REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas
Escuela Profesional de Ingeniería Biotecnológica

"ESTUDIO DEL EFECTO DE LOS SUSTITUYENTES SOBRE LA 3(S)-AMINO-1-HIDROXI-3,4-DIHIDROQUINOLIN-2(1H)-ONA, MEDIANTE LA TEORÍA DE LA REACTIVIDAD QUÍMICA DE PARR, EN EL CONTEXTO DE LA TEORÍA DE FUNCIONALES DE LA DENSIDAD"

Tesis presentada por el Bachiller:
Lira Pacheco, Jerónimo
Para optar el título profesional de:
Ingeniero Biotecnólogo.

Asesor: Dr. Badhin Gómez Valdez

Arequipa – Perú
2018

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

UNIVERSIDAD CATOLICA SANTA MARIA
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas
Escuela Profesional de Ingeniería Biotecnológica

Expediente N°. **16001418**

N° Trámite en Fac. **266-2016**
Fecha Recep. Fac. **11-01-2016**

FORMATO UNICO PARA TRAMITACIÓN DE TÍTULO PROFESIONAL

DE: ***LIRA PACHECO, Jerónimo***

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE **INGENIERO BIOTECNOLOGO**

"ESTUDIO RESPECTO DEL EFECTO SUSTITUYENTES SOBRE LA 3-AMINO-1-HIDROXI-3,4-HIDROQUINOLIN-2(1H)-ONA, MEDIANTE LA TEORIA DE LA REACTIVIDAD QUIMICA DE PARR Y EL CONTEXTO DE LA TEORIA DE FUNCIONALES DE LA DENSIDAD"

DICTAMINADORES: *1) Dr. Jaime Cárdenas García* *2) Dr. José Villanueva Salas*

DICTAMEN DE PLAN: Señor Decano de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, en atención a su designación, el Jurado Dictaminador del Plan de Tesis informa que, hechas las observaciones y subsanadas las correcciones, sugerimos que el título debe cambiar a: "***ESTUDIO DEL EFECTO DE LOS SUSTITUYENTES SOBRE LA 3-AMINO-1HIDROXI-3,4-DIHIDROQUINOLIN-2(1H)-ONA USANDO LA TEORIA DE LA REACTIVIDAD QUIMICA DENTRO DEL CONTEXTO DE LA TEORIA DE FUNCIONALES DE LA DENSIDAD"*** después de lo cual consideramos se encuentra APTO para continuar con el trámite de acuerdo al Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad.
Atentam ente

FIRMAS: (Devolver antes de 8 días hábiles) FECHA 26/1/16

ASESOR: ***Dr. Badhin Gómez Valdez***

DICTAMEN ASESORÍA:

Habiendo realizado el manuscrito y culminado la investigación, pongo a disposición de los jurados el borrador de tesis: "ESTUDIO DEL EFECTO DE LOS SUSTITUYENTES SOBRE LA 3(S)-AMINO-1-HIDROXI-3,4-DIHIDROQUINOLIN-2(1H)-ONA, MEDIANTE LA TEORÍA DE LA REACTIVIDAD QUÍMICA DE PARR, EN EL CONTEXTO DE LA TEORÍA DE FUNCIONALES DE LA DENSIDAD"; ante su despacho.

FIRMA FECHA 09-03-18

DICTAMINADORES BORRADOR DE TESIS:

1) ***Dr. José Villanueva Salas***
2) ***Dr. Jaime Cárdenas García***
3) ***Mgter. Jaime Barreda del Carpio***

DICTAMEN FINAL: Señor Decano de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, atendiendo a su designación como Dictaminadores del presente Borrador de Tesis y luego de hechas las observaciones y correcciones pertinentes, cumpliendo con las exigencias mínimas establecidas para un trabajo de investigación de Tesis profesional, es que consideramos APTO para continuar con los trámites estipulados en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad.
Atentamente

FIRMA (Devolver antes de 15 días hábiles) FECHA 22/5/18

JURADOS: PRESIDENTE
VOCAL
SECRETARIO

FECHA 06/06/18 HORA 19.00 LOCAL SUM C-402

FIRMA DEL DECANO FECHA 23/05/18

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Dedicatoria

A mi madre... por seguir creyendo en mí, con esa fe que no logro entender.
A mi padre... espero llegar a ser como tú, ahora te agradezco de ingeniero a ingeniero. ¡Cuánta falta me haces!

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Agradecimientos

Madre, la dedicatoria de esta tesis es para ti, por el simple hecho que no hay persona en el mundo que haya sacrificado tanto por mí. Gracias por tanto, quisiera ser mejor expresando mi gratitud, no con palabras, sino con mis acciones; quisiera ser mejor en muchas cosas.

En otro plano, en primer lugar agradecer a mi "professor", gracias a usted retomé mis estudios y no traicioné más mis ganas de dedicarme a la ciencia. Dr. Badhín, maestro, amigo y mentor ¡¿Cuánto ha cambiado usted mi destino?!

A mi hermano de sangre, Mateo, tu enojo por abandonar mi camino nunca se vió maquillado en eufemismos, mi admiración por ti y el orgullo que siento de que seas mi hermano, me impiden dejar de intentar ser mejor.

A mi tío Pepe, tu filosofía de vida, tu excéntricismo, pero sobre todo los valores que defiendes, son una inspiración para mí. Está de más decir que sin el apoyo que siempre has dado a mi familia, ésto no sería posible.

A los "chuperamigos", sólo personas tan importantes para mí, podrían haber entendido que significaba dejar mi estabilidad para continuar con mis sueños y apoyarme sin vacilar, cuando yo me sentía inseguro de mi decisión.

Gracias al apoyo de todos ustedes, hoy no tengo trabajo... pero soy más feliz.

Por último, agradecer al CIIM, un grupo lleno de gente increíble, que trabaja junta y no sólo son colegas de trabajo, sino que se han convertido en una especie de familia, en la que se comparte mucho más que el conocimiento.

Mafer, tu influencia aparece en un pasado muy cercano, y te has convertido en una motivación grande, por lo que estoy seguro, diverge en grande mi futuro. Gracias por tu constante apoyo y darme esos impulsos que suelen ser difíciles lograr para mí.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Contenido

Dedicatoria III

Agradecimientos IV

Contenido V

Índice de Figuras VIII

Índice de Tablas XII

Introducción XIV

Glosario XVIII

Resumen XX

Abstract XXI

Objetivos XXII

Hipótesis XXIII

1. Marco Teórico 1

1.1. Esquizofrenia 1

1.1.1. Etiología 2

1.1.2. Síntomas 3

1.1.3. Bases Moleculares 4

Hipótesis Dopaminérgica 5

Hipótesis Glutamatérgica 6

1.1.4. Tratamiento 7

Clorpromazina 7

Haloperidol 8

Clozapina 8

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

1.2. Ácido Quinurénico (KYNA) 9
1.2.1. Estructura 9
1.2.2. Síntesis Biológica 10
1.2.3. Rol en la Esquizofrenia 11
1.2.4. Acción Sobre Receptores Neuronales 11
1.3. Quinurenina Aminotransferasa (KAT) 13
1.3.1. Estructura y Tipos 13
1.3.2. Acción sobre KYNA 14
1.4. Inhibidores de KAT II 14
1.4.1. pf-04859989 14
1.4.2. Derivados de pf-04859989 15
1.5. Química Computacional 15
1.5.1. introducción 15
1.5.2. Mecánica Cuántica 16
1.5.3. Métodos de estructura electrónica 20
1.5.4. Teoría Funcional de la Densidad 21
1.5.5. Modelo Computacional 22
Modelo Teórico 24
Conjunto de Bases 25
1.5.6. Minimización de las Estructuras 25
1.5.7. Mínimos Globales 25
1.5.8. Índices de Reactividad 26
Orbitales moleculares 26
Brecha energética 26
Potencial Químico μ 26
Electronegatividad χ 27
Dureza Química η 27
Blandura Química S 28
Índice de Electrofilicidad ω 28
Índices de Fukui 28
Cálculo del coeficiente de partición octanol-agua 29

2. Metodología **30**
2.1. Detalles computacionales 30
2.1.1. Hardware 30
2.1.2. Software 30
2.2. Construcción de Modelos en Coordenadas Cartesianas 31

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

2.3. Minimización de las Estructuras 32
2.4. Evaluación de los Mínimos Globales 32
2.5. Cálculos de Índices de Reactividad 32
2.5.1. Orbitales moleculares 32
2.5.2. Brecha energética 32
2.5.3. Indicadores de reactividad global 32
2.6. Evaluación de la influencia de los Sustituyentes 33
2.6.1. Cálculo del coeficiente de partición octanol-agua 33
2.6.2. Diferencia de energía entre isómeros 33
2.6.3. Correlación entre los coeficientes de sustitución 34
2.7. Construcción de superficies 34

3. Resultados y Discusión **35**

Conclusiones **66**

Recomendaciones **68**

Bibliografía **69**

Apéndices **80**

A. Frecuencias **81**

B. Estructuras CAM-B3LYP **111**

C. Estructuras LC-wPBE **129**

D. Estructuras wB97XD **147**

E. Tablas de los Índices de Fukui **165**

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Índice de Figuras

1.1. Edades de diagnóstico en la esquizofrenia 2
1.2. Clorpromazina 8
1.3. Haloperidol 8
1.4. Clozapina 9
1.5. Estructura de KYNA 9
1.6. Representación del receptor NMDA y su inhibición por KYNA . . . 12
1.7. Estructura cristalina de la quinurenina amino transferasa II 13
1.8. 3(S)-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona 15
1.9. Sustituciones en la 3(S)-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona 15
1.10. La catástrofe ultravioleta 17
1.11. Modelo del hidrógeno de Bohr 18
1.12. disposición espacial del núcleo y los electrones en un átomo de Helio 20

3.1. Compuestos con sustituyente Cloro 38
3.2. Diferencia de energías calculadas con CAM-B3LYP, LC-wPBE y wB97XD 39
3.3. Diferencia de energías calculadas de los compuestos PF-00 y Pf-01 . 41
3.4. Isómeros de la 3(S)-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona . 42
3.5. Comparación de las Superficies de HOMO y LUMO 44
3.6. Energías de LUMO y HOMO 46
3.7. Funciones de fukui de los compuestos PF-00 y PF-01 50
3.8. Funciones de Fukui para ataques nucleofílicos entre compuestos con sustituciones en las posiciones 7 y 6 51
3.9. Funciones de Fukui para ataques electrofílicos entre compuestos con sustituciones en las posiciones 7 y 6 53
3.10. Correlación entre σ y $\triangle E$ 57
3.11. Correlación entre σ y μ 58
3.12. Correlación entre σ y χ 59
3.13. Correlación entre σ y η 60
3.14. Correlación entre σ y S 61

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

3.15. Correlación entre el coeficiente de sustitución y la electrofilicidad de los sistemas con sustitución en posición 7 (arriba) y 6 (abajo) [CAM-B3LYP]. 62
3.16. Comparación de la FLE entre los compuestos PF-00 y PF-01 63
3.17. Función de localización electrónica 63
3.18. Comparación de la energía de potencial electrostático entre los compuestos PF-00 y PF-01 64
3.19. Potencial electroestático 65

B.1. Etiqueta y Símbolo atómico 111
B.2. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la función de localización electrónica (MO=0.02 Densidad=0.05) 112
B.3. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la superficie de potencial electroestática(MO=0.02 Densidad=0.05) 112
B.4. HOMO 113
B.5. LUMO 113
B.6. $f(+)^a$ 114
B.7. $f(-)^b$ 114
B.8. Compuestos con sustitución en el carbono 7. Etiqueta y Símbolo atómico . . . 115
B.9. Compuestos con sustitución en el carbono 7. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la función de localización electrónica (MO=0.02 Densidad=0.05) . 116
B.10. Compuestos con sustitución en el carbono 7. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la superficie de potencial electroestática(MO=0.02 Densidad=0.05) 117
B.11. Compuestos con sustitución en el carbono 7. HOMO 118
B.12. Compuestos con sustitución en el carbono 7. LUMO 119
B.13. Compuestos con sustitución en el carbono 7. $f(+)^a$ 120
B.14. Compuestos con sustitución en el carbono 7. $f(-)^b$ 121
B.15. Compuestos con sustitución en el carbono 6. Etiqueta y Símbolo atómico . . . 122
B.16. Compuestos con sustitución en el carbono 6. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la función de localización electrónica (MO=0.02 Densidad=0.05) . 123
B.17. Compuestos con sustitución en el carbono 6. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la superficie de potencial electroestática(MO=0.02 Densidad=0.05) 124
B.18. Compuestos con sustitución en el carbono 6. HOMO 125
B.19. Compuestos con sustitución en el carbono 6. LUMO 126
B.20. Compuestos con sustitución en el carbono 6. $f(+)^a$ 127
B.21. Compuestos con sustitución en el carbono 6. $f(-)^b$ 128

C.1. Etiqueta y Símbolo atómico 129

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

C.2. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la función de localización electrónica (MO=0.02 Densidad=0.05) . . . 130
C.3. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la superficie de potencial electroestática(MO=0.02 Densidad=0.05) . . . 130
C.4. HOMO . . . 131
C.5. LUMO . . . 131
C.6. f(+)^a . . . 132
C.7. f(-)^b . . . 132
C.8. Compuestos con sustitución en el carbono 7. Etiqueta y Símbolo atómico . . . 133
C.9. Compuestos con sustitución en el carbono 7. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la función de localización electrónica (MO=0.02 Densidad=0.05) . 134
C.10. Compuestos con sustitución en el carbono 7. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la superficie de potencial electroestática(MO=0.02 Densidad=0.05) 135
C.11. Compuestos con sustitución en el carbono 7. HOMO . . . 136
C.12. Compuestos con sustitución en el carbono 7. LUMO . . . 137
C.13. Compuestos con sustitución en el carbono 7. f(+)^a . . . 138
C.14. Compuestos con sustitución en el carbono 7. f(-)^b . . . 139
C.15. Compuestos con sustitución en el carbono 6. Etiqueta y Símbolo atómico . . . 140
C.16. Compuestos con sustitución en el carbono 6. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la función de localización electrónica (MO=0.02 Densidad=0.05) . 141
C.17. Compuestos con sustitución en el carbono 6. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la superficie de potencial electroestática(MO=0.02 Densidad=0.05) 142
C.18. Compuestos con sustitución en el carbono 6. HOMO . . . 143
C.19. Compuestos con sustitución en el carbono 6. LUMO . . . 144
C.20. Compuestos con sustitución en el carbono 6. f(+)^a . . . 145
C.21. Compuestos con sustitución en el carbono 6. f(-)^b . . . 146

D.1. Etiqueta y Símbolo atómico . . . 147
D.2. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la función de localización electrónica (MO=0.02 Densidad=0.05) . . . 148
D.3. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la superficie de potencial electroestática(MO=0.02 Densidad=0.05) . . . 148
D.4. HOMO . . . 149
D.5. LUMO . . . 149
D.6. f(+)^a . . . 150
D.7. f(-)^b . . . 150
D.8. Compuestos con sustitución en el carbono 7. Etiqueta y Símbolo atómico . . . 151

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

D.9. Compuestos con sustitución en el carbono 7. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la función de localización electrónica (MO=0.02 Densidad=0.05) . 152
D.10. Compuestos con sustitución en el carbono 7. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la superficie de potencial electroestática(MO=0.02 Densidad=0.05) 153
D.11. Compuestos con sustitución en el carbono 7. HOMO 154
D.12. Compuestos con sustitución en el carbono 7. LUMO 155
D.13. Compuestos con sustitución en el carbono 7. f(+)^a 156
D.14. Compuestos con sustitución en el carbono 7. f(-)^b 157
D.15. Compuestos con sustitución en el carbono 6. Etiqueta y Símbolo atómico . . . 158
D.16. Compuestos con sustitución en el carbono 6. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la función de localización electrónica (MO=0.02 Densidad=0.05) . 159
D.17. Compuestos con sustitución en el carbono 6. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la superficie de potencial electroestática(MO=0.02 Densidad=0.05) 160
D.18. Compuestos con sustitución en el carbono 6. HOMO 161
D.19. Compuestos con sustitución en el carbono 6. LUMO 162
D.20. Compuestos con sustitución en el carbono 6. f(+)^a 163
D.21. Compuestos con sustitución en el carbono 6. f(-)^b 164

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Índice de Tablas

1.1. Síntomas de la esquizofrenia 4

2.1. Coeficientes de sustitución en posiciones Meta y Para 31

3.1. Lista de compuestos y sus códigos 35
3.2. Estructura en 2D de los compuestos PF-00 y PF-01 36
3.3. Estructura en 2D de los compuestos con sustituyentes dadores de electrones en la posición 7 36
3.4. Estructura en 2D de los compuestos con sustituyentes aceptores de electrones en la posición 7 37
3.5. Estructura en 2D de los compuestos con sustituyentes dadores de electrones en la posición 6 37
3.6. Estructura en 2D de los compuestos con sustituyentes aceptores de electrones en la posición 6 38
3.7. Energía del Estado Fundamental ^{u}, calculadas con las 3 funcionales. 40
3.8. Energías^u de HOMO y LUMO calculadas con las 3 funcionales, expresadas en Hartree 43
3.9. Brecha energética^u entre HOMO y LUMO 45
3.10. Energías^u de Electronegatividad y Potencial Químico 47
3.11. Energías^u de dureza química y blandura química 48
3.12. Energías^u de Electrofilicidad 49
3.13. Funciones de Fukui Nucleofílicas y Electrofílicas de los compuestos PF-00 y PF-01 50
3.14. Funciones de Fukui Nucleofílicas y Electrofílicas de los compuestos con sustitución en posición 7 52
3.15. de Fukui Nucleofílicas y Electrofílicas de los compuestos con sustitución en posición 6 54
3.16. Coeficientes de partición octanol-agua 55
3.17. Energías de los sistemas que cuentan con el grupo amino en posición axial y sistemas con el grupo en posición ecuatorial 56

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

E.1. Índices de Fukui para el compuesto PF-00 165
E.2. Índices de Fukui para el compuesto PF-01 166
E.3. Índices de Fukui para el compuesto PF-02 166
E.4. Índices de Fukui para el compuesto PF-03 167
E.5. Índices de Fukui para el compuesto PF-04 167
E.6. Índices de Fukui para el compuesto PF-05 168
E.7. Índices de Fukui para el compuesto PF-06 168
E.8. Índices de Fukui para el compuesto PF-07 169
E.9. Índices de Fukui para el compuesto PF-08 169
E.10. Índices de Fukui para el compuesto PF-09 170
E.11. Índices de Fukui para el compuesto PF-10 170
E.12. Índices de Fukui para el compuesto PF-11 171
E.13. Índices de Fukui para el compuesto PF-12 171
E.14. Índices de Fukui para el compuesto PF-13 172
E.15. Índices de Fukui para el compuesto PF-14 172
E.16. Índices de Fukui para el compuesto PF-15 173
E.17. Índices de Fukui para el compuesto PF-16 173
E.18. Índices de Fukui para el compuesto PF-17 174

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Introducción

Pareciera que hablamos de ciencia ficción cuando nos referimos a simulaciones, cuando de alguna manera recreamos reacciones químicas en una especie de realidad virtual, en donde, a pesar de faltar mucho para que sea perfecta, se dan resultados muy exactos, resultados que en ciertas ocasiones son más útiles que los prácticos. La verdad es que cuesta creer que ésto se esté realizando, más aún, que esté sucediendo en nuestra Universidad Católica de Santa María.

La química computacional ya es una rama consolidada de la química, y cada vez es más útil para abordar una serie de problemas, convirtiéndose en una herramienta que incrementa su poder a una velocidad muy grande, por una parte, gracias a los avances tecnológicos de esta era digital, los cuales han incrementado la capacidad de cómputo a un ritmo exponencial. Por otro lado, tenemos los descubrimientos y avances en la física, que han llevado a que cada vez tengamos mejores modelos matemáticos que representen a los átomos y su comportamiento en compuestos y hasta moléculas.

Estos avances han llevado a que hoy se puedan hacer simulaciones bastante precisas, en las cuales se puede determinar estructuras químicas en su estado fundamental, estados de transición y diversas propiedades de los sistemas, nos ha acostumbrado a que cada vez se recurra más a realizar cálculos antes de pasar a la parte práctica, de esta forma se ahorra gran cantidad de recursos y tiempo. Los cálculos teóricos son aplicados a casi todas las ramas de la investigación actualmente, desde lo más básico de la física, para la determinación de los espectros de los elementos, hasta estudios sobre cómo funcionan los receptores de las células que se encuentran en las membranas fosfolipídicas.

Este hecho, junto con la revolución que ha llevado a las computadoras a un desarrollo aceleradísimo, lo fácil que es acceder a éstas últimas, lo fácil que es acceder a la información, gracias a la biblioteca más grande que ha existido en la historia humana -la internet- fomentan esta investigación, que busca, a parte de obtener resultados, se oiga la idea, de que a pesar de nuestra situación de “país subdesarrollado”, podemos adaptarnos al mundo del siglo XXI, y si bien no podemos competir

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

a igualdad con recursos, si lo podemos hacer con la creatividad y el esfuerzo, porque para hacer las preguntas correctas, no se necesita millonarias cantidades de dinero, se necesita más que nada, el simulador más potente que existe, la imaginación.

Las pasiones personales no pueden ser ajenas a una investigación; mi curiosidad por la conciencia, las leyes físicas del universo y los complicados mecanismos moleculares de la biología, hacían que el abordar la esquizofrenia según sus teorías moleculares y el hecho analizar el problema con las reglas del mundo cuántico, de este proyecto, un tema personalmente muy atractivo para su estudio. Por otro lado, los descubrimientos en los años recientes sobre unas moléculas prometedoras para ser usadas en el tratamiento de la enfermedad, impulsaron a que se quiera continuar con los resultados obtenidos por estas investigaciones, complementarlos y quizás añadir información que ayude a comprender tanto el efecto de dichas sustancias como la forma en que se desarrolla la enfermedad a escala molecular.

En el caso específico del diseño de fármacos, vivimos una época en la cual, desde que se descubrieron los primeros antibióticos, prácticamente teníamos que tener la suerte de encontrar una sustancia con las propiedades que nosotros deseábamos, ya sea para aliviar el dolor o para atacar a las bacterias, hemos cultivado diversas variedades de hongos y hemos analizado cuidadosamente las sustancias que ellos producían para encontrar nuevos antibióticos. Pues ahora estamos en una era en la que nosotros podemos diseñar los propios antibióticos, tomando como plantilla quizás las sustancias producidas por estos seres, ahora somos capaces de modificarlas, de cambiar átomos o grupos funcionales enteros, para que su acción sea mejor, para que sus propiedades se acomoden mejor a nuestras necesidades humanas. Gracias a la bioinformática y a la química computacional, no es necesario que tengamos que sintetizar las "n" sustancias que puedan servir a nuestros fines, ahora podemos correr simulaciones para ver si esas sustancias funcionan de acuerdo a lo que esperamos, y una vez que hayamos encontrado una de ellas con resultados satisfactorios, podemos materializarla, y así llevarla al mundo real para que siga la serie de ya establecidos procesos prácticos para la confirmación de su acción, así como el estudio de todas las características que son necesarias para un fármaco, como su absorción, su distribución, su metabolismo y su excreción. Podemos generar entonces un esquema muy general, donde vemos que nuestros primeros análisis se harán "in silico", luego "in vitro", para ser culminados "in vivo" en exámenes animales y finalmente humanos. Hablando ya específicamente de la enfermedad a la cual está relacionado nuestro estudio, existen dos teorías principales sobre el origen molecular de la esquizofrenia, que serán discutidos en el cuerpo de la tesis, la teoría Dopaminérgica y la teoría Glutamatérgica; esta última es la más reciente, y en la que se basa la investigación.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

El hecho de haber encontrado a los pacientes de esquizofrenia con contenidos altos de ácido quinurénico plantea la hipótesis que disminuyendo los niveles de este ácido, se podrían controlar ciertos síntomas de la esquizofrenia, por eso es que se ha estado estudiando en los últimos años una serie de fármacos que pueda realizar esa tarea, entre ellos se encuentran todos lo que puedan servir de inhibidores de la enzima quinurenina aminotransferasa, que es la encargada de metabolizar el L-Triptófano en ácido quinurénico. Ahora, se necesita que estos fármacos tengan algunas propiedades específicas, a parte de ser inhibidor claro, para que puedan ser administradas a los pacientes, entre ellas necesitamos que sean moléculas de bajo tamaño, debido a que la sustancia debe actuar en el cerebro, ésta debe atravesar la membrana hemato encefálica, luego necesitamos que la sustancia sea lipofílica para que sea fácilmente absorbida, y también que no vaya a generar interacciones que resulten perjudiciales, como comportarse como un hapteno, por ejemplo.

Esta parte de la investigación se centrará en el estudio del compuesto 3-AMINO-1-HIDROXI-3,4-DIHIDROQUINOLIN-2(1H)-ONA de Pfizer, que ha demostrado tener estas características de ser un inhibidor irreversible y penetrante de la barrera hemato encefálica, es importante también que esta sustancia se une de forma covalente no con la enzima quinurenina aminotransferasa, sino que lo hace con su cofactor, que es el piridoxal fosfato, de esta forma se evita que exista una respuesta inmunológica mediada por haptenos anteriormente mencionada. Debido a lo descrito, se ha sugerido que la sustancia del catálogo de Pfizer podría ser usada como una plantilla para su modificación, y encontrar nuevas sustancias que tengan una acción inhibitoria superior. Motivados por estos descubrimientos y apoyándonos en la teoría funcional de la densidad, sabiendo que todas las propiedades de la molécula están contenidas en la densidad electrónica, decidimos alterarla, modificando así también las propiedades de reactividad de la molécula. Hemos escogido entonces 4 radicales que son aceptores de electrones y 4 radicales que son dadores, basándonos en las reglas de Hammet, y hemos reemplazado los carbonos de las posiciones Meta y Para, que han sido sugeridos como los sitios ideales para los reemplazos, para modificar lo más posible dicha densidad y por lo tanto las propiedades de reactividad escogimos los radicales que tengan los coeficientes de sustitución más altos y más bajos, para luego analizar los sistemas construidos y encontrar que sustituciones han producido un cambio que favorezca nuestro objetivo.

Esperando haber expuesto las ventajas de los experimentos teóricos, espero ”disipar“ un poco el constante conflicto que existe entre teóricos y prácticos, ¿Es que acaso deberíamos realizar todos los experimentos de forma práctica?, ¿Es acaso que deberíamos simular todos los experimentos y olvidarnos de la parte práctica?

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Simplemente deberíamos trabajar juntos, estudiar los fenómenos de forma teórica revelan mucho acerca de los mecanismos intrínsecos, también como ya se ha dicho, ahorra recursos como el tiempo y el dinero; analizarlo desde el punto de vista práctico lleva a confirmar las hipótesis hechas teóricamente, así como garantizar que éstas funcionarán en el mundo real, también es esencial a la hora de recabar datos, los modelos teóricos no podrían ser una realidad si es que antes no se observan con detenimiento un fenómeno y muchos experimentos prácticos no iniciarían de no ser por la inspiración teórica. Nos damos cuenta con estas conclusiones entonces, que respecto a los estudios teóricos y prácticos, no existe uno que deba ir primero, ni existe uno que tenga mayor jerarquía, son dos mecanismos diferentes que se retroalimentan uno al otro, con un solo fin, conocer la verdad.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Glosario

1. $NMDA$ = Receptor N-metil-D-aspartato
2. PCP = Fenil-ciclidina (Siglas en Inglés)
3. EPS = Efectos extrapiramidales (Siglas en Inglés)
4. KAT = Quinurenina Amino Transferasa
5. PLF = Piridoxal Fosfato
6. KYN = Quinurenina
7. $KYNA$ = Ácido quinurénico
8. PMP = piridoxamina fosfato (Siglas en Inglés)
9. E = Energía
10. KE = Energía Cinética
11. V = Energía Potencial
12. Ψ, Ψ, ψ = Función de Onda
13. h = Constante de Planck
14. $\hbar$ = Constante de Planck reducida
15. r = distancia en "n" dimensiones
16. λ = Longitud de onda
17. K_b = Constante de Boltzman
18. c = Velocidad de la luz
19. ν = Frecuencia
20. $\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

21. ξ_0 = Permitividad del vacío
22. ϕ = Función de trabajo
23. m_e = Masa del Electrónica
24. Z_e = Energía Coulómbica
25. $U.A.$ = Unidades atómicas
26. eV = Electrón voltio
27. Conjunto Base = Conjunto de funciones que generan una representación inicial para comenzar los cálculos, generalmente presentan formas exponenciales, potencias o gaussianas
28. σ = Coeficiente de sustitución
29. MEF = Método de los elementos finitos
30. SE = Métodos semi empíricos
31. TFD = Teoría de Funcionales de la Densidad
32. Matriz de Hessianos = Es una matriz cuyos elementos que lo conforman no son más que las constantes de fuerza generada por una segunda derivada de la energía con respecto a la posición.
33. TOM = Teoría de Orbitales Moleculares
34. $HOMO$ = Orbital Molecular más Alto Ocupado (Siglas en Inglés)
35. $LUMO$ = Orbital Molecular más Bajo Desocupado (Siglas en Inglés)
36. FLE = Función de Localización Electrónica
37. f_k^+ = Índice de Fukui para un ataque nucleofílico en el átomo k
38. f_k^- = Índice de Fukui para un ataque electrofílico en el átomo k
39. $TZVP$ = Base tipo Pople con triple zeta en los electrones de valencia
40. $ABDB$ = Teoría ácido-base duro-bando
41. IC_{50} = Concentracion media inhibitoria
42. QM/MM = simulaciones que involucran tanto una parte clásica, como una mecano cuántica.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Resumen

La inhibición de la enzima quinurenina transferasa (KAT) II está siendo ampliamente estudiada para el desarrollo de fármacos en el tratamiento de la esquizofrenia, esta enzima se encarga de degradar el L-Triptófano llegando a ácido quinurénico (KYNA), compuesto que ha sido encontrado en cantidades anormalmente elevadas en fluido cerebro-espinal de pacientes con esquizofrenia. En los últimos años se encontró que la 3(s)-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona actuaba como un inhibidor selectivo de KAT II y que era penetrante a la barrera hematoencefálica, por lo que se ha sugerido se tome como una plantilla para su modificación y el desarrollo de una nueva generación de inhibidores de dicha enzima. La modificación de dos radicales de la molécula con aceptores y dadores de electrones fue estudiada con modelos computacionales en el contexto de la teoría funcional de la densidad (TFD). También se han calculado parámetros de reactividad y han sido comparados entre los diversos sistemas.

Palabras Clave: Quinurenina amino transferasa, KYNA, Esquizofrenia, DFT, Reactividad química.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Abstract

The inhibition of the kynurenine aminotransferase (KAT) II is being studied for the development of drugs for the treatment of schizophrenia, this enzyme is in charge of degrading L-Tryptophan to Kynurenic acid (KYNA), compound that has been found in abnormal quantities in the cerebrospinal fluid of schizophrenia patients. In the past years it have been found that 3-AMINO-1-HIDROXI-3,4-DIHIDROQUINOLIN-2(1H)-ONA [PF-04859989] acts like a brain penetrant selective inhibitor of KAT II, that is why it has been proposed as a template for its modification and the development of a new generation of this enzyme inhibitors. In order to find a more reactive molecule, that can be used for a stronger KYNA inhibition, the modification of two radicals in positions C6 and C7 of PF-04859989, with electron withdrawing and electron donating species has been studied with computational models using Density Functional Theory (DFT). Also reactivity parameters has been calculated and compared between the diverse systems, showing that the molecule with a nitro group substituted, in either of the radicals positions, increased the reactivity of the system.

Keywords: Kynurenine Aminotransferase, KYNA, Schizophrenia, DFT, Chemical Reactivity.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Objetivos

General

- Evaluar el efecto sustituyente sobre la 3-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1h)-ona, mediante el uso de la Teoría de la Reactividad Química de Parr y el empleo de la Teoría de Funcionales de la Densidad, para proponer nuevos fármacos para el tratamiento de síntomas negativos de la esquizofrenia.

Específicos

- Construir modelos en coordenadas cartesianas del 3-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1h)-ona, así como sus derivados mediante la sustitución de radicales tanto dadores de electrones como atractores de electrones según las reglas de Hammett.
- Minimizar las estructuras con el uso del programa Gaussian 09, para todos los sistemas de prueba.
- Evaluar mediante el análisis de frecuencias, si las estructuras obtenidas son mínimos globales de los sistemas en estudio.
- Calcular los índices de reactividad Global y local mediante la aproximación de diferencia finita, para cada uno de los sistemas en estudio.
- Evaluar la influencia de los sustituyentes mediante la generación de relaciones entre los coeficientes de sustitución y los índices de reactividad en todos los casos de estudio.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Hipótesis

Mediante el uso de métodos teóricos computacionales como la Teoría de Funcionales de la Densidad y la Teoría de la Reactividad Química de Parr-Pearson, es factible poder sistematizar el efecto sustituyente sobre la 3-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1h)-ona, cuando introducimos radicales en diferentes posiciones del compuesto. Correlacionando los índices de reactividad global y local con los coeficientes de sustitución.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Capítulo 1

Marco Teórico

1.1. Esquizofrenia

La esquizofrenia es una de las enfermedades mentales que más se presenta en la población, se estima que afecta cerca al 1 %, según la asociación de psiquiatría americana [1], aunque otros estudios clínicos indican que la prevalecencia es 0.4 % [2]; estadísticamente significante, no se ha encontrado una diferencia entre su distribución en diversas culturas, regiones del mundo o etnias.
Normalmente la enfermedad se presenta entre los 15 y 25 años de edad (Fig 1.1), aunque existen individuos que la pueden desarrollar a una muy temprana edad o a una edad tardía, estos casos son mucho menos frecuentes y es muy raro encontrar pacientes que desarrollen la esquizofrenia antes de los 10 años o después de los 40 años [3].

Se encuentra igual de presente en hombres que en mujeres, pero sí existe una diferencia en cuanto a su edad de incidencia, siendo para los varones a una edad menor, un promedio de 18 años, mientras que el promedio para las mujeres es de 25 años.

La enfermedad de la esquizofrenia es responsable de perturbar gravemente los aspectos sociales de los individuos; características como el aislamiento social o la depresión son consecuencias del desarrollo de la enfermedad, y en casos extremos, se puede llegar, como se presume en el 10 % de los pacientes, a fatalidad, siendo el mayor de estos casos por suicidio [4]

En cuanto a la cura, aún no existe, y es debido a que no se conoce cual es el motivo o el mecanismo exacto que produce la enfermedad. Actualmente la mayoría de los esfuerzos son evocados a la investigación para el desarrollo de drogas para el

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

tratamiento de sus síntomas, que por lo menos puedan mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Está claro que los impactos generados por esta enfermedad son devastadores en los pacientes, pero también es necesario indicar que el impacto no se limita a ellos, sino que los familiares también afrontan una serie de problemas que atentan a su calidad de vida, y en muchos casos es necesario el apoyo psicológico a estos últimos.

Por todo ésto, comentado anteriormente, la esquizofrenia representa una de las enfermedades con mayor costo para las naciones, y está presente entre las 10 enfermedades más causantes de discapacidad en los países "desarrollados". [5]

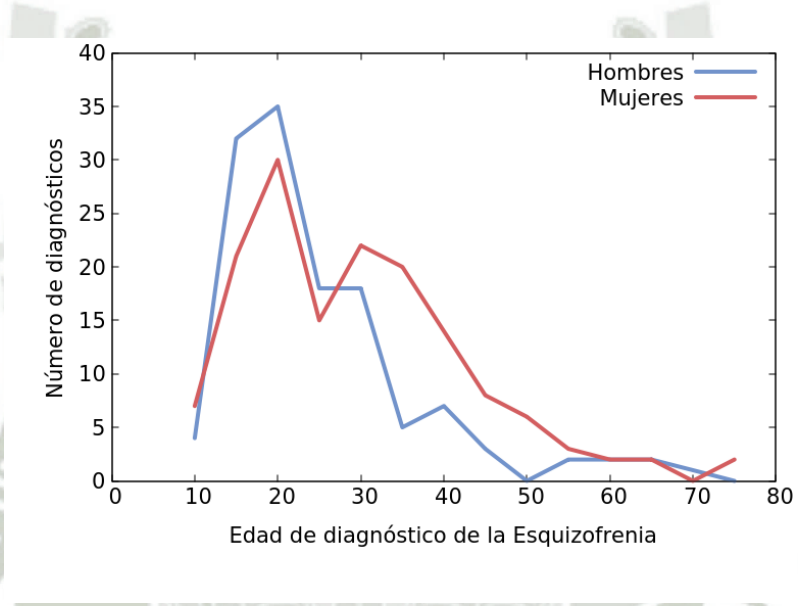


Figura 1.1: Edades en las cuales se diagnosticó la esquizofrenia en un grupo de 123 hombres y 147 mujeres en Suiza [3]

En cuanto a las características de la Esquizofrenia, podemos decir que existe un espectro grande en cuanto a cómo se presenta en los diferentes pacientes, teniendo algunos de ellos episodios psicóticos, que pueden durar semanas o hasta meses, pero con una completa remisión de los síntomas entre cada episodio; otros cuentan con síntomas continuos que varían en intensidad; quedando en el abanico de posibilidades, en un extremo el paciente que sufre de un solo episodio psicótico seguido de una recuperación total, mientras que en el otro extremo existe el paciente que siempre presenta los síntomas y que van empeorando cada vez más.

1.1.1. Etiología

Aunque la enfermedad, nosológicamente hablando, se empieza a describir desde mediados del siglo IXX, las causas exactas nos son conocidas, se consideran factores

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

ambientales [4], psicosociales y orgánicos, estos últimos implícitamente se deducen, debido a que los síntomas de la esquizofrenia pueden ser recreados por ciertas drogas, también es un hecho que por ejemplo las personas que sufren de la enfermedad tienen un desbalance en la cantidad de dopamina, ésto llevó a la formulación de la hipótesis dopaminérgica y de forma más reciente a la hipótesis glutamatérgica, que serán detalladas más adelante.

También es sugerido por muchos autores que la enfermedad debe tener un carácter poligenético y que a su vez debe estar influenciada por factores ambientales [4] Entre estas causas que son consideradas ajenas a la genética del individuo se encuentran los efectos generados por el consumo de ciertas sustancias, que son muy parecidos a ciertos síntomas de la esquizofrenia; un ejemplo lo vemos con las drogas que promueven la neurotransmisión de dopamina, generando éstas en el individuo episodios muy parecidos a la psicosis. [6]

1.1.2. Síntomas

En la enfermedad de la esquizofrenia se presentan una serie de síntomas, los cuales suelen aparecer de diversas formas en los pacientes, en cuanto a la intensidad por ejemplo existen algunos casos donde los síntomas aparecen de forma repentina y sin ningún tipo de advertencia, pero para la mayoría de los afectados es un proceso que se presenta lentamente, con síntomas sutiles y una gradual pérdida de las funciones cognitivas, hasta la aparición del primer episodio severo.

Normalmente las siguientes características son las que se presenta en la primera fase: Las personas afectadas se muestran excéntricas, sin motivación, carecen de emociones y por lo tanto tienden a la reclusión, al aislamiento, para posteriormente empezar a descuidar su apariencia; también comienzan a decir cosas que resultan peculiares para otras personas; en general presentan una indiferencia por la vida, abandonando actividades físicas o “hobbies” y disminuyendo el rendimiento en los estudios o el trabajo.

A continuación se presenta una lista 1.1 con los síntomas comúnmente reportados en los comienzos de la enfermedad y que deben ser tomados como una advertencia, aunque muchos pueden ser ligados o confundidos con los que se presentan en otras enfermedades de carácter mental, al presentarse éstos se puede sospechar de la esquizofrenia.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Tabla 1.1: Principales síntomas que sugerirían la presencia de esquizofrenia en pacientes, aunque se presentan diversamente esta lista resume los más comunes y relevantes.

Síntomas de la esquizofrenia
Aislamiento Social
Hostilidad y Recelo
Deterioro en la higiene personal
Expresiones o semblante incambiante
Imposibilidad de llorar o de expresar alegría
Risas o llantos inapropiados
Depresión
Insomnio o exceso de sueño
Declaraciones irracionales o impares
Olvido de cosas e imposibilidad de concentración
Reacciones extremas a las críticas
Extraño uso de palabras o forma de hablar

Todos éstos síntomas que se presentan son muy diversos e inclusive pueden parecer contrarios, por lo que actualmente existe un consenso para dividirlos en 2 grupos, los cuales son: Síntomas Positivos, Síntomas Negativos. [7]

Los síntomas positivos incluyen: Creer que lo que las personas está diciendo no es cierto (Diluciones); Lenguaje incorrecto, desorganizado; experimentar visiones, olores, sabores, sonidos y sensaciones que no son reales (alucinaciones)

Los síntomas negativos incluyen: Perder el interés en las actividades diarias, como el aseo, en general el cuidado personal; rechazo al contacto físico, inclusive al de familiares o amigos; ausencia de sentimientos (Apatía); incapacidad para sentir placer. [8]

1.1.3. Bases Moleculares

Como hemos mencionado anteriormente las causas de la enfermedad aún permanecen un misterio, y aunque pareciera ser que es desencadenada por múltiples factores, incluyendo la posibilidad de que sea poligenética, existen un par de teorías bastante estudiadas sobre sus bases moleculares; la primera de ellas es la conocida como la hipótesis Dopaminérgica, la cual cuenta con más de 30 años desde su formulación, siendo ésta en la que se basan la mayoría de tratamientos para sus síntomas; como veremos a continuación, ésta relata que los desencadenantes de dichos

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

síntomas son un desbalance de la concentración de Dopamina en diferentes áreas del cerebro.
La segunda hipótesis es la "recientemente" formulada Glutamatérgica, la cual no llega a contradecir los postulados de la hipótesis anterior, sino que es un acercamiento más amplio al problema.

Hipótesis Dopaminérgica

Esta hipótesis lleva más de 30 años de formulada, y se basa en el simple hecho que los pacientes con esquizofrenia cuentan con niveles anormales de dopamina en diferentes regiones del cerebro, y éstos serían los responsables de los síntomas positivos y negativos de la enfermedad.
Se ha sugerido aún de forma más específica, que los niveles anormales en la ruta mesolímbica son los responsables de los síntomas positivos, provocando las alucinaciones, escucha de voces; mientras que los desórdenes en la ruta mesocortical provocan los síntomas negativos, incluyendo a la depresión, baja motivación, etc. [9]

La teoría Dopaminérgica cobra fuerza e interés cuando aparece evidencia experimental de que muchas drogas que son antagonistas de los receptores de dopamina, al ser administradas a pacientes, tienen un efecto positivo sobre los episodios psicóticos; probablemente porque los enfermos de esquizofrenia tienen una sobre transducción de la señal dopaminérgica. [10] [11]

Por ejemplo tenemos a la reserpina, una droga que es efectiva para el tratamientos de los episodios de psicosis, se encontró capaz de bloquear la recaptación de dopamina, por lo tanto llevando a esta sustancia a su disipación [12]. En un estudio diferente se demostró que las anfetaminas elevan las cantidades de monoaminas sinápticas e inducen psicosis. [13]
Consolidando la hipótesis, en los años 70 se confirmó que toda la generación de drogas, que funcionaban como antipsicóticos, lo hacían bloqueando los receptores de dopamina. [14, 15, 16]

Estudios más específicos en los pacientes con esquizofrenia han demostrado una cantidad significativamente elevada de dopamina presináptica en el núcleo estriado del cerebro. [17, 18, 19, 20] También se encontró que la densidad de receptores de dopamina D2/D3 es entre un 10 - 20 % más elevada en dichos pacientes, independiente de si existe un tratamiento con antipsicóticos. [21, 22, 23] Se observa también que los receptores del tipo D1 permanecen inalterados en comparación con personas sanas. [21, 22]

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Por otro lado, otros estudios claman haber encontrado una reduccion de los receptores D2/D3, contrario al caso anterior, pero esta vez en áreas estriadas tales como el tálamo y el córtex del cíngulo anterior. [24, 25, 26, 27]
La transmisión de dopamina se da en el córtex prefrontal principalmente por actuación del receptor D1, y se ha encontrado que disfunciones en dicho receptor están relacionados con los síntomas negativos de la enfermedad, específicamente hablando, un déficit de ésta, es la que origina los síntomas. [28, 29, 9, 30]

Hipótesis Glutamatérgica

Una teoría más reciente a la dopaminérgica es la glutamatérgica, existe diversa evidencia que en la esquizofrenia se presenta un defecto persistente en la transmisión de glutamato que involucra a los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). [31, 32, 33, 34, 35]
Existe datos preclínicos y clínicos que sugieren una disfunción en los sistemas dopaminérgicos que es seguido de un malfuncionamiento de los Receptores NMDA, también es conocido que la dopamina tiene un efecto modulatorio en el desempeño del glutamato.
La idea de que la esquizofrenia es causada por una lesión persistente en la transmisión del glutamato mediante los receptores NMDA es mantenida por la evidencia que existe en experimentos donde se han usado antagonistas y agonistas de dichos receptores. [32, 33, 34, 35, 36]
Fenil-ciclidina (PCP) y ketamina son ambos inhibidores de los receptores NMDA, siendo antagonistas no competitivos, y al ser administrados tanto a pacientes con esquizofrenia como a personas saludables crean los síntomas negativos de la enfermedad [37, 38] Por otro lado también se experimentó con agonistas específicos como los son la glicina, [39, 40, 41] la D-cicloserina [42, 43, 44] y la D-serina [45] que al ser administrados junto con los fármacos usados en la terapia demostraron tener un pequeño desempeño mayor en eliminar los síntomas de la esquizofrenia. [46]

También es interesante el hecho que en estudios con animales a los cuales se le administrada antagonistas del receptor NMDA por un periodo de tiempo largo la disrupción de la transmisión de este receptor llevaba a cambios en la transmisión de dopamina de forma muy parecida como ocurre con la enfermedad de la esquizofrenia. [35] Por lo tanto podría ser que las anormalidades del camino de la dopamina tanto como el déficit de ésta en el córtex y la hiperactividad en el subcortex estén relacionadas con una persistente alteración del normal funcionamiento del receptor NMDA.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

1.1.4. Tratamiento

Antiguamente la esquizofrenia se trataba de forma somática con poco éxito mediante el uso de reserpina, también con el tratamiento electroconvulsivo, pero luego en la década del 50 se introdujo la clorpromazina, que marca el comienzo del tratamiento moderno. Con el paso del tiempo se han introducido unos 4 fármacos más que son los considerados antipsicóticos.

El desarrollado de las drogas antipsicóticas ha sido por muchos años influenciado por la teoría dopaminérgica, debido a que numerosos estudios hechos *"in vivo"* con éstas drogas demuestran que en dosis clínicas se bloquean los receptores D2 en el estriado. [47]

Pero también se ha visto que en diversos pacientes no hay mayor mejora a pesar del gran bloqueo a D2. [48, 49, 50]

A partir de 1990 los pacientes se ven beneficiados por los avances en el diagnóstico, una mejor administración de las dosis y la introducción de fármacos donde los tradicionales fallaban. Éstos antipsicóticos también fueron clave para los avances sobre el entendimiento de la etiología, que junto con tecnologías de imagen cerebral han proporcionado claves para la comprensión de la enfermedad.

Se creía anteriormente que la respuesta de los antipsicóticos demoraba entre 2 a 3 semanas una vez empezado el tratamiento [51] pero no existe mayor evidencia para ésta teoría, la verdad es que las drogas parecen actuar bastante más temprano [52] y la acción es sobre los receptores D2 del estriado [53] que empieza tan pronto como a las 48 horas de iniciado el tratamiento, pero sus efectos perduran por las siguientes 2 semanas. [54]

Es necesario recalcar, que como todos estas sustancias son antagonistas de de los receptores dopaminérgicos, también afectan al sistema extrapiramidal, por lo que, entres sus efectos secundarios, el sistema motriz se ve afectado.

Clorpromazina

La clorpromazina (Fig. 1.2) es un antipsicótico que fue en principio desarrollado como un antihistamínico, pero al administrarse se vió que tenía propiedades sedantes, aunque curiosamente calmaba sin que los pacientes perdieran la conciencia, por lo que se sugirió el uso para el tratamiento de desórdenes mentales.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

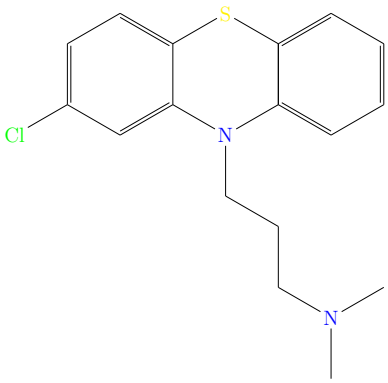


Figura 1.2: Clorpromazina

Como el resto de antipsicóticos, la clorpromazina al parecer actúa sobre la ruta dopaminérgica, siendo entonces congruente con la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia.

Haloperidol

El Haloperidol (Fig. 1.3) es considerado un antipsicótico convencional, de la familia de las butirofenonas, y funciona de igual forma que la mayoría de antipsicóticos, bloqueando los receptores de dopamina en el cerebro.

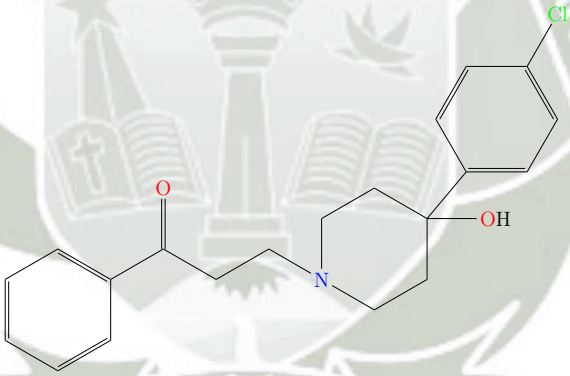


Figura 1.3: Haloperidol

Clozapina

Ésta droga (Fig. 1.4) pasó los exámenes clínicos en los 70 y demostró una equivalente acción en comparación con los antipsicóticos de la época, pero tenía una ventaja, sus efectos extrapiramidales (EPS) eran menores, aunque existe riesgo de agranulocitosis, que es una disminución del número de neutrófilos, se presume que un 0.8 % acumulativo tras un año de tratamiento. [55] Ésto retrasó un poco su expansión hasta que se demostró ser superior en aquellos pacientes que no podían ser tratados con la terapia tradicional.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

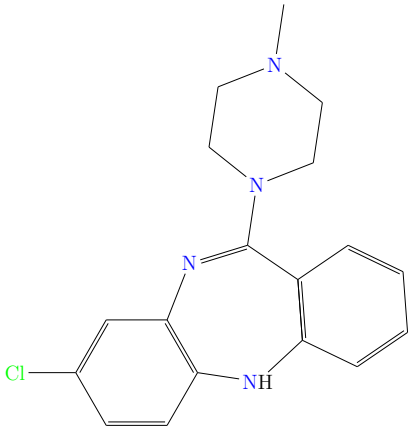


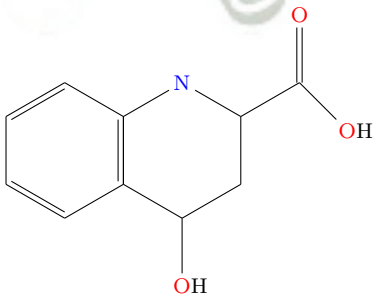
Figura 1.4: Clozapina

Tres pruebas han mostrado un incremento de 30 % en tratamientos de 6 semanas y hasta de 54 % en tratamientos de 6 meses en comparación con los tradicionales antipsicóticos como la clorpromazina y el Haloperidol. [56, 57, 58] Aunque en general la Clozapina no es recomendada como primera opción, debido a que causa la agranulocitosis y es de elevado costo, en casos donde los pacientes han sido ya sometidos a dos clases diferentes de antipsicóticos por 6 semanas cada uno, se puede ofrecer como alternativa.
También éste fármaco resulta especialmente útil cuando se trata de reducir un comportamiento hostil y agresivo. [59]

1.2. Ácido Quinurénico (KYNA)

El ácido quinurénico fue descubierto en 1853 por el alemán Justus von Liebig en la orina de perro, por lo que al parecer es motivo de su nombre. [60] Es un producto del metabolismo del L-triptófano

1.2.1. Estructura



KYNA

Figura 1.5: Fórmula: C10H7NO3 | Masa molar: 189,1675 g/mol

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

1.2.2. Síntesis Biológica

El ácido quinurénico (KYNA) es producto del metabolismo del L-triptófano, alrededor del 95 % de éste último se convierte en KYNA [61], siguiendo lo que se conoce como el camino de la quinurenina, que contiene dos pasos importantes.
Primero es la transformación del L-triptófano en quinurenina, que empieza por el anclaje de su anillo indol resultando en la formación de la N-formil quinurenina, reacción mediada por las enzimas indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO).
IDO necesita de superóxido u oxígeno, pereo la preferencia por el superóxido le da a la enzima características de antioxidante. [62, 63]
El sistema inmunológico juega un papel muy importante en la regulación de la actividad de IDO, ya que este es inducido por lipopolisacáridos $IFN-\gamma$, $TNF-\alpha$ y $IFN-\alpha$ junto con otros compuestos relacionados inmunológicamente. [64]
TDO es la principal enzima metabolizadora del triptófano en el hígado, ella selectivamente metaboliza al L-triptófano usando oxígeno en su ciclo catalítico. La actividad de TDO es inhibida competitivamente y en concentraciones milimolares por algunos compuestos análogos al triptófano y la 3-OH-KYN *"in vitro"* [65]. También varios compuestos análogos a la 3-piridil vinil reportan tener una actividad selectiva de inhibición, en estudios *"in vitro"* e *"in vivo"*. [66, 67, 68]
Quinurenina formamidasa (AFMID) es la enzima que entra a continuación convirtiendo la N-formilquinurenina en L-quinurenina (KYN). [69, 70]Ésta enzima también es capaz de procesar otras amidas y ésteres. [69]En ratones esta enzima está presente en casi todos los tejidos, pero su actividad es mayor en los riñones y el hígado. [71]
La actividad de AFMID es modificada por organofosfatos presentes en los insecticidas, estos compuestos inhiben a la enzima cuando se unen a un residuo de serina en el sitio activo. El efecto del compuesto diazinon en el camino de la quinurenina ha sido el mejor estudiado y se observó que era capaz de incrementar los niveles de N-formilquinurenina mientras quinurenina disminuía en los hígados de ratones *"in vivo"*. [72, 73]

El segundo paso en la vía de la quinurenina es la transformación de la L-quinurenina (KYN), ésta es transportada atravesando la barrera hematoencefálica por un transportador de aminoácidos [74] y es convertida dependiendo de la disponibilidad de enzimas en 3-OH-KYN, QUIN o el ácido quinurénico (KYNA). KYN es entonces metabolizado pudiendo tomar dos vías Principalmente, es convertida en el ácido quinurénico (KYNA) gracias a la acción de una serie de enzimas quinurenina aminotransferasas (KAT) o puede ser metabolizada a ácido quinolénico (QUIN) por la conversión de de sus intermediarios 3-OH-KYN y ácido antranílico (AA) por la

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

quinurenina 3-hidroxilasa (KMO) y la quinureninasa (KYNase) respectivamente. 3-OH-KYN es luego transportada a las neuronas por los transportadores neutros dependientes de Na^+ de aminoácidos, bajo éste concepto las diferentes vulnerabilidades de las regiones del cerebro, primero el córtex, seguido por el estriado, hipocampo, cerebelo, pueden ser explicadas por la disponibilidad de estos transportadores en dichas regiones. [75] Finalmente la quinurenina (KYN) puede ser transformada siguiendo una transaminación en ácido quinurénico mediante la acción de una familia de enzimas llamadas quinurenina aminotransferasas (KAT) que son homodímeros con dos sitios catalíticos, también es dependiente del piridoxal fosfato (PLF).

1.2.3. Rol en la Esquizofrenia

El ácido quinurénico tiene varias funciones fisiológicas, se ha demostrado que es antagonista del receptor NMDA [76, 77]del receptor alfa 7 nicotínico [78] y también es agosnista del receptor AH [79] La interacción más investigada es con el receptor NMDA, ya que existen experimentos con diversos antagonistas de éste receptor como fenilciclidina (PCP) y ketamina que al ser administrados a voluntarios saludables recrea los síntomas positivos y negativos tanto como disfunciones cognitivas.

1.2.4. Acción Sobre Receptores Neuronales

Receptores $\alpha - 7$ Nicotínico

Los receptores $\alpha - 7$ nicotínicos se encuentran muy distribuidos en el cerebro de los mamíferos [80] y son homodímeros, también existen especies heterodímeros que combinan subunidades $\alpha - 7$ y $\alpha - 8$, pero no es el caso específico de los receptores mencionados en éste estudio y no son comúnmente encontrados en mamíferos. [81] La activación de estos receptores $\alpha - 7$ Nicotínicos en las interneuronas puede resultar en inhibición o desinhibición en las principales neuronas piramidales en el córtex [82] y en el hipocampo. [83]
Estos receptores son excitados principalmente por el mecanismo que incrementa la permeabilidad del ión Ca^{2+} en el canal central de cationes. La activación se da al unirse con antagonistas nicotínicos como lo son la nicotina, epibatidina, colina, y el dimetilfenilpiperazinio.Por otro lado algunos antagonistas conocidos son la mecamilina, memantina y α-bungarotoxin, también tiene acción antagonista y más relevante para éste estudio el ácido quinurénico (KYNA). [78] En el hipocampo se ha visto que la sincronización de los ligandos colinérgicos actuando sobre el receptor $\alpha - 7$ Nicotínico resulta en la promoción de la potenciación a largo plazo (LTP) [84, 85]

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Una buena prueba que relaciona la disfunción de estos receptores con la esquizofrenia es que en pacientes con la enfermedad se ha encontrado en el sistema nervioso central (CNS) un reducido número de éstos y una función subóptima. [86] Igual es bueno mencionar que los pacientes con esta enfermedad suele ser dependientes de la nicotina, por lo que algunos de sus síntomas podrían verse beneficiados con el consumo de nicotina. [87, 88]

Receptores AH

El receptor aril hidrocarburo (AHR) es una proteína que funciona como factor de transcripción y que es activada por ligando, está involucrado en la regulación de respuestas biológicas a los hidrocarburos aromáticos planares.

Receptores NMDA

Dentro de los receptores de glutamato existen dos tipos, aquellos que son metabotrópicos que son receptores unidos a proteínas G y los ionotrópicos que son receptores activados por ligandos que funcionan como canales de iones.

Dentro de los ionotrópicos, está el receptor NMDA (Fig. 1.6), son receptores heterodímeros que a parte de ser activado por el glutamato, en la subunidad NR2, necesita también de la unión de una glicina, en la subunidad NR1, para activarse y dejar libre el flujo de iones positivos hacia adentro de la membrana celular. [89]El flujo de Ca^{2+} a través del receptor originan una cascada de transducción que lleva a la modulación de la intensidad sinápticas. [90]

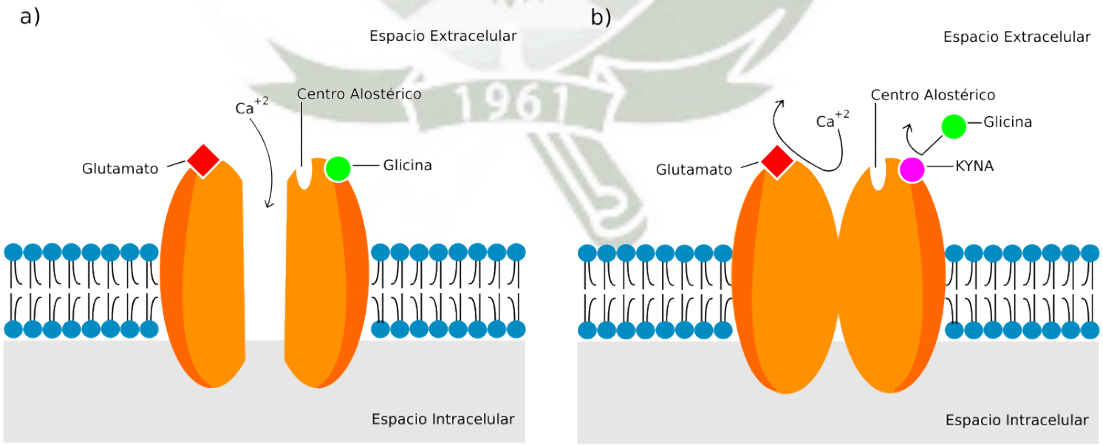


Figura 1.6: Representación del receptor NMDA, a) Se puede observar que para que el receptor permita el ingreso de iones de Calcio, este debe estar unido tanto con el glutamato como con la glicina b) En este caso, el lugar de unión de la glicina ha sido ocupado por KYNA, lo que resulta en un antagonismo, inactivando el receptor y por consiguiente, impidiendo la entrada de iones Calcio al interior de la célula

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Se ha encontrado que anormalidades con los receptores NMDA están relacionados a diversas enfermedades entre ellas la esquizofrenia. [91, 92]
Si bien el ácido quinurénico (KYNA) es una sustancia endógena se presenta en concentraciones anormalmente altas en pacientes con diversas enfermedades mentales incluyendo la esquizofrenia. [93]En estas situaciones los incrementados niveles están asociados a confusión y síntomas de psicosis. KYNA es un antagonista del sitio de la glicina en el receptor NMDA. [94]

1.3. Quinurenina Aminotransferasa (KAT)

La enzima quinurenina aminotransferasa (KAT) es la responsable de convertir al intermediario de la degradación del L-triptófano en el ácido quinurénico, ésta enzima necesita para su acción al cofactor piridoxal fosfato (PLF).

1.3.1. Estructura y Tipos

KAT es un homodímero, quiere decir que está formada por dos macromoléculas que son iguales,y tiene dos sitios catalíticos. Se han encontrado 4 KAT's diferentes que están presentes en cerebros de mamíferos, conocidas como KAT I (glutamina transaminasa), KAT II (amino transferasa)(Fig. 1.7), KAT III (conjugado cisteína betaliasa) 2 y KAT IV (glutamica oxaloacética transaminasa). [95] Siendo la más estudiada y relevante en los estudios para el tratamiento de la esquizofrenia la KAT II. [96]

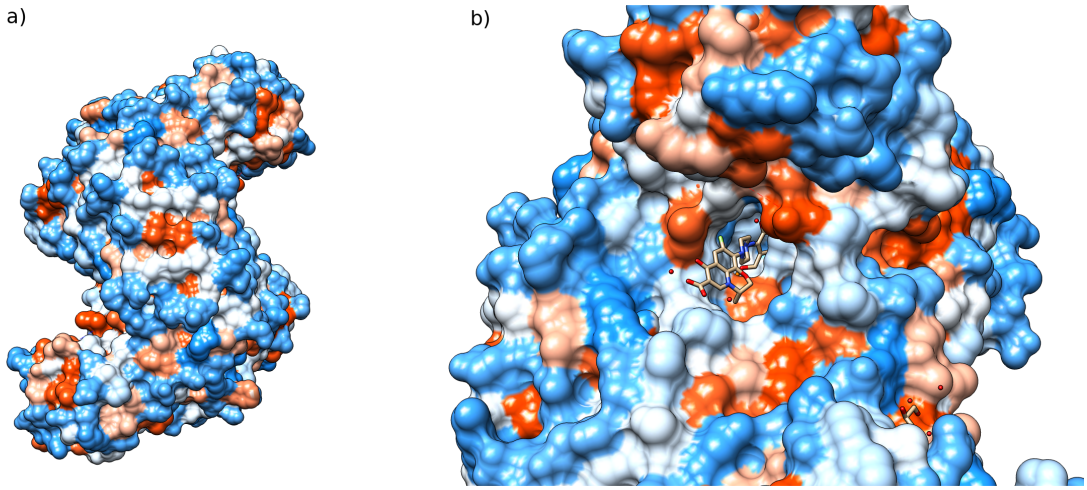


Figura 1.7: Estructura cristalina de la quinurenina amino transferasa II a 1.83 A.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

1.3.2. Acción sobre KYNA

Cómo ya se había mencionado, la enzima KAT necesita de una coenzima, que es el piridoxal fosfato (PLF)
La reacción comienza cuando el PLF se une a un residuo de lisina en el sitio activo mediante un enlace aldimina, luego cuando llega la quinurenina (KYN) éste enlace anteriormente formado se rompe uniéndose la coenzima al grupo α-amino terminal del sustrato. Éste grupo α-amino terminal es transferido a la coenzima dejando como producto enzimático a un α-cetoácido. Posteriormente el anillo del α-ceto ácido es espontáneamente cerrado quedando así el ácido quinurénico (KYNA).
El piridoxal fosfato (PLF) es finalmente regenerado de piridoxamina fosfato (PMP) transfiriendo el grupo amino al α-ceto ácido. [97]

1.4. Inhibidores de KAT II

La mayoría de estudios apuntan al tratamiento sobre la quinurenina aminotransferasa II (KAT II), por lo tanto los mayores esfuerzos se centran en encontrar inhibidores de ésta enzima que sean selectivos y no afecten a los otros tipos de KAT (I,III,IV) No sólo eso, el inhibidor tiene que no interactuar con otros sustratos.

También debe tener propiedades farmacológicas para que su desarrollo sea viable como una droga para poder ser administrada a los pacientes con esquizofrenia, esto incluye una serie de propiedades, desde la lipofilicidad hasta el bajo peso molecular para que se pueda atravesar la barrera hematoencefálica, entre otros.

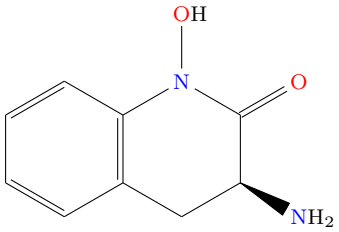
1.4.1. pf-04859989

El compuesto 3-AMINO-1-HIDROXI-3,4-DIHIDROQUINOLIN-2(1H)-ONA (Fig.1.8) fue desarrollado por el laboratorio Pfizer, en su catálogo aparece como el compuesto pf-04859989 y ha sido usado en diversos experimentos debido a su acción inhibitoria de la KAT II. Gracias a la estructura obtenida mediante rayos X, se ha podido determinar que éste compuesto forma un enlace covalente con el cofactor de la enzima KAT II, el PLF, reacción que es suficiente para inhibir irreversiblemente a dicha enzima, pero al no formar un enlace covalente con KAT II se evita el riesgo de desarrollar una reacción inmunotóxica mediada por haptenos. Hay por lo menos dos estudios que indican que los mejores lugares para realizar sustitución de radicales y ampliar la potencia de inhibición de la molécula se encuentran en la posición meta y para del anillo bencénico. [96, 98]

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA



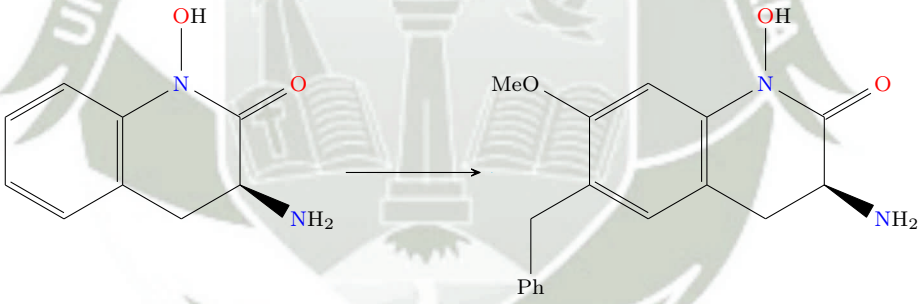
PF-01

Figura 1.8: 3(S)-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

1.4.2. Derivados de pf-04859989

El compuesto catalogado por pfizer con el código pf-04859989 es prometedor, por lo que está considerado una buena plantilla para ser modificado mediante la sustitución de alguno de sus radicales y de ésta forma obtener una mayor capacidad inhibitoria.

Las posiciones de los carbonos meta y para del anillo bencénico parecen ser las ideales para la sustitución. Tenemos por ejemplo el compuesto donde la posición del Carbono meta ha sido reemplazada por un radical Bencilo y la posición del carbono para por un radical metoxi.



a: $IC_{50} : 23nM$ b: $IC_{50} : 37nM$

Figura 1.9: a)3(S)-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona b)Compuesto resultado de la sustitución en posición 6 y posición 7 por un radical Bencilo y un Metoxi respectivamente. Se enseñan los valores de concentración media inhibitoria.

1.5. Química Computacional

1.5.1. introducción

La química desde sus orígenes ha tenido su parte teórica, en la cual los científicos han estado realizando cálculos, pero el término de "Química Computacional" refiere exactamente a un proceso que es producto de la era digital. Si nos ponemos a analizar todo fenómeno natural, nos damos cuenta que éstos parecen estar gobernados por

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

leyes que pueden ser descritas con modelos matemáticos, y aunque no conocemos la forma exacta de estos modelos, mientras más se avanza en la ciencia y la tecnología, más acertados son. En el caso de la química, al ser ésta regida por las partículas subatómicos, principalmente los electrones, los cálculos necesarios establecidos por los modelos son demasiado complicados, por lo que la química computacional recién es factible de ser usada con la aparición de las computadoras, capaces de hacer tareas repetitivas y a gran velocidad;

1.5.2. Mecánica Cuántica

Radiación del cuerpo negro

A finales del siglo 19, los científicos se encontraban ante un problema, el dominado problema de la radiación del cuerpo negro -que es un cuerpo que emite o absorbe energía de forma ideal [99]- ya que cuando se usaban las ecuaciones que definían el comportamiento de la radiación electromagnética de la época, basadas principalmente en la mecánica newtoniana [100] (Ec.1.1), se encontraba que las predicciones realizadas por éstas, no coincidían con los datos experimentales. A este caso específico se le denominó la "Catástrofe del Ultravioleta" [101], ya que era que al acercarse a esta área, las energías predichas por los cálculos se disparaban a valores que tendían al infinito.

Max planck a comienzos del siglo 20, modificó la ecuación clásica del comportamiento de la luz (Ec.1.1),asumiendo que la energía de ésta, no se encontraba de forma continua sino que estaba cuantificada(Ec. 1.2), de esta manera, cuando la frecuencia se eleva, la intensidad de la luz también crecerá, pero luego la sección de ésta que está en el término inferior precedida de un exponencial tomará mayor valor, lo que generará que la intensidad empiece a disminuir, retratando con mucha exactitud el comportamiento detectado experimentalmente cuando $h = 6{,}626 \cdot 10^{-34}\ J \cdot s$ (Fig. 1.10).

$$\rho_{\nu(T)} = \frac{8\pi K_b T}{c^3}\nu^2 \tag{1.1}$$

$$\rho_{\nu(T)} = \frac{8\pi h}{c^3}\left(\frac{\nu^3}{exp(\frac{h\nu}{K_b T}) - 1}\right) \tag{1.2}$$

De esta manera quedaría definido por Planck, que la energía que podía tomar la luz, estaba de alguna forma cuantizada, en múltiplos de su constante h.

$$E = h\nu \tag{1.3}$$

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

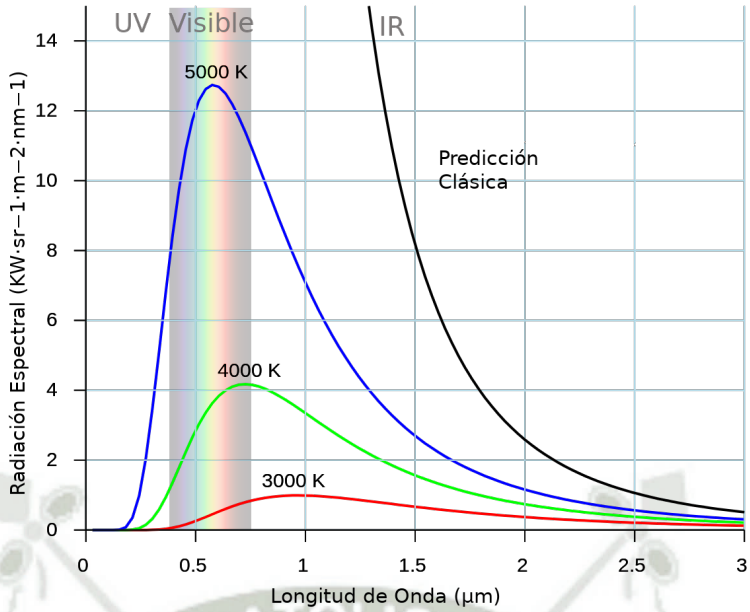


Figura 1.10: Comparación del comportamiento clásico vs el comportamiento propuesto por Planck de la luz a una temperatura de 5000k, 4000K y 300K, las curvas de colores son las predichas por Plack, las cuales describen los experimentos prácticos.

El efecto fotoeléctrico

Otro experimento que resultaba difícil de explicar con las teorías clásicas, era el del efecto fotoeléctrico, el cual consistía en que una placa de metal era sometida a radiación electromagnética, como por ejemplo luz ultravioleta; al hacerlo se observaba que de ella se desprendía una corriente eléctrica, el problema era, que una vez más, los datos experimentales no concordaban con las predicciones clásicas, según esta última mecánica, la energía cinética del electrón estaba vinculada proporcionalmente con la intensidad de la luz, sin embargo si bien una intensidad de luz mayor arrancaba más electrones de la placa de metal, éstos electrones no tenían una energía cinética mayor [102], también se observaba que si la luz irradiada a la placa era de una menor frecuencia, así su intensidad sea muy alta, los electrones no eran liberados del metal [103]; caso contrario sucedía cuando se bombardeaba al metal con una baja intensidad pero de una luz de alta frecuencia, en este caso si se observaba el flujo de electrones. Einstein explicó este fenómeno basándose en la idea de cuantificación de la energía de planck, y sugirió que los electrones para ser arrancados de la placa de metal tenían que ser golpeados por la cantidad suficiente de energía, cantidad que hoy se conoce como la función de trabajo (ϕ), y la energía sobrante se traduciría en la energía cinética del electrón (KE) (Ec. 1.4), de esta manera Einstein se da cuenta que la luz por más de que es una onda, debe tener un comportamiento corpuscular, a este "cuanto de luz" se le denominó fotón.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

$$KE = h\nu - h\nu_0 \qquad h\nu_0 = \phi \tag{1.4}$$

Modelo de Bohr

Con los avances anteriormente descritos en el entendimiento de la naturaleza atómica, Niels Borh tenía lo necesario para plantear un nuevo modelo (Fig. 1.11), considerando que el electrón "orbitaba" el núcleo y era atraído por una fuerza eléctrica (Fuerza Coulómbica) a la vez era repelido por la fuerza centrífuga, planteó que estas dos fuerzas debían estar en equilibrio (Ec.1.5) para que el electrón estuviera en una órbita regular.

$$\frac{e^2}{4\pi\xi_0 r^2} = \frac{m_e v^2}{r} \tag{1.5}$$

encontrándose con dos variables, la velocidad del electrón (v) y el radio (r), por lo que para llegar a una solución, asumió que al igual que las conclusiones obtenidas por Planck y Einstein, el momento angular (l) estaba cuantificado [104]. Con esta nueva relación (Ec.1.6) pudo deshacerse del término de la velocidad y despejar el radio, obteniéndose lo que se conoce como el radio de Bohr (Ec. 1.7), que es igual a $5{,}29 \cdot 10^{-11} m$.

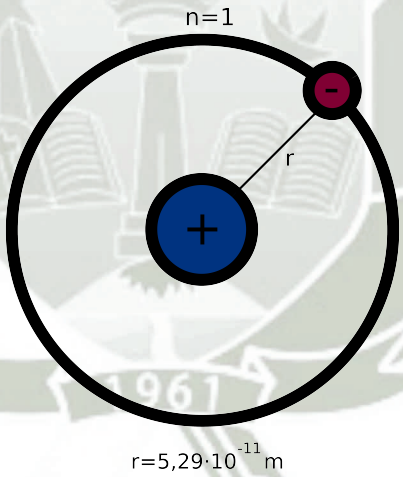


Figura 1.11: Representación del modelo de Bohr para un átomo de hidrógeno, en el cual el electrón, con carga negativa, órbita al núcleo, con carga positiva, y se mantiene a una distancia siempre constante (n=1), conocida como el radio de Bohr, a menos que esta última partícula sea excitada a un nivel superior (n=2,3,4, ...), los cuales también están a una determinada distancia.

$$l = m_e v r = n\hbar \tag{1.6}$$

$$r = \frac{4\pi\xi_0 \hbar^2 n^2}{m_e e^2} \tag{1.7}$$

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Naturaleza del electrón

Contagiado por las ideas de Einstein, unos años después, el francés De Broglie, sugirió que, si se podía considerar a la luz con una naturaleza corpuscular, se podría hacer lo contrario con las partículas [105], y por ejemplo tratar al electrón como si fuera una onda.

Así entonces De Broglie considera al electrón como una onda alrededor del núcleo del átomo [106] y se da cuenta que para que pueda existir sin interferir consigo misma, su longitud de onda debería ser múltiplo de un número entero, para de esta manera no superponerse (Ec.1.8), una vez más salta la luz la naturaleza cuantificada del universo.

$$2\pi r = n\lambda \tag{1.8}$$

La ecuación de Schrödinger

Fue Ernest Schrödinger quien propuso entonces que las partículas se podían describir con una ecuación de carácter ondulatorio [107], y basándose en la ecuación clásica de ondas (Ec.1.9) introdujo los conceptos de la cuantificación de la energía, para de esta manera tener una ecuación que era capaz de predecir el comportamiento de los átomos de hidrógeno con gran precisión, si bien es posible calcular con parámetros reales, por ejemplo un átomo de hidrógeno que se encuentra ubicado en el espacio de tres dimensiones y su evolución en el tiempo, la forma más sencilla de encontrar y calcular la función de onda, es un sistema en el cual consideramos una sola partícula, que se encuentra encerrada en una distancia comprendida o mejor dicho delimitada por un potencial externo infinito, a este modelo, al ser el más sencillo que puede ser resuelto con la ecuación de schrodinger, se le conoce como "la partícula en una caja", al tratarse de un sistema en una sola dimensión, no dependiente del tiempo y que al ser la energía potencial infinita en los extremos de la caja pero cero en el interior, el término de esta última desaparece (Ec. 1.10).

$$\frac{\partial^2 u(x,t)}{\partial x^2} = \frac{1}{v^2}\frac{\partial^2 u(x,t)}{\partial t^2} \tag{1.9}$$

$$-\frac{\hbar^2}{2m}\frac{\partial^2 \psi(x)}{\partial x^2} = E\psi(x) \tag{1.10}$$

Observamos Entonces que la ecuación es de segundo orden y de tipo diferencial, al resolver lo podemos encontrar una función, la cual es conocida como la función de onda (ψ)(Ec.1.11).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

$$\psi(x) = Acos\left(\sqrt{\frac{2m}{\hbar}}x\right) + Bsin\left(\sqrt{\frac{2m}{\hbar}}x\right) \tag{1.11}$$

Sí conocemos la ecuación de schrodinger que describe con tal exactitud sistemas común del átomo de hidrógeno porque no es posible aplicarlo a sistemas más grandes, el problema radica en que cuando tenemos dos partículas, ellas pueden interferir entre sí, por lo tanto el problema se hace muchísimo más grande, incluyendo fuerzas de interacción, de correlación o la exclusión de pauli, así como entrelazamiento cuántico revisar las ideas Lamentablemente entonces, el analizar con exactitud un sistema de "n partículas" en el cual todas las partículas interactúan entre sí es aún computacionalmente imposible, por lo tanto, sólo se puede recurrir a calcular dichos sistemas mediante el uso de aproximaciones, a continuación revisaremos solamente las aproximaciones que corresponde al método utilizado en los cálculos de esta investigación.

1.5.3. Métodos de estructura electrónica

Aproximación de Born-Oppenheimer

La primera aproximación y la más sencilla, puede ser considerar a los núcleos de los átomos como estáticos, debido a que su movimiento es muy pequeño en comparación al de los electrones, siendo la masa de éstos muy mayor a la de los electrones, quienes por lo tanto responden de manera casi inmediata a los cambios nucleares. Así, la ecuación de Schrödinger puede ser separada en dos partes, una que se encargue de los núcleos, y otra para los electrones; a la vez, el término que corresponde a la energía cinética de los núcleos es despreciado y la fuerza de repulsión entre estos se considera constante.

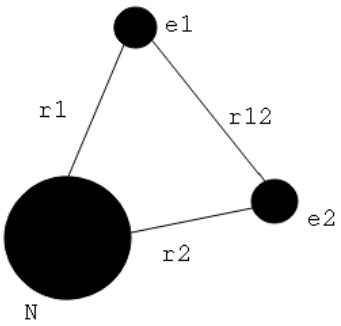


Figura 1.12: disposición espacial del núcleo y los electrones en un átomo de Helio

Si por ejemplo queremos calcular la energía para un átomo de Helio, donde con-

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

sideramos que los electrones están en la posición 1 (r1) y posición 2 (r2) (Fig. 1.12), podríamos reducir la ecuación de schrödinger a contar sólo con: los dos términos de energía cinética de los dos electrones, los dos términos de atracción electrostática entre los dos electrones y por último, un término de repulsión electrostática entre los electrones (Ec. 1.12).

$$\hat{H} = \frac{-\hbar^2}{2m_e}(\nabla_1^2) + \frac{-\hbar^2}{2m_e}(\nabla_2^2) - \frac{Ze^2}{4\pi\xi_0}\left(\frac{1}{r_1}\right) - \frac{Ze^2}{4\pi\xi_0}\left(\frac{1}{r_2}\right) + \frac{1}{4\pi\xi_0}\left(\frac{1}{r_{12}}\right) \tag{1.12}$$

Para sistemas más grandes simplemente se podría generalizar de la siguiente forma (Ec. 1.13), considerando también que las fuerzas de atracción electrostáticas son la energía potencial (V)

$$\hat{H} = -\sum\left[\frac{\hbar}{2m_e}\nabla_i^2 + V_i\right] + \frac{1}{4\pi\xi_0}\sum\left[\frac{1}{r_{ij}}\right] \tag{1.13}$$

Aproximación de Hartree-Fock

Quizás la parte más difícil de calcular del sistema es la interacción que tiene los electrones entre sí, otra aproximación para solucionar ésto, fué hecha por Hartree, quien consideró que las funciones de onda de cada electrón se podrían simplemente multiplicar entre sí, teniendo en cuenta una fuerza de repulsión promedio, el problema es que esta idea viola por completo con el principio de exclusión de pauli, ya que dos funciones de onda simétricas podrían ser multiplicados entre sí dando un valor, pero se sabe qué dos partículas, o mejor dicho fermiones, no pueden tener los cuatro números cuánticos iguales, este problema fue señalado por Fock y Slater de forma independiente, para posteriormente respetar la expansión de Pauli mediante el uso de determinantes de slater (Ec.1.14), así cumpliéndose el principio de antisimétrica. Lo que sucede con este arreglo matemático es que si una función de onda es multiplicada por otra función de onda simétrica, su producto es igual a cero, por lo tanto éste no afectaría en la energía del sistema.

$$\Psi \approx \Psi_{HF} = \frac{1}{\sqrt{N!}}\begin{bmatrix} \psi_1(\overrightarrow{x_1}) & \psi_2(\overrightarrow{x_1}) & \psi_3(\overrightarrow{x_1}) & \dots & \psi_N(\overrightarrow{x_1}) \\ \psi_1(\overrightarrow{x_2}) & \psi_2(\overrightarrow{x_2}) & \psi_3(\overrightarrow{x_2}) & \dots & \psi_N(\overrightarrow{x_2}) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \psi_1(\overrightarrow{x_N}) & \psi_2(\overrightarrow{x_N}) & \psi_3(\overrightarrow{x_N}) & \dots & \psi_N(\overrightarrow{x_N}) \end{bmatrix} \tag{1.14}$$

1.5.4. Teoría Funcional de la Densidad

introducción

La teoría funcional de la densidad es un gran avance para la química computacio-

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

nal, gracias a ella se simplifican los cálculos para hallar la energía de un sistema; a diferencia de los métodos tradicionales, en los cuales la energía se obtiene por el cálculo de la función de onda, en la TFD se utiliza la densidad electrónica (ρ). Cuando se usa la función de onda (ψ), es necesario realizar cálculos que consideren tres variables por cada partícula, las 3 variables espaciales que definan la posición de cada una de ellas en el espacio; teniendo en total 3N variables. En cambio a trabajar con (ρ) simplemente reduce el problema a 3 variables, las 3 variables espaciales que definan la posición en el espacio de la densidad en si.

Teorema de Hohemberg y kohn

La siguiente aproximación es quizás la más importante de los últimos tiempos para el desarrollo de la teoría funcional de la densidad. Fueron Hohemberg y Kohn, los que se dieron cuenta que la densidad electrónica está estrechamente relacionada con el potencial externo [108], por lo que entonces se podría describir la energía basándonos en ella (Ec. 1.15), quedando los términos de la energía cinética y de interacción electrón-electrón definidos por la funcional $F_{[\rho]}$, conocida como la funcional universal.

$$E_{[\rho]} = F_{[\rho]} + \int dr\rho(r)v(r) \tag{1.15}$$

1.5.5. Modelo Computacional

Para el cálculo de las estructuras es necesario usar un modelo matemático, este es denominado normalmente como método de los elementos finitos (MEF) y podríamos separarlo en lo que es denominado el **Modelo Teórico** y el **Set de Bases**. Mediante el uso de matrices, este método "corta" el espacio de N-Dimensiones en sistemas más pequeños que pueden ser descritos por ecuaciones lineales, ecuaciones que pueden ser resueltas todas una vez que una de ellas haya sido satisfecha. Entonces para iniciar el cálculo uno debe "adivinar" la solución para después resolver todas las ecuaciones; una vez que se han completado todas, la primera suposición se cambia y se repite todas las operaciones nuevamente. Éste proceso se repite hasta que los nuevos resultados coincidan con los resultados obtenidos por los cálculos anteriores, a esto se le denomina "Convergencia".

La primera suposición suele estar bastante lejos del valor real por lo que normalmente se necesitan de varios de miles de cálculos, por eso es muy importante la la selección de las bases por ejemplo, ya que ellas determinan entre otros parámetros la calidad de las suposiciones, mientras que el modelo teórico tiene influencia en el tipo de cálculos que las matrices van a completar.

Aunque se encuentre la buscada convergencia en los cálculos ésto no quiere decir que

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

se ha encontrado el punto donde el sistema está minimizado, es muy probable que lo encontrado no sea más que un "punto de ensilladura" en la superficie de energía potencial. Como el programa no puede estar consciente de ésto es cuestión de la habilidad del operador y de las comprobaciones que se hagan de la estabilidad, ésto se puede lograr perturbando el sistema estable y recalculando el mínimo, si obtenemos el mismo resultados podemos estar seguros de haber encontrado la energía correspondiente al mínimo.

A continuación veremos un ejemplo de la estructura con la cual se ingresan los datos al programa para que éste sea capaz de realizar los cálculos. Lo principal es proporcionar las coordenadas cartesianas tal y como se vió en el primer punto de éste capítulo, pero éstas deben estar antecedidas por una serie de comandos que indiquen al programa los cálculos a realizar.

```
#CAM-B3LYP/TZVP Freq
Agua
0 1
O   -5.79351   3.41211   0.00278
H   -4.82551   3.36618   -0.00367
H   -6.07246   2.49300   -0.12617
```

Éste es un ejemplo sencillo donde se usan el mínimo de comandos necesarios, pero se pueden especificar muchos más para dar órdenes específicas al programa, como la cantidad de procesadores o la memoria RAM que el sistema puede usar a su disposición.
La primera línea indica el modelo teórico que se utilizará, en éste caso el CAM-B3LYP, seguido por la base TZVP y finalmente el tipo de cálculo a realizarse, de frecuencia en éste ejemplo. La segunda línea simplemente especifica el nombre con el que se guardarán los archivos. La tercera línea indica primero la carga de la molécula, en éste caso 0 ya que es una molécula neutra y seguido la multiplicidad 1 al tratarse de un singlete.
Por último tenemos la matriz donde están especificadas las coordenadas cartesianas.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Modelo Teórico

Podemos definir el modelo teórico como un conjunto de aproximaciones específicas, éstas son combinadas con algoritmos y aplicadas sobre los orbitales atómicos, definidos por el set de bases, para obtener los orbitales moleculares y la energía del sistema. Se puede separar a los modelos teórico en 4 tipos y la elección entre ellos debe ser hecha tomando en cuenta dos cosas, primero el tamaño de nuestro sistema a estudiar y segundo el nivel de aproximación que queremos lograr, ambos afectan directamente proporcionalmente al costo computacional.

"*Ab Initio*": Estos modelos estan basados enteramente en principios teóricos, por lo tanto en ellos no hay datos experimentales, son uno de los modelos que mejor resultados dan y por eso son quizá los más populares, pero también son los que más costo computacional demandan.

TFD: Ésta clase de modelos cada vez son más potentes, y es que están obteniendo resultados similar calidad a los que se obtienen usando métodos *Ab Initio* pero el tiempo de cálculo es reducido drásticamente. Éste modelo es el que se usará en el estudio realizado, por lo que será discutido con mayor amplitud después.

SE: Los métodos empíricos son aquellos que dentro de sus cálculos usan datos experimentales, podemos poner el ejemplo de los dobles enlaces de carbono, que son considerados a tener una distancia de 134 pm independientemente del sistema. Son drásticamente más rápidos que los métodos *Ab Initio* o de *DFT* pero no son muy exactos.

MM: Los métodos de mecánica molecular están basados en mecánica clásica, la cual considera a los átomo como esferas y a sus enlaces como resortes, capaces de tener estiramiento, deformación angular y torsión, basados en la ley de Hook usan ecuaciones algebraicas para la determinación de la energía a diferencia de la ecuaciones de onda o funcionales de la densidad de los otros métodos mecánicos cuánticos.
Se utilizan constantes que resultan de datos experimentales u otros cálculos que al ser combinados con las ecuaciones se les conoce como campos de fuerza. Los cálculos basados en mecánica molecular son bastante sencillos por lo que se pueden aplicar a sistemas gigantes son gran cantidad de átomos.

En esta investigación se realizaron los cálculos usando modelos de la Teoría funcional de la Densidad (DFT) debido a que las moléculas estudiadas son pequeñas y

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

se pueden obtener resultados muy acertados con éste nivel de teoría.

Conjunto de Bases

Los conjuntos de bases son las ecuaciones de onda necesarias para describir la forma que tienen los orbitales atómicos (AO's) y así mediante una combinación lineal con el modelo teórico construir los orbitales moleculares (MO's).
Existen algunos modelos teóricos que no requieren la elección de un Set de Bases ya que éstos cuentan con uno interno, pero en los casos de *Ab Initio* y *DFT* se deben especificar. Es importante sobresaltar que el nivel de aproximación que se obtendrá depende del Set de Bases escogido así como también el tiempo de cálculo empleado.

1.5.6. Minimización de las Estructuras

La minimización de las fuerzas resultantes de todas las interacciones que existen dentro de las partículas, es lo que se considera una optimización molecular. Abstractamente existe el concepto de la superficie de energía potencial SEP, que puede ser resuelta mediante el cálculo variacional, usando la ecuación de Euler-Lagrange (1.16) obteniendo el denominado multiplicador de Lagrange (1.17), denominado frecuentemente en la química computacional con la letra μ, debido a su similitud conceptual con el potencial químico.

$$\mathcal{L}(x_1, ..., x_n, \lambda_1, ..., \lambda_M) = f(x_1, ..., x_n) - \sum_{k=1}^{M} \lambda_k g_k(x_1, ..., x_n) \tag{1.16}$$

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial \rho(r)} \right)_{\upsilon} \tag{1.17}$$

1.5.7. Mínimos Globales

Cuando uno hace la optimización de una estructura, se calculan las primeras derivadas para encontrar donde existe un punto de inflexión, la dificultad está en que un punto de inflexión puede tratarse de un mínimo, pero también un máximo, por lo que se analiza la matriz de los Hessianos (1.18), ésta es una matriz cuadrada que contiene, como términos, las segundas derivadas parciales de las constantes de fuerza, tenemos tantas filas y columnas como grados de libertad tiene el sistema. Cuando encontramos valores imaginarios en las frecuencias, estos resultan del cálculo a partir de constante de fuerzas negativas, por lo que nos indicaría que no nos encontramos en un mínimo global, sino más bien en un punto de ensilladura, que podría corresponder a un estado de transición.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

$$H = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 E}{\partial x_1^2} & \frac{\partial^2 E}{\partial x_1 \partial x_2} & \cdots & \frac{\partial^2 E}{\partial x_1 \partial x_n} \\ \frac{\partial^2 E}{\partial x_2 \partial x_1} & \frac{\partial^2 E}{\partial x_2^2} & \cdots & \frac{\partial^2 E}{\partial x_2 \partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial^2 E}{\partial x_n \partial x_1} & \frac{\partial^2 E}{\partial x_n \partial x_2} & \cdots & \frac{\partial^2 E}{\partial x_n^2} \end{bmatrix} \tag{1.18}$$

1.5.8. Índices de Reactividad

Orbitales moleculares

Los orbitales más altos ocupados (HOMO) y a los más bajos desocupados (LUMO), también denominados orbitales de frontera, son de principal interés para el cálculo de los indicadores de reactividad, como lo sugiere la teoría de orbitales de frontera (TOM).

Brecha energética

La brecha energética se calcula simplemente con de la diferencia de energía que existe entre el LUMO y el HOMO (eq. 1.19), y nos dan una idea de que sistema tiene una mayora facilidad de entrar a un estado excitado.

$$E_{brecha} = E_{LUMO} - E_{HOMO} \tag{1.19}$$

Potencial Químico μ

El potencial químico está definido como la tendencia que tienen los electrones de un sistema a escapar de su equilibrio. Es definido matemáticamente como la primera derivada de la energía total del sistema con respecto al número de partículas bajo un potencial externo constante.

$$\mu = (\frac{\delta E}{\delta N})_{v(r)} \tag{1.20}$$

Podemos considerar que entonces el potencial químico, usando el potencial de ionización (IP) y la afinidad electrónica (EA), puede ser descrito de la siguiente manera utilizando la aproximación de diferencia finita.

$$\mu = -(\frac{IP + AE}{2}) \tag{1.21}$$

Donde el potencial de ionización (IP) es igual a la energía del sistema como catión menos el sistema en estado neutro, mientras que la afinidad electrónica (EA) es igual a la energía del sistema en estado neutro menos la energía del anión.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

$$IP = E(+) - E(0); EA = E(0) - E(-1) \tag{1.22}$$

Haciendo uso de la aproximación de Koopman, quien sostiene que el IP puede ser descrito por del negativo de la energía del HOMO, mientras que la afinidad electrónica puede ser descrita por el negativo de la energía del LUMO

$$IP = -E_{HOMO}; EA = -E_{LUMO} \tag{1.23}$$

De esta manera si reemplazamos las ecuaciones 1.23 en 1.21 obtenemos una forma con la cual calcularemos el potencial químico, conociendo sólo las energías de HOMO y LUMO.

$$\mu = (\frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2}) \tag{1.24}$$

Electronegatividad χ

La electronegatividad es la capacidad que tiene un sistema, una molécula por ejemplo, de atraer electrones, Mulliken la definió como la media aritmética de la energía de ionización y la afinidad electrónica. [109]

$$\chi = (-\frac{IP + EA}{2}) \tag{1.25}$$

de esta manera es fácil hacer uso también de la aproximación de Koopman, y si reemplazamos las ecuaciones 1.23 en la 1.25 obtenemos:

$$\chi = -(-\frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2}) \tag{1.26}$$

De esta manera entonces calcularemos la electronegatividad como el negativo del potencial químico, $\chi = -\mu$.

Dureza Química η

La dureza química la podemos considerar como la resistencia que tiene el sistema a cambiar su configuración electrónica, y es de los valores que resultan de calcular las segundas derivadas, en este caso, la segunda derivada parcial de la energía con respecto al número de partículas considerando una energía potencial estable.

$$\eta = (\frac{\delta^2 E}{\delta N^2})_{v(r)} \tag{1.27}$$

Usando la aproximación de diferencias finitas llegamos a la expresión

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

$$\eta = (\frac{IP - AE}{2}) \tag{1.28}$$

Y al realizar la aproximación de Koopman calcularemos usando las energías de los orbitales de frontera.

$$\eta = (\frac{E_{LUMO} - E_{HOMO}}{2}) \tag{1.29}$$

Blandura Química S

La Blandura Química la calcularemos simplemente como la inversa de la Dureza, y muestra que tan susceptible es el sistema para alterar su distribución electrónica

$$S = \frac{1}{2\eta} \tag{1.30}$$

Índice de Electrofilicidad ω

Considerado como la energía de estabilización cuando existe una transferencia de carga parcial entre dos especies, se calcula combinando la dureza con el potencial químico.

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \tag{1.31}$$

Índices de Fukui

- **Índice de Fukui para un ataque nucleofílico (f_k^+):** Éste índice nos muestra de forma local, cuál es el lugar, de la molécula, más probable para un ataque nucleofílico; lo calcularemos mediante la aproximación finita con la relación siguiente:

  $$f_k^+ = qk(N+1) - qk(N) \tag{1.32}$$

  Pero haciendo uso de la teoría de orbitales moleculares (TOM) se puede aproximar a la energía de f_k^+ con la energía de la densidad del LUMO.

  $$f_k^+ = |\psi_k^{LUMO}|^2 \tag{1.33}$$

- **Índice de Fukui para un ataque electrofílico (f_k^-):** Éste índice de forma contraria que el de arriba descrito, muestra cual es el lugar más probable para el ataque de una especie electrofílica. usando la aproximación finita se obtiene:

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

$$f_k^- = qk(N) - qk(N-1) \tag{1.34}$$

La cual de la misma forma será calculada con la TOM

$$f_k^- = |\psi_k^{HOMO}|^2 \tag{1.35}$$

Cálculo del coeficiente de partición octanol-agua

Un coeficiente de partición es la razón que existe entre las concentraciones de una sustancia que se encuentra disuelta entre dos fases inmiscibles una vez que se ha llegado al equilibrio. Para los fines farmacéuticos se usa mayormente los solventes agua y n-octanol, cuyo coeficiente de partición aporta información como la hidrofilicidad y la hidrofobicidad, éste último siendo una propiedad deseada entre los fármacos para cumplir con los requisitos ADME.

Debido a que ésta escala puede tomar muy grandes, se suele usar su logaritmo, de ahí que se calcula el $logP$ con la siguiente fórmula:

$$logP_{octanol/agua} = log\left(\frac{[soluto]_{octanol}}{[soluto]_{agua}}\right) \tag{1.36}$$

Computacionalmente se puede calcular dicho coeficiente mediante la siguiente ecuación 1.38, en la cual se usan las energías libres de solvatación ΔG que serán calculadas tanto en fase acuosa, como en fase con el n-Octanol con solvente implícito [110].

$$clnP = \frac{\Delta G_s^{agua} - \Delta G_s^{octanol}}{RT} \tag{1.37}$$

$$clogP = \frac{\Delta G_s^{agua} - \Delta G_s^{octanol}}{2{,}303RT} \tag{1.38}$$

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Capítulo 2

Metodología

2.1. Detalles computacionales

2.1.1. Hardware

- Procesador Intel Xeon E7 de 16 núcleos y frecuencia de 2.80GHz.
- 64GB de RAM.
- (2) Tarjetas de video Nvidia GTX 1080ti con 24GB de memoria dedicada c/u.

2.1.2. Software

- Gausview 5.04 [111]
- Gaussian 9 [112]
- Molden 5.7 [113]

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

2.2. Construcción de Modelos en Coordenadas Cartesianas

La construcción de los modelos, tanto de la 3-amino-1-hidroxi-3,4-dihidro-quinolin-2(1h)-ona, como de sus derivados será realizada con la ayuda de programas de modelamiento molecular, principalmente se usará Gauss View 5.09, el cual sirve para poder dibujar la forma estructural de las moléculas, si bien no se presta demasiada atención en las distancias, ángulos y diedros, se pueden hacer cálculos de mecánica molecular, muy rápidamente, para optimizar los sistemas. De esta manera se encontrará una geometría más cercana a la realidad para que los posteriores cálculos sean más rápidos.

Para la construcción de las moléculas se utilizarán las coordenadas cartesianas, que es una forma de representar la información de la molécula definida por: el número atómico y las 3 coordenadas espaciales de su posición.

Construiremos un modelo de la 3(S)-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, sustancia que se creyó en principio era la inhibidora de la KAT II, un modelo de la 3(S)-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, sustancia que resultó ser la verdadera inhibidora, y 8 modelos con sustitución en la posición Meta y 8 modelos con sustitución en la posición Para del anillo bencénico, en ambos casos con 4 dadores de electrones y 4 aceptores de electrones, que serán escogidos por sus valores de contribución a la densidad electrónica (tabla 2.1), para ésto nos valeremos de los valores de los coeficientes desarrollados por Hammett en sus estudios del ácido benzoico [114].

Tabla 2.1: Coeficientes de sustitución en posiciones Meta y Para

Sustituyente	σ (Meta)	σ (Para)
Ningún	0	0
Amino	-0.66	-0.161
Hidroxi	-0.37	0.12
Metoxi	-0.268	0.115
Metil	-0.17	-0.069
Cloro	0.227	0.373
Acetil	0.38	0.5
Ciano	0.66	0.56
Nitro	0.778	0.71

σ: coeficiente de sustitución

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

2.3. Minimización de las Estructuras

Para la optimización molecular se usó el programa Gaussian 09, se ordenó que se haga la minimización a partir de las coordenadas cartesianas preparadas anteriormente con la opción "opt" en la cabecera. Para aprovechar al máximo los procesadores y la memoria RAM, se declaró también explícitamente la cantidad de núcleos y la memoria RAM disponible. Se harán las minimizaciones con 3 funcionales, todas con correcciones de largo alcance, debido a la necesidad de usar posteriormente los valores de los orbitales de frontera. Las funcionales elegidas con CAM-B3LYP, LC-wPBE y wB97XD. La base que se escogió para utilizar en combinación con las 3 funcionales, es la TZVP.

2.4. Evaluación de los Mínimos Globales

Posterior a la minimización, realizamos un nuevo cálculo con la opción "freq" para obtener las frecuencias de cada uno de los sistemas, luego se analizarán los archivos .log para encontrar las matrices de los hessianos, pero principalmente ver los valores de las frecuencias obtenidas, y asegurarnos de no encontrar valores negativos. En los casos donde se encontraron valores negativos, se procedió a la modificación de la geometría, normalmente intentándolo en la dirección de movimiento correspondiente a la frecuencia negativa hallada.

2.5. Cálculos de Índices de Reactividad

2.5.1. Orbitales moleculares

Dentro de los archivos .log se buscaron los coeficientes de todos los orbitales, para luego extraer los pertenecientes a los orbitales más altos ocupados (HOMO), como los orbitales más bajos desocupados (LUMO).

2.5.2. Brecha energética

Realizando la diferencia como se muestra en la ecuación 1.19 con los valores de los coeficientes obtenidos de HOMO y LUMO, obtuvimos la brecha energética.

2.5.3. Indicadores de reactividad global

Para el cálculo de los indicadores de reactividad globales se usó el método de diferencia finita, pero hicimos una aproximación de koopmans para poder trabajar

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

con los valores obtenidos de los orbitales de frontera, de ésta manera obtuvimos el potencial químico usando la Fórmula 1.24, la Electrofilicidad con la Fórmula 1.26. Mientras que la dureza y blandura fueron calculadas con las Fórmulas 1.29 y 1.30 respectivamente.

En el caso de la Electrofilicidad utilizaremos la Fórmula 1.31, utilizando los valores obtenidos de potencial químico y dureza química.

Para el cálculo de los indicadores locales, obtuvimos los coeficiente de todos los orbitales y los elevamos al cuadrado, usando la Fórmula 3.8 y la Fórmula 3.9 para el cálculos de las funciones de Fukui para un ataque nucleofílico y las funciones de Fukui para un ataque electrofílico respectivamente. De éstos valores sólo reportamos los 3 más altos de cada sistema, ya que otros órdenes carecen de importancia física.

2.6. Evaluación de la influencia de los Sustituyentes

2.6.1. Cálculo del coeficiente de partición octanol-agua

Para el cálculo del coeficiente de partición Octanol-Agua, realizamos nuevamente la optimización de los sistemas con gaussian, ésta vez declarando una temperatura de 300K y sólo usando la funcional CAM-B3LYP. Esta vez los cálculos fueron realizados en fase gas, en solvente Agua, y en solvente n-Octanol. Extrajimos las energías libres en las diferentes fases y obtuvimos la energía libre de solvatación con las siguientes relaciones:

$$\triangle G_s^{agua} = G_s^{agua} - G_s^{gas} \tag{2.1}$$

$$\triangle G_s^{octanol} = G_s^{octanol} - G_s^{gas} \tag{2.2}$$

Para luego calcular LogP, con la Fórmula 1.38

2.6.2. Diferencia de energía entre isómeros

Esta sección se incluye debido a que durante la investigación se encontró un isómero cuya energía era menor a la de los sistemas estudiados.

Se calculó la diferencia de las energías totales electrónicas que existe entre las dos

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

disposiciones, simplemente usando la ecuación 2.3, ya que éstos isómeros varían en la posición del grupo amino, que es el grupo de interés, se construyó una relación con los coeficientes de sustitución σ, para ver que efecto tenían las especies aceptoras o dadoras de electrones sobre los sistemas estudiados.

$$\Delta E_0 = E_0^1 - E_0^2 \tag{2.3}$$

2.6.3. Correlación entre los coeficientes de sustitución

Para analizar si el efecto que tienen los Sustituyentes sobre los diversos sistemas tienen alguna clase de correlación, usamos los valores de los coeficientes de sustitución σ y los comparamos con los indicadores de reactividad, como lo son el potencial químico μ, electronegatividad χ, dureza química η, blandura química S y la Electrofilicidad ω. También realizamos una correlación entre σ y las diferencias de energías entre los isómeros con el grupo amino en posición axial y ecuatorial, para ver si existe una relación entre la capacidad de dación y aceptación de electrones de los sustituyentes y el estado de transición en dicho grupo amino. Luego calculamos el coeficiente de correlación R^2 para saber qué tan cerca están nuestros datos de la línea de regresión.

2.7. Construcción de superficies

Para poder visualizar ciertas magnitudes será conveniente la creación de las superficies en 3 dimensiones de éstas, construiremos con la ayuda de una utilidad de gaussian, “cubegen”, las siguientes superficies:

- Densidad electrónica
- Potencial electroestático
- Función de localización electrónica (FLE)
- Orbitales más altos ocupados (HOMO)
- Orbitales más bajos desocupados (LUMO)
- Funciones de fukui para un ataque nucleofílico
- Funciones de fukui para un ataque electrofílico

la densidad electrónica no nos aporta información relevante por si sola, por lo que sobre ella “mapearemos” el potencial electroestático y la FLE sobre ella.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Capítulo 3

Resultados y Discusión

Para el presente estudio, realizamos una modificación en la estructura del compuesto 3(S)-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, los sustituyentes que agregamos fueron en las posiciones 6 y 7 del anillo fusionado. En la tabla 3.1 presentamos los nombres según la IUPAC, para cada una de las estructuras en estudio, así como el código a ser usado,de aquí en adelante, en la presente tesis.

Tabla 3.1: Lista de compuestos y sus códigos

Nombre IUPAC	Susituyente	Código
3(S)-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	—	PF-00
3(S)-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	—	PF-01
3(S)-amino-1-hidroxi-7-metilo-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	-CH3	PF-02
3(S)-amino-1-hidroxi-7-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	-OCH3	PF-03
3(S),7-diamino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	-NH2	PF-04
3(S)-amino-1,7-dihidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	-OH	PF-05
3(S)-amino-1-hidroxi-7-nitro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	-NO2	PF-06
3(S)-amino-1-hidroxi-7-ciano-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	-CN	PF-07
7-acetil-3(S)-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	-COCH3	PF-08
3(S)-amino-7-cloro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	-Cl	PF-09
3(S)-amino-1-hidroxi-6-metilo-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	-CH3	PF-10
3(S)-amino-1-hidroxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	-OCH3	PF-11
3(S),6-diamino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	-NH2	PF-12
3(S)-amino-1,6-dihidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	-OH	PF-13
3(S)-amino-1-hidroxi-6-nitro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	-NO2	PF-14
3(S)-amino-1-hidroxi-6-ciano-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	-CN	PF-15
6-acetil-3(S)-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	-COCH3	PF-16
3(S)-amino-6-cloro-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	-Cl	PF-17

Con la ayuda del software Gaussview, procedimos a generar todas las estructuras de los compuestos a estudiar en la presente investigación, cada una de las estructuras

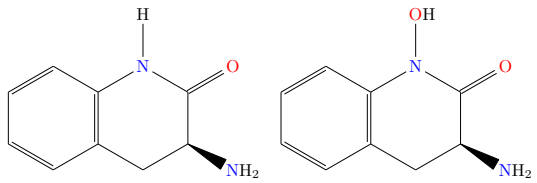
Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

fue guardado en coordenadas cartesianas. En la tabla 3.2 se muestran la estructuras de la PF-00 y PF-01 en 2D, se destaca que son los isómeros que cuentan con el grupo amino en posición axial, con la diferencia de que el la PF-01, se tiene un sustituyente hidroxilo en la posición 1.

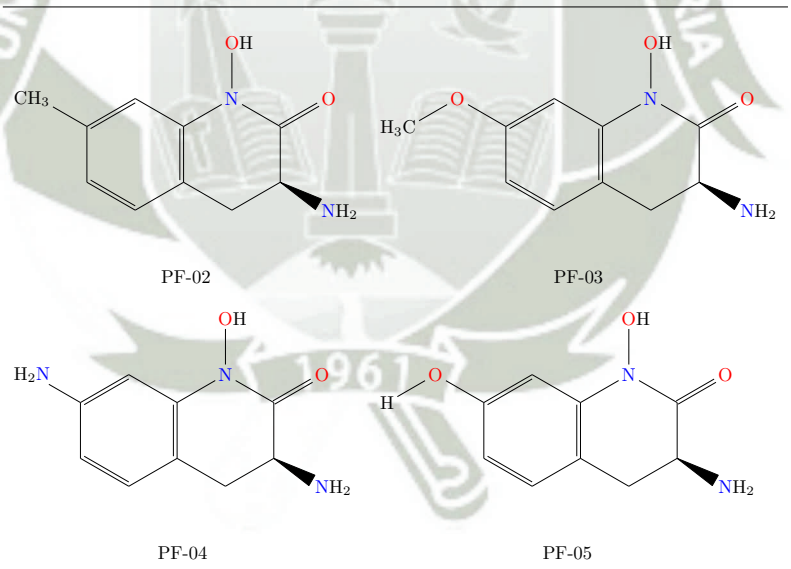
Tabla 3.2: Estructura en 2D de los compuestos PF-00 y PF-01



PF-00 PF-01

En la tabla 3.3, se muestra los modelos que han tenido una sustitución en la posición 7 de los anillos fusionados, los sustituyentes son dadores de electrones (metilo, metoxi, amino y hidroxi) que han sido escogidos por sus coeficientes de sustitución bajos.

Tabla 3.3: Estructura en 2D de los compuestos con sustituyentes dadores de electrones en la posición 7



PF-02 PF-03

PF-04 PF-05

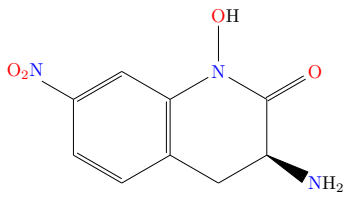
A continuación se muestra la tabla 3.4, que al igual que en la tabla anterior, se ha realizado una sustitución en la posición 7, sólo que esta vez ha sido realizada con radicales aceptores de electrones (nitro, ciano, acetil y cloro).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

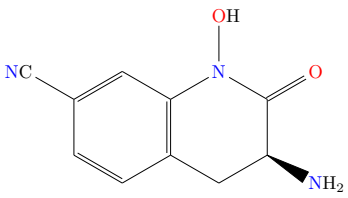
REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

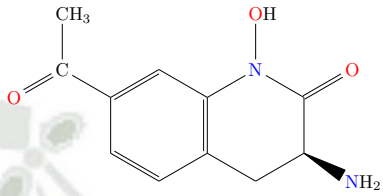
Tabla 3.4: Estructura en 2D de los compuestos con sustituyentes aceptores de electrones en la posición 7



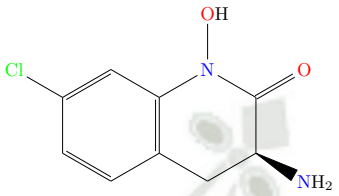
PF-06



PF-07



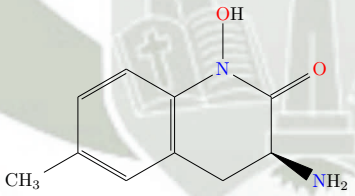
PF-08



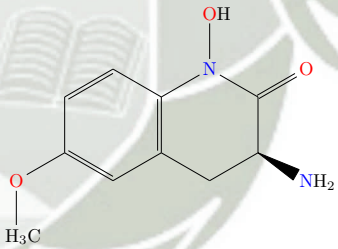
PF-09

De la misma forma, anteriormente explicada, tenemos el segundo grupo de estructuras construidas. En la tabla 3.5, las estructuras que han tenido la misma sustitución con dadores de electrones, pero esta vez, en la posición 6.

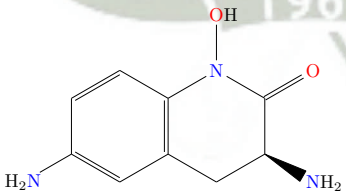
Tabla 3.5: Estructura en 2D de los compuestos con sustituyentes dadores de electrones en la posición 6



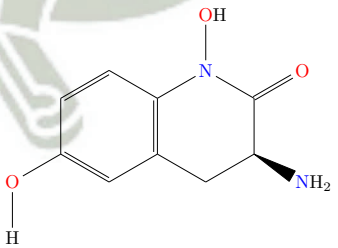
PF-10



PF-11



PF-12



PF-13

Por último, en la tabla 3.6 se muestran los sistemas que corresponden a la sustitución en la posición 6 con las especies aceptoras de electrones.

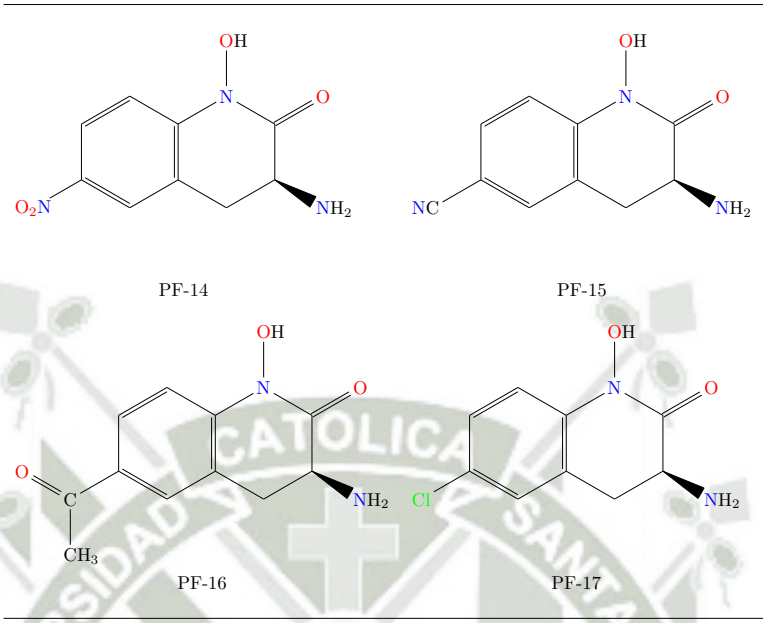
Se logró encontrar los estados fundamentales de los 18 sistemas, los cálculos se realizaron en fase gaseosa con las tres funcionales propuestas: CAM-B3LYP, LC-

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

wPBE y wB97XD; y la base TZVP.

Tabla 3.6: Estructura en 2D de los compuestos con sustituyentes aceptores de electrones en la posición 6



En la tabla 3.7 se muestran las energías del estado fundamental de los sistemas y en la figura 3.2 se muestran graficadas las energías de las 3 funcionales, se puede observar que existe concordancia entre ellas. Destacan las energías del estado fundamental de los dos sistemas que cuentan con sustitución por el radical Cloro (fig. 3.1), tanto en la posición 7 como 6, debido a que son los sistemas que tienen la menor energía; seguido de los otros dos que han tenido sustituciones con el grupo Nitro.

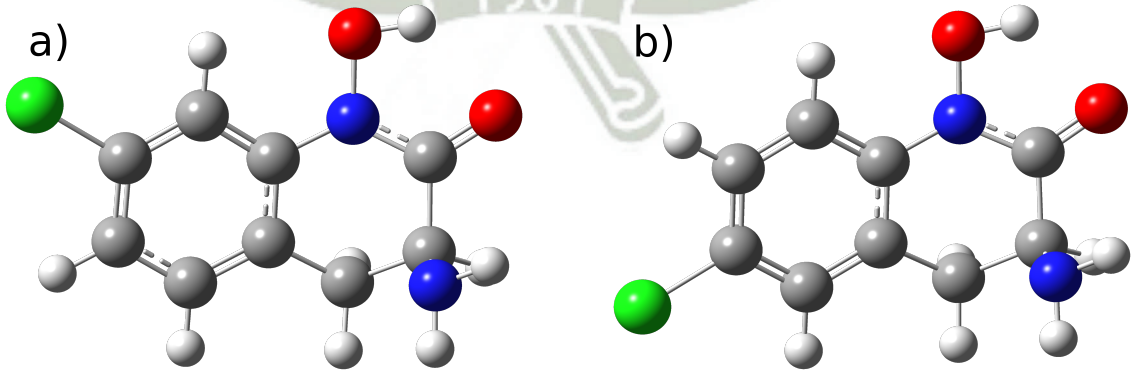


Figura 3.1: Compuestos a) PF-09 y b) PF-17, con sustitución de un átomo de Cl en sus posiciones 7 y 6 respectivamente.

Mientras que las energías más altas corresponden a los sistemas PF-00 y PF-01,

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

los cuales son modelos sistemas en los cuales no se realizó ninguna sustitución, y son las estructuras sin grupo hidroxilo en la posición 1, y con el grupo hidroxilo en la posición 1, respectivamente.

Si bien las 3 funcionales mostraron buenos resultados, principalmente el hecho de que exista una correlación entre todas ellas, se decidió seguir los cálculos con CAM-B3LYP debido a que es la más ampliamente usada y que ha demostrado muy buenos resultados en sistemas orgánicos.

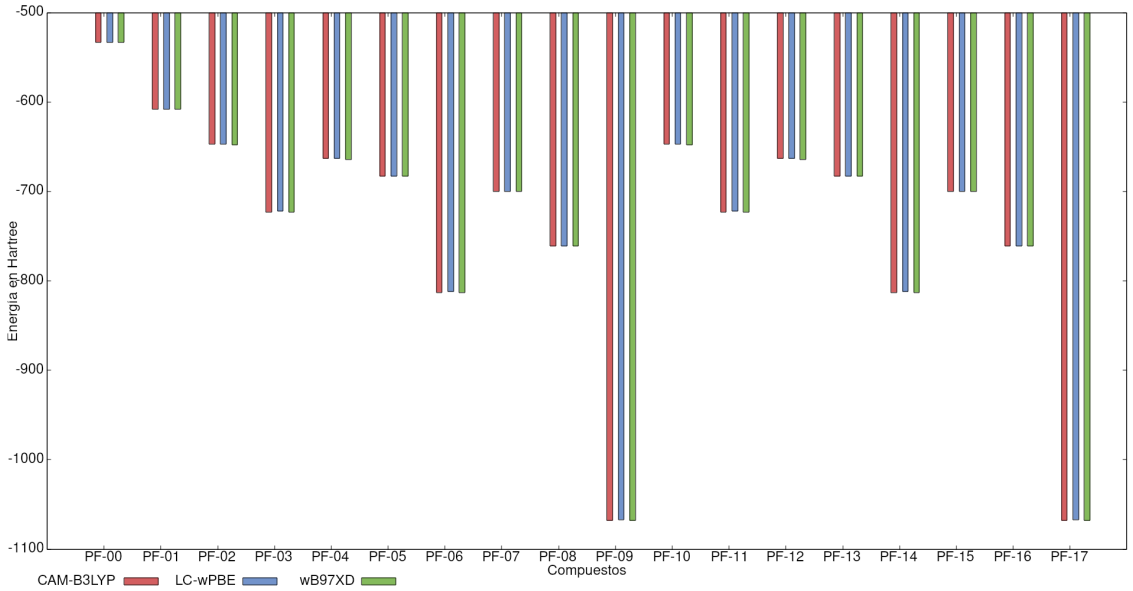


Figura 3.2: Gráfico que muestra las diferencias de Energía de los compuestos optimizados con las 3 funcionales, en rojo CAM-B3LYP, celeste LC-wPBE y por último en verde wB97XD.

Todos los cálculos de minimización de los compuestos, con las 3 funcionales utilizadas, CAM-B3LYP, LC-wPBE y wBB97xd, resultaron en convergencia, y al comprobarse que no existían frecuencias negativas (ver Apéndice A), nos aseguramos de contar con las estructuras optimizadas.

Adicionalmente, durante la minimización, se encontró una estructura que contaba con una energía más baja que el isómero reportado en la mayoría de publicaciones, esta última presenta el grupo amino, que se encuentra en la posición 3, en una distribución axial; a diferencia del sistema encontrado que tiene dicho grupo en distribución ecuatorial.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Tabla 3.7: Energía del Estado Fundamental [u], calculadas con las 3 funcionales.

Compuesto	Susituyente	CAM-B3LYP	LC-wPBE	wB97XD
PF-00	—	-533.45790	-533.35790	-533.54909
PF-01	—	-608.62562	-608.50287	-608.71349
PF-02	-CH3	-647.90343	-647.78095	-648.00440
PF-03	-OCH3	-723.11145	-722.96451	-723.20823
PF-04	-NH2	-663.96507	-663.83313	-664.05860
PF-05	-OH	-683.85290	-683.70848	-683.93823
PF-06	-NO2	-813.13406	-812.94857	-813.21843
PF-07	-CN	-700.85769	-700.70101	-700.95025
PF-08	-COCH3	-761.22183	-761.06479	-761.32718
PF-09	-Cl	-1068.25657	-1067.99195	-1068.32688
PF-10	-CH3	-647.90300	-647.78046	-648.00426
PF-11	-OCH3	-723.11000	-722.96296	-723.20689
PF-12	-NH2	-663.96328	-663.83125	-664.05706
PF-13	-OH	-683.85139	-683.70689	-683.93703
PF-14	-NO2	-813.13627	-812.95063	-813.22069
PF-15	-CN	-700.85916	-700.70249	-700.95189
PF-16	-COCH3	-761.22233	-761.06516	-761.32789
PF-17	-Cl	-1068.25664	-1067.99205	-1068.32698

[u]Unidades: U.A.

Este isómero es cerca de 8.37 kJ/mol más bajo en su energía (fig. 3.4), ésto nos alentó a realizar algunos cálculos adicionales, para analizar la influencia de los sustituyentes sobre el grupo amino, por lo que este es de principal importancia, ya que es el lugar donde se forma el enlace covalente con el piridoxal fosfato, de esta forma inactivándose la enzima KAT II. También se ha encontrado que existe una gran diferencia entre los valores de IC_{50} cuando se trata de una distribución ecuatorial u otra [96], por lo que el disminuir la energía que separa ambos isómeros contribuiría a que la mezcla de éstos tenga una mayor actividad inhibitoria.
Calculando las energías de ambos isómeros pudimos darnos cuenta de cómo influyen los sustituyentes en el sistema sobre el grupo amino, y cómo varía la diferencia de energías del estado fundamental entre ambos.

Cuando comparamos los resultados obtenidos con las 3 diferentes funcionales, CAM-B3LYP, wB97XD y LC-wPBE, se observa que los resultados obtenidos en general son muy similares, siendo los calculados con la funcional wB97XD, los que arrojan energías más altas, y los calculados con la funcional LC-wPBE, las energías más bajas.
En la figura 3.3, se han graficado, mediante barras, las energías de los compuestos PF-00 y PF-01, las cuales han sido calculadas con las tres funcionales CAM-B3LYP,

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

LC-wPBE y wB97XD, con la finalidad de observar la diferencia que existe en la estimación de la energía entre ellas. Como se puede apreciar en dicha figura, la diferencia que se observa no es mayor a 0.1 Hartree, maś o menos unos 26 kJ/mol.

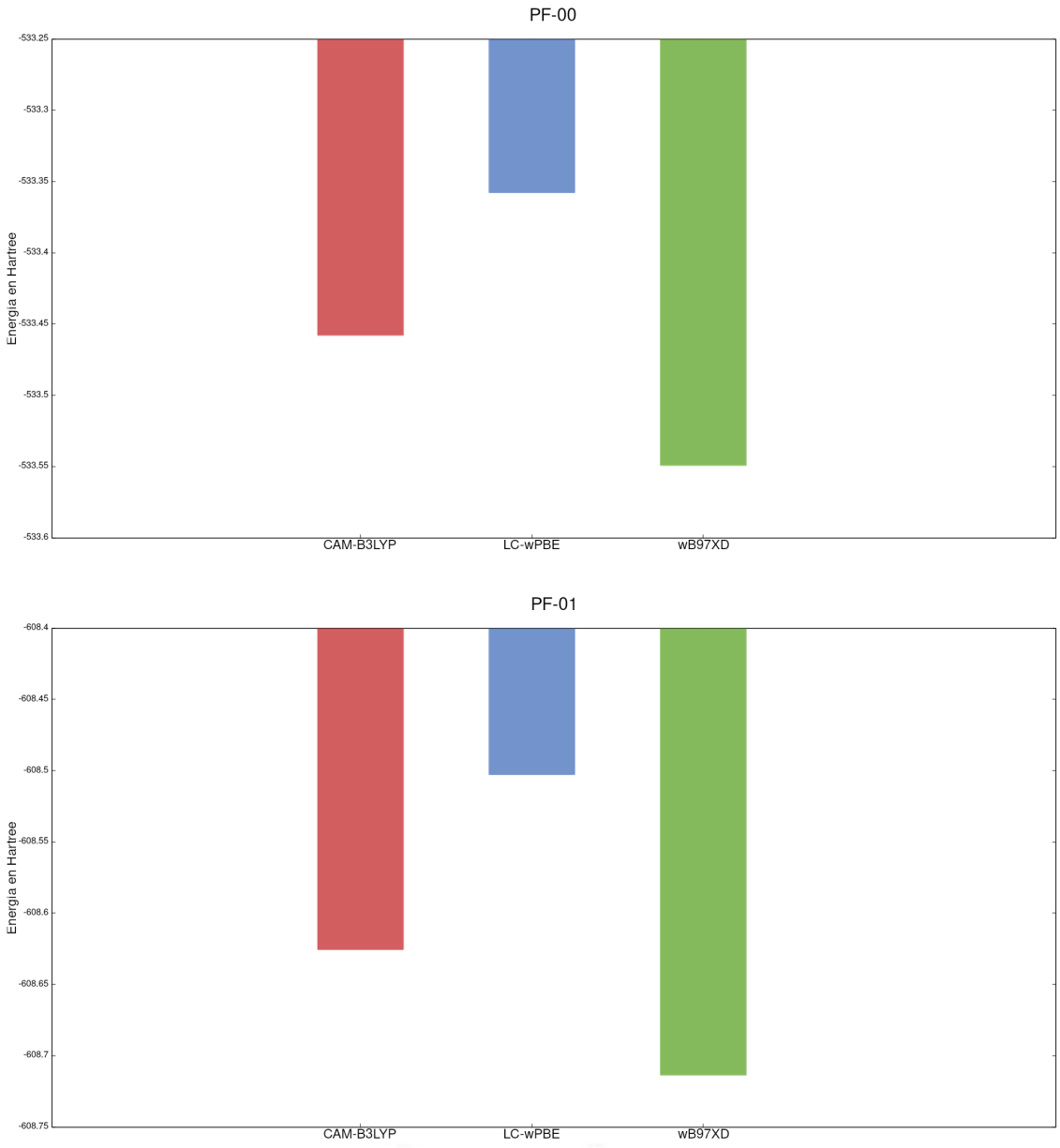


Figura 3.3: Diferencia de Energías calculadas, con las 3 funcionales, de los compuestos PF-00 y PF-01

Ahora es importante recalcar que se espera una diferencia si se comparan cálculos obtenidos con diferentes niveles de teoría, pero es un buen indicador que la diferencia sea constante, como es el caso de la diferencia entre los datos obtenidos con wB97XD y CAM-B3LYP, que es alrededor de 0.09 Hartree.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Como se ha mencionado anteriormente, si bien todos los resultados de los indicadores de reactividad han sido calculados con las 3 funcionales presentadas en el estudio, nos enfocaremos en los resultados obtenidos con CAM-B3LYP, ya que esta funcional es la más ampliamente usada en este tipo de sistemas orgánicos, y sus resultados están probados y comparados con resultados prácticos en numerosas ocasiones.

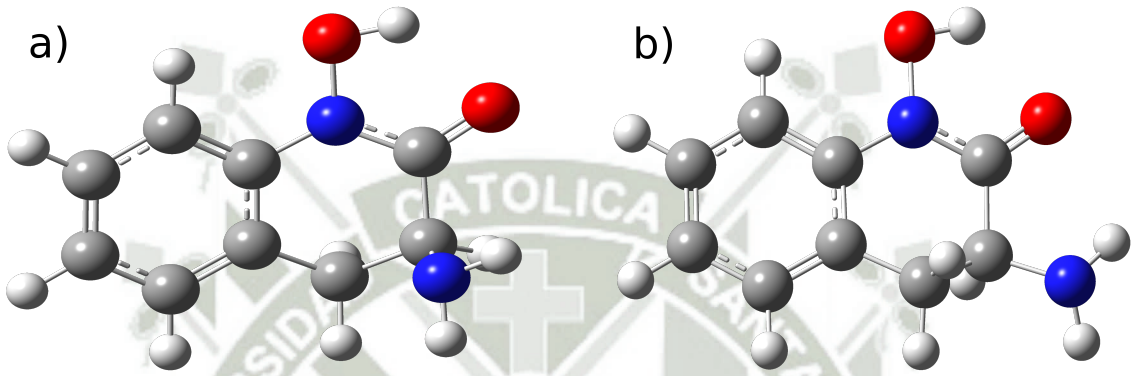


Figura 3.4: Se muestran los dos isómeros encontrados del la 3(S)-amino-1-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona con el grupo amino: a) En posición axial y b) En posición ecuatorial. Este último presenta una energía del estado fundamental 8.062 kJ/mol menor que el primero.

Una vez obtenidas las estructuras en su estado fundamental, haber comprobado la inexistencia de frecuencias imaginarias y comparado los resultados entre las tres funcionales, procedimos a analizar las propiedades de las estructuras. En la teoría de los orbitales moleculares (TOM), es posible calcular una serie de indicadores que nos dan una idea de la reactividad, basándonos en los denominados orbitales de frontera. En la tabla 3.8, se pueden observar los valores energéticos de los orbitales más altos ocupados (HOMO) y los orbitales más bajos desocupados (LUMO), expresados en unidades atómicas. En la figura 3.5, se aprecia una visualización de HOMO y LUMO, mostrado en color azul, la fase positiva del orbital y en rojo la fase negativa.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Tabla 3.8: Energías[u] de HOMO y LUMO calculadas con las 3 funcionales, expresadas en Hartree

Compuesto	Sustituyente	CAM-B3LYP		LC-wPBE		wB97XD	
		HOMO	*LUMO*	*HOMO*	*LUMO*	*HOMO*	*LUMO*
PF-00	—	-0.27963	0.02302	-0.32477	0.06148	-0.29871	0.04810
PF-01	—	-0.27531	0.01463	-0.31986	0.05291	-0.29319	0.03888
PF-02	-CH3	-0.27216	0.01782	-0.31661	0.05632	-0.29003	0.04200
PF-03	-OCH3	-0.26953	0.01782	-0.31377	0.05602	-0.28767	0.04307
PF-04	-NH2	-0.25595	0.02021	-0.30051	0.05848	-0.27404	0.04587
PF-05	-OH	-0.27141	0.01446	-0.31587	0.05253	-0.28913	0.03998
PF-06	-NO2	-0.29775	-0.05325	-0.34178	-0.01421	-0.31479	-0.02623
PF-07	-CN	-0.29476	-0.02093	-0.33889	0.01493	-0.31232	0.00402
PF-08	-COCH3	-0.28434	-0.02216	-0.32840	0.01511	-0.30194	0.00268
PF-09	-Cl	-0.28322	0.00483	-0.32880	0.04018	-0.30077	0.03006
PF-10	-CH3	-0.26858	0.01835	-0.31237	0.05770	-0.28655	0.04363
PF-11	-OCH3	-0.25855	0.02094	-0.30146	0.06034	-0.27659	0.04674
PF-12	-NH2	-0.24699	0.02656	-0.29058	0.06489	-0.26474	0.05269
PF-13	-OH	-0.26215	0.02006	-0.30577	0.05823	-0.27978	0.04615
PF-14	-NO2	-0.30031	-0.05365	-0.34386	-0.01536	-0.31740	-0.02892
PF-15	-CN	-0.29319	-0.02303	-0.33689	0.01270	-0.31078	0.00162
PF-16	-COCH3	-0.28490	-0.02375	-0.32837	0.01308	-0.30247	0.00085
PF-17	-Cl	-0.27852	0.00569	-0.32322	0.04297	-0.29650	0.02940

[u]Unidades: U.A.

Es interesante observar cómo los valores de HOMO son todos negativos, ésto debido a la perspectiva con la cual se analiza la energía potencial externa; por esta misma razón la mayoría de los valores de LUMO son positivos, sin embargo, se puede ver que en algunos sistemas se presentan unos valores de LUMO negativos, como el caso de los compuestos PF-06 y PF-14, qué son los que cuentan con el grupo nitro en las ubicaciones 7 y 6 respectivamente; este valor negativo nos indica que el sistema en general sería más estable de poseer electrones extra. Por lo contrario, si nos encontráramos con valores de HOMO positivos, ésto indicaría inestabilidad del sistema y una propensión a la ionización, como podemos observar, ninguno de los sistemas se encuentra en ese caso, hecho que nos demuestra que nos encontramos ante compuestos estables, tal y como se desea.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

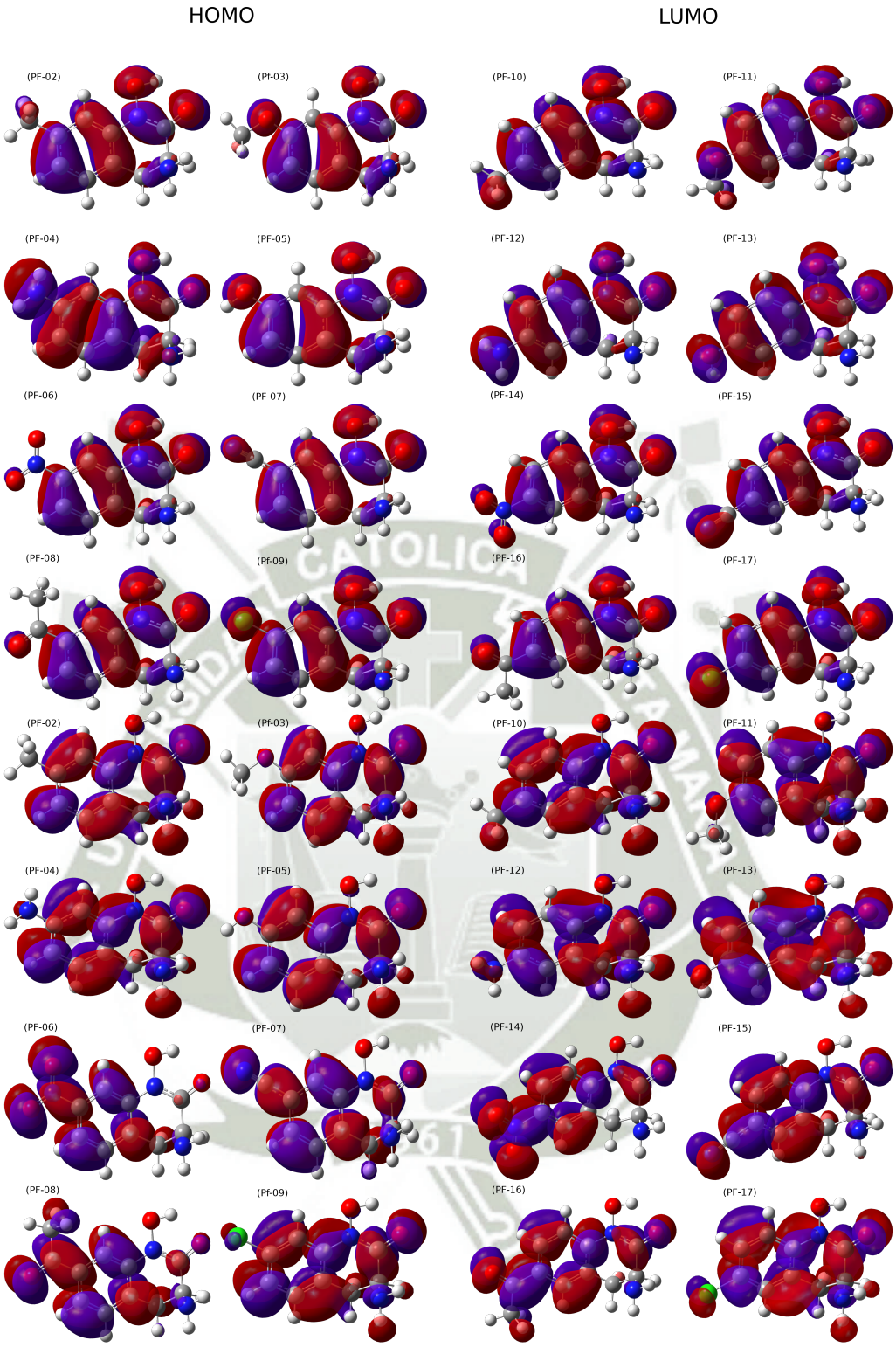


Figura 3.5: Comparación de las Superficies de HOMO y LUMO de todos los sistemas

Información inmediata que podemos obtener simplemente al comparar la energía de LUMO con la energía de HOMO, es la denominada "brecha energética", que no es más que la energía que cada sistema necesita para saltar del orbital inferior (HOMO) al superior (LUMO), en otras palabras la energía necesaria para llegar a

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

un estado de transición. Podemos observar en la tabla 3.9, esta energía, expresada en electronvoltios (eV), resaltando una vez más los compuestos PF-06 y PF-14 (grupo nitro) por tener la energía más baja, lo que indicaría una mayor susceptibilidad de los sistemas para entrar en estado de transición y por lo tanto reaccionar.

Tabla 3.9: Brecha energética[u] entre HOMO y LUMO

Compuesto	Susituyente	CAM-B3LYP	LC-wPBE	wB97WD
PF-00	—	8.23541	10.51025	9.43705
PF-01	—	7.88956	10.14344	9.03596
PF-02	-CH3	7.89065	10.14780	9.03487
PF-03	-OCH3	7.81908	10.06236	8.99977
PF-04	-NH2	7.51459	9.76848	8.70507
PF-05	-OH	7.77881	10.02453	8.95541
PF-06	-NO2	6.65309	8.91351	7.85201
PF-07	-CN	7.45119	9.62780	8.60793
PF-08	-COCH3	7.13418	9.34725	8.28901
PF-09	-Cl	7.83813	10.04031	9.00222
PF-10	-CH3	7.80765	10.06997	8.98453
PF-11	-OCH3	7.60520	9.84494	8.79813
PF-12	-NH2	7.44357	9.67269	8.63759
PF-13	-OH	7.67922	9.90480	8.86888
PF-14	-NO2	6.71187	8.93881	7.84983
PF-15	-CN	7.35132	9.51269	8.50072
PF-16	-COCH3	7.10615	9.29120	8.25364
PF-17	-Cl	9.96440	7.73364	8.86806

[u]Unidades: eV

En la figura 3.6, se muestra un gráfico que coteja los valores obtenidos, de todos los sistemas estudiados, de las energías de los dos orbitales de frontera (HOMO y LUMO), expresadas en unidades atómicas (Hartree), mostrándose también los valores de la brecha energética, pero éstos expresados en electrón voltio. Se puede apreciar que los sistemas con la sustitución realizada por los grupos Nitro, no sólo tienen valores de HOMO más bajos, sino que los valores de LUMO son los más cercanos a HOMO, teniendo una diferencia entre ellos de 6.65eV y 6.71eV para la sustitución realizada en la posición del carbono 7 y la sustitución en la posición del carbono 6. es interesante notar también que el sistema sin el grupo Hidroxilamina es el que cuenta con la brecha más grande de todos los sistemas, con un valor de

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

8.23eV.

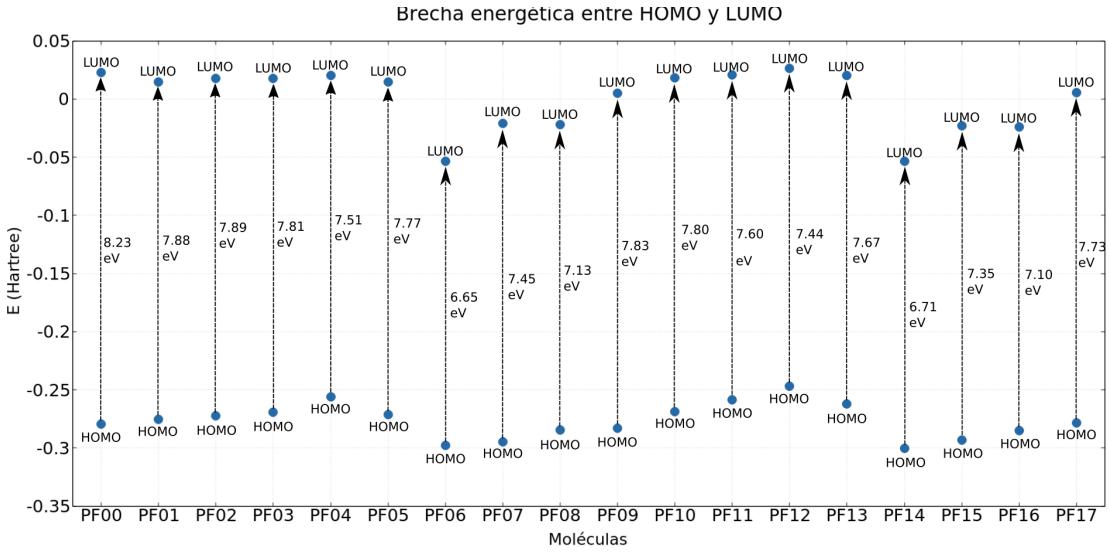


Figura 3.6: Energías de LUMO y HOMO de los diversos sistemas expresadas en Hartree, se especifican los valores de la brecha energética en eV, donde se puede apreciar que los sistemas que corresponde a la sustitución con el grupo nitro tienen la brecha más corta [CAM-B3LYP]

Dentro de la teoría funcional de la densidad, existe la teoría funcional de la densidad conceptual, la cual se encarga de encontrar diversos indicadores de reactividad, los cuales se pueden calcular gracias al teorema de koopman, usando así los valores de los orbitales de frontera. Íntimamente relacionados, los valores de potencial químico μ y de electronegatividad χ, de los sistemas, están mostrados en la tabla 3.10 (expresados en electronvoltio). Fijándonos principalmente en el potencial químico, podemos apreciar que los valores más bajos son de los compuestos PF-06 y PF-14, que son los que cuentan con el grupo nitro qué ha sido sustituido en las posiciones 7 y 6, respectivamente, este valor del potencial químico es negativo, indicando la tendencia que tiene el sistema para ganar electrones, ya que éste se define como la derivada de la energía sobre el número de partículas con respecto a la energía potencial externa, quiere decir que la energía se reduciría si el sistema gana electrones. Por lo contrario, los compuestos PF-04 y PF-12, los que cuentan con una sustitución con el grupo Amino en las posiciones 7 y 6, respectivamente, cuentan con los valores de μ más bajos.

Junto a los valores de μ podemos ver los valores correspondientes a la electronegatividad, por concepto son simplemente el negativo de μ. En el caso de los sistemas PF-04 y PF-12 que son los que cuentan con el sustituyente Amino en posiciones 7 y 6 respectivamente, los valores de μ son los más bajos, lo que nos indica que este

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

sustituyente volvería a la molécula menos reactiva, reduciendo su capacidad para atraer nuevos electrones al sistema.

Tabla 3.10: Energías[u] de Electronegatividad y Potencial Químico, destacan los sistemas PF-06 y PF-14 que cuentan con sustitución en posición 7 y 6 respectivamente, con un grupo Nitro, por sus valores más altos.

Compuesto	Sustituyente	χ			μ		
		CAM-B3LYP	LC-wPBE	wB97XD	CAM-B3LYP	LC-wPBE	wB97XD
PF-00	—	3.49131	3.58219	3.40967	-3.49131	-3.58219	-3.40967
PF-01	—	3.54668	3.63199	3.46001	-3.54668	-3.63199	-3.46001
PF-02	-CH3	3.46042	3.54138	3.37457	-3.46042	-3.54138	-3.37457
PF-03	-OCH3	3.42464	3.50682	3.32791	-3.42464	-3.50682	-3.32791
PF-04	-NH2	3.20736	3.29294	3.10437	-3.20736	-3.29294	-3.10437
PF-05	-OH	3.49593	3.58287	3.38981	-3.49593	-3.58287	-3.38981
PF-06	-NO2	4.77553	4.84342	4.63975	-4.77553	-4.84342	-4.63975
PF-07	-CN	4.29512	4.40764	4.19458	-4.29512	-4.40764	-4.19458
PF-08	-COCH3	4.17009	4.26247	4.07158	-4.17009	-4.26247	-4.07158
PF-09	-Cl	3.78764	3.92682	3.68314	-3.78764	-3.92682	-3.68314
PF-10	-CH3	3.40450	3.46491	3.30505	-3.40450	-3.46491	-3.30505
PF-11	-OCH3	3.23280	3.28056	3.12722	-3.23280	-3.28056	-3.12722
PF-12	-NH2	2.99906	3.07063	2.88505	-2.99906	-3.07063	-2.88505
PF-13	-OH	3.29376	3.36791	3.17865	-3.29376	-3.36791	-3.17865
PF-14	-NO2	4.81580	4.88737	4.71186	-4.81580	-4.88737	-4.71186
PF-15	-CN	4.30233	4.41077	4.20628	-4.30233	-4.41077	-4.20628
PF-16	-COCH3	4.19934	4.28968	4.10369	-4.19934	-4.28968	-4.10369
PF-17	-Cl	3.71199	3.81294	3.63403	-3.71199	-3.81294	-3.63403

[u]Unidades: eV

La dureza y blandura química son descriptores de reactividad que tienen una estrecha conexión con el principio ácido-base-duro-blando (ABDB), y principalmente aportan información acerca de la polarización del sistema, en la tabla 3.11 vemos que el compuesto PF-00 cuenta con la dureza más alta, lo que significa que sus orbitales son muy poco susceptibles a la polarización, dando mayor factibilidad a las reacciones de tipo electrostática, es interesante recordar que el compuesto PF-00 no tuvo una acción inhibitoria de la enzima. Mientras que los sistemas PF-06 y PF-14 (grupo Nitro) tienen la blandura más alta, siendo más propensos en comparación al compuesto anterior a reacciones de tipo covalente.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Tabla 3.11: Energías[u] de dureza química y blandura química. Se aprecia que los sistemas con las sustituciones de grupos Nitro tienen los niveles de dureza más bajos, lo que concuerda con los valores altos de potencial químico obtenidos anteriormente.

Compuesto	Sustituyente	η			S		
		CAM-B3LYP	LC-wPNE	wB97XD	CAM-B3LYP	LC-wPNE	wB97XD
PF-00	—	4.11770	5.25512	4.71852	0.12143	0.09515	0.10597
PF-01	—	3.94478	5.07172	4.51798	0.12675	0.09859	0.11067
PF-02	-CH3	3.94532	5.07390	4.51743	0.12673	0.09854	0.11068
PF-03	-OCH3	3.90954	5.03118	4.49988	0.12789	0.09938	0.11111
PF-04	-NH2	3.75729	4.88424	4.35254	0.13307	0.10237	0.11488
PF-05	-OH	3.88940	5.01227	4.47771	0.12855	0.09976	0.11166
PF-06	-NO2	3.32654	4.45675	3.92600	0.15031	0.11219	0.12736
PF-07	-CN	3.72559	4.81390	4.30396	0.13421	0.10387	0.11617
PF-08	-COCH3	3.56709	4.67363	4.14451	0.14017	0.10698	0.12064
PF-09	-Cl	3.91906	5.02016	4.50111	0.12758	0.09960	0.11108
PF-10	-CH3	3.90383	5.03499	4.49226	0.12808	0.09931	0.11130
PF-11	-OCH3	3.80260	4.92247	4.39907	0.13149	0.10158	0.11366
PF-12	-NH2	3.72178	4.83635	4.31879	0.13434	0.10338	0.11577
PF-13	-OH	3.83961	4.95240	4.43444	0.13022	0.10096	0.11275
PF-14	-NO2	3.35593	4.46941	3.92491	0.14899	0.11187	0.12739
PF-15	-CN	3.67566	4.75635	4.25036	0.13603	0.10512	0.11764
PF-16	-COCH3	3.55308	4.64560	4.12682	0.14072	0.10763	0.12116
PF-17	-Cl	3.86682	4.98220	4.43403	0.12931	0.10036	0.11276

[u]Unidades: eV

En la tabla 3.12, se muestran los valores del último de los indicadores de reactividad global calculado, la electrofilicidad. Podemos ver que los valores más altos en este parámetro corresponden nuevamente a los compuestos PF-06 y PF-14, lo que es concordante con los valores obtenidos al calcular el potencial químico, en este caso también destacamos al compuesto PF-12, el cual cuenta con el grupo Amino sustituido en la posición 6. Estos valores serán de mucha importancia para futuras investigaciones, ya que la comparación de ellos con los valores que se obtengan de los compuestos con los que se reaccionaría, nos darían claves acerca de en qué dirección se daría el flujo de electrones, mejor dicho, quién asumiría el papel de electrófilo y quién el de nucleófilo.

Desde una perspectiva global, se puede ver que los compuestos que han tenido la sustitución con el grupo nitro tanto en la posición 7 como en la posiciones 6, presentarían una mayor reactividad. En general, los sustituyentes aceptores de electrones elevan la reactividad del sistema de mayor forma, en comparación con los sustituyentes dadores de electrones.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Tabla 3.12: Energías[u] de Electrofilicidad

Compuesto	Sustituyente	ω		
		CAM-B3LYP	LC-wPNE	wB97XD
PF-00	—	1.48010	1.22091	1.23194
PF-01	—	1.59438	1.30048	1.32490
PF-02	-CH3	1.51756	1.23587	1.26042
PF-03	-OCH3	1.49994	1.22216	1.23058
PF-04	-NH2	1.36896	1.11004	1.10707
PF-05	-OH	1.57113	1.28056	1.28311
PF-06	-NO2	3.42783	2.63182	2.74163
PF-07	-CN	2.47585	2.01783	2.04398
PF-08	-COCH3	2.43751	1.94374	1.99997
PF-09	-Cl	1.83031	1.53580	1.50691
PF-10	-CH3	1.48452	1.19222	1.21579
PF-11	-OCH3	1.37419	1.09316	1.11155
PF-12	-NH2	1.20834	0.97478	0.96364
PF-13	-OH	1.41275	1.14518	1.13925
PF-14	-NO2	3.45537	2.67221	2.82829
PF-15	-CN	2.51792	2.04515	2.08133
PF-16	-COCH3	2.48157	1.98051	2.04035
PF-17	-Cl	1.78168	1.45905	1.48918

[u]Unidades: eV

En lo que respecta a los descriptores de características locales, en la figura 3.7, podemos ver graficadas las funciones de fukui, tanto para un ataque nucleofílico (f(+)), como para un ataque electrofílico (f(-)); es importante aclarar que en éste caso, los números de los átomos no mantienen el mismo orden, empleados según las reglas de la IUPAC, sino que es el orden que el programa Gaussian le asigna a la molécula según las coordenadas cartesianas, por lo que en la mencionada figura 3.7 se encuentran numerados cada átomo según este último sistema.

Para los indicadores que corresponden a un ataque nucleofílico, los valores de f(+) más altos se encuentran en los carbonos 2,6 y el oxígeno 11, y como se aprecia, no hay una diferencia en dichos sitios entre los dos sistemas, PF-00 y PF-01, aún cuando existe la presencia de un grupo hidroxilo en el segundo sistema mencionado.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

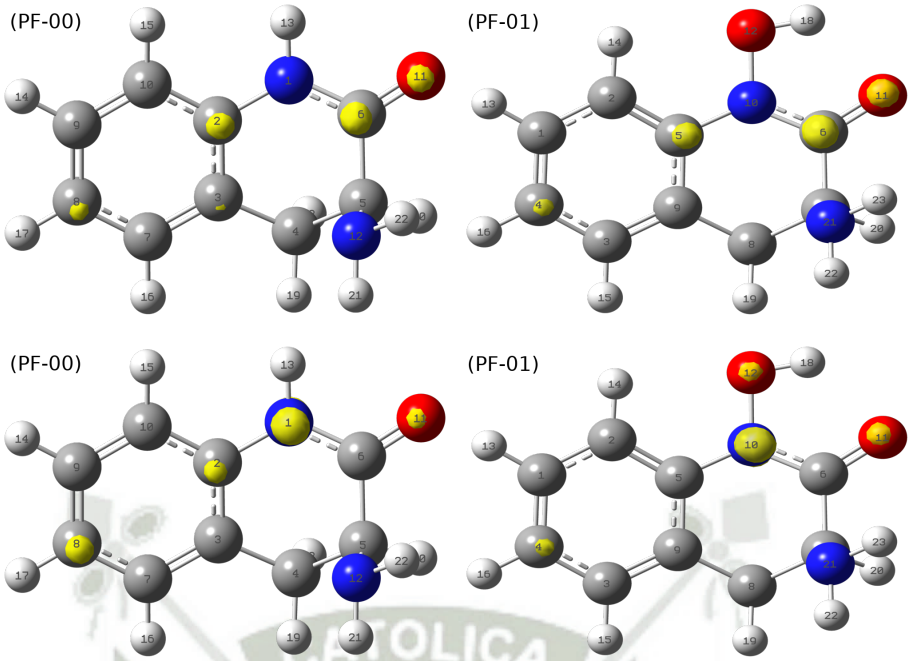


Figura 3.7: Comparación de la función de Fukui Nucleofílica (arriba) y Electrofílica (abajo) entre compuestos PF-00 y PF-01 (CAM-B3LYP)

En el caso de la función de Fukui para ataques electrofílicos si existe una diferencia entre los dos sistemas PF-00 y PF-01, en este caso, el grupo hidroxilo, que cuenta con un oxígeno, el cual es bastante electronegativo, altera los principales lugares de reacción. Vemos que en el compuesto PF-00, los valores más altos de f(-) se encuentran en el nitrógeno 1, carbonos 8 y 2; mientras que los valores más altos para F(-) en el compuesto PF-01 están en el Nitrógeno 10 y los oxígenos 11 y 12.

Tabla 3.13: Funciones de Fukui Nucleofílicas y Electrofílicas de los compuestos PF-00 y PF-01

Compuesto	CAM-B3LYP					
	Número	Átomo	f(+)[a]	Número	Átomo	f(-)[b]
PF-00	8	C	0.18	8	C	0.21
	2	C	0.18	1	N	0.21
	6	C	0.17	2	C	0.16
PF-01	6	C	0.21	10	N	0.22
	4	C	0.17	4	C	0.17
	5	C	0.17	9	C	0.12

[a] Fukui Nucleofílica; [b] Fukui Electrofílica.

Los valores exactos de los 3 átomos con resultados más altos se aprecian en

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

la tabla 3.13, el resto de valores no es necesario especificarlos, ya que no tienen relevancia física. El mismo análisis se realizó en los sistemas que tenían sustitución en posición 7 y sustitución en posición 6 (fig. 3.8), en el caso de f(+) se observa que los sistemas que tienen la sustitución en posición 7 por dadores de electrones (tabla 3.14) no sufren mucha diferencia en los sitios de mayor reactividad.

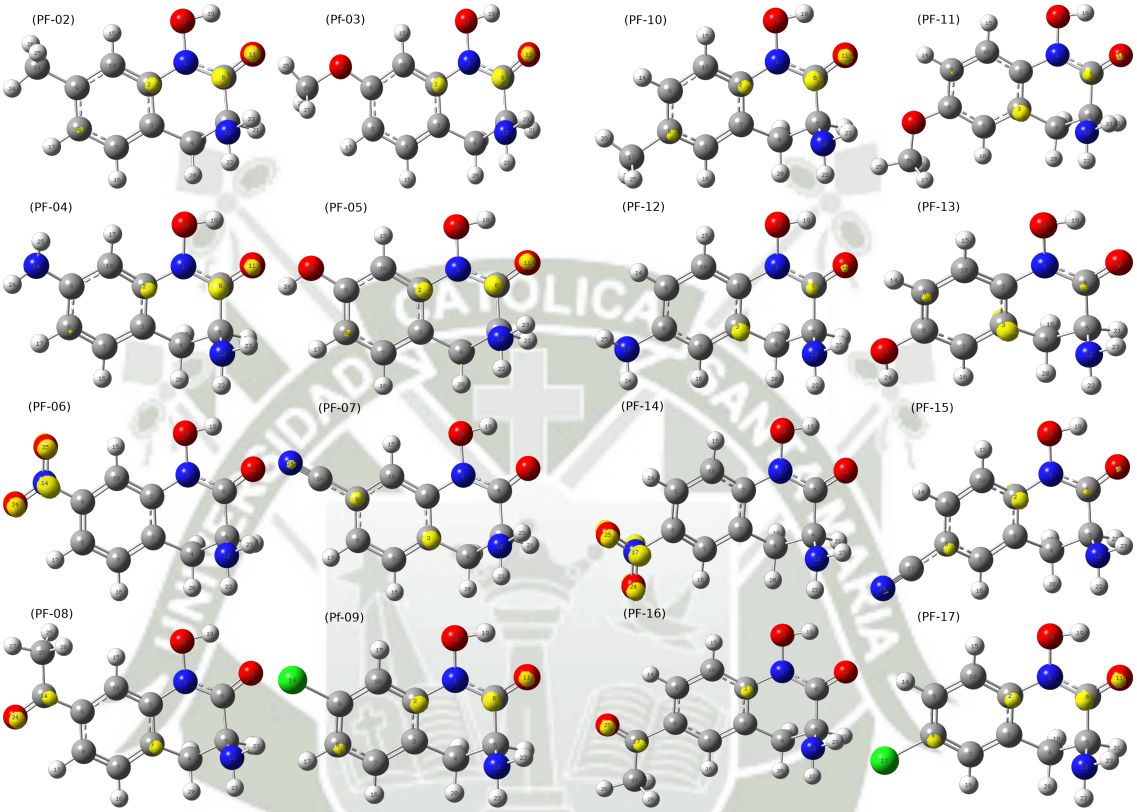


Figura 3.8: Comparación de la función de Fukui para ataques nucleofílicos entre compuestos con sustitución en la posición 7 (izquierda) y 6 (derecha) con las especies dadoras de electrones (Arriba) y las especies aceptoras de electrones (Abajo) [CAM-B3LYP]

Mientras que los compuestos que han tenido una sustitución con las mismas especies dadoras de electrones, pero en la posición 6, si modifican ligeramente, quitándole la reactividad al oxígeno. En el caso de las especies aceptoras de electrones (parte inferior de la figura 3.8), si existe una diferencia de los principales sitios de reacción, si los comparamos con los de la molécula PF-01, la cual no cuenta con sustituyentes. El grupo nitro, se convierte en el principal protagonista en caso de un ataque nucleofílico, ya sea cuando se encuentra en la posición 7 o en la Posición 6, grupos como en Ciano o el Acetilo, si bien mueven los sitios de reacción en su dirección, no lo hacen de forma tan radical como el grupo Nitro.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Tabla 3.14: Funciones de Fukui Nucleofílicas y Electrofílicas de los compuestos con sustitución en posición 7

Compuesto	CAM-B3LYP					
	Número	Átomo	f(+)[a]	Número	Átomo	f(-)[b]
PF-02	6	C	0.23	1	N	0.2
	8	C	0.17	8	C	0.18
	2	C	0.16	3	C	0.14
PF-03	6	C	0.22	8	C	0.21
	2	C	0.16	3	C	0.21
	8	C	0.15	1	N	0.14
PF-04	6	C	0.23	3	C	0.24
	8	C	0.16	8	C	0.2
	2	C	0.16	14	N	0.19
PF-05	6	C	0.22	8	C	0.21
	2	C	0.17	3	C	0.21
	8	C	0.16	1	N	0.15
PF-06	14	N	0.22	1	N	0.25
	25	O	0.19	8	C	0.14
	24	O	0.18	13	O	0.12
PF-07	3	C	0.23	1	N	0.23
	9	C	0.19	8	C	0.15
	8	C	0.13	3	C	0.12
PF-08	14	C	0.2	1	N	0.22
	3	C	0.18	8	C	0.16
	24	O	0.15	3	C	0.12
PF-09	6	C	0.2	1	N	0.2
	8	C	0.19	8	C	0.17
	2	C	0.18	3	C	0.15

[a] Fukui Nucleofílica; [b] Fukui Electrofílica.

Con respecto a los valores de f(-), los datos se muestran en la figura 3.9, podemos ver que sucede lo contrario que el caso anterior, donde las especies aceptoras eran las que modifican mayormente los sitios de reacción; al ser los sustituyentes dadores de electrones, éstos alejan más dichos grupos en su dirección, siendo el sustituyente más fuerte, el grupo Amino. Este comportamiento se observa, si la sustitución ha sido realizada en la posición 7, o en la posición 6.

Los valores exactos para los valores de fukui de los sistemas con una sustitución

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

en la posición 7, tanto para ataques Nucleofílicos y para ataques electrofílicos, se encuentran en la tabla 3.14, y de la misma forma, pero para las especies que han tenido una sustitución en la posición 6, en la tabla 3.15.

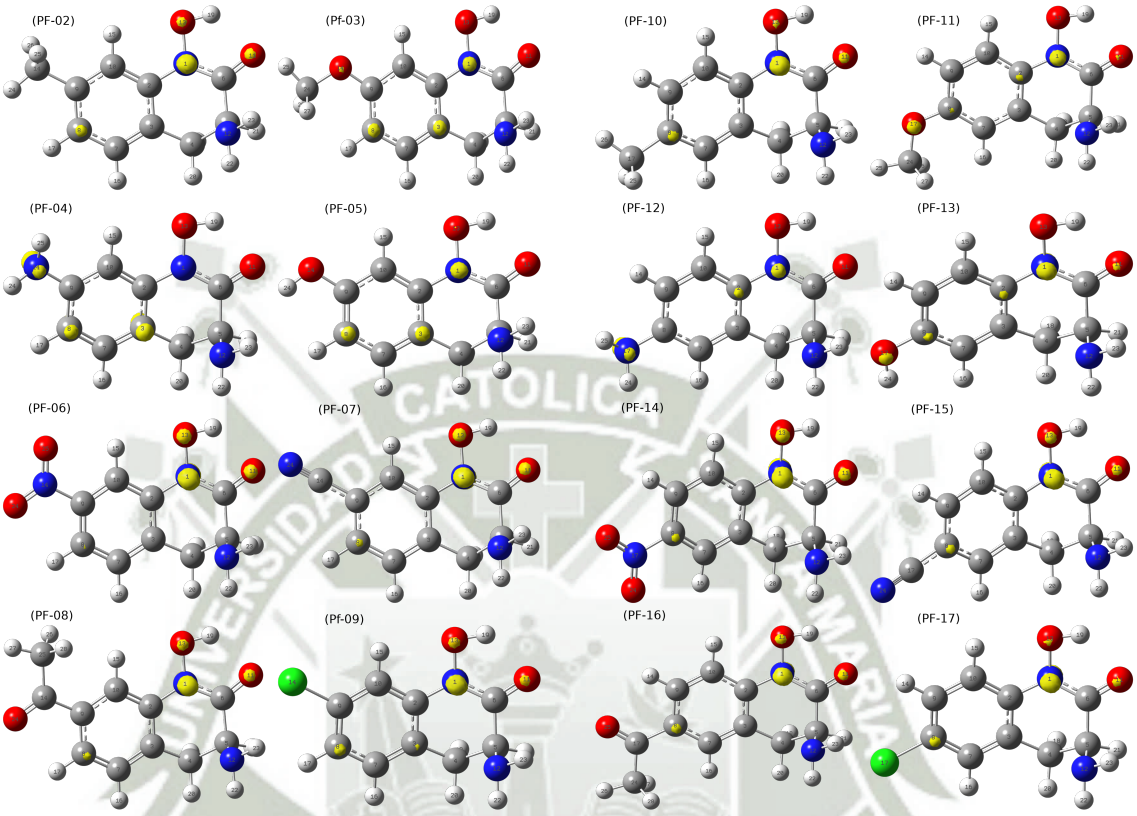


Figura 3.9: Comparación de la función de Fukui para ataques electrofílicos entre compuestos con sustitución en la posición 7 (izquierda) y 6(derecha) con las especies dadoras de electrones (Arriba) y las especies aceptoras de electrones (Abajo) [CAM-B3LYP]

Contrario a lo que se esperaba, la molécula no muestra estos sitios de reacción en el grupo amino, el cual se sabe es el que participa en la reacción en la que se forma el enlace covalente con el PLP, se hubiera esperado principalmente que los indicadores de fukui para un ataque electrofílico se encontraran en dicho grupo amino, ya que el piridoxal fosfato se une por parte de su grupo aldehído buscando electrones extra.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Tabla 3.15: de Fukui Nucleofílicas y Electrofílicas de los compuestos con sustitución en posición 6

Compuesto	CAM-B3LYP					
	Número	Átomo	f(+)[a]	Número	Átomo	f(-)[b]
PF-10	6	C	0.22	1	N	0.2
	8	C	0.16	8	C	0.17
	2	C	0.16	2	C	0.13
PF-11	3	C	0.22	1	N	0.15
	9	C	0.16	2	C	0.14
	6	C	0.14	8	C	0.13
PF-12	3	C	0.21	17	N	0.18
	9	C	0.15	2	C	0.15
	6	C	0.14	8	C	0.13
PF-13	3	C	0.25	1	N	0.16
	9	C	0.18	2	C	0.14
	6	C	0.12	8	C	0.14
PF-14	17	N	0.21	1	N	0.24
	25	O	0.18	8	C	0.15
	24	O	0.17	13	O	0.12
PF-15	2	C	0.2	1	N	0.21
	8	C	0.17	8	C	0.16
	6	C	0.12	3	C	0.11
PF-16	17	C	0.18	1	N	0.21
	2	C	0.16	8	C	0.17
	25	O	0.13	3	C	0.13
PF-17	6	C	0.19	1	N	0.19
	8	C	0.17	8	C	0.15
	2	C	0.17	2	C	0.12

[a] Fukui Nucleofílica; [b] Fukui Electrofílica.

Debido a la gran importancia que tiene la lipofilicidad en los fármacos, principalmente si éstos están orientados al cerebro, donde se tiene que atravesar la barrera hemato-encefálica, se calcularon los coeficientes de partición octanol-agua ($logP_{octanol/agua}$) de los diversos sistemas, a una temperatura de 37°C. Obteniéndose los valores más altos en los sistemas PF-09, PF-10 y PF-17, que corresponden a los sustituyentes Cloro en posición 7, Metilo en posición 6 y Cloro en posición 6, respectivamente; lo que indica que éstos compuestos serían los más lipofílicos,

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

característica que es buscada para el desarrollo de fármacos, debido a la necesidad de absorción que deben tener a través de la bicapa lipídica y la barrera hemato encefálica. Los valores de log P calculados se muestran todos en la tabla 3.16.

Tabla 3.16: Coeficientes de partición octanol agua, calculados con CAM-B3LYP a 37°C

Molécula	Sustituyente (Posición)	clog P
PF-00	—	-0.1530
PF-01	—	0.3507
PF-02	-CH3	0.4166
PF-03	-OCH3	-0.0844
PF-04	-NH2	-0.3847
PF-05	-OH	-0.6873
PF-06	-NO2	-0.5179
PF-07	-CN	0.1052
PF-08	-COCH3	0.8306
PF-09	-Cl	0.9186
PF-10	-CH3	0.9297
PF-11	-OCH3	-0.2848
PF-12	-NH2	-0.6081
PF-13	-OH	-0.7364
PF-14	-NO2	-0.2114
PF-15	-CN	0.2003
PF-16	-COCH3	-0.0322
PF-17	-Cl	0.9783

Se calcularon con la funcional CAM-B3LYP las energías del estado fundamental de todos los sistemas, tanto el isómero que cuenta con el grupo amino en posición ecuatorial, como el que tiene dicho grupo en posición axial. Luego se determinó la diferencia de las energías que existen entre ambos estados, las cuales se representan en la tabla 3.17, para comparar qué efecto han tenido los sustituyentes en el estado de transición de ambos isómeros.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Tabla 3.17: Energías de los sistemas que cuentan con el grupo amino en posición axial y sus isómeros con el grupo en posición ecuatorial, como se puede observar, estos últimos tienen una energía menor, también se aprecia en la última columna la diferencia de las energías.

Sistema	Sustituyente	Axial (Hartree)	Ecuatorial (Hartree)	$\triangle E$ (kJ/mol)
PF-01	PF-01	-608.6256	-608.6287	8.0630
		Posición 7		
PF-02	-CH3	-647.9034	-647.9065	8.1287
PF-03	-OCH3	-723.1115	-723.1147	8.4647
PF-04	-NH2	-663.9651	-663.9684	8.8374
PF-05	-OH	-683.8529	-683.8561	8.3910
PF-06	-NO2	-813.1341	-813.1365	6.4061
PF-07	-CN	-700.8577	-700.8602	6.5977
PF-08	-COCH3	-761.2218	-761.2246	7.2333
PF-09	-Cl	-1,068.2566	-1,068.2594	7.5170
		Posición 6		
PF-10	-CH3	-647.9030	-647.9061	8.1969
PF-11	-OCH3	-723.1100	-723.1133	8.6906
PF-12	-NH2	-663.9633	-663.9667	8.8897
PF-13	-OH	-683.8514	-683.8546	8.5303
PF-14	-NO2	-813.1363	-813.1386	6.0806
PF-15	-CN	-700.8592	-700.8616	6.4877
PF-16	-COCH3	-761.2223	-761.2252	7.5509
PF-17	-Cl	-1,068.2566	-1,068.2595	7.4827

Se puede observar que la diferencia del sistema PF-01 entre sus isómeros es de 8.0630 kJ/mol. En el caso del sustituyente Amino, en posición 7 y 6, se observa que la energía se incrementa a más de 8.7864 kJ/mol, lo que resultaría en un mayor gasto energético para pasar de la configuración ecuatorial, que es la más estable, a la axial. Caso contrario ocurre con los sustituyente Nitro y Ciano, que bajan la energía a alrededor de 6.2760 kJ/mol. Si bien en la literatura se reporta la configuración axial del compuesto, debido a esta baja diferencia energética que existe entre las dos especies, las soluciones usadas en los experimentos deben contener proporciones similares.

Se construyeron relaciones entre los coeficientes de sustitución y los delta de energía de los isómeros ($\triangle E$), así como relaciones con los diversos indicadores de reactividad globales, en todos los casos obtuvimos correlación, aunque como veremos en algunos casos fué lineal y en otros, polinomial.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

En primer lugar vemos que existe una correlación lineal entre la diferencia de energía que existe entre cada sistema con el grupo amino en posición axial y el sistema con el grupo amino en posición ecuatorial (fig 3.10), dicha correlación es mayor cuando hablamos de la sustitución en posición 7, con un $R^2 = 0{,}98$, que cuando la sustitución ha sido realizada en posición 6, donde encontramos un $R^2 = 0{,}82$.

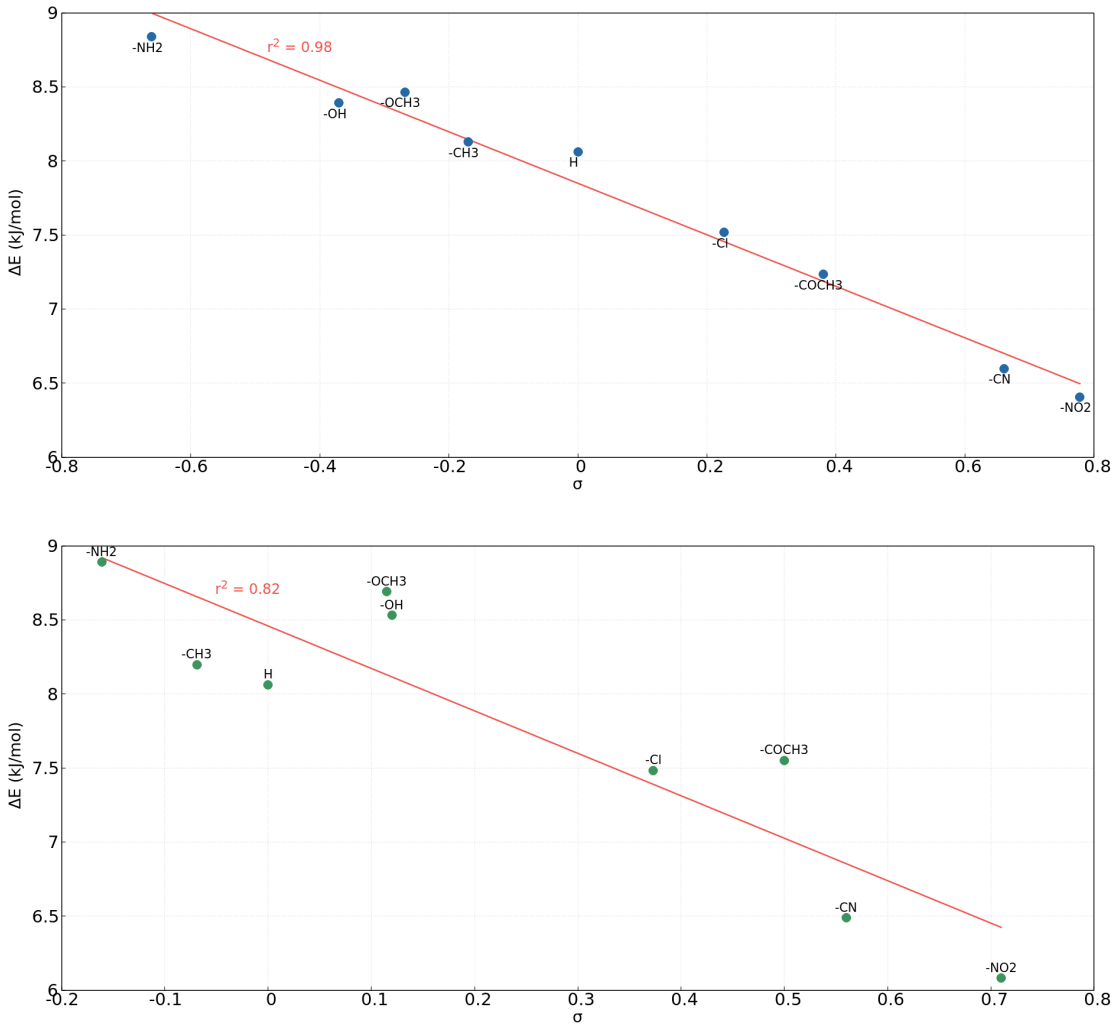


Figura 3.10: Correlación entre el coeficiente de sustitución y la diferencia de energía entre los isómeros de cada sistema con sustitución en posición 7 (arriba) y 6 (abajo) [CAM-B3LYP].

En ambos casos la relación es inversa y mientras el coeficiente de sustitución es mayor, la diferencia de energía entre el ambas distribuciones es menor, lo que nos indicaría que sustituciones realizadas con aceptores de electrones contribuyen a disminuir la energía que separa a los isómeros, y nos daría una idea que en un mezcla sería más probable encontrar ambas especies, cosa contraria pasa con los dadores de electrones, los cuales incrementan la diferencia de energía.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Al comparar los coeficientes de sustitución con los valores obtenidos de potencial químico (μ), se observa claramente una correlación inversa (fig. 3.11), que nos muestra que valores altos de σ presentan energías más bajas de μ, curiosamente aunque el potencial químico y la diferencia de energías entre los isómeros no están relacionados se ve el mismo caso en el cual para los sistemas que han sufrido una sustitución 7, el valor de R^2 es mayor que para los que tuvieron la sustitución en posición 6.

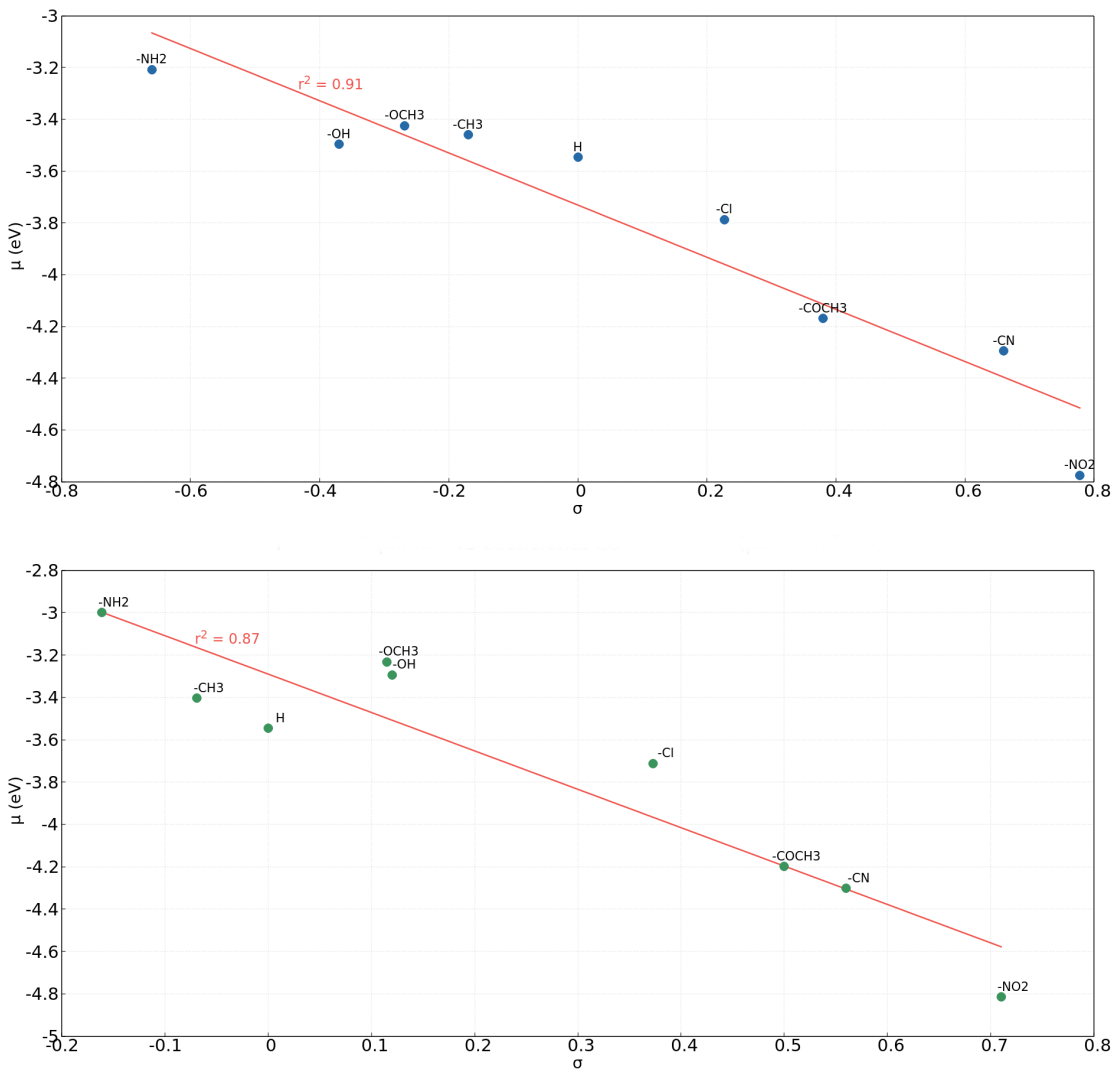


Figura 3.11: Correlación entre el coeficiente de sustitución y el potencial químico de los sistemas con sustitución en posición 7 (arriba) y 6 (abajo) [CAM-B3LYP].

Esto nos indicaría que al parecer existe una relación más directa con la posición 7 y el grupo Amino, que el que existe con la posición 6.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Los resultados de las gráficas de correlación para la electronegatividad son, esperadamente, inversas a las obtenidas para el potencial químico (fig. 3.12), ya que por definición, éste es el inverso de la electronegatividad, por lo que se concluye simplemente que a valores altos de σ los valores de χ también son altos.

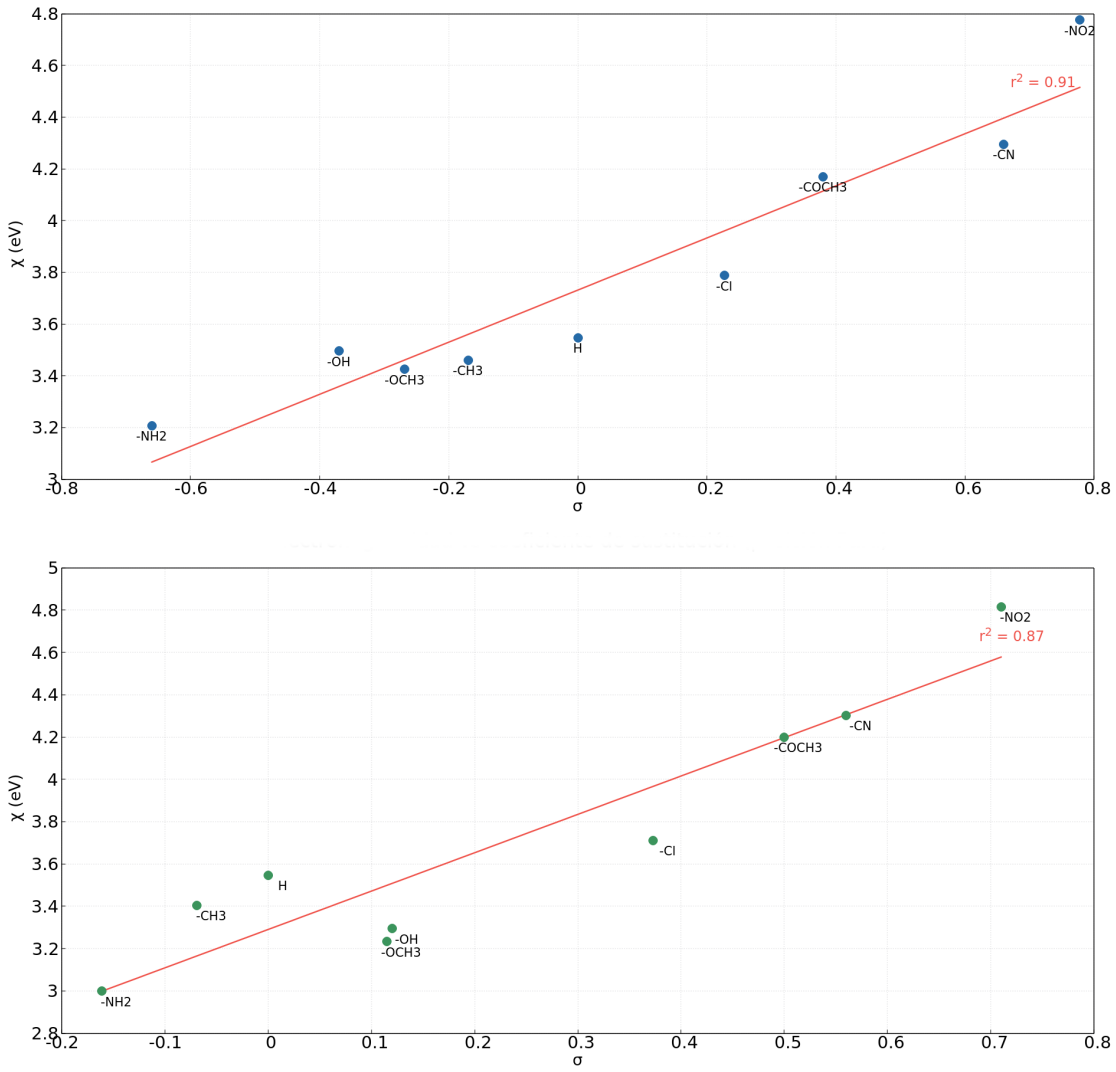


Figura 3.12: Correlación entre el coeficiente de sustitución y la electrofilicidad de los sistemas con sustitución en posición 7 (arriba) y 6 (abajo) [CAM-B3LYP].

En este caso, al ser la correlación positiva, tenemos que al aumentar el valor del coeficiente de sustitución σ, quiere decir, movernos para el lado de los aceptores de electrones, la electronegatividad del sistema aumenta; teniendo así los sistemas con sustitución de grupo Nitro y Ciano como los más electronegativos. Podríamos decir entonces que dentro de nuestros sistemas, estos dos últimos tenderían a atraer un

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

par de electrones compartidos.

Los resultados obtenidos al comparar σ con la dureza química (η) (fig. 3.13 no presentan una correlación lineal, a diferencia de los descriptores de μ y χ, la correlación es de carácter polinomial, precisamente el de una parábola. De ésto, podemos apreciar que el sistema sin sustitución tiene una mayor dureza química, mientras que los sustituyentes, ya sean aceptores o dadores de electrones, con coeficientes más altos disminuyen la dureza.

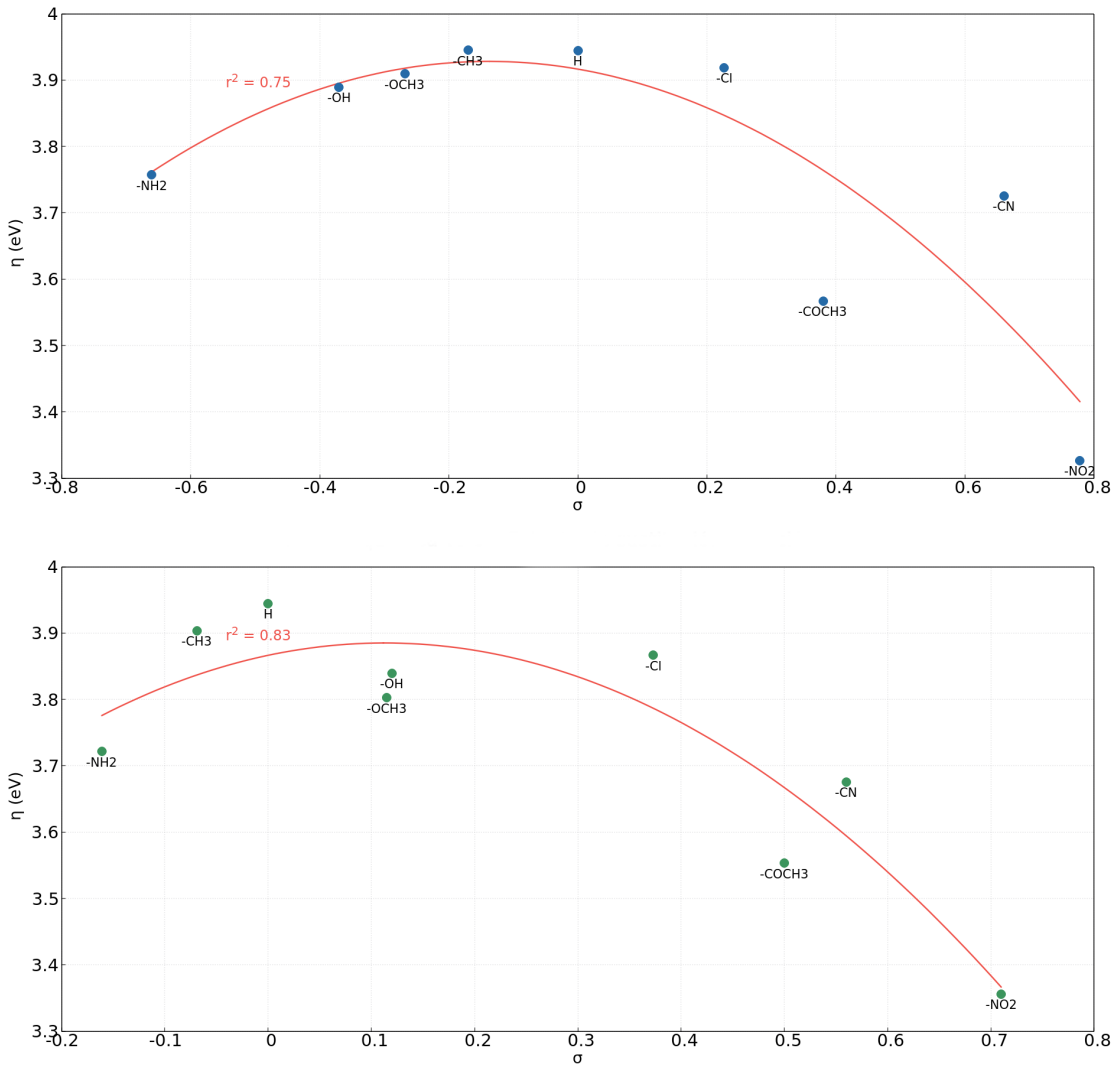


Figura 3.13: Correlación entre el coeficiente de sustitución y la electrofilicidad de los sistemas con sustitución en posición 7 (arriba) y 6 (abajo) [CAM-B3LYP].

Los sistemas que han tenido la sustitución con grupos como el Metilo o Cloro con los sistemas más duros químicamente. El caso es el mismo para la sustitución en posición 7, como 6.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

La figura 3.14 es esperadamente inversa a la figura 3.13, ya que la blandura es el inverso de la dureza, por lo que se aprecia la misma correlación parabólica, sólo que con la abertura hacia abajo.

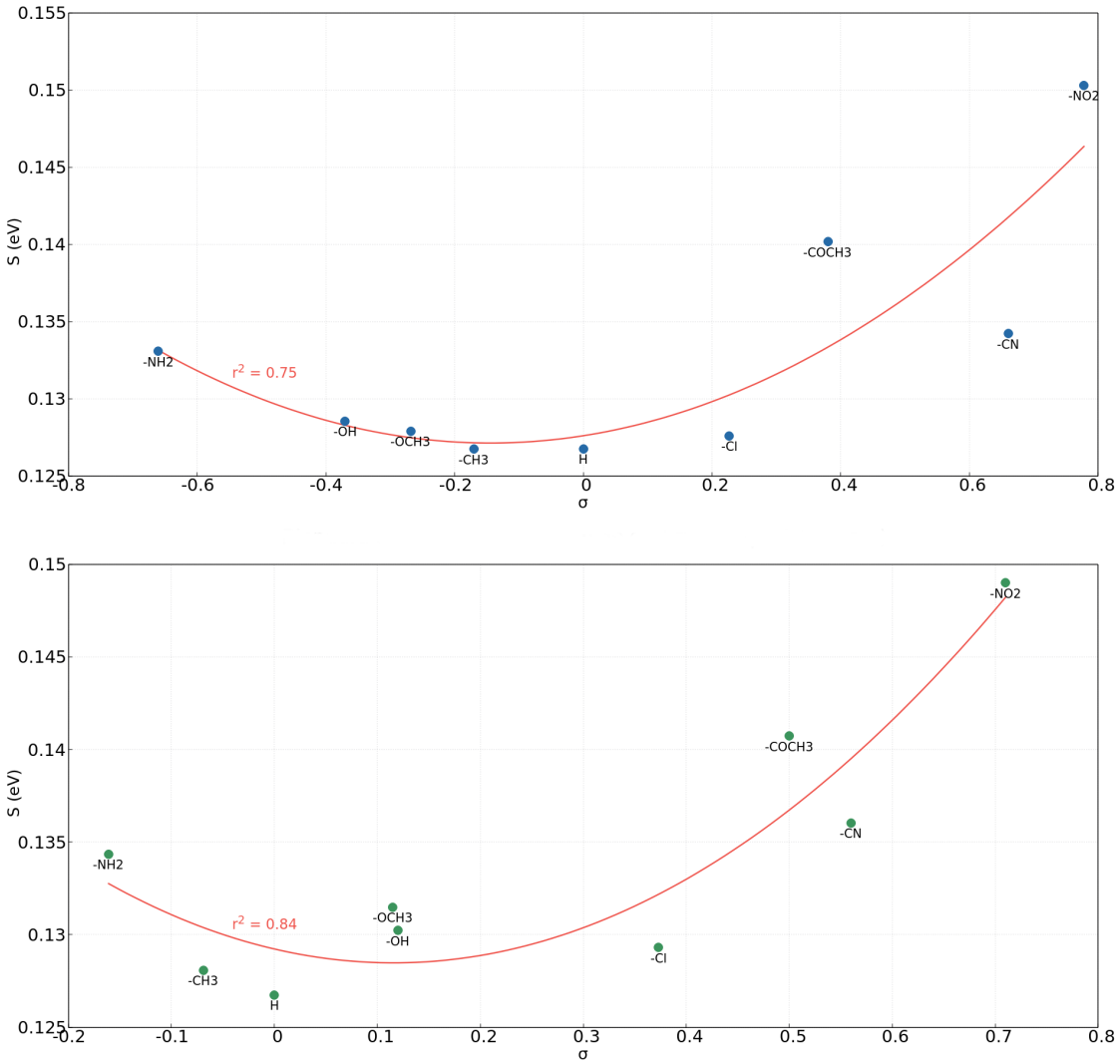


Figura 3.14: Correlación entre el coeficiente de sustitución y la electrofilicidad de los sistemas con sustitución en posición 7 (arriba) y 6 (abajo) [CAM-B3LYP].

Al graficar la relación que existe entre σ y la electrofilicidad ω (fig. 3.15) vemos que también existe una correlación polinomial, pero a diferencia del par de descriptores Dureza y Blandura química, los valores de ω se incrementan cuando los valores de σ son mayores, lo que indica claramente que la electrofilicidad es mayor para los sistemas cuando la sustitución ha sido realizada con aceptores de electrones.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

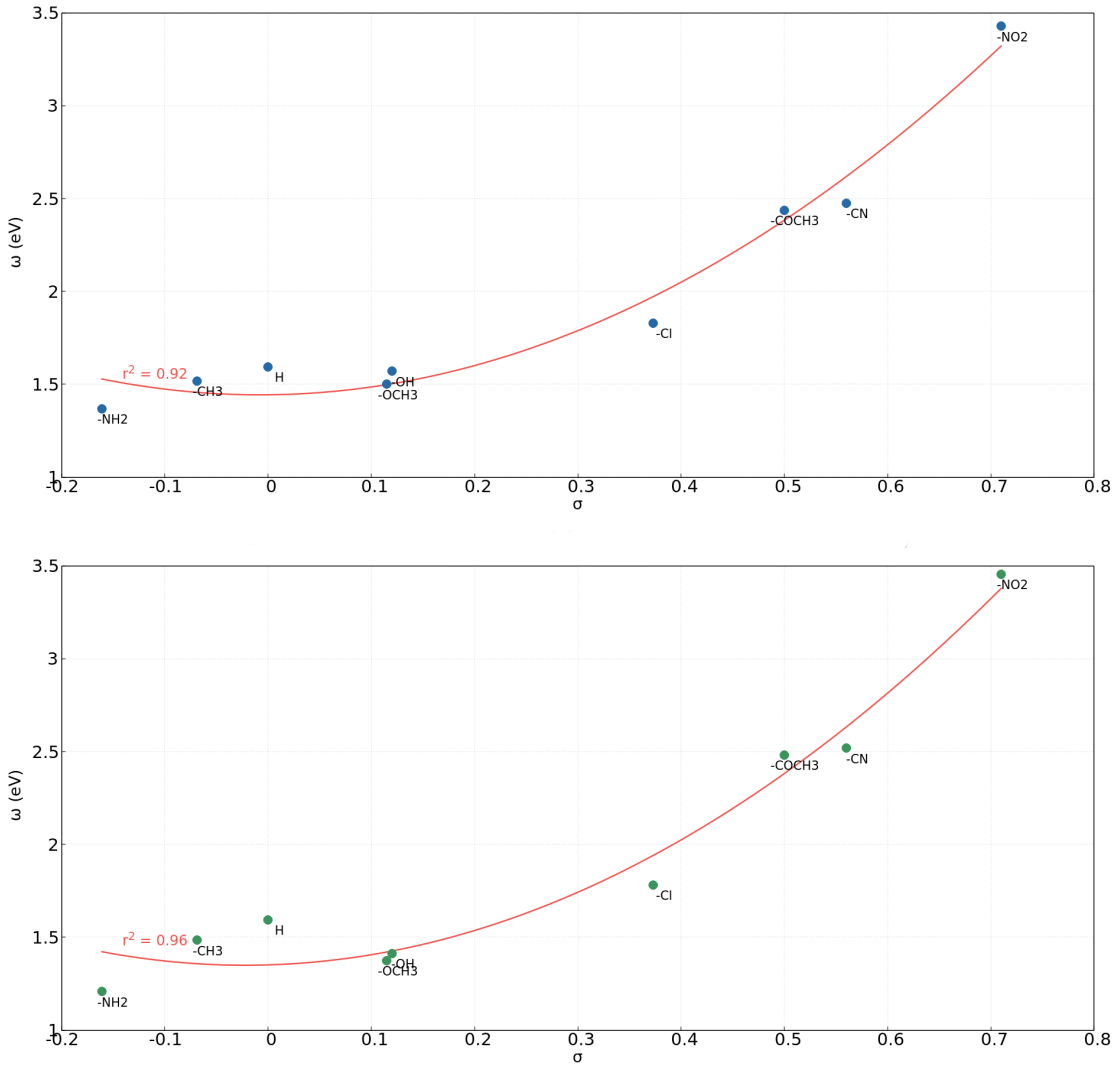


Figura 3.15: Correlación entre el coeficiente de sustitución y la electrofilicidad de los sistemas con sustitución en posición 7 (arriba) y 6 (abajo) [CAM-B3LYP].

Para la interpretación de ciertos resultados, es imprescindible el reporte en forma gráfica, ya que numéricamente nos encontraríamos a una serie de valores que no representarían mucho a nuestro juicio.

La función de localización electrónica (FLE) representa la probabilidad de encontrar a un electrón cerca a otro de referencia con el cual comparte el mismo spin; en la figura 3.16 se muestran los gráficos de las moléculas PF-00 y PF-01, la escala va del azul al rojo, de poca probabilidad de encontrar la pareja de electrones a mayor probabilidad respectivamente.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

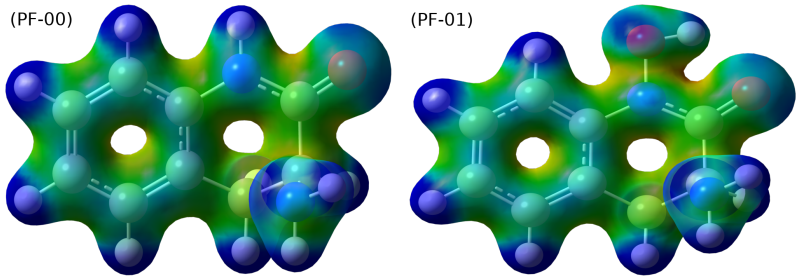


Figura 3.16: Comparación de la FLE entre los compuestos PF-00 y PF-01 (CAM-B3LYP)

En comparación podemos ver la imagen 3.17 donde se muestra la misma función pero de todos los sistemas que han sido modificados con sustituyentes.

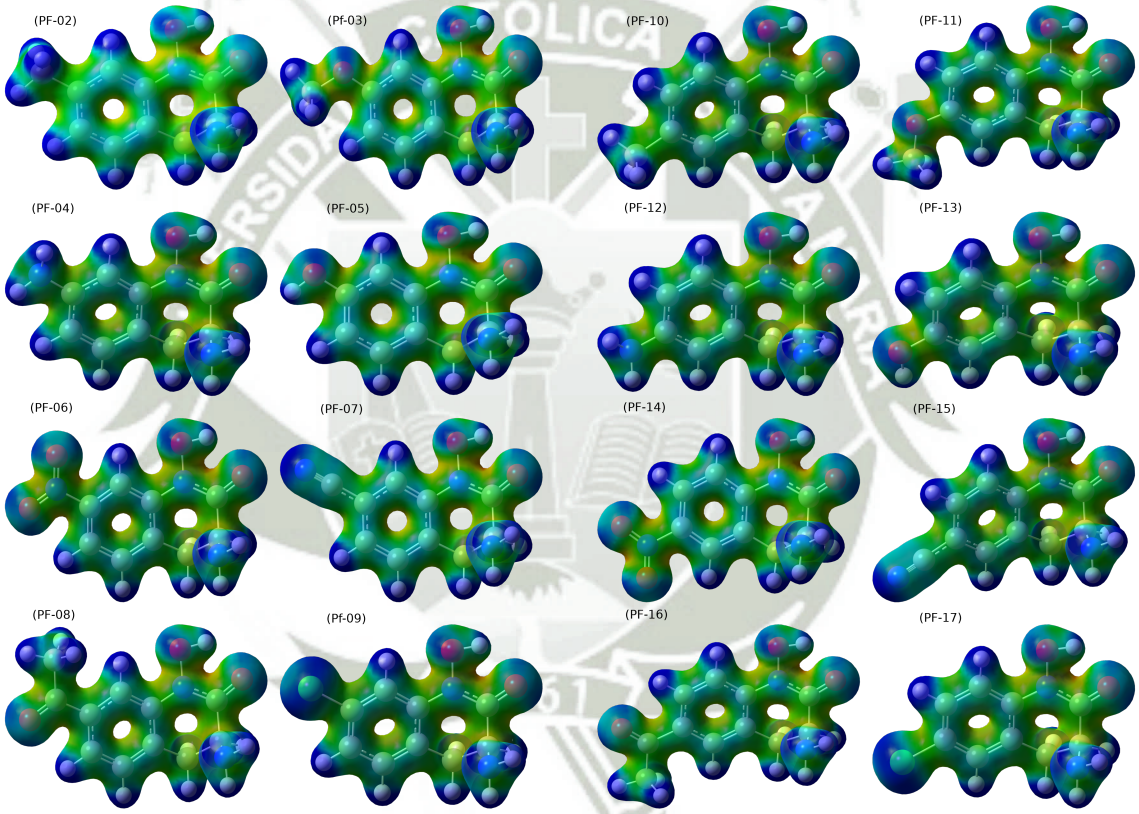


Figura 3.17: Comparación de la FLE entre los compuestos sustituidos en posición 7 (lado derecho) y 6 (lado izquierdo) tanto con dadores de electrones (arriba) como con aceptores de electrones (abajo) [CAM-B3LYP],

Los compuestos PF-00 y PF-01 en los que se ha graficado la densidad electrónica, pero en este caso se ha mapeado la energía de potencial electrostático se aprecian en la figura 3.18, podemos ver en color rojo los lugares de la densidad que tienen una carga negativa, en azul, donde la carga es positiva y siendo el verde lugares de neu-

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

tralidad eléctrica. Resalta claramente que los lugares donde se encuentra un átomo de oxígeno presentan una carga negativa, ésto se debe a la fuerte electronegatividad de este elemento, ya que el nitrógeno también es electronegativo, pero deja de ser visible en los grupos amino por la presencia de los hidrógenos, estos datos resultan de vital importancia para futuros trabajos, ya que con ellos se puede predecir si los compuestos se unirán de forma efectiva a la enzima Kat II, proceso que se da principalmente mediante la generación de puentes de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas.

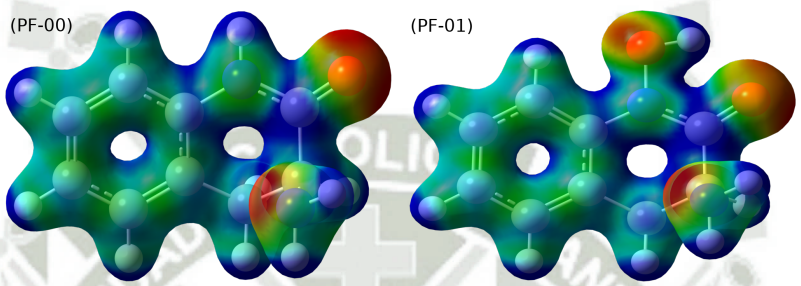


Figura 3.18: Comparación del potencial electrostático entre los compuestos sustituidos en posición 7 (lado derecho) y 6 (lado izquierdo) tanto con dadores de electrones (arriba) como con aceptores de electrones (abajo) [CAM-B3LYP],

En la figura 3.19, se muestran las imágenes de los compuestos que han sido sustituidos, en la posición 7 a la izquierda, y en la posición 6 a la derecha.

Se puede observar que los compuestos que han tenido una sustitución 6, desplazan ligeramente la carga negativa que se encuentra presente en el grupo hidroxilo, grupo que hemos visto, hace la diferencia entre el compuesto PF-00 y PF-01, siendo el segundo reactivo a contrario del primero; recordando que ésto se debe a que este grupo hidroxilo participa en un enlace de puente de hidrógeno con uno de los aminoácidos de la enzima, haciendo esta interacción clave para que el compuesto se acomode de forma correcta en el centro activo de la enzima. Sería interesante realizar las simulaciones de acoplamiento entre estos compuestos y la enzima, para ver si los que han sido sustituidos en posición 7 o los que han sido en posición 6, tienen una mayor predilección por el centro activo de la proteína.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

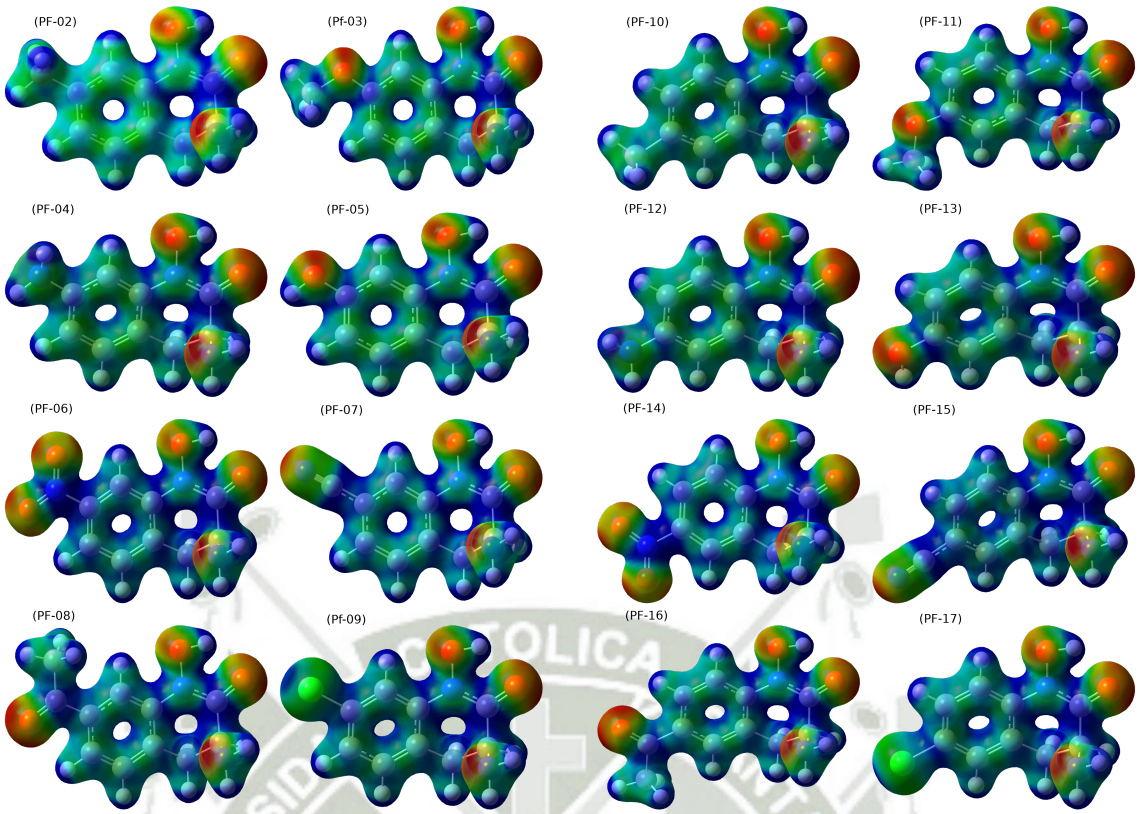


Figura 3.19: Comparación del potencial electrostático entre los compuestos sustituidos en posición 7 y 6 (CAM-B3LYP)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Conclusiones

1. Fue posible la construcción de los 18 sistemas propuestos, realizándose la sustitución con los radicales dadores y aceptores de electrones.

2. Se minimizaron todas las estructuras construidas. También se encontró un isómero cuya energía es ligeramente menor a la de la estructura reportada.

3. El análisis de frecuencias no mostró valores negativos en ninguno de los sistemas construidos, demostrando que nuestras estructuras eran mínimos globales.

4. Se calcularon los índices de reactividad, globales y locales.

   Los índices de reactividad local mostraron una mayor reactividad en el sistema que cuenta con la sustitución del grupo Nitro, en ambas posiciones. Se ve reflejado en su alto potencial químico y baja dureza; el siguiente sistema más reactivo es el que cuenta con la sustitución con el grupo Ciano. En forma general vemos que las especies aceptoras de electrones son las que aumentan la reactividad del sistema.

   Los índices de reactividad locales, como la función de fukui nucleofílica y la función de fukui electrofílica, no mostraron que los sitios reactivos sean donde se esperaban, nos referimos al grupo amino, el cual interacciona con el piridoxal fosfato. Lo que encontramos fue, que en general los sitios activos ante un ataque nucleofílico están en el grupo carbonilo, excepto cuando especies fuertemente aceptores de electrones se encuentran en cualquiera de los dos sitios de sustitución estudiados, convirtiéndose ellos en el lugar preferido para dicho ataque. En cuanto a un ataque electrofílico, los sitios más probables son el grupo hidroxilo y el Nitrógeno del anillo al cual está unido.

5. La lipofilicidad de los sistemas, las sustituciones realizadas con Cloro en ambas posiciones, y Metilo en posición 6, aumentan esta propiedad, lo que la haría un fármaco con mejores propiedades de absorción y distribución.
   La energía electroestática, nos brindó información importante de las cargas

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

eléctricas en diferentes zonas de los sistemas. Lo que más destaca es la capacidad que tendrían los grupos Hidroxilo y Metoxilo para hacer puentes de hidrógeno y la capacidad de los grupos Metilo y Cloro de hacer interacciones hidrofóbicas; información que sería muy útil a la hora de investigar las interacciones coulómbicas de la sustancia al anclarse a la enzima KAT II.

La sustitución con el grupo Nitro, tanto en la posición 7, como en la posición 6, disminuyen la diferencia de energía que existen entre los isómeros que cuentan con el grupo amino en distribución axial y ecuatorial.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Recomendaciones

El tener algún dato práctico para comparar los resultados obtenidos teóricamente sería de mucha utilidad, para la constatación de los resultados. Comprar el compuesto de pfizer y obtener por ejemplo su espectro IR, para ser comparado con el espectro que se puede obterner con los cálculos, mostraría la calidad de los modelos y bases que estamos utilizando. Si bien la funcional CAM-B3LYP ha demostrado ser muy sólida, comparar los resultados de las diferentes funcionales con los datos prácticos para encontrar cual se ajusta mejor, a nuestro sistema específico, sería interesante.

El haber encontrado el isómero, deja abierto toda una serie de análisis sobre el estado de transición entre ellos, y su correspondiente análisis termodinámico, que nos daría información importante acerca de la cinética química.

Los resultados obtenidos animan a seguir con la investigación, conocemos como los sustituyentes según su coeficiente de sustitución afectan las propiedades de la molécula, ha quedado la curiosidad de calcular sistemas que tengan sustitución en ambas posiciones, 7 y 6.

Simular la reacción con el piridoxal fosfato sería el siguiente paso para analisar como los sistemas se ven afectados al realizar el enlace covalente por las diferentes sustituciones. Realizar cálculos de QM/MM para ver las interacciones coulómbicas con la enzima, tanto los posibles puentes de hidrógeno, como las interacciones lipofílicas, así como la interacción covalente con el piridoxal fosfato, sería el paso siguiente para comprobar que influencia positiva han tenido los sustituyentes en la reacción de inhibición de la enzima.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Bibliografía

[1] American Psychiatric Association et al. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)*. American Psychiatric Pub, 2013.

[2] Dinesh Bhugra. The global prevalence of schizophrenia. *PLoS medicine*, 2(5): e151, 2005.

[3] PC Sham, CJ MacLean, and KS Kendler. A typological model of schizophrenia based on age at onset, sex and familial morbidity. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89(2):135–141, 1994.

[4] David A Lewis and Jeffrey A Lieberman. Catching Up on Schizophrenia: Natural History and Neurobiology. *Neuron*, 28(2):325–334, 2000. ISSN 0896-6273.

[5] Alan D Lopez, Christopher JL Murray, and World Health Organization. *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Geneva: World Health Organization, 1996.

[6] M. Möller, T. Swanepoel, and B. H. Harvey. Neurodevelopmental Animal Models Reveal the Convergent Role of Neurotransmitter Systems, Inflammation, and Oxidative Stress as Biomarkers of Schizophrenia: Implications for Novel Drug Development. *ACS Chemical Neuroscience*, 6(7):987–1016, 2015. PMID: 25794269.

[7] Nancy C Andreasen. *Schizophrenia: Positive and negative symptoms and syndromes*. Karger, 1990.

[8] J.-A. Micoulaud Franchi, C. Quiles, R. Belzeaux, M. Adida, and J.-M. Azorin. Symptômes négatifs de la schizophrénie : de l'électrophysiologie à l'électrothérapie. *LÉncéphale*, 41(6, Supplement 1):6S50–6S56, 2015. ISSN 0013-7006. Symptômes négatifs de la schizophrénie : quelles avancées ?9e Colloque du Pôle Universitaire de Psychiatrie de Marseille.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

[9] Davis KL, Kahn RS, G Ko, and M Davidson. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psy- chiatry*, 148:1474–1486, 1991.

[10] Meltzer, Herbert Y., Stahl, and Stephen M. The dopamine hypothesis of schizophrenia: A review. *Schizophrenia Bulletin*, Vol 2(1):19–76, 1976.

[11] Catherine Curran, Neetha Byrappa, and Andrew Mcbride. Stimulant psychosis: systematic review. *The British Journal of Psychiatry*, 185(3):196–204, 2004. ISSN 0007-1250.

[12] A Carlsson, M Lindqvist, and T Magnusson. 3,4-Dihydroxyphe- nylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature*, page 180:1200, 1957.

[13] JA Lieberman, JM Kane, and José Alvir. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology*, 91(4):415–433, 1987.

[14] P Seeman and T Lee. Antipsychotic drugs: direct correlation be- tween clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science*, 188:1217–1219, 1975.

[15] I Creese, Burt DR, and Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischiz- ophrenic drugs. *Science*, 192: 481–483, 1976.

[16] P Seeman, T Lee, M Chau-Wong, and K Wong. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*, 261:717–719, 1976.

[17] J Hietala, E Syvalahti, K Vuorio, and et al. Presynaptic dopa- mine function in striatum of neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Lancet*, 346:1130–1131, 1995.

[18] J Hietala, E Syvalahti, H Vilkman, and et al. Depressive symp- toms and presynaptic dopamine function in neuroleptic- naive schizophrenia. *Schizophr Res*, 35:41–50, 1999.

[19] Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, and et al. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 2008.

[20] Lindstrom LH, O Gefvert, G Hagberg, and et al. Increased do- pamine synthesis rate in medial prefrontal cortex and stria- tum in schizophrenia indicated by L-(beta-11C) DOPA and PET. *Biol Psychiatry*, 46:681–688, 1999.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

[21] Kestler LP, E Walker, and Vega EM. Dopamine receptors in the brains of schizophrenia patients: a meta-analysis of the find- ings. *Behav Pharmacol*, 12:355–371, 2001.

[22] M Laruelle. Imaging dopamine transmission in schizophre- nia. A review and meta-analysis. *Q J Nucl Med*, 42:211–221, 1998.

[23] Zakzanis KK and Hansen KT. Dopamine D2 densities and the schizophrenic brain. *Schizophr Res*, 32:201–206, 1998.

[24] M Talvik, Nordstrom AL, and Y Okubo. Dopamine D2 re- ceptor binding in drug-naive patients with schizophrenia ex- amined with raclopride-C11 and positron emission tomography. *Psychiatry Res*, 148:165–173, 2006.

[25] Buchsbaum MS, Christian BT, Lehrer DS, and et al. D2/D3 do- pamine receptor binding with [F-18]fallypride in thalamus and cortex of patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 85:232–244, 2006.

[26] T Suhara, Y Okubo, F Yasuno, and et al. Decreased dopamine D2 receptor binding in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 59:25–30, 2002.

[27] H Takahashi, M Higuchi, and T Suhara. The role of extrastriatal dopamine D2 receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 59:919–928, 2006.

[28] Goldman-Rakic PS, Castner SA, Svensson TH, Siever LJ, and Williams GV. Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. *Psycho- pharmacology (Berl)*, 174:3–16, 2004.

[29] Tamminga CA. The neurobiology of cognition in schizo- phrenia. *J Clin Psychiatry*, 67:e11, 2006.

[30] Weinberger DR:. Implications of the normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. A. *Arch Gen Psychiatry*, 44:660–669, 1987.

[31] Olney JW and Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 52:998–1007, 1995.

[32] Javitt DC and Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 148:1301–1308, 1991.

[33] Tamminga CA, Holcomb HH, Gao XM, and Lahti AC. Glutamate pharmacology and the treatment of schizophrenia: current status and future directions. *Int Clin Psychopharmacology*, 32:29–37, 1995.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

[34] Goff DC and Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158:1367–1377, 2001.

[35] Jentsch JD and Roth RH. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 20:201–225, 1999.

[36] Miller DW and Abercrombie ED. Effects of MK-801 on spontaneous and amphetamine-stimulated dopamine release in striatum measured with in vivo microdialysis in awake rats. *Brain Res Bull*, 40:57–62, 1996.

[37] Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, R Delaney, Bremner JD, Heninger GR, Bowers M Jr, and Charney DS. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry*, 51:199–214, 1994.

[38] Lahti AC, B Koffel, D LaPorte, and Tamminga CA. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 13: 9.19, 1995.

[39] Javitt DC, I Zylberman, Zukin SR, U Heresco-Levy, and Lindenmayer JP. Amelioration of negative symptoms in schizophrenia by glycine. *Am J Psychiatry*, 151:1234–1236, 1994.

[40] Daniel C Javitt, Gail Silipo, Angel Cienfuegos, Anne-Marie Shelley, Nigel Bark, Mohan Park, Jean-Pierre Lindenmayer, Ray Suckow, and Stephen R Zukin. Adjunctive high-dose glycine in the treatment of schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 4(4):385–391, 2001.

[41] U Heresco-Levy, Javitt DC, M Ermilov, C Mordel, G Silipo, and M Lichtenstein. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 56:29–36, 1999.

[42] U Heresco-Levy, Javitt DC, M Ermilov, G Silipo, and J Shimoni. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of D-cycloserine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmcol*, 12:131–135, 1998.

[43] U Heresco-Levy, M Ermilov, J Shimoni, B Shapira, G Silipo, and Javitt DC. Placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics,

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

olanzapine, or risperidone in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 159:480–482, 2002.

[44] Goff DC, G Tsai, J Levitt, E Amico, D Manoach, Schoenfeld DA, Hayden DL, R McCarley, and Coyle JT. A placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 56:21–27, 1999.

[45] G Tsai, P Yang, Chung LC, N Lange, and Coyle JT. D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 44:1081–1089, 1988.

[46] Millan MJ. N-methyl-D-aspartate receptor-coupled glycineB receptors in the pathogenesis and treatment of schizophrenia: a critical review. *Curr Drug Target CNS Neurol Disord*, 12:191–213, 2002.

[47] Frankle WG and M Laruelle. Neuroreceptor imaging in psychi- atric disorders. *Ann Nucl Med*, 16:437–446, 2002.

[48] S Kapur, R Zipursky, C Jones, G Remington, and S Houle. Re- lationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first- episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157: 514–520, 2000.

[49] Nordstrom AL, L Farde, Wiesel FA, and et al. Central D2- dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 33:227.235, 1993.

[50] A Wolkin, F Barouche, Wolf AP, and et al. Dopamine blockade and clinical response: evidence for two biological subgroups of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 146:905–908, 1989.

[51] Grace AA, Bunney BS, H Moore, and Todd CL. Dopamine-cell depolarization block as a model for the therapeutic actions of antipsychotic drugs. *Trends Neurosci*, 20:31–31, 1997.

[52] S Kapur, T Arenovich, O Agid, R Zipursky, S Lindborg, and B Jones. Evidence for onset of antipsychotic effects within the first 24 hours of treatment. *Am J Psychiatry*, 162:939–946, 2005.

[53] O Agid, D Mamo, N Ginovart, and et al. Striatal vs extrastriatal dopamine D2 receptors in antipsychotic response–a double- blind PET study in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol- ogy*, 32:1209–1215, 2007.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

[54] Catafau AM, I Corripio, V Perez, and et al. Dopamine D2 recep- tor occupancy by risperidone: implications for the timing and magnitude of clinical response. *Psychiatry Res*, 148:175–183, 2006.

[55] Jose Ma J Alvir, Jeffrey A Lieberman, Allan Z Safferman, Jeffrey L Schwimmer, and John A Schaaf. Clozapine-induced agranulocytosis–incidence and risk factors in the United States. *New England Journal of Medicine*, 329(3): 162–167, 1993.

[56] J Kane, G Honigfeld, J Singer, and H Meltzer. the Clozaril Collaborative Study Group: Clozapine for the treatmentresistant schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry*, 45:789–796, 1988.

[57] Alan Breier, Robert W Buchanan, Brian Kirkpatrick, Orlando R Davis, Donna Irish, Ann Summerfelt, and William T Carpenter Jr. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 151(1):20–26, 1994.

[58] D Ames, WC Wirshing, J Kane, N Schooler, SR Marder, R Baker, A Safferman, R Ganguli, D Umbricht, and M Borenstein. Efficacy of clozapine vs. haloperidol in a long-term clinical trial: Preliminary results. *Biological Psychiatry*, 37(9):661, 1995.

[59] Ashok R Mallya, Philip D Roos, and Kathleen Roebuck-Colgan. Restraint, seclusion, and clozapine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1992.

[60] J Liebig. Uber Kynurensäure. *Justus Liebigs Ann. Chem*, 86:125–126, 1853.

[61] Oxenkrug and F GRegory. Tryptophan–Kynurenine Metabolism as a Common Mediator of Genetic and Environmental Impacts in Major Depressive Disorder: The Serotonin Hypothesis Revisited 40 Years Later. . *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 47(1):56–63, 2010.

[62] Y. Dang, W. E. Dale, and O. R. Brown. Comparative effects of oxygen on indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophan 2,3-dioxygenase of the kynurenine pathway. *Free Radic. Biol. Med.*, 28:615–624, 2000.

[63] N. J. C. King and S. R. Thomas. Molecules in focus: Indoleamine 2,3-dioxygenase. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 39:2167–2172, 2007.

[64] T. W. Stone and L. G. Darlington. Endogenous kynurenines as targets for drug discovery and development. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 12:609–620, 2002.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

[65] M. J. M. Hitchcock and E. Katz. Purification and characterization of tryptophan dioxygenase from Streptomyces parvulus. *Arch. Biochem. Biophys.*, 261: 148–160, 1988.

[66] M. Salter, R. Hazelwood, C. I. Pogson, R. Iyer, and D. J. Madge. The effects of a novel and selective inhibitor of tryptophan 2,3-dioxygenase on tryptophan and serotonin metabolism in the rat. *Biochem. Pharmacol.*, 49:1435–1442, 1995.

[67] M. Salter, R. Hazelwood, C. I. Pogson, R. Iyer, D. J. Madge, H. T. Jones, B. R. Cooper, R. F. Cox, C. M. Wang, and R. P. Wiard. The Effects of an inhibitor of tryptophan 2,3-dioxygenase and a combined inhibitor of tryptophan 2,3-dioxygenase and 5-HT reuptake in the rat. *Neuropharmacology*, 346:217–227, 1995.

[68] J. F. Reinhard, E. M. Flanagan, D. J. Madge, R. Iyer, and M. Salter. M. Effects of 540C91 [(E)-3-[2-(4'pyridyl)-vinyl]-1H-indole], an inhibitor of hepatic tryptophan dioxygenase, on brain quinolinic acid in mice. *Biochem. Pharmacol.*, 51:159–163, 1996.

[69] M. K. Pabarcus and J. E. Casida. Kynurenine formamidase: determination of primary structure and modeling-based prediction of tertiary structure and catalytic triad. *Biochim. Biophys. Acta*, 1596:201–11, 2002.

[70] M. K. Pabarcus and J. E. Casida. Cloning, expression, and catalytic triad of recombinant arylformamidase. *Protein Expr. Purif.*, 44:39–44, 2005.

[71] V. N. Dobrovolsky, J. F. Bowyer, M. K. Pabarcus, R. H. Heflich, L. D. Williams, D. R. Doerge, B. Arvidsson, J. Bergquist, and J. E. Casida. Effect of arylformamidase (kynurenine formamidase) gene inactivation in mice on enzymatic activity, kynurenine pathway metabolites and phenotype. *Biochim. Biophys. Acta*, 1724:163–172, 2005.

[72] J. Seifert and T. Pewnim. Alteration of mice L-tryptophan metabolism by the organophosphorous acid triester diazinon. *Biochem. Pharmacol.*, 44:2243–2250, 1992.

[73] J. E. Casida and G. B. Quistad. Serine hydrolase targets of organophosphorus toxicants. *Chem. Biol. Interact.*, 157-158:277–283, 2005.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

[74] S. Fukui, R. Schwarcz, S. I. Rapoport, Y. Takada, and Q. R. Smith. Blood-brain barrier transport of kynurenines: implications for brain synthesis and metabolism. *J. Neurochem.*, 56:2007–2017, 1991.

[75] S. Okuda, N. Nishiyama, H. Saito, and H. Katsuki. 3-Hydroxykynurenine, an Endogenous Oxidative Stress Generator, Causes Neuronal Cell Death with Apoptotic Features and Region Selectivity. *J. Neurochem.*, 70:299–307, 1998.

[76] MN Perkins and TW Stone. An iontophoretic investigation of the actions of convulsant kynurenines and their interaction with the endogenous excitant quinolinic acid. *Brain research*, 247(1):184–187, 1982.

[77] Chris G Parsons, Wojciech Danysz, Günter Quack, Sabine Hartmann, Bianke Lorenz, Christine Wollenburg, Leokadia Baran, Edmund Przegalinski, Wojciech Kostowski, and Pawel Krzascik. Novel systemically active antagonists of the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor: electrophysiological, biochemical and behavioral characterization. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 283(3):1264–1275, 1997.

[78] Corey Hilmas, Edna FR Pereira, Manickavasagom Alkondon, Arash Rassoulpour, Robert Schwarcz, and Edson X Albuquerque. The brain metabolite kynurenic acid inhibits $\alpha 7$ nicotinic receptor activity and increases non-$\alpha 7$ nicotinic receptor expression: physiopathological implications. *The Journal of Neuroscience*, 21(19):7463–7473, 2001.

[79] Flavio Moroni, Andrea Cozzi, Maria Sili, and Guido Mannaioni. Kynurenic acid: a metabolite with multiple actions and multiple targets in brain and periphery. *Journal of neural transmission*, 119(2):133–139, 2012.

[80] Eduardo Dominguez del Toro, Jose M Juiz, Xiao Peng, Jon Lindstrom, and Manuel Criado. Immunocytochemical localization of the $\alpha 7$ subunit of the nicotinic acetylcholine receptor in the rat central nervous system. *Journal of Comparative Neurology*, 349(3):325–342, 1994.

[81] Neil S Millar and Patricia C Harkness. Assembly and trafficking of nicotinic acetylcholine receptors (Review). *Molecular membrane biology*, 25(4):279–292, 2008.

[82] Manickavasagom Alkondon, Edna FR Pereira, Howard M Eisenberg, and Edson X Albuquerque. Nicotinic receptor activation in human cerebral cortical interneurons: a mechanism for inhibition and disinhibition of neuronal networks. *The Journal of Neuroscience*, 20(1):66–75, 2000.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

[83] Daoyun Ji and John A Dani. Inhibition and disinhibition of pyramidal neurons by activation of nicotinic receptors on hippocampal interneurons. *Journal of Neurophysiology*, 83(5):2682–2690, 2000.

[84] Darwin K Berg. Timing is everything, even for cholinergic control. *Neuron*, 71(1):6–8, 2011.

[85] Zhenglin Gu and Jerrel L Yakel. Timing-dependent septal cholinergic induction of dynamic hippocampal synaptic plasticity. *Neuron*, 71(1):155–165, 2011.

[86] Jennifer Court, Dean Spurden, Stephen Lloyd, Ian McKeith, Clive Ballard, Nigel Cairns, Robert Kerwin, Robert Perry, and Elaine Perry. Neuronal nicotinic receptors in dementia with Lewy bodies and schizophrenia. *Journal of neurochemistry*, 73(4):1590–1597, 1999.

[87] Sherry Leonard, Charles Breese, Catherine Adams, Khalid Benhammou, Judith Gault, Karen Stevens, Michael Lee, Lawrence Adler, Ann Olincy, and Randal Ross. Smoking and schizophrenia: abnormal nicotinic receptor expression. *European journal of pharmacology*, 393(1):237–242, 2000.

[88] Veena Kumari and Peggy Postma. Nicotine use in schizophrenia: the self medication hypotheses. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(6):1021–1034, 2005.

[89] Hiroyasu Furukawa, Satinder K Singh, Romina Mancusso, and Eric Gouaux. Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature*, 438(7065): 185–192, 2005.

[90] Amy B MacDermott, Mark L Mayer, Gary L Westbrook, Stephen J Smith, and Jeffery L Barker. NMDA-receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurones. *Nature*, 321(6069):519, 1986.

[91] Stuart Cull-Candy, Stephen Brickley, and Mark Farrant. NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Current opinion in neurobiology*, 11(3):327–335, 2001.

[92] Elisa A Waxman and David R Lynch. N-methyl-D-aspartate receptor subtypes: multiple roles in excitotoxicity and neurological disease. *The Neuroscientist*, 11(1):37–49, 2005.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

[93] LK Nilsson, KR Linderholm, G Engberg, L Paulson, K Blennow, LH Lindström, Conny Nordin, A Karanti, P Persson, and S Erhardt. Elevated levels of kynurenic acid in the cerebrospinal fluid of male patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 80(2):315–322, 2005.

[94] Sophie Erhardt, Lilly Schwieler, Linda Nilsson, Klas Linderholm, and Göran Engberg. The kynurenic acid hypothesis of schizophrenia. *Physiology & behavior*, 92(1):203–209, 2007.

[95] Qian Han, Tao Cai, Danilo A Tagle, and Jianyong Li. Structure, expression, and function of kynurenine aminotransferases in human and rodent brains. *Cellular and molecular life sciences*, 67(3):353–368, 2010.

[96] Amy B Dounay, Marie Anderson, Bruce M Bechle, Brian M Campbell, Michelle M Claffey, Artem Evdokimov, Edelweiss Evrard, Kari R Fonseca, Xinmin Gan, and Somraj Ghosh. Discovery of brain-penetrant, irreversible kynurenine aminotransferase II inhibitors for schizophrenia. *ACS medicinal chemistry letters*, 3(3):187–192, 2012.

[97] Johan N Jansonius. Structure, evolution and action of vitamin B 6-dependent enzymes. *Current opinion in structural biology*, 8(6):759–769, 1998.

[98] Amy B Dounay, Marie Anderson, Bruce M Bechle, Edelweiss Evrard, Xinmin Gan, Ji-Young Kim, Laura A McAllister, Jayvardhan Pandit, SuoBao Rong, and Michelle A Salafia. PF-04859989 as a template for structure-based drug design: Identification of new pyrazole series of irreversible KAT II inhibitors with improved lipophilic efficiency. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 23(7):1961–1966, 2013.

[99] P Murdin. Black-Body Radiation. *Encyclopedia of Astronomy and Astrophysics*, 2000.

[100] Max Planck. The Theory of Heat Radiation (Translator Masius, M.)—Second 937 Edition. *P. Blackiston's Son & Co*, 938, 1914.

[101] Donald A McQuarrie and JDS Physical Chemystry. *A Molecular Approach*. University Science Books: USA„ 1997.

[102] Qi-Ren Zhang. Intensity dependence of the photoelectric effect induced by a circularly polarized laser beam. *Physics Letters A*, 216(1-5):125–128, 1996.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

[103] Heinrich Hertz. Ueber einen Einfluss des ultravioletten Lichtes auf die electrische Entladung. *Annalen der Physik*, 267(8):983–1000, 1887.

[104] Niels Bohr. XXXVII. On the constitution of atoms and molecules. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 26(153):476–502, 1913.

[105] Cedric J Linder. A challenge to conceptual change. *Science Education*, 77(3): 293–300, 1993.

[106] Louis De Broglie. The reinterpretation of wave mechanics. *Foundations of Physics*, 1(1):5–15, 1970.

[107] Erwin Schrödinger. An undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules. *Physical Review*, 28(6):1049, 1926.

[108] Pierre Hohenberg and Walter Kohn. Inhomogeneous electron gas. *Physical review*, 136(3B):B864, 1964.

[109] Robert S Mulliken. Electronic structures of molecules XI. Electroaffinity, molecular orbitals and dipole moments. *The Journal of Chemical Physics*, 3(9): 573–585, 1935.

[110] Taeho Kim and Hwangseo Park. Computational prediction of octanol–water partition coefficient based on the extended solvent-contact model. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 60:108–117, 2015.

[111] Roy Dennington, Todd Keith, John Millam, et al. GaussView, version 5. *Semichem Inc., Shawnee Mission, KS*, 2009.

[112] MJ Frisch, GW Trucks, HB Schlegel, GE Scuseria, MA Robb, JR Cheeseman, G Scalmani, V Barone, B Mennucci, GA Petersson, et al. Gaussian 09, revision D. 01, 2009.

[113] G. Schaftenaar and J.H. Noordik. Molden: a pre- and post-processing program for molecular and electronic structures. *J. Comput.-Aided Mol. Design*, 14: 123–134, 2000.

[114] Louis P Hammett. The effect of structure upon the reactions of organic compounds. Benzene derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, 59 (1):96–103, 1937.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Apéndices

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Apéndice A

Frecuencias

Frecuencias calculadas con la funcional CAM-B3LYP

PF-00

Frequencies --	78.9434	87.9086	175.4519
Frequencies --	258.1569	267.6250	290.2387
Frequencies --	317.8863	354.3328	437.3312
Frequencies --	462.0838	504.6892	542.2414
Frequencies --	554.5052	605.7349	638.5965
Frequencies --	706.6099	732.8300	762.1134
Frequencies --	777.7647	778.7984	822.6335
Frequencies --	878.9757	910.5365	947.3072
Frequencies --	952.4264	965.1386	988.1229
Frequencies --	1004.4768	1079.1025	1111.8591
Frequencies --	1157.3698	1189.9074	1192.7058
Frequencies --	1223.7443	1242.8122	1273.9714
Frequencies --	1315.5449	1331.7426	1367.4964
Frequencies --	1383.8393	1396.5616	1430.0281
Frequencies --	1466.8701	1488.2030	1540.4157
Frequencies --	1561.1329	1664.0696	1675.3167
Frequencies --	1694.4461	1803.5579	3034.4054
Frequencies --	3049.2124	3095.3158	3188.3533
Frequencies --	3192.1211	3207.2891	3221.8776
Frequencies --	3534.2074	3616.8119	3620.3911

PF-01

Frequencies --	78.5313	81.8999	150.3593
Frequencies --	179.8984	259.9803	281.6248
Frequencies --	291.5556	340.5687	355.8121
Frequencies --	380.0946	439.7291	461.7712
Frequencies --	492.0466	504.7499	543.1790
Frequencies --	553.2384	611.5656	703.2969
Frequencies --	715.2458	746.4396	760.8293

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Frequencies --	780.2407	829.8210	889.5167
Frequencies --	897.7677	925.3956	969.0698
Frequencies --	995.0409	1002.1866	1030.1255
Frequencies --	1079.1690	1099.9201	1111.5968
Frequencies --	1169.0406	1193.4383	1205.7537
Frequencies --	1232.5385	1250.7422	1316.8053
Frequencies --	1328.1742	1335.6588	1378.1881
Frequencies --	1394.4057	1407.9757	1447.0971
Frequencies --	1487.2430	1504.3677	1557.9609
Frequencies --	1560.4019	1662.0082	1674.3592
Frequencies --	1688.2949	1745.0836	3029.7196
Frequencies --	3049.6032	3100.6853	3191.1505
Frequencies --	3205.5595	3221.0868	3250.6287
Frequencies --	3535.9493	3574.7725	3618.8953

PF-02

Frequencies --	32.0334	68.0889	79.6768
Frequencies --	137.2748	159.6718	213.7548
Frequencies --	238.4235	263.6760	328.8300
Frequencies --	337.5826	353.9531	368.9542
Frequencies --	383.5224	442.0519	458.2506
Frequencies --	482.8633	496.9123	524.4370
Frequencies --	597.0284	611.3050	686.4237
Frequencies --	718.7740	729.3087	758.5452
Frequencies --	799.9751	838.2357	874.2169
Frequencies --	912.3053	916.6041	924.8245
Frequencies --	970.9630	1000.3894	1022.3288
Frequencies --	1062.2291	1075.9166	1103.6200
Frequencies --	1113.1911	1177.3467	1204.9211
Frequencies --	1217.9617	1238.2166	1252.3811
Frequencies --	1316.4526	1326.3217	1340.4910
Frequencies --	1378.1553	1394.3888	1408.0953
Frequencies --	1431.5956	1445.3669	1465.7781
Frequencies --	1488.0576	1497.6304	1510.6529
Frequencies --	1556.7580	1579.2821	1661.2532
Frequencies --	1666.4297	1699.0184	1744.7037
Frequencies --	3028.5765	3048.4693	3059.3528
Frequencies --	3099.4805	3115.0727	3139.2001
Frequencies --	3188.0905	3205.9816	3235.1701
Frequencies --	3536.4125	3572.5219	3619.4207

PF-03

Frequencies --	55.4077	76.1516	95.9958
Frequencies --	133.1197	161.3955	193.6241
Frequencies --	236.3208	254.0116	262.4307
Frequencies --	291.6665	342.3698	345.9796
Frequencies --	354.7147	382.9243	395.5754

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Frequencies --	454.5837	470.0835	491.1244
Frequencies --	515.5523	570.0857	609.1243
Frequencies --	635.5861	682.0733	703.3606
Frequencies --	724.3273	758.0076	793.2634
Frequencies --	824.7291	874.2315	877.5557
Frequencies --	910.5714	920.8405	946.8732
Frequencies --	999.3271	1046.5117	1086.6345
Frequencies --	1108.3213	1114.4314	1179.1762
Frequencies --	1184.1662	1205.1656	1214.3565
Frequencies --	1234.5606	1246.5385	1258.0282
Frequencies --	1314.7572	1330.2936	1352.2884
Frequencies --	1382.9975	1396.2990	1408.2170
Frequencies --	1444.7425	1477.9537	1489.8038
Frequencies --	1494.1425	1501.4468	1516.8918
Frequencies --	1556.5237	1578.2080	1661.4129
Frequencies --	1666.2104	1701.1559	1747.5516
Frequencies --	3027.8994	3034.4834	3046.8978
Frequencies --	3095.1143	3098.2170	3165.5433
Frequencies --	3193.0432	3242.4420	3259.8784
Frequencies --	3536.4323	3576.7468	3619.4725

PF-04

Frequencies --	68.3525	79.3900	136.0062
Frequencies --	161.5088	222.9176	245.5220
Frequencies --	260.6419	297.1567	331.1516
Frequencies --	337.2052	353.8784	380.5684
Frequencies --	394.5379	443.2631	460.6869
Frequencies --	486.8735	500.0837	529.2301
Frequencies --	532.6459	608.1649	641.4407
Frequencies --	688.6884	715.7864	726.7062
Frequencies --	758.4294	801.8760	830.2567
Frequencies --	879.4126	883.6862	920.5194
Frequencies --	923.1938	949.4375	1000.2316
Frequencies --	1048.9030	1093.0378	1108.0947
Frequencies --	1122.0979	1178.5905	1204.7009
Frequencies --	1233.0150	1254.8137	1264.4995
Frequencies --	1319.3863	1336.5851	1367.3740
Frequencies --	1378.7143	1394.7938	1408.6507
Frequencies --	1448.3192	1489.0027	1494.7705
Frequencies --	1560.0061	1582.1244	1660.3457
Frequencies --	1667.5634	1670.1482	1702.9665
Frequencies --	1744.7125	3026.5905	3043.9442
Frequencies --	3094.9377	3186.5882	3203.6517
Frequencies --	3236.3852	3536.3208	3568.9131
Frequencies --	3605.1826	3619.6053	3705.2111

PF-05

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Frequencies --	68.9830	79.1668	137.6986
Frequencies --	162.6033	224.9457	248.6643
Frequencies --	262.7379	326.8024	335.5233
Frequencies --	338.3837	354.1129	380.4020
Frequencies --	405.3404	442.4217	462.3104
Frequencies --	485.3022	494.9584	536.4493
Frequencies --	607.5867	614.5400	668.6188
Frequencies --	701.6713	723.9849	757.5591
Frequencies --	788.6400	816.7959	862.2165
Frequencies --	882.8246	918.1002	924.7971
Frequencies --	938.3875	1000.2781	1051.4656
Frequencies --	1099.6918	1111.2681	1173.1597
Frequencies --	1192.4430	1205.4547	1233.2715
Frequencies --	1242.8401	1262.4598	1315.5807
Frequencies --	1340.5039	1358.3753	1379.1193
Frequencies --	1395.3751	1408.4279	1448.3696
Frequencies --	1488.6042	1498.6081	1557.5200
Frequencies --	1579.2552	1661.8481	1677.9579
Frequencies --	1701.5633	1748.4486	3028.2063
Frequencies --	3046.8767	3098.2311	3186.4791
Frequencies --	3202.4873	3260.9069	3536.4254
Frequencies --	3577.0280	3619.4091	3859.4064

PF-06

Frequencies --	38.9334	56.2259	79.9189
Frequencies --	120.1227	151.7588	169.5137
Frequencies --	216.5748	268.2163	308.1309
Frequencies --	316.4948	327.6720	348.0462
Frequencies --	368.9893	381.4261	442.3317
Frequencies --	465.9847	479.9397	501.5127
Frequencies --	561.4497	566.8747	603.7013
Frequencies --	631.3594	693.5511	721.8972
Frequencies --	731.9681	756.8685	779.2201
Frequencies --	828.1677	858.3451	888.4384
Frequencies --	922.6704	927.3117	945.9448
Frequencies --	993.2785	1001.1277	1051.1473
Frequencies --	1097.3134	1112.6423	1137.1635
Frequencies --	1168.0303	1206.0992	1232.6819
Frequencies --	1247.5374	1296.6434	1330.9130
Frequencies --	1344.6707	1378.7167	1393.0835
Frequencies --	1407.5075	1426.1659	1442.4947
Frequencies --	1472.9233	1486.2320	1555.8610
Frequencies --	1557.7436	1637.0719	1664.6385
Frequencies --	1682.8568	1699.9815	1758.7378
Frequencies --	3035.0573	3053.9500	3108.1231
Frequencies --	3206.5030	3256.4999	3276.4811

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Frequencies --	3536.3229	3586.0561	3618.1632

PF-07

Frequencies --	57.8675	78.5890	113.7169
Frequencies --	129.8818	157.0330	200.3782
Frequencies --	266.6122	293.0589	295.8643
Frequencies --	336.8606	351.6186	377.8287
Frequencies --	412.3632	432.4245	460.6496
Frequencies --	480.1611	497.1075	505.2538
Frequencies --	600.8248	607.0192	647.5699
Frequencies --	666.3353	711.6779	730.5369
Frequencies --	758.3008	800.3945	853.8551
Frequencies --	871.3120	910.1828	926.2847
Frequencies --	932.7268	984.2829	1000.4071
Frequencies --	1056.4730	1101.9694	1113.1925
Frequencies --	1179.1299	1201.8142	1209.2894
Frequencies --	1236.1473	1249.0040	1311.3786
Frequencies --	1326.5429	1340.0177	1377.4111
Frequencies --	1393.7395	1407.4875	1439.2760
Frequencies --	1464.8457	1486.1285	1556.1242
Frequencies --	1571.2947	1656.4048	1664.2867
Frequencies --	1692.8934	1757.3203	2407.3798
Frequencies --	3034.2150	3052.9755	3106.7021
Frequencies --	3202.2701	3232.1455	3258.6617
Frequencies --	3536.4866	3582.8192	3618.4932

PF-08

Frequencies --	39.9905	54.9455	80.8768
Frequencies --	116.2019	142.2026	153.8118
Frequencies --	160.3478	208.4780	266.5291
Frequencies --	293.7183	308.3812	319.0346
Frequencies --	347.6303	365.3121	382.1823
Frequencies --	434.6374	451.8680	466.2346
Frequencies --	496.1969	529.8462	529.9149
Frequencies --	591.2583	615.6157	649.2109
Frequencies --	666.5832	709.4229	727.2721
Frequencies --	757.7731	794.7344	855.3058
Frequencies --	865.2500	901.9362	926.4935
Frequencies --	931.1830	978.5227	997.3367
Frequencies --	1011.5783	1051.1264	1056.2889
Frequencies --	1098.5165	1111.6343	1120.8227
Frequencies --	1172.3666	1205.4891	1233.6557
Frequencies --	1251.3622	1265.6162	1318.9924
Frequencies --	1335.4478	1343.4649	1378.2010
Frequencies --	1392.9401	1407.8803	1408.8862
Frequencies --	1442.6674	1467.1354	1482.6184
Frequencies --	1486.2585	1488.3601	1557.1237

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Frequencies --	1570.6209	1661.0360	1663.5971
Frequencies --	1691.8000	1749.4814	1802.4418
Frequencies --	3031.8208	3051.4325	3068.1133
Frequencies --	3104.6028	3131.0430	3177.3643
Frequencies --	3196.9875	3233.6822	3260.4499
Frequencies --	3536.3672	3573.8226	3618.8263

PF-09

Frequencies --	59.8322	78.7635	125.5691
Frequencies --	156.0669	183.2342	224.7153
Frequencies --	263.7019	324.0530	330.6956
Frequencies --	341.8765	358.2923	376.2798
Frequencies --	393.6777	448.0427	468.2228
Frequencies --	488.6667	524.7992	594.6590
Frequencies --	606.5127	637.4022	693.2823
Frequencies --	721.0257	756.8749	782.0384
Frequencies --	835.6280	851.3711	898.9017
Frequencies --	902.2535	924.3772	969.3760
Frequencies --	998.2461	1045.4862	1100.9324
Frequencies --	1112.3205	1129.3481	1174.2324
Frequencies --	1205.8882	1232.4471	1249.7204
Frequencies --	1294.9036	1322.8687	1329.5597
Frequencies --	1375.4107	1393.4235	1407.4322
Frequencies --	1437.2563	1462.8395	1488.0288
Frequencies --	1555.7692	1556.6353	1662.6760
Frequencies --	1666.3323	1684.0233	1751.9733
Frequencies --	3031.2764	3050.9458	3102.9983
Frequencies --	3198.2914	3236.2548	3262.5413
Frequencies --	3536.4298	3578.6874	3618.8843

PF-10

Frequencies --	23.8698	65.3734	80.5458
Frequencies --	130.5684	175.1275	205.9860
Frequencies --	238.3063	268.3058	310.5297
Frequencies --	337.2042	360.5831	371.9341
Frequencies --	390.5234	420.9154	455.1139
Frequencies --	493.0882	516.0360	544.4440
Frequencies --	569.7817	606.7642	658.6472
Frequencies --	714.1337	737.7915	757.6788
Frequencies --	790.5307	853.1372	885.8056
Frequencies --	897.9585	925.8480	947.3101
Frequencies --	982.9734	999.8010	1026.7499
Frequencies --	1035.4859	1074.7911	1106.1959
Frequencies --	1113.3850	1181.3872	1190.9643
Frequencies --	1208.8863	1244.3781	1281.8499
Frequencies --	1318.6798	1324.2791	1336.7650
Frequencies --	1370.2774	1392.7999	1408.4631

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Frequencies --	1432.5756	1442.3269	1481.6556
Frequencies --	1486.9138	1499.3388	1511.7632
Frequencies --	1551.7813	1570.8909	1661.2328
Frequencies --	1676.2035	1697.9069	1742.3505
Frequencies --	3028.8719	3049.5159	3055.2962
Frequencies --	3100.8810	3111.2202	3136.6700
Frequencies --	3178.1025	3197.7657	3249.0787
Frequencies --	3535.4681	3574.2378	3618.1347
PF-11			
Frequencies --	52.8116	75.2567	89.7790
Frequencies --	141.1816	166.5983	194.9618
Frequencies --	204.5179	260.3976	274.3058
Frequencies --	277.6870	322.1668	350.8239
Frequencies --	374.5784	395.7752	412.2459
Frequencies --	454.1807	478.5108	493.9863
Frequencies --	526.8397	542.8965	590.4109
Frequencies --	615.8337	655.4887	690.3614
Frequencies --	732.8708	756.3469	787.9886
Frequencies --	850.2466	871.9917	889.6416
Frequencies --	916.3012	949.7120	969.1036
Frequencies --	1002.4882	1031.0652	1091.8234
Frequencies --	1106.6708	1112.5173	1166.8632
Frequencies --	1184.0223	1198.1217	1210.1555
Frequencies --	1226.9661	1244.7924	1294.7385
Frequencies --	1312.1229	1326.9468	1360.2580
Frequencies --	1369.4285	1393.3675	1408.9119
Frequencies --	1448.0518	1479.5903	1485.8238
Frequencies --	1501.6163	1505.2680	1516.4967
Frequencies --	1555.2399	1571.2911	1662.6707
Frequencies --	1681.3102	1696.6216	1737.4947
Frequencies --	3028.6651	3030.2410	3049.3422
Frequencies --	3089.6872	3099.6329	3164.2836
Frequencies --	3224.1102	3225.2317	3250.1921
Frequencies --	3534.5499	3573.2884	3616.8596
PF-12			
Frequencies --	66.2380	78.8442	131.4748
Frequencies --	172.7337	213.0055	244.9933
Frequencies --	266.7541	269.3891	311.5528
Frequencies --	344.1177	367.3965	375.8626
Frequencies --	396.7431	428.9265	454.0269
Frequencies --	497.9948	517.7473	543.3814
Frequencies --	560.7925	592.0720	618.5218
Frequencies --	669.1732	707.4261	737.4853
Frequencies --	756.4623	794.0295	843.7682
Frequencies --	871.4096	891.0222	918.7947

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Frequencies --	957.3645	961.8449	1006.1322
Frequencies --	1030.0175	1094.0961	1111.0566
Frequencies --	1122.5737	1180.3769	1197.0359
Frequencies --	1212.9410	1246.8047	1301.6293
Frequencies --	1324.8727	1336.0956	1347.8057
Frequencies --	1378.2452	1394.0564	1410.2992
Frequencies --	1451.8226	1485.5650	1511.3517
Frequencies --	1560.7421	1573.0328	1660.8886
Frequencies --	1668.7966	1679.2769	1707.2558
Frequencies --	1734.0084	3028.1923	3050.4960
Frequencies --	3100.6715	3180.6063	3196.0219
Frequencies --	3247.4292	3533.5818	3570.8722
Frequencies --	3599.4624	3615.8674	3696.7442

PF-13

Frequencies --	66.1650	79.3764	132.3933
Frequencies --	173.9499	215.4068	249.5052
Frequencies --	267.3922	293.2171	312.1189
Frequencies --	345.2676	370.5550	380.5332
Frequencies --	399.5845	434.7250	455.5819
Frequencies --	492.9292	522.0439	543.4570
Frequencies --	582.0442	609.9627	665.7269
Frequencies --	678.9023	737.0909	756.3764
Frequencies --	790.7620	848.3830	850.8998
Frequencies --	890.0588	916.5514	961.6074
Frequencies --	967.7717	1005.5363	1031.6749
Frequencies --	1101.3817	1111.6973	1165.2105
Frequencies --	1192.8322	1194.8299	1212.8964
Frequencies --	1247.6061	1296.5784	1320.6344
Frequencies --	1340.0033	1344.9881	1379.6351
Frequencies --	1394.4830	1409.6854	1449.9049
Frequencies --	1485.3944	1503.1415	1562.1947
Frequencies --	1571.4822	1661.8695	1690.0425
Frequencies --	1700.8394	1739.0719	3029.3177
Frequencies --	3050.6362	3101.1232	3174.3426
Frequencies --	3226.0639	3251.2924	3534.2223
Frequencies --	3574.2275	3616.3895	3862.9152

PF-14

Frequencies --	45.7449	54.6986	83.8395
Frequencies --	116.9627	163.1240	186.3637
Frequencies --	199.6445	272.3536	279.1506
Frequencies --	310.8916	344.6375	356.4924
Frequencies --	364.4876	383.1892	452.6190
Frequencies --	481.1939	497.9361	530.6795
Frequencies --	533.8732	546.2752	582.3323
Frequencies --	621.9139	701.4739	725.1710

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Frequencies --	728.6536	756.9697	771.3294
Frequencies --	836.2035	871.9869	887.2821
Frequencies --	913.0932	943.9866	954.2296
Frequencies --	996.4563	1007.9358	1030.6267
Frequencies --	1101.8167	1112.6153	1135.5086
Frequencies --	1173.3561	1205.7633	1236.1175
Frequencies --	1249.0313	1300.8373	1339.5291
Frequencies --	1350.6537	1373.7602	1391.0678
Frequencies --	1401.8832	1416.5667	1433.2733
Frequencies --	1485.4742	1490.6966	1542.7707
Frequencies --	1562.6941	1631.7581	1664.2686
Frequencies --	1677.6282	1696.8824	1763.7167
Frequencies --	3036.6802	3055.2306	3109.8090
Frequencies --	3238.5643	3249.0297	3261.1201
Frequencies --	3538.1360	3581.4694	3620.6253

PF-15

Frequencies --	56.0403	81.9651	112.5773
Frequencies --	132.8234	173.8624	185.1746
Frequencies --	271.0890	285.4598	294.0921
Frequencies --	339.0617	354.7736	375.4695
Frequencies --	386.5427	451.1658	481.8796
Frequencies --	495.8424	499.0116	540.3783
Frequencies --	576.7583	603.6686	615.2620
Frequencies --	638.6595	722.3775	738.9927
Frequencies --	758.1129	786.3660	870.4500
Frequencies --	883.4762	905.5022	933.2144
Frequencies --	947.9066	993.9864	1002.1092
Frequencies --	1031.3221	1105.1223	1113.5064
Frequencies --	1182.0500	1186.0493	1208.3015
Frequencies --	1242.5453	1273.1810	1317.7575
Frequencies --	1326.9480	1343.1220	1367.2485
Frequencies --	1392.3449	1404.9610	1432.9694
Frequencies --	1484.6178	1489.8829	1538.3368
Frequencies --	1568.1402	1663.0491	1664.3062
Frequencies --	1690.2348	1759.9018	2401.6264
Frequencies --	3035.5143	3054.5808	3107.9040
Frequencies --	3212.3672	3226.6764	3257.0553
Frequencies --	3537.7786	3579.9245	3620.1482

PF-16

Frequencies --	45.9679	53.4098	83.0260
Frequencies --	114.7371	150.4051	152.4979
Frequencies --	177.6225	193.0821	268.4925
Frequencies --	270.5063	304.1862	335.9385
Frequencies --	352.9314	360.5080	381.9380
Frequencies --	437.8174	449.6592	484.3186

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Frequencies --	505.6831	526.6229	536.7069
Frequencies --	574.6342	609.0540	629.7994
Frequencies --	648.2629	718.1126	733.8486
Frequencies --	757.8417	781.7507	877.0740
Frequencies --	878.1062	899.2968	919.8384
Frequencies --	939.2829	976.5109	998.2097
Frequencies --	1021.3273	1031.0652	1056.9757
Frequencies --	1099.3859	1111.1785	1123.9874
Frequencies --	1174.9443	1206.0698	1217.7432
Frequencies --	1247.1309	1300.3348	1323.9247
Frequencies --	1340.0386	1341.1687	1366.9525
Frequencies --	1392.3501	1406.1747	1407.4640
Frequencies --	1436.1799	1482.9555	1483.8352
Frequencies --	1488.4658	1489.8500	1538.7266
Frequencies --	1569.3469	1663.2224	1666.9052
Frequencies --	1685.7504	1754.3936	1796.8776
Frequencies --	3032.1130	3050.9322	3066.3613
Frequencies --	3101.7806	3128.9227	3176.5778
Frequencies --	3208.2976	3228.3821	3253.0140
Frequencies --	3536.6546	3580.0122	3619.0551

PF-17

Frequencies --	58.0164	80.5553	121.9120
Frequencies --	169.1399	194.6238	209.7982
Frequencies --	272.5245	290.8819	320.8247
Frequencies --	356.2703	369.8833	381.4986
Frequencies --	389.8577	451.9688	488.1897
Frequencies --	513.6561	535.5070	560.3719
Frequencies --	568.9331	623.7634	697.5300
Frequencies --	726.0783	756.7991	773.6696
Frequencies --	857.8365	868.9035	892.2543
Frequencies --	906.7126	930.5398	980.0072
Frequencies --	998.9870	1028.7957	1103.4547
Frequencies --	1112.2741	1131.3985	1176.1592
Frequencies --	1206.5750	1230.9544	1250.8458
Frequencies --	1304.5705	1319.3348	1335.9111
Frequencies --	1365.2561	1391.6152	1407.1214
Frequencies --	1436.3773	1478.7372	1486.8906
Frequencies --	1543.3060	1559.6546	1663.1119
Frequencies --	1668.7832	1685.6650	1749.2738
Frequencies --	3032.2655	3052.8913	3105.4790
Frequencies --	3217.4243	3230.3776	3254.0766
Frequencies --	3536.6781	3576.9518	3619.2310

Frecuencias calculadas con la funcional LC-wPBE

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

PF-00

Frequencies --	78.4285	87.4992	174.3457
Frequencies --	254.2174	258.4785	290.3431
Frequencies --	318.5814	352.6592	437.1168
Frequencies --	463.3563	504.4068	541.8229
Frequencies --	558.1815	597.1225	637.5123
Frequencies --	709.6146	739.5204	764.2643
Frequencies --	784.5320	788.1108	821.3081
Frequencies --	891.2923	921.0452	949.1404
Frequencies --	954.2528	986.6163	1012.4530
Frequencies --	1015.4577	1089.6836	1133.6142
Frequencies --	1161.2753	1185.7936	1188.3638
Frequencies --	1229.5440	1248.6376	1278.7033
Frequencies --	1316.9803	1327.8509	1374.2109
Frequencies --	1395.5175	1402.0177	1442.4039
Frequencies --	1472.6405	1483.6536	1555.8028
Frequencies --	1578.1530	1659.1752	1709.3389
Frequencies --	1728.6812	1837.0228	3074.5348
Frequencies --	3089.2075	3142.4919	3214.5740
Frequencies --	3219.3091	3232.7817	3247.0904
Frequencies --	3585.5701	3668.1154	3673.2327

PF-01

Frequencies --	77.6200	80.7546	151.2041
Frequencies --	179.0828	251.4943	280.9571
Frequencies --	291.3926	340.4002	355.2728
Frequencies --	380.0364	440.1383	462.9813
Frequencies --	492.7388	506.5422	542.8056
Frequencies --	557.1076	617.4297	705.5950
Frequencies --	719.8600	747.6969	768.7106
Frequencies --	789.4789	830.1481	890.1148
Frequencies --	906.8788	935.1755	989.0650
Frequencies --	1002.4320	1024.0739	1035.7590
Frequencies --	1089.0289	1118.5748	1135.4766
Frequencies --	1174.6976	1187.6270	1209.1072
Frequencies --	1239.0965	1259.4326	1315.7818
Frequencies --	1325.9850	1349.3992	1390.0798
Frequencies --	1400.9591	1412.2249	1475.0265
Frequencies --	1482.7263	1509.5875	1570.6294
Frequencies --	1579.2688	1657.9850	1708.6459
Frequencies --	1723.4739	1779.3184	3069.9590
Frequencies --	3090.0927	3147.7624	3217.2094
Frequencies --	3231.1061	3246.8363	3272.5306
Frequencies --	3586.9241	3606.4581	3674.7931

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

PF-02

Frequencies --	20.5520	67.7143	78.5648
Frequencies --	136.3705	160.2298	212.9718
Frequencies --	236.5214	252.5181	330.2248
Frequencies --	337.9336	354.6188	366.7589
Frequencies --	382.8115	443.6805	459.4740
Frequencies --	482.1807	501.0229	526.2023
Frequencies --	601.0504	617.4744	687.4560
Frequencies --	721.7750	735.0655	764.7890
Frequencies --	803.3244	847.3170	872.1581
Frequencies --	919.4376	927.7452	935.6233
Frequencies --	992.9403	1005.9210	1021.3939
Frequencies --	1064.7711	1074.8471	1125.4944
Frequencies --	1135.1733	1176.8748	1204.9058
Frequencies --	1231.1009	1243.1709	1260.9894
Frequencies --	1313.8612	1322.4217	1354.9841
Frequencies --	1389.6078	1401.9018	1412.2088
Frequencies --	1428.8025	1470.7701	1478.0106
Frequencies --	1484.5599	1493.8383	1508.6369
Frequencies --	1570.8666	1599.3108	1657.4033
Frequencies --	1701.0534	1735.2178	1779.0321
Frequencies --	3069.5776	3089.4630	3090.8660
Frequencies --	3146.7659	3166.3352	3185.4861
Frequencies --	3214.3107	3231.7765	3258.6026
Frequencies --	3586.8057	3604.8732	3674.8929

PF-03

Frequencies --	56.3528	75.9184	97.1281
Frequencies --	133.0414	162.0324	195.2351
Frequencies --	239.3380	249.9789	260.5810
Frequencies --	291.8049	343.0823	347.5381
Frequencies --	357.2740	382.9088	395.5987
Frequencies --	455.5144	471.5941	493.8869
Frequencies --	517.2079	570.1652	614.7314
Frequencies --	644.3632	685.9464	710.2867
Frequencies --	727.8686	764.3682	797.9397
Frequencies --	836.7379	872.6268	889.5112
Frequencies --	918.7695	930.2651	970.6551
Frequencies --	1003.8813	1051.7229	1107.6087
Frequencies --	1133.5922	1135.0803	1180.3451
Frequencies --	1185.0694	1207.2654	1215.4184
Frequencies --	1240.5336	1253.0331	1269.2928
Frequencies --	1317.0855	1335.1010	1366.5769
Frequencies --	1392.6242	1407.5851	1412.8800
Frequencies --	1473.8168	1482.4771	1487.7977
Frequencies --	1495.3937	1499.2019	1514.4041

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Frequencies --	1572.7781	1597.3123	1657.5033
Frequencies --	1700.2460	1736.9713	1782.3551
Frequencies --	3061.3983	3068.7735	3088.4091
Frequencies --	3135.8573	3145.4721	3201.2769
Frequencies --	3219.4714	3264.1617	3282.9878
Frequencies --	3586.9826	3608.1723	3675.1463

PF-04

Frequencies --	67.7830	78.2628	135.2537
Frequencies --	162.1684	222.1905	241.1228
Frequencies --	252.1123	307.6143	333.6827
Frequencies --	337.6966	354.7352	380.0658
Frequencies --	393.3300	445.0791	461.6763
Frequencies --	485.9778	503.3308	504.4755
Frequencies --	533.0086	614.6112	648.2056
Frequencies --	689.5622	720.5180	730.0221
Frequencies --	764.9277	805.9253	842.5033
Frequencies --	879.5784	894.1024	929.0057
Frequencies --	933.8404	975.1628	1004.6162
Frequencies --	1053.9941	1100.0681	1128.5175
Frequencies --	1134.9414	1178.4693	1206.3348
Frequencies --	1240.5213	1258.7398	1279.1595
Frequencies --	1321.2661	1331.9175	1379.8606
Frequencies --	1389.9550	1403.1878	1413.2693
Frequencies --	1478.9735	1484.9532	1502.8212
Frequencies --	1575.0062	1600.9874	1656.3932
Frequencies --	1665.7252	1701.1737	1737.8419
Frequencies --	1779.3943	3068.1313	3085.6667
Frequencies --	3142.3702	3213.5101	3231.1387
Frequencies --	3261.1622	3587.3644	3601.3821
Frequencies --	3651.6813	3675.8421	3756.1608

PF-05

Frequencies --	68.5537	78.0092	137.0523
Frequencies --	163.1604	223.8249	244.8047
Frequencies --	254.1817	334.1247	338.4867
Frequencies --	341.3804	355.2301	380.3594
Frequencies --	404.9782	444.1094	464.1967
Frequencies --	486.4336	497.0974	538.5877
Frequencies --	613.8562	624.4356	674.0295
Frequencies --	705.3618	726.9005	764.3886
Frequencies --	797.2043	824.8614	873.7543
Frequencies --	879.3305	927.6304	936.0425
Frequencies --	962.0670	1004.5678	1055.6150
Frequencies --	1120.4106	1134.2449	1173.0232
Frequencies --	1191.3029	1208.0641	1239.3160
Frequencies --	1247.5423	1277.5520	1317.4934

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Frequencies --	1337.7550	1372.9665	1390.0951
Frequencies --	1403.7194	1413.3081	1477.1677
Frequencies --	1483.9889	1507.3562	1574.5204
Frequencies --	1598.5481	1657.8069	1710.7393
Frequencies --	1736.8860	1783.3725	3069.5519
Frequencies --	3088.0588	3145.4532	3213.4111
Frequencies --	3229.8057	3284.6160	3587.1198
Frequencies --	3609.7343	3675.2099	3908.5938

PF-06

Frequencies --	35.0877	57.8648	78.7535
Frequencies --	120.4855	151.8922	170.1966
Frequencies --	215.6824	260.3344	307.4151
Frequencies --	318.0050	328.5372	349.7145
Frequencies --	367.0125	382.0365	442.3434
Frequencies --	465.8474	478.5647	504.0559
Frequencies --	565.6480	569.1059	609.2437
Frequencies --	634.2295	698.5683	726.9764
Frequencies --	737.0703	762.3824	784.2037
Frequencies --	832.3008	864.8537	889.2930
Frequencies --	933.6602	937.8397	952.6440
Frequencies --	1001.4804	1013.7780	1054.8508
Frequencies --	1114.6923	1135.7999	1151.9061
Frequencies --	1167.7802	1208.7379	1239.0437
Frequencies --	1257.1473	1292.9243	1341.6150
Frequencies --	1346.0561	1388.1416	1400.4708
Frequencies --	1412.5459	1470.9510	1477.8976
Frequencies --	1484.7525	1489.1365	1567.0754
Frequencies --	1580.8959	1659.9816	1698.8789
Frequencies --	1720.2890	1746.2853	1792.8043
Frequencies --	3075.8619	3094.6387	3154.4468
Frequencies --	3231.3338	3276.5452	3293.6242
Frequencies --	3586.1740	3619.9491	3673.1194

PF-07

Frequencies --	58.4728	77.4849	113.4194
Frequencies --	129.1721	157.7767	198.7221
Frequencies --	258.7431	292.1872	296.0124
Frequencies --	337.2296	352.1940	376.6274
Frequencies --	412.2659	432.6460	461.0297
Frequencies --	479.1462	499.4004	508.2077
Frequencies --	604.0281	613.0048	653.1342
Frequencies --	668.6429	715.0850	735.7968
Frequencies --	764.5283	803.2401	863.5565
Frequencies --	869.2203	916.6367	935.4116
Frequencies --	943.0808	999.2992	1010.4941
Frequencies --	1060.7902	1123.0639	1136.1104

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Frequencies --	1178.5183	1202.0036	1219.7048
Frequencies --	1241.1056	1258.4937	1307.4140
Frequencies --	1324.4261	1353.8941	1388.4771
Frequencies --	1401.5736	1412.6826	1470.5665
Frequencies --	1474.7106	1482.1458	1568.7682
Frequencies --	1591.3972	1659.7454	1694.5751
Frequencies --	1728.7620	1791.5792	2445.3689
Frequencies --	3075.1749	3093.7244	3153.1459
Frequencies --	3227.3194	3255.8691	3277.8245
Frequencies --	3586.6277	3616.4356	3673.7355

PF-08

Frequencies --	36.9353	55.6863	79.4172
Frequencies --	115.8068	141.8898	159.3500
Frequencies --	168.0255	206.7757	255.9213
Frequencies --	292.5582	308.9913	319.3197
Frequencies --	349.4588	362.6553	382.0749
Frequencies --	433.8414	451.1270	466.4224
Frequencies --	495.4896	530.1364	531.4891
Frequencies --	593.7018	619.9533	650.8037
Frequencies --	670.1114	712.5621	733.0437
Frequencies --	763.4900	797.8643	857.8483
Frequencies --	869.1138	905.9528	935.3025
Frequencies --	942.9013	983.9815	1001.2801
Frequencies --	1026.9092	1054.6545	1055.1595
Frequencies --	1114.6482	1130.9209	1136.0986
Frequencies --	1172.3747	1207.0885	1239.6199
Frequencies --	1260.0009	1271.1552	1319.0687
Frequencies --	1331.8801	1356.6825	1388.6484
Frequencies --	1400.0441	1410.8458	1413.0669
Frequencies --	1472.4384	1477.6694	1478.9485
Frequencies --	1483.6809	1483.8482	1569.7044
Frequencies --	1590.6489	1658.3761	1699.1251
Frequencies --	1727.8056	1783.5526	1842.5686
Frequencies --	3073.5958	3092.4723	3099.3424
Frequencies --	3151.0327	3180.6946	3219.4400
Frequencies --	3223.4216	3255.9800	3277.2243
Frequencies --	3586.8384	3604.8916	3674.4048

PF-09

Frequencies --	60.2046	77.3535	125.4576
Frequencies --	156.5958	184.4373	224.2405
Frequencies --	255.7288	326.4754	331.7411
Frequencies --	343.6811	358.2690	375.6044
Frequencies --	397.4670	448.6443	469.1179
Frequencies --	489.4042	527.3509	602.2362
Frequencies --	613.7458	644.5743	699.4510

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Frequencies --	726.3872	762.8528	788.4827
Frequencies --	847.3873	854.8617	902.2956
Frequencies --	914.5645	933.1091	990.6798
Frequencies --	1003.9434	1051.8644	1120.5606
Frequencies --	1135.0006	1147.2316	1176.0695
Frequencies --	1209.3571	1238.7593	1259.2933
Frequencies --	1289.8545	1318.3214	1346.0197
Frequencies --	1387.4217	1399.9529	1412.3559
Frequencies --	1468.0270	1473.9626	1483.5044
Frequencies --	1567.0959	1580.1076	1658.5582
Frequencies --	1701.7428	1721.9269	1786.0609
Frequencies --	3072.2001	3091.6789	3149.8518
Frequencies --	3223.5029	3258.9557	3281.3981
Frequencies --	3586.7904	3610.8496	3674.3884

PF-10

Frequencies --	34.8285	65.3487	80.4460
Frequencies --	131.3370	174.5924	206.1928
Frequencies --	237.3067	260.8470	309.9057
Frequencies --	336.3303	358.8824	372.8691
Frequencies --	393.2957	421.7321	455.2925
Frequencies --	495.5829	517.8086	544.2198
Frequencies --	572.3222	610.7387	665.5484
Frequencies --	716.2182	741.2345	764.0519
Frequencies --	792.8245	863.5332	882.0559
Frequencies --	907.8819	939.2912	954.1788
Frequencies --	997.9236	1006.1945	1028.7998
Frequencies --	1038.6388	1074.1466	1128.5350
Frequencies --	1134.9381	1180.2378	1196.0239
Frequencies --	1210.5146	1251.7768	1289.9549
Frequencies --	1316.1129	1319.0376	1354.2530
Frequencies --	1382.8159	1397.3049	1412.6432
Frequencies --	1429.4719	1469.6050	1482.3754
Frequencies --	1490.9395	1495.6125	1515.7107
Frequencies --	1563.2247	1593.2801	1657.6685
Frequencies --	1711.4650	1734.2299	1776.7091
Frequencies --	3070.7884	3087.9092	3090.5969
Frequencies --	3147.8120	3161.9953	3183.0178
Frequencies --	3204.2124	3223.6332	3269.9587
Frequencies --	3586.7398	3605.6011	3674.5856

PF-11

Frequencies --	52.7461	75.2558	89.5264
Frequencies --	142.7555	166.9087	197.7184
Frequencies --	205.0598	256.3077	273.6839
Frequencies --	277.1824	322.5749	349.6549
Frequencies --	373.9054	400.6863	413.2628

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Frequencies --	455.5711	479.8712	498.1206
Frequencies --	527.2342	543.3943	595.2276
Frequencies --	620.8999	660.8859	697.4563
Frequencies --	735.8782	763.4043	789.1746
Frequencies --	861.1634	881.5125	888.0891
Frequencies --	927.5500	957.9791	985.9828
Frequencies --	1008.6199	1036.7772	1112.1618
Frequencies --	1131.1475	1134.4120	1171.7364
Frequencies --	1184.7040	1202.6111	1210.4861
Frequencies --	1227.3004	1253.1833	1301.5673
Frequencies --	1307.7832	1334.3318	1371.3051
Frequencies --	1386.4796	1400.7584	1412.6948
Frequencies --	1474.6204	1482.3862	1483.5061
Frequencies --	1499.4054	1511.4786	1518.1260
Frequencies --	1568.9916	1592.1369	1658.6138
Frequencies --	1716.3379	1732.8626	1771.3902
Frequencies --	3057.5115	3069.1528	3089.8830
Frequencies --	3130.6882	3146.3787	3199.9483
Frequencies --	3247.6468	3250.0055	3271.6275
Frequencies --	3585.1860	3606.1237	3672.5922

PF-12

Frequencies --	65.6451	78.4074	131.4928
Frequencies --	172.2405	213.3189	243.5534
Frequencies --	261.5674	273.1299	311.3188
Frequencies --	342.8476	365.7518	376.8984
Frequencies --	400.9540	428.5335	455.8344
Frequencies --	500.8365	518.7956	537.1128
Frequencies --	547.1677	594.6761	621.4018
Frequencies --	673.9032	713.7502	740.0067
Frequencies --	764.2660	795.7140	858.3666
Frequencies --	884.4959	888.9095	930.2481
Frequencies --	968.2007	980.7527	1011.3987
Frequencies --	1036.1348	1101.4173	1131.4076
Frequencies --	1134.3356	1181.9827	1202.4388
Frequencies --	1213.3108	1254.0380	1305.4613
Frequencies --	1327.7183	1332.3087	1364.2072
Frequencies --	1389.8605	1401.5509	1413.7450
Frequencies --	1476.6261	1483.6859	1525.0677
Frequencies --	1575.2567	1594.8165	1657.4852
Frequencies --	1664.8986	1712.9423	1743.1934
Frequencies --	1768.0877	3069.8797	3091.3305
Frequencies --	3147.8809	3208.4127	3223.3666
Frequencies --	3267.6553	3584.6457	3602.2256
Frequencies --	3645.5134	3672.0356	3746.8828

PF-13

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Frequencies --	65.6179	79.0748	132.4663
Frequencies --	173.2105	215.7439	248.0620
Frequencies --	262.0601	301.8490	312.1057
Frequencies --	343.9537	368.9514	382.5356
Frequencies --	403.2460	434.6598	456.9285
Frequencies --	495.8219	522.8870	543.7997
Frequencies --	587.1813	615.1463	671.6859
Frequencies --	685.6198	738.8238	764.1448
Frequencies --	792.4275	860.3688	863.4200
Frequencies --	887.5301	926.5410	970.0768
Frequencies --	983.6689	1011.3216	1037.7146
Frequencies --	1120.2893	1134.1587	1169.6781
Frequencies --	1186.4111	1203.4460	1214.1139
Frequencies --	1254.4896	1302.7928	1325.1618
Frequencies --	1334.6788	1362.8997	1389.7932
Frequencies --	1402.2998	1413.4692	1476.4512
Frequencies --	1483.1354	1517.1910	1575.0211
Frequencies --	1594.8844	1658.3925	1724.0842
Frequencies --	1737.5091	1772.8427	3071.0657
Frequencies --	3091.3939	3148.2573	3202.0116
Frequencies --	3251.5858	3271.7932	3584.8606
Frequencies --	3605.7067	3672.0063	3912.3519

PF-14

Frequencies --	42.4785	54.9489	83.2435
Frequencies --	116.7783	162.7495	187.6474
Frequencies --	198.8944	260.5676	279.0056
Frequencies --	311.1706	345.6788	355.9858
Frequencies --	365.4184	383.7091	453.0055
Frequencies --	483.0509	500.1512	532.5194
Frequencies --	533.5279	550.1304	582.3913
Frequencies --	629.6882	705.3289	730.5985
Frequencies --	733.7028	760.2139	776.3567
Frequencies --	842.2639	880.0257	885.6232
Frequencies --	922.0053	955.4339	964.0344
Frequencies --	1002.0525	1018.1806	1036.4491
Frequencies --	1119.1697	1137.3354	1147.0287
Frequencies --	1173.1967	1208.5843	1243.1228
Frequencies --	1261.4265	1297.0398	1345.8909
Frequencies --	1356.3696	1382.1212	1395.6829
Frequencies --	1411.7861	1456.4546	1479.4737
Frequencies --	1483.4208	1500.7370	1556.8558
Frequencies --	1583.9183	1659.9550	1693.9698
Frequencies --	1713.7663	1742.4064	1797.3209
Frequencies --	3077.0972	3095.2531	3155.0818
Frequencies --	3260.6976	3269.6214	3283.0119

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Frequencies --	3588.0422	3613.7191	3675.5134
PF-15			
Frequencies --	56.1090	82.0885	112.0864
Frequencies --	132.2654	174.5416	184.1348
Frequencies --	258.8034	284.4821	293.7535
Frequencies --	339.2012	355.1843	374.5805
Frequencies --	386.7805	452.1284	482.3360
Frequencies --	498.9172	501.8294	539.8757
Frequencies --	579.7230	604.9349	619.4583
Frequencies --	646.8460	724.5057	743.7351
Frequencies --	763.6356	788.6197	878.6537
Frequencies --	881.0321	914.9275	944.7311
Frequencies --	956.4157	1002.1216	1013.9495
Frequencies --	1037.2404	1126.3874	1136.9996
Frequencies --	1183.2237	1190.0225	1210.3859
Frequencies --	1249.7764	1282.8904	1314.2956
Frequencies --	1323.3872	1357.7097	1380.2113
Frequencies --	1396.9168	1412.1261	1462.0336
Frequencies --	1481.5251	1503.5274	1546.7100
Frequencies --	1589.7404	1659.8572	1699.5310
Frequencies --	1724.9315	1794.3711	2440.3654
Frequencies --	3076.5340	3094.7818	3153.7073
Frequencies --	3237.8895	3250.7795	3279.7184
Frequencies --	3587.6194	3612.5449	3675.0258
PF-16			
Frequencies --	42.1558	53.3235	81.9980
Frequencies --	114.2219	149.8094	165.8278
Frequencies --	178.1272	191.8177	257.1535
Frequencies --	268.1425	303.7239	336.8214
Frequencies --	352.1799	360.6761	381.9439
Frequencies --	436.2982	450.1146	486.7521
Frequencies --	507.1876	526.6086	537.1614
Frequencies --	574.8635	612.8970	630.2609
Frequencies --	654.8029	719.6669	739.0618
Frequencies --	762.9581	784.6718	875.3304
Frequencies --	885.5525	906.8197	927.6803
Frequencies --	951.3831	981.3648	1002.6823
Frequencies --	1031.9084	1036.6541	1055.8611
Frequencies --	1115.3773	1133.6471	1136.2796
Frequencies --	1176.5553	1210.3431	1219.3370
Frequencies --	1256.3590	1304.6916	1324.6303
Frequencies --	1336.0959	1356.5998	1378.5781
Frequencies --	1396.1753	1410.7464	1412.3619
Frequencies --	1465.9502	1478.7416	1482.0850
Frequencies --	1485.3996	1500.5592	1549.1887

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Frequencies --	1590.5252	1659.1636	1702.9205
Frequencies --	1720.7364	1788.1888	1837.9164
Frequencies --	3072.5211	3091.0626	3098.3476
Frequencies --	3147.8985	3179.4259	3219.1040
Frequencies --	3230.6794	3250.4442	3275.3442
Frequencies --	3586.8575	3612.3934	3674.3291

PF-17

Frequencies --	58.1806	80.6016	121.9352
Frequencies --	169.0684	196.9281	209.9332
Frequencies --	261.3413	291.5118	321.9914
Frequencies --	354.8817	371.4155	383.9008
Frequencies --	392.8940	453.2054	490.3387
Frequencies --	516.1455	536.4704	565.1018
Frequencies --	576.1706	633.0217	704.6176
Frequencies --	731.1547	761.6439	778.6915
Frequencies --	870.2989	872.0762	900.4153
Frequencies --	918.7559	940.3322	995.7778
Frequencies --	1006.4813	1035.2654	1124.0741
Frequencies --	1135.6171	1145.9252	1178.4082
Frequencies --	1209.5841	1237.6076	1261.8982
Frequencies --	1300.1603	1312.8587	1352.3178
Frequencies --	1378.1944	1395.9351	1412.3431
Frequencies --	1466.6734	1481.6728	1494.4743
Frequencies --	1555.3518	1580.4898	1659.1170
Frequencies --	1705.3181	1722.7275	1783.6043
Frequencies --	3073.5462	3093.5074	3151.9423
Frequencies --	3242.2322	3253.5080	3276.5688
Frequencies --	3586.9503	3608.7984	3674.5335

Frecuencias calculadas con la funcional wB97XD

PF-00

Frequencies --	81.0592	87.8871	177.0958
Frequencies --	258.1774	269.9032	292.3246
Frequencies --	320.6746	361.8304	436.5869
Frequencies --	463.2589	505.2808	539.7502
Frequencies --	554.4180	598.7924	637.2101
Frequencies --	704.8954	731.5707	762.9569
Frequencies --	775.7972	782.0851	827.7980
Frequencies --	885.7017	911.9339	948.7298
Frequencies --	953.6019	970.0317	993.4113
Frequencies --	1003.3413	1077.2319	1114.5920
Frequencies --	1158.0842	1194.2308	1196.8135
Frequencies --	1223.2879	1241.4606	1274.2990

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Frequencies --	1315.3868	1338.1421	1363.2859
Frequencies --	1383.1574	1395.8985	1426.6114
Frequencies --	1465.8263	1492.7520	1539.4013
Frequencies --	1558.2831	1665.6309	1672.6686
Frequencies --	1691.0037	1812.8543	3038.9650
Frequencies --	3053.0007	3104.3452	3194.7329
Frequencies --	3199.6669	3211.0499	3226.5539
Frequencies --	3546.7662	3634.6878	3645.3686

PF-01

Frequencies --	78.2195	84.0102	151.3291
Frequencies --	181.6703	252.9843	282.4371
Frequencies --	289.3881	342.2293	363.1234
Frequencies --	385.1212	439.8573	462.1224
Frequencies --	479.5038	505.5851	542.0250
Frequencies --	552.6448	611.3694	702.1444
Frequencies --	713.2168	746.5365	758.4962
Frequencies --	785.9763	832.3489	896.7578
Frequencies --	902.8262	929.4376	975.8551
Frequencies --	996.1632	1006.4412	1027.0472
Frequencies --	1076.0893	1101.8329	1115.2580
Frequencies --	1170.2826	1194.3266	1210.1911
Frequencies --	1233.9483	1250.3537	1316.8976
Frequencies --	1334.9005	1340.7678	1376.7650
Frequencies --	1391.7846	1404.9961	1446.5366
Frequencies --	1492.2166	1501.1446	1554.4457
Frequencies --	1565.4872	1664.5973	1670.4644
Frequencies --	1686.5101	1754.6840	3032.1631
Frequencies --	3053.6459	3109.7072	3196.8814
Frequencies --	3213.3254	3228.2959	3253.8362
Frequencies --	3547.6506	3629.0106	3635.4220

PF-02

Frequencies --	70.5809	80.9556	120.0335
Frequencies --	138.2532	160.9619	213.8834
Frequencies --	239.2032	262.2187	327.6460
Frequencies --	339.0251	361.5732	374.0536
Frequencies --	394.1093	442.8269	457.2655
Frequencies --	480.9692	492.4446	526.0669
Frequencies --	593.5081	611.4165	686.0497
Frequencies --	715.5898	727.0903	757.4387
Frequencies --	800.3985	839.9356	876.5673
Frequencies --	912.9462	919.0078	926.8365
Frequencies --	974.5263	1000.7127	1019.7487
Frequencies --	1060.3800	1071.2903	1106.9623
Frequencies --	1113.8091	1175.0843	1208.3932
Frequencies --	1214.8166	1234.0297	1251.2514

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Frequencies --	1309.7082	1332.0023	1346.0315
Frequencies --	1377.8695	1395.8710	1404.4136
Frequencies --	1425.5729	1443.1086	1467.1362
Frequencies --	1490.9056	1495.7047	1513.7494
Frequencies --	1564.2945	1581.1445	1661.5410
Frequencies --	1666.8920	1696.0788	1754.4660
Frequencies --	3034.3388	3053.4787	3061.2197
Frequencies --	3109.3888	3125.5943	3150.4262
Frequencies --	3194.9894	3211.9447	3241.9561
Frequencies --	3548.5292	3627.1435	3636.6492

PF-03

Frequencies --	57.1812	79.1659	97.4006
Frequencies --	136.1790	162.7913	198.6392
Frequencies --	243.0532	260.0350	279.7631
Frequencies --	301.8865	342.7436	351.3860
Frequencies --	359.9358	390.7899	400.0667
Frequencies --	455.0336	469.2906	484.0605
Frequencies --	517.2031	574.0068	609.7628
Frequencies --	634.9123	680.7114	702.7018
Frequencies --	723.3416	756.9152	794.5615
Frequencies --	824.9847	877.7912	882.6121
Frequencies --	912.3991	922.7881	952.0976
Frequencies --	999.4806	1044.1260	1088.5188
Frequencies --	1111.5000	1116.2119	1179.2358
Frequencies --	1186.5499	1208.8600	1225.3384
Frequencies --	1231.0713	1244.7945	1262.8094
Frequencies --	1311.1744	1337.0252	1356.1148
Frequencies --	1385.0014	1396.0842	1405.0035
Frequencies --	1443.8996	1480.1043	1491.8768
Frequencies --	1497.1220	1506.5459	1526.3110
Frequencies --	1563.1541	1581.8533	1661.6129
Frequencies --	1666.2692	1699.7409	1756.9275
Frequencies --	3028.7921	3032.9873	3052.9592
Frequencies --	3093.8416	3107.8586	3167.3332
Frequencies --	3201.4412	3239.8748	3265.8955
Frequencies --	3548.5996	3627.7210	3636.7850

PF-04

Frequencies --	70.9981	80.0510	136.7654
Frequencies --	162.4749	222.2506	246.4234
Frequencies --	254.0645	297.9258	330.6658
Frequencies --	338.7617	361.6586	395.3754
Frequencies --	405.9682	445.7331	459.9457
Frequencies --	484.8381	495.3718	532.3878
Frequencies --	550.8225	608.5255	641.1098
Frequencies --	687.3140	713.4832	724.4845

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Frequencies --	757.1178	802.4432	830.3457
Frequencies --	880.1070	887.3765	921.1607
Frequencies --	923.8098	955.8055	1000.2165
Frequencies --	1046.5077	1094.1798	1110.5977
Frequencies --	1122.7722	1176.3747	1208.4811
Frequencies --	1229.3515	1250.8204	1268.4519
Frequencies --	1315.0645	1341.9226	1372.0173
Frequencies --	1380.3223	1396.2849	1404.5815
Frequencies --	1448.0402	1490.8782	1498.7805
Frequencies --	1567.7754	1588.0123	1662.9681
Frequencies --	1665.6868	1671.6063	1701.2078
Frequencies --	1754.7480	3032.4266	3049.4457
Frequencies --	3104.4131	3193.9653	3210.8525
Frequencies --	3241.8706	3547.4739	3616.8472
Frequencies --	3629.2262	3635.8416	3720.8236

PF-05

Frequencies --	71.0065	79.8669	137.9083
Frequencies --	164.0924	223.7647	249.5231
Frequencies --	254.9433	322.9336	335.1887
Frequencies --	339.4581	362.6695	403.1263
Frequencies --	407.0555	444.6435	461.1470
Frequencies --	481.5480	493.1638	537.3427
Frequencies --	607.4413	616.2417	665.4368
Frequencies --	700.8631	721.4868	756.1630
Frequencies --	788.5594	815.9153	869.4796
Frequencies --	886.7967	921.6121	924.0349
Frequencies --	943.8593	1000.0228	1047.0124
Frequencies --	1102.4363	1112.1972	1171.8941
Frequencies --	1194.8460	1208.3804	1228.4360
Frequencies --	1240.5083	1268.7409	1310.9943
Frequencies --	1345.7655	1365.7036	1380.8239
Frequencies --	1395.6626	1404.4556	1448.0298
Frequencies --	1491.6139	1503.9238	1562.8410
Frequencies --	1585.7585	1666.0178	1672.6595
Frequencies --	1699.2842	1758.3192	3033.8860
Frequencies --	3052.0643	3108.4368	3193.2938
Frequencies --	3210.9052	3267.7861	3547.9486
Frequencies --	3634.6680	3636.0978	3903.8365

PF-06

Frequencies --	35.9821	57.2031	80.7815
Frequencies --	122.6118	152.2604	170.6031
Frequencies --	217.6468	260.0202	310.1272
Frequencies --	316.2119	330.5696	352.5919
Frequencies --	375.0777	403.6033	441.0063
Frequencies --	457.5727	469.3473	503.2635

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Frequencies --	558.1367	567.8939	604.4387
Frequencies --	630.2558	690.9381	719.6365
Frequencies --	732.4252	755.7701	778.6855
Frequencies --	829.5364	860.3298	892.0216
Frequencies --	923.6337	929.7502	942.4187
Frequencies --	992.0288	1000.5152	1050.7213
Frequencies --	1099.2244	1116.0255	1141.6123
Frequencies --	1170.5133	1212.5947	1233.3956
Frequencies --	1249.8279	1301.9596	1341.2465
Frequencies --	1350.2626	1381.2627	1393.7880
Frequencies --	1407.3138	1430.8599	1441.8484
Frequencies --	1476.8524	1489.5952	1556.1713
Frequencies --	1574.5470	1644.3983	1668.5312
Frequencies --	1681.2609	1700.0300	1766.7791
Frequencies --	3035.4709	3060.0950	3118.9960
Frequencies --	3214.2190	3261.3910	3280.8701
Frequencies --	3547.8965	3634.8631	3648.7479

PF-07

Frequencies --	59.6801	79.3856	115.7567
Frequencies --	129.0923	157.3592	200.2702
Frequencies --	263.8589	291.5392	295.2828
Frequencies --	338.6911	358.0504	386.9331
Frequencies --	413.4968	430.7661	452.6954
Frequencies --	460.7343	493.9964	505.7212
Frequencies --	599.5265	607.0109	643.4912
Frequencies --	664.9184	709.4076	727.3309
Frequencies --	757.0127	800.4122	857.0100
Frequencies --	873.6311	911.3445	928.8079
Frequencies --	934.1463	987.2918	1000.9120
Frequencies --	1054.0361	1104.4069	1116.2616
Frequencies --	1178.1595	1200.9933	1212.7685
Frequencies --	1234.2311	1250.2251	1310.4516
Frequencies --	1331.9369	1344.0824	1378.4711
Frequencies --	1396.0290	1406.0171	1436.7274
Frequencies --	1464.7207	1489.3495	1562.3750
Frequencies --	1568.7099	1652.6657	1668.5575
Frequencies --	1689.5114	1765.3619	2395.3397
Frequencies --	3036.0424	3058.5371	3117.1503
Frequencies --	3209.4468	3236.7960	3263.2601
Frequencies --	3548.3267	3635.4401	3644.9235

PF-08

Frequencies --	35.5636	54.9598	81.8454
Frequencies --	117.9837	141.6755	159.9682
Frequencies --	177.9965	207.6885	256.4875
Frequencies --	297.7129	307.8936	319.7943

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Frequencies --	350.0132	370.2320	408.5315
Frequencies --	435.2811	453.4001	465.1178
Frequencies --	479.7459	526.7624	530.1596
Frequencies --	590.9320	614.6485	644.2197
Frequencies --	664.4753	705.6391	723.5626
Frequencies --	756.1894	793.4306	854.1590
Frequencies --	865.5125	903.1299	927.2370
Frequencies --	929.2973	975.0032	995.8058
Frequencies --	1007.0259	1050.7645	1051.6147
Frequencies --	1098.3506	1114.5050	1123.6643
Frequencies --	1165.5200	1212.1611	1235.2477
Frequencies --	1253.1532	1272.4551	1324.8143
Frequencies --	1340.7250	1352.2775	1380.9081
Frequencies --	1393.9915	1404.8580	1409.8144
Frequencies --	1440.0664	1472.6601	1481.9069
Frequencies --	1487.8309	1490.7212	1566.1962
Frequencies --	1583.8799	1657.8132	1666.7893
Frequencies --	1690.6335	1759.4804	1809.1031
Frequencies --	3031.9588	3057.7317	3068.3166
Frequencies --	3115.5982	3139.2878	3184.5105
Frequencies --	3205.7741	3238.5315	3263.6777
Frequencies --	3547.7215	3632.0565	3635.2597

PF-09

Frequencies --	61.6350	79.8649	127.9227
Frequencies --	156.8278	183.1971	225.2135
Frequencies --	261.7267	324.1494	332.4471
Frequencies --	344.0926	361.4493	381.0845
Frequencies --	395.0268	446.6271	457.3113
Frequencies --	471.2985	525.7979	590.1119
Frequencies --	606.0021	636.3137	689.3496
Frequencies --	718.1678	755.6242	781.0358
Frequencies --	835.8653	852.6811	902.1091
Frequencies --	903.4903	926.6366	972.6318
Frequencies --	997.9308	1042.7971	1103.2984
Frequencies --	1115.4568	1129.8197	1172.8751
Frequencies --	1211.7938	1231.7064	1251.5305
Frequencies --	1298.7080	1328.5455	1333.9974
Frequencies --	1376.6313	1396.5230	1406.3578
Frequencies --	1433.9210	1461.0079	1490.4229
Frequencies --	1552.2869	1561.1105	1661.6021
Frequencies --	1667.2810	1681.3179	1759.9877
Frequencies --	3032.6473	3056.3844	3113.5443
Frequencies --	3205.4306	3239.5943	3267.4703
Frequencies --	3548.2321	3635.8247	3637.4212

PF-10

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Frequencies --	64.5162	83.8484	121.2051
Frequencies --	132.4555	173.9587	205.2028
Frequencies --	238.1869	267.1950	310.1008
Frequencies --	332.3866	359.5429	367.3001
Frequencies --	384.9822	420.8228	450.4953
Frequencies --	481.4815	517.7621	543.1582
Frequencies --	566.8899	605.3905	658.4401
Frequencies --	709.5661	735.0492	756.9254
Frequencies --	789.9547	850.5952	891.7864
Frequencies --	902.4316	925.0614	945.3099
Frequencies --	979.6353	996.4535	1023.3032
Frequencies --	1031.2256	1070.6542	1110.2272
Frequencies --	1113.0222	1175.5659	1188.4479
Frequencies --	1212.9293	1242.4826	1275.0873
Frequencies --	1314.3445	1326.3142	1339.2099
Frequencies --	1367.6399	1394.2377	1401.9142
Frequencies --	1424.2544	1439.3278	1478.8791
Frequencies --	1489.4834	1496.5619	1512.8347
Frequencies --	1545.8981	1567.3787	1664.7512
Frequencies --	1672.1040	1694.5299	1751.9871
Frequencies --	3029.2529	3051.0882	3055.0196
Frequencies --	3111.8916	3113.3605	3140.1951
Frequencies --	3183.0181	3210.2315	3256.1009
Frequencies --	3546.9126	3618.4833	3634.8184

PF-11

Frequencies --	51.6893	74.0637	87.9876
Frequencies --	140.2406	169.0143	201.9582
Frequencies --	211.6762	262.1509	283.5431
Frequencies --	303.1112	325.7852	357.2421
Frequencies --	372.8842	396.7997	413.5175
Frequencies --	452.5367	479.9927	484.5855
Frequencies --	529.3081	542.1633	590.3919
Frequencies --	616.3071	657.0215	688.0931
Frequencies --	731.8735	752.7729	789.1238
Frequencies --	850.7572	869.1005	894.9368
Frequencies --	919.4032	951.0998	969.5212
Frequencies --	1000.7673	1027.1526	1094.6142
Frequencies --	1111.7592	1115.6713	1170.4379
Frequencies --	1182.7595	1205.4828	1216.7132
Frequencies --	1235.0928	1249.7845	1298.9190
Frequencies --	1318.8624	1327.7148	1364.5086
Frequencies --	1369.8501	1392.2634	1402.5823
Frequencies --	1445.7822	1478.8444	1489.0310
Frequencies --	1503.0309	1511.9910	1522.0466
Frequencies --	1549.3592	1571.5473	1665.7888

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Frequencies --	1676.8251	1696.4070	1748.1153
Frequencies --	3022.7788	3033.9975	3053.9112
Frequencies --	3086.5423	3103.0440	3167.6133
Frequencies --	3231.8038	3232.8901	3257.2725
Frequencies --	3545.6384	3633.3463	3634.8174

PF-12

Frequencies --	65.5864	82.1443	130.0731
Frequencies --	171.5752	213.2769	244.0174
Frequencies --	259.1804	280.5562	311.6145
Frequencies --	336.1327	363.1610	373.9366
Frequencies --	393.4312	428.0303	452.1232
Frequencies --	485.2335	519.6708	543.0524
Frequencies --	575.5547	596.5210	624.1178
Frequencies --	669.9924	704.3161	736.7155
Frequencies --	755.3851	793.9674	841.3023
Frequencies --	873.4983	897.1293	921.2190
Frequencies --	957.1825	959.3859	1003.6486
Frequencies --	1026.5616	1098.6091	1112.0351
Frequencies --	1128.5038	1182.6497	1191.7299
Frequencies --	1216.4465	1245.5971	1296.4972
Frequencies --	1322.0108	1342.4477	1348.1957
Frequencies --	1375.8446	1395.6377	1403.4582
Frequencies --	1448.3420	1488.0991	1508.2255
Frequencies --	1554.0019	1571.2642	1664.0933
Frequencies --	1671.5859	1679.6658	1705.2287
Frequencies --	1743.8856	3028.0943	3055.6453
Frequencies --	3111.6059	3185.8769	3209.4676
Frequencies --	3253.4495	3543.9294	3611.1309
Frequencies --	3613.9499	3631.1881	3711.9874

PF-13

Frequencies --	65.1122	82.3870	130.4764
Frequencies --	172.3868	214.5675	246.6965
Frequencies --	257.5280	282.1090	312.0737
Frequencies --	338.1207	363.9588	379.7327
Frequencies --	395.9972	433.0888	453.4468
Frequencies --	479.5379	523.0959	542.8180
Frequencies --	581.8958	609.9065	665.4887
Frequencies --	675.5048	736.6117	754.9377
Frequencies --	790.5673	846.6542	853.0811
Frequencies --	895.7069	919.5681	960.0865
Frequencies --	966.3403	1003.0614	1028.0870
Frequencies --	1104.6055	1112.2619	1165.2705
Frequencies --	1189.5599	1199.6350	1216.0092
Frequencies --	1246.8399	1293.2587	1316.9105
Frequencies --	1345.6273	1346.7617	1378.4079

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Frequencies --	1396.2203	1402.9523	1447.1001
Frequencies --	1487.7404	1499.5995	1557.6353
Frequencies --	1568.8327	1664.8625	1685.4615
Frequencies --	1698.5716	1748.4329	3029.3886
Frequencies --	3055.6343	3111.9374	3179.8750
Frequencies --	3238.1711	3257.9560	3544.7878
Frequencies --	3617.0064	3631.9555	3905.8607
PF-14			
Frequencies --	42.9914	53.9972	83.2296
Frequencies --	114.9181	161.3415	185.5299
Frequencies --	200.4105	260.6963	277.8278
Frequencies --	309.6210	346.7355	357.3974
Frequencies --	369.2584	402.0648	448.1623
Frequencies --	475.1969	498.9895	525.7863
Frequencies --	532.4806	545.4459	583.9224
Frequencies --	620.8840	695.2999	723.6112
Frequencies --	728.0104	755.6562	769.5767
Frequencies --	836.4958	867.5430	891.2199
Frequencies --	915.4099	941.7933	952.6934
Frequencies --	991.6050	1002.0105	1028.0931
Frequencies --	1104.4061	1113.9383	1137.8491
Frequencies --	1167.8803	1208.0269	1232.1289
Frequencies --	1246.3017	1295.0110	1348.4689
Frequencies --	1357.7858	1373.5354	1389.6614
Frequencies --	1397.5229	1418.1039	1434.0683
Frequencies --	1487.1347	1492.4094	1543.7709
Frequencies --	1578.7583	1639.5480	1666.0913
Frequencies --	1675.4615	1695.2665	1773.7268
Frequencies --	3039.2851	3061.6673	3119.5254
Frequencies --	3245.5327	3257.3012	3268.8499
Frequencies --	3548.9084	3635.3848	3636.7859
PF-15			
Frequencies --	54.9791	82.0091	110.2397
Frequencies --	130.9121	171.4876	184.8188
Frequencies --	261.7077	278.5193	292.7125
Frequencies --	338.8777	359.9201	377.6049
Frequencies --	389.6504	446.9179	472.7727
Frequencies --	490.9620	499.6027	538.8602
Frequencies --	574.6964	601.8937	609.4768
Frequencies --	636.8549	717.0804	735.9626
Frequencies --	756.9179	784.8531	865.7860
Frequencies --	888.2869	907.0675	929.8277
Frequencies --	945.5697	989.3663	998.7420
Frequencies --	1028.2634	1107.8121	1113.9285
Frequencies --	1166.7319	1179.8661	1210.0487

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Frequencies --	1241.0928	1266.0468	1307.0331
Frequencies --	1330.7870	1351.2385	1364.6118
Frequencies --	1393.4819	1398.5075	1430.3619
Frequencies --	1483.2939	1491.1767	1540.2195
Frequencies --	1570.2374	1659.8415	1666.4456
Frequencies --	1685.8352	1770.2115	2390.1178
Frequencies --	3037.0890	3060.9226	3118.6572
Frequencies --	3221.8754	3238.5893	3263.6955
Frequencies --	3548.4992	3630.0300	3636.1751

PF-16

Frequencies --	48.8996	52.1109	81.9494
Frequencies --	112.6080	149.3603	176.0393
Frequencies --	177.0201	192.5966	258.4283
Frequencies --	267.7497	302.5734	334.8652
Frequencies --	352.8640	366.3652	414.2423
Frequencies --	435.8284	445.8121	474.4106
Frequencies --	506.0212	522.9108	534.8845
Frequencies --	575.1685	606.8893	625.4969
Frequencies --	644.6372	712.9576	730.0796
Frequencies --	755.9087	779.4343	874.6900
Frequencies --	879.6993	901.4053	919.6352
Frequencies --	940.4654	967.2892	994.9646
Frequencies --	1014.3787	1028.3044	1051.1161
Frequencies --	1096.9481	1112.4071	1118.3331
Frequencies --	1162.3426	1206.3887	1213.2080
Frequencies --	1246.1934	1293.9350	1312.7784
Frequencies --	1343.8171	1354.4684	1364.7968
Frequencies --	1388.9440	1396.8182	1399.0553
Frequencies --	1432.7416	1479.6914	1482.2385
Frequencies --	1489.4198	1490.5953	1547.3324
Frequencies --	1583.3928	1663.0786	1665.5619
Frequencies --	1681.8702	1765.4803	1803.5139
Frequencies --	3036.4156	3056.8865	3064.8704
Frequencies --	3108.9063	3135.3464	3184.2003
Frequencies --	3213.0137	3235.0617	3258.6415
Frequencies --	3547.0973	3634.8983	3645.3339

PF-17

Frequencies --	57.4074	82.0474	120.3245
Frequencies --	167.5522	193.8370	211.6254
Frequencies --	268.2613	290.7154	320.3258
Frequencies --	363.5404	371.6846	385.4315
Frequencies --	391.9711	447.8015	478.7780
Frequencies --	515.3251	534.1849	557.0381
Frequencies --	566.0965	622.9220	690.0174
Frequencies --	724.6470	756.1358	772.3634

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Frequencies --	852.0331	870.5582	893.2966
Frequencies --	905.7602	932.2028	974.0544
Frequencies --	996.6939	1026.0724	1105.7286
Frequencies --	1112.6801	1124.5060	1176.2715
Frequencies --	1209.0808	1226.1642	1249.4615
Frequencies --	1296.2439	1324.1606	1346.0986
Frequencies --	1363.0013	1393.1720	1400.2738
Frequencies --	1434.6703	1477.4470	1489.9100
Frequencies --	1541.1058	1570.7985	1665.0898
Frequencies --	1666.1917	1681.4667	1760.0095
Frequencies --	3033.5626	3059.0642	3116.3392
Frequencies --	3226.2427	3241.7445	3262.4674
Frequencies --	3547.9520	3627.9860	3635.7663

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Apéndice B

Estructuras CAM-B3LYP

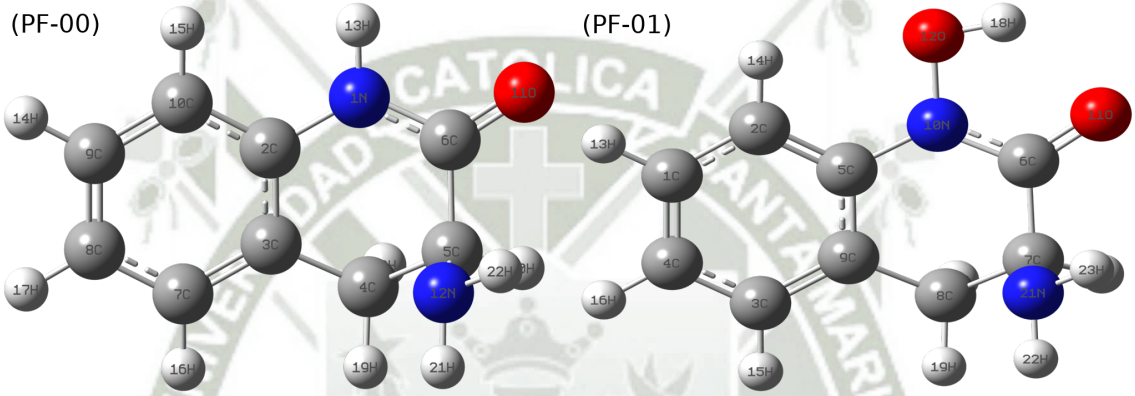


Figura B.1: Etiqueta y Símbolo atómico

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

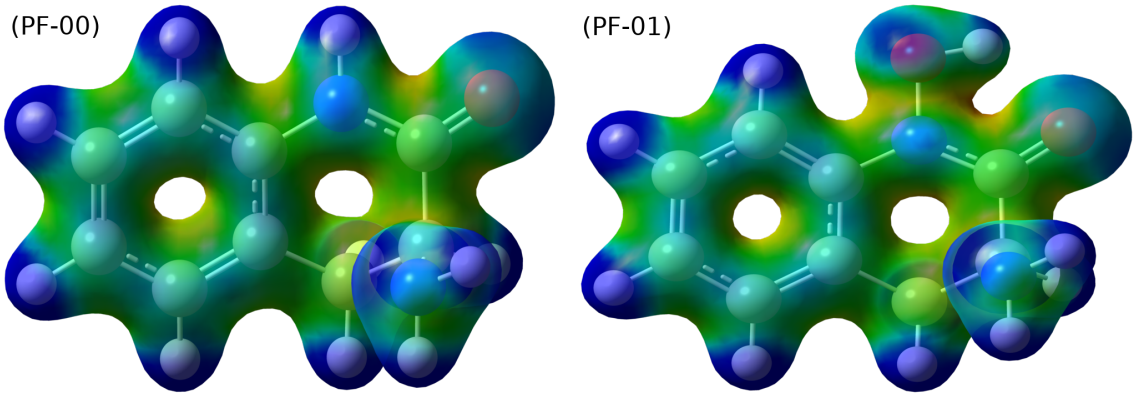


Figura B.2: Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la función de localización electrónica (MO=0.02 Densidad=0.05)

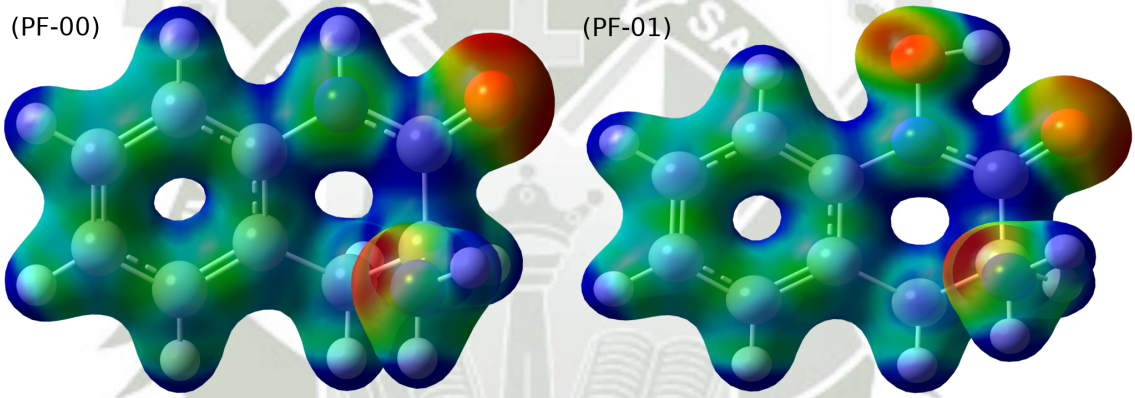


Figura B.3: Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la superficie de potencial electroestática(MO=0.02 Densidad=0.05)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

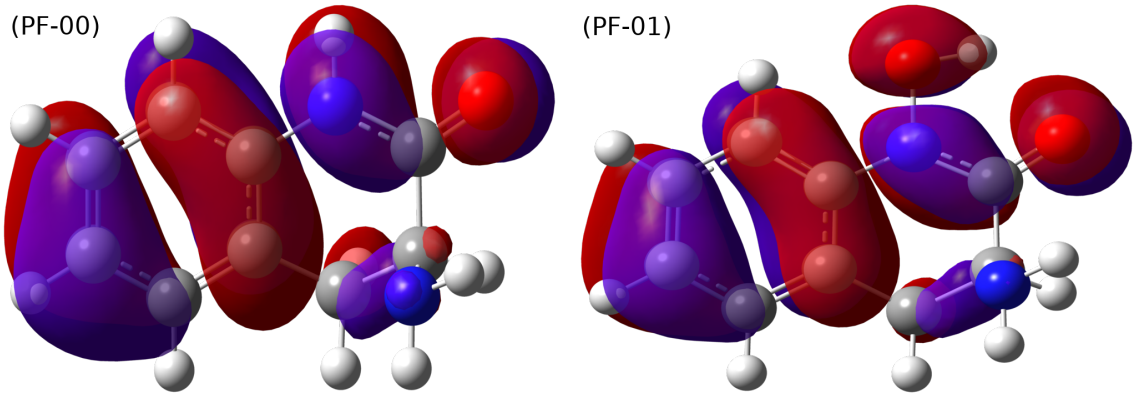


Figura B.4: HOMO

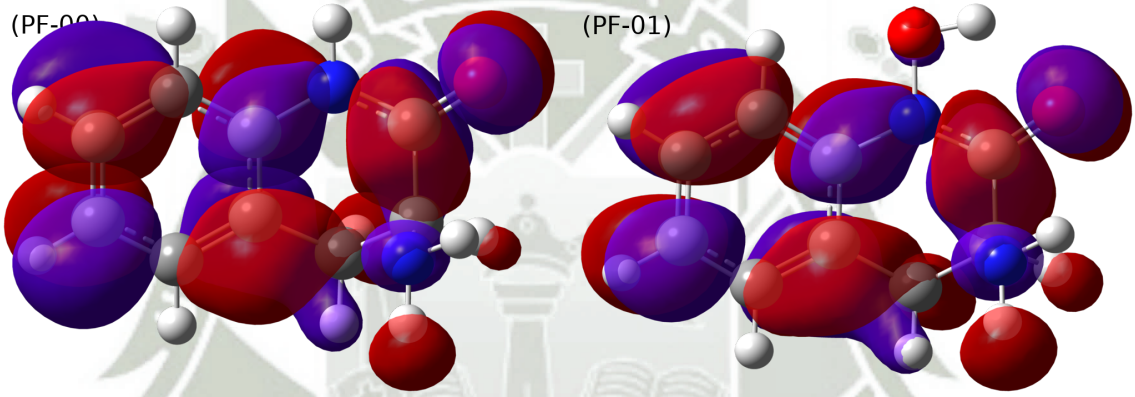


Figura B.5: LUMO

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

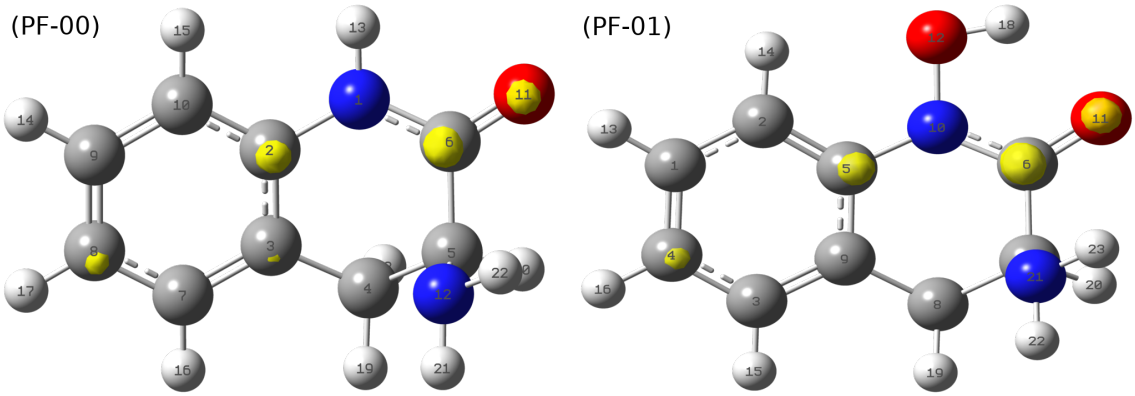


Figura B.6: f(+)[a]

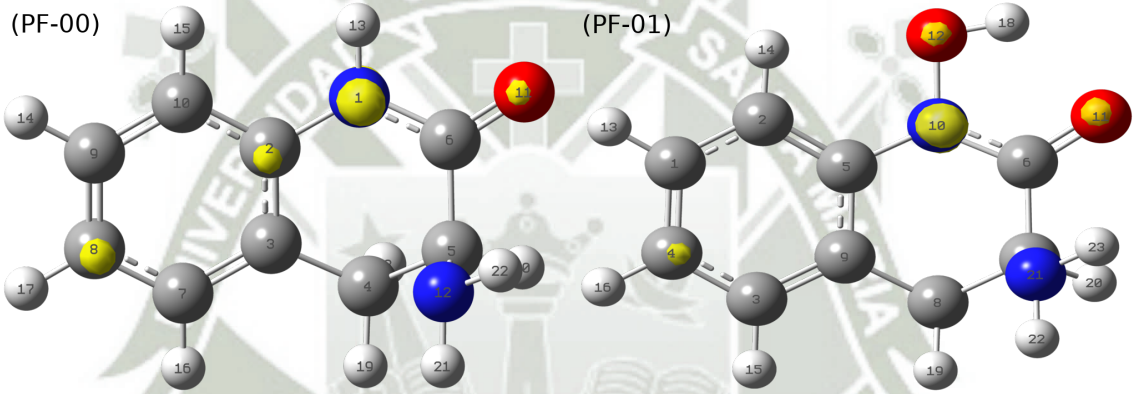


Figura B.7: f(-)[b]

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

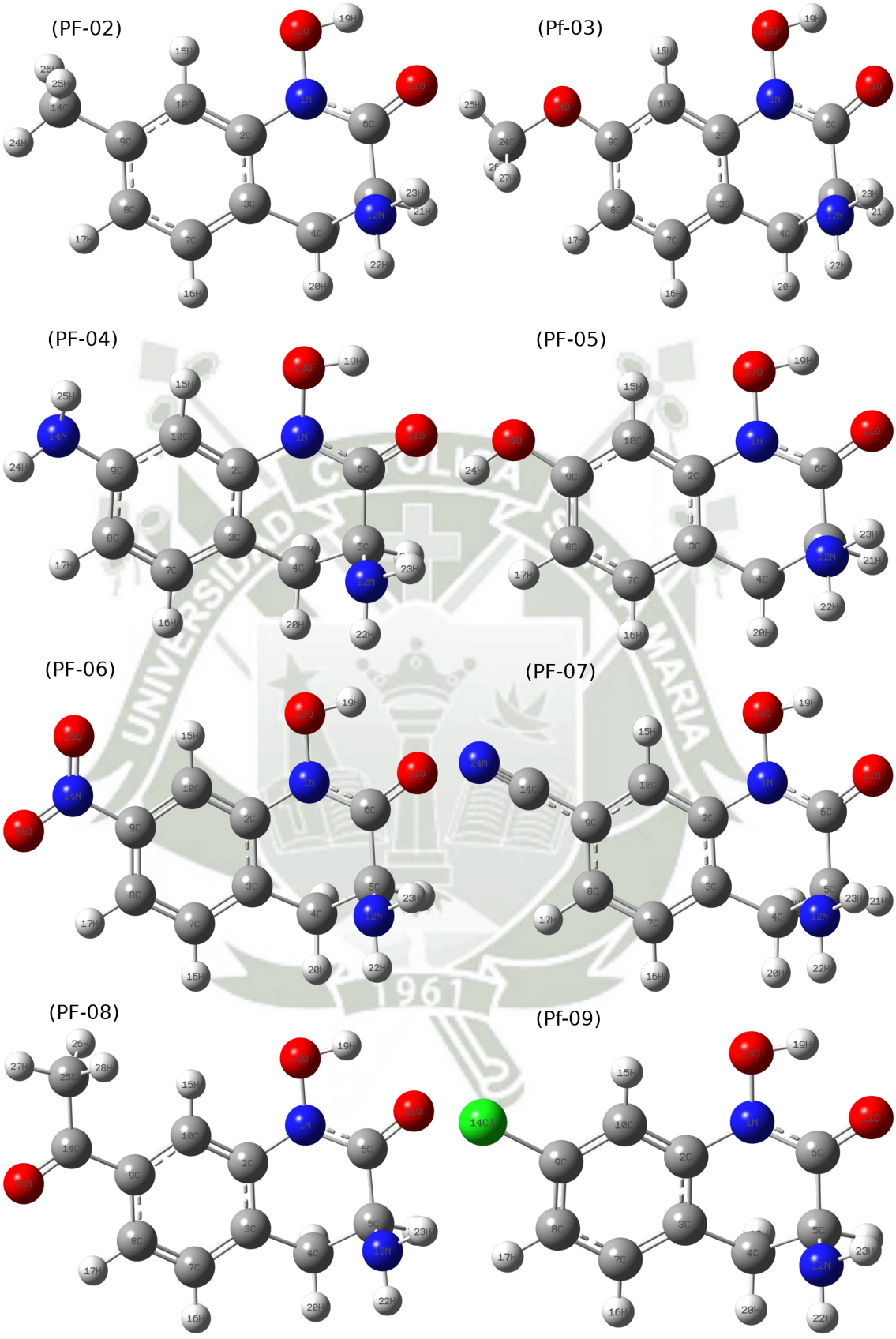


Figura B.8: Compuestos con sustitución en el carbono 7. Etiqueta y Símbolo atómico

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

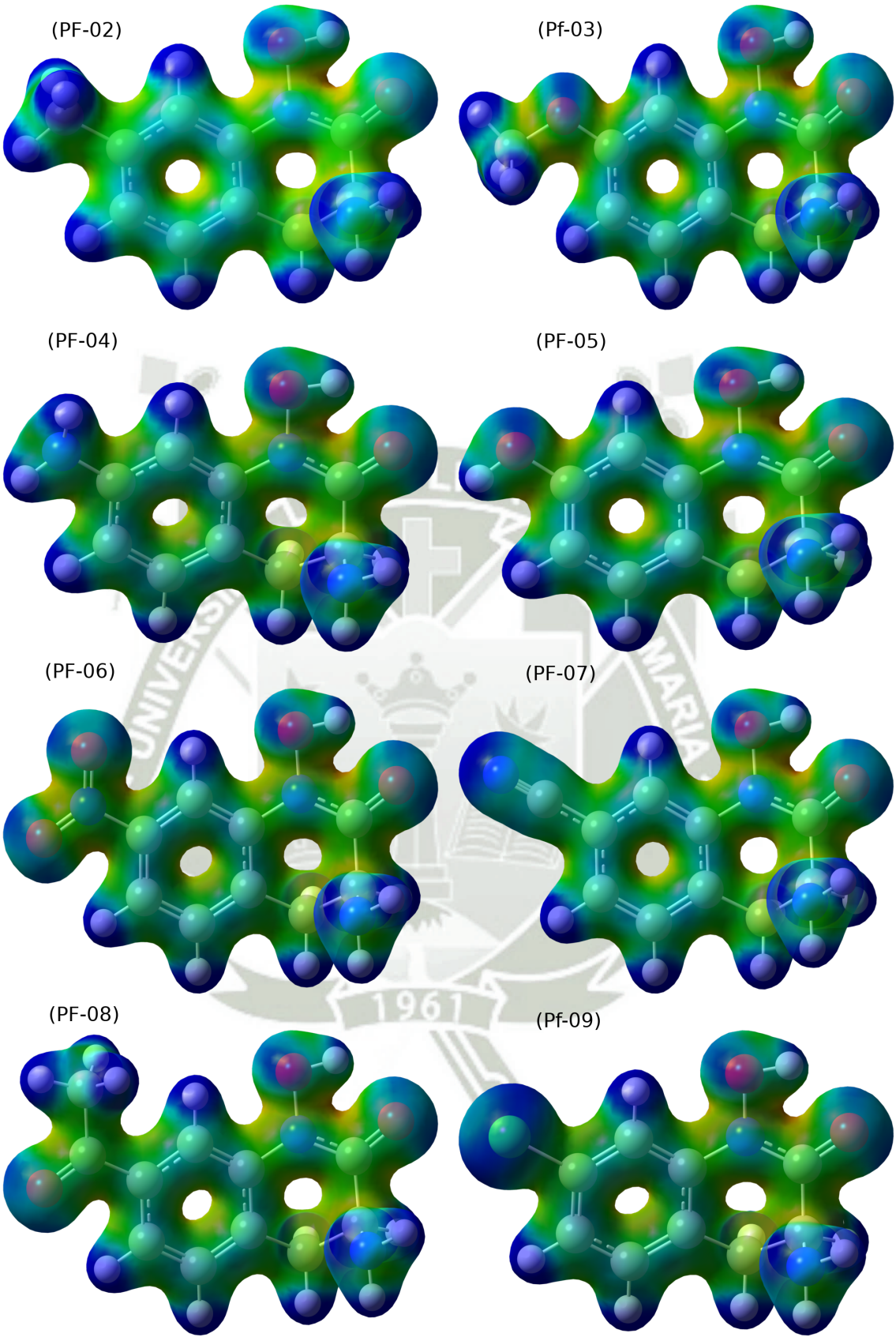


Figura B.9: Compuestos con sustitución en el carbono 7. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la función de localización electrónica (MO=0.02 Densidad=0.05)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

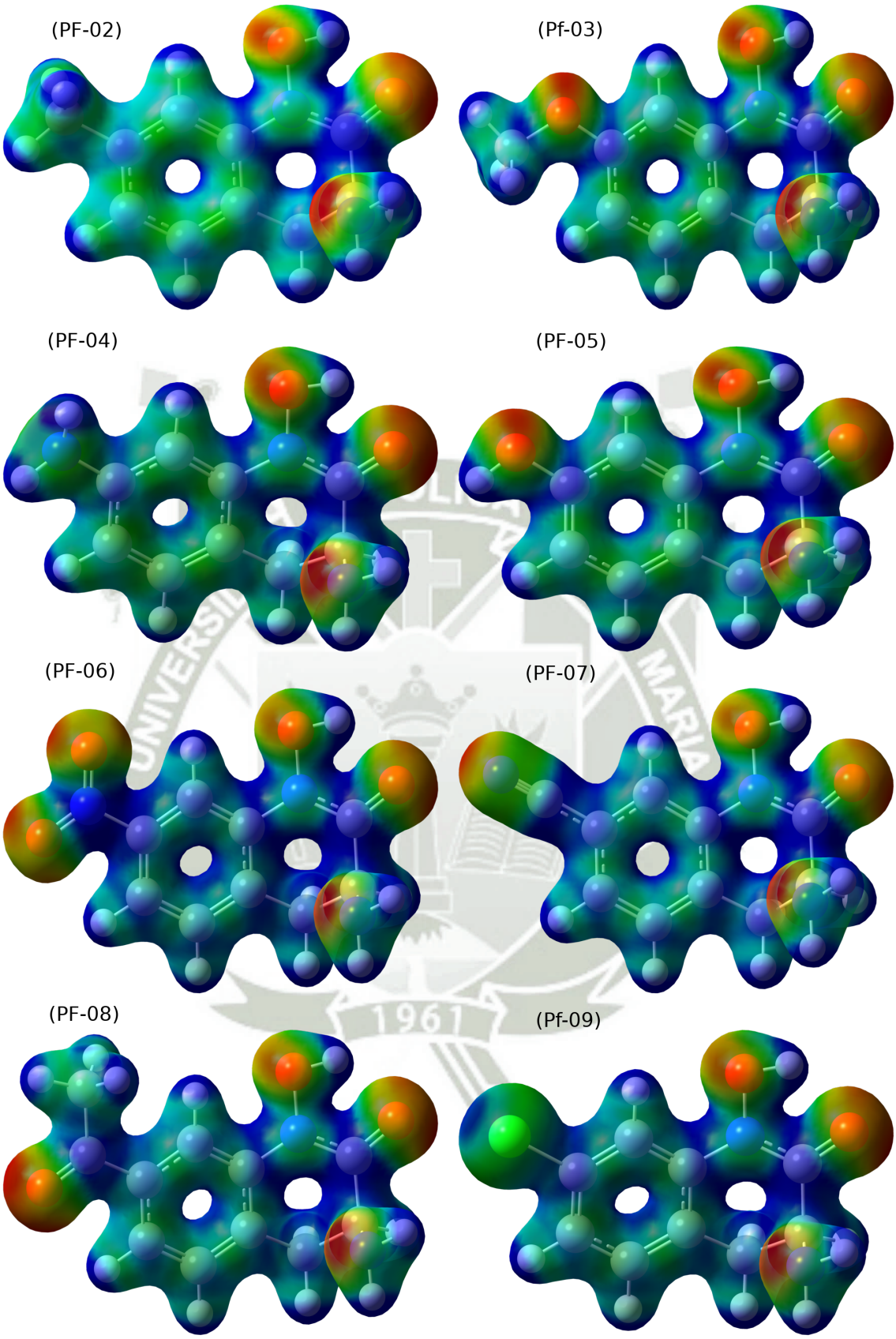


Figura B.10: Compuestos con sustitución en el carbono 7. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la superficie de potencial electroestática(MO=0.02 Densidad=0.05)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

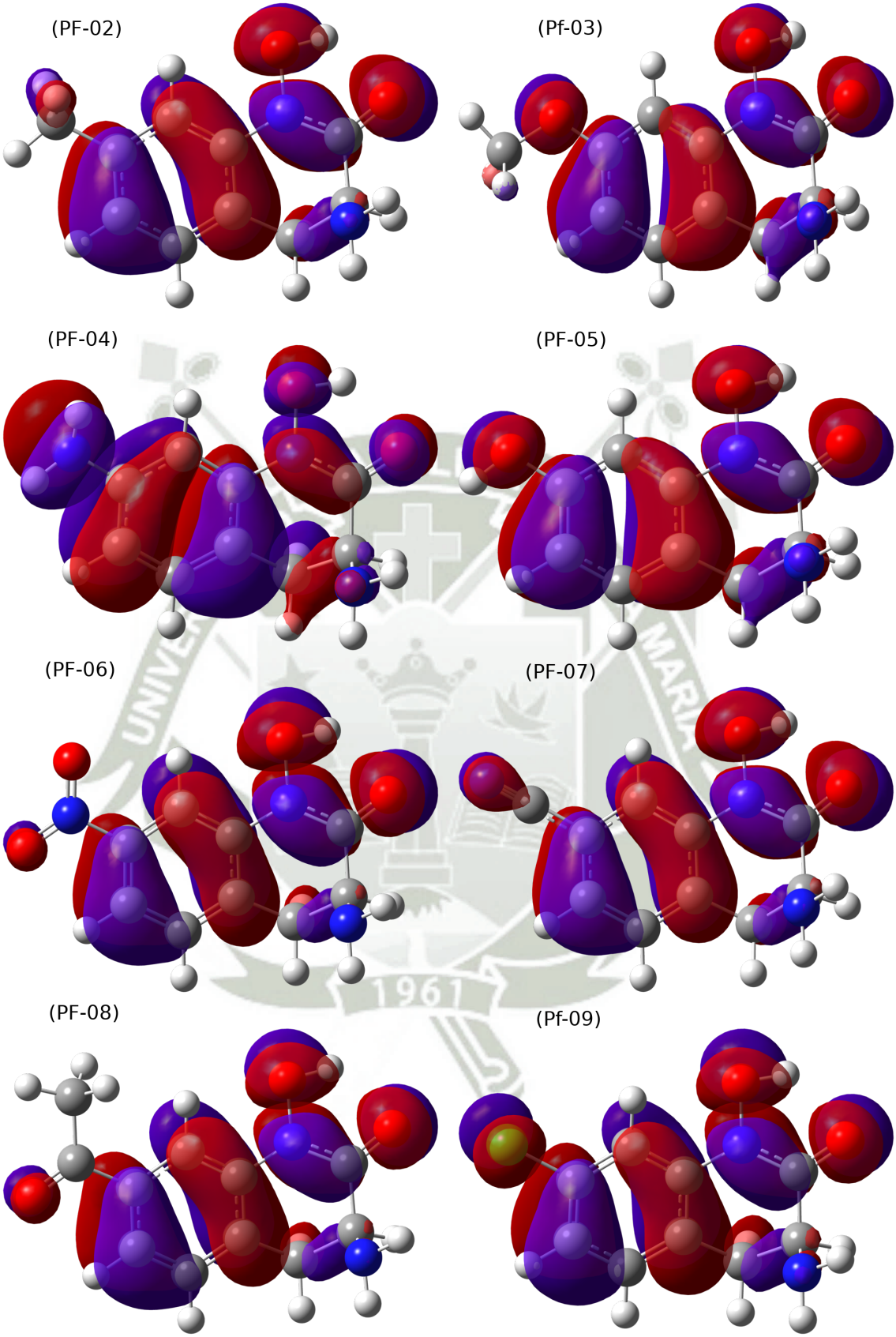


Figura B.11: Compuestos con sustitución en el carbono 7. HOMO

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

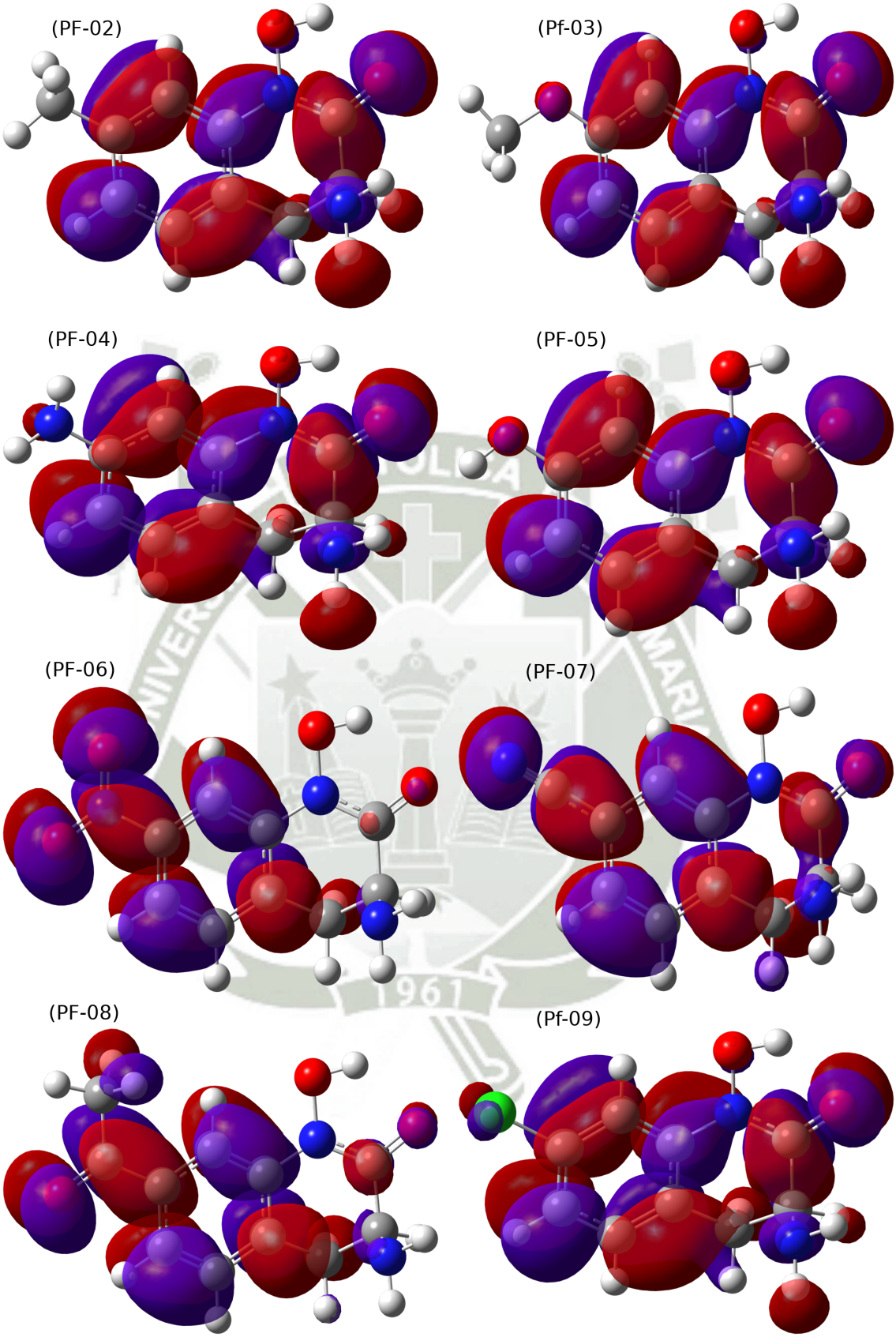


Figura B.12: Compuestos con sustitución en el carbono 7. LUMO

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

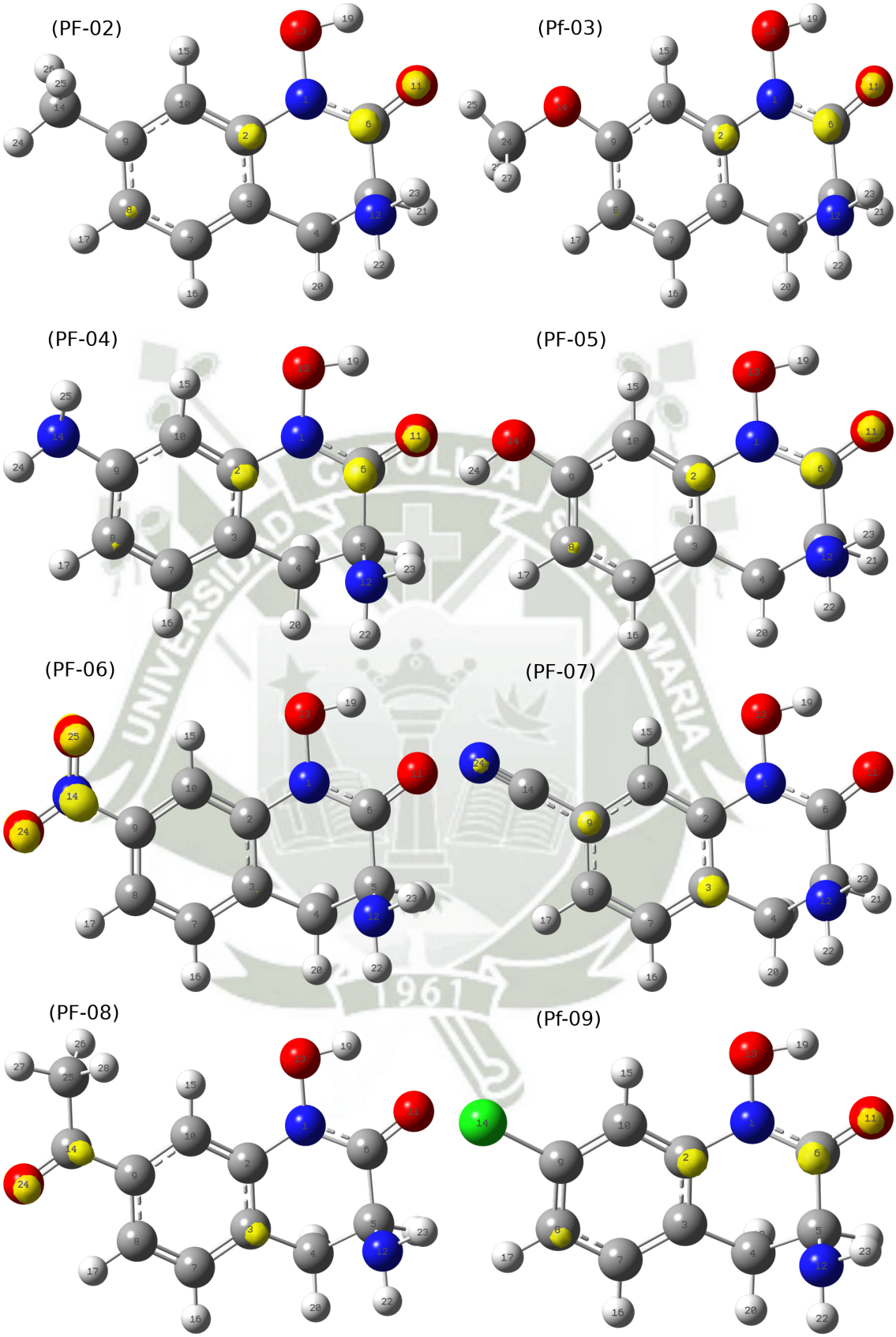


Figura B.13: Compuestos con sustitución en el carbono 7. f(+)^a

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

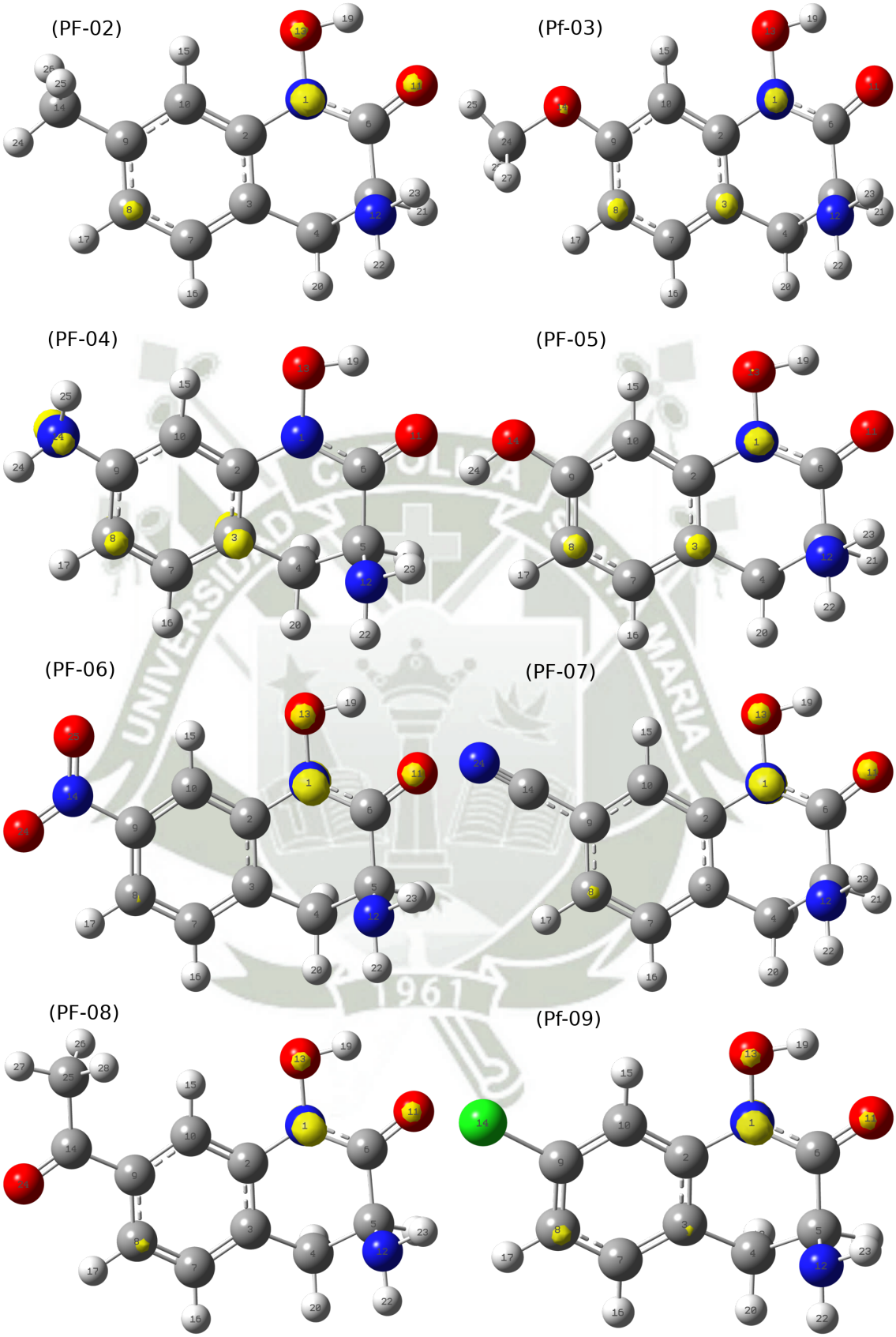


Figura B.14: Compuestos con sustitución en el carbono 7. f(-)^{b}

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

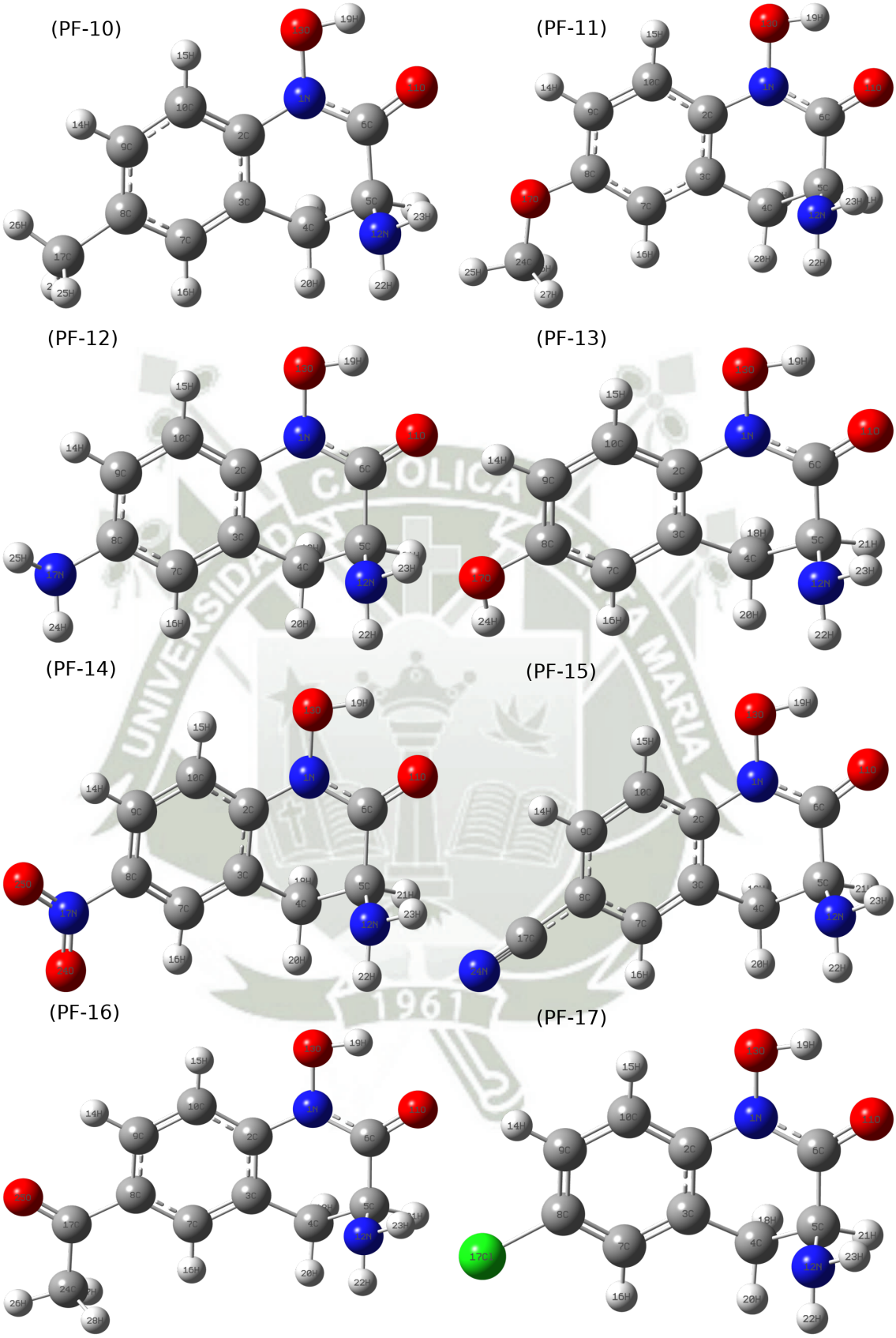


Figura B.15: Compuestos con sustitución en el carbono 6. Etiqueta y Símbolo atómico

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

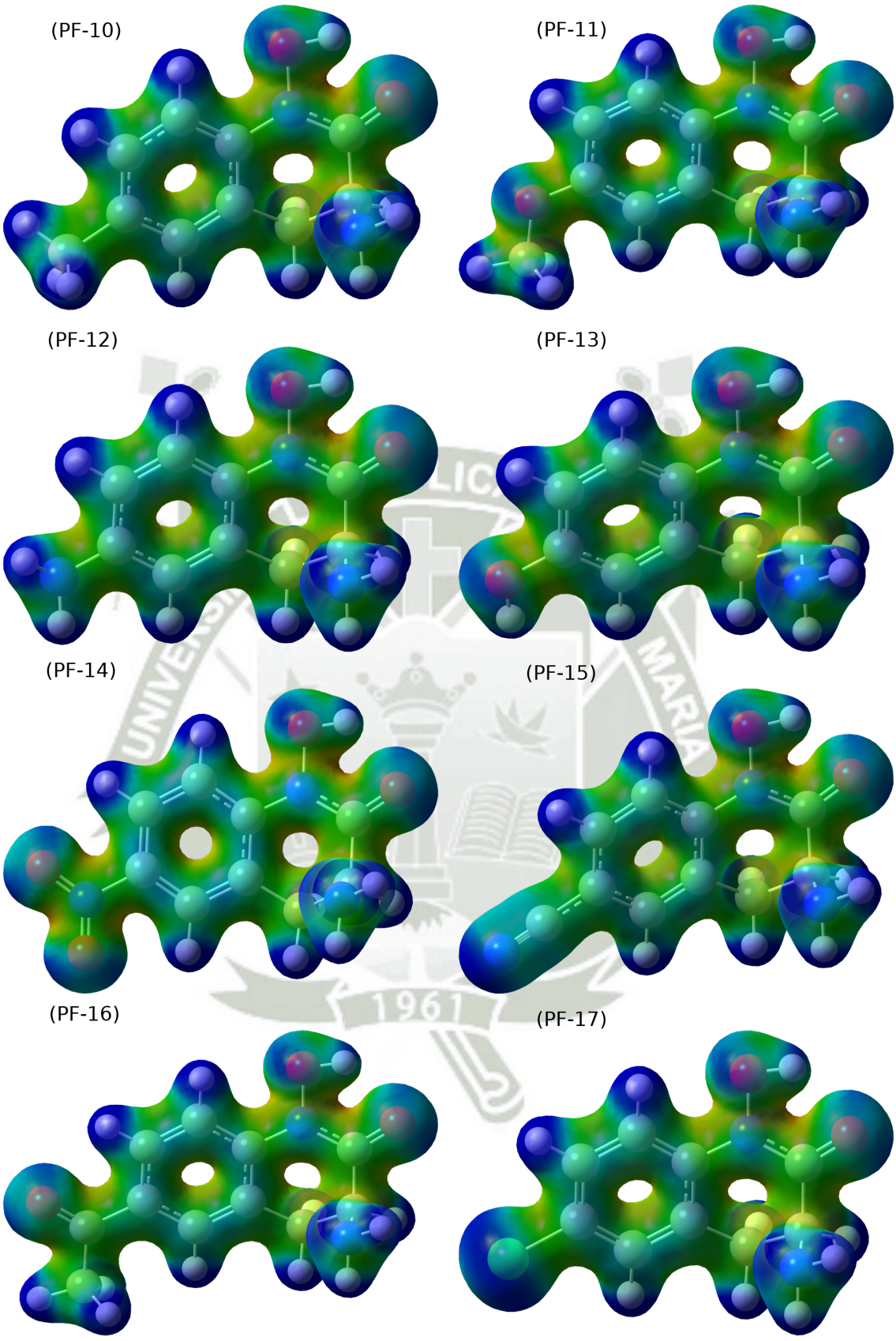


Figura B.16: Compuestos con sustitución en el carbono 6. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la función de localización electrónica (MO=0.02 Densidad=0.05)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

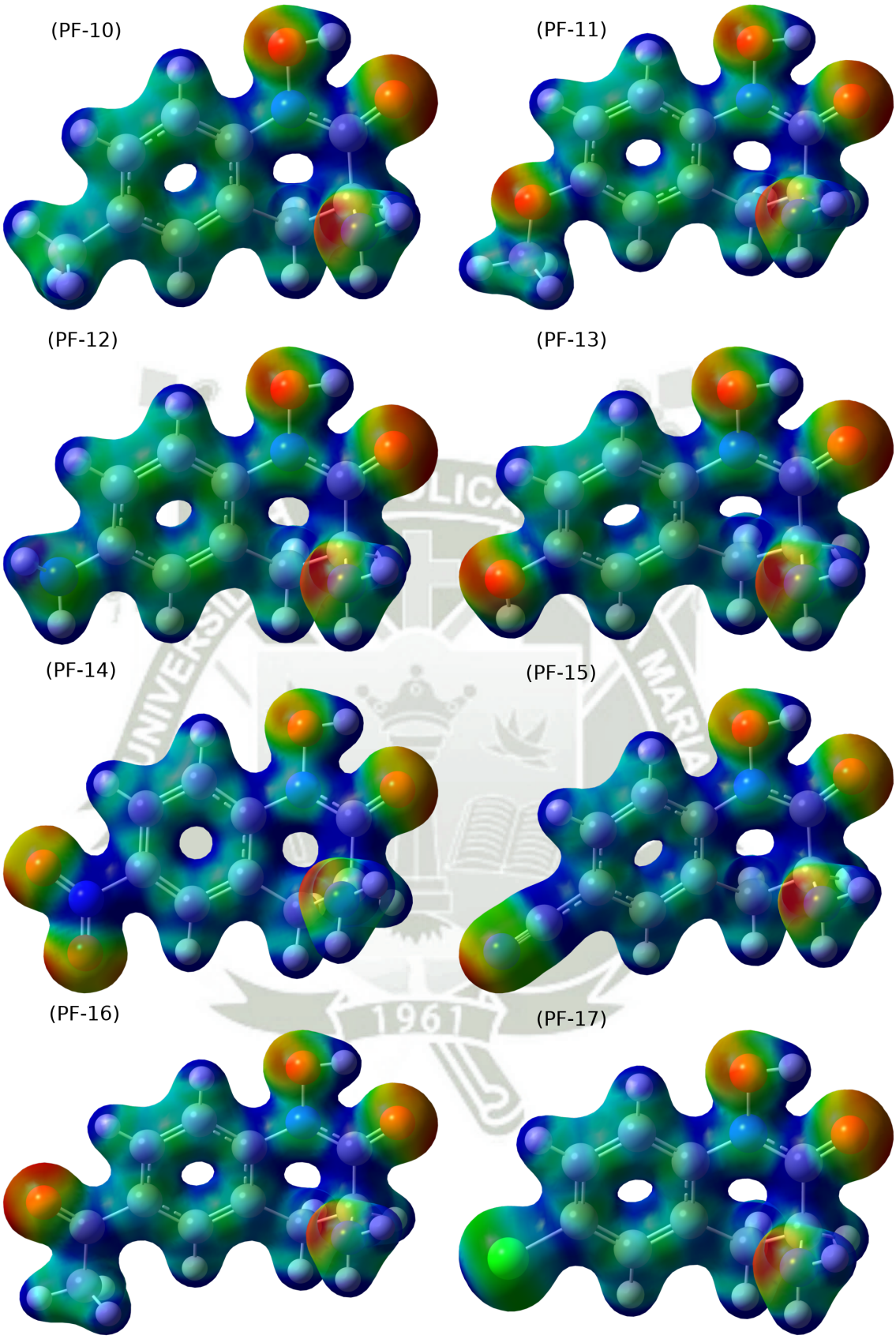


Figura B.17: Compuestos con sustitución en el carbono 6. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la superficie de potencial electroestática(MO=0.02 Densidad=0.05)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

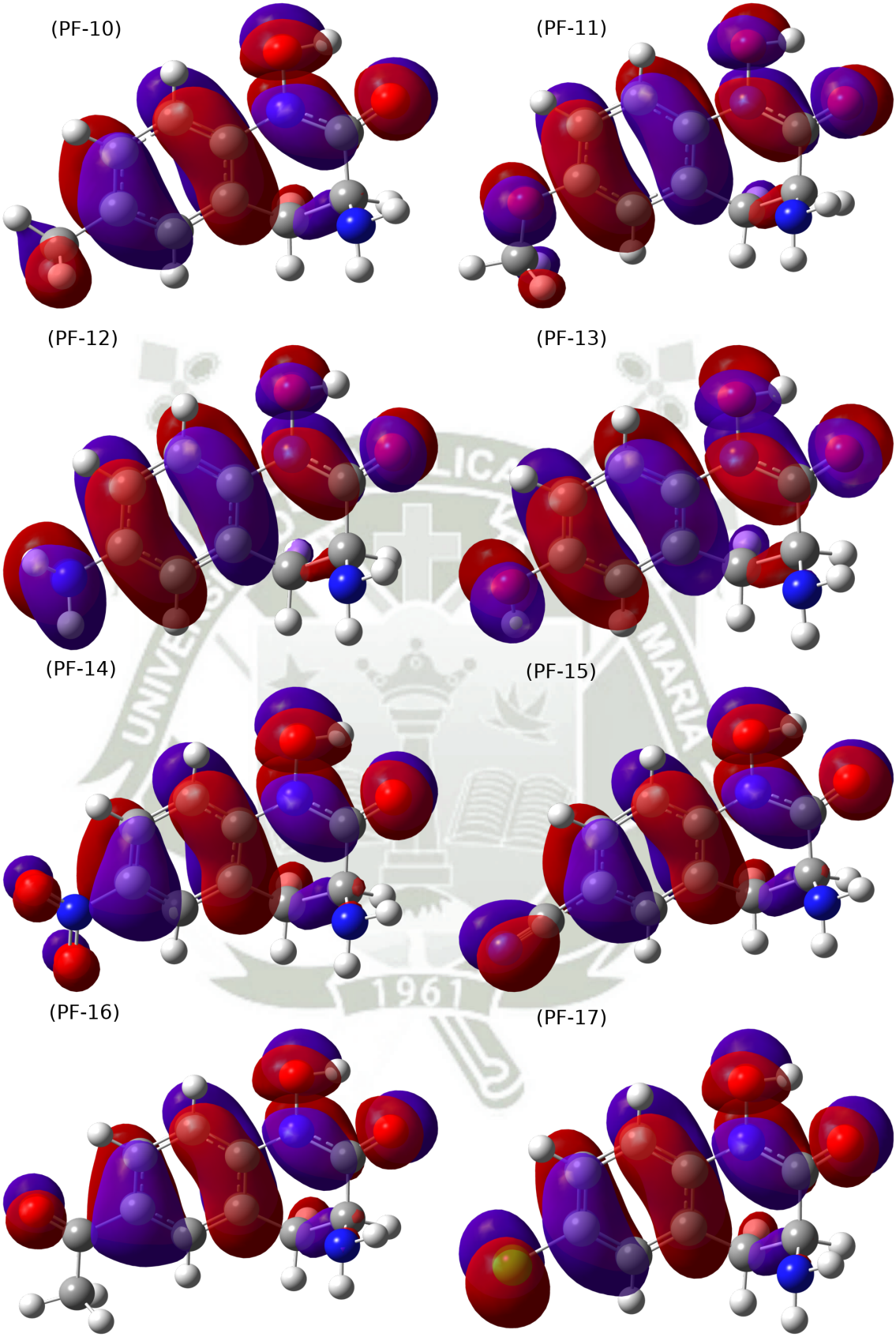


Figura B.18: Compuestos con sustitución en el carbono 6. HOMO

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

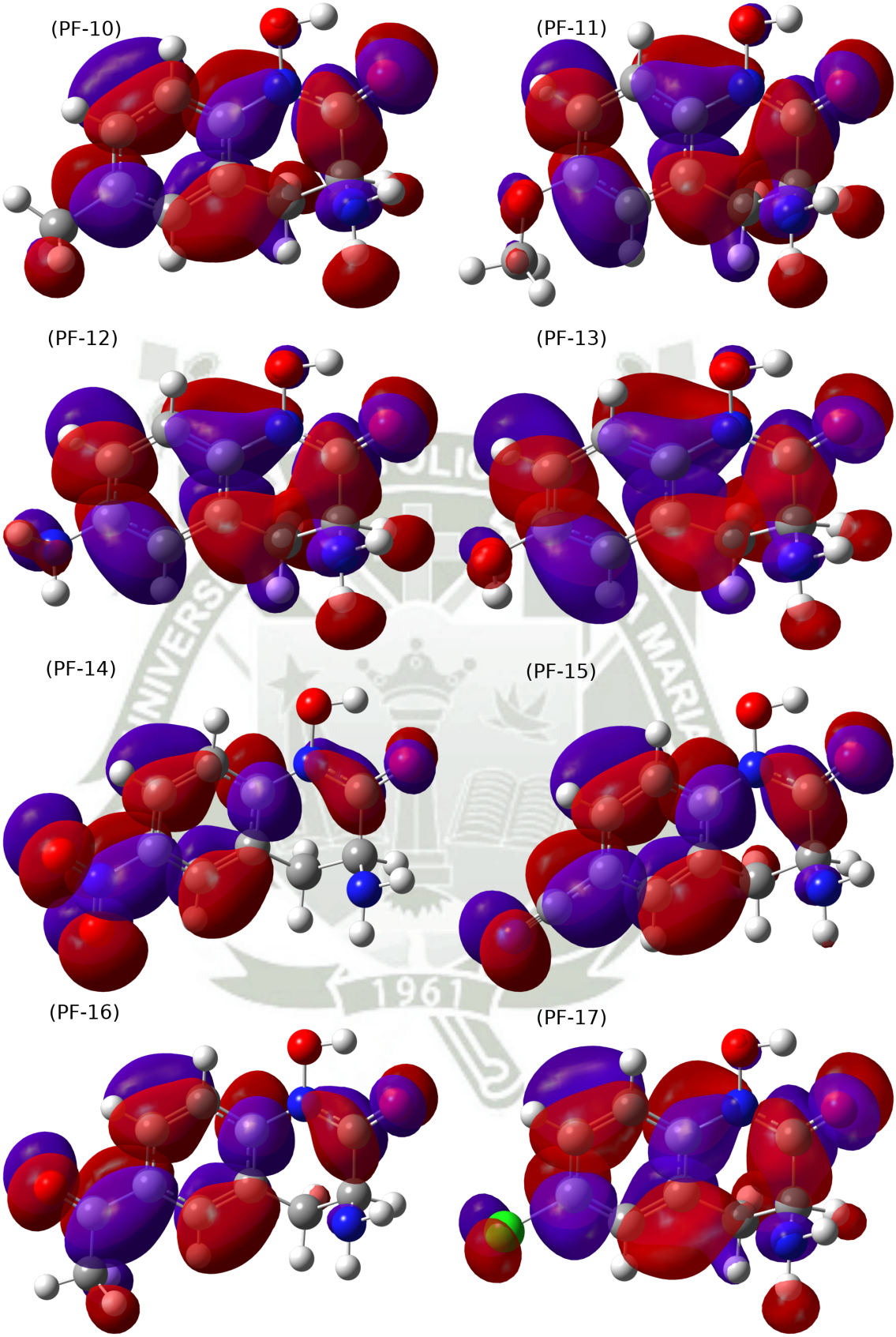


Figura B.19: Compuestos con sustitución en el carbono 6. LUMO

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

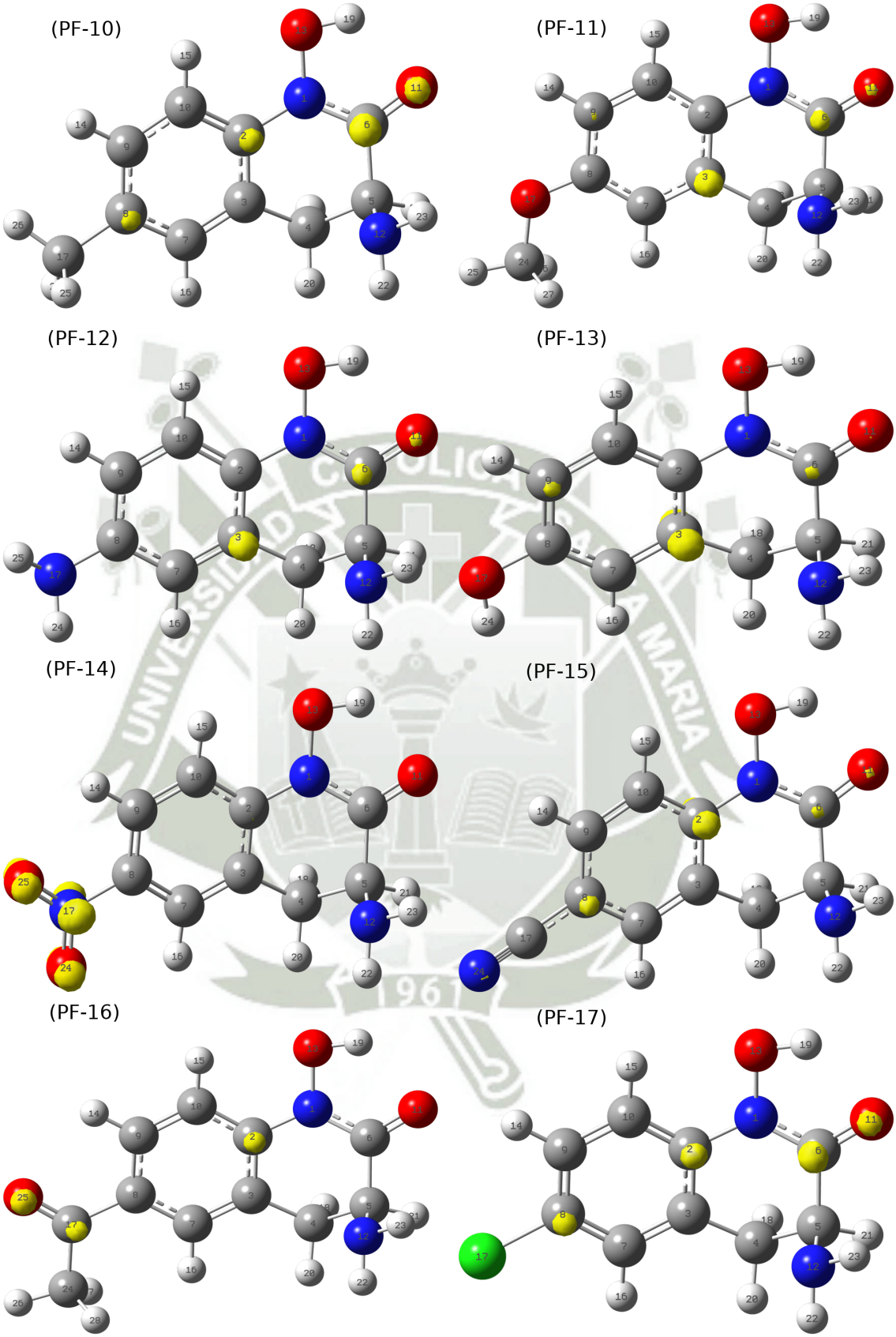


Figura B.20: Compuestos con sustitución en el carbono 6. f(+)^a

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

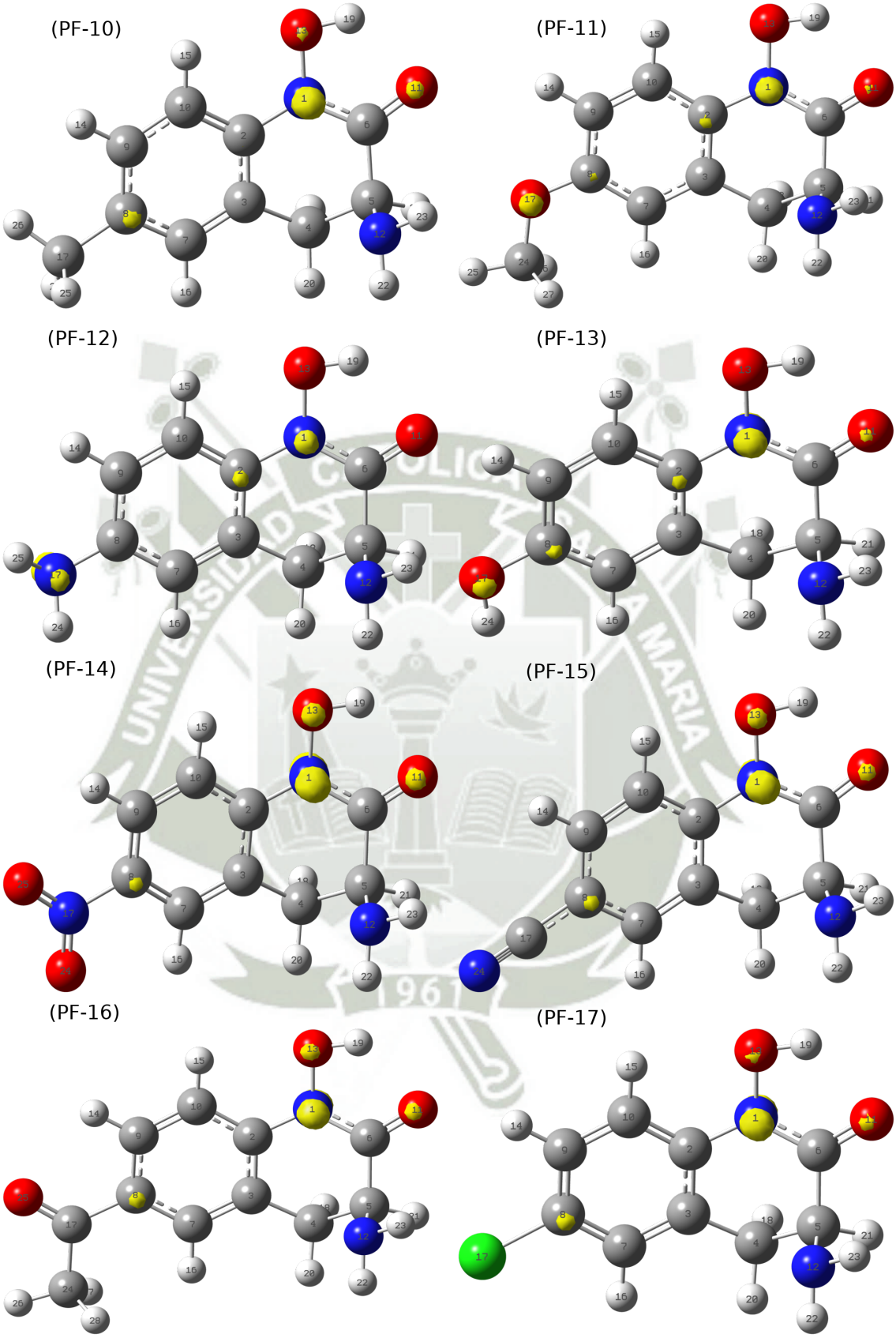


Figura B.21: Compuestos con sustitución en el carbono 6. f(-)^{b}

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Apéndice C

Estructuras LC-wPBE

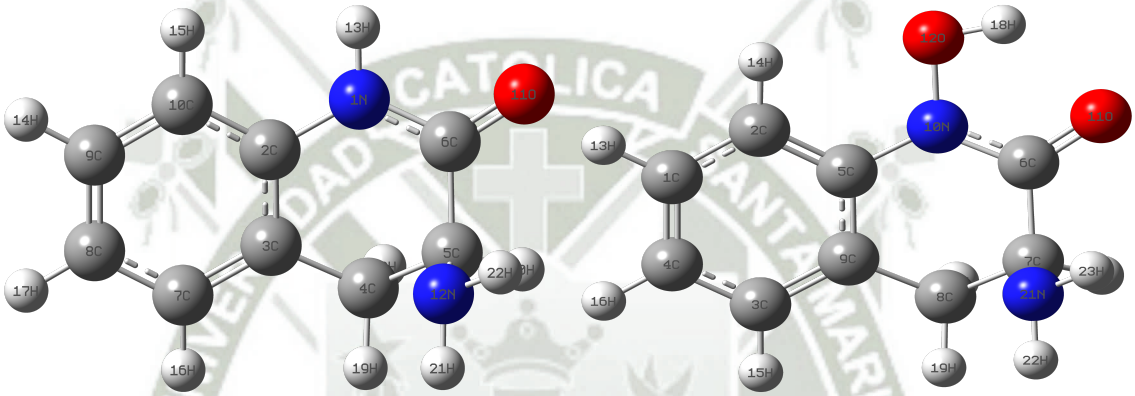


Figura C.1: Etiqueta y Símbolo atómico

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

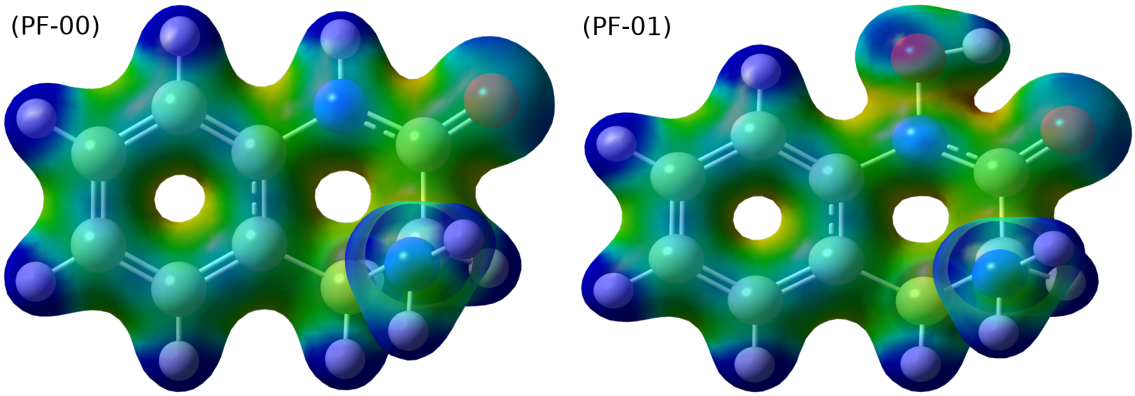


Figura C.2: Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la función de localización electrónica (MO=0.02 Densidad=0.05)

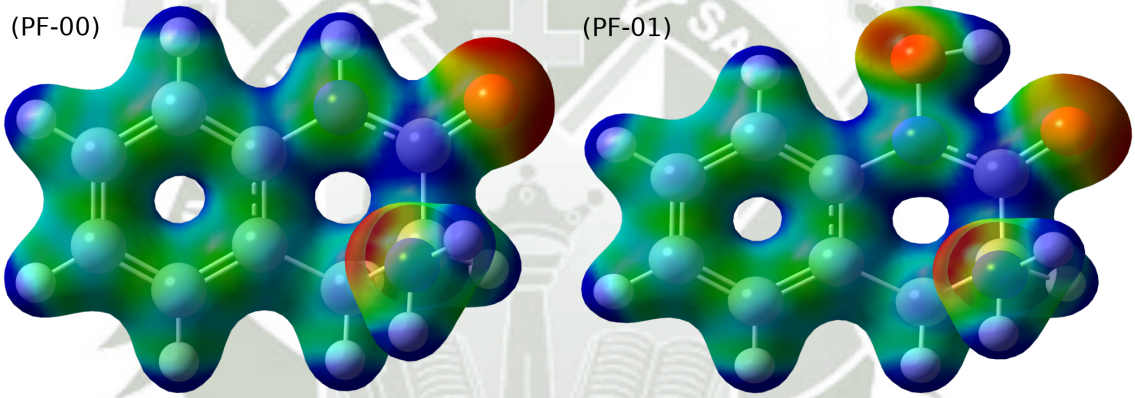


Figura C.3: Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la superficie de potencial electroestática(MO=0.02 Densidad=0.05)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

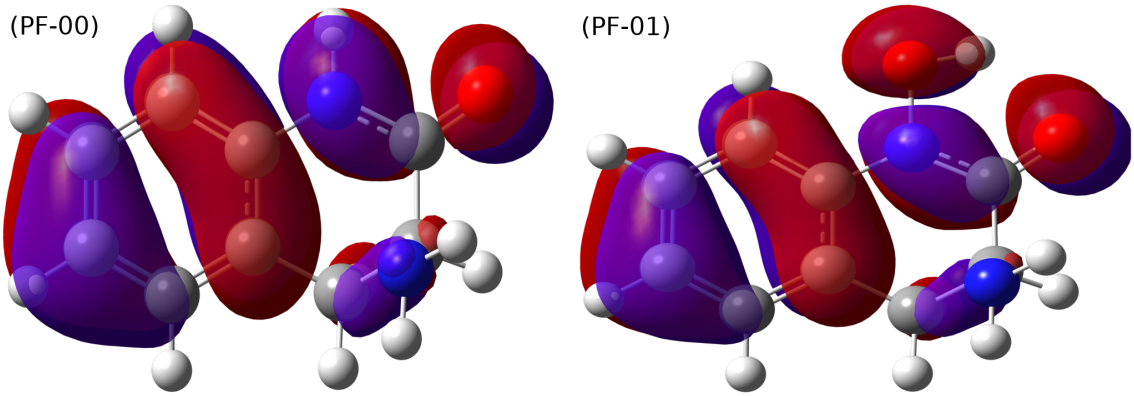


Figura C.4: HOMO

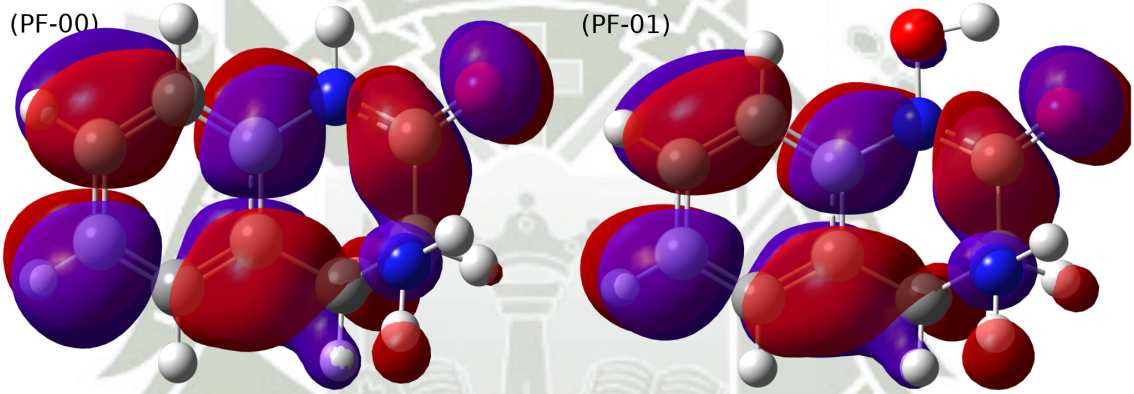


Figura C.5: LUMO

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

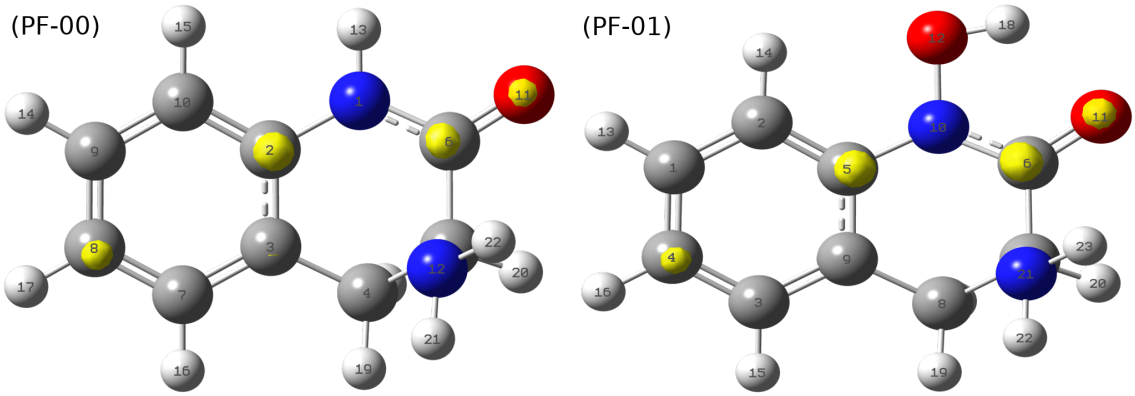


Figura C.6: f(+)[a]

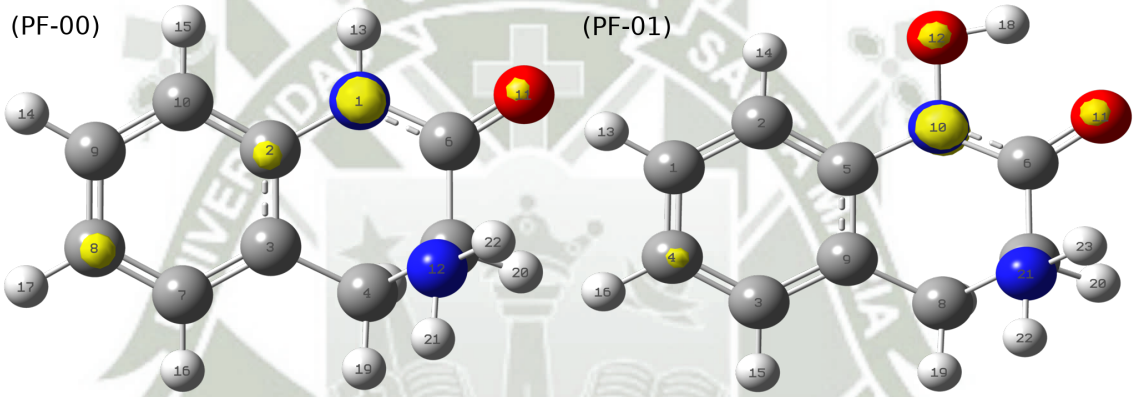


Figura C.7: f(-)[b]

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

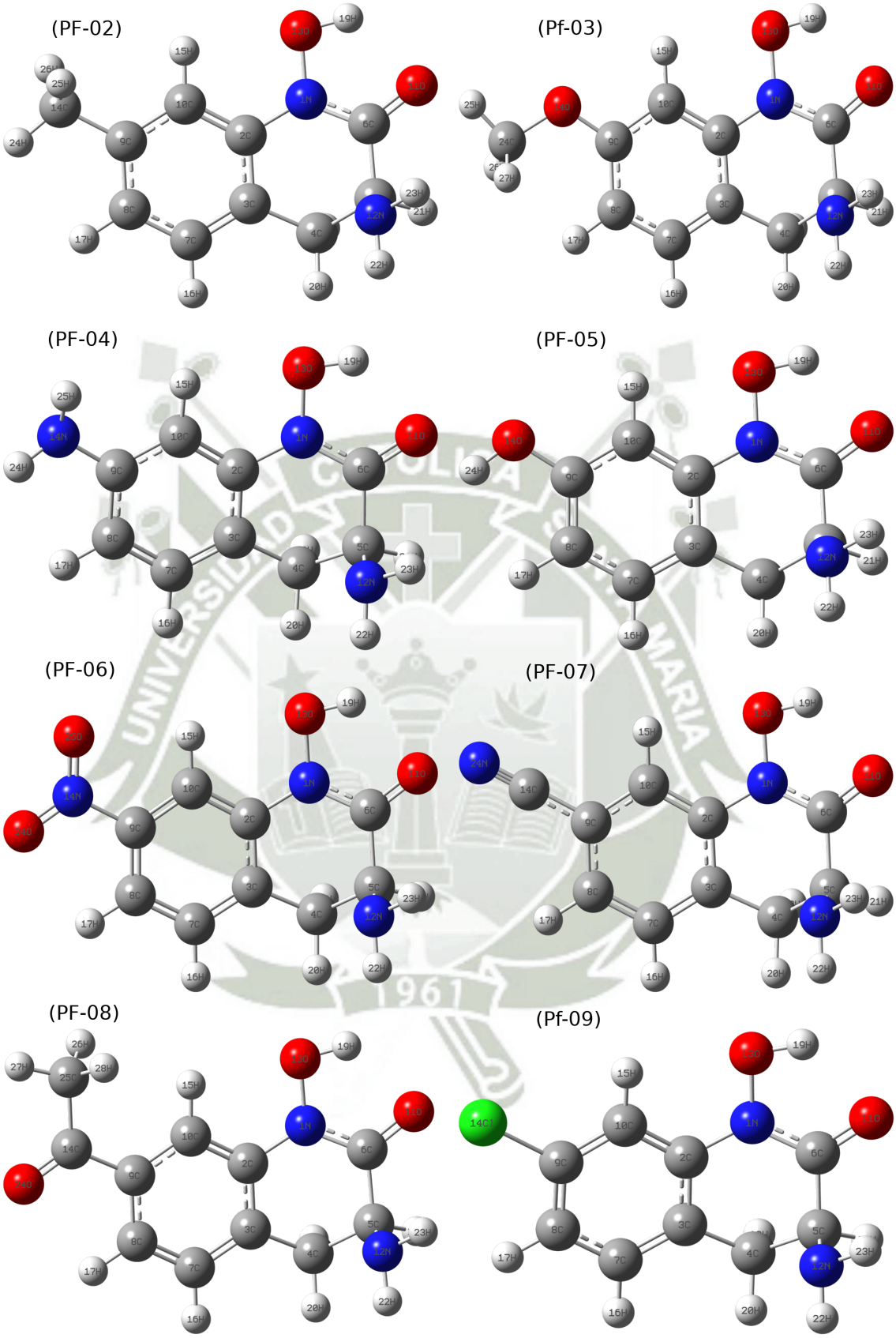


Figura C.8: Compuestos con sustitución en el carbono 7. Etiqueta y Símbolo atómico

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

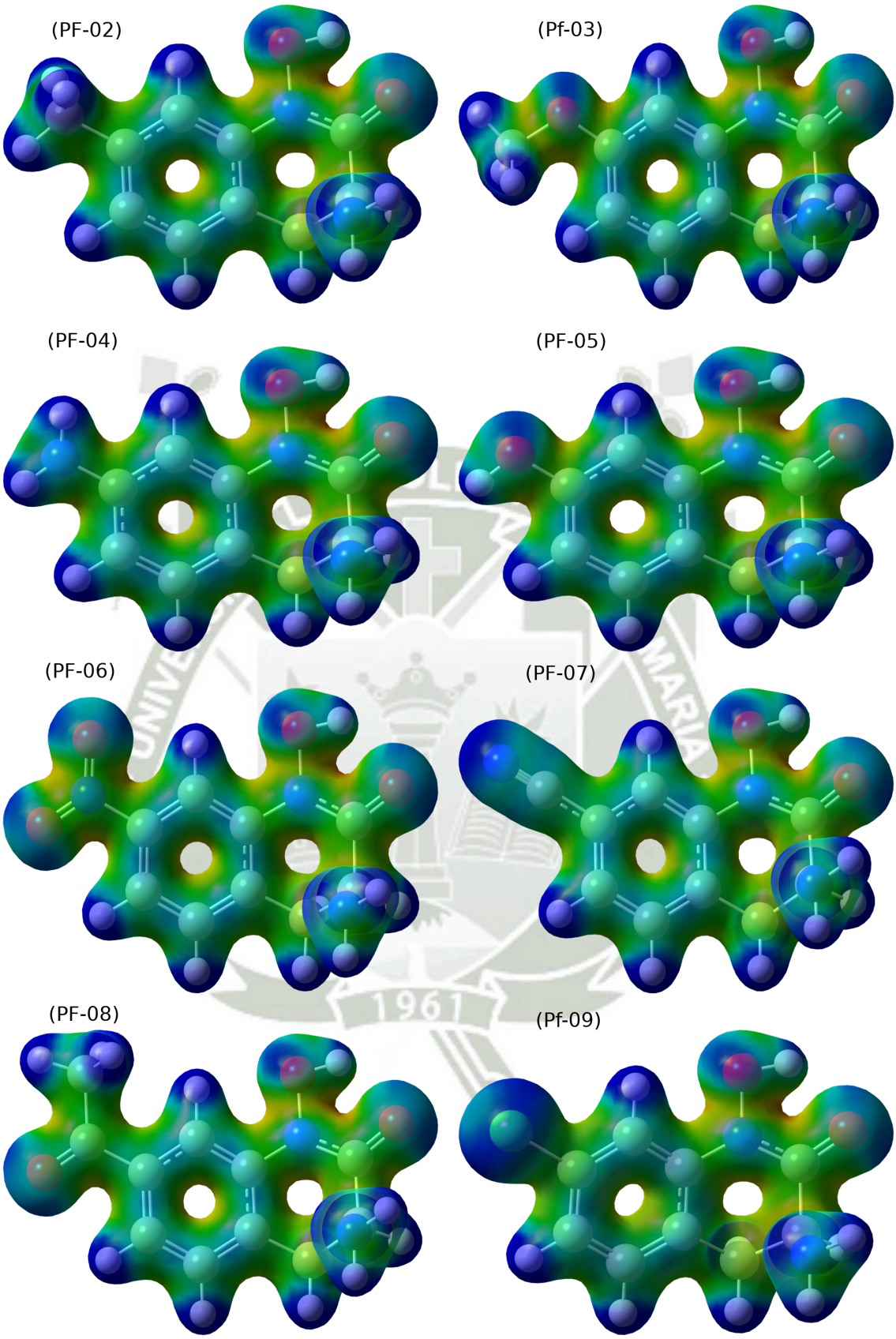


Figura C.9: Compuestos con sustitución en el carbono 7. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la función de localización electrónica (MO=0.02 Densidad=0.05)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

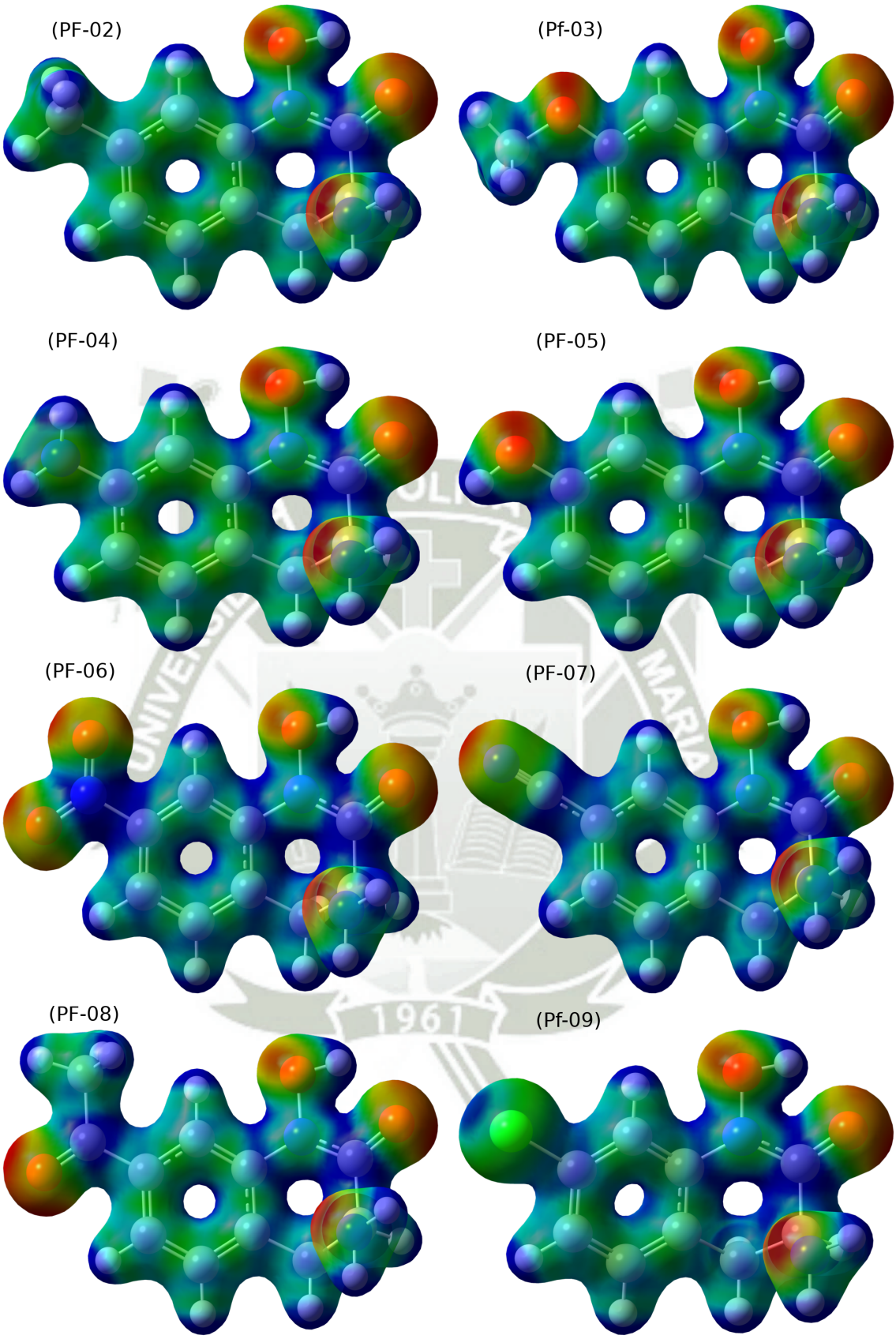


Figura C.10: Compuestos con sustitución en el carbono 7. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la superficie de potencial electroestática(MO=0.02 Densidad=0.05)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

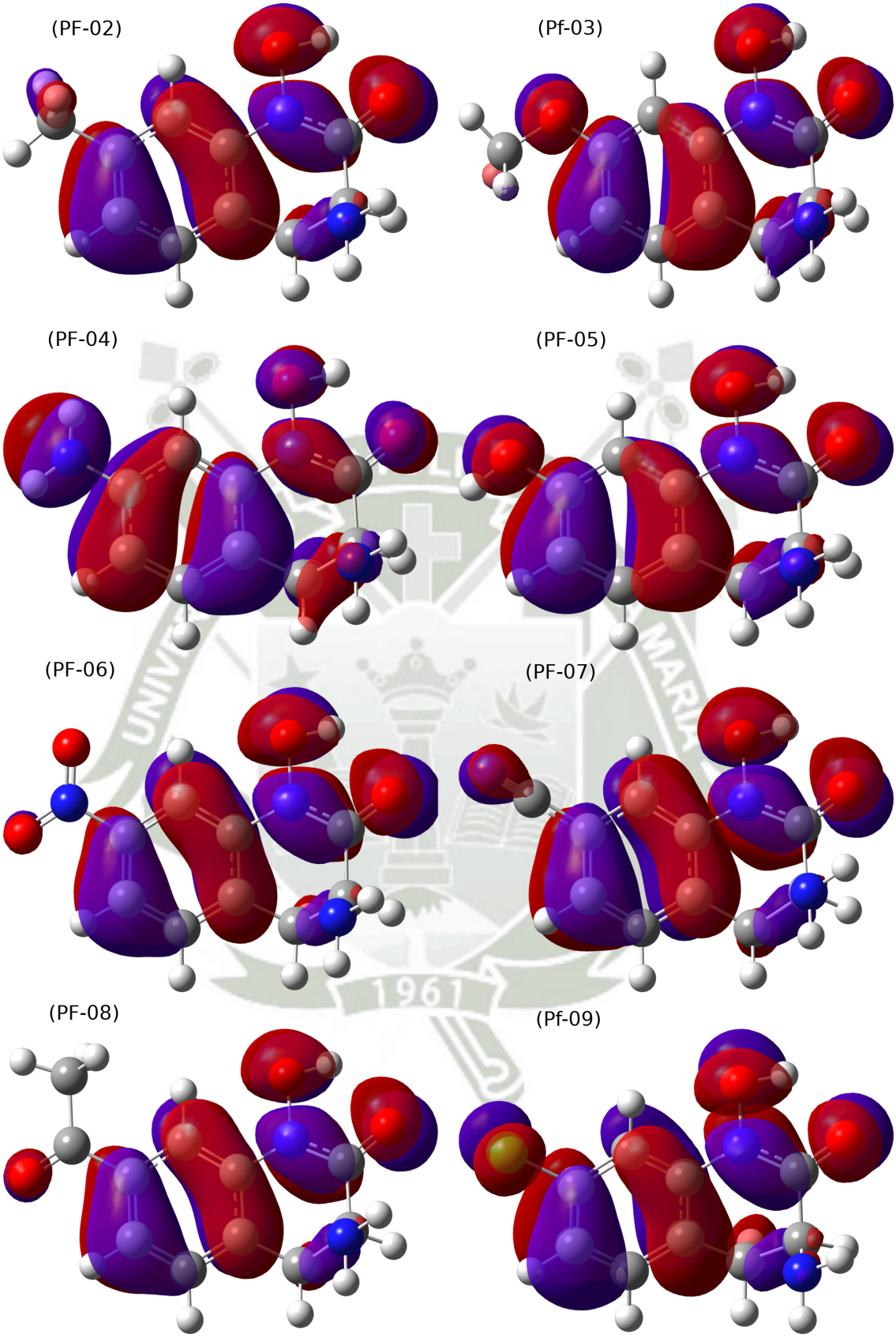


Figura C.11: Compuestos con sustitución en el carbono 7. HOMO

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

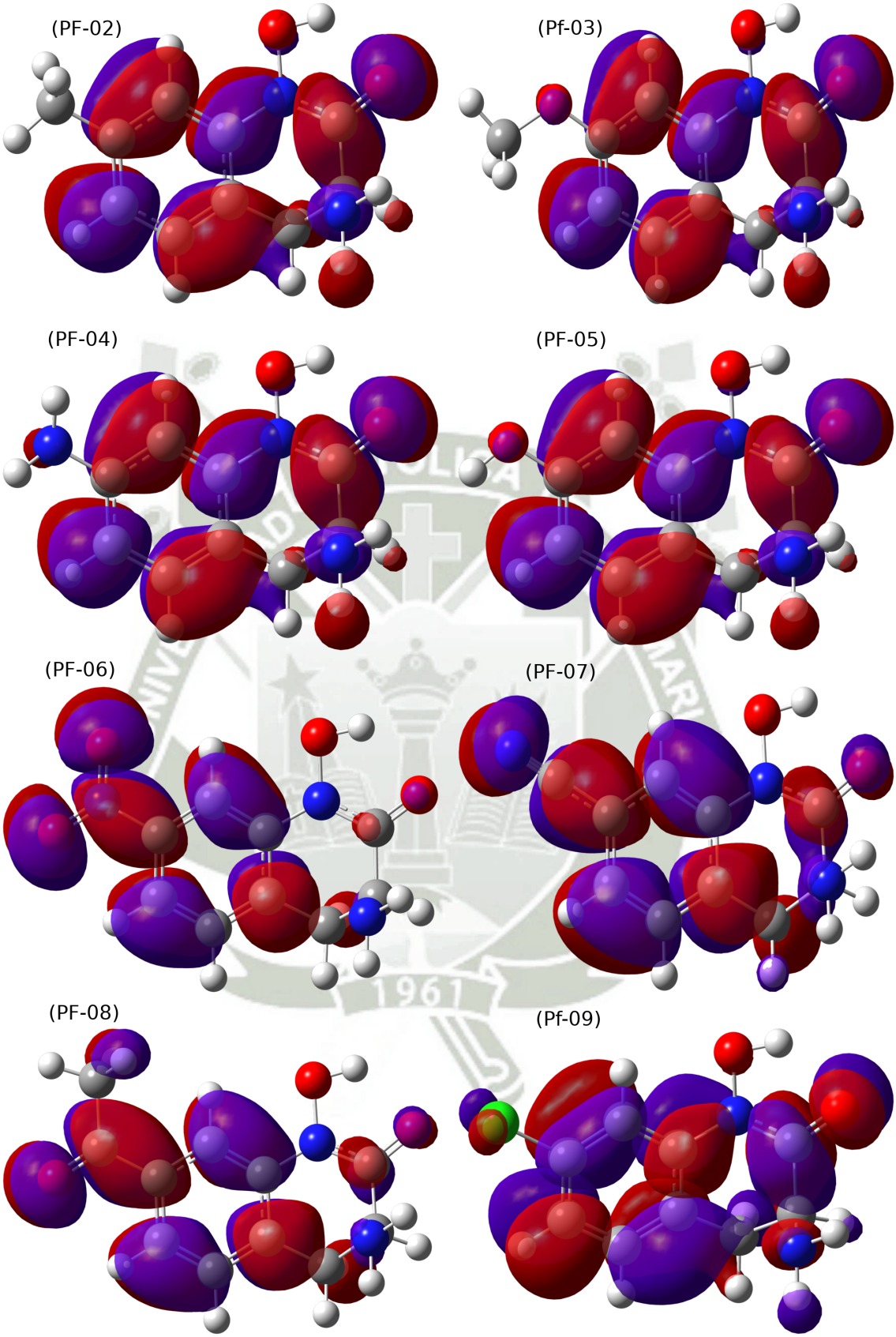


Figura C.12: Compuestos con sustitución en el carbono 7. LUMO

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

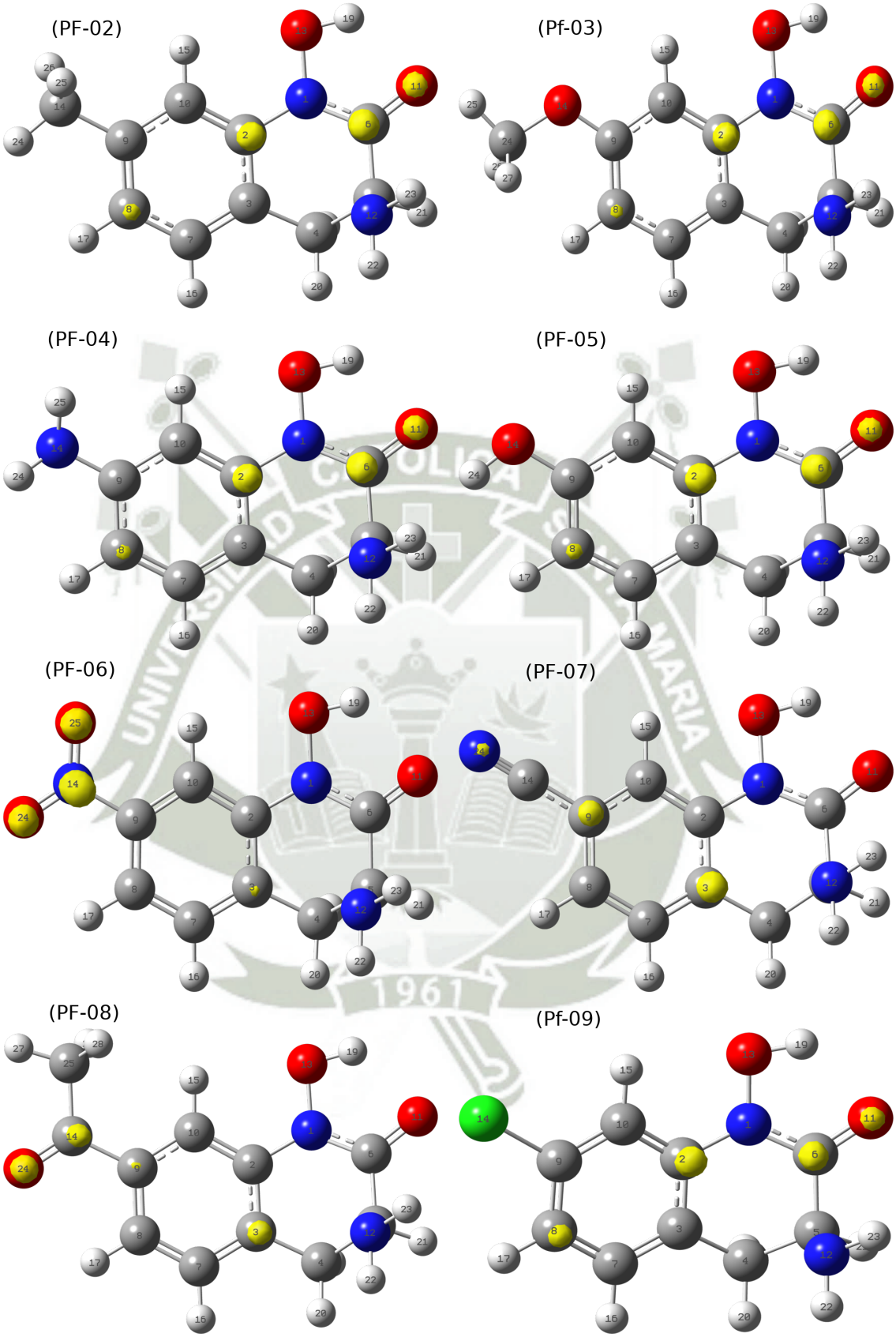


Figura C.13: Compuestos con sustitución en el carbono 7. f(+)^a

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

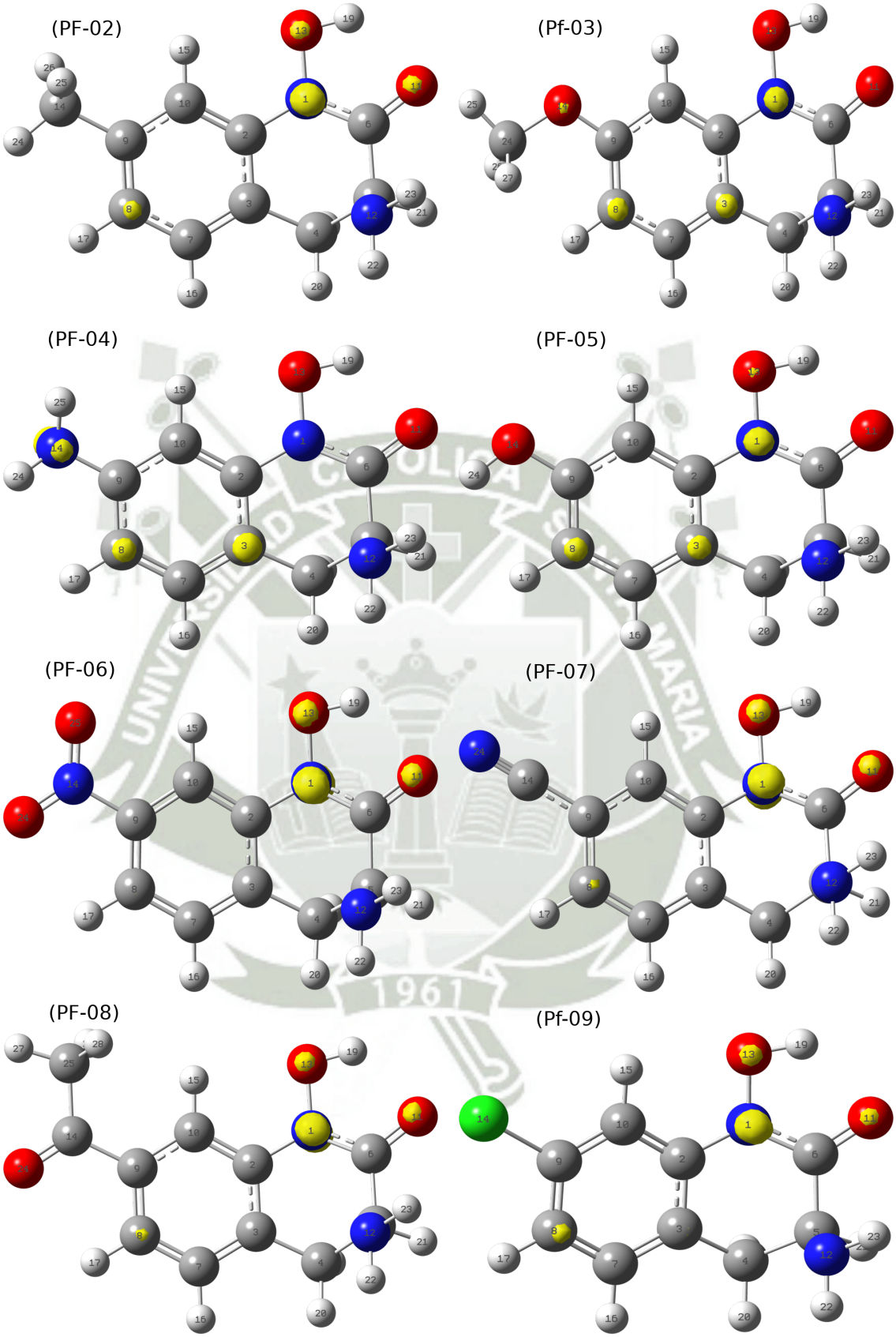


Figura C.14: Compuestos con sustitución en el carbono 7. f(-)^b

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

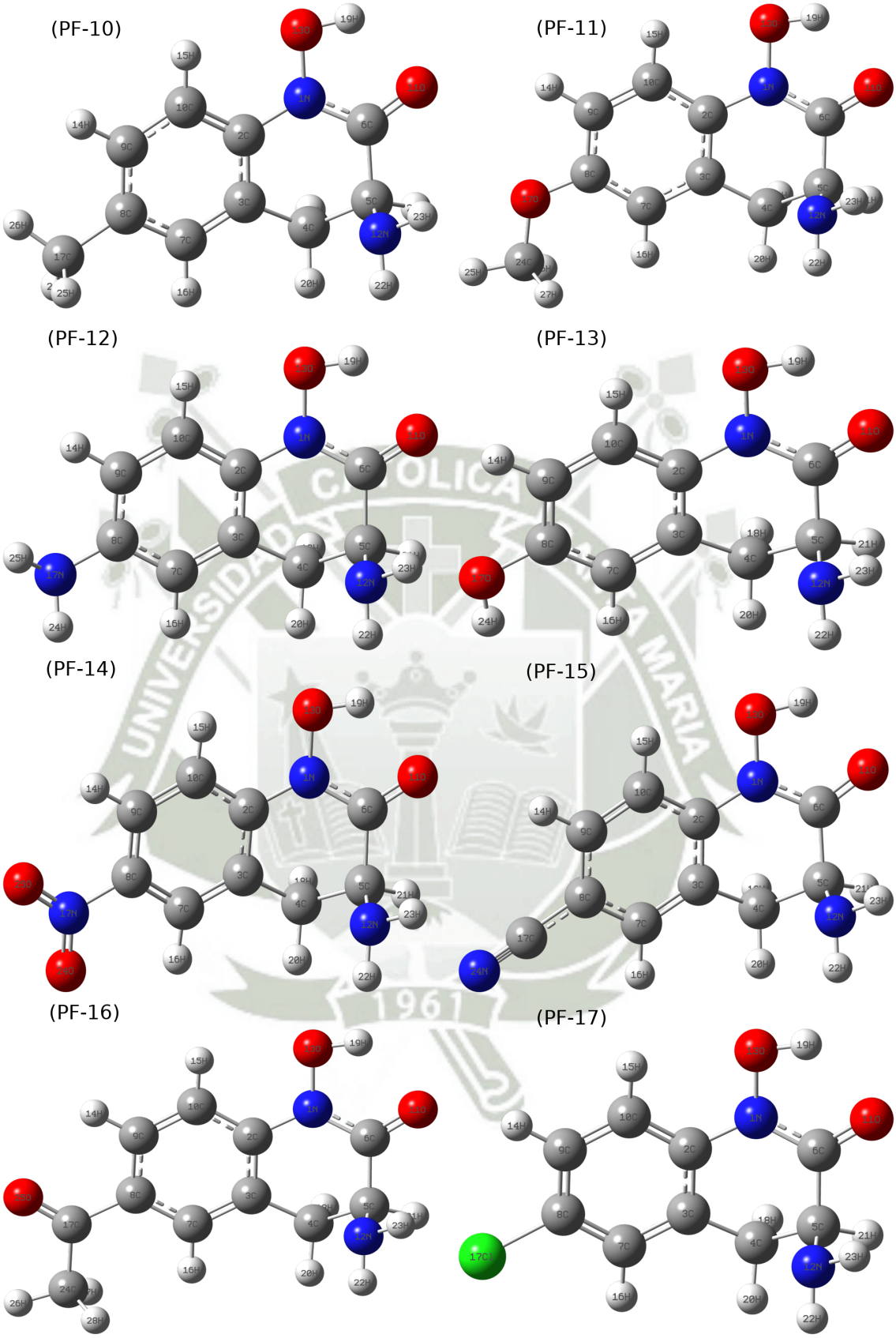


Figura C.15: Compuestos con sustitución en el carbono 6. Etiqueta y Símbolo atómico

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

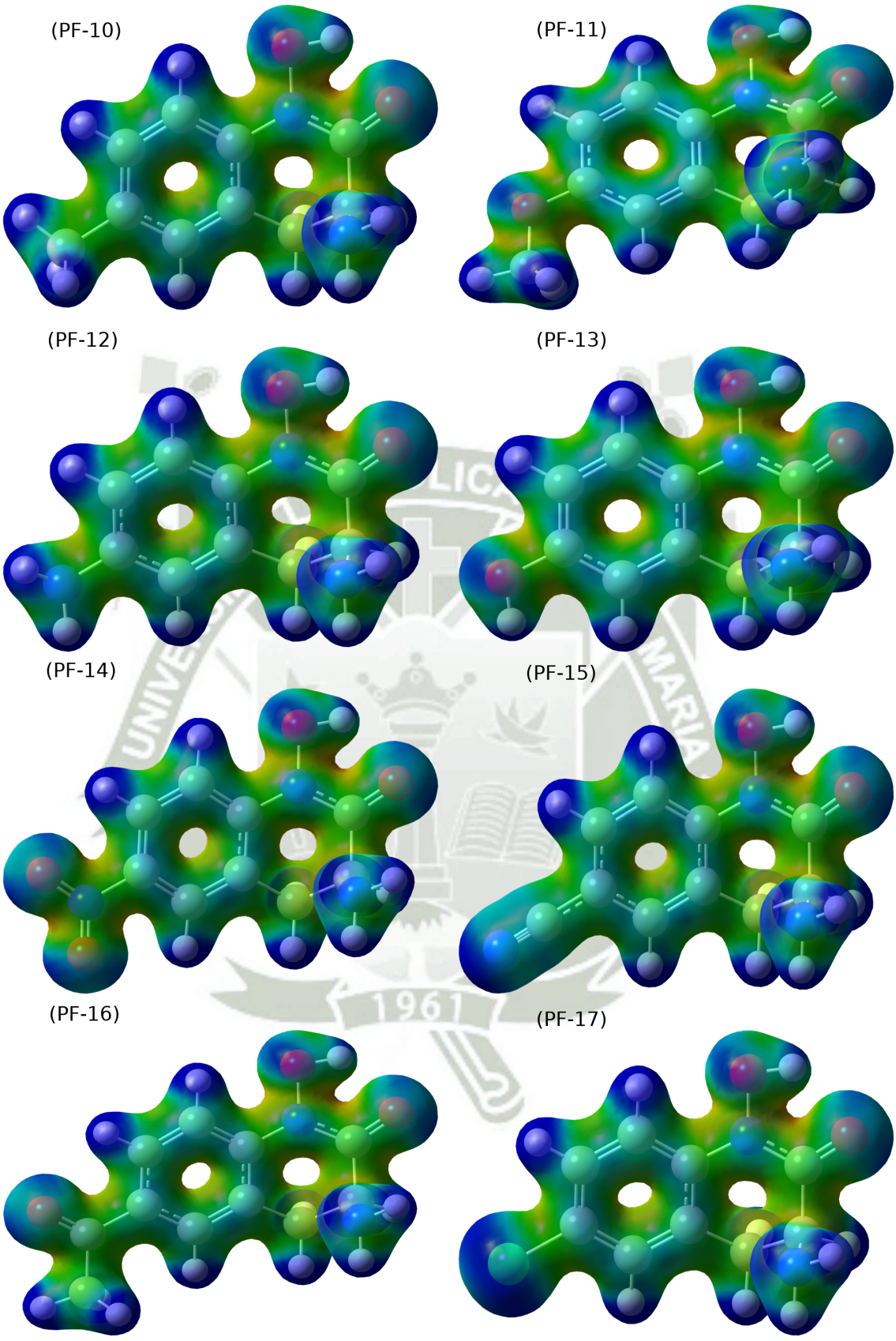


Figura C.16: Compuestos con sustitución en el carbono 6. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la función de localización electrónica (MO=0.02 Densidad=0.05)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

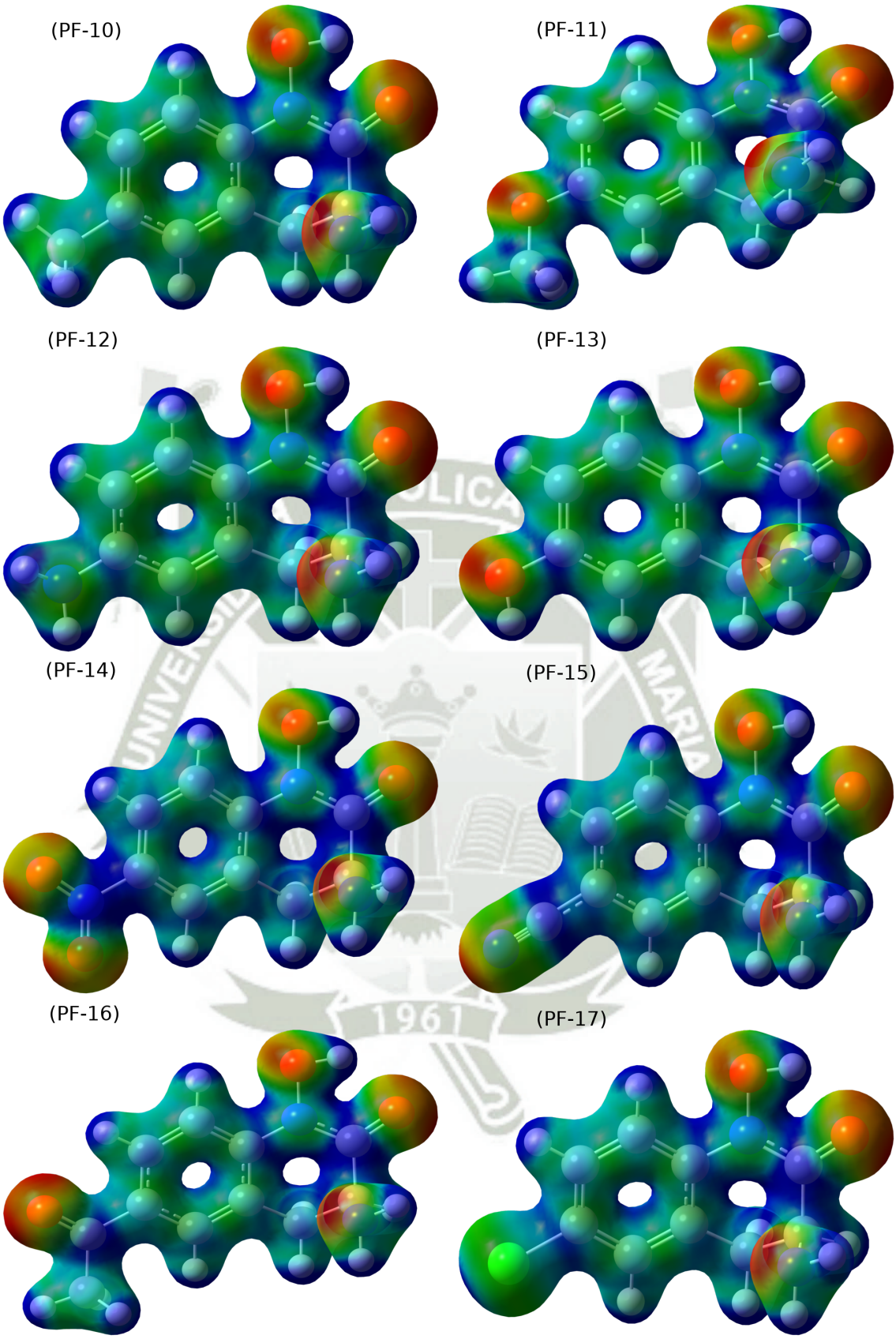


Figura C.17: Compuestos con sustitución en el carbono 6. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la superficie de potencial electroestática(MO=0.02 Densidad=0.05)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

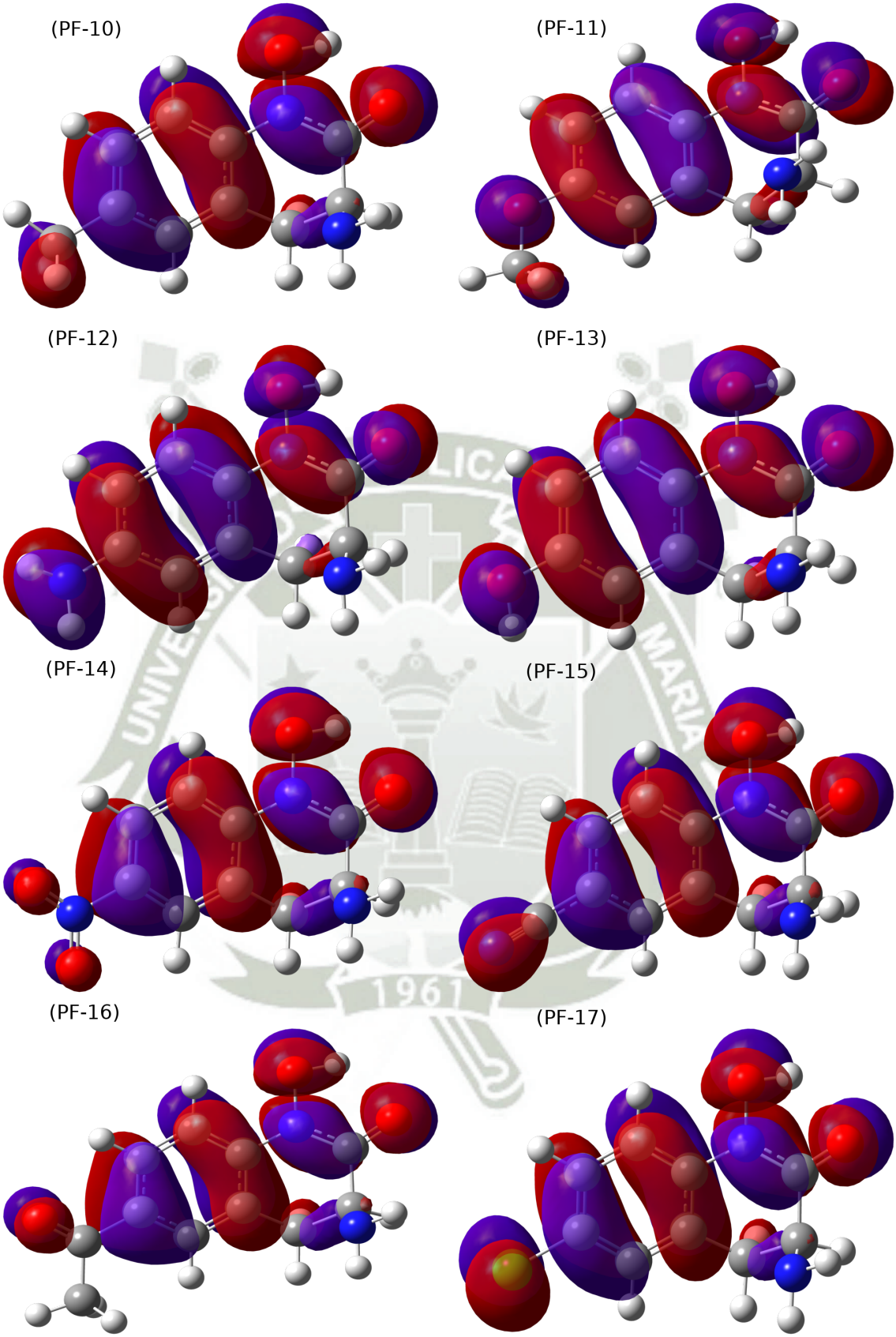


Figura C.18: Compuestos con sustitución en el carbono 6. HOMO

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

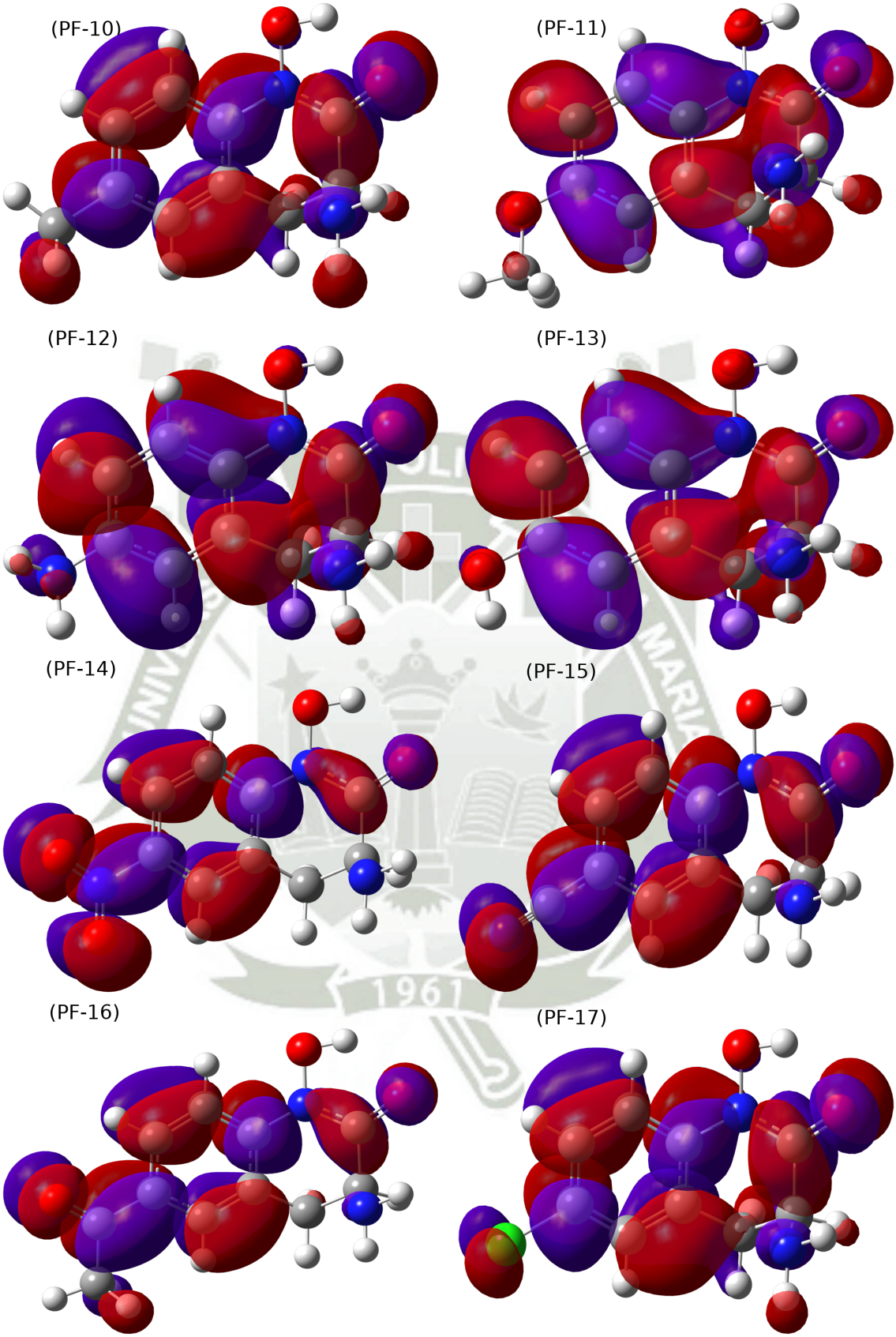


Figura C.19: Compuestos con sustitución en el carbono 6. LUMO

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

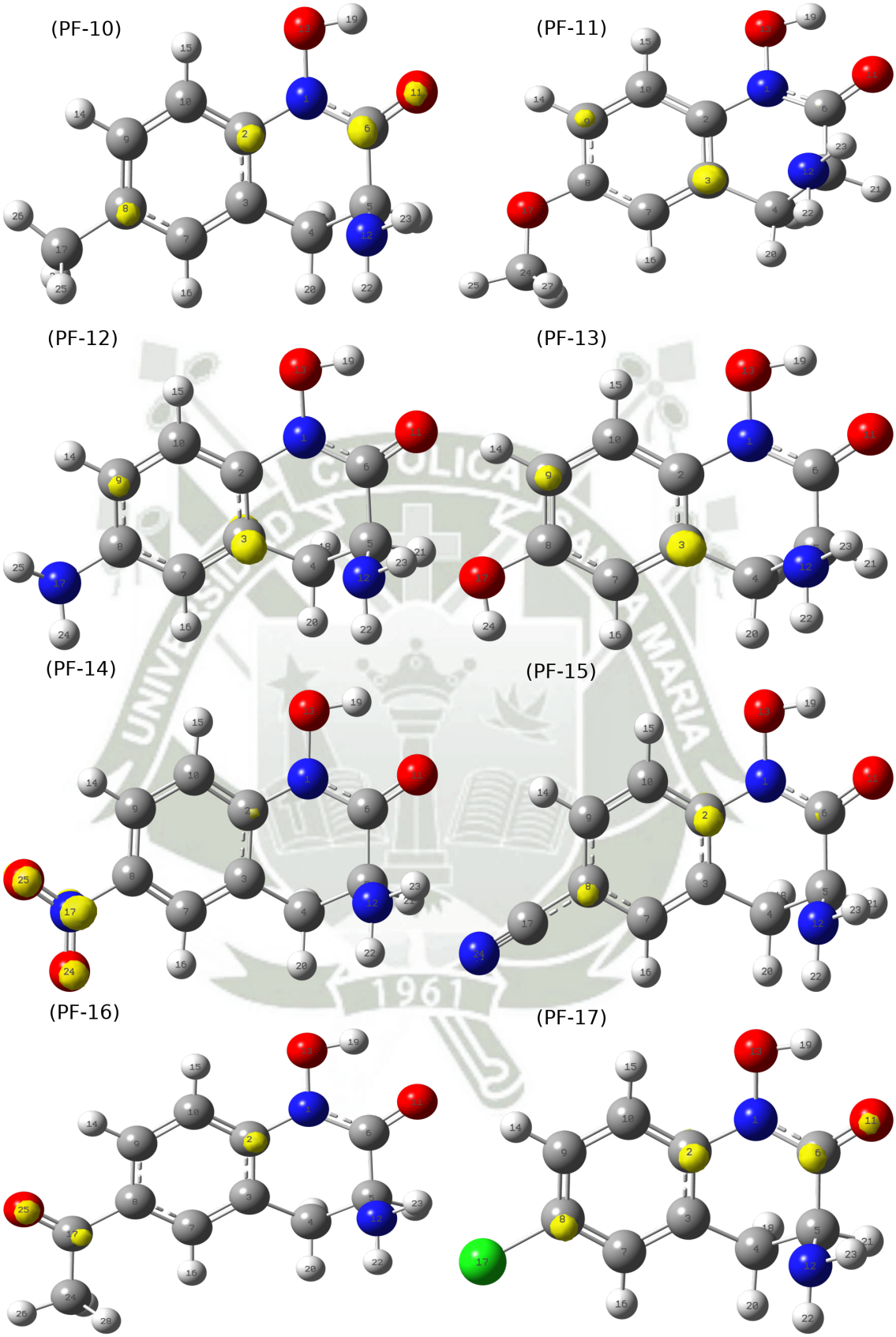


Figura C.20: Compuestos con sustitución en el carbono 6. f(+)^a

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

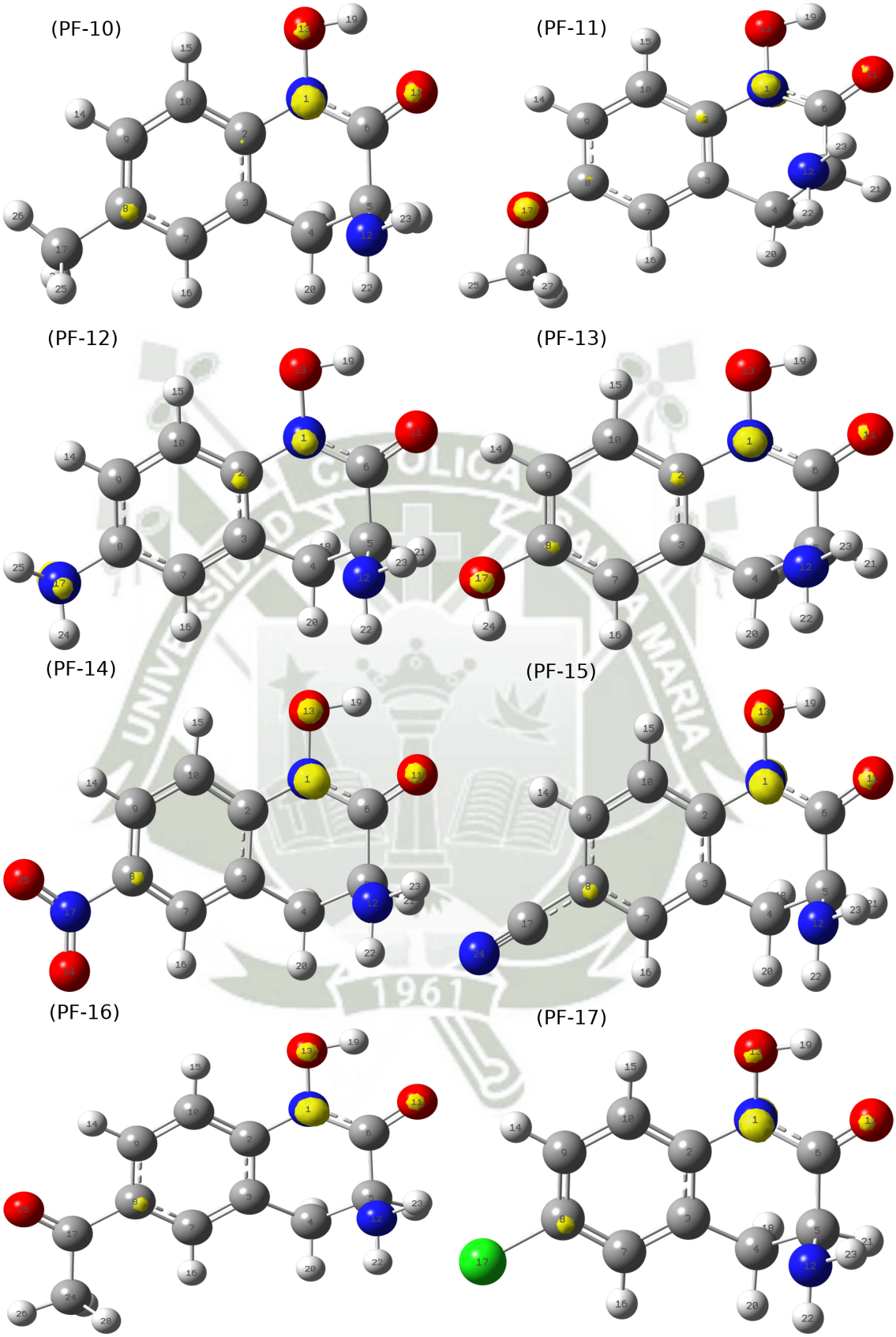


Figura C.21: Compuestos con sustitución en el carbono 6. f(-)^b

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Apéndice D

Estructuras wB97XD

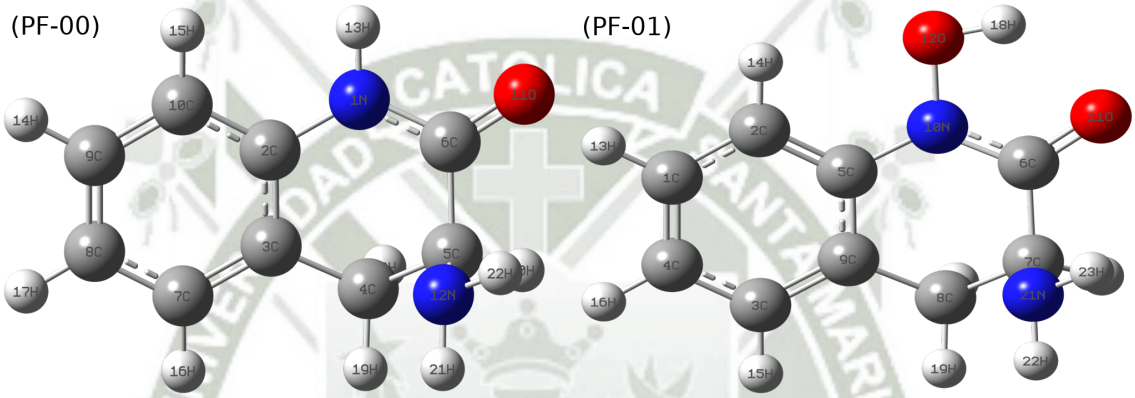


Figura D.1: Etiqueta y Símbolo atómico

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

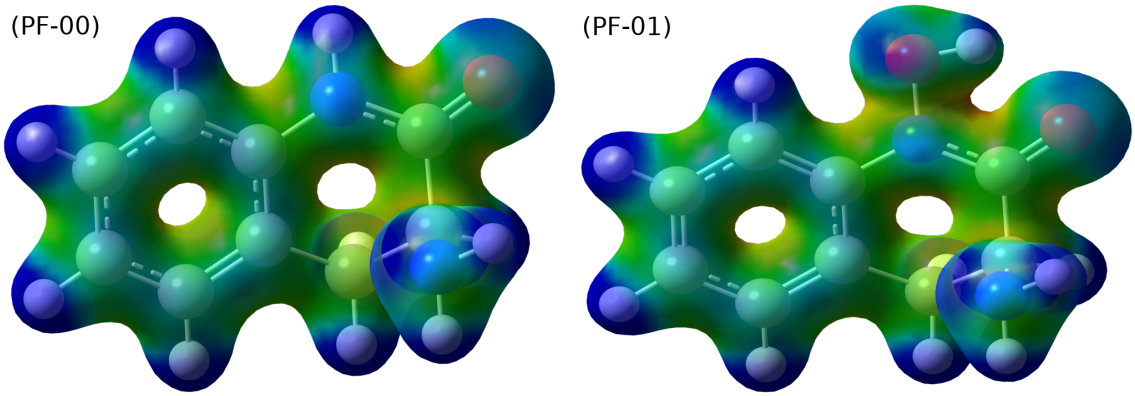


Figura D.2: Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la función de localización electrónica (MO=0.02 Densidad=0.05)

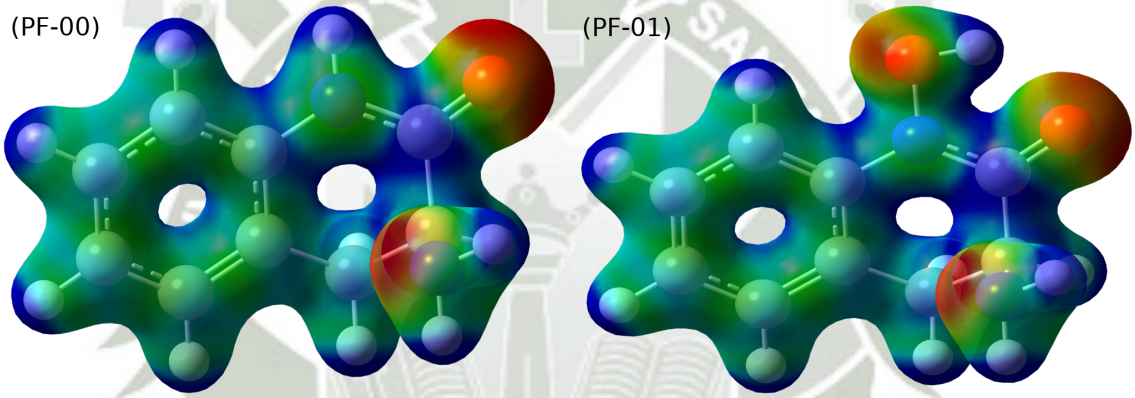


Figura D.3: Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la superficie de potencial electroestática(MO=0.02 Densidad=0.05)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

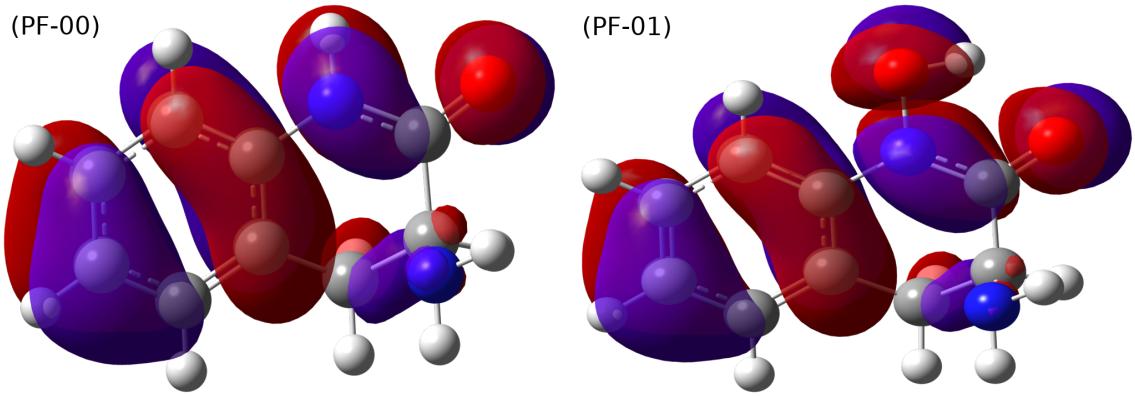


Figura D.4: HOMO

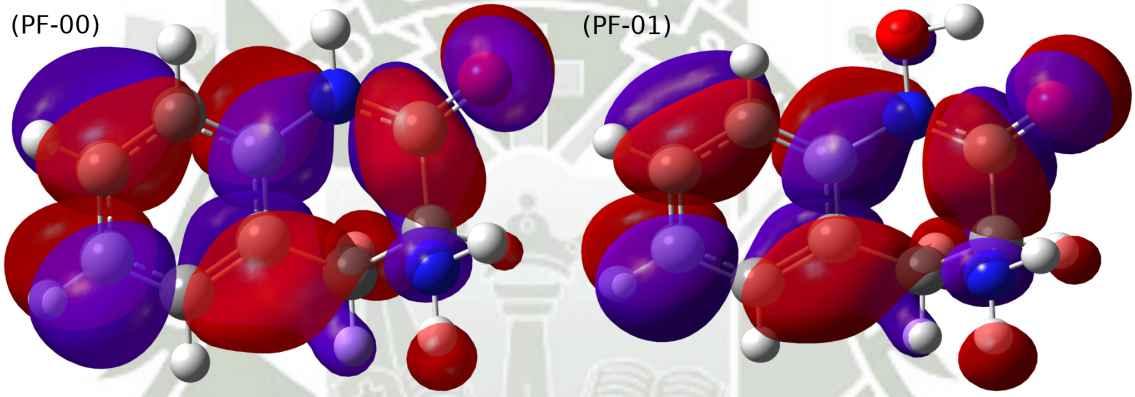


Figura D.5: LUMO

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

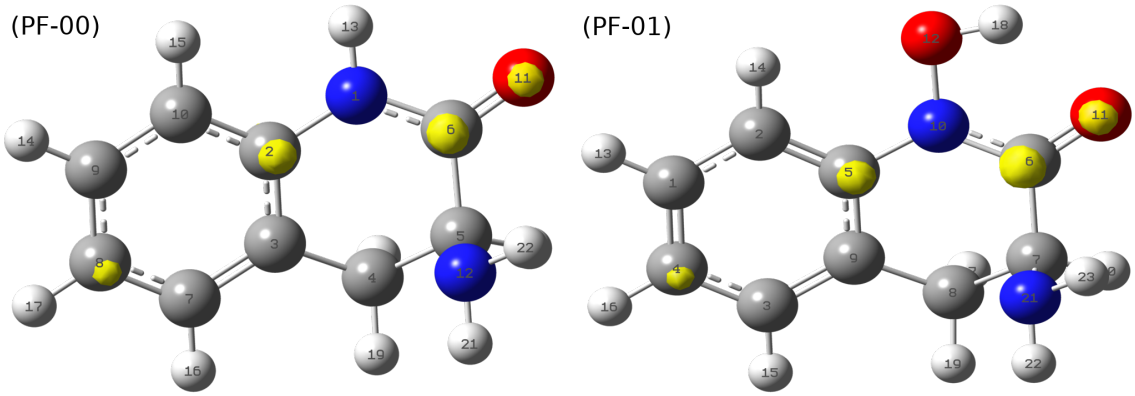


Figura D.6: f(+)[a]

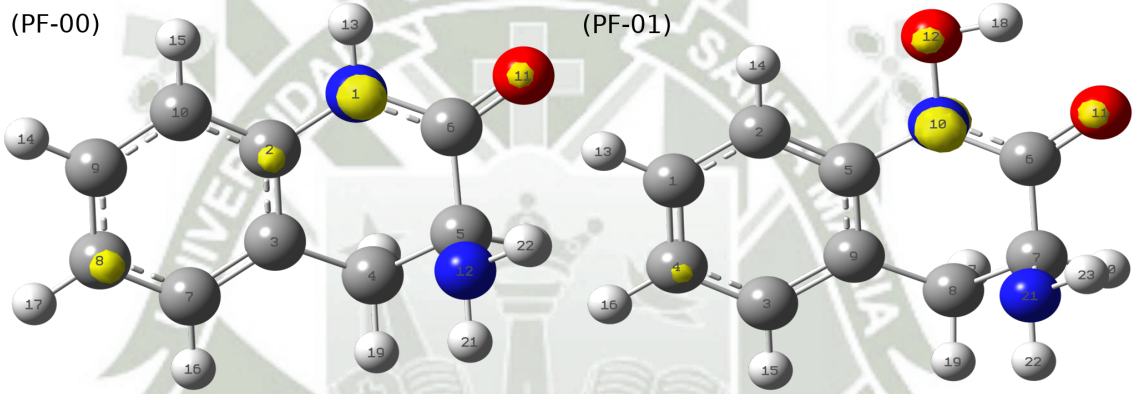


Figura D.7: f(-)[b]

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

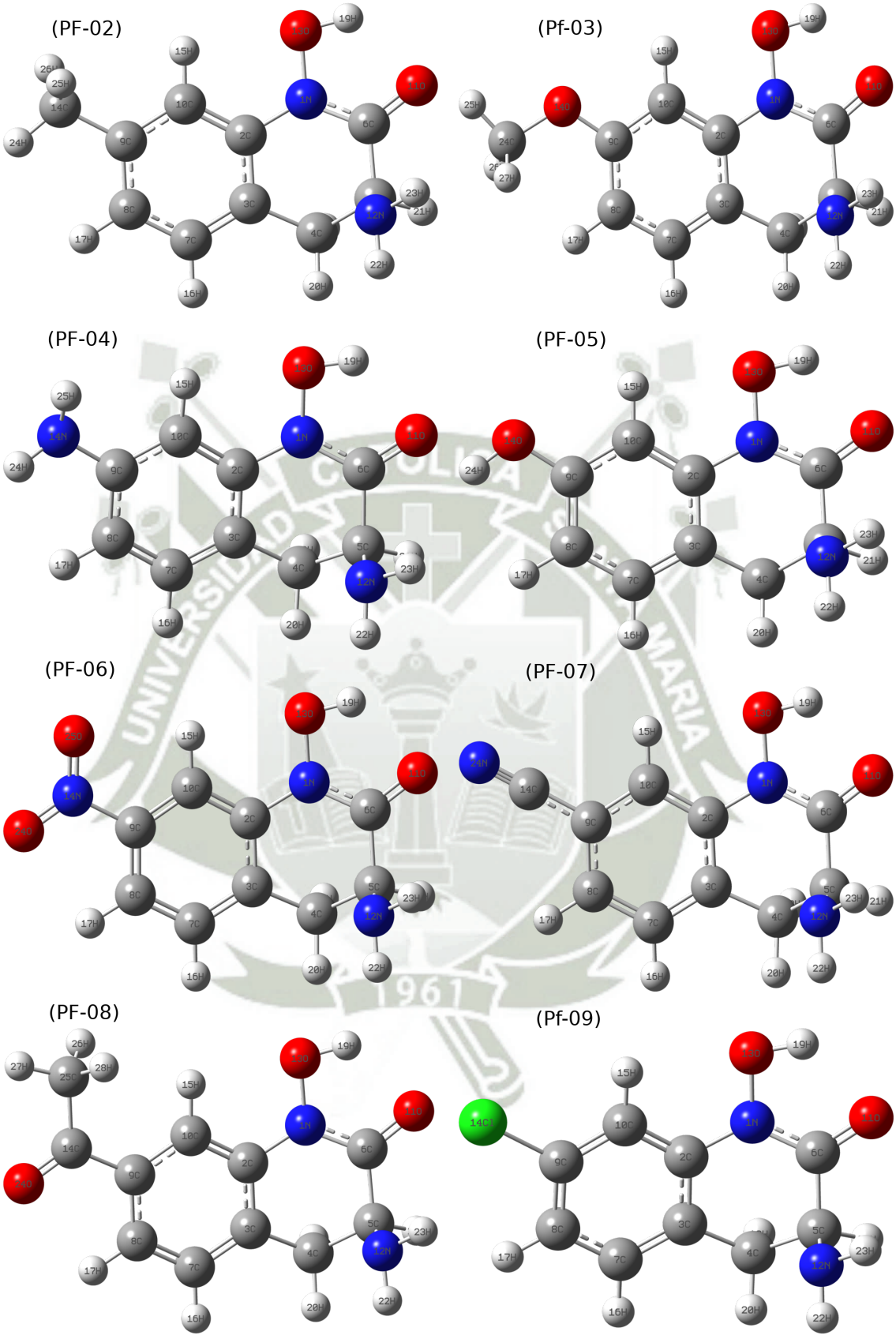


Figura D.8: Compuestos con sustitución en el carbono 7. Etiqueta y Símbolo atómico

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

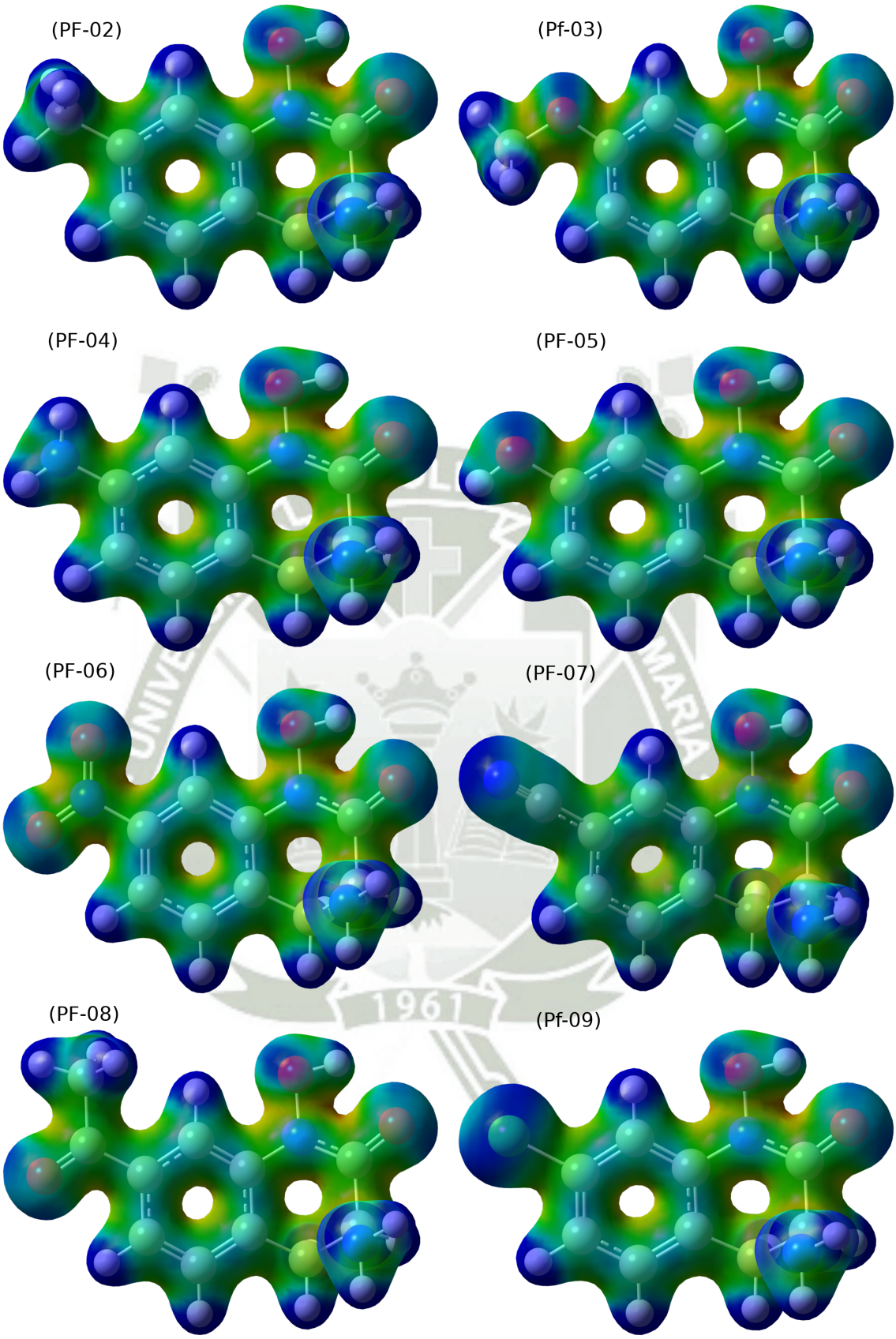


Figura D.9: Compuestos con sustitución en el carbono 7. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la función de localización electrónica (MO=0.02 Densidad=0.05)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

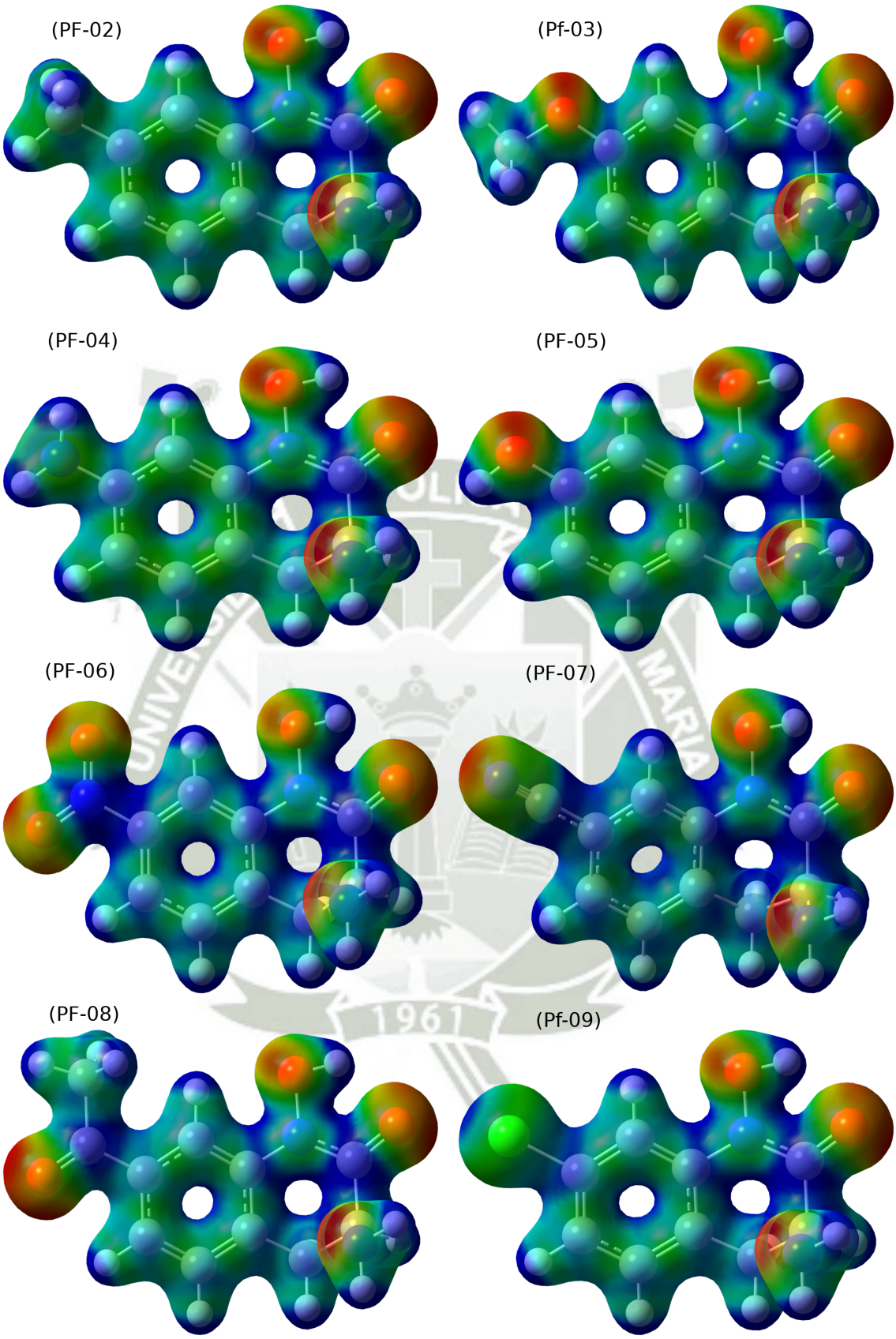


Figura D.10: Compuestos con sustitución en el carbono 7. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la superficie de potencial electroestática(MO=0.02 Densidad=0.05)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

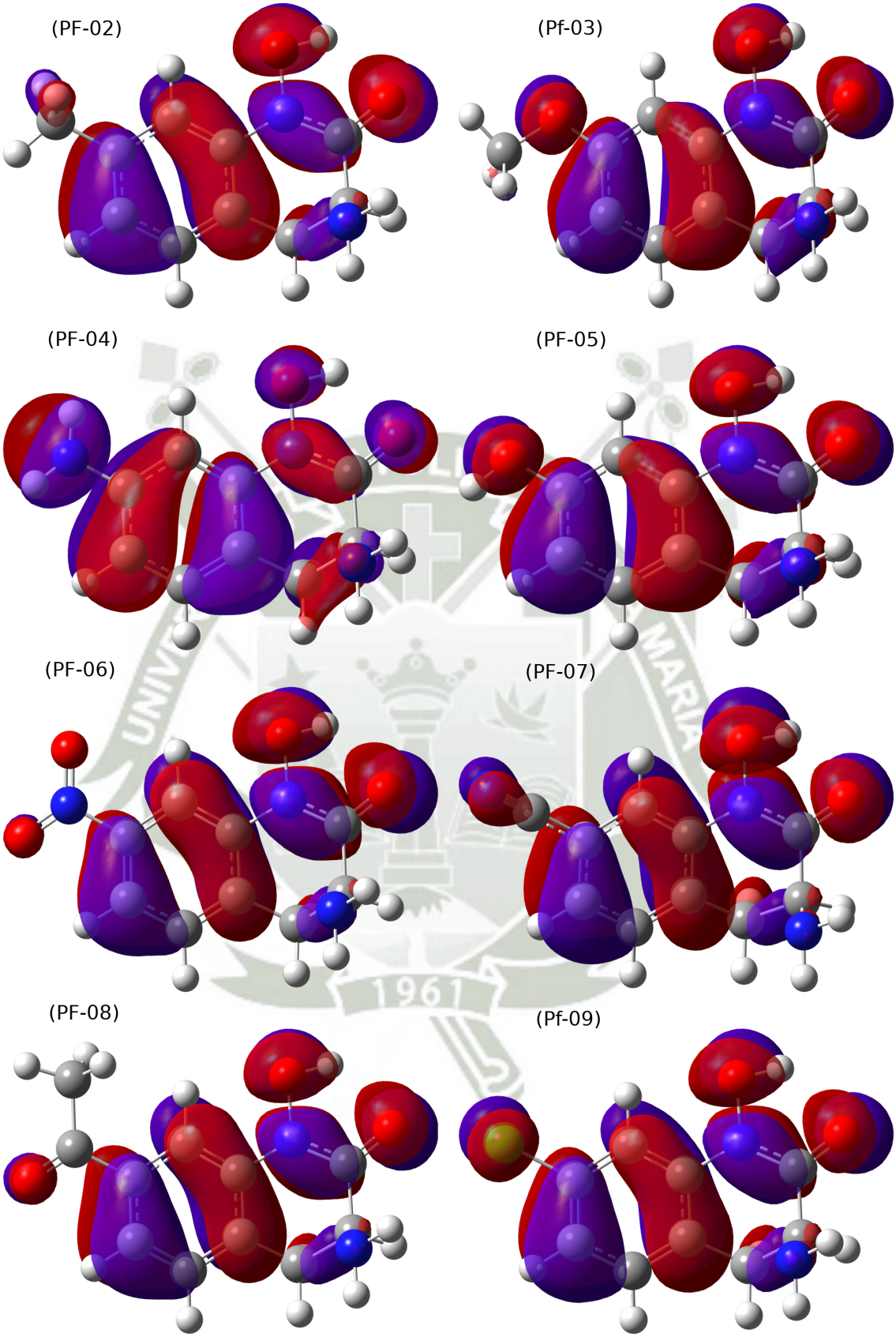


Figura D.11: Compuestos con sustitución en el carbono 7. HOMO

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

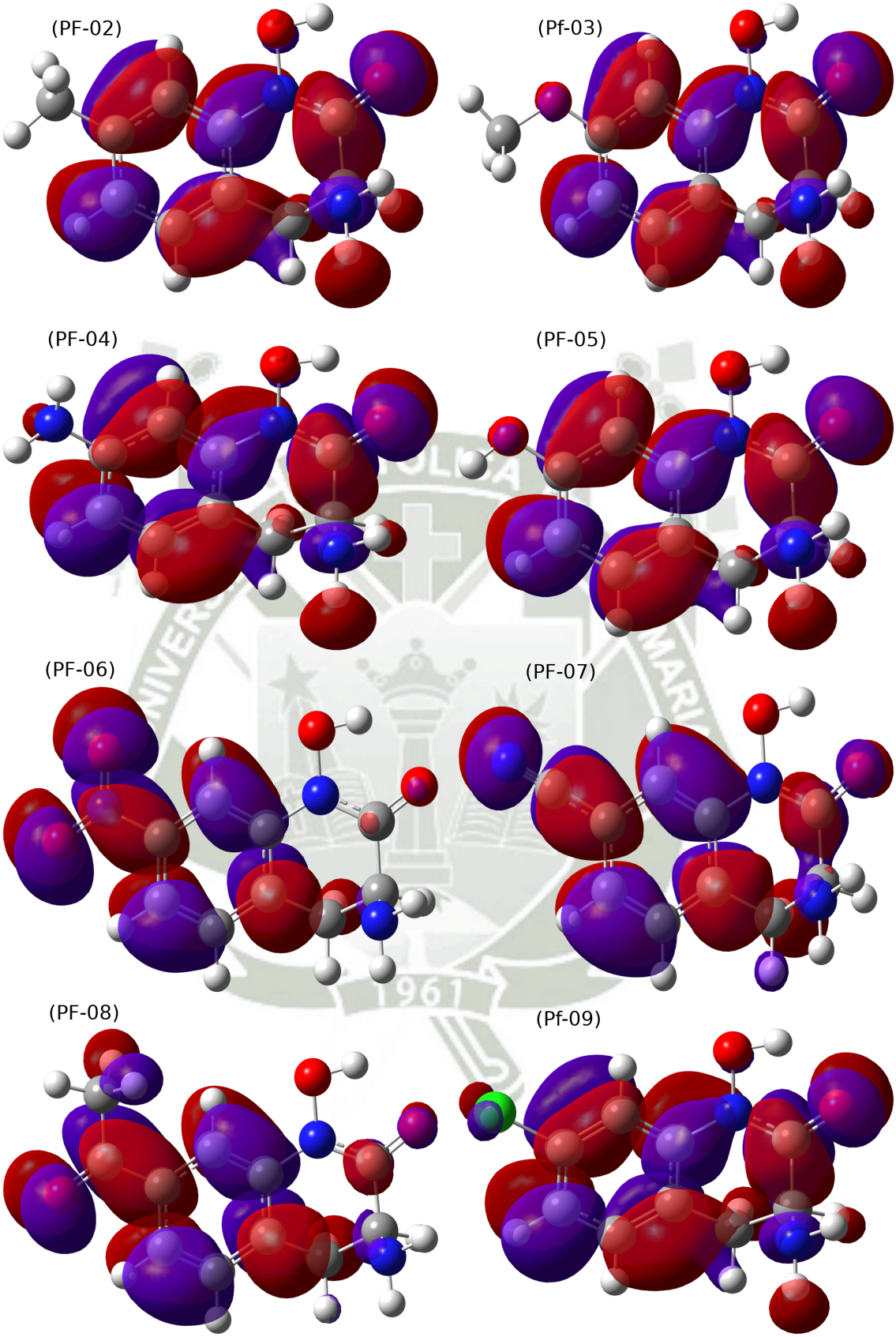


Figura D.12: Compuestos con sustitución en el carbono 7. LUMO

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

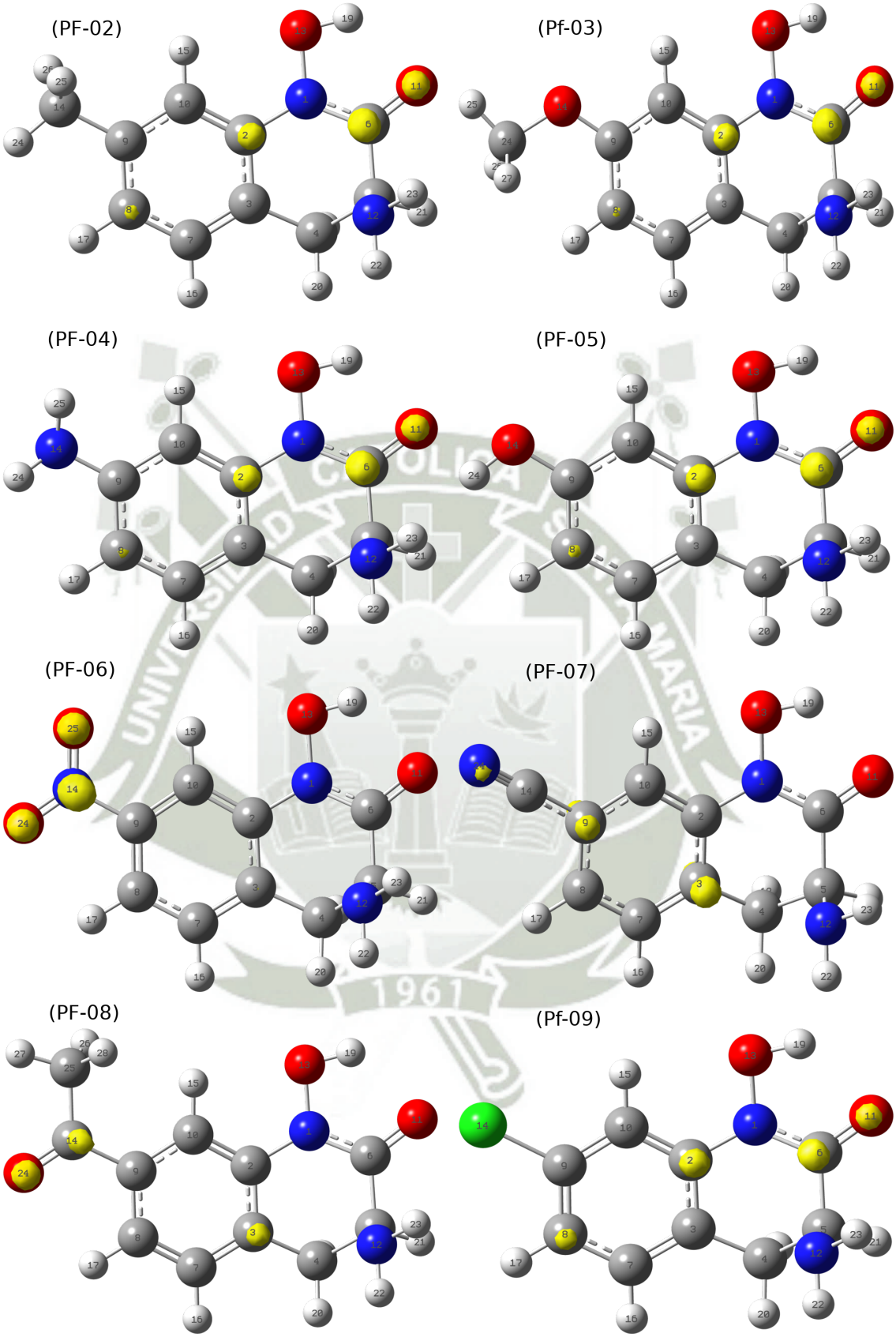


Figura D.13: Compuestos con sustitución en el carbono 7. f(+)^a

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

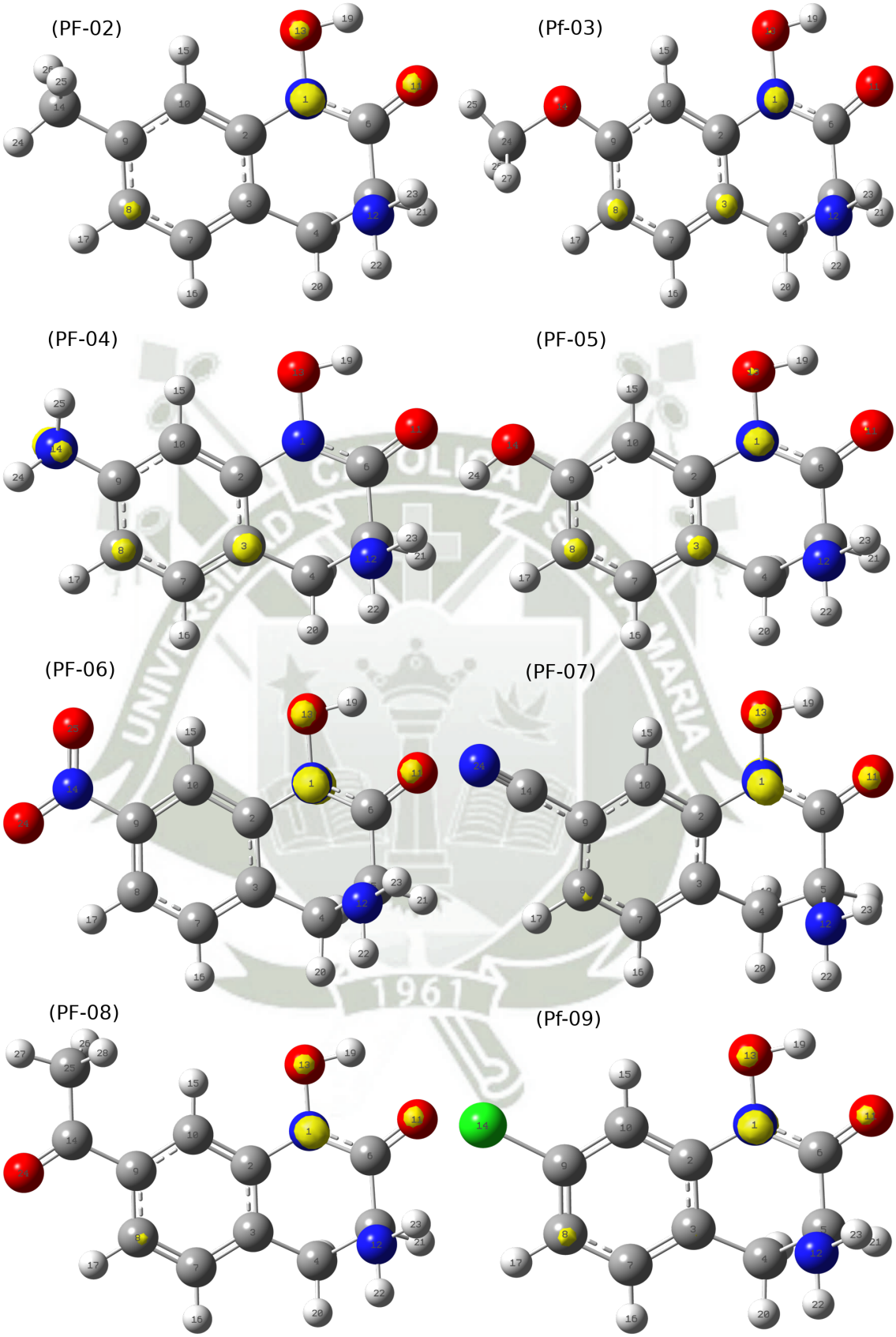


Figura D.14: Compuestos con sustitución en el carbono 7. f(-)^b

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

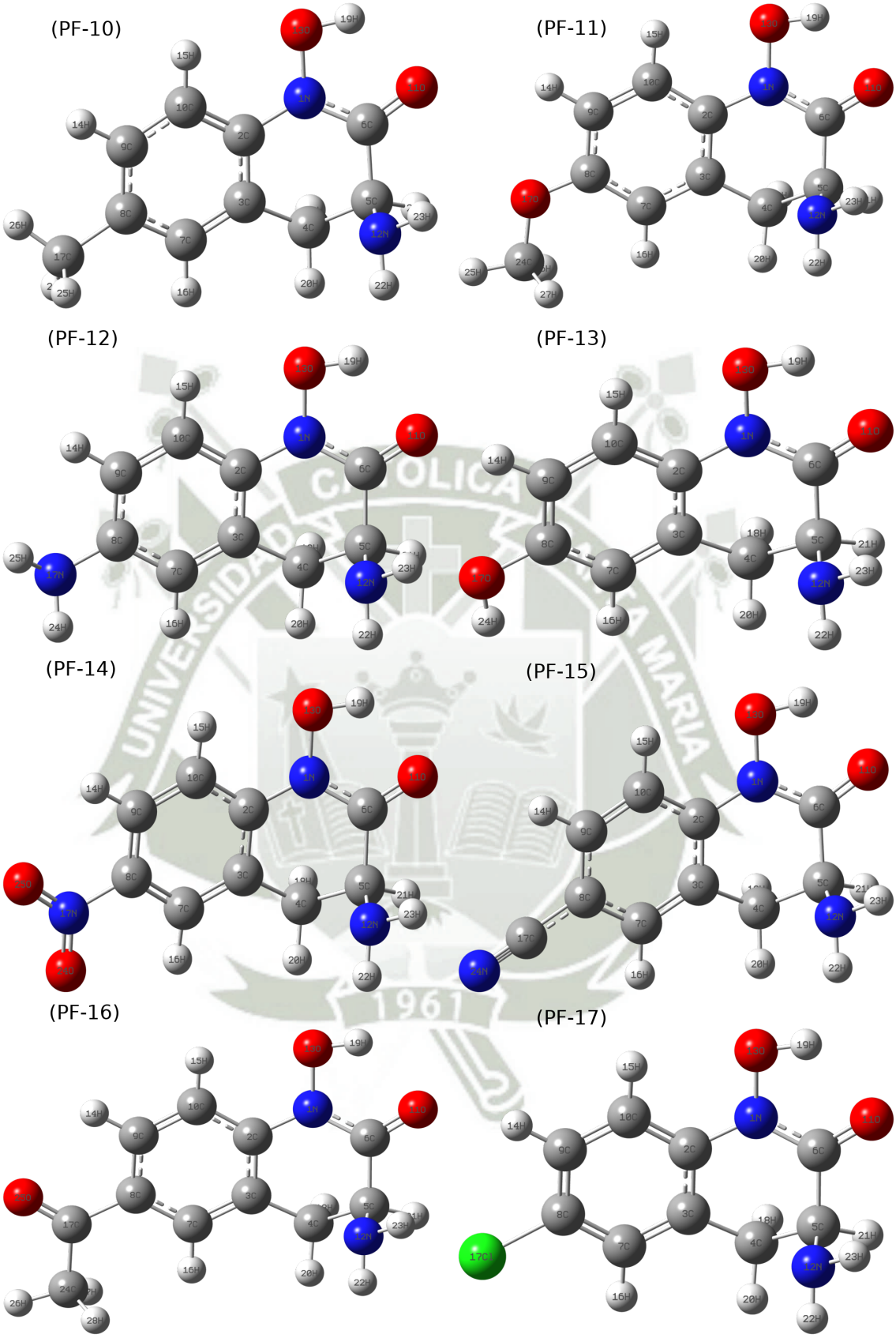


Figura D.15: Compuestos con sustitución en el carbono 6. Etiqueta y Símbolo atómico

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

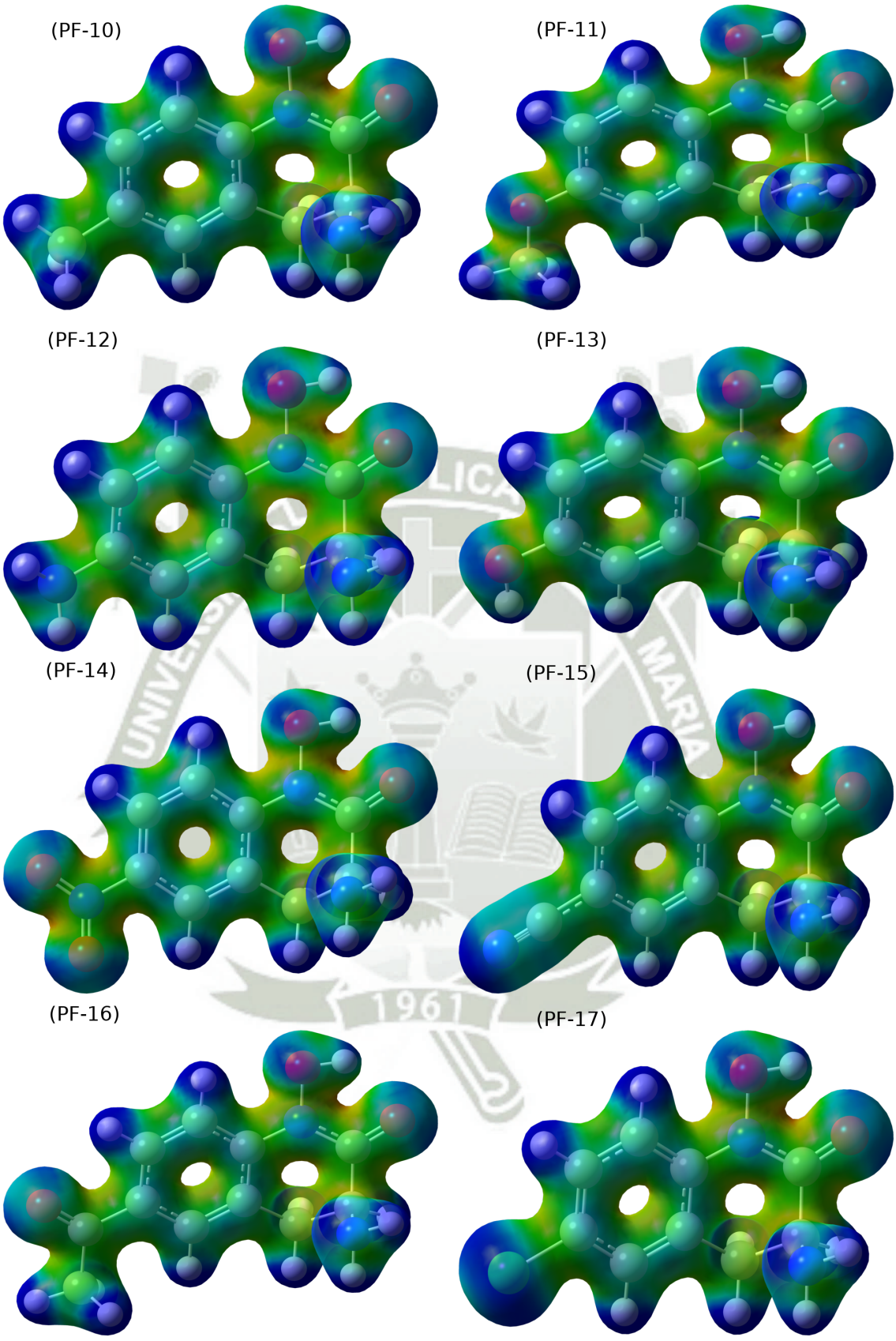


Figura D.16: Compuestos con sustitución en el carbono 6. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la función de localización electrónica (MO=0.02 Densidad=0.05)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

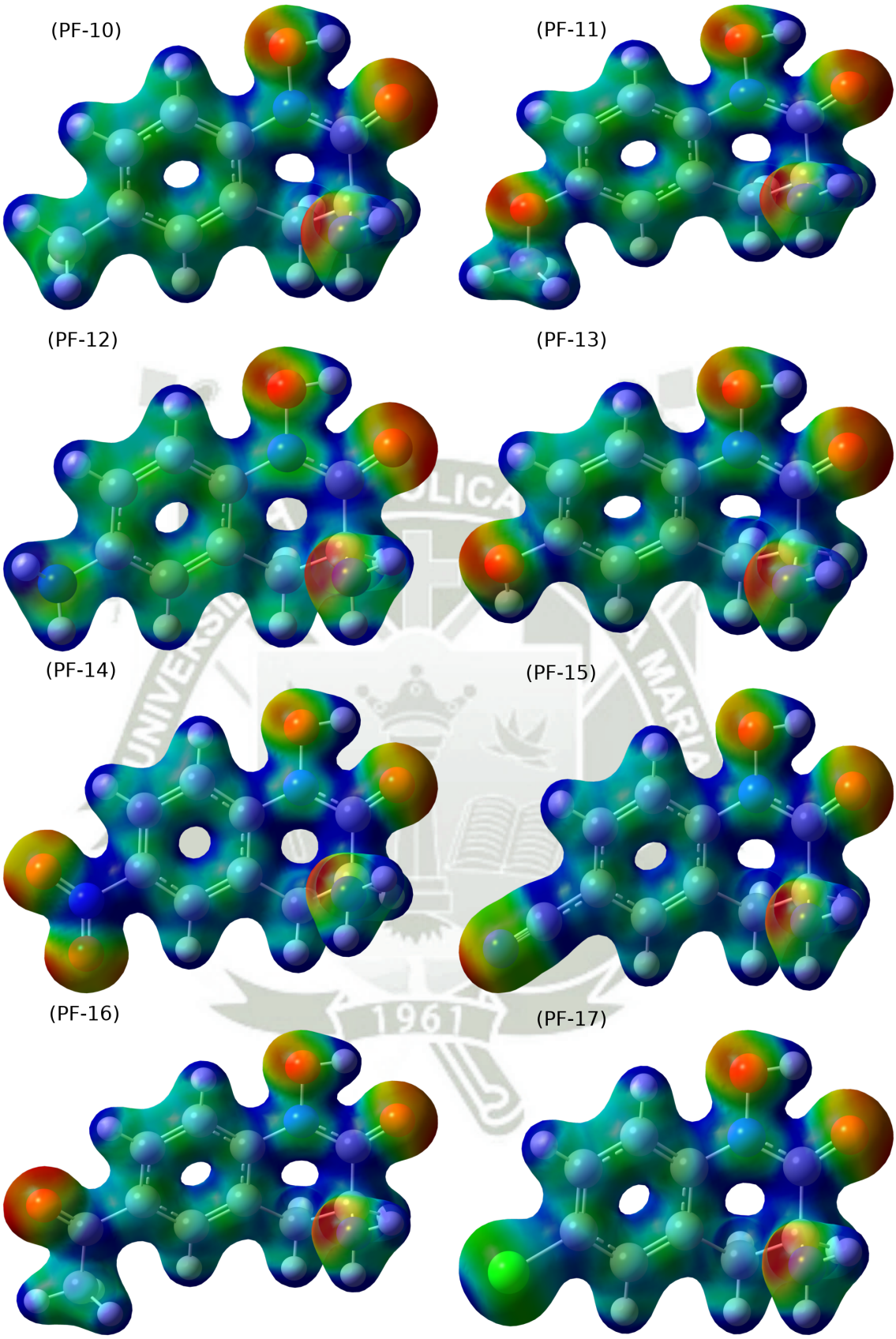


Figura D.17: Compuestos con sustitución en el carbono 6. Densidad electrónica en la cual se ha mapeado la superficie de potencial electroestática(MO=0.02 Densidad=0.05)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

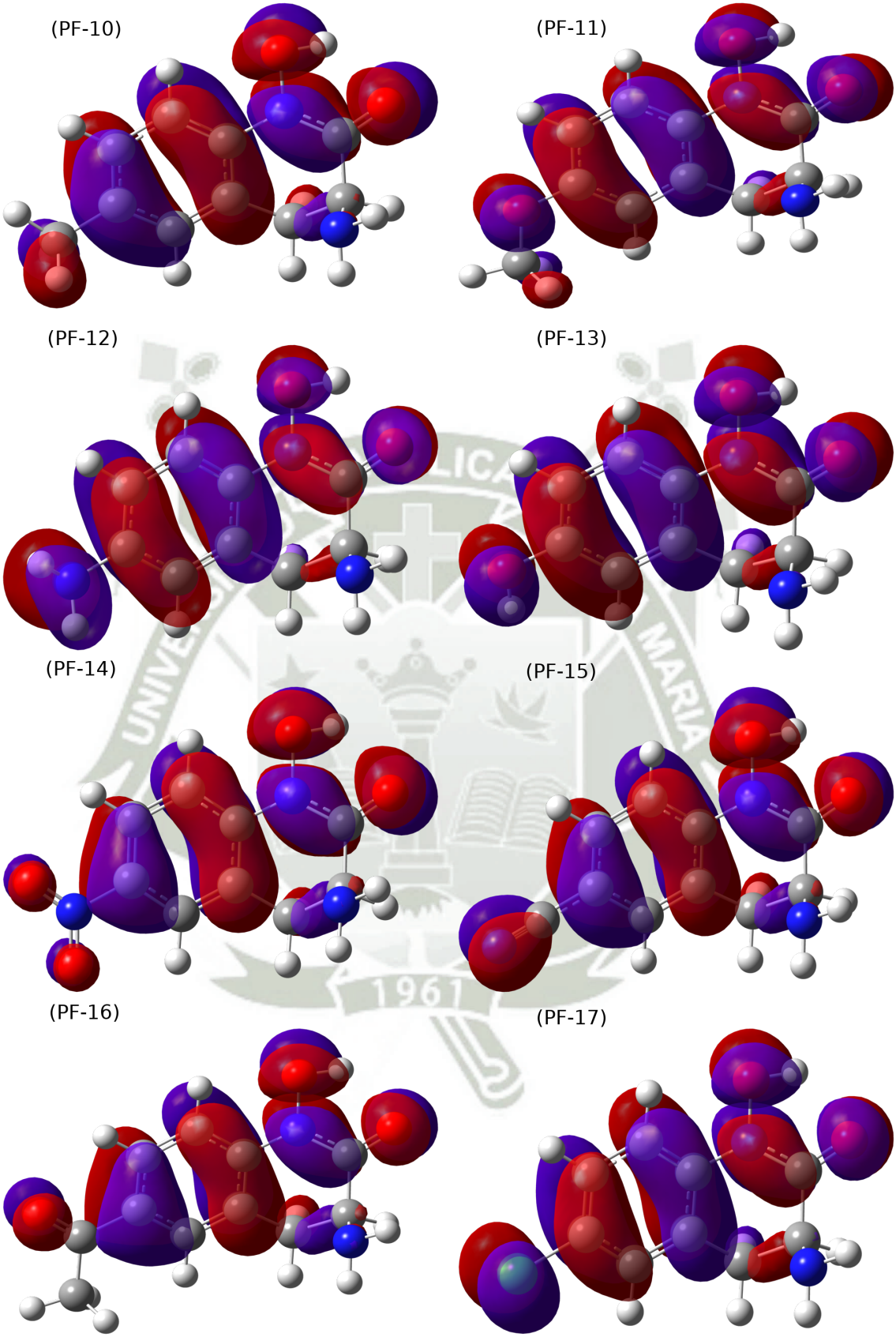


Figura D.18: Compuestos con sustitución en el carbono 6. HOMO

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

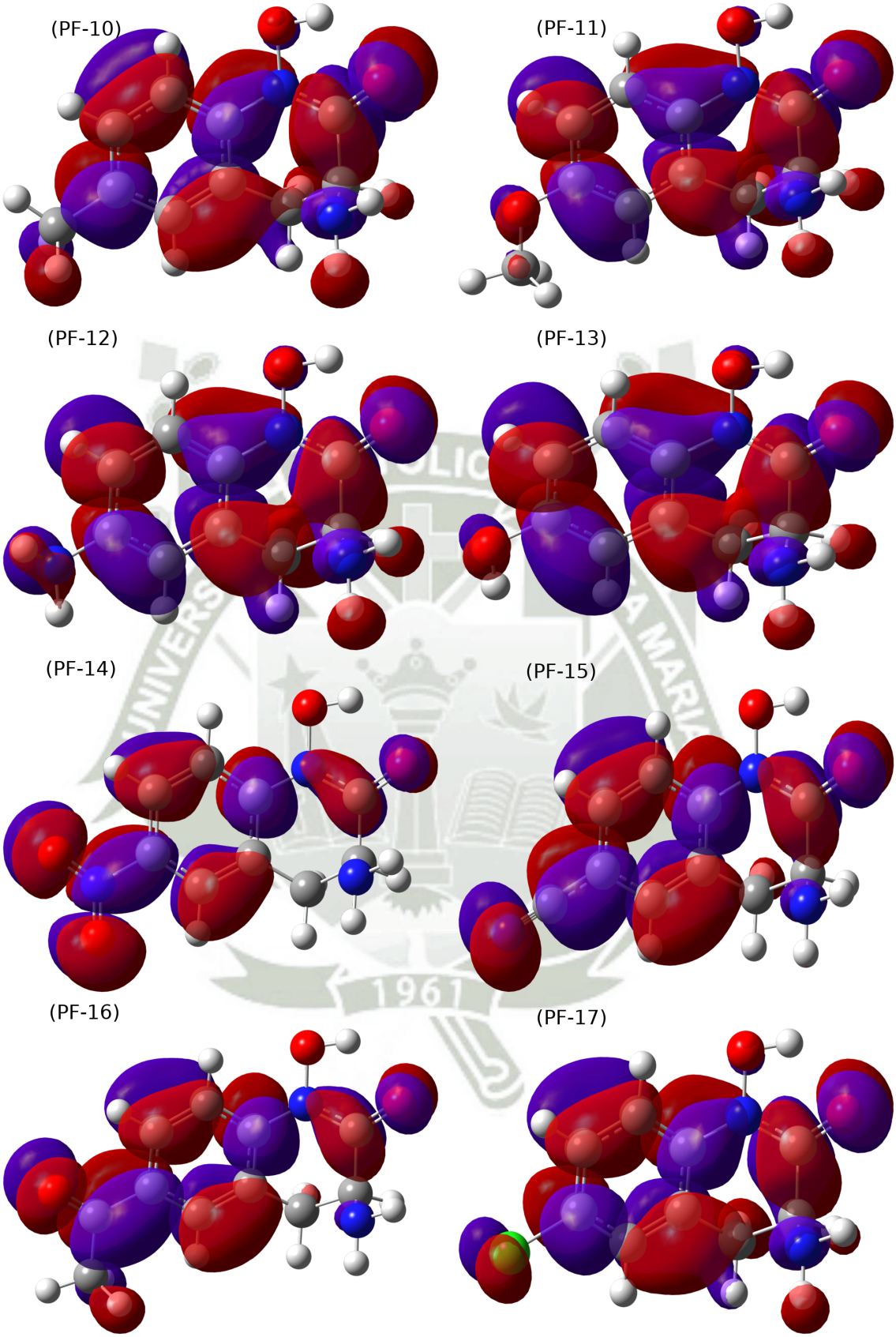


Figura D.19: Compuestos con sustitución en el carbono 6. LUMO

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

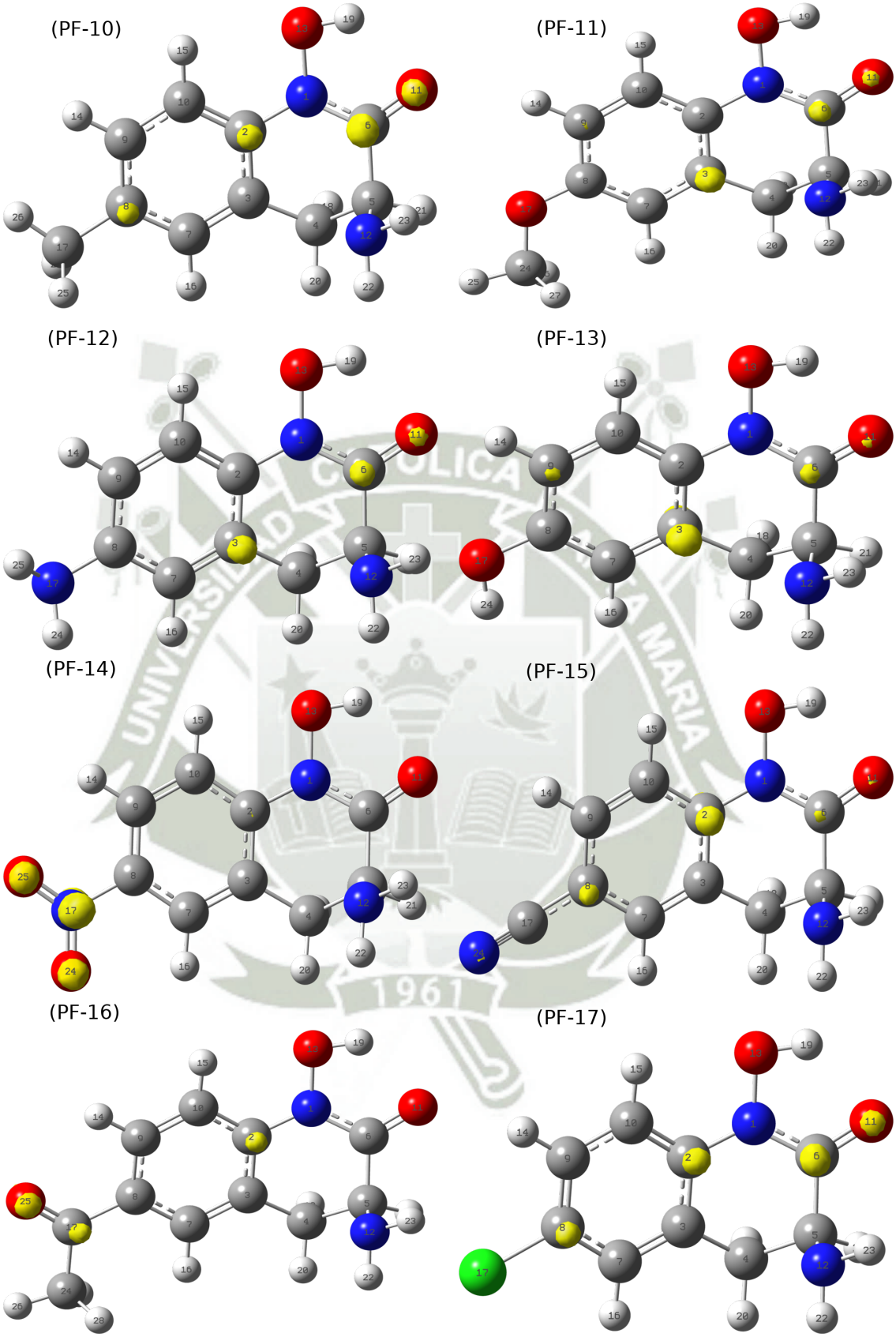


Figura D.20: Compuestos con sustitución en el carbono 6. f(+)^a

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

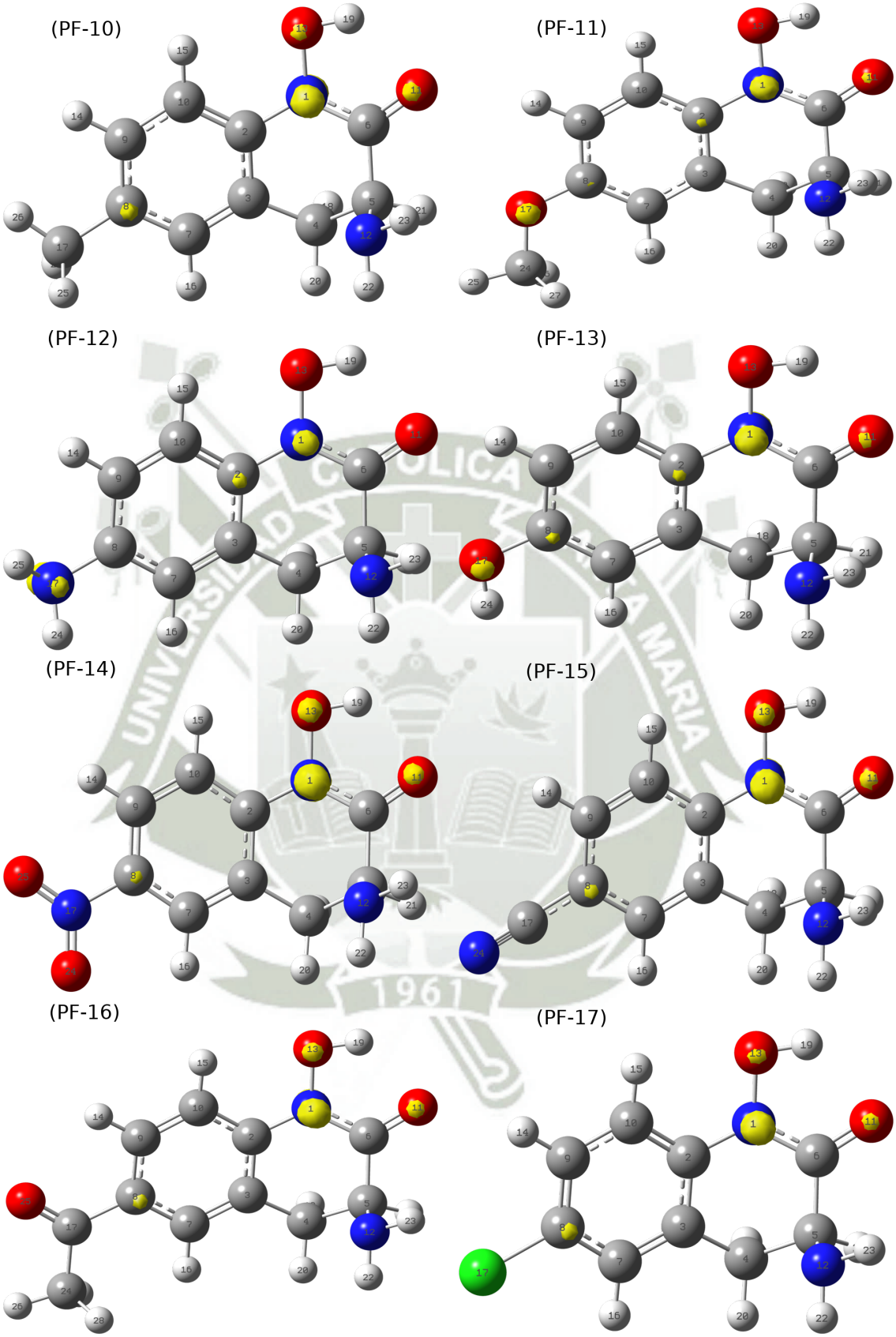


Figura D.21: Compuestos con sustitución en el carbono 6. f(-)^b

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Apéndice E

Tablas de los Índices de Fukui

Tabla E.1: Índices de Fukui para el compuesto PF-00

		CAM-B3LYP		LC-wPBE		wB97XD	
Número	Átomo	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]
1	N	0.01	0.21	0.00	0.21	0.01	0.21
2	C	0.18	0.16	0.19	0.16	0.18	0.16
3	C	0.12	0.14	0.13	0.13	0.11	0.14
4	C	0.00	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
5	C	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00
6	C	0.17	0.01	0.15	0.01	0.18	0.01
7	C	0.01	0.02	0.01	0.02	0.01	0.01
8	C	0.18	0.21	0.19	0.21	0.19	0.21
9	C	0.13	0.06	0.14	0.06	0.11	0.05
10	C	0.01	0.08	0.01	0.08	0.02	0.08
11	O	0.10	0.09	0.08	0.09	0.10	0.10
12	N	-0.02	0.00	-0.01	0.00	-0.01	0.00
13	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
14	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
15	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
16	H	-0.00	0.00	-0.00	0.00	-0.00	0.00
17	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
18	H	0.02	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01
19	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
20	H	0.04	0.00	0.03	0.00	0.03	0.00
21	H	0.04	0.00	0.03	0.00	0.03	0.00
22	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

[a] Fukui Nucleofílica; [b] Fukui Electrofílica.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Tabla E.2: Índices de Fukui para el compuesto PF-01

		CAM-B3LYP		LC-wPBE		wB97XD	
Número	Átomo	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]
1	C	0.07	0.04	0.08	0.04	0.07	0.04
2	C	0.05	0.07	0.05	0.07	0.05	0.07
3	C	0.02	0.01	0.02	0.01	0.02	0.01
4	C	0.17	0.17	0.19	0.17	0.18	0.17
5	C	0.17	0.11	0.19	0.12	0.17	0.11
6	C	0.21	0.03	0.19	0.03	0.22	0.03
7	C	0.01	-0.00	0.00	-0.0	0.01	-0.00
8	C	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
9	C	0.08	0.12	0.08	0.12	0.08	0.12
10	N	0.02	0.22	0.01	0.22	0.02	0.22
11	O	0.11	0.11	0.09	0.10	0.11	0.11
12	O	0.00	0.10	0.00	0.10	0.00	0.11
13	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
14	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
15	H	-0.00	0.00	-0.00	0.00	0.00	0.00
16	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
17	H	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01	0.00
18	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
19	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
20	H	0.04	0.00	0.03	0.00	0.03	0.00
21	N	-0.02	0.00	-0.01	0.00	-0.01	0.00
22	H	0.05	0.00	0.03	0.00	0.03	0.00

[a] Fukui Nucleofílica; [b] Fukui Electrofílica.

Tabla E.3: Índices de Fukui para el compuesto PF-02

		CAM-B3LYP		LC-wPBE		wB97XD	
Número	Átomo	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]
1	N	0.02	0.20	0.02	0.21	0.02	0.21
2	C	0.16	0.11	0.18	0.11	0.17	0.11
3	C	0.04	0.14	0.04	0.14	0.04	0.14
4	C	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
5	C	0.01	-0.00	0.00	-0.00	0.01	-0.00
6	C	0.23	0.03	0.21	0.03	0.23	0.03
7	C	0.04	0.01	0.05	0.01	0.04	0.01
8	C	0.17	0.18	0.19	0.18	0.17	0.18
9	C	0.04	0.06	0.04	0.06	0.04	0.05
10	C	0.09	0.05	0.09	0.05	0.08	0.05
11	O	0.11	0.10	0.10	0.10	0.11	0.10
12	N	-0.02	0.00	-0.01	0.00	-0.01	0.00
13	O	0.00	0.09	0.00	0.09	0.00	0.10
14	C	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
15	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
16	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
17	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
18	H	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
19	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
20	H	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
21	H	0.04	0.00	0.03	0.00	0.02	0.00
22	H	0.05	0.00	0.04	0.00	0.03	0.00

[a] Fukui Nucleofílica; [b] Fukui Electrofílica.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Tabla E.4: Índices de Fukui para el compuesto PF-03

		CAM-B3LYP		LC-wPBE		wB97XD	
Número	Átomo	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]
1	N	0.02	0.14	0.01	0.14	0.02	0.15
2	C	0.16	0.08	0.18	0.08	0.16	0.07
3	C	0.01	0.21	0.01	0.21	0.01	0.20
4	C	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
5	C	0.01	-0.00	0.00	-0.00	0.01	-0.00
6	C	0.22	0.02	0.20	0.02	0.23	0.02
7	C	0.08	0.01	0.09	0.01	0.08	0.01
8	C	0.15	0.21	0.16	0.21	0.15	0.20
9	C	0.02	0.09	0.02	0.09	0.02	0.08
10	C	0.13	0.00	0.15	0.00	0.14	0.01
11	O	0.11	0.07	0.10	0.06	0.11	0.07
12	N	-0.02	0.00	-0.01	0.00	-0.01	0.00
13	O	0.00	0.07	0.00	0.07	0.00	0.08
14	O	0.00	0.07	0.00	0.07	0.00	0.06
15	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
16	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
17	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
18	H	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00	0.01
19	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
20	H	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
21	H	0.03	-0.00	0.02	-0.00	0.02	-0.00
22	H	0.05	0.00	0.03	0.00	0.03	0.00

[a] Fukui Nucleofílica; [b] Fukui Electrofílica.

Tabla E.5: Índices de Fukui para el compuesto PF-04

		CAM-B3LYP		LC-wPBE		wB97XD	
Número	Átomo	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]
1	N	0.02	0.07	0.01	0.08	0.02	0.07
2	C	0.16	0.06	0.18	0.06	0.17	0.05
3	C	0.01	0.24	0.02	0.24	0.02	0.24
4	C	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
5	C	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00
6	C	0.23	0.01	0.21	0.01	0.23	0.01
7	C	0.07	0.01	0.08	0.01	0.07	0.01
8	C	0.16	0.20	0.17	0.20	0.16	0.20
9	C	0.02	0.10	0.02	0.10	0.02	0.10
10	C	0.12	0.02	0.12	0.01	0.12	0.01
11	O	0.11	0.03	0.10	0.03	0.11	0.04
12	N	-0.02	0.00	-0.01	0.00	-0.01	0.00
13	O	0.00	0.03	0.00	0.03	0.00	0.04
14	N	0.00	0.19	0.00	0.18	0.00	0.19
15	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
16	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
17	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
18	H	0.00	0.02	0.00	0.01	0.00	0.01
19	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
20	H	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
21	H	0.03	-0.00	0.02	-0.00	0.02	-0.00
22	H	0.05	0.00	0.04	0.00	0.04	0.00

[a] Fukui Nucleofílica; [b] Fukui Electrofílica.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Tabla E.6: Índices de Fukui para el compuesto PF-05

		CAM-B3LYP		LC-wPBE		wB97XD	
Número	Átomo	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]
1	N	0.02	0.15	0.01	0.16	0.02	0.16
2	C	0.17	0.08	0.19	0.08	0.17	0.08
3	C	0.01	0.21	0.01	0.21	0.01	0.20
4	C	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
5	C	0.01	-0.00	0.00	-0.00	0.01	-0.00
6	C	0.22	0.02	0.19	0.02	0.22	0.02
7	C	0.08	0.01	0.09	0.00	0.08	0.00
8	C	0.16	0.21	0.18	0.20	0.17	0.20
9	C	0.02	0.08	0.02	0.08	0.02	0.07
10	C	0.12	0.01	0.13	0.01	0.12	0.01
11	O	0.11	0.07	0.10	0.07	0.11	0.08
12	N	-0.02	0.00	-0.01	0.00	-0.01	0.00
13	O	0.00	0.07	0.00	0.07	0.00	0.08
14	O	0.00	0.06	0.00	0.06	0.00	0.06
15	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
16	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
17	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
18	H	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00	0.01
19	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
20	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
21	H	0.03	-0.00	0.02	-0.00	0.02	-0.00
22	H	0.05	0.00	0.03	0.00	0.03	0.00

[a] Fukui Nucleofílica; [b] Fukui Electrofílica.

Tabla E.7: Índices de Fukui para el compuesto PF-06

		CAM-B3LYP		LC-wPBE		wB97XD	
Número	Átomo	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]
1	N	0.00	0.25	0.00	0.25	0.00	0.25
2	C	0.02	0.09	0.02	0.09	0.02	0.08
3	C	0.12	0.10	0.13	0.10	0.12	0.10
4	C	-0.00	0.01	-0.00	0.01	0.00	0.02
5	C	0.01	-0.01	0.01	-0.01	0.01	-0.01
6	C	0.00	0.03	0.00	0.03	0.00	0.03
7	C	0.01	0.01	0.02	0.01	0.02	0.01
8	C	0.09	0.14	0.10	0.14	0.09	0.13
9	C	0.06	0.03	0.08	0.03	0.07	0.03
10	C	0.08	0.09	0.08	0.08	0.08	0.09
11	O	0.00	0.11	0.00	0.11	0.00	0.12
12	N	-0.00	0.00	-0.00	0.00	-0.00	0.00
13	O	0.00	0.12	0.00	0.12	0.00	0.13
14	N	0.22	0.00	0.21	0.00	0.22	0.00
15	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
16	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
17	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
18	H	0.01	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00
19	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
20	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
21	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
22	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

[a] Fukui Nucleofílica; [b] Fukui Electrofílica.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Tabla E.8: Índices de Fukui para el compuesto PF-07

		CAM-B3LYP		LC-wPBE		wB97XD	
Número	Átomo	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]
1	N	0.00	0.23	0.00	0.24	0.00	0.24
2	C	0.07	0.09	0.07	0.10	0.07	0.08
3	C	0.23	0.12	0.23	0.12	0.23	0.12
4	C	-0.00	0.01	-0.00	0.01	0.00	0.02
5	C	0.01	-0.01	0.01	-0.01	0.01	-0.01
6	C	0.03	0.03	0.02	0.03	0.03	0.03
7	C	0.04	0.01	0.04	0.01	0.04	0.01
8	C	0.13	0.15	0.13	0.15	0.13	0.14
9	C	0.19	0.04	0.20	0.04	0.19	0.04
10	C	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
11	O	0.02	0.11	0.02	0.11	0.02	0.11
12	N	-0.01	0.00	-0.00	0.00	-0.00	0.00
13	O	0.00	0.11	0.00	0.11	0.00	0.12
14	C	0.05	0.00	0.05	0.00	0.06	0.00
15	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
16	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
17	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
18	H	0.03	0.01	0.02	0.00	0.02	0.00
19	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
20	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
21	H	0.02	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00
22	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

[a] Fukui Nucleofílica; [b] Fukui Electrofílica.

Tabla E.9: Índices de Fukui para el compuesto PF-08

		CAM-B3LYP		LC-wPBE		wB97XD	
Número	Átomo	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]
1	N	0.00	0.22	0.00	0.22	0.00	0.23
2	C	0.04	0.11	0.04	0.11	0.04	0.10
3	C	0.18	0.12	0.18	0.12	0.18	0.11
4	C	-0.00	0.01	-0.00	0.01	-0.00	0.01
5	C	0.01	-0.01	0.01	-0.01	0.01	-0.01
6	C	0.01	0.03	0.01	0.03	0.01	0.03
7	C	0.03	0.01	0.03	0.01	0.03	0.01
8	C	0.12	0.16	0.11	0.16	0.11	0.15
9	C	0.14	0.05	0.15	0.05	0.13	0.05
10	C	0.08	0.07	0.08	0.07	0.08	0.07
11	O	0.01	0.10	0.01	0.10	0.01	0.11
12	N	-0.00	0.00	-0.00	0.00	-0.00	0.00
13	O	0.00	0.10	0.00	0.10	0.00	0.11
14	C	0.20	0.00	0.19	-0.00	0.21	0.00
15	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
16	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
17	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
18	H	0.02	0.01	0.02	0.00	0.02	0.00
19	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
20	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
21	H	0.01	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00
22	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

[a] Fukui Nucleofílica; [b] Fukui Electrofílica.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Tabla E.10: Índices de Fukui para el compuesto PF-09

		CAM-B3LYP		LC-wPBE		wB97XD	
Número	Átomo	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]
1	N	0.01	0.20	0.01	0.20	0.01	0.21
2	C	0.18	0.10	0.19	0.10	0.18	0.09
3	C	0.06	0.15	0.06	0.14	0.07	0.15
4	C	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
5	C	0.00	-0.00	0.00	-0.01	0.01	-0.00
6	C	0.20	0.03	0.19	0.03	0.20	0.03
7	C	0.03	0.00	0.04	0.00	0.03	0.00
8	C	0.19	0.17	0.21	0.17	0.20	0.17
9	C	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.05
10	C	0.06	0.04	0.06	0.04	0.06	0.04
11	O	0.10	0.10	0.10	0.11	0.10	0.10
12	N	-0.01	0.00	-0.01	0.00	-0.01	0.00
13	O	0.00	0.09	0.00	0.10	0.00	0.11
14	Cl	0.01	0.04	0.01	0.03	0.01	0.03
15	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
16	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
17	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
18	H	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
19	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
20	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
21	H	0.03	0.00	0.02	0.00	0.02	0.00
22	H	0.04	0.00	0.03	0.00	0.03	0.00

[a] Fukui Nucleofílica; [b] Fukui Electrofílica.

Tabla E.11: Índices de Fukui para el compuesto PF-10

		CAM-B3LYP		LC-wPBE		wB97XD	
Número	Átomo	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]
1	N	0.02	0.20	0.01	0.20	0.02	0.20
2	C	0.16	0.13	0.18	0.13	0.16	0.12
3	C	0.06	0.10	0.04	0.10	0.05	0.10
4	C	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
5	C	0.01	-0.00	-0.00	-0.00	0.01	-0.00
6	C	0.22	0.03	0.20	0.03	0.22	0.03
7	C	0.03	0.02	0.05	0.02	0.04	0.02
8	C	0.16	0.17	0.18	0.17	0.17	0.17
9	C	0.05	0.06	0.05	0.05	0.04	0.05
10	C	0.06	0.07	0.09	0.07	0.08	0.07
11	O	0.11	0.10	0.09	0.10	0.11	0.10
12	N	-0.02	0.00	-0.01	0.00	-0.01	0.00
13	O	0.00	0.08	0.00	0.09	0.00	0.09
14	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
15	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
16	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
17	C	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00	0.01
18	H	0.01	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00
19	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
20	H	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
21	H	0.04	0.00	0.03	0.00	0.03	0.00
22	H	0.05	0.00	0.04	0.00	0.04	0.00

[a] Fukui Nucleofílica; [b] Fukui Electrofílica.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Tabla E.12: Índices de Fukui para el compuesto PF-11

		CAM-B3LYP		LC-wPBE		wB97XD	
Número	Átomo	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]
1	N	0.02	0.15	0.01	0.16	0.02	0.16
2	C	0.10	0.14	0.09	0.14	0.10	0.13
3	C	0.22	0.10	0.25	0.10	0.23	0.10
4	C	-0.01	0.01	-0.01	0.01	0.00	0.01
5	C	0.01	-0.00	0.01	-0.00	0.02	-0.00
6	C	0.14	0.03	0.10	0.03	0.14	0.03
7	C	0.04	0.04	0.07	0.04	0.04	0.04
8	C	0.07	0.13	0.07	0.13	0.08	0.13
9	C	0.16	0.08	0.20	0.08	0.17	0.08
10	C	0.02	0.04	0.03	0.04	0.02	0.04
11	O	0.07	0.08	0.05	0.08	0.07	0.09
12	N	-0.03	0.00	-0.02	0.00	-0.02	0.00
13	O	0.00	0.06	0.00	0.06	0.00	0.07
14	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
15	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
16	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
17	O	0.01	0.10	0.00	0.11	0.01	0.10
18	H	0.04	0.00	0.04	0.00	0.03	0.00
19	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
20	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
21	H	0.06	0.00	0.05	0.00	0.04	0.00
22	H	0.04	0.00	0.02	0.00	0.02	0.00

[a] Fukui Nucleofílica; [b] Fukui Electrofílica.

Tabla E.13: Índices de Fukui para el compuesto PF-12

		CAM-B3LYP		LC-wPBE		wB97XD	
Número	Átomo	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]
1	N	0.02	0.12	0.01	0.13	0.02	0.13
2	C	0.09	0.15	0.07	0.16	0.09	0.15
3	C	0.21	0.06	0.26	0.06	0.22	0.06
4	C	-0.02	0.00	-0.01	0.01	-0.00	0.01
5	C	0.01	-0.00	0.02	-0.00	0.02	-0.00
6	C	0.14	0.03	0.08	0.02	0.14	0.03
7	C	0.05	0.06	0.09	0.06	0.05	0.06
8	C	0.08	0.13	0.06	0.13	0.09	0.12
9	C	0.15	0.09	0.20	0.09	0.16	0.09
10	C	0.02	0.05	0.05	0.05	0.02	0.05
11	O	0.07	0.07	0.04	0.07	0.07	0.07
12	N	-0.03	0.00	-0.02	0.00	-0.02	0.00
13	O	0.00	0.04	0.00	0.04	0.00	0.05
14	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
15	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
16	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
17	N	0.01	0.18	0.01	0.18	0.01	0.18
18	H	0.04	0.00	0.04	0.00	0.03	0.00
19	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
20	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
21	H	0.07	0.00	0.05	0.00	0.05	0.00
22	H	0.05	0.00	0.02	0.00	0.03	0.00

[a] Fukui Nucleofílica; [b] Fukui Electrofílica.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Tabla E.14: Índices de Fukui para el compuesto PF-13

		CAM-B3LYP		LC-wPBE		wB97XD	
Número	Átomo	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]
1	N	0.02	0.16	0.01	0.17	0.02	0.17
2	C	0.08	0.14	0.06	0.15	0.08	0.14
3	C	0.25	0.09	0.28	0.09	0.25	0.09
4	C	-0.01	0.01	-0.01	0.01	-0.00	0.01
5	C	0.01	-0.00	0.02	-0.00	0.02	-0.00
6	C	0.12	0.03	0.06	0.03	0.12	0.03
7	C	0.08	0.04	0.13	0.04	0.07	0.04
8	C	0.06	0.14	0.04	0.14	0.06	0.14
9	C	0.18	0.08	0.22	0.08	0.18	0.08
10	C	0.03	0.05	0.07	0.05	0.03	0.05
11	O	0.06	0.09	0.03	0.08	0.06	0.09
12	N	-0.03	0.00	-0.01	0.00	-0.02	0.00
13	O	0.00	0.06	0.00	0.06	0.00	0.07
14	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
15	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
16	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
17	O	0.01	0.09	0.00	0.10	0.01	0.09
18	H	0.04	0.00	0.04	0.00	0.04	0.00
19	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
20	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
21	H	0.07	0.00	0.04	0.00	0.04	0.00
22	H	0.03	0.00	0.01	0.00	0.02	0.00

[a] Fukui Nucleofílica; [b] Fukui Electrofílica.

Tabla E.15: Índices de Fukui para el compuesto PF-14

		CAM-B3LYP		LC-wPBE		wB97XD	
Número	Átomo	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]
1	N	0.01	0.24	0.01	0.24	0.01	0.24
2	C	0.11	0.08	0.12	0.08	0.11	0.08
3	C	0.01	0.12	0.01	0.12	0.01	0.12
4	C	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00	0.02
5	C	-0.00	-0.01	-0.00	-0.01	-0.00	-0.01
6	C	0.04	0.03	0.04	0.03	0.04	0.03
7	C	0.08	0.00	0.08	0.00	0.08	0.00
8	C	0.05	0.15	0.07	0.15	0.06	0.15
9	C	0.10	0.02	0.10	0.02	0.09	0.02
10	C	0.01	0.08	0.01	0.08	0.01	0.08
11	O	0.02	0.11	0.02	0.10	0.02	0.11
12	N	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
13	O	0.00	0.12	0.00	0.12	0.00	0.13
14	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
15	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
16	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
17	N	0.21	0.00	0.20	0.00	0.21	0.00
18	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
19	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
20	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
21	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
22	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

[a] Fukui Nucleofílica; [b] Fukui Electrofílica.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Tabla E.16: Índices de Fukui para el compuesto PF-15

		CAM-B3LYP		LC-wPBE		wB97XD	
Número	Átomo	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]
1	N	0.01	0.21	0.01	0.22	0.01	0.22
2	C	0.20	0.09	0.21	0.10	0.20	0.09
3	C	0.04	0.11	0.04	0.11	0.04	0.10
4	C	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
5	C	-0.00	-0.01	-0.00	-0.01	-0.00	-0.01
6	C	0.12	0.03	0.10	0.03	0.12	0.03
7	C	0.08	0.01	0.08	0.01	0.08	0.01
8	C	0.17	0.16	0.18	0.16	0.17	0.15
9	C	0.11	0.03	0.11	0.03	0.11	0.03
10	C	0.04	0.07	0.04	0.07	0.04	0.07
11	O	0.07	0.10	0.06	0.09	0.07	0.10
12	N	-0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
13	O	0.00	0.10	0.00	0.10	0.00	0.11
14	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
15	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
16	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
17	C	0.05	0.01	0.05	0.01	0.05	0.01
18	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
19	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
20	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
21	H	0.01	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00
22	H	0.01	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00

[a] Fukui Nucleofílica; [b] Fukui Electrofílica.

Tabla E.17: Índices de Fukui para el compuesto PF-16

		CAM-B3LYP		LC-wPBE		wB97XD	
Número	Átomo	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]
1	N	0.00	0.21	0.00	0.22	0.00	0.22
2	C	0.16	0.10	0.17	0.10	0.16	0.09
3	C	0.02	0.13	0.03	0.12	0.02	0.12
4	C	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
5	C	-0.00	-0.01	-0.00	-0.01	-0.00	-0.01
6	C	0.08	0.03	0.07	0.03	0.08	0.03
7	C	0.08	0.01	0.08	0.01	0.08	0.01
8	C	0.12	0.17	0.13	0.17	0.12	0.16
9	C	0.11	0.04	0.10	0.04	0.10	0.03
10	C	0.03	0.06	0.03	0.06	0.03	0.06
11	O	0.05	0.10	0.04	0.10	0.04	0.10
12	N	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
13	O	0.00	0.10	0.00	0.10	0.00	0.11
14	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
15	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
16	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
17	C	0.18	0.00	0.17	0.00	0.19	0.00
18	H	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
19	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
20	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
21	H	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
22	H	0.01	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00

[a] Fukui Nucleofílica; [b] Fukui Electrofílica.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Tabla E.18: Índices de Fukui para el compuesto PF-17

		CAM-B3LYP		LC-wPBE		wB97XD	
Número	Átomo	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]	f(+)[a]	f(-)[b]
1	N	0.02	0.19	0.01	0.20	0.01	0.20
2	C	0.17	0.12	0.19	0.12	0.18	0.11
3	C	0.09	0.10	0.09	0.10	0.08	0.09
4	C	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
5	C	0.01	-0.00	0.00	-0.00	0.01	-0.00
6	C	0.19	0.03	0.17	0.03	0.20	0.03
7	C	0.02	0.02	0.03	0.02	0.03	0.02
8	C	0.17	0.15	0.18	0.15	0.17	0.15
9	C	0.09	0.05	0.10	0.05	0.09	0.05
10	C	0.04	0.07	0.04	0.07	0.04	0.07
11	O	0.10	0.09	0.09	0.09	0.10	0.10
12	N	-0.02	0.00	-0.01	0.00	-0.01	0.00
13	O	0.00	0.08	0.00	0.09	0.00	0.09
14	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
15	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
16	H	-0.00	0.00	-0.00	0.00	0.00	0.00
17	Cl	0.02	0.09	0.02	0.08	0.02	0.09
18	H	0.01	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00
19	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
20	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
21	H	0.04	0.00	0.03	0.00	0.02	0.00
22	H	0.04	0.00	0.03	0.00	0.03	0.00

[a] Fukui Nucleofílica; [b] Fukui Electrofílica.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis