Figura 13b** corresponde a la rotación del grupo acetato, $C_{sp^2}-O_{sp^3}$. Muestra el comportamiento de una típica curva bimodal con dos mínimos y dos máximos; los mínimos localizados a 0° (*syn*) y 180° (*anti*) siendo este último de menor energía. Ambos métodos coinciden en la posición de los mínimos y máximos, pero el método AM1 muestra mayor diferencia de energía entre los mínimos conformacionales, *syn* y *anti* (5,3 kcal/mol en AM1 vs 1,2 kcal/mol en PM3) como así también entre los máximos (*g+* y *g-*) y el mínimo energético *anti*.

En la **Figura 13c** se muestra el comportamiento conformacional de la molécula al rotar el enlace C_9-C_{10} adyacente al grupo enino ($-C_{11}\equiv C_{12}-C_{13}=C_{14}-$), manteniendo los ángulos φ_1 y φ_2 en 180° . Los cálculos AM1 muestran los tres mínimos *g+*, *a* y *g-*, el mínimo global corresponde a $\varphi_3 = 180^\circ$. El método PM3 también indica tres posiciones de mínima energía pero los conformeros *g+* y *g-* son más estables que el conformero *a*.

En el método AM1 los valores correspondientes a los máximos energéticos a 0° muestran valores más altos que los máximos localizados en 120° y 240° , sin embargo, el método PM3 predice mayores valores de energía relativa en estas posiciones, con menores diferencias energéticas entre los máximos. Por este método los mínimos *g+* y *g-* están ligeramente desplazados ($\approx +70^\circ$ y -70° respectivamente).

En las **Figuras 14, 15 y 16** se muestran las superficies de energía potencial conformacional, SEP-2D, obtenida por cálculos AM1.

Estos mapas permiten visualizar el comportamiento conformacional de la molécula cuando sus ordenamientos espaciales están fundamentalmente definidos por dos rotaciones [150]. El barrido de φ_1 vs. φ_2 (cada 20°) manteniendo φ_3 en 180° (ver **Figura 14**), optimizando todos los demás parámetros, muestra tres mínimos conformacionales. Las restantes dos superficies para φ_3 en 60° y 300° son muy similares (gráficas no incluidas).

Estos mínimos fueron confirmados mediante cálculos realizados con optimización de todos los parámetros geométricos (ver **Tabla 1**).

De igual modo, en las **Figuras 15 y 16** se muestran las superficies de energía potencial conformacional, SEP-2D, totalmente relajadas, obtenidas por cálculos AM1 para los barridos de φ_2 vs. φ_3 manteniendo φ_1 en *anti* y φ_1 vs. φ_3 manteniendo φ_2 en *anti*, respectivamente.

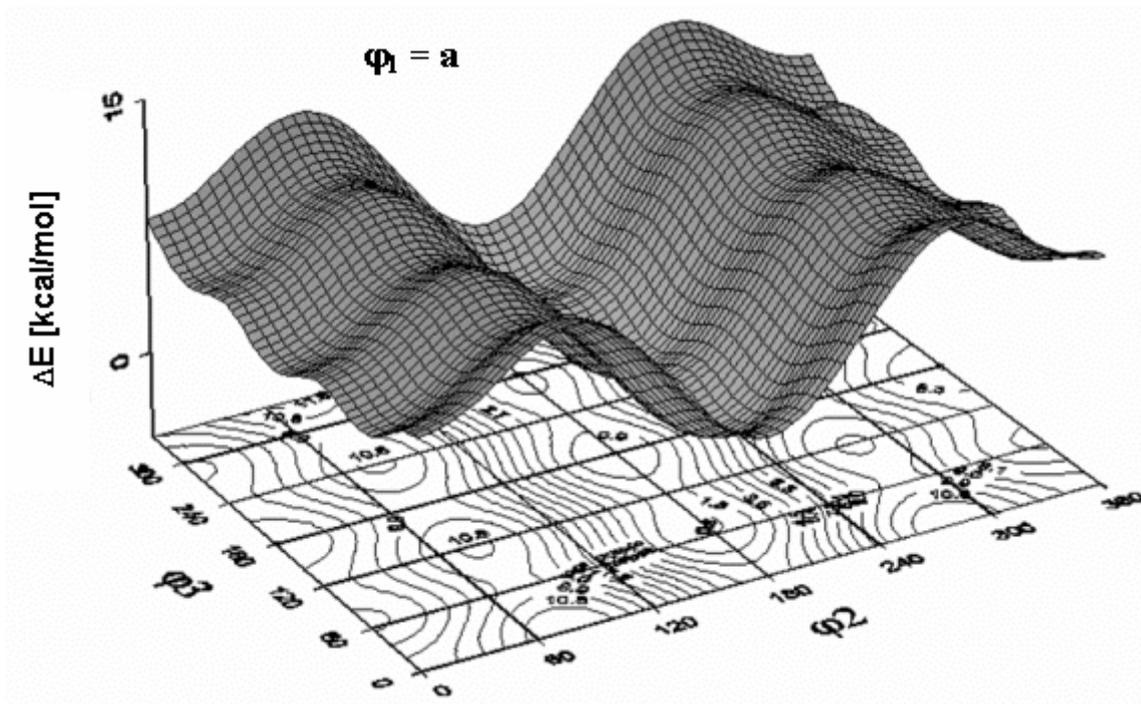


Figura 15 Superficie de energía potencial SEP-2D obtenida mediante cálculos AM1 variando φ_2 vs. φ_3 cada 20° para $\varphi_1 = 180^\circ$. Vista tridimensional de la SEP. Los mínimos se marcan en tonos claros y los máximos en tonos oscuros. En la parte inferior se muestra el mapa de contorno.

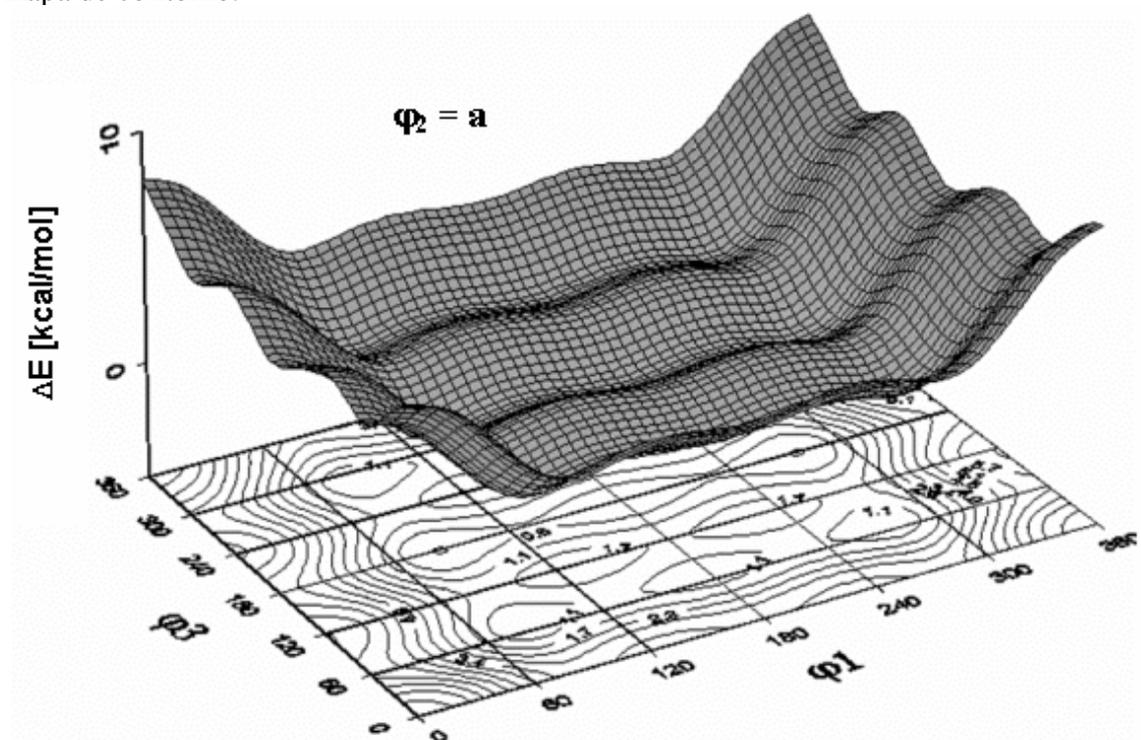


Figura 16 Superficie de energía potencial SEP-2D obtenida mediante cálculos AM1 variando φ_1 vs. φ_3 cada 20° para $\varphi_2 = 180^\circ$. Vista tridimensional de la SEP. Los mínimos se marcan en tonos claros y los máximos en tonos oscuros. En la parte inferior se muestra el mapa de contorno.

Tabla 1: Conformaciones^{a)} del acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo obtenidas mediante cálculos AM1 por optimización total^{b)}

N°	Conform. C _T → (C _O)	ΔE (kcal/mol)			
		φ ₁ (°)	φ ₂ (°)	φ ₃ (°)	
1	g+ g+ g+	86,87	6,47	70,10	6,369
2	g+ a g+	81,91	179,86	70,30	0,833
3	g+ g- g+ 3→ (2)	81,89	180,03	70,27	0,677
4	a g+ g+	181,37	0,17	70,16	6,696
5	a a g+	180,50	180,04	70,20	1,477
6	a g- g+ 6→ (4)	181,34	0,18	70,12	6,695
7	g- g+ g+ 7→ (8)	-98,30	179,75	70,27	1,514
8	g- a g+	-81,91	179,98	70,22	0,689
9	g- g- g+	-86,87	-6,47	70,18	6,199
10	g+ g+ a	86,88	6,54	180,06	5,544
11	g+ a a	81,83	179,93	179,93	0,000
12	g+ g- a 12→ (10)	86,90	6,50	180,09	5,544
13	a g+ a	181,30	0,20	180,11	6,025
14	a a a	180,51	180,00	180,00	0,673
15	a g- a 15→ (13)	181,29	0,17	180,10	6,025
16	g- g+ a 16→ (18)	-87,35	-5,69	179,94	5,550
17	g- a a	-81,86	180,18	180,04	0,023
18	g- g- a	-86,84	-6,57	179,87	5,544
19	g+ g+ g-	86,85	6,49	-70,14	6,199
20	g+ a g-	81,97	179,92	-70,26	0,689
21	g+ g- g- 21→ (20)	81,90	180,00	-70,25	0,689
22	a g+ g-	181,30	0,19	-70,28	6,665
23	a a g-	180,47	179,98	-70,24	1,324
24	a g- g- 24→ (22)	181,40	0,19	-70,29	6,665
25	g- g+ g- 25→ (26)	-81,84	179,93	-67,50	0,541
26	g- a g-	-81,90	179,97	-70,31	0,677
27	g- g- g-	-86,85	-6,49	-70,06	6,213

^{a)} C_T conformación teórica de partida; (C_O) conformación optimizada, entre paréntesis se indican las conformaciones alcanzadas por aquellas que no corresponden a mínimos energéticos, tras el proceso de optimización.

^{b)} Se indican también los valores optimizados de los ángulos torsionales y las energías relativas.

En la **Tabla 1** se muestran los valores que adoptan los ángulos torsionales φ₁, φ₂, φ₃ tras el proceso de optimización total realizado con el método AM1 sobre todos los parámetros geométricos. También se muestran las energías relativas, en kcal/mol, para las distintas conformaciones teóricas (las 27 conformaciones de partida se muestran en la segunda columna). En la tercera columna y con una flecha se indican las conformaciones alcanzadas tras el proceso de optimización total.

De las 27 conformaciones teóricas de partida, que resultan de considerar tres ángulos torsionales φ_1 , φ_2 , φ_3 y tres posibles posiciones para cada uno de ellos, solo se obtienen 18 mínimos energéticos conformacionales, notándose claramente que los valores de los ángulos de torsión para φ_2 , en las posiciones de partida g- y g+, al ser optimizados resultan cercanos a 0° (entre $-6,57^\circ$ y $6,54^\circ$). En la **Tabla 1** se observa también que, de acuerdo a lo esperado, para $\varphi_2 = g^-$, en 6 de las 9 conformaciones de partida no se encuentran mínimos conformacionales.

Los cálculos AM1 revelan que las conformaciones de menor energía son las (g+, a, a) y (g- a, a) esta última presenta una diferencia energética poco significativa (0,02 kcal/mol). Los resultados obtenidos para φ_1 están en concordancia con lo observado en la **Figura 13a** donde las posiciones g+ y g- muestran el mismo valor energético.

Un trabajo similar se realizó con el método PM3, los respectivos comportamientos se muestran en las superficies de energía potencial tridimensional, SEP-2D, **Figuras 17, 18 y 19** y **Tabla 2**.

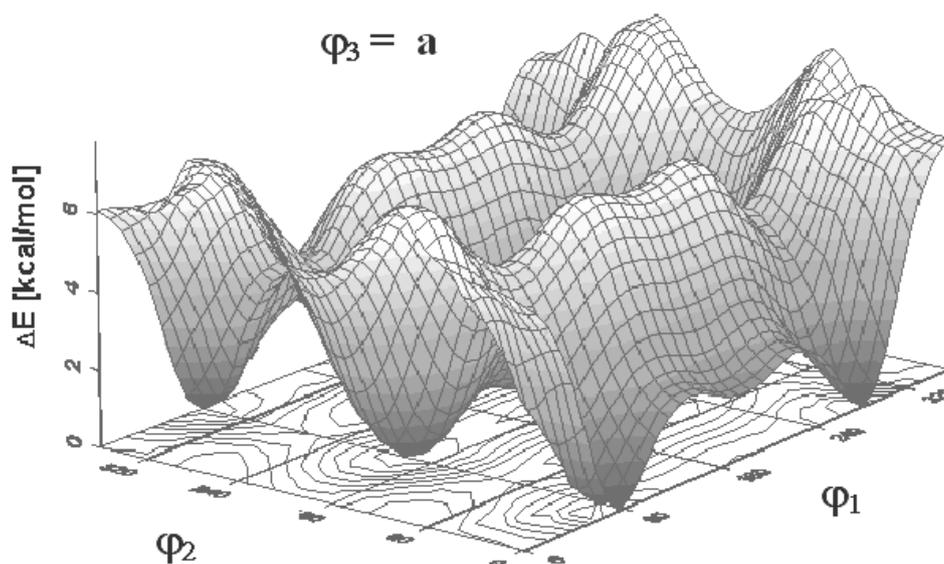


Figura 17 Superficie de energía potencial SEP-2D obtenida mediante cálculos PM3 variando φ_1 vs. φ_2 cada 20° para $\varphi_3 = 180^\circ$. Vista tridimensional de la SEP. Los mínimos se marcan en tonos oscuros y los máximos en tonos claros. En la parte inferior de los gráficos se muestran los respectivos mapas de contorno.

En las **Figuras 17 y 18** se observan claramente los 6 mínimos en las cercanías a 0° y 180° de φ_2 , donde a diferencia de los resultados obtenidos por cálculos AM1 los mínimos

energéticos se producen en *syn* (0°) y en la **Figura 19** se observan los 9 mínimos esperados, muy similares a los hallados por método AM1.

En la **Tabla 2** se muestran los valores que adoptan los ángulos torsionales φ_1 , φ_2 , φ_3 luego del proceso de optimización total, realizado con el método PM3, sobre todos los parámetros geométricos. También se muestran las energías relativas, en kcal/mol, para las distintas conformaciones teóricas (las 27 conformaciones de partida se muestran en la segunda columna). En la tercera columna, con una flecha, se indican las conformaciones alcanzadas luego del proceso de optimización total.

Se observa claramente que los valores de los ángulos de torsión para φ_2 , en las posiciones de partida *g-* y *g+*, al ser optimizados resultan cercanos a 0° (entre $-3,34^\circ$ y $3,42^\circ$).

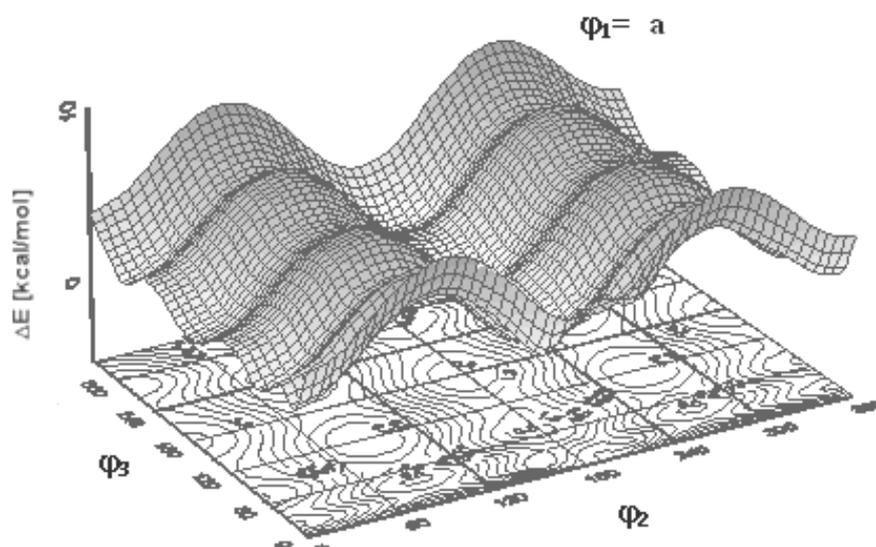


Figura 18 Superficie de energía potencial SEP-2D obtenida mediante cálculos PM3 variando φ_2 vs. φ_3 cada 20° para $\varphi_1 = 180^\circ$. Vista tridimensional de la SEP. Los mínimos se marcan en tonos claros y los máximos en tonos oscuros. En la parte inferior se muestra el mapa de contorno.

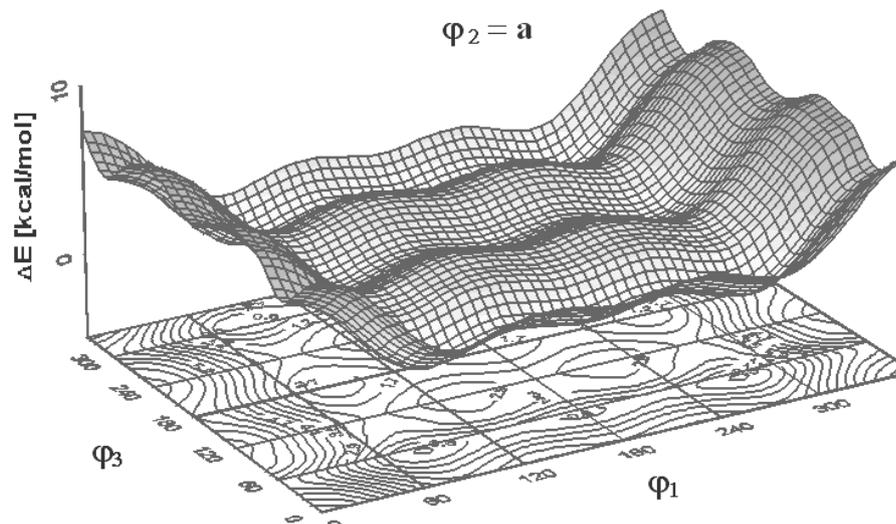


Figura 19 Superficie de energía potencial SEP-2D obtenida mediante cálculos PM3 variando φ_1 vs. φ_3 cada 20° para $\varphi_2 = 180^\circ$. Vista tridimensional de la SEP. Los mínimos se marcan en tonos claros y los máximos en tonos oscuros. En la parte inferior se muestra el mapa de contorno.

Tabla 2: Conformaciones^{a)} del acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo obtenidas mediante cálculos PM3 por optimización total^{b)}

Nº	Conformac.	C _T → (C _O)	φ ₁ (°)	φ ₂ (°)	φ ₃ (°)	ΔHf. (kcal/mol)	ΔΔHf(kcal/mol)
1	g+g+g+		87,33	2,99	69,49	-87,210	1,975
2	g+a g+		82,83	180,40	69,62	-87,631	1,554
3	g+g-g+		75,77	-0,40	54,64	-89,185	0,000
4	a g+g+		-132,10	-1,43	53,25	-88,498	0,622
5	a a g+		181,15	179,93	69,58	-86,270	2,915
6	a g-g+		150,96	-0,61	69,52	-85,450	3,735
7	g-g+g+		-75,38	-0,01	54,26	-89,178	0,007
8	g-a g+		-82,88	179,61	69,54	-87,622	1,563
9	g-g-g+		-88,01	-2,25	53,39	-88,559	0,626
10	g+g+a		87,37	2,98	179,56	-87,718	1,467
11	g+ a a		82,84	180,32	179,96	-88,100	1,085
12	g+g- a	12 → (10)	87,38	2,99	179,50	-87,718	1,467
13	a g+ a		-129,44	-3,34	179,47	-86,979	2,206
14	a a a		179,80	180,11	179,40	-87,132	2,053
15	a g- a		151,30	-0,65	180,12	-85,927	3,258
16	g- g+a		-75,82	0,49	179,73	-88,287	0,898
17	g- a a		-82,96	180,04	-179,95	-87,742	1,443
18	g-g- a		-87,38	-3,00	179,94	-87,432	1,753
19	g+g+g-		87,49	2,87	-54,47	-88,612	0,573
20	g+a g-		82,88	180,41	-69,52	-87,622	1,563
21	g+g-g-		76,13	-1,17	-69,53	-87,789	1,396
22	a g+g-		-182,24	-3,33	-54,71	-87,877	1,308
23	a a g-		181,29	179,91	-69,56	-86,614	2,571
24	a g-g-		179,96	3,42	-53,36	-88,016	1,169
25	g-g+g-		-75,84	0,60	-54,53	-89,185	0,000
26	g-a g-		-82,86	179,68	-54,70	-89,036	0,149
27	g-g-g-		-87,45	-2,77	-53,27	-88,566	0,619

^{a)} C_T conformación teórica de partida; (C_O) conformación optimizada. Entre paréntesis se indican las conformaciones alcanzadas por aquellas que no corresponden a un mínimo energético, durante el procedimiento de optimización.

^{b)} Se indican también los valores optimizados de los ángulos torsionales y las energías relativas.

Los cálculos PM3 revelan que las conformaciones de menor energía son las (g+, syn, g+) y (g-, syn, g-).

A efectos de realizar el estudio exploratorio sobre la estructura molecular del acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo y sus análogos, los cálculos de parámetros estructurales y electrónicos y mapas tridimensionales de potencial electrostático molecular se realizaron con el método AM1.

3.2.2.2. Cálculo de parámetros estructurales y electrónicos del acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo y sus análogos.

Análogos con modificaciones en el grupo polar. Después de realizados los cálculos teóricos para determinar las conformaciones de mínima energía de la feromona natural, acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo, se estudió el efecto de la sustitución de algunos átomos y grupos de átomos en el extremo polar de la molécula. Se realizaron cálculos de parámetros estructurales y electrónicos, sobre las geometrías totalmente optimizadas por cálculos AM1, para la feromona **1** y los análogos del extremo polar de la molécula resultantes de reemplazar el CH₃ por H y C₂H₅, compuestos **2** y **3**, y el H del CH₃ del grupo acetato por halógenos (flúor y cloro), compuestos **4**, **6**, **7** y **9**.

Para analizar los efectos estereo-electrónicos que definen la complementariedad entre el compuesto activo y el receptor de la feromona, las cargas atómicas y la densidad de carga electrónica molecular fueron calculadas siguiendo el análisis poblacional de Mulliken, (Mulliken, 1962), tal como se encuentra implementado en el programa Gaussian 03 [131]. Las isosuperficies obtenidas por cálculos AM1, a un valor de 0,002 u.a., fueron representadas para la feromona y sus análogos (**Figura 20**); a este valor de corte, los mapas de densidad electrónica total (MDCT) dan cuenta de la forma de los compuestos estudiados. Se observa claramente que el reemplazo de H por F no modifica la forma ni los parámetros estructurales de los compuestos **7** y **9** frente a la feromona **1**; sin embargo, la abrupta disminución de la actividad feromonal (del 78% - 79% en el mono y trisustituido, respectivamente) debe corresponderse con las diferentes distribuciones electrónicas que se observan en estos compuestos.

Muchos descriptores reflejan propiedades moleculares simples y, por tanto, pueden dar una idea de la naturaleza fisicoquímica de la actividad biológica que se examina.

En la **Figura 21** se muestran los mapas tridimensionales de potencial electrostático molecular sobre la isosuperficie de van der Waals (isodensidad 0,001 e/u.a.³), con un código de colores del rojo (-0,06930 u.a.) al azul (+0,03377 u.a.) en la molécula de feromona, el acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo (**1**) y sus análogos (**2**, **3**, **4**, **6**, **7** y **9**) con el método semiempírico AM1, empleando el programa GAUSSIAN 03. El potencial electrostático, es por definición, la energía de interacción de un punto de carga positiva con los núcleos y electrones de una molécula. El potencial electrostático da una medida representativa de la distribución de carga molecular total donde el rojo indica las atracciones más fuertes y el azul

las más fuertes repulsiones. Las regiones $V(r)$ negativas generalmente se asocian a pares libres de átomos electronegativos y a los electrones p de los hidrocarburos insaturados.

Se identifican claramente los átomos de oxígeno del grupo acetato así como también el triple enlace acetilénico en uno y otro extremo de la feromona.

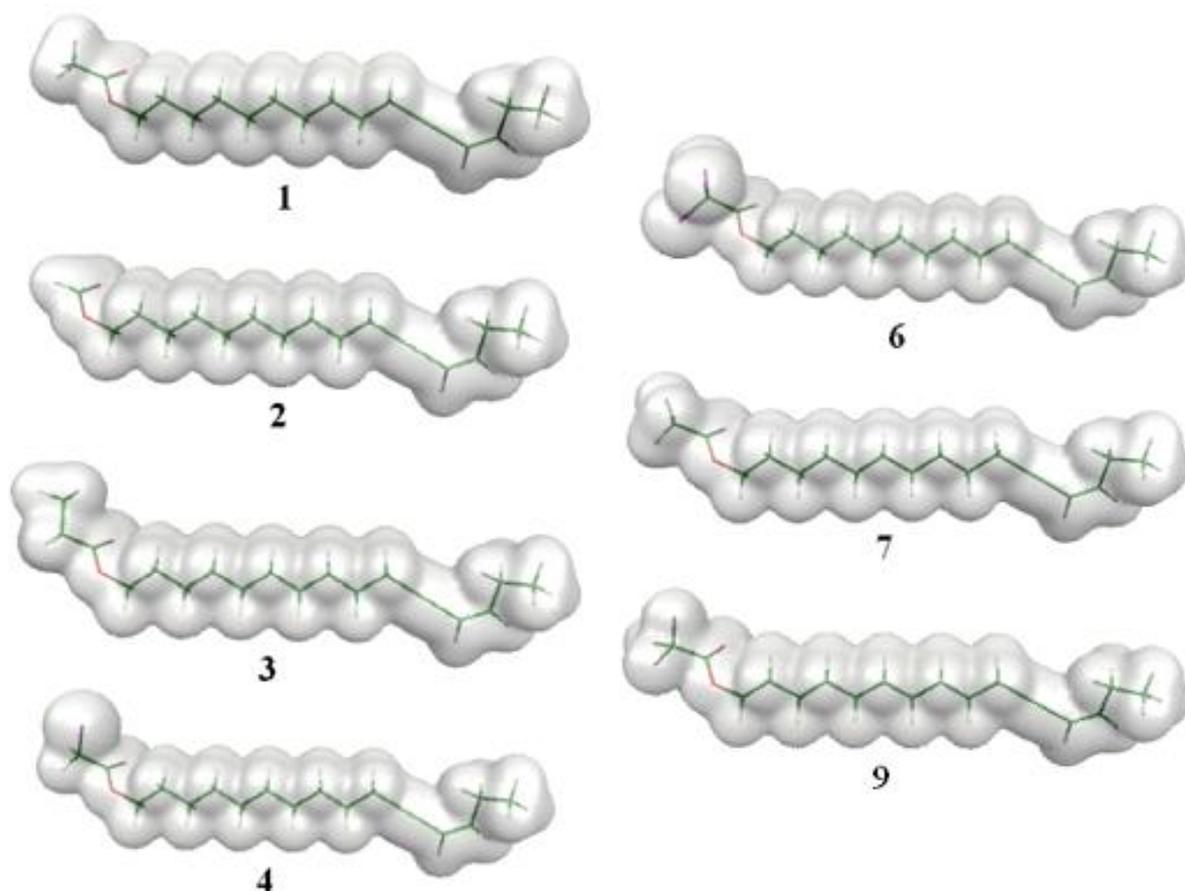


Figura 20. Mapas de densidad electrónica total (MDCT) obtenidos para la conformación (g+,a,a) del acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo, (1), obtenida por optimización total, con el método AM1 y sus análogos (2, 3, 4, 6, 7 y 9). La isosuperficie a un valor de corte de 0,002 u.a. permite visualizar la forma de estos compuestos.

Los análogos formiato y propionato, análogos 2 y 3, sufren disminución de la actividad biológica, ocasionándose mayor pérdida de actividad en el primero debido a la ausencia de efecto +I producida por el grupo metilo, además de la marcada disminución de tamaño de esta molécula.

El reemplazo isostérico de H por halógenos en el extremo polar de la molécula de feromona produce cambios sustanciales en la distribución electrónica, resultando una gran

disminución de la actividad biológica, esta disminución es más marcada en los análogos clorados, -de mayor tamaño- indicando la confluencia de factores estructurales y electrónicos.

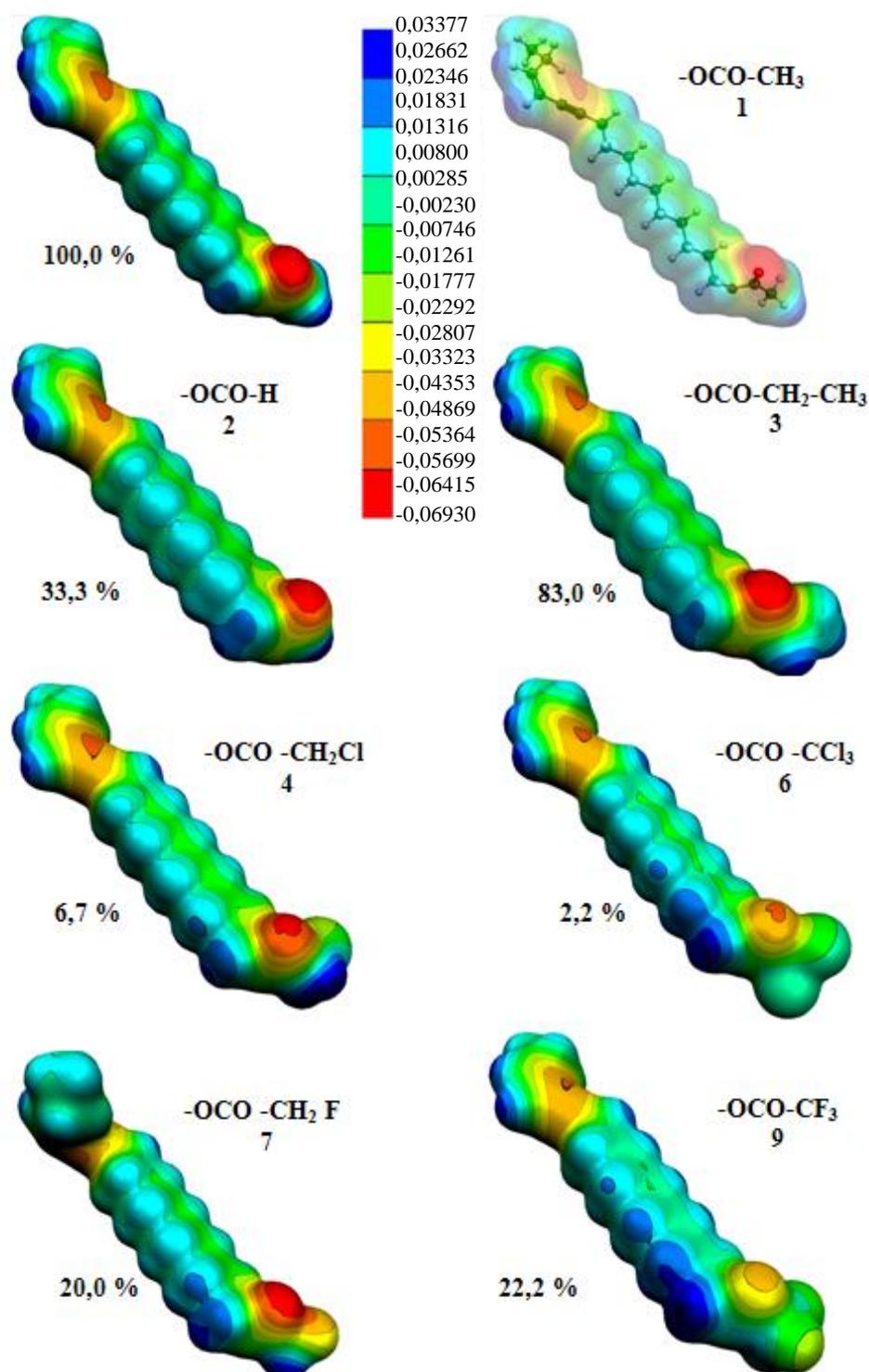


Figura 21: Mapa de potencial electrostático (MEP) de la feromona 1 y de los análogos 2, 3, 4, 6, 7 y 9. Se indica el potencial electrostático con un código de colores desde el rojo (-0,0693u.a.) al azul (+0,03377 u.a.). Los valores porcentuales corresponden a la actividad biológica determinadas por EAG. La estructura con el 100,0 % de actividad corresponde a la feromona.

En la **Tabla 3** se muestran algunos parámetros estructurales para la feromona y los compuestos **2, 3, 4, 6, 7 y 9**, obtenidos por cálculos AM1, sobre geometrías totalmente optimizadas. éstos son: distancias entre los átomos no enlazados, C₁₄ –C(=O); volumen molecular; los ángulos diedros φ_1 , φ_2 , φ_3 y los ángulos de enlace A₁ y A₂. (ver **Esquema 1**). Observando esta tabla es evidente que en los compuestos estudiados las diferencias estructurales no se relacionan significativamente con la actividad biológica. Las distancias entre C₁₄ y el carbono del grupo carbonilo, y los ángulos dihedros φ_1 , φ_2 y φ_3 no muestran grandes diferencias entre los compuestos **1-7**.

Tabla 3: Parámetros estructurales para los compuestos 1-4, 6, 7 y 9^{a)} obtenidos a través de cálculos AM1.

Análogo	D(C ₁₄ –C(=O)) ^{b)}	φ_1 (°)	φ_2 (°)	φ_3 (°)	A ₁ (°)	A ₂ (°)
1	17,713	81,83	179,93	179,93	118,76	118,03
2	17,712	81,95	179,80	179,94	119,93	118,49
3	17,927	81,94	178,69	179,93	118,71	118,03
4	17,696	80,65	180,87	179,93	119,57	117,87
6	17,694	80,58	180,20	179,94	119,86	117,47
7	17,710	81,43	179,95	179,95	119,71	117,75
9	17,684	80,30	180,35	179,95	122,74	117,54

^{a)} Los ángulos diedros φ_1 , φ_2 , φ_3 y los ángulos de unión A₁ y A₂ se muestran en el Esquema 1, pag.59

^{b)} Se expresan en (Å)

Tabla 4: Parámetros electrónicos calculados a nivel AM1 y datos experimentales de la actividad biológica determinada en EAG de los compuestos 1-4, 6, 7 y 9

Análogo	Act. Biol. ^{a)}	CARGAS			HOMO	LUMO	$\Delta H-L $	HOMO-1	LUMO+1	
		%	C(=O)	O(=C)	-O-	C ₁	E(eV)	E(eV)	E(eV)	E(eV)
1	100,0	0,344	-0,388	-0,327	-0,103	-9,163	0,524	9,687	-10,346	1,136
2	33,3	0,245	-0,388	-0,335	-0,106	-9,170	0,518	9,688	-10,354	1,130
3	83,0	0,346	-0,386	-0,328	-0,103	-9,162	0,525	9,687	-10,345	1,183
4	6,7	0,346	-0,362	-0,317	-0,104	-9,168	0,293	9,461	-10,353	0,519
6	2,2	0,359	-0,327	-0,296	-0,105	-9,187	-0,684	8,503	-10,376	-0,284
7	20,0	0,312	-0,353	-0,327	-0,102	-9,177	0,511	9,788	-10,363	0,820
9	22,2	0,324	-0,314	-0,289	-0,108	-9,203	0,055	9,258	-10,394	0,125

Las cargas (q) se expresan en unidades atómicas (u.a.)

^{a)} Tomadas de las referencias [13, 155].

En la **Tabla 4** se muestran las cargas atómicas calculadas sobre átomos seleccionados en la región polar; las energías de los orbitales de frontera HOMO y LUMO y sus orbitales

moleculares contiguos HOMO-1 y LUMO+1, así como también la diferencia entre las energías orbitales HOMO-LUMO, todas ellas obtenidas por cálculos AM1. También se muestra en la mencionada tabla la actividad biológica de la feromona y sus análogos, tomada de Camps y col. [13, 155]. La actividad biológica consignada corresponde a bioensayos efectuados sobre la antena de machos adultos en electroantenograma, EAG, según la técnica descrita previamente [48].

Con E_{HOMO} se representa la energía HOMO, que es la energía del orbital molecular ocupado más alto, mientras que E_{LUMO} es la energía del orbital molecular desocupado más bajo. Éstos fueron seleccionados como parámetros electrónicos a calcular. La mayor E_{HOMO} corresponde a la mayor capacidad donante de electrones y la menor E_{LUMO} a la menor resistencia a aceptar electrones. Estas variables son interpretadas como una medida de la estabilidad y de la reactividad molecular. A medida que E_{LUMO} disminuye (relativo a otras moléculas), la molécula es menos estable y más reactiva. Para la E_{HOMO} , la situación es la opuesta. En los derivados fluorados se puede ver que la energía del orbital HOMO se desplaza hacia valores negativos con escasa variación en el resto de los derivados. La energía del orbital HOMO-1 no muestra variaciones significativas mientras que se encontraron grandes variaciones en la energía de los orbitales LUMO y LUMO+1. En los análogos donde el grupo metilo es reemplazado por el grupo etilo (análogo **3**) y por el átomo de hidrógeno (análogo **2**), la energía orbital y la diferencia de energías entre HOMO y LUMO muestran valores similares, pero puede observarse claramente que el valor de $\Delta |H-L|$ es menor en los derivados halogenados **6** y **9**.

En las **Figuras 22, 23 y 24** se muestran los orbitales moleculares LUMO, LUMO-1 y HOMO+1 en la feromona y análogos modificados en el extremo polar.

Tanto en la feromona como en los análogos estudiados, el HOMO muestra contribuciones provenientes de los átomos de la región del doble y triple enlace; sus contribuciones son muy similares y por ello no se muestran en este trabajo.

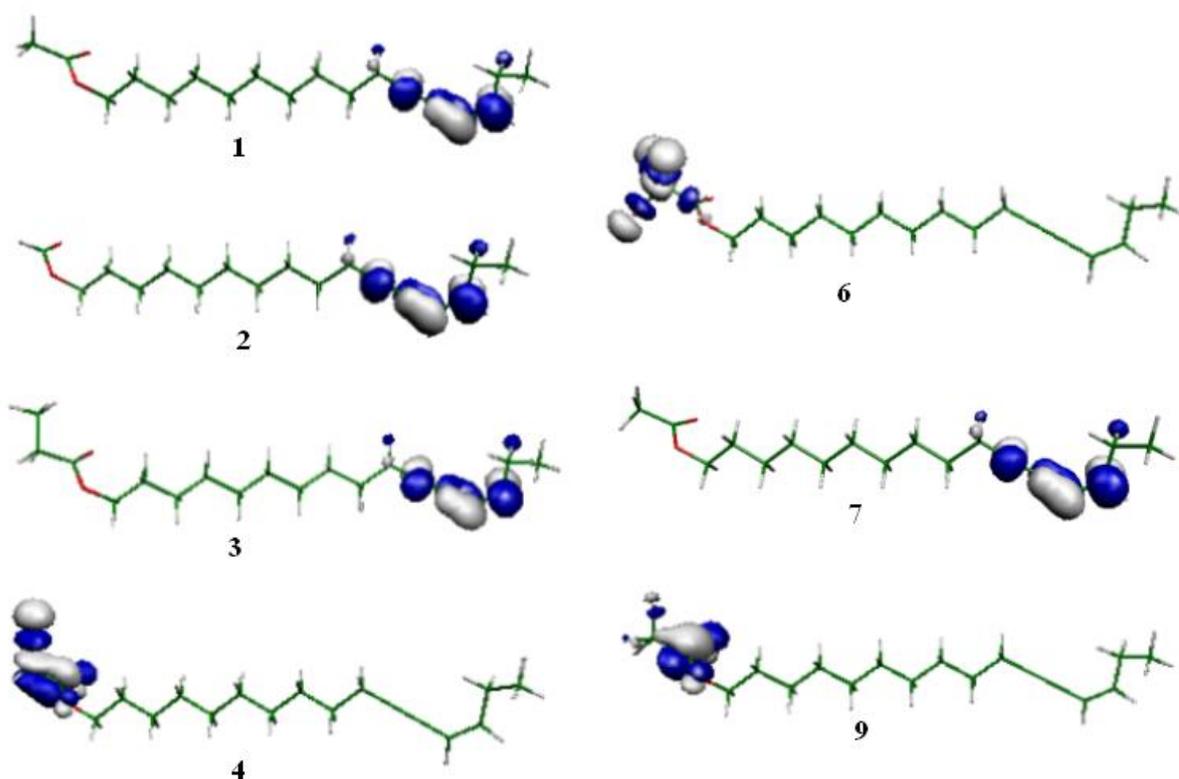


Figura 22: Funciones de onda correspondientes al orbital molecular vacante de menor energía, LUMO, (isosuperficies a 0,05 u.a.) en los compuestos **1-4, 6, 7 y 9**

En la **Figura 22** se muestra la forma de los LUMO 3D de los análogos **1-4, 6, 7 y 9**. Por ejemplo, la densidad electrónica del LUMO en un átomo es una medida de la reactividad relativa de ese átomo dentro de la molécula. En los compuestos monocloro **4**, tricloro **6** y trifluoro **9** puede observarse que las contribuciones atómicas al LUMO provienen de los átomos de la región polar de la molécula (grupo acetato modificado), en cambio en el resto de los compuestos este orbital molecular (OM) se centra sobre los átomos de la región del doble y triple enlace (**Figura 22**).

En el compuesto **4** se observa una contribución mayor (dada por el valor de los coeficientes de los OAs en los OMs) del átomo de carbono, Csp^3 , del CH_2Cl y el orbital p_y del cloro, con menor contribución de los OAs centrados en el otro átomo de carbono, Csp^2 , y los dos oxígenos.

Además, los OAs centrados sobre los tres átomos de cloro y sobre el átomo de carbono en el grupo CCl_3 contribuyen principalmente al LUMO del derivado triclorado **6**, con pequeñas contribuciones de los OAs del carbono del grupo $C=O$ y del oxígeno del oxiester. En contraposición, los OAs de los átomos de flúor contribuyen fuertemente al LUMO del

derivado trifluorado. Se observa que para este compuesto la mayor contribución proviene de los AOs centrados sobre los átomos de carbono y oxígeno.

Por otra parte, LUMO+1 está localizado en la región polar excepto para el derivado monoclorado **4** (**Figura 23**). Las mayores diferencias en los LUMO+1 se han encontrado en los derivados trihalogenados **9** y **6**, al mismo tiempo que son muy diferentes uno de otro muestran grandes variaciones con respecto al LUMO+1 de la feromona **1**. El compuesto **6** muestra contribuciones comparables de los dos átomos de cloro y de los dos átomos de carbono, seguido por una pequeña contribución de los OAs de los dos átomos de oxígeno, mientras que el LUMO+1 en el compuesto **9** presenta grandes contribuciones de los carbonos y menor de los OAs correspondiente a los átomos de oxígeno y flúor.

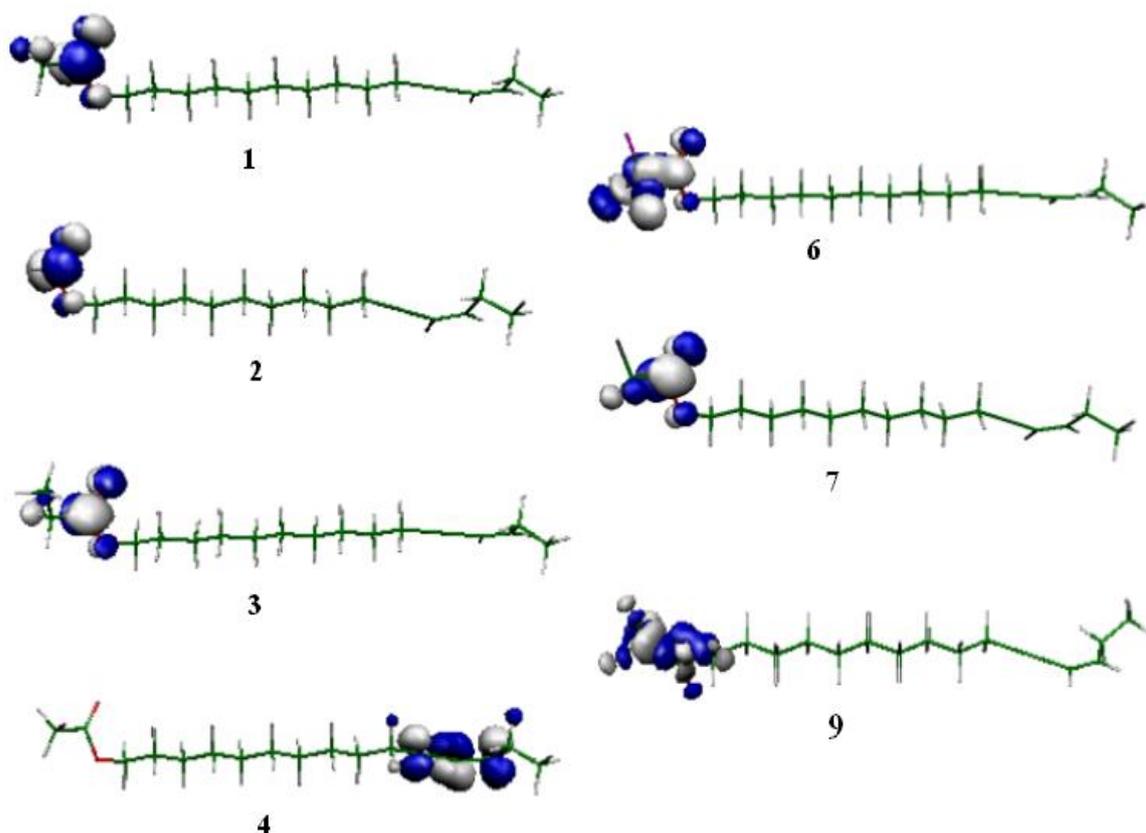


Figura 23: Funciones de onda correspondientes al orbital molecular vacante subsiguiente al de menor energía, LUMO+1, (isosuperficies a 0,05 u.a.) en los compuestos **1-4, 6, 7 y 9**.

Dado que las energías de los HOMO y LUMO y sus orbitales vecinos están relacionados con la reactividad, podemos decir que los compuestos halogenados presentan mayores diferencias que los análogos modificados por el reemplazo de metilo por hidrógeno y por etilo en la región polar de la molécula.

El análogo de la feromona (compuesto **1**) que muestra mayor actividad de esta serie de compuestos es el derivado **3** (86,7%), donde el H del grupo metilo se sustituye por un metilo, formando un grupo etilo de mayor volumen. La diferencia de energías entre HOMO y LUMO en los compuestos **1** y **3** es cero y entre **1** y **2** es muy similar ($\Delta|H-L|_2 - \Delta|H-L|_1 = -0,001$ eV), en contraposición al análogo triclorado **6**, que tiene la menor actividad biológica con un descenso en $\Delta|H-L|_6 = 8,503$ eV; siendo la diferencia de energía entre los compuestos **1** y **6** de 1,184 eV.

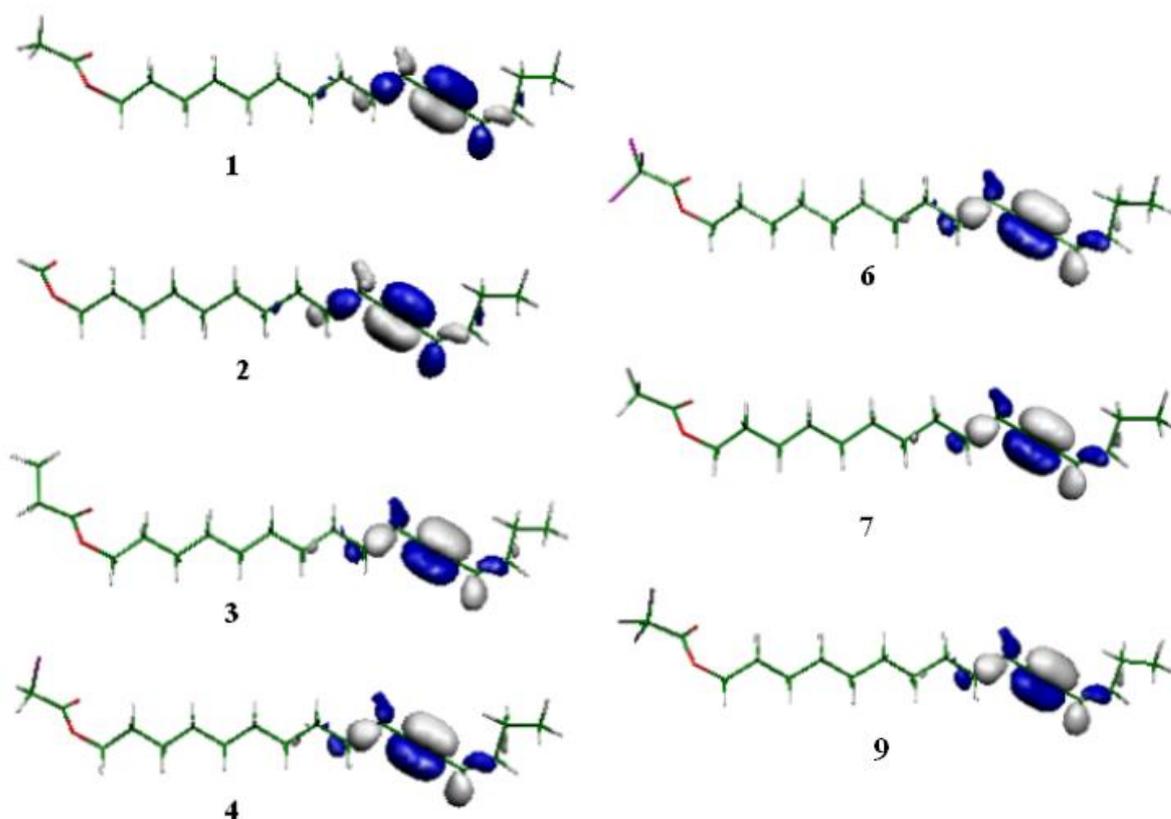


Figura 24: Funciones de onda correspondientes al orbital molecular ocupado anterior al de mayor energía, HOMO-1, (isosuperficies a 0,05 u.a.) en los compuestos **1-4**, **6**, **7** y **9**.

Por otra parte, en los átomos de oxígeno del grupo carbonílico y alcoólico de los diferentes compuestos aquí estudiados se localizan las mayores concentraciones de carga negativa y se asume que estos átomos serán los sitios preferidos para un ataque electrofílico. El valor de las cargas sobre los átomos de la región polar de la molécula muestra el efecto del reemplazo del hidrógeno por átomos electronegativos. El efecto de los halógenos resulta en un descenso de la carga negativa de los átomos de oxígeno del grupo carbonilo (**ver Tabla 4**).

Este efecto no es tan marcado en el átomo de oxígeno del grupo alcoílico, sin embargo puede observarse un descenso en la carga sobre ese oxígeno para los derivados trifluoro y tricloro.

En la **Tabla 4** puede verse que la carga atómica sobre el átomo de oxígeno muestra las mayores variaciones en los análogos **9, 6, 7 y 4** con descensos de 0,074 u.a., 0,061 u.a., 0,035 u.a. y 0,026 u.a., respectivamente, respecto de la feromona. Los resultados muestran que compuestos con sustituyentes atractores de electrones (análogos **4, 6, 7 y 9**) toman densidad electrónica de los dos átomos de oxígeno y este hecho produce una importante disminución en el valor de la carga; sin embargo, nótese que, como se expresó antes, el descenso de la carga atómica es más notable en el oxígeno del grupo carbonilo. También, debido a su mayor electronegatividad, los átomos de flúor producen un efecto mayor que los átomos de cloro.

En resumen, los resultados obtenidos muestran que la actividad biológica está fuertemente relacionada a la distribución electrónica en el grupo acilo.

Por otro lado, no se debe perder de vista que hay un aumento en el tamaño de los sustituyentes cuando se reemplaza grupos metilos por etilos -comparable al reemplazo de tres átomos de hidrógeno del metilo por un átomo de cloro- y que no hay cambios electrónicos significativos entre **1 y 3** que expliquen la disminución en la actividad biológica (del orden del 15 %) con respecto a la feromona. Es razonable pensar que el tamaño del derivado clorado debería contribuir a producir un mayor descenso de la actividad biológica que la observada en el derivado fluorado. En consecuencia, es necesario considerar que el tamaño de los átomos de cloro debería ser también un factor adicional en relación a la actividad biológica de ese compuesto.

En el extremo polar se realizaron también reemplazos de los átomos de oxígeno por azufre para dar los análogos **11, 12 y 13**. Los mapas tridimensionales de potencial electrostático molecular (MEPs), realizados en las mismas condiciones indicadas previamente desde dos posiciones diferentes, se muestran en la **Figura 25**.

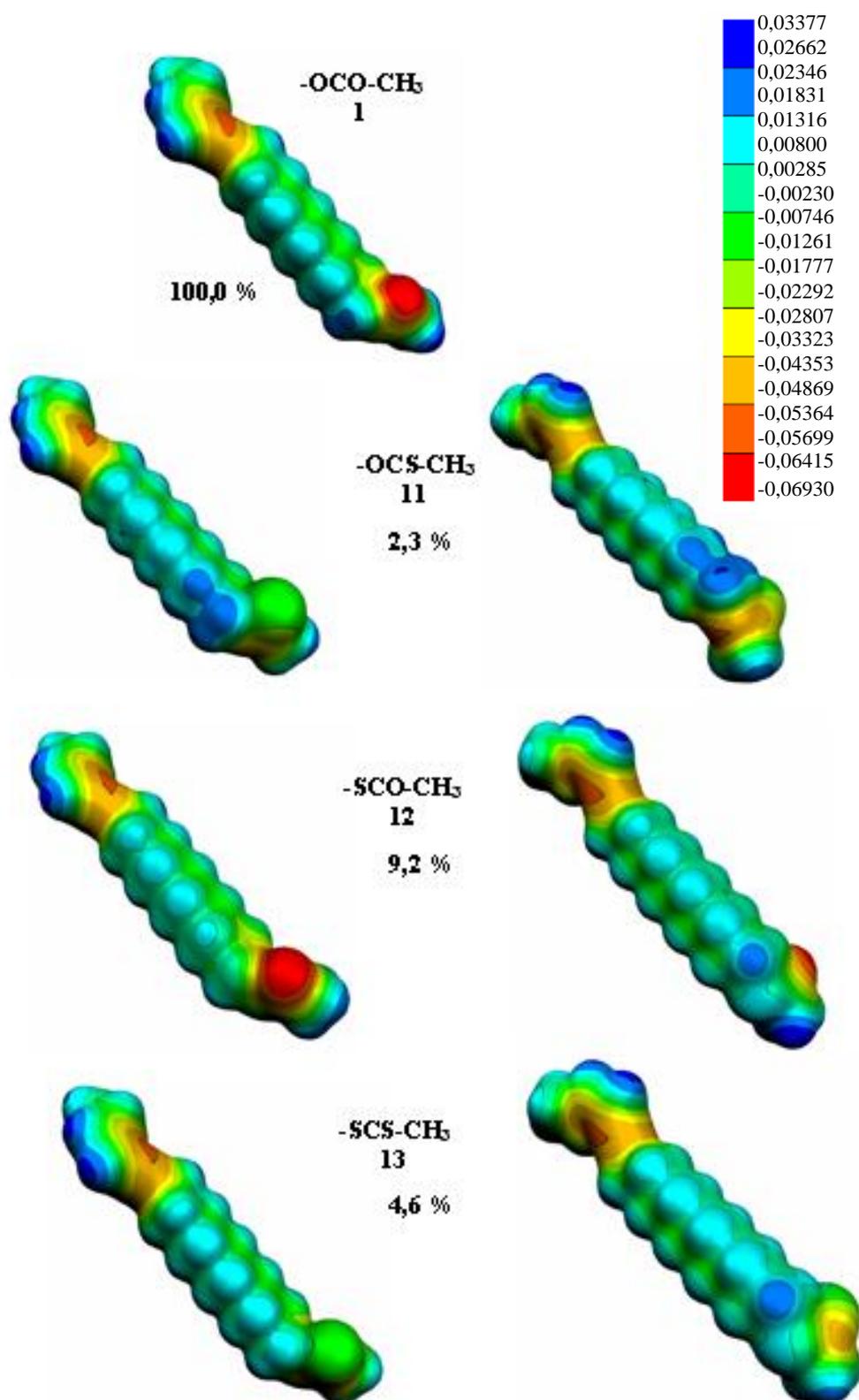


Figura 25: Mapas de potencial electrostático (MEP), obtenidos por cálculos AM1, sobre los análogos **11**, **12** y **13**, resultantes del reemplazo de los átomos de oxígeno por azufre en el acetato de la feromona, compuesto **1**. Se indica el potencial electrostático con un código de colores desde el rojo (-0,06930 u.a.) al azul (+0,03377 u.a.)

El reemplazo de un átomo de oxígeno por azufre en la función acetato produce una significativa modificación de la distribución de los potenciales electrostáticos en la zona polar, que se refleja en una marcada disminución de la actividad biológica. Esta disminución es dependiente del sitio de sustitución, siendo más notable en el análogo **11**. Sorprendentemente, en el análogo **13**, donde ambos átomos de oxígeno han sido reemplazados, la pérdida de actividad biológica es menor a la producida en el análogo **11** por la sustitución del átomo de oxígeno carbonílico por azufre. También los MEPs (análogos **11** y **13**) presentan mayor similitud entre sí que con el análogo **12**.

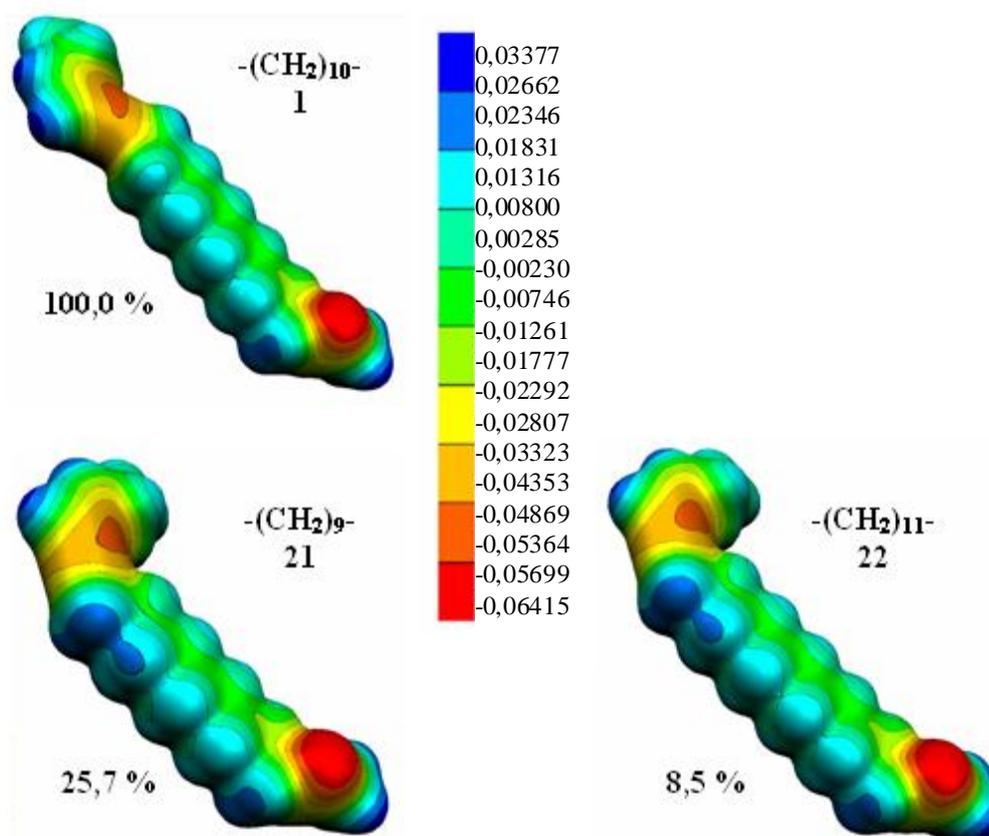


Figura 26: Reemplazos en la cadena central $(\text{CH}_2)_{10}$. Mapas de potencial electrostático (MEP) obtenidos por cálculos AM1 sobre los compuestos **21** y **22**. Se indica el potencial electrostático con un código de colores desde el rojo (-0,06930 u.a.) al azul (+0,03377 u.a.).

Análogos con modificaciones en la cadena central. Se realizaron también estudios preliminares por el método semiempírico AM1 de las otras zonas de la molécula, antes de pasar a los análisis más profundos que se llevaron a cabo por métodos *ab initio*. Éstos son acortamiento y alargamiento de la cadena hidrocarbonada central, análogos **21** y **22**, cuyos

mapas de potencial electrostático, obtenidos por cálculos semiempíricos AM1, se muestran en la **Figura 26**. En ambos casos, se produce una disminución de la actividad, atribuible a cambios estructurales (forma), ya que la distribución de cargas es muy similar en los tres compuestos. La menor pérdida de actividad en el análogo con cadena hidrocarbonada de nueve átomos de carbono es imputable a su menor tamaño, que le permite acoplarse al sitio activo con mayor facilidad que en el caso del análogo con cadena hidrocarbonada de once átomos de carbono. Sin embargo, la localización de los dos centros con mayor potencial electrostático negativo varía en ambos análogos respecto de la molécula de feromona.

Análogos con modificaciones en el grupo enino. Los mapas de potencial electrostático, obtenidos por cálculo semiempírico AM1 de los análogos **18**, **19** y **20** producidos por modificaciones en el grupo enino, se muestran en la **Figura 27**.

En los compuestos **18** y **19** las modificaciones estructurales carecen de importancia, en cambio los efectos electrónicos son muy marcados. En el reemplazo del hidrógeno olefínico por flúor, compuesto **18**, el grupo enino conjugado es capaz de distribuir mejor la perturbación ocasionada por la electronegatividad del átomo de halógeno, haciendo que el centro de potencial electrostático negativo permanezca localizado aproximadamente en el mismo sitio.

En el segundo caso (compuesto **19**), por el contrario, hay un desplazamiento del potencial electrostático negativo desde el grupo enino hacia los átomos de flúor del C₁₀. (ver **Figura 27**). En el compuesto **20**, donde se ha eliminado el doble enlace con conservación del número total de átomos de carbono, si bien se produce una modificación estructural importante, se mantiene un potencial electrostático negativo aproximadamente en el mismo sitio respecto de la feromona.

Análogos con modificaciones en la cadena hidrocarbonada no polar. Por último, los reemplazos en la cadena hidrocarbonada terminal, esto es, en el extremo no polar de la molécula, conducen a los análogos **14**, **15**, **16** y **17**, cuyos MEPs se muestran en la **Figura 28**. En todos los casos, hay una marcada disminución de la actividad. El reemplazo del grupo etilo por metilo conserva la mayor similitud en dimensión y distribución de carga, lo que justifica la mayor actividad biológica. En los grupos propilo y butilo las modificaciones estructurales son cada vez más relevantes.

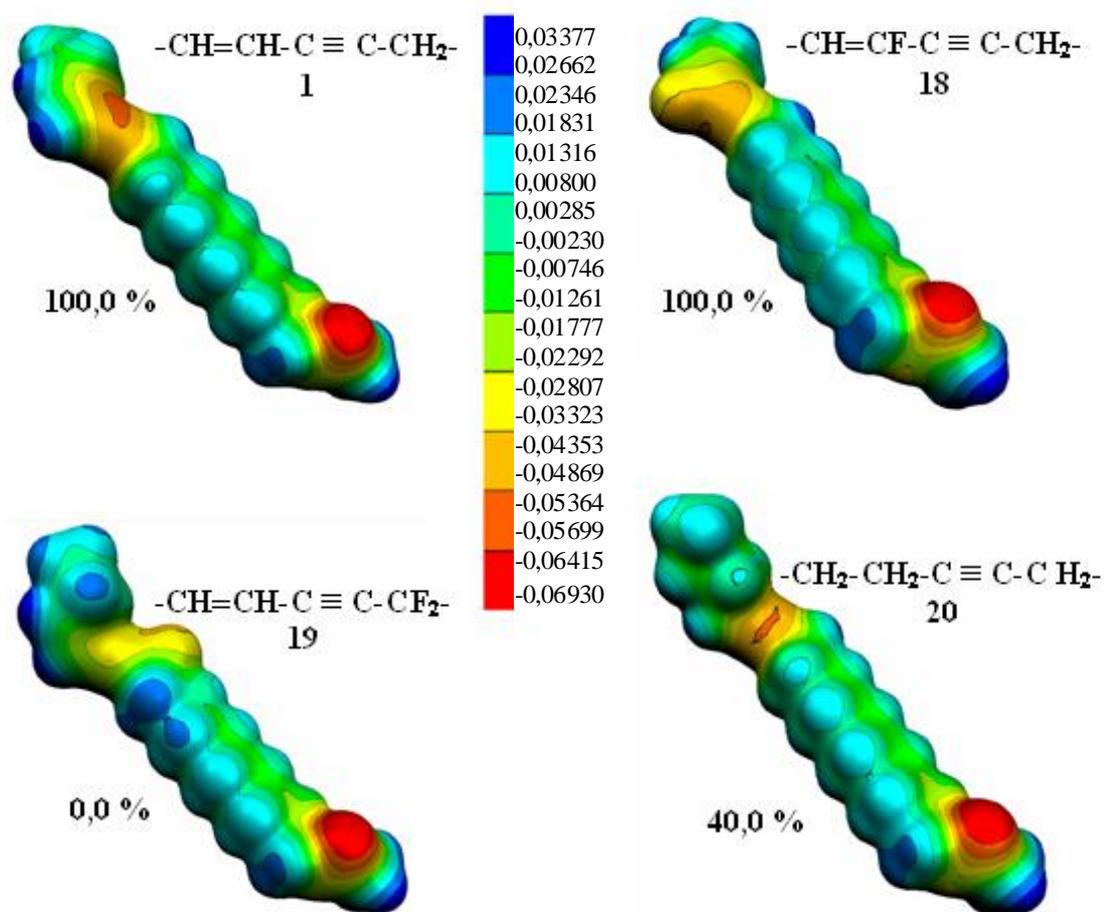


Figura 27: Reemplazos en el grupo enino. Mapas de potencial electrostático (MEP) obtenidos por cálculos AM1 sobre los compuestos **18**, **19** y **20**. Se indica el potencial electrostático con un código de colores desde el rojo (-0,06930 u.a.) al azul (+0,03377 u.a.).

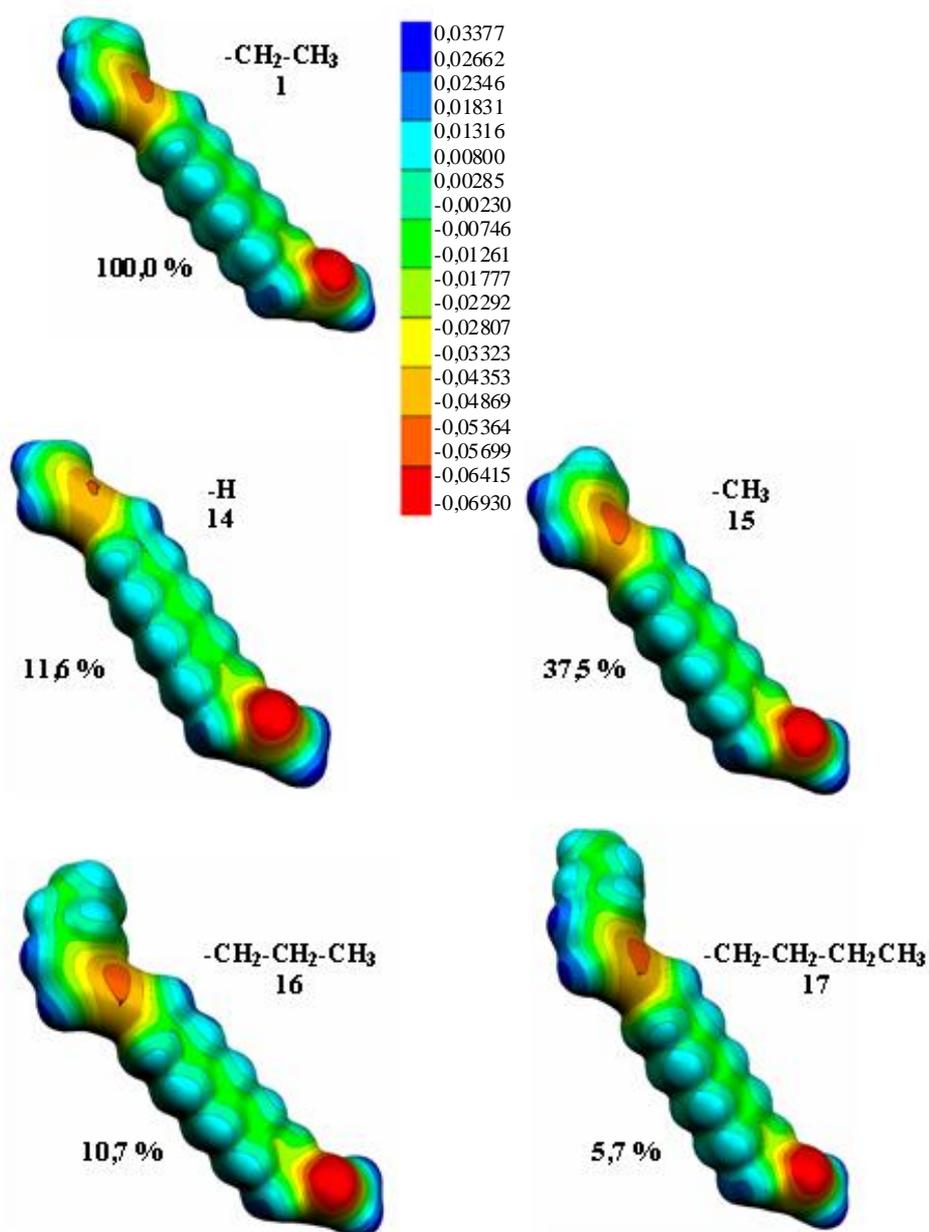


Figura 28: Reemplazos en la cadena hidrocarbonada terminal apolar. Mapas de potencial electrostático (MEP) obtenidos por cálculos AM1 sobre los compuestos **14**, **15**, **16** y **17**. Se indica el potencial electrostático con un código de colores desde el rojo (-0,06930 u.a.) al azul (+0,03377 u.a.).

3.2.3. Cálculos *ab initio*

Analizados los resultados obtenidos a más bajo nivel de cálculo (métodos semiempíricos) se pudo comprobar que los análogos de la feromona sexual que mayor información proporcionan son los obtenidos por reemplazos y/o modificaciones del grupo acetato, extremo polar de la molécula de la feromona, y aquellos realizados en el grupo enino conjugado. Por

ello en esta sección se optimiza la conformación del acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo y se profundiza en el estudio de estos dos últimos grupos de compuestos.

3.2.3.1. Estudio conformacional del acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo

Utilizando el programa Gaussian03 [131] a un nivel de cálculo Becke3 Lee-Yang-Parr (B3LYP) [116,117] con conjunto de base 6-31G*, se hallaron las conformaciones de mínima energía del acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo (**1**).

Tabla 5: Conformaciones^{a)} del acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo obtenidas mediante cálculos B3LYP/6-31G*, por optimización total^{b)}

Nº	Conform.	C _T →(C _O)	φ ₁ (°)	φ ₂ (°)	φ ₃ (°)	ΔE (kcal/mol)
1	g+ g+ g+		92,38	6,30	63,64	8,318
2	g+ a g+		85,97	-179,91	63,99	0,262
3	g+ g- g+	3→(1)	92,35	6,36	64,10	8,287
4	a g+ g+		-178,46	0,08	62,60	7,378
5	a a g+		-177,66	-179,79	63,26	0,095
6	a g- g+	6→(4)	-177,10	0,66	63,40	7,385
7	g- g+ g+	7→(9)	-92,28	-6,69	64,59	8,337
8	g- a g+		-86,11	179,72	64,13	0,278
9	g- g- g+		-92,25	-6,48	62,52	8,325
10	g+ g+ a		92,58	6,39	179,64	8,246
11	g+ a a		85,97	179,98	179,61	0,211
12	g+ g- a	12→(10)	92,61	6,39	179,59	8,246
13	a g+ a		-177,67	0,31	-179,54	7,281
14	a a a		-178,70	179,78	-179,92	0,000
15	a g- a	15→(13)	-178,27	0,57	179,75	7,320
16	g- g+ a		-92,62	-6,12	179,78	8,252
17	g- a a		-86,25	-179,96	179,84	0,216
18	g- g- a		-93,00	-6,18	179,91	8,257
19	g+ g+ g-		92,31	6,66	-64,73	8,338
20	g+ a g-		85,61	-179,95	-63,04	0,288
21	g+ g- g-	21→(19)	92,18	6,38	-62,93	8,332
22	a g+ g-		-177,92	0,86	-63,46	7,341
23	a a g-		-178,75	179,79	-63,18	0,103
24	a g- g-	24→(22)	-176,84	0,73	-63,03	7,357
25	g- g+ g-	25→(27)	-92,35	-6,35	-64,09	8,287
26	g- a g-		-85,94	-179,98	-64,28	0,234
27	g- g- g-		-92,40	-6,41	-62,94	8,268

^{a)} C_T conformación teórica de partida; (C_O) conformación optimizada. Entre paréntesis se indican las conformaciones alcanzadas por aquellas que no corresponden a mínimos energéticos, luego del proceso de optimización.

^{b)} Se indican también los valores optimizados de los ángulos torsionales y las energías relativas.

En la **Tabla 5** se muestran los valores que adoptan los ángulos torsionales φ_1 , φ_2 , φ_3 , luego del proceso de optimización total, sobre todos los parámetros geométricos. También se muestran las energías relativas, en kcal/mol, para las distintas conformaciones teóricas (las 27 conformaciones de partida se muestran en la segunda columna). En la tercera columna, con una flecha, se indican las conformaciones alcanzadas luego del proceso de optimización total.

De las 27 conformaciones teóricas de partida, que resultan de considerar tres ángulos torsionales φ_1 , φ_2 , φ_3 y tres posibles posiciones para cada uno de ellos, solo se obtienen 19 mínimos energéticos conformacionales, notándose claramente que los valores de los ángulos de torsión para φ_2 , en las posiciones de partida g- y g+, al ser optimizados resultan cercanos a 0° (entre -6,69° y 6,39°). En la **Tabla 5** se observa también que, de acuerdo a lo esperado para φ_2 =g-, en 6 de las 9 conformaciones de partida no se encuentran mínimos conformacionales. Se puede observar que las nueve conformaciones que contienen a φ_2 en posición *anti* poseen las mínimas energías (entre 0 y 0,288 kcal/mol) (podrían considerarse biológicamente relevantes), siendo la a,a,a, para los ángulos φ_1 , φ_2 , φ_3 la conformación de mínima energía.

3.2.3.2. Análisis de la feromona y sus análogos en el extremo polar de la molécula.

Como se mencionó antes, tanto en el ámbito computacional como en el campo de la síntesis experimental, se promueve la búsqueda de compuestos nuevos, más estables, con potencialidad en el control de plagas y con actividades similares a las feromonas de insectos.

Parámetros o descriptores estructurales, tales como distancias de unión o ángulos de unión, ofrecen poca información química. Sin embargo, si se utilizan descriptores geométricos y electrónicos (basados en la densidad electrónica molecular) para caracterizar a esas uniones, se estaría en condiciones de extraer (en el riguroso campo de la mecánica cuántica), un máximo de información química [142, 143].

En el contexto de la actividad biológica de la feromona, los fragmentos —COO-R y —C≡C—C(H)=C(H)— poseen características estructurales importantes. Con el objeto de identificar otras características estructurales y electrónicas involucradas en la actividad biológica de la feromona sexual, se han analizado, en esta sección, un conjunto de compuestos estrechamente relacionados que presentan modificación en el fragmento —COO-R. La sustitución de un átomo por otro implica muchos cambios estructurales y electrónicos. Se ha evaluado el tamaño molecular y las propiedades electrónicas de los compuestos **1-10**, con la

intención de comprender su papel en las posibles interacciones con la proteína enlazante de la feromona. Con el fin de comparar las propiedades de la feromona sexual y sus análogos simultáneamente, se muestran en la **Figura 29** mapas tridimensionales de potencial electrostático molecular sobre isosuperficie de van der Waals (isodensidad 0,001 e/u.a.³).

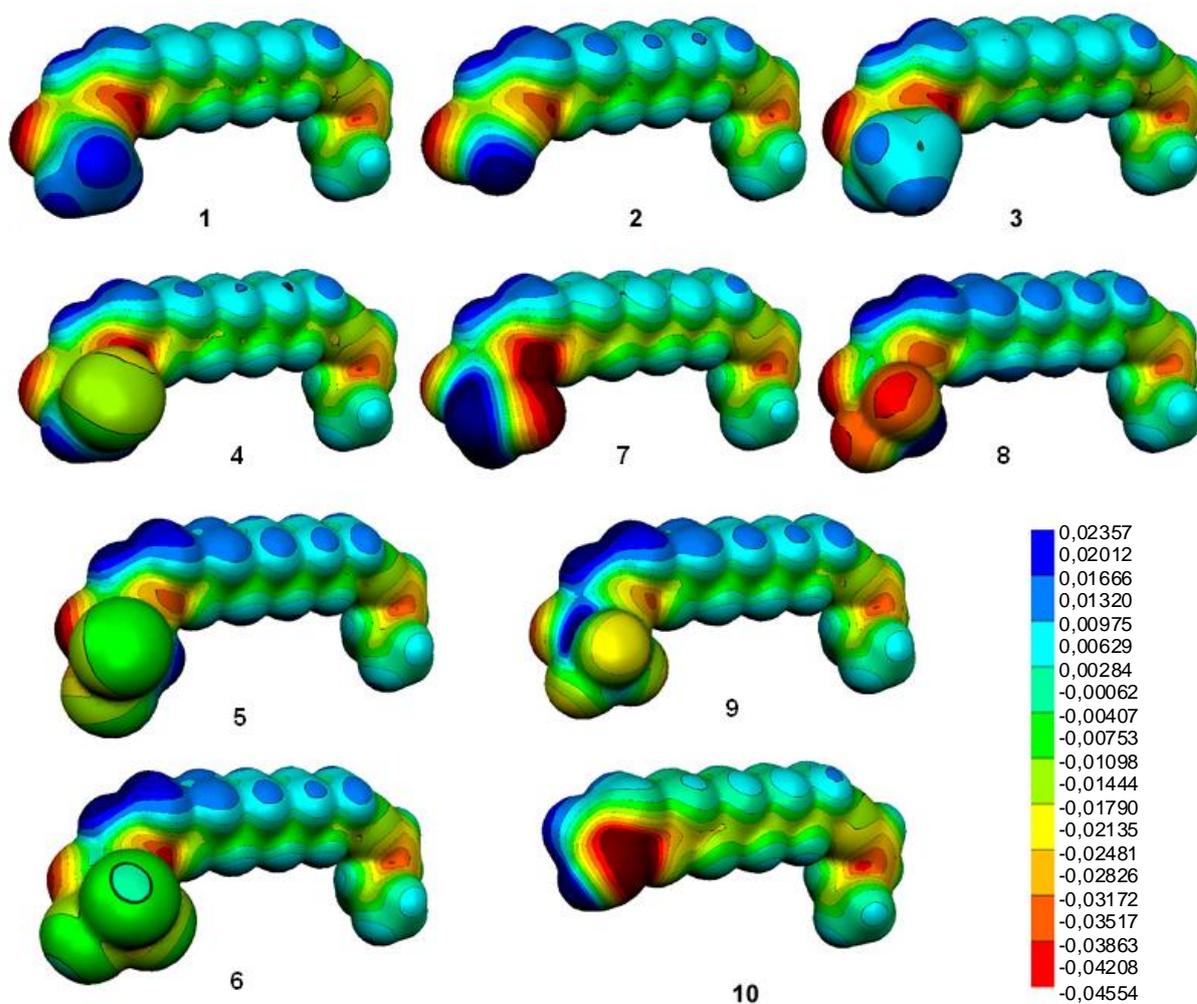


Figura 29: Mapas de potencial electrostático (MEP) sobre isosuperficie de van der Waals (isodensidad 0,001 e/u.a.³) para los compuestos **1** a **10**. Se indica el potencial electrostático con un código de colores (rango de -0,04554 u.a. (rojo intenso) a +0,02357 u.a. (azul intenso)).

Los MEPs muestran una similitud total en todos los derivados (compuestos **1-10**), incluyendo el alcohol **10**. Todos ellos muestran el potencial negativo más alto en dos regiones extremas: (a) en los átomos de oxígeno, flúor y cloro en el acetato y fragmentos modificados del acetato, y (b) en la región del doble y triple enlace conjugado.

La eliminación del grupo acetato y conservación de uno de los átomos de oxígeno en el compuesto **1** (la feromona) deja al compuesto **10**, el (Z)-13-hexadecen-11-in-1-ol, con cambios no relevantes en la concentración de la densidad electrónica en el átomo de oxígeno con respecto a la feromona.

Información más detallada acerca de los sitios potenciales de interacción pueden obtenerse de las superficies de isopotencial a $-0,0125$ u.a. en los diferentes análogos de la feromona sexual.

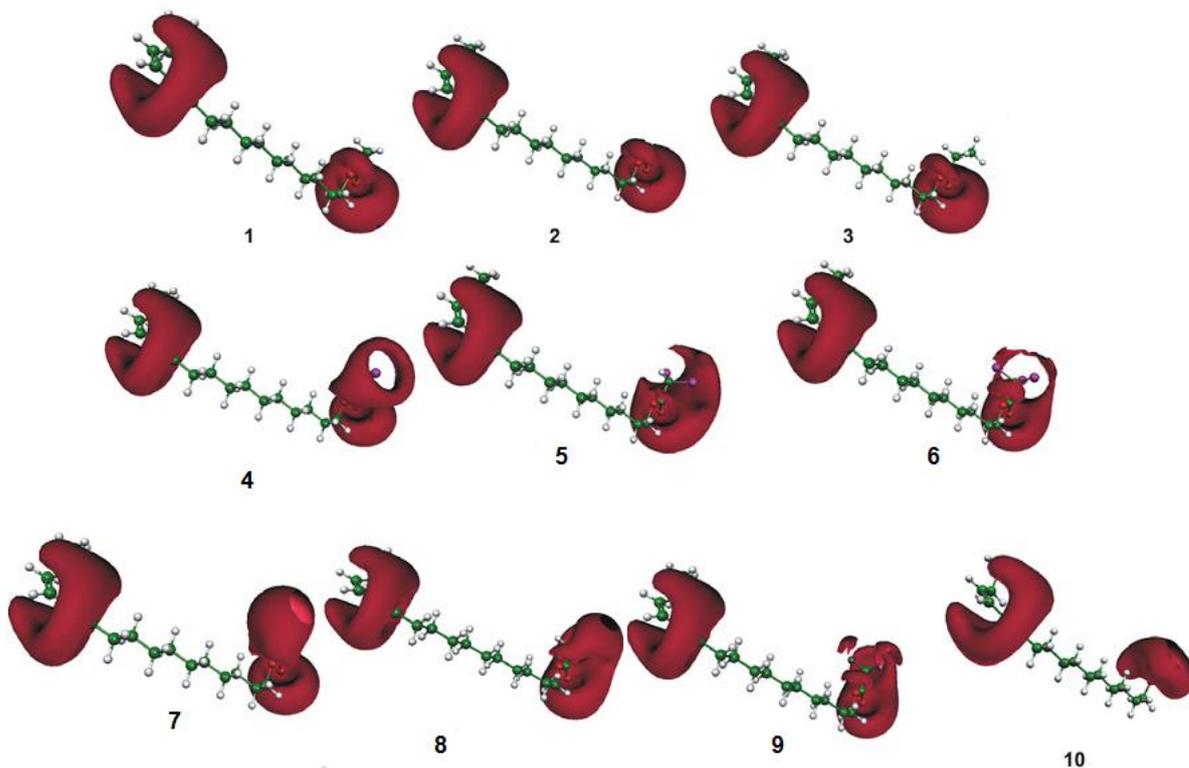


Figura 30: Superficie de isopotencial electrostático, ($V(r) = -0,0125$ u.a.) en los compuestos **1** a **10**, mostrando los sitios que son capaces de interactuar con reactivos dadores de protones. Nótese en todos los casos la presencia de dos regiones de potencial electrostático negativo, correspondiente al grupo enino y acetato/acetato modificado.

La **Figura 30** muestra las superficies de isopotencial negativo localizados en los dos extremos de la molécula. Creemos que es necesaria una determinada separación de cargas en la molécula de la feromona sexual y sus análogos para que puedan ser transportados por la proteína enlazante de la feromona. Esta afirmación se ajusta bien teniendo en cuenta que, debido a su cadena hidrocarbonada, las feromonas son compuestos solubles en lípidos. Las feromonas también poseen un grupo polar (acetato o alcohol) como parte de su estructura química, lo que indica que un cierto grado de hidrofilia es, además, necesario para su

actividad biológica. La proteína enlazante de la feromona, al parecer, opera a través de interacciones débiles, no covalentes y reversibles con determinados sitios de la feromona sexual.

Como se puede ver, los análogos **2** y **3** muestran en general similitud a la feromona sexual. Sin embargo, en los análogos **4** a **9**, donde el grupo haloacetato posee grupos mono, di y trihalogenados, la superficie isopotencial muestra una mayor zona o región de potencial negativo comparado con la feromona (donde la zona en **7** < **8** < **9** y **4** < **5** < **6**). Por ejemplo, en el compuesto **8** el potencial negativo rodea los átomos de flúor y oxígeno en una envoltura continua. Resultados similares se observan en los compuestos clorados.

En resumen, los resultados obtenidos a través de las superficies de isopotencial son indicativos de un incremento de la región atractiva sobre la superficie molecular en los análogos halogenados.

3.2.3.2.1 Topología de la densidad de carga electrónica

3.2.3.2.1.1 Propiedades locales

Dado que los conceptos topológicos ya han sido presentados en la **sección 2.3.**, en ésta sólo se recordará la información teórica esencial que se necesita para la discusión de los resultados numéricos y gráficos. Teniendo en cuenta que el átomo que sustituye al hidrógeno del grupo metilo en la fracción de acetato comparte con el átomo de carbono delimitado tres elementos topológicos relacionados entre sí (un punto, una línea y una superficie), es evidente que los tres elementos serán modificados por esa sustitución. En consecuencia, la exploración de las propiedades topológicas relacionadas con estos tres elementos topológicos es una cuestión de interés en el presente trabajo.

Como es bien sabido, el punto crítico en la topología de la densidad de carga, que se encuentra entre dos núcleos químicamente unidos, constituye el primer elemento básico: el punto crítico de enlace, PCE. Desde ese PCE, se originan dos únicas trayectorias de vectores gradientes de densidad electrónica, $\nabla \rho(r)$, y terminan en cada uno de los núcleos vecinos. Esas trayectorias definen una línea a lo largo de la cual la densidad es un máximo con respecto a cualquier línea vecina. Esta línea se denomina camino de enlace, CE, y constituye el segundo elemento. Átomos unidos comparten una superficie interatómica común; ésta constituye el tercer elemento. Además, el conjunto de trayectorias que terminan en un PCE define la superficie interatómica (SIA) que separa las cuencas de los átomos vecinos. Una

SIA es aquella superficie de flujo cero para $\nabla \rho(r)$. Su importancia en relación con las propiedades atómicas se discutirá más adelante.

Todos los PCEs fueron encontrados por análisis topológico de la densidad electrónica y caracterizados por un conjunto de propiedades locales. Las propiedades calculadas en los PCE fueron etiquetados con el subíndice "b" en toda la obra.

La **Figura 31** muestra el grafo molecular de la feromona sexual (compuesto **1**). Los PCEs se indican con pequeños círculos rojos y los CE en líneas negras. Con círculos llenos (negros (C), rojos (O) y gris (H)) se indican los puntos críticos nucleares.

La **Tabla 6** indica las propiedades topológicas locales calculadas en la molécula de feromona: la densidad electrónica (ρ_b), el Laplaciano ($\nabla^2 \rho_b$), la elipticidad (ε) y sus tres curvaturas (λ_{1-3}), la relación entre las curvaturas perpendicular y paralela ($|\lambda_1/\lambda_3|$), la relación energética entre la densidad de energía cinética local y la densidad de energía potencial local ($|V_b/G_b|$), la densidad de energía cinética por unidad de carga (G_b/ρ_b) y también se incluye la densidad de energía total ($E_{e(b)}$). Se presentan y analizan aquí solo unos pocos enlaces representativos de la región del acetato (por ejemplo, C-H, C-C y C-O).

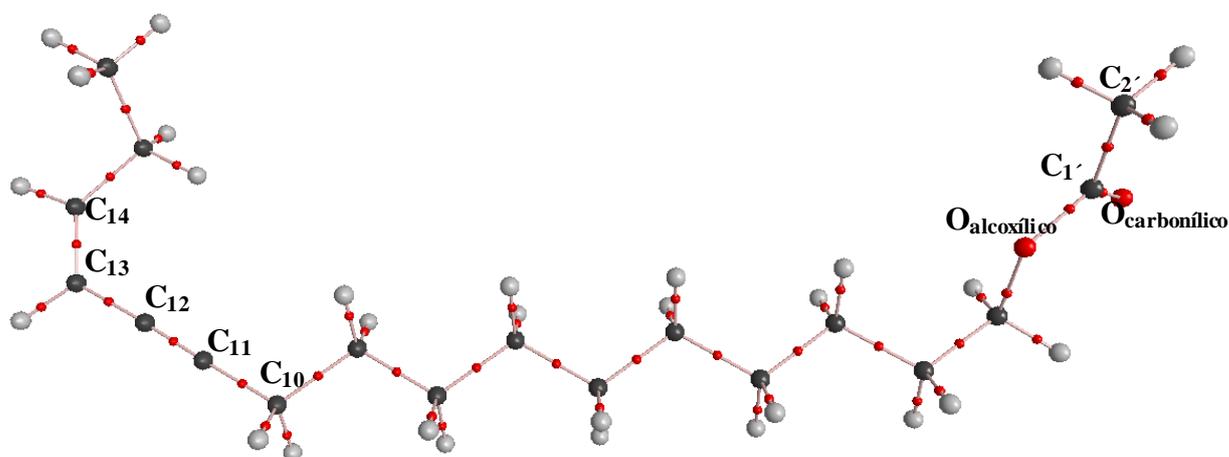


Figura 31. Grafo molecular del acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo, feromona sexual de *Thaumetopoea pityocampa*. Con puntos rojos pequeños se indican los puntos críticos de enlaces (PCE). Con círculos llenos (negros (C), rojos (O) y gris (H)) se indican los puntos críticos nucleares.

La **Figura 32 a-c** muestra en gráficos de barras verticales los valores de la densidad de carga, Laplaciano y densidad de energía total en los puntos críticos de enlace en tres enlaces diferentes C-O de todos los compuestos. En esa figura los valores correspondientes a la feromona, citados en la **Tabla 6**, se incluyen para tener una relación comparativa de los mismos con los de los compuestos análogos.

Por lo general, en las interacciones comunes la densidad de carga se acumula entre los dos núcleos unidos y el Laplaciano es del mismo orden de magnitud que la densidad de carga y habitualmente negativo, sin embargo, puede producirse un Laplaciano positivo para uniones covalentes polares (por ejemplo, dobles enlaces entre C y O, y los enlaces simples entre C y F ó C y C₁). Coincidente con lo mencionado anteriormente, se observa que los enlaces C-O del carbonilo tienen los valores más altos de densidad de carga en el PCE, ($\rho_b > 0,40$ u.a.) y un pequeño Laplaciano, $\nabla^2 \rho_b$, que es > 0 . En consecuencia, la densidad de carga del enlace C-O alcoxi es inferior a la del enlace carbonílico adyacente (ρ_b es alrededor de 0,30 u.a.) y superior a la del otro enlace C₁-O alcoxílico ($\rho_b < 0,25$ u.a.). Del mismo modo, los valores del Laplaciano son negativos en esos enlaces, siendo la mayor magnitud en el enlace C₁'-O.

En la **Tabla 6** se provee más información sobre los enlaces C-O. Una vez analizados los parámetros obtenidos para los PCE sobre los enlaces carbonílico y alcoxílicos, pueden verse claramente dos características diferentes acerca de los valores del Laplaciano. Así la **Tabla 6** y la **Figura 32** muestran que los valores de $\nabla^2 \rho_b$ son pequeños y positivos en todos los enlaces carbonílicos y negativos en todos los enlaces alcoxílicos. A pesar de ello, los valores de la densidad de energía total son negativos en los dos tipos de enlaces.

En trabajos anteriores, Cremer y col. [156] han utilizado la densidad de energía total, $E_{e(b)}$, para complementar al Laplaciano en el análisis de tipos de enlaces. $E_{e(b)}$ viene dada por ($V_b + G_b$), y su valor en un PCE es negativo para el común de las interacciones, y positivo para “interacciones de capa cerrada”, como se muestra en la **Tabla 6**. A diferencia del valor del Laplaciano, que es determinado por la expresión virial [69], el valor de la $E_{e(b)}$ es determinado por la densidad de energía misma y por lo tanto, es negativa para todas las interacciones, que se traduce en una acumulación de densidad de carga electrónica en el PCE (véase **Tabla 6**).

Los enlaces alcoxílicos C-O (C₁-O y C₁'-O) muestran características de enlace covalente con valores de densidad de carga electrónica de 0,30 - 0,32 u.a. para los enlaces C₁'-O y 0,22 - 0,23 u.a. para los enlaces C₁-O y de Laplaciano negativos $\nabla^2 \rho_b = -0,5069$ en la feromona que disminuye a -0,463 u.a. en el compuesto trifluorado **9** en los enlaces C₁'-O y de manera similar -0,3598 u.a. que disminuye a -0,287 a.u. en los enlaces C₁-O

Tabla 6: Propiedades topológicas locales (en u.a.) de la distribución de la densidad de carga electrónica calculada en la posición de los puntos críticos de enlace sobre los caminos de enlaces seleccionados ^a

Enlace	ρ_b	$\nabla^2 \rho_b$	ε	λ_1	λ_2	λ_3	$ \lambda_1/\lambda_3 $	$ V_b /G_b$	G_b/ρ_b	$E_e (b)$
C₁-O (carbonílico)	0,4146	0,0903	0,106	-1,1195	-1,0122	2,222	0,5038	1,9695	1,7836	-0,7169
C₁-O (alcoxílico)	0,2999	-0,5069	0,001	-0,6459	-0,6451	0,7841	0,8237	2,3698	1,1427	-0,4694
C₁-O (alcoxílico)	0,2342	-0,3598	0,017	-0,3972	-0,3906	0,4281	0,9279	2,3945	0,9736	-0,3179
C₁-C₂	0,2597	-0,6488	0,069	-0,5201	-0,4867	0,358	1,4528	4,7262	0,2291	-0,2217
C₂-H	0,2752	-0,945	0,010	-0,7130	-0,7061	0,4740	1,5040	7,3669	0,1600	-0,2803
C₂-H	0,2750	-0,9437	0,010	-0,7122	-0,7053	0,4738	1,5032	7,3503	0,1603	-0,2800
C₂-H	0,2809	-0,9925	0,009	-0,7395	-0,7328	0,4798	1,5413	7,9089	0,1495	-0,2901
C₁-C₂	0,2520	-0,5980	0,043	-0,4877	-0,4676	0,3573	1,3648	4,6337	0,2252	-0,2063
C₂-C₃	0,2427	-0,5479	0,008	-0,4486	-0,4452	0,3459	1,2971	4,4633	0,2292	-0,1926
C₃-C₄	0,2436	-0,5523	0,011	-0,4525	-0,4476	0,3479	1,3008	4,4874	0,2279	-0,1936

^a Ver el texto y la Figura 31 para la explicación de símbolos e identificación de átomos

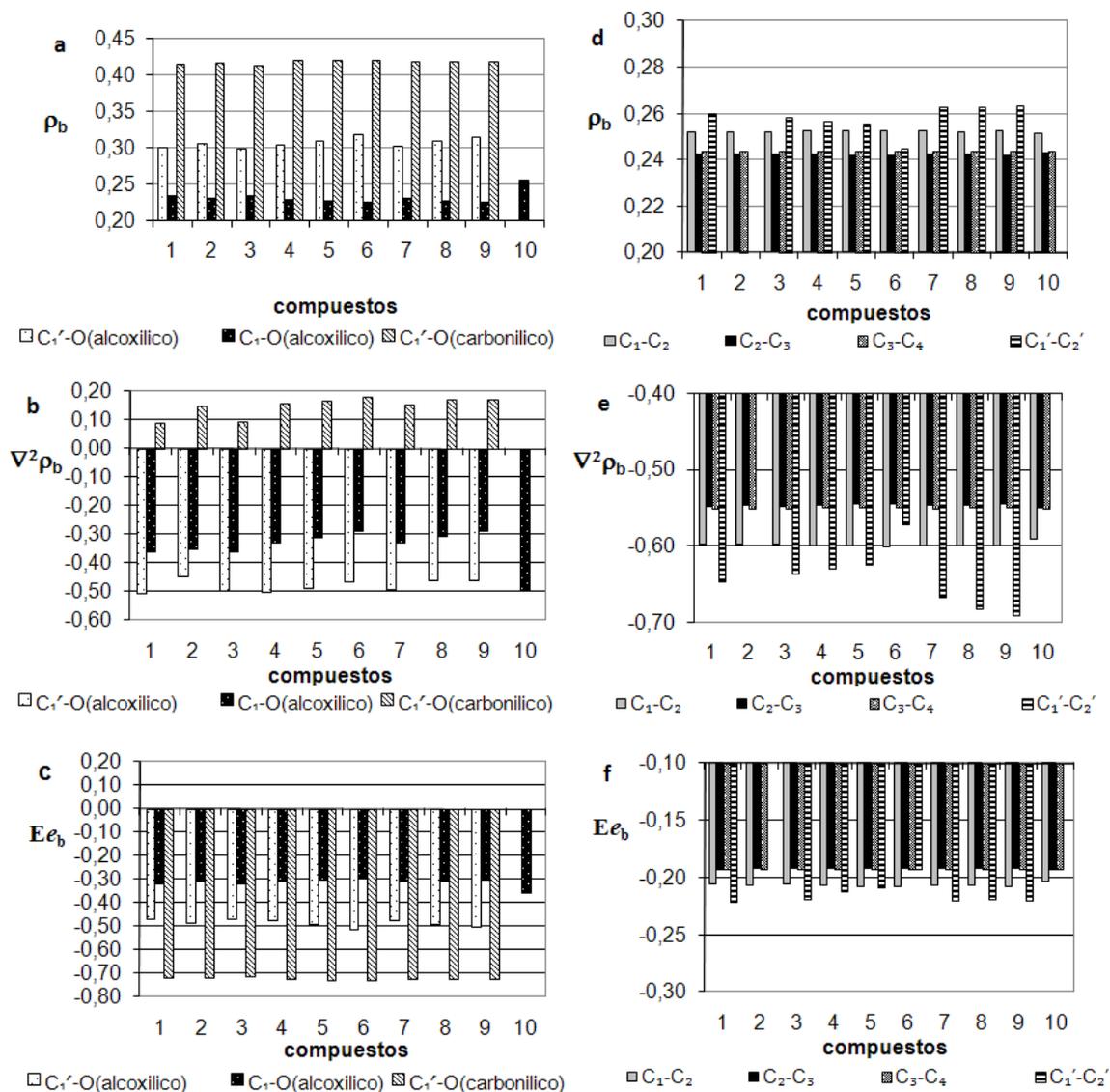


Figura 32. Propiedades topológicas locales de la densidad de carga electrónica calculada en los PCEs de caminos de enlace seleccionados para las especies **1-10**.

En relación con los valores de curvaturas en el PCE de los enlaces carbonílicos, un Laplaciano positivo en PCE indica que la contracción perpendicular de la carga hacia la línea de interacción interatómica (LIA) ($\lambda_{1,2}$), es menos significativa que la depleción longitudinal de la carga fuera del PCE hacia los núcleos (λ_3). Además, las curvaturas de la densidad de carga son muy grandes ($\lambda_1 = -1,1195$, $\lambda_2 = -1,0122$ y $\lambda_3 = +2,2220$ en el compuesto **1** y asume valores similares en los otros compuestos). Los valores de la elipticidad revelan un carácter de doble enlace, adecuado al enlace carbonílico C-O.

Como se expresó anteriormente, las curvaturas en PCE son más altas en los enlaces carbonílicos que en los alcoxílicos. Por otra parte, el valor de la curvatura en la dirección del enlace es el doble que en la dirección perpendicular en el enlace carbonílico (**Figura 33**), resultando en valores de $|\lambda_1/\lambda_3|$ cercanos a 0,50 en todos los compuestos estudiados. La relación $|\lambda_1/\lambda_3|$ es mayor en enlaces alcoxílicos que carbonílicos (véase **Tabla 6**).

Además, la relación $|V_b|/G_b$ en enlaces C-O carbonílicos es ligeramente inferior a 2 y, en consecuencia, los valores del Laplaciano son pequeños y positivos. En cambio, esta relación en enlaces C-O alcoxílicos es ligeramente superior a 2, resultando el Laplaciano en valores negativos. En consecuencia, la densidad de energía total es negativa en ambas situaciones, tal como se expresó anteriormente.

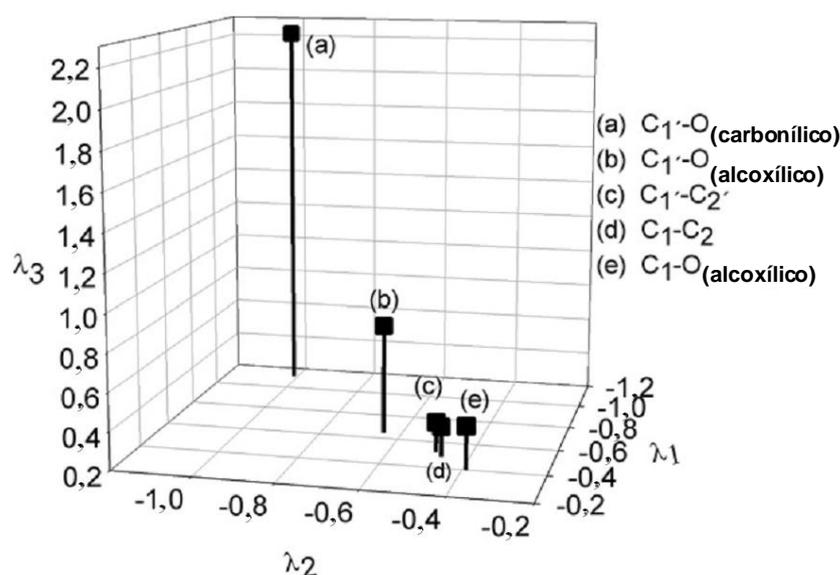


Figura 33. Vectores asociados a los autovalores λ_{1-3} , en los PCE, para enlaces seleccionados en la feromona sexual.

Del mismo modo, se puede observar en la **Tabla 6** que en los dos enlaces C-O alcoxílicos los valores de la relación G_b/ρ_b y de la $E_{e(b)}$ (b) son inferiores en magnitud a los correspondientes en el enlace C-O carbonílico. También es notable que la elipticidad en el enlace alcoxílico es superior en los compuestos **8**, **5**, **9** y **6** que en la feromona. Efecto similar puede verse en el enlace C-O carbonílico.

Las propiedades topológicas en los PCE en los enlaces C1'-C2', C1-C2, C2-C3 y C3-C4 son claramente indicativos de interacciones compartidas o interacciones covalentes, es decir, un

valor relativamente grande para ρ_b y un valor negativo para $\nabla^2 \rho_b$. Las **Figuras 32 d y e** muestran la escasa variación de la densidad de carga y del $\nabla^2 \rho_b$ en los diferentes enlaces C-C en relación con los enlaces C-O. Ligeros cambios se pueden observar sobre los parámetros en el enlace C₁'-C₂' e incluso menores en el enlace C₁-C₂, debido a las sustituciones en el átomo C₂'. La densidad de carga es de alrededor de 0,25 u.a. y el $\nabla^2 \rho_b$ es negativo en todos los casos. La relación $|\lambda_1|/\lambda_3$ es sensiblemente superior a uno; la $E_{e(b)}$ es negativo y G_b/ρ_b es inferior a uno (ver **Tabla 6**). Es notable que en los análogos sustituidos con flúor los valores de la ρ_b y $\nabla^2 \rho_b$ en el PCE del enlace C₁'-C₂' son un poco altos, mientras que en los análogos sustituidos con cloro los valores son ligeramente inferiores. Sin embargo, en todos los análogos la densidad total de energía disminuye en relación con la feromona. Esto significa que estos enlaces sufren débiles perturbaciones en la topología de la densidad de carga.

3.2.3.2.1.2 Propiedades atómicas

Como se mencionó al comienzo de esta sección, el tercer elemento topológico que debe considerarse entre dos átomos unidos es la superficie interatómica (SIA). Ésta se define como el conjunto de trayectorias del $\nabla \rho_r$ que terminan en un PCN. En consecuencia, la teoría de átomos en moléculas define a un átomo como una porción limitada del espacio real, conocida como cuenca atómica, y se denota por Ω . Por lo tanto, toda la información acerca de un átomo está contenida en su volumen limitado y las propiedades se pueden obtener mediante la integración de cada una de las correspondientes propiedades de la densidad en la cuenca atómica [69, 157] (ver **Figura 34**).

La capacidad para determinar las contribuciones atómicas individuales a los cambios en la población, la carga, la energía y el volumen en un fragmento (por ejemplo, en el grupo acetato modificado) debería ser de particular utilidad para obtener una mejor comprensión de la modificación subyacente producida en los derivados análogos de la feromona sexual.

En la **Figura 35** y **Tabla 7** se muestran las propiedades atómicas de átomos seleccionados (correspondiente a los grupos acetato/ acetato modificado) de la feromona (**compuesto 1**) y análogos (**compuestos 2-10**).

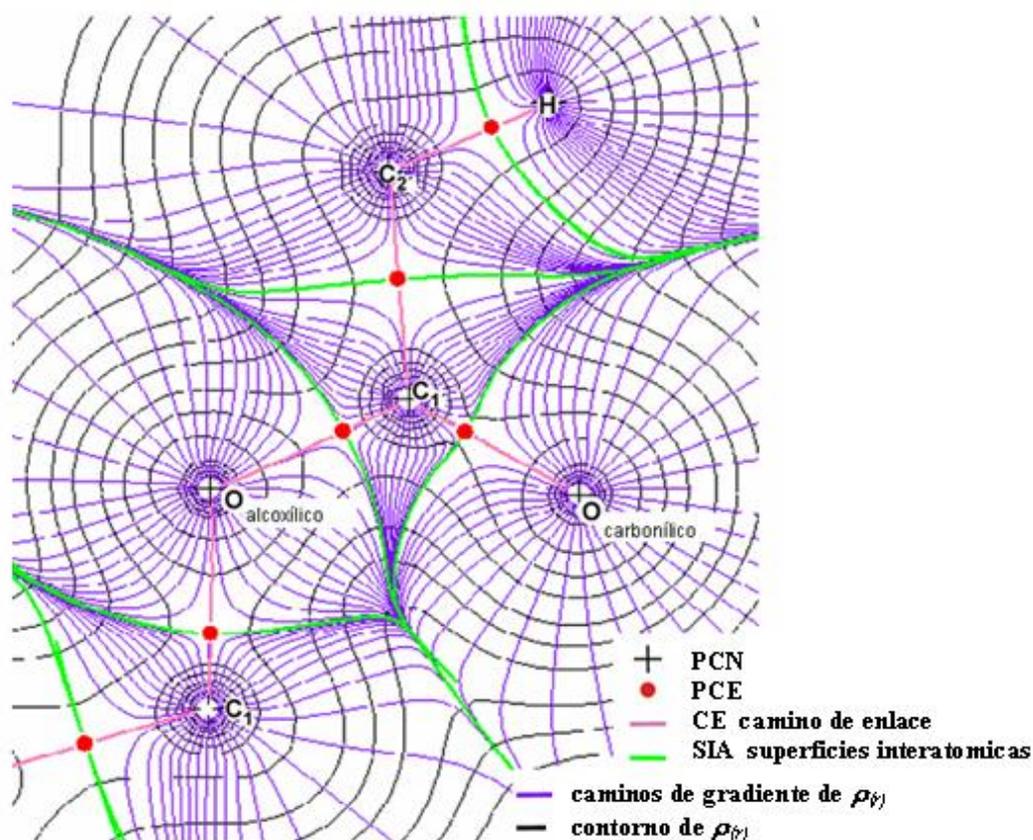


Figura 34. Caminos de enlace (CE), caminos de gradiente de la densidad, puntos críticos de enlace (PCE) y superficies interatómicas superpuestas sobre las líneas de isocontorno de la densidad de carga electrónica en el plano molecular definido por los átomos O-C₁-(O)-C₂, para el compuesto **1**. El conjunto de todos los caminos de gradiente atraídos a un punto crítico nuclear, (PCN), constituye una cuenca atómica.

Las propiedades atómicas que se informan son la población electrónica, $N_{(\Omega)}$, (a partir de la cual la carga atómica neta, $q_{(\Omega)}$, puede calcularse por la diferencia $Z_{\Omega}-N_{(\Omega)}$; siendo Z_{Ω} la carga atómica nuclear); el volumen atómico, $v_{(\Omega)}$ y el primer momento de la distribución de carga atómica, $|M_{(\Omega)}|$.

Un análisis de los resultados muestra que los átomos cuyas propiedades fueron significativamente afectadas por sustituyentes en el C₂ son los átomos de carbono y oxígeno en la fracción modificada de acetato. Estas modificaciones se describen por separado en los párrafos siguientes.

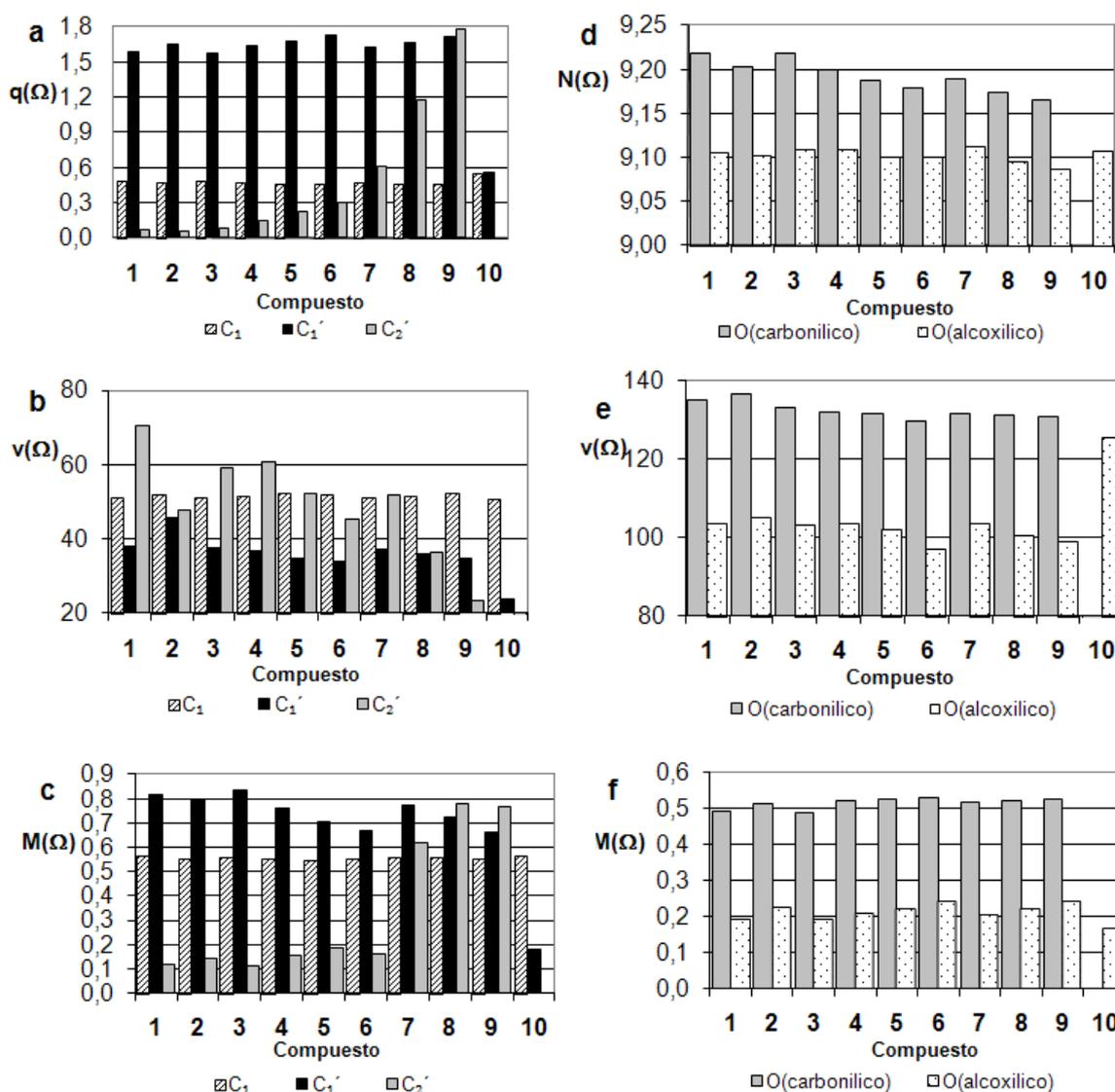


Figura 35. Propiedades atómicas $q(\Omega)$, $v(\Omega)$ y $|M(\Omega)|$ para átomos de carbono seleccionados (a-c); y $N(\Omega)$, $v(\Omega)$ y $|M(\Omega)|$ para los átomos de oxígeno carbonílicos y alcoxílicos (d-f) en la feromona sexual y sus análogos, especies **1-10**, respectivamente.

3.2.3.2.1.2.1 Modificaciones de las propiedades atómicas en el átomo de carbono

Sobre la base de los descriptores mencionados anteriormente, podemos ver en la **Figura 35 a-c)** que las propiedades tales como la población electrónica y el volumen en los átomos C_2' , C_1' y C_1 son notablemente diferentes entre ellos y también muestran diferencias en los diferentes entornos. La evaluación de los compuestos **1-9** muestra que algunas propiedades tienen mayor rango de variación que otras. Los volúmenes de los átomos de carbono varían en un rango de 70 a 23 u.a. en el C_2' y de 45 a 32 u.a. en el C_1' . Este rango de variación es mucho más pequeño para el átomo de carbono más distante, C_1 (de 52 a 50 u.a.).

Tabla 7: Propiedades atómicas de átomos seleccionados en el compuesto **1**^{a,b}

Átomos	$N_{(\Omega)}$	$E_{(\Omega)}$	$v_{(\Omega)}$	$q_{(\Omega)}$	$ M_{(\Omega)} $
O	9,218	-76,0547	135,26	-1,219	0,489
O	9,105	-75,9864	103,44	-1,105	0,189
C₁	5,522	-37,7891	50,99	+0,478	0,562
C₁'	4,407	-37,0483	37,96	+1,593	0,818
C₂'	5,928	-38,0279	70,41	+0,072	0,120
H₁ (C₂'	0,979	-0,6131	48,99	+0,021	0,134
H₂ (C₂'	0,979	-0,6132	48,94	+0,021	0,134
H₃ (C₂'	0,976	-0,6156	48,33	+0,024	0,133
H₁ (C₁)	0,971	-0,6263	45,10	+0,028	0,138
H₂ (C₁)	0,997	-0,6363	48,62	+0,003	0,139

^a Poblaciones electrónicas, $N_{(\Omega)}$; energías atómicas $E_{(\Omega)}$; volumen atómico integrado a una envoltura de isodensidad de 0,001 u.a., $v_{(\Omega)}$; carga atómica neta, $q_{(\Omega)}$; momento dipolar atómico $|M_{(\Omega)}|$ (todos los valores en u.a.).

^b 1 u.a. (M) 8478×10^{-30} C m; 1 u.a. (E) $2,6255$ kJ mol⁻¹.

Como ya se ha mencionado, el efecto de la sustitución de un átomo de hidrógeno por sustituyentes atractores de electrones (uno, dos y tres átomos de flúor o cloro) se refleja claramente en la población electrónica (o carga electrónica) y en el volumen atómico. Sin duda, la mayor disminución en ambas propiedades se observa en el átomo de carbono en el que se lleva a cabo la sustitución (C₂'). Este átomo experimenta una disminución de la población electrónica, acompañada por la subsiguiente desestabilización energética (observable en los valores de la energía electrónica integrada ($-E_{(\Omega)}$) cuyos datos se muestran en el anexo). Los valores de carga en el C₂' muestran fuertes variaciones desde +0,072 en el compuesto **1** (la feromona) hasta +1,784 u.a. en el análogo **9** (la carga de este átomo de carbono es 80 veces más positivo después de la sustitución de tres átomos de hidrógeno por átomos de flúor). El volumen del C₂' tiene una disminución de, aproximadamente, el 26,6%, 48,2% y 67,0% en los compuestos **7**, **8** y **9**, respectivamente, en comparación con la feromona. La SIA en el C₂', en la dirección de los sustituyentes, también muestra los mayores cambios en estos compuestos (los resultados se muestran en el anexo). Por el contrario, la sustitución del H por CH₃ en el análogo **3** produce en el átomo C₂' una menor disminución de volumen del 16,0% (de 70,41 a 59,17 u.a.), como es de esperar para las pequeñas diferencias de electronegatividad entre los átomos de C y H.

En la feromona, el átomo de carbono más electropositivo es el que está unido a los dos átomos de oxígeno, ($q_{C_1'}(\Omega) = +1,593$ u.a.) donde, además, puede ocurrir el ataque nucleofílico (por ejemplo, por interacción con un residuo de serina perteneciente a la PBP). Por otra parte, la sustitución de átomos de hidrógeno por halógenos en el C_2' produce un ligero aumento en el valor de la carga sobre el C_1' (el valor de $q_{C_1'}(\Omega)$, se encuentra en el rango entre +1,593 y 1,731 u.a.). En contraposición, la carga sobre el átomo C_1 disminuye muy lentamente y los volúmenes atómicos, la energía electrónica y las polarizaciones dipolares no muestran diferencias significativas.

La **Figura 35** muestra que los efectos de los sustituyentes pueden verse claramente en las propiedades atómicas de los átomos de carbono, tales como la población y el volumen. Merece destacarse que los efectos de los sustituyentes sobre las propiedades atómicas son mucho más evidentes que sobre las propiedades locales en el PCE (densidad de carga, Laplaciano y energía electrónica total).

3.2.3.2.1.2.2 Modificaciones de las propiedades atómicas en el átomo de oxígeno

En la **Figura 35 d-f** se muestran las propiedades atómicas ($N_{(\Omega)}$, $v_{(\Omega)}$ y $|M_{(\Omega)}|$), para los átomos de oxígeno carbonílico y alcoxílico en los fragmentos de acetato/acetato modificado de la feromona sexual y sus análogos. Estos resultados muestran que las propiedades asumen valores más altos en el oxígeno del grupo carbonilo que en el oxígeno del grupo alcoxilo (por ejemplo, el $|M_{(\Omega)}|$ en $O(=C)$ es más del doble en el oxígeno del carbonilo que en el oxígeno del alcoxilo). La población electrónica en los átomos de oxígeno perteneciente a los grupos carbonilo y alcoxilo disminuye en el siguiente orden $1 \cong 3 > 2 > 5 > 4 > 7 > 9 > 6 > 8$. Se observó además, que el átomo de oxígeno del grupo carbonilo es el más afectado por la sustitución de átomos de H por átomos electronegativos en el C_2' . La variación de la población en el oxígeno alcoxílico es apenas perceptible.

El aumento de la carga positiva sobre el C_1' , debido a los átomos electronegativos en el átomo de C adyacente, y la disminución de la carga negativa sobre el oxígeno, ambos en el grupo carbonilo de los análogos fluorados **7**, **8**, y **9** van acompañados de una disminución en el momento dipolar en el átomo de carbono y un ligero aumento de la misma propiedad sobre el átomo de oxígeno carbonílico. En contraste con este resultado, y de conformidad con lo esperado, la sustitución del grupo acetato por el grupo formiato (análogo **2**) o por un grupo propionato (análogo **3**), sólo produce un ligero cambio en todas las propiedades atómicas examinadas.

Estos resultados se ajustan a la respuesta biológica obtenida en EAG, donde la reducción es sólo del 17% en el análogo **3** en comparación con la actividad de la feromona que es del 100%. El aumento de volumen por la adición de un grupo metilo es similar al experimentado por la adición de un átomo de cloro. Por lo tanto, la pequeña disminución de la actividad en el análogo **3** debe atribuirse a efectos estéricos en lugar de electrónicos.

El análisis anterior indica que los átomos de oxígeno logran la disminución de la población electrónica por extracción de electrones del carbono vecino. Además, los átomos de flúor y de cloro se comportan de la misma manera. Esto se traduce en el aumento de la posibilidad de un ataque nucleofílico en el átomo C_1 .

La disminución en la población electrónica observada sobre los dos átomos de oxígeno fue previamente detectado por MEPs. Los MEPs indicaban la disminución del potencial electrostático negativo, el $V_{(r)}$, en los análogos fluorados y clorados. Esto se confirmó y cuantificó por análisis AIM, como puede verse en la **Figura 35**.

Las sucesivas sustituciones de átomos de hidrógeno por átomos de flúor en la fracción del acetato, resulta en pérdida de electrones en los átomos vecinos. Los valores obtenidos fueron: $0,542e$, $1,106e$ y $1,712e$ sobre el carbono en el que se llevó a cabo la sustitución; $0,034e$, $0,073e$ y $0,123e$ sobre el carbono carbonílico y $0,028e$, $0,034e$ y $0,053e$ sobre el oxígeno carbonílico en los análogos **7**, **8** y **9**, respectivamente. También se ha observado que la pérdida de población electrónica en los átomos de carbono y oxígeno del grupo carbonilo es menor en los compuestos clorados que en los fluorados. Esta tendencia está en concordancia con la pérdida de actividad biológica en compuestos halogenados. Sin embargo, la actividad biológica es todavía inferior en los análogos clorados que en los fluorados.

A pesar que el átomo de cloro tiene menor polaridad que el de flúor, el átomo de cloro es un sustituyente más voluminoso; en consecuencia, la sustitución de los átomos de hidrógeno en el grupo CH_3 por átomos de Cl plantea la posibilidad de un impedimento estérico. En el compuesto **6**, el grupo CCl_3 ocupa claramente la mayor superficie en la fracción de acetato modificada. Por lo tanto, el átomo de oxígeno del grupo alcoxilo resulta apenas accesible para las interacciones intermoleculares. En conclusión, tanto los efectos electrónicos como los impedimentos estéricos pueden ser perjudiciales para la actividad biológica.

Es de notar una importante observación: en general, se acepta la similitud de los volúmenes atómicos de los átomos de flúor y de hidrógeno. Sin embargo, los resultados muestran que el volumen del átomo de flúor, calculado por AIM, es el doble que el volumen de hidrógeno y la mitad del volumen de cloro (es decir, $v_{(H)} = 48,99$ u.a. en **1**, $v_{(F)} = 108,75$

u.a. en **7** y $v_{(Cl)} = 218,82$ u.a. en **4**). Como resultado de ello, es evidente que la presencia de un grupo voluminoso en algunos análogos podría introducir un importante impedimento estérico y limitar la combinación perfecta con la PBP. Curiosamente, la contracción del volumen del carbono ($C_{2'}$) es también notable en estos análogos halogenados.

3.2.3.2.2. Topología del Laplaciano de la densidad de carga

La topología de la distribución del Laplaciano de la densidad electrónica, $\nabla^2\rho(r)$, es una herramienta poderosa para la interpretación de las propiedades químicas. Proporciona una mejor información de la forma local de la densidad electrónica. Un conocimiento profundo de la estructura electrónica de estos análogos puede ser fundamental para comprender los mecanismos que ocurren durante el proceso de reconocimiento en la comunicación química de los insectos. Por esta razón, se describe en el párrafo siguiente un estudio basado en la topología del Laplaciano.

Como se mencionó anteriormente, la superficie de isotencial (**Figura 30**) muestra que la región de la interacción atractiva localizada en el grupo acetato modificado sufre mayores cambios cuando el átomo de hidrógeno se sustituye por átomos electronegativos que cuando se sustituye por un grupo metilo. Estos gráficos muestran también que la región atractiva del átomo de oxígeno en el grupo alcoílico disminuye en todos los casos. Además, la región atractiva cerca del grupo carbonilo siempre aumenta en presencia de átomos electronegativos en el grupo haloacetato.

Más exactamente, la topología del Laplaciano de la densidad de carga puede mostrar en un gráfico molecular (con la localización de los puntos críticos en el espacio tridimensional) la localización de los sitios preferenciales de ataque entre los nucleófilos, como en la feromona sexual y sus análogos, y los electrófilos como en la PBP. En otras palabras, un gráfico tridimensional puede mostrar si la densidad de carga corresponde a un máximo de concentración o a un máximo de depleción. El primer caso (máxima carga concentrada) permite conocer qué sitios están en condiciones de suministrar carga electrónica y, en consecuencia, especialmente reactivos hacia especies pobres de electrones (tales como átomos de hidrógeno que participan en uniones puente de hidrógeno). El segundo caso muestra qué sitios son capaces de estabilizar una sobrecarga electrónica y, por ende especialmente reactivos hacia especies ricas en electrones (por ejemplo, el átomo de oxígeno en residuos de serina).

En la molécula de feromona, los átomos de oxígeno del grupo acetato son sitios que presentan la mayor concentración de carga. Por lo tanto, se supone que de todos los lugares posibles, los átomos de oxígeno serán los preferidos para un ataque electrofílico de la proteína de unión. Además, es esencial mencionar que la capacidad electrofílica de ambos átomos de oxígeno del grupo acetato podría verse afectada por la sustitución de átomos de hidrógeno por átomos de flúor o cloro. Por otra parte, también debe tenerse en cuenta que la presencia de halógenos aumenta el número de posibles sitios de ataque electrofílico. Debido a este hecho, será interesante explorar los efectos electrónicos de la sustitución de los átomos de hidrógeno del metilo del grupo acetato por átomos tomadores de densidad electrónica, como los de F o Cl, o por donante de electrones, como el grupo $-\text{CH}_3$.

En ese contexto, la teoría AIM define la concentración de carga en la capa de valencia (CCCV) como la región externa de un átomo en una molécula donde $\nabla^2\rho < 0$. La CCCV es de simetría esférica en el átomo aislado, pero es distorsionada cuando los átomos se combinan químicamente, es decir que muestra una topología sensible a los diferentes entornos. Los extremos o puntos críticos en la distribución de la función Laplaciano de ρ se clasifican por su rango y signatura de la misma manera como se hace para el PC en la densidad de carga.

3.2.3.2.2.1. Puntos críticos del $-\nabla^2\rho$

La **Figura 36** muestra los puntos de máxima CC o puntos críticos (3, -3) del $-\nabla^2\rho_{(r)}$, superpuesto sobre el grafo molecular (redes de caminos de enlaces en la topología de la densidad). Estos puntos indican la localización de los máximos enlazados y no enlazados para la feromona sexual **1** y los dos compuestos trihalogenados (análogos **6** y **9**).

La **Tabla 8** muestra la caracterización del máximo no enlazado (nb) de la CCCV del oxígeno, flúor y átomos de cloro en la feromona y sus análogos.

Es importante destacar que la existencia de máximos no enlazantes en la CCCV de los átomos de oxígeno del carbonilo y del alcoxilo, así como del cloro y del flúor en los grupos haloacetato, indica nuevos sitios para el ataque electrofílico y uniones puentes H en estas moléculas.

Se puede observar que el átomo de flúor es el más compacto de todos los átomos analizados, y presenta el radio más pequeño de los máximos no enlazados. También muestra el valor más alto del $-\nabla^2\rho_{(r)}$ negativo (aproximadamente 11,7 u.a.). Esto representa casi el doble que los valores del $-\nabla^2\rho_{(r)}$ del átomo de oxígeno (éste posee el segundo valor más alto de alrededor 5,8 u.a. - 6,5 u.a.). Como se prevé en el tercer período de la tabla periódica, el

átomo de Cl muestra los valores más bajos del $-\nabla^2 \rho(r)$ y la mayor distancia del punto crítico no enlazado (nb-PC) en la capa de valencia de los núcleos.

3.2.3.2.2.2. CCCV del oxígeno

En los fragmentos de acetato o acetato modificado en la feromona sexual o sus análogos, se encontraron dos concentraciones de carga no enlazante, correspondientes a los “pares libres” en la CV del oxígeno del carbonilo (**Tabla 8**). Estas concentraciones de carga no enlazantes han mostrado ser los sitios de posibles uniones puente hidrógeno [150], que se analizan a continuación. La posición de todos los máximos en estos átomos de oxígeno no está simétricamente situada a 120° de la dirección del enlace C=O en las moléculas que estudiamos aquí. Si está presente un entorno no simétrico en las inmediaciones del grupo carbonilo, como en el grupo haloacetato, entonces su máximo estará localizado en posiciones no-simétricas en la CV del oxígeno. Esto demuestra la influencia del campo eléctrico producido por sustituyentes que atraen electrones (átomos vecinos) en la posición de la máxima CCCV del átomo de oxígeno del carbonilo (**Tabla 8**).

Además, este efecto de sustitución en los átomos de carbono "vecinos" se observa en el átomo de oxígeno del alcoxilo en los análogos halogenados. En éste se encontraron dos concentraciones de carga no enlazadas en la feromona y en el análogo **3**, cuando el grupo metilo es reemplazado por el grupo etilo donante de electrones.

La posición del PC de máxima CCCV se encuentra por encima y por debajo del plano que contiene los núcleos de C_1-O-C_1 y exhibe valores similares en términos de distancias a los núcleos y $-\nabla^2 \rho(r)$. Además, se encontraron en el análogo alcohol (compuesto **10**) dos nb-PCs en la capa de valencia del oxígeno con valores que eran ligeramente más altos que los anteriores.

Tabla 8: Caracterización de los máximos no enlazantes de la CCCVs para los átomos oxígeno, flúor y cloro por B3LYP/6-31++G** en los compuestos **1-10**.

Átomos	Compuestos	Máximo no enlazante (nb)			
		#nb	$-\nabla^2\rho_{(r)}^a$	r^a	
O (carbonílico)	1	2	6,138	0,634	
	2	2	6,095	0,635	
	3	2	6,141	0,634	
	4	2	5,973	0,636	
	5	2	6,149	0,634	
	6	2	6,162	0,634	
	7	2	6,102	0,634	
	8	2	6,179	0,634	
	9	2	6,130	0,634	
	10	-	-	-	
O (alcoxílico)	1	2	5,824	0,637	
	2	1	5,853	0,637	
	3	2	5,821	0,637	
	4	1	5,953	0,635	
	5	1	5,926	0,636	
	6	1	5,871	0,636	
	7	1	5,867	0,636	
	8	1	5,921	0,636	
	9	1	5,931	0,636	
	10	2	6,546	0,632	
F	7	F ₁	2	11,742	0,553
	8	F ₁	2	11,888	0,553
		F ₂	2	11,853	0,553
	9	F ₁	2	11,627	0,554
		F ₂	2	11,676	0,553
		F ₃	2	11,613	0,554
Cl	4	Cl ₁	3	0,834	1,168
	5	Cl ₁	2	0,849	1,166
		Cl ₂	2	0,841	1,167
	6	Cl ₁	3	0,844	1,166
		Cl ₂	3	0,854	1,166
		Cl ₃	3	0,844	1,166

^a Cuando el número de máximos no enlazantes (# nb) es $\neq 1$ se da el valor medio de las propiedades. r se expresa en u.a.

La presencia de sustituyentes atractores de electrones, como el flúor y cloro, modifica la topología del Laplaciano en la capa de valencia del oxígeno. En estos casos (análogos **4-9**) aparece sólo un máximo no enlazado en la capa de valencia del oxígeno. Su localización se encuentra en el centro de los dos puntos críticos que ahora faltan y se coloca en el mismo plano que el fragmento C_1-O-C_1' .

3.2.3.2.2.3. CCCVs del cloro y del flúor

Los compuestos clorados presentan tres puntos de máxima CC, (3, -3) nb-PCs, en la CV del cloro, dispuestos en forma tetraédrica. Esto es consistente con el modelo de repulsión de los pares electrónicos de la capa de valencia (VCEPR). Se encontraron dos puntos críticos de enlace (b-PCs) en la dirección de la unión C-Cl: un (3, -3) b-PC en la CV del cloro y otro en la CV del carbono. En cambio, la capa de valencia de los átomos de flúor reveló sólo dos máximos no enlazados en los análogos estudiados (**Figuras 36 b y c**). En general, la unión de un átomo de flúor con un átomo de carbono es tal que forma un enlace simple (sólo mostró un b-CP entre los dos átomos) con tres máximos no enlazantes localizados [158] en su CCCV, como en el caso del CH_3F . Si está presente la hiperconjugación negativa, este efecto creará un carácter de doble enlace parcial en el enlace F-C. En esta situación, sólo dos pares solitarios estarán presentes en la CV del flúor como máximo no enlazante de CC. Ellos estarán localizados en el plano molecular y a aproximadamente 120-140° de la dirección del enlace F-C. Además, cuando está presente la conjugación, se espera que ocurra un aumento de la densidad (sobre todo en la elipticidad del enlace) en el PCE con respecto a aquéllos de enlace simple F-C. Este último parece ser el caso de los átomos de flúor en los análogos **7, 8, y 9** (**Tabla 8**).

En resumen, los resultados en la **Tabla 8** indican que el sitio correspondiente a un nb-PC en el átomo de oxígeno alcoxílico CV desaparece y aparecen seis nuevos sitios en el compuesto trifluorado.

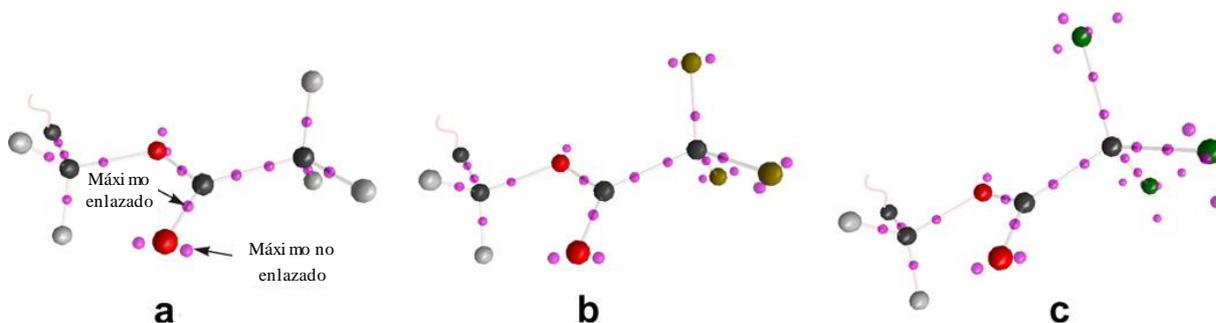


Figura 36. Puntos críticos de distribución del $-\nabla^2 \rho$ superpuesto sobre el grafo molecular en la función acetato/haloacetato para las especies (a) feromona sexual, (b) análogo **9** y (c) análogo **6**. En todos los casos, nótese los dos máximos enlazados en la CCCV de los átomos de carbono a lo largo de los enlaces C-C. En (b) se puede ver un b-PC a lo largo de la unión C-F y en (c) dos b-PCs a lo largo de la unión C-Cl. Nótese la localización de los nb-PCs sobre los átomos de oxígeno carbonílico y alcoxílico y los átomos de flúor y cloro.

Conclusión

Como se ha descrito anteriormente, el Laplaciano de la densidad de carga electrónica puede utilizarse como un indicador de sitios de protonación de una molécula [158]. Esto puede ser de gran ayuda en el campo de las feromonas. Popelier y col. [159] han investigado y discutido hasta qué punto la función evaluada en el nb-PC de la CC en la CV atómica puede utilizarse como un indicador de la energía de protonación. Estos autores han hecho hincapié en que una condición esencial para el éxito predictivo del Laplaciano es que la tendencia de protonación debería establecerse en una serie donde el entorno local del sitio de la protonación no esté demasiado perturbado. En otras palabras, si bien esta función predice correctamente el sitio de protonación en aldehidos sustituidos, el valor del Laplaciano no puede utilizarse en forma comparativa sobre átomos de diferentes números atómicos (por ejemplo, oxígeno, flúor y cloro) para predecir el sitio preferido de protonación.

En consecuencia, hay que hacer hincapié en que en los análogos estudiados los valores más altos de $-\nabla^2 \rho(r)$ de los átomos de flúor no deberían interpretarse como una más alta susceptibilidad al ataque electrofílico. En concordancia a lo que hemos mencionado anteriormente, Grabowski [160] ha establecido que aunque el átomo de flúor es el átomo más electronegativo en la tabla periódica, también es un débil aceptor de protones y que esa propiedad disminuye con la adición de otro átomo de flúor.

De la misma manera, las regiones de depleción de carga, (3, +1) PC, en la CCCV del átomo de carbono, han sido identificados como sitios de ataque nucleofílico en metanal y compuestos similares [70, 159]. Por lo tanto, es evidente que los grupos carbonilo en nuestro conjunto de análogos son candidatos a este tipo de ataque y que los átomos de carbono

carbonílicos con la mayor depleción en sus CCCV serán los más susceptibles al ataque nucleofílico [161, 162]. Posteriormente, los átomos de carbono carbonílicos en los análogos halogenados (**4-9**) mostraron un aumento de la capacidad para tales ataques, porque tienen una mayor región de depleción de carga para ser llenada en su CCCV (se muestran en el anexo). Estos resultados son consistentes con la observación de la disminución de la población electrónica y el aumento de la carga positiva en el C_1 (**Figura 35**).

En esta sección se realizó el estudio teórico de las propiedades electrónicas del grupo acetato de la feromona sexual de *T. pityocampa* y sus análogos en el grupo acetato, en el marco de la teoría del funcional de la densidad. Se usó la teoría topológica de átomos en moléculas desarrollada por Bader, así como también el análisis del potencial electrostático molecular sobre la superficie de van der Waals. Así, se pudo racionalizar el efecto causado por la sustitución de átomos de hidrógeno en el grupo acetato sobre la distribución de la densidad de carga electrónica.

Como consecuencia del efecto electrónico atrayente, la sustitución de átomos de hidrógeno por halógenos produce una disminución de la población electrónica en los átomos de oxígeno y carbono del grupo carbonílico. Esto puede explicar la disminución de la capacidad de los átomos de oxígeno como aceptor de hidrógeno en la fracción modificada de ester de los análogos de la feromona. Estos resultados refuerzan la idea de que la interacción fundamental entre el grupo acetato de la feromona y el receptor de PBP es un enlace de hidrógeno que se ve afectado por la sustitución de los átomos de este grupo.

El reemplazo de un átomo de hidrógeno por un sustituyente dador de electrones, como es el grupo metilo, o en otras palabras, el reemplazo de un grupo metilo por un grupo etilo en la función ester, produce solamente un pequeño cambio electrónico y un efecto estérico mayor con una escasa reducción en la actividad feromonal.

La variación en las propiedades atómicas, tales como población electrónica y volumen atómico, son identificadores sensibles de la pérdida de actividad biológica en los análogos aquí estudiados. Además, el grupo acetato modificado con átomos electronegativos muestra nuevos puntos críticos de concentración de carga o regiones de concentración de densidad de carga en la que también puede ocurrir un ataque electrofílico.

El uso del análisis topológico (basado en la distribución de la densidad de carga y su función Laplaciano) junto con los MEPs, proporciona información valiosa sobre el volumen estérico y requerimientos electrónicos de la feromona en su interacción con la PBP.

3.2.3.3. Análisis de los derivados azufrados en el grupo acetato

Continuando con el estudio de las modificaciones que se originan en el tamaño molecular y propiedades electrónicas cuando se sustituyen átomos en la feromona natural, en esta sección se evalúan los cambios producidos por la sustitución de átomos de oxígeno por azufre, compuestos **11 – 13**, en el grupo acetato de la feromona sexual, compuesto **1**.

Si la interacción principal entre la feromona natural y la proteína enlazante de feromona se produjera por un enlace de hidrógeno entre el dador de hidrógeno y los sitios de alta densidad electrónica localizada sobre los átomos de oxígeno de la feromona, puede esperarse que el reemplazo de estos átomos por azufre modifique sustancialmente la respuesta biológica. Efectivamente, la actividad feromonal de los análogos registrada por electroantenografía sobre las antenas de los machos demostró una alta reducción de la respuesta antenográfica. Además, se encontraron diferencias dependiendo de qué átomo de oxígeno se sustituya. Cuando se reemplaza el oxígeno alcoxílico por azufre, análogo **12**, la actividad decae al 9,2%, en cambio si el reemplazo se realiza sobre el oxígeno carbonílico la actividad decae aún más, al 2,3%; en cambio, si ambos átomos de oxígeno se reemplazan por azufre, la actividad decae al 4,6%.

Con el fin de comparar las propiedades de la feromona sexual y estos análogos simultáneamente, se muestran en la **Figura 37** los mapas tridimensionales de potencial electrostático molecular sobre isosuperficie de van der Waals (isodensidad 0,001 e/u.a.³).

Al igual que en los derivados anteriores (compuestos **1-10**), en los compuestos **11-13** los MEPs muestran el potencial negativo más alto en dos regiones extremas: (a) en los átomos de oxígeno y/o azufre en el fragmento modificado del acetato, y (b) en la región del grupo enino.

Se observa que la sustitución de O/S en el grupo acetato de la feromona provoca importantes modificaciones en la distribución de potenciales negativos y positivos en el fragmento modificado del acetato, compuestos **11-13**, con respecto a la feromona. Como puede visualizarse fácilmente desde los MEPs de estos compuestos, el efecto que causan estos reemplazos es diferente según sea el átomo de oxígeno carbonílico o alcoxílico el que se considere. En el primer caso, se observa una reducción del valor del potencial atractivo, $V(r) < 0$, sobre el azufre que va acompañado de un aumento de la región de potencial negativo sobre el oxígeno alcoxílico. En el segundo caso, el potencial negativo sobre el azufre tioalcoxílico prácticamente desaparece. Un resultado similar se observa en el compuesto disustituido con azufre, en este caso el potencial negativo se reduce sustancialmente sobre los átomos de azufre y se observa un $V(r) > 0$ sobre el azufre tioalcoxílico; en otras palabras, la

observación comparativa de los MEPs de los compuestos **1** y **13** da cuenta que el grupo acetato modificado presenta una distribución de potenciales negativos y positivos diferentes. Como se expresó anteriormente estos reemplazos de O por S afectan severamente la actividad biológica de estos compuestos.

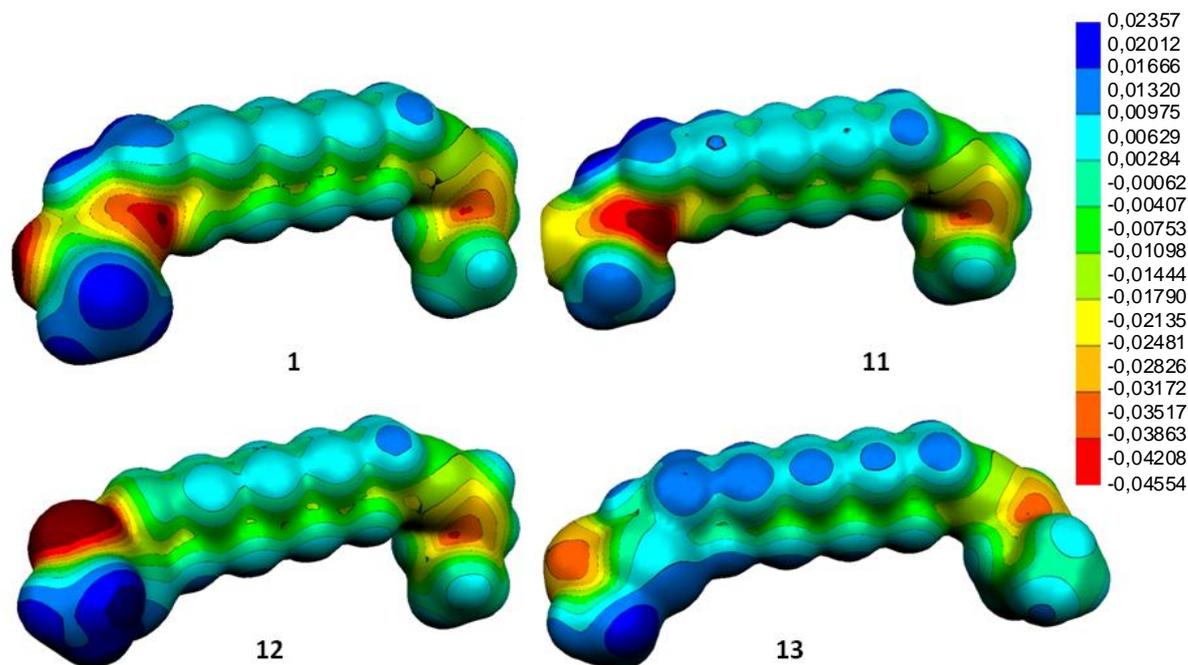


Figura 37: Mapas de potencial electrostático (MEP) sobre la isosuperficie de van der Waals (isodensidad 0,001 e/u.a.³) de los compuestos **1** y **11-13**. Se indica, con una misma escala, el potencial electrostático identificado con un código de colores (rango de -0,04554 u.a. (rojo intenso) a +0,02357 u.a. (azul intenso)).

Por otra parte, en ensayos de laboratorio se observa un alto poder inhibitor de la respuesta feromonal cuando el átomo de oxígeno del grupo alcoxilo se reemplaza por azufre en el fragmento acetato de la feromona (compuesto **12**); por el contrario, un muy moderado efecto aparece cuando el átomo de oxígeno que se reemplaza corresponde al carbonilo, es decir en el tiocarbonyl compuesto **11**. Se debe tener presente que para que un análogo logre inhibir la respuesta debe “al menos” ser transportado por la PBP, al igual que la feromona.

Se producen además disminuciones en los ángulos de enlace C_1SC_1 (99,6 grados en el análogo **12** y 104,1 grados en el análogo **13**) respecto al ángulo C_1OC_1 en la feromona; del mismo modo el ángulo $SC_1(O)$ disminuye respecto a $OC_1(O)$ (123,2 grados) y el ángulo $SC_1(S)$ (126,1 grados) respecto al $OC_1(O)$ (123,6 grados) en la feromona. Otra consideración a tener en cuenta es el aumento relativo de volumen de los átomos que reemplazan a los oxígenos.

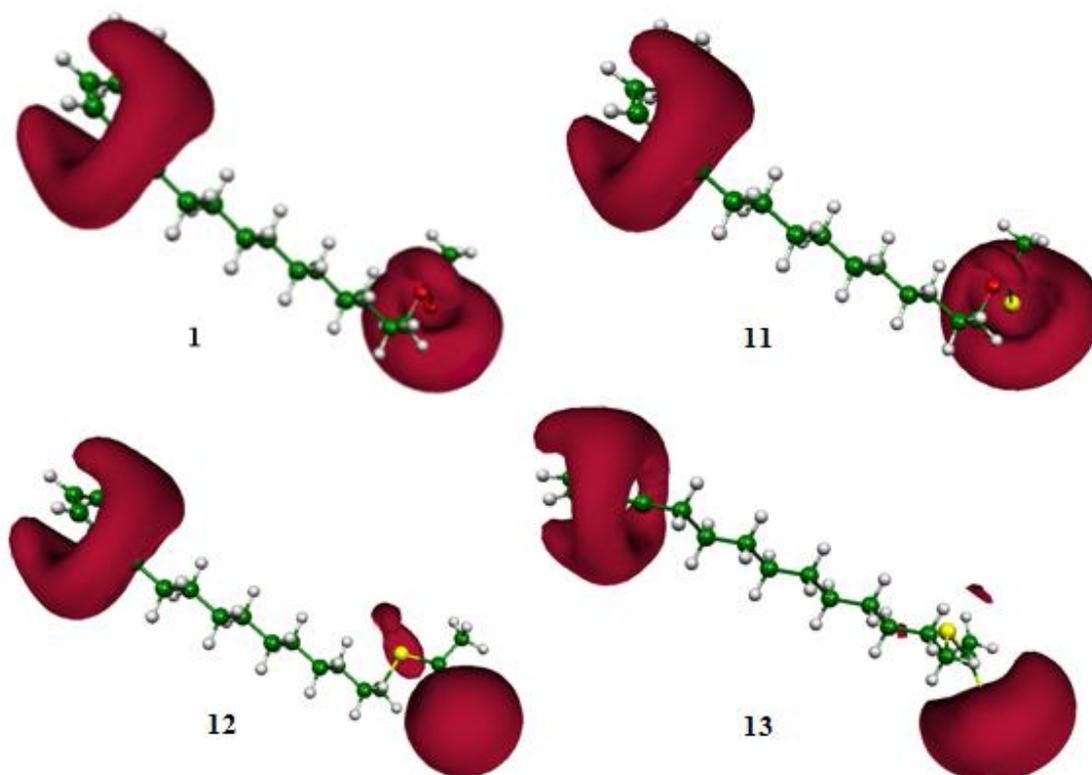


Figura 38a: Superficie de isopotencial electrostático, ($V(r) = -0,0125$ u.a.) en los compuestos **1** y **11-13**, mostrando qué sitios son capaces de interactuar con reactivos dadores de protones. Nótese en todos los casos la presencia de dos regiones de potencial electrostático negativo, correspondiente al grupo enino y acetato/acetato modificado.

La **Figura 38a** muestra las superficies de isopotencial electrostático localizados en los dos extremos de la molécula para un potencial de $-0,0125$ u.a. en los compuestos **1** y **11-13**. Se identifican las dos regiones de isopotencial negativo, la primera se localiza sobre la región definida por los átomos $C=C-C\equiv C$, que como es de esperar en la feromona y en los análogos **11 - 13** son muy similares, y la segunda sobre los átomos de oxígeno/azufre de los grupos carbonílico y alcoílico.

La observación de los potenciales electrostáticos muestra que en el compuesto **12** la región de isopotencial negativo sobre el grupo tioalcoxilo se desplaza ligeramente respecto de la feromona natural; en cambio, en el compuesto **11** el efecto del grupo tiocarbonilo se hace sentir sobre el oxígeno alcoílico. Este efecto se refleja en una pequeña disminución de la zona de isopotencial negativo sobre el átomo de oxígeno (sin cambio sustancial de su localización). Por otra parte, el reemplazo del oxígeno del carbonilo y del alcoxilo por azufre en el compuesto **13** produce sobre el átomo de azufre tioalcoxílico el mismo efecto indicado antes (que fuera atribuido al grupo tiocarbonilo), es decir una fuerte disminución de la región

de potencial electrostático negativo sobre el átomo de azufre tioalcohólico, modificando sustancialmente la distribución de potenciales negativos en el fragmento modificado del acetato. Nótese que la región de isopotencial, $V(r) = -0,0125$ u.a., prácticamente desaparece sobre el tioalcoxilo en el ditioester de feromona; el potencial elegido es el mismo que el empleado en los análogos **1-10** para facilitar una comparación completa de los análogos. Sin embargo, estos cambios son aún más evidentes a un $V(r) = -0,025$ u.a. como se muestra en la **Figura 38b**.

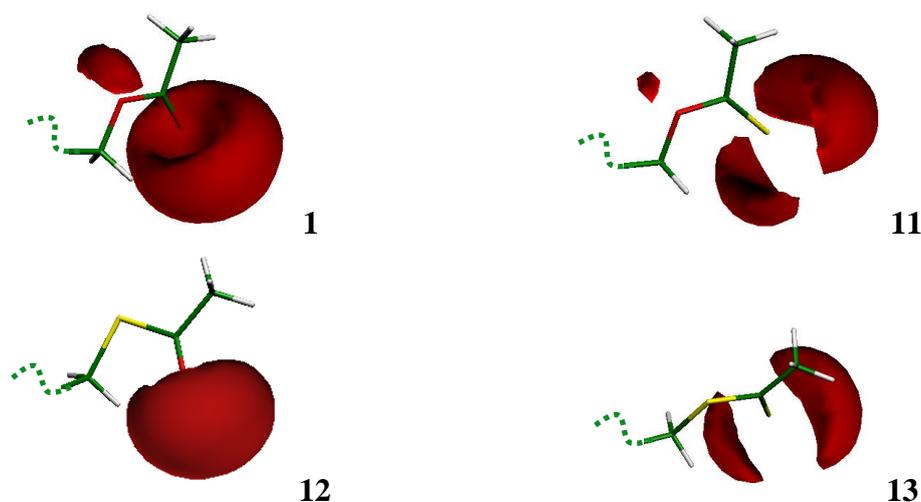


Figura 38b: Superficie de isopotencial electrostático, ($V(r) = -0,025$ u.a.) en los compuestos **1** y **11-13** en la región del grupo acetato/acetato modificado, mostrando los sitios que son capaces de interactuar con reactivos dadores de protones.

Dado que los compuestos **11** y **13** son los análogos azufrados que presentan menor actividad biológica en comparación a la feromona natural, se entiende que la presencia del grupo tiocarbonilo, afecta significativamente el tamaño (reflejado en el volumen) del grupo acetato modificado así como también la disposición electrónica. Estos posibles efectos en relación a la actividad biológica serán investigados en la próxima sección en base a la densidad de carga electrónica.

3.2.3.3.1. Topología de la densidad de carga electrónica

3.2.3.3.1.1. Propiedades locales

En la **Figura 39** se muestran los grafos moleculares para los compuestos **1**, **11-13**. Se han incluido también en esta figura los ángulos de enlace $X-C_1-X$ y $C-X-C_1$, con $X = O, S$.

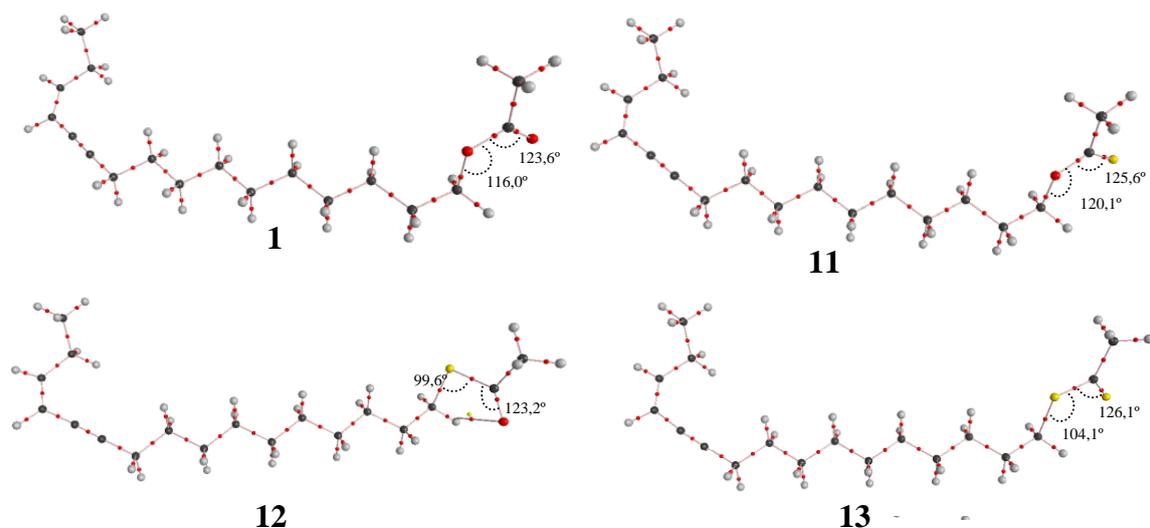


Figura 39. Grafos moleculares del acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo (**1**) y de los análogos **11-13**. Con puntos rojos pequeños se indican los puntos críticos de enlaces (PCE) y con círculos llenos (negros (C), rojos (O), amarillo (S) y gris (H)) los puntos críticos nucleares. Se incluyen los valores de los ángulos de enlaces C_1-X-C_1' y $X-C_1'-X$, con $X= O, S$.

La **Tabla 9** muestra las propiedades topológicas locales calculadas sobre enlaces seleccionados en los análogos azufrados (para facilitar la comparación, se incluyen también los datos correspondientes a la feromona). Los parámetros topológicos calculados son: la densidad electrónica (ρ_b) y sus tres curvaturas (λ_{1-3}), el Laplaciano ($\nabla^2\rho_b$), la elipticidad (ε); la relación entre las curvaturas perpendicular y paralela ($|\lambda_1/\lambda_3|$); la relación energética entre la densidad local de energía potencial y la densidad local de energía cinética ($|V_b/G_b|$); y la densidad de energía cinética por unidad de carga (G_b/ρ_b). Se incluye también la densidad local de energía electrónica total ($E_{e(b)}$). Se presentan y analizan aquí solo unos pocos enlaces representativos de la región del acetato/acetato modificado por sustitución de átomos de oxígeno por azufre (por ejemplo, C-C, C-O, C-S, C=O y C=S).

Al igual que en los casos anteriores, se observa que los enlaces C-O del carbonilo tienen los valores más altos de densidad de carga en el PCE, ($\rho_b > 0,40$ u.a.), compuestos **1** y **12**, mientras que este valor se ve disminuido cuando el oxígeno carbonílico se reemplaza por azufre ($\rho_b < 0,25$ u.a. en el PCE del enlace C-S), compuestos **11** y **13**. Del mismo modo disminuye también la densidad electrónica cuando el oxígeno alcoólico se reemplaza por azufre. Los análogos con oxígeno carbonílico presentan en el PCE $C_1-O_{(\text{carbonílico})}$ un pequeño Laplaciano, $\nabla^2\rho_b$, que es > 0 (compuestos **1** y **12**), mientras que éste se aproxima a cero o

cambia de signo cuando se reemplaza el oxígeno por azufre (compuestos **11** y **13**). Todo ello como consecuencia de que las curvaturas de la densidad de carga, muy grandes en el compuesto **1** ($\lambda_1 = -1,1195$, $\lambda_2 = -1,0122$ y $\lambda_3 = +2,2220$), toman valores menores en los compuestos azufrados, por ejemplo las curvaturas para el PCE del enlace tiocarbonílico en el compuesto **11** ($\lambda_1 = -0,2166$, $\lambda_2 = -0,2016$ y $\lambda_3 = +0,4202$) y en el compuesto **13** ($\lambda_1 = -0,2170$, $\lambda_2 = -0,2059$ y $\lambda_3 = +0,3888$), invirtiéndose el signo del Laplaciano en este último. Estos cambios electrónicos y estructurales se ven reflejados también en una disminución en la actividad biológica que, como se expresara al inicio, es más pronunciada en el compuesto **11** y **13**, quienes exhiben aproximadamente un cuarto y la mitad, respectivamente, de la actividad biológica del compuesto **12**, quien por otra parte sólo conservó el 10 % de la actividad de la feromona sexual, compuesto **1**.

Como se mencionó en el análisis de los compuestos **1** – **10**, los enlaces alcoxílicos C-O (C_1 -O y C_1 -O) muestran valores de densidad de carga electrónica alrededor de 0,30 u.a. para los enlaces C_1 -O y 0,23 u.a. para los enlaces C_1 -O, mientras que cuando se sustituye un átomo de O por S los valores de ρ_b disminuyen apreciablemente (0,19 u.a. en el PCE del enlace C-S), compuestos **12** y **13**. En cuanto a los valores del Laplaciano, el enlace C-O/S presenta valores negativos ($\nabla^2\rho_b = -0,5069$ u.a.) en la feromona que disminuye a alrededor de -0,30 u.a. en el enlace C-S en los tres compuestos azufrados **11**–**13**. Sorprendentemente, la mayor disminución se produce en el PCE del enlace alcoxílico C-O del análogo **11**, en el que no hubo reemplazo del oxígeno alcoxílico sino del oxígeno carbonílico. Es decir que la presencia del grupo tiocarbonílico evidentemente afecta también a estos enlaces.

Los valores de la densidad de energía total, $Ee_{(b)}$, que son negativos en los dos tipos de enlaces C-O, disminuyen marcadamente en todos los enlaces C-S, cuando los átomos de oxígeno se sustituyen por azufre (ver **Tabla 9**).

Como se expresó anteriormente, las curvaturas en PCE son más altas en los enlaces carbonílicos que en los alcoxílicos. Por otra parte, el valor de la curvatura en la dirección del enlace es el doble que en la dirección perpendicular del enlace carbonílico, al igual que en los tiocarbonílicos, resultando en valores de $|\lambda_1/\lambda_3|$ cercanos a 0,50 en todos los compuestos estudiados. La relación $|\lambda_1/\lambda_3|$ en enlaces carbonílicos y tiocarbonílicos es menor que en los alcoxílicos y tioalcoxílicos, siendo solamente en estos últimos $|\lambda_1/\lambda_3| > 1$ (véase **Tabla 9**).

Tabla 9: Propiedades topológicas locales (en u.a.) de la distribución de la densidad de carga electrónica calculada en la posición de los puntos críticos de enlace sobre los caminos de enlaces seleccionados en los compuestos **1** y **11-13**^a

Enlace	Análogo	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	ε	λ_1	λ_2	λ_3	$ \lambda_1/\lambda_3 $	$ V(r)/G(r) $	$G(r)/\rho_b$	E_e (b)
C₁-O _(carbonílico)	1	0,4146	0,0903	0,1060	-1,1195	-1,0122	2,2220	0,5038	1,9695	1,7836	-0,7169
C₁-S _(tiocarbonílico)	11	0,2225	0,0020	0,0741	-0,2166	-0,2016	0,4202	0,5154	1,9981	1,2090	-0,2685
C₁-O _(carbonílico)	12	0,4094	0,2542	0,0452	-1,0609	-1,0149	2,3299	0,4553	1,9165	1,8582	-0,6972
C₁-S _(tiocarbonílico)	13	0,2235	-0,0341	0,0542	-0,2170	-0,2059	0,3888	0,5582	2,0325	1,1740	-0,2709
C₁-O _(alcoxílico)	1	0,2999	-0,5069	0,0011	-0,6459	-0,6451	0,7841	0,8237	2,3698	1,1427	-0,4694
C₁-O _(alcoxílico)	11	0,3044	-0,2622	0,0622	-0,6623	-0,6235	1,0236	0,6471	2,1589	1,3556	-0,4781
C₁-S _(tioalcoxílico)	12	0,1878	-0,3090	0,2163	-0,3014	-0,2478	0,2402	1,2549	3,3735	0,2995	-0,1335
C₁-S _(tioalcoxílico)	13	0,2015	-0,3702	0,2205	-0,3166	-0,2594	0,2059	1,5376	3,4387	0,3193	-0,1569
C₁-O _(alcoxílico)	1	0,2342	-0,3598	0,0167	-0,3972	-0,3906	0,4281	0,9279	2,3945	0,9736	-0,3179
C₁-O _(alcoxílico)	11	0,2301	-0,3092	0,0187	-0,3783	-0,3713	0,4404	0,8589	2,3298	1,0188	-0,3117
C₁-S _(tioalcoxílico)	12	0,1737	-0,2660	0,0492	-0,2590	-0,2469	0,2399	1,0799	3,4567	0,2629	-0,1122
C₁-S _(tioalcoxílico)	13	0,1762	-0,2754	0,0522	-0,2661	-0,2529	0,2435	1,0925	3,4928	0,2617	-0,1150
C₁-C₂	1	0,2597	-0,6488	0,0686	-0,5201	-0,4867	0,3580	1,4528	4,7262	0,2291	-0,2217
	11	0,2598	-0,6422	0,0559	-0,5127	-0,4856	0,3560	1,4401	4,6224	0,2356	-0,2218
	12	0,2542	-0,6095	0,0456	-0,4957	-0,4741	0,3604	1,3756	4,5467	0,2353	-0,2122
	13	0,2522	-0,5929	0,0276	-0,4780	-0,4652	0,3503	1,3647	4,4246	0,2424	-0,2094
C₁-C₂	1	0,2520	-0,5980	0,0430	-0,4877	-0,4676	0,3573	1,3648	4,6337	0,2252	-0,2063
	11	0,2519	-0,5978	0,0424	-0,4867	-0,4669	0,3558	1,3679	4,6130	0,2271	-0,2066
	12	0,2454	-0,5609	0,0143	-0,4581	-0,4517	0,3489	1,3131	4,4728	0,2311	-0,1969
	13	0,2445	-0,5568	0,0134	-0,4551	-0,4491	0,3474	1,3101	4,4508	0,2323	-0,1960
C₂-C₃	1	0,2427	-0,5479	0,0078	-0,4486	-0,4452	0,3459	1,2971	4,4633	0,2292	-0,1926
	11	0,2424	-0,5466	0,0081	-0,4479	-0,4443	0,3456	1,2960	4,4572	0,2295	-0,1923
	12	0,2428	-0,5485	0,0112	-0,4503	-0,4454	0,3472	1,2970	4,4690	0,2288	-0,1927
	13	0,2427	-0,5483	0,0115	-0,4502	-0,4451	0,3470	1,2974	4,4654	0,2290	-0,1927
C₃-C₄	1	0,2436	-0,5523	0,0110	-0,4525	-0,4476	0,3479	1,3008	4,4874	0,2279	-0,1936
	11	0,2436	-0,5521	0,0111	-0,4524	-0,4475	0,3478	1,3008	4,4866	0,2279	-0,1935
	12	0,2436	-0,5520	0,0102	-0,4522	-0,4476	0,3479	1,2999	4,4849	0,2280	-0,1935
	13	0,2435	-0,5519	0,0104	-0,4522	-0,4476	0,3479	1,3000	4,4847	0,2280	-0,1935

^a Ver el texto y la Figura 31 para la explicación de símbolos e identificación de átomos

En los enlaces C=O y C=S la densidad local de energía potencial no alcanza a duplicar el valor de la densidad local de energía cinética, este resultado es concordante con el valor de $\nabla^2 \rho_b > 0$ (en las tres primeras filas de la Tabla 9). En el compuesto diazufrado, en el enlace C=S, la relación entre ambas densidades de energía es ligeramente mayor que 2, donde $\nabla^2 \rho_b$ muestra un valor negativo pequeño, cercano a cero. Sin embargo, utilizando los criterios de Cremer y Kraka [163] los enlaces, C=O y C=S son de naturaleza covalente debido a que los valores de $E_{e(b)}$ son negativos en ambos casos.

La Figura 40 muestra en gráficos de barras verticales los valores de tres parámetros topológicos ρ_b , $\nabla^2 \rho_b$ y $E_{e(b)}$ evaluados en los puntos críticos de enlace en tres enlaces diferentes C-O/C-S (a-c) y en tres enlaces C-C (d-f) en los compuestos 11- 13. En la figura, se muestran nuevamente los valores de estas propiedades para enlaces de la feromona natural como grupo de parámetros de control.

La Figura 40 d y e muestra nuevamente la escasa variación de la densidad de carga y del $\nabla^2 \rho_b$ en los diferentes enlaces C-C en relación con los enlaces C-O/C-S. La densidad de carga es alrededor de 0,25 u.a. y el $\nabla^2 \rho_b$ es negativo en todos los casos. También en la Tabla 9 puede observarse para estos enlaces que la relación $|\lambda_1|/\lambda_3$ es sensiblemente superior a uno; la $E_{e(b)}$ es negativa y muestra el mismo orden de magnitud que ρ_b , y G_b / ρ_b es inferior a uno.

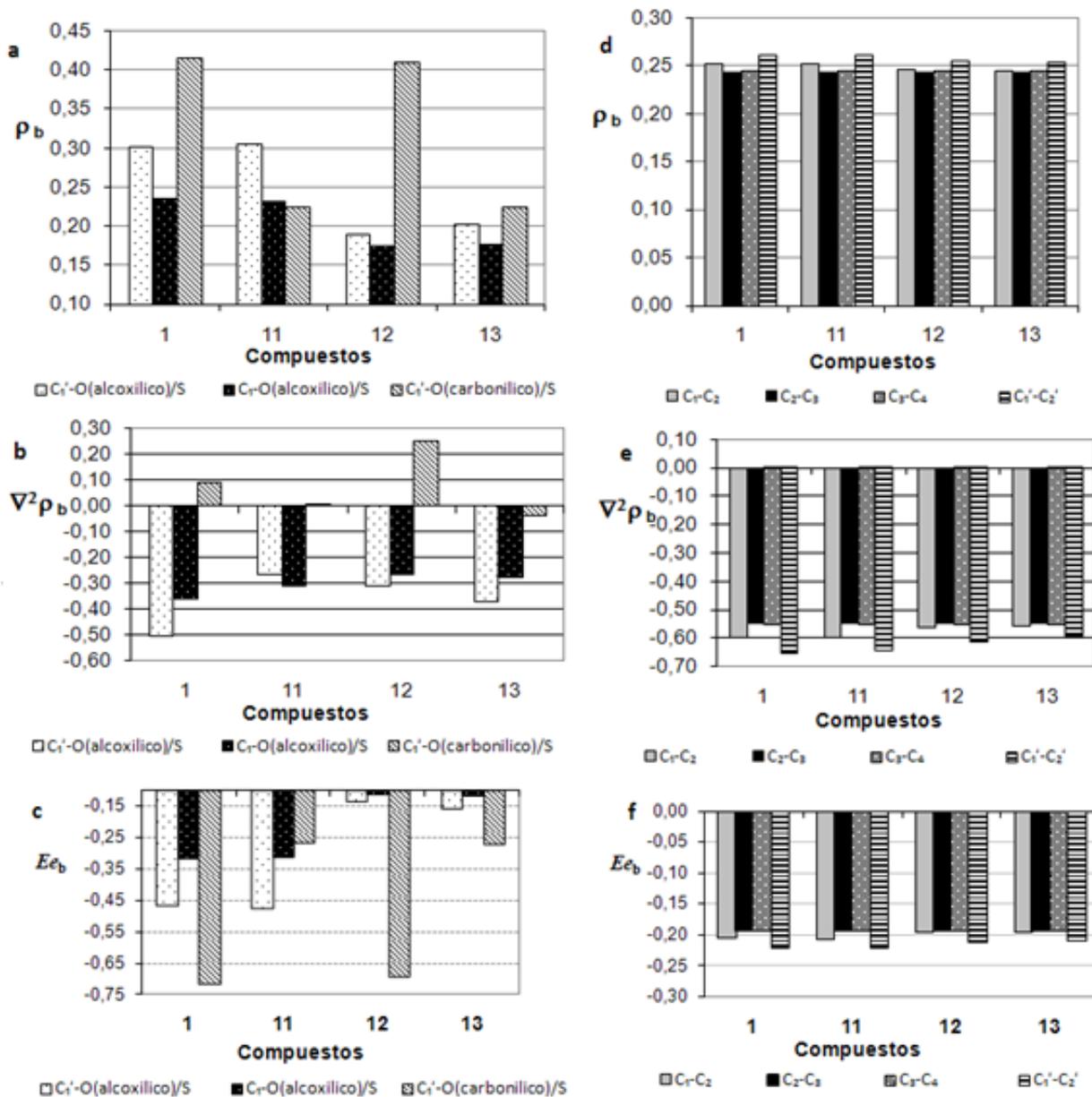


Figura 40. Propiedades topológicas locales de la densidad de carga electrónica calculada en los PCEs de caminos de enlace seleccionados para las especies **1** y **11-13**.

3.2.3.3.1.2. Propiedades atómicas

En la **Tabla 10** se muestran las propiedades atómicas de átomos seleccionados (correspondiente a los grupos acetato/acetato modificado) de la feromona natural (compuesto **1**) y análogos azufrados (compuestos **11-13**). Las propiedades atómicas que se citan son la población electrónica, $N_{(\Omega)}$, (a partir de la cual la carga atómica neta, $q_{(\Omega)}$, puede calcularse

por la ecuación $Z_{\Omega}-N_{(\Omega)}$; siendo el Z_{Ω} la carga atómica nuclear); el volumen atómico, $v_{(\Omega)}$ y el primer momento de la distribución de carga atómica, $|M_{(\Omega)}|$.

Tabla 10: Propiedades atómicas de átomos seleccionados en los compuestos **1**, **11** -**13**^{a,b}

Átomo	Análogo	$N_{(\Omega)}$	$E_{(\Omega)}$	$v_{(\Omega)}$	$q_{(\Omega)}$	$ M_{(\Omega)} $
O(carbonílico)	1	9,218	-76,0550	135,26	-1,218	0,490
S(tiocarbonílico)	11	15,956	-400,1500	198,52	0,044	0,788
O(carbonílico)	12	9,183	-75,8790	133,81	-1,183	0,495
S(tiocarbonílico)	13	15,791	-399,3110	232,27	0,209	1,231
O(alcoxílico)	1	9,106	-75,9860	103,44	-1,106	0,190
O(alcoxílico)	11	9,106	-75,8370	101,97	-1,106	0,234
S(tioalcoxílico)	12	16,005	-400,0240	199,36	-0,005	0,714
S(tioalcoxílico)	13	15,892	-399,4970	189,65	0,108	0,784
C ₁	1	5,522	-37,7890	50,99	0,478	0,562
	11	5,570	-37,7200	58,17	0,430	0,591
	12	6,018	-37,9570	60,22	-0,018	0,024
	13	6,032	-37,9250	60,56	-0,032	0,026
C _{1'}	1	4,407	-37,0480	37,96	1,593	0,818
	11	5,819	-37,7890	68,54	0,181	1,301
	12	5,052	-37,3150	51,68	0,949	0,978
	13	6,559	-38,1530	80,54	-0,559	0,660
C _{2'}	1	5,928	-38,0280	70,41	0,072	0,120
	11	5,911	-37,9420	69,16	0,089	0,136
	12	5,944	-37,9520	71,35	0,056	0,100
	13	5,920	-37,8870	69,61	0,080	0,120

^a Poblaciones electrónicas, $N_{(\Omega)}$; energías atómicas $E_{(\Omega)}$; volumen atómico integrado a una envolvente de isodensidad de 0,001 u.a., $v_{(\Omega)}$; carga atómica neta, $q_{(\Omega)}$; momento dipolar atómico $|M_{(\Omega)}|$ (todos los valores en u.a.).

^b 1 u.a. (M) 8478×10^{-30} C m; 1 u.a. (E) $2,6255$ kJ mol⁻¹.

Los valores promedio para $v_{(\Omega)}O_{\text{alcoxílico}} = 101,96$ u.a. y $v_{(\Omega)}O_{\text{carbonílico}} = 132,48$ u.a. considerando los compuestos **1-10**.

El análisis de los resultados muestra cómo se han afectado las propiedades de los átomos vecinos por los reemplazos de los átomos de oxígeno por azufre en el grupo acetato. Para visualizar fácilmente estos cambios, en la **Figura 40** se representan en diagrama de barras algunas de estas propiedades. Sobre la base de los descriptores mencionados anteriormente, podemos ver en la **Figura 40 a-c**), que las propiedades tales como la carga atómica neta, $q_{(\Omega)}$, el volumen atómico, $v_{(\Omega)}$, y el primer momento de la distribución de carga atómica, $|M_{(\Omega)}|$ en los átomos C_{2'}, C_{1'} y C₁ son notablemente diferentes entre ellos y en los diferentes entornos de

cada uno de los análogos. También aquí se observa que algunas propiedades tienen mayor rango de variación que otras. Los volúmenes de los átomos de carbono varían en un rango de 51 u.a. a 60 u.a. en el C_1 y de 38 u.a. a 80 u.a. en el $C_{1'}$. Este rango de variación es mucho más pequeño (69 u.a. a 71 u.a.) para el átomo de carbono más distante, $C_{2'}$. El efecto de la sustitución de un átomo de oxígeno por azufre se refleja en la población electrónica del átomo (y por ende en la carga atómica) y en el volumen atómico. Sin duda, el mayor aumento en ambas propiedades se observa en el átomo de carbono en el que se lleva a cabo la sustitución ($C_{1'}$).

En los tres análogos azufrados **11**, **12** y **13**, el volumen del grupo acetato modificado es superior al de la feromona natural en un 25 % en los análogos monoazufrados y hasta un 50 % en el análogo diazufrado, **13**. Este aumento es atribuible no solamente al incremento de volumen del átomo de azufre que sustituye al oxígeno correspondiente, sino también al incremento producido por esta sustitución en el volumen de los átomos C_1 y $C_{1'}$.

En el compuesto **11** donde el grupo carbonilo se reemplaza por el grupo tiocarbonilo, la relación de volumen entre el átomo de azufre y el de oxígeno ($V_{S \text{ en } 11}/V_{O \text{ en } 1}$) es de 1.47, mientras que esta relación en el análogo **12** es de 1,93 denotando un mayor volumen para el átomo de azufre alcoxílico que para el carbonílico. Por otra parte, la presencia del grupo tiocarbonilo o tialcoxílico no produce variación en el volumen del oxígeno no reemplazado, **Tabla 10**. La relación V_s/V_o del grupo tiocarbonilo, respecto de la feromona es 1.47 en **11** y 1.71 en **13**, es decir que el volumen del átomo de azufre carbonílico es mayor cuando está presente el átomo de azufre tioalcoxílico que el átomo de oxígeno alcoxílico.

El volumen del grupo carbonilo ($C_1=O$) es 173,22 en la feromona y 185,49 u.a. en el análogo **12**, diferencia exclusivamente atribuible al aumento del volumen del átomo de carbono, $C_{1'}$. El volumen de este átomo es muy afectado por el reemplazo de los oxígenos por azufre, alcanzando el máximo en el análogo **13**, donde el mismo se duplica respecto de la feromona (37,96 a 80,54 u.a.).

Analizando el fragmento $-X-C(X)-$ con $X= O, S$ se observa que las cargas sobre este grupo sufren grandes variaciones con la sustitución de los átomos de oxígeno por azufre. De acuerdo a lo esperado, la carga sobre el átomo de carbono $C_{1'}$ en la feromona es positiva (+ 1,593 u.a.), mientras que sobre los dos átomos de oxígeno es negativa ($q_{O_{\text{carbonílico}}(\Omega)} = -1,218$ u.a. y $q_{O_{\text{alcoxílico}}(\Omega)} = -1,106$ u.a.). Cuando se reemplaza el átomo de oxígeno carbonílico por azufre (análogo **11**) la carga sobre el átomo de oxígeno alcoxílico no se modifica, mientras que, sobre el átomo de carbono disminuye un 90 % (+ 0,181 u.a.), aunque sigue siendo

positiva, a expensas del azufre que soporta ahora una carga positiva pequeña, $q_{S_{\text{tiocarbonílico}}(\Omega)} = +0,044$ u.a. En cambio, cuando el átomo que se reemplaza es el oxígeno alcoxílico (análogo **12**) la carga sobre el átomo de carbono disminuye mucho menos, solo un 40 %, siendo ahora el átomo de oxígeno carbonílico el que no sufre prácticamente modificaciones, mientras que la carga sobre el azufre tioalcoxílico aunque negativa, tiende a cero ($q_{S_{\text{tioalcoxílico}}(\Omega)} = -0,005$ u.a.). Como se puede observar en la **Tabla 10**, las mayores variaciones se producen cuando se reemplazan los dos oxígenos por azufre, la carga sobre el átomo de carbono se hace negativa y la de los dos átomos de azufre positiva. Estos resultados son concordantes con los informados por Sosa y colaboradores [164, 165] para los átomos de C, O y S en los compuestos 1,3-dioxano y 1,3-ditiano, estudio que fuera realizado a nivel MP2/6-311++G**//RHF/6-31G**. Además, los resultados obtenidos muestran concordancia con lo observado en los MEPs (Figura **37**). Como resultado del análisis se puede entender que el análogo **12** que conserva el grupo carbonilo, es el que mantiene la mayor similitud en la distribución de cargas en el grupo acetato modificado con relación al grupo acetato en la feromona natural y por esta razón puede conservar (a pesar de su aumento de volumen) un 10 % de la actividad biológica, cuando con un aumento de volumen similar en el análogo **11** manifiesta sólo un cuarto de esta actividad (2,5%). En otras palabras, este simple análisis de cargas muestra por qué la respuesta depende del oxígeno que se sustituye.

En la **Figura 41 d-f** se muestran las propiedades atómicas ($q_{(\Omega)}$, $v_{(\Omega)}$ y $|M_{(\Omega)}|$) de los átomos de oxígeno/azufre, carbonílico/tiocarbonílico y alcoxílico/tioalcoxílico, como así también de los átomos de carbono que intervienen en los fragmentos de acetato/acetato modificado de la feromona y sus análogos **11-13**.

Como se expresó anteriormente, la sustitución de los dos átomos de oxígeno por azufre (compuesto **13**) produce una fuerte disminución en el valor de la carga sobre el átomo C_1 (hasta el punto de volverse negativa). Esta disminución, pero de menor grado, también se observa sobre el átomo C_1 ; en cambio en el átomo adyacente C_2 , la carga, los volúmenes atómicos, la energía electrónica y las polarizaciones dipolares no muestran diferencias significativas en los distintos análogos.

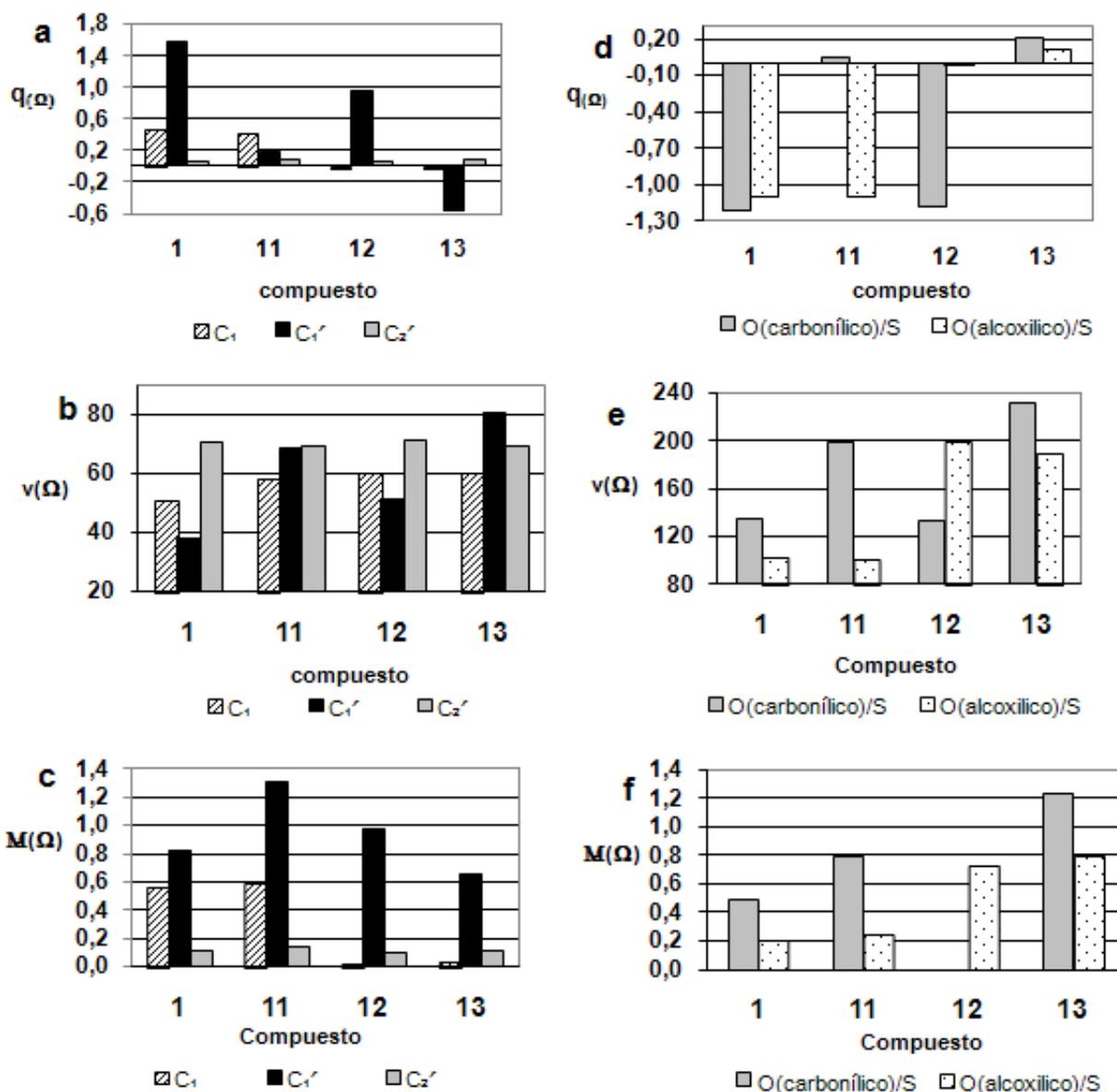


Figura 41. Propiedades atómicas $q_{(O)}$, $v_{(O)}$ y $|M_{(O)}|$ para átomos de carbono seleccionados (a-c) y para los átomos de oxígeno/azufre (d-f) en la feromona sexual **1** y sus análogos, especies **11-13**, respectivamente.

Como complemento a estas observaciones, que nos muestra cuanto es el exceso o el defecto del número de electrones en la cuenca del átomo considerado, resulta muy interesante analizar por medio del Laplaciano de la densidad de carga electrónica cómo se distribuye la concentración de la densidad de carga electrónica, (esto es, dónde se acumula y dónde el átomo queda localmente desprovisto de densidad electrónica). Esto se muestra en la siguiente sección.

3.2.3.3.2. Topología del Laplaciano de la densidad de carga

La **Figura 42** muestra los puntos de máxima CC o (3, -3) puntos críticos en $-\nabla^2 \rho(r)$, superpuestos sobre el grafo molecular (redes de caminos de enlaces en la topología de la densidad). Estos puntos indican la localización de los máximos enlazados y no enlazados para la feromona sexual **1** y los tres compuestos azufrados (análogos **11-13**).

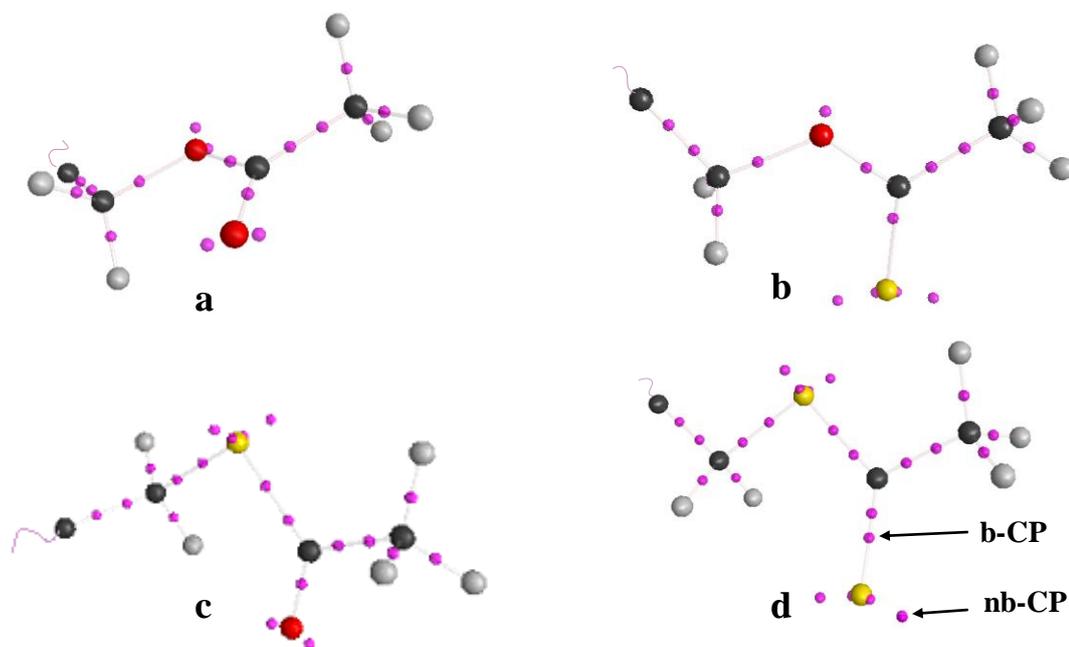


Figure 42. Puntos críticos de distribución del $-\nabla^2 \rho$ superpuestos sobre el grafo molecular en la función acetato/acetato modificado para las especies (a) feromona, (b) análogo **11** (c) análogo **12** y (d) análogo **13**. En todos los casos, nótese los dos máximos enlazados en la CCCV de los átomos de carbono a lo largo de los enlaces C-C y solo uno en la dirección de los enlaces C-H. Con nb-CP y b-CP se identifican los puntos críticos no enlazantes y enlazantes, respectivamente. Nótese el número y localización de los nb-CPs (3,-3) sobre los átomos de oxígeno y azufre en cada caso.

La **Tabla 11** muestra la caracterización de los máximos no enlazados (nb) de concentración de carga en la capa de valencia (CCCV) de los átomos de oxígeno y azufre en

la feromona natural y sus análogos azufrados. Como se prevé, los máximos no enlazantes sobre los átomos de azufre, por pertenecer este átomo al tercer período de la tabla periódica, muestran los valores más bajos de $-\nabla^2\rho(r_c)$ y la mayor distancia de separación al núcleo.

Tabla 11: Caracterización de los máximos no enlazantes de CCCVs para los átomos de oxígeno y azufre por B3LYP/6-31++G** en los compuestos **1** y **11** - **13**.

Átomos	Compuestos	Máximo no enlazante (nb)		
		#nb	$-\nabla^2\rho(r_c)^a$	r^a
O (carbonílico)	1	2	6,138	0,634
S (tiocarbonílico)	11	2	0,491	1,296
O (carbonílico)	12	2	6,076	0,635
S (tiocarbonílico)	13	2	0,498	1,295
O (alcoxílico)	1	2	5,824	0,637
O (alcoxílico)	11	1	5,988	0,636
S (tioalcoxílico)	12	2	0,479	1,297
S (tioalcoxílico)	13	2	0,480	1,295

^a Cuando el número de máximos no enlazantes (# nb) es $\neq 1$ se da el valor medio de las propiedades. La distancia r se expresa en u.a.

En la capa de valencia de los átomos de oxígeno del grupo carbonilo, en la feromona y en el análogo **12**, se observa una gran similitud. Se encuentran los dos puntos críticos (3,-3) de CC no enlazantes que se corresponden con los esperados “pares libres” del oxígeno carbonílico. Estos sitios de concentración de carga se asocian con probables sitios de protonación, por parte de un hidrógeno electrofílico de la PBP. En ambos compuestos, el esperado PC (3,-3) enlazante en la dirección del enlace $C_1=O$ se encuentra ausente en la capa de valencia del oxígeno; no obstante, se encuentra un PC (3,-3) enlazante en la dirección del enlace carbonílico que pertenece a la capa de valencia del carbono C_1 .

En la feromona, se identifican también dos nb-PC sobre la capa de valencia del oxígeno alcoxílico. Éstos se encuentran en la dirección esperada (el ángulo que forman estos puntos entre sí es cercano a los 120 grados), ligeramente más alejados del núcleo y muestran una suave disminución de su magnitud en comparación con los nb-PC del oxígeno carbonílico. También aquí el b-PC en la dirección de ambos enlaces alcoxílicos $C_{(1',1)}-O$ se encuentra ausente. En contraposición, en el análogo **12**, el azufre tioalcoxílico presenta los dos nb-PC (3,-3) esperados en la capa de valencia del azufre con las características esperadas, es decir,

un muy bajo valor de $-\nabla^2\rho(r_c)$ y localizado a una mucho mayor distancia del núcleo. En la capa de valencia del azufre, a diferencia de lo observado en la capa de valencia del oxígeno, se encuentra, en la dirección de ambos enlaces, esto es $C_1\text{-S}$ y $C_1\text{-S}$, un PC (3,-3) enlazante que junto con el correspondiente PC (3,-3) enlazante encontrado en la capa de valencia de cada carbono, muestran el par de máximos de concentración de carga que se esperarían en un enlace de este tipo (similar a lo que se observa sobre las trayectorias de enlace en los enlaces C-C, en la Figura 42).

En el análogo 11, el C_1' muestra en su capa de valencia los tres PC (3,-3) enlazantes, uno en la dirección del oxígeno alcoxílico, otro en la dirección del S tiocarbonílico y el tercero en la dirección del C_2' . En este análogo se observan diferencias con la feromona tanto en la capa de valencia del oxígeno alcoxílico como del azufre tiocarbonílico. Es decir, sobre la primera se encuentra un único punto de CC (3,-3) localizado en el plano de la figura, es decir, cercano a la posición media entre los dos nb-PC (3,-3) ausentes. En el segundo átomo, en la capa de valencia se encuentran dos nb-PC (3,-3) (de magnitud muy pequeña) pero se encuentra ausente el PC (3,-3) enlazante en la dirección del enlace tiocarbonílico, es decir en la dirección del C_1' .

En el análogo 13, se encuentran en la capa de valencia del átomo de S tiocarbonílico los dos nb-PC (3,-3) esperados como así también el máximo de concentración de carga enlazante en la dirección del átomo de carbono tiocarbonílico. Además, en la dirección de los enlaces C-S se encuentran los PC (3,-3) enlazantes de manera similar a lo descrito para este átomo de S tioalcoxílico en el análogo 11.

Resumiendo, el análisis de los puntos críticos de la distribución del Laplaciano en la capa de valencia de los átomos del grupo acetato/acetato modificado, muestran cambios significativos tanto en número de puntos críticos de concentración de carga (3,-3) enlazantes y no enlazantes como en la localización y magnitud de los mismos, por lo tanto este análisis muestra que existen profundas diferencias sobre los sitios de acumulación de la densidad de carga en la función acetato/acetato modificado destacándose principalmente que los cambios en los PC no enlazantes son significativos en relación a la capacidad de estos heteroátomos a formar enlaces de puente de hidrógeno.

3.2.3.3.3. Mapas de contorno del Laplaciano de la densidad de carga electrónica

En el contexto de la teoría de átomos en molécula, la imagen gráfica de la figura envolvente (tridimensional) al isovalor $\nabla^2\rho=0$ representa la superficie reactiva de una molécula [69]. Un modo sencillo de visualizar esta superficie reactiva de una molécula, en un plano seleccionado, consiste en representar un mapa de contorno de $\nabla^2\rho(r)$ en el plano de interés y observar el isocontorno al valor $\nabla^2\rho=0$. La **Figura 43** muestra el mapa de contorno de la distribución del Laplaciano en la feromona y los análogos azufrados, **11**, **12** y **13** en el plano que contiene $C_1-X-C_1(X)-C_2$, $X=O, S$. Las líneas de contorno de color verde corresponden a valores positivos de $\nabla^2\rho$, muestran la región del espacio donde la densidad electrónica está disminuida. Por otra parte, las líneas de color negro indican las regiones donde la densidad está concentrada y corresponden a valores negativos de $\nabla^2\rho$. Los valores de contorno en u.a. son $\pm 0,002$, $\pm 0,004$ y $\pm 0,008$, aumentando en potencias de 10 hasta $\pm 8,0$. Siendo el contorno negativo más interno igual a -8.0 u.a.

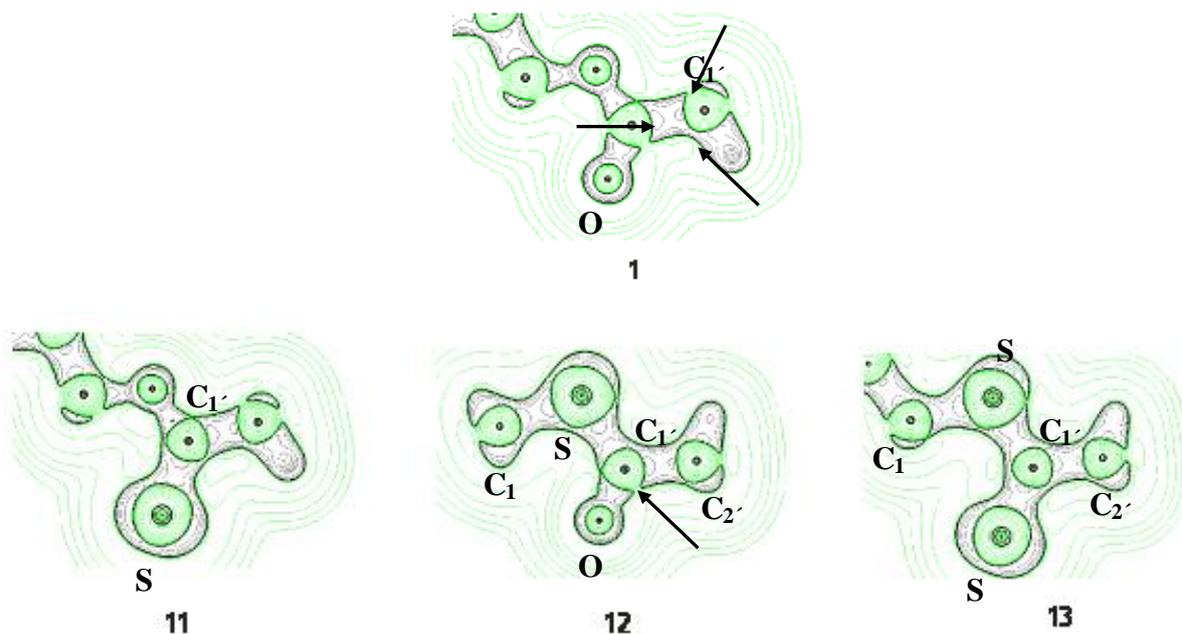


Figure 43. Mapas de contorno de la distribución del $-\nabla^2\rho(r)$ en el extremo polar para la molécula de feromona (**1**) y sus análogos **11–13** obtenidos por sustitución de los átomos de oxígeno por azufre, en el plano que contiene a los átomos $C_1-X-C_1(X)-C_2$ con $X=O, S$. Las líneas de contorno de color verde corresponden a valores positivos del Laplaciano (indican regiones de DC), mientras que las de color negro representan valores negativos del mismo (indican regiones de CC). Con flechas se indican los sitios de depleción de carga en la capa de valencia del átomo de C_1' , en la feromona y el análogo **12**. Nótese la ausencia de estos sitios de depleción de carga electrónica (propicios para el ataque nucleofílico al carbono C_1'), en los análogos **11** y **13**.

Los mapas de contorno del Laplaciano muestran que los “huecos” en el $C_{1'}$ asociados con los puntos críticos (3,-1) en la topología de $-\nabla^2\rho$ solo están presentes en la feromona y en el compuesto **12**, **Figura 43**. Aunque este compuesto presenta una marcada disminución de su actividad biológica, (EAG=10/100), posee la característica de ser, entre los análogos azufrados, el que posee la menor reducción de la actividad biológica respecto de la feromona natural.

Conclusiones:

El reemplazo de los átomos de oxígeno por azufre en el grupo acetato de la feromona produjo cambios en los parámetros estructurales y electrónicos, que se reflejan en una marcada disminución de la actividad biológica. Se demostró que son varios los factores que contribuyen a la pérdida de actividad: el gran tamaño del S frente al O (evaluado por los volúmenes atómicos), menor electronegatividad del átomo de azufre y menor polarización del enlace C-S (calculado como la diferencia entre las cargas atómicas de los átomos involucrados en el enlace) respecto del enlace C-O [47]. En particular el análisis de las cargas atómicas muestra significativas diferencias en el grupo acetato/acetato modificado, según el átomo que se sustituya.

La disminución de la población electrónica disponible sobre el azufre para interactuar con la PBP fue detectada previamente por inspección de los MEPs; esta disminución pudo confirmarse y cuantificarse por el análisis AIM, tanto en base a las propiedades atómicas como por la inspección de la topología del Laplaciano en la capa de valencia de los átomos involucrados. Igualmente, la deficiencia electrónica experimentada por el $C_{1'}$ fue explorada por el análisis de las cargas atómicas, del volumen atómico y por el examen de la superficie reactiva en los mapas de contorno de $\nabla^2\rho(r)$.

Resumiendo, todos los indicadores muestran que la presencia del grupo carbonilo es necesaria para desarrollar algún grado significativo de actividad feromonal (como así también para inhibir la respuesta biológica). Los cambios sobre el carbono $C_{1'}$ son importantes, lo que lleva a pensar que probablemente la actividad biológica está relacionada, por un lado, con la capacidad aceptora de hidrógeno sobre los sitios básicos (con densidad electrónica disponible), como se discutió en relación a los puntos de concentración de carga y por otra parte con el cambio, inducido por los sustituyentes, en la distribución electrónica sobre el carbono $C_{1'}$. En otras palabras, que para explicar su rol biológico está también involucrado un ataque nucleofílico al carbono carbonílico.

3.2.3.4. Análisis de los derivados con modificación en la región insaturada

En esta sección se analiza el fragmento $\text{—C}\equiv\text{C—C(H)=C(H)—}$ de la feromona sexual, compuesto **1**, un par de análogos fluorados en ese fragmento, el acetato de (Z)-13-flúor-13-hexadecen-11-inilo (compuesto **18**) y el acetato de (Z)-10,10-difluoro-13-hexadecen-11-inilo (compuesto **19**) y el correspondiente análogo acetilénico no-fluorado (con eliminación del doble enlace conjugado), el acetato de 11-hexadecinilo (compuesto **20**), evaluando cuantitativamente los cambios estructurales y electrónicos producidos por los sustituyentes y relacionándolos con la actividad feromonal de estos análogos. Por ejemplo, la eliminación del doble enlace en el derivado acetilénico produce un cambio de hibridación de los átomos de carbono 13 y 14 con el consecuente incremento del número de átomos de hidrógeno, que se refleja en la disposición de los átomos de la cadena hidrocarbonada terminal.

El átomo de flúor es el más electronegativo de la tabla periódica y cuando este átomo se encuentra enlazado a átomos de carbono forma enlaces con la más alta energía de enlace. Las características especiales del átomo de flúor y de los enlaces C-F provocan profundos e “inesperados cambios” en la actividad de las moléculas organofluoradas, cuando se las compara con su contraparte no fluorada. En feromonas sexuales de insectos, el reemplazo de átomos de hidrógeno por flúor provoca en algunos casos un efecto similar a la feromona natural, “mimetizando” su comportamiento; en otros casos aumentando su efecto (efecto sinérgico) e incluso puede comportarse inhibiendo la acción de las moléculas no fluoradas. Además, dicha sustitución puede aumentar la estabilidad química, frente a la oxidación, y la estabilidad térmica de ciertos enlaces con relación a la estructura del compuesto original, lo que podría ser de potencial interés en pruebas de campo.

El compuesto difluorado en el C₁₀ (compuesto **19**), donde el grupo metileno localizado en la posición propargílica a una función enino se ha reemplazado por un grupo difluorometileno, fue esencialmente inactivo cuando se analizó su respuesta biológica en ensayos de electroantenografía. Además, trabajos encontrados en la bibliografía dan cuenta de que este análogo tampoco es un atrayente en pruebas de campo [147]. Sin embargo, este compuesto produce en EAG un 24% de reducción de la respuesta de la feromona natural cuando los machos de procesionaria son preexpuestos a vapores de este derivado fluorado. Resultados similares se han hallado en pruebas de campo [147].

Por otra parte, la introducción de un átomo de flúor en el doble enlace (compuesto **18**) muestra, en ensayos de EAG, similar actividad a la feromona natural, pero inhibe la atracción

de los machos cuando se mezcla este análogo con la feromona natural en relaciones superiores a 3:1 [14, 146, 155].

A la luz de estos resultados, resulta sumamente interesante indagar sobre la estructura electrónico molecular de estos compuestos que presentan sustituciones de H por F en sitios claves de la feromona, produciendo efectos muy distintos y en algunos casos contradictorios. En la **Figura 44** se muestran los mapas tridimensionales de potencial electrostático molecular sobre isosuperficie de van der Waals (isodensidad 0,001 e/u.a.³). Puede observarse en los tres análogos **18**, **19** y **20**, al igual que en la feromona, los dos sitios de potencial negativo más alto: (a) átomos de oxígeno del acetato y (b) región insaturada. Además, existen diferencias en la distribución electrónica de estos compuestos, esto es aumento del potencial negativo en los sitios donde se han introducido los átomos de flúor (análogos **18** y **19**) y disminución del mismo en la región insaturada del acetileno **20**.

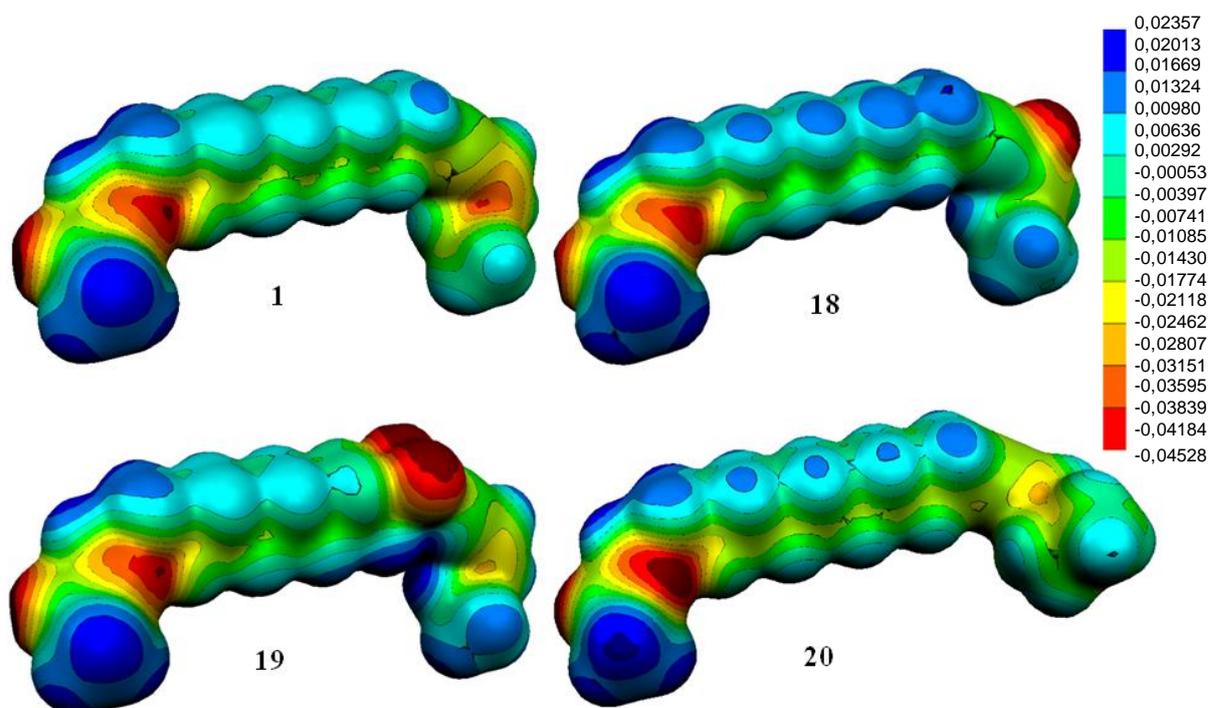


Figura 44: Mapas de potencial electrostático (MEP) sobre isosuperficie de van der Waals (isodensidad 0,001 e/u.a.³) para los compuestos **1**, **18**, **19** y **20**. Se indica el potencial electrostático con un código de colores (rango de -0,04528 u.a. (rojo intenso) a +0,02357 u.a. (azul intenso)).

Más detalles acerca de los sitios potenciales de interacción pueden obtenerse de las superficies de isopotencial a -0,0125 u.a. en los diferentes análogos de la feromona sexual. La **Figura 45** muestra las superficies de isopotencial negativo localizadas en los dos extremos de la molécula para los compuestos **1**, **18**, **19** y **20**: la primera sobre los oxígenos del éster y la

segunda sobre la región definida por los átomos C≡C-C=C de la feromona. Mientras que en el análogo difluorado, compuesto **19**, la superficie de isotopotencial se desplaza hacia el C₁₀ y sus sustituyentes fluorados, en el análogo **18** la superficie isotopotencial se halla sobre el grupo enino, con un muy pequeño desplazamiento hacia el doble enlace y en el análogo **20** la región de isotopotencial se localiza sólo sobre el triple enlace.

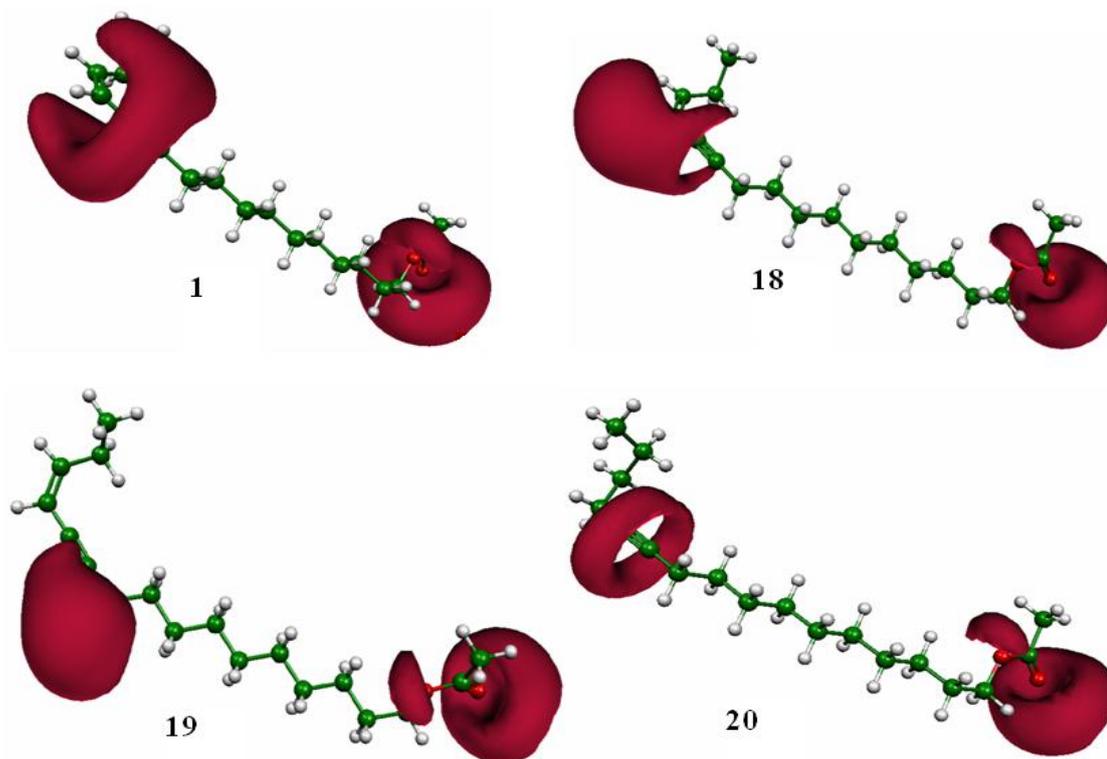


Figura 45: Superficie de isotopotencial electrostático, ($V(r) = -0,0125$ u.a.) en los compuestos **1**, **18**, **19** y **20** mostrando los sitios capaces de interactuar con reactivos dadores de protones.

3.2.3.4.1. Topología de la densidad de carga electrónica

3.2.3.4.1.1. Propiedades locales

En la **Figura 46** se muestran los grafos moleculares de la feromona (compuesto **1**) y sus análogos **18-20**. Los PCEs se indican con pequeños círculos rojos y los CE en líneas rosadas. Con círculos llenos (negros (C), rojos (O) y gris (H)) se indican los puntos críticos nucleares.

En la **Tabla 12** se presentan las propiedades topológicas locales calculadas en la feromona natural **1**, y los análogos fluorados **18** y **19**, así como también en el derivado acetilénico **20**. Éstas son: densidad electrónica ρ_b , el Laplaciano $\nabla^2\rho_b$, la elipticidad (ϵ) y sus tres curvaturas (λ_{1-3}), y la relación entre las curvaturas perpendicular y paralela ($|\lambda_1|/\lambda_3$). Se presentan además la relación energética entre la densidad de energía cinética local y la densidad de energía

potencial local, $|V_b|/G_b$, la densidad de energía cinética por unidad de carga, G_b/ρ_b y se incluye también la densidad de energía total, $E_{e(b)}$. Se presentan y analizan aquí solo unos pocos enlaces representativos de la región del grupo enino.

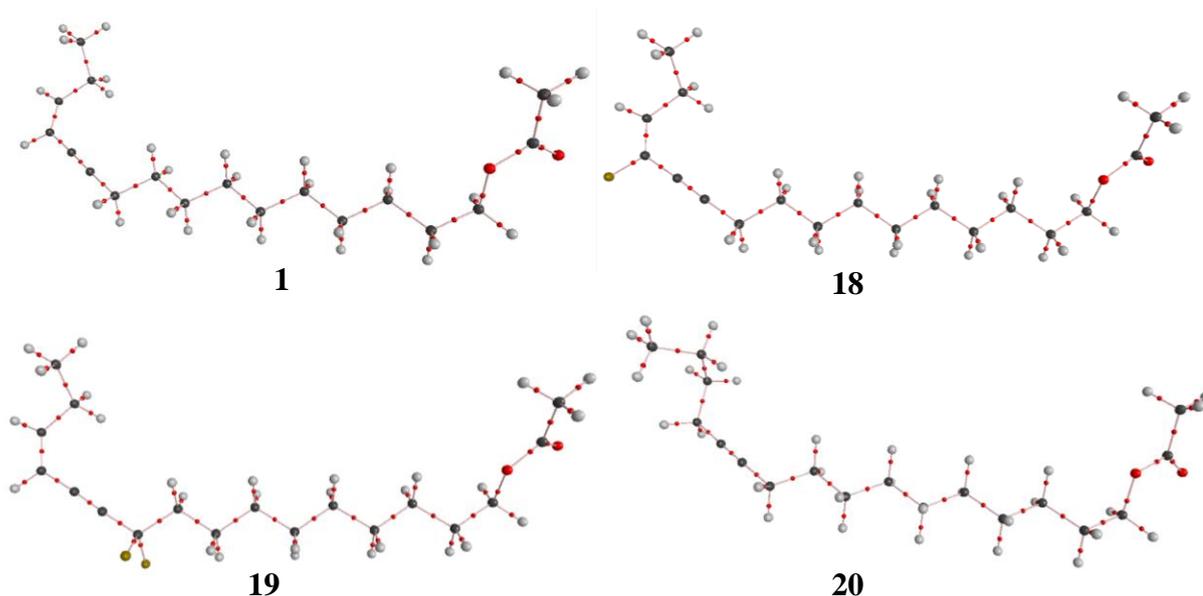


Figura 46. Grafos moleculares del acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo (**1**), y de los análogos **18-20**. Con puntos rojos pequeños se indican los puntos críticos de enlaces (PCE). Con círculos llenos (negros (C), rojos (O) y gris (H)) se indican los puntos críticos nucleares.

La **Figura 47 a-c** muestra en gráficos de barras verticales los valores de la densidad de carga, Laplaciano y densidad de energía total, $E_{e(b)}$ en los puntos críticos de enlace en seis enlaces diferentes C-C desde el C₉ a C₁₅ en los compuestos **1**, **18**, **19** y **20**. En esa figura los valores de la feromona natural, que aparecen en la **Tabla 7**, se expresan como un grupo de control para tener una relación comparativa con los compuestos análogos.

Las propiedades topológicas de la distribución de la densidad (análisis cuantitativo) sobre los átomos que se encuentran en la zona del grupo enino de la molécula nos permite conocer las modificaciones electrónicas que ejercen los sustituyentes fluorados y la ausencia del doble enlace sobre la densidad electrónica en la región insaturada de las moléculas analizadas.

En la **Tabla 12** se observa que los enlaces C-C insaturados presentan los valores más altos de densidad de carga en el PCE. En los enlaces C₁₁≡C₁₂, la ρ_b es alrededor de 0,398 u.a. mientras que en los enlaces C₁₃=C₁₄ es de 0,338 u.a. Este valor, como era de esperar por la presencia del átomo de flúor en C₁₃ del doble enlace, sufre un pequeño aumento en el análogo **18** con $\rho_b = 0,346$ u.a. y la correspondiente disminución por la ausencia del doble enlace ($\rho_b =$

0,237 u.a.) en el análogo **20**. La ρ_b en el PCE del C₉-C₁₀ presenta un aumento en el análogo **19** respecto al compuesto **1**, como consecuencia de la presencia de los átomos de flúor sobre el C₁₀ (ver **Tabla 12**). Asimismo, la ρ_b en el PCE del C₁₀-C₁₁ es superior a la correspondiente en C₉-C₁₀ en los cuatro compuestos por su cercanía al triple enlace en C₁₁, siendo este efecto más marcado en el análogo **19** por la presencia de los átomos de flúor. Del mismo modo esta propiedad está aumentada en el enlace simple C₁₂-C₁₃ en la feromona y en los análogos **18** y **19** por encontrarse en medio de dos insaturaciones conjugadas. Asimismo, en el análogo **20** se comprueba la similitud de ρ_b en el PCE a ambos lados del triple enlace, C₁₂-C₁₃ y C₁₀-C₁₁, coincidente con la ausencia del doble enlace C₁₃=C₁₄ (ver **Tabla 12**).

En los enlaces C-H/F, la sustitución del átomo de H por F ocasiona un descenso de la ρ_b en el PCE, consecuencia de la mayor electronegatividad del átomo de flúor, que lo caracteriza como un enlace covalente polarizado (**Figura 47**).

En cuanto al Laplaciano, $\nabla^2 \rho_b$, sólo toma valor positivo (indicando una unión covalente polar) en el PCE para el enlace C₁₃-F; en todos los demás puntos críticos analizados es < 0 , diferenciándose claramente los distintos tipos de enlaces presentes en la feromona y sus análogos en la región insaturada. Así los valores más elevados de $\nabla^2 \rho_b$ se presentan en el PCE del triple enlace, seguidos por los del doble enlace y luego los correspondientes al enlace simple C₁₂-C₁₃, que se halla en medio de dos insaturaciones conjugadas, a excepción del análogo **20**, cuyo valor es comparable al de los demás enlaces simples C-C. En los demás enlaces saturados los valores son inferiores a éstos, pero se puede observar su aumento en las cercanías de los átomos de flúor (en los enlaces C₉-C₁₀ y C₁₀-C₁₁ para el análogo **19**). Cabe resaltar que si bien el valor del Laplaciano en el PCE del C₁₀-F no llega a ser positivo, éste disminuye su valor considerablemente ($\nabla^2 \rho_b = -0,2576$ u.a.), ver **Tabla 12** y **Figura 47**.

La elipticidad de la unión, ε , que brinda información sobre la asimetría de la distribución de la densidad en un PCE presenta valores menores a 0,1 para los enlaces simples C₉-C₁₀, C₁₀-C₁₁, C₁₂-C₁₃ y C₁₄-C₁₅, salvo en los casos en que se encuentra el flúor presente (por ejemplo, C₁₂-C₁₃, análogo **18**) donde se manifiesta un pequeño incremento. Como es característico, la ε del triple enlace se acerca a cero, debido a la distribución cilíndrica de la densidad electrónica en el triple enlace y para el doble enlace los valores se incrementan hasta 0,3595 u.a. en el compuesto **1**. La sustitución del hidrógeno en el C₁₃ por un átomo de flúor aumenta este valor hasta 0,4437 u.a. (compuesto **18**); en cambio, el efecto sobre el doble

enlace de la sustitución de los hidrógenos en C₁₀ provoca una pequeña disminución de 0,0081 u.a. (compuesto **19**) comparando con la feromona (ver **Tabla 12**).

La $E_{e(b)}$ es negativa en todos los casos, presentando una acumulación de densidad de carga electrónica en los PCE de los dobles y triples enlaces.

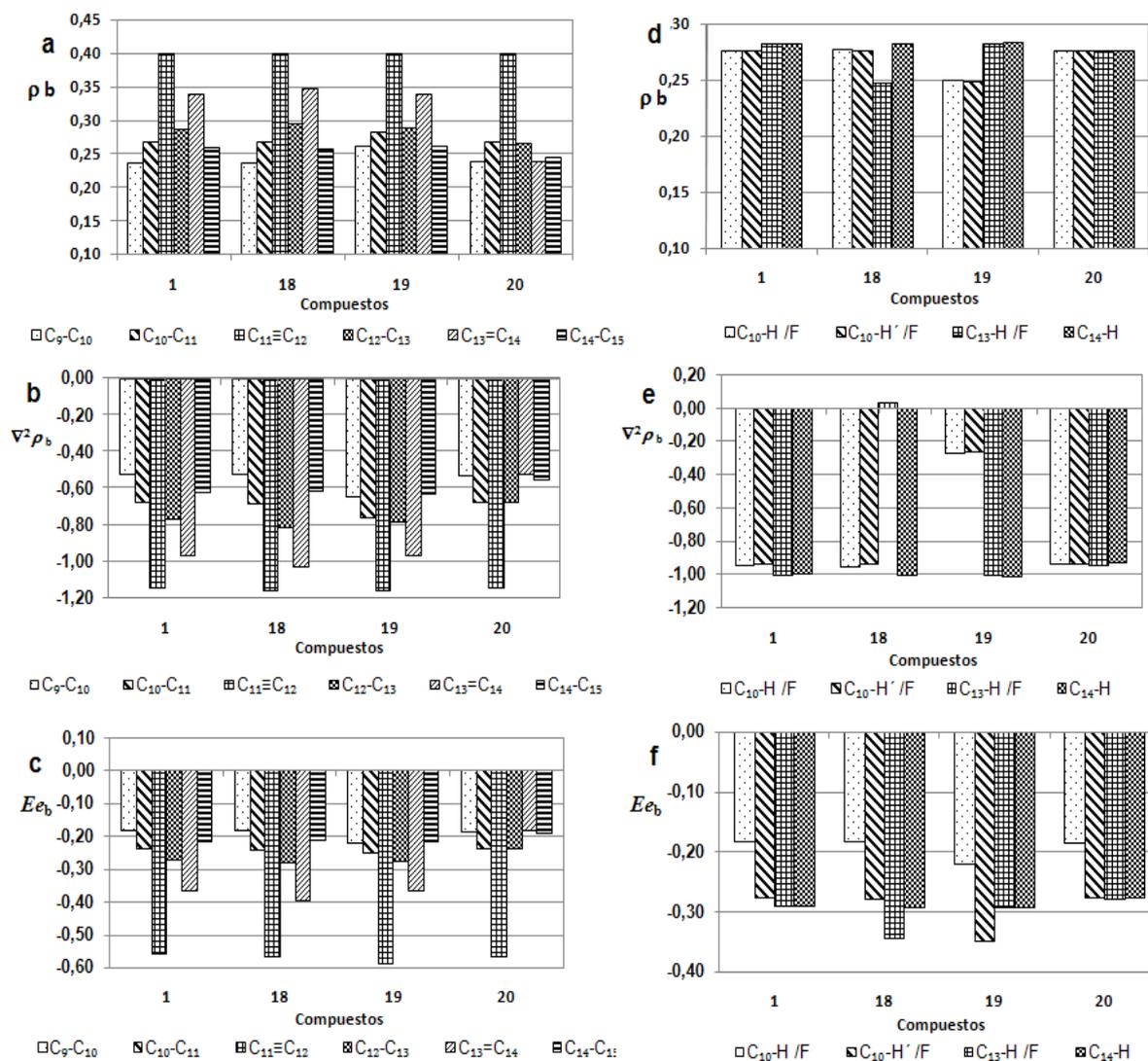


Figura 47. Propiedades topológicas locales de la densidad de carga electrónica calculada en los PCEs de caminos de enlace seleccionados para la feromona **1** y los análogos **18**, **19** y **20**.

Tabla 12: Propiedades topológicas locales (en u.a.) de la distribución de la densidad de carga electrónica calculada en la posición de los puntos críticos de enlace sobre los caminos de enlaces seleccionados en los compuestos **1**, **18**, **19** y **20**^a

Enlace	Análogo	ρ_b	$\nabla^2 \rho_b$	ε	λ_1	λ_2	λ_3	$ \lambda_1/\lambda_3 $	$ V(\mathbf{r})/G(\mathbf{r}) $	$G(\mathbf{r})/\rho_b$	$E_{e(b)}$
C ₉ -C ₁₀	1	0,2365	-0,5230	0,0121	-0,4369	-0,4317	0,3456	1,2643	4,4308	0,2274	-0,1845
	18	0,2364	-0,5228	0,0114	-0,4364	-0,4315	0,3451	1,2648	4,4247	0,2280	-0,1846
	19	0,2600	-0,6487	0,0203	-0,5124	-0,5022	0,3658	1,4007	4,7056	0,2306	-0,2221
	20	0,2382	-0,5303	0,0211	-0,4432	-0,4340	0,3469	1,2774	4,4479	0,2273	-0,1867
C ₁₀ -H	1	0,2761	-0,9465	0,0127	-0,7195	-0,7105	0,4836	1,4880	7,4560	0,1571	-0,2800
C ₁₀ -H	18	0,2763	-0,9510	0,0125	-0,7217	-0,7127	0,4834	1,4928	7,5340	0,1555	-0,2807
C ₁₀ -F	19	0,2498	-0,2673	0,2312	-0,5316	-0,4318	0,6962	0,7636	2,2338	1,1438	-0,3526
C ₁₀ -H	20	0,2753	-0,9381	0,0123	-0,7150	-0,7063	0,4831	1,4798	7,3612	0,1589	-0,2783
C ₁₀ -H	1	0,2750	-0,9374	0,0130	-0,7148	-0,7056	0,4830	1,4799	7,3837	0,1583	-0,2779
C ₁₀ -H	18	0,2753	-0,9411	0,0135	-0,7168	-0,7072	0,4830	1,4842	7,4380	0,1572	-0,2785
C ₁₀ -F	19	0,2487	-0,2576	0,2318	-0,5257	-0,4267	0,6948	0,7565	2,2249	1,1508	-0,3506
C ₁₀ -H	20	0,2753	-0,9384	0,0120	-0,7150	-0,7065	0,4831	1,4800	7,3701	0,1587	-0,2783
C ₁₀ -C ₁₁	1	0,2668	-0,6774	0,0009	-0,5001	-0,4997	0,3224	1,5514	4,3521	0,2699	-0,2414
	18	0,2674	-0,6841	0,0018	-0,5018	-0,5009	0,3186	1,5751	4,3269	0,2748	-0,2445
	19	0,2815	-0,7619	0,0284	-0,5702	-0,5545	0,3628	1,5717	4,9994	0,2255	-0,2540
	20	0,2666	-0,6772	0,0041	-0,5019	-0,4998	0,3245	1,5468	4,3996	0,2646	-0,2399
C ₁₁ ≡C ₁₂	1	0,3977	-1,1449	0,0388	-0,6091	-0,5864	0,0506	12,0411	3,0433	0,6898	-0,5606
	18	0,3986	-1,1550	0,0278	-0,6052	-0,5888	0,0390	15,5174	3,0241	0,7074	-0,5707
	19	0,3986	-1,1556	0,0283	-0,5966	-0,5802	0,0213	28,0524	2,9530	0,7605	-0,5920
	20	0,3994	-1,1434	0,0056	-0,5929	-0,5896	0,0392	15,1304	3,0159	0,7046	-0,5672
C ₁₂ -C ₁₃	1	0,2866	-0,7719	0,0644	-0,5618	-0,5278	0,3177	1,7683	4,3716	0,2840	-0,2744
	18	0,2943	-0,8123	0,1203	-0,6058	-0,5408	0,3343	1,8121	4,5852	0,2669	-0,2816
	19	0,2878	-0,7859	0,0694	-0,5667	-0,5299	0,3107	1,8240	4,3511	0,2904	-0,2800
	20	0,2659	-0,6728	0,0030	-0,4988	-0,4973	0,3232	1,5430	4,3701	0,2669	-0,2392
C ₁₃ -H	1	0,2817	-1,0026	0,0279	-0,7525	-0,7320	0,4820	1,5613	8,0967	0,1460	-0,2917
C ₁₃ -F	18	0,2475	0,0311	0,0211	-0,4519	-0,4425	0,9255	0,4882	1,9780	1,4275	-0,3455
C ₁₃ -H	19	0,2822	-1,0095	0,0302	-0,7565	-0,7343	0,4812	1,5721	8,1875	0,1446	-0,2932
C ₁₃ -H	20	0,2761	-0,9434	0,0138	-0,7181	-0,7084	0,4831	1,4864	7,3634	0,1592	-0,2798

Tabla 12: Continuación.

Enlace	Análogo	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	ε	λ_1	λ_2	λ_3	$ \lambda_1/\lambda_3 $	$ V(\mathbf{r})/G(\mathbf{r}) $	$G(\mathbf{r})/\rho_b$	$E_e^{(b)}$
C ₁₃ =C ₁₄	1	0,3381	-0,9647	0,3595	-0,7289	-0,5362	0,3004	2,4266	3,8759	0,3802	-0,3697
	18	0,3460	-1,0286	0,4437	-0,7647	-0,5297	0,2658	2,8772	3,8179	0,4088	-0,3986
	19	0,3381	-0,9660	0,3514	-0,7279	-0,5386	0,3006	2,4217	3,8834	0,3792	-0,3697
	20	0,2367	-0,5237	0,0144	-0,4373	-0,4311	0,3447	1,2686	4,4365	0,2270	-0,1847
C ₁₄ -H	1	0,2823	-1,0003	0,0152	-0,7445	-0,7333	0,4775	1,5591	7,9223	0,1496	-0,2923
	18	0,2818	-1,0021	0,0199	-0,7468	-0,7322	0,4769	1,5658	7,9462	0,1495	-0,2926
	19	0,2835	-1,0142	0,0096	-0,7509	-0,7437	0,4804	1,5629	8,2007	0,1442	-0,2944
	20	0,2756	-0,9301	0,0063	-0,7049	-0,7005	0,4753	1,4830	7,0771	0,1662	-0,2783
C ₁₄ -C ₁₅	1	0,2592	-0,6263	0,0299	-0,4964	-0,4819	0,3520	1,4100	4,5585	0,2361	-0,2178
	18	0,2565	-0,6124	0,0337	-0,4874	-0,4715	0,3465	1,4065	4,4812	0,2406	-0,2148
	19	0,2598	-0,6300	0,0277	-0,4973	-0,4839	0,3512	1,4161	4,5477	0,2380	-0,2193
	20	0,2437	-0,5540	0,0088	-0,4523	-0,4483	0,3466	1,3049	4,5122	0,2262	-0,1936

^a Ver el texto y la **Figura 31** para la explicación de símbolos e identificación de átomos

3.2.3.4.1.2. Propiedades atómicas

Como se mencionó anteriormente, la superficie interatómica se define por el conjunto de trayectorias del $\nabla \rho_T$ que terminan en un PCN. En la **Figura 48** se muestra el mapa de contorno de $\rho(r)$ y los caminos de gradiente de la densidad de carga electrónica en el plano que contiene los átomos de C_{11} , C_{12} , C_{13} y C_{14} . Asimismo, en la **Figura 49** y **Tabla 13** se muestran las propiedades atómicas de los átomos seleccionados correspondientes al grupo enino de la feromona natural (compuesto **1**), de los análogos fluorados **18** y **19** y del correspondiente derivado acetilénico **20**. Las propiedades atómicas que se citan son la población electrónica, $N_{(\Omega)}$, la energía atómica, $E_{(\Omega)}$, la carga atómica neta, $q_{(\Omega)}$, el volumen atómico, $v_{(\Omega)}$ y el primer momento de la distribución de carga atómica, $|M_{(\Omega)}|$.

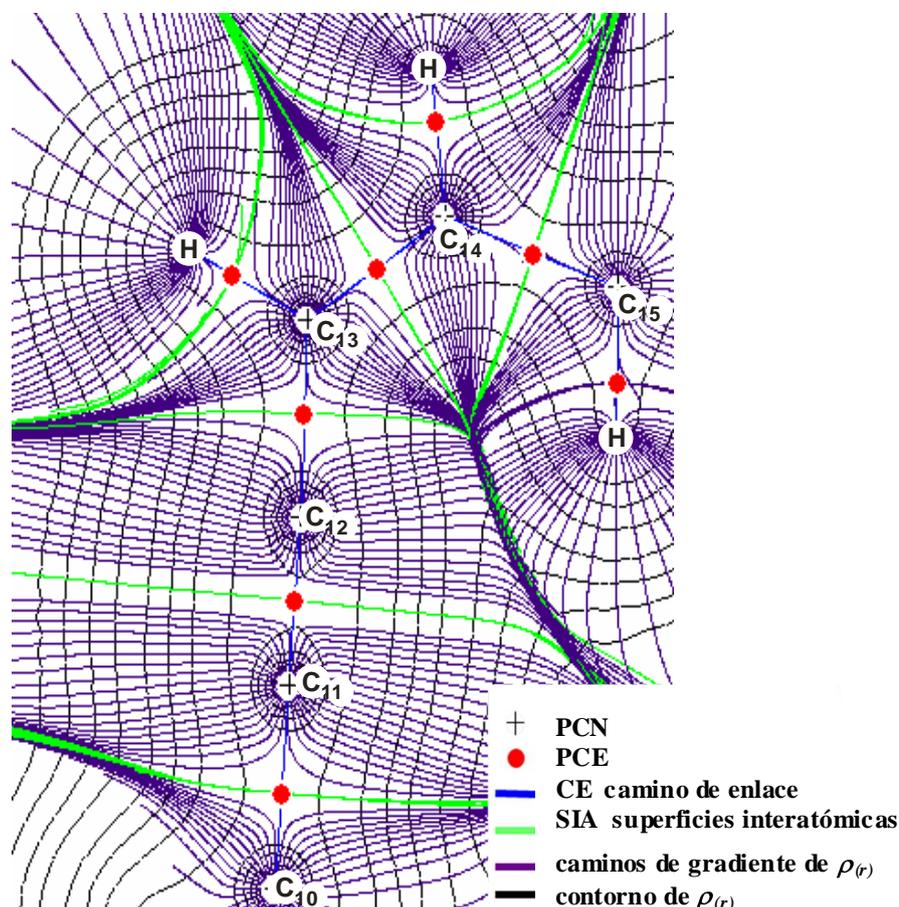


Figura 48. Campo del vector gradiente superpuesto con un mapa de contorno de $\rho(r)$ en el plano que contiene los átomos de C_{11} , C_{12} , C_{13} y C_{14} en el compuesto **1**. El conjunto de todos los caminos de gradiente atraídos a un punto crítico nuclear, (PCN), constituye una cuenca atómica. Las líneas verdes que confluyen en los PCE forman parte de las superficies interatómicas que delimitan al átomo topológico.

Como es de esperar, la sustitución de átomos de H por F produce una importante disminución de la población electrónica en los átomos vecinos que afecta no solamente al átomo de carbono al que se encuentran directamente unidos. Así, se observa una significativa variación en las cargas atómicas sobre los átomos de hidrógeno que intervienen en la interacción con el ligando, el H(C₁₃) aumenta su carga positiva de +0,020 u.a. a +0,030 u.a., mientras que la carga del H(C₁₄) cambia de signo de -0,005 u.a. a +0,006 u.a., como consecuencia de la sustitución de los hidrógenos en el C₁₀, análogo **19**, **Figura 50**. Es importante resaltar que la suma de las cargas sobre los átomos -CH=CH-C≡C- en la feromona, compuesto **1**, es igual a la suma de las cargas sobre los átomos -CH=CH-C≡C-CX₂ en el compuesto **19** lo que indica que la carga neta que en el compuesto **1** se encontraba distribuida sobre el enino, en el compuesto **19** se redistribuye en una zona mayor.

Como ya se ha mencionado, el efecto de la sustitución de un átomo de hidrógeno por flúor se refleja claramente en la población electrónica (y por consiguiente en la carga atómica) y en el volumen atómico de los átomos de carbono a los que se encuentra unido y de los átomos vecinos. Sin duda, la mayor disminución en ambas propiedades se observa en el átomo de carbono en el que se lleva a cabo la sustitución (C₁₀ en el análogo **19** y C₁₃ en el análogo **18**). Estos átomos experimentan una disminución de la población y la subsiguiente desestabilización energética (medida por el valor de $-E_{(Q)}$). Los valores de la carga atómica en el C₁₀ muestran fuertes variaciones desde +0,123 u.a. en el compuesto **1** (feromona natural) a +1,113 u.a. en el análogo **19**, asimismo su volumen tiene una disminución superior al 50% en el compuesto **19** en comparación con la feromona (**Figura 50**). En el C₁₃ del análogo **18** en el, la variación de la carga atómica asciende diez veces con respecto al compuesto **1** (feromona natural) y el volumen sufre una disminución del 20 %.

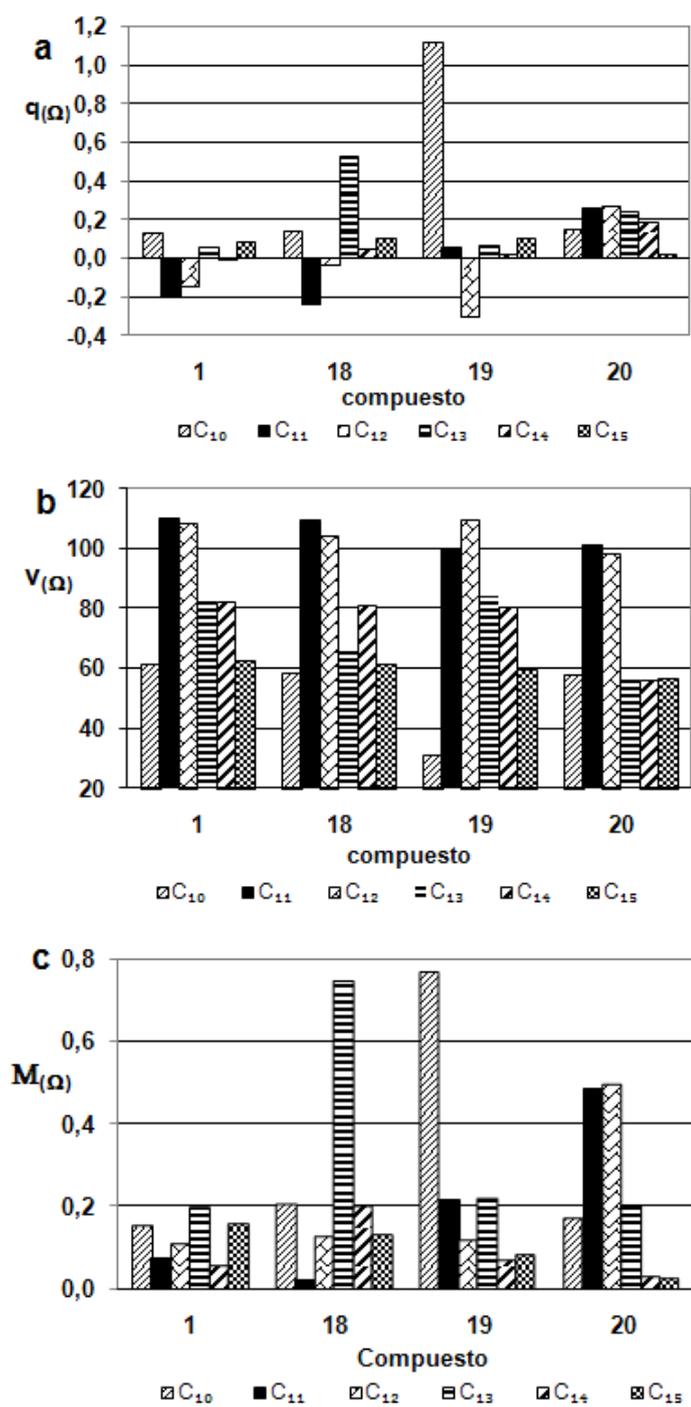


Figura 49. Propiedades atómicas $q(\Omega)$, $v(\Omega)$ y $|M(\Omega)|$ para átomos de carbono (a-c) seleccionados del grupo enino en la feromona sexual **1** y sus análogos **18**, **19** y **20**.

Tabla 13: Propiedades atómicas de átomos seleccionados en los compuestos **1**, **18**, **19** y **20** ^{a,b}

Atomo	Análogo	$N_{(\Omega)}$	$E_{(\Omega)}$	$V_{(\Omega)}$	$q_{(\Omega)}$	$ M_{(\Omega)} $
C₁₀	1	5,877	-37,9615	61,59	0,123	0,148
	18	5,866	-37,9599	58,54	0,134	0,201
	19	4,887	-37,3165	30,76	1,113	0,765
	20	5,855	-37,9600	57,91	0,146	0,168
C₁₁	1	6,205	-38,1956	109,85	-0,205	0,072
	18	6,244	-38,2216	109,18	-0,244	0,019
	19	5,942	-38,0641	100,12	0,058	0,215
	20	5,742	-37,9020	100,94	0,258	0,483
C₁₂	1	6,154	-38,1686	108,21	-0,154	0,105
	18	6,041	-38,1088	104,48	-0,041	0,121
	19	6,311	-38,2667	109,61	-0,311	0,112
	20	5,738	-37,8947	98,09	0,262	0,495
C₁₃	1	5,945	-38,0147	83,93	0,055	0,192
	18	5,483	-37,7391	66,30	0,517	0,746
	19	5,938	-37,9957	84,37	0,062	0,216
	20	5,768	-37,9111	56,78	0,232	0,199
C₁₄	1	6,002	-38,0716	82,09	-0,002	0,053
	18	5,956	-38,0503	80,79	0,044	0,196
	19	5,988	-38,0494	80,61	0,012	0,066
	20	5,819	-37,9467	56,14	0,181	0,027
C₁₅	1	5,917	-37,9958	62,53	0,083	0,151
	18	5,900	-37,9731	61,13	0,100	0,124
	19	5,905	-37,9792	59,33	0,095	0,077
	20	5,829	-37,9469	56,72	0,017	0,019
H_{C10}	1	0,995	-0,6271	49,15	0,005	0,140
H_{C10}	18	0,985	-0,6225	48,57	0,015	0,136
F_{C10}	19	9,639	-100,4207	106,96	-0,639	0,199
H_{C10}	20	1,001	-0,6277	49,92	-0,001	0,145
H'_{C10}	1	0,998	-0,6272	49,65	0,002	0,142
H'_{C10}	18	0,992	-0,6243	49,24	0,008	0,140
F'_{C10}	19	9,630	-100,4217	106,95	-0,630	0,179
H'_{C10}	20	0,985	-0,6201	49,75	0,015	0,154
H_{C13}	1	0,981	-0,6197	49,18	0,020	0,135
F_{C13}	18	9,643	-100,4292	110,35	-0,643	0,198
H_{C13}	19	0,970	-0,6149	48,61	0,030	0,131
H_{C13}	20	0,994	-0,6269	48,51	0,006	0,143
H'_{C13}	20	0,989	-0,6232	49,34	0,011	0,149
H_{C14}	1	1,005	-0,6294	50,79	-0,005	0,140
	18	0,974	-0,6151	48,91	0,026	0,134
	19	0,994	-0,6256	50,07	0,006	0,136
	20	1,033	-0,6411	51,62	-0,033	0,151
H'_{C14}	20	1,013	-0,6330	51,02	-0,013	0,158

^a Poblaciones electrónicas, $N_{(\Omega)}$; energías atómicas $E_{(\Omega)}$; volumen atómico integrado a una envolvente de isodensidad de 0,001 u.a., $V_{(\Omega)}$; carga atómica neta, $q_{(\Omega)}$; momento bipolar atómico $|M_{(\Omega)}|$ (todos los valores en u.a.)

^b 1 u.a. (M) 8478×10^{-30} C m; 1 u.a. (E) $2,6255$ kJ mol⁻¹.

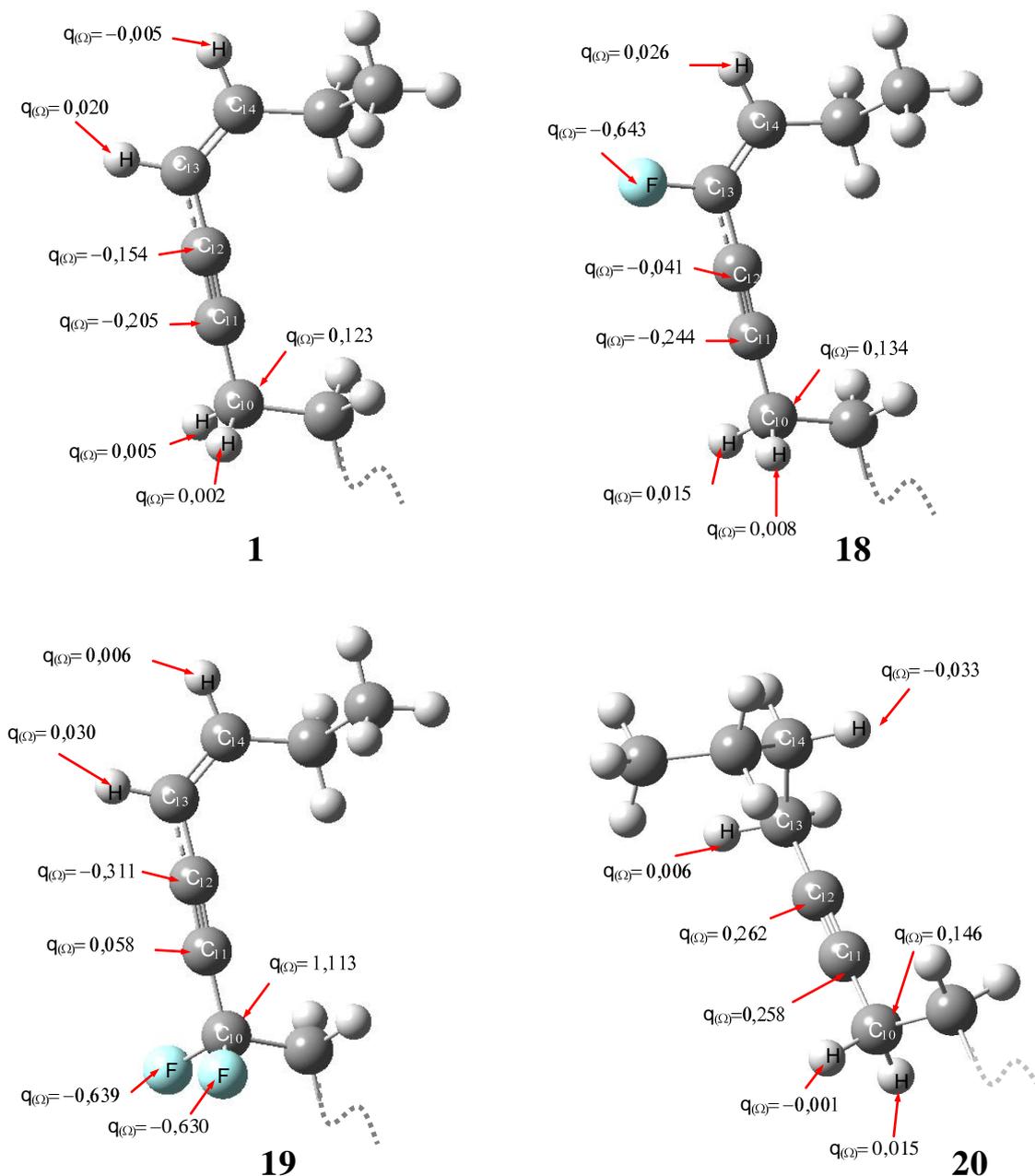


Figura 50. Cargas AIM en el fragmento correspondiente al grupo insaturado en la feromona sexual **1** y sus análogos **18**, **19** y **20**.

3.2.3.4.2. Topología del Laplaciano de la densidad de carga

La **Figura 51** muestra los puntos de máxima CC o (3, -3) puntos críticos en $-\nabla^2 \rho(r)$, superpuesto sobre el grafo molecular (redes de caminos de enlaces en la topología de la

densidad). Estos puntos indican la localización de los máximos enlazados y no enlazados para la feromona sexual **1** y los tres análogos con modificaciones en la región insaturada **18** - **20**.

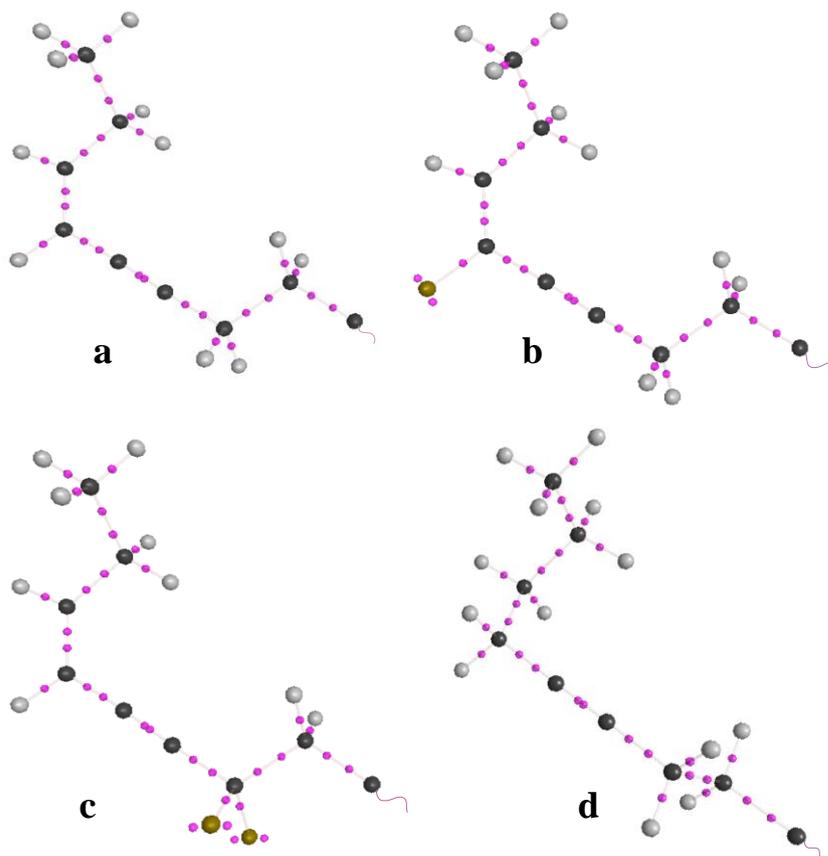


Figure 51. Puntos críticos de distribución del $-\nabla^2 \rho$ superpuesto sobre el grafo molecular en la función enino para las especies (a) feromona sexual, **1**, (b) análogo **18** (c) análogo **19** y (d) análogo **20**. En todos los casos, nótese los dos máximos enlazados en la CCCV de los átomos de carbono a lo largo de los enlaces C-C. En (b) y (c) puede verse un máximo enlazante en la capa de valencia del carbono a lo largo de cada una de las uniones C-F y la ausencia del máximo en la CV del flúor. Nótese la localización de los dos nb-PCs sobre los átomos de flúor.

En la **Tabla 14** se muestra el negativo del Laplaciano, $-\nabla^2 \rho$, en los puntos críticos enlazantes (3,-3) del Laplaciano en la CCCV de los átomos de carbono de la región insaturada (análogos **1**, **18**, **19** y **20**) y de los puntos críticos no enlazantes (3,-3) del Laplaciano de los correspondientes átomos de flúor, análogos **18** y **19**. Se incluye también la distancia del PC al núcleo del átomo.

Tabla 14: Caracterización de los máximos enlazantes y no enlazantes de la CCCVs para los átomos de carbono y flúor por cálculos B3LYP/6-31++G** en los compuestos **1** y **18-20**.

ÁTOMO	COMPUESTO	PC enlaz.	PC no enlaz.	$-\nabla^2\rho_b^a$	$r(\text{ua})^a$
C ₁₄ hacia C ₁₃	1	1		1,224	0,964
	18	1		1,184	0,977
	19	1		1,232	0,962
	20	1		0,884	0,980
C ₁₃ hacia C ₁₄	1	1		1,232	0,962
	18	1		1,368	0,944
	19	1		1,228	0,963
	20	1		0,960	0,966
C ₁₃ hacia C ₁₂	1	1		1,016	0,985
	18	1		1,156	0,965
	19	1		1,004	0,989
	20	1		0,912	0,994
C ₁₂ hacia C ₁₃	1	1		1,152	0,958
	18	1		1,140	0,966
	19	1		1,196	0,952
	20	1		1,156	1,025
C ₁₂ hacia C ₁₁	1	1		1,160	1,021
	18	1		1,160	1,033
	19	1		1,184	1,009
	20	1		1,156	1,024
C ₁₁ hacia C ₁₂	1	1		1,164	1,018
	18	1		1,180	1,012
	19	1		1,156	1,042
	20	1		1,156	1,024
C ₁₁ hacia C ₁₀	1	1		1,124	0,954
	18	1		1,152	0,951
	19	1		1,132	0,964
	20	1		1,112	0,956
C ₁₀ hacia C ₁₁	1	1		0,917	0,994
	18	1		0,908	0,997
	19	1		1,244	0,951
	20	1		0,920	0,993
F (C ₁₃)	18		2	11,872	0,553
F1 (C ₁₀)	19		2	11,784	0,553
F2 (C ₁₀)	19		2	11,784	0,553

^a Cuando el número de máximos no enlazantes (# nb) es $\neq 1$ se indica el valor medio de las propiedades. r se expresa en u.a.

En el análogo **18** se puede observar la disminución del Laplaciano en el PC del C₁₄ y el aumento en el PC del C₁₃, que es el átomo que sufrió la sustitución del átomo de hidrógeno

por el de flúor. Un efecto similar se puede observar entre los PC de los átomos de C₁₃ y C₁₂, mientras que el análogo **19** sólo presentó un incremento significativo del Laplaciano en el PC del C₁₀ hacia el C₁₁ (enlace simple).

La falta del doble enlace en el análogo **20** se traduce en la disminución del Laplaciano de todos los puntos críticos de los átomos de carbono olefínicos, C₁₃ y C₁₄. En los análogos **18** y **19** aparecen nuevos puntos críticos no enlazantes correspondientes a los átomos de flúor, ausentes en la feromona y el análogo **20**.

Conclusiones

El análogo difluorado **19** presenta un marcado aumento en la ρ_b de los PCs del enlace C₉-C₁₀ y C₁₀-C₁₁ aunque a partir del enlace triple C₁₁≡C₁₂ pasando por el enlace C₁₂-C₁₃ y el enlace C₁₃=C₁₄ se detectan muy pequeñas diferencias en esta propiedad. Similar comportamiento se detecta en el $\nabla^2\rho_b$. También se traslada el efecto de los átomos de flúor en el C₁₀ hasta los puntos críticos de los enlaces C₁₄-H y C₁₃-H evidenciado en el aumento en el valor del Laplaciano de -1,0003 a -1,0142 y de -1,0026 a -1,0095. Se registran, además, en el PC del enlace C₁₄-H un ligero aumento de la elipticidad, mientras que en el del C₁₃-H se registra una pequeña disminución. En cuanto a los PCs del enlace C₁₀-F presentan la esperada disminución de la densidad y el Laplaciano y el incremento de la elipticidad, que daría cuenta del efecto mesomérico del flúor.

El efecto de los átomos de flúor unidos al C₁₀ exaltan todas las propiedades locales en los puntos críticos de los enlaces C₉-C₁₀ y C₁₀-C₁₁, y en mucho menor grado, en los puntos críticos de los enlaces pertenecientes al sistema conjugado. Del mismo modo, como se mencionó anteriormente, esta sustitución afecta a la carga atómica de todos los átomos de este sistema conjugado de insaturaciones, siendo mucho mayor el efecto sobre los átomos directamente unidos, produciendo una importante concentración de carga en una región desplazada hacia el átomo de C₁₀ de la molécula, ausente en la molécula de feromona, lo que determina que ambos compuestos presenten marcadas diferencias en su actividad biológica.

En el análogo **18**, los efectos de la sustitución del átomo de hidrógeno por flúor en el C₁₃ se pueden apreciar hasta el enlace C₁₂-C₁₃, con pequeñas variaciones en todas las propiedades locales. En la zona del triple enlace, sólo se detectan ligeros efectos causados por esta sustitución. La superficie isopotencial nos muestra que en este análogo continúa presente una amplia zona capaz de interactuar con reactivos dadores de protones, al igual que en la

feromona, con un pequeño desplazamiento hacia el doble enlace, permitiendo conservar una actividad biológica similar a esta.

Asimismo en el análogo **20**, la eliminación del doble enlace, modifica sustancialmente las propiedades de los enlaces directamente relacionados a la unión C₁₃-C₁₄, provocando la pérdida del 60% de la actividad biológica de este compuesto.

4. Conclusiones

1- El estudio teórico exploratorio de la Hipersuperficie de Energía Potencial Conformacional, realizado sobre el único componente principal de la feromona sexual de la *Thaumetopoea pityocampa* el acetato de (Z)-13-hexadecen-11-ino a nivel semiempírico con hamiltoniano AM1 y PM3, reveló que a pesar de que el PM3 es un método desarrollado posteriormente al AM1 (y en consecuencia corrige errores detectados en éste) y fue formulado con parámetros obtenidos mediante cálculos *ab initio*; su “performance” en la descripción del comportamiento conformacional de la feromona y sus análogos fue insatisfactorio. Se concluye que el método AM1 da una mejor descripción estructural y electrónico de este tipo de moléculas y por consiguiente se recomienda su uso al PM3 en el estudio de feromonas con grupos polares como las estudiadas en este trabajo.

Este estudio exploratorio permitió seleccionar un conjunto de conformaciones separadas por un “gap” energético de algunas kcal/mol, a las que podría accederse fácilmente por rotación de enlaces sencillos cuando la molécula se enfrenta al receptor.

2- El análisis de los parámetros fisicoquímicos estructurales, como longitudes de enlace, longitud de separación entre distintos átomos, ángulos de enlace y ángulos de torsión, tamaño y forma molecular, etc, y electrónicos, como los orbitales moleculares de frontera HOMO y LUMO y sus orbitales contiguos en energía HOMO-1 y LUMO+1, las cargas de Mulliken sobre distintos átomos y las diferencias o “gap” energético entre HOMO y LUMO, arrojaron evidencias sobre una estrecha relación entre la estructura molecular y la actividad biológica y permitieron formular hipótesis sobre el rol de las diferentes regiones o grupos presentes en la molécula de feromona y de sus análogos.

3- Del análisis del potencial electrostático molecular de los compuestos estudiados se deduce que además de los átomos de oxígeno del grupo acetato o acetato modificado, la región electrofílica definida por el grupo enino es un sitio que presenta una muy alta (pero no la más alta) concentración de densidad de carga electrónica. En consecuencia, la distancia entre los átomos de oxígeno del grupo acetato y el grupo enino (16-17 Å) podría ser considerada como un indicador de la exigencia electrónica en el proceso de reconocimiento molecular.

4- El acortamiento y alargamiento de la cadena hidrocarbonada central produce una disminución de la actividad, atribuible a cambios estructurales ya que la distribución de cargas es muy similar en los tres análogos. La menor pérdida de actividad en el análogo con cadena hidrocarbonada de nueve grupos CH₂ es imputable a que su menor tamaño le permite entrar en el sitio activo con mayor facilidad que en el caso de los once grupos CH₂. Del

mismo modo, los reemplazos en la cadena hidrocarbonada terminal del extremo no polar de la molécula producen una marcada disminución de la actividad. El reemplazo del grupo etilo por metilo conserva la mayor similitud en dimensión y distribución de carga, lo que justifica la mayor conservación de la actividad biológica. En los grupos propilo y butilo las modificaciones estructurales son cada vez más relevantes.

5- Utilizando la teoría cuántica topológica de Bader de átomos en moléculas así como el análisis del potencial electrostático molecular sobre la superficie de van der Waals, ha sido posible racionalizar el efecto de la sustitución de átomos de hidrógeno y oxígeno en el grupo acetato y de hidrógeno en el grupo enino conjugado sobre la distribución de la densidad de carga electrónica.

Como consecuencia del efecto atrayente de electrones, la sustitución de átomos de hidrógeno por halógenos produce una disminución de la población electrónica en los átomos de oxígeno y carbono del grupo carbonilo. Esto puede explicar la disminución de la capacidad de los átomos de oxígeno para actuar como aceptor de hidrógeno, en el grupo acetato modificado en los análogos de la feromona. El reemplazo de los átomos de oxígeno por azufre en el grupo acetato también produce cambios en los parámetros estructurales y electrónicos y una marcada disminución de la actividad biológica, ratificando que la presencia del grupo carbonilo es necesaria para la actividad feromonal (así como también para inhibir la respuesta biológica). Estos resultados refuerzan la idea más probable de que la interacción esencial entre el grupo acetato de la feromona y la PBP receptora sea un enlace de puente de hidrógeno que se ve afectado por la sustitución de los átomos en este grupo.

Además, la sustitución de un átomo de H por un sustituyente dador de electrones, como el grupo metilo, o en otras palabras, la sustitución de un grupo metilo por un grupo etilo en la función ester, produce un aumento de volumen y sólo un pequeño cambio electrónico, con escasa reducción en la actividad feromonal.

La variación en las propiedades atómicas, tales como la población electrónica y el volumen atómico, son sensibles a la pérdida de actividad biológica en los análogos estudiados. Además, la modificación del grupo acetato con átomos electronegativos muestra nuevos puntos críticos de concentración de carga o regiones de concentración de densidad de carga en la que también puede producirse un ataque electrofílico.

6- El grupo enino conjugado es capaz de distribuir la carga ocasionada por el reemplazo del hidrógeno olefínico por flúor haciendo que la variación global no sea significativa y que se conserve totalmente la actividad biológica. Por el contrario, cuando el reemplazo de

hidrógeno por flúor se realiza en el C₁₀ (en el átomo adyacente al sistema conjugado) se observa un desplazamiento de la densidad de carga electrónica del grupo enino a una región antes carente de la misma, causando simultáneamente una disminución de la “necesaria” concentración de densidad de carga en la zona del doble enlace y grupos metileno en la región terminal de la feromona y por tanto la pérdida total de actividad. En cambio en el derivado acetilénico de la feromona, acetato de 11-hexadecinilo, sólo se produce la pérdida de la región de alta densidad de carga correspondiente al doble enlace, conservándose la región de potencial electronegativo en la zona del triple enlace y sin producir ninguna otra alteración en los demás átomos vecinos. De esta manera, se consigue conservar un alto porcentaje de la actividad biológica que alcanza el 40 %.

7- Por último, el uso del análisis topológico basado en la distribución de la densidad de carga (propiedades locales y atómicas integradas) y el análisis de los puntos críticos del Laplaciano en la región de concentración de carga en la capa de valencia de los átomos seleccionados, permiten cuantificar los efectos que se postulan cualitativamente por examen de los mapas de potencial electrostático. Ambos actúan como herramientas complementarias, proporcionando información valiosa acerca del volumen estérico y de los requisitos electrónicos de la feromona sexual y sus análogos para unirse con éxito a la PBP.

Un estudio teórico como el que se ha realizado en esta tesis centrado en el análisis de los cambios de distribución de la densidad de carga electrónica producidos por la sustitución de átomos en el compuesto activo no cuenta hasta ahora con antecedentes en el campo de feromonas de insectos.

Parte de estos resultados se han publicado en los artículos:

- Chamorro, E. R., Benitez, E., Sequeira, A., and Peruchena, N. M. “Conformational and electronic study of sex pheromone of the pine processionary moth and some related derivative compounds with modification in the polar group”. *J. Argent. Chem. Soc.* **96**:62-79 (2008).
- Chamorro, E. R., Sequeira, A., Zalazar, F., and Peruchena, N. M. “Theoretical analysis of the electronic properties of the sex pheromone and its analogue derivatives in the female processionary moth *Thaumetopoea pityocampa*”. *Bioorg. Med. Chem.* **16**(18):8535-8545 (2008).
- Sequeira, A., Chamorro, E. R., Zalazar, F., Acuña, V., y Peruchena, N. M. “Propiedades atómicas integradas de la densidad de carga electrónica en análogos de feromonas”.

Presentado en el XXVI Congreso Argentino de Química, Setiembre 2006, San Luis, Argentina. ISBN-10: 987-1031-45-9, ISBN-13: 978-987-1031-45-0. Resumen extendido.

- "Topological Analysis of the electronic charge density in fluorinated analogues of the moth sex pheromone *Thaumetopoea pityocampa*". En redacción.

5. Bibliografía

- 1- Prestwich, G.D., Blomquist, G. J. *Pheromone Biochemistry* 1st ed., Academic Press Inc.: Orlando, Florida (1987).
- 2- Yan, F., Bengtsson, M. and Witzgall, P. "Behavioral response of female codling moths, *Cydia pomonella*, to apple volatiles". *J. Chem. Ecol.* **25**:1343-1351 (1999).
- 3- Vogt R.G. Molecular basis of pheromone detection in insect. In: *Comprehensive Insect Physiology, Biochemistry, Pharmacology and Molecular Biology*. Vol. 3. Endocrinology, Gilbert Ll., Latro K. and Gill S. (eds). Elsevier, London pp. 753-804 (2005).
- 4- Tregoni, M., Campanacci, V., and Cambellau, C. "Structural aspects of sexual attraction and chemical communication in insects". *Trends Biochem. Sci.* **29**:257–264 (2004) y referencias citadas allí.
- 5- Baker, T.C., Ochieng', S.A., Cossé, A.A., Lee, S.G., Todd, J.L., Quero, C., and Vickers, N. "A comparison of responses from olfactory receptor neurons of *Heliothis subflexa* and *Heliothis virescens* to components of their sex pheromone". *J. Comp. Physiol. A* **190**:155–165 (2004).
- 6- Rosell, G., and Guerrero, A. "Biorational approaches for insect control by enzymatic inhibition". *Curr. Med. Chem.* **12** 461–469 (2005).
- 7- Ridgway, R.L., Silverstein, R.M., Inscoc, M.N. Eds. "*Behaviour-Modifying Chemical for Insect Management. Applications of pheromones and other attractants*"; Marcel Dekker, Inc.: New York (1990).
- 8- Renou, M., and Guerrero, A. "Insect parapheromones and other compounds as behavior-modifying agents in pest control strategy". *Annu. Rev. Ent.* **48**:605-630 (2000).
- 9- Pelosi, P. "Perireceptor events in olfaction". *J. Neurobiol.* **30**:3–19 (1996).
- 10- Cichon, L. y Fernández, D. "Rompecabezas Tecnológico". Revista del Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria, INTA **8**:33 (2002) y referencias citadas allí.
- 11- Alfaro, R. "El taladrillo grande de los forestales, *Platypus mutatus*, importante plaga de la populicultura Argentina". *SAGPyA For.* **28**:11-18 (2003) y referencias citadas allí.
- 12- Solari, P., Crnjar, R., Frongia, A., Sollai, G., Secci, F., Spiga, M., Masala, C., and Liscia, A. "Oxaspiropentane derivatives as effective sex pheromone analogues in the gypsy moth: Electrophysiological and behavioral evidence". *Chem. Senses* **32**:755-763 (2007)
- 13- Camps, F., Fabriàs, G., Gasol, V., Guerrero, A., Hernandez, R., and Montoya, R. "Analog of sex pheromone of processionary moth, *Thaumetopoea pityocampa*: Synthesis and biological activity". *J. Chem. Ecol.* **14**:1331-1346 (1988) y referencias citadas allí.

- 14- Camps, F., Coll, J., Fabriàs, G., and Guerrero, A. "Synthesis of dienic fluorinated analogs of insect sex pheromones". *Tetrahedron* **40**:2871-2878 (1984).
- 15- Guerrero, A., Camps, F., Coll, J., Riba, M., Einhorn, J., Descoins, Ch., and Lallemand, J. "Identification of a potential sex pheromone of the processionary moth, *Thaumetopoea pityocampa* (Lepidoptera, Notodontidae)". *Tetrahedron Lett.* **22**:2013-2016 (1981).
- 16- Camps, F., Gasol, V., Guerrero, A., and Llebaria, A. "Procedimiento para la preparación por síntesis del acetato de (Z)-13-hexadecen-11-inilo y su aplicación como feromona sexual para al control de la procesionaria del pino *Thaumetopoea pityocampa* (Denis y Schiff)". Spain patent N° 8700834 (1987).
- 17- Badiali, G. "La procesionaria del pino". *Inform. Fitopat.* **29**:21-27 (1979).
- 18- Einhorn, J., Guerrero, A., Ducrot, P., Boyer, F., Gieselmann, M., and Roelofs, W. "Sex pheromone of the oleander scale, *Aspidiotus nerii*: Structural characterization and absolute configuration of an unusual functionalized cyclobutane". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**:9867-9872 (1998).
- 19- Petschen, I., Parrilla, A., Bosch, M.P., Amela, C., Botar, A., Camps, F., and Guerrero, A. "First total stereoselective synthesis of the sex pheromone of the oleander scale, *Aspidiotus nerii*. An unusual sesquiterpenic functionalized cyclobutane". *Chem. Eur. J.* **5**:3299-3309 (1999).
- 20- Jain, S.C., Dussourd, D.E., Conner, W.E., Eisner, T., Guerrero, A., and Meinwald, J. "Polyene pheromone components from an arctiid moth (*Utetheisa ornatix*): Characterization and synthesis". *J. Org. Chem.* **48**:2266-2270 (1983).
- 21- Conner, W.E., Eisner, T., van der Meer, R.K., Guerrero, A., Ghiringelli, D., and Meinwald, J. "Sex attractant of an arctiid moth (*Utetheisa ornatix*): A pulsed chemical signal". *Behav. Ecol. Sociobiol.* **7**:55-63 (1980).
- 22- Riba, M., Rosell, J.A., Eizaguirre, M., Canela, R., and Guerrero, A. "Identification of a minor component of the sex pheromone of *Leucoptera malifoliella* (Lepidoptera, Lyonetiidae)". *J. Chem. Ecol.* **16**:1471-1483 (1990).
- 23- Guerrero, A., Capdevila, A., Prasad, A., Quero, C., Petschen, I., and Bosch, M. P. "Highly efficient synthesis of (E,Z)-2,13-octadecadienyl acetate and (E,Z)-3,13-octadecadienyl acetate, two key components of the sex pheromone of the leopard moth *Zeuzera pyrina* and biological activity". 15th Annual Meeting of the ISCE, Marseille (1999).

- 24- Roelofs, W.L., Comeau, A., Hill, A., and Milicevic, G. "Sex attractant of the codling moth: Characterization with electroantennogram technique". *Science* **174**:297–299 (1971).
- 25- Stelinski, L.L., Gut, L.J., and Miller, J.R. "Orientational behaviors and EAG responses of male codling moth after exposure to synthetic sex pheromone from various dispensers". *J. Chem. Ecol.* **32**:1527–1538 (2006).
- 26- Tesis Doctoral de Albert Sans Badia, Universidad de Lleida, 1996.
- 27- Acín, P., Carrascal, M., Abián J., Guerrero, A., and Quero C. "Expression of differential antennal proteins in males and females of an important crop pest, *Sesamia nonagrioides*". *Insect Biochem. Mol. Biol.* **38**:11-19 (2009).
- 28- Kaissling, K.E. Insect olfaction. In: *Handbook of Sensory Physiology*, Vol. 4, Chemical Senses, Part 1, Beidler, L.M. (ed.), Springer-Verlag, Berlin, pp. 351-431 (1971).
- 29- Kaissling, K.E. "Physiology of pheromone reception in insects (an example of moths)". *Anir-Av.* **6**:73-91 (2004).
- 30- Maida, R., Ziegelberger G., and Kaissling, K.E. "Ligand binding to six recombinant pheromone-binding proteins of *Antheraea polyphemus* and *Antheraea pernyi*". *J. Comp. Physiol. B* **173**:565–573 (2003).
- 31- Klein, U. "Sensillum-lymph proteins from antennal olfactory hairs of the moth *Antheraea polyphemus* (Saturniidae)". *Insect Biochem.* **17**:1193-1204 (1987).
- 32- Steinbrecht R.A, Ozaki M., and Ziegelberger G. "Immunocytochemical localization of pheromone-binding proteins in moth antennae". *Cell Tissue Res.* **270**:287-302 (1992).
- 33- Vogt, R.G., and Riddiford, L.M. "Pheromone binding and inactivation by moth antennae". *Nature* **293**:161–163 (1981).
- 34- Sandler, B.H., Nikonova, L., Leal, W.S., and Clardy, J. "Sexual attraction en the silkworm moth: Structure of the pheromone binding protein – bombykol complex". *Chem. Biol.* **7**:143-151 (2000).
- 35- Vogt, R.G., Khone, A.C., Dubnau, J.T., and Prestwich, G.D. "Expression of pheromone-binding proteins during antennal development in the gypsy moth *Lymantria dispar*". *J. Neurosci.* **9**:3332-3346 (1989).
- 36- Vogt R.G. The molecular basis of pheromone reception: its influence on behavior. In: *Pheromone Biochemistry*, Prestwich, G.D. and Blomquist G.J. (eds). Academic Press, New York, pp. 385-431 (1987).

- 37- Klusák, V., Havlas, Z., Rulisek, L., Vondrásek, J., and Svatos, A. "Sexual attraction in the silkworm moth. Nature of binding of bombykol in pheromone binding protein - an *ab initio* study". *Chem. Biol.* **10**:331-340 (2003).
- 38- Tegoni, M., Campanacci, V., and Cambillau, C. "Structural aspects of sexual attraction and chemical communication in insects" *Trends Biochem. Sci.* **29**:257-264 (2004).
- 39- Kaissling, K.E. "Olfactory perireceptor and receptor events in moths: a kinetic model". *Chem. Senses* **26**:125-150 (2001).
- 40- Damberger, F., Nikonova, L., Horst, R., Peng, G., Leal, W.S., and Wüthrich, K. "NMR characterization of a pH-dependent equilibrium between two folded solution conformations of the pheromone-binding protein from *Bombyx mori*". *Prot Sci.* **9**:1038-1041 (2000).
- 41- Horst R., Damberger F., Luginbühl, P., Güntert, P., Peng, G., Nikonova, L., Leal W.S., and Wüthrich K. "NMR structure reveals intramolecular regulation mechanism for pheromone binding and release". *P. Natl. Acad. Sci. USA* **98**:14374-14379 (2001).
- 42- Leal W.S., Chen, A., Ishida, Y., Chiang, V., Erickson, M., Morgan, T., and Tsuruda, J. "Kinetics and molecular properties of pheromone binding and release". *P. Natl. Acad. Sci. USA* **102**:5386-5391 (2005).
- 43- a) Ishida, Y., and Leal, W. "Rapid inactivation of a moth pheromone". *P. Natl. Acad. Sci. USA* **102**:14075-14079 (2005). b) Leal, W. "Pheromone reception". *Top. Curr. Chem.* **240**:1-36 (2005).
- 44- Vogt R.G., Riddiford L.M., and Prestwich, G.D. "Kinetic properties of a sex pheromone-degrading enzyme: The sensillar esterase of *Antheraea polyphemus*". *P. Natl. Acad. Sci. USA* **82**:8827-8831 (1985).
- 45- Guerrero, A. "Studies directed to the inhibition of the processionary moth sex pheromone in the laboratory and in the field". *Etología* **6**:9-15. (1998)
- 46- Camps, F., Coll, J., Guerrero, A., and Riba, M. "Simple and stereoselective synthesis of the sex pheromone of the processionary moth *Thaumetopoea pityocampa*". *J. Chem. Ecol.* **9**:869-875 (1983).
- 47- Roelofs, W.L., and Comeau, A. "Sex pheromone perception: Electroantennogram responses of the red-banded leafroller moth". *J. Insect Physiol.* **17**:1969-1982 (1971).
- 48- Guerrero, A., Murgó, R., and Martorell, X. "An improved electroantennogram apparatus with a new automatic sample injection system". *Physiol. Entomol.* **11**:273-277 (1986).

- 49- Quero, C., Camps, F., and Guerrero, A. "Behavior of processionary males (*Thaumetopoea pityocampa*) induced by sex pheromone and analogs in a wind tunnel" *J. Chem. Ecol.* **21**:1957–1969 (1995).
- 50- Parrilla, A., and Guerrero, A. "Trifluoromethyl ketones as inhibitors of the processionary moth sex pheromone". *Chem. Senses* **19**:1–10 (1994).
- 51- Renou, M., Berthier, A., and Guerrero, A. "Disruption of responses to pheromone by (Z)-11-hexadecenyl trifluoromethyl ketone, an analogue of the pheromone, in the cabbage armyworm *Mamestra brassicae*". *Pest Manag. Sci.* **58**:839–844 (2002).
- 52- Camps, F., Gasol, V., and Guerrero, A. "Inhibitory pheromonal activity promoted by sulfur analogs of the sex pheromone of the female processionary moth *Thaumetopoea pityocampa* (Denis and Schiff)". *J. Chem. Ecol.* **16**:1155–1172 (1990).
- 53- Feixas, J., Prestwich, G.D., and Guerrero, A. "Ligand specificity of pheromone-binding proteins of the processionary moth". *Eur. J. Biochem.* **234**:521–526 (1995).
- 54- Bau, J., Martinez, D., Renou, D., and Guerrero, A. "Pheromone-triggered orientation flight of male moths can be disrupted by trifluoromethyl ketones" *Chem. Senses* **2**:473–480 (1999).
- 55- Parrilla, A., Villuendas, I., and Guerrero, A. "Synthesis of trifluoromethyl ketones as inhibitors of antennal esterases of insects". *Bioorg. Med. Chem.* **8**:845 (1994).
- 56- Riba, M., Sans, A., Solé, J., Muñoz, L., Bosch, M.P., Rosell, G., and Guerrero, A. "Antagonism of pheromone response of *Ostrinia nubilalis* males and implications on behavior in the laboratory and in the field". *J. Agric. Food Chem.* **53**:1158-1165 (2005).
- 57- Ashour, M-B.A., and Hammock, B.D. "Substituted trifluoroketones as potent, selective inhibitors of mammalian carboxylesterases". *Biochem. Pharmacol.* **36**:1869–1879 (1987).
- 58- Prestwich, G.D., and Streinz, L. "Halacetate analogs of pheromones: Effects on catabolism and electrophysiology in *Plutella xylostella*". *J. Chem. Ecol.* **14**:1003–1021 (1988).
- 59- Politzer, P., and Truhlar, D.G. *Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials*; Plenum Publishing: New York (1991).

60- Ruiz, J., Pérez, C., and Pouplana, R. "QSAR study of dual cyclooxygenase and 5-lipoxygenase inhibitors 2,6-di-tert-butylphenol derivatives" *Bioorg. Med. Chem.* **11**:4207–4216 (2003).

61- Boer, D.R., Kooijman, H., van der Louw, J., Groen, M., Kelder, J., and Kroon, J. "Relation between the molecular electrostatic potential and activity of some FF-MAS related sterol compounds". *Bioorg. Med. Chem.* **9**:2653–2659 (2001).

62- Okulik, N., and Jubert, A. "Theoretical study on the structure and reactive sites of three non-steroidal anti-inflammatory drugs: Ibuprofen, Naproxen and Tolmetin acids". *J. Mol. Struct. Theochem.* **769**:135–141 (2006).

63- Greeling, P., Langenaeker, W., De Proft, F., and Baeten, A. "Molecular electrostatic potentials: Concepts and applications". *Theor. Comput. Chem.* **3**:587–617 (1996).

64- Leach, A.R. Principles and Applications. In: *Molecular Modelling*, 2nd ed. Pearson Education EMA, UK (2001).

65- Lobayan, R.M., Sosa, G.L., Jubert, A.H., and Peruchena N.M. "Exploratory topological study of the Laplacian of the electronic charge density in n-butyronium cations". *J. Phys. Chem. A* **108**:4347-4356 (2004).

66- Lobayan, R.M., Sosa, G.L., Jubert, A.H., and Peruchena, N.M. "Some electronic correlation effects in the topological analysis of the Laplacian of the electronic charge density in C-n-butyronium cations". *J. Phys. Chem. A* **109**:181-190 (2005).

67- Matta, C.F., and Boyd, R.J. (eds). *The quantum theory of atoms in molecules: From solid state to DNA and drug design*. Wiley-VCH, Weinheim (2007).

68- Koritsanszky, T., Flaig, R., Zobel, D., Krane, H.G., Morgenroth, W., and Luger, P. "Accurate experimental electronic properties of DL-proline monohydrate obtained within 1 day" *Science* **279**:356-358 (1998).

69- Bader, R.F.W. *Atoms in molecules. A quantum theory*; Oxford Science Pub., Clarendon Press, London (1990).

70- Popelier, P.L.A. "Atoms in molecules. An introduction"; Pearson Education, Harlow, UK (2000).

71- Bader, R.F.W. "A quantum theory of molecular structure and its applications". *Chem. Rev.* **91**:893-928 (1991).

- 72- Bader, R.F.W. "A bond path: A universal indicator of bonded interactions". *J. Phys. Chem. A*. **102**:7314-7323 (1998).
- 73- Blicher-Köning, F.W., Bader, R.F.W., and Tang, T.H. "Calculation of the average properties of atoms in molecules: II". *J. Comp. Chem.* **3**:317-328 (1982).
- 74- Bader, R.F.W., MacDougall, P.J., and Lau, C.D.H., "Bonded and nonbonded charge concentrations and their relation to molecular geometry and reactivity". *J. Am. Chem. Soc.* **106**:1594-1605 (1984).
- 75- Espinosa, E., Souhassou M., Lachekar H., and Lecomte, C. "Topological analysis of the electron density in hydrogen bonds". *Acta Crystallogr. B*. **55**:563-572 (1999).
- 76- Cadahía, D., Ínsua, A., y Mallen, J.A. "Distribución e intensidad de la plaga de "procesionaria del pino", *Thaumetopoea pityocampa* Schiff.". *Bol. Serv. Plag. For.* **19**:69-72 (1967).
- 77- Gómez de Aizpurua C. "Entomología descriptiva: Biología y morfología de las orugas. Lepidoptera." Tomo II. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. GRAFUR, Madrid, pp. 81-102 (1986).
- 78- Montoya, R. *Thaumetopoea pityocampa* Schiff. En: *Plagas de insectos en las masas forestales españolas*, Romanyk, N., Cadahía D. (eds). Madrid, Ed. MAPA, pp. 59-73 (1992).
- 79- Vega, J.M., Moneo, I., Armentia, A., Vega, J., de la Fuente, R., y Fernández, A. "Reacciones ocupacionales de hipersensibilidad inmediata a procesionaria del pino (*Thaumetopoea pityocampa*)". *Rev. Esp. Alergol. Inmunol. Clín.* **14**:19-22 (1999).
- 80- Werno, J, and Lamy, M. "Pollution atmosphérique d'origine animale: Les poils urticans de la chenille processionnaire du pin (*Thaumetopoea pityocampa* Schiff., Insectes, Lépidoptères)". *C. R. Acad. Sci. Paris* **310**:325-31 (1990)
- 81- Kaissling, KE, and Thorson, J. Insect olfactory sensilla: Structural, chemical and electrical aspects of the functional organisation. In: *Receptors for Neurotransmitters, Hormones and Pheromones in Insects*, Sattelle, D.B., Hall, L.M., and Hildebrand J.G., (eds) Elsevier/North-Holland Biomedical Press, pp. 261-282 (1980).
- 82- Schneider, D., and Kaissling, K-E. "Der bau der antenne des seidenspinners *Bombyx mori* L. II. Sensillen, cuticulare Bildungen und innerer Bau". *Zool. Jhb. Anat.* **76**:224-250 (1957).
- 83- Jensen, F. *Introduction to computational chemistry*; John Wiley and Sons, New York (1999).

- 84- Hehre, W.J., Radom, L., Schleyer, P.R., and Pople, J.A., *Ab initio molecular orbital theory*; John Wiley and Sons, New York (1986.)
- 85- Veszprémi, T., and Fehér, M., *Quantum Chemistry Fundamentals to Applications*; Kluwer Academic/Plenum Publishing (1999).
- 86- Sándorfy, C., “Remembering the old times of theoretical chemistry”. *Chem. Listy* **97**:182-191 (2003).
- 87- Wilson, S. (ed.), *Methods in Computational Chemistry*; vol.1, Plenum Press, New York (1988).
- 88- Heitler, W., and London, F., “Wechselwirkung neutraler Atome und homöopolare Bindung nach der Quantentheorie”. *Z. Phys.* **44**:455-472 (1927).
- 89- Cjuno H, J.A., and Cuyubamba, J.A. “La Química Teórica y la Química Cuántica Computacional”. *CSI. Bol.* **48**:16-19 (2004).
- 90- Gasteiger, J., and Marsili, M. “Iterative partial equalization of orbital electronegativity – Rapid access to atomic charges”. *Tetrahedron* **36**:3219-3288 (1980).
- 91- Bayly, C.I., Cieplak, P., Cornell, W.D., and Kollman, P.A. “A well-behaved electrostatic potential based method using charge restraints for determining atom-centered charges: The RESP model”. *J. Phys. Chem.* **97**:10269-10280 (1993).
- 92- Bayly, C.I., and Jakalian, A. “Fast, efficient generation of high-quality atomic charges. AM1-BCC model: II. Parameterization and validation”. *J. Comput. Chem.* **23**:1623-1641 (2002).
- 93- Allinger, N. L. “Conformational analysis 130. MM2. A hydrocarbon force field utilizing V1 and V2 torsional terms”. *J. Am. Chem. Soc.* **99**:8127-8134 (1977).
- 94- Allinger, N.L., Yuh, Y.H., and Lii, J-H. “Molecular mechanics. The MM3 force field for hydrocarbons”. *J. Am. Chem. Soc.* **111**:8551-8565 (1989).
- 95- Allinger, N.L., Chen, K., and Lii, J.H. “An improved force field (MM4) for saturated hydrocarbons”. *J. Comput. Chem.* **17**:642-668 (1996).
- 96- Clark, M., Cramer, R.D., and van Opdenbosch, N. “Validation of the general purpose Tripos 5.2 force field”. *J. Comput. Chem.* **10**:982-1012 (1989).
- 97- Halgren, T.A. “Merck molecular force field: I. Basis, form, scope, parameterization and performance of MMFF94”. *J. Comput. Chem.* **17**:490-519 (1996).
- 98- Rappe, A.K., Casewit, C.J., Colwell, K.S., Goddard III, W.A., and Skiff, W.M. “UFF, a rule-based full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations”. *J. Am. Chem. Soc.* **114**:10024-10035 (1992).

- 99- Wang, J., Wolf, R.M., Caldwell, J.W., Kollman, P.A., and Case, D.A. "Development and testing of a general amber force field". *J. Comput. Chem.* **25**:1157-1174 (2004).
- 100- Cornell, W.D., Cieplak, P., Bayly, C.I., Gould, I.R., Merz, K.M., Ferguson, Jr., Spellmeyer, D.C., Fox, T., Caldwell, J.W., and Kollman, P.A. "A second generation force field for the simulation of proteins, nucleic acids and organic molecules". *J. Am. Chem. Soc.* **117**:5179- 5197 (1995).
- 101- Brooks, B.R., Bruccoleri, R.E., Olafson, B.D., States, D.J., Swaminathan, S., and Karplus, M. "CHARMM: A program for macromolecular energy, minimization and dynamics calculations". *J. Comp. Chem.* **4**:187-217 (1983).
- 102- Hermans, J., Berendsen, H.J., van Gunsteren, W.F., and Postma, J.P. "A consistent empirical potential for water-protein interactions". *Biopolymers* **23**(8):1513-1518 (1984).
- 103- Damm, W., Frontera, A., Tirado-Rives, J., and Jorgensen, W.L. "OPLS all-atom force field for carbohydrates". *J. Comp. Chem.* **18**:1955-1970 (1997).
- 104- Weiner, S.J., Kollman, P.A., Case, D.A., Singh, U.C., Ghio, C., Alagona, G., Profeta, S., and Weiner, P.K. "A new force field for molecular mechanical simulation of nucleic acids and proteins". *J. Am. Chem. Soc.* **106**:765-784 (1984).
- 105- Case, D.A., Pearlman D.A., Caldwell, J.W., Cheatham III., W.A., Wang, J., Ross, W.S., Simmerling, C.L., Darden, T.A., Merz, K.M., Stanton, R.V., Cheng, A.L., Vincent, J.J., Crowley, M., Tsui, V., Gohlke, H., Radmer, R.J., Duan, Y., Pietera, J., Massova, L., Seibel G.L., Singh, U.C., Weiner, P.K., and Kollman, P.A. AMBER 7. University of California. San Francisco. (2002). AMBER 8. University of California. San Francisco (2004).
- 106- Szabo, A., and Ostlund, N. *Modern Quantum Chemistry*; McGraw Hill, New York (1989).
- 107- Dewar, M.J.S., Zoebisch, E.G., Healy, E.F., and Stewart, J.J.P. "AM1: A new general purpose. Quantum mechanical molecular model". *J. Am. Chem. Soc.* **107**:3902-3909 (1985).
- 108- Stewart, J.J.P. "Optimization of parameters for semi-empirical methods I-method". *J. Comput. Chem.* **10**:209-220 (1989).
- 109- Slater, J.C. "Atomic shielding constants". *Phys. Rev.* **35**:57-64 (1930).
- 110- Ditchfield, R., Hehre, W.J., and Pople, J.A. "Self-consistent molecular-orbital methods. IX. An extended Gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules". *J. Chem. Phys.* **54**:724-728 (1971).

- 111- Hariharan, P.C., and Pople, J.A. "The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies". *Theor. Chim. Acta* **28**:213-222 (1973)
- 112- Møller, C., and Plesset, M.S. "Note on an approximation treatment for many-electron systems" *Phys. Rev.* **46**:618-622 (1934).
113. Parr, R.G., and Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford Univ. Press, Oxford (1989).
114. Hohenberg, P., and Kohn, H. "Inhomogeneous electron gas". *Phys. Rev. B.* **136**:864-871 (1964).
- 115- Becke, A.D. "Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior". *Phys. Rev. Lett.* **38**:3098-3100 (1988).
- 116- Becke, A.D.J. "Density-functional thermochemistry. 3. The role of exact exchange". *Chem. Phys.* **98**:5648-5652 (1993).
- 117- Lee, C., Yang, W., and Parr, R.G. "Development of the colle-salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density". *Phys. Rev. B* **37**:785-789 (1988).
- 118- Bader, R.F.W. In: *Encyclopedia of Computational Chemistry*, Schleyer, P.v.R (ed.). Wiley, Chichester (1998).
- 119- Boyd, R.J., and Choi, S.C. "Hydrogen bonding between nitriles and hydrogen halides and the topological properties of molecular charge distributions". *Chem. Phys. Lett.* **129**:62-65 (1986).
- 120- Carroll, M.T., and Bader, R.F.W. "An analysis of the hydrogen bond in BASE-HF complexes using the theory of atoms in molecules". *Mol. Phys.* **65**:695-722 (1988).
- 121- Espinosa, E., Molins, E., and Lecomte, C. "Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities". *Phys. Lett.* **285**:170-173 (1998).
- 122- Grabowski, S.J. "Ab initio calculations on conventional and unconventional hydrogen bonds study of the hydrogen bond strength". *J. Phys. Chem. A* **105**:10739-10746 (2001).
- 123- Domagala, M., Grabowski, S., Urbaniak, K., and Mloston, G. "Role of C-H...S and C-H...N hydrogen bonds in organic crystal structures - the crystal and molecular structure of 3-methyl-2,4-diphenyl-(1,3)-thiazolidine-5-spiro-2'-adamantane and 3-methyl-2,4,5,5-tetra-phenyl-(1,3)-thiazolidine" *J. Phys. Chem. A* **107**:2730-2736 (2003).

124- Grabowski, S., Sokalski, W.A., and Leszczynski, J. "How short can the H...H intermolecular contact be? New findings that reveal the covalent nature of extremely strong interactions". *J. Phys. Chem. A* **109**:4331–4341 (2005).

125- Domagala, M., and Grabowski, S. "C-H...N and C-H...S hydrogen bonds - influence of hybridization on their strength". *J. Phys. Chem. A* **109**(25):5683–5688 (2005).

126- Grabowski, S. "Covalent character of hydrogen bond" *Croat. Chem. Acta* **82**(1):185-192 (2009).

127- Gillespie, R.J., and Popelier, P.L.A. *Chemical Bonding and Molecular Geometry: From Lewis to Electron Densities*; O.U.P., New York (2001).

128- Fradera, X., Austen, M.A., Bader, R.F.W. "The Lewis Model and Beyond". *J. Phys. Chem. A* **103**:304-314 (1999).

129- Matta, C.F., and Hernández-Trujillo, J. "Bonding in polycyclic aromatic hydrocarbons in terms of the electron density and of electron delocalization". *J. Phys. Chem. A* **107**:7496–7504 (2003) (Correction: *J. Phys. Chem. A* **109**:10798 (2005)).

130- Koch, U., and Popelier, P.L.A. "Characterization of C-H-O hydrogen bonds based on the charge density". *J. Phys. Chem.* **99**:9747-9754 (1995).

131- Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Montgomery, J.A., Jr., T.V., Kudin, K.N., Burant, J.C., Millam, J.M., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Barone, V., Mennucci, B., Cossi, M., Scalmani, G., Rega, N., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Klene, M., Li, X., Knox, J.E., Hratchian, H.P., Cross, J.B., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A. J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Ayala, P.Y., Morokuma, K., Voth, G. A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Zakrzewski, G., Dapprich, S., Daniels, A.D., Strain, M.C., Farkas, O., Malick, D.K., Rabuck, A.D., Raghavachari, K., Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cui, Q., Baboul, A.G., Clifford, S., Cioslowski, J., Stefanov, B.B., Liu, G., Liashenko, A., Piskorz, P., Komaromi, I., Martin, R.L., Fox, D.J., Keith, T., Al-Laham, M.A., Peng, C.Y., Nanayakkara, A., Challacombe, M., Gill, P.M.W., Johnson, B., Chen, W., Wong, M.W., Gonzalez, C., and Pople, J.A. Gaussian 03, Revision D.01, Gaussian, Inc.: Wallingford CT, (2004).

132- Enriz, R.D., Rodríguez, A.M., Jáuregui, E.A., Pestchanker, M.J., Giordano, O.S., and Guzmán, J. "Structure-activity relationship in the cytoprotective effect of helenalin and related compounds". *Drug Des. Discov.* **11**:23-38 (1994).

- 133- Fidanza, N.G, Subiré, F.D., Sosa, G.L., Lovayan, R.M., Enriz, R.D., and Peruchena, N.M., "A search for C–HO type hydrogen bonds in Lamivudine (3TC). An exploratory conformational and electronic analysis". *J. Molec. Struct. Theochem* **543**:185-193 (2001).
- 134- Mulliken R.S. "Criteria for the construction of good self-consistent-field molecular orbital wave functions, and the significance of LCAO-MO population analysis". *J. Chem. Phys.* **36**:3428-3439 (1962).
- 135- Flükiger, P., Lüthi, H.P., Portmann, S., and Weber J. MOLEKEL 4.3, Manno, Switzerland (2000-2002).
- 136- Schlegel, H.B. "Optimization of equilibrium geometries and transition structures". *J. Comput. Chem.* **3**:214-218 (1982).
- 137- Politzer, P., and Truhlar, D.G. *Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials*; Plenum Publishing: New York (1991)
- 138- Courant, R., and Hilbert, D. *Methods of mathematical physics*; John Wiley & Sons: Nueva York (1953).
- 139- Popelier, P.L.A. "On the full topology of the Laplacian of the electron density". *Coordin. Chem. Rev.* **197**:169–189 (2000).
- 140- Blieger-König, F., and Schönbohn, J. AIM2000 Program Package, Version. 2.0 McMaster University. Hamilton, Canada (2002).
- 141- Bader, R.F.W. AIMPAC: a set of programs for the theory of atoms in molecules, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada (1994).
- 142- Friedrich, W., Blieger-König, F., Bader, R.F.W., and Tang, T.H. "Calculation of the average properties of atoms in molecules. II". *J. Comput. Chem.* **3**:317-328 (1982)
- 143- Popelier, P.L.A., and Smith, P. "QSAR models based on quantum topological molecular similarity". *Eur. J. Med. Chem.* **41**:862–873 (2006).
- 144- Camps, F., Gasol, V., Guerrero, A., Hernández, R. and Montoya, R. "Inhibition of the processionary moth sex pheromone by some haloacetate analogues". *Pestic. Sci.* **29**:123-134 (1990).
- 145- Vicens Gasol. Tesis Doctoral. Institut Químic de Sarrià, Universidad Ramón Llull Barcelona (1988).
- 146- Camps, F., Coll, J., Fabriàs, G., Guerrero, A. and Riba, M. "Fluorinated analogs of insect sex pheromones". *Experientia* **40**:933-934 (1990).

147- Feixas, J., Camps, F., and Guerrero, A. "Synthesis of (Z)-10,10-difluoro-13-hexadecen-11-ynyl acetate, new difluoro analogue of the sex pheromone of the processionary moth". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2**:467-470 (1992).

148- Manabe, S., Takayanagi, H., and Nishino, C. "Structural significance of the geminal-dimethyl group of (+)-trans-verbenyl acetate, sex pheromone mimic of the American cockroach". *J. Chem. Ecol.* **9**:533- 549 (1983).

149- Manabe, S., Nishino, C., and Matsushita, K. "Studies on relationship between activity and electron density on carbonyl oxygen in sex pheromone mimics of the American cockroach". *J. Chem. Ecol.* **11**:1275-1287 (1985).

150- Leach, R.A. Survey of methods for searching the conformational space of small and medium-sized molecules. In: *Reviews in Computational Chemistry*; Lipkowitz, K.B. and Boyd D.B. (eds). VCH Publishers, New York, pp.1-55 (1990).

151- Richards, W.G. *Quantum Pharmacology*; 2nd. Ed. Butterworths, London (1983).

152- Fidanza, N.G., Valiensi, J.P., and Peruchena, N.M. "Conformational and topological analysis of the charge density in guanine- α -dicarbonyl adducts at AM1 level". *J. Molec. Struct. Theochem* **504**:59-67 (2000).

153- Quero, C., Malo, E.A., Fabriàs, G., Camps, F., Lucas, P., Renou, M., and Guerrero, A. "Reinvestigation of female sex pheromone of processionary moth (*Thaumetopoea pityocampa*): No evidence for minor components". *J. Chem. Ecol.* **23**:713-726 (1997).

154- Csizmadia, I.G. *Multidimensional theoretical stereochemistry and Conformational potential energy surface topology, new theoretical concepts for understanding organic reactions*; Reidel, Dordrecht, The Netherlands (1989).

155- Camps, F., Fabriàs, G., and Guerrero, A., "Synthesis of a fluorinated analog of the sex pheromone of the processionary moth *Thaumetopoea pityocampa* (Denis and Schiff.)". *Tetrahedron* **42**:3623-3629 (1986).

156- Cremer, D., and Kraka, E. "A description of the chemical bond in terms of local properties of electron density and energy, in conceptual approaches in Quantum Chemistry - Models and Applications". *Croat. Chem. Acta* **57**:1259-1281 (1984).

157- Carroll, M.T., Chang, C., and Bader, R.F.W. "Prediction of the structures of hydrogen-bonded complexes using the laplacian of the charge density" *Mol. Phys.* **63**:387-405 (1988).

158- Castillo, N., and Boyd, R. "The host-guest inclusion complex of p-chlorophenol inside α -cyclodextrin: An atoms in molecules study". *J. Chem. Phys. Lett.* **416**:70-74 (2005).

- 159- Popelier, P.L.A., and Smith, P. "Protonation energies and the Laplacian of the electron density: A critical examination". *Phys. Chem. Chem. Phys.* **3**:4208–4212 (2001).
- 160- Checinska, L., and Grabowski, S. "F–HF–C hydrogen bonds – The influence of hybridization of carbon atom connected with F-acceptor on their properties". *J. Chem. Phys.* **327**:202–208 (2006).
- 161- Carroll, M.T., Cheeseman, J.R., Osman, R., and Weinstein, H. "Nucleophilic addition to activated double bonds: predictions of reactivity from the Laplacian of the charge density". *J. Phys. Chem.* **93**:5120–5123 (1989).
- 162- Murgich, J., Franco, H.J., and San-Blas, G. "Topology of Charge Density of Flucytosine and Related Molecules and Characteristics of their Bond Charge Distributions". *J. Phys. Chem. A* **110**:10106–10115 (2006).
- 163- Cremer, D., and Kraka, E. "A Description of the chemical bond in terms of local properties of electron density and energy". *Croat. Chim. Acta* **57**:1259–1281 (1984).
- 164- Sosa, G., Duarte, D., y Peruchena, N. M. "Análisis de las interacciones hiperconjugativas de pares electrónicos enlazantes y no enlazantes $n_s \rightarrow \sigma^*(C-H)$ y $\sigma(C-S) \rightarrow \sigma^*(C-H)$ sobre hidrógenos diasterotrópicos". Comunicaciones Científicas y Tecnológicas. UNNE. Resumen: E-062 (2004).
- 165- Sosa, G., Duarte, D., y Peruchena, N. M. "Interacciones intramoleculares $n_o \rightarrow \sigma^*(C-H)$. Su efecto sobre la estructura y propiedades en el 1,3-dioxano". Comunicaciones Científicas y Tecnológicas. UNNE. Resumen: E-063 (2004).

Anexo

Tabla I: Propiedades Topológicas locales (en u.a.) de la distribución de la densidad de carga electrónica calculada en la posición de los puntos críticos de enlace sobre los caminos de enlaces seleccionados en los compuestos **1 - 10**^a

Enlace	Compuesto	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	ε	λ_1	λ_2	λ_3	$ \lambda_1/\lambda_3 $	$G(r)$	$K(r)$	$L(r)$	$V(r)$	$ V(r) /G(r)$	$G(r)/\rho_b$	H
C₁' - O_(carbonílico)	1	0,4146	0,0903	0,1060	-1,1195	-1,0122	2,2220	0,5038	0,7395	0,7169	-0,0226	-1,4564	1,9695	1,7836	-0,7169
	2	0,4174	0,1487	0,1099	-1,1361	-1,0236	2,3084	0,4922	0,7581	0,7210	-0,0372	-1,4791	1,9510	1,8165	-0,7210
	3	0,4134	0,0948	0,0962	-1,1096	-1,0122	2,2165	0,5006	0,7375	0,7138	-0,0237	-1,4513	1,9679	1,7841	-0,7138
	4	0,4197	0,1548	0,1093	-1,1303	-1,0190	2,3041	0,4906	0,7651	0,7264	-0,0387	-1,4916	1,9494	1,8230	-0,7264
	5	0,4205	0,1672	0,1186	-1,1300	-1,0102	2,3073	0,4897	0,7699	0,7281	-0,0418	-1,4980	1,9457	1,8309	-0,7281
	6	0,4209	0,1812	0,1203	-1,1264	-1,0055	2,3132	0,4870	0,7740	0,7287	-0,0453	-1,5027	1,9415	1,8391	-0,7287
	7	0,4185	0,1535	0,1024	-1,1219	-1,0177	2,2931	0,4892	0,7621	0,7237	-0,0384	-1,4858	1,9496	1,8209	-0,7237
	8	0,4186	0,1711	0,1119	-1,1202	-1,0075	2,2988	0,4873	0,7661	0,7233	-0,0428	-1,4894	1,9442	1,8300	-0,7233
	9	0,4195	0,1684	0,1239	-1,1230	-0,9992	2,2906	0,4903	0,7679	0,7258	-0,0421	-1,4937	1,9452	1,8303	-0,7258
	-----	10													
C₁' - O_(alcoxílico)	1	0,2999	-0,5069	0,0011	-0,6459	-0,6451	0,7841	0,8237	0,3427	0,4694	0,1267	-0,8120	2,3698	1,1427	-0,4694
	2	0,3063	-0,4460	0,0106	-0,6754	-0,6683	0,8978	0,7523	0,3737	0,4852	0,1115	-0,8590	2,2983	1,2200	-0,4852
	3	0,2996	-0,4958	0,0067	-0,6462	-0,6419	0,7923	0,8156	0,3446	0,4686	0,1240	-0,8133	2,3597	1,1505	-0,4686
	4	0,3035	-0,5038	0,0093	-0,6581	-0,6520	0,8063	0,8162	0,3516	0,4775	0,1259	-0,8291	2,3582	1,1583	-0,4775
	5	0,3094	-0,4865	0,0310	-0,6852	-0,6645	0,8632	0,7938	0,3694	0,4910	0,1216	-0,8604	2,3293	1,1941	-0,4910
	6	0,3183	-0,4680	0,0469	-0,7237	-0,6913	0,9471	0,7642	0,3945	0,5115	0,1170	-0,9061	2,2966	1,2396	-0,5115
	7	0,3030	-0,4924	0,0038	-0,6554	-0,6529	0,8159	0,8033	0,3532	0,4763	0,1231	-0,8294	2,3485	1,1655	-0,4763
	8	0,3093	-0,4636	0,0227	-0,6815	-0,6663	0,8842	0,7707	0,3749	0,4908	0,1159	-0,8657	2,3091	1,2120	-0,4908
	9	0,3153	-0,4625	0,0422	-0,7090	-0,6803	0,9268	0,7650	0,3889	0,5045	0,1156	-0,8933	2,2973	1,2332	-0,5045
	O-H	10	0,3626	-2,0169	0,0271	-1,7826	-1,7357	1,5014	1,1873	0,0782	0,5825	0,5042	-0,6607	8,4458	0,2157

Tabla I: Continuación

C₁ -O_(alcoxílico)	1	0,2342	-0,3598	0,0167	-0,3972	-0,3906	0,4281	0,9279	0,2280	0,3179	0,0899	-0,5459	2,3945	0,9736	-0,3179
	2	0,2312	-0,3517	0,0148	-0,3875	-0,3818	0,4176	0,9278	0,2230	0,3109	0,0879	-0,5339	2,3942	0,9646	-0,3109
	3	0,2343	-0,3607	0,0160	-0,3975	-0,3913	0,4281	0,9287	0,2279	0,3181	0,0902	-0,5460	2,3957	0,9729	-0,3181
	4	0,2294	-0,3306	0,0160	-0,3796	-0,3736	0,4226	0,8982	0,2258	0,3084	0,0826	-0,5342	2,3661	0,9840	-0,3084
	5	0,2266	-0,3115	0,0154	-0,5276	-0,3629	0,4200	1,2564	0,2249	0,3028	0,0779	-0,5276	2,3463	0,9926	-0,3028
	6	0,2245	-0,2908	0,0143	-0,3595	-0,3544	0,4230	0,8497	0,2267	0,2994	0,0727	-0,5261	2,3207	1,0099	-0,2994
	7	0,2298	-0,3280	0,0164	-0,3806	-0,3744	0,4270	0,8913	0,2277	0,3097	0,0820	-0,5375	2,3600	0,9909	-0,3097
	8	0,2277	-0,3055	0,0144	-0,3707	-0,3655	0,4307	0,8607	0,2298	0,3062	0,0764	-0,5360	2,3323	1,0095	-0,3062
	9	0,2248	-0,2873	0,0143	-0,3599	-0,3548	0,4274	0,8420	0,2287	0,3005	0,0718	-0,5292	2,3141	1,0173	-0,3005
C₁-O	10	0,2550	-0,4969	0,0060	-0,4741	-0,4713	0,4485	1,0571	0,2368	0,3610	0,1242	-0,5977	2,5247	0,9284	-0,3610

C₁' -C₂'	1	0,2597	-0,6488	0,0686	-0,5201	-0,4867	0,3580	1,4528	0,0595	0,2217	0,1622	-0,2812	4,7262	0,2291	-0,2217
C₁' -H	2	0,2875	-1,0911	0,0368	-0,8147	-0,7858	0,5094	1,5994	0,0298	0,3026	0,2728	-0,3323	11,1605	0,1036	-0,3026
	3	0,2581	-0,6381	0,0782	-0,5178	-0,4802	0,3599	1,4386	0,0600	0,2195	0,1595	-0,2794	4,6609	0,2323	-0,2195
	4	0,2566	-0,6306	0,0995	-0,5276	-0,4798	0,3768	1,4002	0,0547	0,2124	0,1577	-0,2671	4,8808	0,2133	-0,2124
	5	0,2552	-0,6262	0,0550	-0,5197	-0,4926	0,3862	1,3458	0,0520	0,2086	0,1565	-0,2606	5,0081	0,2039	-0,2086
	6	0,2446	-0,5731	0,0577	-0,4944	-0,4674	0,3886	1,2720	0,0500	0,1933	0,1433	-0,2433	4,8655	0,2044	-0,1933
	7	0,2625	-0,6690	0,1315	-0,5595	-0,4945	0,3850	1,4534	0,0538	0,2210	0,1673	-0,2748	5,1100	0,2049	-0,2210
	8	0,2629	-0,6833	0,0764	-0,5623	-0,5224	0,4014	1,4009	0,0485	0,2194	0,1708	-0,2679	5,5197	0,1846	-0,2194
	9	0,2631	-0,6921	0,0538	-0,5629	-0,5342	0,4050	1,3898	0,0478	0,2208	0,1730	-0,2686	5,6192	0,1817	-0,2208
-----	10														

Tabla I: Continuación

C₁ -C₂	1	0,2520	-0,5980	0,0430	-0,4877	-0,4676	0,3573	1,3648	0,0568	0,2063	0,1495	-0,2630	4,6337	0,2252	-0,2063
	2	0,2520	-0,5981	0,0417	-0,4869	-0,4675	0,3563	1,3665	0,0570	0,2066	0,1495	-0,2636	4,6213	0,2264	-0,2066
	3	0,2520	-0,5980	0,0432	-0,4878	-0,4676	0,3575	1,3647	0,0567	0,2062	0,1495	-0,2630	4,6354	0,2251	-0,2062
	4	0,2524	-0,6001	0,0422	-0,4882	-0,4685	0,3566	1,3690	0,0571	0,2071	0,1500	-0,2642	4,6268	0,2263	-0,2071
	5	0,2524	-0,6004	0,0412	-0,4876	-0,4684	0,3556	1,3713	0,0575	0,2075	0,1501	-0,2650	4,6127	0,2276	-0,2075
	6	0,2526	-0,6017	0,0412	-0,4883	-0,4690	0,3557	1,3730	0,0576	0,2080	0,1504	-0,2656	4,6126	0,2279	-0,2080
	7	0,2523	-0,5998	0,0424	-0,4882	-0,4683	0,3567	1,3685	0,0571	0,2070	0,1499	-0,2641	4,6276	0,2262	-0,2070
	8	0,2522	-0,5995	0,0417	-0,4873	-0,4678	0,3556	1,3702	0,0574	0,2072	0,1499	-0,2646	4,6122	0,2275	-0,2072
	9	0,2523	-0,6004	0,0411	-0,4875	-0,4682	0,3552	1,3721	0,0576	0,2077	0,1501	-0,2652	4,6076	0,2281	-0,2077
	10	0,2511	-0,5918	0,0462	-0,4870	-0,4655	0,3607	1,3501	0,0559	0,2038	0,1479	-0,2597	4,6470	0,2226	-0,2038

C₂ -C₃	1	0,2427	-0,5479	0,0078	-0,4486	-0,4452	0,3459	1,2971	0,0556	0,1926	0,1370	-0,2482	4,4633	0,2292	-0,1926
	2	0,2425	-0,5474	0,0080	-0,4483	-0,4447	0,3457	1,2969	0,0556	0,1924	0,1368	-0,2480	4,4612	0,2293	-0,1924
	3	0,2427	-0,5479	0,0078	-0,4486	-0,4452	0,3460	1,2968	0,0556	0,1926	0,1370	-0,2482	4,4634	0,2291	-0,1926
	4	0,2424	-0,5467	0,0078	-0,4479	-0,4444	0,3455	1,2961	0,0556	0,1923	0,1367	-0,2479	4,4584	0,2294	-0,1923
	5	0,2421	-0,5457	0,0079	-0,4472	-0,4437	0,3453	1,2953	0,0556	0,1920	0,1364	-0,2476	4,4551	0,2295	-0,1920
	6	0,2420	-0,5452	0,0078	-0,4470	-0,4435	0,3453	1,2945	0,0556	0,1919	0,1363	-0,2474	4,4530	0,2296	-0,1919
	7	0,2424	-0,5470	0,0079	-0,4480	-0,4445	0,3456	1,2964	0,0556	0,1923	0,1367	-0,2479	4,4592	0,2294	-0,1923
	8	0,2423	-0,5464	0,0080	-0,4477	-0,4442	0,3454	1,2961	0,0556	0,1922	0,1366	-0,2478	4,4573	0,2294	-0,1922
	9	0,2421	-0,5457	0,0080	-0,4472	-0,4437	0,3452	1,2954	0,0556	0,1920	0,1364	-0,2476	4,4535	0,2296	-0,1920
	10	0,2431	-0,5495	0,0059	-0,4492	-0,4465	0,3462	1,2973	0,0557	0,1931	0,1374	-0,2488	4,4662	0,2292	-0,1931

Tabla I: Continuación

C₃ -C₄	1	0,2436	-0,5523	0,0110	-0,4525	-0,4476	0,3479	1,3008	0,0555	0,1936	0,1381	-0,2491	4,4874	0,2279	-0,1936
	2	0,2436	-0,5523	0,0111	-0,4525	-0,4475	0,3478	1,3011	0,0555	0,1936	0,1381	-0,2491	4,4869	0,2279	-0,1936
	3	0,2436	-0,5521	0,0109	-0,4524	-0,4476	0,3479	1,3005	0,0555	0,1935	0,1380	-0,2490	4,4872	0,2278	-0,1935
	4	0,2435	-0,5518	0,0111	-0,4522	-0,4473	0,3478	1,3004	0,0555	0,1934	0,1379	-0,2489	4,4855	0,2279	-0,1934
	5	0,2434	-0,5516	0,0112	-0,4522	-0,4472	0,3477	1,3005	0,0555	0,1934	0,1379	-0,2489	4,4847	0,2280	-0,1934
	6	0,2435	-0,5517	0,0112	-0,4522	-0,4472	0,3477	1,3004	0,0555	0,1934	0,1379	-0,2489	4,4845	0,2280	-0,1934
	7	0,2435	-0,5520	0,0111	-0,4524	-0,4474	0,3478	1,3008	0,0555	0,1935	0,1380	-0,2490	4,4862	0,2279	-0,1935
	8	0,2435	-0,5518	0,0112	-0,4522	-0,4472	0,3477	1,3007	0,0555	0,1934	0,1379	-0,2489	4,4852	0,2280	-0,1934
	9	0,2434	-0,5517	0,0113	-0,4522	-0,4471	0,3476	1,3008	0,0555	0,1934	0,1379	-0,2490	4,4845	0,2280	-0,1934
	10	0,2437	-0,5524	0,0107	-0,4525	-0,4477	0,3479	1,3008	0,0555	0,1936	0,1381	-0,2491	4,4872	0,2279	-0,1936

^a Ver el texto y la Figura 31 para la explicación de símbolos e identificación de átomos

Tabla II: Propiedades atómicas de átomos seleccionados en los compuestos 1-13^{a,b}

Atomo		$N(\Omega)$	$E(\Omega)$	$v(\Omega)$	$q(\Omega)$	$ \mu(\Omega) $	$ Q(\Omega) $	$V(\Omega)$
O _(carbonílico)	1	9,2179	-76,0547	135,2647	-1,2179	0,4897	0,0434	-152,4572
	2	9,2034	-76,0416	136,6675	-1,2034	0,5106	0,1162	-152,3924
	3	9,2189	-76,0562	133,1221	-1,2189	0,4858	0,2405	-152,4904
	4	9,1993	-75,8822	132,0000	-1,1993	0,5189	0,2278	-152,0751
	5	9,1877	-75,7946	131,8270	-1,1877	0,5225	0,1155	-151,8882
	6	9,1785	-75,7478	129,8337	-1,1785	0,5300	0,1129	-151,7912
	7	9,1900	-76,0308	131,7265	-1,1900	0,5137	0,0517	-152,4319
	8	9,1743	-76,0080	131,1917	-1,1743	0,5192	0,1087	-152,4029
	9	9,1654	-75,9931	130,6840	-1,1654	0,5241	0,0918	-152,3917
	10

O _(alcoxílico)	1	9,1055	-75,9864	103,4441	-1,1055	0,1895	-0,0374	-152,3547
	2	9,1014	-75,9850	105,1491	-1,1014	0,2229	0,0336	-152,3143
	3	9,1086	-75,9903	103,2343	-1,1086	0,1899	-0,2188	-152,3854
	4	9,1084	-75,8067	103,4850	-1,1084	0,2050	-0,2352	-151,9397
	5	9,0999	-75,7259	102,1032	-1,0999	0,2192	-0,1641	-151,7663
	6	9,1002	-75,7034	97,1035	-1,1002	0,2382	-0,1742	-151,7267
	7	9,1116	-75,9669	103,6364	-1,1116	0,2038	-0,0770	-152,3314
	8	9,0952	-75,9581	100,6670	-1,0952	0,2205	-0,1612	-152,3366
	9	9,0865	-75,9487	98,8648	-1,0865	0,2404	-0,1594	-152,3406
	10	9,1071	-75,8300	125,6685	-1,1071	0,1632	0,7111	-151,9205

C₁	1	5,5222	-37,7891	50,9945	0,4778	0,5617	-0,3918	-75,8209
	2	5,5371	-37,7939	51,6836	0,4629	0,5484	-0,3790	-75,8159
	3	5,5220	-37,7887	51,0702	0,4780	0,5551	-0,4684	-75,8300
	4	5,5343	-37,7059	51,2262	0,4657	0,5511	-0,4665	-75,6126
	5	5,5462	-37,6700	52,1220	0,4538	0,5472	-0,4421	-75,5273
	6	5,5466	-37,6457	51,7114	0,4534	0,5521	-0,4744	-75,4743
	7	5,5322	-37,7828	51,1363	0,4678	0,5540	-0,4381	-75,8132
	8	5,5393	-37,7796	51,1795	0,4607	0,5545	-0,4633	-75,8141
	9	5,5492	-37,7772	52,1135	0,4508	0,5491	-0,4635	-75,8172
	10	5,4533	-37,7331	50,7481	0,5467	0,5604	0,3202	-75,6570

Tabla II: Continuación

C₁	1	4,4071	-37,0483	37,9602	1,5929	0,8177	0,6499	-74,2793
	2	4,3490	-37,0072	45,6035	1,6510	0,7982	0,8128	-74,1677
	3	4,4218	-37,0668	37,7210	1,5782	0,8344	1,3819	-74,3333
	4	4,3606	-36,9391	37,1013	1,6394	0,7633	1,2317	-74,0402
	5	4,3163	-36,8776	34,7613	1,6837	0,7066	1,0671	-73,9132
	6	4,2694	-36,8169	34,0261	1,7306	0,6680	0,8921	-73,7918
	7	4,3729	-37,0411	37,0594	1,6271	0,7735	0,6902	-74,2772
	8	4,3344	-37,0212	36,0972	1,6656	0,7248	0,8978	-74,2494
	9	4,2843	-36,9822	34,8639	1,7157	0,6597	0,7844	-74,1822
	10	0,4366	-0,3755	23,6069	0,5634	0,1799	-0,0588	-0,7652

C₂	1	5,9282	-38,0279	70,4092	0,0718	0,1204	-0,0611	-76,2594
	2	0,9366	-0,6014	47,7629	0,0634	0,1437	0,0544	-1,2359
	3	5,9145	-38,0291	59,1734	0,0855	0,1133	0,0174	-76,2942
	4	5,8486	-37,8749	60,5894	0,1514	0,1525	0,2483	-75,9517
	5	5,7717	-37,7547	52,1984	0,2283	0,1887	-0,2473	-75,7199
	6	5,7027	-37,6095	45,4572	0,2973	0,1583	0,2777	-75,4407
	7	5,3857	-37,6952	51,6721	0,6143	0,6171	0,5952	-75,6045
	8	4,8223	-37,3083	36,4654	1,1777	0,7781	0,0717	-74,8338
	9	4,2163	-36,8452	23,2055	1,7837	0,7644	0,5528	-73,9041
	10

X₁ (C₂)	1	0,9786	-0,6131	48,9864	0,0214	0,1339	0,1827	-1,2604
	2							
	3	0,9918	-0,6242	48,8586	0,0082	0,1362	0,1062	-1,2872
	4	0,9367	-0,6053	45,5191	0,0633	0,1282	0,1133	-1,2415
	5	0,8977	-0,5989	41,7688	0,1023	0,1266	0,2420	-1,2281
	6	17,1286	-461,4825	207,6780	-0,1286	0,2225	1,7460	-923,3767
	7	0,9539	-0,6147	46,8217	0,0461	0,1311	0,1659	-1,2664
	8	0,9271	-0,6135	44,8490	0,0729	0,1308	0,1330	-1,2662
	9	9,6215	-100,4494	103,2888	-0,6215	0,2549	0,2218	-201,2791
	10

Tabla II: Continuación

$X_2(C_2)$	1	0,9790	-0,6132	48,9423	0,0210	0,1340	-0,2077	-1,2618
	2							
	3	0,9919	-0,6248	48,6568	0,0081	0,1362	-0,1470	-1,2897
	4	0,9372	-0,6056	45,5402	0,0628	0,1283	-0,1686	-1,2429
	5	17,1792	-461,7848	214,5582	-0,1792	0,2061		-923,9719
	6	17,1305	-461,4809	208,0812	-0,1305	0,2227	-1,8987	-923,3917
	7	0,9543	-0,6150	46,7649	0,0457	0,1311	-0,1775	-1,2681
	8	9,6264	-100,4188	106,3101	-0,6264	0,2095	-0,3061	-201,1950
	9	9,6218	-100,4491	103,3930	-0,6218	0,2538	-0,2254	-201,2912
	10
	11	0,9726	-0,6086	49,0219	0,0274	0,1329	-0,0805	-1,2461
	12	0,9805	-0,6126	49,0437	0,0195	0,1357	-0,2027	-1,2553
	13	0,9582	-0,6043	48,7760	0,0418	0,1440	0,1378	-1,2334

$X_3(C_2)$	1	0,9759	-0,6156	48,3287	0,0241	0,1329	0,2050	-1,2648
	2							
	3	5,9152	-37,9903	67,7185	0,0848	0,0643	0,0702	-76,1819
	4	17,2194	-462,3180	218,8218	-0,2194	0,2233	1,8175	-924,9873
	5	17,1632	-461,7914	212,9223	-0,1632	0,2141	-0,7649	-923,9560
	6	17,1068	-461,4853	204,5249	-0,1068	0,2305	2,0285	-923,3770
	7	9,6369	-100,4073	108,7535	-0,6369	0,1826	0,3084	-201,1162
	8	9,6315	-100,4363	105,3601	-0,6315	0,2316	0,2529	-201,2125
	9	9,6249	-100,4659	102,1418	-0,6249	0,2737	0,2171	-201,3086
	10
	11	0,9701	-0,6094	48,5623	0,0299	0,1343	0,0264	-1,2466
	12	0,9753	-0,6156	48,1749	0,0247	0,1341	0,1256	-1,2601
	13	0,9711	-0,6111	48,2619	0,0289	0,1353	-0,1644	-1,2476

H_5-C_1	1	0,9715	-0,6263	45,1040	0,0285	0,1380	-0,1097	-1,2961
	2	0,9710	-0,6258	45,3007	0,0290	0,1366	-0,1065	-1,2926
	3	0,9718	-0,6263	45,1309	0,0282	0,1381	0,0309	-1,2980
	4	0,9678	-0,6233	45,0106	0,0322	0,1359	0,0084	-1,2824
	5	0,9713	-0,6262	45,0975	0,0287	0,1379	0,1424	-1,2959
	6	0,9652	-0,6212	44,9986	0,0348	0,1335	-0,0683	-1,2743
	7	0,9683	-0,6247	45,0571	0,0317	0,1361	-0,1094	-1,2824
	8	0,9673	-0,6240	45,1250	0,0327	0,1349	-0,0732	-1,2930
	9	0,9645	-0,6230	44,9660	0,0355	0,1334	-0,0867	-1,2919
	10	1,0306	-0,6456	51,7453	-0,0306	0,1501	-0,1881	-1,3280
	11	0,9584	-0,6138	44,2560	0,0416	0,1347	0,0497	-1,2639
	12	0,9550	-0,6138	45,1663	0,0450	0,1502	-0,1135	-1,2638
	13	0,9571	-0,6084	44,7264	0,0429	0,1414	-0,1165	-1,2496

Tabla II: Continuación

H₆-C₁	1	0,9973	-0,6363	48,6196	0,0027	0,1393	0,3325	-1,3152
	2	0,9917	-0,6343	48,3054	0,0083	0,1376	0,3366	-1,3086
	3	0,9978	-0,6365	48,6703	0,0022	0,1395	0,3104	-1,3173
	4	0,9912	-0,6326	48,3232	0,0088	0,1376	0,3196	-1,2997
	5	0,9863	-0,6300	48,1613	0,0137	0,1360	0,3364	-1,2917
	6	0,9818	-0,6281	47,7537	0,0182	0,1344	0,3398	-1,2873
	7	0,9915	-0,6340	48,3088	0,0085	0,1377	0,3336	-1,3109
	8	0,9867	-0,6321	47,9609	0,0133	0,1363	0,3365	-1,3079
	9	0,9803	-0,6295	47,7460	0,0197	0,1347	0,3372	-1,3038
	10	1,0043	-0,6393	49,2375	-0,0043	0,1394	0,3402	-1,3148
	11	0,9945	-0,6257	49,1087	0,0055	0,1410	0,3153	-1,2869
	12	0,9924	-0,6331	48,3772	0,0076	0,1384	0,3292	-1,3015
	13	0,9921	-0,6237	48,9764	0,0079	0,1396	0,3393	-1,2791

H₁-(C₃)	3	1,0062	-0,6274	49,8966	-0,0062	0,1406	0,1008	-1,2919
H₂-(C₃)	3	1,0216	-0,6324	51,1949	-0,0216	0,1432	-0,1720	-1,2987
H₃-(C₃)	3	1,0021	-0,6261	49,4932	-0,0021	0,1398	-0,1640	-1,2882

^a Poblaciones electrónicas, $N_{(\Omega)}$; energías atómicas $E_{(\Omega)}$; volumen atómico integrado a una envolvente de isodensidad de 0,001 u.a., $v_{(\Omega)}$; carga atómica neta, $q_{(\Omega)}$; momento bipolar atómico $|M_{(\Omega)}|$ (todos los valores en u.a.); ^b 1 u.a. (M) 8478×10^{-30} C m; 1 u.a. (E) $2,6255 \text{ kJ mol}^{-1}$

Figura I. Mapa de contorno del Laplaciano del fragmento $-C_1-O-C_1(O)C_2-X_3$ compuestos 1-13.

