

---

---

**El presente trabajo fue realizado en el  
Departamento de Físicoquímica del  
Instituto de Química de la Universidad  
Nacional Autónoma de México, bajo  
la dirección del Dr. Jorge Peón Peralta  
y la asesoría técnica del Dr. Noé Rosas  
Espinosa.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

---

**El trabajo de investigación que se presenta para obtener el título de Ingeniero Químico, fue realizado gracias a los apoyos financieros otorgados por la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la UNAM (DGAPA, Proyecto N° IN-228901).**



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

**ESTUDIO POR MÉTODOS AB-INITIO DE REACCIONES  
DE ADICIÓN DE MICHAEL DURANTE LA FORMACIÓN  
DE COMPUESTOS CÍCLICOS.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**INGENIERO QUÍMICO**

**P R E S E N T A:**

**IVAN CUAUHEMOC ROMAN GOMEZ**

**Director de Tesis: Dr. Jorge Peón Peralta.**

**Asesor de Tesis: Dr. Noé Rosas Espinosa.**

**MÉXICO, D.F.**

**AGOSTO  
2004**

---

---

**Para poder realizar esta tesis y proseguir con mis estudios de posgrado:**

**Agradezco el apoyo incondicional, moral y económico por parte de mis padres y familiares.**

**Así también agradezco la valiosa dirección y asesoría de los Drs. Jorge Peón Peralta y Noé Rosas Espinosa del Instituto de Química de la UNAM.**

**Agradezco a todos aquellos compañeros que me apoyaron en mi etapa estudiantil:**

**Ortega Castillo Adolfo.**

**Martínez Melo Aarón.**

**Olivo Quiroz Carlos Alberto.**

**Expreso mi gratitud a la Universidad Nacional Autónoma de México y en particular a la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza y a todos aquellos docentes que me impartieron valiosos conocimientos para mi formación profesional.**

---

---

## Índice

Resumen.	7
<b>Capítulo 1. Introducción y Antecedentes</b>	
1.1 Introducción.	8
1.2 Presentación de la reacción.	10
1.3 Control cinético y termodinámico de las reacciones.	19
1.4 Métodos y teoría de Orbitales Moleculares.	23
1.5 Objetivos del estudio.	27
<b>Capítulo 2. Metodología</b>	
2.1 Selección de los métodos de cálculo.	28
2.2 Descripción de los posibles heterociclos de seis miembros.	31
2.3 Descripción de los posibles heterociclos de ocho miembros.	34
<b>Capítulo 3. Resultados y Discusión</b>	
3.1 Análisis de la distribución de carga del intermediario aniónico lineal.	35
3.2 Estabilidades relativas de los productos posibles.	38
3.3 Estudio de las coordenadas de reacción.	44
<b>Capítulo 4.</b>	
Conclusiones.	51
Apéndice A.	53
Apéndice B.	58
Bibliografía.	59

---

---

## RESUMEN

El objetivo del presente estudio es dar una interpretación como base en cálculos realizados por métodos de orbitales moleculares del porque, en la síntesis de compuestos cíclicos a partir de  $\alpha$ -alquinilcetonas se obtienen exclusivamente oxacinonas (heterociclos de 8 miembros), siendo que un estudio teórico preliminar indica que por una condensación aldólica seguida de dos adiciones consecutivas de Michael de las  $\alpha$ -alquinilcetonas cuando reaccionan con p-nitrobenzaldehido en la presencia de amiduro de diisopropillitio (LDA) producirían solo heterociclos sustituidos de 6 miembros. Sin embargo, los resultados experimentales indican que se obtienen solo compuestos de 8 miembros, siendo estos más inestables según los cálculos. Sorprendentemente, en esta reacción no se observan como productos los carbociclos de 6 miembros, que de acuerdo al mecanismo de reacción propuesto se podrían formar.

Ahora bien, un seguimiento de la coordenada de reacción para ambos procesos de ciclización permite concluir que para la formación de los carbociclos de 6 miembros, la energía de activación es significativamente mayor que para la formación del heterociclo de 8 miembros. Este comportamiento es el responsable de la selectividad observada.



---

---

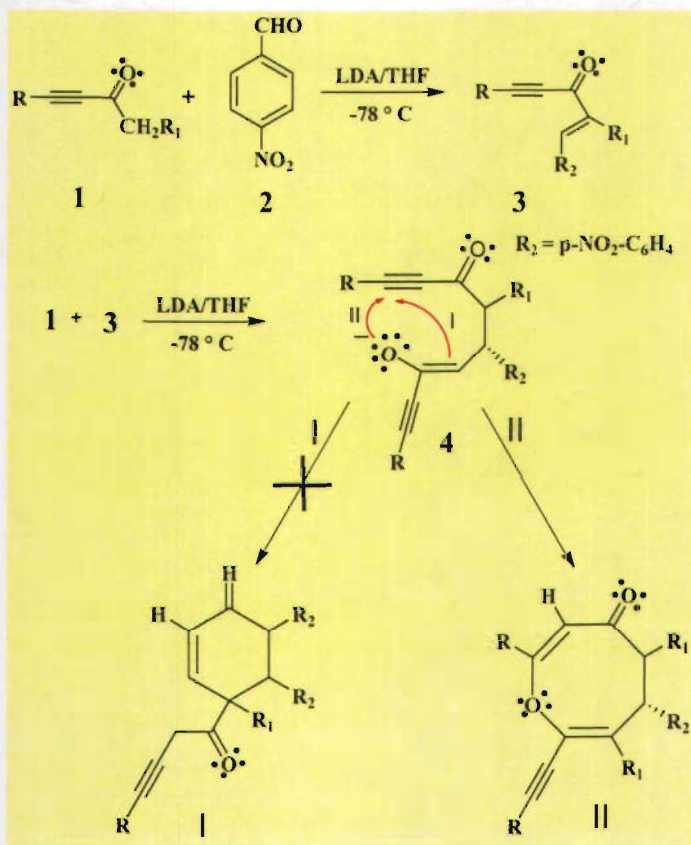
## CAPITULO 1 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

### 1.1 Introducción.

La mayor parte de las sustancias químicas con actividad biológica y farmacológica contienen en su estructura heterociclos de cinco, seis, siete y ocho miembros, estos compuestos frecuentemente se obtienen por extracción de productos naturales, pero debido a la devastación ecológica que sufre nuestro planeta, se han tenido que buscar alternativas sintéticas para obtener estos compuestos. Es por ello que una de las preocupaciones en el área de la química del presente siglo es la de generar nuevas rutas para la obtención de estas sustancias. Los heterociclos de cinco, seis y siete miembros son relativamente fáciles de sintetizar, en tanto que la síntesis de compuestos que contienen anillos de ocho miembros presenta una dificultad mayor. En este trabajo se reporta un estudio teórico, por métodos de orbitales moleculares, de la formación de oxocinonas altamente sustituidas, cuya estructura heterocíclica se presenta en muchos productos naturales con actividad biológica interesante<sup>1</sup>.

El mecanismo de la formación de las oxocinonas mediante el método desarrollado se presenta en el esquema 1. Como se indica, el último paso en el mecanismo, en principio, puede dar origen a un carbociclo de seis miembros (I), o bien, al heterociclo de ocho miembros (II). Estas dos rutas corresponden respectivamente a ciclizaciones por adición conjugada de Michael tipo 6-endo-dig o 8-endo-dig. En la síntesis, el único producto observado es el heterociclo de ocho miembros<sup>2</sup>.

En esta tesis se investiga esta selectividad; el estudio incluyó la caracterización del intermediario aniónico abierto (4), el cálculo de las energías relativas de todos los productos que en principio se pueden formar en el último paso del mecanismo, y finalmente, una caracterización de la coordenada de reacción para la formación de los ciclos de seis y de ocho miembros.



Esquema 1.

Donde: II<sub>A</sub> : R = Ph, R<sub>1</sub> = Et. II<sub>B</sub> : R = n-Pr, R<sub>1</sub> = Et.

II<sub>C</sub> : R = Ph, R<sub>1</sub> = Me

➤ Las pruebas de actividad biológica de los compuestos II<sub>A</sub> y II<sub>B</sub> se realizaron por alumnos de QFB de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza (Apéndice B).

---

---

## 1.2 Presentación de la reacción

Los experimentos realizados en el Instituto de Química de la UNAM, para obtener las oxocinonas se efectuaron como se indica a continuación:

A 50 ml de una solución de THF (Tetrahidrofurano) seco conteniendo 2 mmol de  $\alpha$ -cetoalquino, enfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$  (por medio de una mezcla frigorífica de acetona + hielo seco) en presencia de  $\text{N}_2$  (g) (1 atm) con agitación magnética vigorosa, fue agregada una solución de litiodiisopropilamina en THF por 30 minutos, después se adiciona 1 mmol de p-nitrobenzaldehído en solución manteniendo la temperatura a  $-78^{\circ}\text{C}$ ; la mezcla de reacción se agita por 1 hora. La evaluación de la reacción fue seguida por TLC (cromatografía en capa fina), y los productos fueron cuantificados por GC (cromatógrafo de gases) en un analizador HPO 5890 con una columna empacada de gel de sílice HP225 (10 m  $\times$  0.53 mm). En seguida el solvente orgánico fue removido a presión reducida en un rotavapor para dar el producto crudo el cual fue purificado por cristalización<sup>2</sup>.

---

---

### Mecanismo de reacción.

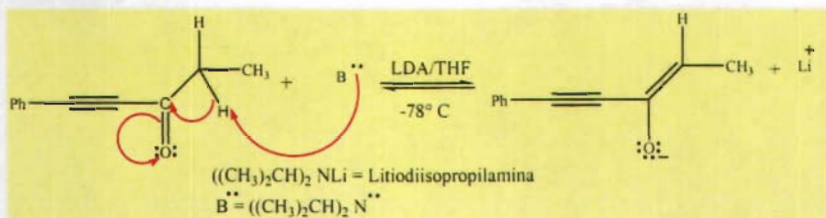
El mecanismo de reacción para la síntesis de la oxocinona II-c (Esquema 1), básicamente lo conforman una condensación aldólica y dos reacciones consecutivas de adición conjugada tipo Michael\*.

#### 1) Condensación aldólica.

##### Generación del enolato de la etinil cetona.

En presencia de litiodiisopropilamina (agente básico fuerte), en esta primera etapa existe un equilibrio entre el  $\alpha$ -cetoalquino (1-fenilpentil-1-3-ona) y su enolato correspondiente.

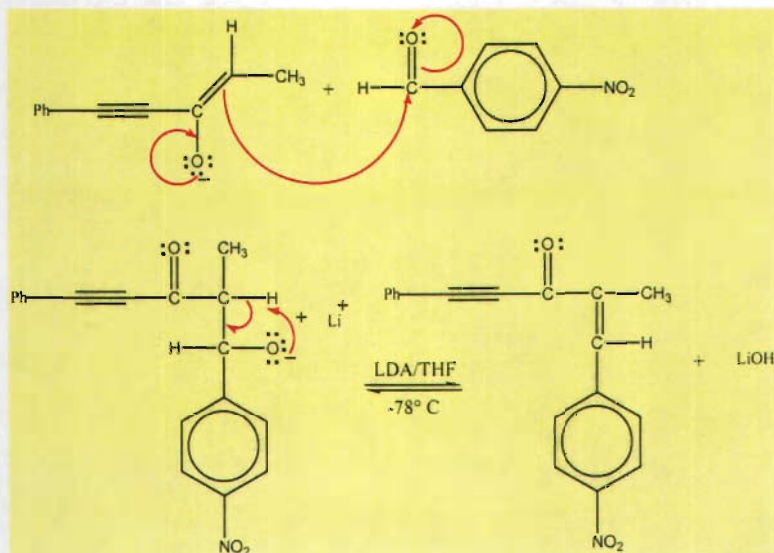
Un enolato es un ion que al igual que otros nucleófilos inducen a adiciones conjugadas a aldehídos y cetonas.



Esquema 1.1

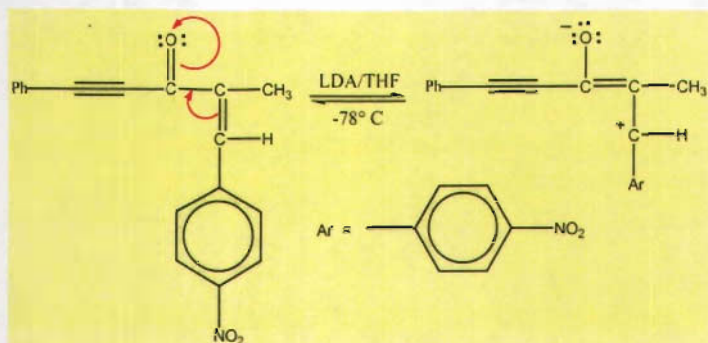
\* El fundamento teórico de la condensación aldólica y la adición de Michael se encuentra en el Apéndice A.

En la especie aniónica resultante, existe un equilibrio ceto-enol, la presencia del grupo nitro en la molécula de p-nitrobenzaldehído agregado a la mezcla de reacción favorece el ataque de los electrones del doble enlace hacia el grupo carbonilo, como se indica en el esquema 1.2.



Esquema 1.2

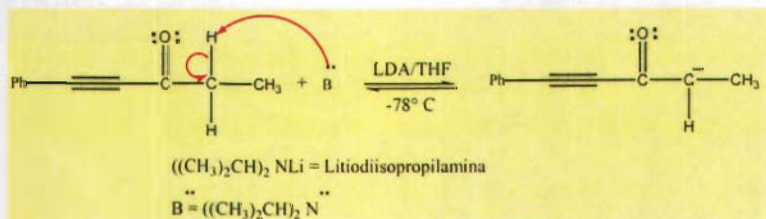
El producto de esta reacción de condensación aldólica, debido a las propiedades de los dobles enlaces, forma un carbono electrofílico, como se muestra en el esquema 1.3.



Esquema 1.3

Formación del carbono electrófilo.

Otra molécula del reactivo  $\alpha$ -cetoalquino(1-fenilpentil-1-3-ona) se desprotona por el LDA y forma un carbanión.



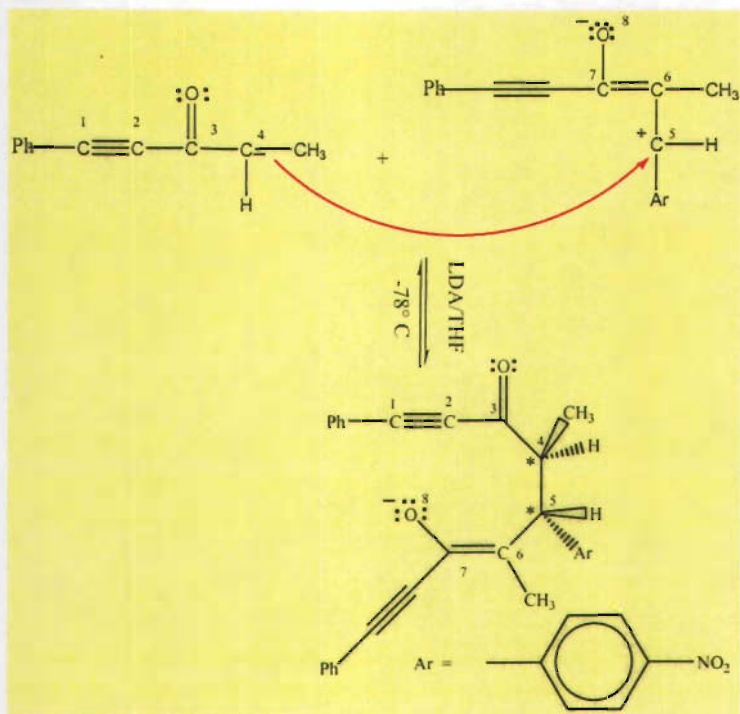
Esquema 1.4

Formación del carbanión.



## 2) Primera adición de Michael.

El carbanión ataca al carbono electrofílico del producto de la condensación aldólica



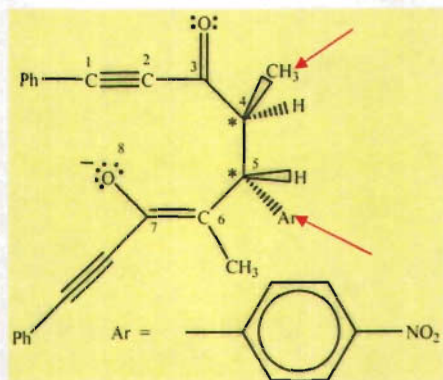
Esquema 1.5

### Formación del intermediario abierto.

Con este paso se forma un enolato y además se generan dos centros quirales, indicados por asteriscos. Estos dos centros quirales se mantienen en el producto final observado (II, Esquema 1), que corresponde a uno solo de los dos posibles diastereoisómeros donde los carbonos quirales 4 y 5 tienen al grupo arilo y al grupo metilo en una disposición trans.

En el otro diastereoisómero, no observado como producto, la relación de estos grupos en sus correspondientes carbonos quirales es cis (del mismo lado). El producto con disposición trans fue el único que se observó y caracterizó por técnicas analíticas como espectrometría de masas, IR, RMN, y finalmente la estructura fue confirmada por cristalografía de rayos X <sup>2</sup>.

En el esquema 1.6 se muestra al intermediario abierto (4, Esquema 1) que puede en principio dar origen al carbociclo de seis miembros y al heterociclo de ocho miembros; las flechas muestran la disposición de los sustituyentes de los carbonos 4 y 5 en posición trans.



**Esquema 1.6.**

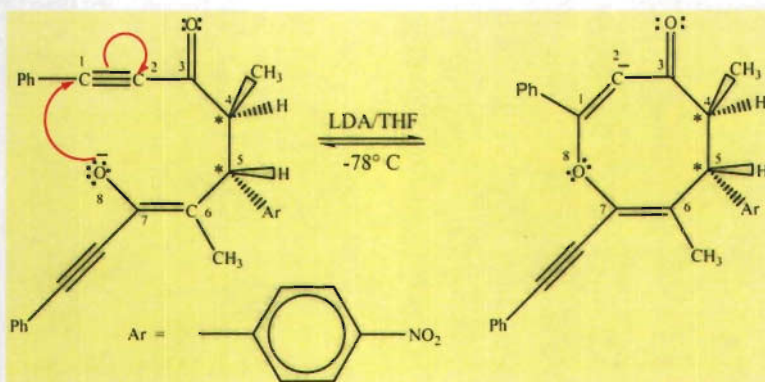
**Intermediario abierto**



### 3) Reacciones de ciclización.

En la siguiente figura (Esquema 1.7) se indica la formación del heterociclo (aniónico) de ocho miembros que es favorecida por la existencia de un grupo alquino activado por el efecto inductivo del grupo carbonilo adyacente, el cual favorece el ataque nucleofílico en el carbono 1, formándose el heterociclo aniónico de ocho miembros mediante una adición conjugada de Michael tipo 8-endo-dig<sup>3</sup>.

#### Ciclo de 8

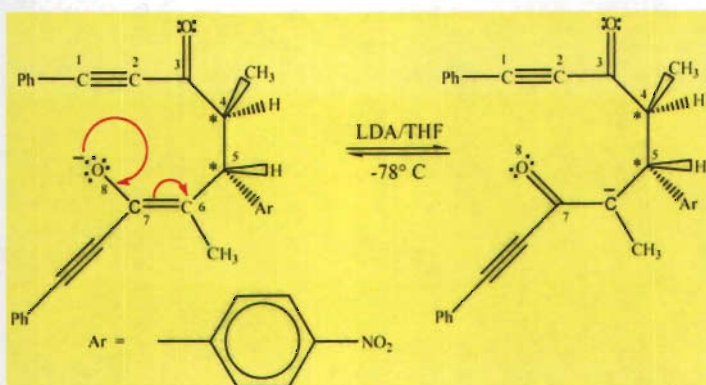


Esquema 1.7. Heterociclo (aniónico) de ocho miembros.

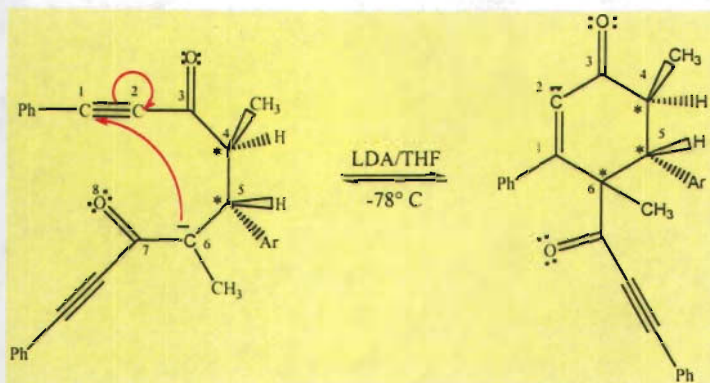
La estructura de este heterociclo (aniónico) de ocho miembros es la que se utilizó para realizar cálculos de optimización de la geometría (buscar la estructura molecular de menor energía por métodos de orbitales moleculares).

A continuación se plantea el paso para formar los carbociclos de seis miembros que en principio también son accesibles a partir del intermediario (4, Esquema 1).

Partiendo de este enolato aniónico abierto, el carbono con una carga formal negativa (esquema 1.8), puede realizar un ataque nucleofílico por la presencia del grupo carbonilo, atractor de electrones, adyacente al grupo alquino, en el carbono 1 como se indica en el esquema 1.9. Esto corresponde a una adición de Michael tipo 6-endo-dig<sup>3</sup>.



Esquema 1.8.



Esquema 1.9. Carbociclo de seis miembros.

La estructura de este carbociclo (aniónico) de seis miembros es la que se utilizó para realizar cálculos de optimización de la geometría.

Debe notarse que a diferencia del heterociclo de ocho miembros, en el de seis miembros existirían tres carbonos quirales, mismos que deberán ser considerados para enlistar todos los 8 ciclos de seis miembros que en principio se pueden formar.

---

---

## 1.2 Control cinético y termodinámico de las reacciones.

En esta sección se hace una breve revisión de los factores que pueden contribuir para definir la selectividad de una reacción química. En esta tesis se determinará si es que la formación del producto de ocho miembros esta determinada por factores termodinámicos o bien, por factores cinéticos. En este sentido, veremos que no necesariamente el producto más estable es el que se obtiene como producto.

Los procesos moleculares se producen cuando hay un  $\Delta G$  (cambio de energía libre) negativo; sin embargo, para que cada molécula reaccione, ésta debe recibir una energía inicial que es la energía libre de activación. Esta energía es necesaria para sobrepasar la barrera energética requerida para distorsionar los enlaces de modo que la molécula se haga reactiva<sup>4</sup>.

El estado de mayor energía a lo largo de una coordenada de reacción recibe el nombre de estado de transición o “complejo activado de la reacción”. Un complejo activado es inestable y solo existe durante el instante en el que el complejo molecular transita este punto a lo largo de la coordenada de reacción.

La energía libre de activación  $E_a$  corresponde a la diferencia de energía entre los reactivos y el complejo activado (Grafico 1.1).

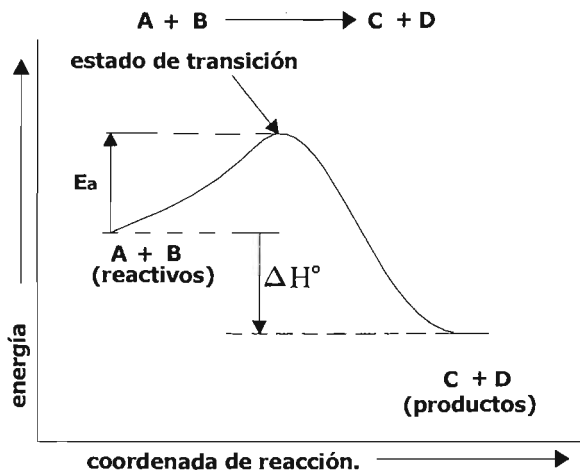


Grafico 1.1 Perfil de energía de reacción respecto a la coordenada de reacción (distancia interatómica)

El término estado de transición implica que esta configuración molecular corresponde al tránsito entre los reactivos y los productos, y que las moléculas pueden ir hacia los productos, o bien regresar hacia los reactivos. Los estados de transición tienen energías altas debido a que los enlaces deben comenzar a romperse antes de que comiencen a formarse otros.

En la teoría del estado de transición, la velocidad de una reacción depende de  $E_a$ , y de hecho, éste el parámetro más importante para definir la velocidad de acumulación de cada producto posible mediante la ecuación:

$$r_A = -k C_A$$

Donde:

$$k = A \exp^{(-E_a / RT)}$$

Que es la ecuación de Arrhenius.

$A$  = Factor preexponencial o factor de frecuencia.

$E_a$  = Energía de activación.

$R$  = Constante universal de los gases.

$T$  = Temperatura absoluta.

$r_A = -dC_A / dt$  = Velocidad de reacción.

$C_A$  = Concentración del reactivo A.

$k$  = Constante de velocidad de reacción.

El valor de  $E_a$  está determinado por la entalpía y entropía de activación por medio de la expresión:  $E_a = \Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$ . Donde  $\Delta H^\ddagger$  es el calor de activación y  $\Delta S^\ddagger$  la entropía de activación<sup>5,6</sup>.

En una reacción en varias etapas, cada paso tiene su propia velocidad característica. Sin embargo solo puede haber una velocidad general de reacción, que esta controlada por el paso más lento o determinante de la velocidad. Si tenemos el perfil de energía de reacción, el punto máximo en este perfil es el estado de transición con la máxima energía y corresponde al paso que determina la velocidad de reacción<sup>6</sup>.

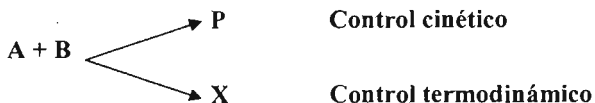
---

---

Cuando la diferencia de energía libre entre el complejo activado y los productos de una reacción es pequeña, se puede considerar que la coordenada de reacción se puede recorrer en la dirección que lleva de regreso a los reactivos.

Por otro lado, si la energía de activación es significativamente mayor que la energía de los productos, puede suceder que una vez que éstos se forman, la reacción nunca procede en el sentido inverso. En reacciones paralelas que compiten entre sí para formar dos productos diferentes, ya sea al producto P o al producto X, en general, es posible que el producto predominante sea el de energía menor. En este caso se dice que la selectividad de la reacción está bajo un control termodinámico.

También es posible que el producto predominante no sea necesariamente el de menor energía sino el que se acumula más rápidamente, es decir, el que tiene una energía de activación menor. Este caso corresponde a un control cinético de la reacción.



---

---

### 1.3 Métodos y teoría del Orbital Molecular.

Un elemento esencial para la descripción de la estructura molecular y que es de suma importancia para entender la reactividad química, es la teoría del Orbital Molecular. Según esta teoría, una molécula contiene una cierta distribución de núcleos atómicos y, extendidos alrededor de dichos núcleos, hay un conjunto de orbitales moleculares. La estructura electrónica de la molécula se obtiene agregando el número apropiado de electrones a dichos orbitales moleculares siguiendo las mismas reglas que se aplican al llenado de los orbitales atómicos puros (configuración electrónica)<sup>7</sup>. La teoría del Orbital Molecular esta basada en la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo:

$$H\psi = E\psi$$

En la cual  $\psi$  es una función de onda que describe un orbital, H es el operador Hamiltoniano y E es la energía de un electrón en un orbital en particular.

Erwin Schrödinger (1887-1961), resolvió esta ecuación para el átomo de hidrógeno; obtuvo así funciones de onda ( $\psi$ ) que determinan la energía y la distribución de los electrones alrededor del núcleo. Cada una de esas funciones se conocen como orbitales, los resultados obtenidos se pudieron aplicar con éxito a los demás elementos de la tabla periódica. La selección de las aproximaciones para obtener soluciones de la ecuación de Schrödinger ha producido una variedad de métodos, la aplicación sensata de los cuales permite obtener información aproximada de la estructura atómica y molecular.



---

---

Matemáticamente, los orbitales moleculares se pueden construir como combinaciones lineales de orbitales atómicos, así que las funciones de onda de una molécula,  $\psi$ , son expresadas como una suma de orbitales atómicos individuales ( $\Phi_i$ ) multiplicados por los coeficientes atómicos  $C_i$ .

$$\Psi = C_1\Phi_1 + C_2\Phi_2 + \dots + C_n\Phi_n$$

Los coeficientes indican la contribución de cada orbital atómico a cada orbital molecular. Las funciones matemáticas que se pueden usar para construir a los orbitales moleculares es llamada conjunto base. Un conjunto base mínimo para moléculas que contengan C, H, O, y N podría consistir de orbitales 1s, 2s, 2px, 2py, y 2pz para cada C, N y O y un orbital 1s para cada hidrógeno<sup>8</sup>.

Existen dos corrientes principales de técnicas computacionales para calcular los orbitales moleculares por el método de combinaciones lineales de orbitales atómicos: los métodos “*ab-initio*” y los “semiempíricos”. Ambos métodos obtienen la combinación lineal de orbitales atómicos por cálculos iterativos que establecen un campo eléctrico autoconsistente y minimizan la energía del sistema. La autoconsistencia se refiere a un procedimiento en el cual un grupo de orbitales es simulado, y la repulsión electrón-electrón es calculada, esta energía es luego usada para calcular un nuevo grupo de orbitales, el cual a su vez es usado para calcular una nueva energía de repulsión. El proceso continúa hasta que la convergencia ocurre<sup>9</sup>.

Los diversos métodos semiempíricos difieren en las aproximaciones que hacen respecto a las repulsiones entre los electrones en los diferentes orbitales moleculares.

---

---

Las aproximaciones son corregidas por “parameterización”, por lo que los parámetros son incluidos en el protocolo para ajustar los resultados con cálculos correspondientes mas precisos o bien, con datos experimentales, de ahí el nombre “semiempíricos”<sup>10</sup>. Entre estos se encuentran los siguientes: MINDO-3<sup>11</sup> (Modified Intermediate Neglect of Differential Overlat), MNDO<sup>12</sup> (Modified Neglect Differential Overlat), y AM1<sup>13</sup> (Austin Model 1) y PM3<sup>14</sup>.

Los cálculos *ab-initio* no emplean dichas parametrizaciones sino que obtienen sus resultados solamente a partir de los valores de algunas constantes fundamentales como la carga electrónica, la constante de Plank, etc. Los cálculos *ab-initio* son además identificados por abreviaciones para los conjuntos base que son usados, estas abreviaciones incluyen, STO-3G<sup>15</sup>, 4-31-G<sup>16</sup>, 6-31G<sup>17</sup>. En general los cálculos *ab-initio* realizan menos aproximaciones que los métodos semiempíricos, y por lo tanto pueden ser mas precisos cuando se emplean conjuntos base apropiados.

Los resultados de todos los tipos de cálculos de orbital molecular incluyen la energía de cada orbital molecular, la energía electrónica total de la molécula y los coeficientes de los orbitales atómicos contribuyentes para cada orbital molecular. Las propiedades termodinámicas de los compuestos calculados se pueden obtener mediante las ecuaciones de la mecánica estadística. Tal información puede ser aplicada directamente para obtener las propiedades físicas y químicas de los compuestos. La energía electrónica total obtenida por suma de las energías de los orbitales ocupados suministra la energía molecular. Los resultados acerca de la estabilidad molecular pueden ser comprobados comparándolos con datos termodinámicos cuando estos están disponibles. Los efectos conformacionales pueden ser probados calculando la energía total como una función de la geometría molecular.

---

---

Los métodos de orbitales moleculares pueden ser usados para calcular calores de formación ( $\Delta H_f$ ) de moléculas o calores de reacción ( $\Delta H_{\text{reacción}}$ ) por comparación de los calores de formación de reactivos y productos de datos obtenidos experimentalmente. En este sentido, los valores obtenidos están probablemente en el intervalo de 0-50 kcal/mol de los valores experimentales. En general, los cálculos *ab-initio* son mas confiables, pero los cálculos semiempíricos son mas baratos en términos de tiempo computacional. Para cualquier método la complejidad de cálculo se incrementa rápidamente conforme el número de átomos en la molécula aumenta. La elección de un método es normalmente hecha sobre la base de que el método sea adecuado para el problema y la disponibilidad de programas de cómputo apropiados y el equipo. Los resultados pueden ser sujetos a una evaluación crítica por comparación con datos experimentales o comprobados por cálculos representativos usando métodos de nivel de teoría más alto<sup>18</sup>.

### 1.5 Objetivos del estudio.

El objetivo general de este estudio es comprender la selectividad de la reacción de síntesis que se presenta. En particular, se distinguirán los factores que determinan que la reacción tenga como único producto el oxaciclo de ocho miembros, mientras que no se detectó la presencia de los otros productos potenciales de la reacción (carbociclos de seis miembros). Con este fin, se realizarán los siguientes cálculos:

1. Se realizará un cálculo de la distribución de carga en el intermediario aniónico lineal (especie 4, Esquema 1).
2. Se obtendrán las energías relativas de los heterociclos de 8 miembros vs. los carbociclos de 6 miembros que son el conjunto de posibles productos del último paso en el mecanismo de la reacción.
3. Para obtener información acerca de las energías de activación correspondientes a los diferentes productos, se estudiará la energía molecular a lo largo de las coordenadas de reacción para el cierre del intermediario lineal 4 que corresponde a las ciclizaciones 8-endo-dig y 6-endo-dig.

---

---

## CAPITULO 2: METODOLOGIA

### 2.1 Selección de los métodos de cálculo

Para poder iniciar el estudio de los heterociclos de seis y ocho miembros (aniónicos), la primer tarea a realizar fue generar el conjunto de coordenadas atómicas iniciales para cada molécula, para luego, usando estas coordenadas, realizar cálculos de optimización de la geometría para cada caso (es decir, la búsqueda de la estructura molecular de menor energía para cada compuesto por métodos de orbitales moleculares); esto fue posible gracias a el software ChemDraw3, el cual incluye un método para simular moléculas que utiliza la Mecánica Molecular. En la Mecánica Molecular únicamente se utilizan las leyes de la física clásica para predecir las propiedades y estructuras de las moléculas.

Existen diferentes métodos de Mecánica Molecular cada uno caracterizado por los detalles del campo de fuerza usado para determinar la estructura molecular de menor energía. El campo de fuerza esta definido por:

- Un grupo de ecuaciones que definen la manera en que la energía potencial de una molécula varía con la localización de los átomos que la componen.
- Los tipos de átomos definidos para cada elemento dentro de un contexto químico específico (por ejemplo carbonos carbonílicos, alifáticos, aromáticos, etc).
- Los parámetros empleados en las ecuaciones del campo de fuerza. Estos parámetros definen constantes de fuerza cuyos valores son usados en las ecuaciones para relacionar características atómicas con componentes de energía asociados a distancias interatómicas y ángulos de enlace.

---

---

Los cálculos de Mecánica Molecular no tratan explícitamente a los electrones en un sistema molecular sino que éstos están implícitos en los campos de fuerza a través de la parametrización. Estas aproximaciones hacen que los cómputos de Mecánica Molecular sean realmente económicos computacionalmente; y puedan ser usados para sistemas moleculares muy grandes.

La limitación importante en este método es que no puede tratar problemas químicos donde predominen los efectos electrónicos. Por esta razón, a partir de las estructuras de energía mínima arrojadas por estos cálculos, se empleó un método semiempírico de estructura electrónica llamado AM1 para optimizar la geometría molecular y calcular las energías correspondientes. A continuación se listan algunos casos en los que los métodos semiempíricos son apropiados.

- Para moléculas en su estado electrónico basal, para los que los métodos semiempíricos están completamente parametrizados y calibrados y en los que un cálculo *ab-initio* sería prohibitivo por el tiempo de cálculo involucrado.
- En algunos casos, los métodos semiempíricos pueden ser usados para predecir la tendencia de la energía para diferentes conformaciones moleculares así como para estimar efectos de sustituyentes en una forma cualitativa.
- Las estructuras de energía mínima obtenidas con estos métodos suelen emplearse como la conformación inicial para la optimización con métodos más sofisticados<sup>19</sup>.

---

---

Se seleccionó el método semiempírico AM1 para la mayoría de los cálculos de este estudio debido a que el número de estructuras que necesitamos estudiar era considerablemente grande. El tiempo de cálculo para los ciclos de seis y de ocho miembros en los cálculos semiempíricos fue del orden de algunas horas. En contraste, cada uno de los cálculos *ab-initio* llegaban al resultado en varios días.

Enseguida de haber obtenido los resultados de las energías relativas a partir del método AM1, se realizaron cálculos mediante un método *ab-initio* para un grupo selecto de casos en los que se deseaba afinar las conclusiones obtenidas con el método semiempírico. En dichos cálculos se empleó la teoría Hartree-Fock<sup>18</sup> y el grupo base 6-31G. En este conjunto base se tienen dos tamaños de funciones gaussianas base para cada orbital de valencia. Por ejemplo, el carbono y el hidrógeno están representados como:

H: 1s, 1s'

C: 1s, 2s, 2s', 2px, 2py, 2pz, 2px', 2py', 2pz'

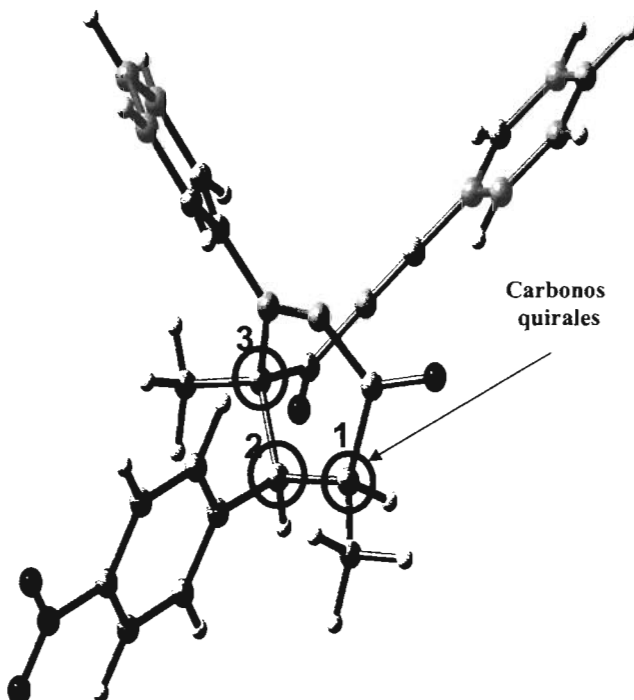
Donde los orbitales prima y no prima difieren en tamaño<sup>19</sup>.

---

---

## 2.2 Descripción de la estructura de los heterociclos de seis miembros posibles.

Primeramente elegiremos una disposición estándar de nuestro ciclo de 6, que es la mostrada en el siguiente esquema 2.1.



Esquema 2.1

Existen tres carbonos quirales en los carbociclos de seis miembros (indicados en el esquema 2.1). Podemos suponer que un compuesto con  $n$  átomos de carbono quirales debe tener  $2^n$  estereoisómeros. Esta fórmula se conoce como regla de  $2n$ .

Esto indica que se deben buscar un máximo de  $2^n$  estereoisómeros (isómeros que sólo difieren en la orientación de los átomos en el espacio), aunque no siempre se encuentren dependiendo de la presencia de planos de simetría.

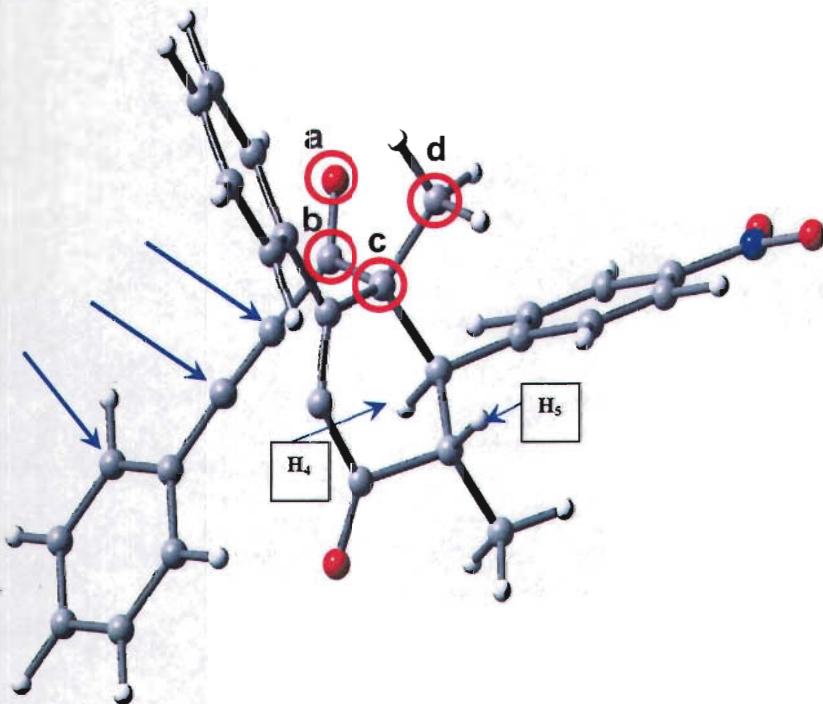


---

---

En este caso, existen en principio  $2^3=8$  estereoisómeros posibles para los carbociclos, entre los cuales existen 4 pares de enantiómeros. A pesar de que cada uno de los ocho carbociclos tiene la misma energía molecular que su respectivo enantiómero, se realizarán cálculos sobre el conjunto total para verificar la dispersión de valores de energía que dan los métodos para los dos enantiómeros posibles de cada caso. Adicionalmente, hacer los cálculos para el conjunto completo nos dejará saber en qué medida las energías calculadas dependen de las geometrías iniciales para la optimización de la estructura.

Adicionalmente a la isomería geométrica de estas moléculas, estudiaremos el efecto que tiene el ángulo diedro comprendido entre los átomos indicados con un círculo en el esquema 2.2 (a-b-c-d) del ciclo de 6, de tal manera que para cada uno de los 8 estereoisómeros que mencionamos en el párrafo anterior, se considerarán estructuras con dos ángulos diedro correspondientes de tal manera que el grupo (8-feniletinil) indicado con flechas se localice bien de un lado o del otro con respecto al semiplano del ciclo de seis, el ángulo diedro es el ángulo comprendido en este caso entre el átomo a y d a través del enlace que forman los átomos b y c.

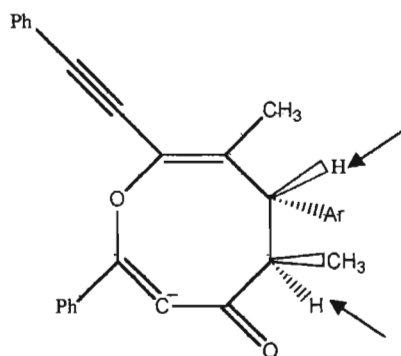
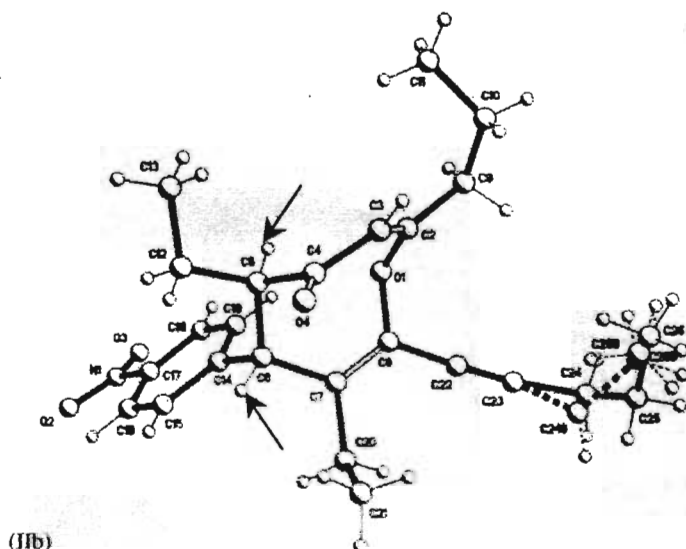


Esquema 2.2.

---

### 2.3 Descripción del heterociclo de ocho miembros

Con respecto al heterociclo de 8 miembros, la estructura siguiente nos muestra que de acuerdo con la estereoquímica, existe la posibilidad de estudiar a la molécula estando los hidrógenos sustituyentes indicados con las flechas, ya sea en posición cis (del mismo lado) o en posición trans (del lado opuesto), es decir dos estereoisómeros.



Esquema 2.3.

---

---

## CAPITULO 3: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 3.1 Análisis de la distribución de carga del intermediario aniónico lineal

La capacidad del intermediario aniónico abierto (especie 4, Esquema 1) para formar selectivamente el ciclo de ocho miembros puede en principio estar determinada por una distribución de carga densamente centrada en el átomo de oxígeno carbonílico  $O_8$  en vez de que ésta esté concentrada en el carbono  $C_6$  (estos son los dos átomos que podrían funcionar como nucleófilos en la reacción de Michael de ciclización, ver esquemas 1.7 y 1.9).

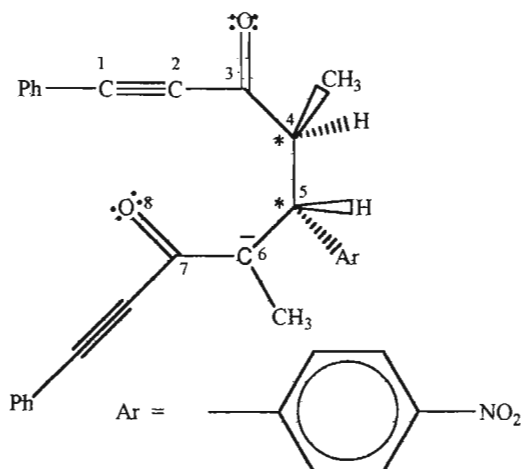
Con el fin de evaluar esta posibilidad, se calculó el potencial electrostático alrededor del intermediario, este cálculo está basado en los valores de la densidad electrónica calculada alrededor de los átomos de esta molécula por el método de orbitales moleculares correspondiente. En este caso, se uso un método *ab-initio* con la base 6-31G.

Las cargas asociadas a los dos posibles nucleófilos en el intermediario son (en fracciones de una carga electrónica):

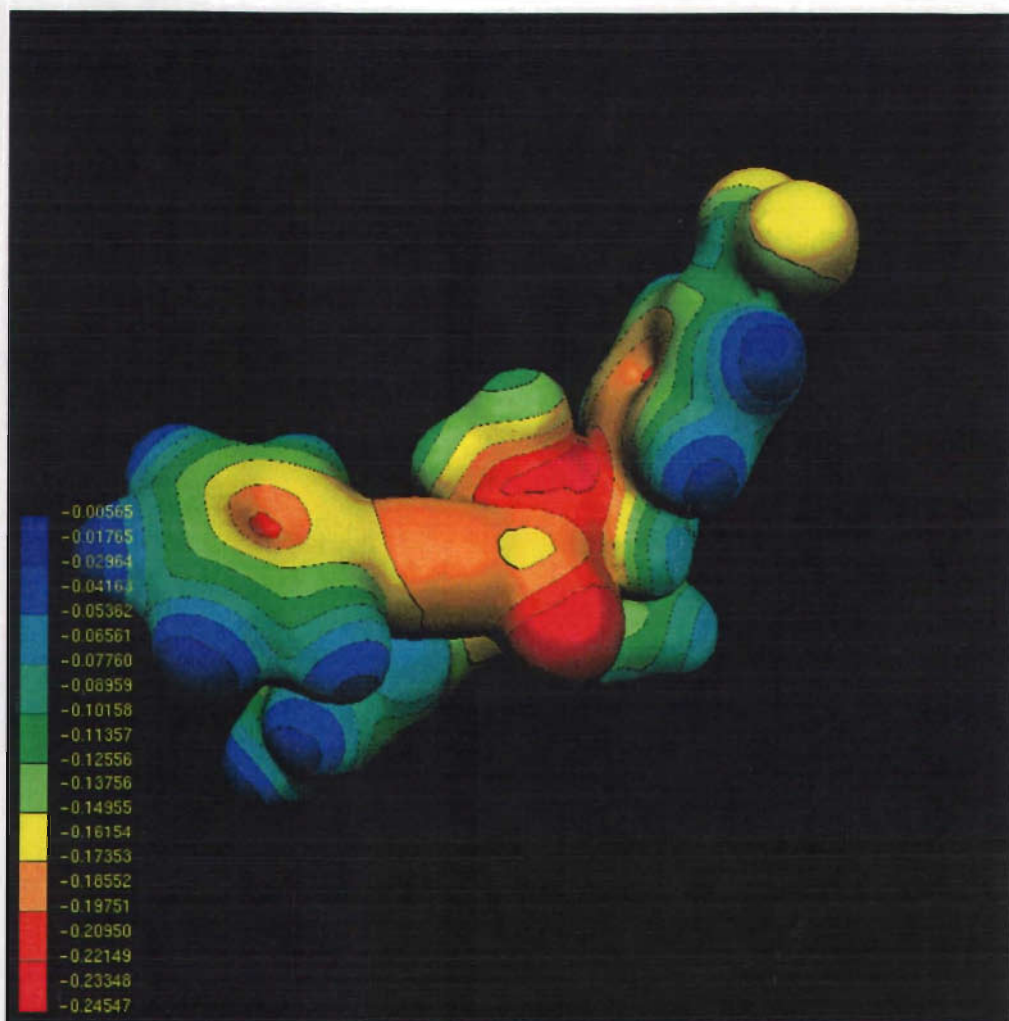
Carga asociada al oxígeno carbonílico  $O_8 = - 0.373281$

Carga asociada al carbono  $C_6$  (carbanión) = - 0.533912

En la figura 3.1, se muestra el mapa de potencial electrostático obtenido mediante un método *ab-initio* con la base 6-31G. Este mapa corresponde a los valores de potencial electrostático (en unidades atómicas: Hartree/carga) en una superficie de densidad electrónica constante a aproximadamente 1 Å de los átomos. Los colores indicados corresponden al rango de valores para el potencial electrostático. Como se puede ver, el potencial electrostático calculado alrededor del átomo de carbono 6 y del del oxígeno carbonílico 8 tienen valores similares (rango indicado por el color: -0.23348 a -0.24547). Este resultado indica que no existe una concentración de carga negativa en el oxígeno 8 sino que dicha carga queda distribuida entre los dos centros nucleofílicos ( $O_8$  y  $C_6$ ).



**Esquema 3.1. Intermediario precursor del producto final. Los posibles átomos nucleofílicos son el carbono 6 y el oxígeno carbonílico 8.**



**Figura 3.1. Mapa de potencial electrostático alrededor del precursor del producto final de la reacción.**

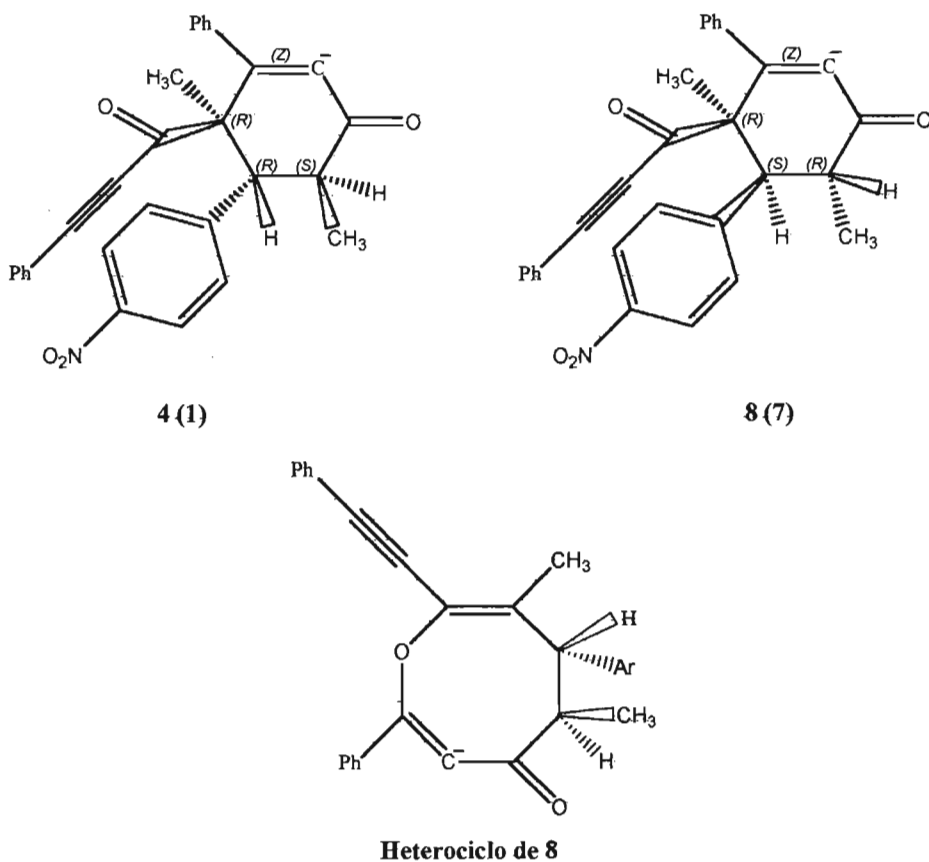
---

---

### 3.2 Estabilidades de los posibles productos de la reacción

Se evaluó la energía de todos los productos que en principio se pueden formar con una adición de Michael intramolecular en (4) en el esquema 1.

A continuación (esquema 3.2), se presentan las fórmulas moleculares desarrolladas de algunas de las estructuras que se calcularon, en el paréntesis se indica el enantiómero correspondiente. Cabe decir que en cada caso se calcularon las formas aniónicas de estos productos de ciclización:



Esquema 3.2

En la tabla 3.1 se describen estos 16 carbociclos. Como se mencionó en el capítulo 2, es necesario examinar dos conformaciones distintas para el ángulo dihedro O(a)-C(b)-C(c)-C(d) (capítulo 2, Esquema 2.2) para cada uno de los carbociclos. En la tabla también se indica la disposición (cis o trans) de los hidrógenos asociados a los átomos H<sub>4</sub> y H<sub>5</sub>.

Heterociclos de 6 miembros (aniones)					
Estereoisomero	Configuraciones absolutas			Angulo dihedro	Hidrógenos H <sub>4</sub> -H <sub>5</sub>
	Carbono quiral 1	Carbono quiral 2	Carbono quiral 3		
1	S	R	R	164.163	trans
2	R	R	S	141.647	cis
3	R	R	S	4.783	cis
4	S	R	R	3.700	trans
5	S	S	S	120.073	cis
6	S	S	S	13.969	cis
7	R	S	R	119.688	trans
8	R	S	R	-114.827	trans
9	S	R	S	73.245	trans
10	S	R	S	-168.720	trans
11	S	S	S	-100.470	cis
12	S	S	S	-40.899	cis
13	R	R	S	177.788	cis
14	R	R	S	-20.126	cis
15	R	S	S	-88.331	trans
16	R	S	S	-12.552	trans

Tabla 3.1



---

---

En la tabla 3.2 se incluyen las entalpías de formación calculadas por el método semiempírico AM1, para los 16 carbociclos y los dos heterociclos que pueden resultar del proceso de ciclización. En la última columna también se indica la pareja del enantiómero correspondiente a cada estructura. Resulta evidente que varios de los carbociclos de seis miembros tienen una estabilidad mayor que el producto observado (I, Esquema 1).

Los resultados de las entalpías de formación se encuentran en Hartrees, estos tienen una equivalencia en unidades de energía sobre mol la cual es  $1 \text{ Hartree} = 627.51 \text{ kcal/mol}$ .

En la tabla 3.3, se indica en orden, la estabilidad relativa de estos compuestos. El heterociclo 1 tiene una entalpía de formación mayor que trece de los carbociclos que consideramos.

<b>CICLOS DE 6 Y DE 8</b>		
<b>Calculos con nivel AM1</b>	<b>-ANIONES</b>	
	<b>Hartrees</b>	<b>Enantiomeros</b>
<b>Ciclos de 6</b>		
4	0.1347709	4 y 1
8	0.1371454	8 y 7
16	0.1372351	15 y 16
15	0.1379473	15 y 16
9	0.1387876	9 y 10
12	0.1398842	11 y 12
3	0.1393792	2 y 3
6	0.140193	5 y 6
1	0.1417561	1 y 4
7	0.1424081	8 y 7
11	0.1434761	11 y 12
10	0.1439367	9 y 10
5	0.1462914	5 y 6
14	0.1461031	13 y 14
2	0.1467243	2 y 3
13	0.1494278	13 y 14
<b>Minimo = 4</b>	<b>0.1347709</b>	
<b>Ciclos de 8</b>		
1	0.145413	
2	0.1504962	
<b>Minimo = 1</b>	<b>0.145413</b>	

Tabla 3.2. Entalpías de formación en Hartrees de los posibles productos de ciclización. Método: AM1.

		Ciclos de 6 (aniones)	Ciclos de 8 (aniones)
E n e r g i a	r e l a t i v a		
			2
		13	
		2	
		14	
			1 (Producto observado)
		5	
		10	
		11	
		7	
		1	
		6	
		3	
		12	
		9	
		15	
16			
8			
4			

Tabla 3.3 Orden energético de los posibles productos de ciclicización. Método: AM1

De estos resultados podemos observar que la molécula más estable para los ciclos de 6 tiene una energía mucho menor comparada con la energía que representa la mayor estabilidad en el heterociclo de 8 que es el producto observado, esto es para los ciclos de 6 corresponde a 84.57 kcal/mol y para el heterociclo de 8 miembros es 91.2481 kcal/mol.

Para verificar este resultado con un método más preciso, realizamos optimizaciones de la geometría de algunos de los compuestos utilizando un nivel de cálculo *ab-initio* (Hartree-Fock, 6-31G).

Para acelerar estos cálculos, los grupos fenilo de las estructuras fueron reemplazados por grupos metilo. Las energías para las estructuras optimizadas se muestran a continuación.

CICLOS DE 6 Y DE 8			
Calculos realizados con nivel RHF			Aniones
CICLOS DE 6		Correccion termica a la energía	Suma de energías térmica y electronica
	Energía Hartree-Fock		
1	-1083.634263510	0.375525	-1083.258738
4	-1083.63312550	0.375674	-1083.257452
8	-1083.62840332	0.370072	-1083.25833132
7	-1083.62668813	0.375409	-1083.25128
CICLOS DE 8			
	Energía Hartree-Fock		
1	-1083.619045220	0.375422	-1083.243624

Tabla 3.4 Energías electrónicas de cuatro carbociclos y energía del anión correspondiente al producto observado. Método: HF 6-31G. Las unidades de energía son Hartrees.

Los resultados de los cálculos por métodos *ab-initio*, confirman la tendencia observada con el método semiempírico. Los carbociclos de seis miembros que se calcularon resultan aproximadamente 0.015 Hartrees más estables, o 9.412 kcal/mol que el producto observado. Esto indica que el producto de la reacción posiblemente esté determinado por la coordenada de reacción asociada a los diferentes productos.

---

---

### 3.3 Estudio de las coordenadas de reacción en los procesos de ciclización.

Los cálculos de las energías de los posibles productos de la reacción de ciclización indican que varios de los posibles ciclos de seis miembros son más estables que el producto que en realidad resulta en la síntesis: el ciclo de ocho miembros. Con el objetivo de distinguir si la especificidad observada en la reacción resulta de los valores relativos de las energías de activación de los distintos ciclos, se realizó un estudio de la energía molecular como función de una coordenada de reacción correspondiente a la ciclización que da origen al ciclo de seis, y por otro lado, para la ciclización que da origen al producto observado (ciclo de ocho). En estos cálculos, se empleó el método semiempírico AM1. Se realizaron una serie de optimizaciones de la estructura molecular manteniendo fija la distancia interatómica correspondiente al intermediario más estable en cada caso:  $C_6-C_1$  como la coordenada de reacción que da origen al ciclo de seis, y  $O_8-C_1$  para el producto ciclo de ocho; permitiendo que el resto de la estructura molecular variara. Las distancias a lo largo de estas coordenadas de reacción están indicadas en la tabla 3.5. En el estudio solo se incluyó el isómero número 1 entre los ciclos de seis ya que este es uno de los más estables y se considera como un caso representativo.

Los resultados de este estudio se resumen en la gráfica de la figura 3.2. Como se puede observar, a lo largo de la coordenada de ciclización que forma el ciclo de seis miembros, las energías moleculares se incrementan en una medida significativamente más grande que para el caso del producto observado (ciclo de ocho).

---

---

Mientras que para el primer caso, la energía se alcanza a incrementar en 0.03078 Hartrees, para el ciclo de ocho, el incremento es de tan solo 0.01431 Hartrees. Aunque solo se calcularon las energías para algunas distancias interatómicas, se puede afirmar que estos números son límites inferiores para las energías de activación de los respectivos procesos. En las figuras 3.3-3.6, se muestran las estructuras moleculares de los productos y de los estados de transición a lo largo de las dos coordenadas de reacción que se estudiaron.

<b>Coordenada de reacción para la formación del carbociclo de 6 miembros</b>	
<b>Distancia (Angstrom) C(6)-C(1)</b>	<b>Entalpía de formación (Hartree)</b>
1.52516	0.1347709
1.6	0.137373
1.7	0.1457288
1.8	0.1551114
1.9	0.1623229
2	0.1655562
2.1	0.1638785
2.2	0.1592299
<b>Coordenada de reacción para la formación del heterociclo de 8 miembros</b>	
<b>Distancia (Angstrom) O(8)-C(1)</b>	<b>Entalpía de formación (Hartree)</b>
1.452	0.145413
1.6	0.1524632
1.7	0.1577554
1.75	0.15932218
1.8	0.1597235
1.9	0.1573028
2	0.1517536

Tabla 3.5. Entalpías de formación para diversas distancias interatómicas a lo largo de las coordenadas de reacción correspondientes a la formación del carbociclo (6 miembros), y el heterociclo (8 miembros).

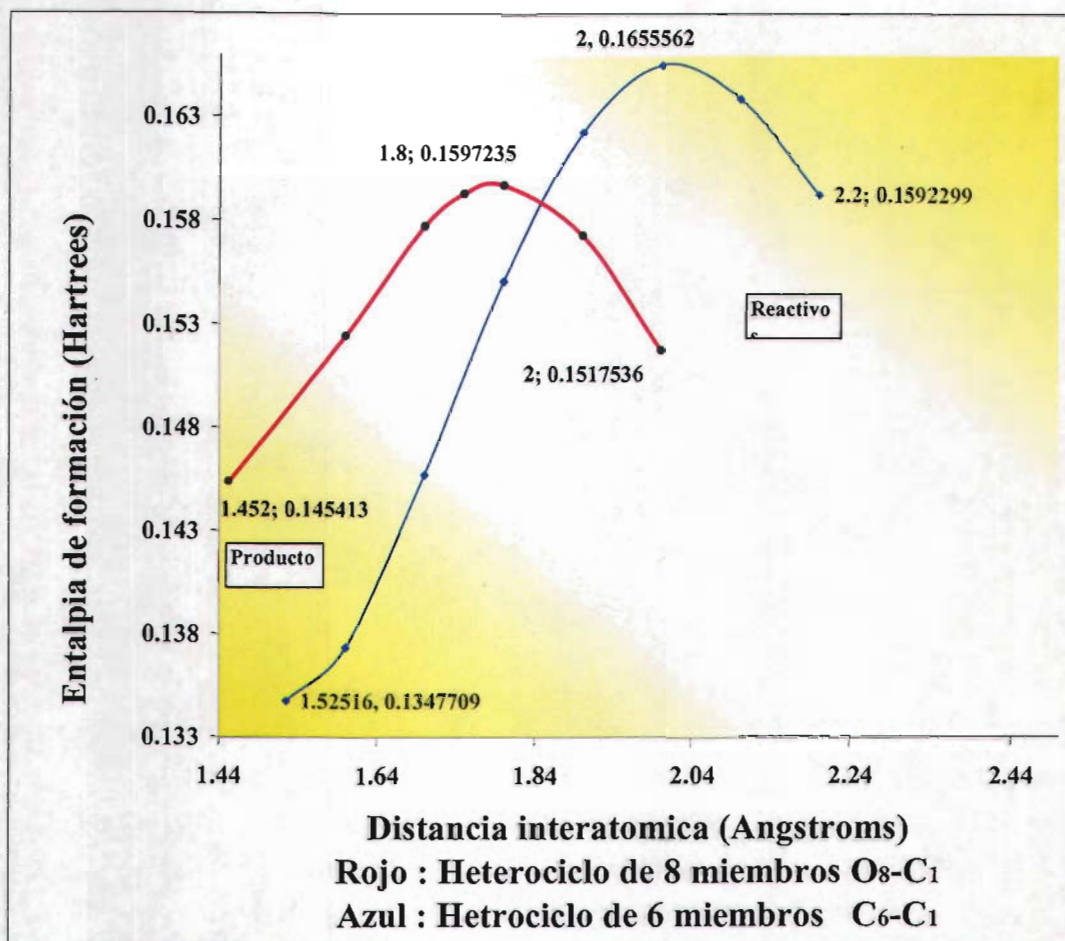


Figura 3.2 Gráfica de las entalpías de formación en función de las distancias interatómicas correspondientes a la coordenada de reacción para la formación del carbociclo y el heterociclo.



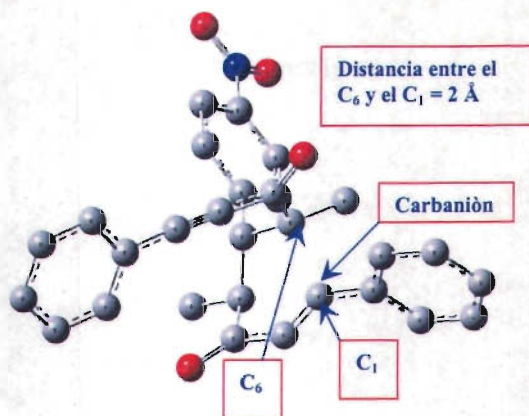


Figura 3.3 Estado de transición en la formación del carbociclo

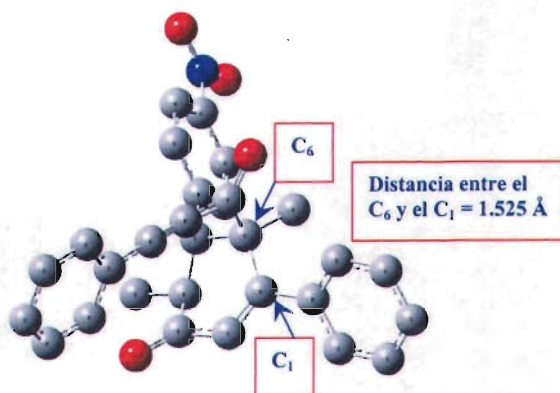


Figura 3.4 Heterociclo de seis miembros.

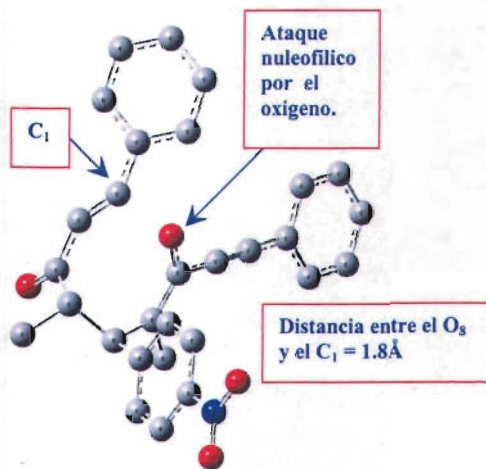


Figura 3.5 Estado de transición en la formación del heterociclo

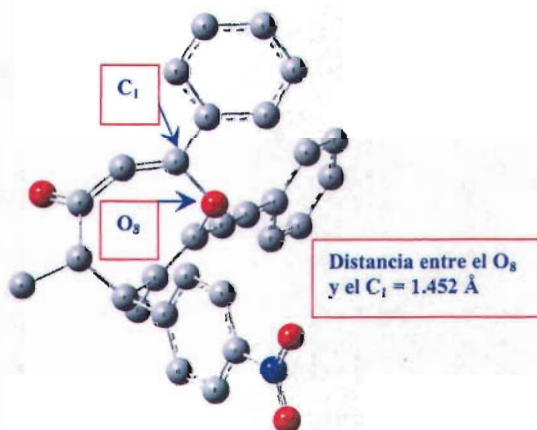


Figura 3.6 Heterociclo de ocho miembros (producto observado)

---

---

El valor relativo de las energías de transición para las dos rutas pudiera estar relacionado con el grado en el que se conserva la conjugación extendida de la molécula en los estados de máxima energía (donde la ciclización aún es incipiente). En el estado de transición de la ruta 6-endo-dig, los átomos  $C_1$ ,  $C_2$  y  $C_{\text{aromático}}$  forman un ángulo de 140 grados, y los átomos  $C_3$ ,  $C_2$  y  $C_1$  forman un ángulo de 136 grados. Estos ángulos quedan ligeramente más abiertos para el caso de la ruta 8-endo-dig teniendo valores de 145 y 147 grados respectivamente, con lo que los cuatro átomos:  $C_{\text{aromático}}$ ,  $C_3$ ,  $C_2$  y  $C_1$  están mejor alineados en este último caso. Esto indica que la conjugación extendida se preserva ligeramente en mayor medida en el estado de transición de la ciclización con ocho miembros que en el estado de transición asociado a la formación del carbociclo de seis miembros; lo cual está asociado a una menor energía de transición para la ruta 8-endo-dig.

---

---

## CAPITULO 4: CONCLUSIONES

En esta tesis se estudió por cálculos de orbitales moleculares, la reacción de adición de Michael para formar el producto heterocíclico del esquema 1(II-c). El objetivo principal del estudio es discernir cuales son los factores más importantes que determinan que en la reacción, solo se forme el producto observado. Se realizó el cálculo de las energías relativas de todos los productos posibles de esta reacción, considerando la posibilidad de que la reacción proceda por ataque de un carbono aniónico a un carbono de la triple ligadura del extremo opuesto para formar un ciclo de seis miembros; y también, la formación de un ciclo de ocho miembros mediante el ataque de un oxígeno carbonílico sobre el mismo carbono insaturado para formar un ciclo de ocho miembros. Este último es el producto observado en la síntesis experimental. Los cálculos que se realizaron (tabla 3.2), indican que existen varios ciclos de seis miembros que tienen una energía menor que el producto observado. Este resultado nos permite concluir que la reacción aparentemente no tiene un control termodinámico ya que el producto observado no es la molécula más estable.

El estudio del potencial electrostático alrededor del intermediario aniónico abierto, indica que el potencial tiene un valor similar en el carbono aniónico que en el oxígeno carbonílico, y que por lo tanto, no existe una distribución de carga negativa centrada principalmente en uno u otro de estos átomos y por lo tanto la selectividad hacia el ciclo de ocho no se puede explicar mediante dicha distribución, ya que ambos tienen la misma capacidad de actuar como nucleófilo.

---

---

La conjugación extendida de los estados de máxima energía, para el caso del heterociclo de 8 miembros favorece el ataque nucleófilo por parte del oxígeno ( $O_8$ ) hacia el carbono ( $C_1$ ), de tal manera que existe un menor impedimento estérico que para el caso del carbociclo de 6 miembros.

Finalmente, al calcular la energía molecular a lo largo de las coordenadas de reacción que corresponden a la formación de cada tipo de ciclo, se puede observar, que para la formación del ciclo de seis miembros (ruta 6-endo-dig), la reacción atraviesa por estados de energía considerablemente mayor que para la formación del ciclo de ocho miembros (8-endo-dig). En conjunto estos resultados indican que esta reacción no tiene un control termodinámico, sino que la especificidad observada, está determinada por una menor energía de activación para esta ruta en comparación con la ruta en la que se forman los ciclos de seis miembros es decir, esta reacción tiene un control puramente cinético.

---

---

## Apéndice A.

### Adición de Michael.

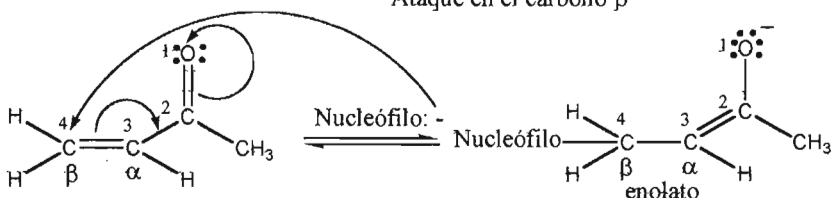
Un nucleófilo puede atacar a un compuesto carbonílico  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado ya sea en el mismo carbono del grupo carbonilo o en la posición  $\beta$ . Cuando el ataque se efectúa en la posición  $\beta$ , el átomo de oxígeno es el cuarto átomo contando a partir del nucleófilo, por lo que la adición se denomina 1,4. El resultado neto de la adición 1,4 es la adición del nucleófilo y un átomo de hidrógeno en un doble enlace que estaba conjugado con un grupo carbonilo. Por esta razón, la adición 1,4 con frecuencia se conoce como adición conjugada. En general una adición conjugada se refiere a la adición de cualquier clase de nucleófilo a un sistema insaturado en conjugación con un grupo activo, usualmente un grupo atractor de electrones. El primer ejemplo de una reacción conjugada fue reportado por Komnenos en 1883.

La adición de Michael se refiere a la adición de carbaniones a sistemas insaturados en conjugación con un grupo carbonilo (adición 1,4 al sistema  $\pi$  conjugado).

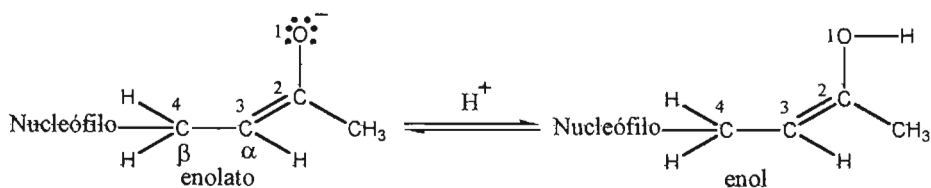
En tales transformaciones, la parte nucleófila del reactivo se une al carbono  $\beta$  y la electrófila (normalmente un protón) se une al oxígeno carbonílico. El producto inicial es un enol, que sufre posteriormente un reordenamiento a la forma ceto <sup>6</sup>.

### Reacción de adición 1,4: Adición de Michael.

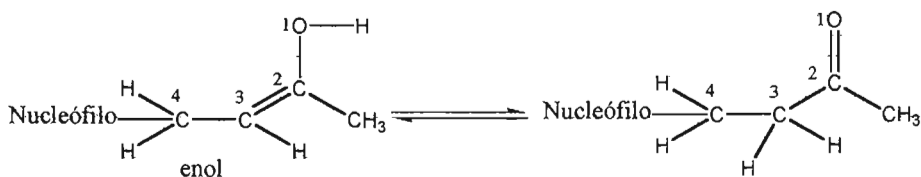
Ataque en el carbono  $\beta$



Protonación del enolato



Equilibrio tautomérico



Una gran variedad de compuestos pueden funcionar como donadores y aceptores de Michael. Los donadores comunes son iones enolato estabilizados por dos grupos que atraen electrones con fuerza, por ejemplo, grupos carbonilo, ciano o nitro. Los aceptores comunes contienen un doble enlace conjugado con un grupo carbonilo, ciano o nitro.

---

---

## Condensación aldólica.

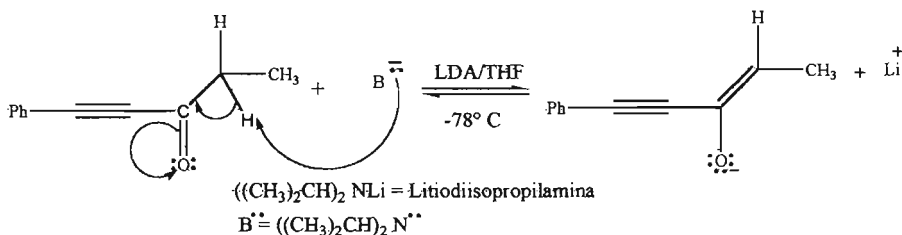
En la primera etapa de la reacción se forma un compuesto carbonílico  $\alpha, \beta$  insaturado, el cual se da como resultado de una condensación aldólica. Este tipo de reacciones se conocen como reacciones de adición conjugada. Un nucleófilo puede atacar a un compuesto carbonílico  $\alpha, \beta$ -insaturado ya sea en el mismo carbono carbonilo o en la posición  $\beta$ . Cuando se presenta el ataque en el grupo carbonilo, la protonación del oxígeno conduce a un producto donde el nucleófilo y el protón se han agregado a átomos adyacentes: una adición 1,2.

### Etapas 1.

#### Generación del enolato.

El mecanismo de esta reacción es un ejemplo característico de la química de enolatos.

En las condiciones básicas empleadas, existe un equilibrio entre la 1-fenilpentil-1-in-3-ona y su enolato correspondiente.





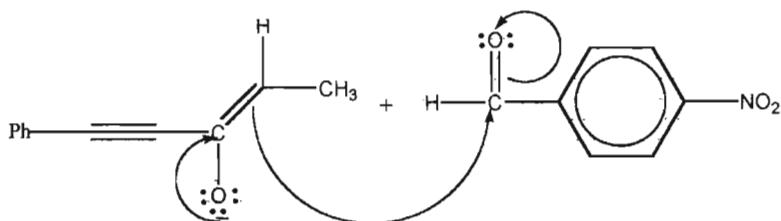
---

---

## Etapa 2.

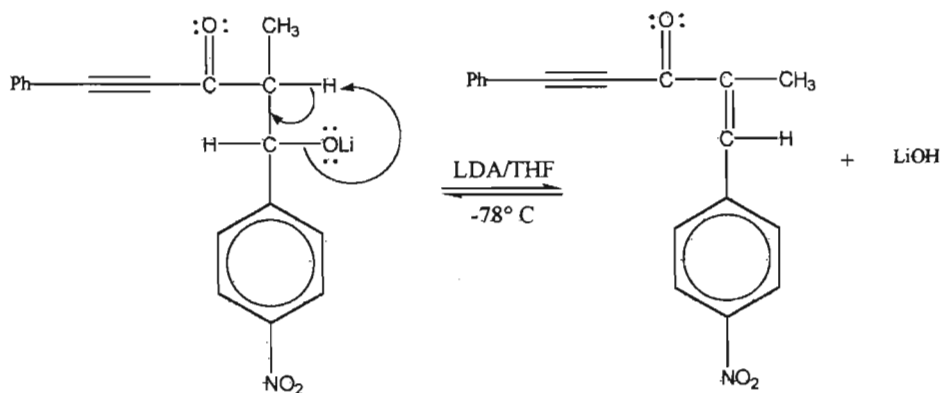
### Ataque nucleófilo.

El enolato utiliza su carbono nucleófilo para atacar al carbonilo de la molécula de p-nitrobenzaldehído, además este ataque se favorece por la presencia del grupo nitro, atractor de electrones, adyacente al grupo carbonilo.



## Etapa 3. Protonación.

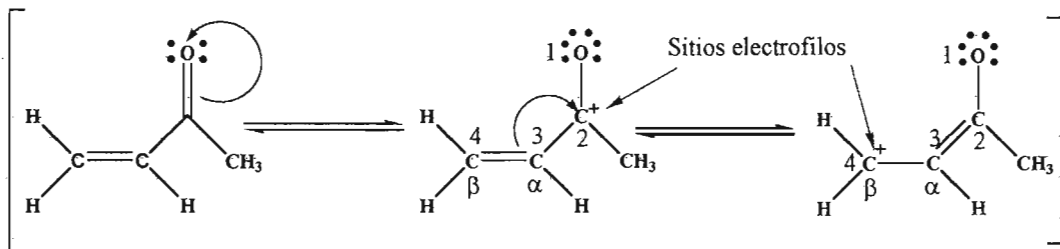
La protonación del oxígeno conduce a la formación de la sal de litio, LiOH soluble en tetrahidrofurano.



---

La utilidad sintética de la reacción aldólica deriva del hecho de que se forma un nuevo enlace carbono-carbono, y la creación de una función de tipo hidroxicarbonilo o carbonilo  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado <sup>20</sup>.

Los compuestos carbonílicos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados, tienen dobles enlaces cuya reactividad es muy alta. El átomo de carbono  $\beta$  es electrófilo porque comparte la carga positiva parcial del carbono carbonílico por resonancia.



---

---

## Apéndice B

### Tabla 1. Actividad biológica

Compuesto	U251	PS-3	HCT-15	MCF-7	K562	Linfocitos	Lipoperoxidación	Antiinflamatorio
	Normales							
	%	%	%	%	%	%	%	%
II <sub>A</sub>	28.92	57.86	26.97	34.08	33.69	29.90	-8.83	53.12
II <sub>B</sub>	48.58	68.70	67.35	65.42	88.63	76.08	93.05	63.88

% Referido a porcentaje de inhibición.  
U251 Cáncer en el sistema nerviosos central.  
PS-3 Cáncer de próstata.  
HCT-15 Cáncer de colon.  
MCF-7 Cáncer de mama.  
K562 Leucemia.  
Lipoperoxidación en cerebro de ratón.  
Antiinflamatorio en oreja de ratón.

Las pruebas de actividad biológica fueron realizadas en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México por alumnos de la FES Zaragoza.

---

---

### 3. Bibliografía y referencias.

1. Cutler. H.G. Cutler, S. J. *In Biologically active natural products*; Ed. C.R.C, USA(1999).
2. Rosas. N\*, Sharma. P, Alvarez. C, Gómez. E, Gutiérrez. Y, Méndez M, Toscazo. R. A. and Maldonado.L. A, "A novel metho for the síntesis of 5,6-dihydro-4H-oxocin-4-ones:6 endo-dig versus 8 endo-dig cyclizations". *Tetrahedron Lett*, 44:8019-8022 (2003).
3. Baldwin J.E, "Rules for Ring Closure". *Chem. Comm.*, 734 (1976)
4. Wade L.G, Jr. "*Química Orgánica*". Editorial Prentice- Hall Hispanoamericana, S.A. Segunda Edición. (1993).
5. Primo Yúfera "*Química orgánica básica y aplicada, De la molécula a la industria*". Tomo I. Ed. Reverte, Barcelona, España. (1996).
6. Neckers C, Doyle P. "*Química Orgánica*". Ed. Continental. Primera edición en español. México. (1980).
7. Brady E, "*Química básica, principios y aplicaciones*". Ed.Limusa. Segunda edición. México (1999).
8. Francis, A Carey, "*Advanced Organic Chemistry*" Ed. Plenum press. New York. 1977
9. J. A. Pople, "Application of Self-Consistent Molecular Orbital Methods to  $\pi$  Electrons". *J Phys. Chem.* 61:6 (1957).
10. Foresmar, Frisch "*Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*". Gaussian, Inc. Pittsburg. Segunda edición(1993).

- 
- 
11. Bingham R. C, Dewar M. J. S, and Lo D. H, "Ground states of molecules. XXV. MINDO/3. Improved version of the MINDO semiempirical SCF-MO method". *J. Am. Chem. Soc.* 97:1285,1294,1302 (1975)
  12. Dewar M. J. S and Thiel W, "Ground states of molecules. 39. MINDO results for molecules containing hydrogen, carbon, nitrogen and oxygen " *J. Am. Chem. Soc.* 99:4907 (1977).
  13. Dewar M. J. S, Zoebisch E. G, Healy E. F, and Stewart J. P, "AM1: A New General Purpose Quantum Mechanical Molecular Model" *J. Am. Chem. Soc.* 109:3902 (1985).
  14. Stewart J. J. P, *J. Comput. Chem.* 10:209,221 (1989).
  15. Ditchfield R, Hehre W. J, and Pople J. A, "Self-Consistent Molecular Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis Sets for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules" *J. Chem. Phys.* 54:724 (1971).
  16. Ditchfield R, Hehre W. J, and Pople J. A, "Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian-Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules" *J. Chem. Phys.* 56:2257 (1972).
  17. Francis, A Carey, "*Advanced Organic Chemistry*"  
Ed. Plenum press. New York. 1977
  18. Foresman, Frisch "*Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*".  
Gaussian, Inc. Pittsburg. Segunda edición (1993).
  19. Vollhardt C, Meter K. "*Química Orgánica*". Ed. Omega. S.A. (1994)

- 
- 
20. Baldwin J.E, FRS & P.D. Magnus, FRS “*Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*”. Ed. Pergamon Press. Primera edición. Tetrahedron Organic Chemistry Series. Vol. 9(1992).
  21. Baldwin J.E, “ Rules for Ring Closure. Stereoelectronic Control in the Endocyclic Alkylolation of ketone Enolates “. *Chem. Comm.*, 734(1976).
  22. Rosas N, Salmón M, Sharma P, Alvarez C, Ramírez R, García J.L and Arzoumanian H.” Nickel catalyzed cascade conversion of propargyl halide and propargyl alcohol into 4,6-dimethyl-5-cyano-2-pyrone in water “ *J. Chem. Soc., Perlin Trans. I.* 10, 1493(2000).
  23. Covarrubias Zúñiga, Maldonado L.A and Díaz Domínguez J. *Synth. Comm.*, 1530. (1998)
  24. Smith T.P. *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; G.R. Newkome Ed.; Pergamon Press: Oxford, U.K. (1996).
  25. Buszek K.R, Sato N and Youngmee Y. “Total synthesis of octalactin. A via ring closing metathesis reaction “. *Tetrahedron Lett.*, 43 (2), 181(2002.)
  26. Rousseau G. “ Medium ring lactones “. *Tetrahedron*; 51, 2777 (1995).