

Estudio *Ab initio* Hartree-Fock HF y Teoría Funcional de la Densidad (TFD) de la protonación de azinas bicíclicas: quinolina, isoquinolina y benzodiazinas

*Humberto Soscún**, Yaneth Bermudez, Javier Hernández y Olga Castellano

Sección de Teoría Cuántica y Diseño Molecular, Laboratorio de Química Inorgánica Teórica, Departamento de Química, Facultad Experimental de Ciencias, La Universidad del Zulia, Ap. 526, Grano de Oro, Módulo N° 2, Maracaibo, Venezuela

Recibido: 21-05-02 Aceptado: 19-09-02

Resumen

En este trabajo se realizó un estudio teórico del efecto de la protonación sobre las estructuras geométricas, distribuciones de carga, energética, frecuencias vibracionales y polarizabilidades de azinas bicíclicas, mono-nitrogenadas y di-nitrogenadas. Las moléculas estudiadas fueron: quinolina Q, isoquinolina IQ, y los cuatro isómeros de las Benzodiazinas, 1,2-BD, 1,3-BD, 2,3-BD y 1,4-BD. Se utilizaron métodos de la mecánica cuántica *ab initio* Hartree-Fock (HF) y de teoría funcional de la densidad (TFD), con los niveles de aproximación BLYP y B3LYP. Ambos métodos permiten evaluar las contribuciones de intercambio y correlación. Se utilizó el conjunto base estándar 6-31+G(d,p). La protonación de azinas bicíclicas ha permitido establecer que los parámetros estructurales teóricos, como las distancias de enlace N-H están íntimamente relacionadas con las frecuencias de vibración teóricas de dicho enlace, y que los momentos dipolares teóricos están en excelente correspondencia con los experimentales de las moléculas neutras. Desde el punto de vista energético, se determinó que las energías de protonación teóricas están linealmente relacionadas con los pKa y afinidades protónicas experimentales. Por último, con respecto a la molécula aislada, la protonación induce fuertes modificaciones en la distribución electrónica que se ven reflejadas en variaciones significativas de la polarizabilidad.

Palabras clave: Azinas; hartree-fock; teoría funcional de la densidad; protonación.

Hartree-Fock HF *Ab initio* and Density Functional Theory (DFT) study of the protonation of bicyclic azines: quinoline, isoquinoline and benzodiazines

Abstract

In this work, a theoretical study was performed about the protonation effect on the geometric structures, charge distributions, energetic, vibrational frequencies and polarizabilities of bicyclic, mono-nitrogenated and di-nitrogenated azines compounds. Quinoline Q, isoquinoline IQ, and the four Benzodiazine isomers, 1,2-BD, 1,3-BD, 2,3-BD y 1,4-BD, were the selected molecules for this study. The *Ab Initio* Hartree-Fock (HF) and density functional theory (DFT), with the BLYP and B3LYP approaches, were employed. Both of these methods allow

* Autor para la correspondencia.

for the accounting of the exchange and correlation contributions. The standard 6-31+G(d,p) basis set was used. The protonation of bicyclic azines has allowed to find that the N-H bond distances are linearly related to the vibration frequency of that bond, and that the calculated dipole moments of the neutral molecules are in excellent correspondence with the experimental ones. Since the energetic point of view, was determined that the theoretical protonation energies are linearly related to the experimental pKa and to the proton affinities as well. Finally, with respect to the isolated molecule, the protonation is a process that induces strong perturbations in the electronic distribution of a molecule, which effects are reflected with significant variations in the polarizability.

Key words: Azines; hartree-fock; density functional theory; protonation.

Introducción

Las azinas son compuestos heterocíclicos, aromáticos, cuya estructura está determinada por la sustitución de un grupo CH del anillo bencénico por un átomo de nitrógeno N. Estos compuestos, también llamados azabencenos, contienen uno o varios anillos bencénicos y presentan uno o más átomos de nitrógeno en un mismo anillo o diferentes anillos. El presente trabajo está dedicado al estudio de propiedades de azinas bicíclicas, sustituidas por N en un solo anillo. Cuando la sustitución es mono-nitrogenada en un anillo, se producen dos isómeros, conocidos como quinolina (Q) e isoquinolina (IQ). Por su parte, cuando la sustitución de dos átomos de N ocurre en un solo anillo, se pueden formar las sustituciones 1,2-, 1,3-, 1,4- y 2,3-, dando origen a la familia de compuestos conocidos como Benzodiazinas (BD) siguientes: 1,2-BD, 1,3-BD, 2,3-BD y 1,4-BD. En general, las moléculas nitrogenadas heterocíclicas son unidades estructurales importantes que están presentes en muchos compuestos de interés biológico, generalmente con aplicaciones farmacológicas (1, 2). La propiedad fundamental de estas moléculas es su basicidad intrínseca, originada por la presencia del átomo de N y el par solitario de electrones asociado a este átomo. Esta propiedad es definida como la habilidad para formar enlaces con iones hidrógenos (H^+) en fase gaseosa y solución, o la coordinación con átomos de hidrógenos terminales de moléculas polares y no polares con la consecuente for-

mación de complejos de van der Waals a través de puentes de hidrógeno. En el caso de las benzodiazinas estas poseen dos centros básicos, y su comportamiento puede diferir sustancialmente de la Q e IQ. El estudio de propiedades moleculares relacionadas con la basicidad intrínseca para una serie dada de estos compuestos es de considerable interés químico (3).

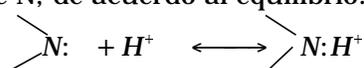
La determinación experimental en fase gaseosa de las constantes de equilibrio de reacciones de transferencia protónica (4), ha despertado el interés por el estudio de las propiedades moleculares de las azinas. En particular, numerosos estudios teóricos sobre las propiedades moleculares tales como basicidades, energías de protonación, preferencias protónicas, entalpías y energías de enlace, y más recientemente polarizabilidades dipolares han sido reportados para la serie de azinas monocíclicas a nivel semiempírico, métodos ab initio de primeros principios y teoría funcional de la densidad TFD (2, 3, 5, 6, 7, 8). Sin embargo, estudios teóricos de las propiedades moleculares de benzodiazinas a altos niveles de teoría ha recibido poca atención y hasta la fecha solo se conocen estudios a nivel semiempíricos (6). Recientemente, nuestro grupo de trabajo ha reportado las propiedades estructurales y polarizabilidades dipolares de quinolina e isoquinolina (7-9) utilizando métodos ab initio y teoría funcional de la densidad (10, 11). En el presente trabajo, reportamos un estudio teórico a nivel ab initio SCF MO Hartree-Fock (HF) y teoría funcional de la densi-

dad a nivel de las funcionales BLYP y B3LYP de la protonación y las polarizabilidades dipolares de azinas bicíclicas, Q, IQ, 1,2-BD, 1,3-BD, 2,3-BD y 1,4-BD (Figura 1).

Teoría y Métodos

Protonación

La protonación en azinas es un proceso que consiste en la aceptación de protones por parte del par solitario asociado al átomo de N, de acuerdo al equilibrio:



Este equilibrio se puede presentar en fase gaseosa y en solución (12). La energía de este proceso se denomina energía de protonación, y viene dada por la expresión: $\Delta E_p = E(A^+) - [E(A) + E(H^+)]$, donde $E(A^+)$ y $E(A)$ son las energías totales de las azinas protonadas y neutras, respectivamente. Mientras que la $E(H^+)$ es la energía del protón. Esta propiedad mide la habilidad que posee una base nitrogenada en atrapar un protón.

En el presente trabajo se determinaron las energías de las especies en fase gaseosa, y la energía del protón es considerada constante con valor de cero a todos los niveles de teoría. Por lo tanto, la ΔE_p fue evaluada como: $\Delta E_p = E(A^+) - E(A)$.

Polarizabilidad Dipolar

La perturbación de la distribución electrónica de un sistema molecular por efecto de un campo eléctrico externo se refleja en el momento dipolar μ_e molecular permanente de acuerdo a la expansión de la serie de Taylor (13, 14):

$$\mu_e(\mathfrak{S}) = \mu_e(\mathfrak{S} = 0) + (1/2)\alpha\mathfrak{S} + (1/6)\beta\mathfrak{S}^2 + (1/24)\gamma\mathfrak{S}^3 + [1]$$

donde α es un tensor de segundo orden conocido como polarizabilidad dipolar. Esta propiedad es conocida como respuesta eléctrica u óptica lineal de la molécula a la acción de campos eléctricos \mathfrak{S} aplicados de baja inten-

sidad. Los términos de mayor orden corresponden a tensores de tercer y cuarto orden conocidos como primera y segunda hiperpolarizabilidad β y γ . Estas propiedades se manifiestan a campos aplicados altos, como los asociados a un Láser. Adicionalmente, una expansión de Taylor en términos de la energía molecular total del sistema puede ser definida con respecto a las polarizabilidades dipolares y el campo \mathfrak{S} como:

$$E(\mathfrak{S}) = E(0) - \mu\mathfrak{S} - (1/2)\alpha\mathfrak{S}^2 - (1/6)\beta\mathfrak{S}^3 - (1/24)\gamma\mathfrak{S}^4 + [2]$$

donde $E(0)$ es la energía no perturbada del sistema (13, 14). En los estudios de polarizabilidad las cantidades de interés son la polarizabilidad promedio (α_{ave}):

$$\alpha_{ave} = \langle \alpha \rangle = \frac{1}{3}(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}) [3]$$

y la anisotropía de la polarizabilidad ($\Delta\alpha$):

$$\Delta\alpha = (1/2)[(\alpha_{xx} - \alpha_{yy})^2 + (\alpha_{xx} - \alpha_{zz})^2 + (\alpha_{yy} - \alpha_{zz})^2]^{1/2} [4]$$

Detalles computacionales

El método ab initio HF (10) y la teoría funcional de la densidad a nivel de los híbridos BLYP y B3LYP (15, 16) para evaluación de la correlación electrónica fueron empleados para los cálculos de las moléculas estudiadas en sus formas neutras y protonadas. Las polarizabilidades dipolares fueron determinadas utilizando el método analítico CPHF (17). Los cálculos fueron realizados utilizando el conjunto base 6-31+G(d,p) (18), e imponiendo restricción de simetría planar a los anillos heteroaromático y bencénico de las moléculas estudiadas. Las geometrías moleculares fueron optimizadas utilizando técnicas de gradientes. Las contribuciones de la energía de punto cero (ZPE) a las energías totales de las especies neutras y protonadas fueron evaluadas a partir del cálculo de la matriz Hessiana del análisis vibracional de las moléculas (10). Todos los cálculos fueron realizados en un sistema Oringin 2000 y

estaciones de trabajo PC-Linux usando el conjunto de programas Gaussian 98 (19).

Resultados

Parámetros geométricos

En la Tabla 1 se presentan los parámetros geométricos (distancias en Angstrom y ángulos en grados) de las azinas bicíclicas Quinolina (Q), Isoquinolina (IQ), 1,2-Benzodiazina (1,2-BD), 1,3-Benzodiazina (1,3-BD), 2,3-Benzodiazina (2,3-BD) y 1,4-Benzodiazina (1,4-BD) para las especies neutras, protonadas (P) y diprotonadas (Dp). Las geometrías fueron optimizadas utilizando el conjunto base 6-31+G(d,p) y los métodos HF y DFT a nivel de las funcionales BLYP y B3LYP, de acuerdo a las simetrías característica de cada molécula, y a los parámetros geométricos de la Figura 1. Los anillos de las moléculas fueron restringidas a una simetría planar y se permitieron todos los grados de libertad al protón tal como se muestra en la Figura 2.

Los parámetros geométricos calculados para las azinas en su forma neutra concuerdan con datos teóricos previamente reportados para algunas de estas moléculas [7, 8]. Los efectos de correlación electrónica a nivel de BLYP y B3LYP, muestran un ligero cambio en las distancias con respecto al método HF.

La protonación de las moléculas produce cambios en los parámetros estructurales en comparación con las especies neutras. La primera protonación produce un ligero aumento en las distancias de enlace C-N y una disminución en las distancias de enlace C-C. Esta perturbación se atribuye a un efecto de atracción del grupo NH^+ sobre los carbonos adyacentes. El enlace N-H de estos iones es altamente direccional y su longitud se encuentra dentro del rango de distancias observadas para enlaces N-H. En general, las estructuras de estos iones son muy similares, con distancias N-H (d) casi constantes de aproximadamente 1,0 Å, y ángulos de enlace

(α) fuera del plano de los anillos bencénico y heterocíclico. Los cambios estructurales sobre el anillo bencénico por efecto de la protonación no son significativos.

La segunda protonación produce una nueva perturbación en las estructuras, sin embargo la variación estructural es de menor magnitud. Las distancias C-N (b) en las moléculas 1,2-BD (HF = 1,298, BLYP = 1,351 Å y B3LYP = 1.336 Å) y 1,3-BD (HF = 1,332 Å, BLYP = 1,361 Å y B3LYP = 1.348 Å) disminuyen con respecto a las formas neutras, mientras que la 1,4-BD y 2,3-BD las distancias C-N (a, c) se incrementan. Por su parte, la distancia de enlace N-H sufre un ligero aumento con respecto a la forma monoprotonada. El ángulo de enlace (α) del protón, se ubica fuera del plano molecular. La desviación oscila entre 1° y 5°, siendo la máxima desviación para las azinas bicíclicas 1,2-BD y 2,3-BD.

La Tabla 1 también muestra los resultados de las especies protonadas, ya sea en posición -2, o en -3 para 1,2-BD y 1,3-BD (P*), previo a la protonación en la posición -1. Estas diferencias del inicio de la protonación no produce variaciones significativas en las estructuras locales de las especies protonadas.

Energías de Protonación

En la Tabla 2 se reportan los valores de las energías totales ($-E_r$), energías de protonación ($-\Delta E_p$) y las energías de protonación corregidas ($-\Delta E_p^{\text{ZPE}}$) utilizando la energía vibracional de punto cero (ZPE) para las moléculas estudiadas. De acuerdo a los resultados, el orden de estabilidad energética para las azinas bicíclicas es $\text{IQ} < \text{Q} < 1,2\text{-BD} < 2,3\text{-BD} < 1,4\text{-BD} < 1,3\text{-BD}$. La $-\Delta E_p$ es definida como la diferencia de energía entre las especies protonada y neutra. Esta energía es una medida de la energía total necesaria en el proceso de formación del enlace N-H, y puede ser relacionada con las afinidades protónicas AP experimentales de las azinas en fase gaseosa reportadas por Taft. (4). En lo que respecta a azinas bíclicas el orden re-

Tabla 1

Parámetros geométricos relevantes (Distancias en Å y ángulos en °) de las azinas bicíclicas neutras(N), protonadas (P), protonadas en posición -2, o en -3 para 1,2-BD y 1,3-BD (P*), diprotonadas (Dp). Métodos HF, BLYP y B3LYP, con el conjunto base 6-31+G(d,p)

		Q		IQ		1,2-BD				1,3-BD				1,4-BD			2,3-BD		
		N	P	N	P	N	P	P*	Dp	N	P	p*	Dp	N	P	Dp	N	P	Dp
HF	a	1,292	1,32	1,292	1,314	1,268	1,290	1,281	1,326	1,315	1,318	1,271	1,296	1,280	1,311	1,314	1,285	1,296	1,299
		1,316 ^a		1,340 ^b		1,310 ^d				1,312 ^d				1,331 ^d			1,318 ^d		
		1,292 ^c		1,291 ^c						1,307 ^e							1,291 ^e		
	b	1,419	1,386	1,355	1,368	1,351	1,307	1,338	1,298	1,364	1,312	1,369	1,332	1,426	1,404	1,400	1,348	1,340	1,355
		1,397 ^a		1,390 ^b		1,405 ^d				1,4034 ^d				1,433 ^d			1,387 ^d		
		1,417 ^c		1,355 ^c						1,355 ^e							1,373 ^e		
	c	1,358	1,375	1,358	1,346	1,361	1,396	1,365	1,414	1,318	1,313	1,323	1,351	1,288	1,298	1,314	1,285	1,280	1,299
		1,357 ^a		1,351 ^b		1,350 ^d				1,314 ^d				1,331 ^d			1,318 ^d		
		1,3560 ^c		1,356 ^c						1,307 ^e							1,291 ^e		
d		1,003		1,000		1,002	1,002	1,006		1,001	1,001	1,007		1,003	1,010		1,001	1,006	
d								1,008				1,006		1,010				1,006	
α		179,4		179,5		176,6	177,7	176,0		176,5	177,0	178,4		179,4	179,3		176,2	175,0	
BLYP	a	1,333	1,354	1,332	1,351	1,324	1,328	1,325	1,384	1,290	1,355	1,308	1,333	1,331	1,349	1,351	1,330	1,339	1,341
	b	1,428	1,404	1,376	1,386	1,378	1,352	1,372	1,351	1,354	1,339	1,396	1,361	1,431	1,416	1,410	1,390	1,371	1,378
	c	1,388	1,398	1,388	1,378	1,388	1,405	1,387	1,409	1,293	1,345	1,353	1,370	1,331	1,338	1,351	1,330	1,326	1,341
	d		1,025		1,024		1,027	1,026	1,031		1,026	1,025	1,031		1,026	1,033		1,025	1,030
	d								1,032				1,030		1,033				1,030
	α		179,4		179,4		176,7	178,0	175,1		176,8	177,0	178,2		179,4	179,1		176,2	175,1
B3LYP	a	1,318	1,340	1,318	1,338	1,304	1,31	1,306	1,332	1,330	1,341	1,295	1,318	1,316	1,335	1,337	1,314	1,325	1,326
	b	1,419	1,394	1,364	1,374	1,364	1,337	1,358	1,336	1,376	1,327	1,382	1,348	1,423	1,406	1,402	1,368	1,352	1,362
	c	1,376	1,387	1,377	1,367	1,377	1,396	1,377	1,402	1,332	1,332	1,340	1,358	1,316	1,324	1,337	1,314	1,311	1,326
	d		1,016		1,016		1,019	1,018	1,023		1,018	1,017	1,023		1,018	1,025		1,017	1,022
	d								1,024				1,022		1,025				1,022
α		179,4		179,5		176,8	178,0	175,4		176,7	177,0	178,3		179,4	179,2		176,3	175,3	

a) Exp. Geometría complejo Hidroxiquinolato de Cu(II) Ref. (20) b) Exp. (Ref. 21) c) HF/6-31G** (7, 8) d) HF/STO-3G. (Ref. 22) e) Exp. Estado Sólido (Ref. 23)

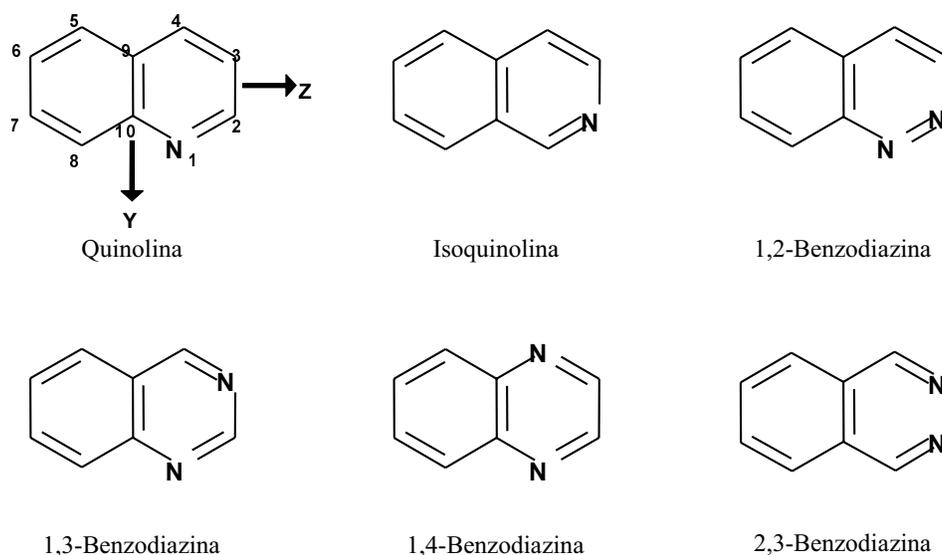


Figura 1. Estructuras de las azinas bicíclicas y orientación molecular en el eje de coordenadas.

portado de afinidades protónicas experimentales es $Q < IQ < 1,2\text{-BD} < 1,4\text{-BD}$. Para la 1,3-BD y la 2,3-BD no se conoce su valor experimental. Sin embargo, en el presente trabajo se determinaron, por extrapolación lineal de la relación AP (Exp.) en función de pK_a (Exp.), los valores de AP para 1,3-BD y 2,3-BD. El ajuste obtenido por mínimos cuadrados fue el siguiente: $AP = 216,37 + 2,056pK_a$, con coeficiente de correlación $r = 0,92$. Esta relación nos permite proponer valores experimentales, derivados, de 220,28 Kcal/mol y de 223,56 Kcal/mol para las AP de 1,3-BD y 2,3-BD, respectivamente.

Los valores de $-\Delta E_p$ muestran que el método HF sobrestima entre 5% y 7% los valores de AP experimentales reportadas para estos compuestos (4). A nivel de teoría funcional de la densidad la evaluación de los efectos de intercambio y correlación sobrestiman las AP de las azinas en el orden del 3,6% al 4,7% a nivel BLYP y entre el 4% y el 5,5% a nivel de B3LYP. Adicionalmente, los valores de las energías de protonación corregidos $-\Delta E_{pZPE}$, son comparables a los valores de AP experimentales. Los ΔE_p^{ZPE} obtenidos sobrestiman las AP en menos de un 4% a nivel de HF y en menos de un 3% a nivel de

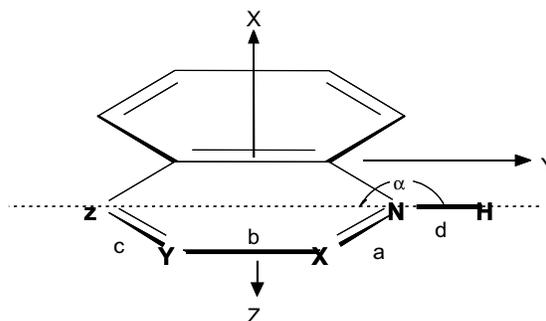


Figura 2. Representación de orientación molecular en el sistema de coordenadas y los grados de libertad del protón.

los funcionales BLYP y B3LYP. La primera protonación es una etapa determinante del proceso global de protonación, el cual energéticamente es dominado por la energía de protonación ΔE_p a nivel teórico y a nivel experimental por la afinidad protónica AP. Explorando esta correspondencia, se encontró que existe una relación lineal entre ambas cantidades, incluyendo las cantidades derivadas, tal como se observa en la Figura 3. Este ajuste tiene un coeficiente de correlación lineal de $r = 0,95$. En esta relación se

Tabla 2
Energías totales (E), Energías de protonación ($-E_p$ y $-E_p^{ZPE}$) de azinas bicíclicas utilizando los métodos HF, BLYP y B3LYP y el conjunto base 6-31+G(d,p)

	-Et (ua)			- ΔE_p (Kcal/mol y -E(Kcal/mol)			- ΔE_p^{ZPE} (Kcal/mol y - E^{ZPE} (Kcal/mol)			pKa Exp.	AP Exp, (Kcal/mol)
	HF	BLYP	B3LYP	HF	BLYP	B3LYP	HF	BLYP	B3LYP		
Q	399,37336	401,79053	401,95660							4,90	226,5 ^a
QH ⁺	399,75597	402,16708	402,33469	240,08871	236,28613	237,25356	230,92088	227,62676	228,46760		
IQ	399,37139	401,78866	401,95467							5,14	225,9 ^a
IQH ⁺	399,75455	402,16642	402,33381	240,43761	237,04728	237,91548	231,20202	228,36139	229,07067		
1,2-BD	415,32338	417,80576	417,95702							2,30	223,8 ^a
1,2-BDH ⁺	415,69958	418,17087	418,33066	236,06851	233,62662	234,46039	226,73535	224,78331	225,47851		
1,2-BDH ²⁺	415,70040	418,18021	418,33262	236,58909	234,965724	235,68937	227,13968	226,05935	226,62604		
1,2-BDH ²⁺	415,87172	418,35081	418,50225	344,09332	342,01916	342,13274					
1,3-BD	415,36946	417,84070	417,99473							1,90	220,28 ^b
1,3-BDH ⁺	415,74031	418,20388	418,35943	232,70801	227,89965	228,85196	222,75990	219,55937	220,32284		
1,3-BDH ²⁺	415,73849	418,20504	418,35998	231,56933	228,62330	229,20192	222,69651	220,35431	220,74602		
1,3-BDH ²⁺	415,93999	418,40014	418,55569	358,01350	351,05028	352,00886					
1,4-BD	415,36115	418,83656	417,98991							0,65	216,0 ^a
1,4-BDH ⁺	415,72156	418,19754	418,34957	226,16290	225,38965	225,69307	217,30166	217,03553	217,17486		
1,4-BDH ²⁺	415,91425	418,39233	418,54525	347,07450	348,75422	348,48370					
2,3-BD	415,32734	417,80713	417,95877							3,5	223,56 ^b
2,3-BDH ⁺	415,71032	418,18400	418,33737	240,32886	236,48785	237,57274	230,95526	227,54658	228,50265		
2,3-BDH ²⁺	415,89503	418,36478	418,51817	356,23463	349,93004	351,02775					

a) Exp, tomada de la Ref. (6), b) Determinados en este trabajo por extrapolación lineal de la relación AP (Exp.) Vs pKa (Exp.), [AP = 216,37+2,056pKa], coeficiente de correlación r = 0,92, Exp. Ref. (21)

utilizaron los valores de ΔE_p las correspondientes a la corrección de la energía vibracional de punto cero (ZPE) a nivel B3LYP/6-31+G(d,p), que es considerado por el nivel de teoría el mejor valor del conjunto. Sin embargo, con el resto de valores teóricos de ΔE_p también se presentan correlaciones similares (las cuales no están presentadas en este trabajo). El comportamiento mostrado en la Figura 3 indica que el orden de AP difiere del orden de energías de protonación $-\Delta E_p$ calculado en este trabajo, donde la molécula IQ presenta un valor de $-\Delta E_p$ mayor que la molécula de Q. Estadísticamente dentro del grupo de moléculas estudiadas se mantiene una relación lineal entre afinidad protónica y energía de protonación. El orden de los valores de $-\Delta E_p$ es $IQ < Q < 1,2\text{-BD} < 1,4\text{-BD}$. Este orden se mantiene cuando se realiza la corrección de la energía vibracional de punto cero. Los resultados de la Figura 3 nos permiten concluir, que efectivamente el proceso de la primera protonación es determinante para interpretar la afinidad protónica global de azinas bicíclicas.

Por otra parte, analizando los valores de la Tabla 2, se puede resumir que el orden de $-\Delta E_p$ y $-\Delta E_p^{ZPE}$ se conserva cuando se realiza la segunda protonación sobre estas moléculas. No se encontraron relaciones sistemáticas entre estos valores de la segunda protonación y parámetros relevantes de las azinas bicíclicas. Como el pKa experimental es la propiedad macroscópica que determina la protonación global de una base en fase acuosa, se exploró la relación existente entre esta propiedad y la energía de protonación. La Figura 4, muestra que existe una relación también lineal entre $-\Delta E_p^{ZPE}$ (B3LYP/6-31+G(d,p)) y los pKa experimentales, con coeficiente lineal de $r = 0,92$. Esta correlación muestra que dos conjuntos de valores se desvían marcadamente de la linealidad, y corresponden a 1,2-BD y 2,3-BD. Esta desviación obedece a que la $-\Delta E_p$ contiene solamente la información correspondiente a la primera protonación. Sin

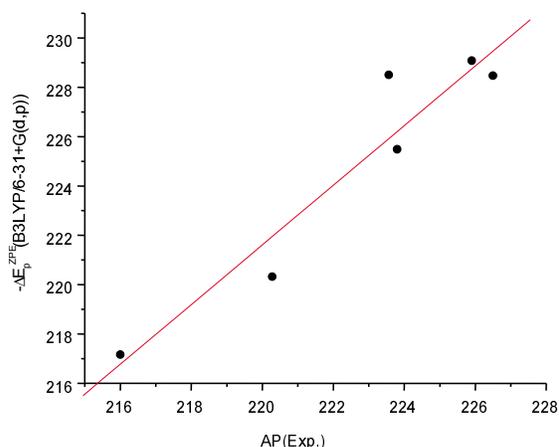


Figura 3. Relación entre $-\Delta E_p^{ZPE}$ (B3LYP/6-31+G(d,p)) y AP(Exp.) de las moléculas estudiadas. Coeficiente de correlación $r = 0,95$.

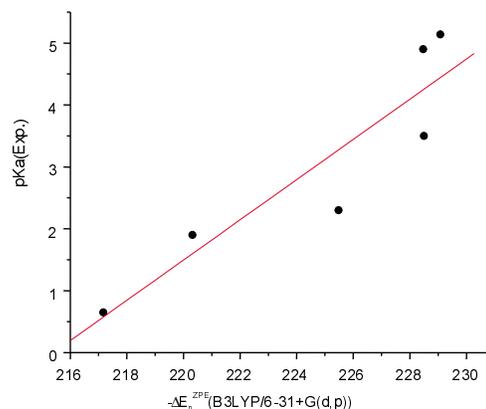


Figura 4. Relación entre los pKa experimentales y las $-\Delta E_p^{ZPE}$ (B3LYP/6-31+G(d,p)) y los de las moléculas estudiadas. Coeficiente de correlación lineal de $r = 0,92$.

embargo, la tendencia de la linealidad se mantiene en la serie, como era de esperarse.

La Tabla 2 también contiene los datos correspondientes a las alternativas de protonación en 1,2-BD y 1,3-BD, debido a que poseen centros básicos nitrogenados no-simétricos. Estas especies se indican a lo largo del trabajo con un asterisco (*). Este sim-

bolo indica, que la protonación se ha realizado en primeras instancias por el átomo de N en posición -2 ó en -3, respectivamente, en lugar de iniciar por el átomo de N -1, tanto en 1,2-BD, como en 1,3-BD. Se observa que las dos alternativas de la primera protonación no inducen diferencias significativas en su proceso energético con respecto al inicio de la protonación en la posición -1.

Momento dipolar y Distribución de Carga

Los resultados de los momentos dipolares μ y cargas de Mulliken de las moléculas estudiadas se muestran en la Tabla 3. Los momentos dipolares calculados concuerdan con los valores experimentales reportados para la serie de azinas y diazinas bicíclicas. Una relación lineal con coeficiente de $r = 0,98$ se muestra en la Figura 5, donde se han graficado los μ (B3LYP/6-31+G(d,p)) en función de los μ experimentales. La correlación teoría-experimento de los momentos dipolares es -frecuentemente- una valoración del método teórico y del conjunto base. En el presente caso, la metodología B3LYP/6-31+G(d,p) se muestra apropiada para el estudio de las propiedades que dependen de la distribución electrónica de azinas.

Con respecto a la protonación, se observa un aumento del momento dipolar en los casos de las moléculas mononitrogenadas Q e IQ. Para las benzodiazinas, cuando la protonación ocurre sobre el átomo de N adyacente al anillo bencénico μ disminuye para la 1,2-BD y 1,3-BD y aumenta considerablemente en la 1,4-BD, mientras que cuando la protonación es sobre el átomo de N en posición orto o meta (1,2-BD, 1,3-BD y 2,3-BD) μ disminuye para la 1,2-D y 2,3-BD y aumenta en la 1,3-BD. En general, al efectuarse la protonación en los átomos de N que no están adyacentes al anillo aromático, se obtiene una mayor separación de cargas que se manifiesta en las variaciones del momento dipolar.

El análisis de las cargas atómicas de Mulliken muestra un patrón casi constante

para la serie de benzodiazinas y las moléculas mononitrogenadas Q e IQ. La carga parcial sobre el átomo de N es aproximadamente de $-0,2 e^-$, y es menor para las benzodiazinas con átomos de nitrógeno adyacente (1,2-BD y 2,3-BD). La protonación produce un ligero incremento con respecto a la especie neutra, lo cual indica que existe una transferencia de carga de los átomos de carbono adyacentes hacia el átomo de nitrógeno. Esto indica que el átomo de N actúa como un aceptor de carga electrónica. Por su parte, el protón presentan una carga parcial promedio de aproximadamente $+0,4 e^-$ para la serie de moléculas estudiadas.

Frecuencias vibracionales N-H

Cuando se estudian especies moleculares es importante la caracterización de sus modos vibracionales. En el presente trabajo se muestran solamente las frecuencias vibracionales de los modos de vibración de tensión N-H, ν [NH], de las especies protonadas y diprotonadas. Los correspondientes resultados se muestran en la Tabla 4, obtenidos con los métodos HF, BLYP y B3LYP con el conjunto base 6-31+G(d,p). Las frecuencias HF están escaladas con un factor de 0,90 para efectos de corrección de la anarmonicidad. Varios aspectos emergen de dichos resultados. El primero es que los valores de las [NH] no está linealmente relacionado con los pKa, energías de protonación ni afinidades protónicas, como podría haberse esperado. El segundo aspecto es que la ν [NH] de la segunda protonación es menor que el de la primera protonación para las moléculas con N asimétricos. Con respecto a los parámetros energéticos, los valores de la Tabla 4 se ven independientes, sin embargo con respecto a las propiedades estructurales de las azinas protonadas, existe una relación lineal esperada entre las ν [NH] y las distancias del enlace N-H. Esta relación se muestra en la Figura 6, con coeficiente de $r = 0,94$.

Polarizabilidades Dipolares

El eje de orientación molecular de las moléculas estudiadas cumple con la condi-

Tabla 3
Momentos dipolares (μ) y Cargas atómicas de Mulliken (q) de los átomos de N y de H en las moléculas neutras, protonadas y diprotonadas calculadas con los métodos HF, BLYP y B3LYP y el conjunto base 6-31+G(d,p).

	Q	QH ⁺	IQ	IQH ⁺	1,2-BD	1,2-BD H ⁺	1,2-BD H ⁺	1,2-BDH ²⁺	1,3-BD	1,3-BDH ⁺	1,3-BD H ⁺	1,3-BD H ⁺	1,3-BD H ⁺	1,4-BD	1,4-DH	1,4-BD H ⁺	2,3-BD	2,3-BD H ⁺	2,3-BD H ⁺
	HF	2,24 2,17 ^b	3,38	268 2,61 ^b	4,27	4,38	0,26	3,59	5,93	3,05	2,62	5,26	6,31	0,14	5,05	5,11	5,48	2,68	6,58
μ	BLYP	2,15	2,86	2,73	3,72	4,49	0,66	3,04	5,11	3,18	2,68	4,45	5,22	0,70	4,38	3,83	5,43	2,22	5,71
	B3LYP	2,18	2,98	2,73	3,86	4,49	0,54	3,17	5,32	3,16	2,68	4,64	5,51	0,60	4,52	4,10	5,45	2,32	5,94
		2,18 ^a		2,60 ^a		4,14 ^a				2,20 ^c				0,51 ^c			4,88 ^c		
q(N)	HF	-0,21	-0,28	-0,22	-0,30	-0,03	-0,15	+0,11	-0,06	-0,28	-0,39	-0,22	-0,38	-0,216	-0,32	-0,27	-0,12	-0,19	-0,18
	BLYP	-0,17	-0,15	-0,13	-0,15	-0,08	-0,10	+0,05	0,02	-0,23	-0,23	-0,16	-0,21	-0,218	-0,24	-0,18	-0,08	-0,11	-0,06
	B3LYP	-0,18	-0,17	-0,14	-0,17	-0,08	-0,11	+0,06	0,01	-0,23	-0,25	-0,17	-0,24	-0,218	-0,25	-0,19	-0,09	-0,12	-0,08
q(N)	HF					-0,11	+0,00	-0,27	-0,21	-0,28	-0,29	-0,40	-0,45	-0,216	-0,10	-0,27	-0,12	-0,05	-0,18
	BLYP					-0,05	+0,00	-0,19	-0,12	-0,15	-0,14	-0,21	-0,25	-0,218	-0,12	-0,18	-0,08	-0,01	-0,06
	B3LYP					-0,07	+0,00	-0,20	-0,13	-0,17	-0,17	-0,24	-0,28	-0,218	-0,11	-0,19	-0,09	-0,02	-0,08
q(H+)	HF		+0,39		+0,40		+0,41	+0,42	+0,44		+0,40	+0,41	+0,45		+0,40	+0,45		+0,42	+0,46
	BLYP		+0,33		+0,35		+0,36	+0,37	+0,39		+0,34	+0,36	+0,39		+0,35	+0,39		+0,38	+0,41
	B3LYP		+0,34		+0,36		+0,38	+0,39	+0,41		+0,36	+0,37	+0,40		+0,36	+0,40		+0,39	+0,42
q(H+)	HF								+0,46				+0,46						+0,46
	BLYP								+0,40				+0,40						+0,41
	B3LYP								+0,42				+0,42						+0,42

a) Exp. tomada de Ref. (7, 8) b) HF/6-31G** Ref. (7, 8), c) Exp. Ref (25).

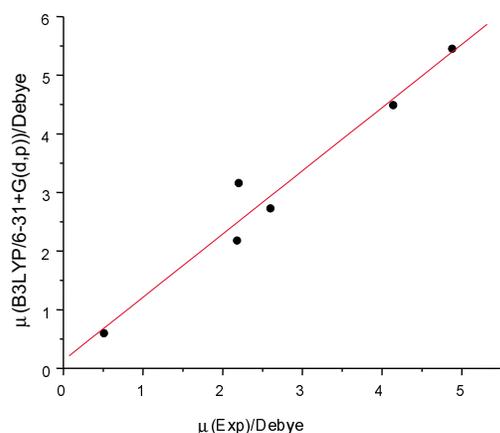


Figura 5. Relación entre los μ (B3LYP/6-31+G(d,p)) y los μ (Exp.) de las moléculas estudiadas. Coeficiente de correlación lineal de $r = 0,98$.

ción $\alpha_{xx} < \alpha_{yy} < \alpha_{zz}$. En la Figura 2 se muestra la orientación adoptada. En la Tabla 5 se presentan los valores de α calculados en el presente trabajo y los valores experimentales reportados para quinolina e isoquinolina. De acuerdo a los resultados, en esta orientación los compuestos heterocíclicos son mucho menos polarizables en la dirección perpendicular al plano molecular, mientras que la componente Z correspondiente a los hidrocarburos es la más polarizable.

Los resultados de la Tabla 5 muestra que las α experimentales para Q e IQ son reproducidos a nivel de HF/6-31+G(d,p) en un 98% y 96%, respectivamente. La evaluación de los efectos de correlación e intercambio en conjunto utilizando los métodos funcionales BLYP y B3LYP en estas moléculas, muestra que los valores experimentales de α son sobreestimados en 6 % y 11 % a nivel B3LYP/6-31+G(d,p) y en 11 % y 13 % a nivel BLYP/6-31+G(d,p), respectivamente. Adicionalmente, la tabla 5 presenta las polarizabilidades de las especies protonadas de Q e IQ. Por efecto de protonación, la polarizabilidad α disminuye con respecto a la moléculas aislada en las tres direcciones de los ejes principales, produciendo un decrecimiento importante en la polarizabilidad pro-

Tabla 4
Frecuencias vibracionales (cm^{-1}) de los modos de tensión N-H de las azinas y diazinas bicíclicas con el conjunto base 6-31+G(d, p), Las Frecuencias NH a nivel de Hartre-Fock están escaladas con un factor de 0,90.

ν [NH]	HF	BLYP	B3LYP
QH ⁺	3434	3457	3568
IQH ⁺	3443	3476	3584
1,2-BDH ⁺	3421	3426	3533
1,2-BDH ^{+*}	3422	3443	3548
1,2-BDH ²⁺	3371	3397	3498
1,3-BDH ⁺	3430	3433	3551
1,3-BDH ^{+*}	3436	3455	3566
1,3-BDH ²⁺	3372	3411	3511
1,4-BDH ⁺	3410	3435	3541
1,4-BDH ²⁺	3328	3370	3475
2,3-BDH ⁺	3438	3462	3568
2,3-BDH ²⁺	3380	3422	3521

medio α_{ave} . Por ejemplo, tomando los valores de α_{ave} (B3LYP/6-31+G(d,p)), se observa que las diferencias entre α_{ave} (Neutra) y α_{ave} (Protonada), para Q e IQ, son 7,39 ua y 9,28 ua, respectivamente.

No existen en la literatura mediciones de polarizabilidades de Benzodiazinas. Este trabajo reporta predicciones para esas propiedades moleculares de 1,2-BD, 1,3-BD, 1,4-BD y 2,3-BD y de sus especies protonadas. Los resultados para las polarizabilidades de estas moléculas se reportan en la Tabla 5 a diferentes niveles de teoría: HF, BLYP y B3LYP con el conjunto base 6-31+G(d,p). Estas especies son isómeros estructurales y sus polarizabilidades son muy semejantes. A nivel de B3LYP/6-31+G(d,p) se sigue el siguiente orden: 2,3-BD < 1,3-BD < 1,2-BD < 1,4-BD. Con respecto a las azinas mono-nitrogenadas Q e IQ, las benzodiazinas muestran que la sustitución de un nuevo átomo de N en el anillo heteroaromático induce una

disminución de la polarizabilidad, en alrededor de 5 ua.

En estas azinas bicíclicas dinitrogenadas también se observa la disminución de la propiedad α por efecto de la protonación. Utilizando los valores B3LYP/6-31+G(d,p) de la Tabla 5, se encuentra que las disminuciones de las α_{ave} en las moléculas 1,2-BD, 1,3-BD, 1,4-BD y 2,3-BD con respecto a la primera protonación, son 6,63, 6,73, 5,87 y 5,4 ua, respectivamente. Adicionalmente se encuentra que la segunda protonación produce en estas especies las siguientes disminuciones en α_{ave} de 0,55, 1,89, 0,87 y 1,18 ua, respectivamente. Se ha tratado de racionalizar estas diferencias de las polarizabilidades por efecto de la protonación, sin embargo no se ha encontrado una respuesta satisfactoria, coherente y consistente. Sin embargo, estos resultados permiten establecer que la protonación es un proceso que – a pesar de no producir sustanciales cambios en la estructura de una especie nitrogenada – induce fuertes cambios en la polarizabilidad electrónica de dicha molécula. Como la polarizabilidad es una propiedad que depende de la distribución electrónica de una especie molecular aislada, iónica, coordinada o cristalina, se deduce directamente de los resultados que la protonación afecta significativamente las propiedades de respuestas de dichas especies en presencia de un campo eléctrico. Una explicación plausible para los presentes resultados de polarizabilidad está en proceso, ya que evidencias similares no se han reportado previamente en la literatura.

Investigaciones adicionales están en desarrollo con la finalidad de explotar el efecto de protonación de especies nitrogenadas sobre otros tipos de propiedades dependientes de la densidad electrónica, y explorar su relación con la polarizabilidad molecular.

Conclusiones

Se han estudiado teóricamente los efectos del proceso de protonación de la quinolina, Q, isoquinolina IQ, y los cuatro isómeros

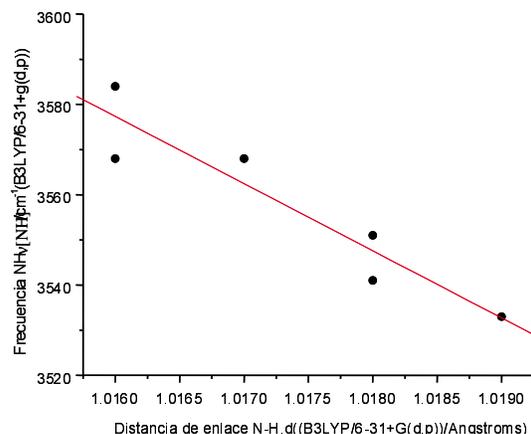


Figura 6. Relación entre la frecuencia NH, ν [NH], y las distancias N-H de las azinas monoprotonadas, obtenidas con los métodos B3LYP/6-31+G(d,p). Coeficiente de correlación lineal $r=0,94$.

de las Benzodiazinas 1,2-BD, 1,3-BD, 1,4-BD y 2,3-BD, sobre las estructuras geométricas, distribuciones de carga, energética, frecuencias vibracionales y las polarizabilidades de azinas bicíclicas. Los resultados han permitido establecer que: i) Debido a que los pKa y afinidades protónicas AP experimentales están linealmente relacionados, $r=0,92$, por extrapolación fueron obtenidos los valores de 220,28 Kcal/mol y 223,56 kcal/mol para las AP (derivadas) de 1,3-BD y 2,3-BD, respectivamente. Teniendo el conjunto completo de AP de las seis moléculas estudiadas, se determinó que existe una relación lineal entre la energía de protonación, $-\Delta E_p^{ZPE}(B3LYP/6-31+G(d,p))$, teórica y las AP, con $r=0,95$. En consecuencia se determinó que las $-\Delta E_p^{ZPE}(B3LYP/6-31+G(d,p))$ están linealmente relacionados con los pKa experimentales de las moléculas estudiadas, con $r=0,92$; ii) Como verificación de la metodología utilizada, se encontró que los momentos dipolares μ (B3LYP/6-31+G(d,p)) y los μ (Exp.) de las moléculas estudiadas están correlacionados linealmente con un valor de $r=0,98$; iii) Las frecuencias de los enlaces de hidrógeno NH, ν [NH], y las distancias N-H de las azinas monoprotonadas, a nivel B3LYP/6-31+G(d,p),

Tabla 5
Componentes de la polarizabilidad α_{ii} (i = x, y, z) y polarizabilidad promedio α_{ve} de Azinas Biclicas. Conjunto base 6-31+G(d,p)

	HF				BLYP				B3LYP			
	α_{zz}	α_{yy}	α_{xx}	α_{ave}	α_{zz}	α_{yy}	α_{xx}	α_{ave}	α_{zz}	α_{yy}	α_{xx}	α_{ave}
Q	137,28	115,69	57,12	103,36	157,80	133,23	60,02	117,02	150,11 151,1 ^a 148,0 ^b 164,95 ^c	126,90 111,3 ^a 106,9 ^b 117,16 ^c	58,10 53,3 ^a 55,9 ^b 62,15 ^c	111,70 105,2 ^a 103,6 ^b 114,75 ^c
QH ⁺	133,83	109,77	50,42	98,01	151,96	121,32	51,70	108,33	145,57	116,84	50,52	104,31
IQ	136,42	114,34	56,93	102,56	158,00	130,09	59,80	115,96	154,09 134,9 ^a 142,9 ^b 159,24 ^c	120,30 128,9 ^a 109,0 ^b 119,88 ^c	67,10 50,6 ^a 55,6 ^b 61,79 ^c	113,83 104,9 ^a 102,5 ^b 113,64 ^c
IQH ⁺	132,89	111,27	50,58	98,25	151,40	122,50	51,95	108,45	144,95	118,03	50,66	104,55
1,2-BD	132,37	107,90	54,25	98,17	153,74	124,53	57,14	111,80	145,83	118,09	55,23	106,38
1,2-BDH ⁺	129,90	103,14	47,71	93,58	146,79	115,30	49,18	103,76	140,52	110,79	47,95	99,75
1,2-BDH ⁺ *	127,96	109,66	48,03	95,22	143,08	122,65	49,48	105,07	137,18	117,88	48,25	101,10
1,2-BDH ²⁺	137,86	99,07	43,47	93,47	151,03	112,52	44,28	102,61	145,76	108,31	43,52	99,20
1,3-BD	127,74	108,25	53,08	96,36	148,87	125,38	56,51	110,25	150,17	110,29	54,62	105,03
1,3-BDH ⁺	122,07	104,18	47,12	91,12	139,68	119,11	48,86	102,55	133,47	113,77	47,65	98,30
1,3-BDH ⁺ *	122,77	108,79	47,52	93,03	142,06	121,13	49,30	104,16	135,47	115,77	48,00	98,78
1,3-BDH ²⁺	130,74	96,96	43,16	90,29	142,81	113,76	44,08	100,22	137,56	108,48	43,18	96,41
1,4-BD	144,64	97,80	53,63	98,69	166,63	113,21	56,65	112,16	158,59	107,52	54,82	106,98
1,4-BDH ⁺	146,50	93,91	47,76	96,06	161,64	105,26	49,28	105,39	155,76	101,03	46,55	101,11
1,4-BDH ²⁺	163,34	92,02	43,37	99,58	165,34	99,92	44,02	103,09	161,24	96,32	43,17	100,24
2,3-BD	131,15	103,48	53,27	95,97	155,21	117,94	56,37	109,84	146,64	112,36	54,53	104,51
2,3-BDH ⁺	123,77	104,91	47,57	92,08	140,98	119,53	49,18	103,23	134,82	114,51	48,01	99,11
2,3-BDH ²⁺	137,04	92,21	43,59	90,95	155,27	104,66	44,28	101,40	149,33	101,05	43,42	97,93

a) Exp. Ref. (26, 27) b) MP2(FF)/6-31G. Ref. (7, 8). c) BLYP/6-311++G.(3d,2p). Ref. (9).

están linealmente relacionadas con $r = 0,94$. iv) Por efecto de la protonación sobre el átomo de N, las polarizabilidades de las azinas neutras disminuye.

Agradecimientos

Los autores reconocen al CONDESLUZ el financiamiento de este trabajo bajo el proyecto No. 07411-00.

Referencias Bibliográficas

- CARMONA C., HIDALGO J., SÁNCHEZ E.M., PAPPALARDO R., MUÑOZ M., BALÓN M. *J Chem Soc Perkin Trans 2*, 1881-1884, 1990.
- ALAGONA G., GHIO C., NAGY P. *J Mol Struct* (THEOCHEM), 187, 219-232, 1989.
- MÓ O., DE PAZ J.L.G., YÁÑEZ M. *J Mol Struct* (THEOCHEM), 150: 135-150, 1987.
- IN R.W., CALDIN E.F., GOLD Y. (eds.), Proton-Transfer Reactions, Wiley, New York, 1975. R.W. Taft Prog Phys Org Chem 14, 247, 1983 y ref LIAS S.G., LIEBMAN G.F., LEVINE R.D. *J Phys Chem Ref. Data*, 13: 695, 1984 y ref.
- BILLES F. *J Mol Struct* (THEOCHEM), 149: 289-295, 1987.
- FERNÁNDEZ J.S., ANGUIANO J., VILARRASA J. *J Comput Chem* 9 (7): 784-789, 1988.
- HINCHLIFFE A., SOSCÚN H., *J Mol Struct* (THEOCHEM) 312: 57-67, 1994.
- HINCHLIFFE A., SOSCÚN H., ASIAN J. *Spectroscopy* 1: 169-180, 1997.
- HINCHLIFFE A., SOSCÚN H., ASIAN J. *Spectroscopy* 4: 21-27, 2000.
- SZABO A., OSTLUND N.O. *Modern Quantum Chemistry*, Dover publications, New York, 1996.
- SEMINARIO J.M., POLITZER P. *Modern Density Functional Theory: A tool for Chemistry*. Elsevier Science B.V., Amsterdam, 1995.
- MAKOWSKI M., SADOWSKI R., AUGUSTIN-NOWACKA D., CHMURZYŃSKI L. *J Phys Chem A* 105: 6743-6749, 2001.
- BUCKINGHAM A.D. *Chem Phys* 12: 107, 1967.
- HINCHLIFFE A., MUNN R.W. Molecular Electromagnetism, Wiley, *Chichester* 1985.
- BECKE A.D. *J Chem Phys* 98, 5648, 1993.
- LEE C., YANG W., PARR R.G. *Phys Rev B* 37: 785, 1988.
- GARRET J.I., MILLS M. *J Chem Phys* 49: 1719, 1968.
- FRISCH M. J., POPLE J.A., BINKLEY J.S. *J Chem Phys* 80: 3265, 1984.
- GAUSSIAN 98, REVISION A., TRUCKS M.J., FRISCH TRUCKS G.W., SCHLEGEL H.B., SCUSERIA G.E., ROBB M., CHEESEMAN J.R., ZAKRZEWSKI V.G., MONTGOMERY J.A., STRATMANN JR. R.E., URANT J.C., DAPPRICH S., MILLAM J.M., DANIELS A.D., KUDIN K.N., STRAIN M.C., FARKAS O., TOMASI J., BARONE V., COSSIM., CAMMI R., MENNUCCI B., POMELLI C., ADAMO C., CLIFFORD S., OCHTERSKI J., PETERSSON G. A., AYALA P.Y., CUI Q., MOROKUMA K., MALICK D.K., RABUCK A.D., RAGHAVACHARI K., FORESMAN J.B., CIOSŁOWSKI J., ORTIZ J.V., BABOUL A.G., STEFANOV B.B., LIU G., LIASHENKO A., PISKORZ P., KOMAROMI I., GOMPERS R., MARTIN R.L., FOX D.J., KEITH T., AL-LAHAM M.A., PENG C.Y., NANAYAKKARA A., GONZALEZ C., CHALLACOMBE M., GILL P.M.W., JOHNSON B., CHEN W., M.W. WONG ANDRES J.L., GONZALEZ C., HEAD-GORDON M., REPLOGLE E.S., POPLE J.A. *Gaussian Inc* Pittsburgh PA, 1998.
- PALLENIX G. *Acta Cryst* 17: 687, 1964.
- GENET F. *Bull Soc Fr Miner Cryst* LXXXVII, 463, 1964.
- SOSCÚN H. Estudio Teórico de la Distribución Electrónica en Azinas de Interés Farmacológico, Tesis de Grado, Maestría en Química, IVIC. 40, 1991; MURGICH J.,

-
- ARAY Y., MARINO R.A. SOSCUN H. **J Phys Chem** 96: 9198-9200, 1992.
23. HUISZOOM, **Acta Cryst B**32 998, 1976.
24. HUISZOOM C., VAN DER WAAL B.W., VAN EGMOND A.B., HARKEMA S. **Acta Cryst B** 28: 3415, 1972.
25. HUNTER E.P., LIASS G. **J Phys Chem Ref. Data**, 23(3): 413-656, 1998.
26. BROWN E.D., COLLER B.A.W. **Theor Chim Acta** 7: 259, 1967.
27. LE FÉVRE C.G., LE FÉBRE R.J.W. **Proc Roy Soc Chem** 2750, 1955.
28. LE FÉVRE C.G., LE FEBRE, R.J.W., RAO B.P., SMITH M. R. **J Chem Soc** 1188, 1959.