

49
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**“ESTUDIO TEORICO DE INDORRENATO
Y SUS DERIVADOS. RELACIONES
ESTRUCTURA-ACTIVIDAD”.**



**EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LICENCIADO EN INGENIERIA QUIMICA
P R E S E N T A :
C. LUIS ROBERTO LARRALDE CASTREJON

MEXICO, D. F.:

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1989



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

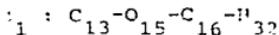
DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

R E S U M E N .	(PAG.)
I.) INTRODUCCION	1
II.) ANTECEDENTES	3
II.1.) Análisis Cuantitativo de las Relaciones Estructura - Actividad	"
II.1.1.) Introducción	"
II.1.2.) Metodología	7
II.2.) Métodos Teóricos del Análisis Conformacional	13
II.2.1.) Introducción	"
II.2.2.) Métodos ab initio	14
II.2.3.) Métodos Semiempíricos	17
II.2.4.) Métodos de Mecánica Molecular	19
II.3.) Actividad Hipotensora de Indorrenato y sus derivados	20
III.) METODO DE CALCULO	23
III.1.) Método Semiempírico MNDO	"
III.1.1.) Generalidades	"
III.1.2.) Aproximaciones Básicas	33
III.1.3.) Comparación de MNDO con MINDO/3	36
III.2.) Método MMP2	38
IV.) RESULTADOS Y DISCUSION	45
IV.1.) Indorrenato (Análogo II. 1)	46
IV.1.1.) Geometría Molecular	"
IV.1.2.) Barreras Energéticas de Inversión y Rotación	54
IV.1.2.1.) Variación del ángulo Diedro	"



	(PAG.)
IV.1.2.2.) Variación del ángulo Diedro	57
$\phi_2 : C_{10} - C_{13} - O_{15} - C_{16}$	
IV.1.2.3.) Variación del ángulo Diedro	59
$\phi_3 : C_9 - C_{10} - C_{13} - O_{15}$	
IV.1.2.4.) Variación del ángulo Diedro	61
$\phi_4 : C_9 - C_{10} - C_{11} - N_{12}$	
IV.1.2.5.) Variación del ángulo Diedro	64
$\phi_5 : C_8 - C_9 - C_{10} - C_{11}$	
IV.1.2.6.) Análisis entre conformaciones de Indorrenato	66
IV.1.3.) Estructura Electrónica y Propiedades Físicoquímicas	70
IV.2.) Análogos de Indorrenato	73
IV.2.1.) Análogo N.2 $R_1 = OCH_3, R_6 = R_7 = CH_3$	75
IV.2.2.) Análogo N.3 $R_1 = OCH_3, R_4 = CH_3$	76
IV.2.3.) Análogo N.4 $R_1 = OCH_3, R_4 = R_5 = CH_3$	77
IV.2.4.) Análogo N.5 $R_1 = H$	78
IV.2.5.) Análogo N.6 $R_1 = H, R_2 = Cl$	79
IV.2.6.) Análogo N.7 $R_1 = H, R_3 = Cl$	80
IV.2.7.) Análogo N.8 $R_1 = Cl$	81
IV.2.8.) Análogo N.9 $R_1 = F$	82
IV.2.9.) Análogo N.10 $R_2 = OH$	83
IV.3.) Indorrenato y sus análogos	84
V.) CONCLUSIONES	88

VI. FIGURAS Y TABLAS

		PAGINA
FIGURA	I	10
FIGURA	II	45
FIGURA	III	48
FIGURA	IV	50
FIGURA	V	53
FIGURA	VI	54
FIGURA	VII	56
FIGURA	VIII	58
FIGURA	IX	60
FIGURA	X	62
FIGURA	XI	65
FIGURA	XII	67
FIGURA	XIII	71
FIGURA	XIV	74
FIGURA	XV	75
FIGURA	XVI	76
FIGURA	XVII	77
FIGURA	XVIII	78
FIGURA	XIX	79
FIGURA	XX	80
FIGURA	XXI	81
FIGURA	XXII	82
FIGURA	XXIII	83

		PAGINA
TABLA	I	22
TABLA	II	46
TABLA	III	47
TABLA	IV	51
TABLA	V	52
TABLA	VI	68
TABLA	VII	70
TABLA	VIII	72
TABLA	IX	86

		PAGINA
GRAFICA	1	90
GRAFICA	2	91
GRAFICA	3	92
GRAFICA	4	93

VII.) BIBLIOGRAFIA.		94
---------------------	--	----

RESUMEN

En el presente trabajo se estudiarán diez compuestos que poseen una actividad biológica, el más próspero de estos diez es el Indorrenato. Estos compuestos disminuyen la presión arterial en mayor o menor grado, ahora, utilizando el análisis conformacional teórico explico su grado de actividad. Primeramente se parte de una estructura molecular homóloga a Indorrenato, de ésta estructura se deben conocer todas sus propiedades moleculares (Rayos X, M.Orbital.). Así, con métodos mecánico-cuánticos se llega a la estructura de Indorrenato.

Esto se realiza debido a que se desconocen datos moleculares sobre los compuestos a estudiar. A continuación se procede a "relajar" esta estructura para llegar a una conformación de menor energía. Después se obtienen las estructuras de los otros nueve análogos. Con esto obtenemos las propiedades fisicoquímicas y se busca la mejor relación entre una de estas propiedades y la actividad biológica de cada uno de los fármacos. La relación que se busca es del tipo $y = mx + b$, la de una línea recta.

La propiedad fisicoquímica que mejor cumple esta relación es el coeficiente de partición (P) que esta muy relacionado a la liposolubilidad de los fármacos. Este factor es importantísimo para que los fármacos atraviesen la barrera hematoencefálica y cumplan su función.

Por tanto se encuentran los compuestos que cumplen con la relación estructura--actividad, qué características tienen en común y explicar así el porqué de su mayor o menor actividad biológica.

I.) INTRODUCCION

La Química Teórica ha evolucionado rápidamente, a tal grado - que ha postulado numerosos modelos teóricos importantísimos dentro del ámbito molecular. Uno de ellos es el Análisis Conformacional Teórico, que desarrolla principios para conocer la estructura y es tereoquímica de una molécula dada. Con dicho conocimiento y con - la ayuda de la Química Medicinal se pueden conocer las caracterís- ticas responsables de la actividad biológica de una molécula y co- mo consecuencia, predecir si una determinada molécula es óptima pa- ra el uso que se le pretende dar.

El Análisis Conformacional Teórico es un estudio que puede -- resultar complejo y tardado, pero gracias al desarrollo de los sis temas computacionales dicho estudio resulta hoy en día relativamen- te sencillo y fácil de realizar; de esta forma se amplían las posi bilidades de su utilización.

Por otra parte, la química teórica brinda apoyo a otras cien-- cias, en particular a la farmacología molecular, la cual busca co- nocer los factores de los cuales depende que una cierta molécula - posea o no una determinada actividad biológica. Así, en los últi- mos años muchas investigaciones en química farmacéutica han dirigi- do sus esfuerzos a encontrar la relación entre la estructura quími- ca y la actividad biológica de una serie de moléculas; lo que a su vez permita profundizar en el conocimiento de por qué, dónde y cómo actúa un fármaco, y qué factores estereoquímicos afectan la activi dad biológica del mismo. Todo esto ha sido posible gracias al in- terés que han mostrado los investigadores de todo el mundo en hacer disponibles sus modelos teóricos computarizados.

En este trabajo se presenta el análisis conformacional teórico y cálculo de la estructura electrónica de una serie de compuestos análogos del Triptofano, en la cual se encuentra el compuesto denominado Indorrenato, que a nivel experimental ha mostrado ser un buen agente hipotensor.

El objetivo del presente trabajo es encontrar la relación entre la estructura química y la actividad biológica en la serie de compuestos precitada; además, seleccionar y determinar las variables que tienen más influencia en dicha relación. Para tal efecto se utilizará el método semiempírico de orbitales moleculares MNDO 106 (Modified Neglect of Diatomic Overlap), así como el método de mecánica molecular denominado MMP2¹⁰⁸ (Molecular Mechanics 2).

II.) ANTECEDENTES

II.1.) Análisis Cuantitativo de las Relaciones Estructura-Actividad - (ACUARESA).

Nota: Estas siglas fueron originalmente propuestas por el Dr. Pedro A. Lehmann (Profesor del Depto. de Farmacología y Toxicología del CINVESTAV-IPN) para designar lo que en inglés se conoce como -- QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships).

II.1.1.) INTRODUCCION

Los factores involucrados en el proceso de selección de una molécula, tales como estructura química, reactividad, costos de fabricación, - síntesis, etc., son importantes para que esta molécula sea un candidato prometedor para usarla como un agente terapéutico, llevando la etiqueta de "fármaco diseñado". Esto mismo se aplica a la búsqueda de mejores -- herbicidas, pesticidas y compuestos similares.

Hasta la primera mitad del siglo veinte muchos estudios de correlación de datos (o factores) eran empíricos y/o cualitativos; pero trabajos recientes muestran un gran esfuerzo en la obtención de correlaciones cuantitativas a través de una serie de modelos matemáticos con capacidades predictivas.

Paralelamente a esto surge un gran interés por el estudio de "Las Relaciones Cuantitativas entre la Estructura Química y la Actividad Biológica", necesitando de técnicas innovadoras para aislar los factores -- fisicoquímicos importantes de un mecanismo biológico particular. El objetivo es contundente: predecir la actividad biológica de una molécula - antes de ser evaluada o sintetizada para reducir sus costos de fabricación y ganar tiempo en el trabajo de síntesis. Desde otro punto de vista, se espera que la utilización de los estudios de ACUARESA expliquen - el mecanismo de interacción de una molécula en un sistema biológico dado.

Alrededor de 1865 - 1870 Crum, Brown y Fraser publicaron lo que puede considerarse como el primer estudio de la relación estructura química-actividad biológica en moléculas de interés farmacológico. Ellos observaron que el grado de modificación química en una estructura molecular de una serie de compuestos produce algunas diferencias importantes en su actividad.^{1,2}

Crum, Brown y Fraser postularon que el parámetro fisicoquímico, μ , de una molécula, es función de su constitución C , de manera cuantitativa:

$$\mu = f(C) \dots\dots\dots(1)$$

Un segundo paso importante dentro del ACUARESA fue dado por Ferguson^{3,4}, cuando encontró una interrelación entre muchos trabajos realizados, anteriormente. De los estudios hechos, generalizó una ecuación que describe la respuesta biológica de muchas series de compuestos congénéricos^{4,6}.

$$C_i = K A_i^n \dots\dots\dots(2)$$

Donde C_i es la concentración del i -ésimo congénere necesaria para lograr una respuesta; A_i es el parámetro fisicoquímico del compuesto, por ejemplo: -- coeficiente de partición, número de átomos de carbono en una cadena lateral de un anillo, solubilidad, presión de vapor, etc.; finalmente K y n son constantes propias de cada serie^{7,9}.

Desde 1950 se han venido haciendo mejores contribuciones de la química -- cuántica a fenómenos biológicos^{10,13}. A. Pullman y B. Pullman estudiaron el posible mecanismo de acción de compuestos carcinógenos en términos mecánico-cuánticos y afirman que sus resultados fueron concordantes con los resultados experimentales^{10,13}. Muchos investigadores^{14,20} han puesto especial interés en el campo de la biología cuántica, ya que puede predecir las conformaciones preferentes de moléculas de interés biológico.

Se han realizado muchos esfuerzos para correlacionar la estructura molecu-

lar y la actividad biológica usando parámetros fisicoquímicos ^{21,25}. Por ejemplo Hansch et al. ^{26,27} han obtenido excelentes correlaciones usando el logaritmo decimal del coeficiente de partición de un compuesto (Log P). El coeficiente de partición se define:

Imagine una substancia A disuelta en dos solventes que son inmiscibles y que se encuentran en contacto. Suponiendo que la substancia A tenga una presión de vapor medible; imaginemos que las dos soluciones estarían en contacto sólo en fase gas donde la presión parcial de A sería p_A y postulando que el sistema se encuentra en equilibrio, por la ley de Henry:

$$\{A\}_1 = k_1 p_A \quad \{A\}_2 = k_2 p_A \quad \{A\}_i \equiv \text{Concentración Molar de A en la solución } i$$

$$\text{Así} \quad \frac{\{A\}_1}{\{A\}_2} = \frac{k_1 p_A}{k_2 p_A} = K \quad k_1, k_2 \equiv \text{Son constantes de solubilidad.}$$

Donde K es llamada el coeficiente de partición o distribución para la -- distribución de A entre dos soluciones contiguas. Normalmente la letra P es -- más usual que la letra K para designar al coeficiente de partición.

Una gran variedad de índices obtenidos de los cálculos mecánico-cuánticos se han utilizado en el campo de estudio del ACUARESA ^{21,25,34,36}. Por ejemplo - Neely et al. ³⁷ han obtenido excelentes correlaciones entre la energía del orbital molecular más alto ocupado (HOMO) de una serie de imidazoles y su potencia analgésica. Otros investigadores han utilizado el tiempo de retención (Rf) de un -- compuesto en un proceso cromatográfico.

Es muy posible que varios algoritmos de cálculo del ACUARESA no sean tan -- verdaderamente independientes de sus parámetros fisicoquímicos, como se pretende que lo sean. Esto es hasta cierto punto verdadero y puede justificarse. Singer y Purcell ³⁸ han evaluado la relación de diversos algoritmos de ACUARESA y han -- mostrado su paralelismo. Además los parámetros fisicoquímicos usados no pueden ser completamente independientes uno del otro.

En la literatura de consulta, los investigadores han intentado encontrar -- aquellos parámetros que, s6los o en combinaci6n con otros, describan mejor la actividad biol6gica. Purcell y Sundaram ³⁹ usaron las sumas de las energías del -- HOMO y del orbital molecular más bajo desocupado (LUMO) como una medida de la elec tronegatividad, en el estudio de fármacos antimaláricos. Sharpless y Greenblatt ⁴⁰ encontraron que la densidad electrónica en la molécula, la energía del LUMO y los valores de ρK_a , correlacionan bien con la toxicidad de la acridina en varios microorganismos; dichas correlaciones los llevaron a postular su mecanismo de acción.

Como ejemplo final, Andrews ⁴¹ usó métodos mecánico-cuánticos para calcular el momento dipolar de una serie de anticonvulsivos y compuestos relacionados. Es tos cálculos sugirieron un mecanismo de acción diferente a los que se habían pro puesto con anterioridad ⁴².

Un área de creciente interés, en el diseño de fármacos desde un punto de vis ta fisicoquímico, es el uso de métodos instrumentales, particularmente el de Reso nancia Magnética Nuclear (RMN). Innovado por Jardetzky et al. ^{43,44}, este método parece prometedor para la realización de estudios de interacción fármaco-receptor a nivel molecular. El desplazamiento químico de un espectro de RMN de una molécul a, se ha usado para investigar las interacciones substrato-receptor, que permite deducir el mecanismo de las interacciones enzima-substrato, enzima-coenzima y de enzima-inhibidor ^{45,48}. Existe una enorme fuente de desarrollo en el ACUARESA, que quedaría resumida así:

"El análisis de las fuerzas moleculares importantes, que producen respues- tas biológicas diferentes en una serie congénérica de compuestos y el uso de méto dos fisicoquímicos, dará como resultado una prometedora selección de síntesis y - evaluación".⁴⁹

II.1.2.) METODOLOGIA

Los grandes adelantos en bioquímica y biología molecular, el desarrollo de la fisicoquímica orgánica y la accesibilidad a sistemas de cómputo más eficientes, son tres factores importantes para la reestructuración de la química medicinal. El ACUARESA brinda un gran apoyo a esta reestructuración y forma una parte activa en la misma. Robert Muir⁵⁰, profesor de la Universidad de Iowa, U.S.A., realizó cuidadosos y pacientes estudios de concentración de ácido fenoxiacético en avena, los que poco a poco hicieron evidente que la hidrofobicidad, así como las características electrónicas y estéricas de una molécula eran esenciales en la determinación de la actividad.

Maloney⁵¹ encontró que los coeficientes de partición octanol-agua, estudiados por Collander y Hansch, parecían ser los mejores descriptores de la hidrofobicidad. El desarrollo del ACUARESA depende en gran parte del uso de las computadoras, pues éstas son de gran ayuda para⁵²:

- 1) Funcionalidad en el manejo y organización de datos.
- 2) Almacenamiento de gran cantidad de datos.
- 3) Impresión de los datos en una pantalla de video o en papel.

Esto ha sido posible gracias al avance en los sistemas de cómputo con aportaciones valiosísimas de investigadores, como por ejemplo Billie Blaney⁶⁶. Crum y Brown^{1,2,53} definen que la respuesta biológica es una función de la estructura química. Esto permite plantear, de ser posible, un algoritmo de cálculo para la evaluación de las relaciones estructura-actividad; a través de pequeñas modificaciones en la estructura química y relacionado esto a la respuesta biológica. El problema fundamental es la definición en términos numéricos de los parámetros significativos -- (descriptores) de la estructura química. Aunque se realizaron muchos esfuerzos y diversos estudios para encontrar una ecuación que definiera --

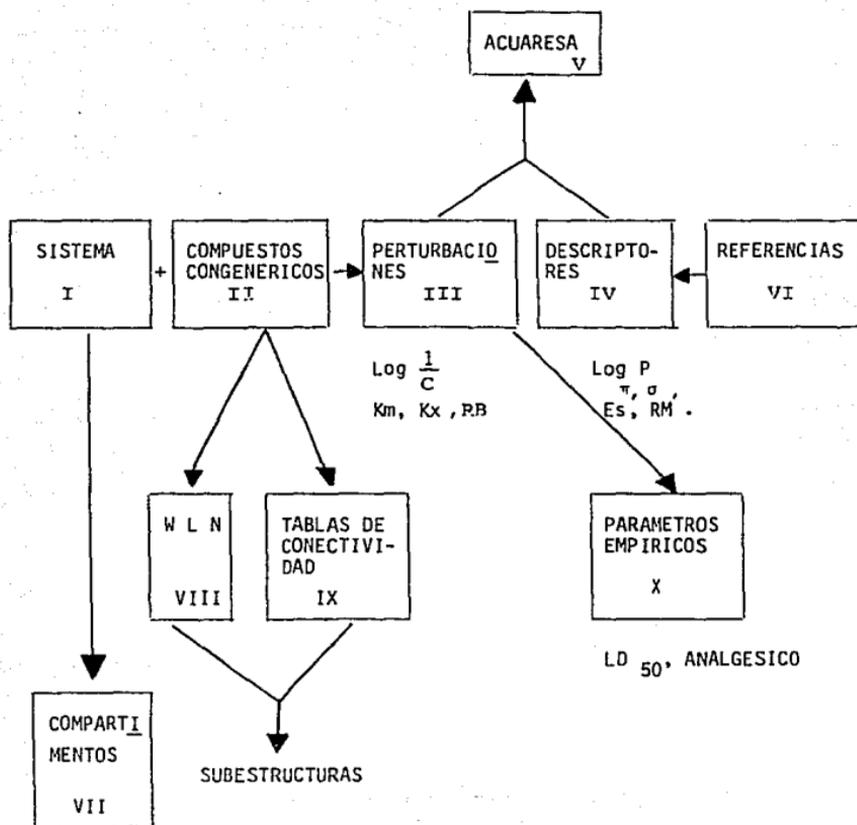
simple, como por ejemplo la del ácido benzoico. De aquí que uno se pregunta ¿qué grupos substituyentes constituyen una muestra representativa? Para resolver esta pregunta, se deben considerar los siguientes aspectos:

- a) Optimizar el análisis de regresión considerado.
- b) Evaluación de la regresión a partir de un parámetro estadístico, por ejemplo, la maximización de la varianza.
- c) Minimización del número de pruebas para el estudio de los diferentes grupos substituyentes.

Con respecto a esto se ha discutido la importancia del análisis - - CLUSTER ⁵⁶ (o de agrupamientos) para la optimización del análisis de regresión considerado en un espacio multidimensional, y más recientemente un algoritmo desarrollado por la compañía Burroughs-Wellcome ⁵⁷ para la exploración sistemática de los diferentes grupos substituyentes. Sin em bargo, ninguna de estas técnicas modernas resuelve por completo los problemas encontrados en la modificación de fármacos. ^{58,59,60}

Ahora también, el ACUARESA ha tenido éxito gracias a la aplicación del FIGURA I, que se muestra en la siguiente página, mediante el manejo de datos en sistemas computarizados. A excepción de las tablas de conec tividad (IX), el esquema que se presenta ha sido, desde hace trece años, la estructura base del ACUARESA. ⁶¹

Se han hecho algunos estudios simples con base en este esquema, el cual parte de un sistema bien definido (una enzima o célula) (I), interac tuando con una serie de compuestos congénéricos (II) para producir una - serie de perturbaciones (III). Apartir de estos resultados se formula, cuando es posible, una ecuación de correlación (V) mediante el uso de -- constantes fisicoquímicas (IV).



MACROMOLECULAS
 ENZIMAS
 VIRUS, ORGANELOS
 CELULAS,
 ECOSISTEMAS.

FIGURA I Ref. 66
 (Para mejor entendi-
 miento de este esque-
 ma, véase el texto).

Con la enorme cantidad de datos ya acumulados en la literatura y la aparición de nuevos datos, uno comienza a incrementar la información de miles de sistemas diferentes (VII)⁶². Una vez desarrollada una base de datos de varios sistemas, resulta poco práctica la nomenclatura común de la química orgánica para la realización de los estudios ACUARESA y, por lo tanto, se recomienda utilizar la nomenclatura denominada WLN (de las siglas Wiswesser Line Notation, VIII). Este tipo de notación agrupa y clasifica a muchas estructuras químicas base y junto con las tablas de conectividad (IX) (evaluación y contribución de grupos específicos) ayuda a realizar estudios ACUARESA con moléculas de alto grado de complejidad ^{62 b}. La medida cuantitativa de la potencia biológica de un compuesto en el sistema (grado de perturbación) se puede definir normalmente de alguna de las formas siguientes: como el $\log 1/C$ (donde C es la concentración molar del fármaco que produce una respuesta estándar); también como la rapidez o constante de equilibrio y, por último, como una respuesta biológica relativa.

Existen diversas formas simples donde puede usarse el llamado ACUARESA COMPUTARIZADO ^{61,63}; por ejemplo, todo lo referente a hidrolasas o una enzima simple (Hexoquinasa) puede exhibirse en la pantalla de una computadora e imprimirlo en papel; se puede también resumir qué substituyentes no tienen buen comportamiento o con qué valor de $\log P$ (Lipofili-dad ideal) ha sido identificado, etc.

Por otra parte, el sistema computarizado de ACUARESA puede manejar moléculas simples, complejas y realizar también análisis estadísticos no paramétricos. Ahora bien, ¿en qué circunstancias podemos utilizar el denominado ACUARESA para establecer algunos fundamentos de la química medi cinal? Como primer paso se pueden escoger grupos de derivados que presen tan determinados fenómenos. A continuación, se obtienen las propiedades

fisicoquímicas y electrónicas de la serie de derivados; formando así un banco de datos y con un manejo adecuado de los mismos se trata de plantear los tres objetivos fundamentales siguientes:

- 1) Obtención de todas las ecuaciones del tipo:

$$\log \left(\frac{1}{C} \right) = a \log P + c \dots\dots (4)$$

- 2) Obtener las ecuaciones del mismo tipo donde el término $\log 1/C$ no sea la variable dependiente.
- 3) Enumerar todas las ecuaciones del tipo:

$$\log \left(\frac{1}{C} \right) = a \log P + b (\log P)^2 + c \dots\dots (5)$$

Donde "P" es la propiedad que se pretende parametrizar. (La letra P está muy relacionada con la lipofilidad ideal) y a,b,c, son constantes).

Mientras uno puede estimar la hidrofobicidad y las cavidades polares de un receptor (determinadas por rayos X) uno no puede estimar con mucha precisión cuál debe ser el tamaño del grupo activo del fármaco que entra en dichas cavidades polares y, más aún, la fuerza de tal interacción. Esta información se obtendría de un estudio de pruebas moleculares diseñadas apropiadamente.

El ACUARESA juega un papel muy importante en el desarrollo de la toxicología selectiva a nivel enzimático. Paralelamente; los estudios de ACUARESA con animales de laboratorio, en cuanto a su metabolismo, toxicidad y eficacia, son de gran ayuda para el compromiso necesario de seleccionar una molécula final.

II.2.) METODOS TEORICOS DEL ANALISIS CONFORMACIONAL

II.2.1.) INTRODUCCION

El análisis conformacional teórico calcula en cierta forma la energía asociada a una conformación molecular dada ⁷². La conformación adquirida por una molécula tiene un efecto importante en sus reacciones y propiedades. Ahora bien, la mecánica cuántica permite calcular las energías electrónicas y funciones de onda de sistemas moleculares. Pudiendo así predecir y explicar muchas propiedades, tales como la geometría y -- estabilidad molecular, momentos dipolares, potenciales de ionización, -- reactividad química, etc.

Los arreglos conformacionales son determinados por métodos físicos, como los métodos de difracción y espectroscópicos. Sin embargo, cuando no es posible realizar un estudio experimental, los métodos teóricos proporcionan gran información. En muchos cálculos se obtiene la energía de una molécula en función de sus parámetros geométricos, como son los ángulos de valencia y torsión, haciendo posible la predicción del conformero o de los conformeros más estables ⁷³.

Gracias al desarrollo y a la creciente capacidad de los sistemas -- computacionales se tuvo una perspectiva nueva y diferente sobre los métodos numéricos utilizados en la evaluación de conformaciones. Sin embargo, el surgimiento de las dificultades computacionales y la magnitud de la información generada por funciones de onda multielectrónicas, necesitan el desarrollo de cuadros enteramente conceptuales a fin de aplicar -- la teoría cuántica a sistemas químicos para que tengan un verdadero significado fisicoquímico.

Existen varios procedimientos a seguir para determinar la estructura de una molécula, a partir de cálculos matemáticos. El procedimiento --

más directo sería resolver la ecuación de Schroedinger para una conformación particular, y posteriormente minimizar la energía de dicha conformación.

Dicho camino sólo puede hacerse de una manera exacta para la conformación del átomo de hidrógeno; pero imposible para la molécula del ión hidrógeno, (H_2^+), en donde es usada la aproximación de Born Oppenheimer⁷⁴. En el caso de sistemas moleculares más grandes es necesario introducir aproximaciones en los tratamientos mecánico-cuánticos. Algunas veces esto es tan drástico, que el procedimiento resultante podría ser considerado como una simple receta, más que una sistematización teórica.

Existen muchas fuentes de información científica en donde se describen cada uno de los métodos usados en el análisis conformacional teórico, así como sus principales aplicaciones⁷⁵⁻⁹³, de los cuales los más usados son los llamados ab initio, Semiempíricos y de Mecánica Molecular (campo de fuerza), que serán descritos en detalle en las secciones subsecuentes.

II.2.2.) Métodos ab initio

El término ab initio es universalmente usado para designar aquellos cálculos mecánico-cuánticos moleculares que emplean el operador llamado Hamiltoniano completo y tratan de encontrar una solución sin emplear parámetros empíricos. Los métodos ab initio han proporcionado ideas físicas acerca de la naturaleza y origen de ciertos procedimientos conformacionales.

Partiendo de orbitales atómicos se contruyen orbitales moleculares y el producto de ellos, incluyendo el spin, se hace antisimétrico en concordancia con el principio de exclusión de Pauli; se determinan entonces todas las integrales involucradas y la energía se calcula con el Hamiltoniano completo.

Pitzer y Lipscomb⁹⁴ obtuvieron a través de éste desarrollo el primer resultado ab initio.

En una forma general los cálculos ab initio se realizan a través de los siguientes procedimientos^{95,97}:

- I) Construyendo la función de onda molecular a partir de orbitales moleculares no electrónicos, obtenidos por combinación lineal de orbitales atómicos. (Aproximadas por funciones Gaussianas o de Slater)
- II) Buscando consistencia para la mejor combinación lineal de orbitales atómicos.
- III) Considerando combinaciones electrónicas, efectos relativistas y vibraciones electrónicas, mejorando así, las dos etapas anteriores.

A partir del método de Hartree-Fock, se han desarrollado la mayoría de los cálculos moleculares no empíricos. Para efectuar un cálculo ab initio, el primer punto es postular una geometría molecular dada, y por ende queda definida la naturaleza y coordenadas de cada átomo. Dependiendo de qué átomos esten en la molécula, se elige una serie de orbitales atómicos base. Así, el programa calcula todas las integrales involucradas en la solución de la ecuación secular, resuelve el determinante y -- produce una serie de energías orbitales y por consiguiente coeficientes ya mejorados. Este proceso se repite hasta lograr una autoconsistencia. Cuando esto ocurre, el programa imprime una serie de orbitales moleculares, ϕ_i , en forma de coeficientes y una energía orbital, ϵ_i , asociada a cada uno de ellos.

Los métodos ab initio tienen una limitación importante que es la -- elección y tamaño de la serie de orbitales atómicos base que son usados para construir los orbitales moleculares. La función de onda es una se-

rie infinita de términos que se trunca hasta cierto tamaño, adecuado a los propósitos de cálculo. Esto introduce un error en la energía absoluta, pero da una estructura aceptable. La inclusión de funciones de polarización, tales como las funciones tipo $2p$ sobre el hidrógeno y funciones tipo $3d$ sobre átomos más pesados, da más libertad de movimiento a los electrones^{98,99} y ha permitido obtener algunos cálculos que han tenido éxito^{100,101}.

Aún cuando podamos proporcionar grandes desarrollos de orbitales moleculares y alcanzar el límite Hartree-Fock, hay que reconocer que existirán imperfecciones en las funciones de onda que surgen en las aproximaciones de las ecuaciones Hartree-Fock.

Dentro del método ab initio, existen algunas dificultades intrínsecas que a continuación se verán en detalle. El primer problema es que en el modelo Hartree-Fock, un electrón dado interactúa con el campo promedio de los electrones restantes, en lugar de tratar a cada electrón -- por separado. Si esto último se realizara, se encontraría que los movimientos electrónicos están fuertemente correlacionados. En el modelo -- Hartree-Fock la probabilidad de encontrar un electrón en cierto punto -- del espacio no es afectada por el hecho de que otro electrón pueda ocupar el mismo espacio. La repercusión de dicho efecto es que las energías de repulsión calculadas son más grandes que las calculadas de los movimientos electrónicos.

El segundo problema de este modelo es que los cálculos ab initio están basados en la ecuación de Schroedinger que no considera el efecto relativista. Este efecto es pequeño para elementos ligeros, pero conforme el número atómico crece dicho efecto llega a ser más grande que el término de correlación, por ejemplo para silicio y elementos superiores⁹⁶. Se ha

tratado de evaluar la magnitud de este efecto en una forma aproximada, a través de métodos de perturbación y extrapolaciones empíricas. Debido a que las barreras de energía y diferencias de energía entre conforméromos son en muchos casos menores de 50 kcal/mol, es necesario que la energía de correlación y la corrección relativista sean casi iguales para las diferentes conformaciones de una molécula ¹⁰².

El tercer problema que debe considerarse es la comparación entre el resultado de un cálculo ab initio con el experimental, y es que el primero se refiere a un modelo sin movimiento; mientras que el segundo sufre de movimientos vibracionales. (Dichas vibraciones afectan a la energía de la molécula, aún a 0°K).

Hoy en día un cálculo ab initio con una serie de funciones base grandes (200 funciones base) en muchos problemas de interés producen excelentes resultados con moléculas pequeñas (de 10 a 30 centros atómicos), pero no siempre es así para moléculas mayores.

II.2.3.) METODOS SEMIEMPIRICOS

Los métodos ab initio, como ya se dijo, manejan una gran cantidad de elementos de matriz, relacionados con el Hamiltoniano efectivo o multielectrónico y que se evalúa a partir de una serie dada de funciones base. En contraste con los métodos semiempíricos los elementos antes mencionados no se evalúan de funciones base, sino que muchos de ellos son considerados como parámetros obtenidos a partir de datos experimentales disponibles. Todos ellos parten de una ecuación base, pero hacen tal variedad de aproximaciones que el tiempo de cálculo se ve reducido. Como regla - uno trata de mantener el número de parámetros tan pequeños como sea posi

ble, ya que por lo general no se dispone de muchos datos experimentales. Además, es común considerar a algunos de los elementos de la matriz como grandes e imprescindibles, mientras que a otros se les considera pequeños y son por tanto despreciables. Esto genera cierta ambigüedad en los métodos semiempíricos; más sin embargo, no hay duda de su gran utilidad para predecir resultados experimentales.

En la actualidad los métodos semiempíricos se usan solamente en sis temas moleculares tan grandes que no pueden ser manejados por los métodos ab initio. Los métodos usados para simplificar el modelo Hartree-Fock pueden dividirse en dos grupos:

- I) Métodos de Máxima Interpretación.
- II) Métodos que menosprecian la diferencial de Interpretación (NDO) o Métodos con diferencial de interpenetración CERO (ZDO).

Entre los métodos NDO más comunes están aquellos conocidos como - - CNDO ¹⁰³ (Complete Neglect of Differential Overlap), INDO ¹⁰⁴ (Intermediate Neglect of Differential Overlap), MINDO ¹⁰⁵ (Modified Neglect of Differential Overlap) y MNDO ¹⁰⁶ (Modified Neglect of Diatomic Overlap). Recientemente se publicaron un par de artículos en los que se compara la rapidez computacional y exactitud relativa entre diversos métodos comunes de orbitales moleculares. ^{107,108}

De los sistemas sujetos a análisis conformacional, se han realizado cálculos más detallados empleando tratamientos mecánico-cuánticos semiempíricos en moléculas que muestran inversión piramidal. Además, hay que recordar, que el análisis conformacional requiere de la localización de un gran número de máximos y mínimos sobre la superficie de energía potencial, lo que trae como consiguiente la variación de parámetros geométricos.

El desarrollo de los métodos semiempíricos ha sido considerable en los últimos años, de acuerdo con el grado de complejidad en que se require ran los cálculos. Todos estos cálculos requieren en su mayoría un gran número de parámetros empíricos que se varían para algunos compuestos tipo, seleccionados con el fin de obtener una buena correlación con los data tos experimentales. Se postula que si se ajustan correctamente estos -- parámetros, los cálculos en otros compuestos homólogos serán muy valiosos para predecir otros resultados.

II.2.4.) METODOS DE MECANICA MOLECULAR

El método de Mecánica Molecular o de Campo de fuerza, en contraposici ón con los métodos mecánico-cuántico, considera la otra parte de la - aproximación de Born-Oppenheimer. En otras palabras, en este caso se estu dia de manera explícita el movimiento de los núcleos, mientras que los efectos del sistema electrónico se toman en cuenta sólo de manera indirecta.

Debido a que las ecuaciones y parámetros involucrados en este método tienen la forma de las ecuaciones clásicas de movimiento, se le congo ce como una aproximación clásica. El problema fundamental está en determi nar qué ecuaciones son necesarias y encontrar el valor de las constantes involucradas en dichas ecuaciones.

El postulado clave del método de mecánica molecular es suponer que cada una de las funciones de potencial que construyen el campo de fuerza es transferible de una molécula a otra. Esto significa, por ejemplo, en todas las moléculas existirá un tipo de enlace con las mismas caracteri sticas. Desde luego que lo anterior es una aproximación, pero aunque existe una justificación, tal aproximación resulta en algunos casos - - errónea; debido a que existen fuertes interacciones entre enlaces vecinos

o cuando se presentan efectos electrónicos apreciables.

El fin de este método es determinar la estructura y energía óptimas de una molécula, con base en el modelo mecánico descrito por el campo de fuerza. La desventaja de dicho método es que debido a su origen empírico se basa en una gran cantidad de datos experimentales, de tal forma que pueda aplicarse a un compuesto dado deberá contarse con los datos correspondientes.

La principal ventaja de este método es su rapidez, comprobado con los métodos ab initio y semiempíricos, lo que significa un gran ahorro de recursos computacionales. Así pues se recomienda usar los métodos de mecánica molecular en el caso de moléculas grandes.⁷⁶

II.3) ACTIVIDAD ANTIHIPERTENSIVA DE INDORRENATO Y SUS DERIVADOS

Indorrenato consiste en 1H - Indol - 3 - Acido Acético α - (amino -- metil) - 5 - metoxy - metil ester, monoclorohidratado, ver figura II.

La influencia reguladora que el sistema nervioso central ejerce sobre el funcionamiento del sistema cardiovascular hace posible que uno de los -- mecanismos de acción de los fármacos que disminuyen la presión arterial sea a través de modificar esta influencia reguladora. Ahora bien, existen evidencias de que el triptofano (Predecesor de Indorrenato) es capaz de actuar por sí mismo en el sistema nervioso central⁶⁷, por tanto, se han realizado numerosos estudios para desarrollar compuestos análogos al triptofano (5 - hidroxitriptofano) que presentan una acción específica en el sistema nervioso central y en un futuro se utilicen como agentes terapéuticos. Muchos estudios de ACUARESA se han realizado con respecto a los análogos del triptofano⁶⁸, los cuales principalmente contenían variaciones en el núcleo indólico o alfa-alquilaciones en la cadena lateral⁶⁹.

Un tipo de análogo del triptofano no estudiado, y que posee un efecto predominante en la actividad farmacológica y bioquímica, es aquel que tiene un cambio en la posición del grupo carboxilo de la posición alfa a la posición beta en la cadena lateral. Complementariamente estudios farmacológicos previos hicieron creer que el sistema serotoninérgico central ejerce tanto una influencia inhibitoria como una estimulante sobre las funciones cardiovasculares ⁷⁰; permitiendo así la simulación posible de una selectividad apropiada.

El descubrimiento de que este tipo de análogos del triptofano presentaba una actividad hipotensora notable impulsó un gran interés por el estudio de nuevos conjuntos de compuestos análogos al triptofano.

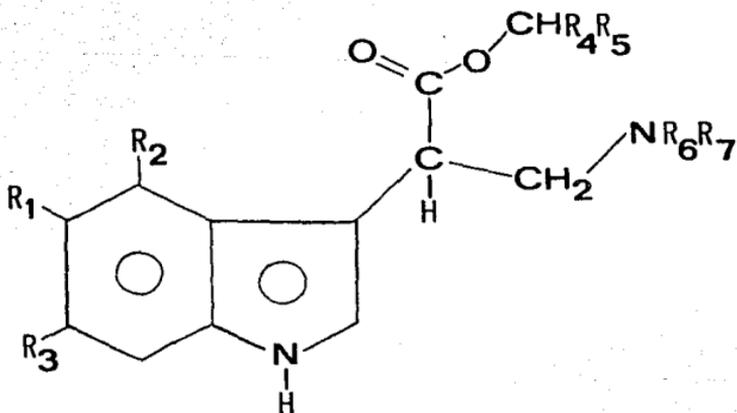
Safdy et al. ⁷¹ realizaron estudios sobre la actividad hipotensora de un conjunto de 64 compuestos análogos del triptofano; de los cuales diez serán considerados en el presente trabajo. Varios análogos del triptofano muestran una actividad hipotensora cuando se evalúan por vía intravenosa con dosis de 10 mg/kg gato y solamente algunos compuestos exhibieron una actividad significativa en un periodo de cuatro a seis horas.

Como se apreciará en las secciones subsecuentes, el compuesto que presentó mayor actividad fue el indorrenato. A medida que se le realizan variaciones a la estructura base del triptofano, la actividad aumentará o disminuirá considerablemente, siendo los factores más importantes:

- I) Capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica.
- II) Afinidad a los receptores serotoninérgicos.

En la tabla I se muestran los diez compuestos estudiados en el presente trabajo. Los fármacos fueron administrados a gatos con dosis de 1mg/kg gato para indorrenato y 10mg/kg gato para los demás.

Además se muestra el término Δ Presión que se refiere a la variación de la presión sanguínea del gato cuando se le administra el fármaco.



*Indorrenato.
+ mg/Kg gato.⁷¹

Molécula No.	DOSES ⁺	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	Δ Presión mm Hg
1*	1	OCH ₃	H	H	H	H	H	H	-82
2	10	OCH ₃	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	-35
3	10	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H	0
4	10	OCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	-48
5	10	H	H	H	H	H	H	H	-53
6	10	H	Cl	H	H	H	H	H	-10
7	10	H	H	Cl	H	H	H	H	-7
8	10	Cl	H	H	H	H	H	H	-61
9	10	F	H	H	H	H	H	H	-30
10		OH	H	H	H	H	H	H	-85

TABLA I .Compuestos a estudiar en éste trabajo,
R_i es el sustituyente.

III. METODO DE CALCULO

En este capítulo se hablará solamente de dos de los métodos de cálculo que se usaron en el desarrollo del presente trabajo: MNDO y MMP2. Esto se debe, por una parte, a que es la primera vez que tales métodos se emplean, dentro de nuestro grupo de investigación, en estudios de análisis conformacional y cálculo de estructura electrónica de moléculas, y por otra, a que ya existen en la literatura científica varias revisiones excelentes sobre los métodos CNDO/2^{77,78,83,87,109,110} y PCILO⁶¹.

III. 1. Método Semiempírico MNDO

III. 1.1. Generalidades

En principio, cualquier cantidad físicamente observable puede calcularse mecánico-cuánticamente resolviendo la ecuación de Schroedinger correspondiente, que establece

$$H \psi = E \psi \quad (6)$$

en la que H es del operador Hamiltoniano, que opera sobre una función matemática, la función de onda ψ , y E es la energía del sistema. Esta ecuación tiene una serie de soluciones de funciones ψ_n correspondientes a las energías permitidas E_n .

El operador Hamiltoniano total incluye todas las interacciones electrostáticas posibles más la energía cinética de los electrones y núcleos

$$H_t = \sum_{a < b} \sum \frac{Z_a Z_b}{R_{ab}} - \sum_{a < i} \sum \frac{Z_a}{R_{ai}} + \sum_{i < j} \sum \frac{1}{R_{ij}} - \sum_i \frac{h^2}{8\pi^2 m} \nabla_i^2 - \sum_a \frac{h^2}{8\pi^2 M_a} \nabla_a^2 \quad (7)$$

Los índices i, j denotan electrones y a, b son núcleos de los átomos.

El primer término de este operador es la repulsión Coulombica inter-nuclear; el segundo la atracción Coulombica entre los electrones y núcleos atómicos; el tercero la repulsión Coulombica interelectrónica; y finalmente, los términos cuarto y quinto representan la energía cinética de los electrones y núcleos, respectivamente.

La solución de un problema mecano-cuántico consiste en la determinación de la función de onda para una determinada molécula y evaluación de la energía E . Si uno conoce la función de onda para un sistema molecular dado, puede sustituirla en la ecuación diferencial de Schroedinger (6) y resolver para la energía del sistema.

La ecuación (8) es la expresión para el promedio de la energía, obtenida de la ecuación (6) después de multiplicar del lado izquierdo por la conjugada, ψ^* , de la función propia ψ , integrar y despejar.

$$E = \frac{\int \psi^* H_t \psi d\tau}{\int \psi^* \psi d\tau} \quad (8)$$

En realidad la ecuación (8) es la aplicación del axioma que establece el valor promedio de un operador. Se obtiene multiplicando ambos lados de la ecuación (6) por ψ^* y resolviendo para E .

El símbolo $d\tau$ es el elemento de volumen y la integral múltiple se evalúa tomando en cuenta todo el espacio de configuraciones. Esta ecuación puede adoptar otra forma usando la notación de Dirac (vectores Brac-Ket) como se muestra en la ecuación (8a)

$$E = \frac{\langle \psi / H_t / \psi \rangle}{\langle \psi / \psi \rangle} \quad (8a)$$

ya que ψ^* es la conjugada de la función compleja ψ , su producto, $\psi^* \psi$, es una función real llamada la densidad de probabilidad asociado al estado ψ . Las funciones de onda son a menudo funciones propias monoeléctricas y deben estar normalizadas, es decir, la función de probabili

dad integrada sobre todo el espacio debe ser igual a uno.

$$\int \psi^* \psi d\tau \equiv \langle \psi / \psi \rangle = 1 \quad (9)$$

Además de ser normalizadas, las funciones propias deben ser también ortogonales.

$$\int \psi_1^* \psi_2 d\tau \equiv \langle \psi_1 / \psi_2 \rangle = 0 \quad (10)$$

Una serie de funciones de onda normalizadas a la unidad y ortogonales entre sí se llama serie ortonormal u ortonormalizada.

Ya que sólo se puede resolver la ecuación de Schroedinger exactamente para algunos casos excepcionales, uno tiene que confiar en métodos aproximados para el estudio de la estructura molecular, con tal que proporcionen la precisión numérica deseada.

Muchos estudios moleculares parten de la aproximación Born-Oppenheimer ⁷⁴, en la cual se acepta la separabilidad entre los movimientos electrónicos y nucleares, y se supone que los núcleos atómicos permanecen fijos con respecto al movimiento más rápido de los electrones. Como resultado de esta suposición el Hamiltoniano total (7) se reduce a

$$H = -\sum_a \frac{\hbar^2}{2m_a} \nabla_a^2 + \sum_{i < j} \frac{1}{R_{ij}} - \sum_i \frac{Z_a}{R_{ai}} \quad (11)$$

La energía total del sistema puede entonces escribirse como

$$E = \sum_{a < b} \frac{Z_a Z_b}{R_{ab}} + \frac{\int \psi^* H \psi d\tau}{\int \psi^* \psi d\tau} \quad (12)$$

donde el primer término representa a la energía nuclear y - y el segundo término la energía electrónica.

El procedimiento a seguir es resolver primero la ecuación diferencial de Schroedinger independiente del tiempo, que describe el movimiento electrónico en una configuración nuclear fija.

Si dividimos al operador Hamiltoniano en términos monoeléctricos, H_u , y bielectrónicos, H_b .

$$\text{con} \quad H = H_u + H_b \quad (13)$$

$$\text{y} \quad H_u = - \sum_i \left(\frac{\sum_a Z_a}{R_{ai}} + \frac{\hbar^2}{8\pi^2 m} \nabla_i^2 \right) \quad (14)$$

$$H_b = \sum_{i < j} \frac{1}{R_{ij}} \quad (15)$$

tenemos que

$$E = \sum_{a < b} \frac{Z_a Z_b}{R_{ab}} + \frac{1}{\int \Psi^* \Psi d\tau} \left\{ \int \Psi^* H_u \Psi d\tau + \int \Psi^* H_b \Psi d\tau \right\} \quad (16)$$

en la cual el primer término representa las repulsiones nucleares, el segundo las interacciones monoeléctricas y el tercero las repulsiones interelectrónicas. La energía electrónica total del sistema es entonces

$$E_{el} = \frac{1}{\int \Psi^* \Psi d\tau} \left\{ \int \Psi^* H_u \Psi d\tau + \int \Psi^* H_b \Psi d\tau \right\} \quad (17)$$

Otra aproximación básica, llamada aproximación del orbital molecular, se refiere a la forma de la función de onda. De acuerdo con ésta, la función de onda electrónica total se puede expresar como un producto normalizado de funciones de onda monoeléctricas antisimétricas (spin-orbitales) las cuales dependen de las coordenadas y spin del electrón.

Para el caso de sistemas con capa llena y n electrones, es común representar esto como un determinante Slater

$$\psi = \frac{1}{(n!)^{1/2}} \begin{vmatrix} \psi_P^\alpha(1) & \psi_P^\beta(2) & \dots & \psi_P^\alpha(n-1) & \psi_P^\beta(n) \end{vmatrix} \quad (18)$$

aquí $\psi_P^\alpha(1)$ y $\psi_P^\beta(2)$ son orbitales con spines electrónicos opuestos, y $1/(n!)^{1/2}$ es la constante de normalización.

Si sustituimos esta expresión de ψ en la ecuación (12), obtenemos para el término monoeléctrico

$$E_u = 2 \sum_P \int \psi_P^*(i) H_u \psi_P(i) d\tau_i \quad (19)$$

mientras que para el término de repulsión interelectrónica tenemos

$$E_b = 2 \sum_{PQ} \left(\int \psi_P^*(i) \psi_Q^*(j) H_b \psi_P(i) \psi_Q(j) d\tau_i d\tau_j - \right. \\ \left. 1/2 \int \psi_P^*(i) \psi_Q^*(j) H_b \psi_P(j) \psi_Q(i) d\tau_i d\tau_j \right) \quad (20)$$

En las ecuaciones (19) y (20) se ha usado la notación abreviada

ψ_P y ψ_Q en lugar de ψ_P^α o ψ_P^β y ψ_Q^α o ψ_Q^β , respectivamente.

El objetivo de la mayoría de los cálculos mecano-cuánticos moleculares es predecir una función de onda, ψ , molecular. Desde luego que esto se logrará si se conocen todos los orbitales moleculares, ψ_n , constituyentes. En la gran mayoría de los métodos aplicados a cuestiones moleculares, cada uno de los orbitales moleculares desconocidos se desarrolla como una combinación lineal de orbitales atómicos^{111,112} aproximación conocida como LCAO-MO (Combinación Lineal de Orbitales Atómicos - Orbitales Moleculares)

$$\psi_p(i) = \frac{1}{(N_p)^{1/2}} \sum_k C_k^p \phi_k(i) \quad (21)$$

en la que ϕ representa orbitales atómicos (serie de funciones base), -- C_k^p son parámetros de variación y $(N_p)^{1/2}$ es la constante de normalización obtenida con la igualdad

$$N_p = \sum_k \sum_l C_k^p C_l^p S_{kl} \quad (22)$$

aquí S_{kl} es la interpenetración de los orbitales atómicos k y l .

Cada uno de los orbitales atómicos ϕ_k es una función de la forma $\phi_k = (\text{constante}) (\text{función de } R) (\text{función de las coordenadas polares } \theta \text{ y } \phi; \text{ armónico esférico})$.

Nuestro problema de encontrar la función de onda para la molécula -- se reduce entonces a encontrar los coeficientes C_k^p del desarrollo, lo que a su vez se hace aplicando el método de variaciones.

Para sistemas de capa llena, los mejores orbitales moleculares (aquellos que dan la menor energía posible) son obtenidos resolviendo las ecuaciones Hartree-Fock.

$$F \psi = E \psi \quad (23)$$

Haciendo uso de la ecuación (21) del desarrollo, Roothaan¹¹³ dedujo las ecuaciones que llevan su nombre y que pueden escribirse así:

$$\sum_l F_{kl} C_l^p = E^p \sum_l S_{kl} C_l^p, \quad l = 1, 2, 3 \dots n \quad (24)$$

E^P es la energía de cada orbital molecular, $S_{kl} = \langle \phi_k / \phi_l \rangle$ y C_l^P son los coeficientes del desarrollo.

Los términos F_{kl} son llamados elementos de la matriz de Fock y tienen la forma de la expresión

$$F_{kl} = H_{kl} + \sum_{mn} P_{mn} \left(\langle kl/mn \rangle - \frac{1}{2} \langle kn/lm \rangle \right) \quad (25)$$

de la que H_{kl} son los elementos de matriz del operador Hamiltoniano monoeléctronico

$$H_{kl} = \int \phi_k^* (i) H_u \phi_l (i) d\tau_i \quad (26)$$

que representan la energía cinética y de atracción nuclear de un electrón que se encuentra en la región de interpenetración $k-l$; los términos de matriz P_{mn} representan la población electrónica total presente en la región de interpenetración de las funciones base ϕ_k y ϕ_l ;

$$P_{kl} = 2 \sum_k^P C_k^P C_l^P \quad (27)$$

$\langle kl/mn \rangle$ es la integral de resulsión Coulombica entre dos electrones que se encuentran en las regiones de interpenetración $k-l$ y $m-n$, respectivamente; mientras que $\langle kn/lm \rangle$ es la integral de intercambio.

Así la energía total de una molécula con capa llena es la expresión

$$E = \sum_{a < b} \frac{Z_a Z_b}{R_{ab}} + \sum_{kl} P_{kl} \left(H_{kl} - \frac{1}{2} \sum_{mn} P_{mn} \left(\langle kl/mn \rangle - \frac{1}{2} \langle kn/lm \rangle \right) \right) \quad (28)$$

Pueden calcularse los términos de repulsión nuclear, así como los -- términos monoelectrónicos, H_{kl} , y bielectrónicos, $\langle \psi | \hat{V} | \psi \rangle$ (métodos ab-initio) o usarlos aproximados (métodos semiempíricos).

Al minimizar la energía total con respecto a cada uno de los parámetros de variación C_k^P , haciendo

$$\frac{dE^P}{dC_k^P} = 0 \text{ para cada índice } k \text{ y } p \quad (29)$$

se obtiene una serie de ecuaciones lineales homogéneas

$$\frac{dE^P}{dC_k^P} = C_l^P (F_{kl} - E^P S_{kl}) = 0 \quad (30)$$

para cada índice k ; aquí E^P son las energías orbitales definidas por la expresión

$$E^P = \frac{\sum_{mn} C_m^P C_n^P F_{mn}}{N^P} \quad (31)$$

La ecuación (30) tendrá una solución no trivial únicamente si se cumple la siguiente condición

$$| F_{kl} - E^P S_{kl} | = 0 \quad (32)$$

Esta sencilla ecuación (determinante secular) es la base de todos -- los métodos de orbitales moleculares. Su solución da la energía E^P de cada orbital molecular y al sustituir estas energías en la serie de ecuaciones lineales, ecuación (30), se obtienen los coeficientes C_k^P y los términos de distribución electrónica P_{kl} .

Para resolver el determinante secular se requiere la evaluación de los elementos de la matriz de Fock, F_{kl} , que a su vez están en función de coeficientes desconocidos C_n y C_m , a través de P_{mn} . Una forma de evitar esta dificultad es usar el método Hartree, el cual supone una distribución de carga inicial. La idea fundamental es que el movimiento de un electrón en el campo de los núcleos y demás electrones puede considerarse de manera aproximada como si ocurriera en el campo de los núcleos y la distribución de carga promedio de los otros electrones. De esta forma es posible determinar una primera serie de valores P_{mn} . Con esto se calculan los elementos de la matriz de Fock y resuelve el determinante secular. La solución da valores de E^P se sustituyen en las ecuaciones seculares para obtener nuevos valores de los coeficientes C_p , los que a su vez se usan para establecer una nueva serie de valores P_{mn} . El procedimiento se repite iterativamente hasta que los P_{mn} resultantes de un ciclo sean idénticos, dentro de límites prescritos, a los usados en el ciclo anterior o, en otras palabras, hasta que se alcance la "autoconsistencia".

MNDO¹⁰⁶ (Modified Neglect of Diatomic Overlap) pertenece a una serie de métodos de orbitales moleculares desarrollados por M.J.S. Dewar y colaboradores, cuyo objetivo es producir un método capaz de proporcionar resultados precisos de interés para el químico orgánico a un costo razonable en tiempo de cómputo. Debido a que en general los requisitos de precisión química y economía computacional no son compatibles, se tuvo que hacer un balance entre economía y precisión.

Los primeros métodos semiempíricos de orbitales moleculares, denominados CNDO, INDO y NDDO, fueron desarrollados por J.A. Pople y colaborado

res ¹⁰⁹. El objetivo de estos métodos no es reproducir resultados experimentales, sino tratar de imitar los resultados obtenidos con métodos ab initio.

Al evaluar las integrales de repulsión electrónica en el método CNDO ¹⁰³, se considera a los orbitales atómicos esféricamente simétricos. En el método INDO ¹⁰⁴ se reduce sobremanera el número de integrales de repulsión electrónica al usar la aproximación del "core", con un conjunto mínimo de bases de orbitales atómicos para la capa de valencia, y al menospreciar todas las integrales que involucran a la diferencial de sobreposición, excepto las integrales de resonancia monoeléctricas y las integrales de intercambio monocéntricas. En el caso del método NDDO, también se usa la aproximación del "core", pero sólo se menosprecian las integrales de repulsión electrónica que involucran a la diferencial de sobreposición diatómica.

Las aproximaciones hechas en este método son más justificables ¹¹⁴ que las hechas en el método INDO, por lo cual Dewar et al. consideraron al método NDDO la base lógica para un tratamiento semiempírico.

En los métodos CNDO e INDO, las integrales de repulsión $\langle \mu\mu/\nu\nu \rangle$ entre cualquier orbital atómico ϕ_μ del átomo A y cualquier orbital atómico ϕ_ν del átomo B se consideran iguales a un cierto parámetro (γ_{AB}), no importando si ϕ_μ y ϕ_ν son de tipo s, p σ o p π . Esta simplificación es importante si se desea que los resultados del cálculo sean invariantes ante la rotación del sistema de coordenadas ^{103,109}. En realidad estas integrales no son iguales, y en el método NDDO se toma en cuenta este hecho. Además, el método considera un número de integrales bicéntricas, las cuales involucran a la diferencial de sobreposición monocéntrica, que en los métodos CNDO e INDO se menosprecian.

El método NDDO fue el primero en el cual se consideró la direccionalidad de los orbitales atómicos al calcular las integrales de repulsión.

El método MNDO no es una versión más elaborada del MINDO/3, sino un método independiente basado en la aproximación NDDO. El uso de ésta en lugar de la aproximación INDO fue necesaria a fin de evitar algunos errores sistemáticos encontrados con el método MINDO/3 en moléculas, como hidrazinas o polifluoroalcanos, donde las repulsiones par libre par libre eran apreciables. En este caso, fue de gran importancia la direccionalidad de los términos de repulsión electrón-electrón que se toma en cuenta dentro de la aproximación NDDO.

III.1.2. Aproximaciones básicas.

Los electrones de la capa de valencia se mueven en el campo de un "core" fijo, el cual está compuesto del núcleo y los electrones de las capas internas.

Los orbitales moleculares de la capa de valencia (ψ_i) se representan mediante combinaciones lineales de un conjunto mínimo de funciones base (ϕ_ν):

$$\psi_i = \sum_{\nu} C_{\nu i} \phi_{\nu} \quad (33)$$

Los coeficientes $C_{\nu i}$ se encuentran a partir de las ecuaciones de Roothaan¹¹³ - Hall¹¹⁵; las cuales, dentro de la aproximación NDDO, adquieren la forma:

$$\sum_{\nu} (F_{\mu\nu} - E_i \delta_{\mu\nu}) C_{\nu i} = 0 \quad (34)$$

en la que E_i es el valor propio del orbital molecular ψ_i y $\delta_{\mu\nu}$ es la delta de Kronecker. Los elementos de la matriz de Fock ($F_{\mu\nu}$) son la suma de una parte monoeléctronica ($H_{\mu\nu}$) y una bielectrónica ($G_{\mu\nu}$).

La energía electrónica es

$$E_{el} = \frac{1}{2} \sum_{\mu} \sum_{\nu} P_{\mu\nu} (H_{\mu\nu} + F_{\mu\nu}) \quad (35)$$

en esta ecuación, $P_{\mu\nu}$ es un elemento de la matriz de orden de enlace.

En lo sucesivo, supondremos que los orbitales atómicos ϕ_{μ} y ϕ_{ν} están centrados en el átomo A y los orbitales atómicos ϕ_{λ} y ϕ_{σ} en el átomo B ($A \neq B$). Los índices A o B se usarán para designar un símbolo particular del átomo A o B, respectivamente.

Considerando esta notación, los elementos de la matriz de Fock dentro del esquema NDDO son:

$$F_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} + \sum_B V_{\mu\mu,B} + \sum_{\nu}^A P_{\nu\nu} (\langle\mu\mu/\nu\nu\rangle - \frac{1}{2} \langle\mu\nu/\mu\nu\rangle) + \sum_B \sum_{\lambda,\sigma}^B P_{\lambda\sigma} \langle\mu\mu/\lambda\sigma\rangle \quad (36)$$

$$F_{\mu\nu} = \sum_B V_{\mu\nu,B} + \frac{1}{2} P_{\mu\nu} (3\langle\mu\nu/\mu\nu\rangle - \langle\mu\mu/\nu\nu\rangle) + \sum_B \sum_{\lambda,\sigma}^B P_{\lambda\sigma} \langle\mu\nu/\lambda\sigma\rangle \quad (37)$$

$$F_{\mu\lambda} = \beta_{\mu\lambda} - \frac{1}{2} \sum_{\nu}^A \sum_{\sigma}^B P_{\nu\sigma} \langle\mu\nu/\lambda\sigma\rangle \quad (38)$$

En la matriz de Fock aparecen los siguientes términos:

- a) Energías monoeléctronicas monocéntricas, $U_{\mu\mu}$, las cuales representan la suma de la energía cinética de un electrón en el orbital atómico ϕ_{μ} del átomo A y su energía potencial debida a la atracción por el "core" del átomo A.

- b) Integrales de repulsión bielectrónicas monocéntricas; por ejemplo, -
 integrales de Coulomb $\langle \mu\mu/\nu\nu \rangle = \sigma_{\mu\nu}^2$ e integrales de intercambio
- c) Integrales de resonancia monolectrónicas bicéntricas $\beta_{\mu\lambda}$.
- d) Atracciones monolectrónicas bicéntricas, $V_{\mu\nu,B}$ entre un electrón
 en la distribución $\psi_\mu \psi_\nu$ del átomo A y el "core" del átomo B.
- e) Integrales de repulsión bielectrónicas bicéntricas $\langle \mu\nu/\lambda\sigma \rangle$

La energía total de la molécula, E_{tot} , es la suma de la energía -
 electrónica, E_{el} , y las repulsiones, E_{AB} , entre los "cores" de los áto-
 mos A y B.

$$E_{tot} = E_{el} + \sum_{A < B} \sum E_{AB} \quad (39)$$

El calor de formación de la molécula, ΔH_f , se obtiene restando a -
 la energía total las energías electrónicas de cada átomo, E_{el}^A , y suman-
 do los calores de formación experimentales, ΔH_f^A relativo a la mole-
 cula disociada en átomos.

$$\Delta H_f = E_{tot} - \sum_A E_{el}^A + \sum_A \Delta H_f^A \quad (40)$$

En el método MNDO, los diversos términos de la matriz de Fock y las
 repulsiones E_{AB} no se evalúan analíticamente. Estos se determinan a
 partir de datos experimentales o de expresiones semiempíricas, las cuales
 contienen parámetros numéricos que se pueden ajustar con el fin de repro-
 ducir algunos datos experimentales. Se espera que la introducción de pa-
 rámetros ajustables compense el menosprecio de la correlación electrónica
 y los errores debidos a las suposiciones hechas en el esquema NDDO.

III.1.3 Comparación de MNDO con MINDO/3

Dewar y Thiel introdujeron en 1977 el método MNDO¹⁰⁶. La motivación para desarrollar este método surgió cuando estos investigadores advirtieron que los métodos, como el MINDO/3, que se basan en el formalismo INDO, no reproducían adecuadamente los efectos debidos a las repulsiones entre pares electrónicos libres. Por consiguiente, a fin de evitar muchas de las debilidades del método MINDO/3, los autores fundamentaron el método MNDO sobre las aproximaciones hechas en el esquema NDDO.

La diferencia principal entre las aproximaciones INDO y NDDO estriba en el tratamiento de las integrales de repulsión bicéntricas y las -- atracciones "core" - electrón bicéntricas. El esquema NDDO proporciona una mejor aproximación a la matriz de Fock total ya que retiene todos los términos bicéntricos que involucran a la diferencial de sobreposición mo noatómica.

Desde un punto de vista físico, en la aproximación INDO solamente se considera el monopolio de una distribución de carga mientras que en la aproximación NDDO, en el tratamiento de los términos bicéntricos, se incluyen términos multipolares y sus interacciones. En otras palabras, -- dentro del esquema INDO las repulsiones electrón - electrón bicéntricas y las atracciones "core" - electrón se promedian esféricamente, mientras que en NDDO éstas muestran una dependencia angular debido a las diferentes orientaciones que pueden adoptar los múltiplos superiores. Asimismo, en el esquema INDO la direccionalidad del enlace químico se describe solamente en las integrales de resonancia $\beta_{\mu\lambda}$, mientras que en NDDO se incluye también en las repulsiones electrónicas bicéntricas y las atracciones "core" - electrón. Por estas razones se espera que, siempre que los

efectos direccionales sean importantes en una molécula, un método basado en el esquema NDDQ será superior a uno basado en el esquema INDO.

A continuación se describen algunas de las áreas en las que el método MNDO da mejores resultados que el MINDO/3. Debe aclararse que tal progreso no se puede atribuir a alguna selección especial de las funciones paramétricas o a una parametrización eficiente, sino a la superioridad de la aproximación NDDO.

Las principales mejoras sobre el método MINDO/3 fueron con respecto a moléculas insaturadas, compuestos con pares electrónicos adyacentes y el cálculo de ángulos de enlace.

En contraste a MINDO/3, el método MNDO reproduce muy bien las estabildades relativas de isómeros que contienen dobles y triples enlaces.

Los calores de formación, calculados con MINDO/3, de moléculas con pares electrónicos adyacentes (por ejemplo, $\text{NH}_2 - \text{NH}_2$) son demasiado negativos y las longitudes de enlace correspondientes muy cortas. Estos errores se atribuyen al menosprecio de la sobreposición monocéntrica en la aproximación INDO. Como era de esperarse, los resultados que se obtienen con MNDO son más próximos a los experimentales. Sin embargo, las superficies de energía potencial - rotacional de H_2O_2 y N_2H_4 no se reproducen bien ¹¹⁶, aunque también muchos métodos ab initio fallan en estos casos.

Los ángulos de enlace calculados con MINDO/3 están sujetos a errores apreciables, mientras que los valores que se obtienen con MNDO son mucho mejores, en particular para los ángulos en C o N. Tal diferencia se puede atribuir a la mejor descripción de los efectos direccionales del enlace químico dentro de la aproximación NDDO. Esta falla del MINDO/3 fue el motivo de muchas de las críticas lanzadas contra este método hace varios años ¹¹⁷.

Los errores debidos a la ramificación de la molécula, los cuales -- son muy graves en MINDO/3, disminuyen en el método MNDO, aunque todavía son apreciables ¹¹⁹. No obstante, el método MNDO trabaja mucho mejor -- que el MINDO/3 para moléculas globulares, como es el caso del adamantano 106.

Finalmente, se debe mencionar que el tiempo de cómputo necesario para realizar cálculos con MNDO es aproximadamente 20% mayor que el usado con el método MINDO/3.

III.2 Método MMP2

Cuando una molécula con n átomos, definidos por $3n$ coordenadas x_i se deforma a partir de su geometría de mínima energía potencial, V_0 , y coordenadas x_0 , podemos escribir su energía potencial como una expansión en serie de Taylor de la forma:

$$V_{\text{pot}} = V_0 + \sum_{i=1}^{3n} \left(\frac{\partial V}{\partial x_i} \right)_0 \Delta x_i + \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^{3n} \left(\frac{\partial^2 V}{\partial x_i \partial x_j} \right)_0 \Delta x_i \Delta x_j + \frac{1}{6} \sum_{ijk=1}^{3n} \left(\frac{\partial^3 V}{\partial x_i \partial x_j \partial x_k} \right)_0 \Delta x_i \Delta x_j \Delta x_k + \dots \quad (41)$$

En el modelo de mecánica molecular se supone que los átomos de una molécula se mantienen unidos por resortes mutuamente independientes, los cuales restituyen los valores "naturales" de longitudes y ángulos de enlace. Si un enlace se alarga, podemos inicialmente suponer que es válida la ley de Hooke. Lo mismo sucede con la flexión de ángulos. De esta manera, se puede definir una energía de estiramiento (V_r) y una energía de flexión (V_θ) para una molécula, mediante las ecuaciones (42)

y (43) en las cuales las sumas se hacen sobre todas las longitudes de enlace (r) y ángulos de valencia (θ) en la molécula.

$$V_r = \sum_r \frac{1}{2} k_r (r - r_0)^2 \quad (42)$$

$$V_\theta = \sum_\theta \frac{1}{2} k_\theta (\theta - \theta_0)^2 \quad (43)$$

La ley de Hooke es una buena aproximación únicamente para pequeñas deformaciones. Para deformaciones más grandes, el potencial armónico -- se puede sustituir por una función de Morse. Sin embargo, las funciones de Morse no se usan, en general, en mecánica molecular debido a que necesitan grandes cantidades de tiempo de cómputo. La aproximación teórica más llamativa es truncar la expansión en serie de Taylor de la ecuación (41) después del término cúbico para el alargamiento de enlaces y la -- flexión de ángulos. Una función potencial con un término cúbico (ec. -- 44) tiene las propiedades deseadas en un intervalo dado y funciona bien para longitudes de enlace incidentalmente grandes.

$$V_r = \frac{1}{2} k_r (r - r_0)^2 + k' (r - r_0)^3 \quad (44)$$

Sin embargo, cuando las deformaciones son demasiado grandes, las -- funciones cúbicas se invierten. De esta forma, si la minimización de la energía se hace a partir de una mala geometría, los resultados pueden ser desastrosos. Por tanto, los términos cúbicos se deben usar sólo durante las últimas etapas de la minimización, a menos que el programa de cómputo sea capaz de tomar en cuenta este problema automáticamente. Una -- función con potencia par se comporta simétricamente y, por tanto, no

surge el problema de que la molécula escape del pozo de potencial. Este tipo de funciones se usan para la flexión de ángulos en el método de mecánica molecular MMP2.

En general, se usan potenciales simples cuando es posible, y más -- complicados cuando es necesario. Este último tipo de funciones puede re producir cualquier propiedad que se desee, pero con un esfuerzo adicional. Más aún, mientras más parámetros se añaden, menos claros son los resulta dos.

Se debe subrayar que, a fin de que este esquema funcione bien, las constantes de fuerza (k) y los valores "naturales" de ángulos y longitudes de enlace deben ser lo que los espectroscopistas llaman "transferibles". Por ejemplo, la constante de fuerza para el alargamiento de un enlace C - C debe ser la misma en butano, pentano o hexano. No es necesario que esta constante sea la misma para todos los enlaces C - C, pero sí que sea igual para todos los enlaces C - C dentro de una clase dada, la cual se tiene que definir con precisión.

Además de los términos de estiramiento y flexión, existen interacciones de van der Waals entre todos los pares de átomos que no están enlazados entre sí, ni a un átomo común. La suma de las interacciones de van der Waals se puede representar por V_{vdw} . El término de atracción en la curva de van der Waals es el resultado de la correlación electrónica y es inversamente proporcional a la sexta potencia de la distancia que separa a los átomos. El término de repulsión de este potencial depende en mayor grado de la distancia y, en general, se usa una potencia inversa en el intervalo de 9-12 para expresar esta parte de la función. Como alternativa se puede usar también una función exponencial con pendiente similar. Es posible cambiar la ecuación a una forma muy general (45), -

en la cual se usan solamente dos parámetros para especificar las interacciones entre cualquier par de átomos. A esta función se le conoce con el nombre de "Función de Hill".

$$V_{vdw} = \epsilon \left\{ -C_1 \left(\frac{r}{r^*} \right)^6 + C_2 \exp(-C_3 r/r^*) \right\} \quad (45)$$

En esta ecuación, las c 's son constantes universales, ϵ es un parámetro de energía y r es la distancia interatómica. La función muestra un mínimo de energía a una distancia r^* , la cual se define como la suma de los radios de van der Waals de los dos átomos que interactúan entre sí. Los parámetros necesarios para describir la interacción entre cualesquier par de átomos son ϵ y r^* .

Cuando se calcula la energía de una molécula, como etano, incluyendo solamente los términos de estiramiento, flexión y de van der Waals, se encuentra que la diferencia de energía entre las conformaciones alternada y eclipsada de esta molécula es muy pequeña. Si se desea calcular esta diferencia de energía correctamente, se debe incluir un término torsional en el cálculo. En el caso del etano, este término tiene la forma:

$$V_{tor} = \frac{V_0}{2} (1 - \cos 3\omega) \quad (46)$$

en la que V_{tor} es la energía de torsión, V_0 es una constante de fuerza y ω es el ángulo diedro H-C-C-H.

La ecuación (41) es sólo una primera aproximación a la energía de torsión, necesaria como un término de corrección al campo de fuerza. Es común, en la espectroscopía vibracional, escribir el potencial de torsión total como una expansión en series de Fourier (ec. 47); para la cual algunas veces se pueden determinar experimentalmente seis términos a partir

de los sobretonos.

$$V_{\text{tor}} = \sum_j \frac{1}{2} V_j \{ 1 - \cos(j\omega) \} \quad (47)$$

Por consiguiente, la energía total de la molécula, relativa a un punto "natural" arbitrario, queda definida por la expresión:

$$V = V_r + V_\theta + V_{\text{vdw}} + V_{\text{tor}} \quad (48)$$

Esta ecuación se aplica y funciona muy bien en hidrocarburos con poca tensión. Desde luego, el interés del químico orgánico no se centra sólo en este tipo de moléculas y, en consecuencia, resulta importante -- tratar de mejorar este campo de fuerza a fin de poder manejar moléculas que posean una mayor tensión y que no sean necesariamente hidrocarburos.

Un problema particular surge al no incluir explícitamente en los -- cálculos a las repulsiones estéricas entre los átomos unidos a un centro común (interacciones 1,3). En muchos casos esto no es importante debido a que las interacciones 1,3 se pueden incluir implícitamente en el potencial de flexión de ángulos de enlace. Sin embargo, en el caso especial de los anillos de tres y cuatro miembros, la inclusión implícita de este tipo de interacciones no da resultados aceptables. Una solución obvia -- es incluir las interacciones 1,3 en el campo de fuerza. Sin embargo, -- los campos de fuerza que consideran explícitamente estas interacciones -- (conocidos como campos de fuerza de Urey Bradley) no proporcionan, en general, buenos resultados. La solución a este problema es usar parámetros especiales para los átomos en los anillos de tres y cuatro miembros, de tal manera que los átomos de carbono en ellos se consideren diferentes a los de otros alcanos.

La omisión de las interacciones 1,3 también conduce a la necesidad de usar funciones de potencial más rebuscadas. Por ejemplo, los enlaces tiende a alargarse conforme al ángulo entre ellos se hace más pequeño. - Este efecto se puede reproducir introduciendo en el campo de fuerza una función compuesta que dependa tanto de la longitud como del ángulo de enlace (ec.49).

$$V_{r/\theta} = \frac{1}{2} k_{r\theta} (r-r_0) (\theta-\theta_0) \quad (49)$$

En mecánica molecular también se usan funciones compuestas (llamadas a menudo "Términos Cruzados") que incluyen contribuciones torsionales, - en particular para reproducir la distorsión del anillo y el alargamiento de los enlaces del ciclobutano. Las interacciones de torsión comunes - no son suficientes para distorsionar esta molécula; una solución a este problema es incluir un término de interacción torsión flexión (ec. 50), el cual sólo es efectivo en casos de deformaciones angulares muy grandes.

$$V_{tor/\theta} = k_{t\theta} (\theta-\theta_0) (\omega-\omega_0) \quad (50)$$

Por otro lado, en el caso de moléculas polares se tiene que considerar otro tipo de interacciones. Las cargas presentes en los grupos y -- los momentos dipolares asociados a ellos interactúan entre sí y afectan la energía de la molécula. Por tanto, es común usar términos electrostáticos e interacciones dipolo-dipolo en los campos de fuerza. Las cargas en un grupo dado son relativamente constantes, por lo cual se pueden usar cálculos electrostáticos simples (ec. 51) para evaluar las inte--racciones carga-carga.

$$V_{\text{carga}} = \frac{q_i q_j}{Dr_{ij}} \quad (51)$$

En moléculas polares sin carga, la energía de interacción dipolo-dipolo se calcula de acuerdo a la teoría electrostática clásica mediante la fórmula de Jeans (ec. 52).

$$V_{\text{d-d}} = \frac{\mu_i \mu_j}{Dr_{ij}^3} (\cos x - 3 \cos \alpha_i \cos \alpha_j) \quad (52)$$

En esta ecuación, D es la constante dieléctrica, x es el ángulo entre los dos dipolos μ_i, μ_j y α_i son los ángulos que forman los dipolos con el vector que los une.

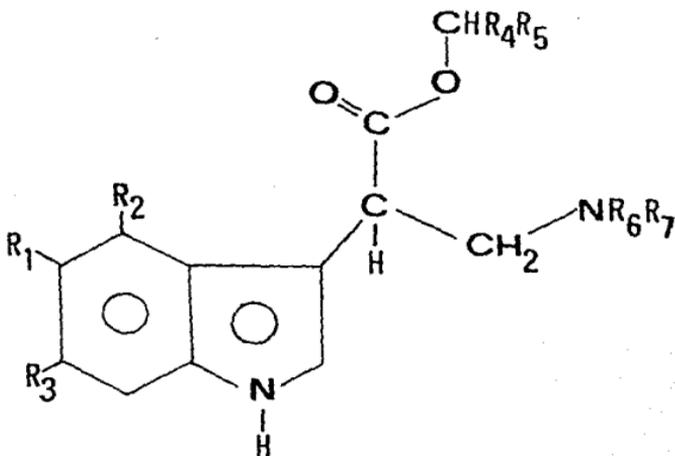
De lo anterior, podemos escribir la energía total de una molécula como

$$V_{\text{TOT}} = V_r + V_0 + V_{\text{vdw}} + V_{\text{tor}} + V_{\text{d-d}} + \text{Términos cruzados} \quad (53)$$

La estructura final de la molécula es aquella que posee una geometría de mínima energía. Para el proceso de minimización de la energía, el programa MMP2 utiliza el método modificado de Newton - Raphson ¹¹⁹⁻¹²⁰.

CAPITULO IV. RESULTADOS Y DISCUSION

En el presente trabajo se realizó el análisis conformacional y cálculo de la estructura electrónica de una serie de compuestos derivados del 5-METOXITRIPTAMINA 3-METIL ESTER (Fig. II), utilizando para tal efecto los métodos MMP2¹⁰⁸ y MNDO¹⁰⁶. Además se buscó alguna relación entre los resultados obtenidos con estos métodos y la actividad hipotensora de los compuestos precitados.



*INDORRENATO

Molécula No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
1 *	OCH ₃	H	H	H	H	H	H
2	OCH ₃	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃
3	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H
4	OCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H
5	H	H	H	H	H	H	H
6	H	Cl	H	H	H	H	H
7	H	H	Cl	H	H	H	H
8	Cl	H	H	H	H	H	H
9	F	H	H	H	H	H	H
10	OH	H	H	H	H	H	H

FIGURA II : Moléculas Estudiadas y tabla de los radicales R_i para cada una.

VI.1.) INDORRENATO

VI.1.1.) GEOMETRIA MOLECULAR

Hasta el momento no se dispone de información experimental sobre la estructura cristalina de esta molécula ni de sus derivados. Por tal motivo en la definición de la Geometría inicial de Indorrenato, se consideraron dos criterios fundamentales.

En el primero de ellos se analiza a cuatro moléculas homólogas, que son: MELATONINA; 5-METOXY (N,N) DIMETIL TRIPTAMINA CLOROHIDRATADA; 4-(3-ACIDO BUTIRICO-INDOLICO); ACIDO ACETICO-INDOLICO ¹²¹. Se determinó que la melatonina era la molécula más apropiada y por lo tanto la geometría inicial de éste se postuló a partir de la geometría de la melatonina.

En el segundo criterio fundamental se consideraron los valores estándar de longitudes de enlace y ángulos de valencia (tabla II), mientras que los ángulos diedros (tabla III) se obtuvieron con ayuda de los modelos Dreiding.

Parámetro a	Valor b
d: C(sp ³)- H	1.095 Å
d: C(sp ³)-C(sp ³)	1.537 Å
d: C(sp ³)-C(ar)	1.505 Å
d: C(sp ³)-N(sp ²)	1.475 Å
d: C(C=O)-O(C=O)	1.235 Å
θ: X -C(sp ³)- Y	109.5°
θ: X -C(ar)- Y	120.0°
θ: X -C(C=O)- Y	120.0°
θ: X -N(sp ²)- Y	120.0°

Tabla II .Longitudes de enlace (d) y ángulos de valencia (θ) usados para definir la geometría inicial de indorrenato (cadena lateral). a: ar=aromático; X, Y=C(sp³), C(ar), C(C=O), N(sp²) ó H. Las longitudes de enlace se tomaron de la referencia 122.

Angulo Diedro ^a	Valor ^b (grados)
ϕ C ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	359.76
ϕ C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅	359.75
ϕ C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₇	179.89
ϕ C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	0.85
ϕ C ₃ -C ₄ -C ₇ -C ₈	177.96
ϕ C ₄ -C ₇ -C ₈ -C ₉	1.47
ϕ C ₃ -C ₂ -C ₁ -O ₁₇	179.51
ϕ C ₂ -C ₁ -C ₁₇ -C ₁₈	180.75
ϕ C ₇ -C ₈ -C ₉ -C ₁₀	179.91
ϕ C ₈ -C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁	354.48
ϕ C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁ -N ₁₂	171.37
ϕ C ₈ -C ₉ -C ₁₀ -C ₁₃	233.30
ϕ C ₉ -C ₁₀ -C ₁₃ -O ₁₄	240.00
ϕ C ₉ -C ₁₀ -C ₁₃ -O ₁₅	60.00
ϕ C ₁₀ -C ₁₃ -O ₁₅ -C ₁₆	180.00

Tabla III. Angulos Diedros (ϕ) para la conformación inicial de Indorrenato. a \equiv La numeración se muestra en la figura III. b \equiv Los valores se dan en grados y el signo del ángulo A-B-C-D es negativo cuando al mirar desde B hacia C,D está en sentido contrario al giro de las manecillas del reloj a partir de A.

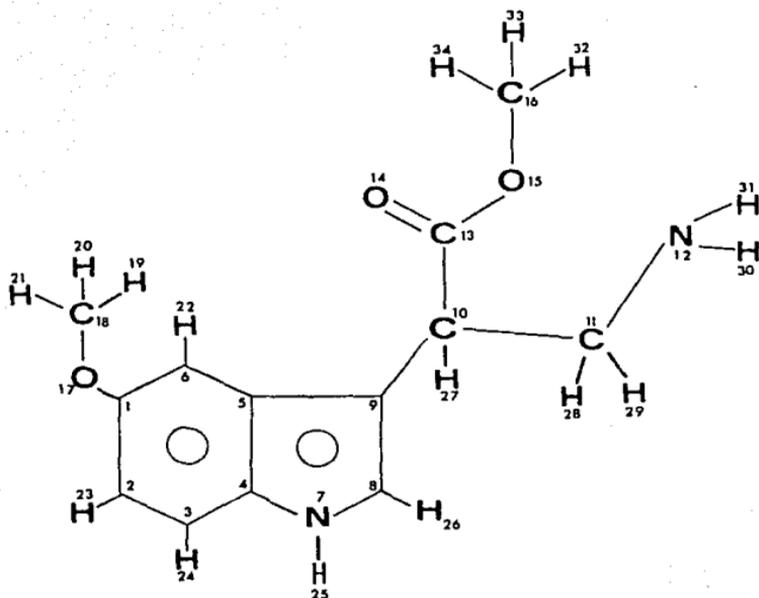


FIGURA III.

Numeración de los átomos
en la molécula de Indorrenato.

Con base en la geometría de la melatonina y con los valores estándar de distancias y ángulos, se postuló la geometría de indorrenato.

A continuación, usando el método de mecánica molecular MMP2¹⁰⁸, se minimizó la energía total de la molécula de Indorrenato con respecto a todas sus coordenadas atómicas, obteniendo la conformación que se muestra en la figura IV y en la tabla IV.

Por simplicidad, en la tabla IV no se incluyen los parámetros geométricos correspondientes a los átomos de hidrógeno de la molécula. Sin embargo, a fin de remediar un poco esta omisión, los valores promedio de longitudes y ángulos de enlace para estos átomos se proporcionan en la tabla V.

En el análisis de los parámetros geométricos correspondientes a la conformación de indorrenato de mínima energía, que de acuerdo al método de mecánica molecular utilizado (MMP2) se le denomina "relajada", es decir aquella en la que se alivian todas las tensiones intramoleculares, se distinguen cuatro aspectos fundamentales:

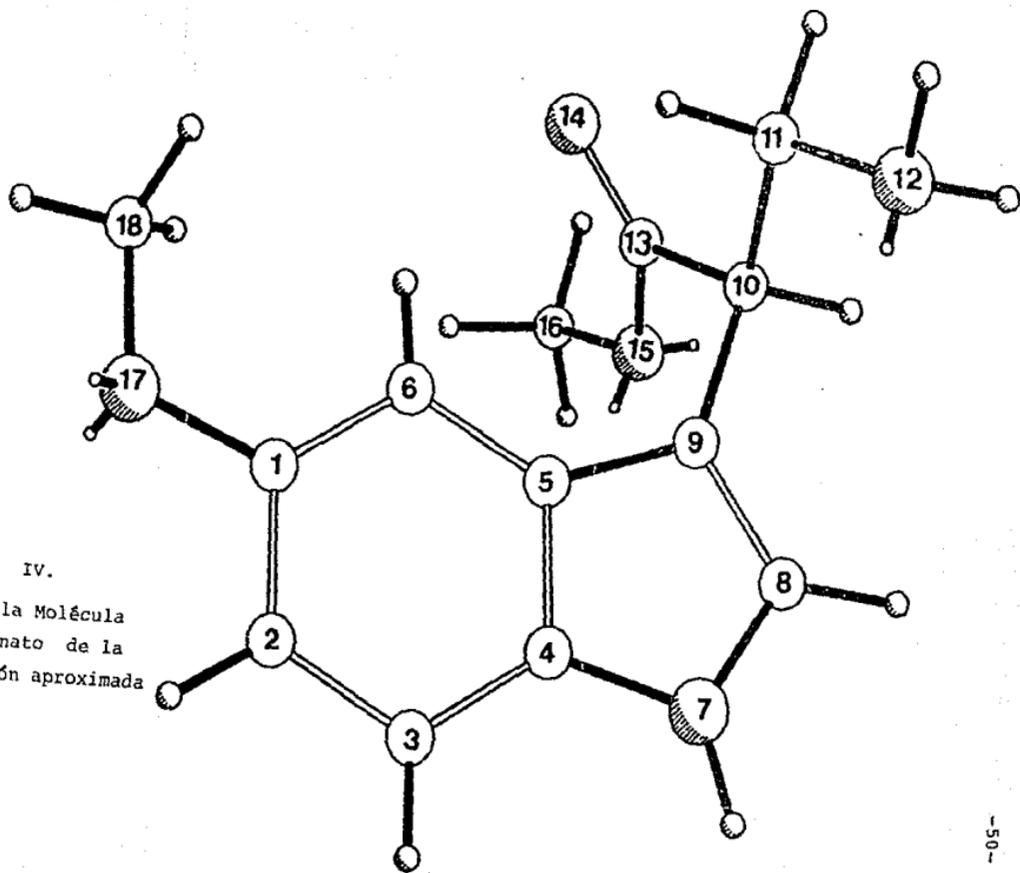
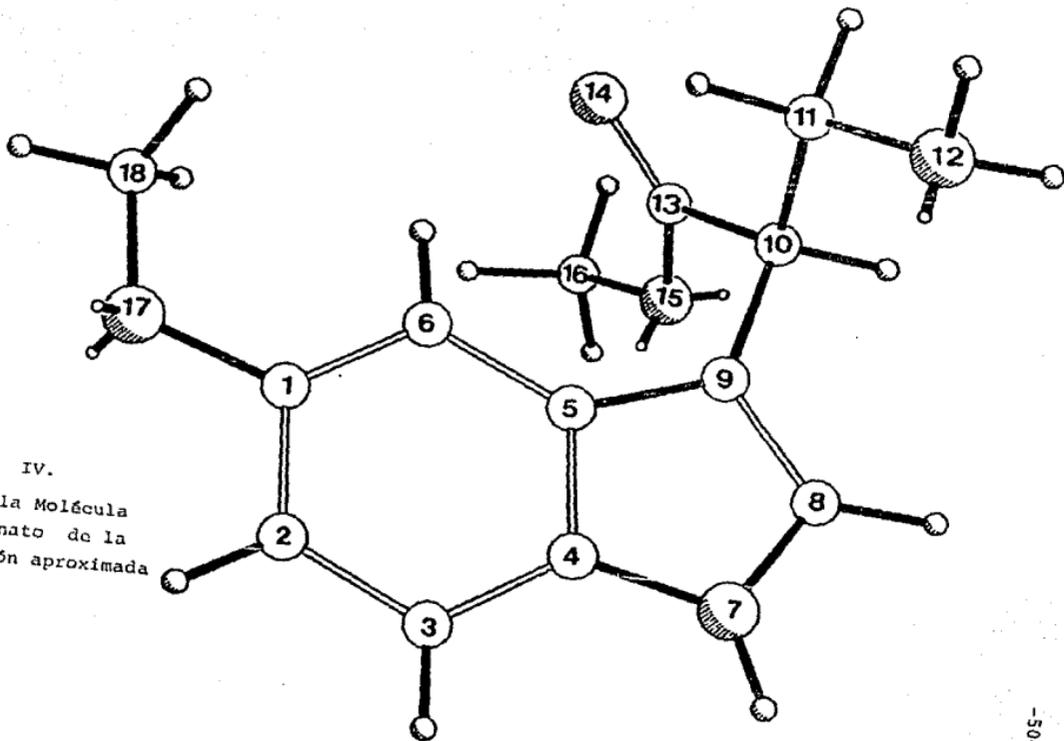


FIGURA IV.
Dibujo de la Molécula
de Indorrenato de la
Conformación aproximada

FIGURA IV.
Dibujo de la Molécula
de Indorrenato de la
Conformación aproximada



Cadena de Átomos (A-B-C-D)	Longitudes de Enlace * (Å)	Angulo de Valencia+ (Grados)	Angulo Diedro (Grados)
C ₁ -C ₂	1.4030	-	-
C ₁ -C ₂ -C ₃	1.3678	121.385	-
C ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	1.3855	118.121	359.768
C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅	1.4084	121.286	359.749
C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₇	1.3801	131.470	179.899
C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	1.4031	119.838	0.851
C ₃ -C ₄ -C ₇ -C ₈	1.3644	108.554	177.962
C ₄ -C ₇ -C ₈ -C ₉	1.3651	111.160	1.475
C ₃ -C ₂ -C ₁ -O ₁₇	1.3821	114.711	179.507
C ₂ -C ₁ -C ₁₇ -C ₁₈	1.4160	117.306	180.754
C ₇ -C ₈ -C ₉ -C ₁₀	1.5076	128.700	178.890
C ₈ -C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁	1.5380	113.508	355.606
C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁ -N ₁₂	1.4561	111.419	176.156
C ₈ -C ₉ -C ₁₀ -C ₁₃	1.5254	111.681	227.847
C ₉ -C ₁₀ -C ₁₃ -O ₁₄	1.2107	124.181	247.170
C ₉ -C ₁₀ -C ₁₃ -O ₁₅	1.3582	110.645	65.709
C ₁₀ -C ₁₃ -O ₁₅ -C ₁₆	1.4209	118.582	182.278

TABLA IV. Parámetros geométricos
de Indorrenato obtenidos con el método MMP2¹⁰⁸

* En una cadena la distancia se refiere a los átomos C-D.

+ En una cadena el ángulo se refiere a los átomos B-C-D.

Parámetro	n ^a	Valor Promedio ^b	
d: C(sp ³)-H	6	1.0498	(0.077)
d: C(ar)-H	4	0.9541	(0.039)
θ: H-C(sp ³)-H	4	108.89	(2.812)
θ: C(sp ³)-C(sp ³)-H	3	108.79	(2.952)
θ: C(ar)-C(ar)-H	4	120.04	(2.180)
θ: C(ar)-C(sp ³)-H	1	105.42	-
θ: C(sp ³)-N(sp ²)-H	2	111.82	(0.623)
θ: C(C=O)-C(sp ³)-H	1	106.27	-

Tabla No. IV Valores promedio de longitudes (d) y ángulos de enlace (θ) para los átomos de hidrógeno en el indorrenato. a = "n" es el número de datos usados para calcular el valor promedio. b = Los números entre parentesis representan la desviación estándar calculada.

- 1) El anillo indólico se mantuvo prácticamente constante exceptuando a la región del nitrógeno del anillo que se elevó ligeramente con respecto al plano.
- 2) El grupo ester se encuentra cercano al anillo indólico con cierta interacción con el hidrógeno 22.
- 3) Planaridad de grupo exterior entre los enlaces 10-11,15-16,13-15.
- 4) Cercanía del grupo ester y del hidroxilo con cierta interacción.

En las tablas que contienen los parámetros geométricos correspondientes a las conformaciones de menor energía, se siguieron las convenciones¹²³ que a continuación se describen (fig. V). Considere una cadena de átomos A-B-C-D cualesquiera. Al definir al átomo D, la longitud del enlace (d) es la distancia C-D; el ángulo de valencia (θ) es el ángulo formado por los átomos B-C-D; el ángulo diedro (ϕ) es el ángulo generado por los planos ABC y BCD, tomando como eje de giro al enlace B-C. Se asignó al ángulo diedro un valor positivo cuando al ir de A a D (mirando a través de B-C) se hizo un giro en el sentido de las manecillas del reloj; en caso contrario, el valor del ángulo diedro fue negativo.

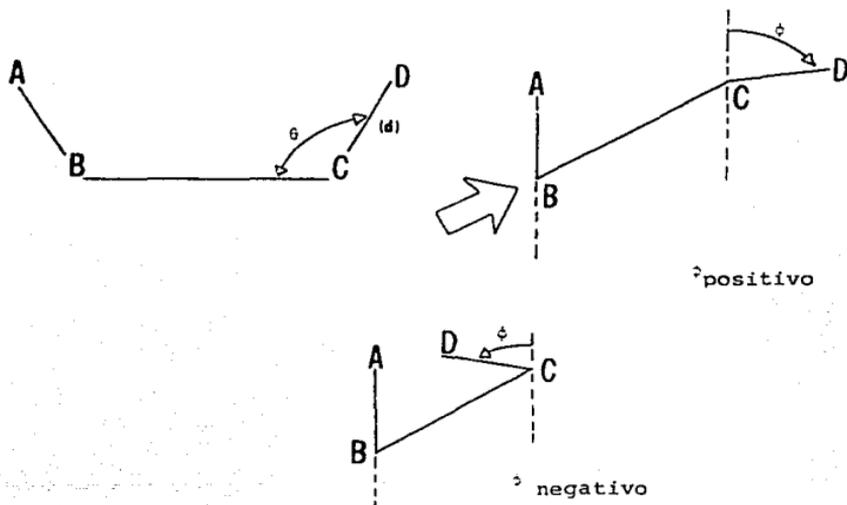
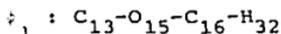


Fig. v. Asignación de la longitud de enlace (d), ángulo de valencia (θ), y ángulo diedro (ϕ) para definir al átomo D.

IV.1.2.) BARRERAS ENERGETICAS DE INVERSION Y ROTACION

Con el propósito de realizar un análisis conformacional más completo y encontrar otras conformaciones posibles del indorrenato, se decidió investigar el comportamiento energético de esta molécula ante la variación sucesiva de los parámetros $\phi_1, \phi_2, \phi_3, \phi_4, \phi_5$ (fig. VI) usando para tal efecto el método de mecánica molecular MMP2

IV.1.2.1.) VARIACION DEL ANGULO DIEDRO



A partir de la geometría relajada de indorrenato (Conformación I) se hicieron variaciones del ángulo diedro ϕ_1 .

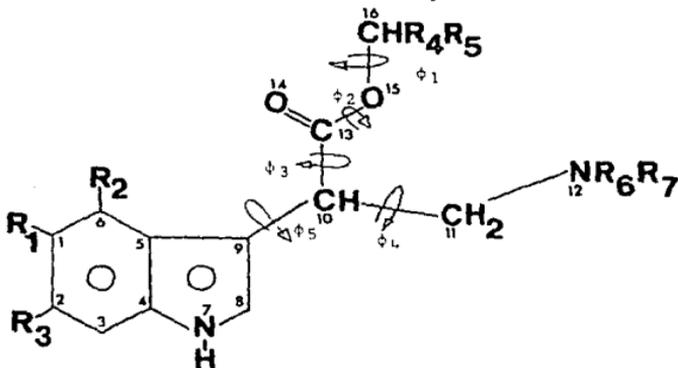


Fig. VI Definición de los ángulos diedros $\phi_1, \phi_2, \phi_3, \phi_4, \phi_5$ en indorrenato.

En el intervalo de rotación de ϕ_1 ($15^\circ, 70^\circ$), se obtienen los puntos para el trazo de la energía total del sistema ante el valor del ángulo diedro (ver fig.VII) Ahora bien, para este caso en particular, la rotación se llevó a cabo en ese intervalo debido a que cada 60° los hidrógenos adquieren una posición indistinguible a la anterior. En términos generales, se observó la presencia de un mínimo absoluto con una energía de 103.137 Kcal/mol. Se pueden observar en la gráfica dos particularidades:

- 1) El máximo que se encuentra en la gráfica se debe a que en la conformación original el enlace Carbono-Hidrógeno - - (16-32) se eclipsa con el enlace carbono-oxígeno (13-15). Además, se puede apreciar una proximidad del hidrógeno No. 32 con el oxígeno No. 14 formando un puente de hidrógeno; de ahí su alta energía.
- 2) Por otra parte, al llegar el valor del ángulo diedro 13-15-16-32 a 65° el enlace 16-32 (C-H) queda alternado con el enlace 13-15 (C-O); así mismo, el puente de hidrógeno se favorece dando como resultado un mínimo de energía.

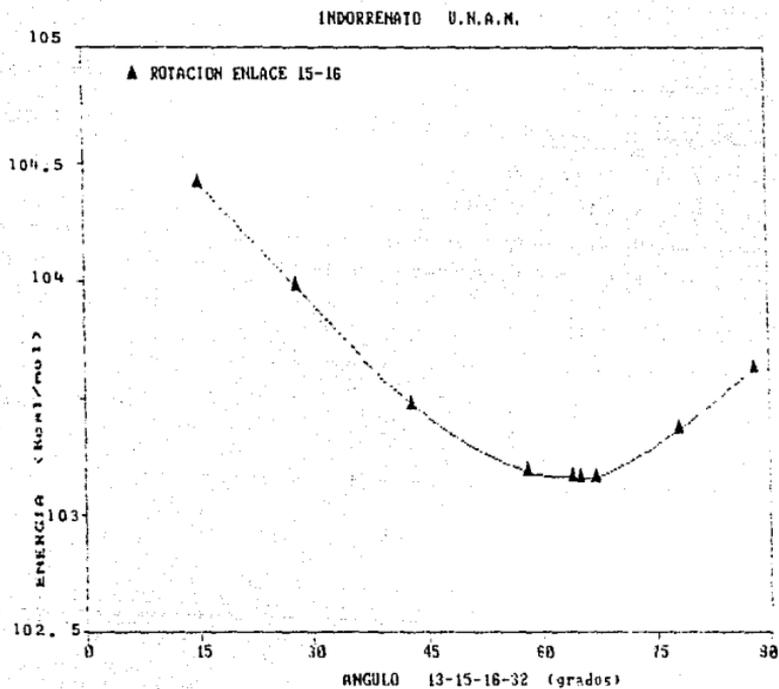
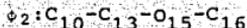


Fig. VII Dependencia de la Energía total sobre el ángulo diedro $\delta_1: C_{13}-O_{15}-C_{16}-H_{32}$.

IV.1.2.2.) VARIACION DEL ANGULO DIEDRO



La variación del ángulo ϕ_2 en el intervalo $(0^\circ, 360^\circ)$ se realizó a partir de la geometría que se obtuvo en la minimización anterior. La variación provocó grandes cambios en la energía total de la molécula (aprox. una barrera energética de 13.3 kcal/mol) como se puede apreciar en la figura VIII.

Analizando los máximos y mínimos de la gráfica podemos postular lo siguiente:

- 1) Al comienzo de la rotación ($\phi_2=0^\circ$) existe un máximo de energía debido a que el enlace $O_{15}-C_{16}$ está eclipsado con el enlace $C_{10}-C_{13}$. Existe además un efecto estérico con la amina. A partir de aquí (en $\phi_2=30^\circ$) la energía disminuye ya que se pierde el efecto de interacción con el anillo.
- 2) Aproximadamente en $\phi_2=90^\circ$ presenta un máximo de energía debido al acercamiento del grupo CHR_4R_5 con el anillo, además el enlace $O_{15}-C_{16}$ se eclipsa con el enlace $C_{13}-O_{14}$ por lo tanto su energía aumenta.
- 3) Al llegar $\phi_2=180^\circ$ el grupo CHR_4R_5 se aleja del anillo como del grupo amino, así que, la interacción es mínima.
- 4) Al llegar $\phi_2=270^\circ$ se presenta un máximo debido a que el grupo interactúa con el grupo amino, presentando un efecto estérico.

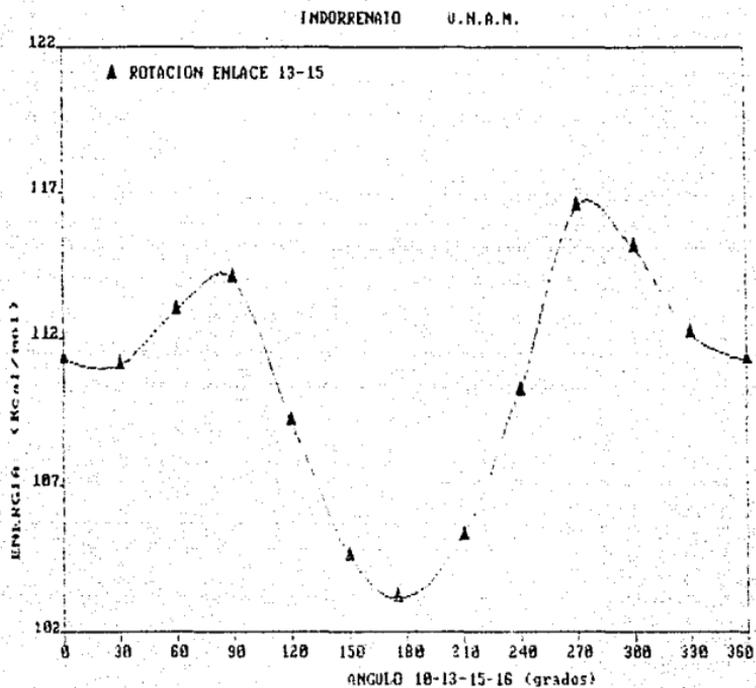
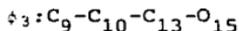


Fig. VIII Dependencia de la Energía Total sobre el ángulo Diedro ϕ_2 : $\text{C}_{10}-\text{C}_{13}-\text{O}_{15}-\text{C}_{16}$.

El hecho de que grandes cambios en el valor de ϕ_2 correspondan variaciones grandes de energía refleja la inestabilidad y poca flexibilidad del grupo ester. Surgiría entonces la siguiente pregunta ¿Esta parte de la molécula afectará grandemente a la actividad que presente toda la serie de compuestos?. Esta pregunta se contestará al final del capítulo. Como se puede apreciar en la gráfica (fig. VIII) existe una conformación de mínima energía; esta conformación se tomará como válida y se postulará para la siguiente barrera de Rotación.

IV.1.2.3.) VARIACION DEL ANGULO DIEDRO



La variación del ángulo ϕ_3 en el intervalo $(0, 360^\circ)$ se realizó a partir de la conformación que se obtuvo en la minimización anterior. Presentó una barrera energética de 3.926 kcal/mol., no tan marcada como en la variación del ángulo ϕ_2 .

En la fig. No. IX se puede apreciar la dependencia de la energía total con el ángulo diedro ϕ_3 . Analizando la gráfica se pueden postular los siguientes puntos:

- 1) Al comienzo de la rotación ($\phi_3=0^\circ$) se encuentran en un mismo plano los enlaces $C_{13}-O_{15}, O_{15}-C_{16}, C_{13}-O_{14}, C_9-C_{10}$. Además hay una interacción del grupo ester con el anillo indólico.
- 2) El mínimo de energía que se presenta en el valor $\phi_3=79^\circ$ se debe a que el grupo ester está en la posición más alejada del anillo, de ahí su geometría de energía mínima. Además están en un mismo plano los enlaces $C_{10}-C_{13}, C_{13}-O_{15}, C_{13}-O_{14}, C_{10}-C_{11}$.

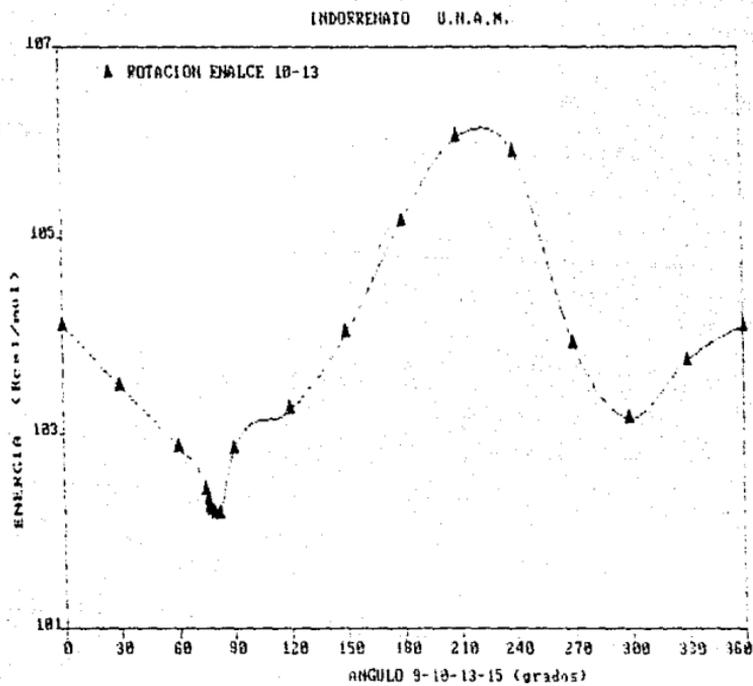


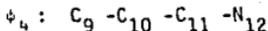
Fig. IX Dependencia de la Energía Total
sobre el ángulo Diedro $\phi_3: C_9-C_{10}-C_{13}-O_{15}$.

- 3) Existe un máximo aproximadamente en $\phi_3 = 100^\circ$ debido a que el enlace $C_{13} - O_{14}$ se encuentra eclipsado con $C_{10} - H_{27}$ formando un puente de hidrógeno.
- 4) En $\phi_3 = 230^\circ$ el grupo ester presenta un efecto estérico con el grupo amino, de ahí el máximo de energía.
- 5) En $\phi_3 = 300^\circ$ la conformación de la molécula presenta un mínimo - debido a la poca interacción del anillo con el grupo amino. Esta interacción es un poco mayor que el mínimo $\phi_3 = 79^\circ$, la diferencia de energía siendo de 0.997 kcal/mol.

Como se puede apreciar en la gráfica (Fig. IX) existen dos conformaciones de baja energía; el criterio a seguir será "LA MOLECULA QUE PRESENTE MENOR ENERGIA ES LA REAL" (Basado en el principio fundamental de la termodinámica, que todo tiende a su estado de menor energía). En este caso es la conformación con energía de 102.1146 Kcal/mol.

En esta parte de la cadena lateral (el grupo ester) jugará un papel muy importante cuando en el sustituyente R_1 existen grupos polarizantes ($R_1 = -OCH_3, -Cl, -F$); ya que la orientación e interacción que se presenten en un caso dado afectará en la actividad biológica de la molécula en cuestión. Además habrá discrepancias al buscar una correlación entre las propiedades fisicoquímicas evaluadas y la actividad biológica.

IV.1.2.4.) VARIACION DEL ANGULO DIEDRO



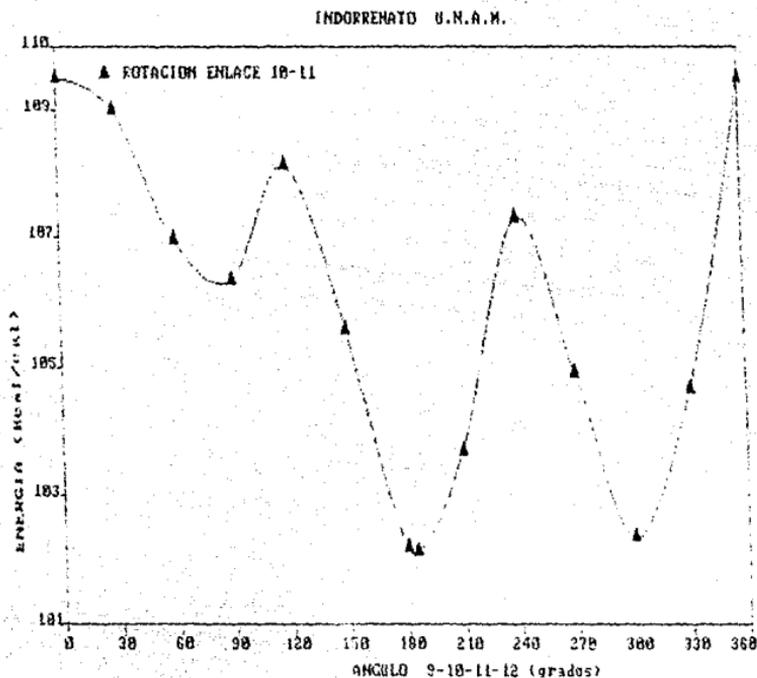
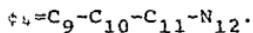


Fig. X Dependencia de la Energía Total sobre el ángulo Diedro



La variación del ángulo ϕ_4 se realizó en el intervalo ($0^\circ, 360^\circ$); la barrera energética de 5.99 Kcal/mol es razonable. El trazo de la gráfica se puede apreciar en la figura X.

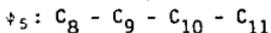
Analizando la gráfica de la variación de la energía total y el ángulo, se pueden postular los siguientes puntos:

- 1) En $\phi_4 = 0^\circ$ la amina presenta un efecto estérico con el anillo indólico, de ahí, su alto valor energético.
- 2) Al avanzar la rotación hacia $\phi_4 = 75^\circ$ disminuye la energía total de la molécula, ya que quedan alternados los enlaces $C_9 - C_{10}$ y $C_{10} - C_{13}$.
- 3) En el valor de $\phi_4 = 100^\circ$ la energía aumenta considerablemente debido a que existe una interacción del Nitrógeno de la amina con el oxígeno libre del ester.
- 4) Se presenta un mínimo en el valor $\phi_4 = 180^\circ$. Aquí el grupo amino se encuentra alejado del anillo indólico, presentando una interacción mínima con todos los demás grupos.
- 5) En $\phi_4 = 240^\circ$ se presenta un máximo debido a que el enlace $C_{11} - C_{12}$ está eclipsado con el enlace $C_{10} - H_{27}$, y existe una fuerte interacción del par electrónico libre con el hidrógeno del carbono N.10.
- 6) El otro mínimo se presenta en el valor $\phi_4 = 300^\circ$, donde el grupo amino se encuentra alejado del anillo indólico, aunque hay una interacción mayor que con la geometría del mínimo anterior (ver punto No. 4).

Como se ve en la gráfica se aprecian dos mínimos (fig. X) donde prácticamente poseen la misma energía, la diferencia entre las dos conformaciones siendo de 0.1429 kcal/mol. Se concluye que ambas conformaciones son isoenergéticas, pero la más favorecida es con ϕ_4 de aproximadamente 180° ,

ya que esta conformación es geométricamente más accesible para los receptores serotoninérgicos que son responsables de la actividad biológica de los compuestos que se estudian en este trabajo. Por lo tanto tomaremos la conformación de menor energía, es decir, $E = 101.9717$ kcal/mol. Hay que hacer notar que la barrera energética de 5.32 kcal/mol es relativamente alta.

IV.1.2.5.) VARIACION DEL ANGULO DIEDRO.



La variación del ángulo diedro ϕ_5 se realizó en el intervalo $\{0^\circ, 360^\circ\}$ presentando una barrera energética de 5.45 kcal/mol. Al efectuar la rotación se pueden apreciar los siguientes puntos (ver fig. XI).

- 1) Al comienzo de la rotación la geometría es de baja energía debido a la lejanía del grupo lateral con el anillo indólico; en $\phi_5 = 45^\circ$ se presenta un máximo debido a una interacción del carbonilo con el anillo indólico.
- 2) En el valor del ángulo diedro $\phi_5 = 100^\circ$ se presenta un mínimo de energía en la molécula debido a que el grupo lateral se aleja del anillo, ni el ester ni la amina poseen interacción con éste.
- 3) Al acercarse ϕ_5 al valor de 210° presenta un máximo debido a la interacción que presenta el anillo indólico con el grupo lateral completo (Ester, amina).

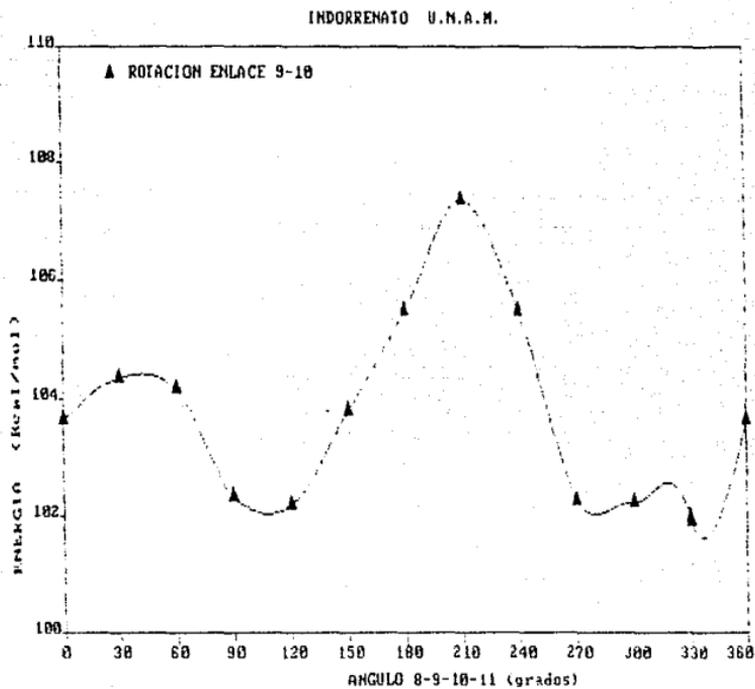
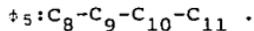


Fig. XI Dependencia de La Energía Total con el ángulo Diedro



- 4) A $\phi_5 = 285^\circ$ se presenta otro máximo debido a la interacción del ester con el anillo indólico, por tanto la energía total aumenta ligeramente.
- 5) A $\phi_5 = 330^\circ$ se presenta el mínimo de energía total absoluto. -- Aquí la cadena lateral queda alejada del anillo indólico sin que haya alguna interacción de ambos grupos con el anillo.

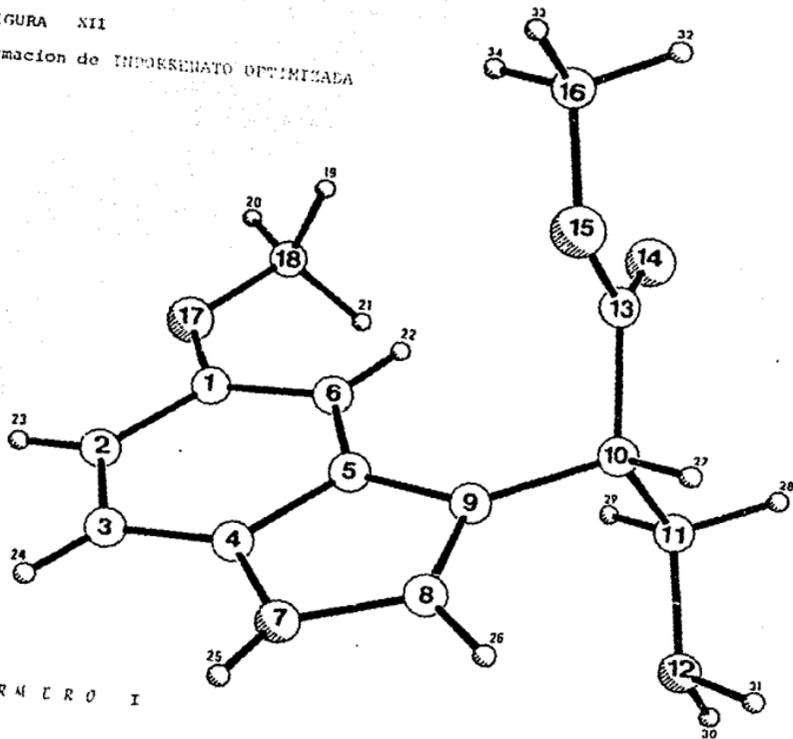
Como se aprecia en la figura XI existen dos conformaciones con energía mínima. Se opta por la de menor energía con $\phi_5 = 330^\circ$, donde $E = 101.6$ kcal/mol.

La conformación que acabamos de obtener, nos muestra la geometría -- optimizada y de más baja energía que se obtuvo para Indorrenato con el método MMP2. A continuación a esta geometría se le aplicó un cálculo mecánico cuántico único (MNDO). Obteniendo así la conformación de indorrenato con el método MNDO; en la figura XII se muestra la forma de conformación, que en lo sucesivo denominaremos conformero I.

IV.1.2.6.) ANALISIS ENTRE CONFORMACIONES DE INDORRENATO

En la tabla VI se comparan las dos conformaciones, la primera que fue postulada a partir de la melatonina y de la presente optimizada con el método MMP2; además se muestran los valores de distancias, ángulos de enlace y de torsión de las conformaciones a comparar.

FIGURA XII
Conformacion de INDORRENATO OPTIMIZADA



Cadena de Átomos (A-B-C-D)	Longitudes de ^{**} Enlace en la (A) Conformación.		Ángulos de Valen- cia (Grados) Conformación.		Ángulos de Tor- sión (Grados) Conformación.	
	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)
	Post. Inic.	Optima	Post. Inic.	Optima	Post. Inic. (a)	Optima (b)
C ₁ -C ₂	1.4030	1.4030	-	-	-	-
C ₁ -C ₂ -C ₃	1.3678	1.3678	121.385	121.384	-	-
C ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	1.3855	1.3855	118.121	118.121	0.232	359.768
C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅	1.4084	1.4083	121.286	121.288	0.251	359.749
C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₇	1.3801	1.3802	131.470	131.468	-179.899	179.897
C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	1.4031	1.4031	119.838	119.836	-0.851	0.849
C ₃ -C ₄ -C ₇ -C ₈	1.3644	1.3644	108.554	108.550	-177.962	177.963
C ₄ -C ₇ -C ₈ -C ₉	1.3651	1.3651	111.160	111.163	-1.475	1.474
C ₃ -C ₂ -C ₁ -O ₁₇	1.3821	1.3769	114.711	115.653	-179.507	180.144
C ₂ -C ₁ -C ₁₇ -C ₁₈	1.4160	1.4194	117.306	119.269	179.246	180.259
C ₇ -C ₈ -C ₉ -C ₁₀	1.5076	1.5050	128.700	127.144	-178.890	176.480
C ₈ -C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁	1.5380	1.5375	113.508	109.582	4.394	259.519
C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁ -N ₁₂	1.4561	1.4559	111.419	111.033	-176.156	59.052
C ₈ -C ₉ -C ₁₀ -C ₁₃	1.5254	1.5232	111.681	111.303	132.153	134.434
C ₉ -C ₁₀ -C ₁₃ -O ₁₄	1.2107	1.2106	124.181	125.053	112.830	117.848
C ₉ -C ₁₀ -C ₁₃ -O ₁₅	1.3582	1.3588	110.645	110.365	-65.709	297.950
C ₁₀ -C ₁₃ -O ₁₅ -C ₁₆	1.4209	1.4180	118.582	116.166	177.722	178.863

Tabla VI. Valores de longitudes de enlace, ángulos de valencia y torsión de las conformaciones. a) Conformación postulada inicial generada a partir de la melatonina y "relajada" = con MMP2. b) Conformación optimizada de mínima energía de Indorrenato con MMP2.

**En una cadena la distancia se refiere a los átomos C-D.

++En una cadena el ángulo se refiere a los átomos B-C-D.

De en la tabla anterior se concluyen los siguientes puntos:

- 1) Los valores de longitudes de enlace y ángulos de valencia se mantuvieron prácticamente constantes; no existe una desviación marcada entre las dos conformaciones.
- 2) Los valores de ángulos diedros se mantuvieron constantes con lo que respecto al anillo indólico. Se sigue manteniendo la planaridad en el anillo indólico.
- 3) En la conformación postulada a partir de melatina la orientación de la cadena lateral es grosso modo planar. El grupo amino se encuentra en el mismo plano que el anillo y alejado a éste. El grupo ester está ligeramente orientado hacia la parte inferior de la molécula y el carbonilo está relativamente pegado al anillo indólico.
- 4) En la conformación optimizada con MMP2, tanto el grupo amino como el grupo ester se encuentran orientados hacia abajo del anillo indólico (como se ve en la fig.XII). Existe una cierta proximidad del oxígeno del ester con el anillo indólico.

La importancia de aplicar el método MMP2 se debe a la facultad de -- "relajar a la molécula de sus tensiones intramoleculares"; en nuestra molécula estrella el grupo lateral quedó lo más alejado del anillo indólico para evitar cualquier impedimento estérico. Los grupos ester y amina que dieron orientados en posición opuesta para minimizar dicha tensión. Por otra parte, la energía de la molécula es minimizada para obtener la conformación de su estado basal, que será la geometría clave para fundamentar su actividad biológica.

En la fig. XIII se puede apreciar la diferencia en las conformaciones postulada y optimizada con MMP2 de Indorrenato. El dibujo compara a las dos geometrías para su mejor apreciación. Como conclusión se tomará esta última geometría como base de todos los análogos del Indorrenato para su estudio ACUARESA.

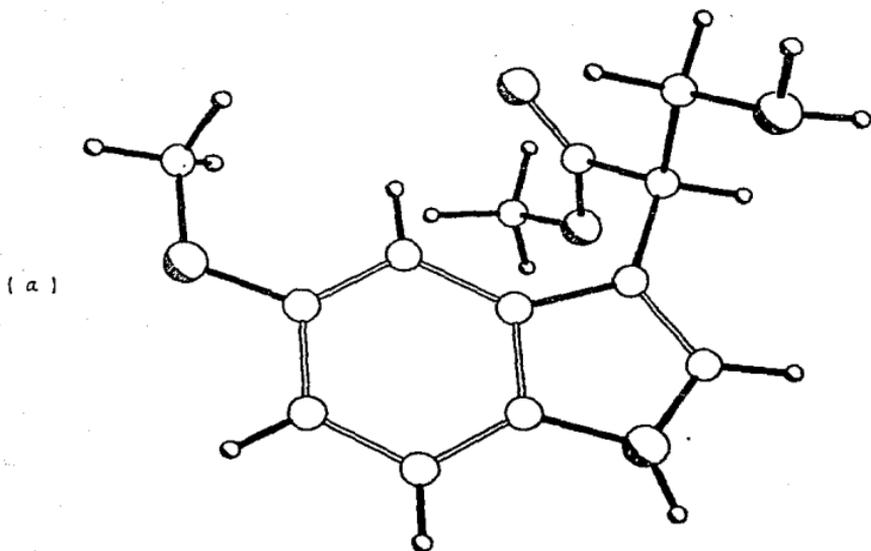
IV.1.3.) ESTRUCTURA ELECTRONICA Y PROPIEDADES FISICOQUIMICAS

El análisis conformacional del Indorrenato, descrito en las secciones anteriores, reveló (de acuerdo al criterio de mínima energía) que el conformero I es el compuesto más estable; por tanto se le aplicó un cálculo único de la estructura electrónica usando el método mecánico-cuántico MNDO, para obtener las propiedades que a continuación se mencionan.

En la tabla VII se muestran las cargas atómicas calculadas a partir del método MNDO para el conformero I

ATOMO	Carga Atómica MNDO	ATOMO	Carga Atómica MNDO	
C ₁	0.0972	C ₁₀	0.0545	
C ₂	-0.0512	C ₁₁	0.1105	
C ₃	-0.0294	N ₁₂	-0.3004	
C ₄	0.0037	C ₁₃	0.3562	
C ₅	-0.0394	O ₁₄	-0.3528	
C ₆	-0.0839	O ₁₅	-0.3024	
N ₇	-0.2029	C ₁₆	0.1930	
C ₈	0.0843	O ₁₇	-0.2869	
C ₉	-0.1600	C ₁₈	0.2032	

Tabla VII. Cargas Atómicas (en unidades electrónicas) en el CONFORMERO I del Indorrenato obtenidas a través de método MNDO.



INDORRENATO MN-2

FIGURA XIII.

Comparación entre la conformación de Indorrenato (a) y (b) - la optimizada por MMP2.

A ball-and-stick model of the Indorrenato molecule, labeled (b). This model shows the same chemical structure as (a), but with a different conformation. The side chain is oriented differently, and the overall shape of the molecule is more compact and optimized. The atoms are represented by spheres of varying sizes, and bonds are shown as sticks. The overall conformation is shown in a perspective view.

(b)

A continuación se presentan los valores de las propiedades físico-químicas del conformero I del indorrenato

PROPIEDAD	CONFORMERO I valor
Momento Dipolar (DEBYE)	3.020
Calor de Formación (Kcal/mol)	-5.659
Energía Total (eV)	-3266.05
Energía Electrónica (eV)	-20901.71
Potencial de Ionización (eV)	8.451

Tabla VIII Propiedades Físicoquímicas del conformero I calculadas con el método MNDO.

IV.2.) ANALOGOS DE INDORRENATO.

Para obtener y conocer la conformación optimizada de cada análogo, se partió de la geometría previamente determinada para Indorrenato (optimizada con MMP2) y su substituyen los radicales para cada caso (ver fig. XIV), optimizando (también con MMP2) cada molécula por separado. La geometría inicial de cada substituyente (R_i) se escogió con base en los valores estándar de las longitudes y ángulos de enlace, o de resultados publicados en la literatura científica para el substituyente en cuestión. Para definir la orientación inicial de cada R_i , se eligió siempre aquel valor de ϕ_i (con ayuda de los modelos Dreiding) con el cual las interacciones repulsivas entre " R_i " y el resto de la molécula fueran mínimas.

Después de haber definido la conformación inicial de cada análogo, se procedió a minimizar su energía total, usando para tal efecto el método de mecánica molecular MMP2. Posteriormente, se realizó el cálculo mecánico-cuántico (MNDO) de cada uno de los análogos de las moléculas "relajadas". Por simplicidad sólo se proporcionan los resultados obtenidos para la conformación más estable de cada análogo del indorrenato. Además, en cada caso sólo se discuten los aspectos conformacionales más importantes. No hay que olvidar que el anillo indólico se mantiene fijo en todas las minimizaciones y optimizaciones, es decir, no se "relajó" como las demás partes de la molécula, debido a que el cálculo global requeriría demasiado tiempo de cómputo.

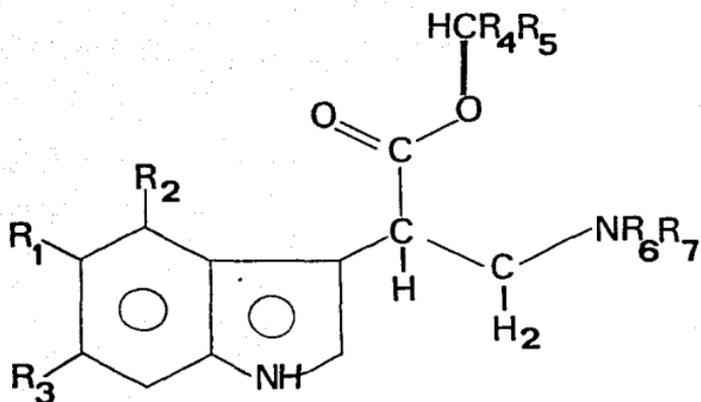
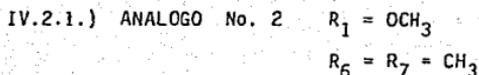


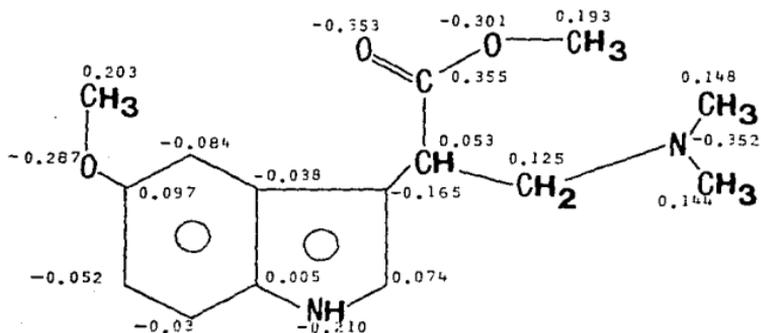
FIGURA XIV . Estructura base para las diez moléculas con los radicales correspondientes R_i .



Para esta molécula se escogieron como substituyentes y dos metilos unidos al grupo amino. Se pueden apreciar las siguientes variaciones:

- 1) La longitud del enlace $\text{N}_{12} - \text{H}_{20}$ aumentó de 1.014Å a 1.466Å al cambiar el hidrógeno por el metilo, ya que el grupo metilo es mucho más voluminoso que ejerce un impedimento estérico.
- 2) El grupo metoxi se mantiene inalterable, los ángulos diedros de los grupos metilo se mantuvieron constantes.

A continuación se presenta un dibujo de la conformación de esta molécula, sus propiedades fisicoquímicas y sus cargas atómicas.



Momento Dipolar = 3.058 Debye
 Potencial de Ionización = 8.42 e.v.
 Calor de Formación = -3.21 kcal/mol.

Fig. XV Cargas atómicas y propiedades fisicoquímicas calculadas con el método MNDO para el análogo No. 2

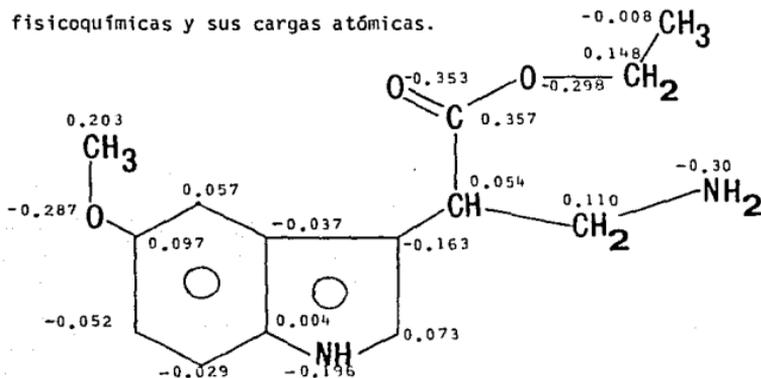
IV.2.2.) ANALOGO No. 3 $R_1 = OCH_3$

$R_4 = CH_3$

Para esta molécula se substituyó el grupo metilo en el lado terminal del grupo ester. Se pueden apreciar las siguientes variaciones:

- 1) La longitud de enlace del $C_{16} - H_{19}$ se mantuvo constante en 1.11\AA .
- 2) Al insertar el metilo en el lado terminal del ester, el ángulo diedro ($\phi_{C_{13} - O_{15} - C_{16} - H_{32}}$) disminuyó de -60.02° a 49.15° para ($\phi_{C_{13} - O_{15} - C_{16} - C_{19}}$). Se debe a la formación del puente de hidrógeno que forma un hidrógeno del metilo con el oxígeno libre del ester.

A continuación se muestra un dibujo de esta molécula, sus propiedades fisicoquímicas y sus cargas atómicas.

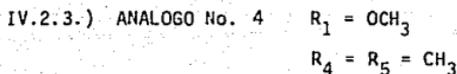


Momento Dipolar = 2.97 Debye

Potencial de Ionización = 8.44 e.v.

Calor de Formación = -10.90 kcal/mol

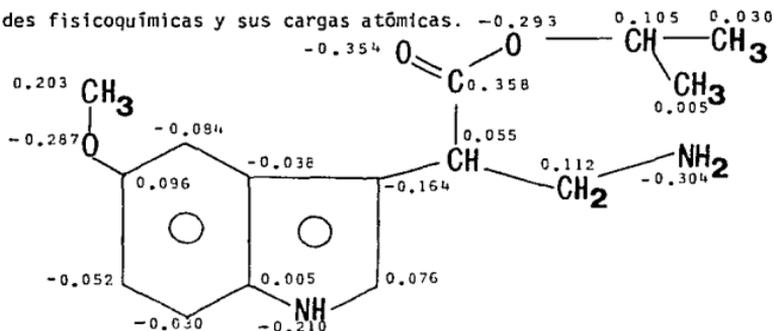
Fig. XVI Cargas Atómicas y propiedades fisicoquímicas calculadas con el método MNDO para el análogo No. 3.



Para esta molécula se substituyeron dos metilos en el lado - terminal del ester, se pueden apreciar las siguientes variaciones:

- 1) La longitud de enlace del $\text{C}_{16} - \text{H}_{33}$ en el metil ester se mantuvo en 1.11\AA .
- 2) Existió una variación en el ángulo diedro $\text{C}_{13} - \text{O}_{15} - \text{C}_{16} - \text{H}_{33}$ de 60.02° a 45.62° debido a la formación de un puente de hidrógeno con el oxígeno libre del ester, - que orienta al grupo metilo.

A continuación se presenta un dibujo de esta molécula, sus propiedades fisicoquímicas y sus cargas atómicas.



Momento Dipolar = 3.06

Potencial de Ionización = 8.411

Calor de Formación = -18.75

Fig. XVII Cargas atómicas y propiedades fisicoquímicas calculadas con el método MNDO para el análogo No. 4

IV.2.4.) ANALOGO N. 5 $R_1 = H$

En esta molécula se substituyó al grupo metoxi por hidrógeno (R_1). Analizando la geometría se pueden apreciar estas diferencias con respecto a indorenato:

- 1) La longitud del enlace $C_1 - O_{17}$ disminuyó de 1.376 Å a 1.093 Å para $C_1 - H_{17}$ debido al mucho menor tamaño del hidrógeno comparado con el grupo metoxi. Las repulsiones del hidrógeno con respecto al anillo son mucho menores.
- 2) El ángulo diedro $\phi_{C_9 - C_{10} - C_{13} - O_{14}}$ cambió de 117.8° a 121.3° debido a que el anillo está menos tensionado. Al omitir el grupo metoxi - el grupo ester se relajó orientándose más al anillo.

En la figura XVIII se muestra un dibujo de la conformación de esta molécula, las cargas atómicas de átomos pesados y además sus propiedades fisicoquímicas.

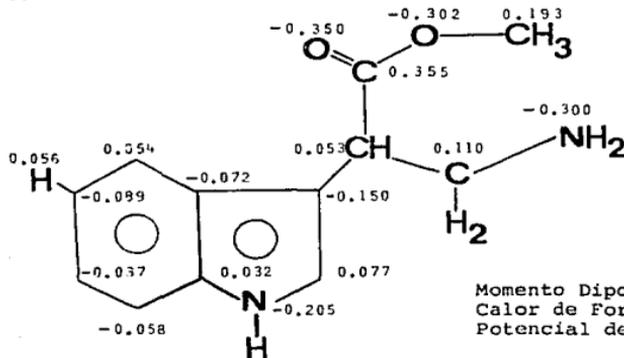


FIGURA XVIII. Cargas atómicas y propiedades fisicoquímicas calculadas con el método mecánico-cuántico - MNDO para el análogo No.5 $R_1 = H$

IV.2.5.) ANALOGO N. 6 $R_1 = H$ $R_2 = Cl$

Ahora el sustituyente Cl sobre C_6 produce las siguientes variaciones:

- 1) La longitud del enlace $C_6 - C_{18}$ aumentó de 0.933 Å a 1.752 Å debido a la interacción del cloro que es más electronegativo.
- 2) El ángulo diedro $C_4 - C_5 - C_6 - H_{22}$ no se mantuvo constante sino cambió de 180.5° a 166.8°. El hidrógeno prácticamente planar mientras que el Cl se elevó ligeramente 20°, debido también a su electronegatividad.

En la figura XIX se muestra un dibujo de la conformación de esta molécula - junto con sus propiedades fisicoquímicas y cargas atómicas de los átomos pesados.

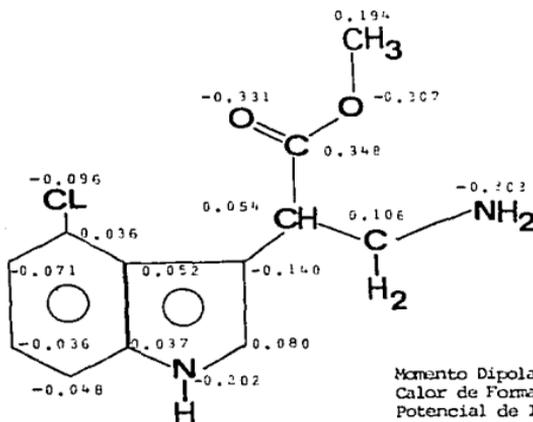


FIGURA XIX . Cargas atómicas y propiedades fisicoquímicas calculadas con el método mecánico-cuántico - MNDO para el análogo No.6 $R_2=Cl$.

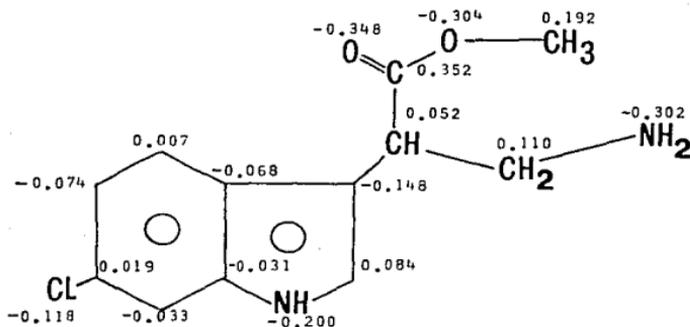
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

IV.2.6.) ANALOGO No. 7 $R_1 = H, R_3 = Cl$

Para esta molécula el sustituyente es el átomo de cloro, en la posición del anillo indólico. Se pueden apreciar las siguientes variaciones:

- 1) La longitud del enlace $C_2 - H_{19}$ aumenta de 0.957\AA a 1.757\AA , debido a la interacción del cloro con el anillo indólico.
- 2) El ángulo diedro $C_6 - C_1 - C_2 - Cl_{19}$ se mantiene constante, -- prácticamente planar, a diferencia del análogo anterior (No. 6). El cloro se mantuvo planar ya que no tenía tanta interacción con los grupos ester y metoxi.

En la fig. XX se muestra un dibujo de la conformación de esta molécula, sus propiedades fisicoquímicas y sus cargas atómicas.



Momento Dipolar = 4.042 Debye

Potencial de Ionización = 8.70 e.v.

Calor de Formación = 11.63 kcal/mole.

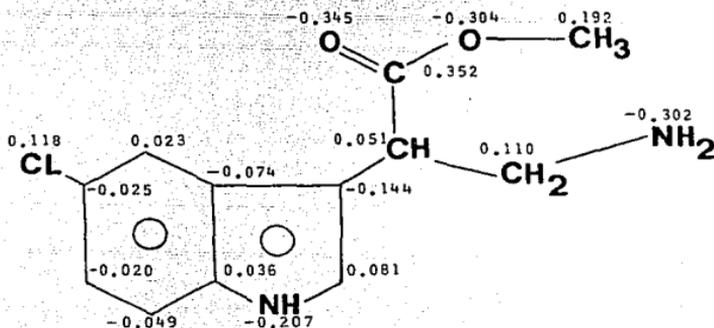
Fig. XX Cargas atómicas y propiedades fisicoquímicas calculadas con el método MNDO para el análogo No. 7.

IV.2.7.) ANALOGO No. 8 $R_1 = Cl$

En esta molécula se substituyó cloro por el metoxi sobre el carbono No. 1. Se pueden notar estas diferencias:

- 1) La longitud del enlace $C_1 - O_{17}$ aumentó ligeramente de 1.376 Å a 1.756 Å para $C_1 - Cl_{17}$. La variación no fue marcada ya que ambos oxígeno y cloro interactúan con el anillo indólico, pero la electronegatividad es mayor en el cloro, de allí que aumente la longitud de enlace.
- 2) Los ángulos diedros se mantuvieron constantes; el grupo ester no cambió su conformación. El ángulo diedro del metoxi se mantuvo inalterable al momento de intercambiarlo por el cloro.

A continuación se muestra un dibujo de la conformación de esta molécula, sus propiedades fisicoquímicas y sus cargas atómicas.



Momento Dipolar = 4.65 Debye

Potencial de Ionización = 8.74 e.v.

Calor de Formación = 21.78 kcal/mol.

Fig. XXI Cargas atómicas y propiedades fisicoquímicas calculadas con el método MNDO para el análogo No. 8

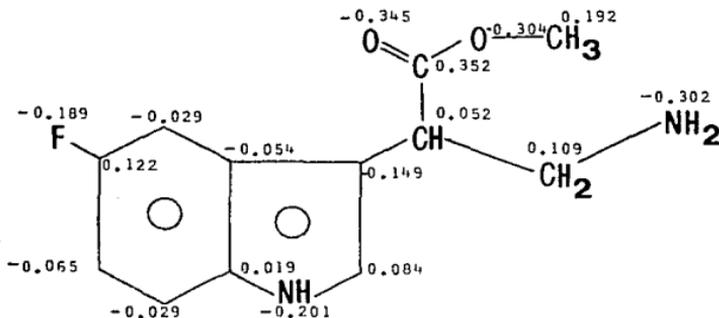
IV.2.8.) ANALOGO No. 9 $R_1 = F$

Ahora se substituyó el metoxi sobre el anillo indólico por Flúor.

A continuación se pueden apreciar las siguientes variaciones:

- 1) Se mantuvo prácticamente constante la longitud de enlace (C_1-O_{17}) de 1.33 a 1.37\AA para C_1-H_{17} . La variación se debe a la diferencia entre las electronegatividades de oxígeno y flúor.
- 2) Los ángulos diedros se mantuvieron constantes; influye poco la interacción del sustituyente.

A continuación se presenta un dibujo de esta molécula, sus propiedades fisicoquímicas y sus cargas atómicas.



Momento Dipolar = 4.80 Debye

Potencial Ionización = 8.74 e.v.

Calor de Formación = -15.36 kcal/mol.

Fig. XXII

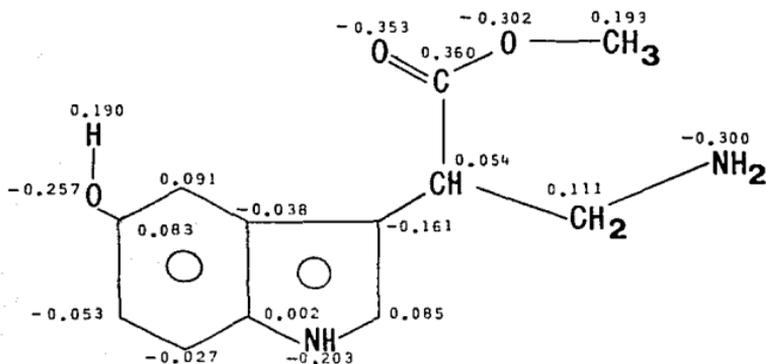
Cargas atómicas y propiedades fisicoquímicas calculadas con el método MNDO, para el análogo No. 9.

IV.2.9.) ANALOGO No. 10 $R_1 = OH$

Ahora se substituyó el hidroxilo por el grupo metoxi en el anillo indólico. Se pueden apreciar las siguientes diferencias:

- 1) La longitud de enlace (C_1-O_{17}) se mantuvo constante en el valor de 1.3\AA ya que prácticamente no cambió el sustituyente.
- 2) La variación del ángulo diedro $C_{18} - O_{17} - C_1 - C_2$ varió en - - aprox. 3° , pasando de una configuración planar a ligeramente elevada por encima del plano del anillo.

A continuación se presenta un dibujo de esta molécula, sus propiedades fisicoquímicas y sus cargas atómicas.



Momento Dipolar = 3.23 Debye

Potencial de Ionización = 8.47 e.v.

Calor de Formación = -16.54 kcal/mol.

Fig. XXIII Cargas atómicas y propiedades fisicoquímicas calculadas con el método MNDO para el análogo No. 10.

IV.3.) INDORRENATO Y SUS ANALOGOS

Con el propósito de encontrar aquellas variables cuyo efecto sobre la actividad hipotensora de los compuestos estudiados (tabla I, pag. 22) es - considerable, se determinó el grado de asociación entre esta actividad y - las "variables de predicción" que a continuación se indican, usando para - tal efecto el valor del "coeficiente de correlación" calculadas según los métodos de estadística no paramétrica ¹²⁴.

- a) Energías de los orbitales HOMO y LUMO, calor de formación, momento dipolar y cargas por átomo o por grupo de átomos. Los valores de estas variables se obtuvieron con el método mecánico-cuántico MNDO.
- b) Volúmenes y superficies accesibles al disolvente (V_α y S_α , respectivamente). S_α fue definida originalmente por Lee y Richards ¹²⁸ como el área determinada por el centro de una molécula de - disolvente (considerada esférica) cuando ésta se hace rodar sobre la superficie de Van der Waals de una molécula de soluto, y V_α - es el volumen que encierra S_α . El cálculo de ambos parámetros se realizó con el método SAVOL ¹²⁵, * siendo el radio del di-
solvente (H_2O) igual a $1.4\overset{\circ}{\text{Å}}$ ¹²⁸.

NOTA: El programa "SAVOL" fue gentilmente proporcionado por el Dr. Robert S. Pearlman ¹²⁵ (College of Pharmacy, The University of Texas at Austin) al Instituto de Química de la U.N.A.M.. Los valores usados para los radios de Van der Waals (en $\overset{\circ}{\text{Å}}$) fueron - ^{126,127}: 1.7 para C, 1.1 para H, 1.4 para O, 1.5 para N.

c) Como medida de la hidrofobicidad de las moléculas estudiadas, se usaron los valores calculados del logaritmo decimal del coeficiente de partición octanol - agua (Log P), así como la contribución a este parámetro de cada uno de los sustituyentes (R) comprendidos en el presente trabajo. Se empleo para tal efecto, el método de I. Moriguchi et al.¹²⁹, que usa el valor estimado de S_{α} con algunas correcciones para el efecto hidrofílico - de cualquier grupo polar presente en una molécula.

Los valores de las "variables de predicción" calculadas para -- cada una de las moléculas (geometría optimizada y de mayor actividad) - se muestran en la tabla IX.

En la tabla IX se ha usado la siguiente notación:

-E HOMO \equiv valor negativo de la energía del orbital más alto ocupado - (HOMO) y que, según el teorema de Koopmans¹³⁰ es igual al potencial de ionización vertical de una molécula.

E LUMO \equiv Energía del orbital más bajo desocupado (LUMO)

μ \equiv Momento Dipolar

q_M \equiv Valor absoluto de la carga atómica de mayor magnitud presente en el sustituyente "R"

q_R \equiv Carga atómica promedio de los átomos pesados en R

LogP \equiv Logaritmo decimal del coeficiente de partición octanol-agua calculado con el método de Mariguchi et al.¹²⁹

PDP \equiv Representa el "Porcentaje de Disminución de Presión" que -- posee cada compuesto en base a su actividad biológica.

$$PDP = \frac{\Delta \text{Presión}}{P \text{ Inicial}}$$

MOLE- CULA No.	SUBSTITU- VENTE. R _i	-E _{HOMO} (e.v.)	E _{LUMO} (e.v.)	ν (Debye)	q _M (e)	q _R (e)	ΔH_F (Kcal/mol)	V _a (Å ³)	S _a (Å ²)	PDP (%)	Log P
1	INDORRENATO	8.45	0.086	2.43	0.203	0.522	-5.66	6.38	4.15	-	-0.258
2	R ₆ =R ₇ =CH ₃	8.42	-0.104	3.05	0.287	0.045	-3.21	7.23	4.61	20.96	0.633
3	R ₁ =OCH ₃ R ₄ =CH ₃	8.44	-0.101	2.97	0.207	0.009	-10.90	6.68	4.22	0.0	-0.113
4	R ₁ =OCH ₃	8.41	-0.123	3.06	0.287	0.009	-18.75	7.08	4.47	26.52	0.352
5	R ₁ =H	8.44	-0.196	2.66	0.107	0.056	29.57	5.72	3.77	33.97	0.017
6	R ₁ =H, R ₂ =Cl	8.63	0.192	3.85	0.107	0.096	21.19	6.04	3.88	7.63	0.056
7	R ₁ =H, R ₃ =Cl	8.70	0.200	4.04	0.118	0.118	11.63	6.28	4.11	5.00	0.501
8	R ₁ =Cl	8.74	0.151	4.65	0.118	0.118	21.78	6.28	4.11	38.13	0.502
9	R ₁ =F	8.74	0.176	4.80	0.109	0.189	-15.36	5.93	3.91	22.56	0.028
10	R ₁ =OH	8.47	-0.063	3.23	0.257	0.223	-16.54	5.94	3.91	62.96	-1.229

T A B L A I X

Variables calculadas para el conformero más estable que se utilizan en el análisis estadístico no-paramétrico de los compuestos estudiados.

Se puede apreciar que en la molécula, Indorrenato carece de un valor de PDP; se omitió debido a que la base de administración es diferente de las demás moléculas. En este se usó tan sólo una dosis de 1mg/kg gato, -- mientras que en los otros se usó una dosis 10mg/kg gato, por tanto la base de comparación no es la misma (ver ref. 71).

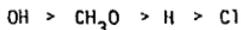
De las diez moléculas a estudiar, tres de ellas no revelaron dependencia alguna apreciable entre la actividad biológica y las "variables de predicción" usadas, según fue juzgado por el coeficiente de correlación. Para los otros siete análogos se obtuvieron valores del coeficiente de correlación de $r = 0.93$ con el trazo de la gráfica de $\text{Log } \frac{1}{\text{PDP}}$ Vs. LogP , V_a, S_a , y $r = 0.8$ con el trazo de $\text{Log } \frac{1}{\text{PDP}}$ Vs. los logaritmos de μ , $q_M, E_{\text{HOMO}}, E_{\text{LUMO}}$.

Las moléculas que no presentaron dicha correlación fueron las No. -- 6,7,8, que poseen como sustituyente único a cloro substituído en las posiciones 1,5,6. Estos sustituyentes son altamente polares y disminuyen la actividad hipotensora de la molécula. Esto se puede deber, por un lado, a que el transporte del fármaco a través de "ambientes" Lipofílicos se reduce notablemente; o bien, si presuponemos que existe un sitio receptor bien definido para este tipo de moléculas, que aquella parte del receptor en la que se "inserta" el sustituyente R es de naturaleza altamente lipofílica y, por consiguiente, la presencia de cualquier grupo polar en "R" hace que la interacción fármaco-receptor disminuya.

CAPITULO V

CONCLUSIONES

- a) Se obtuvieron todas las conformaciones de mínima energía de todos los compuestos estudiados.
- b) La conformación de Indorrenato (CONFORMERO I, que se optimizó con MMP2 y posteriormente se les realizó un cálculo único con MNDO) se mantuvo constante en cada uno de los análogos. Aunque cada análogo poseía -- sustituyentes diferentes y variados, la geometría fue aproximadamente igual a la del conformero I. Esto se encontró comparando las distancias, ángulos de enlace y de torsión más significativos de todos los análogos.
- c) La barrera de rotación del grupo ester en todas las moléculas fue de 13.3 kcal/mol.
- d) Existieron pocos cambios estereoquímicos relativo a la molécula del conformero I; los cambios más notables se dieron con los sustituyentes (R_2) con los análogos No.6,7,8.
- e) Se puede apreciar que tan sólo los tres análogos 6,7,8 no tienen una dependencia de sus propiedades fisicoquímicas con su actividad biológica, debido al grupo electroatrayente que se substituyó en R_1 , R_2 y R_3 .
- f) La actividad hipotensora de los análogos aumenta con sustituyentes que son poco polares y poco voluminosos. Además la actividad es favorecida cuando estos sustituyentes quedan en la posición del carbono 1 (Análogos 1,4,5,10).
- g) Con base en los datos de la tabla IX con respecto a LogP, todo parece indicar que la actividad disminuye a la substitución de R_1 (Sobre el Carbono 1) en la secuencia:



- h) Es notorio que pequeños cambios en el anillo indólico provocan abatimiento en la actividad biológica. Por ejemplo en los análogos 6,7,8; los tres primeros poseen el sustituyente cloro en la posición del -- carbono 1 y es un grupo electroatrayente que debilita la densidad electrónica del anillo indólico, dando como resultado un decaimiento en la actividad.
- i) Se encontraron relaciones entre la estructura química y la actividad biológica para algunos de los análogos de Indorrenato estudiados en el presente trabajo (exceptuando a los análogos 6,7,8) que son:

$$\text{Log } \frac{1}{\text{PDP}} = m \text{ Log } P + b$$

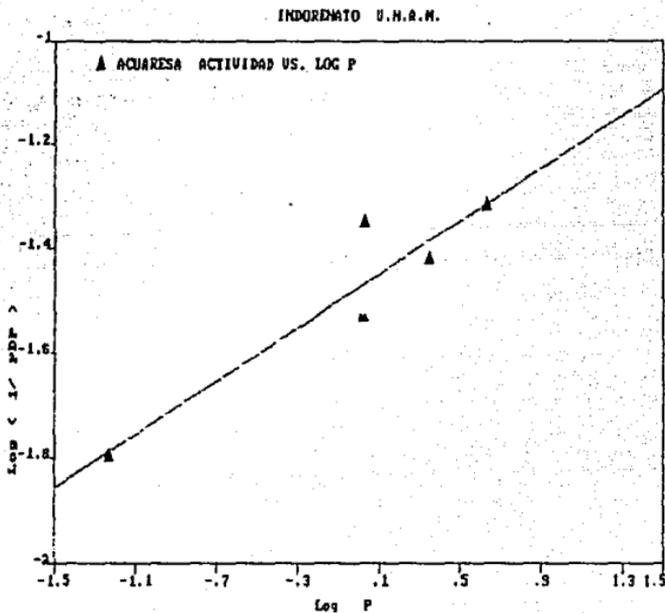
$$\text{Log } \frac{1}{\text{PDP}} = m \text{ Log } \sigma_M + b$$

$$\text{Log } \frac{1}{\text{PDP}} = m \text{ Log } \mu + b$$

$$\text{Log } \frac{1}{\text{PDP}} = m \text{ Log } P.I. + b$$

(Ver gráficas 1,2,3,4)

- j) Como se vé en las gráficas, la mejor correlación se obtuvo en el trazo de la gráfica de $\text{Log } \frac{1}{\text{PDP}}$ Vs. $\text{Log } P$ ($r = 0.93$); por tanto existe una muy buena relación entre la lipofilidad y la actividad biológica del fármaco.



Grafica 1

THE REGRESSION POLYNOMIAL OF LINE 1 -

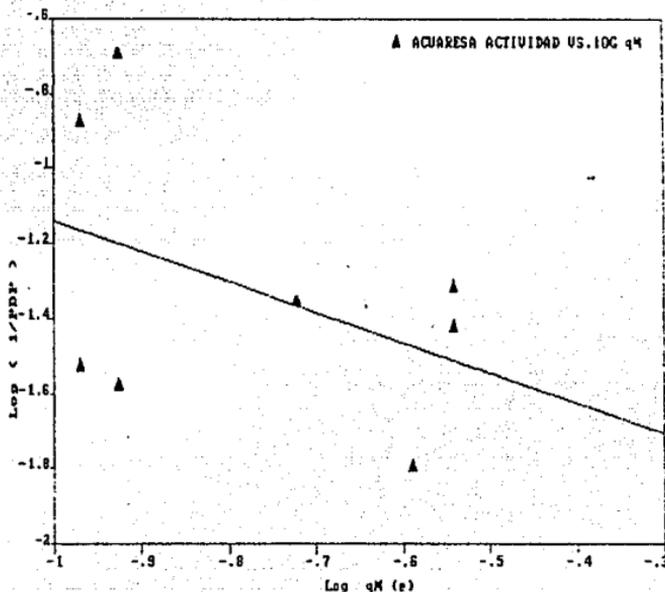
$$\text{Log } \frac{1}{\text{PDP}} = (-1.476\text{E}+00) + (2.504\text{E}-01) \text{Log P}$$

THE VARIANCE = 3.676E-03

$$r = 0.93$$

Relación entre la actividad biológica y la lipofiliidad ideal. (Al pie de la gráfica se muestra la ecuación de dicha gráfica.)

INDORREMATO U.N.A.M.



Grafica 2

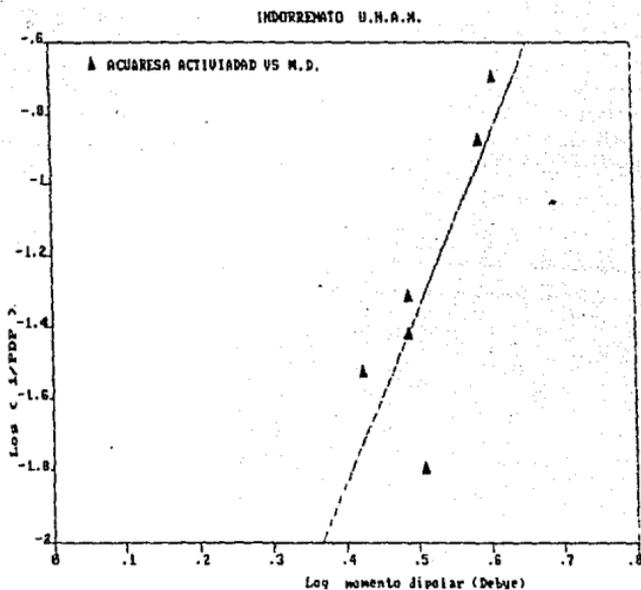
Relación entre la actividad biológica y el valor absoluto de la carga atómica del sustituyente R. (Al pie de la gráfica se muestra la ecuación de dicha gráfica.)

THE REGRESSION POLYNOMIAL OF LINE 1 -

$$\text{Log } \frac{1}{\text{PDP}} = (-1.942E+00) + (-7.993E-01) \text{Log } qM$$

THE VARIANCE = 9.534E-02

$$r = -0.84$$



THE REGRESSION POLYNOMIAL OF LINE 1 -

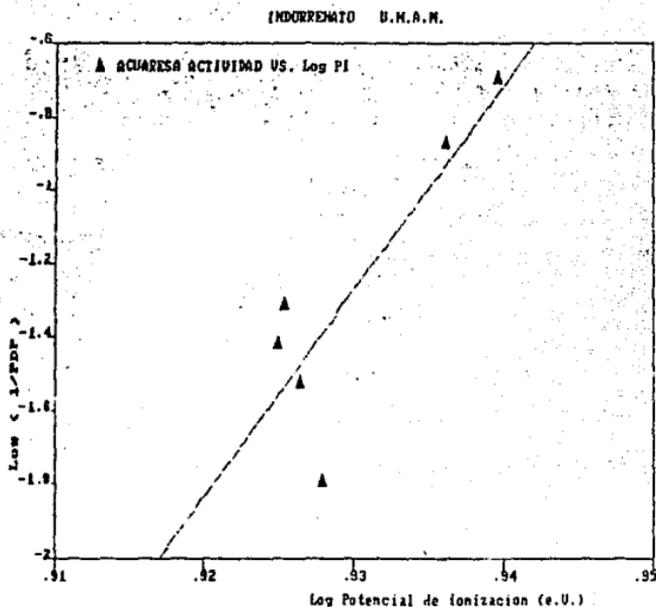
$$\text{Log } \frac{1}{\text{PDP}} = -3.774\text{E}+00 + 1.4840\text{E}+00 \times \text{X}$$

THE VARIANCE = 5.145E-02

$$r=0.80$$

Grafica 3

Relación entre la actividad biológica y el momento dipolar (Al pie se muestra la ecuación.)



THE REGRESSION POLYNOMIAL OF LINE 1 -

$$\text{Log } \frac{1}{\text{POP}} = (-5.306E+01) + (5.601E+01) \times \text{Log Potencial de ionización (e.u.)}$$

THE VARIANCE = 3.996E-02

$$r = 0.84$$

Grafica 4

Relación entre la actividad biológica y el potencial de ionización. (Al pie se muestra la ecuación.)

VI) B I B L I O G R A F I A .

- 1.- A. Crum-Brown and T. Fraser, Trans. Roy. Soc. Edinburgh 25, 151 - (1868 - 1869).
- 2.- A. Crum-Brown and T. R. Fraser, Trans. Roy. Soc. Edinburgh 25, - - 693 (1868 - 1869).
- 3.- M. C. Richet, C.R. Soc. Biol 45, 775 (1893).
- 4.- J. Ferguson, Proc. Roy. Soc., Ser. B. 127, 387 (1939).
- 5.- J. Ferguson, Mechanisme de la Narcose, p. 25 Centre National de - la Recherche Scientifique, Paris, 1951.
- 6.- J. Ferguson and H. Pirie, Ann. Appl. Biol. 35 532 (1948).
- 7.- L. B. Kier, Ed., Molecular Orbital Studies in Chemical Pharmacology, Springer - Verlag, New York, 1970.
- 8.- W. B. Neely, Mol. Pharmacol. 3, 108 (1967).
- 9.- W. P. Purcell, J.A. Singer, K. Sundaram, and G. L. Parks, in Medi- cinal Chemistry, 3rd ed., A. Burger, Ed., Chapter 10, John Wiley - and Sons, Inc., New York, 1970.
- 10.- A. Pullman and B. Pullman, in Physico-Chemical Mechanisms of - - Carcinogenesis, the Jerusalem Symposia on Quantum Chemistry and - - Biochemistry, I, p. 9, The Israel Academy of Sciences and Humanities, Jerusalem, 1969.
- 11.- B. Pullman, in Electronic Aspects of Biochemistry, B. Pullman, Ed., p. 559, Academic Press, New York, 1964.
- 12.- B. Pullman and A. Pullman, Quantum Biochemistry, Inter-Science - - Publishers, New York, 1963.
- 13.- B. Pullman, A. Pullman, R. Umans, and B. Maigret in Physico-Chemi- cal Mechanisms of Carcinogenesis, The Jerusalem Symposia on Quantum Chemistry and Biochemistry, 1, p. 325, The Israel Academy of Sciences and Humanities, Jerusalem, 1969.

- 14.- L. B. Kier, J. Med. Chem. 11, 441 (1968).
- 15.- L. B. Kier, J. Med. Chem. 11, 915 (1968).
- 16.- L. B. Kier, J. Pharm. Sci. 57, 1188 (1968).
- 17.- L. B. Kier, J. Pharmacol. Exp. Ther. 164, 75 (1958).
- 18.- L. B. Kier, J. Pharm. Pharmacol. 21, 93 (1969).
- 19.- L. B. Kier, J. Pharm. Sci. 59, 112 (1970).
- 20.- L. B. Kier, in Fundamental Concepts in Drug-Receptor Interactions, J. F. Daniell:, J. F. Moran, and D. J. Triggle, Eds., p. 15, - - Academic Press, New York, 1970.
- 21.- J. M. Clayton, O. E. Millner, Jr., and W. P. Purcell, Ann. Rept. - Med. Chem., 1969, 285 (1970).
- 22.- C. Hansch, Ann. Rept. Med. Chem., 1966, 347 (1967).
- 23.- C. Hansch, Ann. Rept. Med. Chem., 1967, 348 (1968).
- 24.- C. Hansch, E. W. Deutsch, and R. N. Smith, J. Amer. Chem. Soc. 87 2738 (1965).
- 25.- W. P. Purcell and J. M. Clayton, Ann. Rept. Med. Chem., 1968, 314 (1969).
- 26.- C. Hansch, E. J. Lien, and F. Helmer, Arch. Biochem. Biophys. 128 319 (1968).
- 27.- E. J. Lien and C. Hansch, J. Pharm. Sci. 57, 1027 (1968).
- 28.- L. S. Bark and R. J. T. Graham, J. Chromatogr. 23, 417 (1966).
- 29.- G. L. Biagi, A. M. Barbaro, M. F. Gamba, and M. C. Guerra, J. - - Chromatogr. 41, 371 (1969).
- 30.- G. L. Biagi, M.C. Guerra, A. M. Barbara, and M. F. Gamba, J. Med. Chem. 13, 511 (1970).
- 31.- C. B. C. Boyce and B. V. Milborrow, Nature 208, 537 (1965).
- 32.- J. Iwasa, T. Fujita, and C. Hansch, J. Med. Chem. 8, 150 (1965).

- 33.- E. Soczewiński and M. Bieganowska, J. Chromatogr. 40, 431 (1969).
- 34.- Y. C. Martin, J. Med. Chem. 13, 145 (1970).
- 35.- A. Wohl, Mol. Pharmacol. 6, 189 (1970).
- 36.- A. Wohl, Mol. Pharmacol. 6, 195 (1970).
- 37.- W. B. Neely, H. C. White, and A. Rudzik, J. Pharm. Sci. 57, 1176 (1968).
- 38.- J. A. Singer and W. P. Purcell, J. Med. Chem. 10, 1000 (1967).
- 39.- W. P. Purcell and K. Sundaram, J. Med. Chem. 12, 18 (1969).
- 40.- N. E. Sharpless and C.L. Greenblatt, Exp. Parasitol. 24, 216 (1969)
- 41.- P. R. Andrews, J. Med. Chem. 12, 761 (1969).
- 42.- W. Per Kow, Arzneim.-Forsch. 10, 284 (1960).
- 43.- O. Jardetzky, Adv. Chem. Phys. 2, 499 (1964).
- 44.- O. Jardetzky, Naturwissenschaften 54, 149 (1967).
- 45.- G. Kato, Mol. Pharmacol. 5, 148 (1969).
- 46.- P. G. Schmidt, G. R. Stark, and J. D. Baldeschwieler, J. Biol. Chem. 244, 1860 (1969).
- 47.- D. P. Hollis, Biochemistry 6, 2080 (1967).
- 48.- M. A. Raftery, F.W. Dahlquist, S. M. Parsons, and R.G. Wolcott, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. 62, 44 (1969).
- 49.- A. Burger, in Fundamental Concepts in Drug-Receptor Interactions, J. F. Danielli, J. F. Moran, and D. J. Triggle, Eds., p. 1, Academic -- Press, New York, 1970.
- 50.- C. Hansch, Acc. Chem. Res., 2, 232 (1969).
- 51.- C. Hansch, P. P. Maloney, T. Fujita, and R. M. Muir, Nature (London) 194, 178 (1962).
- 52.- T. S. Kuhn, "The Structure of Scientific Revolutions", 2nd ed, University of Chicago Press, Chicago, Ill., 1970, pp 174-210.

- 53.- A. Crum - Brown and T. Fraser, Trans. R. Soc. Edinburgh, 25, 151, - 693 (1868 - 1869)
- 54.- L.P. Hammett, "Physical Organic Chemistry", 2nd Ed, Mc Graw, New York, N. Y., 1970.
- 55.- R. W. Taft in "Steric Effects in Organic Chemistry", M. S. Newman, Ed., Wiley, New York, N. Y., 1956, pp 556-675.
- 56.- C. Hansch, S. H. Unger, and A. B. Forsythe, J. Med. Chem., 16, 1217 (1973).
- 57.- R. Wootton, R. Cranfield, G. C. Sheppey, and P. J. Goodford, J. Med. Chem., 18, 607 (1975).
- 58.- I. Umezawa, "Enzyme Inhibitors of Microbial Origin", University Park Press, Baltimore, Md., 1972.
- 59.- B. R. Baker, "Design of Active - Site - Directed Irreversible Enzyme Inhibitors", Wiley, New York, N. Y., 1967.
- 60.- J. Drews and F. E. Hahn, Ed., "Drug Receptor Interactions in Antimicrobial Chemotherapy", Springer - Verlag, Vienna, Austria, 1975.
- 61.- A. Leo en la Ref. 60, p 45.
- 62.- a) C. Hansch, A. Leo, and D. Elkins, J. Chem. Doc., 14, 57 (1974)
b) D. R. Eakin and E. Hyde in "Computer Representation and Manipulation of Chemical Information", Wiley - Interscience, New York, N. Y., 1974, p 1.
- 63.- C. Hansch, Intra - Sci. Chem. Rep. 8, 17 (1973).
- 64.- C. Hansch and W. J. Dunn III, J. Pharm. Sci., 61, 1 (1972).
- 65.- W. J. Dunn III and C. Hansch, Chem.-Biol. Interact., 9, 75 (1974).
- 66.- C. Hansch and J. M. Clayton, J. Pharm. Sci., 62, 1 (1973).
- 67.- a) E. Hartman, J. Cravens, and S. List, Arch. Gen. Psychiatry, 31 394 (1974).
b) G. P. Egan and G. Hammad, Br. Med. J., 2, 701 (1976)

- c) A. Coppen, D. Shaw, B. Herzberg, and R. Maggs, *Lancet*, 1, 1178 (1967).
- d) A. J. Prange, I.C. Wilson, C. W. Lynn, L. B. Alltop, and R. A. Strike leather, *Arch. Gen. Psychiatry*, 30, 56 (1974).
- e) N. S. Kline and B. K. Shah, *Curr. Ther. Res.*, 15, 484 (1973).
- 68.- W.T. Comer and A.W. Gomell, in "Medicinal Chemistry", A. Burger, Ed. Wiley-Interscience, New York, 1970, p.p. 1037 - 1039.
- 69.- R. V. Heinzelman and J. Smuszkoviez, *Progr. Drug Res.*, 6, 75 (1963)
- 70.- P. Nava - Félix and E. Heng., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1, 46 -- (1979).
- 71.- M. E. Safdy y Col. *J. Med. Chem.* 1982, 25, 723-730.
- 72.- J. F. Studdart, *Organic Chemistry Series One. Vol. I. Structure -- Determination in Organic Chemistry. Chap 1. Stereo Chemistry.* -- Butterworth Co. LTD., LONDON (1973).
- 73.- W. J. Orville - Thomas (Ed), *Internal Rotation in Molecules*, John - Wiley Sons, London (1974).
- 74.- M. Born y J. R. Oppenheimer, *Ann Phys. Leipzig*, 84, 457 (1927).
- 75.- P. O. Lowdin, *Advances in Quantum Chemistry*, 12, 263 (1980).
- 76.- N. L. Allinger, *Advances in Physical Organic Chemistry*, 13, 1 (1976)
- 77.- G. Klopman y R. C. Evans, *Semiempirical Methods of Electronic Structure Calculation. Par A. Techniques, Chap. 2* (G. A. Segal, Ed.), Plenum Press, New York (1977).
- 78.- A. Golebiewski y A. Parczewski, *Chem. Rev.*, 74, 519 (1974).
- 79.- T. L. Hill, *J. Chem. Phys.*, 14, 465 (1946).
- 80.- F. H. Westheimer y J. E. Mayer, *J. Chem. Phys.*, 14, 733 (1946).
- 81.- K. B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 1070 (1965).
- 82.- R. G. Parr, *Quantum Theory of Molecular Electronic Structure*, W. A. Benjamin, New York (1953).

- 83.- J. I. Fernández - Alonso, Quantum Mechanics of Molecular Conformations (B. Pullman, Ed.), John Wiley Sons, London (1976).
- 84.- J. A. Pople, The World of Quantum Chemistry (R. Daudel y B. Pullman, Eds.), D. Reidel, Dordrecht (1974).
- 85.- J. A. Pople, Tetrahedron, 30, 1605 (1974).
- 86.- A. Veillard, Internal Rotation in Molecules (W. J. Orville - Thomas, Ed.), John Wiley Sons, London (1974).
- 87.- K. Jug, Theoret. Chim. Acta, 14, 91 (1969).
- 88.- L. C. Allen, Ann. Rev. Phys. Chem., 20 315 (1969).
- 89.- L. Radom, W. J. Hemre y J. A. Pople, J. Am. Chem. Soc., 93, 289 - - (1971).
- 90.- Y. I'Haya, Advances in Quantum Chemistry. (P.O. Löwdin, Ed.), 1, -- 203 (1964).
- 91.- I. Fischer - Hjalmar, J. Chem. Phys., 42, 1962 (1965).
- 92.- W. C. Herndon, Progress in Physical Organic Chemistry, 9, 99 (1972).
- 93.- H. H. Jaffe, Accts. Chem. Res., 2, 136 (1969).
- 94.- R. M. Pitzer y W. N. Lipscomb, J. Chem. Phys., 39, 1995 (1963).
- 95.- J. M. Lehn, Organic Chemistry, Vol. 21, Conformational Analysis. -- Scope and Present Limitations, (G. Chiurdo - Glu, Ed.), Academic -- Press, New York (1971).
- 96.- E. Clementi, Chem. Rev., 68, 341 (1968).
- 97.- E. Clementi, Chem. Phys., 46, 3842 (1967).
- 98.- R. S. Mulliken, Chem. Phys., 36, 3428 (1962).
- 99.- J. M. Lehn. Topics in Current Chemistry, 15, 311 (1970).
- 100.- A. Rauk, Chem. Phys., 52, 4133 (1970).
- 101.- J. M. Lehn, Theoret. Chim. Acta, 13, 313 (1969),
- 102.- R. G. Body, D. S. Mc Clure y E. Clementi, J. Chem. Phys., 49, 4916 (1966).

- 103.- J. A. Pople, D. P. Santry y G. A. Segal, J. Chem. Phys., 43, 5129 (1965).
- 104.- J. A. Pople, D. L. Beveridge y P. A. Dobosh, J. Chem. Phys., 47, 2026 (1967).
- 105.- N. C. Baird y M. J. S. Dewar. Chem. Phys., 50, 1262 (1969).
- 106.- M. J. S. Dewar y W. Thiel, J. Am. Chem. Soc., 99, 4899 (1977).
- 107.- T. A. Halgren, D. A. Kleier, L. D. Brown y W. N. Lipscomb, J. Am. Chem. Soc., 100, 6595 (1978).
- 108.- N. L. Allinger y H. L. Flanagan, J. Comp. Chem., 4, 399 (1983).
- 109.- J.A. Pople y D.L. Beveridge, Approximate Molecular Orbital Theory, McGraw-Hill, New York (1970)
- 110.- G.H. Wagnière, Lecture Notes in Chemistry, Vol. 1: Introduction - to Elementary Molecular Orbital Theory and to Semiempirical Methods, Springer-Verlag, Berlin (1976).
- 111.- J.E. Lennard-Jones, Trans. Faraday Soc., 25, 668 (1929).
- 112.- C.A. Coulson y J.C. Longuet-Higgins, Proc. Roy. Soc. (London), -- A191, 39 (1947).
- 113.- C.C.J. Roothaan, Rev. Mod. Phys., 23, 69 (1951).
- 114.- M.J.S. Dewar, The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry, McGraw-Hill, New York (1969), pág. 84
- 115.- G.G. Hall, Proc. Roy Soc. (London), A205, 541 (1951).
- 116.- M.J.S. Dewar y W. Thiel, J. Am. Chem. Soc., 99, 4907 (1977).
- 117.- W.J. Hehre, J. Am. Chem. Soc., 97, 5308 (1975).
- 118.- S.P. McManus, R.M. Smith, M.B. Smith y S.G. Schafer, J. Comput. - Chem., 1, 233 (1980).
- 119.- N.L. Allinger, M.T. Tribble, M.A. Miller y D.H. Wertz, J. Am. Chem. Soc., 93, 1637 (1971).
- 120.- D.H. Wertz y N.L. Allinger, Tetrahedron, 30, 1579 (1974).

- 121.- a) Mostad, A.; Romming, C.; Acta Chem Scand, 1328, 564 (1974)
b) Chandrasekhar, K.; Vasantha, P.; Act. Cryst, 1336, 1165 (1980)
c) Fal Kenberg and D. Carloström; Acta Cryst; B27, 411 (1971)
d) Chandrasekhar, K.; Raghunathans, S.; Acta Cryst, B38, 2534 (1982)
- 122.- L.E. Sutton (Ed), Tables of Interatomic Distans and Configurations in Molecules and Ions (Special publication of the Chemical Society, London, 1958) Vol. 11 (Volumen Principal) 1965; Vol. 18 (Suplemento).
- 123.- W. Klyne y V. Prelog, Experientia, 16, 521 (1960)
- 124.- J.D. Gibbons, Nonparametric Methods for Quantitative Analysis. International Series in Decision Processes (1975), págs. 273.
- 125.- R.S.Pearlman, Molecular surface Areas and volumes and Their use in -- Structure/Activity Relationships, en: Physical Chemical Properties of Drugs (S.H. Yalkowsky, A.A. Sinkula y S.C. Valvani, Eds.), Marcel -- Dekker, New York (1980)
- 126.- I. Moriguchi, Y Kanada y K. Komatsu, Chem. Pharm. Bull., 24, 1799 -- (1976)
- 127.- I. Moriguchi y Y. Kanada, Chem. Pharm. Bull., 25, 926 (1977)
- 128.- B. Lee y F.M. Richards, J. Mol. Biol., 55, 379 (1971)
- 129.- K. Iwase, K. Komatsu, S. Hirono, S. Nakagawa e I. Moriguchi, Chem. -- Pharm. Bull., 33, 2114 (1985)
- 130.- T. Koopmans, Physica, 1, 104 (1933)
- 131.- M.F. Rubio A., Revista Latinoamericana de Química 4, 77 (1973) Energías Libres en la fragmentación del ácido benzoico y n-cido hexil benzamidas.