

ENSAYO



J. Elguero Bertolini

Instituto de Química Médica (CSIC)
C-e: iqmbe17@iqm.csic.es

Recibido: 23/06/2021

Aceptado: 24/06/2021

ORCID: 0000-0002-9213-6858

Algunas reflexiones sobre el futuro de la química computacional

José Elguero

Hace unos días, durante la reunión virtual del Grupo de Química y Computación de la RSEQ, pronuncié una charla titulada «Cara y cruz de la química computacional»; al final de ella, Fernando Cossío, más por amistad que por otra cosa, sugirió que se podría publicar en Anales si los censores lo consideran oportuno. Es evidente que no se trata de poner una tras otra las imágenes acompañadas de unos pequeños textos, así que esto es un intento de metaconferencia.

Para empezar y contrariamente a otras disciplinas de la química con nombres bien definidos reflejados en sus principales revistas, como es el caso, por ejemplo, de la química orgánica (*J. Org. Chem.*, *Eur. J. Org. Chem.*, *Org. Lett.*, *Org. Biomol. Chem.*, *Beilstein J. Org. Chem.*) o la inorgánica (*Inorg. Chem.*, *Inorg. Chim. Acta*, *Eur. J. Inorg. Chem.*) esta rama de la química tiene tres nombres: química computacional (*J. Comput. Chem.*), química teórica (*Theor. Chem. Acc.*) y química cuántica (*Int. J. Quantum. Chem.*), que se usan indistintamente, al menos cuando uno elige donde publicar, pero que son diferentes (¿qué tiene de cuántica la dinámica molecular en sí misma o parte del premio Nobel a Martin Karplus aparte del uso de parámetros para los campos de fuerza basados en cálculos cuánticos?). Incluso los hay híbridos (*Comput. Theor. Chem.*, *J. Chem. Theor. Comput.*) lo cual demuestra que son términos diferentes: cuántica es el más pequeño y definido, teórica es mayor y casi se confunde con el siguiente (¿cómo hacer teoría sin un ordenador?) y computacional es el mayor (Figura 1). Así que el nombre del Grupo está bien elegido.

La conferencia empezaba con un poco de historia, como no podría ser de otra manera dada la edad del conferenciante. Recordaba que en los veinte años que

trabajé en Montpellier no hubo ningún químico teórico ni en la Universidad, ni en la Escuela Superior de Ingenieros Químicos, ni en el CNRS, problema que no se resolvió hasta la llegada de Odile Eisenstein en 1996.

En el curso de mi tesis (1961) se planteó el problema de la tautomería anular de los pirazoles (en rojo), problema que pronto se extendió a todos los azoles (Figura 2), dando lugar a una publicación de 1969 (Figura 3).

En el célebre libro de 1939, *The Nature of the Chemical Bond*,^[1] Linus Pauling ya discute la tautomería de los pirazoles que, con los imidazoles y los bencimidazoles, pertenecen al grupo de la tautomería degenerada o autótropa (ambos tautómeros son idénticos salvo si llevan un sustituyente en la posición adecuada; en el caso de Pauling, el 3(5)-metil-1*H*-pirazol).

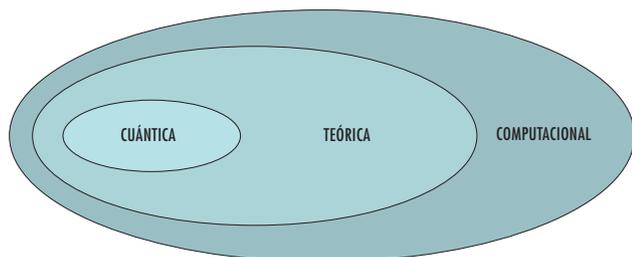


Figura 1. Los tres nombres de unas disciplinas relacionadas.

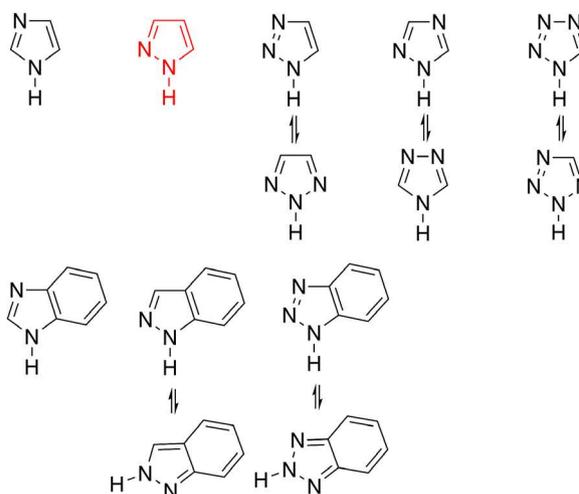


Figura 2. Los cinco azoles y los tres benzazoles.

Tetrahedron Letters No. 6 pp. 495-498, 1969. Pergamon Press. Printed in Great Britain.

RECHERCHES DANS LA SERIE DES AZOLES.

XLIII. ETUDE PAR RMN DE LA TAUTOMERIE DES AZOLES.

M. L. Roumestant, P. Viallefont, J. Elguero et R. Jacquier

(Service Chimie PC 1, Faculté des Sciences, Place Eugène Bataillon, 34-Montpellier)

avec la collaboration technique d'E. Arnal (E.N.S.C., 8, rue de l'Ecole Normale, Montpellier).

(Received in France 28 December 1968; received in UK for publication 2 January 1969)

Les pyrazoles, imidazoles, triazoles-1,2,3 et -1,2,4 et tétrazoles non substitués à l'azote présentent en RMN des signaux moyens dûs à un échange très rapide du proton entre les différents atomes d'azote. Ceci est vrai pour la plupart des solvants, même à basse température (*).

Figura 3. La publicación, ¡en francés! de *Tetrahedron Letters*.

La comprensión de la tautomería anular de los azoles no se podía alcanzar sin cálculos teóricos o, mejor dicho, las explicaciones cualitativas existentes en la literatura dejaban mucho que desear. A mi director de tesis, Robert Jacquier, se le ocurrió contactar con uno de los mejores teóricos franceses, André Julg, que era profesor en la Universidad de Marsella, ciudad situada a 170 km de Montpellier.

André Julg salía de la École Normale Supérieure de Paris, un centro con enorme prestigio (13 premios Nobel, 10 medallas Field), a mi entender irrepetible. Fue alumno de Louis de Broglie y mantuvo relaciones con Paul Dirac durante su tesis dirigida por Gaston Berthier a su vez alumno del matrimonio Pullman, Bernard y Alberte. Julg introdujo el método LCAO-SCF y lo aplicó con éxito a los hidrocarburos aromáticos no clásicos, pentaleno, fulveno y azuleno. Explorando sistemas aromáticos originales pasó del benceno al furano (clasificado como aromático por Robinson en 1925). Del furano al pirrol solo hay un paso y del pirrol al pirazol solo otro más.

Cuando Jacquier contactó con Julg este le indicó que la persona adecuada era Louis Pujol con quien había publicado el trabajo del furano.^[2] Así es que fui a Marsella a ver

a Pujol, del que luego comentaré algo. Este investigador, junto con su alumno Michel Roche, publicó entre 1969 y 1971 tres trabajos que fueron esenciales para nuestra comprensión de la tautomería de los azoles (Figura 4).

Unas palabras sobre Louis Pujol. Tuvo dos prestigiosos alumnos: Guy Pouzard (fallecido en 2020 fue Rector de la Universidad de Aix-Marsella) y Paul Tordo. Un día de 1959, André Julg paseaba por las colinas que rodean Marsella del otro lado del mar. Allí encontró a un pastorcillo con sus ovejas. Se dio cuenta de que, a pesar de no saber leer ni escribir, poseía una viva inteligencia. Así es que convenció a sus padres para que lo dejaran ir al colegio y que él se haría cargo de todos los gastos. El resultado fue espectacular. Pastor analfabeto a los 14 años, doctor en ciencias a los 21 (Tesis, Marsella, 1966). Un día abandonó la investigación porque, me dijo, no iba a alcanzar las metas que se había propuesto. Un exceso de autocrítica puede ser fatal.

Se cuenta de que Napoleón decía que sus soldados llevaban un bastón de mariscal en sus mochilas; los estudiantes de tesis deben llevar un premio Nobel en sus ordenadores. Si no, qué sentido tiene iniciar una carrera de científico. Pero si al cabo de algunos años después de acabar la tesis, digamos diez, ven que no van a alcanzar el premio Nobel, eso no les debe desanimar: ¡aún queda mucho sitio!

Yo, que desde entonces he conocido a tanta gente (he publicado con más de 2.000 coautores diferentes), no he vuelto a conocer a alguien como Louis.

Después de Louis he colaborado con muchos químicos teóricos, que inicialmente han tenido la generosidad de interesarse por nuestros problemas y posteriormente de establecer una colaboración duradera. He aquí algunos de ellos (las cifras no se deben sumar porque en muchos trabajos coinciden algunos). He puesto a Joan Bertrán el último para llamar la atención del respeto que le tengo.

Paso ahora a señalar las cruces y las caras de la química teórica (QT). Primero las cruces.

Demasiado barata. Puede parecer una broma, pero no lo es. He oído decir que cuanto más bajo es el PIB de un país mayor es la proporción de química teórica con relación a las químicas experimentales. Muy aproximadamente en España los proyectos de investigación de tres años son fi-

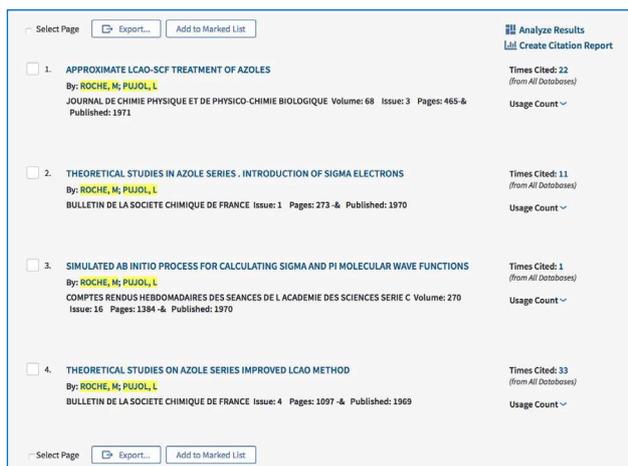


Figura 4. Los cuatro trabajos de Roche y Pujol.

Tabla 1. Investigadores(as) con los que he colaborado (n.º: número de publicaciones)

| Investigador(a), país | n.º | Investigador(a), país | n.º |
|---------------------------------------|-----|----------------------------------|-----|
| Ibon Alkorta, España | 707 | Michel Sana [†] | 4 |
| Janet del Bene, EE. UU. | 138 | Manuel Alcamí, España | 4 |
| Manuel Yáñez, España | 109 | Georges Leroy [†] | 4 |
| Otilia Mó, España | 109 | Daniel Liotard, Francia | 4 |
| Isabel Rozas, Irlanda | 63 | Markku R. Sundberg, Finlandia | 4 |
| Goar Sánchez-Sanz, Irlanda | 63 | Marina Sánchez, Argentina | 4 |
| Javier Catalán, España | 54 | Gustavo A. Aucar, Argentina | 3 |
| Fernando Blanco, España | 49 | Alain Dargelos, Francia | 3 |
| Cristina Trujillo, Irlanda | 39 | Jacques Teyssyre, Francia | 3 |
| M. M. Montero-Campillo, España | 33 | Leticia González, Austria | 3 |
| José Luis García de Paz [†] | 26 | Francisco Tomás, España | 3 |
| Marta Marín-Luna, España | 21 | Gonzalo Jiménez Osés, España | 2 |
| Rafael Notario, España | 15 | Obis Castaño, España | 2 |
| Krystof Zborowski, Polonia | 15 | Max Chaillet, Francia | 2 |
| Luis-Miguel Azofra | 15 | Zvonimir B. Maksic [†] | 2 |
| Oscar Picazo, España | 12 | Mirjana Eckert-Maksic, Croacia | 2 |
| Patricio F. Provasi, Argentina | 11 | Jordi Poater, España | 2 |
| Josep M. Oliva-Enrich, España | 9 | Miquel Solà, España | 2 |
| Oriana Brea, España | 9 | Vladimir I. Minkin, Rusia | 2 |
| Marta Ferraro, Argentina | 8 | José Antonio Dobado, España | 1 |
| Jean Arriau, Francia | 8 | Leo Radom, Australia | 1 |
| Carlos Jaime, España | 8 | Paul von Ragué Schleyer, EE. UU. | 1 |
| Rodney J. Bartlett, EE. UU. | 7 | Judith I. Wu, EE. UU. | 1 |
| Ajit F. Perera, EE. UU. | 7 | Michel Rajzman, Francia | 1 |
| Minh Tho Nguyen, Bélgica | 7 | Guy Pouzard [†] | 1 |
| Pablo Sanz, España | 7 | Henri Sauvaitre, Francia | 1 |
| Inés Corral, España | 6 | Santiago Olivella, España | 1 |
| Federico Gago, España | 6 | Mariona Sodupe, España | 1 |
| Stephan P. Sauer, Dinamarca | 5 | Fernando Cossio, España | 1 |
| José Ignacio G. Laureiro [†] | 5 | Ángel Martín Pendás, España | 1 |
| M'hammed Essefar, Marruecos | 5 | Jesús M. Ugalde, España | 1 |
| M. El Mouhtadi, Marruecos | 5 | Joan Bertrán, España | 1 |

nanciados por persona con 100.000 € en el ámbito de la biomedicina, con 40.000 € en química orgánica y con 20.000 € en química teórica.

La frugalidad de la QT ha llevado a muchos países, modestos científicamente, a tener una actividad en química teórica, medida en publicaciones, considerable. Algunas son repeticiones de trabajos anteriores calculados a mejor nivel. En todo caso, no es bueno para la imagen de la disciplina.

Obliteración. Un trabajo teórico, cuando es repetido a nivel superior, deja de ser citado. Ya nadie cita los trabajos de Pujol. Los azoles han sido calculados muchas veces, cada vez a nivel más elevado. Para ser citados no basta ser los primeros ni que cualitativamente los resultados sean correctos. Hay que aportar algo más, aunque no sea muy original: efectos de disolvente específicos, estados excitados, nuevas metodologías... A continuación, algunos datos relevantes:

Tabla 2. Desaparición paulatina de la citabilidad de la publicación teórica original sobre los azoles.

| Año | Nivel de teoría | Comentarios |
|------|----------------------|------------------|
| 1970 | LCAO-SCF | Roche & Pujol |
| 1984 | INDO, STO-3G | Citan a Pujol |
| 1986 | 6-31G*/6-31G | No citan a Pujol |
| 1998 | 6-31G* | No citan a Pujol |
| 2006 | MP2/6-311++G(d,p) | No citan a Pujol |
| 2010 | M06-2X/6-311++G(d,p) | No citan a Pujol |
| 2013 | MP2/6-311++G(d,p) | No citan a Pujol |
| 2020 | DZVP-MOLOPT-SR-GTH | No citan a Pujol |

Quitando la publicación de 1984, que es nuestra,^[3] muchos trabajos han estudiado el mismo problema olvidando que fueron Pujol y Roche los primeros en investigarlo.

Ahora una característica de la QT que es en parte cara y en parte cruz.

El peligro de la predicción. A los sintéticos no les gustará hacer la química que los teóricos hayan predicho. Hoy día ya es frecuente que no citen, como trabajo previo, una predicción teórica. Imagínense que Castells y Serratos, en vez de estudiar y publicar el C₆₀H₆₀ (el perhidrofullereno) en 1983, hubiesen dicho que el C₆₀ debía ser estable y (con la ayuda de Santiago Olivella, por ejemplo) hubiesen calculado sus espectros que, probablemente, hubiesen coincidido con los medidos por Kroto, Curl y Smalley en 1985, lo que les valió el premio Nobel en 1996 (Figura 5).

No es lo mismo encontrar una cosa buceando en lo desconocido que sintetizar una cosa predicha *ab initio* para verificar si se cumplen las predicciones. Como ha escrito el gran Aleksander Isaakovich Kitaigorodskii «**A first-rate theory predicts; a second-rate theory forbids and a third-rate theory explains after the facts.**».^[5]

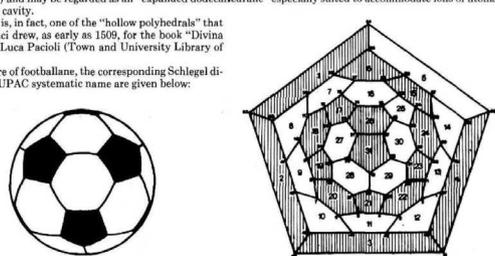
Goal!
An Exercise in IUPAC Nomenclature

The power and the usefulness of the method recently described in THIS JOURNAL (52, 126 (1982)) to assign correct IUPAC systematic names to polyhedrals has been tested once again taking as the target molecule a highly interesting polyhedrane, the trivial name of which could be *footballane* or, alternatively, *soccerane*.

Footballane is a dodecahedrane, C₆₀H₆₀, with 90 carbon-carbon bonds and 32 faces (12 regular pentagons + 20 regular hexagons) and may be regarded as an "expanded dodecahedrane" especially suited to accommodate ions or atoms inside of its huge cavity.

Footballane is, in fact, one of the "hollow polyhedrals" that Leonardo da Vinci drew, as early as 1509, for the book "Divina proportione" by Luca Pacioli (Town and University Library of Geneva).

The structure of footballane, the corresponding Schlegel diagram, and the IUPAC systematic name are given below:



Hentriacontacyclo[29,29,0,0,2,47,0,2,45,0,4,29,0,5,27,0,6,44,0,7,47,0,6,28,0,8,24,0,16,4,1,0,11,39,0,12,23,0,13,27,0,14,27,0,15,23,0,16,23,0,17,21,0,18,31,0,19,29,0,20,25,0,22,22,0,24,26,0,26,26,0,28,28,0,29,22,0,30,22,0,31,22,0,32,22,0,33,22,0,34,22,0,35,22,0,36,22,0,37,22,0,38,22,0,39,22,0,40,22,0,41,22,0,42,22,0,43,22,0,44,22,0,45,22,0,46,22,0,47,22,0,48,22,0,49,22,0,50,22,0,51,22,0,52,22,0,53,22,0,54,22,0,55,22,0,56,22,0,57,22,0,58,22,0,59,22,0,60,22]hexacostane

Since the synthesis of dodecahedrane has been recently accomplished by Paquette and his coworkers at Ohio State University (*J. Amer. Chem. Soc.*, 104, 4503 (1982)), the synthesis of footballane appears as the next "goal." Good luck!

Josep Castells and Felix Serratos
University of Barcelona
Barcelona-28, Spain

Figura 5. La publicación de Castells y Serratos sobre el C₆₀H₆₀.^[4]

A esta definición hay que añadir una dimensión más: la dificultad intrínseca del problema (Figura 6). Cuanto más complejo es el problema más tarde llegarán las teorías que predicen.

Finalmente, paso a comentar la que, en mi opinión, es la cara más interesante en favor de la química teórico-computacional. Es un razonamiento un tanto largo, pero les invito a que lo recorran conmigo a través de una serie de preguntas y respuestas.

La química computacional y el final de la ciencia. Vamos a empezar preguntándonos cuántas moléculas sintetizarán los humanos antes de extinguirse. Los números no hay que tomárselos demasiado en serio. Son como los relativos a la conocida pregunta de si hay en el universo otras civilizaciones inteligentes. Son tantas las aproximaciones que cuando se multiplican el resultado es totalmente incierto. Multiplicar un número gigantesco por uno infinitesimal da cualquier resultado. La famosa ecuación de Drake^[6] da, o bien menos de una, o bien un millón de civilizaciones inteligentes.

Primera pregunta: ¿cuánto tiempo falta para que se extingan los humanos?

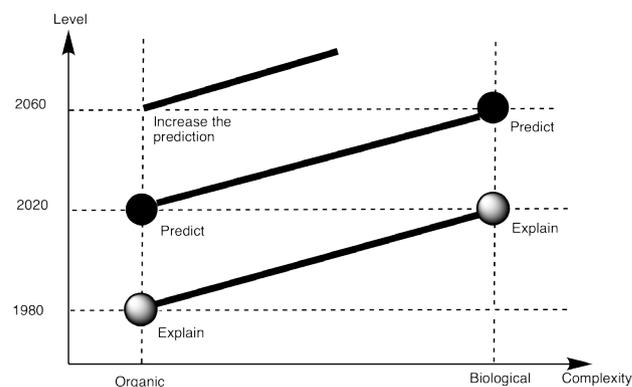


Figura 6. La complejidad del problema influye en el carácter predictivo de una teoría.

Respuesta: el sol se convertirá en una gigante roja en 5.000 millones de años, es decir, $5 \cdot 10^3 \cdot 10^6 = 5 \cdot 10^9$ años. Como un año tiene $3.2 \cdot 10^7$ segundos $\approx 2 \cdot 10^7$ segundos, el Sol se convertirá en una gigante roja en aproximadamente 10^{17} segundos.

Segunda pregunta: ¿cuánto tiempo falta para que se desaparezca el Universo?

Respuesta: entre 10^{14} y 10^{32} años. Es decir, según el razonamiento anterior, entre 10^{21} y 10^{39} segundos.

Tercera pregunta: ¿cuántas moléculas hay ahora?

Respuesta: ahora hay algo menos de 200 millones = $2 \cdot 10^8$.

Cuarta pregunta (múltiple): ¿Cuántas moléculas podrán sintetizar los humanos? ¿A qué velocidad las pueden preparar?

Respuesta: supongamos, como hipótesis atrevida, que todos los humanos pueden sintetizar unas 10^3 moléculas por segundo. En ese caso, podemos combinar los siguientes cálculos:

- El Sol engulle a la Tierra (s) x moléculas s^{-1} = 10^{20} moléculas
- El Universo se extingue (s) x moléculas s^{-1} = entre 10^{24} y 10^{42} moléculas, en promedio 10^{41} .

Por tanto, entre cuando ya no queden humanos y cuando ya no quede nada (sopa isotropa) se habrán preparado entre 10^{20} y 10^{41} moléculas.

Quinta pregunta (múltiple): ¿cuántas moléculas quedarán por descubrir? ¿Hay un número finito o infinito de moléculas posibles? ¿Es el infinito únicamente un concepto matemático?

Respuesta: Se han sintetizado moléculas enormes tales como el genoma de una bacteria con unos 600.000 pares de bases (enlaces P-O). También se ha secuenciado una molécula de $2,3 \cdot 10^6$ bases. La cuestión de si *hay un número finito o infinito de moléculas posibles* tiene una respuesta trivial: dado que el número de partículas elementales es finito (unas 10^{80}) no se pueden preparar un número infinito de moléculas. En una publicación de 2006 nosotros razonamos así.^[7] Copio la introducción:

A simple comparison between a $C_n H_{2n+2}$ alkane and its superior homologue $C_{(n+1)} H_{2(n+1)+2}$ allows to reach the following conclusions: the stability of, for instance, the central C-C bond cannot be identical for both molecules because only identical molecules have identical properties. It can increase monotonously, even by a minute amount, but this can be excluded *a priori* because it will lead to the absurd situation of an infinitely stable C-C bond. It can decrease and with a number n sufficiently big, the bond would be no longer stable and the unquestioned paradigm would prove wrong. The possibility of an alternation, say even/odd, so common in chemistry has no consequences for the problem since it corresponds to compare $C_n H_{2n+2}$ with $C_{(n+2)} H_{2(n+2)+2}$.

En última instancia este razonamiento es una falacia, pues queda una tercera posibilidad que es la conclusión

a la que llegamos y que recuerda la paradoja de Zenón de Aquiles y la tortuga: «cuando el número de carbonos aumenta, la energía de disociación del enlace CC central tiende asintóticamente a un valor constante» (es fácil de comprender: el enlace CC central de un alcano de un millón de átomos de carbono no se va a ver modificado por añadir un CH_3 al final de la cadena). Llamémoslo oscilación amortiguada.

Por tanto, como conclusión podemos afirmar: «hay un número infinito de moléculas teóricamente posibles, cuya síntesis efectiva solo está limitada por la cantidad de materia disponible».

Antes de concluir esta parte, vale la pena recordar los trabajos del químico suizo Jean-Louis Reymond (Universidad de Berna).^[8] Este autor se ha preguntado cómo están distribuidas las moléculas (limitadas a 17 átomos de C, N, O, S y los halógenos) en el espacio de muchas dimensiones que las caracterizan. Con ese «minúsculo» subconjunto, ha generado $2 \cdot 10^{11}$ moléculas (200 billones americanos). Un análisis en componentes principales para reducirlas a dos dimensiones muestra la distribución muy desigual de las moléculas, agrupadas en «clusters» y con enormes zonas vacías que reflejan más la historia de la química que una exploración racional.

Recordemos que el número de moléculas que podemos preparar antes de desaparecer está comprendido entre 10^{20} y 10^{42} , números gigantescos si se comparan con las conocidas (10^8) y con las del conjunto de Reymond (10^{11}).

Un hidrocarburo de talla relativamente modesta, $C_{167}H_{336}$ tiene más de 10^{80} isómeros. Relativamente modesta porque se han sintetizado el $C_{384}H_{770}$ (lineal) y el $C_{288}H_{576}$ (anillo). Con 15 hexágonos se pueden construir 74.107.910 bencenos condensados. Cuesta imaginarse las consecuencias de la explosión combinatoria.

Contar isómeros no es tarea de químicos teóricos sino de matemáticos o de químicos matemáticos, que tienen en *Match* una de sus principales revistas. El gran referente en este campo es George Pólya, un matemático húngaro,^[9] aunque contribuciones muy importantes son debidas a Alexandru T. Balaban.^[10]

En este escenario tan general, podemos concluir que es tarea de los químicos teóricos predecir las propiedades de las moléculas desconocidas, de tal manera que se sinteticen aquellas que tengan las propiedades deseadas, de modo que el factor limitante no será la capacidad de síntesis (mil por segundo) sino la capacidad de cálculo (¿millones por segundo?).

Como ya hemos comentado en la Figura 6 la capacidad de predicción es extremadamente variable. Pero tenemos millones de años por delante, salvo, claro, que cometamos un terrible error.

Lo que les pido no es nada fuera de lugar. Llevamos mucho tiempo haciendo predicciones, por ejemplo, usando modelos extratermodinámicos (Hammett, Taft, Kamlet, Aboud, Elguero...)^[11] que son a la química cuántica lo que el Calendario Zaragozano es al superordenador Cirrus de la AEMET (Figura 7).

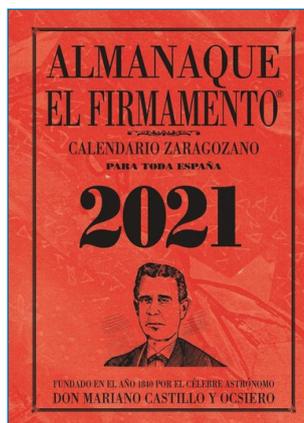


Figura 7. Dos maneras de predecir el tiempo.

Aquí vale recordar la frase de Manfred Eigen (NP, 1967): «A theory has only the alternative of being right or wrong. A model has a third possibility: it may be right, but irrelevant».^[12]

Para concluir, y medio en broma (de ahí el Moisés de Miguel Ángel), propongo diez mandamientos, voluntariamente incompletos para que cada uno los rellene según sus convicciones:

1. Darás preferencia a los trabajos metodológicos.
2. Tratarás de incorporarte a los colectivos que generan software.
3. Ayudarás a los químicos experimentales a que formulen sus preguntas correctamente.
4. Evitarás caer en la facilidad.
5. No confundirás trabajar mucho con pensar mucho.
6. Leerás las publicaciones de los mejores autores evitando caer en su imitación.
7. Evitarás estar ultra-especializado, ya que la ciencia se genera en las interfaces.
8.
9.
10.

Agradecimientos

A todos los miembros del Grupo de Química y Computación y en particular a su Presidente Ignacio Tuñón, a su Secretario Gonzalo Jiménez Osés y a su Tesorera Inés Corral por su amabilidad y apoyo. A Fernando Cossío por haber transformado un texto preliminar en algo correcto, se ve que saber euskera ayuda a escribir buen español.

Bibliografía

- [1] L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals*, Cornell University Press, 1939.
- [2] L. Pujol y A. Julg, *Theor. Chim. Acta*, **1964**, 2, 125-133.
- [3] J. Catalán, J. L. G. de Paz y J. Elguero, *Chem. Scripta*, **1984**, 24, 84-91.
- [4] J. Castells y F. Serratosa, *J. Chem. Educ.*, **1983**, 60, 941.
- [5] Para la vida de A. I. Kitaigorodskii ver I. Hargittai, *Buried Glory, Portraits of Soviet Scientists*, Oxford University Press, Oxford, 2013.
- [6] Ecuación debida a F. Drake, Instituto SETI.
- [7] I. Alkorta y J. Elguero, *Chem. Phys. Lett.*, **2006**, 425, 221-224.
- [8] J.-L. Reymond, *Acc. Chem. Res.*, **2015**, 48, 722-730.
- [9] G. Pólya y R. C. Reed, *Combinatorial Enumeration of Groups, Graphs, and Chemical Compounds*, Springer-Verlag, Nueva York, 1987.
- [10] A. T. Balaban, J. W. Kennedy y L. V. Quintas, *J. Chem. Educ.*, **1988**, 65, 304-313.
- [11] L. P. Hammett, *Physical Organic Chemistry*, McGraw-Hill, Nueva York, 1970.
- [12] M. Eigen en J. Mehra, *The Physicist's Conception of Nature*, Reidel, Dordrech, 1973.