



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO DE TEORIA DE FUNCIONALES DE LA
DENSIDAD DE LOS TAUTOMEROS DEL ALOPURINOL
MONOCATIONICO

T E S I S

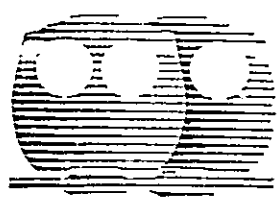
Que para obtener el Título de:

Q U I M I C A

p r e s e n t a

ROSA MARIA VILLEGAS ORTEGA

2752



México, D.F.



2000

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA



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).

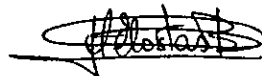
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

Jurado asignado:

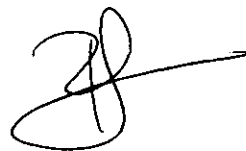
Presidenta	Profra.	SARA ELVIA MEZA GALINDO
Vocal	Profra.	MARIA EUGENIA COSTAS BASIN
Secretario	Prof.	FRANCISCO MIGUEL CASTRO MARTINEZ
1er. Suplente	Prof.	SIGFRIDO ESCALANTE TOVAR
2º. Suplente	Profra.	MARIA DE LOS ANGELES MARTINEZ ÓLMEDO

Sitio donde se desarrolló el tema: Departamento de Física y Química Teórica
de la Facultad de Química, UNAM

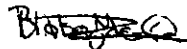
Asesora: Dra. María Eugenia Costas Basin



Supervisor técnico: Dr. Rodolfo Acevedo Chávez



Sustentante: Rosa María Villegas Ortega



Este trabajo se realizó en las supercomputadoras Origin 2000 y CRAY-YMP4 de la DGSCA-UNAM.

Se realizó con apoyo parcial del proyecto DGAPA-UNAM ES100597.

A mis papás, a Lalo y a Migue,

A María Eugenia y Rodolfo,

A Carlos,

¡ Gracias !

Índice

I.	Antecedentes	2
II.	Metodología	7
III.	Resultados	16
	A. Estabilidad energética relativa	16
	B. Propiedades estructurales y de enlace químico	23
	C. Momento dipolo eléctrico y potencial electrostático molecular	31
	D. Propiedades de las funciones de onda HOMO y LUMO	34
	E. Primer potencial de ionización vertical y afinidad electrónica	38
	F. Diferencias de energía libre de Gibbs en procesos de transferencia protónica heterocíclica	39
	G. Equilibrio tautomérico	42
	H. Espectro vibracional IR	43
IV.	Conclusiones	53
V.	Bibliografía	55

Antecedentes

Un proceso muy importante para los seres vivos es la degradación de sustancias para su eventual eliminación o reutilización. La xantina oxidasa es una flavoproteína que contiene molibdeno y hierro. Actúa en la degradación de purinas oxidando a la hipoxantina para formar xantina y, después, ácido úrico. Ésta es una parte intermedia de la degradación del monofosfato de adenosina (AMP) hasta urato sódico, producto final de la degradación de purinas en el ser humano, que se excreta en la orina.

Un problema de esta vía metabólica es la solubilidad limitada del ácido úrico. A pH neutro, éste se encuentra en la forma de urato sódico y presenta una solubilidad de 7 mg/dL a 37°C¹. La hiperuricemia, nivel elevado de urato sódico en el suero, puede provocar la gota, una enfermedad que afecta a las articulaciones y los riñones. La inflamación de las articulaciones se produce cuando se precipitan cristales de urato de sodio.

Se cree que la gota es una enfermedad metabólica hereditaria aunque no se ha podido descubrir cuál es la lesión bioquímica que la produce. Normalmente la gota se trata con alopurinol, un isómero de la hipoxantina, que actúa tanto como sustrato como inhibidor de la xantina oxidasa. Esta enzima hidroxila el alopurinol a aloxantina (oxipurinol) que permanece enlazada al centro activo haciendo que el

átomo de molibdeno de la xantina oxidasa se mantenga en estado de oxidación 4+ en vez de volver al estado 6+ como sucedería en el ciclo catalítico normal.¹

El alopurinol (figura 1) es una pirazolo[3,4-*d*]pirimidina que fue descubierta por el grupo Burroughs Wellcome cuando buscaban un inhibidor de la xantina oxidasa para evitar que metabolizara la 6-mercaptopurina. Ellos descubrieron esta sustancia como medicina contra la leucemia durante una investigación que realizaron sobre la biosíntesis de ácidos nucleicos. Sin embargo, no se conoce por qué el alopurinol no afecta ninguna otra de las reacciones que constituyen el metabolismo de las bases nitrogenadas en el organismo². Tampoco se conoce la forma en que el pH de las diversas partes del organismo lo pueda afectar.

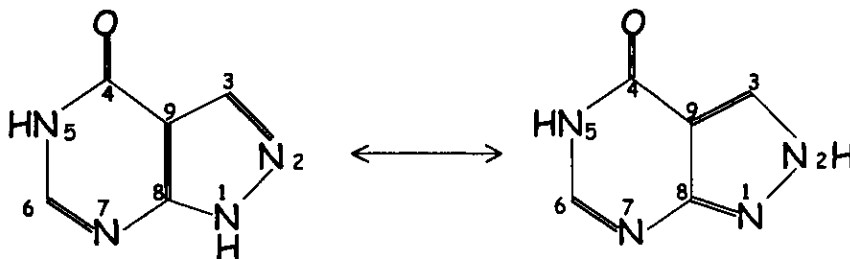


Figura 1. Alopurinol.

En general, los estudios que se encuentran en la literatura sobre este tipo de heterociclos analizan sus equilibrios ácido-base, sus equilibrios tautoméricos o sus equilibrios como ligantes con ácidos de Lewis. En cuanto a los equilibrios ácido-base, se han determinado por espectroscopia electrónica (UV)³ los valores

de pKa (HPP¹⁺-HPP⁰) del alopurinol y el metil-alopurinol en disolución acuosa a 20°C. Los valores de pKa del alopurinol (HPP¹⁺-HPP⁰-HPP¹⁻-HPP²⁻) en disolución acuosa también se han determinado por métodos potenciométricos⁴ y espectroscópicos⁵. De estos estudios se toman los siguientes valores:



Esto daría las zonas de predominio que se presentan en la figura 2. Para hacer esta gráfica, se supuso un valor negativo para el primer pKa.

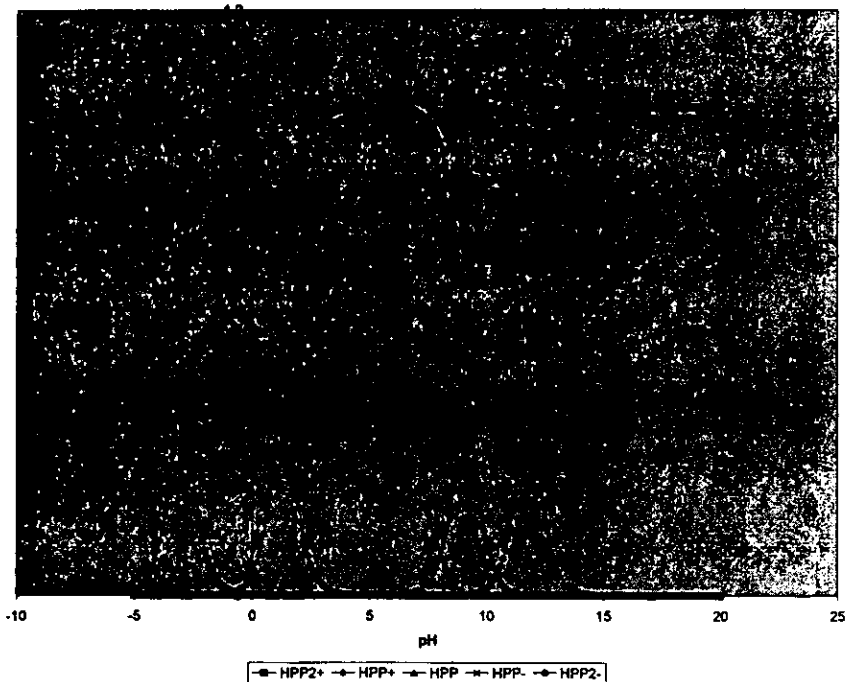


Figura 2. Zonas de predominio ácido-base del alopurinol.

En cuanto a los equilibrios tautoméricos, se han sugerido equilibrios entre formas cetónicas⁶ y enólicas en disolución acuosa. Se han realizado estudios teóricos (a nivel MNDO) y experimentales (fluorescencia)⁷ que sugieren la protonación en N(2) y N(7) para el alopurinol neutro.

En la literatura se encuentran también estudios sobre el alopurinol y el metil-alopurinol como ligantes, identificando los productos por difracción de rayos X y métodos espectroscópicos⁸. En este estudio se encontró que el cloruro de alopurinol monocatiónico y el sistema $[\text{Cu}(\text{II})(\text{HPP}^{1+})(\text{Cl})_3]_n$ presentan protonación en los átomos N(2), N(5) y N(7). Esto sugiere un tautómero cetónico protonado en 2, 5 y 7 para el alopurinol monocatiónico en estado sólido.

Numerosos estudios de tipo químico, estructural y espectroscópico se han realizado para conocer la naturaleza y propiedades de las interacciones heterociclo-xantina oxidasa. Sin embargo, aún cuando en algunos aspectos del centro catalítico y de los mecanismos de reacción se han realizado algunos avances, varios problemas permanecen abiertos hoy en día.

Uno de estos estudios se refiere al conocimiento de las propiedades químicas y fisicoquímicas de los sustratos e inhibidores de tipo purínico de la xantina oxidasa. Nuestro grupo de trabajo ha realizado estudios teóricos de la hipoxantina neutra^{9,10}, del alopurinol neutro¹⁶ y del alopurinol aniónico¹⁷. Los estudios para hipoxantina neutra y en diversos estados de protonación han mostrado una muy buena correspondencia entre las tendencias teóricas predichas

y las inferidas de su comportamiento experimental. Como parte de nuestra línea de investigación, hemos realizado estudios teóricos del alopurinol debido a su relevancia farmacológica y su carácter isomérico con respecto a la hipoxantina. De la misma forma, para el alopurinol^{16,17} se ha encontrado concordancia entre los resultados teóricos y los experimentales.

Así, con la intención de extender el estudio a diversos estados de protonación del alopurinol, en este trabajo se presenta el estudio teórico del alopurinol monocatiónico¹⁸. Calculamos las formas optimizadas y la energía de los dieciséis posibles tautómeros del alopurinol¹⁺ y se presentan las propiedades moleculares y de estructura electrónica de los tres tautómeros más estables. También se obtuvieron parámetros termodinámicos de los procesos de transferencia protónica y tautomerismo en el heterociclo. Éstos se emplearon para calcular el espectro IR vibracional del alopurinol¹⁺ en forma gaseosa. Finalmente, las propiedades obtenidas se comparan con las propiedades físicas y fisicoquímicas inferidas de los estudios experimentales de ambos isómeros en fase condensada.

Metodología

El ser humano siempre ha buscado formas de entender el mundo y su mayor reto ha sido interpretar aquello que no puede ver. A simple vista resulta claro que el sol sale del horizonte cada mañana, avanza por el cielo y se pone al anochecer. Comprender que la Tierra gira alrededor del sol y no al revés fue algo complicado para la humanidad en su momento.

Al igual que el movimiento de los astros nos resulta difícil de interpretar, del otro lado de la escala de tamaño nos enfrentamos a lo invisible. Nadie ha visto un átomo y, la verdad, nadie está seguro de cómo interpretar lo que conocemos sobre el mundo submicroscópico. A través de siglos de estudio, el ser humano empezó a conocer el mundo de los átomos y las moléculas. Se encontró que los átomos tenían electrones, protones y neutrones, pero no se encontraba un modelo que explicara adecuadamente su comportamiento. En 1926, Erwin Schrödinger formuló su conocida ecuación para el átomo de hidrógeno, obteniendo niveles de energía que concordaban con el espectro observado. Desafortunadamente, la ecuación de Schrödinger es muy compleja y sólo se puede resolver exactamente para unos pocos casos. Debido a las grandes dificultades matemáticas para resolverla, se deben hacer aproximaciones. Hasta alrededor de 1960, el nivel de aproximación era tal que los cálculos daban sólo información cualitativa. Desde entonces, el avance de las computadoras ha permitido que los cálculos de

funciones de onda moleculares den información cuantitativa confiable en muchos casos.

El operador hamiltoniano para una molécula es

$$\hat{H} = \hat{K}_N + \hat{K}_e + \hat{V}_{NN} + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee}$$

Donde K_N representa al operador de energía cinética para los núcleos, K_e representa al operador de energía cinética para los electrones, V_{NN} es la energía potencial de repulsión entre los núcleos, V_{Ne} es la energía potencial de atracción entre los electrones y los núcleos y V_{ee} es la energía potencial de repulsión entre los electrones.

En 1927, Max Born y J. Robert Oppenheimer mostraron que el tratar los movimientos electrónico y nuclear separadamente es una aproximación excelente. Debido a su masa mucho mayor, los núcleos se mueven mucho más lentamente que los electrones. Los electrones ven a los núcleos casi como cargas puntuales estacionarias, mientras que los núcleos ven a los electrones como una distribución de carga tridimensional. Se supone, entonces, una configuración fija para los núcleos y se resuelve para esta configuración una ecuación de Schrödinger electrónica para encontrar la función de onda y la energía moleculares. A partir de esto, se pueden usar diferentes métodos para encontrar soluciones a ecuaciones de Schrödinger de cualquier molécula.¹⁹

A partir de una función de onda aproximada, se pueden calcular diversas propiedades moleculares. En casi todos los estudios teóricos se empieza por optimizar la geometría. La geometría de equilibrio es la configuración espacial de los núcleos que hace que la energía molecular total sea la mínima. Para encontrarla, se calcula la función de onda molecular y la energía electrónica para varias configuraciones con diferentes distancias, ángulos y ángulos dihedrales y se busca la que tiene la menor energía. Generalmente, se llega a esta estructura usando las derivadas de la energía respecto a las coordenadas de los núcleos. Se busca reducir la energía y se repite el procedimiento hasta que el gradiente es casi cero. Otra propiedad que se puede calcular es el momento dipolar eléctrico; aquí, el problema consiste en la asignación de cargas. En general, los métodos de cálculo de cargas se basan en el análisis de población electrónica, pero son muy criticados. También se puede calcular la densidad de carga electrónica total que es la probabilidad de encontrar un electrón en un volumen determinado alrededor de un punto dado. Esta cantidad se evalúa experimentalmente mediante rayos X. El potencial electrostático también se puede evaluar calculando la energía de atracción o repulsión que cada punto de la molécula presenta al acercarle una carga de prueba. Por convención, un potencial electrostático es atractivo si es negativo y repulsivo si es positivo frente a una carga positiva.

Los cálculos mecánico-cuánticos utilizan una base para expresar el orbital molecular. Una base muy pequeña no es fiable, pero para moléculas grandes, una base grande complica los cálculos demasiado. Limitar el tamaño de la base suele ser la principal fuente de error de las propiedades calculadas. Un tipo de

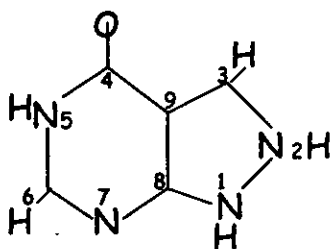
orbitales que se utiliza a menudo son los orbitales tipo Slater, pero requieren mucho tiempo para ser evaluados en una computadora. Las funciones gaussianas se evalúan más rápidamente en una computadora aunque representan un orbital atómico con menos exactitud. Difieren en que contienen el factor $\exp(-\xi r^2)$ en lugar de $\exp(-\xi r)$. Se requiere una combinación lineal de funciones gaussianas para representar a un orbital atómico. Algunas de las funciones gaussianas más utilizadas se incluyen en el programa GAUSSIAN^{20,21}. Estas bases incluyen los conjuntos, en orden de tamaño creciente, STO-3G, 3-21G, 3-21G*, 6-31G* y 6-31G**.

Los cálculos que componen este estudio se realizaron dentro de la teoría de funcionales de la densidad. Este método se basa en el teorema demostrado en 1964 por Hohenberg y Kohn según el cual la energía y todas las propiedades electrónicas de una molécula en estado fundamental están determinadas solamente por la densidad de probabilidad electrónica. Entonces, la energía electrónica del estado fundamental E_{ef} es un funcional de la densidad electrónica y asocia un número con cada valor de la misma.

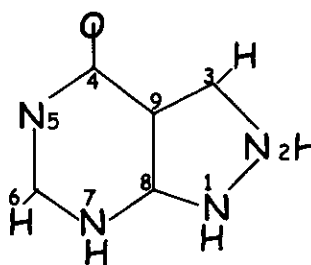
En 1965, Kohn y Sham obtuvieron una ecuación que expresa E_{ef} en función de la densidad de probabilidad en el estado fundamental, un conjunto de orbitales de Kohn-Sham y un funcional E_{cc} denominado energía de intercambio-correlación. El problema es que no se conoce el funcional E_{cc} . Una aproximación comúnmente usada es la aproximación de densidad local de espín (LSDA) que da geometrías

moleculares, momentos dipolares y frecuencias vibracionales precisas, pero energías de disociación bastante imprecisas. Becke ideó una corrección para este método que corrige ampliamente este defecto. Lee, Yang y Parr (LYP) hicieron una corrección adicional al método de Becke (BLYP) con el cual se obtienen buenos resultados y es sumamente práctico en cuanto a tiempo necesario para efectuar los cálculos en una computadora.

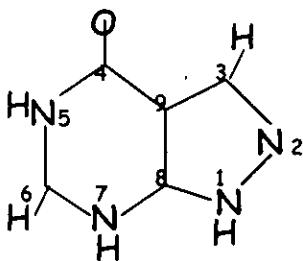
En este trabajo se realizaron optimizaciones de geometría y cálculos de energía molecular total para las 16 posibles formas tautoméricas del alopurinol monocatiónico. Los diferentes tautómeros fueron denominados de acuerdo a cuáles eran los nitrógenos protonados. Se nombraron utilizando una letra *K* para las formas cetónicas y una *E* para las enólicas. En el caso de las formas enólicas, se indicó con una letra *c* si el hidrógeno del hidroxilo se encontraba en posición *cis* respecto al nitrógeno N5 o una letra *t* si su posición era *trans* respecto al mismo.



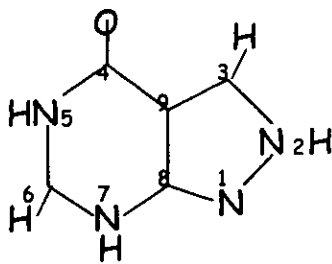
K125



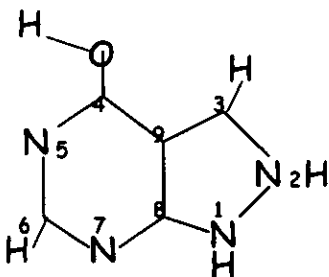
K127



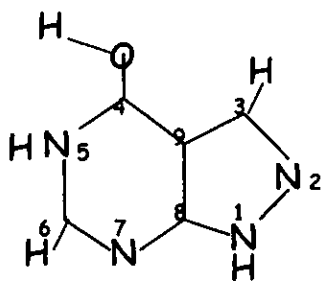
K157



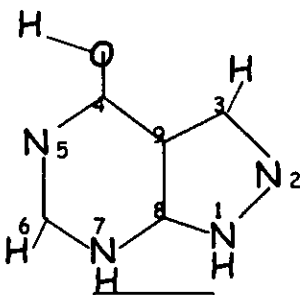
K257



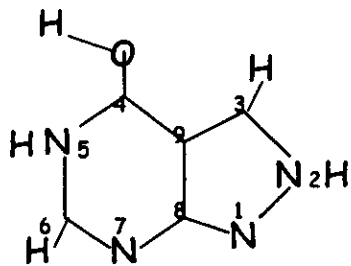
cE12



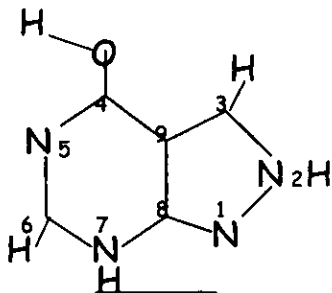
cE15



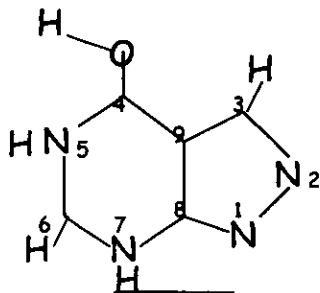
cE17



cE25



cE27



cE57

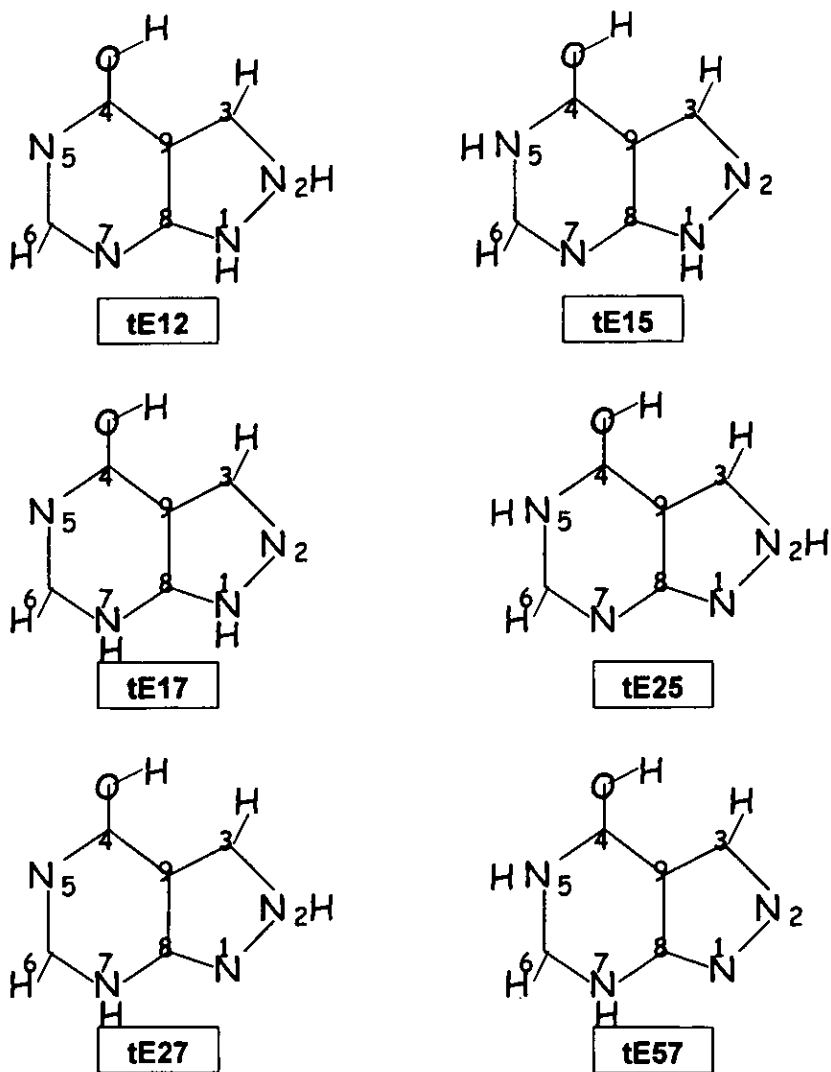


Figura3. Las 16 formas tautoméricas posibles del alopurinol monoprotonado.

Las optimizaciones de geometría y los cálculos de energía molecular total se realizaron con el funcional de intercambio-correlación de Becke-Perdew (BP86)

y la base DZVP en el programa Gaussian 94²¹. Se ha encontrado que este nivel de cálculo es eficiente para predecir las propiedades moleculares de la hipoxantina en diversos estados de protonación^{9,11-15} y del alopurinol neutro^{10,16}. Para los tres tautómeros de menor energía, se realizaron cálculos con una base más grande (6-31G**) y con el funcional B3LYP para validar los resultados.

Como estructuras de partida se utilizaron las estructuras optimizadas del alopurinol neutro añadiendo un protón. Para las formas enólicas, se tomó una estructura con el hidrógeno en posición trans al nitrógeno 5 y una con el hidrógeno en posición cis al mismo nitrógeno. En todos los casos se efectuaron cálculos de frecuencia para establecer si se obtenía un estado estacionario.

Con la geometría optimizada de los tres tautómeros más estables, se efectuaron cálculos en el programa Gaussian 92²⁰. La diferencia de energía encontrada respecto a los resultados de Gaussian 94 fue del orden de 10^{-8} hartree en todos los casos. Con los resultados de los cálculos en Gaussian 92, se pudieron visualizar varias propiedades en el programa Unichem²². También se efectuaron cálculos a las geometrías optimizadas obtenidas con Gaussian 94 en el programa Dgauss²³ para obtener los índices de Mayer.

Se calculó el potencial de ionización vertical calculando la energía para cada tautómero quitándole un electrón y restando esta energía de la de la estructura original. Para calcular la afinidad electrónica se hizo lo mismo, pero

agregando un electrón en vez de quitarlo. En ninguno de estos casos se optimizó la geometría; se mantuvo la geometría optimizada del tautómero en cuestión.

Las frecuencias calculadas para el espectro IR se corrigieron con un factor de 1.0054 que se obtuvo a partir de los cálculos para la hipoxantina neutra⁹ comparando la frecuencia de la banda $\nu(\text{C}=\text{O})$ del espectro calculado ($\nu=1725.6488 \text{ cm}^{-1}$) con el experimental en fase gaseosa ($\nu=1735 \text{ cm}^{-1}$)²⁴. Para asignar la naturaleza de los modos de vibración encontrados, se utilizó el programa Xmol²⁵. Para establecer propiedades térmicas, se efectuaron cálculos a 298.15 y 500 K. Con estos resultados, se obtuvo la constante de equilibrio tautomérico entre el tautómero energéticamente más estable y los dos siguientes a ambas temperaturas, así como la constante de equilibrio de desprotonación a ambas temperaturas utilizando la G calculada para el alopurinol neutro¹⁶.

Los cálculos se realizaron en las supercomputadoras Origin-SGI 2000 y CRAY-YMP4/464 de la DGSCA y en una estación de trabajo R4400-SGI en la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Resultados

A. *Estabilidad energética relativa.*

Los resultados de los cálculos obtenidos con Gaussian 94 se resumen en la tabla 1, en la que se presenta el valor de la energía para cada uno de los tautómeros posibles en hartree. Estas unidades se convirtieron a kilocalorías por mol que son unidades convencionales y de uso común y se obtuvo la diferencia en energía entre cada uno de los tautómeros y el tautómero K257, el más estable energéticamente. Se hicieron cálculos posteriores con éste y los dos tautómeros siguientes, cE27 y K125 cambiando la base y el funcional utilizados. En la tabla 2 se observa que con los tres niveles de cálculo, BP86/DZVP, B3LYP/DZVP y BP86/6-31G^{**}, se mantiene el mismo orden de estabilidad entre los tres primeros tautómeros. La diferencia de energía que se obtuvo para estos tautómeros respecto a los primeros cálculos fue de hasta 10^{-2} hartree; sin embargo, la diferencia de energía entre los tautómeros fue similar con los tres métodos. Los tres tautómeros más estables se representan en la figura 4. En cuanto a las otras formas posibles, resulta altamente improbable que contribuyan a las propiedades macroscópicas del alopurinol, ya que la diferencia de energía entre éstos y el más estable es mayor a 5 Kcal/mol. Para determinar hasta qué diferencia de energía es probable que una estructura contribuya a las propiedades nos basamos en las

características propias del cálculo que se realizó. Se sabe que este tipo de cálculos admite generalmente un error de hasta ± 5 Kcal/mol.

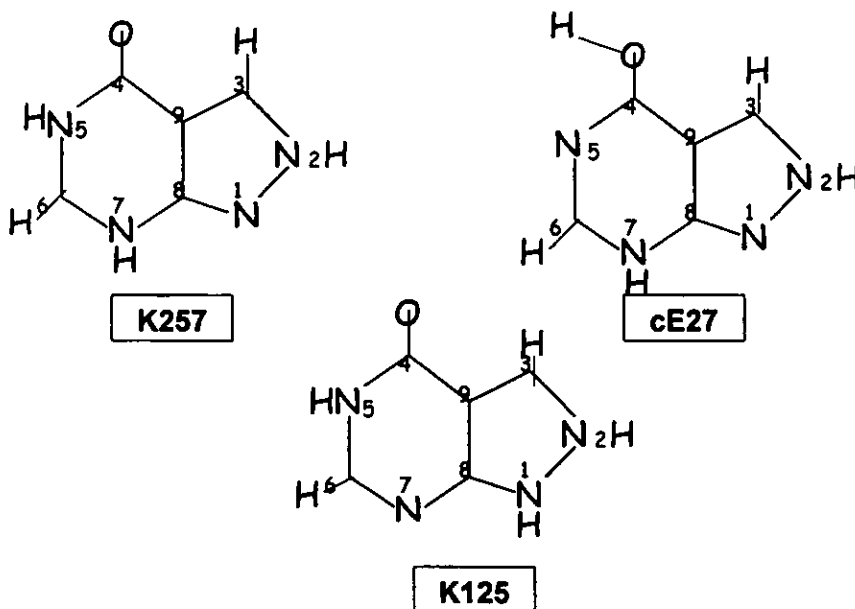


Figura 4. Los 3 tautómeros más estables del alopurinol.

Tautómero	Energía (Hartree)	ΔE (Kcal/mol) BP86/DZVP
K257	-487.492977	0
CE27	-487.489056	2.46046671
K125	-487.485088	4.95042639
TE15	-487.479365	8.54166612
CE17	-487.479299	8.58308178
TE27	-487.477953	9.42771024

K157	-487.477872	9.47853855
CE15	-487.473721	12.08333256
TE25	-487.473315	12.33810162
CE12	-487.470947	13.82404530
TE17	-487.470138	14.33170089
CE25	-487.469710	14.60027517
TE57	-487.467244	16.14771483
TE12	-487.456296	23.01769431
K127	-487.452318	25.51392909
CE57	-487.425971	42.04693506

Tabla 1. Energía de los tautómeros y diferencia de energía entre ellos.

Tautómero	Energía (Hartree)	ΔE (Kcal/mol)	ΔE (Kcal/mol)	ΔE (Kcal/mol)
		BP86/DZVP	BPLYP/DZVP	BP86/631G**
K257	-487.492977	0	0	0
CE27	-487.489056	2.46046671	2.13165147	1.55120472
K125	-487.485088	4.95042639	4.24008507	5.09851875

Tabla 2. Energía de los tres tautómeros más estables y diferencia de energía entre ellos con cada uno de los cálculos.

De los resultados presentados, se observa que el tautómero K257 es el que tiene menor energía y por lo tanto es el más estable energéticamente. Es probable que éste se encuentre en equilibrio con la forma cE27 y, tal vez, la forma

K125. Las otras 13 formas tautoméricas presentan diferencias superiores a 8.5 Kcal/mol en los cálculos BP86/DZVP. La fuerte relación entre el momento dipolar y la estabilidad de los tautómeros se puede deber a que un alto momento dipolar indica una concentración relativamente mayor de cargas positivas en una región de la molécula y negativas en otra. La repulsión entre cargas iguales en una región podría explicar la inestabilidad de estas estructuras. El tautómero K257, el más estable, presenta una distribución de cargas en toda la molécula al tener protonados los nitrógenos N(2), N(5) y N(7). La diferencia con el siguiente tautómero en estabilidad, el cE27, es que éste es enólico. También presenta protonados nitrógenos lejanos entre sí y el hecho de encontrar el hidroxilo en posición cis respecto al N(5) hace que el protón del hidroxilo se mantenga lejos del hidrógeno del C(3). El tautómero K125, en cambio, podría perder estabilidad al tener protonados los nitrógenos vecinos N(1) y N(2) en el anillo pirazólico.

A partir de estos resultados en los que las moléculas se encuentran en estado aislado, se puede proponer lo que ocurriría en un disolvente. En disolventes con una constante dieléctrica grande, son más estables los tautómeros con momento dipolo eléctrico elevado. En la tabla 7 se puede ver que la forma K257 tiene un momento dipolo eléctrico mucho mayor que la forma cE27. Así, en un disolvente como el agua predominaría dicha forma. Esto coincide con lo que han encontrado experimentalmente algunos autores^{8,26}: la forma K257 es la única existente para el alopurinol¹⁺ en fase sólida. A nivel teórico, con cálculos semiempíricos, se predijo la forma K257 o una forma enólica N(2)-H/N(7)-H para

explicar el espectro de excitación experimental del alopurinol en disolución acuosa ácida⁷.

La estabilidad termodinámica del alopurinol- H^+ ha sido estudiada por varios grupos^{3-5,7,8,26}. Estos grupos han diferido tanto en las constantes de disociación del alopurinol como en los sitios de protonación-desprotonación. En este estudio se encontró que las formas K257 y cE27 son las más estables para el alopurinol- H^+ , mientras que las formas K15 y K25 lo son para el alopurinol neutro¹⁶. A partir de esto, es posible suponer que será el N(7) el sitio de protonación del alopurinol neutro o de desprotonación del alopurinol monocatiónico.

En estos cálculos se observó algo muy interesante. Los tautómeros presentaron una tendencia a ser más inestables mientras mayor era su momento dipolar. La tabla 3 presenta los momentos dipolares para cada uno de los tautómeros en fase gas; la relación de éste con la energía se puede observar en la figura 4. En esta gráfica se presenta la energía de cada tautómero contra su momento dipolar. En cuanto a los casos en que no se cumple la tendencia general, es importante recordar que la energía que se obtuvo es resultado de todas las contribuciones energéticas en el sistema.

Tautómero	Momento dipolo	Tautómero	Momento dipolo
K257	4.3122	cE27	0.7588
K125	5.7718	tE15	3.8032
cE17	5.0015	tE27	3.2207
K157	8.7569	cE15	6.3797
tE25	5.628	cE12	6.4408
tE17	3.9266	cE25	6.2608
tE57	8.6547	tE12	9.301
K127	11.9704	cE57	11.4688

Tabla 3. Momento dipolo (debyes) de los tautómeros.

Para los tres tautómeros más estables, se llevó a cabo un análisis de algunas de sus características. Éstas incluyeron propiedades estructurales, propiedades electrónicas y propiedades térmicas.

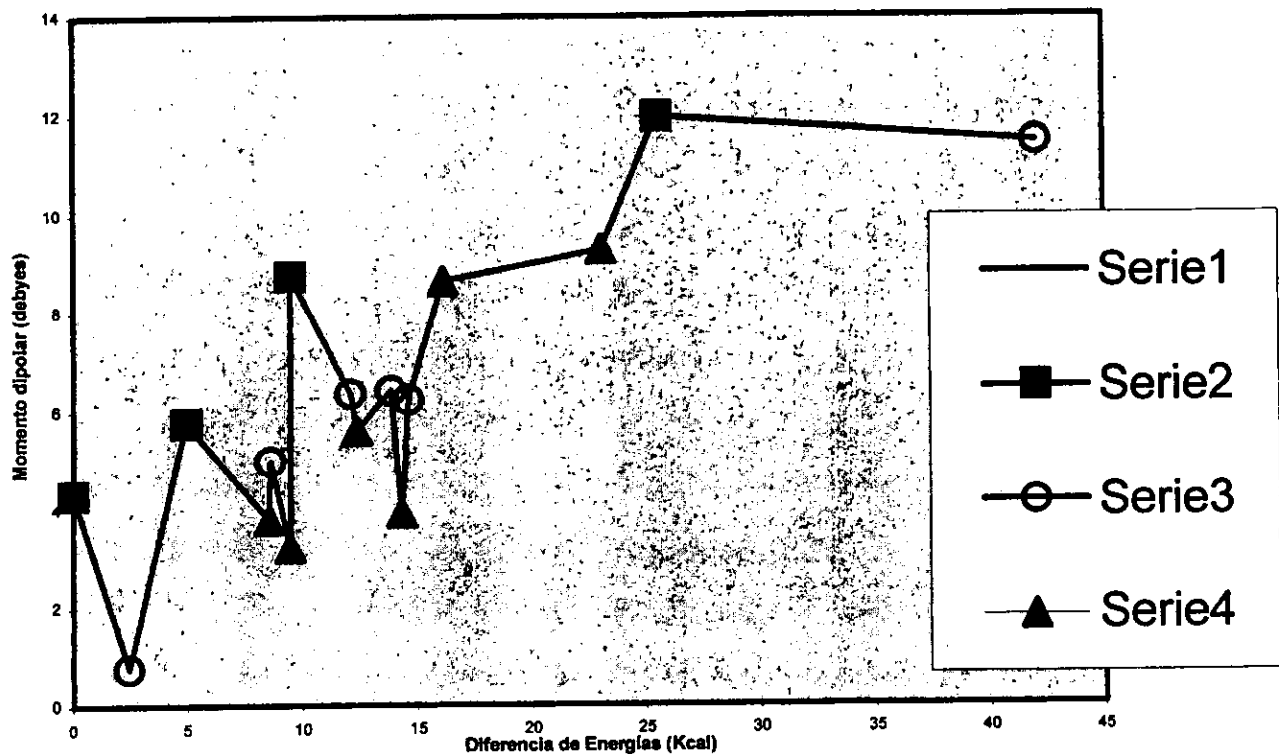


Figura 5. Diferencia de energías contra momento dipolar. Serie 1 = Todos los tautómeros. Serie 2 = Formas cetónicas. Serie 3 = Formas enólicas cis. Serie 4 = Formas enólicas trans.

B. Propiedades estructurales y de enlace químico.

Se analizaron las distancias internucleares (tabla 4), los ángulos (tabla 5) y los ángulos dihedrales (tabla 5) que fueron distintos a 0° ó 180° . Se puede ver que las variaciones en los ángulos dihedrales son mínimas y que todas las estructuras son básicamente planas.

En cálculos teóricos realizados para el alopurinol neutro^{10,16} se ha encontrado una estrecha relación entre la forma tautomérica y los parámetros estructurales. Esto también se ha encontrado para este heterociclo coordinado a centros metálicos en sus formas cetónicas N(1)-H/N(5)-H y N(1)-H/N(5)-H²⁷. Es notable la concordancia entre las propiedades teóricas¹⁶ y experimentales²⁸ para el alopurinol neutro en su forma N(1)-H/N(5)-H.

Cuando el alopurinol neutro es monoprotonado, se observan cambios teóricos estructurales. Si se compara la forma neutra más estable N(1)-H/N(5)-H (K15) con la forma monocatiónica más estable (K257), se observan cambios correspondientes en distancias internucleares y ángulos. Para ambos heterociclos (K15 y K257) presentan un carácter típicamente cetónico en cuanto se refiere a densidad electrónica, índices de Mayer y distancia internuclear C-O.

	K257	CE27	K125
Distancia			
N1-N2	1.364925	1.368401	1.370202
N1-C8	1.33698	1.335833	1.368033
N2-C3	1.358738	1.353546	1.354271
N2-H14	1.024889	1.026091	1.024874
C3-C9	1.403678	1.411603	1.400115
C3-H12	1.090478	1.090231	1.091341
C9-C4	1.452329	1.421850	1.467739
C8-C9	1.425308	1.433303	1.423097
C4-N5	1.487347	1.353048	1.441584
C4-O10	1.215167	1.326263	1.221190
N5-C6	1.337656	1.330219	1.367017
C6-N7	1.336419	1.358002	1.325281
C6-H11	1.093753	1.095118	1.096269
N7-C8	1.397615	1.381609	1.354003
<i>N5-H13</i>	<i>1.028595</i>		<i>1.028350</i>
<i>N7-H15</i>	<i>1.027056</i>	<i>1.028070</i>	
<i>N1-H15</i>			<i>1.025816</i>
<i>O10-H13</i>		<i>0.991218</i>	

Tabla 4. Distancias Interatómicas (Å). Los casos marcados con itálicas no se pueden comparar pues se trata de hidrógenos en diferentes posiciones.

En las dos formas cetónicas más estables, la distancia O10-C4 es considerablemente menor sugiriendo un carácter de doble enlace. Fuera de este caso, es muy difícil asignar carácter de doble enlace a cualquiera de los enlaces y las distancias internucleares, apoyadas por la densidad electrónica que se analizará más adelante, sugieren una densidad de carga dispersa en zonas de los anillos. Lo que sí es notable es la gran similitud entre las propiedades estructurales teóricas y experimentales⁸ de la forma K257. Es importante señalar que los resultados experimentales se refieren al alopurinol¹⁴ en fase sólida y los cálculos se hicieron en estado aislado; sin embargo, parece que en estado sólido, las fuerzas intermoleculares se anulan vectorialmente unas a otras permitiendo que la estructura K257 en estado sólido sea casi igual a la que se calculó en estado aislado.

	K257	cE27	K125
Ángulo			
N2-N1-C8	101.978904	101.820562	108.334944
N1-N2-C3	115.239244	116.015257	110.282545
N1-N2-H14	117.709450	117.365757	120.781239
C3-N2-H14	127.051302	126.618980	128.936154
N2-C3-C9	105.300259	104.801139	107.252900
N2-C3-H12	123.052697	122.951947	121.179537
C9-C3-H12	131.647040	132.246909	131.567559

C3-C9-C4	134.496770	139.022343	133.906190
C3-C9-C8	103.561356	103.720487	107.046464
C4-C9-C8	121.941871	117.257167	119.047343
N5-C4-C9	109.485823	120.942024	109.159305
N5-C4-O10	118.939661	118.789904	122.160015
C9-C4-O10	131.574511	120.268069	128.680674
C4-N5-C6	126.915825	119.251161	125.861559
N5-C6-N7	121.117570	124.602586	125.465100
N5-C6-H11	119.960656	118.768483	116.182492
H11-C6-N7	118.921771	116.628928	118.352404
C6-N7-C8	119.143284	118.552597	112.231837
N7-C8-N1	124.684147	126.962997	124.682022
N1-C8-C9	113.920230	113.642542	107.083127
N7-C8-C9	121.395620	119.394458	128.234848
C4-N5-H13	114.400075		114.933315
H13-N5-C6	118.684096		119.205122
C6-N7-H15	120.597439	120.982493	
H15-N7-C8	120.259274	120.464906	
C4-O10-H13		108.459728	
H15-N1-N2			122.370561
C8-N1-H15			129.294396

Ángulos dihedrales: Todos son de 0°, 180° ó -180°, excepto			
H15-N1-N2-H14			-0.143561
H15-N1-C8-C9			-0.084861
H15-N1-C8-C9			179.911909

Tabla 5. Ángulos (grados). Los casos marcados con itálicas no se pueden comparar pues se trata de hidrógenos en diferentes posiciones.

Los ángulos en general son similares en los tres tautómeros. El efecto que más se notó fue el que un hidrógeno provoca una apertura del ángulo entre el nitrógeno al que se une y sus dos vecinos en el anillo. Se puede ver por ejemplo el cambio en el ángulo N(2)-N(1)-C(8) de las estructuras K257 y cE27 a la K125 que tiene el nitrógeno N(1) protonado. También se observan repercusiones en los otros ángulos del anillo que se abren o cierran según corresponda. En cuanto a los ángulos dihedrales, se encontró que las estructuras K257 y cE27 son totalmente planas y la forma K125 presenta sólo una pequeña desviación de la planaridad. En cuanto a la desviación de la planaridad de la forma K257 en estado sólido que se observa en estudios experimentales⁸, se puede suponer que se debe a interacciones moleculares en la red cristalina.

Los estudios teóricos y experimentales^{9-15,27} sobre el isómero hipoxantina muestran concordancia análoga en las propiedades estructurales en ambos estados de protonación y formas tautomérica. Se ha encontrado esta correspondencia también para otros heterociclos relacionados.²⁹

La siguiente tabla muestra los Índices de Mayer. Estos índices son una aproximación al número de valencia de los átomos y sirven como indicadores del carácter de enlace sencillo o doble.

	K257	CE27	K125
Índice de Mayer			
N1	3.021	3.030	3.323
N2	3.432	3.450	3.367
C3	3.746	3.737	3.757
C4	4.110	4.044	4.136
N5	3.369	3.207	3.337
C6	3.846	3.920	3.907
N7	3.459	3.450	3.165
C8	3.926	3.927	3.907
C9	3.885	3.911	3.862
O10	2.318	2.228	2.294
H11	0.876	0.878	0.883
H12	0.876	0.877	0.869
<i>H13</i>	<i>0.789</i>	<i>0.763</i>	<i>0.799</i>
H14	0.778	0.776	0.775
<i>H15</i>	<i>0.785</i>	<i>0.791</i>	<i>0.792</i>

Tabla 6. Índices de Mayer. Los casos marcados con itálicas no se pueden comparar pues se trata de hidrógenos en diferentes posiciones.

Para los tautómeros cetónicos, sólo en el caso del enlace C-O se distingue claramente el carácter de doble enlace, ya que el oxígeno siempre presenta una valencia superior a dos y el único átomo vecino que tiene en las formas cetónicas es el carbono 4. Esto coincide con lo encontrado en cuanto a densidad electrónica total que se observa en la figura 5. En esta figura se observa un mapa de contornos. En estos mapas de contorno, cada línea de contorno representa un valor de densidad electrónica. Se puede ver cómo el enlace C(4)-O(10) tiene una gran densidad electrónica en las formas cetónicas, mientras que en otras zonas, C(8)-N(1)-N(2)-N(3) por ejemplo, la densidad electrónica parece estar distribuida entre varios átomos. Las formas K257, cE27 y K125 muestran mayor simetría en densidad electrónica total que las formas K15 y K25 del alopurinol neutro¹⁶. Esto indica una mayor distribución de densidad de carga electrónica a través del heterociclo para las formas monoprotonadas. En otros estudios⁹⁻¹⁴, se ha encontrado un comportamiento análogo para la hipoxantina catiónica y neutra.

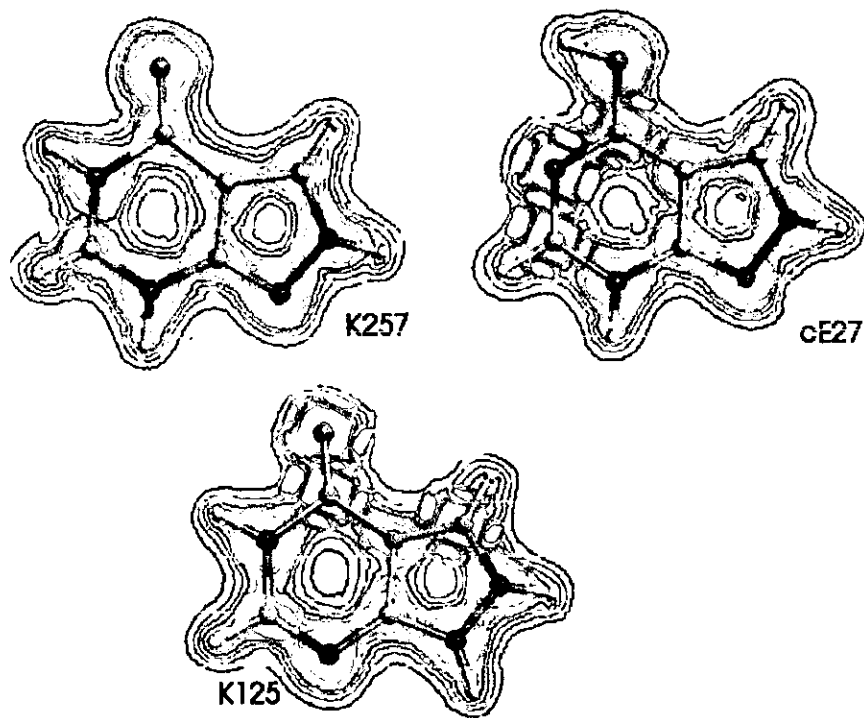


Figura 5. Contornos de densidad electrónica total para los tautómeros K257, cE27 y K125 ($0.05-0.45 \text{ e}/\text{Å}^3$, cambios cada $0.05 \text{ e}/\text{Å}^3$).

C. Momento dipolo eléctrico y potencial electrostático molecular.

El potencial electrostático permite observar los posibles sitios de interacción electrostática con un ácido de Lewis. En este sentido, es importante recordar que el alopurinol es un ligante que se puede coordinar con varios metales. El potencial electrostático del alopurinol monoprotonado es totalmente repulsivo y para los niveles más altos de potencial electrostático molecular, se encuentra el mismo isocontorno que en las respectivas formas neutras. Al observar los niveles menos repulsivos en los mapas de contorno se observa que el oxígeno y los nitrógenos desprotonados son los sitios menos desfavorecidos. Estos sitios son los que, dado el caso, podrían interactuar con un ácido de Lewis. La figura 6 representa los mapas de contornos de potencial electrostático y el momento dipolar para los mismos tautómeros. El momento dipolar se representa con una flecha que indica la magnitud y la dirección del momento dipolar. Las propiedades de momento dipolo eléctrico concuerdan con el potencial electrostático molecular.

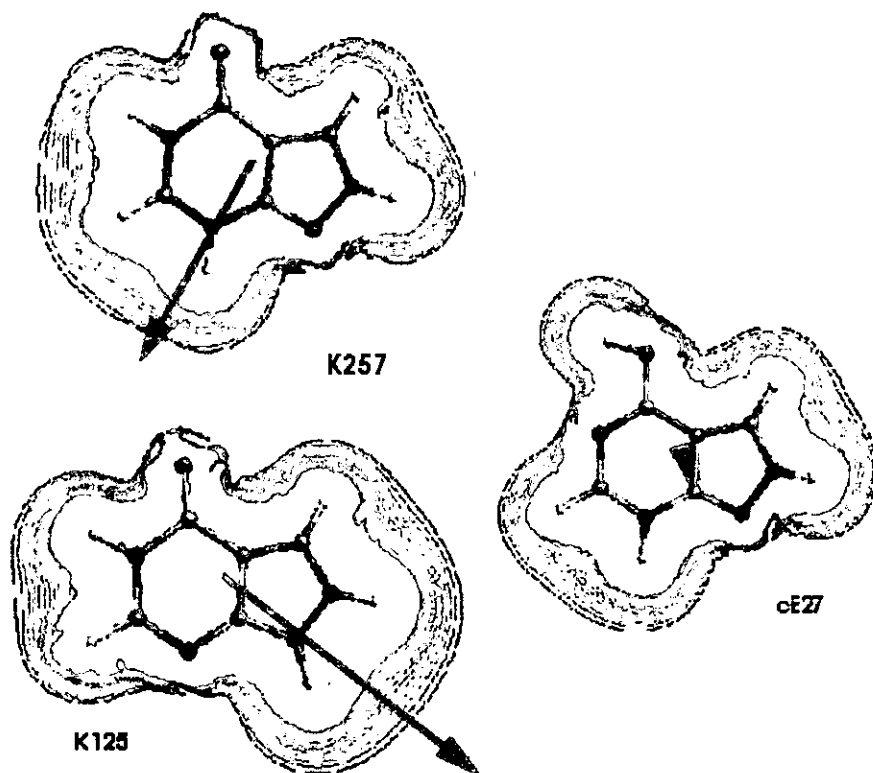


Figura 6. Contornos de potencial electrostático (+95 - +155 kcal/mol, cambios cada 5 kcal/mol) y momento dipolo (D) de los tres tautómeros termodinámicamente más estables.

En el caso, por ejemplo, de la forma tautomérica K257 se observa que los sitios O y N(1) son los menos desfavorecidos para interactuar con ácidos de Lewis. Esto concuerda con la participación del N(1) como sitio de coordinación metálica en un compuesto alopurinol¹⁺K257-Cu(II).²⁶

El alopurinol²⁺ no ha sido detectado experimentalmente hasta la fecha así que no se puede hablar de posibles sitios de protonación. El valor de pKa (1.348) para el equilibrio $\text{alopurinol}^{1+} \leftrightarrow \text{alopurinol}^0 + \text{H}^+$ es bajo comparado con el homólogo para el isómero hipoxantina, por lo que para estabilizarlo se tendría que usar una concentración de H^+ mayor a la que se ha utilizado experimentalmente.⁴

D. Propiedades de las funciones de onda HOMO y LUMO.

A continuación se presenta una tabla que resume las propiedades electrónicas de los tres tautómeros más estables. En esta tabla se presenta la energía del HOMO (orbital molecular ocupado más alto) y del LUMO (orbital molecular desocupado más bajo), el potencial de ionización (energía requerida para quitarle un electrón a la molécula) y la afinidad electrónica (energía requerida para que la molécula acepte un electrón).

Tautómero	μ (Debyes)	E HOMO (eV)	E LUMO (eV)	PI (eV)	AE(eV)
K257	4.3122	-11.20	-7.65	17.62	-4.94
CE27	0.7588	-11.20	-7.85	13.996	-5.19
K125	5.7718	-10.81	-7.56	13.75	-4.92

Tabla 7. Propiedades electrónicas de los tres tautómeros más estables.

Se observa que la forma K125 es la que tiene una mayor energía del HOMO. Esto hace que sea un pozo de energía menor y resulte más fácil sacar de ahí un electrón. Esto explica que tenga el potencial de ionización más bajo. En cuanto a la energía del LUMO, es la forma cE27 la que tiene menor energía; por lo tanto, se asocia una menor energía. Eso explica que sea el que libera más energía al adquirir un electrón. Es este tautómero el que tiene más energía negativa de afinidad electrónica.

Si se comparan los valores de energía de los orbitales frontera de la forma K257 con los de la forma más estable de alopurinol neutro¹⁶, estos últimos presentan valores negativos más altos. Esto indica que el alopurinol monoprotonado debe tener un mayor comportamiento de ácido de Lewis y menor como base de Lewis en comparación con el alopurinol neutro.

Para el isómero hipoxantina monoprotonado, se ha encontrado un comportamiento análogo.¹² Estas características concuerdan con el decremento en reactividad hacia ácidos transicionales de Lewis que se ha encontrado experimentalmente para ambos isómeros con la monoprotonación.

La simetría de los orbitales moleculares LUMO indica que se trata de orbitales π principalmente no enlazantes. En el caso de las formas cetónicas, estos orbitales son similares y totalmente no enlazantes. La forma K257 presenta la misma distribución en los orbitales HOMO y LUMO que la correspondiente forma más estable para el alopurinol neutro (K15)¹⁶.

Los orbitales HOMO también son orbitales π con zonas enlazantes y zonas no enlazantes. La figura 7 representa el orbital HOMO de los tres tautómeros y la figura 8, el orbital LUMO de los mismos.



Figura 7. Orbitales HOMO de los tres tautómeros más estables del alopurinol.

Para el isómero hipoxantina se ha encontrado la misma distribución molecular del orbital HOMO independientemente del estado de protonación y la forma tautomérica⁹⁻¹⁵. Para el alopurinol¹⁺ se observa que el oxígeno y los nitrógenos favorecidos como donadores o aceptores de electrones tipo II mantienen estas características sin importar el estado de protonación o la forma tautomérica.

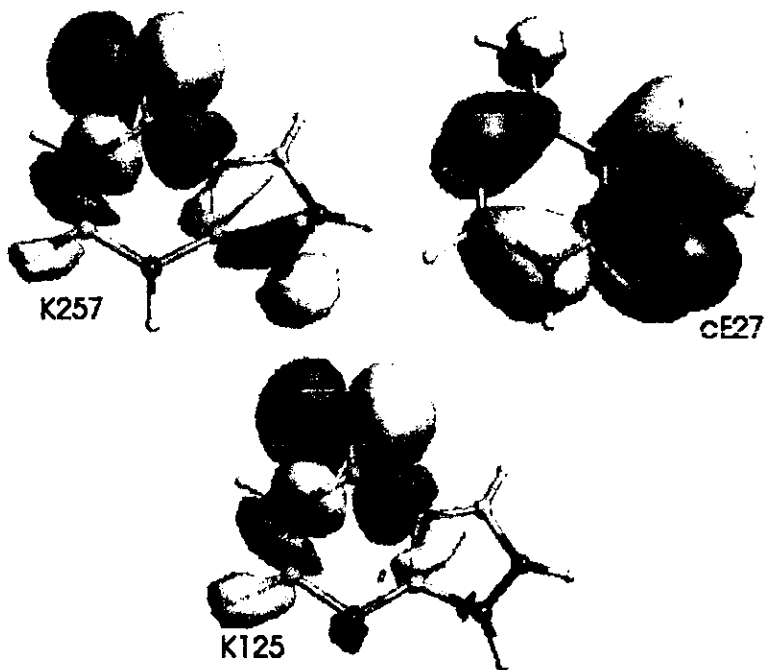


Figura 8. Orbital LUMO de los tres tautómeros más estables del alopurinol.

E. Primer potencial de ionización vertical y afinidad electrónica.

El primer potencial de ionización vertical se refiere a la diferencia de energía en el proceso $\text{alopurinol}^{1+} \rightarrow \text{alopurinol}^{2+}$. La afinidad electrónica se refiere a la diferencia de energía en el proceso $\text{alopurinol}^{1+} \rightarrow \text{alopurinol}^0$. El término vertical se refiere a que no se optimizó la geometría después de eliminar un electrón. Los valores negativos de afinidad electrónica se asocian a la estabilización de los tautómeros con su reducción.

Cuando se comparan los valores de potencial de ionización y afinidad electrónica de la forma K257 con los de la forma K15 del alopurinol neutro¹⁶, se encuentra que la forma monocatiónica tiene mayor potencial de ionización (17.62 eV contra 7.49 eV) y menor energía de afinidad electrónica (-4.94 eV contra 0.25 eV). Esto implica que la forma monocatiónica se oxida más difícilmente (menor comportamiento de base de Lewis) y se reduce más fácilmente (mayor carácter de ácido de Lewis) que la forma neutra. Esto concuerda con lo que se comentó sobre los orbitales moleculares. Para el isómero hipoxantina monoprotonado, se ha deducido un comportamiento análogo¹² a partir de sus valores de potencial de ionización (13.56 eV contra 8.73 eV) y afinidad electrónica (-4.53 eV contra 0.5 eV) para la forma monocatiónica K179 en comparación con la forma neutra K17.

F. Diferencias de energía libre de Gibbs en procesos de transferencia protónica heterocíclica.

Las siguientes tablas se refieren a las propiedades térmicas de estas estructuras. La tabla 8 presenta las energías libres a 298.15 y 500K. En esta tabla se presentan los datos también para los dos tautómeros más estables del alopurinol neutro. Estos datos se tomaron de la referencia 16. En la tabla 9 se presentan los ΔG y las constantes de equilibrio para algunos procesos de tautomerización y desprotonación a estas temperaturas. Estos datos se calcularon restando las energías libres correspondientes. Para calcular la constante de equilibrio, se usó la ecuación

$$K = e^{-\Delta G/RT}$$

Tautómero	G _{298.15}	G ₅₀₀
K257	-487.524825	-487.568741
CE27	-487.520713	-487.564321
K125	-487.517414	-487.561982
K15	-487.187920	-487.218680
K25	-487.182471	-487.213156

Tabla 8. Energías libres (hartree) de los tautómeros más estables del alopurinol neutro¹⁶ y monocatiónico.

	$\Delta G_{298.15}$	$K_{298.15}$	ΔG_{500}	K_{500}
K257→cE27	2.58032112	0.01263949	2.7735942	0.06071222
K257→K125	4.65047661	0.00037912	4.24134009	0.01378489
K257→K25	214.830559	9.019E-159	223.133143	1.3052E-98
K125→K15	206.76078	7.796E-153	215.425438	3.1397E-95
K125→K25	210.180082	2.379E-155	218.891808	9.468E-97
CE27→K25	212.250237	7.135E-157	220.359549	2.1497E-97

Tabla 9. ΔG y constantes de equilibrio para procesos diferentes de tautomerización y desprotonación a 298.15 y 500K.

En la tabla 9 se observa que la energía aumenta al pasar de las formas monocatiónicas a las formas neutras. Esto indica que en estado aislado, las formas monocatiónicas son termodinámicamente favorecidas sobre las neutras. Este efecto se ve ligeramente aumentado con la temperatura.

En cuanto a los equilibrios tautoméricos, se confirma que la forma K257 es preferida sobre las formas K125 y cE27. Si se compara la energía libre de Gibbs de las formas K257 y cE27, se puede suponer que ante la protonación de N(2) y N(7), la protonación de N(5) es preferida sobre la protonación del oxígeno exocíclico. Si se compara la energía libre de Gibbs de las formas K257 y K125, se puede suponer que ante la protonación de N(2) y N(5), la protonación de N(7) es preferida sobre la protonación de N(1).

Aparentemente, las formas cetónicas son más estables y N(5) es un sitio muy favorable para la protonación. Esto concuerda con lo encontrado para la hipoxantina^{11,12}. En ese caso, también se encontró que las formas cetónicas eran más estables y el nitrógeno más cercano al carbonilo era el más favorecido para la protonación.

Es importante señalar que no es posible concluir sobre la estabilidad de estas especies en medios acuosos. Mientras que la forma monocatiónica se vio favorecida en estado aislado, en medios acuosos sólo puede existir en concentraciones muy altas de H⁺ (pH muy bajo).

Es también importante señalar que se habla de basicidad tipo σ (hacia H⁺) y no se puede generalizar a la reactividad química del heterociclo coordinado a un centro metálico. No se ha encontrado relación entre las estabilidades termodinámicas para estructuras donde el átomo donador de electrones sea el mismo correspondientes al alopurinol-H⁺^{3-5,7,8,26} y al alopurinol-Mⁿ⁺^{4,8,26,27,30-36}.

G. Equilibrio tautomérico.

La tabla 10 presenta las fracciones molares de cada uno de los tautómeros a 298.15 y 500K. Estos valores se calcularon a partir del siguiente sistema de ecuaciones:

$$[K257] + [cE27] + [K125] = 1$$

$$K_{eq} = [\text{Tautómero } i] / [K257]$$

Tautómero	x_i 298.15K	x_i 500K
K257	0.98715	0.93067
cE27	0.01248	0.05650
K125	0.00037	0.01283

Tabla 10. Fracciones molares de los tautómeros más estables a 298.15 y 500K.

Se puede ver que las constantes de los equilibrios de tautomerización son bajas. Esto comprueba que es el tautómero K257 el más estable y los tautómeros cE27 y K125 sólo se pueden encontrar en un mínimo porcentaje (0.012% y 0.04% en el equilibrio a 298.15K).

H. Espectroscopia vibracional IR.

Finalmente, se analizó el espectro IR teórico de estos tautómeros. Las tablas 11, 12 y 13 presentan los datos encontrados. Para cada tautómero se encontró la frecuencia y la intensidad de cada banda. La intensidad se multiplicó por la fracción mol encontrada a partir de la constante de equilibrio. Finalmente, cada intensidad se dividió entre el valor de intensidad más alto encontrado para establecer la intensidad relativa. La representación gráfica de todo esto es el espectro que se observa en la figura 9.

Frecuencia (cm^{-1})	Intensidad (kM)	Intensidad (kM/mol)	Frecuencia corregida(cm^{-1})	Intensidad relativa
135.496	8.6385	8.52605173	136.227678	0.01871514
185.6554	3.3055	3.26247196	186.657939	0.0071613
254.1816	34.6112	34.1606624	255.554181	0.07498449
303.3367	16.3826	16.169346	304.974718	0.03549259
471.4961	9.6287	9.50336219	474.042179	0.02086039
478.8534	13.7063	13.5278836	481.439208	0.02969443
499.1368	1.5696	1.54916835	501.832139	0.00340051
568.8299	3.681	3.63308403	571.901581	0.00797482
584.0312	7.4565	7.35943795	587.184968	0.01615436
617.231	33.6881	33.2495784	620.564047	0.07298462
643.7909	10.7422	10.6023676	647.267371	0.02327277

653.8105	3.6371	3.58975548	657.341077	0.00787971
665.2426	99.512	98.2166418	668.83491	0.21559082
716.0765	26.9248	26.574317	719.943313	0.05833206
726.0789	131.1309	129.423955	729.999726	0.28409255
809.235	6.1342	6.05435047	813.604869	0.01328963
864.1499	36.9887	36.5072142	868.816309	0.0801353
912.3789	0.0408	0.0402689	917.305746	8.8392E-05
924.2245	2.3835	2.35247373	929.215312	0.00516381
956.9051	46.1746	45.5735404	962.072388	0.10003638
1059.1032	18.2674	18.0296113	1064.82236	0.03957597
1123.3307	15.2863	15.0873166	1129.39669	0.03311747
1147.2941	44.6608	44.0794456	1153.48949	0.09675676
1209.3482	8.9184	8.80230824	1215.87868	0.01932154
1248.7501	20.0752	19.813879	1255.49335	0.04349253
1309.9137	6.8142	6.72549884	1316.98723	0.01476283
1366.4945	13.3391	13.1654635	1373.87357	0.0288989
1438.8823	20.3611	20.0960574	1446.65226	0.04411193
1451.1475	35.19	34.7319281	1458.9837	0.07623845
1463.5168	0.2036	0.20094972	1471.41979	0.0004411
1518.1274	0.9303	0.91819019	1526.32529	0.00201548
1565.2392	55.1904	54.4719807	1573.69149	0.11956893
1643.8554	167.5146	165.334045	1652.73222	0.36291713

1802.9282	461.5781	455.569689	1812.66401	1
3170.6595	16.0527	15.8437403	3187.78106	0.03477786
3207.8814	18.9798	18.7327379	3225.20396	0.04111937
3452.5026	212.0019	209.242249	3471.14611	0.459298
3472.5495	165.2717	163.120341	3491.30127	0.35805793
3509.9111	234.3638	231.313062	3528.86462	0.50774463

Tabla 11. Datos de espectro IR para el tautómero K257.

Frecuencia (cm^{-1})	Intensidad (kM)	Intensidad (kM/mol)	Frecuencia corregida(cm^{-1})	Intensidad relativa
146.4693	0.2219	0.00280354	147.260234	6.1539E-06
193.1353	4.3331	0.05474554	194.178231	0.00012017
288.971	35.8679	0.45316463	290.531443	0.00099472
292.7484	9.6439	0.12184361	294.329241	0.00026745
497.7843	3.2823	0.04146946	500.472335	9.1028E-05
507.9242	0.6349	0.0080215	510.666991	1.7608E-05
509.5503	0.9232	0.01166396	512.301872	2.5603E-05
586.3727	5.7602	0.07277591	589.539113	0.00015975
589.8315	27.8749	0.35217894	593.01659	0.00077305
628.2841	22.3291	0.28211182	631.676834	0.00061925
663.3694	60.2928	0.76175535	666.951595	0.00167209
683.0213	29.6981	0.37521373	686.709615	0.00082361
688.0961	182.3511	2.30387253	691.811819	0.00505712

699.6278	1.0528	0.01330136	703.40579	2.9197E-05
750.2098	21.1683	0.26744596	754.260933	0.00058706
801.5918	2.7379	0.03459436	805.920396	7.593E-05
877.1579	7.6467	0.09661045	881.894553	0.00021207
922.1078	5.3552	0.06765903	927.087182	0.00014852
923.0834	5.2628	0.06649162	928.06805	0.00014595
1046.2788	22.2421	0.28101264	1051.92871	0.00061684
1060.7793	90.7207	1.14618957	1066.50751	0.00251595
1111.1616	10.6627	0.1347154	1117.16187	0.00029571
1168.3584	29.814	0.37667804	1174.66754	0.00082683
1212.7102	75.1164	0.94904067	1219.25884	0.0020832
1273.8002	73.7334	0.93156748	1280.67872	0.00204484
1333.5816	6.802	0.08593829	1340.78294	0.00018864
1372.5735	32.5872	0.41171539	1379.9854	0.00090374
1408.6973	87.9397	1.11105367	1416.30427	0.00243882
1444.649	15.7854	0.19943696	1452.4501	0.00043777
1462.5883	26.7814	0.33836336	1470.48628	0.00074273
1476.8798	230.0185	2.9061152	1484.85495	0.00637908
1507.9521	0.3688	0.00465952	1516.09504	1.0228E-05
1586.011	228.1281	2.88223138	1594.57546	0.00632665
1634.5597	276.3288	3.4912119	1643.38632	0.0076634
3155.8522	5.8128	0.07344047	3172.8938	0.00016121

3209.6855	19.8056	0.25022924	3227.0178	0.00054927
3453.6321	171.6348	2.16847993	3472.28171	0.00475993
3497.8861	262.9837	3.32260634	3516.77468	0.0072933
3527.7274	179.0517	2.26218703	3546.77713	0.00496562

Tabla 12. Datos de espectro IR para el tautómero cE27.

Frecuencia (cm^{-1})	Intensidad (kM)	Intensidad (kM/mol)	Frecuencia corregida(cm^{-1})	Intensidad relativa
134.9717	18.444	0.00706107	135.700547	1.5499E-05
160.9519	5.7865	0.00221529	161.82104	4.8627E-06
196.7293	9.1219	0.00349221	197.791638	7.6656E-06
293.1731	4.2393	0.00162297	294.756235	3.5625E-06
295.5417	5.8185	0.00222755	297.137625	4.8896E-06
450.1035	172.3654	0.06598811	452.534059	0.00014485
489.821	2.6552	0.00101651	492.466033	2.2313E-06
493.0041	59.8963	0.02293061	495.666322	5.0334E-05
509.5562	2.6336	0.00100824	512.307803	2.2131E-06
579.1612	10.3605	0.0039664	582.28867	8.7065E-06
586.3351	0.223	8.5373E-05	589.50131	1.874E-07
645.478	6.407	0.00245285	648.963581	5.3841E-06
682.1433	9.3241	0.00356962	685.826874	7.8355E-06
721.92	88.7513	0.03397741	725.818368	7.4582E-05
752.7345	18.2606	0.00699086	756.799266	1.5345E-05

841.8472	14.8206	0.0056739	846.393175	1.2455E-05
859.2827	0.8081	0.00030937	863.922827	6.7909E-07
915.326	8.1234	0.00310995	920.26876	6.8265E-06
937.1989	3.2585	0.00124748	942.259774	2.7383E-06
1020.4274	26.2793	0.01006073	1025.93771	2.2084E-05
1068.8101	49.4598	0.01893511	1074.58167	4.1564E-05
1111.5351	0.6075	0.00023257	1117.53739	5.1051E-07
1147.481	80.3948	0.03077822	1153.6774	6.756E-05
1201.9175	14.3368	0.00548868	1208.40785	1.2048E-05
1268.6489	14.6841	0.00562164	1275.4996	1.234E-05
1313.602	2.5461	0.00097475	1320.69545	2.1396E-06
1359.9627	30.1627	0.01154744	1367.3065	2.5347E-05
1401.509	8.4822	0.00324731	1409.07715	7.128E-06
1436.5564	50.5235	0.01934234	1444.3138	4.2457E-05
1487.0863	22.5533	0.00863427	1495.11657	1.8953E-05
1520.9554	37.3932	0.01431556	1529.16856	3.1423E-05
1564.1854	67.0497	0.0256692	1572.632	5.6345E-05
1589.7786	422.4611	0.16173436	1598.3634	0.00035502
1772.7814	451.5701	0.17287841	1782.35442	0.00037948
3141.3509	0.6537	0.00025026	3158.31419	5.4934E-07
3202.7059	25.8758	0.00990625	3220.00051	2.1745E-05
3449.7673	146.0061	0.05589675	3468.39604	0.0001227

3496.5904	155.2788	0.0594467	3515.47199	0.00013049
3512.7026	406.7935	0.1557362	3531.67119	0.00034185

Tabla 13. Datos de espectro IR para el tautómero K125.

Finalmente, la tabla 14 resume la interpretación del espectro IR para el tautómero K257 banda por banda.

Frecuencia (cm^{-1})	Intensidad (kM/mol)	Asignación
136.227678*	0.01871514	Vib. de anillos, vib. C=O
186.657939*	0.0071613	Vib. de anillos
255.554181*	0.07498449	Vib. de anillos, vib. C=O
304.974718	0.03549259	Vib. de anillos, vib. C=O
474.042179	0.02086039	Vib. del anillo pirimidínico
481.439208*	0.02969443	Vib. <u>C</u> (6)-H, vib. de anillos, vib. <u>N</u> (5)-H/ vib. <u>N</u> (7)-H, vib. C=O
501.832139	0.00340051	Vib. de anillos, vib. C=O
571.901581	0.00797482	Vib. de anillos, vib. C=O
587.184968*	0.01615436	Vib. <u>N</u> (2)-H, vib. de anillos, vib. N-H, vib. C-H, vib. C=O
620.564047*	0.07298462	Vib. de anillos, vib. N-H, vib. C=O

ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

647.267371	0.02327277	Vib. de anillos, vib. C=O
657.341077*	0.00787971	Vib. <u>N</u> (7)-H, vib. de anillos, vib. <u>N</u> (2)-H, vib. C=O
668.83491*	0.21559082	Vib. <u>N</u> (2)-H, vib. de anillos, vib. <u>C</u> (3)-H
719.943313*	0.05833206	Vib. <u>N</u> (5)-H, vib. de anillos, vib. <u>N</u> (7)-H
729.999726*	0.28409255	Vib. <u>N</u> (5)-H, vib. de anillos, vib. <u>C</u> (3)-H, vib. C=O
813.604869*	0.01328963	Vib. <u>C</u> (3)-H, vib. de anillos, vib. <u>N</u> (2)-H/vib. C=O
868.816309	0.0801353	Vib. de anillos, vib. C=O
917.305746*	8.8392E-05	Vib. <u>C</u> (6)-H, vib. de anillos
929.215312	0.00516381	Vib. <u>C</u> (3)-H, vib. de anillos
962.072388	0.10003638	Vib. de anillos, vib. C-H/vib. <u>N</u> (2)-H, vib. C=O
1064.82236	0.03957597	Vib. <u>C</u> (3)-H, vib. de anillos, vib. C=O
1129.39669	0.03311747	Vib. de anillos, vib. N-H, vib. C=O
1153.48949	0.09675676	Vib. de anillos, vib. <u>N</u> (2)-H/vib. <u>N</u> (5)-H, vib. C=O
1215.87868	0.01932154	Vib. de anillos, vib. C-H, vib. <u>N</u> (5)-H/vib. <u>N</u> (7)-H, vib. C=O
1255.49335	0.04349253	Vib. <u>C</u> (6)-H, vib. de anillos, vib. <u>N</u> (5)-H/vib. <u>N</u> (7)-H
1316.98723	0.01476283	Vib. <u>C</u> (3)-H, vib. de anillos, vib. <u>N</u> (2)-H, vib. C=O
1373.87357	0.0288989	Vib. <u>N</u> (5)-H/vib. <u>C</u> (6)-H, vib. de anillos, vib. C-H/vib. N-H / v C=O
1446.65226	0.04411193	Vib. <u>C</u> (3)-H/vib. <u>N</u> (5)-H, vib. de anillos, vib. <u>N</u> (2)-H, vib. C=O
1458.9837	0.07623845	Vib. <u>N</u> (7)-H, vib. de anillos, vib. C-H/vib. <u>N</u> (5)-H / v

		C=O
1471.41979	0.0004411	Vib. <u>N(7)</u> -H, vib. de anillos, vib. C-H/vib. N-H/vib. C=O
1526.32529	0.00201548	Vib. <u>N(7)</u> -H, vib. de anillos, vib. C-H/vib. N-H/ v C=O
1573.69149	0.11956893	Vib. <u>N(7)</u> -H/vib. <u>C(6)</u> -H, vib. de anillos, vib. C-H/vib. N-H/ v C=O
1652.73222	0.36291713	Vib. <u>C(6)</u> -H, vib. de anillos, vib. C-H/vib. N-H/vib. C=O
1812.66401	1	v C=O, vib. de anillos, δ <u>N(5)</u> -H
3187.78106	0.03477786	v <u>C(6)</u> -H, v <u>N(5)</u> -H/v <u>N(7)</u> -H
3225.20396	0.04111937	v <u>C(3)</u> -H, v <u>N(2)</u> -H
3471.14611	0.459298	v <u>N(5)</u> -H/v <u>N(7)</u> -H, v <u>C(6)</u> -H/v <u>N(2)</u> -H
3491.30127	0.35805793	v <u>N(5)</u> -H/v <u>N(7)</u> -H, v <u>C(6)</u> -H/v <u>N(2)</u> -H
3528.86462	0.50774463	v <u>N(2)</u> -H, v <u>C(3)</u> -H, v N-H

Tabla 14. Interpretación del espectro IR del tautómero K257.

*Vibración fuera del plano

La asignación de bandas del espectro IR para los otros tautómeros no se realizó pues como se observó en la figura 9, su contribución es mínima. Este espectro se puede comparar con el del alopurinol neutro¹⁶. La banda de mayor intensidad, atribuida al modo vibracional v C=O, corresponde a 1747 cm⁻¹ para la forma K15 y a 1812.49 cm⁻¹ para K257. Este aumento en frecuencia también se ha encontrado para la hipoxantina.^{9,12}

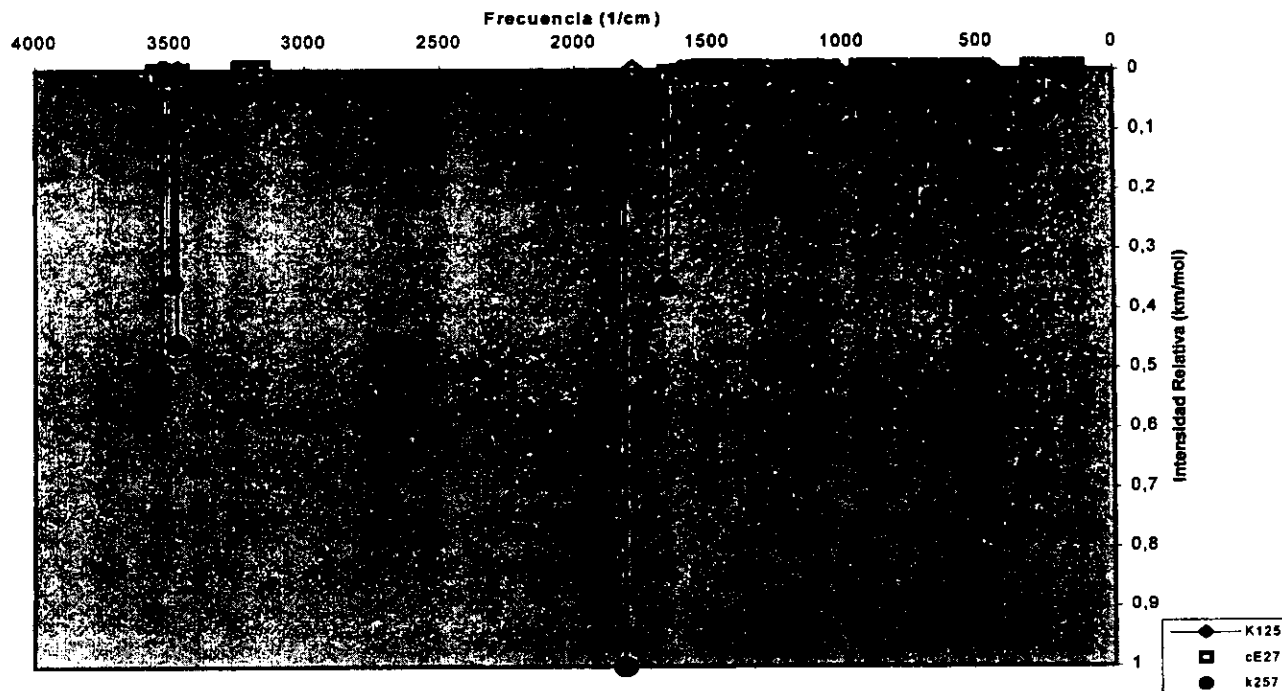


Figura 9. Espectro IR del alopurinol tomando en cuenta la contribución de los tres tautómeros termodinámicamente más estables.

Conclusiones

Se encontró que la estructura más estable fue la forma cetónica K257. Las formas cE27 y K125 fueron las siguientes en orden de estabilidad. El átomo N(7) en el anillo pirimidínico es el sitio principal en la disociación protónica del K257.

Las tres estructuras resultaron ser prácticamente planas (sólo la forma K125 presentó una ligera desviación de la planaridad). Sus longitudes de enlace, índices de Mayer y densidad electrónica total confirmaron el carácter cetónico de las formas K257 y K125 y dejaron ver una dispersión de carga a través del heterociclo en lugar de dobles enlaces localizados para los tres tautómeros.

Los contornos de potencial electrostático presentaron un potencial totalmente repulsivo, pero dejaron ver los sitios de posible interacción con ácidos de Lewis. Estos sitios fueron, principalmente, el oxígeno y los nitrógenos desprotonados.

Los orbitales HOMO y LUMO presentaron simetría Π con zonas enlazantes y zonas no enlazantes. Su comparación con los orbitales frontera del alopurinol neutro indicó un comportamiento tipo ácido de Lewis. Los valores de potencial de ionización y afinidad electrónica confirmaron esta característica.

Los valores de energía libre de Gibbs presentaron a las formas monocatónicas como las favorecidas termodinámicamente sobre las formas

neutras en estado aislado. También confirmaron a la forma tautomérica K257 como la más estable y sirvieron para calcular las constantes de equilibrio. Esto sirvió para sugerir los sitios de protonación más probables para el proceso $\text{alopurinol}^0 + \text{H}^+ \rightarrow \text{alopurinol}^{1+}$. También se pudo calcular la población tautomérica teórica y confirmar que la forma K257 predomina y las formas cE27 y K125 sólo se encuentran presentes en pequeños porcentajes.

El análisis del espectro IR permitió observar un desplazamiento de la banda de mayor intensidad respecto al espectro IR del alopurinol neutro. También se obtuvo el análisis banda por banda de los modos de vibración de dicho espectro.

Este estudio se integra a los que nuestro grupo de trabajo ha realizado con la hipoxantina y con otros estados de protonación del alopurinol. Con todos estos estudios se pretende conocer más de las propiedades teóricas de estas sustancias en estado aislado. A futuro se podrían realizar estudios teóricos con disolventes para estas mismas sustancias. El conocimiento de estas sustancias podría permitir una mejor predicción de su comportamiento químico y de sus similitudes y diferencias como isómeros.

Bibliografía

- ¹ Stryer, L., *Biochemistry*, 4^a ed. (Reverté, Barcelona, 1995).
- ² Hansch, C., *Journal of Chemical Education* **51**, 360 (1974).
- ³ Lynch, B.M., Robins, R.K., Cheng, C.C., *Journal of the Chemical Society*, 2973(1958).
- ⁴ Linder, P.W., Stanford, M.J., Williams, D.R., *Journal of Nuclear Inorganic Chemistry* **38**, 1847 (1976).
- ⁵ Bergmann, F., Frank, A., Neiman, Z., *Journal of Chemical Society Perkin I*, 2795 (1979).
- ⁶ Chenon, M.T., Pugmire, R.J., Grant, D.M., Panzica, R.P., Townsend, L.B., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **10**, 431(1973).
- ⁷ Shukla, M.K., Mishra, P.C., *Spectrochim. Acta Part A* **52**, 1547 (1996).
- ⁸ Sheldrick, W.S., Bell, P., *Inorganic Chimica Acta* **137**, 181 (1987).
- ⁹ Costas, M.E., Acevedo-Chávez, R., *Journal of Physical Chemistry A* **101**, 8309 (1997).
- ¹⁰ Costas, M.E., Ramos, E., Acevedo-Chávez, R. En Cisneros, G., Cogordan, J.A., Castro, M., Wang, C. (editores), *Computational Chemistry and Chemical Engineering. Proceedings of the Third UNAM-CRAY Supercomputing Conference* (World Scientific, Singapore, 1997).
- ¹¹ Costas, M. E., Acevedo-Chávez, R., *Journal of Molecular Structure (THEOCHEM)* **468**, 39 (1999).

- ¹² Costas, M. E., Acevedo-Chávez, R., *Journal of Molecular Structure (THEOCHEM)* **489**, 73 (1999).
- ¹³ Acevedo-Chávez, R., Costas, M. E., *Purine Derivative Hypoxanthine Physicochemical Behavior. The Density Functional Point of View. Recent Research Developments in Physical Chemistry*, 1999.
- ¹⁴ Costas, M. E., Acevedo-Chávez, R., Density Functional Study of the Tricationic Hypoxanthine Isomeric Forms, enviado a *J. Molecular Structure*.
- ¹⁵ Costas, M. E., Acevedo-Chávez, R., Density Functional Study of the Anionic Hypoxanthine Tautomeric Forms, *J. Molecular Structure* en prensa.
- ¹⁶ Costas, M.E., Acevedo-Chávez, R., *Journal of Computational Chemistry* **20**, 200 (1999).
- ¹⁷ Costas, M. E., Acevedo-Chávez, R., Density Functional Study of the Anionic Allopurinol Tautomeric Forms, enviado a *J. Molecular Structure*.
- ¹⁸ Villegas-Ortega, R., Costas, M. E., Acevedo-Chávez, R., Density Functional Study of the Monocationic Allopurinol Tautomers, aceptado en *J. Molecular Structure*.
- ¹⁹ Levine, I. , *Fisicoquímica*, 4ª ed. (McGraw Hill, España, 1996).
- ²⁰ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Wong, M. W.; Foresman, J. B.; Robb, M. A.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Gomperts, R.; Andres, J. L.; Raghavachari, F.; Binkley, J. S.; Gonzalez, C.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Defrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. P.; Pople, J. A. *Gaussian 92/DFT*, Revision F.3; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 1993.
- ²¹ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Keith, T.; Petersson, G. A.; Montgomery, J. A.;

Raghavachari, F.; Al-Laham, M. A.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Peng, C. Y.; Ayala, P. Y.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Replogle, E. S.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Binkley, J. S.; Defrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. P.; Head-Gordon, M.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 94*, Revision D.4; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 1995.

²² UNICHEM 3.0, Cray Research, Inc., 1995.

²³ DGAUSS 3.0.1/UC-3.0, Cray Research, Inc., 1991.

²⁴ Sheina, G. G., Stepanian, S. G., Rádchenko, E. D., Blagoi, Y. P., *Journal of Molecular Structure (Theochem)* **158**, 275 (1987).

²⁵ Xmol, Version 1.3.1, Minnesota Supercomputer Center, 1993.

²⁶ Sheldrick, W.S., Bell, P., *z. Naturforsch* **42b**, 195 (1987).

²⁷ Acevedo-Chávez, R., Costas, M. E., Escudero, R., *Inorg. Chem.* **35**, 7430 (1996).

²⁸ Prusiner, P., Sundaralingam, M., *Acta Cryst.* **B28**, 2148 (1972).

²⁹ Taylor, R., Kennard, O., *J. Mol. Struct.* **78**, 1 (1982).

³⁰ Sheldrick, W.S., Günther, B., *Inorg. Chim. Acta* **151**, 237 (1988).

³¹ Hänggi, G., Schmalle, H., Dubler, E., *Inorg. Chem.* **27**, 3131 (1988).

³² Hänggi, G., Schmalle, H., Dubler, E., *Acta Cryst.* **C44**, 1560 (1988).

³³ Acevedo-Chávez, R., Behrens, N. B., *Transition Met. Chem.* **15**, 434 (1990).

³⁴ Hänggi, G., Schmalle, H., Dubler, E., *Acta Cryst.* **C47**, 1609 (1991).

³⁵ Sheldrick, W.S., Heeb, G., *Inorg. Chim. Acta* **190**, 241 (1991).

³⁶ Hänggi, G., Schmalle, H., Dubler, E., *J. Chem. Soc. Dalton Trans*, 941 (1993).

- ³⁷ Mikulski, C.M., Holman, M.E., Tener, G., Dobson, T., Eang, S., Welsh, W., Nujoma, Y., Karayannis, N.M., *Transition Met. Chem.* **18**, 262 (1993).
- ³⁸ Acevedo-Chávez, R., Costas, M. E., Escudero-Derat, R., *J. Solid State Chem.* **113**, 21 (1994).
- ³⁹ Dubler, E., Hänggi, G., *Termochim. Acta* **234**, 201 (1994).