

37 2e1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA
EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"Análisis teórico conformacional y estructura
electrónica de Metronidazol y derivados de este;
Relación estructura actividad."



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

Que para obtener el título de
QUIMICO
presenta
Sonia Recillas Gispert

Mexico D. F.

1990

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

CONTENIDO

	página
INTRODUCCION	1
CAPITULO I	
MECANISMO DE ACCION DEL METRONIDAZOL	
1.1 Antecedentes	4
1.2 Generalidades	6
1.3 Lipofilicidad y equilibrio ácido-base	7
1.4 Reacciones de oxido-reducción	10
1.5 Fragmentación del metronidazol	15
CAPITULO II	
METODO DE CALCULO	
2.1 Importancia de los métodos de calculo en la farmacología	20

2.2	Métodos teóricos del análisis conformacional	22
2.2.1	Métodos ab-initio	23
2.2.2	Métodos semiempíricos	24
2.2.3	métodos de mecánica molecular	25
2.3	Postulados de mecánica cuántica	26
2.4	Orbitales moleculares	29
2.5	Métodos de cálculo de orbitales moleculares	35
	MNDO	

CAPITULO III

RESULTADOS Y DISCUSION

3.1	Geometría molecular	42
3.2	Barreras de rotación	66
3.2.1	Serie de alcoholes	67
3.2.2	Serie de cetonas	71
3.3	Densidades electrónicas	80
3.4	Energía en el orbital HOMO y LUMO	86
3.5	Afinidad electrónica	89

3.6	Coefficiente de partición	91
3.7	Calor de formación y momento dipolar	94
	CONCLUSIONES	99
	BIBLIOGRAFIA	103

INTRODUCCION

La farmacología molecular es una aproximación a la farmacología en la cual se considera como unidad funcional fundamental a la molécula; intenta dar una explicación a la actividad biológica de los compuestos con base en su estructura molecular y/o propiedades fisicoquímicas de la misma; una de sus metas principales es la detección e interpretación de las relaciones entre la estructura química y la actividad biológica de una manera sistemática⁴¹; a este tipo de estudios se les denomina "Análisis cuantitativo de relación estructura actividad (QSAR).

Estos análisis se dividen en cinco partes que son: objetivos del estudio, la actividad biológica de los compuestos a estudiar, descripción de los compuestos, método de correlación, y análisis de la correlación.

Algunas de las razones para llevar a cabo este tipo de estudios son:

- Incremento de la actividad del fármaco a través de cambios estructurales y reducción de la cantidad de éste para lograr el mismo efecto.
- Reducción de efectos colaterales

-La necesidad de tener varias opciones de fármacos con efecto similar ya que los seres humanos varían considerablemente en sensibilidad, alergias, y en la habilidad de metabolizar diferentes fármacos.

La amebiasis es uno de los problemas de salud pública más graves en nuestro país; el fármaco de elección es entre otros, el metronidazol que es un excelente amebicida⁴¹⁻⁴³ sin embargo presenta efectos colaterales no deseados por lo que es necesario encontrar fármacos alternativos que muestren actividad amebicida igual o mayor a éste y con menos efectos secundarios; es por esta razón que se sintetizaron dos series de análogos del metronidazol, una serie de alcoholes y una serie de cetonas⁴⁴ (ver figura 5); todos los derivados muestran actividad amebicida in vitro.⁴⁵

El objetivo fundamental de este trabajo es llevar a cabo el análisis teórico conformacional y el cálculo de la estructura electrónica de dos series derivadas del metronidazol; se utilizó para tal efecto el método de cálculo semiempírico de orbitales moleculares MNDO; la actividad amebicida de éstos se analiza considerando algunas de sus propiedades fisicoquímicas como son: momento dipolar, coeficiente de partición, densidades electrónicas, calor de formación, afinidad electrónica, energía en los orbitales HOMO

y LUMO. Se comparan las series entre sí y con el metronidazol con el fin de identificar aquellos rasgos estructurales que influyen de manera directa sobre la actividad amebicida de éstos; se analizan aquellos grupos que son esenciales para su actividad biológica, así como el efecto de los sustituyentes en la actividad biológica de las mismas.

CAPITULO I

MECANISMO DE ACCION DEL METRONIDAZOL

1.1 ANTECEDENTES

El descubrimiento de las propiedades bactericidas de los nitrofuranos estimularon el interés en los nitroheterociclos en general como agentes quimioterapéuticos; se sintetizaron y estudiaron varias series de estos compuestos. La actividad tricomonocida y bactericida descubierta en el antibiótico azomycin (2-nitroimidazol) derivó en la investigación de nitroimidazoles como agentes antiparasitarios. Investigadores de Rhone-Poulenc descubrieron las propiedades tricomonocidas del metronidazol (flagyl) que es el fármaco de elección en el tratamiento tricomonocida y amebicida de localización intestinal y extraintestinal en humanos. La variación en la estructura dió como resultado los compuestos activos tinidazol, nimorazol, panidazol. Por otro lado investigadores

de Merck, sintetizaron compuestos muy activos del tipo metil-5-nitroimidazol sustituidos en posición dos.^{1,17} (ver figura. 1)

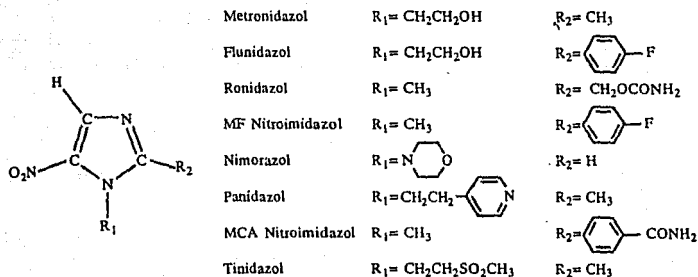


Figura 1. Algunos derivados del 5-nitroimidazol sustituidos en posición 1 y 2 que presentan actividad biológica.

1.2 GENERALIDADES

El metronidazol es un compuesto de bajo peso molecular (pm=171); a pH fisiológico se encuentra en su forma neutra, y por lo tanto puede atravesar la membrana celular con facilidad. Los organismos que son sensibles a éste fármaco son aquellos que contienen en su sistema bioquímico ferredoxinas o tipos de flavodoxinas, cuya característica es poseer un potencial de oxidoreducción capaz de reducir al grupo nitro del metronidazol. La reducción de éste es importante por dos razones: decrece la concentración intracelular del fármaco creando así un gradiente de concentración que incrementa el transporte de éste y produce derivados que ejercen una acción letal en la célula, por combinación con cierto tipo de macromoléculas que influyen en algunos tipos de funciones celulares.

Su actividad farmacológica se da en condiciones anaerobias; el transporte de electrones se ve bloqueado por la reducción del nitroimidazol pero este se recupera cuando todo el fármaco es reducido.^{2,27}

1.3 LIPOFILICIDAD Y EQUILIBRIO ACIDO BASE

Lancini y colegas sugieren que los sustituyentes en posición C₂, C₅, y N₁ del anillo nitroimidazol son importantes en la interacción de estas moléculas con receptores moleculares⁴. Por otro lado Blazevic y coautores⁵ proponen que el grupo nitro como sustituyente ya sea en el átomo C₂ ó C₅ con una cadena en la otra posición son los sitios lipofílicos (ver figura 2).

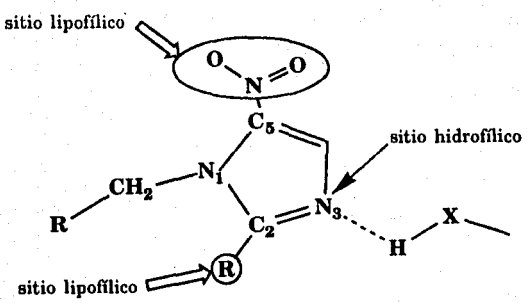


Figura 2. Sitios de interacción con receptores celulares

La posición del grupo nitro influye en el equilibrio ácido-base. La sustitución del hidrógeno unido al átomo N1 del anillo imidazol cambia este equilibrio por pérdida del protón ácido; no se encontró relación entre la actividad biológica y el pK ya que dentro de los nitroimidazoles activos hay una gran diferencia de éste²¹.

La lipofilicidad de una sustancia se expresa por medio de su coeficiente de partición (P), que es el cociente de las concentraciones en equilibrio del compuesto en octanol y la fase acuosa a pH de 7.4 ; valores altos de P nos indican que el compuesto es lipofílico; la magnitud de P para nitroimidazoles sustituidos se ve influida por: a) posición del grupo nitro en el anillo y b) Presencia de otros substituyentes.

Para nitroimidazoles con cadenas idénticas en posición R_1 , y $R=H$ (figura 2); el valor de P para 2, 4, y 5 nitroimidazoles, está dentro de la razón 1:0.5:1.8 respectivamente. Se supone que la lipofilicidad introducida por el grupo $-NO_2$ es importante para la penetración en tejidos sin embargo no lo es tanto para su efecto tricomonida⁵.

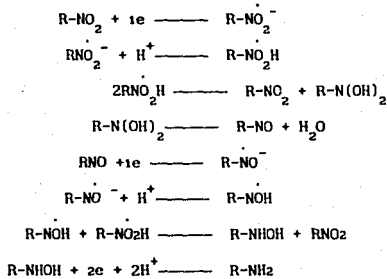
El tipo de substituyente en R_1 y R_2 , (figura 2) afecta tanto el transporte del fármaco (absorción, distribución, y excreción) como el enlace con el receptor y su metabolismo²¹. Para que un compuesto de este tipo presente actividad biológica óptima, es necesario que el grupo nitro no esté

Impedido, por lo que R_1 debe ser pequeño. Los cambios en el coeficiente de partición no mejoran el efecto biológico de una serie de derivados; hay que tener en cuenta otros factores a parte del coeficiente de partición .

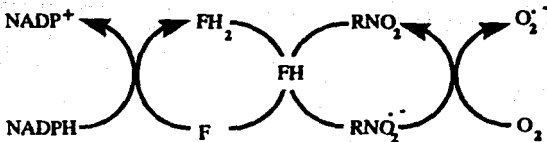
La actividad terapéutica de un fármaco, depende en primer lugar de la disponibilidad de su especie libre (no enlazada) y de su efectividad en los sitios receptores localizados tanto en compartimientos vasculares como extravasculares del organismo^{23,24}. Se ha observado que el enlace del metronidazol y derivados de éste con proteína plasmática depende significativamente de la naturaleza de su cadena alifática; el análisis de la conformación molecular junto con cálculos de frontera de densidad electrónica (q_p) fueron hechos utilizando el método de cálculo CNDO²⁵ y MINDO/2²⁶. Con los espectros RMN se confirmó la participación de la cadena alifática en este proceso²²; a mayor frontera de densidad electrónica mayor enlace fármaco-proteína plasmática.

1.3 REACCIONES DE OXIDO-REDUCCION

En condiciones anaerobias se supone que la reducción de nitroimidazoles sigue el mismo mecanismo que los compuestos nitrobenzenoides sustituidos en posición para⁶(R= anillo imidazol):



En presencia de oxígeno en las células hay un ciclo en el cual éste acepta un electrón del radical aniónico para regenerar el fármaco y formar superóxidos:



Nota: El mecanismo exacto de la transferencia de un electrón de la flavoproteína hacia el sustrato nítro permanece desconocida y la especie FH₂, F₁, y FH es figurativa.⁷

Wadman y Clarke han demostrado que la reacción entre O₂ y el radical aniónico del metronidazol es muy rápida con una constante de $7.2 \times 10^6 \text{ m}^{-1} \text{ s}^{-1}$.⁽⁸⁾ Esta reacción con O₂ bloquea cualquier reducción del grupo nítro, inhibiendo así la formación del intermediario inestable que se enlaza con DNA.

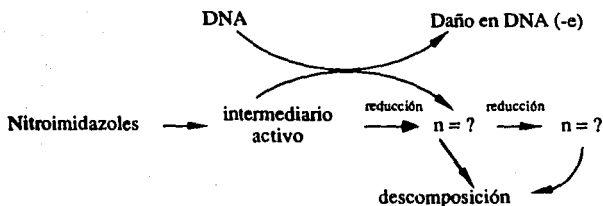
En células normales el O₂ oxida al radical antes de cualquier reacción de radical libre-macromolécula; lo anterior está en congruencia con su baja toxicidad en el hombre aún en concentraciones en sangre de 1 mM^3 . Esta evidencia también indica que la cantidad de superóxido formado in vivo no es muy tóxica y no puede ser distinguida de niveles basales, finalmente esta reacción explica su carencia de actividad carcinogénica.¹⁹

Los métodos electroquímicos son muy utilizados para el estudio de la interacción de nitroimidazoles con moléculas biológicas como son: polarografía, voltamperometría cíclica, coulometría, y electrólisis.¹⁸ Por medio de la reducción electrolítica de nitroimidazoles es posible obtener el número de electrones involucrados en los procesos de reducción así

como dar información acerca de los productos de la reducción electrolytica.

Los requerimientos electrónicos son diferentes para los 5-nitroimidazoles y los compuestos sustituidos en posición 2 ó 4. En el caso del metronidazol, la reducción electrolytica da valores de n_{ap} entre 3 y 4 (n_{ap} = número de electrones involucrados en la reacción) lo que nos indica una distribución de productos de diferentes grados de reducción. El misonidazol integra para 4 electrones y los compuestos 4 y 5 nitroimidazoles se reducen a derivados de aminas con 6 electrones; este proceso sugiere que la sustitución en N1 del anillo imidazol limita la reducción a hidroxilamina.

El metronidazol en presencia de DNA a un cociente dado de fármaco nucleótido aumenta el valor de n_{ap} , para otros nitroimidazoles éste decrece por donación electrónica de DNA al intermediario activo, que puede ser descompuesto posteriormente, o bien sometido a más reducciones. El comportamiento del metronidazol puede explicarse por la descomposición rápida del intermediario para dar productos incapaces de seguirse reduciendo.¹⁹ Los posibles candidatos para el intermediario activo son el radical aniónico 1-electrón y el radical nitroso de 3 electrones, que requiere la adición de un protón para facilitar reducciones posteriores.



El grado de daño en el DNA depende de la velocidad de reducción del fármaco; una reducción lenta produce mayor daño que una reducción rápida, por ejemplo:

Metronidazol > ornidazol > azomycin > misonidazol > benznidazol.

El potencial de reducción (E_7^1) tiene una relación lineal con el logaritmo negativo de la concentración de fármaco reducido a la cual el 37% del DNA permanece activo.¹¹

Este daño puede ser observado midiendo el decremento en viscosidad, valores de T_m (Temperatura a la cual se desnaturaliza el DNA), o en la habilidad de la molécula para renaturalizarse después de someterla a un calentamiento hasta su valor de T_m . Tanto las determinaciones de viscosidad y T_m nos proporcionan un índice general del daño y refleja la

14
integridad y estabilidad de la hélice. Estas técnicas
revelaron que el mayor efecto de nitroimidazoles es
desestabilizar la hélice de DNA con disminución en el peso
molecular promedio y aumento en el intervalo del peso
molecular; esto se debe a rupturas en los enlaces simples y
dobles. Estos efectos han sido observados en misonidazol,
metronidazol, tinidazol, 4 y 5 nitroimidazoles por mencionar
algunos.

La acción del nitroimidazol reducido causante del daño en
el DNA depende de la naturaleza del fármaco y de la
composición de las bases de DNA. Hay distintos puntos de
vista en cuanto a la base o bases que interactúan con el
intermediario generado en la reducción de nitroimidazoles.

Es evidente que se debe al enlace en un sitio específico
ya sea en los residuos de adenina (A) y/o timina (T)^{13,20} o
bien en la adenina y/o guanina (G); proponiendo la
alquilación de guanina y adenina como posible explicación.¹²
Cabe señalar que la relación entre daño en DNA y el contenido
de A + T es un factor que contribuye a la toxicidad
selectiva de este fármaco hacia infecciones causadas por
anaerobios; el protozoo Tricomona Vaginalis y Entamoeba
Histolytica que tienen un contenido de A + T de 71% y 62-78%
respectivamente son muy susceptibles al metronidazol en
contraste Rhodospirillum y Rhodopseudomonas tienen un

15
contenido de A + T 38.4 y 33 % respectivamente y son
aproximadamente 25 veces menos sensibles a nitroimidazoles.¹³

Recientemente se identificó como posible enlace a la
timina . Los únicos productos obtenidos de la degradación de
DNA son derivados de timina (independientemente del contenido
de A + T en DNA):

d-timina-3-fosfato(32%) d-timina-5-fosfato(22%), d-timina
3,5-difosfato (15%) d-timina (18%) y timina (3%) Estos valores
varían de 5 - 10 % . La cantidad total de productos de timina
liberados es del 5%. También se ha observado liberación de
productos de uracilo en RNA sugiriendo la especificidad del
efecto citotóxico al anillo, no al grupo 5-metil de la
timina.¹⁴

1.4 FRAGMENTACION DEL METRONIDAZOL

Los productos obtenidos de la fragmentación del
metronidazol que se lleva a cabo en la reducción de éste por
xantina oxidasa in vitro, provienen de la hidrólisis de uno de
sus intermediarios, con una reducción parcial o total del
grupo nitro.¹⁷

La reacción hidrolítica puede ser inferida considerando los productos obtenidos (figura 3), que son parejas de fragmentos que juntos dan cuenta de los átomos de carbono y nitrógeno excluyendo aquellos del grupo nitro del metronidazol (ver figura 3).

Fragmentación.- a: Es producida por la microflora a través de un ataque nucleofílico del agua al C₂ y C₄ del anillo, presumiblemente éste es hacia un derivado del metronidazol parcialmente reducido; (sugieren que el intermediario que posteriormente se fragmenta por hidrólisis es precisamente el radical aniónico II) ver figura 4.

b: Puede considerarse como una hidrólisis de un intermediario parcialmente reducido no tan electrofílico en C₄ como el intermediario nitroso(II) por ejemplo III ó IV (figura 4). El ácido N-2-hidroxi-etiloxámico y n-gliciletanolamina contienen el mismo número de átomos de C y N en su esqueleto y probablemente provengan del mismo patrón de fraccionamiento, sin embargo esto no explica esta diferencia de estados de oxidación de los dos derivados de etanolamina.

Otra posibilidad es que provenga de la desproporción del aldehído, N-gliciletanolamina y el ácido n-2-hidroxi-etiloxámico mecanismo comparable con la observación del rendimiento de los dos productos, que es menor que la

producción del fragmento complementario acetamida; también es posible que los diferentes estados de oxidación ocurran como resultados de rupturas idénticas de los intermediarios de imidazoles que están en diferentes estados de oxidación o bien gliciletanolamina al igual que otros aldehídos puede ser un electrodonador para xantinoxidasa y convertirse en ácido-2-hidroxi-etiloxámico por oxidación. La detección de ácido acético y etanolamina sugieren otras dos rupturas hidrolíticas (c y d) pero estos metabolitos pueden provenir de otras reacciones. Estas 2 rupturas pueden ser confirmadas únicamente si se observa acetilglicina y gliciletanolamina.

El rompimiento del anillo propuesto, es consistente con metabolitos encontrados en otros 5-nitroimidazoles en humanos, ratas y perros como son flunidazol y ronidazol.

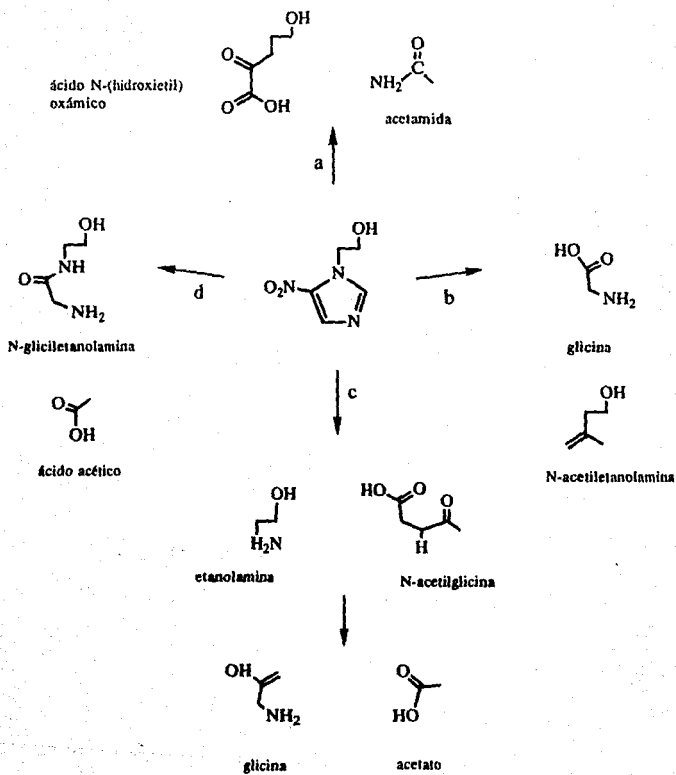


Figura 3. Fragmentación del Metronidazol propuesta en la literatura

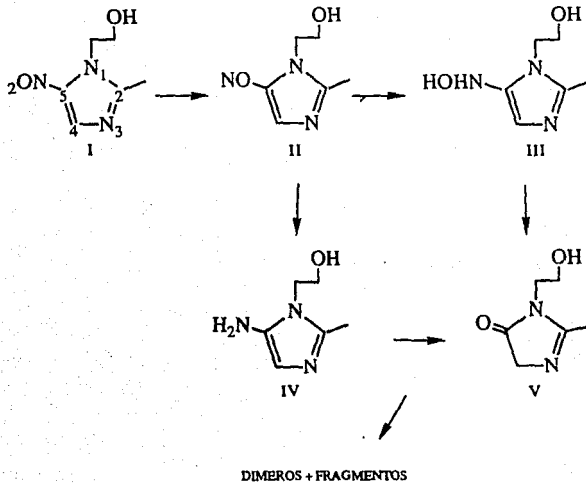


Figura 4. Productos hipotéticos en la reducción del metronidazol que son formados antes de la ruptura del anillo

CAPITULO II

METODO DE CALCULO

2.1 IMPORTANCIA DE LOS METODOS DE CALCULO EN LA FARMACOLOGIA

El objetivo de llevar a cabo el análisis conformacional es determinar las características tridimensionales de una molécula en cualquiera de los tres estados de agregación de la materia. En los últimos años se han llevado a cabo numerosos trabajos encaminados a determinar la conformación de moléculas que presentan actividad biológica lo que resulta ser de gran importancia debido a que la conformación de una molécula tiene influencia sobre las interacciones moleculares. En el campo de la farmacología surgen muchos problemas para analizar las actividades biológicas por el número tan grande de posibles variables; en experimentos in vivo variables como peso, sexo, edad de los animales pueden ser significantes en factores como metabolismo y absorción; en experimento in vitro depende de manera crucial de las condiciones experimentales. También existen otros factores de importancia que no pueden estudiarse

de otra forma mas que con cálculos teóricos. Por ejemplo, las posibles conformaciones que puede adquirir una molécula y la conformación de mínima energía.

Básicamente existen tres métodos para determinar la conformación de moléculas relativamente grandes: difracción de rayos x que determina de una manera precisa la estructura tridimensional de una molécula (proporciona las coordenadas de cada átomo dentro del espacio de la celda unitaria cristalográfica) en estado sólido; resonancia magnética nuclear (RMN) para el estado líquido o en solución y cálculos mecano-cuánticos y empíricos para sistemas aislados. La importancia que tienen los cálculos teóricos es que con ellos se pueden obtener las posibles conformaciones y entre ellas la o las conformaciones de mínima energía.^{28,29} Hay que recordar los cambios conformacionales que tienen algunas moléculas cuando se unen a una especie molecular y que al hacerlo proporcionan las propiedades específicas de la misma. Se obtienen las barreras de interconversión y proporciona detalles de la conformación de X molécula que es requisito para su actividad. Otra de las ventajas que tiene este método es que se puede predecir tanto la conformación como las propiedades fisicoquímicas asociadas a una molécula antes de llevar a cabo la síntesis de la misma; esto es muy importante en el diseño de fármacos ya que se produce una molécula con propiedades específicas, por lo tanto se reduce el número de

compuestos sintetizados; o bien en el caso que el compuesto deseado sea muy inestable con un corto periodo de vida o que no puede ser sintetizado. Lo anterior no quiere decir que excluya los otros métodos, los tres son modelos y como tales tienen sus limitaciones.

2.2 METODOS TEORICOS DE ANALISIS CONFORMACIONAL

Para determinar la conformación de una molécula por medio de cálculos teóricos se procede a la resolución de la ecuación de Schrödinger para una configuración nuclear dada, en el proceso se minimiza la energía de la molécula; lo que solamente se puede llevar a cabo de manera exacta para el átomo de hidrógeno; ya que para la molécula ión hidrógeno es necesario utilizar la aproximación de Born-Oppenheimer.³⁰ Para moléculas más grandes se introducen aproximaciones en el tratamiento mecano-cuántico.

Los métodos más usados en el análisis teórico conformacional son los llamados ab initio, semiempíricos y de mecánica molecular.

2.21 Métodos ab-initio

Los métodos ab-initio son aquellos cálculos mecano-cuánticos moleculares que emplean el operador Hamiltoniano completo y tratan de encontrar una solución sin emplear parámetros empíricos. Cuando se lleva a cabo un cálculo ab-initio, el punto de partida es una geometría molecular dada, que define la naturaleza y coordenadas de cada átomo; dependiendo de qué átomos están en la molécula se elige una serie de orbitales atómicos base, los cuales son aproximados utilizando funciones de Slater o Gaussianas; con estos se construyen orbitales moleculares y el producto de ellos, incluyendo el espín se hace antisimétrico de acuerdo con el principio de Pauli.³¹ El programa calcula todas las integrales involucradas en la solución de la ecuación secular, construye y diagonaliza el determinante produciendo una serie de energías de orbitales y coeficientes ya mejorados; este procedimiento se repite hasta que se logra la 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. Una de las desventajas de este tipo de métodos es el tiempo de cálculo que se lleva; además no siempre tiene buen éxito al

tratar de reproducir observaciones experimentales; esto es debido a algunas consideraciones dentro de su modelo como es que un electrón interactúa con el campo promedio de los electrones restantes, en vez de tratar a cada electrón de una forma independiente. Otro problema de este modelo es que está basado en la ecuación de Schrödinger que no considera el efecto relativista. Se recomienda utilizar este tipo de cálculos en moléculas pequeñas.

2.22 Métodos semiempíricos

Para reducir el tiempo de cómputo y ampliar el ámbito de aplicación; algunos de los elementos de la matriz son considerados como parámetros obtenidos a partir de datos experimentales disponibles; otros elementos de matriz se consideran pequeños y son despreciados. Los métodos que utilizan este procedimiento se denominan semiempíricos. Parten de la ecuación secular pero hacen tal variedad de aproximaciones que el tiempo de cálculo se ve reducido. Se utiliza este tipo de método en sistemas moleculares grandes que no pueden ser manejados por los programas ab-initio.

Estos métodos se dividen en dos grupos: a) Métodos de interpenetración máxima y b) Métodos que desprecian la

interpenetración (NDO) o Métodos con diferencial de interpenetración cero (ZDO). Entre los métodos NDO más populares están aquellos conocidos como CNDO³² (Complete Neglect of Differential Overlap), INDO³³ (Intermediate Neglect of Differential Overlap), MINDO³⁴ (Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap), MNDO³⁵ (Modified Neglect of Diatomic Overlap).

2.23 Métodos de Mecánica Molecular

El método de mecánica molecular o de campo de fuerza se diferencia de los métodos mecano-cuánticos, en que éste considera la otra parte de la aproximación de Born-Oppenheimer; es decir se estudia de manera directa el movimiento de los núcleos y de manera indirecta los efectos del sistema electrónico; se le conoce como una aproximación clásica ya que tiene la forma de las ecuaciones clásicas del movimiento; el problema es determinar qué ecuaciones son necesarias y encontrar el valor de las constantes involucradas en dicha ecuación, con el propósito de determinar la estructura y energía óptimas de una molécula; una de las desventajas de este método es que se basa en muchos datos experimentales que

tendrán que ser obtenidos antes de iniciarse el cálculo.

2.3 POSTULADOS DE MECANICA CUANTICA

POSTULADO 1

- Cualquier estado de un sistema dinámico de N partículas queda descrito tan completamente como es posible por una función $\psi(q_1, q_2, q_{3N}, t)$ tal que:

- La cantidad $\psi^*\psi dx$ es proporcional a la probabilidad de encontrar a q_1 , entre q_1 y q_1+dq_1 ; a q_2 , entre q_2 y $q_2+ dq_2$ y a q_{3N} entre q_{3N} y $q_{3N} + dq_{3N}$ para un tiempo dado t .

ψ = función de onda que es función de las coordenadas de las N partículas y del tiempo t . Si ψ incluye al tiempo se denomina función dependiente del tiempo; si esta no cambia con el tiempo el sistema se encuentra en estado estacionario, y su dependencia con éste puede ser separada de ella.

La interpretación física de $\psi^*\psi$ es: La probabilidad de encontrar a la partícula entre x y $x+dx$ para un tiempo dado t ; la función ψ debe ser univaluada, continua, cuadrado

integrable y debe estar normalizada (la probabilidad de encontrar a la partícula en todo el espacio debe ser igual a 1).

$$\int_{\text{Todo el espacio}} \psi^* \psi \, d\tau = 1$$

POSTULADO II

Para toda propiedad observable de un sistema, existe su correspondiente operador hermitiano y las propiedades físicas del observable pueden ser inferidas a partir de las propiedades matemáticas asociadas a su operador.

POSTULADO III

Supongamos que $\hat{\alpha}$ es un operador correspondiente a un observable y que existe un conjunto de sistemas idénticos en el estado ψ_n y supongamos también que ψ_n es una función propia de $\hat{\alpha}$. Esto es $\hat{\alpha} \psi_n = a_n \psi_n$ donde a_n es un número. Entonces si un experimentador efectúa una serie de mediciones de la cantidad correspondiente a $\hat{\alpha}$ sobre diferentes miembros del conjunto el resultado será siempre a_n . Solamente cuando ψ_n y $\hat{\alpha}$ satisfacen esta condición, un experimento dará el mismo resultado en cada medición.

POSTULADO IV

Dado un operador $\hat{\alpha}$ y un conjunto de sistemas idénticos caracterizados por una función ψ_n que no es función propia de $\hat{\alpha}$, una serie de mediciones de la propiedad correspondiente a $\hat{\alpha}$ sobre diferentes miembros del conjunto no dará el mismo resultado. En lugar de esto se obtendrá una distribución de resultados, el promedio de los cuales será:

$$\langle \hat{\alpha} \rangle = \frac{(\psi_n | \hat{\alpha} | \psi_n)}{(\psi_n | \psi_n)}$$

Al símbolo $\langle \hat{\alpha} \rangle$ se le conoce como valor promedio; que es el número promedio que surge cuando se realizan un gran número de mediciones de la propiedad correspondiente a $\hat{\alpha}$.

El tratamiento completo de un problema de mecánica cuántica implica la resolución completa de la ecuación de Schrödinger (1).

$$\hat{H}\psi_n = E_n \psi_n \quad (1)$$

donde:

\hat{H} = Operador Hermitiano de la energía total del sistema.

$$E = T + V$$

E = energía total del sistema T = energía cinética

V = energía potencial.

Esta ecuación sólo se puede resolver analíticamente para el átomo de hidrógeno, para la molécula H_2^+ se utiliza la

aproximación de Born-Oppenheimer³⁰ la cual postula que el movimiento de los electrones es tan rápido que cuando se estudian las propiedades electrónicas de las moléculas, se pueden considerar que los núcleos están fijos.

Para moléculas polieletrónicas los electrones interactúan entre sí, por lo tanto la función del átomo va a depender de las coordenadas de ambos electrones; en este caso se recurre a métodos aproximados que determinan la energía de un estado en particular o de una molécula como una función de onda polieletrónica en términos de funciones de ondas monoeléctricas que se denominan orbitales atómicos.^{37, 38, 46, 47}

(combinación lineal de orbitales atómicos CLOA-OM).

2.4 ORBITALES MOLECULARES

La función de onda de una molécula puede ser expresada de la siguiente manera:

$$\psi = \phi_1 \phi_2 \phi_3 \dots \phi_n \quad (2)$$

Cada función ϕ es una función tridimensional que determina las propiedades de un electrón individual en la molécula; la función de onda es un producto espín-orbital (ya que en ésta se incluye el espín).

La función debe ser antisimétrica con respecto al intercambio de electrones; esto da como resultado que el producto represente la diagonal de un determinante.

Cada uno de los orbitales moleculares ϕ se expande en una combinación lineal de orbitales atómicos conocidos:

$$\phi_i = \sum_k C_{ik} X_k \quad (3)$$

De la igualdad anterior X_k es una función de la forma :

$$X_k = \text{Constante} \times (\text{función de } r) \times (\text{función esférica armónica en términos de } \theta \text{ y } \phi)$$

El problema es encontrar la función de onda, lo que significa calcular los orbitales moleculares ϕ , que se traduce a su vez en encontrar los coeficientes C_i a través de la solución de la ecuación secular.

Sustituyendo la ecuación anterior en ecuación (1) tenemos:

$$\hat{H} \sum_k C_{ik} X_k = \epsilon_i \sum_k C_{ik} X_k \quad (4)$$

Si multiplicamos la ecuación anterior por X_L e integrando sobre todo el espacio electrónico obtenemos:

$$\sum_k C_{1k} \left(\int X_1 H X_k dv \right) = c_1 \sum_k \left(C_{1k} \int X_1 X_k dv \right) \quad (5)$$

$$H_{1k} = \int X_1 H X_k dv \quad (6)$$

Es en la evaluación de la ecuación anterior donde difieren los distintos métodos de cálculo de orbitales moleculares. La razón es que H no está definido de la misma manera; en los métodos más sofisticados H está definido; en los cálculos que se conocen como semiempíricos H es substituido por parámetros.

$$S_{1k} = \int X_1 X_k dv \quad (7)$$

Esta integral se denomina integral de traslape que representa el traslape entre las dos funciones tridimensionales $X_1 X_k$. Para evaluar esta función hay programas standard en computación de fácil acceso.

La ecuación anterior puede ser escrita de la siguiente manera:

$$\sum_k C_{1k} \left(H_{jk} - c_1 S_{1k} \right) = 0 \quad (8)$$

La igualdad anterior tiene solución no trivial cuando:

$$\det \left| H_{1k} - c_1 S_{1k} \right| = 0 \quad (9)$$

Todos los elementos de la matriz H_{1k} y S_{1k} son obtenidos utilizando programas de computación; las soluciones del determinante conducen a una ecuación característica, un polinomio de grado n en c ; los valores de las n raíces son los valores de c de los orbitales; se substituyen estos valores en la ecuación secular para obtener los coeficientes de la misma. La aproximación a la solución de los coeficientes está basada en el teorema de variación; el cual postula que para un orbital molecular X el mejor valor del coeficiente será aquel que proporciona el valor mínimo de energía esto es :

$$\frac{\delta E}{\delta C_{1, 1=1 \dots n}} = 0$$

Los cálculos de orbitales moleculares más claramente definidos están basados en el método Hartree³²Fock.⁵⁷

La ecuación de Schrödinger en unidades atómicas es:

$$\left(-\frac{1}{2} \nabla^2 - \frac{1}{r} \right) \psi = E \psi \quad (10)$$

La energía cinética está representada por $-\frac{1}{2} \nabla^2$, la energía potencial por $-\frac{1}{r}$.

Para la molécula de hidrógeno la función de onda está descrita por:

$$\left(-\frac{1}{2} \nabla_1^2 - \frac{1}{2} \nabla_2^2 - \frac{1}{r_{A_1}} - \frac{1}{r_{B_1}} - \frac{1}{r_{A_2}} - \frac{1}{r_{B_2}} + \frac{1}{r_{12}} \right) \psi = E_{e1} \psi \quad (11)$$

A esta energía electrónica hay que añadir la repulsión núcleo A - núcleo B.

Los términos de atracción nuclear son representados de la siguiente manera:

$$-\frac{1}{2} \nabla_1^2 - \sum_{\nu} Z_{\nu} / r_{1\nu} = H^M \quad (12)$$

El núcleo está representado por ν , y los electrones por i ; el caso más usual es que tengamos moléculas con un gran número de electrones donde el término de repulsión electrón electrón es:

$$\int \phi_1^2(1) \frac{1}{r_{12}} \phi_j^2(2) dv_1 dv_2 \quad (13)$$

La ecuación de Hartree-Fock en forma de determinante es:

$$H^{SCF} \phi_i = c_i \phi_i \quad (14)$$

donde:

$$H^{SCF} = \left\{ H^N + \sum_j J_j - \sum_j' K_j \right\} \quad (15)$$

$$J_j \phi_i(1) = \left(\int \phi_j^2(2) \frac{1}{r_{12}} dv_2 \right) \phi_i(1) \quad (16)$$

$$K_j \phi_i(1) = \left(\int \phi_j(2) \phi_i(2) \frac{1}{r_{12}} dv_2 \right) \phi_j(1) \quad (17)$$

La prima en la suma, indica suma sobre pares de electrones del mismo espín; el término K_j (integral de intercambio) proviene de aplicar el principio de Pauli gracias al cual la función de onda puede ser tratada como determinante.

$$\det \left| H_{ik}^{SCF} - c S_{ik} \right| = 0 \quad (18)$$

El determinante de la ecuación 18 se soluciona después de calcular todas las integrales representadas por H_{ik} y S_{ik} . La solución de éstas proporciona valores de c los cuales son substituidos en la ecuación secular para proporcionar nuevos

valores de C_{1k} . Se repite el proceso hasta el límite establecido previamente; cuando es idéntico de un ciclo a otro se dice que es autoconsistente.

2.5 METODO DE CALCULO DE ORBITALES MOLECULARES MNDO

El método de calculo MNDO³⁵(modified neglect of diatomic overlap) fué creado por M. J. S. Dewar con el propósito fundamental de producir un método que fuera capaz de proporcionar resultados precisos de interés para el químico orgánico a un costo razonable en tiempo de cómputo.

Las aproximaciones básicas del método son las siguientes:

Los orbitales de la capa de valencia (ϕ_1) se representan mediante combinaciones lineales de un conjunto mínimo de funciones base (ϕ_ν):

$$\psi_1 = \sum_{\nu} C_{\nu 1} \phi_{\nu} \quad (19)$$

Los coeficientes C_{ν_1} se encuentran a partir de las ecuaciones de Roothaan³⁹ Hall,⁴⁰ las cuales dentro de la aproximación NDDO, adquieren la forma siguiente:

$$\sum_{\nu} \left(F_{\mu\nu} - E_1 \delta_{\mu\nu} \right) C_{\nu_1} = 0 \quad (20)$$

En la expresión anterior E_1 es el valor propio del orbital molecular Ψ_1 , δ_{ν_1} es la δ de Kronecker y $F_{\mu\nu}$ engloba los elementos de la matriz de Fock.

La energía electrónica es:

$$E_{e1} = \frac{1}{2} \sum_{\nu} \sum_{\mu} P_{\mu\nu} \left(H_{\mu\nu} + F_{\mu\nu} \right) \quad (21)$$

Donde $P_{\mu\nu}$ es un elemento de la matriz de orden de enlace. Para el método de cálculo NDDO los elementos de la matriz de Fock son:

$$F_{\mu\nu} = U_{\mu\mu} + \sum_B V_{\mu\mu, B} + \sum_{\nu}^A P_{\nu\nu} \left\{ \langle \mu\mu/\nu\nu \rangle - \frac{1}{2} \langle \mu\nu/\mu\nu \rangle \right\} + \sum_B \sum_{\lambda, \sigma}^B P_{\lambda\sigma} \langle \mu\mu/\lambda\sigma \rangle \quad (22)$$

$$F_{\mu\nu} = \sum_B V_{\mu\nu, B} + \frac{1}{2} P_{\mu\nu} \left\{ 3\langle \mu\nu/\mu\nu \rangle - \langle \mu\mu/\nu\nu \rangle \right\} +$$

$$\sum_B \sum_{\lambda, \sigma}^B P_{\lambda\sigma} \langle \mu\nu/\lambda\sigma \rangle \quad (23)$$

$$F_{\mu\lambda} = \beta_{\mu\lambda} - \frac{1}{2} \sum_{\nu}^A \sum_{\sigma}^B P_{\nu\sigma} \langle \mu\nu/\lambda\sigma \rangle \quad (24)$$

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=B).

En la matriz de Fock aparecen los siguientes términos:

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

b).- Integrales de repulsión bielectrónicas monocéntricas; por ejemplo: integrales de Coulomb $\langle \mu\mu/\nu\nu \rangle = \epsilon_{\mu\nu}$, e integrales de intercambio $\langle \mu\nu/\mu\nu \rangle = h_{\mu\nu}$.

c).- Integrales de resonancia monoeléctricas bicéntricas $\beta_{\mu\nu}$.

d).- Atracciones monoeléctricas 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 $\langle \mu\nu/\lambda\sigma \rangle$.

La energía total de la molécula, E_{Tot} , es la suma de la energía electrónica (E_{e1}), y las repulsiones (E_{AB}), entre los "cores" de los átomos A y B.

$$E_{\text{ToT}} = E_{\text{el}} + \sum_{A < B} E_{AB} \quad (25)$$

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 se suman los calores de formación (ΔH_f^A), de los átomos que constituyen la molécula.

$$\Delta H_f = E_{\text{ToT}} - \sum_A E_{\text{el}}^A + \sum_A \Delta H_f^A \quad (26)$$

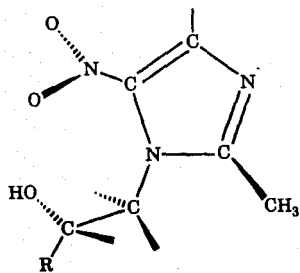
En el método MNDO los diversos términos de la matriz de Fock y las repulsiones E_{AB} no se evalúan analíticamente, si no que se determinan a partir de datos experimentales o de expresiones semiempíricas, las cuales contienen parámetros numéricos que se pueden ajustar con el fin de reproducir algunos datos experimentales.

CAPITULO III

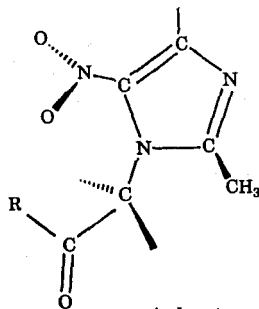
RESULTADOS Y DISCUSION

Para el análisis conformacional y cálculo de la estructura electrónica de las dos series de compuestos derivados del metronidazol (1- β hidroxietil-2-metil-5-nitroimidazol): serie de cetonas y serie de alcoholes (figura 5) se utilizó el método semiempírico de orbitales moleculares MNDO.

Este método permite modificar por instrucciones apropiadas los valores de longitud de enlace, ángulos de valencia y ángulos diedros hasta llegar a una geometría de mínima energía. Se considera que esta molécula es una molécula relajada (Se produjo el relajamiento de todas las tensiones intramoleculares).



serie de alcoholes (a)



serie de cetonas (c)

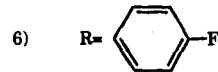
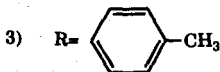
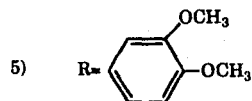
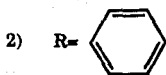
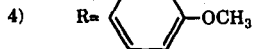
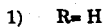


Figura 5. Derivados del metronidazol que son sujetos del estudio conformacional teórico.

Para optimizar el metronidazol y derivados es necesario definir una geometría molecular inicial, lo más indicado es recurrir a los datos de la estructura cristalina de la molécula o en su defecto a los valores estándar tanto de longitudes de enlace como ángulos de valencia publicados en la literatura; para definir los ángulos diedros se utilizan modelos dreiding, se escoge aquél en el cual por simple inspección la molécula se encuentre más relajada.

Al describir la posición del átomo D con respecto a los átomos ya descritos, la longitud de 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 asigna al ángulo diedro un valor positivo cuando al ir de A a D mirando a través de B \rightarrow C se lleva a cabo un giro en el sentido de las manecillas del reloj; en caso contrario el valor del ángulo es negativo (ver figura 6).

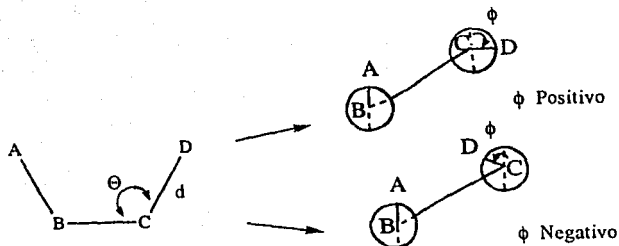


Figura 6. Asignación de la longitud de enlace (d), ángulo de valencia (Θ) y ángulo diedro (ϕ) para definir la posición del átomo D.

La primera molécula que se optimizó utilizando el método de cálculo MNDO fué el metronidazol; su geometría inicial se obtuvo de datos publicados de rayos x^{56} (tabla I); el procedimiento que se siguió fué optimización de ángulos diedros, con base en estos resultados se optimizó ángulos de valencia y posteriormente longitudes de enlace; con estos resultados se optimizan los tres parámetros geométricos (tabla II, figura 7).

No se encontró reportada en la literatura la estructura cristalina de los derivados, por lo tanto se utilizó la estructura molecular optimizada del metronidazol substituyendo el átomo H₁₉, los ángulos diedros del H₂₀ y O₁₂ en el caso de

la serie de alcoholes; para las cetonas se substituyeron los átomos O12 y H19 además se desecharon H20 y H21. En todos los casos se recurrió a valores estándar de longitudes de enlace y ángulo de valencia⁵⁶; el ángulo diedro se obtuvo como mencioné anteriormente (tabla III). El procedimiento que se siguió para optimizar las moléculas fué el mismo.

3.11 Metronidazol (1a)

(ver figura 5 y 7)

De los resultados obtenidos en la optimización de metronidazol utilizando el método de cálculo semiempírico MNDO tenemos:

El anillo imidazol de la molécula es casi plano con ángulos diedros de : $C_4-N_3-C_2-N_1 = -0.407^\circ$, $C_5-C_4-N_3-C_2 = 0.504^\circ$, $N_6-C_5-C_4-N_3 = -182.238^\circ$; en la estructura relajada los oxígenos del grupo nitro están aproximadamente 39° fuera del plano del anillo imidazol; el grupo -OH se encuentra alejado del grupo nitro (la distancia de $O_8-O_{12} = 4.85 \text{ \AA}$ y $O_8-H_{21} = 5.38 \text{ \AA}$).

Las diferencias en los parámetros geométricos entre el metronidazol optimizado y la estructura cristalina son: los oxígenos del grupo nitro de la estructura cristalina se encuentran rotados 5° con respecto al plano del anillo del imidazol; el H21 tiene otra orientación, la diferencia entre los ángulos diedros $C_{10}-C_{11}-O_{12}-H_{21}$ es de 90° aproximadamente (ver tabla I y II).

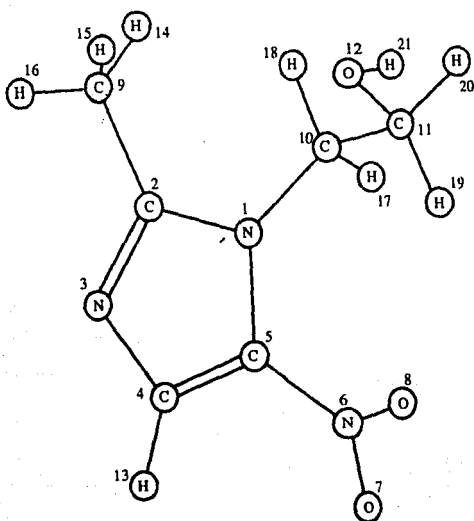


Figura 7. Estructura geométrica del metronidazol obtenido con el método de cálculo MNDO.

cadena de átomos (A-B-C-D)	longitud de enlace (Å)	ángulo de valencia (grados)	ángulo diedro (grados)
N1-C2	1.351		
N3-C2-N1	1.334	111.560	
C4-N3-C2-N1	1.359	106.220	0.460
C5-C4-N3-C2	1.356	109.160	-0.320
N6-C5-C4-N3	1.414	126.900	-178.990
O7-N6-C5-C4	1.226	116.630	-5.040
O8-N6-C5-C4	1.221	120.080	175.480
C9-C2-C3-C4	1.479	124.070	-178.920
C10-N1-C2-N3	1.475	125.590	-179.360
C11-C10-N1-C2	1.510	112.420	-99.070
O12-C11-C10-N1	1.410	111.960	61.580
H13-C4-N3-C2	0.950	124.390	-177.790
H14-C9-C2-N1	0.990	112.420	60.650
H15-C9-C2-N1	0.950	110.220	-65.780
H16-C9-C2-N1	0.930	109.730	177.690
H17-C10-N1-C2	0.990	107.790	136.390
H18-C10-N1-C2	0.990	104.550	22.300
H19-C11-C10-N1	0.990	111.380	-58.670
H20-C11-C10-N1	0.990	105.150	-175.870
H21-O12-C11-C10	0.840	110.530	95.260

Tabla I.- Parámetros geométricos utilizados para definir la geometría inicial de la molécula de metronidazol.

Cadena de átomos (A-B-C-D)	Longitud de enlace (Å)	ángulo de valencia (grados)	ángulo diedro (grados)
N1-C2	1.407		
N3-C2-N1	1.352	111.132	
C4-N3-C2-N1	1.376	107.363	-0.407
C5-C4-N3-C2	1.401	109.107	0.504
N6-C5-C4-N3	1.466	127.059	-182.238
O7-N6-C5-C4	1.212	117.939	38.964
O8-N6-C5-C4	1.212	120.968	220.382
C9-C2-N3-C4	1.501	122.412	-179.102
C10-N2-C2-N3	1.475	126.391	-185.113
C11-C10-N1-C2	1.559	114.642	-100.992
O12-C11-C10-N1	1.395	110.293	62.636
H13-C4-N3-C2	1.085	121.212	-180.144
H14-C9-C2-N1	1.108	111.842	60.449
H15-C9-C2-N1	1.110	110.818	-60.887
H16-C9-C2-N1	1.110	110.625	180.145
H17-C10-N1-C2	1.116	109.722	136.810
H18-C10-N1-C2	1.118	108.637	22.071
H19-C11-C10-N1	1.120	111.171	-61.678
H20-C11-C10-N1	1.124	107.412	-176.625
H21-O12-C11-C10	0.948	111.271	184.337

Tabla II. - Parámetros geométricos obtenidos con el método de cálculo MNDO; molécula de metronidazol optimizada.

3.12 Serie de Alcoholes

Substituyentes: 2a, 3a, 4a, 5a, y 6a.

(ver figura 5 y 8).

Al substituir el átomo H₁₉ para todos los derivados de la serie de alcoholes, el ángulo diedro O₁₂-C₁₁-C₁₀-N₁ se rota con respecto al ángulo diedro O₁₂-C₁₁-C₁₀-N₁ del metronidazol 120° aproximadamente, por lo tanto el grupo -OH se acerca más al -NO₂, (distancias: O₈-O₁₂ = 3.64 Å y O₈-H₂₁ = 4.46 Å por ejemplo para el derivado 5a) tablas IV-VII. El plano que corresponde al grupo nitro se encuentra aproximadamente a 55° fuera del plano del anillo imidazol.

3.13 Serie de cetonas

Substituyentes : 1c, 2c, 3c, 4c, 5c, y 6c.

(ver figura 5, 9 y 10).

Para el primer derivado de la serie de cetonas (1c) el anillo imidazol casi es plano (ver tabla VIII); el plano O₈-N₆-O₇ está aproximadamente 38° fuera del plano del anillo del imidazol; el O₁₂ se encuentra alejado tanto del grupo nitro como del grupo metilo (C₉) del anillo (distancia: O₈-O₁₂

= 4.44°), con un ángulo diedro de $N_1-C_{10}-C_{11}-O_{12} = 179^\circ$.

Al substituir el átomo H_{19} para los demás derivados (2c, 3c, 4c, 5c, 6c) el valor del ángulo diedro $N_1-C_{10}-C_{11}-O_{12}$ se modifica 180° aproximadamente con respecto al mismo ángulo diedro del derivado optimizado (1c) (tablas VIII-XII). Con lo cual el grupo carbonilo se acerca al grupo nitro (distancia: $O_8-O_{12} = 3.81 \text{ \AA}$ por ejemplo para derivado 5c); los oxigenos del grupo nitro se encuentran 25° fuera del plano del anillo del imidazol. Al substituir el H_{19} en la serie de cetonas hay un acercamiento del grupo carbonilo al grupo $-NO_2$.

Nota: para la serie de cetonas se optimizó el derivado 6c (figura 5) como se mencionó anteriormente para los demás se llevó a cabo únicamente en los átomos modificados y/o añadidos según el caso.

distancia de enlace(Å)	ángulo de valencia(°)
$C(ar)-C(ar) = 1.39$	$X-C(ar)-Y = 120$
$C(sp^3)-C(ar) = 1.51$	$Ar-O-C(sp^3) = 115$
$C(ar)-H = 1.11$	$X-C(sp^3)-Y = 109.5$
$C(ar)-F = 1.33$	$X-C(sp^2)-H = 117.5$
$C(ar)-O = 1.405$	$X-C(sp^2)-O = 123.9$
$C(sp^3)-H = 1.09$	
$C(sp^3)-O = 1.5$	
$C(sp^2)-H = 1.114$	
$C(sp^2)-C(sp^3) = 1.5$	
$C(sp^2)-O = 1.22$	
ángulo diedro (θ)	
Serie de alcoholes	Serie de cetonas
	R= H
$\theta=C_{19}-C_{11}-C_{10}-N_1 = 120$	$\theta=C_{19}-C_{11}-C_{10}-N_1 = 180$
$\theta=H_{20}-C_{11}-C_{10}-N_1 = 0$	$\theta=H_{19}-C_{11}-C_{10}-N_1 = 0$
	R= x
$\theta=O_{12}-C_{11}-C_{10}-N_1 = -120$	$\theta=O_{12}-C_{11}-C_{10}-N_1 = 0$
$\theta=C_{22}-C_{19}-C_{11}-C_{10} = 0$	$\theta=C_{19}-C_{11}-C_{10}-N_1 = 180$
	$\theta=C_{20}-C_{19}-C_{11}-C_{10} = 0$
Los átomos del anillo bencénico $\theta=180$ y $\theta=0$ según - sea el caso; $\theta=0$, $\theta=120$ y $\theta=240$ para los átomos de H del grupo metilo y metoxi; $\theta=90$ y/o $\theta=270$ para átomos de C del grupo metoxi.	

Tabla III.- Longitudes de enlace (Å), ángulos de valencia y ángulos diedros (θ) utilizados para definir la geometría inicial de los derivados de metronidazol.

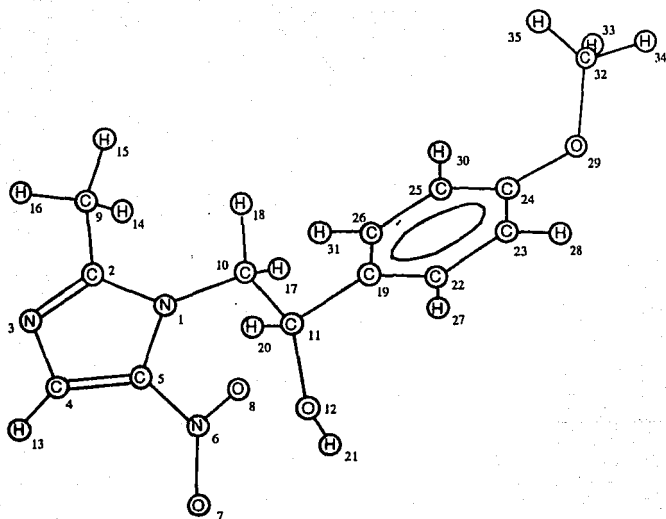


Figura 8. Estructura geométrica del derivado 4a obtenida con el método de cálculo MNDO.

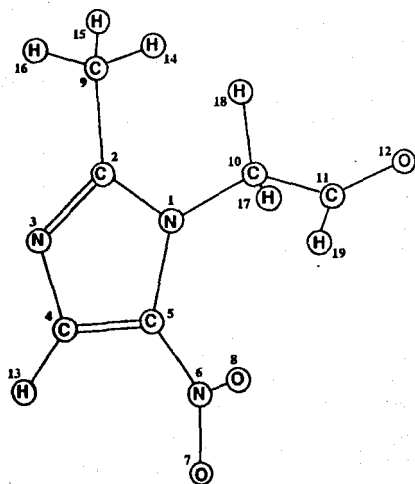


Figura 9. Estructura geométrica del derivado 1c obtenida con el método de cálculo MNDO.

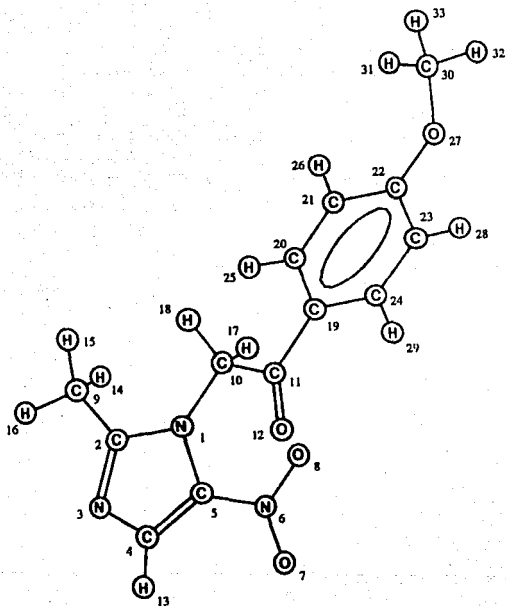


Figura 10. Estructura geométrica del derivado 4c obtenida con el método de cálculo MNDO.

Cadena de átomos (A-B-C-D)	Longitud de enlace (Å)	angulo de valencia (grados)	angulo diedro (grados)
N1-C2	1.409		
N3-C2-N1	1.349	110.974	
C4-N3-C2-N1	1.381	107.289	0.143
C5-C4-N3-C2	1.396	108.928	0.236
N6-C5-C4-N3	1.475	127.657	-182.271
O7-N6-C5-C4	1.209	118.604	56.207
O8-N6-C5-C4	1.211	119.627	239.482
C9-C4-N3-C2	1.498	122.681	-179.572
C10-C3-C2-N1	1.475	126.479	-180.258
C11-C10-N1-C2	1.572	113.163	-96.361
O12-C11-C10-N	1.398	108.403	-66.478
H13-C4-N3-C2	1.084	121.200	-180.156
H14-C9-C2-N1	1.110	111.480	58.032
H15-C9-C2-N1	1.110	111.098	-62.983
H16-C9-C2-N1	1.109	110.810	177.623
H17-C10-N1-C2	1.114	109.656	138.311
H18-C10-N1-C2	1.115	108.587	23.278
C19-C11-C10-N	1.536	110.286	169.610
H20-C11-C10-N	1.128	108.107	51.795
H21-O12-C11-Co	0.948	111.919	170.992

Tabla IV.- Parámetros geométricos obtenidos con el método de cálculo MNDO para el derivado 6a (figura 5).

Continua...

Cadena de átomos (A-B-C-D)	longitud de enlace (Å)	ángulo de valencia (grados)	ángulo diedro (grados)
C22-C19-C11-C10	1.417	122.122	69.636
C23-C22-C19-C11	1.402	120.744	180.174
C24-C23-C22-C19	1.411	120.291	-0.322
C25-C24-C23-C22	1.420	120.038	-0.002
C26-C25-C24-C23	1.405	118.923	0.271
H27-C22-C19-C11	1.092	121.014	0.366
H28-C23-C22-C19	1.092	119.282	179.805
F29-C24-C23-C22	1.325	120.136	180.084
H30-C25-C24-C23	1.090	121.217	180.332
H31-C26-C25-C24	1.092	117.859	180.102

Tabla IV.- Parámetros geométricos obtenidos con el método de cálculo MNDO, derivado 6a (figura 5).

Para el derivado 1a se optimizó únicamente los átomos H27, H28, H29, H30, H31 del derivado 6a (figura 5).

Cadena de átomos (A-B-C-D)	longitud de enlace (Å)	ángulo de valencia (grados)	ángulo diedro (grados)
H27-C22-C19-C11	1.092	120.794	0.357
H28-C23-C22-C19	1.091	119.948	179.792
H29-C24-C23-C22	1.090	120.116	180.111
H30-C25-C24-C23	1.089	120.359	180.259
H31-C26-C25-C24	1.092	117.122	179.977

Tabla V. - Parámetros geométricos obtenidos con el método de cálculo MNDO para el derivado 2a.

Cadena de átomos (D-C-B-A)	longitud de enlace (Å)	ángulo de valencia (grados)	ángulo diedro (grados)
C2-N1	1.409		
N3-C2-N1	1.349	110.998	
C4-N3-C2-N1	1.381	107.328	0.143
C5-C4-N3-C2	1.396	108.938	0.236

Tabla VI. - Parámetros geométricos obtenidos con el método de cálculo MNDO; derivado 3a (figura 5).

Continúa..

Cadena de átomos	longitud de enlace	ángulo de valencia	ángulo diedro
(A-B-C-D)	(Å)	(grados)	(grados)
N6-C5-C4-N3	1.474	127.629	-182.271
O7-N6-C5-C4	1.209	118.582	56.207
O8-N6-C5-C4	1.211	119.794	239.482
C9-C4-N3-C2	1.499	122.771	-179.572
C10-N1-C2-N3	1.475	126.430	-180.258
C11-C10-N1-C2	1.572	113.241	-96.361
O12-C11-C10-N1	1.398	108.592	-66.478
H13-C4-N3-C2	1.084	121.220	-180.156
H14-C9-C2-N1	1.110	111.520	58.032
H15-C9-C2-N1	1.110	111.111	-62.983
H16-C9-C2-N1	1.109	110.842	177.623
H17-C10-N1-C2	1.114	109.582	138.311
H18-C10-N1-C2	1.117	108.251	23.278
C19-C11-C10-N1	1.537	111.030	169.610
H20-C11-C10-N1	1.128	107.519	51.795
H21-O12-C11-C10	0.947	111.887	170.992
C22-C19-C11-C10	1.413	121.965	69.636
C23-C22-C19-C11	1.407	120.726	180.174
C24-C23-C22-C19	1.408	120.233	-0.322
C25-C24-C23-C22	1.415	119.873	-0.002
C26-C25-C24-C23	1.404	119.260	0.271
H27-C22-C19-C11	1.092	120.816	0.366
H28-C23-C22-C19	1.091	118.988	179.805
C29-C24-C23-C22	1.510	120.725	180.084
H30-C25-C24-C23	1.090	121.184	180.332
H31-C26-C25-C24	1.092	118.415	180.102
H32-C29-C24-C23	1.109	112.389	-0.000
H33-C29-C24-C23	1.110	111.068	120.000
H34-C29-C24-C23	1.110	111.057	240.000

Tabla VI.- Parámetros geométricos obtenidos con el método de cálculo MNDO; derivado Ja.

Cadena de átomos (A-B-C-D)	longitud de enlace (Å)	angulo de valencia (grados)	angulo diedro (grados)
C2-N1	1.409		
N3-C2-N1	1.349	110.998	
C4-N3-C2-N1	1.381	107.332	0.088
C5-C4-N3-C2	1.396	108.943	0.234
N6-C5-C4-N3	1.474	127.638	-182.042
O7-N6-C5-C4	1.209	118.362	54.468
O8-N6-C5-C4	1.211	119.818	238.505
C9-C4-N3-C2	1.499	122.760	-179.558
C10-N1-C2-N3	1.475	126.445	-180.444
C11-C10-N1-C2	1.572	113.269	-96.374
O12-C11-C10-N1	1.398	108.536	-66.477
H13-C4-N3-C2	1.084	121.206	-180.084
H14-C9-C2-N1	1.110	111.544	58.066
H15-C9-C2-N1	1.110	111.107	-62.997
H16-C9-C2-N1	1.109	110.845	177.601
H17-C10-N1-C2	1.114	109.650	138.338
H18-C10-N1-C2	1.117	108.169	23.529
C19-C11-C10-N1	1.537	110.857	169.489
H20-C11-C10-N1	1.128	107.790	51.855

Tabla VII.- Parámetros geométricos obtenidos con el método de cálculo MNDO, para el derivado 4a (figura 5).

Continúa..

Cadena de átomos (A-B-C-D)	longitud de enlace (Å)	ángulo de valencia (grados)	ángulo diedro (grados)
H21-O12-C11-C10	0.947	111.894	171.732
C22-C19-C11-C10	1.416	122.136	75.757
C23-C22-C19-C11	1.404	120.731	180.174
C24-C23-C22-C19	1.413	120.243	-0.345
C25-C24-C23-C22	1.418	119.992	-0.306
C26-C25-C24-C23	1.405	118.892	0.146
H27-C22-C19-C11	1.092	120.929	0.501
H28-C23-C22-C19	1.092	118.990	179.991
O29-C24-C23-C22	1.373	120.191	183.014
H30-C25-C24-C23	1.090	121.307	180.868
H31-C26-C25-C24	1.092	117.899	180.057
C32-O29-C24-C23	1.414	116.149	270.578
H33-C32-O29-C24	1.116	110.298	60.978
H34-C32-O29-C24	1.114	105.223	179.944
H35-C32-O29-C24	1.116	110.529	298.124

Tabla VII.- Parámetros geométricos obtenidos con el método de cálculo MNDO; derivado 4a (figura 5).

Cadena de átomos átomos (A-B-C-D)	longitud de enlace (Å)	Angulo de valencia (grados)	angulo diedro (grados)
N ₁ -C ₂	1.408		
N ₃ -C ₂ -N ₁	1.345	111.000	
C ₄ -N ₃ -C ₂ -N ₁	1.378	107.337	0.088
C ₅ -C ₄ -N ₃ -C ₂	1.377	108.945	0.234
N ₆ -C ₅ -C ₄ -N ₃	1.474	127.601	-181.237
O ₇ -N ₆ -C ₅ -C ₄	1.209	118.330	54.468
O ₈ -N ₆ -C ₅ -C ₄	1.211	119.981	238.505
C ₉ -C ₂ -N ₃ -C ₄	1.499	122.747	-179.725
C ₁₀ -N ₁ -C ₂ -N ₃	1.475	125.941	-181.880
C ₁₁ -C ₁₀ -N ₁ -C ₂	1.574	113.468	-94.085
O ₁₂ -C ₁₁ -C ₁₀ -N ₁	1.398	108.851	-65.200
H ₁₃ -C ₄ -N ₃ -C ₂	1.084	121.175	-179.889
H ₁₄ -C ₉ -C ₂ -N ₁	1.110	111.523	58.426
H ₁₅ -C ₉ -C ₂ -N ₁	1.110	111.112	-62.605
H ₁₆ -C ₉ -C ₂ -N ₁	1.109	110.840	177.945
H ₁₇ -C ₁₀ -N ₁ -C ₂	1.114	109.640	139.878
H ₁₈ -C ₁₀ -N ₁ -C ₂	1.117	108.825	25.154
C ₁₉ -C ₁₁ -C ₁₀ -N ₁	1.537	109.595	170.491
H ₂₀ -C ₁₁ -C ₁₀ -N ₁	1.127	107.680	52.581
H ₂₁ -O ₁₂ -C ₁₁ -C ₁₀	0.946	113.166	171.732

Tabla VIII.- Parámetros geométricos obtenidos con el método de cálculo MNDO; derivado 5a (figura 5).

Continúa..

Cadena de átomos (A-B-C-D)	longitud de enlace (Å)	ángulo de valencia (grados)	ángulo diedro (grados)
C22-C19-C11-C10	1.416	122.280	74.936
C23-C22-C19-C11	1.416	120.670	180.073
C24-C23-C22-C19	1.430	120.213	-0.345
C25-C24-C23-C22	1.416	119.951	-0.306
C26-C25-C24-C23	1.399	118.911	0.146
H27-C22-C19-C11	1.092	119.981	0.459
O28-C23-C22-C19	1.372	119.880	185.905
O29-C24-C23-C22	1.371	120.233	185.575
H30-C25-C24-C23	1.090	121.439	180.868
H31-C26-C25-C24	1.092	117.909	179.857
C32-O28-C23-C22	1.416	118.466	-75.448
H33-C32-O28-C23	1.115	112.710	-32.359
H34-C32-O28-C23	1.116	109.609	89.961
H35-C32-O28-C23	1.114	106.064	207.966
C36-O29-C24-C23	1.416	117.522	253.569
H37-C36-O29-C24	1.115	112.985	23.590
H38-C36-H29-C24	1.113	106.487	143.493
H39-C36-O29-C24	1.116	109.053	261.485

Tabla VIII .- Parámetros geométricos obtenidos con el método de cálculo MNDO; derivado 5a (figura 5).

Cadena de átomos (A-B-C-D)	longitud de enlace (Å)	angulo de valencia (grados)	angulo diedro (grados)
N ₁ -C ₂	1.408		
N ₃ -C ₂ -N ₁	1.349	111.086	
C ₄ -N ₃ -C ₂ -N ₁	1.378	107.340	-0.736
C ₅ -C ₄ -N ₃ -C ₂	1.399	109.058	0.419
N ₆ -C ₅ -C ₄ -N ₃	1.468	127.302	-180.367
O ₇ -N ₆ -C ₅ -C ₄	1.211	117.885	38.845
O ₈ -N ₆ -C ₅ -C ₄	1.212	120.770	220.511
C ₉ -C ₂ -N ₃ -C ₄	1.500	122.934	-180.405
C ₁₀ -N ₁ -C ₂ -N ₃	1.472	126.393	-181.934
C ₁₁ -C ₁₀ -N ₁ -C ₂	1.540	112.631	-100.450
O ₁₂ -C ₁₁ -C ₁₀ -N ₁	1.219	121.649	179.173
C ₁₃ -C ₄ -N ₃ -C ₂	1.085	121.143	-179.912
H ₁₄ -C ₉ -C ₂ -N ₁	1.110	111.158	60.241
H ₁₅ -C ₉ -C ₂ -N ₁	1.110	111.207	-60.805
H ₁₆ -C ₉ -C ₂ -N ₁	1.109	110.815	179.687
H ₁₇ -C ₁₀ -N ₁ -C ₂	1.116	109.886	136.026
H ₁₈ -C ₁₀ -N ₁ -C ₂	1.117	109.055	20.677
H ₁₉ -C ₁₁ -C ₁₀ -N ₁	1.108	116.833	-0.302

Tabla IX .- Parámetros geométricos obtenidos con el método de cálculo MNDO; derivado 1c (figura 5).

Cadena de átomos átomos (A-B-C-D)	longitud de enlace (Å)	ángulo de valencia (grados)	ángulo diedro (grados)
C2-N1	1.406		
N3-C2-N1	1.350	111.044	
C4-N3-C2-N1	1.379	107.370	-0.822
C5-C4-N3-C2	1.401	109.076	0.490
N6-C5-C4-N3	1.466	127.274	-180.178
O7-N6-C5-C4	1.211	118.009	24.756
O8-N6-C5-C4	1.213	121.032	206.935
C9-C4-N3-C2	1.499	122.753	-180.390
C10-N1-C2-N3	1.471	125.986	-182.046
C11-C10-N1-C2	1.548	114.197	-100.407
O12-C11-C10-N1	1.223	122.283	0.401
H13-C4-N3-C2	1.085	121.061	-179.918
H14-C9-C2-N1	1.110	111.238	60.237
H15-C9-C2-N1	1.110	111.184	-60.821
H16-C9-C2-N1	1.109	110.824	179.689
H17-C10-N1-C2	1.115	109.939	135.857
H18-C10-N1-C2	1.117	108.621	20.597
C19-C11-C10-N1	1.504	115.772	179.635
C20-C19-C11-C10	1.414	120.726	-92.544
C21-C20-C19-C11	1.400	120.703	180.793
C22-C21-C20-C19	1.414	120.224	-0.278

Tabla X .- Parámetros geométricos obtenidos con el método de cálculo MNDO; derivado 6c (figura 5).

Continúa..

Cadena de átomos (átomos) (D-C-B-A)	longitud de enlace (Å)	angulo de valencia (grados)	angulo diedro (grados)
C23-C22-C21-C20	1.422	120.018	0.025
C24-C23-C22-C21	1.406	118.993	0.280
H25-C20-C19-C11	1.091	120.430	0.343
H26-C21-C20-C19	1.091	119.265	179.758
F27-C22-C21-C20	1.324	120.065	180.178
H28-C23-C22-C21	1.090	121.047	180.100
H29-C24-C23-C22	1.092	118.132	178.887

Tabla X.- Parámetros geométricos obtenidos con el método de cálculo MNDO; derivado 6c (figura 5).

Cadena de átomos átomos (D-C-B-A)	longitud de enlace (Å)	angulo de valencia (grados)	angulo diedro (grados)
C27-C22-C21-C20	1.507	120.652	179.975
H30-C27-C22-C21	1.109	112.482	-0.018
H31-C27-C22-C21	1.110	110.876	120.001
H32-C27-C22-C21	1.110	110.872	240.018

Tabla XI .- Parámetros geométricos obtenidos con el método de cálculo MNDO; derivado 3c (figura 5).

Cadena de átomos átomos (D-C-B-A)	longitud de enlace (Å)	angulo de valencia (grados)	angulo diedro (grados)
O27-C22-C21-C20	1.369	119.947	175.231
C30-O27-C22-C21	1.404	120.169	94.118
H31-C30-O27-C22	1.116	114.339	0.405
H32-C30-O27-C22	1.118	108.884	121.544
H33-C30-O27-C22	1.118	108.827	239.186

Tabla XII .- Parámetros geométricos obtenidos con el método de cálculo MNDO; derivado 4c (figura 5).

Cadena de átomo átomos (D-C-B-A)	longitud de enlace (Å)	angulo de valencia (grados)	angulo diedro (grados)
O26-C21-C20-C19	1.370	119.198	185.020
C34-O26-C21-C20	1.407	120.276	270.690
H35-C34-O26-C21	1.114	114.324	0.421
H36-C34-O26-C21	1.117	108.619	121.360
H37-C34-O26-C21	1.116	108.864	239.092

Tabla XIII .- Parámetros geométricos obtenidos con el método de cálculo MNDO; derivado 5c (figura 5).

1.3 BARRERAS DE ROTACION

Con el fin de encontrar otras posibles conformaciones de los derivados de metronidazol es necesario determinar barreras de rotación alrededor de aquellos enlaces sencillos que al rotarse modifiquen notablemente la estructura geométrica de la molécula. En el caso de los fármacos es importante este tipo de análisis por que el centro activo puede exigir una conformación específica para que el fármaco actúe; así como obtener la estereoquímica de mínima energía para cada molécula.

Se hizo éste tratamiento de las barreras rotatorias usando como ejes de rotación N₁-C₁₀, C₁₀-C₁₁ y C₁₁-O₁₂ para la serie de alcoholes, y N₁-C₁₀ para la serie de cetonas (fig.11). Se rotó de 30° en 30° hasta 360°; en cada caso se tomó como cero el ángulo diedro optimizado con el método de cálculo MNDO.

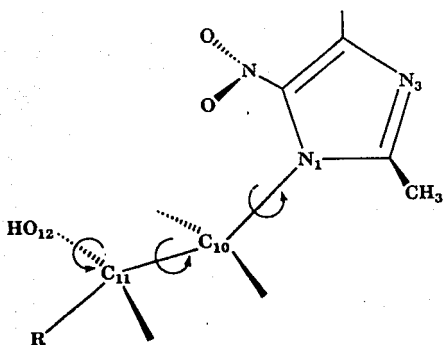


Figura 11. Enlaces a los cuales se les aplican rotaciones

3.21 Serie de alcoholes.

a). Barrera de rotación alrededor del enlace N₁-C₁₀.

Derivados 3a y 5a (figura 5).

En las figuras 12 y 13 aparece el trazo de la energía total en función del ángulo diedro (C₅-N₁-C₁₀-C₁₁); en términos generales se observó el mismo comportamiento en los dos derivados estudiados 3a y 5a, (tabla XIV) presentan dos conformaciones de mínima energía; el mínimo absoluto

(-97.579°, -86870.473 kcal/mol derivado 5a y -81.361°, -79749.613kcal/mol para 3a); y θ_2 mínimo local (97.421°, -86869.192 kcal/mol derivado 5a y 93.63°, -79749.459 para 3a). La diferencia entre los mínimos de energía de rotación es pequeña (1.38kcal/mol para 3a y 1.57kcal/mol para 5a). En la conformación c_3 para la cual se obtiene un máximo en la barrera rotatoria; es aquella en la cual se presenta un mayor acercamiento del grupo oxhidrilo al grupo metilo del anillo 2-metil-5-nitroimidazol; y en c_4 el mismo oxhidrilo se acerca al grupo nitro del anillo nitroimidazol. No hay diferencias apreciables en el comportamiento energético de los derivados debido a la posición tan alejada que tiene el sustituyente del anillo bencénico con respecto a la rotación de este enlace.

Derivado	θ_{c2}	θ_{c1}	$E_{c2}-E_{c1}$ Kcal/mol	$E_{c3}-E_{c1}$ Kcal/mol	$E_{c4}-E_{c2}$ Kcal/mol
3a	-93.639	93.361	1.38	51.90	76.26
5a	-97.579	97.421	1.57	48.54	78.98

Tabla XIV.-Rotación alrededor del enlace N1-C10; θ = ángulo diedro, $E_{c2}-E_{c1}$ = diferencia de energía total de los conformeros C_1 y C_2 . Se utilizó el método de calculo MNDO; derivados 3a y 5a (ver figura 5).

b). Barrera de rotación alrededor del enlace C10-C11.

(figura 11); derivados 3a y 5a.

Se observa el mismo comportamiento energético en los dos derivados con respecto al ángulo diedro N1-C10-C11-O12 tenemos: dos conformaciones de mínima energía, c1 (-65.760°, -86870.76kcal/mol para el derivado 5a y -66.478°, -79749.613kcal/mol para 3a) y c3 (99.240°, -86855.596kcal/mol para 5a y 83.522°, -79731.398kcal/mol para 3a); dos de máxima c2 y c4; y un punto de inflexión (ver tabla XV, figuras 14 y 15). La conformación c2, de máxima energía se debe al mayor acercamiento de los electrones del anillo bencénico con el grupo nitro; se encuentra otro máximo c4 cuando el H27 del anillo bencénico pasa por encima del grupo nitro; por último el punto de inflexión que se observa se debe al acercamiento del anillo bencénico sobre el imidazol.

Derivados	θ	Ec2-Ec1 kcal/mol
3a	-66.478	37.12
5a	-65.760	20.81

Tabla XV.- Rotación alrededor del enlace C10-C11, θ = ángulo diedro, Ec2-Ec1 = diferencia de energía total de los conformeros c2 y c1; para obtenerlas se utilizó el método de cálculo MNDO.

- c). Barrera de rotación alrededor del enlace C₁₁-O₁₂.
(figura 11) de los derivados 3a y 5a (figura 5).

Los dos derivados presentan el mismo comportamiento energético (figuras 16 y 17); este enlace rota libremente ya que la barrera de rotación es pequeña (ver tabla XVI); al rotar el ángulo diedro C₁₀-C₁₁-O₁₂-H₂₁ 200° aproximadamente de la geometría optimizada, obtenemos la conformación de máxima energía c₂ (365.992°, -79735.650kcal/mol para 3a y 362.122°, -86855.526kcal/mol para el derivado 5a); que se debe al mayor acercamiento entre el grupo nitro y el H del grupo oxhidrilo.

Derivado	θ	Ec ₂ -Ec ₁ kcal/mol
3a	170.992	13.317
5a	167.122	15.607

Tabla XVI.- Rotación alrededor del enlace C₁₁-O₁₂ θ = ángulo diedro, Ec₂-Ec₁ = diferencia de la energía total de los conformeros c₁ y c₂.

3.22 Serie de cetonas.

1.- Barrera de rotación alrededor del enlace Ni-C10.

Derivado 5c (figura 5).

Se obtuvo la barrera de rotación para el derivado 5c, (figura 18) (ángulo diedro C5-Ni-C10-C11) éste presenta dos conformaciones de mínima energía $\Delta E = 1.06 \text{ kcal/mol}$; c1 (-100.407° , -86201.775) y c2 (109.593° , -86200.715). En las cercanías de los dos mínimos hay oscilación libre de 30° y 40° respectivamente (ver tabla XVII). En la c3 se encuentran muy próximos los hidrógenos del metilo del anillo nitroimidazol al oxígeno del grupo ceto; en c3 se encuentran alejados estos dos grupos; en la c4 a la cual se obtiene el máximo en la barrera rotatoria es aquella que presenta el mayor acercamiento de los oxígenos del grupo nitro al oxígeno del carbonilo, y por lo tanto hay una mayor repulsión de éstos.

derivado	θ_{c1}	θ_{c3}	Ec2-Ec1	Ec3-Ec1	Ec4-Ec2
5c	-100.5	79.6	1.06	119.2	466.6

Tabla XVII.- Rotación alrededor del enlace Ni-C10 para el derivado 5c; θ_{c1} y θ_{c2} ángulos diedros c1 y c2 conformaciones de mínima energía; Ec3-Ec1, Ec2-Ec1 y Ec4-Ec3; barreras energéticas.

Si comparamos los derivados 5a y 5c, se observa que la diferencia de energías de los dos confórmeros en los mínimos es menor en el derivado ceto; posee además oscilación libre de 30° aproximadamente; sus barreras energéticas son mayores. En la serie de alcoholes son muy pronunciados los picos de mínima energía.

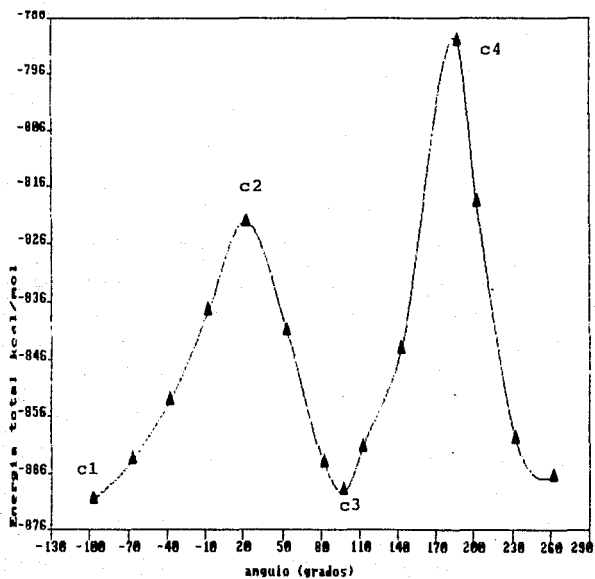


Figura 12. Barrera de rotación enlace N1-C10; derivado 6a (ver figura 5).

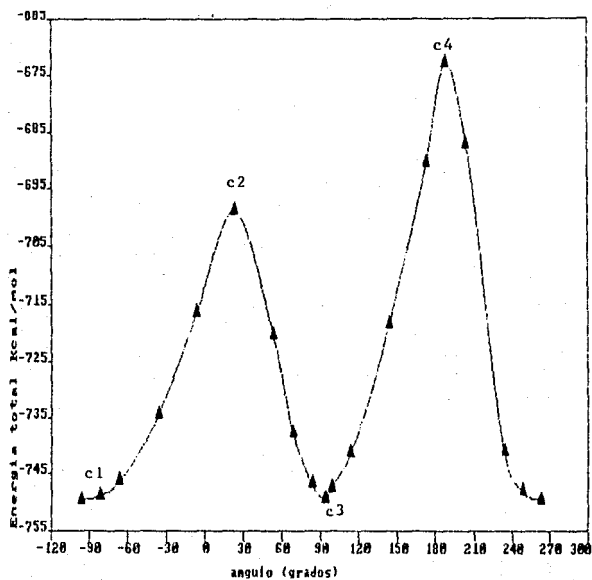


Figura 13. Barrera de rotación enlace Ni-C10; derivado 3a (ver figura 5).

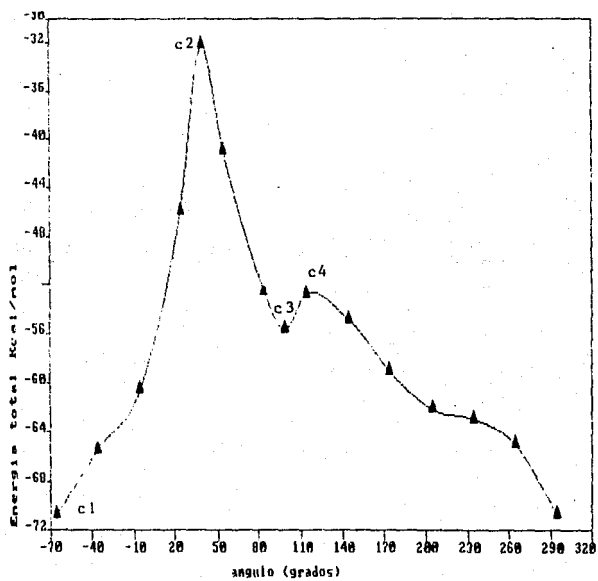


Figura 14. Barrera de rotación enlace C10-C11; derivado 6a (ver figura 5).

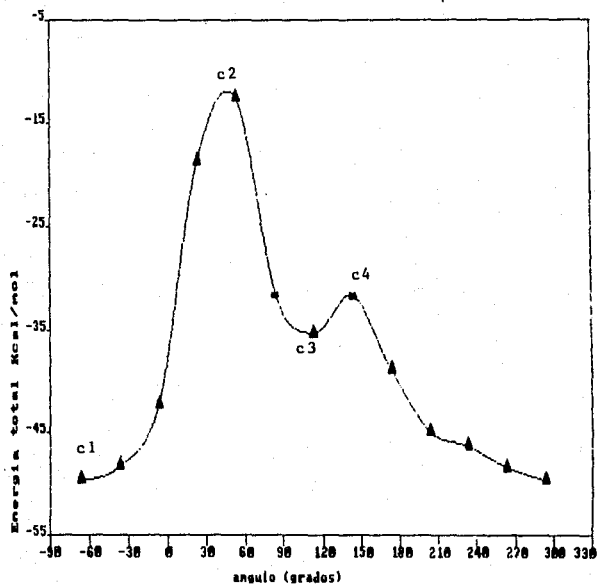


Figura 15. Barrera de rotación enlace C10-C11; derivado 3a (ver figura 5).

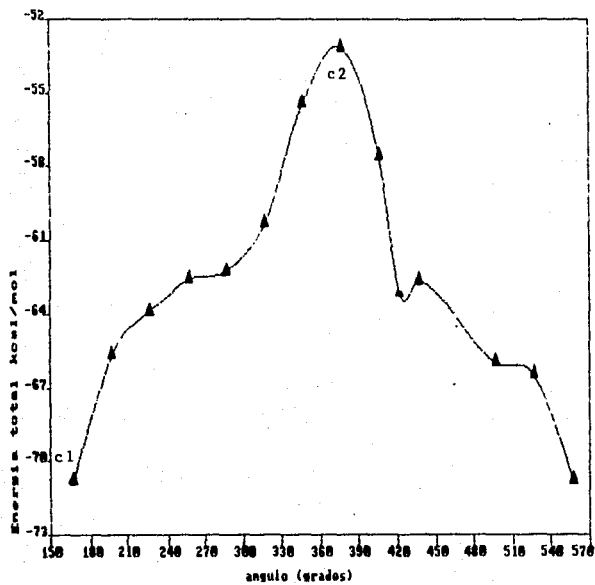


Figura 16. Barrera de rotación enlace C11-O12; derivado 3a (ver figura 5).

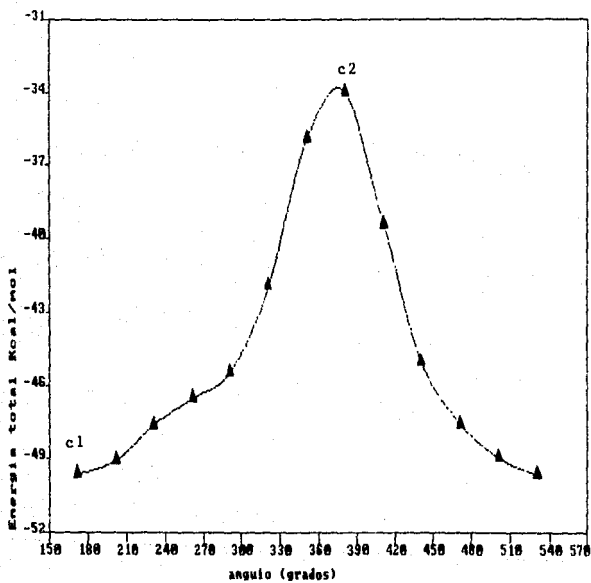


Figura 17. Barrera de rotación enlace C11-O12; derivado 3a (ver figura 5).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

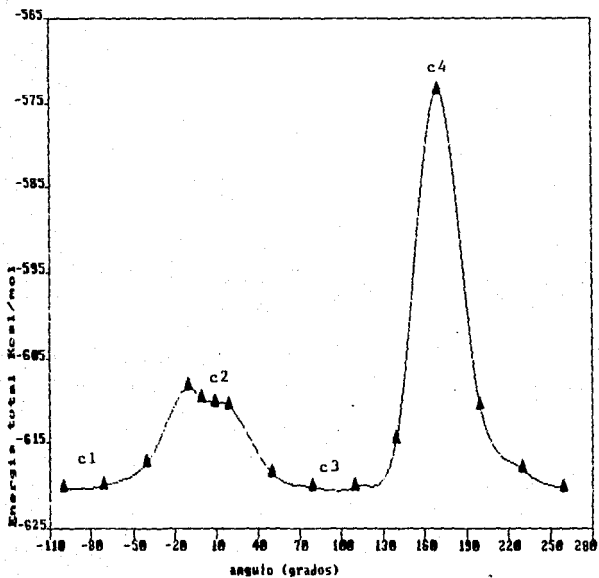


Figura 18. Barrera de rotación enlace Ni-C10;
derivado 5c (ver figura 5).

3.3 DENSIDADES ELECTRONICAS

3.31 2-metil-5-nitroimidazol

En el anillo 2-metil-5-nitroimidazol los átomos que tienen una mayor densidad electrónica son: N₁, N₃, C₅, O₇, O₈; los demás átomos son deficientes en densidad electrónica.

3.32 Metronidazol (1a) figura 5

En la molécula de metronidazol hay mayor densidad electrónica en N₁, N₃, O₇, O₁₂; disminuye en O₈, y C₅.

3.33 Serie de alcoholes

Derivados 2a, 3a, 4a, 5a, 6a. (figura 5)

Al substituir el H₁₉ en la serie de alcoholes se observa una mayor dispersión de la densidad dentro del anillo (con respecto al metronidazol); hay una disminución en el grupo -NO₂, en C₁₀, C₁₁, O₁₂ y aumenta en C₄, N₁ y C₂. Entre los derivados el comportamiento es similar, hay variación apreciable en C₁₁, O₁₂ y C₁₉ del anillo bencénico.

Variaciones de las densidades en C11, O12, y C19 para la serie de alcoholes:

Densidades de C11:

$$3a > 6a, 2a > 4a > 5a$$

Densidades en O12:

$$5a > 4a, 3a, 2a > 6a$$

El carbono que tiene mayor densidad en el anillo bencénico es C19.

$$6a > 4a > 2a > 5a > 3a$$

3.34 Serie de cetonas

Derivados 1c, 2c, 3c, 4c, 5c, 6c. (figura 5)

Con respecto al metronidazol en el derivado 1c; aumenta la densidad en C2, y C10; disminuye en C5, N6, O7, O8 y O12.

Al substituir el H19 en esta serie se modifica la densidad electrónica de la siguiente manera:

-Aumenta en: N1, O7, O8 y C10

-Disminuye en: C2, N3, C4, C5, N6, C10, C11 y O12.

Con respecto al primer derivado de esta serie 1c, la sustitución en H19 aumenta notablemente la densidad del O8, en menor grado en N3 y O7 (excepto el derivado 1c); disminuye

en N₁, C₂, C₄, C₅, N₆, en mayor grado en C₁₀, y C₁₁. La serie ceto sigue el mismo comportamiento de densidades en C₁₉ que la serie de alcoholes.

# de átomo	anillo nitro imidazol	metro imidazol	6a	4a	5a	3a	2a
1	5.195	5.215	5.220	5.221	5.218	5.220	5.219
2	3.914	3.898	3.934	3.933	3.936	3.933	3.934
3	5.231	5.234	5.221	5.223	5.221	5.223	5.222
4	3.919	3.931	3.961	3.960	3.962	3.962	3.963
5	4.124	4.119	4.079	4.080	4.077	4.079	4.079
6	4.468	4.476	4.472	4.472	4.473	4.473	4.472
7	6.323	6.324	6.311	6.313	6.310	6.312	6.312
8	6.356	6.347	6.336	6.336	6.336	6.336	6.336
9	3.912	3.911	3.905	3.905	3.905	3.905	3.905
10	0.759	3.831	3.820	3.819	3.821	3.820	3.821
11		3.862	3.833	3.832	3.827	3.834	3.833
12		6.327	6.319	6.320	6.324	6.320	6.320
13		0.871	0.873	0.873	0.873	0.874	0.874
14		0.976	0.995	0.994	0.995	0.994	0.994
15		0.990	0.989	0.989	0.990	0.989	0.989
16		0.965	0.962	0.963	0.962	0.963	0.963
17		0.952	0.944	0.944	0.946	0.944	0.944
18		0.964	0.974	0.975	0.976	0.974	0.974
19		0.997	4.165	4.161	4.150	4.149	4.154
20		1.001	0.997	0.998	0.997	0.999	0.998
21		0.807	0.804	0.804	0.800	0.805	0.805
22			3.992	4.006	4.029	4.019	4.015
23			4.099	4.081	3.923	4.048	4.068
24			3.827	3.894	3.897	4.078	4.037

Tabla XVIII.- Densidades electrónicas de la serie de alcoholes, obtenidas mediante el método de cálculo MNDO. (ver figura 5).

Continúa..

# de átomo	anillo nitro imidazol	metro imidazol	6a	4a	5a	3a	2a
25			4.097	4.078	4.075	4.050	4.067
26			4.010	4.024	4.032	4.036	4.032
27			0.920	0.924	0.916	0.927	0.927
28			0.915	0.923	6.280	0.932	0.932
29			7.175	6.292	6.280	3.928	0.936
30			0.915	0.922	0.921	0.933	0.932
31			0.937	0.942	0.941	0.944	
32				3.795	3.794	1.001	
33				1.013	1.017	0.998	
34				0.979	1.009	0.999	
35				1.015	0.982		
36					3.793		
37					1.015		
38					0.986		
39					1.010		

Tabla XVIII.- Densidades electrónicas de la serie de alcoholes, obtenidas mediante el método de cálculo MNDO.

ATOMOS	1c	2c	6c	4c	5c	3c
1	5.227	5.216	5.218	5.217	5.216	
2	3.915	3.911	3.910	3.910	3.911	
3	5.223	5.228	5.226	5.227	5.227	5.228
4	3.932	3.927	3.925	3.927	3.926	3.927
5	4.112	4.102	4.103	4.102	4.103	4.109
6	4.480	4.470	4.471	4.470	4.470	4.470
7	6.316	6.317	6.315	6.316	6.316	6.317
8	6.339	6.361	6.363	6.362	6.362	6.361
9	3.912	3.911	3.911	3.911	3.910	3.910
10	3.886	3.859	3.858	3.859	3.859	3.859
11	3.769	3.744	3.745	3.744	3.744	3.744
12	6.256	6.254	6.250	6.252	6.252	6.254
13	0.867	0.868	0.868	0.868	0.867	0.868
14	0.989	0.988	0.988	0.988	0.988	0.988
15	0.984	0.990	0.989	0.990	0.989	0.990
16	0.958	0.960	0.959	0.959	0.959	0.960
17	0.925	0.933	0.933	0.934	0.933	0.933
18	0.950	0.961	0.961	0.962	0.959	0.961
19	0.959	4.150	4.162	4.159	4.146	4.146
20		4.017	3.993	4.006	4.024	4.020
21		4.067	4.098	4.081	3.992	4.049
22		4.030	3.822	3.875	3.887	4.073
23		4.064	4.093	4.079	4.068	4.047
24		4.011	3.987	3.999	4.008	4.013
25		0.940	0.933	0.937	0.928	0.940
26		0.933	0.916	0.923	6.299	0.933
27		0.934	7.173	6.300	6.297	3.930

TABLA XIX.- Densidades electrónicas de la serie ceto
obtenidas utilizando el método de cálculo MNDO. (figura 5)

Continúa..

ATOMOS	1c	2c	6c	4c	5c	3c
28		0.927	0.911	0.918	0.916	0.927
29		0.928	0.921	0.925	0.923	0.928
30				3.785	3.783	1.001
31				1.013	1.001	0.998
32				1.000	1.004	0.996
33				1.002	0.998	
34					3.784	
35					1.006	
36					1.006	
37					0.997	

TABLA XIX.- Densidades electrónicas de la serie ceto obtenidas utilizando el método de cálculo MNDO. (figura 5)

3.4 ENERGIAS EN EL ORBITAL HOMO Y LUMO

A menor energía en el orbital LUMO (energía del orbital más bajo desocupado); aumenta el carácter electrofílico de la molécula. (la facilidad que tiene una molécula para aceptar un electrón de más en su estructura); mientras menor sea esta mayor facilidad de aceptarlo. La serie ceto tiene menor

energía en LUMO que la serie de alcoholes, incluyendo el metronidazol; y en las dos series tiene el mismo comportamiento, mientras más electronegativo es el sustituyente del anillo bencénico menor es su energía en el orbital LUMO.

El valor negativo de la energía del orbital más alto ocupado (HOMO) puede considerarse igual al potencial de ionización vertical de una molécula, según el teorema de Koopmans.⁵⁰ A menor E_{HOMO} mayor facilidad de que la molécula proporcione un electrón.

Los derivados que tienen menor energía en el orbital HOMO son 5a y 5c, (ver figura 5); lo cual es congruente ya que es un grupo donador de electrones hacia el anillo bencénico y por lo tanto éste tendrá mayor densidad electrónica.

Derivados	E_{LUMO} (eV)	$-E_{HOMO}$ (eV)	Derivados	E_{LUMO}	$-E_{HOMO}$
metronidazol	-0.94	9.94	1c	-1.23	10.28
6a	-0.76	9.91	6c	-1.14	10.12
5a	-0.71	9.56	5c	-1.10	9.81
4a	-0.66	9.75	4c	-1.08	9.85
3a	-0.62	9.76	3c	-1.05	9.85
2a	-0.61	9.81	2c	-1.05	9.95

TABLA XX.- Energías de los orbitales HOMO y LUMO de los derivados del metronidazol (ver figura 5), obtenidos utilizando el método de cálculo MNDO.

Mientras mayor sea el coeficiente de la función representativa de un orbital atómico en el orbital molecular mayor es la contribución de aquél en éste.

Los átomos que más contribuyen a la energía del orbital HOMO o LUMO dependen del sustituyente. En la molécula de metronidazol la mayor contribución a E_{LUMO} son los átomos del nitroimidazol (C2, C4, N6, O7, O8); para los derivados de la serie de alcoholes tenemos en el 6a mayor contribución de los átomos del anillo bencénico (C19, C24, y C26), en el caso del 4a y 5a intervienen los átomos de ambos anillos y para el 3a solamente los del nitroimidazol. En la serie de cetonas la mayor contribución a la E_{LUMO} es en todos los derivados los

átomos del anillo nitroimidazol. Los que más contribuyen a los coeficientes de la E_{HOMO} son C2, C4, C5 para el metronidazol; dentro de la serie de alcoholes tenemos mayor contribución de los átomos del anillo bencénico; para 5a C19, C24, C26; del 3c y 4a, C19 y C24; intervienen los de ambos anillos para: 6a C2, C5, C24; y 2a C2, C4, C5 C24. En el caso de las cetonas tenemos: del 2c, C19 y C24; del 6c, C19 y C24; del 4c y 3c, C19 y C22; del 5c, C19, C22, y C21.

3.5 AFINIDADES ELECTRONICAS

El procedimiento que se siguió para obtener las afinidades electrónicas utilizando el método de cálculo MNDO fué el siguiente: se optimizó la molécula neutra, posteriormente se llevó a cabo un cálculo único del anión. Se resta de la energía total de éste la energía total de la molécula neutra.

DERIVADOS serie de alcoholes	Afinidad electrónica (eV)	DERIVADOS serie de cetonas	Afinidad electrónica (eV)
1a	-1.119	1c	-1.578
6a	-0.924	6c	-1.262
5a	-0.923	5c	-1.220
4a	-0.834	4c	-1.193
3a	-0.768	3c	-1.163
2a	-0.750	2a	

TABLA XXI.- Afinidad electrónica de los derivados de metronidazol obtenida con el método de calculo MNDO. (ver figura 5)

En las moléculas aniónicas hay un aumento en la densidad del grupo nitro del anillo 2-metil-5-nitroimidazol; aumento en la E_{LUMO} y disminución en la E_{HOMO} . Los átomos que más contribuyen a la E_{LUMO} son generalmente los mismos que contribuyen en las moléculas neutras; es importante señalar que el anión del metronidazol tiene una E_{LUMO} mucho mayor que en los derivados (ver Tabla XXI).

Serie de alcoholes	E_{LUMO} (eV)	$-E_{HOMO}$ (eV)	Serie de cetonas	E_{LUMO} (eV)	$-E_{HOMO}$ (eV)
1a	1.60	4.61	1c	1.25	4.96
6a	1.14	5.96	6c	0.85	5.82
5a	1.08	5.83	5c	0.84	5.88
4a	1.20	5.83	4c	0.93	5.69
3a	1.29	5.70	3c	1.01	5.56
2a	1.37	5.56	2c	1.07	5.42

Tabla XXII.- Energias en los orbitales Homo y LUMO para las moléculas aniónicas obtenidas con el método de cálculo MNDO (ver figura 5).

3.6 COEFICIENTES DE PARTICION, CALOR DE FORMACION Y MOMENTO DIPOLAR

Los volúmenes y superficies accesibles al disolvente (Va y Sa) se obtuvieron utilizando el método SAVOL^{51,52} el radio del disolvente (agua) que se escogió fue de 1.4 Å; los valores usados para los radios de Van der Waals en Å fueron:^{51,52} 1.7

para C, 1.1 para H, 1.4 para O, 1.5 para N y 1.4 para F. S_a se define como: el area que se genera cuando el centro de una molécula de disolvente (considerada esférica), rueda sobre la superficie de Van Der Waals de una molécula de soluto⁵³ (también esférica); que equivale a tener la superficie de una esfera de radio igual a la suma de los radios de las moléculas consideradas esféricas del soluto y del disolvente.

V_a es el volumen que encierra S_a .

Para calcular los coeficientes de partición de los derivados se utilizó el método de cálculo propuesto por Moriguchi et al.⁵ (tabla XXIII).

Derivados (alcoholes)	S_a (\AA^2)	V_a (\AA^3)	log P
Nitroimidazol	2.86	3.88	-0.34
1a	3.35	4.90	-2
6a	4.56	7.12	-0.62
4a	4.94	7.75	0.03
5a	5.34	8.51	-0.18
3a	4.77	7.47	0.02

Tabla XXIII.- Coeficientes de partición (P), Area de la superficie accesible al disolvente (S_a), V_a es el volumen que encierra S_a , de los derivados de metronidazol serie de alcoholes. (ver figura 5)

Derivados (cetonas)	Sa (Å ²)	Va (Å ³)	log P
2c	4.41	7.00	0.52
3c	4.71	7.35	0.40
6c	4.50	7.00	-0.23
5c	5.32	8.42	0.27
4c	4.90	7.66	0.47

Tabla XXIV .- Coeficientes de partición {P}, Area superficial accesible al disolvente (Sa), y el Volumen que encierra a Sa (Va); serie de cetonas. (ver figura 5)

SERIE DE ALCOHOLES	CALOR DE FORMACION (Kcal/mol)	SERIE DE CETONAS	CALOR DE FORMACION (Kcal/mol)
1a	-7.774	1c	14.946
6a	-21.779	6c	-6.887
5a	-50.808	5c	-37.726
4a	-14.478	4c	0.493
3a	16.544	3c	31.470
2a	24.317	2c	39.173

TABLA XXV.-Calor de formación de los derivados de metronidazol obtenidos utilizando el método de cálculo MNDO.

SERIE DE ALCOHOLES	MOMENTO DIPOLAR (Debye)	SERIE DE CETONAS	MOMENTO DIPOLAR (Debye)
1a	4.425	1c	4.141
6a	4.656	6c	5.136
4a	5.898	2c	5.136
3a	6.047	5c	5.473
5a	6.411	3c	6.259
		4c	6.669

TABLA XXVI.- Momentos dipolares de los derivados del metronidazol, obtenidos con el método de cálculo MNDO. (ver figura 5)

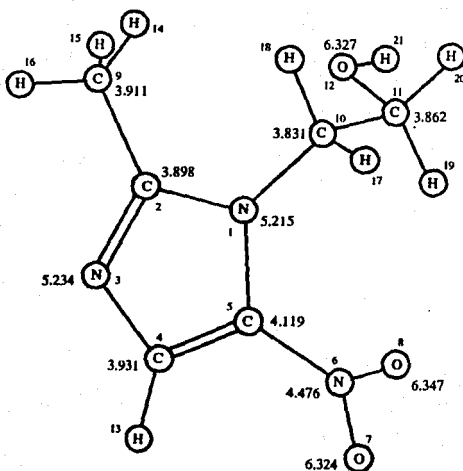


Figura 19. Densidades electrónicas del metronidazol obtenidas con el método de cálculo MNDO.

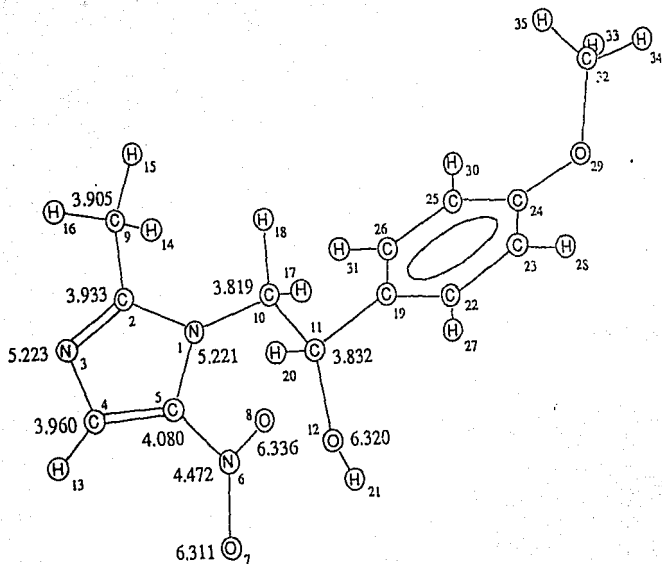


Figura 20. Densidades electrónicas del derivado 4a, obtenidas con el método de cálculo MNDO.

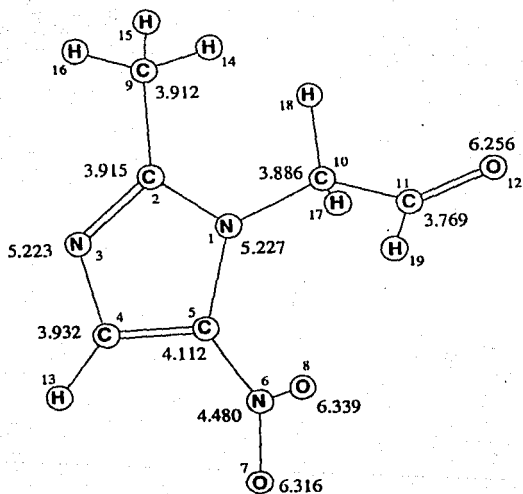


Figura 21. Densidades electrónicas del derivado 1c
obtenidas con el método de cálculo MNDO.

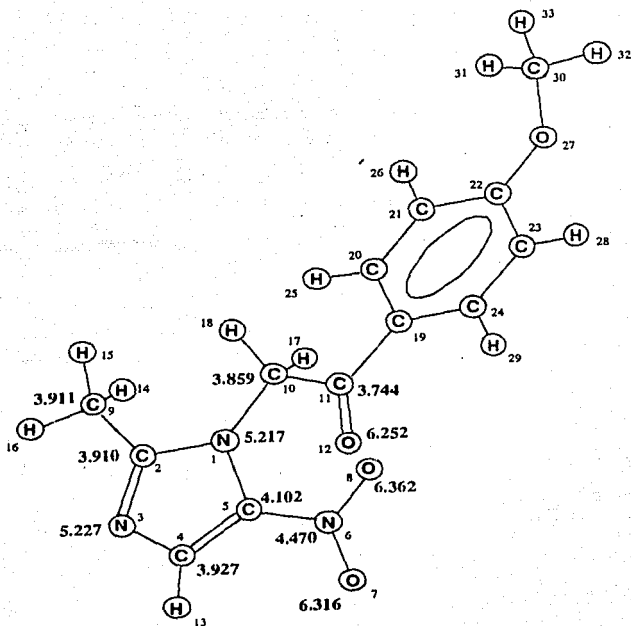


Figura 22. Densidades electrónicas del derivado 4c, obtenidas con el método de cálculo MND0.

CONCLUSIONES

- 1.- Se obtuvieron los parámetros geométricos correspondientes a la conformación de mínima energía para cada derivado en los cuales se observó una diferencia con respecto al metronidazol.
 - a) Debido al tamaño de los sustituyentes, hay una rotación de 120 grados aproximadamente alrededor del enlace C10-C11 por lo cual el O12 se encuentra más cerca del grupo nitro.
- 2.- Al calcular las barreras de rotación alrededor de los enlaces N1-C10, C10-C11 y C11-O12 para la serie de alcoholes y N1-C10 para la serie de cetonas se obtuvo en todos los casos que la conformación de mínima energía de la molécula fué la conformación optimizada con el método de cálculo.
- 3.- Se determinaron los siguientes parámetros fisicoquímicos: energía total, calor de formación, momento dipolar, afinidad electrónica, energía en los orbitales HOMO y LUMO, densidades electrónicas y el coeficiente de partición para cada molécula.
- 4.- Se observan diferencias en las densidades electrónicas de los átomos del anillo 2-metil-5-nitroimidazol entre el metronidazol y las series; dentro de las series no se afecta la densidad electrónica por el tipo de sustituyente; solamente se modifica la densidad electrónica del C10, C11 y

012. Las cetonas tienen la misma densidad electrónica en el grupo nitro que el metronidazol, ambos mayor que la serie de alcoholes.

5.- La afinidad electrónica y la energía E_{LUMO} de las cetonas es menor que la afinidad electrónica y E_{LUMO} de los alcoholes (incluyendo al metronidazol); el mecanismo de acción del metronidazol propuesto en la literatura es una reacción de oxido-reducción en la cual éste acepta electrones de ferredoxinas o tipos de flavodoxinas reduciéndolo a un intermediario inestable que ejerce una acción letal sobre los microorganismos; por lo tanto dentro de estos derivados los que tienen mayor facilidad de aceptar un electrón son aquellos que contengan menor afinidad electrónica y menor E_{LUMO} . En las dos series los dos parámetros fisicoquímicos mencionados dependen de la electronegatividad del sustituyente.

6.- Se encontró que los orbitales atómicos con mayor coeficiente de contribución a E_{LUMO} varían dependiendo de la serie y del sustituyente. En el metronidazol los átomos que más contribuyen son C2, C4, N6, O7 y O8; en general los mismos que en el caso de las cetonas. En los alcoholes hay una diferencia que depende del sustituyente: En los derivados 6a y 4a (figura 5) los átomos de los dos anillos son los que más contribuyen a aquél orbital molecular; en cambio para los

derivados 3a, 2a, y 4a fundamentalmente son los átomos del anillo 2-metil-5-nitroimidazol.

Esta diferencia de comportamiento de las series se puede atribuir al grupo funcional. El grupo carbonilo tiene mayor efecto en el anillo bencénico que el grupo hidroxilo, debido a esto, el efecto del sustituyente del fenilo disminuye. Se sabe que el grupo carbonilo participa más fácilmente en algunas propiedades del anillo.

7.- La energía en el orbital LUMO para los aniones de los compuestos varía con respecto a las moléculas neutras; en el metronidazol hay un aumento notable de E_{LUMO} ; con respecto al comportamiento del metronidazol, la sustitución en el átomo N19 por estos grupos disminuye la E_{LUMO} en la molécula aniónica. La densidad electrónica aumenta notablemente en los oxígenos del grupo nitro, C4 y C2. En el anión la carga se distribuye a través de los enlaces del anillo 2-metil-5-nitroimidazol; la energía en este orbital es baja lo cual nos indica que es más aceptable la entrada de otro electrón al anillo vía el grupo nitro (los átomos con mayor contribución al coeficiente de E_{LUMO} son los de éste anillo).

8.- Los coeficientes de partición obtenidos varían en un intervalo de -2 a 0.52; por la actividad in vitro que presentaron estos derivados, parece ser que el coeficiente de

partición en este intervalo no limita la actividad de estos compuestos.

NOTA:

Se sabe de manera cualitativa que todos los derivados estudiados tienen propiedades amebicidas⁴⁵. No se intentó establecer una relación entre la actividad y la estructura electrónica y propiedades fisicoquímicas de las moléculas por que no contamos con los resultados experimentales cuantitativos; no obstante como en la estructura de todos los compuestos estudiados hay un componente común puede aventurarse la suposición de que en el grupo 2-metil-5-nitroimidazol radica la actividad amebicida.

BIBLIOGRAFIA

- 1).- W.J. Ross; "Burger's Medicinal Chemistry" ed. M.E. Wolf
Part II Jhon Wiley y Sons, New York (1979).
- 2).- S.N.J. Moreno, R.P. Mason, R. Docampo; The Journal of
Biological Chemistry 259, 13 pp 8252-8259 (1984).
- 3).- G.C. Lancini; J. Med. Chem; 12 pp 775 (1969).
- 4).- B.Blazevic, D. Karbah, V. Suvijic, F. Kayfez;
Antimicrobial activity of 2-,4- and 5-nitroimidazoles and
their physico-chemical properties",
in: Proc. of. int. Cong. on Antimicrobial; pp 389 (1971).
- 5).- V. Suvijic, F. Kastez, D Kolbach, N. Blazecic;
Die.Pharmazie 3, 131 (1972).
- 6).- R. J. Knock, B. Kalyanaraman, D. I. Edwards;
Blochem. Pharmac. 32, 14 pp 2149-2156 (1983).
- 7).- E. Perez-Reyes, B. Kalyanaraman, R.P. Mason; Molec.
Pharmac. 17, 239 (1980).
- 8).- P. Wardman, E.D. Clark; Blochem. Biophys. Res. Comun.
69, 942-949 (1976).
- 9).- R.C. Urtasun; P. Band; H. Rabin; J. D. Chapman. Experta
Med. Int. Congr. Ser. 438, 185-192 (1976).
- 10).- A. J. F. Searte; R. J. Willson; Xenobiotica 6 457-464
(1976).

BIBLIOGRAFIA

- 1).- W.J. Ross; "Burger's Medicinal Chemistry" ed. M.E. Wolf
Part II Jhon Wiley y Sons, New York (1979).
- 2).- S.N.J. Moreno, R.P. Mason, R. Docampo; The Journal of
Biological Chemistry 259, 13 pp 8252-8259 (1984).
- 3).- G.C. Lancini; J. Med. Chem; 12 pp 775 (1969).
- 4).- B.Blazevic, D. Karbah, V. Suvijic, F. Kayfez;
Antimicrobial activity of 2-,4- and 5-nitroimidazoles and
their physico-chemical properties",
In: Proc. of. int. Cong. on Antimicrobial; pp 389 (1971).
- 5).- V. Suvijic, F. Kastez, D Kolbach, N. Blazecic;
Die.Pharmazie 3, 131 (1972).
- 6).- R. J. Knock , B. Kalyanaraman, D. I. Edwards;
Biochem. Pharmac. 32, 14 pp 2149-2156 (1983).
- 7).- E. Perez-Reyes, B. Kalyanaraman, R.P. Mason; Molec.
Pharmac. 17, 239 (1980).
- 8).- P. Wardman, E.D. Clark; Biochem. Biophys. Res. Comun.
69, 942-949 (1976).
- 9).- R.C. Urtasun; P. Band; H. Rabin; J. D. Chapman. Experta
Med. Int. Congr. Ser. 438 , 185-192 (1976).
- 10).- A. J. F. Searte; R. J. Willson; Xenobiotica 6 457-464
(1976).

- 11).- A. Zahoor; M. V. M. Lafleur; R. C. Knight; H. Loman; D. I. Edwards; *Biochem. Pharmac.* 36 19 pp 3299-3304 (1980).
- 12).- P. J. Dederck; C. J. De Ranter; *J. Chem. Soc. Faraday Trans I.* 83 pp 257-265 (1987)
- 13).- D. A. Rowley; R. C. Knight; I. M. Skolimowski; D. I. Edwards *Biochem. Pharmac.* 29 2095 (1980)
- 15).- T. C. Yeung; G. Sudlow; R. L. Knoch; P. Goldman; *Biochem. Pharmac.* 32 pp 2249-2253 (1983).
- 16).- E. J. T. Chrystal; R. L. Knoch; P. Goldman; *Mol. Pharm.* 18, 105-111 (1980).
- 17).- G. L. Biagi; "The pharmacology and toxicology of 5-nitroimidazoles"; *Nitroimidazoles chemistry, pharmacology and clinical application*; Ed. A. Breccia; B. Cavalleri; G. E. Adams; Plenum Press New York (1982)
- 18).- A. Breccia; "Chemical properties and reaction mechanisms of nitroimidazoles"; *Nitroimidazoles Chemistry, Pharmacology and Clinical Application*; Ed. A. Breccia, B. Cavalleri y G. E. Adams; Plenum Press, New York 1982.
- 19).- D. I. Edwards, R. J. Knox, D. A. Rowley, I. M. Skolimowski, R. C. Knight; Mechanism of cytotoxicity of nitroimidazoles; *ibdem*.
- 20).- R. J. Knox, R. C. knight, D. I. Edwards; *IRCS. J. Med. Sci.* 8 190 (1980).

- 21).- K. Butler, H. L. Howes, J. E. Lynch, D. K. Pirie; J. Med. chem. 10 pp 891-897 (1967)
- 22).- D. R. Sanvordeker, Y. W. Chien, T. K. Ling, H. J. Lambert; J. Pharmaceutical Sciences 64 11 1797 (1975)
- 23).- B. B. Brodie; Proc. Royal. Soc. Med; 58 946 (1965)
- 24).- T.K. Lin, Y. W. Chien, R. R. Dean, J. E. Dutt, H. W. Sause, C. H. Yen, P. K. Yonan; J. Med. Chem; 17 751 (1974).
- 25).- M. C. Meyer, D. A. Guttman; J. Pharm. Sci. 57 895 (1968)
- 26).- L. Dettli, P. Spring; Farmaco; 23 795 (1968)
- 27).-V.W. Chien, S. S. Mizuba; J. Med. Chem. 21, No 4 (1978).
- 28).- W. G. Richards; "Quantum Pharmacology", Ed. Butterworths; London (1977).
- 29).- W. J. Orville-Thomas (ED.), "Internal Rotation in Molecules, Jhon Wiley y Sons; London (1974).
- 30).- M. Born; J. R. Oppenheimer; Ann. Phys. Leipzig, 23 69 (1951).
- 31).-L. E. Sutton (Ed); Tables of Interatomic Distances and Configuration Molecules and Ions (special publication of the Chemical Society, London 1958); vol. 11 y 18 1965.
- 32).- J.A. Pople, D. P. Santry y G. A. Segal; J.Chem.Phys; 43, S129 (1965).
- 33).- J. A. Pople, D. L. Beveridge y P. A. Dobodh; J. Chem. Phys; 47, 2026 (1967).

- 34).- N. C. Baird y M. J. S. Dewar; Chem. Phys; 50, 1262 (1969).
- 35).- M. J. S. Dewar y W. Thiel; J. Am. Chem. Soc; 99, 4899 (1977).
- 36).- E. Shrödinger; Ann. Phys. (Leipzig) 79 361 (1926).
- 37).- J. E. Lennard-Jones; Trans. Faraday Soc; 25, 668 (1929).
- 38).- C. A. Coulson y Longuet-Higgins; Proc. Roy. Soc. London, A191, 39 (1947).
- 39).- C. C. J. Roothaan; Rev. Mod. Phys; 23 69 (1951).
- 40).- G. G. Hall; Proc. Roy. Soc. (London); A205 541 (1951).
- 41).- Goodman L. S. y Gilman A; "The Pharmacological of Therapeutics " Mc. Millan Publishing Co; New York, 1975, pp. 1145, 1057-1058.
- 42).- Bowman W. C. y Rand M. J. "farmacología, bases bioquímicas y patológicas, 2^o Ed. Interamericana, México D.F. 1984, pp. 36.2, 36.18, y 40.43.
- 43).- Cuadro básico de Medicamentos, Sector Salud, México 1984.
- 44).- Campos Aldrete María Elena; "Estudio en Química de imidazoles y síntesis de compuestos análogos al metronidazol" Tesis de Licenciatura E.N.E.P. Zaragoza 1986.
- 45).- Congreso Nacional de Ciencias Biológicas; Mazatlán Sinaloa; Rev. Mexicana de Ciencias Farmacéuticas 20, No 4 1989.

- 46).- J. L. Escobar Valderrama; "Análisis Teórico conformacional y estructura electrónica de praziquantel y algunos de sus derivados. Relación estructura actividad." Tesis de Maestría UNAM 1986.
- 47).- M. W. Hanna "Mecánica Cuántica para químicos" Ed. Fondo Educativo Interamericano México 1985.
- 48).- J. A. Pople; D. L. Beveridge; Approximate Molecular Orbital Theory; Mc. Graw-Hill Book Company New York 1970.
- 49).- Lemont B. Kier; Molecular Orbital Theory in Drug Research; Academic Press, New York 1971.
- 50).- T. Koopmans; Physica, 1, 104 (1933).
- 51).- I. Moriguchi y Y. Kanada; Chem. Pharm. Bull; 24, 1799 (1976).
- 52).- I. Moriguchi y Y. Kanada; Chem. Pharm. Bull; 25, 926 (1977).
- 53).- B. Lee y F. M. Richards; J. Mol. Biol; 55, 379 (1971).
- 54).- 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).
- 55).- K. Iwase, K. Komatsu, S. Hirono, S. Nakayagua e I. Moriguchi; Chem. Pharm. Bull; 33, 2114 (1985).

56).- N. M. Blaton, O. M. Peeters y C. J. De Ranter; Acta
Cryst. B35, 2465-2467 (1979).

57).- Pople, J.A. y G.A. Segal; J. Chem. Phys; 43:S136 (1965).