



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTILÁN



10561 2y.

**DISEÑO MOLECULAR Y SÍNTESIS ORGÁNICA DE  
FENILCARBAMATOS DE ETILO CON ACTIVIDAD  
ANTIHELMÍNTICA.**

**“RELACION ESTRUCTURA QUÍMICA - ACTIVIDAD  
BIOLÓGICA”**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS  
FISICOQUÍMICA (MÉTODOS Y METROLOGÍA)**

**P R E S E N T A**

**Q.F.B. ENRIQUE MORENO GUERRERO**

**ASESORES:**

**M. en C. ENRIQUE RAMÓN ANGELES ANGUIANO  
DR. RAFAEL CASTILLO BOCANEGRA  
DR. ROBERTO MARTÍNEZ**

**CUAUTILÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO**

**1997**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

## AGRADECIMIENTOS

**Se agradece de forma muy especial al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y a la fundación CRAY por el apoyo otorgado para la elaboración de este trabajo.**

# CONTENIDO

## **CONTENIDO**

<b>I. RESUMEN.</b>	<b>1</b>
<b>II. ANTECEDENTES.</b>	<b>2</b>
<b>II. 1. QUIMIOTERAPIA DE LAS HELMINTIASIS.</b>	<b>3</b>
<b>II. 2. ANTIBIOTICOS.</b>	<b>8</b>
<b>II.3. MÉTODOS DE CÁLCULOS TEÓRICOS.</b>	<b>12</b>
<b>III. EXPERIMENTAL.</b>	<b>19</b>
<b>III. 1. ESTUDIOS TEÓRICOS</b>	<b>19</b>
<b>III. 2. QUÍMICA.</b>	<b>19</b>
<b>III. 3 FARMACOLOGÍA.</b>	<b>22</b>
<b>III. 3.1 ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA.</b>	<b>22</b>
<b>III. 3.2 ACTIVIDAD ANTIHELMINTICA.</b>	<b>23</b>
<b>IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.</b>	<b>24</b>
<b>IV. 1 ANÁLISIS TEÓRICO DE LA CONTRIBUCIÓN ELECTRÓNICA         AL HOMO Y LA DENSIDAD ELECTRÓNICA DE LOS         COMPUESTOS ANTIHELMINTICOS.</b>	<b>28</b>
<b>IV. 2 ACTIVIDAD ANTIHELMINTICA</b>	<b>38</b>
<b>IV.3 ANÁLISIS TEÓRICO DE LA CONTRIBUCIÓN ELECTRÓNICA         AL HOMO Y LA DENSIDAD ELECTRÓNICA DE LOS         COMPUESTOS ANTIBACTERIANOS.</b>	<b>36</b>
<b>IV. 4 ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA.</b>	<b>40</b>
<b>IV. 5. ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO.</b>	<b>42</b>
<b>V. CONCLUSIONES.</b>	<b>43</b>

**VI. ESPECTROSCOPIA.**

**48**

**VII. REFERENCIAS.**

**49**

## RESUMEN



**DISEÑO MOLECULAR Y SÍNTESIS ORGÁNICA DE FENIL CARBAMATOS DE ETILO CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA.  
" RELACIÓN ESTRUCTURA QUÍMICA - ACTIVIDAD BIOLÓGICA "**

**I. RESUMEN**

Con el objetivo de diseñar nuevos compuestos con potencial actividad biológica, se realizó un estudio teórico comparativo de como influyen ciertos sustituyentes presentes, en fármacos antihelmínticos: albendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, flubendazol, oxiabendazol, triclabendazol y parabendazol, en la contribución electrónica hacia los orbitales moleculares HOMO y LUMO, en la densidad electrónica y en calores de formación. Los resultados obtenidos muestran que la aportación de estos sustituyentes sobre el núcleo bencimidazólico son muy similares entre sí, provocando variaciones en la población electrónica presente en el anillo bencénico y en el imidazol.

Nuestro compuesto líder a utilizar es el 4-hidroxifenilcarbamato de etilo dado que presenta tanto actividad antiparasitaria, como actividad antibacteriana. En el caso de la actividad contra helmintos realizamos el estudio teórico de como influyen los sustituyentes (propiltio, benzilo, feniltio, fenilsulfoxi, 4-fluorfenilcarboxi, propoxi, ciclopropilo y butilo) sobre el núcleo base de fenilcarbamato de etilo en la posición 4, encontrándose en algunos de estos una gran similitud con los compuestos bencimidazólicos. Estos resultados sugieren que los productos con sustituyentes propiltio, fenilcarboxi, feniltio, fenilsulfoxi, 4-fluor fenilcarboxi, propoxi, ciclopropilo y butilo son viables de presentar actividad antihelmíntica.

En contraste con la actividad antibacteriana realizamos el estudio teórico de la influencia de los sustituyentes metoxi, cloro, bromo, nitro, N,N-dimetilamino y acetilo en el núcleo base de fenil carbamato de etilo, obteniendo como resultado que las contribuciones de los sustituyentes nitro, N,N- dimetilamino y acetilo difieren de las observadas en los compuestos con sustituyentes hidroxilo, metoxi, cloro y bromo, que son muy similares entre sí. Por tal motivo el estudio teórico sugiere que los productos finales son viables de presentar actividad antibacteriana.

Una vez finalizado el estudio teórico se seleccionaron 8 de los compuestos antes analizados para la síntesis de acuerdo a la estrategia sintética propuesta en los esquemas 1, 2, y 3.

Los productos finales se caracterizaron por los métodos espectroscópicos comunes Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno y de Carbono-13, Espectroscopia de Infrarrojo y Espectrometría de masas.

Finalmente se evaluó la actividad antihelmíntica y antibacteriana de los compuestos propuestos obteniéndose resultados satisfactorios.

## ANTECEDENTES

## II. ANTECEDENTES

La capacidad para producir enfermedades infecciosas es una de las características que presentan algunos microorganismos, por ejemplo la infestación por helmintos o por hongos y la infección por virus y bacterias.

Las infestaciones por helmintos, incluyen parasitosis por cestodos, nematodos y trematodos. La causada por nematodos es la más importante debido a la patología y al número de personas y animales que lo presentan<sup>(1)</sup> ya que casi la mitad de la población mundial sufre de infecciones bacterianas y/o helmintiosis, problema que no se limita sólo a los países llamados del tercer mundo, ni a los países tropicales o subtropicales, sino que son enfermedades endémicas que se presentan frecuentemente por diversos factores: insalubridad, desnutrición, enfermedades y educación deficiente<sup>(2)</sup>. Así mismo, es un problema que no sólo afecta a el ser humano ya que también en animales se ha incrementado considerablemente, provocando con esto una disminución de una fuente alimenticia muy importante para el ser humano.

Las parasitosis producidas por helmintos constituyen las afecciones más frecuentes, pues se calcula que existen en el mundo 2200 millones de infestaciones helmínticas, registrándose regiones en donde la helmintiosis constituye el principal problema de salud pública<sup>(3)</sup>.

Los helmintos son parásitos multicelulares y se clasifican en:

**1) NEMATELMINTOS:** Helmintos redondos, siendo la clase principal la de los nematodos que comprenden los parásitos más importantes.

*Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*, productores de la anquilostomosis o uncinariosis.

*Ascaris lumbricoides*, productor de la ascariosis

*Enterobius vermicularis*, productor de la oxiuriasis o enterobiosis

*Strongyloides stercoralis*, productor de la estrongiloidosis

*Trichuris trichiura*, productor de la tricuriasis o tricocefalosis

*Trichinella spiralis*, productor de la triquinosis

*Wuchereria bancrofti* productores de la filariosis

*Onchocerca volvulus*, causante de la oncocercosis.

**2) PLATELMINTOS:** Son helmintos planos y comprenden dos clases

a) Los cestodos, helmintos en forma de cinta y segmentados siendo los principales:

La *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Hymenolepis nana*, *Diphyllobothrium latum*, productores de la teniosis.

b) Los trematodos, en forma de hoja y no segmentados, siendo los más importantes:

- *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma haematobium*, productores de la esquistosomiosis.

- *Fasciola hepatica*, *Fasciola buski*, *Clonorchis sinensis*, causantes de distomatosis que reciben las denominaciones de fasciolosis, fasciolopsiosis y clonorchosis respectivamente.

Las helmintosis o infecciones por helmintos son de dos tipos:

a) helmintosis intestinales que comprenden la mayor parte de los helmintos existentes.

b) helmintosis tisulares, invasión parasitaria de la sangre y tejidos del huésped que comprenden la triquinosis, filariosis, hidatidosis, esquistosomiosis y distomiosis.

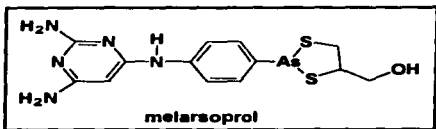
## II. 1. QUIMIOTERAPIA DE LAS HELMINTOSIS

Los fármacos antihelmínticos son aquellos capaces de exterminar o eliminar los nematodos, cestodos o trematodos parásitos, ya sea a nivel intestinal o de los tejidos.

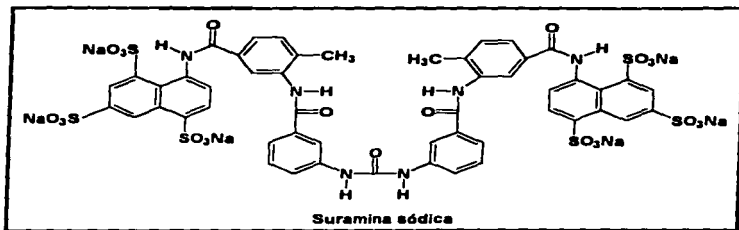
De acuerdo con esto, los fármacos pueden provocar la muerte de los helmintos o bien su expulsión del organismo huésped.

Los primeros antihelmínticos utilizados fueron algunos extractos de plantas como el *aspidium* (*Dryopteris filix*) obtenido a partir del helecho.

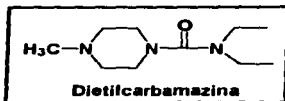
Los efectos antiparasitarios del arsénico y antimonio fueron la base de partida para la elaboración de melarsoprol y estibocaptato<sup>(4)</sup>.



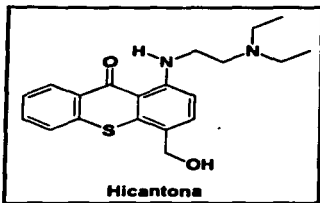
Apoyándose en la actividad tripanocida de los colorantes violeta de afridoi, azul de trypan y rojo de trypan en 1916 Bayer & Co sintetizaron suramina sódica<sup>(5)</sup>.



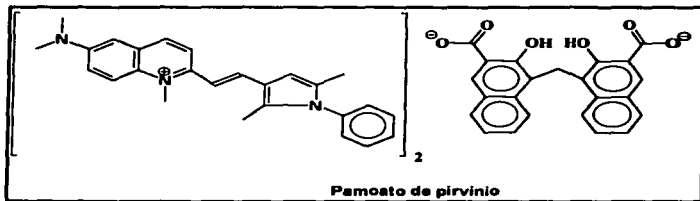
La actividad antihelmíntica de las piperazinas en 1946 condujo a la síntesis de dietilcarbamazina por Kishner y col<sup>(6)</sup>.



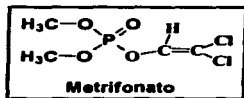
El descubrimiento en los 30's de los derivados de toxantenona guía a Kikutt *et al* a la introducción de sustituyentes para obtener compuestos con actividad esquistosomicida, como la lucantona e hicantona<sup>(7)</sup>.



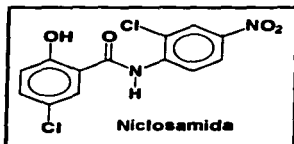
El estudio de una serie de cianinas primeramente sintetizadas en 1947 por Welch<sup>(9)</sup> condujo a la síntesis de pamoato de pirvinio compuesto eficiente contra la *strongiloidosis humana*<sup>(10)</sup>.



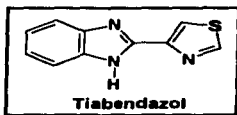
El metrifonato fue sintetizado primeramente en 1951, sin embargo, no fue hasta 1962 que se reportó su actividad antihelmintica<sup>(10)</sup>.



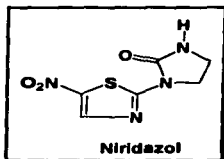
La niclosamida fue introducida como tenida en 1969<sup>(11)</sup>



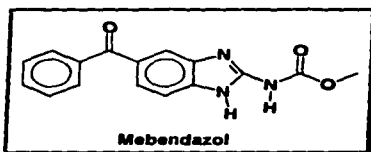
El tiabendazol es un producto de investigación de una serie de benzimidazoles sustituidos, fue introducido en 1961<sup>(12)</sup> primeramente en medicina veterinaria y en 1962 en helmintosis humana<sup>(13)</sup>.



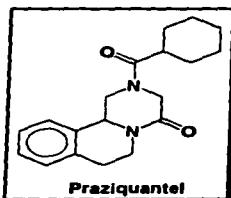
La evaluación y síntesis de derivados de nitroiazol condujo al descubrimiento de niridazol en 1964 por Lambert<sup>(14)</sup>.



El mebendazol fue introducido como un resultado de estudios realizados por Brugmans y col.<sup>(15)</sup>



Finalmente el praziquantel fue sintetizado por Seubert en 1975<sup>(16)</sup>.

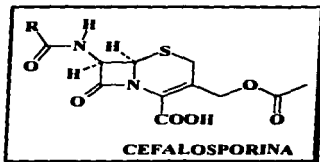
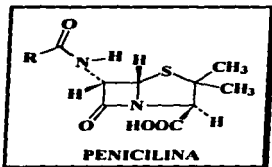




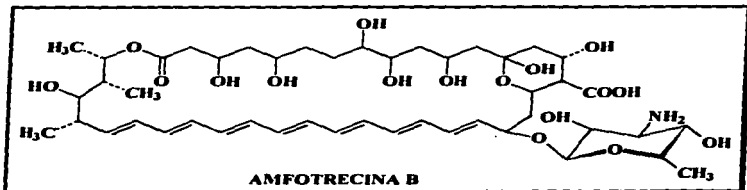
## II. 2. ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos son sustancias químicas derivadas o producidas por los organismos vivos que en pequeñas concentraciones inhiben el proceso vital de otros microorganismos. Se clasifican en diversas formas, de entre las cuales se menciona por su estructura química y su mecanismo de acción<sup>(17)</sup>:

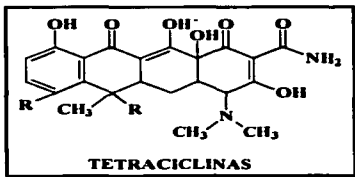
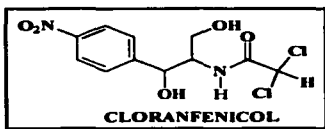
1.- Agentes que inhiben la síntesis de enzimas activas rompiendo la pared de la célula bacteriana para producir lisis celular; estas incluyen las penicilinas y las cefalosporinas.



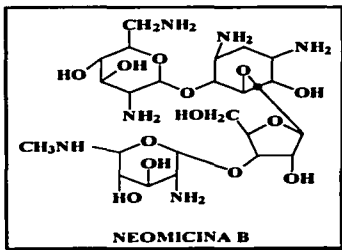
2.- Agentes que actúan directamente sobre la membrana celular del microorganismo, afectando permeabilidad y conduciendo la salida de los compuestos intracelulares; estos incluyen a la polimixina, colistimetato, nistatina y amfotrecina B



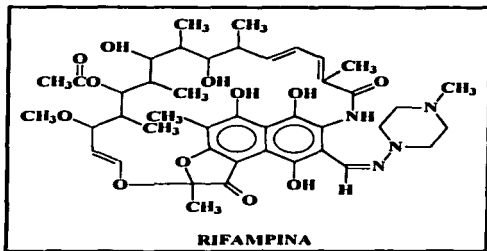
3.- Agentes que afectan la función de ribosomas bacterianos para provocar una inhibición de síntesis de proteínas; estos fármacos bacteriostáticos incluyen cloranfenicol, tetraciclinas, eritromicina y clindamicina.



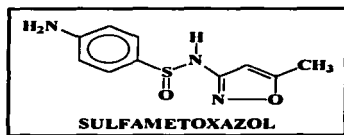
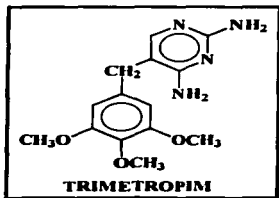
4.- Agentes que enlazan a las subunidad ribosomal 30 S y alteran la síntesis de proteínas, guiando a la muerte de la célula; los principales son los aminoglicósidos.



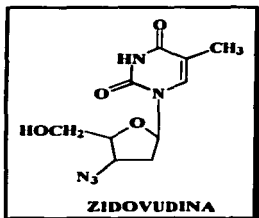
5.- Agentes que afectan el metabolismo del ácido nucleico, como son la rifamicina la cual inhibe la RNA polimerasa dependiente de DNA, y las quinolonas, las cuales inhiben la síntesis de DNA.



6.- Los antimetabolitos, incluyendo trimetoprim y las sulfonamidas estos medicamentos bloquean específicamente un paso metabólico esencial al microorganismo.



7.- Análogos del ácido nucleico, como son zidovudine, ganciclovir, vidaravina y aciclovir, estos fármacos enlazan a las enzimas virales que son esenciales para la síntesis de DNA.



## II. 3. MÉTODOS DE CÁLCULOS TEÓRICOS

### Mecánica molecular<sup>(18)</sup>.

La mecánica molecular considera a una molécula como un conjunto de átomos unidos por fuerzas elásticas, las cuales se describen mediante funciones clásicas de energía potencial, comprendiendo principalmente: alargamiento y flexión de longitudes de enlace y ángulos de valencia (planos y diédricos), torsión a través de enlaces e interacciones de no enlace y electrostáticas.

Es un método muy usado en aquellos casos en los que solamente se requiere saber cuales son las conformaciones energéticamente preferidas. También se le conoce como de campo de fuerza.

### Mecánica cuántica<sup>(19)</sup>.

Los cálculos de mecánica cuántica, no sólo proporcionan las conformaciones preferidas, sino también la estructura electrónica y ciertos parámetros y propiedades derivadas de ella, como son calor de formación, momento dipolar, potencial de ionización, afinidad electrónica y energía total. Sin embargo se obtienen a costa de un mayor consumo de recursos computacionales porque se realizan a partir de resolver la ecuación de Schrödinger, una ecuación de valores propios que utiliza funciones aproximadas como función de partida; una de las más usadas son los orbitales atómicos de Slater.

Los métodos de mecánica cuántica se dividen en métodos a primeros principios (*ab initio*) y métodos semiempíricos. Los métodos *ab initio*, tratan de resolver la ecuación de Schrödinger ( $H\psi = E\psi$ ), empleando el operador Hamiltoniano completo de energía potencial y cinética.

Por otro lado, los métodos semiempíricos emplean aproximaciones para la obtención de valores de energía, haciendo uso tan sólo de los orbitales atómicos de valencia, considerando que los orbitales atómicos internos no intervienen en la combinación. Las diferencias entre estos métodos es que los semiempíricos aproximan las integrales que salen del proceso de solucionar la ecuación de Schrödinger el cual puede ser variacional o perturbacional, así mismo las funciones base que usan no son las mismas para ambos métodos y finalmente el tiempo de cómputo, el cual es mucho mayor para métodos *ab initio* que para semiempíricos, siendo estos evidentemente más rápidos.

Actualmente, existe una gran cantidad de métodos semiempíricos, pero es difícil decidir cuál es el mejor, pues eso depende del sistema a estudiar y la información que se desee obtener.

### **Métodos semiempíricos de orbitales moleculares.**

Los primeros métodos semiempíricos de orbitales moleculares denominados CNDO, INDO y NDDO, fueron desarrollados por J. A. Pople y colaboradores<sup>(20)</sup>. El objetivo de éstos métodos no es reproducir resultados experimentales, sino tratar de imitar los resultados obtenidos con los métodos a primeros principios.

Pople consideró tres aproximaciones, en las que todos los electrones de valencia se describen usando un conjunto de funciones base mínimo, despreciando las integrales de repulsión electrónica, y calculándose las integrales en función de parámetros empíricos conocidos:

- 1.- CNDO<sup>(21)</sup> (Complete Neglect of Differential Overlap). En esta aproximación se desprecian todas las integrales de interpenetración entre orbitales atómicos diferentes (haciéndolas iguales acero), así como todas las nubes de carga de los mismos, eliminándose integrales multicéntricas bielectrónicas. Además, se considera que todas las integrales bicéntricas bielectrónicas entre pares de átomos son iguales, y que todas las integrales electrón-core por par de átomos también son iguales.
- 2.- INDO<sup>(22)</sup> (Intermediate Neglect of Differential Overlap). Difiere de CNDO sólo por la inclusión de las integrales monocéntricas bielectrónicas de intercambio iguales.
- 3.- NDDO<sup>(23)</sup> (Neglect of Diatomic Differential Overlap). Surge debido a que los otros métodos no reproducen las repulsiones entre pares de electrones libres. Este método considera todas las interacciones excepto las que provienen de la interpenetración diatómica de las densidades de carga de orbitales base diferentes. En NDDO todas las integrales bielectrónicas involucran intercambios en la nube de pares de orbitales.

De tal manera que, debido a que en INDO sólo se considera el monopolio de una distribución de carga, y en NDDO, con el tratamiento de los términos bicéntricos, se incluye términos multipolares y sus interacciones, se espera que un método basado en el esquema NDDO sea superior a uno basado en el esquema INDO, siempre y cuando los efectos direccionales sean importantes en una molécula. Se tiene también que los resultados obtenidos por CNDO e INDO son buenos para predecir distancias de enlace y ángulos de valencia, siendo erráticos para momentos dipolares y pobres en energías de disociación.

Con el fin de reproducir de manera precisa resultados experimentales, Dewar y colaboradores modificaron el formalismo matemático de los métodos INDO y NDDO. Inicialmente, como resultado de modificaciones a la teoría INDO, se desarrolló el método MINDO<sup>(24)</sup> (Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap), en tres etapas sucesivas, cada una superior a la anterior. Con las diferentes versiones de MINDO

pueden hacerse buenas estimaciones de los calores de atomización, geometrías moleculares, momentos dipolares, potenciales de ionización y constantes de fuerza.

4.- MNDO<sup>(24)</sup> (Modified Neglect of Diatomic Overlap) surge sobre aproximaciones efectuadas en el esquema NDDO, debido a que MINDO/3 no reproducía adecuadamente las interacciones entre pares electrónicos libres, de tal forma, su desarrollo para estimar las integrales de repulsión sirvió para una completa reparametrización de NDDO, para H, C, N, y O, denominando a este nuevo tratamiento MNDO. Dicha aproximación (del core) consiste en considerar que los electrones del core de valencia se mueven en el campo de un core fijo, el cual está compuesto del núcleo y los electrones del core interno.

5.- AM1<sup>(25)</sup> (Austin Model 1) basado en la aproximación NDDO surge para corregir los errores presentados por MNDO, en el cual se adiciona a MNDO un término para corregir las excesivas repulsiones a distancias de Van der Waals. Para tal fin, a cada átomo se le asigna un número de funciones gaussianas esféricas, para intentar de imitar los efectos de correlación a grandes distancias.

Actualmente AM1 ha sido parametrizado para 17 elementos: C, H, N, O, F, Cl, Br, I, Si, Al, P, S, B, Zn, Hg, Ge y Sn.

#### La Teoría de Hückel Simple.

Hückel simple, fue descrito por primera vez en 1930, para ser aplicado a sistemas conjugados, y por tanto, solo considera los electrones  $\pi$  del sistema. Tales electrones muestran una alta reactividad y pueden ser fácilmente excitables por radiación UV-visible, a diferencia de aquellos involucrados en enlaces  $\sigma$ ; estas características derivables de la diferente naturaleza de ambos enlaces, y por tanto de su diferente simetría llevó a postular la separación  $\sigma/\pi$ , en la cual la parte  $\sigma$  y la parte  $\pi$  en la función de onda molecular podían ser consideradas como independientes:

$$\Psi = \psi^\sigma \psi^\pi$$

así, los electrones  $\pi$  podían ser tratados explícitamente, sin considerar los electrones  $\sigma$ , y sobre esta base

$$E_{tot} = E_\sigma + E_\pi.$$

Esta aproximación se interpreta físicamente, como aquella que considera el movimiento de los electrones en un campo de potenciales debido a el núcleo y al carozo de electrones  $\sigma$ , por lo que la energía calculada corresponderá a la energía electrónica más la repulsión internuclear. La función de onda  $\pi$  es tomada como CLOA que participan en el sistema  $\pi$  de lo cual resultan OM y no OMS; la energía  $\pi$  es entonces la suma de las energías unielectrónicas correspondientes, y se asigna no más de dos electrones a cada OM, comenzando por aquellos de más baja energía.

El operador  $H_0$  debe interpretarse como un operador efectivo unielectrónico y, por tanto no considera explícitamente las interacciones electrón-electrón.

El método permitió reproducir teóricamente muchas propiedades observadas, tales como las longitudes de enlace C-C en una cadena insaturada, la alta estabilidad de los compuestos aromáticos y la reactividad de moléculas insaturadas ante reacciones de adición, estableciéndose en algunos casos correlaciones experimento-teoría útiles.<sup>(26)</sup>

Las integrales correspondientes al desarrollo variacional se aproximan a:

$$S_{ij} = \langle \phi_i | \phi_j \rangle = \delta_{ij}$$

$$H_{ii} = \langle \phi_i | H_{0,eff} | \phi_i \rangle = \alpha_i$$

$$H_{ij} = \langle \phi_i | H_{0,eff} | \phi_j \rangle = \beta_{ij}$$

Es decir, que se desprecia cualquier traslape, las integrales de Coulomb se aproximan a los potenciales de ionización de los estados de valencia y las de intercambio se anulan para átomos no vecinos y se asocian a una constante  $\beta$  para átomos vecinos (conectados por un enlace  $\sigma$ );  $\beta$  evaluado termodinámicamente mide la energía de desmoralización del sistema  $\pi$ . Aunque la consideración acerca de las integrales de traslape parece ser una consideración muy drástica, no tuvo un efecto grande sobre los resultados y han podido ser hechas ciertas predicciones sobre el comportamiento químico y la estructura de estos sistemas conjugados.

Con estas aproximaciones, y haciendo uso de la simetría molecular para simplificar el problema secular, podemos obtener el conjunto de valores  $\{c_i, \epsilon_i\}$ . El método fue concebido para hidrocarburos, pero prevé aproximaciones de  $\alpha$  y  $\beta$  para los heteroátomos.

Aunque en la actualidad, esta teoría no es utilizada, sigue manteniendo su importancia en el orden metodológico ya que, en primer lugar, es posible resolver sin otra herramienta que lápiz y papel, diversos sistemas conjugados y predecir reactividades y aspectos estructurales de los mismos mediante el cálculo de determinados índices, como los órdenes de enlace, las cargas  $\pi$  y las energías de deslocalización; y en segundo lugar, porque la formulación de estos índices desde un punto de vista químico-cuántico, a la vez que enriqueció conceptualmente determinados conceptos de la química, fue de gran utilidad en la explicación de reactividades y mecanismos de reacción con participación de moléculas insaturadas.

#### La Teoría de Hückel Extendido <sup>(27)</sup>

Este método, establecido para todos los electrones de valencia, complica el problema secular respecto al Hückel simple, pero no llega a utilizarse un tiempo computacional excesivo en el mismo.

Si se expresa el hamiltoniano de un sistema como:



$$H = -\sum_{\nu} [1/2\nabla^2 + \sum_{A} Z_A/r_{\nu A}] - \sum_{B} \sum_{\nu} Z_B/r_{\nu B} + \sum_{\nu} 1/r_{\nu\nu} + \sum_{A,B} \sum_{\nu} Z_A Z_B / R_{AB}$$

en la formulación del hamiltoniano. Hoffmann señala que el término positivo bielectrónico se cancela con el término negativo electrón-núcleo, por lo que el hamiltoniano del sistema puede reducirse al monoelectrónico. El término de repulsión núcleo-núcleo no se considera explícitamente, sino a través de las aproximaciones hechas a las integrales con parámetros experimentales.

De esta manera el operador monoelectrónico se puede descomponer en los operadores de cada orbital atómico:

$$H_{\nu} = \sum_{\mu} h_{\nu\mu}$$

Por analogía con el Hückel simple, las integrales son reemplazadas por parámetros empíricos en el determinante secular  $|H_{\nu\nu} - \epsilon S_{\nu\nu}| = 0$

Los términos diagonales son aproximados al parámetro  $\alpha$  que corresponde al potencial de ionización correspondiente, considerando los estados de valencia energética entre los 4 enlaces C-H lleva a considerar un estado de valencia hibridizado y de capa abierta para los átomos de carbono al cual le están asociadas varias posibles configuraciones de spin. En este sentido deben asignarse potenciales de ionización que reflejen en lo posible el potencial de ionización del estado de valencia.

Los términos no diagonales son evaluados por la fórmula:

$$H_{\mu\nu} = 0.5K (\alpha_{\mu}/2 + \alpha_{\nu}/2) S_{\mu\nu} \quad (1)$$

Siendo K un parámetro empírico ajustable y  $S_{\mu\nu}$  la integral de traslape para los orbitales atómicos  $\mu$  y  $\nu$  centrada sobre tales átomos. Esta ecuación, conocida como relación de Wolfsberg-Heilmholtz, parte de la consideración de que la energía de interacción aumenta a mayor traslape entre los OA y que la energía de interacción de traslape entre OA de baja energía debe ser menor que aquella producida entre aquellos de mayor energía aun considerando igual la magnitud del traslape. El parámetro K fue parametrizado por Hoffmann, sugiriéndose el valor de 1.75.

La ecuación 1 es una generalización, derivada de la conocida aproximación de Mulliken, según la cual distribución de electrones que es producto de dos OA centrados en átomos distintos es tomada como aquello que resulta de repartir por igual los electrones entre los dos átomos.

Las funciones base son construidas de orbitales atómicos tipo Slater normalizados; se define sobre la base de los OA y sus posiciones en la molécula, dados por las coordenadas internas (o cartesianas) de los átomos. Las integrales  $S_{ij}$  de traslape son ahora todas calculadas explícitamente a partir de las funciones de onda atómicas proyectadas geoméricamente del sistema en el sentido de su conectividad.

Una vez obtenida la matriz de traslape [S], y la matriz [h], ya puede ser resuelta la ecuación secular  $\det[H_{\mu\nu} - \epsilon S_{\mu\nu}] = 0$

Se requiere entonces que las funciones base sean ortogonales, de manera que no exista superposición espacial alguna. Ello se logra realizando transformaciones adecuadas sobre el sistema; si seleccionamos la matriz de transformación A, la cual aplicada sobre las funciones  $\varphi_\mu, \varphi_\nu, \dots$ , producirán una nueva serie de orbitales  $l_1, l_2, \dots$  que satisfacen la condición de ortogonalidad; entonces:

$$\langle \varphi_\mu | \varphi_\nu \rangle = S_{\mu\nu}$$

$$l_1 = \sum_{\mu} \varphi_{\mu} A_{1\mu}$$

$$l_j = \sum_{\nu} \varphi_{\nu} A_{j\nu}$$

$$\langle l_i | l_j \rangle = \delta_{ij}$$

$$\langle l_i | l_j \rangle = \sum_{\mu} \langle \varphi_{\mu} | A_{i\mu} \rangle \langle \varphi_{\nu} | A_{j\nu} \rangle = \sum_{\mu, \nu} A_{i\mu} A_{j\nu} \langle \varphi_{\mu} | \varphi_{\nu} \rangle = \sum_{\mu, \nu} A_{i\mu} A_{j\nu} S_{\mu\nu}$$

La condición de ortogonalidad requiere que:

$$\langle l_i | l_j \rangle = A^T S A = I$$

donde Y es la matriz unidad. Si consideramos que A es una matriz hermitiana ( $A^T = A$ ), entonces la ecuación puede ser simbólicamente escrita como:

$$A = S^{-1/2}$$

Como S generalmente es una matriz no diagonal, es necesario transformarla a S', donde:

$$S' = U^{-1} S U$$

siendo S' una matriz diagonal. Evaluando  $(S')^{-1/2}$  y regresando a S obtenemos:  
 $S^{-1/2} = U (S')^{-1/2} U^{-1}$

lo cual permite definir la matriz de transformación.

Los coeficientes son obtenidos en la forma CLOA, lo cual permite analizar directamente propiedades de simetría, estructura de nodos y otros aspectos relativos a la contribución orbital de los enlaces, de gran importancia para el químico.

Las energías orbitales pueden interpretarse como energías de ligadura, asociadas experimentalmente con energías de espectros de fotoelectrones y la energía total es tomada como la suma de las energías unielectrónicas:

$$E_T^{EH} = \sum_i n_i \epsilon_i$$

Evidentemente, si las aproximaciones que sustentan el método tienen un efecto negativo, es en los valores de energía total donde más significativamente van a sentirse. No obstante, se ha demostrado que (i) la variación en la energía total como resultado de un cambio en la geometría es aproximadamente el mismo que la variación en la energía electrónica (incluyendo la repulsión nuclear), a pesar de que el valor absoluto calculado y el real difieren considerablemente y (ii) la parametrización realizada a partir de valores empíricos, permite comparar valores de energía, tanto en el EHT para moléculas como el variante de sólidos, para sistemas que se acercan a reaccionar.

La energía total, puede entonces ser mejorada con la consideración del término de madelung formulado a partir de las cargas netas de cada átomo y que de alguna manera tiene en cuenta el término internuclear. Esta alternativa es particularmente adecuada para compuestos polares, donde los resultados sobrestiman la polaridad de los enlaces, ya que los elementos de matriz  $H_{ii}$  del hamiltoniano efectivo se han aproximado al potencial de ionización del átomo neutro y no del átomo cargado. Para corregir esto, en el método se deja depender los elementos diagonales de la carga  $Q_i$  neta sobre cada átomo, de forma que:

$$H_{ii} = \alpha_i - \lambda_i Q_i$$

donde  $\lambda_i$ , es un parámetro. Tales cargas son ajustadas iterativamente durante el proceso de resolver las ecuaciones correspondientes hasta que la solución SCF es alcanzada. De ahí que esta opción sea llamada iteración de cargas.

# EXPERIMENTAL

### III. EXPERIMENTAL

#### III. 1. ESTUDIOS TEÓRICOS

Las moléculas fueron construidas y optimizadas en una estación de trabajo Silicon Graphics Indigo 2, utilizando el Formalismo de Hückel del programa PIMMS<sup>(28)</sup> de la serie Oxford Molecular y el Hamiltoniano AM1<sup>(29)</sup>, contenido en el programa UNICHEM<sup>(28)</sup> auxiliados por la supercomputadora CRAY YMP 4/432.

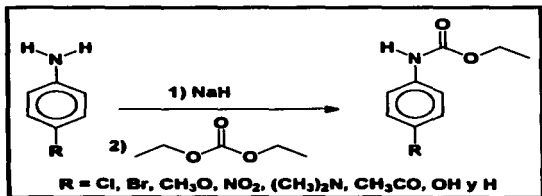
#### III. 2. QUÍMICA

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Jones y no están corregidos. La espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (IR) se obtuvo en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 283 utilizando la técnica de pastilla (KBr). Los espectros de masas fueron determinados en un espectrómetro Hewlett Packard 5985 B, mediante la técnica de impacto electrónico. Los espectros de resonancia magnética nuclear fueron generados en un espectrofotómetro Varian FT-200 a 200 Mhz.

#### Síntesis de los compuestos 4-R-fenilcarbamatos de etilo.

Los compuestos 4-sustituidos fenilcarbamatos de etilo se obtuvieron a partir de las aminas correspondientes, 4-cloroanilina, 4-bromoanilina, 4-metoxianilina, 4-nitroanilina, 4-dimetilaminoanilina, 4-acetianilina, 4-hidroxianilina y anilina respectivamente, las cuales se hicieron reaccionar con carbonato de dietilo e hidruro de sodio (esquema 1)<sup>(31)</sup>.

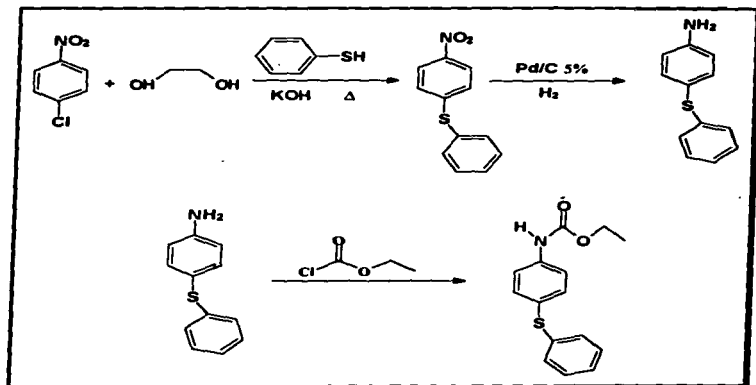
ESQUEMA 1



### Síntesis del compuesto 4-feniltiofenilcarbamato de etilo.

Se partió del 4-cloronitrobenzono, que por sustitución nucleofílica aromática con tiofenol, en medio básico, se obtuvo el 4-feniltionitrobenzono, el cual al ser sometido a reducción catalítica empleando catalizador paladio/carbono al 5%, produjo la 4-feniltiofenilamina. Este último reaccionó con cloroformiato de etilo en acetona para generar el 4-feniltiofenilcarbamato de etilo (Esquema 2).

ESQUEMA 2

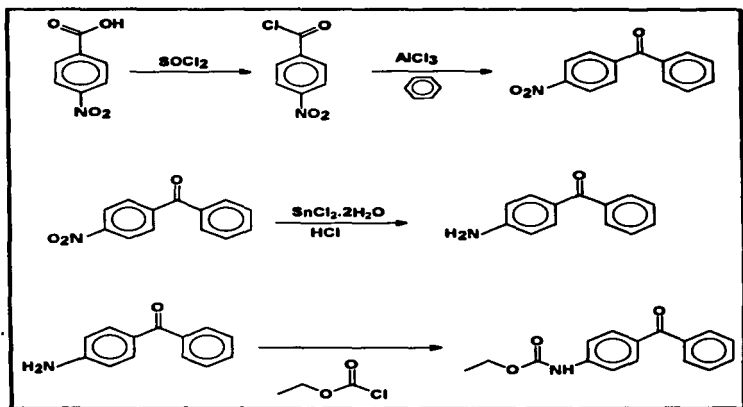


### Síntesis del compuesto 4-benzoilfenilcarbamato de etilo.

Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 4-nitrobenzoico, el cual se activo al cloruro de ácido con cloruro de tionilo en benceno seco, y que por una reacción de

Friedel-Crafts, utilizando cloruro de aluminio en benceno, dió la 4-nitrobenzofenona. Posteriormente se realizó la reducción del grupo nitro con cloruro estanoso dihidratado y ácido clorhídrico, obteniéndose la 4-aminobenzofenona. Este compuesto reaccionó con cloroformiato de etilo para obtener el producto final (esquema 3).

ESQUEMA 3



### III. 3. FARMACOLOGÍA.

III.3.1. **ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA:** Se realizó en el laboratorio de Microbiología Industrial de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, bajo la asesoría de la M. en C. Stella Reginensi empleando la técnica de difusión en caja.

#### PRUEBA DE DIFUSIÓN EN CAJA.

La metodología desarrollada para el método de difusión en caja se realizó de acuerdo a la descrita en NCCLS<sup>(1)</sup>. Documento M2-A5 (1993), y se evaluaron por triplicado en 18 cepas provenientes de aislamientos clínicos y pertenecientes a colecciones (ATCC), varias de las cuales son agentes infecciosos gastrointestinales.

#### Microorganismos:

*Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Shigella boydii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ATCC 25922 y 10536, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Micrococcus luteus* ATCC 9341, *Salmonella typhi*, *Citrobacter freundii*, *Vibrio cholerae 01 Inaba*, *V. cholerae 01 Ogawa*, *V. cholerae 001 ambiental*, *V. cholerae Inaba*, *V. parahaemolyticus*.

Los sensibilizados utilizados se impregnaron con 2000 µg de los productos de síntesis. Los microorganismos susceptibles al agente antimicrobiano no crecen alrededor de los sensibilizados y la concentración crítica de los productos es detectada en la periferia de la "masa crítica" bacteriana que supera la concentración inhibitoria de los compuestos. Los halos de inhibición se midieron en mm e indicaron el grado de susceptibilidad de las cepas evaluadas.



### III. 3. 2. ACTIVIDAD ANTIHELMINTICA:

Se realizó en el laboratorio de Parasitología de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, bajo la asesoría del M.V.Z. Pablo Martínez Labat utilizando como modelo *Hymenolepis nana* en ratones CD1.

La primera etapa consistió en el monitoreo de animales para descartar posibles infestados, para lo cual se realizó lo siguiente:

Marcado, pesado y sexado de animales.

Recolección de heces.

Elaboración de la técnica de concentración por flotación (faut).

Identificación microscópica de huevos de *hymenolepis nana*.

Los animales a los que se les detectaron huevos se sacrificaron.

Y se obtendrán de aquí los huevos de *hymenolepis nana*.

La segunda etapa consistió en la estandarización y la maduración del ciclo biológico del *hymenolepis nana*, para la cual se realizó:

Inoculación por vía oral a los ratones una dosis de 640 huevos.

Sacrificio de un animal al 5°, 10°, 15°, 20°, 25° y 30° día y se observó en el intestino la presencia de las fases parásitas.

Ya realizó esto se obtiene los días necesarios para que la *hymenolepis nana* complete su ciclo de vida (que llegue a fase adulta ).

Una vez que se ha determinado los días que tarda el parásito en llegar a fase adulta se realizaron los datos estadísticos para conocerlo con mayor exactitud, comprobando también la presencia de huevos en heces empleando la técnica microscópica directa.

Ya conocido con exactitud el ciclo biológico del parásito, se realizó la tercera y última etapa.

Primeramente se elaboró el plan de administración de cada lote utilizando praziquantel como control.

Inoculación por administración oral a los ratones una dosis de 640 huevos.

Dos días después del tratamiento recolección de heces.

Sacrificio de los animales para examinar el intestino delgado y contar los parásitos presentes y fijados a la mucosa intestinal.

Comparación del número de parásitos en el lote control y los lotes tratados.

Observar la patología producida por la infección sobre el intestino en el grupo control y comparar con los intestinos de los grupos tratados.

Realización de un análisis microscópico directo para observar presencia de segmentos del parásito.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

#### IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Las energías del HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) y del LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) son índices útiles de interés químico y farmacológico, ya que miden respectivamente la capacidad de donar o aceptar electrones, por parte de la molécula; es decir, un valor grande del HOMO indicaría una alta tendencia a donar electrones, así como un pequeño de LUMO denotaría la menor resistencia a aceptar electrones.

#### ESTRUCTURA BASE DE BENZIMIDAZOLES

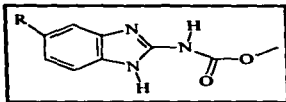


TABLA 1  
CONTRIBUCIÓN ELECTRÓNICA HACIA LOS ORBITALES MOLECULARES  
HOMO Y LUMO DE LOS COMPUESTOS BENZIMIDAZÓLICOS

COMPUESTO CON SUSTITUYENTE	NOMBRE COMERCIAL	HOMO (eV)	LUMO (eV)	DIFERENCIA (eV)
PROPILTIO	ALBENDAZOL	-7.908	-0.154	7.754
FENILTIO	FENBENDAZOL	-7.871	-0.265	7.606
FENILSULFOXI	OXFENDAZOL	-8.893	-0.268	8.625
BENZOILO	MEBENDAZOL	-8.935	-0.445	8.490
HIDROGENO	-	-8.713	-0.107	8.606
BUTILO	PARBENDAZOL	-8.606	-0.055	8.551
CICLOPROPIL- CARBOXI	CICLOBENDAZOL	-8.928	-0.318	8.610
4-FLUOR	FLUBENDAZOL	-9.007	-0.637	8.370
FENILCARBOXI				
PROPOXI	OXIBENDAZOL	-8.566	-0.089	8.477

En los valores presentados en la tabla notamos que los compuestos presentan un valor alto en la energía al HOMO; lo cual es indicativo de una tendencia a donar electrones.

El calor de formación esta definido como el cambio de entalpia para la reacción en la que un mol de un compuesto determinado se produce a partir de sus elementos en sus formas más estables.

**TABLA 2**  
**PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE CADA UNO DE LOS COMPUESTOS**

COMPUESTO CON SUSTITUYENTE	Calor de formación Kcal/mol	Energía de enlace Ev	Energía total Ev	Energía electrónica Ev	Energía nuclear Ev	Energía de ionización Ev
PROPILTIO	-18.53	-146.4	-3198.3	-1.883 E+4	1.564 E+4	7.908
FENILTIO	25.98	-162.1	-3553.7	-2.219 E+4	1.883 E+4	7.861
FENILSULFOXI	-5.305	-166.1	-3673.7	-2.449 E+4	2.061 E+4	8.003
BENZOILO	-7.158	-170.7	-3807.4	-2.382 E+4	2.001 E+4	8.935
HIDROGENO	-5.625	-107.1	-2538.6	-1.301 E+4	1.048 E+4	8.713
CICLOPROPILCARBOXI	-12.75	-148.7	-3423.0	-2.012 E+4	1.669 E+4	8.928
4-FLUOR FENILCARBOXI	-52.37	-171.2	-4278.8	-2.589 E+4	2.161 E+4	9.007
BUTILO	-35.80	-156.16	-3159.93	-1.899 E+4	1.583 E+4	8.606
PROPOXI	-32.61	-156.0	-3159.8	-1.907 E+4	1.591 E+4	8.566

Orden de estabilidad de los compuestos

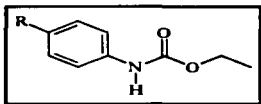
- |                          |                         |                   |
|--------------------------|-------------------------|-------------------|
| 1.- 4-fluorfenilcarboxi. | 4.- propiltio.          | 7.-hidrógeno      |
| 2.- butilo.              | 5.- ciclopropilcarboxi. | 8.- fenilsulfoxi. |
| 3.- propoxi.             | 6.- benzoilo.           | 9.- feniltio.     |

Es importante mencionar que la adición del átomo flúor en el compuesto con sustituyente benzoilo bajo considerablemente la estabilidad del compuesto de -7.158 Kcal/mol hasta -52.37 Kcal/mol (para el 4-fluorfenilcarboxi).

Así mismo, el cambio de átomo de carbono por azufre no modifica drásticamente el calor de formación de los compuestos fenilsulfoxi -5,305 Kcal/mol (azufre) e benzoilo - 7.158 Kcal/mol (carbono).

Y finalmente es importante resaltar que el compuesto con sustituyente feniltio es el menos estable y el 4-fluorfenilcarboxi es el más estable de la serie.

**ESTRUCTURA BASE DE FENILCARBAMATO DE ETILO  
COMPUESTO LÍDER**



COMPUESTOS PROPUESTOS PARA EL ANÁLISIS TEÓRICO

**TABLA 3**

**CONTRIBUCIÓN ELECTRÓNICA HACIA LOS ORBITALES MOLECULARES  
HOMO Y LUMO DE LOS COMPUESTOS FENILCARBAMATOS DE ETILO**

COMPUESTO CON SUSTITUYENTE	HOMO (eV)	LUMO (eV)	DIFERENCIA (eV)
PROPILTIO	-7.911	0.113	7.798
FENILTIO	-7.926	-0.230	7.696
FENILSULFOXI	-9.033	-0.340	8.693
BENZOILO	-9.165	-0.532	8.633
HIDROGENO	-8.922	0.273	8.649
CICLOPROPIL- CARBOXI	-9.139	-0.393	8.746
4-FLUOR FENILCARBOXI	-9.236	-0.704	8.532
PROPILO	-8.740	0.263	8.483
PROPOXI	-8.473	0.304	8.477
HIDROXI	-8.621	0.179	8.442
CLORO	-8.968	-0.075	8.892
BROMO	-8.997	-0.129	8.868
NITRO	-9.729	-1.099	8.629
ACETILO	-9.183	-0.463	8.720
DIMETILAMINO	-8.025	0.399	7.626
METOXI	-8.541	0.254	8.288
METIL	-8.713	0.261	8.452

Cabe mencionar que los valores obtenidos en nuestro compuesto líder son muy semejantes a los obtenidos en los compuestos benzimidazólicos.

**TABLA 4**  
**PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE CADA UNO DE LOS COMPUESTOS**

COMPUESTO CON SUSTITUYENTE	Calor de formación Kcal/mol	Energía de enlace Ev	Energía total Ev	Energía electrónica Ev	Energía nuclear Ev	Energía de ionización Ev
PROPILIO	-75.58	-143.6	-2813.4	-1.615 E+4	1.333 E+4	7.911
FENILTIO	-26.31	-159.1	-3168.7	-1.927 E+4	1.610 E+4	7.926
FENILSULFOXI	-62.37	-163.3	-3488.9	-2.164 E+4	1.815 E+4	9.033
BENZOILO	-63.59	-167.9	-3422.6	-2.090 E+4	1.748 E+4	9.165
HIDROGENO	-61.70	-104.3	-2151.6	-1.058 E+4	8432.5	8.922
CICLOPROPIL- CARBOXI	-69.22	-145.9	-3038.1	-1.732 E+4	1.428 E+4	9.140
4-FLUOR FENILCARBOXI	-108.80	-168.4	-3894.0	-2.291 E+4	1.901 E+4	9.236
PROPILO	-88.84	-153.2	-2774.9	-1.629 E+4	1.351 E+4	8.740
PROPOXI	-111.53	-144.8	-2939.0	-1.658 E+4	1.384 E+4	8.474
HIDROXI	-105.4	-108.8	-2472.2	-1.217 E+4	9700.2	8.621
CLORO	-68.71	-103.6	-2511.7	-1.205 E+4	9542.6	8.968
BROMO	-57.05	-103.0	-2491.2	-1.198 E+4	9484.8	8.997
NITRO	-58.94	-112.0	-2982.5	-1.503 E+4	1.205 E+4	9.729
ACETILO	-99.06	-127.8	-2755.7	-1.464 E+4	1.188 E+4	9.183
DIMETILAMINO	-52.29	-134.9	-2683.2	-1.516 E+4	1.248 E+4	8.025
METOXI	-99.10	-120.4	-2627.4	-1.367 E+4	1.104 E+4	8.541
METIL	-69.34	-116.5	-2307.5	-1.197 E+4	9660.4	8.713

En lo que respecta a los valores de energía, se observan variaciones importantes en cuanto a calores de formación y energía total; que se explican por tratarse de dos sistemas aromáticos diferentes uno benzimidazólico y otro bencénico. Así mismo, el valor de las propiedades fisicoquímicas no sigue una tendencia específica, ya que los sustituyentes utilizados son de variada naturaleza química.

**IV.1 ANALISIS TEORICO DE LA CONTRIBUCION ELECTRONICA AL HOMO Y LA DENSIDAD ELECTRONICA DE LOS COMPUESTOS ANTIHELMINTICOS ESTRUCTURA BASE BENZIMIDAZOLES**



**CONTRIBUCION AL HOMO**

Representación esquemática del orbital



**DENSIDAD ELECTRONICA**



En esta estructura podemos observar que en el anillo aromático es en donde se concentra la mayor población electrónica, visualizándose también una contribución importante correspondiente al doble enlace carbono-nitrogeno; y con menor intensidad se observa también en el nitrógeno y en el oxígeno del carbonilo.

En la densidad electrónica solo se observa el perfil electrónico de la estructura; haciendo énfasis en los átomos que más contribuyen en la molécula.

**ESTRUCTURA BASE FENILCARBAMATO DE ETILO**



**CONTRIBUCION AL HOMO**



**DENSIDAD ELECTRONICA**

En esta estructura al igual que la anterior, observamos que la mayor población electrónica se presenta en el anillo aromático, con menor intensidad en el átomo de nitrógeno y en el oxígeno del carbonilo.

Cabe hacer mención que estas estructuras presentan una gran analogía en cuanto al perfil electrónico de la densidad electrónica; sin embargo, la posición de los átomos que más contribuyen no es la misma para las dos estructuras.

## ALBENDAZOL



CONTRIBUCION AL HOMO

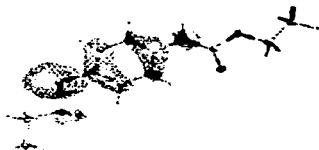


DENSIDAD ELECTRONICA

En esta estructura observamos que la adición del sustituyente propililo modifica a la población electrónica presente en el compuesto benzimidazólico, ya que no se manifiesta la correspondiente al doble enlace carbono-nitrogeno que es detectable en la estructura base; sin embargo, es notoria la población electrónica correspondiente a el átomo de azufre del sustituyente.

La densidad electrónica no presenta cambio alguno en la parte del benzimidazol, a pesar de la adición del sustituyente propililo que como se observa el átomo de azufre si contribuye notablemente al perfil electrónico..

## COMPUESTO 1



CONTRIBUCION AL HOMO



DENSIDAD ELECTRONICA

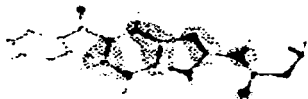
En esta primer estructura propuesta, podemos observar la gran analogía que existe en relación a la población electrónica de la contribución al orbital molecular HOMO con respecto a la observada en el albendazol.

Los valores de los orbitales moleculares HOMO y LUMO para el albendazol son los siguientes:  $-7.908$  eV y  $-0.154$  eV respectivamente; mientras que para la estructura propuesta son  $-7.911$  eV y  $0.113$  eV, lo cual concuerda con la gran analogía que se observa en los gráficos. Cabe hacer mención que en ambos compuestos (benzimidazólico y benceno) el ester contenido en las moléculas no contribuye notablemente en la población electrónica.

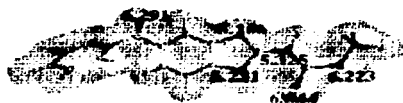


Al igual que en el albendazol el perfil electrónico de la estructura no se altera por la parte del carbamato.

### MEBENDAZOL

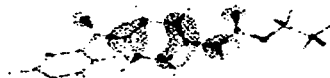


CONTRIBUCION AL HOMO

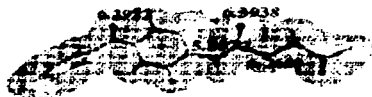


DENSIDAD ELECTRONICA

### COMPUESTO 2



CONTRIBUCION AL HOMO



DENSIDAD ELECTRONICA

Nuevamente podemos observar la similitud en cuanto a la población electrónica de la contribución al orbital molecular HOMO que existe entre el mebendazol (compuesto benzimidazólico) y el compuesto 2 derivado del fenilcarbamato de etilo.

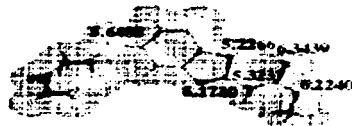
Es de importancia resaltar que en el compuesto benzimidazólico existe una población electrónica correspondiente al doble enlace carbono-nitrógeno que no se presenta en el compuesto derivado del fenilcarbamato de etilo; sin embargo, al igual que en los compuestos anteriores la diferencia en cuanto a los valores del HOMO y LUMO es muy pequeña, mebendazol (-8.935 eV y -0.445 eV) y compuesto 2 (-9.165 eV y -0.532 eV).

La adición del sustituyente benzilo no modifica drásticamente la población electrónica de ambas estructuras; a pesar de que el oxígeno del carbonilo sí contribuye notablemente en el perfil electrónico de la densidad electrónica.

### FENBENDAZOL

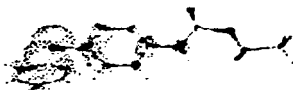


CONTRIBUCION AL HOMO

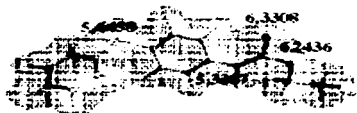


DENSIDAD ELECTRONICA

### COMPUESTO 3



CONTRIBUCION AL HOMO



DENSIDAD ELECTRONICA

Al comparar estas estructuras es importante resaltar que la estructura benzimidazolica no presenta tan abundante la contribucion electronica al doble enlace carbono-nitrogeno como se observa en la estructura base.

Los valores de HOMO y LUMO para el compuesto benzimidazolico son de  $-7.871$  eV y  $-0.265$  eV respectivamente, mientras que para el compuesto 3 son de  $-7.926$  eV y  $-0.230$  eV.

Es importante mencionar que los atomos que mas contribuyen a la densidad electronica en ambas estructuras si coinciden.

### OXFENDAZOL



CONTRIBUCION AL HOMO



DENSIDAD ELECTRONICA

#### COMPUESTO 4



CONTRIBUCION AL HOMO



DENSIDAD ELECTRONICA

En estas estructuras se observan más diferencias en la población electrónica de la contribución al orbital molecular HOMO; ya que en el compuesto 4 (derivado del fenilcarbamato de etilo) se detecta una contribución considerable en el sulfonido, misma que en el compuesto benzimidazólico no se encuentra. Así mismo se distingue la correspondiente población electrónica del doble enlace carbono-nitrogeno. Los valores de HOMO y LUMO para el compuesto benzimidazólico son de  $-8.893$  eV y  $-0.268$  eV, mientras que para el compuesto 4 son de  $-9.033$  eV y  $-0.340$  eV.

#### FLUBENDAZOL



CONTRIBUCION AL HOMO

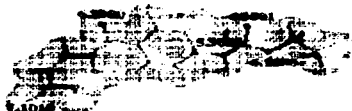


DENSIDAD ELECTRONICA

#### COMPUESTO 5



CONTRIBUCION AL HOMO



DENSIDAD ELECTRONICA

Valores del HOMO y LUMO para el compuesto benzimidazólico  $-9.007$  eV y  $-0.089$  eV respectivamente, mientras que para el compuesto 5 son de  $-9.236$  eV y  $-0.704$  eV.

**CICLOBENDAZOL**

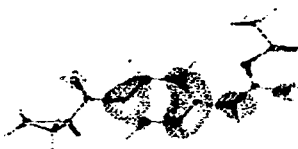


**CONTRIBUCION AL HOMO**



**DENSIDAD ELECTRONICA**

**COMPUESTO 6**



**CONTRIBUCION AL HOMO**

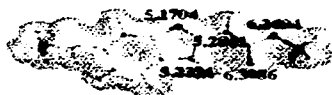


**DENSIDAD ELECTRONICA**

**PARBENDAZOL**



**CONTRIBUCION AL HOMO**



**DENSIDAD ELECTRONICA**

**COMPUESTO 7**



**CONTRIBUCION AL HOMO**

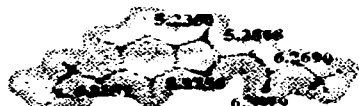


**DENSIDAD ELECTRONICA**

**OXIBENDAZOL**



**CONTRIBUCION AL HOMO**



**DENSIDAD ELECTRONICA**

**COMPUESTO 8**



**CONTRIBUCION AL HOMO**



**DENSIDAD ELECTRONICA**

En todos estos compuestos nuevamente observamos que en los derivados benzimidazólicos se observa la contribución electrónica correspondiente al doble enlace carbono-nitrogeno, misma que en los derivados de fenilcarbarnatos de etilo no se detectan.

Con esta información y considerando que las interacciones de transferencia de carga son una de las fuerzas de unión en las interacción fármaco-receptor; se planteó la siguiente hipótesis:

"Si se preparan nuevas entidades químicas en las que la estructura se pareciera más en cuanto a la contribución electrónica hacia el orbital molecular HOMO a los compuestos bencimidazólicos conocidos de uso comercial, podrían tenerse compuestos químicos con actividad antihelmíntica y/o conseguir así información acerca de los requerimientos estructurales necesarios para una adecuada actividad antihelmíntica."

La estructura base de estos compuestos podrían ser aquellas que presenten la mayor analogía en cuanto a la contribución electrónica al orbital molecular HOMO y que a demás exista evidencia de actividad antihelmíntica.

Cabe hacer mención que existen otras fuerzas de unión en las interacciones fármaco-receptor; sin embargo, al existir evidencias de estudios de correlación estructura química - actividad biológica utilizando al orbital molecular HOMO como parámetro importante para la respuesta biológica<sup>(22)</sup> y a la analogía que presentan las estructuras propuestas con los compuestos bencimidazólicos se eligieron los compuestos 4-feniltiofenilcarbamatato de etilo (compuesto 3) y 4-benzoilfenilcarbamatato de etilo (compuesto 2) para su síntesis química obteniéndose buenos rendimientos (tabla 5).

TABLA 5  
RENDIMIENTO DE LOS COMPUESTOS OBTENIDOS

COMPUESTO	RENDIMIENTO	PUNTO DE FUSIÓN
4-feniltiofenilcarbamatato de etilo	80 %	82 - 84
4-benzoilfenilcarbamatato de etilo	85 %	182 - 184

IV.2. RESULTADOS DE ACTIVIDAD ANTIHELMÍNTICA  
dosis utilizada (50 mg/Kg)

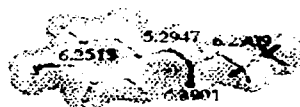
COMPUESTO	Helminto	% Actividad
Praziquantel	<i>hymenolepis nana</i>	100
4-feniltiofenilcarbamatato de etilo	<i>hymenolepis nana</i>	95
4-benzoilfenilcarbamatato de etilo	<i>hymenolepis nana</i>	85

Es importante resaltar que el porcentaje de actividad biológica obtenida por los compuestos propuestos fue un poco menor en comparación con Praziquantel.

### IV.3. ANÁLISIS TEÓRICO DE LA CONTRIBUCIÓN ELECTRÓNICA AL HOMO Y LA DENSIDAD ELECTRÓNICA DE LOS COMPUESTOS ANTIBACTERIANOS COMPUESTO LIDER

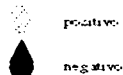


CONTRIBUCION AL HOMO



DENSIDAD ELECTRÓNICA

Representación esquemática del orbital



En esta estructura podemos observar que en el anillo aromático es en donde se concentra la mayor población electrónica; misma que se observa con menor intensidad en los heteroátomos oxígeno y nitrógeno adyacentes al anillo aromático. Cabe mencionar que en el oxígeno del carbonilo se detecta una población electrónica muy pequeña. Valor del HOMO - 8.621 eV.

Las regiones coloridas con rojo y azul son las que contribuyen más al HOMO, por lo que se sitúan como el centro nucleofílico de la molécula.

En la densidad electrónica podemos observar cuáles son los átomos que más contribuyen en el perfil electrónico de esta estructura.

#### COMPUESTO 9



CONTRIBUCION AL HOMO



DENSIDAD ELECTRÓNICA

Estructura propuesta con sustituyente cloro. Valor del HOMO - 8.968 eV.

Aquí, nuevamente observamos que los átomos que más contribuyen al perfil electrónico de la molécula son los heteroátomos nitrógeno, oxígeno y cloro.

### COMPUESTO 10



**CONTRIBUCION AL HOMO**

Estructura propuesta con sustituyente bromo. Valor del HOMO -8.997 eV.



**DENSIDAD ELECTRONICA**

### COMPUESTO 11



**CONTRIBUCION AL HOMO**

Estructura propuesta con sustituyente metoxi. Valor del HOMO -8.541 eV.



**DENSIDAD ELECTRONICA**

En estas tres estructuras anteriores podemos observar la gran analogía que existe con la estructura líder, tanto en la contribución hacia el orbital molecular HOMO y en la densidad electrónica.

### COMPUESTO 12



**CONTRIBUCION A EL HOMO**

En esta estructura propuesta con sustituyente nitró, observamos que existe variación en la población electrónica del anillo aromático ya que el lóbulo adyacente al sustituyente nitró disminuye de tamaño en relación a la observada en la estructura líder. Valor del HOMO -9.729 eV.



**DENSIDAD ELECTRONICA**



El perfil electrónico observado en la densidad electrónica no muestra cambio alguno por la parte del fenilcarbamato de etilo; sin embargo, los oxígenos del sustituyente nitro contribuyen notablemente en el perfil electrónico.

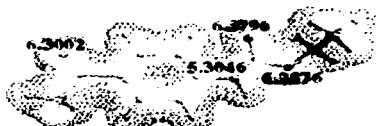
### COMPUESTO 13



CONTRIBUCION AL HOMO

En esta estructura propuesta con sustituyente acetilo, nuevamente observamos que existe variación en la población electrónica del anillo aromático ya que el lóbulo adyacente al sustituyente acetilo disminuye de tamaño en relación a la observada en la estructura líder. Valor del HOMO  $-9.183$  eV.

Se observa también la contribución del oxígeno del carbonilo en el perfil electrónico de la molécula.



DENSIDAD ELECTRONICA

### COMPUESTO 14



CONTRIBUCION AL HOMO

En esta estructura propuesta con sustituyente N,N-dimetilamino, observamos que existen dos zonas en donde se detectan dos pequeñas poblaciones electrónicas por la parte del sustituyente, las cuales difieren de la población electrónica observada en la estructura líder. Valor del HOMO  $-8.025$  eV.

De igual forma, el nitrógeno del sustituyente N,N-dimetilamino influye notablemente en el perfil electrónico de la molécula.



DENSIDAD ELECTRONICA

Nuevamente con esta información y considerando que las interacciones de transferencia de carga son una de las fuerzas de unión en la interacción fármaco-receptor; se planteó la siguiente hipótesis:

"Si se preparan nuevas entidades químicas en las que la estructura se pareciera más en cuanto a la contribución electrónica hacia el orbital molecular HOMO a la estructura líder 4-hidroxifenilcarbamato de etilo, podrían tenerse compuestos químicos con actividad antibacteriana y/o conseguir así información acerca de los requerimientos estructurales necesarios para una adecuada actividad antibacteriana."

Cabe hacer mención que para comprobar que si la contribución electrónica hacia el orbital molecular HOMO es factor importante para que se lleve a cabo la respuesta biológica se sintetizaron tres estructuras en las cuales existe pequeñas variaciones en la contribución electrónica hacia el orbital molecular HOMO.

Los compuesto sintetizados presentaron un buen porcentaje de rendimiento (tabla 6).

**TABLA 6**  
**RENDIMIENTO DE LOS COMPUESTOS OBTENIDOS**

COMPUESTO	NOMBRE	RENDIMIENTO %	PUNTO DE FUSIÓN (°C)
1	4-clorofenilcarbamato de etilo	87	64-66
2	4-bromofenilcarbamato de etilo	90	76-78
3	4-metoxifenilcarbamato de etilo	80	62-64
4	4-nitrofenilcarbamato de etilo	80	128-128
5	4-acetilfenilcarbamato de etilo	75	156-158
6	4-N,N-dimetilaminofenilcarbamato de etilo	80	78-80

#### IV.4. RESULTADOS DE ACTIVIDAD ANBACTERIANA

BACTERIA	COMPUESTO 1	COMPUESTO 2	COMPUESTO 3	COMPUESTO 4	COMPUESTO 5	COMPUESTO 6
<i>Enterobacter aerogenes</i>	R	R	R	R	R	R
<i>Proteus mirabilis</i>	R	R	R	R	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	R	R	R	R	R	R
<i>Shigella boydii</i>	R	S	R	R	R	R
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	R	R	R	R	R
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	R	R	R	R	R	R
<i>Escherichia coli</i> ATCC 10536	R	R	S	R	R	R
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	R	S	R	R	R	R
<i>Bacillus cereus</i> ATCC 11778	R	R	R	R	R	R
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	S	S	R	R	R	R
<i>Salmonella typhi</i>	R	R	R	R	R	R
<i>Citrobacter freundii</i>	R	R	R	R	R	R
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba	S	S	S	R	R	R

BACTERIA	COMPUESTO 1	COMPUESTO 2	COMPUESTO 3	COMPUESTO 4	COMPUESTO 5	COMPUESTO 6
<i>V. cholerae</i> <i>001 ambiental</i>	R	S	R	R	R	R
<i>V.</i> <i>parahaemolyticus</i>	R	S	S	R	R	R
<i>V. cholerae</i> <i>inaba</i>	R	S	R	R	R	R
<i>V. cholerae</i> <i>O1 Ogawa</i>	R	R	R	R	R	R
<i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i>	R	R	R	R	R	R

R = Resistente.

S = Sensible

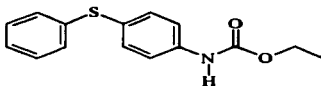
Cabe hacer mención que los compuestos 4-nitrofenilcarbarnato de etilo, 4-acetilfenilcarbarnato de etilo y 4-N,N-dimetilaminofenilcarbarnato de etilo no presentaron actividad antibacteriana en las cepas evaluadas.

El compuesto 4-clorofenilcarbarnato de etilo inhibió el crecimiento de 10 cepas, el 4-bromofenilcarbarnato de etilo 7 cepas y el compuesto 4-metoxifenilcarbarnato de etilo inhibió el crecimiento de 8 cepas; sin embargo en la tabla, sólo se indican aquellas cepas en las cuales se observaron los mayores halos de inhibición.

#### IV.5. ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO.

El análisis espectroscópico de los compuestos sintetizados en este proyecto corresponden a los publicados en la referencia 31 con excepción del compuesto 4-feniltiofenilcarbamato de etilo.

Este compuesto aun no esta descrito en la bibliografía; por lo cual se menciona su análisis espectroscópico, tomando en cuenta que es la primera vez que se reporta.



El espectro de RMN de  $H^1$  revela dos grupos de señales, una en 7.36 ppm asignadas a los H del sistema aromático disustituido, y otro grupo de señales centrada en 7.22 ppm correspondientes a los H del sistema aromático monosustituido; singulete centrado en 6.75 ppm correspondiente al H amino (que desaparece al adicionar  $D_2O$ ), señal cuádruple en 4.2 ppm asignada al metileno y finalmente señal triple en 1.3 ppm correspondiente al metilo del carbamato.

El espectro de RMN  $C^{13}$  presenta una señal en 153.5 ppm correspondiente al carbonilo. Se observan 8 señales de 119 ppm a 137 ppm correspondientes a los carbonos de los anillos bencénicos, finalmente señales en 6.14 ppm correspondiente al metileno y en 14.5 ppm correspondientes al metilo del carbamato.

El espectro de masas presenta el ion molecular y pico base en  $m/z$  269, fragmentos en  $m/z$  245 [ $M-C_2H_4^+$ ],  $m/z$  227 [ $M-C_2H_6O^+$ ],  $m/z$  214 [ $M-C_2H_5O_2^+$ ],  $m/z$  200 [ $M-C_3H_6O_2^+$ ].

En el espectro de infrarrojo se detecta banda en 3304 correspondiente al N-H, banda en 3174 correspondiente a  $Csp_2-H$ , banda en 2934 correspondiente a  $Csp_3-H$ , banda en 1722 correspondiente a  $C=O$  y finalmente banda en 1535 correspondiente a  $C=C$ .

## CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES.

En relación a la actividad antiparasitaria los resultados teóricos sugieren que los productos propuestos 4-propiltiofenilcarbamato de etilo, 4-feniltiofenilcarbamato de etilo, 4-benzoilfenilcarbamato de etilo, 4-fenilsulfoxifenilcarbamato de etilo, 4-ciclopropilcarbocboxifenilcarbamato de etilo, 4-fluorfenilcarbocboxifenilcarbamato de etilo, 4-propilfenilcarbamato de etilo y 4-propoxifenilcarbamato de etilo son viables de presentar actividad antiparasitaria; en función a la gran analogía que existe, en la contribución electrónica hacia el orbital molecular HOMO y a la densidad electrónica con los compuestos bencimidazólicos.

Con esta información se sintetizaron los compuestos 4-nitrofenilcarbamato de etilo y 4-benzoilfenilcarbamato de etilo.

Una vez sintetizados y caracterizados, se sometieron a las pruebas de actividad antiparasitaria, utilizando como fármaco control praziquantel.

Los resultados de actividad demostraron que la hipótesis de los estudios teóricos tiene validez; ya que los compuestos predichos mostraron un 95 y 85 por ciento de actividad contra *Hymenolepis nana*. Cabe hacer mención que la actividad antiparasitaria observada fue menor en relación a la presentada por los compuestos bencimidazólicos; sin embargo, estos resultados marcan la pauta para el diseño de nuevas entidades químicas con posible actividad antiparasitaria.

En lo que respecta a la actividad antibacteriana, los resultados teóricos muestran que los compuestos 4-clorofenilcarbamato de etilo, 4-bromofenilcarbamato de etilo y 4-metoxifenilcarbamato de etilo son viables de presentar actividad antibacteriana semejante al compuesto líder 4-hidroxifenilcarbamato de etilo, esto en función a la gran analogía que existe en la contribución electrónica hacia el orbital molecular HOMO y a la densidad electrónica.

Una vez sintetizados y caracterizados estos compuestos, se sometieron a las pruebas de actividad antibacteriana.

Nuevamente los resultados de actividad demostraron que la hipótesis de los estudios teóricos tiene validez; ya que los compuestos predichos mostraron actividad antibacteriana frente a 13 cepas de bacterias Gramm negativas. Estos resultados permitieron identificar al género *Vibrio* como el más sensible a los productos de síntesis, señalando como alternativa la posibilidad del uso de estos compuestos como agentes antibacterianos específicos.

Esta hipótesis se refuerza aun más, dado que al sintetizar y evaluar la actividad antibacteriana de los compuestos 4-nitrofenilcarbamato de etilo, 4-acetilfenilcarbamato

de etilo y 4-N,N-dimetilaminofenilcarbamato de etilo no se observó actividad biológica significativa.

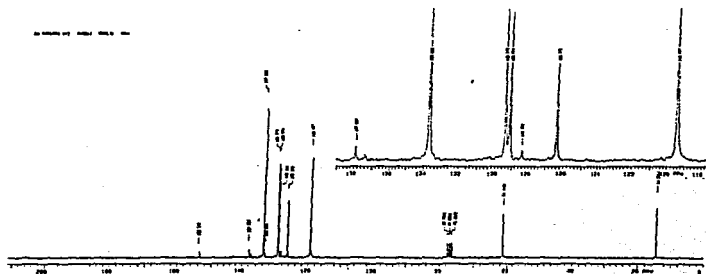
Los resultados obtenidos tanto en la actividad antiparasitaria, como en la actividad antibacteriana, nos muestran la importancia que existe en la distribución electrónica que deben presentar dos o más entidades químicas para presentar actividad biológica similar; es decir, para que dos compuestos con diferencias estructurales sean viables de presentar una misma actividad biológica, estos deben presentar una distribución electrónica semejante.

Finalmente es importante resaltar que para la predicción teórica de la actividad biológica en el diseño racional de nuevos fármacos con actividad específica, los orbitales moleculares HOMO y LUMO<sup>(23)</sup> así como la densidad electrónica son parámetros fisicoquímicos importantes que deben tomarse en cuenta para dicha predicción

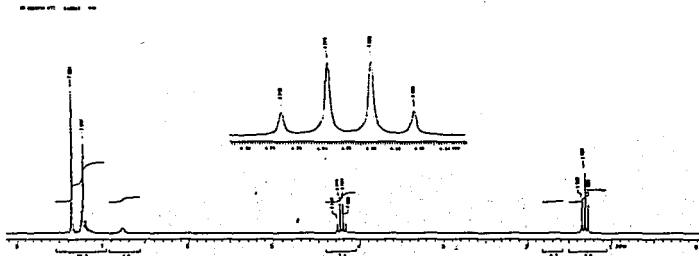


# ESPECTROSCOPIA

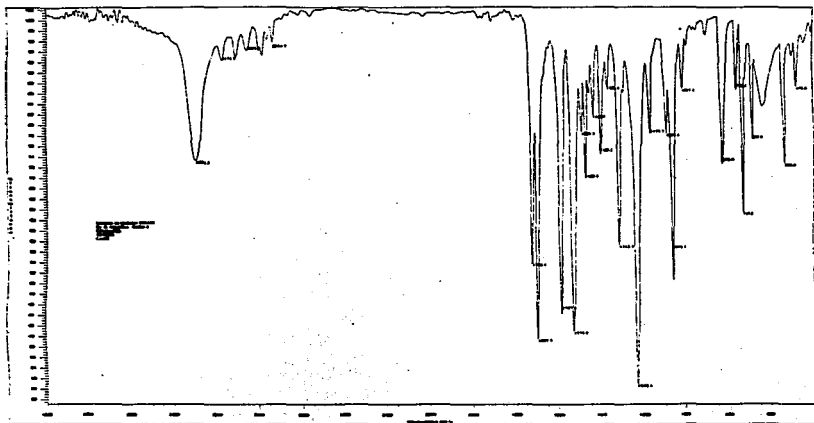
4-feniltofenilcarbomato de etilo  
ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR DE  $^{13}\text{C}$



4-feniltiofenilcarbamato de etilo  
ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR DE  $^1\text{H}$

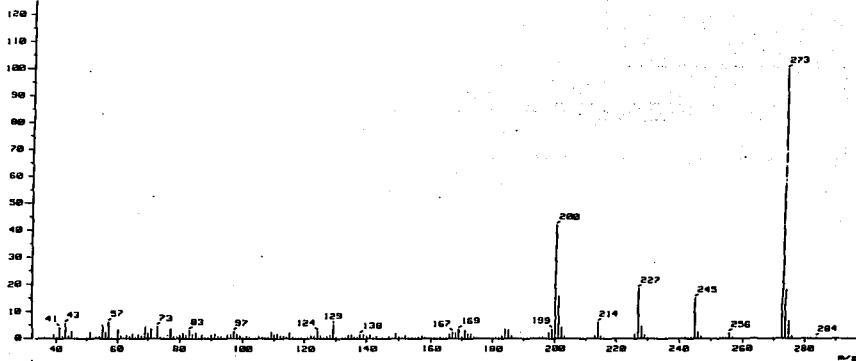


**4-feniltiofenilcarbarnato de etilo**  
**ESPECTRO DE INFRARROJO**



4-fenitiofenilcarbarnato de etilo  
ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Clase: 00000003-  
Date: 80-Oct-96 20:29  
Sample: #  
Note: Dr-Roberto-Martinez-RMSBS Ion Mode: CI+  
Inlet: Direct  
Spectrum Type: Regular [HF-Linear] Temp: 38.4 deg.C  
RT: 0.48 min Scan#: (12,14)  
BP: m/z 273.0000 Int.: 1000.15  
Output m/z range: 33.0000 to 296.0000 Cut Level: 0.00 %  
12095520



## REFERENCIAS

**ESTA TESIS NO DEBE  
VALER DE LA BIBLIOTECA**

**REFERENCIAS**

- 1.- James H. Leech, Marie A. Sande, Richard K. Root, *Parasitic Infections Contemporary Issues in Infectious Diseases*, New York, EUA, Ed. Churchill Livingstone, pp. 11-26, (1988).
- 2.- Goodman G.A., W. Rall T., S. Nies A., Taylor P., *The pharmacological basis of therapeutics*, Nine Edition, Ed. Pergamon, New York, USA, pp 1009 - 1023, (1996).
- 3.- Moqbel radwan, *Allergy and Immunity to Helminths Common Mechanisms or Divergent Pathways?*, London Washington D.C., Ed. Taylor & Francis, pp 17-50, (1992).
- 4.- Freidheim E.A., *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **20**, 173-180, (1949).
- 5.- Fairlamb A.H., Bowman I.B.R. *Molecular and Biochemical Parasitology* **1**, 315-33, (1980).
- 6.- Hewitt R.Y., Kushner S., Stewar H., White E., Wallace W.S., Subbarow Y. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* **32**, 1314-1329, (1947).
- 7.- Katz N., Pellegrino J., Ferreira M.T., Oliveira C.A., Preliminary Clinical Trials With Hycanthone, a new antischistosomal agent, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **17**, 743-746, (1968).
- 8.- Welch A.D., Peters L., Bueding E., Valk A.D., Higachi A., *Science* **23**, 151-153, (1947).
- 9.- Perez S.E., Oliver G.J., Thillet C., *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **2**: 307-311, (1953).
- 10.- Cerf J., Lebrum A., Dierickx J., *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **11**: 514-517, (1962).
- 11.- Keeling, J.E.D., The chemotherapy of cestode infections. *Adv. Chemother.*, **3**, 109 - 152 (1968).

- 12.- Brown H.D., Matzuk A.R., lives I.R., Peterson L.H., Harris S.A., Sarret L.H., Egerton J.R., Yakstis J.J., Campbell W.C., Cuckler, *Journal of the American Chemical Society* **83**, 1964-1971 (1961).
- 13.- Standen O.D., *Experimental Chemistry Vol 1*, Ed Academic Press Inc., New York, USA, pp 701 - 750, (1963).
- 14.- Lambert C.R., *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* **58**: 293-303 (1964).
- 15.- Brugmans J.P., Thienpont V.L., Lauwers H.L., *Journal of the American Medical Association*, **217**, 313 -316, (1971).
- 16.- Andrews P., Thomas H., Pohke R., Seubert J., *Medicinal Research Review* **3**, 147 - 200, (1983).
- 17.- Goodman G.A., W. Rall T., S. Nies A., Taylor P., *The pharmacological basis of therapeutics*, Eighth Edition, Ed. Pergamon, New York, USA, pp 1018 - 1037, (1996).
- 18.- Allinger N.L., Tribble M.T., Wertz D.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1637-1641, (1971).
- 19.- Thiel W., *Tetrahedron*, **44**, 7393 - 7399, (1988).
- 20.- Pople, J., Beveridge, D., *Aproximate Molecular Orbital Theory*, Ed. McGraw-Hill Book Co., New York (1970).
- 21.- Pople, J. & Segal G., *J. Chem. Phys.*, **43**, S136 (1965).
- 22.- Pople, J., Beveridge D., & Dodosh, P., *J. Chem. Phys.*, **47**, 2026 (1967).
- 23.- Pople, J. Santry, D. & Segal G., *J. Chem. Phys.*, **43**, S129 (1965).
- 24.- Dewar, M., & Thiel W., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4899 (1977).
- 25.- Dewar, M., Zebisch, E., Healy, E., & Stewart, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902 (1985).



- 26.- Streitwieser Jr., *Molecular Orbital Theory for Organic Chemists*, Wiley, N.Y. (1961).
- 27.- Hoffman, R., Lipscomb W., *J. Chem. Phys.*, **36**, 2179, 3489 (1962).
- 28.- PIMMS, developed and distributed by Oxford Molecular Ltd, 1993.
- 29.- UNICHEM, developed and distributed by Cray Research, Inc, 1995
- 30.- Angeles E., Santillán A., Martínez I., Ramírez A., Salmón M., Martínez R., Moreno E., *Synthetic Communications*, **24**, (17), 2441-2447 (1994).
- 31.- NCCLS *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test*- fifth Edition; Approved Standard. Document M2-45, vol. 13, No 24 (1993).
- 32.- Sabhi-razzak, K.H., Hamid K.H., *J. Pharm. Sci.*, **69**, 796, (1980).
- 33.- Sanz F., Giraldo J., Manaut F., *QSAR and Molecular Modelling: Concepts, Computational Tools and Biological Applications*, De. J.R.Prous Science Publishers., Barcelona, Spain, 1995.