

Aromaticidad: un concepto histórico con relevancia actual

Mercedes Alonso y Bernardo Herradón

Resumen: La aromaticidad es un concepto esencial en Química, cuyo origen se remonta al nacimiento de la Química Orgánica. Aunque la aromaticidad es difícil de definir y cuantificar; existe un consenso sobre su significado, que está relacionado con la estabilidad, la estructura, las propiedades magnéticas y la reactividad de muchos compuestos orgánicos e inorgánicos. Sin embargo, su cuantificación es más complicada, pues no existe una “unidad de aromaticidad” y, además, esta propiedad se manifiesta de diversas maneras, dando lugar a diferentes escalas basadas en criterios energéticos, estructurales o magnéticos. Utilizando redes neuronales, hemos desarrollado la primera escala cuantitativa de aromaticidad que tiene en cuenta el carácter multidimensional del fenómeno.

Palabras clave: Aromaticidad, descriptor molecular, redes neuronales, teoría estructural.

Abstract: Aromaticity is an essential concept in Chemistry, whose origin is linked to the birth of Organic Chemistry. Although aromaticity is difficult to define and quantify; it is generally accepted that it refers to stability, structure, magnetic properties and reactivity of many organic and inorganic compounds. However, its quantification is more problematic since there is not any “aromaticity unit” and this property is manifested in several ways; resulting in a variety of scales based on energetic, structural or magnetic criteria. Using neural networks, we have developed the first scale of aromaticity that takes into account the multidimensional character of this phenomenon.

Keywords: Aromaticity, molecular descriptor, neural network, structural theory.

Introducción

Posiblemente debido a su origen y desarrollo,^[1] basados en numerosos y precisos experimentos, la Química se ha caracterizado por ser, principalmente, una ciencia experimental; donde algunos conceptos teóricos básicos (carga parcial, orden de enlace, electronegatividad, etc.) están definidos de manera difusa y, que al no estar asociados a un observable, son muy difíciles de cuantificar con precisión. Uno de estos conceptos es la aromaticidad. Debido a este carácter poco definido, el uso del término aromaticidad ha recibido críticas recientes en un artículo de Stanger,^[2] que resaltan la discrepancia entre los distintos criterios de aromaticidad y lo poco que se ha profundizado en el origen del fenómeno (ver conclusiones). Como una consecuencia, se cuestiona la necesidad de cuantificarla y, en cierto modo, se postula que la aromaticidad es una propiedad única del benceno. Sin embargo, aunque esta discusión puede ser interesante desde un punto de vista filosófico, un tema apasionante que intenta sentar las bases conceptuales de la Química,^[3] los compuestos aromáticos y el grado de aromaticidad de los mismos son importantes desde un punto de vista práctico, pues constituyen la base para el desarrollo de materiales con propiedades biológicas

o tecnológicas, que son fundamentales para el desarrollo de nuestra vida moderna.

En el tema de la aromaticidad, reconocemos dos hechos: *i*) el benceno es el prototipo de compuesto aromático, teniendo el máximo grado de aromaticidad; y *ii*) observamos que otros compuestos, relacionados o no estructuralmente con el benceno (por ejemplo, benceno sustituidos o con anillos fusionados para el primer grupo o heterociclos pentagonales para el segundo) comparten ciertas propiedades con él y también los podemos considerar aromáticos.

Así, se puede considerar que la aromaticidad es una propiedad de numerosos compuestos; que, en un principio surgió para describir la estabilidad, la reactividad y la estructura del benceno y de sus derivados. Más tarde, se observó que la aromaticidad influía en otras propiedades químicas y físico-químicas. Finalmente, por la década de los 60 fue establecido que los compuestos aromáticos son sistemas cíclicos conjugados que presentan una mayor estabilización termodinámica que sus análogos no cíclicos, que tienen longitudes de enlace C–C intermedias entre enlaces sencillos y dobles, que poseen $4n+2$ electrones π , y, en presencia de un campo magnético externo, experimentan una corriente de anillo diamagnética. Además, estos compuestos muestran una reactividad característica prefiriendo reacciones de sustitución antes que de adición.^[4]

¿Es necesario cuantificar la aromaticidad? La respuesta es un SÍ contundente. Por dos razones. En primer lugar, por una razón puramente científica pues cualquier propiedad que se pueda medir se debe cuantificar. En segundo lugar, el valor numérico de aromaticidad es un dato valioso para establecer relaciones cuantitativas estructura-función, lo que es importante para racionalizar resultados experimentales y sirve como base para el diseño de compuestos y materiales con propiedades interesantes. En este sentido, es importante remarcar que la aromaticidad ha servido de guía en el diseño de numerosos clusters metálicos^[5] y del sistema homoaromático Si_8 .^[6]

Por supuesto, podemos utilizar cualquier escala de aromaticidad, según los diferentes criterios, que se exponen más adelante. Sin embargo, se ha encontrado una baja



M. Alonso

B. Herradón

Instituto de Química Orgánica General. CSIC.
C/ Juan de la Cierva nº 3, 28006, Madrid.
C-e: mercuea@iqog.csic.es, herradon@iqog.csic.es

Recibido: 24/03/2010. Aceptado 16/04/2010

correlación entre diferentes índices de aromaticidad, lo que es un reflejo del carácter multidimensional de la aromaticidad y de las complejas relaciones matemáticas de los diferentes descriptores. Por lo tanto, cualquier escala de aromaticidad que sea aplicable a una amplia variedad de compuestos y que sea un reflejo cuantitativo de la propiedad debe tener dos características: *i*) debe ser capaz de identificar las relaciones no lineales entre los diferentes índices de aromaticidad; y *ii*) debe tener en cuenta índices basados en las diferentes manifestaciones de la aromaticidad (estructural, energético y magnético). Para lograr este objetivo, hemos utilizado las redes neuronales no-supervisadas, puesto que son herramientas matemáticas capaces de manejar una gran cantidad de datos y de reconocer relaciones complejas entre las diferentes variables

Aunque nuestro primer objetivo fue usar las redes neuronales como un método para clasificar compuestos orgánicos según su carácter aromático, no-aromático o antiaromático; pronto percibimos que la distancia Euclídea entre neuronas se puede usar como un método para cuantificar la aromaticidad.

Índices de Aromaticidad

En los últimos años se han propuesto numerosos índices de aromaticidad basados en las características energéticas, estructurales, magnéticas y electrónicas, pero debido a sus múltiples manifestaciones, no existe ninguna escala universal que sea aplicable a cualquier tipo de compuestos. Su evaluación se hace principalmente a partir de medidas energéticas, magnéticas y estructurales.

Criterio Energético

El criterio energético se basa en determinar la estabilidad relativa asociada a los compuestos aromáticos con respecto a un sistema de referencia no aromático, que en la mayoría de los casos son olefinas o polienos conjugados.^[7] Esta estabilidad adicional es conocida con el nombre de energía de resonancia (ER) y constituye la primera medida cuantitativa de la aromaticidad.^[8] Su valor se puede estimar experimentalmente mediante la comparación de los calores de combustión o de hidrogenación, como se muestra en la Figura 1 para el caso del benceno.

Actualmente se emplean las llamadas reacciones isodésmicas y homodesmóticas para obtener la energía de estabilización aromática (ASE, *Aromatic Energy Stabilization*) mediante cálculos teóricos.^[9] Una reacción isodésmica es aquella en la que se conserva el mismo número y tipo de enlaces formales (sencillos, dobles o triples) en ambos lados de la reacción. En una reacción homodesmótica se debe cumplir además que el número de cada tipo de enlaces C-C ($C_{sp^3}-C_{sp^3}$, $C_{sp^2}-C_{sp^3}$, $C_{sp^2}-C_{sp^2}$, $C_{sp^2}=C_{sp^2}$, etc.) y el número de hidrógenos unidos a cada tipo de átomos de carbono (C_{sp^3} , C_{sp^2} , etc.) sea el mismo en reactivos y en productos.^[10] Esto tiene por objeto limitar los cambios energéticos únicamente a aquellos que estén relacionados con la movilidad electrónica, minimizando las contribuciones energéticas debidas a efectos adicionales como la tensión de los anillos, cambios de hibridación, efectos estereoelectrónicos, hiperconjugación, etc. En general, las reacciones homodesmóticas basadas en sistemas de referencia cíclicos son muy adecuadas para calcular el ASE.^[11]

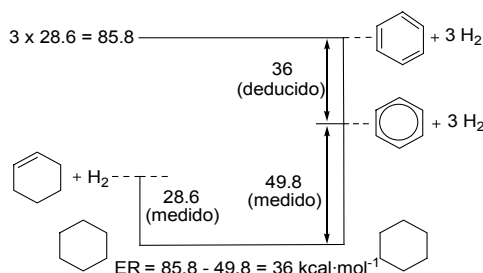


Figura 1. Calores de hidrogenación (en kcal·mol⁻¹) para calcular la ER del benceno.

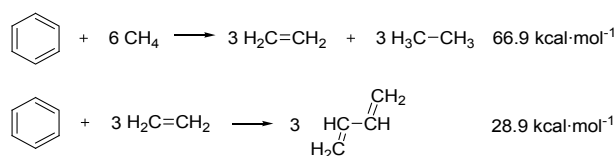


Figura 2. Reacción isodésmica (arriba) y reacción homodesmótica (abajo).

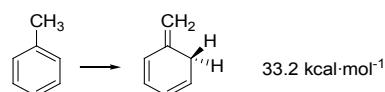


Figura 3. Reacción para estimar el ISE del benceno.

Un método alternativo consiste en calcular la denominada energía de estabilización de isomerización (ISE, *Isomerization Stabilization Energy*) que requiere el cálculo de una única molécula de referencia, un isómero no aromático del metil derivado del compuesto aromático (Figura 3).^[12] Este método es especialmente efectivo para la evaluación de la energía de estabilización de sistemas polianulares. Más recientemente, se han propuesto dos métodos en la literatura que evalúan energías de estabilización sin utilizar ninguna ecuación isodésmica ni homodesmótica.^[8c,13]

Criterio Magnético

El criterio magnético se basa en la corriente de anillo diamagnética (opuesta al campo) que se genera cuando un compuesto aromático es expuesto a un campo magnético externo.^[14] En los compuestos antiaromáticos la corriente inducida es paramagnética (Figura 4). Históricamente, dos propiedades magnéticas se han empleado para la cuantificación del carácter aromático: la susceptibilidad diamagnética y los desplazamientos químicos de protón en RMN.

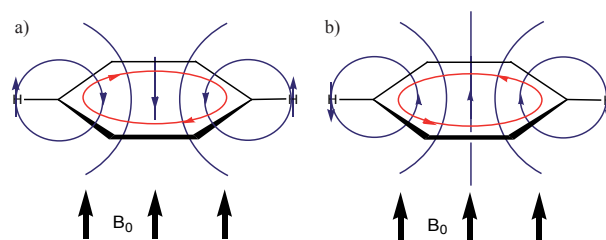


Figura 4. Campo magnético externo (B_0) induciendo una corriente de anillo diamagnética (a) y paramagnética (b).

Experimentalmente, los desplazamientos químicos de protón de RMN son el criterio más utilizado para caracterizar a los compuestos aromáticos y antiaromáticos.^[15] La corriente de anillo provoca que los protones aromáticos situados fuera del anillo estén muy desapantallados (su señal se desplaza hacia campo bajo) respecto a los protones olefínicos. Sin embargo, cuando los protones se sitúan por encima o por debajo del anillo aromático, como es el caso de los protones interiores de los anulenos aromáticos, su señal se desplaza hacia campo alto respecto al protón olefínico. Los compuestos antiaromáticos experimentan efectos opuestos en los desplazamientos químicos de sus protones. Sin embargo, los desplazamientos químicos de los protones aromáticos no se deben exclusivamente a la corriente de anillo diamagnética, sino que dependen de otras muchas contribuciones locales.^[16] De hecho, los protones de algunas poliolefinas no aromáticas poseen desplazamientos químicos similares.^[17] Además, hay compuestos aromáticos como el fullereno que no tienen hidrógenos.

Respecto a la susceptibilidad diamagnética, dos factores son importantes cuando se mide la aromaticidad de un compuesto: la anisotropía^[18] y la exaltación.^[19] La anisotropía es la diferencia entre la componente de la susceptibilidad diamagnética perpendicular al plano del anillo χ_{zz} y el valor promedio de las componentes de la susceptibilidad en el plano χ_{xx} y χ_{yy} :

$$\Delta\chi = \chi_{zz} - \frac{1}{2}(\chi_{xx} + \chi_{yy}) \quad (1)$$

Por otro lado, la exaltación Λ se define como la diferencia entre la susceptibilidad diamagnética medida χ_M y la predicha para un sistema de referencia análogo sin deslocalización electrónica $\chi_{M'}$. $\chi_{M'}$ se puede calcular mediante un esquema aditivo empleando incrementos tabulados para los átomos y los enlaces de la molécula o utilizando una ecuación homodesmótica.^[20]

$$\Lambda = \chi_M - \chi_{M'} \quad (2)$$

Los compuestos aromáticos exhiben valores absolutos grandes de anisotropía diamagnética y de exaltación. Un valor significativamente negativo de exaltación o de anisotropía denota aromaticidad, mientras que un valor significativamente positivo de ambas propiedades indica antiaromaticidad. Estas propiedades se pueden obtener experimentalmente o computacionalmente. El problema fundamental de utilizar estas magnitudes como criterio de aromaticidad es que dependen fuertemente del tamaño del anillo. Por otro lado, la anisotropía magnética sólo puede aplicarse a moléculas planas o casi planas, ya que en sistemas esféricos la anisotropía desaparece. Además, su valor está determinado, aparte de por la corriente de anillo, por otros efectos como las contribuciones locales debidas a la anisotropía de los enlaces π y a la anisotropía de los enlaces σ C–C o C–H. Por estas razones, la anisotropía no puede considerarse como un descriptor fiable del grado de la deslocalización π -electrónica del anillo.

Schleyer y colaboradores introdujeron en 1996 un nuevo índice de aromaticidad denominado desplazamiento

químico independiente del núcleo (NICS, *Nucleus-Independent Chemical Shift*).^[21] El NICS se define como el valor del desplazamiento magnético absoluto cambiado de signo, calculado en el centro del anillo o en cualquier otro punto de interés del sistema. Un NICS negativo denota aromaticidad mientras que un valor positivo indica antiaromaticidad. Este índice permite cuantificar el carácter aromático, de modo que cuanto más negativo es el valor del NICS más aromático es el anillo. La ventaja principal de este índice es que no requiere ninguna molécula de referencia ni esquema de reacción para su estimación y, además, se calcula fácilmente con cualquier programa de cálculo mecano-cuántico.^[22]

Sin embargo, a pesar de ser el método más utilizado en la actualidad para cuantificar la aromaticidad, este índice presenta algunas limitaciones. Por un lado, los valores del NICS dependen de la base de cálculo utilizada y, en menor medida, del tamaño del anillo. Además, no es un observable y sólo puede determinarse teóricamente. Su principal inconveniente es que los valores isotrópicos de los NICS, principalmente los calculados en el centro del anillo, están muy influenciados por el fragmento σ de la molécula y está comprobado que sobrestima el grado de aromaticidad en muchos casos.^[23] Puesto que las contribuciones σ disminuyen rápidamente con la distancia al centro del anillo, se ha demostrado que el NICS calculado a 1 Å por encima del anillo^[24] y, especialmente, la componente perpendicular al plano, NICS_{zz} ,^[25] caracterizan mejor la aromaticidad de los compuestos (Figura 5). Más recientemente, se ha propuesto la utilización de la representación del valor del NICS en función de la distancia (*NICS-scan*), separando las componentes del plano de las componentes fuera del plano, como criterio de aromaticidad.^[26]

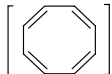




					
$\Delta\chi$	-129.1	-71.4	-57.1	-35.2	45.5
Λ	-6.3	-15.0	-10.3	0.0	35.5
NICS	-7.4	-9.6	-14.0	-3.2	51.3
$\text{NICS}_{zz}(1)$	-27.3	-31.8	-36.0	-11.8	112.2

Figura 5. Descriptores magnéticos de aromaticidad de algunos compuestos.

Criterio geométrico

El criterio estructural se basa en dos características muy importantes de los compuestos aromáticos que se pueden medir por métodos cristalográficos: la igualdad en la longitud de los enlaces y la planaridad de la molécula. La molécula del benceno es plana y todos los enlaces C–C tienen una longitud de 1.3983 Å. Sin embargo, se ha atribuido aromaticidad a compuestos no planos.^[27,28]

De todos los índices cuantitativos basados en la estructura,^[29] el más frecuentemente usado es el modelo del oscilador armónico (HOMA, *Harmonic Oscillator Model of Aromaticity*) propuesto por Krygowski.^[30] Este método se basa en el hecho de que se pueden producir cambios

notables en la energía de un anillo aromático al cambiar la longitud de los enlaces C–C. El índice HOMA se calcula según la Ecuación 3:

$$\text{HOMA} = 1 - \frac{\alpha}{n} \sum_{i=1}^n (R_{opt} - R_i)^2 \quad (3)$$

Donde n es el número de enlaces considerados, α es una constante empírica fijada para dar un valor de HOMA igual a 0 para la estructura hipotética de Kekulé de un sistema aromático y un valor de 1 para un sistema con todos los enlaces iguales a un valor R_{opt} . R_i representa la longitud del enlace considerado. Este modelo tiene en cuenta dos efectos que disminuyen la aromaticidad: *i*) el aumento de la alternancia de enlaces y *ii*) el aumento de la longitud promedio en el sistema.^[31]

Este índice ha dado excelentes resultados para muchos tipos de sistemas π -electrónicos, inclusive sistemas heterocíclicos e hidrocarburos policíclicos, pero es muy dependiente del tipo de enlaces y de la información experimental que permite obtener R_{opt} .^[32,33] Además, está demostrado que el HOMA falla en algunos casos en los que la geometría está determinada por la estructura de los electrones σ , como el ciclooctatetraeno.^[34] Su principal ventaja es que se puede emplear para medir tanto la aromaticidad local como la aromaticidad global de los sistemas polianulares.

Otros índices de aromaticidad

Menos habitual es la utilización de medidas electrónicas como criterio de aromaticidad. Entre estas medidas se encuentran: la diferencia de energía entre los orbitales HOMO y LUMO, el potencial electrostático molecular, la dureza absoluta y relativa y la polarizabilidad.^[35] Recientemente se han propuesto diferentes medidas de la deslocalización electrónica como nuevos índices de aromaticidad, como la función de localización electrónica y el índice de deslocalización electrónica en *para*.^[36] Sin embargo, ninguna de estas medidas, excepto el índice de fluctuación aromática^[37] o los índices de deslocalización multicentro,^[38] que son muy costosos computacionalmente, ha dado lugar a un índice cuantitativo general aplicable a una amplia variedad de compuestos que compita con los índices descritos anteriormente.

La reactividad principal de los compuestos aromáticos es la sustitución electrófila. Tampoco existe ningún índice general basado en la reactividad que permita cuantificar la aromaticidad. Esto se debe principalmente a que la reactividad es una propiedad que está dominada por el estado de transición, mientras que la aromaticidad es una propiedad del estado inicial de una reacción. Además, no es un criterio general, ya que hay compuestos aromáticos como los fullerenos que no poseen ningún átomo de hidrogeno y reaccionan a través de reacciones de adición.^[39]

Relación entre los diferentes índices de aromaticidad

Se han hecho muchos intentos por aclarar y racionalizar las relaciones que existen entre los diferentes índices de aromaticidad, generando una gran controversia sobre la dimensionalidad de la aromaticidad. En un principio, la existencia de relaciones lineales entre los índices energéticos, geomé-

tricos y magnéticos para una muestra limitada de anillos de 5 miembros del tipo C_4H_4X , llevó a la conclusión de que la aromaticidad era un fenómeno monodimensional.^[40] Sin embargo, Katritzky y col. demostraron que las relaciones entre las diferentes escalas de aromaticidad dependían enormemente de la selección de moléculas en la muestra y de la elección de los índices, evidenciando que la aromaticidad es un fenómeno multidimensional.^[41,42] Los análisis de componentes principales identificaron dos componentes (uno clásico y otro magnético) necesarios para describir un conjunto de 12 índices de aromaticidad. La naturaleza multidimensional de la aromaticidad ha sido confirmada por otros autores (Figura 6).^[43]

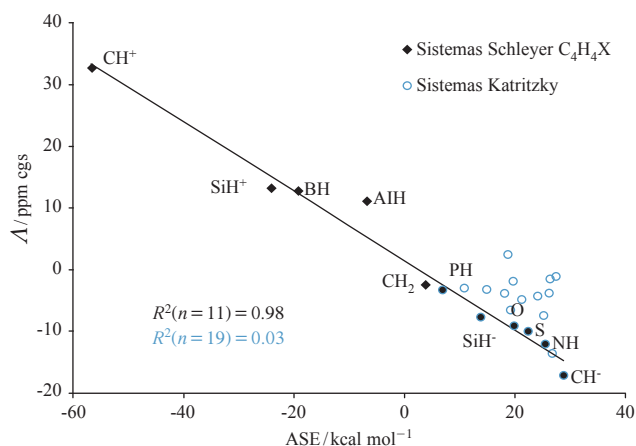


Figura 6. Dependencia entre la ΔI y el ASE.

En la actualidad se ha demostrado que los índices energéticos, magnéticos y estructurales conducen, en general, a un orden de aromaticidad diferente, de modo que la mayoría de los autores recomienda utilizar un conjunto de descriptores de aromaticidad basados en diferentes propiedades para caracterizar adecuadamente la aromaticidad de los compuestos, ya que cada índice tiene sus propias limitaciones.^[44,45] Aunque en un principio se puede considerar que la aromaticidad se puede cuantificar utilizando una combinación lineal de un número arbitrario de índices de aromaticidad,^[41,44] esta aproximación no funciona, sugiriendo que la relación entre la aromaticidad y los diferentes criterios (o manifestaciones del fenómeno) es no lineal.

Redes neuronales

Las redes neuronales (RNs) constituyen una técnica alternativa a los métodos de análisis convencionales y son muy adecuadas para tratar correlaciones no lineales.^[46] La principal ventaja de las RNs respecto a los métodos de regresión lineal o el análisis de componentes principales reside en el hecho de que los modelos QSAR/QSPR se desarrollan sin especificar *a priori* la forma analítica del modelo. El hecho de fijar una relación lineal entre los descriptores moleculares que caracterizan a la estructura molecular y la propiedad que se está modelando, no implica que ésta se cumpla o que el modelo obtenido sea el óptimo. Y este parece ser el caso de la aromaticidad.

Las RNs presentan un gran número de características semejantes a las del cerebro: son capaces de aprender basándose en la experiencia, de generalizar de casos anteriores a nuevos casos, de abstraer características esenciales a partir de entradas que presentan información irrelevante, etc. Esto hace que ofrezcan numerosas ventajas y que este tipo de tecnología se esté aplicando en múltiples áreas que abarcan prácticamente cualquier disciplina: Medicina, Ingeniería, Biología, Psicología, Economía, Medio Ambiente. La habilidad de tratar con las no-linealidades inherentes en las relaciones estudiadas, la capacidad de procesar datos con ruido o incompletos, la alta tolerancia a fallos que permite a la red operar satisfactoriamente con neuronas o conexiones dañadas, la capacidad de autoorganización y la capacidad de responder en tiempo real debido a su paralelismo inherente, son algunas de las ventajas de las RNs.^[47]

Mapas autoorganizados como herramienta para cuantificar la aromaticidad

En conexión con nuestro interés en los compuestos aromáticos desde muy diferentes puntos de vista (sintético, estructural y propiedades biológicas), nos planteamos generar un método capaz de clasificar y cuantificar la aromaticidad y que tuviese en cuenta los principales índices descritos en la bibliografía y que fuese aplicable a una amplia variedad de compuestos. Nuestra hipótesis de trabajo se basó en que el carácter multidimensional de la aromaticidad y las relaciones complejas entre descriptores puede ser descrito utilizando redes neuronales. En este sentido, es importante remarcar que hasta la fecha todos los intentos de establecer una escala universal habían fracasado debido a que es una propiedad multidimensional que no puede ser descrita con un único criterio.

En concreto, decidimos utilizar los mapas autoorganizados o mapas de Kohonen (SOM, *Self-Organizing Maps*),^[48] ya que nos permiten realizar una clasificación no supervisada de los compuestos de acuerdo a estos descriptores sin necesidad de incluir datos adicionales. En este caso es la red la que debe descubrir por sí misma similitudes, regularidades, correlaciones o categorías en los datos de entrada. Se trata además de una red de tipo competitivo, ya que al presentar un patrón de entrada las neuronas compiten unas con otras por activarse, quedando finalmente una única como neurona vencedora.

Un modelo de mapas autoorganizados está compuesto por dos capas de neuronas: la capa de entrada está formada por N neuronas, una por cada variable de entrada, y se encarga de recibir y transmitir a la capa de salida la información procedente del exterior. La capa de salida está formada por M neuronas organizadas en forma de mapa bidimensional, tal y como se indica en la Figura 7, y es la encargada de procesar la información y formar el mapa topológico. Cada neurona de la capa de entrada está conectada con cada una de las neuronas de salida mediante un peso sináptico. De esta forma cada neurona de salida tiene asociado un vector de pesos llamado vector de referencia que constituye el vector prototipo de la categoría representada por esa neurona.

El proceso de aprendizaje en un modelo SOM se desarrolla de la siguiente manera. En primer lugar se inicializan los

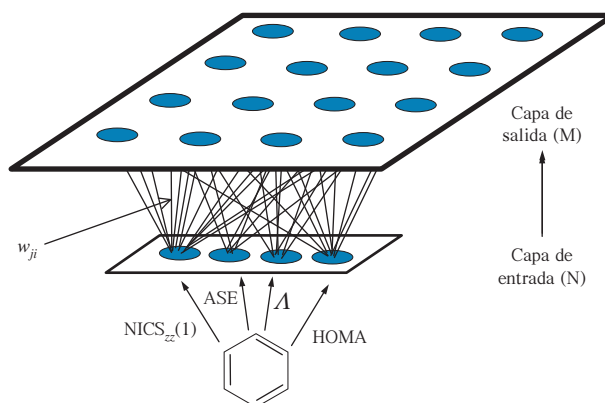


Figura 7. Arquitectura de los mapas autoorganizados.

pesos sinápticos de forma aleatoria. A continuación se presenta un patrón de entrenamiento y cada neurona calcula en paralelo la similitud entre su vector de pesos $W_j (w_{j1}, w_{j2}, \dots, w_{jN})$ y el actual vector de entrada $X_p (x_{p1}, x_{p2}, \dots, x_{pN})$. Habitualmente se utiliza como criterio de similitud la distancia euclídea (Ecuación 4).

$$d_j = \sum_{i=1}^m (x_{pi} - w_{ji})^2 \quad (4)$$

De esta forma se identifica a la neurona vencedora que será aquella cuyo vector de referencia sea más parecido al vector de entrada. A continuación se modifica el vector de pesos asociado a la neurona vencedora y el de sus vecinas con el fin de que las neuronas próximas sintonicen con patrones similares.

Este proceso se repite para un conjunto de patrones de entrada, los cuales son presentados reiteradamente a la red, de forma que al final los diferentes pesos sintonizan con uno o varios patrones y, por tanto, con dominios específicos del espacio de entrada.

Una escala universal de aromaticidad para compuestos π -conjugados

La utilización de los mapas autoorganizados utilizando diversos índices de aromaticidad como descriptores moleculares, nos ha permitido: *i*) clasificar a una amplia variedad de compuestos en función de su aromaticidad teniendo en cuenta sus propiedades energéticas, estructurales y magnéticas; *ii*) seleccionar el conjunto de índices más adecuado para caracterizar la aromaticidad; *iii*) establecer una escala cuantitativa de aromaticidad basada en los mapas autoorganizados.^[49]

En la Figura 8 se muestran los 150 compuestos cíclicos que se utilizaron en el entrenamiento y posterior validación de la red: La muestra incluye numerosos heterociclos de 5 y 6 eslabones, 31 derivados monosustituídos y un conjunto muy extenso de derivados sustituidos del ciclopentadieno, de su correspondiente anión y catión, que se han incluido con el fin de analizar minuciosamente el efecto del sustituyente en la aromaticidad de compuestos carbocíclicos de 5 eslabones.^[50]

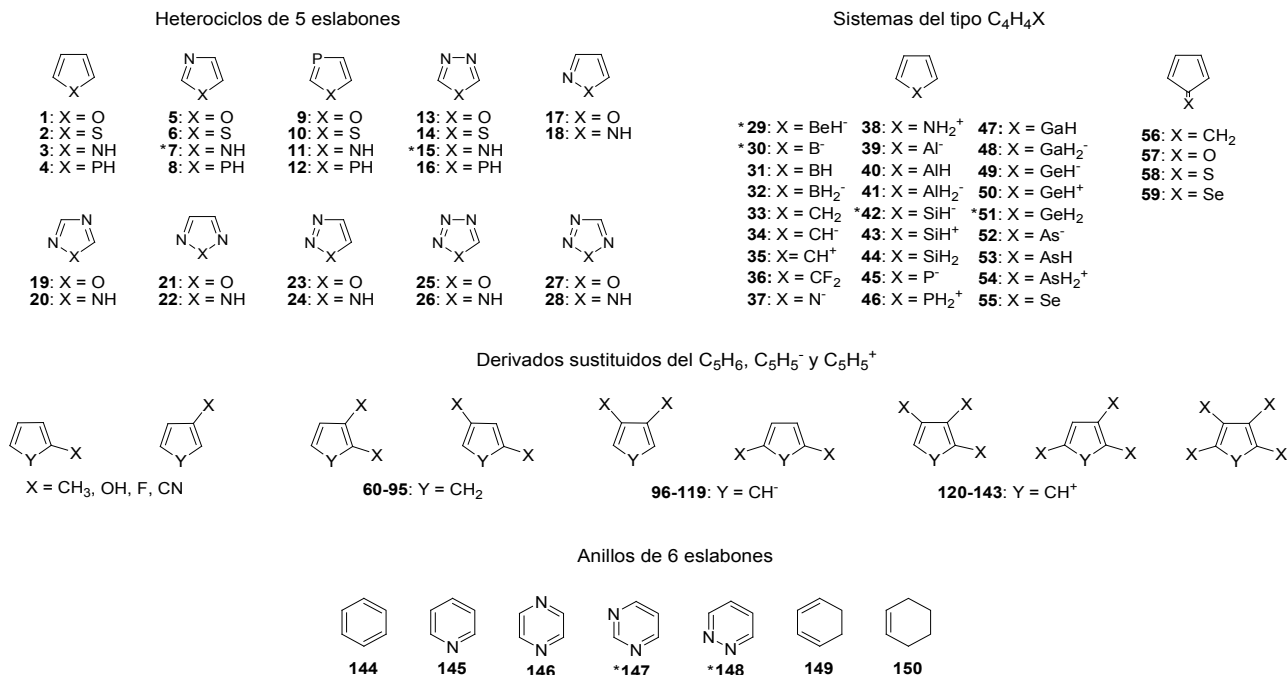


Figura 8. Compuestos empleados en el entrenamiento y validación de la red (designados con un asterisco).

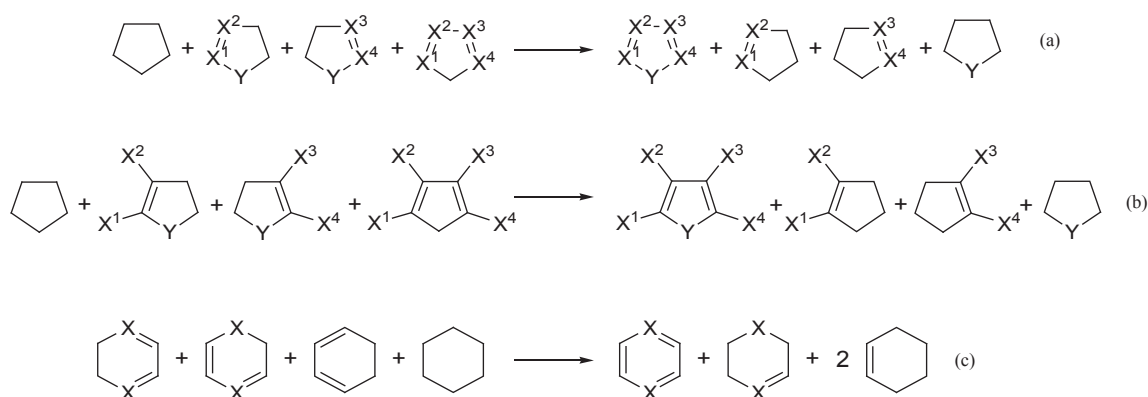


Figura 9. Reacciones homodesmóticas empleadas para el cálculo del ASE y de la A de: a) los heterociclos de 5 eslabones, b) los derivados del ciclopentadieno y su anión y catión y c) heterociclos de 6 eslabones.

En el modelo de clasificación, cada compuesto está caracterizado por 4 descriptores independientes que se utilizan habitualmente para cuantificar la aromaticidad: la energía de estabilización aromática (ASE), la exaltación de la susceptibilidad magnética (A), la componente fuera del plano calculado a 1 Å por encima del anillo [NICS_{zz}(1)] y el índice estructural HOMA. En un trabajo previo,^[51] habíamos demostrado que estos índices son los más adecuados para describir la aromaticidad/antiaromaticidad de un conjunto muy diverso de compuestos y, además, están implementados y se calculan fácilmente con la mayoría de los programas de química cuántica. Los valores isotrópicos de los NICS, muy populares en la bibliografía, no describen correctamente la aromaticidad de los derivados del ciclopentadieno y de su correspondiente anión.

Para el cálculo del ASE, se han utilizado esquemas de reacción homodesmóticos, basados en olefinas cíclicas y análogos insaturados conjugados (Figura 9). Estas ecuaciones basadas en moléculas de referencia cíclicas reducen en mayor grado las contribuciones energéticas debidas a efectos adicionales como la tensión de los anillos, cambios de hibridación, etc., en comparación con otras reacciones homodesmóticas e isodésmicas.^[10,11]

Con estos 4 índices, obtuvimos una familia de vectores de 4 dimensiones que se introdujeron en la red neuronal. SOM realiza una proyección no-lineal sobre un espacio de dos dimensiones preservando la topología, es decir, lo que está cerca en el espacio de n -dimensiones permanece cerca en el espacio bidimensional. Se probaron diferentes tipos de redes, variando tanto las condiciones de entrenamiento como la

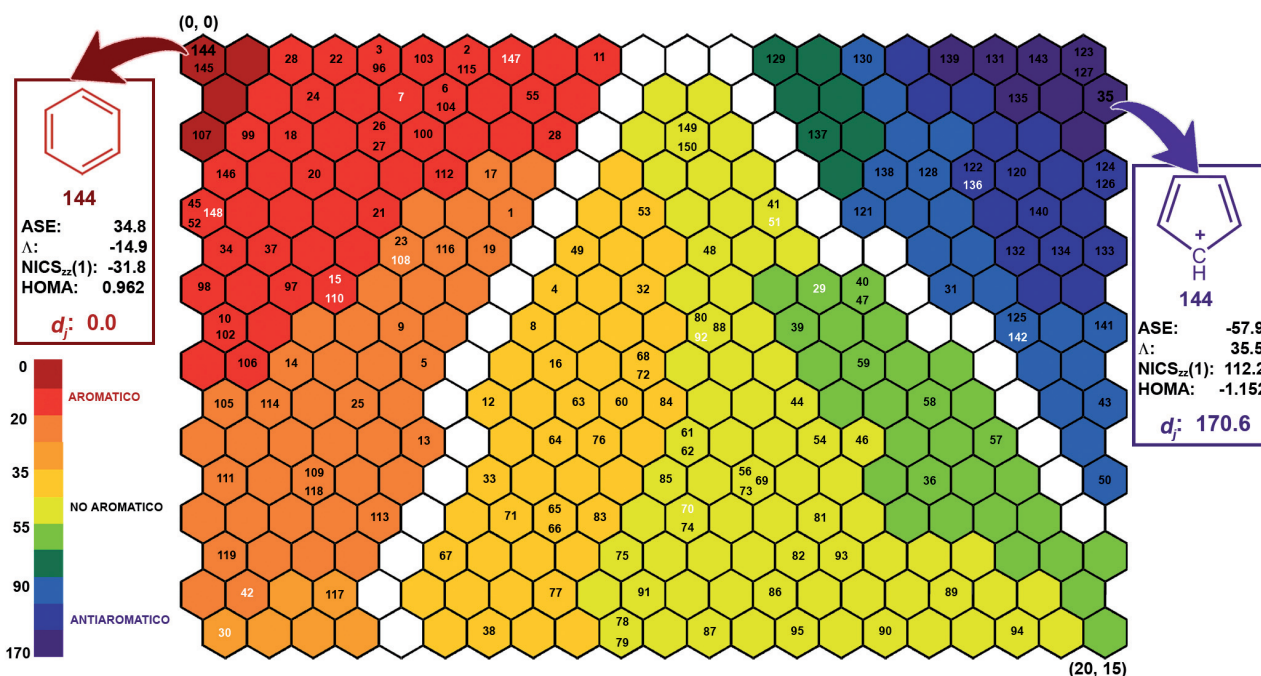


Figura 10. Mapa autoorganizado (21×16) obtenido para la cuantificación de la aromaticidad. Las neuronas están coloreadas en función de la distancia Euclídea entre los vectores de referencia de cada neurona y la neurona activada por el benceno (144). Las neuronas de color blanco representan la separación de las 3 familias: aromáticos, no aromáticos y antiaromáticos.

arquitectura de las mismas, y finalmente se seleccionó la red hexagonal de 21×16 que se muestra en la Figura 10. Como criterio para evaluar la calidad del mapa se utilizó el error de cuantificación promedio, que se define como la media de las distancias euclídeas entre cada vector de entrenamiento y el vector de pesos asociado a su neurona vencedora.

$$\text{Error} = \frac{\sum_{p=1}^P \sum_{i=1}^N (x_{pi} - w_{ji})^2}{P} \quad (5)$$

En el mapa autoorganizado se indican las neuronas vencedoras asociadas a cada uno de los compuestos empleados en el entrenamiento y validación de la red. A pesar de que hay más neuronas de salida (336) que patrones de entrenamiento, vemos que hay compuestos que activan la misma neurona. Esto significa que la red reconoce una similitud altísima entre estos sistemas y los clasifica como compuestos con el mismo grado de aromaticidad.

Los agrupamientos que forman los datos de entrada se aprecian muy bien en el mapa *U-Matrix* de la red entrenada (Figura 11), el cual nos da una medida de la distancia entre dos elementos del mapa y la distancia media de cada elemento a los que le rodean. Las distancias entre las neuronas vecinas se visualizan mediante una escala de grises, de modo que las regiones claras representan neuronas que son parecidas entre sí mientras que las regiones oscuras corresponden a neuronas que son muy diferentes de las que le rodean. De este modo, las diferentes familias de compuestos corresponden a las zonas claras delimitadas por franjas oscuras.

En el mapa *U-Matrix* se observa la existencia de tres regiones delimitadas por fronteras donde la distancia entre las neuronas vecinas es considerablemente mayor. Los com-

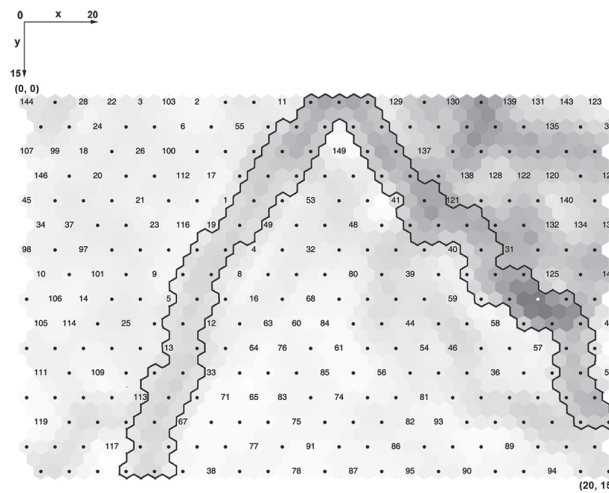


Figura 11. Representación *U-Matrix* del mapa de Kohonen mostrando las familias de compuestos. Las distancias entre neuronas vecinas se visualizan en escala de grises.

puestos localizados en la región de la izquierda poseen ASEs positivas, Δ negativas, valores de $\text{NICS}_{zz}(1)$ muy negativos y valores de HOMA, en general, comprendidos entre 0.6 y 1. Son, por tanto, **compuestos aromáticos**. El benceno (144), la piridina (145), el pirrol (3), el tiofeno (2) y el furano (1) son algunos compuestos localizados en esta región. Por el contrario, los compuestos localizados en la región de la derecha están desestabilizados energéticamente, poseen valores de L y $\text{NICS}_{zz}(1)$ muy positivos y dobles enlaces localizados; siendo **compuestos antiaromáticos**. El borol (31) y el catión ciclopentadienilo (35) son algunos ejemplos de sistemas antiaromáticos. La región central corresponde a los **compuestos**

no aromáticos, como el ciclopentadieno (**33**), el fosfol (**4**) y el ciclohexadieno (**149**), ya que muestran valores intermedios de los 4 descriptores. Por consiguiente, a partir de los 4 descriptores, la red ha agrupado a todos los sistemas cíclicos de 5 y 6 eslabones en tres grandes familias: aromáticos, no aromáticos y antiaromáticos. La frontera entre las tres clases está perfectamente delimitada, de modo que el problema de la clasificación de compuestos frontera, como el ciclopentadieno,^[52] se resuelve utilizando una red neuronal.

Además, la red sitúa a los compuestos que poseen índices de aromaticidad similares en neuronas vecinas, creando una transición gradual de la aromaticidad a lo largo del mapa bidimensional. De este modo, la posición que ocupa un compuesto en la red no solo nos indica la familia a la cual pertenece sino que también nos informa sobre su grado de aromaticidad. En el mapa obtenido la neurona ocupada por el benceno (**144**) y la piridina (**145**) representa el grado máximo de aromaticidad, mientras que la neurona activada por el catión ciclopentadienilo (**35**) representa el grado máximo de antiaromaticidad.^[53] A medida que nos alejamos de estas neuronas disminuye progresivamente la aromaticidad y la antiaromaticidad, respectivamente.

El carácter cuantitativo de la clasificación obtenida se aprecia mejor en el mapa de Sammon (Figura 12).^[54] Al igual que el mapa autoorganizado, este algoritmo es un método iterativo que genera una proyección no lineal de un conjunto de datos n -dimensionales en dos dimensiones, manteniendo las relaciones métricas. Este mapa se utiliza normalmente para proyectar el mapa autoorganizado en una escala proporcional permitiendo visualizar la forma de los *clusters* y la distancia relativa entre ellos. En este mapa se aprecia muy bien como la aromaticidad disminuye gradualmente al ir del benceno (**144**) al catión ciclopentadienilo (**35**). Por consiguiente, la distancia Euclídea a la neurona activada por el benceno, que es el compuesto aromático de referencia, se puede utilizar como medida para cuantificar la aromaticidad y la antiaromaticidad de compuestos carbocíclicos y heterocíclicos de 5 y 6 eslabones.

Según la red, los compuestos aromáticos poseen distancias Euclídeas comprendidas entre 0 y 33; los compuestos no aromáticos de 35 a 68 y los compuestos antiaromáticos de 72 a 170. Es importante destacar que d_j es la primera escala de aromaticidad que tiene en cuenta aspectos energéticos, magnéticos y estructurales de este fenómeno. Se trata, por tanto, de una variable de naturaleza multidimensional ya que

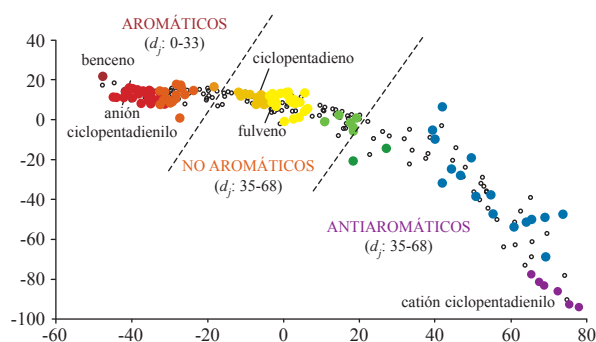


Figura 12. Mapa de Sammon mostrando las distancias relativas entre las variables de entrada [ASE, A , $NICS_{zz}(1)$ y HOMA].

engloba al ASE, la A , el $NICS_{zz}(1)$ y el HOMA. Las neuronas del mapa autoorganizado representado en la Figura 10 están coloreadas en función de d_j .

Una de las ventajas de emplear redes neuronales es que el mapa autoorganizado entrenado se puede utilizar para clasificar nuevos compuestos en función de su aromaticidad y predecir su grado de aromaticidad. Merece la pena indicar que introducir un compuesto nuevo en la red no implica más de unos segundos. Además, la visualización de un compuesto en el mapa es muy ventajosa ya que su posición nos determina inmediatamente: *i*) el grupo al cual pertenece: aromático, no aromático o antiaromático; *ii*) su grado de aromaticidad en función de la distancia euclídea; *iii*) su similitud con otros compuestos.

Otra característica interesante de nuestro método es que es aplicable a compuestos a los que les falta algún descriptor de aromaticidad. Este podría ser el caso de fullerenos, donde el ASE es difícilmente calculable, o sistemas donde no es posible calcular el HOMA por falta de parámetros de referencia. En este caso, la red neuronal busca la máxima similitud respecto a los descriptores disponibles y es capaz de identificar características comunes con un número limitado de datos de entrada.^[49]

La validez de nuestra escala de aromaticidad se ha evaluado utilizando un conjunto de pruebas que Solà y colaboradores han propuesto recientemente para validar diversos índices de aromaticidad.^[55] Se ha comprobado que d_j cuantifica correctamente la aromaticidad de los derivados del fulveno y del heptafulveno, heterociclos de 5 y 6 eslabones y de los bencenos monosustituídos (Figura 13). En todos los tests, nuestra escala proporciona el orden de aromaticidad esperado en base al conocimiento químico acumulado a lo largo de estos años. Además, hemos comprobado que a diferencia de los descriptores magnéticos, d_j no depende del tamaño del anillo.

Una vez validada la escala de aromaticidad, hemos aplicado la red neuronal para estudiar el efecto del sustituyente en la aromaticidad de los compuestos cíclicos de 5 eslabones (Figura 8), ya que apenas se había estudiado en la bibliografía.^[56] En el caso de los derivados del anión ciclopentadienilo (**96-119**), d_j indica que se produce una disminución de la aromaticidad del anillo en presencia de cualquier sustituyente independientemente de su naturaleza electrónica. Los grupos dadores de electrones desestabilizan en mayor grado al carbanión que los sustituyentes electroaceptores, de modo que, según la d_j , el OH es el sustituyente que induce una disminución más acusada del grado de aromaticidad del anillo,

Fulvenos	Heptafulvenos	Heterociclos
BH ₂ ⁻ 18.5	BH ₂ ⁻ 123.7	CH ⁻ 13.1
CH ₂ 46.3	CH ₂ 55.9	NH 14.3
NH 58.8	NH 48.2	S 16.3
O 67.6	O 30.3	O 21.3
NH ₂ ⁺ 82.0	NH ₂ ⁺ 20.3	CH ₂ 41.5
		BH 89.0
		CH ⁺ 170.6

Figura 13. Algunos compuestos empleados en la validación de la red junto con su correspondiente d_j .

seguido del metilo, del flúor y del grupo ciano. En general, se observa una relación lineal entre el grado de aromaticidad del anillo y el número de sustituyentes, siendo los derivados tetrasustituidos los menos aromáticos.

Por el contrario, se ha observado que todos los sustituyentes reducen considerablemente la antiaromaticidad del catión ciclopentadienilo. Según la red neuronal, el grupo ciano es el sustituyente que induce una disminución menor del grado de antiaromaticidad del anillo, seguido del metilo, del flúor y, por último, del grupo hidroxilo. En el catión ciclopentadienilo, los grupos dadores de electrones estabilizan en mayor grado al catión debido al efecto de deslocalización de la carga positiva. En este caso, la incorporación de un sustituyente en la posición 2 conduce a una estabilización mayor del catión que si se introduce en la posición 3. Por consiguiente, los derivados hidroxilados 2,5- (**129**) y 2,3,5- (**137**) son los menos antiaromáticos y, de hecho, la red los sitúa en la frontera con los sistemas no aromáticos. Estos resultados abren la puerta a la preparación de nuevos ligandos catiónicos con mayor estabilidad que pudieran ser utilizados en complejación de aniones, nuevas especies reactivas, etc.

Una vez comprobada la utilidad de los mapas autoorganizados para establecer relaciones cuantitativas estructura-propiedad, los hemos aplicado para estudiar diversos derivados de pirimidina con sustituyentes dadores y atractores de electrones (compuestos con carácter *push-pull*), encontrando que la aromaticidad disminuye a medida que aumenta la naturaleza *push-pull* de estos compuestos.^[57]

Conclusiones

En sus orígenes, el estudio de los compuestos aromáticos fue fundamental en el desarrollo de la Teoría Estructural de la Química Orgánica.^[58] Después de 150 años, la aromaticidad sigue siendo un tema activo de investigación con importantes contribuciones españolas.^[59] Posiblemente, la razón principal es que la aromaticidad (o la ausencia de ella, o el fenómeno contrario, la antiaromaticidad) es una característica química que determina las estructuras molecular y supramolecular de la materia, que tiene implicaciones en su función y, por lo tanto, se puede usar en el diseño de materiales con propiedades tecnológicas o biológicas interesantes.

El trabajo desarrollado en nuestro grupo intenta establecer una escala universal de aromaticidad basada en la distancia Euclídea entre neuronas en un mapa autoorganizado. La principal característica conceptual del método radica en el hecho de que es capaz de usar una variedad de descriptores de aromaticidad que tienen relaciones no-lineales entre ellos. El método podrá ser mejorado si tenemos posibilidad de incluir otros índices de aromaticidad adicionales, pues cuantos más datos de entrada diferentes y con mayor ortogonalidad entre ellos, más fiable será el resultado. Un inconveniente es que muchos de los posibles índices de aromaticidad son difíciles y costosos (en tiempo) de calcular o son aplicables solo a grupos limitados de compuestos. Si estos problemas se solventasen, el método basado en las redes neuronales sería realmente universal, aplicable a compuestos orgánicos e inorgánicos^[60] estructuralmente muy diferentes.

¿Cuál es la causa de la aromaticidad? Durante casi 50 años, y basándose en la Teoría de Orbitales Moleculares

desarrollada por Hückel a mediados de los años 1930s,^[61] se asumió que la estabilidad de un compuesto aromático era debida a la deslocalización de los electrones π . Sin embargo, a mediados de los años 1980s, Shaik desarrolló una aproximación computacional, basada en la Teoría del Enlace de Valencia, que propone que el esqueleto σ es el responsable de la deslocalización electrónica, mientras que los orbitales π tienden a localizar los electrones.^[62] Este postulado, que está en contra de los conceptos que hemos aprendido durante años, ha sido recientemente confirmado por Pierrefixe y Bickelhaupt a través de un elegante análisis usando Teoría de Orbitales Moleculares.^[63] Es de esperar que se siga investigando el origen de la aromaticidad y que este cambio de paradigma se vea reflejado en los próximos cursos académicos y libros de texto.

Agradecimientos

Parte de esta investigación se ha descrito en la Tesis Doctoral de M. A. y ha sido financiado por el Ministerio de Educación y Ciencia (CTQ2007-64891/BQU). M. A. agradece al MEC por la concesión de una beca FPU y al Centro de Supercomputación de Galicia (CESGA) por el tiempo computacional en el superordenador SVGD.

Referencias

1. A. J. Ihde, *The Development of Modern Chemistry*, Dover Publications, New York, **1984**.
2. A. Stanger, *Chem. Comm.* **2009**, 1939–1947.
3. J. A. Berson, *Chemical Discovery and the Logicians' Program: A Problematic Pairing*, Wiley, Weinheim, **2003**.
4. P. v. R. Schleyer, H. J. Jiao, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 209–218.
5. a) A. I. Boldyrev, L. S. Wang, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3716–3757. b) D. Y. Zubarev, A. I. Boldyrev, *J. Comput. Chem.* **2007**, *28*, 251–268.
6. Z. Chen, A. Hirsch, S. Nagase, W. Thiel and P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15507–15511.
7. M. K. Cyrański, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3773–3811.
8. a) L. Pauling, G. W. Wheland, *J. Chem. Phys.* **1933**, *1*, 362–374. b) I. Fishtik, R. Datta, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 10471–10476. c) Y. R. Mo, P. v. R. Schleyer, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2009–2020.
9. a) P. George, M. Trachtman, C. W. Bock, A. M. Brett, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1976**, 1222–1227. b) C. H. Suresh, N. Koga, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1965–1968. c) C. H. Suresh, N. Koga, *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *419*, 550–556.
10. S. E. Wheeler, K. N. Houk, P. v. R. Schleyer, W. D. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2547–2560.
11. M. K. Cyrański, P. V. Schleyer, T. M. Krygowski, H. J. Jiao, G. Hohlneicher, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1657–1665.
12. P. v. R. Schleyer, F. Pülhofer, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2873–2876.
13. I. Fernandez, G. Frenking, *Faraday Discuss.* **2007**, *135*, 403–421.
14. a) P. Lazzarotti, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 217–223. b) T. Heine, C. Corminboeuf, G. Seifert, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3889–3910.
15. a) P. Lazzarotti, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2000**, *36*, 1–88. b) R. H. Mitchell, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1301–1316.
16. C. S. Wannere, P. v. R. Schleyer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 605–608.
17. C. S. Wannere, C. Corminboeuf, W. D. Allen, H. F. Schaefer, P. v. R. Schleyer, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1457–1460.

18. W. H. Flygare, *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 653–687.
19. a) H. J. Dauben, J. D. Wilson, J. L. Laity, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 811–813. b) H. J. Dauben, J. D. Wilson, J. L. Laity, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1991–1998.
20. a) W. Haberditzl, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 288–298. b) T. G. Schmalz, C. L. Norris, W. H. Flygare, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7961–7967.
21. P. v. R. Schleyer, C. Maerker, A. Dransfeld, H. J. Jiao, N. J. R. van Eikema Hommes, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6317–6318.
22. Z. Chen, C. S. Wannere, C. Corminboeuf, R. Puchta, P. v. R. Schleyer, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3842–3888.
23. M. Alonso, J. Poater, M. Solà, *Struct. Chem.* **2007**, *18*, 773–783.
24. P. v. R. Schleyer, H. J. Jiao, N. J. R. van Eikema Hommes, V. G. Malkin, O. L. Malkina, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12669–12670.
25. C. Corminboeuf, T. Heine, G. Seifert, P. v. R. Schleyer, J. Weber, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 273–276.
26. a) A. Stanger, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 883–893. b) J. O. C. Jimenez-Halla, E. Matito, J. Robles, M. Solà, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4359–4366.
27. a) C. G. Claessens, D. González-Rodríguez, T. Torres, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 835–853. b) T. Kawase, H. Kurata, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 5250–5273.
28. Z. Chen, R. B. King, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3613–3642.
29. C. W. Bird, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1409–1414.
30. a) J. Kruszewski, T. M. Krygowski, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3839–3842. b) T. M. Krygowski, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1993**, *33*, 70–78.
31. T. M. Krygowski, M. K. Cyrański, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1713–1722.
32. T. M. Krygowski, M. K. Cyrański, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 249–255.
33. T. M. Krygowski, B. T. Stepien, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3482–3512.
34. a) T. M. Krygowski, E. Pindelska, M. K. Cyrański, G. Häfelfinger, *Chem. Phys. Lett.* **2002**, *359*, 158–162. b) P. W. Fowler, R. W. A. Havenith, L. W. Jenneskens, A. Soncini, E. Steiner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1628–1630.
35. a) F. De Proft, P. Geerlings, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1451–1464. b) F. D. Proft, P. Geerlings, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 242–248.
36. a) J. Poater, M. Duran, M. Solà, B. Silvi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3911–3947. b) G. Merino, A. Vela, T. Heine, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3812–3841.
37. E. Matito, M. Duran, M. Solà, *J. Chem. Phys.* **2005**, *122*, 014109.
38. M. Mandado, M. J. González-Moa, R. A. Mosquera, *J. Comput. Chem.* **2007**, *28*, 127–136.
39. M. Bühl, A. Hirsch, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1153–1184.
40. a) P. v. R. Schleyer, P. K. Freeman, H. Jiao, B. Goldfuss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 337–340. b) L. Nyulászai, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6872–6875.
41. a) A. R. Katritzky, P. Barczynski, G. Musumarra, D. Pisano, M. Szafran, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7–15. b) A. R. Katritzky, M. Karelson, S. Sild, T. M. Krygowski, K. Jug, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5228–5231.
42. a) A. R. Katritzky, K. Jug, D. C. Oniciu, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1421–1449. b) A. T. Balaban, D. C. Oniciu, A. R. Katritzky, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777–2812.
43. a) T. M. Krygowski, A. Ciesielski, C. W. Bird, A. Kotschy, *J. Chem. Inf. Model.* **1995**, *35*, 203–210. b) I. Alkorta, J. Elguero, *New J. Chem.* **1999**, *23*, 951–954. c) N. Sadlej-Sosnowska, *J. Phys. Org. Chem.* **2004**, *17*, 303–311. d) J. Poater, I. García-Cruz, F. Illas, M. Solà, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 314–318. e) J. I. Aihara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 241–247.
44. M. K. Cyrański, T. M. Krygowski, A. R. Katritzky, P. v. R. Schleyer, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1333–1338.
45. F. Feixas, E. Matito, J. Poater, M. Sola, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 4513–4521.
46. S. Haykin, *Neural Networks. A Comprehensive Foundation*, 2nd ed., Prentice-Hall, New Jersey, **1999**.
47. a) J. Zupan, J. Gasteiger, *Neural Networks for Chemists. An Introduction*, Wiley-VCH, Weinheim, **1993**. b) J. Zupan, J. Gasteiger, *Neural Networks in Chemistry and Drug Design*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
48. T. Kohonen, *Self-Organizing Maps*, 3rd ed., Springer, Berlin, **2001**.
49. M. Alonso, B. Herradón, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3913–3923.
50. M. Alonso, B. Herradón, *J. Comp. Chem.* **2010**, *31*, 917–928.
51. M. Alonso, Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid, 2008.
52. A. Stanger, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2745–2751.
53. R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1973**, 393–398.
54. J. S. Sammon, *IEEE Trans. Computers* **1969**, *C-18*, 401–409.
55. F. Feixas, E. Matito, J. Poater, M. Solà, *J. Comput. Chem.* **2008**, *29*, 1543–1554.
56. M. Alonso, B. Herradón, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 1305–1317.
57. M. Alonso, N. Martín, B. Herradón, *Symmetry* **2010**, en revisión.
58. Un manuscrito describiendo el desarrollo de la Teoría Estructural de la Química Orgánica está en preparación (B. Herradón y M. Alonso).
59. a) C. Garau, A. Frontera, D. Quiñonero, P. Ballester, A. Costa, P. Deyà, *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *392*, 85–89. b) P. Sanz, O. Mo, M. Yañez, *J. Mol. Struct. Theochem* **2005**, *730*, 217–220. c) J. M. Mercero, E. Formoso, J. M. Matxain, L. A. Eriksson, J. M. Ugalde, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4495–4502. d) I. Alkorta, F. Blanco, J. Elguero, *J. Mol. Struct. Theochem* **2008**, *851*, 75–83. e) J. Rodríguez-Otero, E. M. Cabaleiro-Lago, A. Pena-Gallego, *Chem. Phys. Lett.* **2008**, *452*, 49–53. f) I. Fernández, F. M. Bickelhaupt, F. P. Cossio, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13022–13032. g) M. Mandado, R. A. Mosquera, *Chem. Phys. Lett.* **2009**, *470*, 140–146. h) E. Matito, M. Solà, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 647–665. i) J. I. Wu, F. P. Pulhofer, P. v. R. Schleyer, R. Puchta, B. Kiran, M. Mauksch, N. Hommes, I. Alkorta, J. Elguero, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 6789–6794.
60. A. C. Tsipis, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 8244–8261.
61. P. J. Garrat, *Aromaticidad*, Editorial Alhambra, Madrid, **1974**.
62. S. S. Shaik, A. Shurki, D. Danovich, P. C. Hiberty, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1501–1529.
63. S. C. A. H. Pierrefixe, F. M. Bickelhaupt, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6321–6328.