

00571



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ESTUDIO TEORICO DE LOS TAUTOMEROS  
DE ALOPURINOL NEUTRO

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE  
MAESTRA EN CIENCIAS QUIMICAS  
(FISICOQUIMICA)

P R E S E N T A :  
ANGELICA ESTRELLA RAMOS PEÑA

ASESORA: DRA. MA. EUGENIA COSTAS BASIN



MEXICO, D.F.,

280401

2000



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.

A Elena y a Antonio, por el enorme placer de besar sus mejillitas.

A la memoria de mi papá, con todo mi amor.

A Ofi, con la tristeza de no haber podido decirle cuánto lo quise.

A Miguel, por querer compartir su vida conmigo y todo lo que eso implica.

A la memoria de Donald, y si de alguna manera es posible, que este trabajo valga por el que él no pudo terminar.

## AGRADECIMIENTOS

A la Doctora María Eugenia Costas Basin deseo agradecerle infinitamente todo su apoyo, su paciencia y solidaridad.

A los miembros del jurado: Dr. Juvencio Robles García, M. En C. José Manuel Méndez Estivalet y M. En C. Sigfrido Escalante Tovar por leer y corregir este trabajo.

A Jesús Hernández Trujillo y a Rodolfo Gómez Balderas por toda su ayuda intelectual y por su indispensable apoyo moral, por ser unos excelentes amigos.

Al Doctor Germund Hojer Franzen, porque siempre estuvo al pendiente de los avances de este trabajo y por estar siempre dispuesto a ayudarme.

A mi mamá, porque su enorme ayuda y su presencia son indispensables en mi vida.

A Sagrario, por quererme mucho y por creer en mí.

A mis amigos: Xochitl, Paty, Kira, Yuri, Susana, Paola, Lilia, Dea, Liz, Julio César, Antonio, Ernesto, Francisco, Rubén, Lalo, Hugo, Luis Miguel, José Luis, Oracio. Gracias por estar ahí siempre.

A Ada y a Rosa María, porque una parte de mi vida está pegada a las suyas y por todo lo que les tocó divertirse y sufrir conmigo.

A mi tía Ocha, por su enorme apoyo y cariño.

A mi abuela, por consentirme y apapacharme siempre que me hace falta.

A mi tío Tico y a mi tía Hortensia, por su confianza y su cariño.

A Miguel, porque gracias a él tengo el enorme placer de ser mamá.

Para la realización de este trabajo se contó con el apoyo de una beca de estudios de maestría otorgada por CONACYT, y con el apoyo financiero de una beca eventual de CONACYT dentro del proyecto 3170-E.

Los cálculos se realizaron en las computadoras Origin-SGI 200 y CRAY-YMP4/464 de la DGSCA-UNAM, R4400-SGI de la Facultad de Química de la UNAM y Power Challenge de la UAM-I

De manera muy especial deseo agradecer todas las aportaciones del Doctor Rodolfo Acevedo Chávez, investigador de la Universidad Autónoma de Puebla, con relación al desarrollo de las ideas básicas del proyecto, al análisis de los resultados obtenidos, por todo el material bibliográfico que me facilitó, por su apoyo y por su minuciosa crítica para poder alcanzar la seriedad que el trabajo requería.

Jurado

Presidente: **Dr. Germund Höjer Franzen**  
Facultad de Química, UNAM

Primer Vocal: **Dr. Juvencio Robles García**  
Facultad de Química, Universidad de Guanajuato

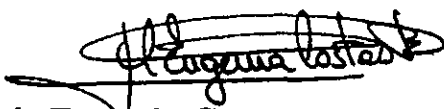
Secretario: **Dr. Rodolfo Acevedo Chávez**  
Centro de Química, Instituto de Ciencias  
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Primer Suplente: **M. En C. Sigfrido Escalante Tovar**  
Facultad de Química, UNAM

Segundo Suplente: **M. En C. José Manuel Méndez Estivalet**  
Facultad de Química, UNAM

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

  
**Q. Angélica Estrella Ramos Peña**  
Sustentante

  
**Dra. María Eugenia Costas Basin**  
Asesora

## RESUMEN

En este estudio se explora el tautomerismo cetónico-enólico del alopurinol neutro, con la idea de conocer más acerca de las propiedades de este heterociclo, y como parte de un programa de investigación teórico acerca del estudio de derivados de purinas e isómeros y las interacciones de éstos con ácidos de Lewis. Se presenta un estudio exhaustivo y sistemático, a partir de cálculos realizados dentro de la *Teoría de los Funcionales de la Densidad*, de las energías moleculares de todos los tautómeros posibles de alopurinol neutro y de algunas propiedades de las seis especies más estables. Se hicieron cálculos para las diferentes formas tautoméricas de los heterociclos neutros en estado gaseoso mediante el programa *Gaussian 94*. Los cálculos se hicieron de manera autoconsistente. El conjunto de orbitales base es DZVP. Las correcciones de intercambio y correlación se hicieron con el funcional de Becke-Perdew (BP86) incluido autoconsistentemente.

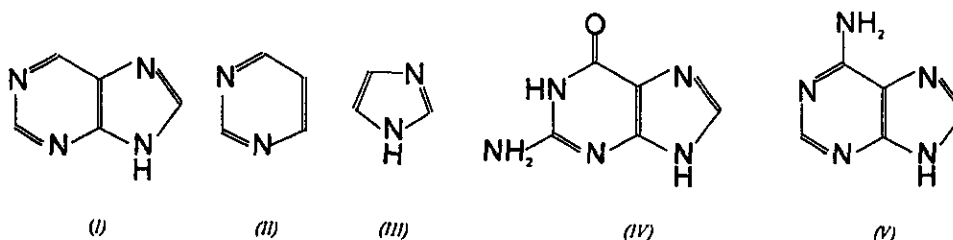
Todo el estudio fue hecho verificando que las estructuras correspondiesen a un mínimo por un análisis de frecuencias de vibración. Se discute la estabilidad energética de todas las especies, los parámetros estructurales y de enlace, así como la densidad electrónica total, el momento dipolar eléctrico, el potencial electrostático molecular, las propiedades energéticas y de simetría de las funciones de onda asociadas a los orbitales moleculares frontera, la energía de los procesos Redox asociados potencialmente, las constantes de equilibrio tautomérico en función de la temperatura y el espectro vibracional IR teórico en fase gas a 500K de los tres tautómeros energéticamente más estables. Se comparan las propiedades teóricas de alopurinol con las equivalentes para los tautómeros más estables del isómero hipoxantina neutra, calculados con la misma metodología. Se presentan además, algunas sugerencias de las posibles líneas de investigación que pueden seguirse para comprender la reactividad química de esta especie y su relación con el fenómeno del tautomerismo.

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>2</b>
<b>2. ANTECEDENTES</b> .....	<b>7</b>
<b>3. METODOLOGÍA</b> .....	<b>13</b>
3.1 TEORÍA DE FUNCIONALES DE LA DENSIDAD.....	14
3.2 BASE DZVP <sup>50</sup> .....	18
3.3 CONDICIONES DE CÁLCULO.....	20
<b>4. ANÁLISIS DE RESULTADOS</b> .....	<b>23</b>
4.1 ESTABILIDAD ENERGÉTICA .....	23
4.2 PARÁMETROS ESTRUCTURALES .....	27
4.3 DENSIDAD ELECTRÓNICA .....	33
4.4 POTENCIAL ELECTROSTÁTICO MOLECULAR Y MOMENTO DIPOLAR ELÉCTRICO .....	40
4.5 ENERGÍAS Y PROPIEDADES DE LAS FUNCIONES DE ONDA ASOCIADAS A LOS ORBITALES MOLECULARES FRONTERA.....	50
4.6 PROPIEDADES DE SIMETRÍA DE LAS FUNCIONES DE ONDA ASOCIADAS A LOS ORBITALES HOMO Y LUMO .....	53
4.7 PRIMEROS POTENCIALES DE IONIZACIÓN Y AFINIDADES ELECTRÓNICAS VERTICALES .....	55
4.8 CONSTANTES DE EQUILIBRIO TAUTOMÉRICO .....	57
4.9 ESPECTROS TEÓRICOS VIBRACIONALES IR .....	59
<b>5. CONCLUSIONES</b> .....	<b>62</b>
<b>6. APÉNDICE A</b> .....	<b>65</b>
6.1 ESPECTROS TEÓRICOS VIBRACIONALES IR .....	65
<i>Tabla A.1(a) Frecuencias corregidas e intensidades para cada absorción de la especie [K15]</i> .....	65
<i>Tabla A.1(b) Frecuencias corregidas e intensidades para cada absorción de la especie [K25]</i> .....	66
<i>Tabla A.1(c) Frecuencias corregidas e intensidades para cada absorción de la especie [cE1]</i> .....	67
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>68</b>



## 1. Introducción

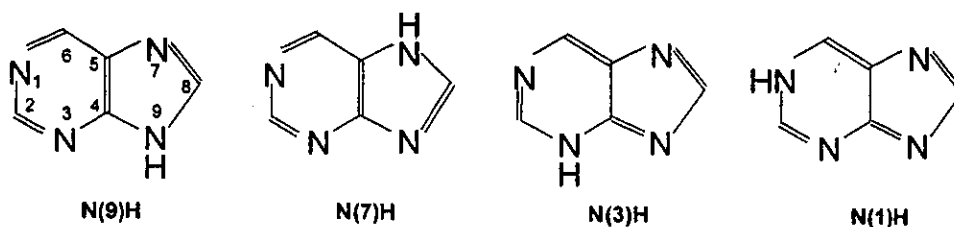
El sistema de anillos de la purina(I), resultado de la fusión de la pirimidina(II) y el imidazol(III), es muy importante desde el punto de vista biológico, ya que algunos derivados, especialmente la guanina(IV) y la adenina(V), forman parte del ARN y del ADN.



**Fig. 1.1** Estructuras de las especies purina(I), pirimidina(II), imidazol(III), guanina(IV) y adenina (V).

Las bases purínicas y sus derivados, al poseer heteroátomos que pueden exhibir deslocalización de densidad electrónica y que tienen la capacidad de formar enlaces con átomos de hidrógeno, pueden presentar distintos tipos de isomería de enlace. Los tipos principales de isomería de estas especies se conocen como:

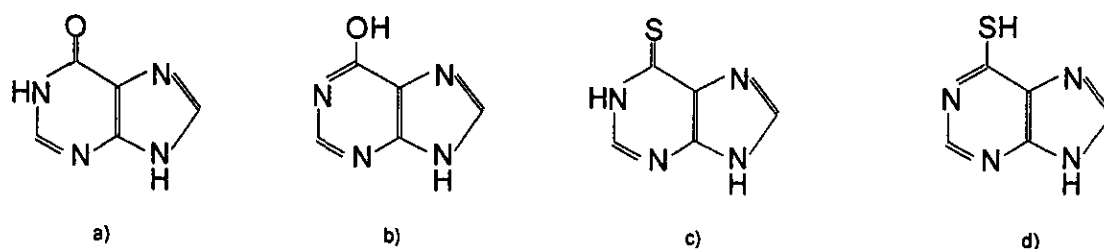
1) Tautomerismo prototrópico, que corresponde al desplazamiento de un protón entre cualquiera de los átomos de nitrógeno de los heterociclos. En la figura 1.2 se ilustra esquemáticamente este tipo de tautomerismo para la purina.



**Fig. 1.2** Tautómeros de la purina. Las estructuras se nombran de acuerdo al número asignado al átomo de nitrógeno al que se encuentra unido el átomo de hidrógeno. La numeración de los átomos de los anillos está representada en el tautómero N(9)H.

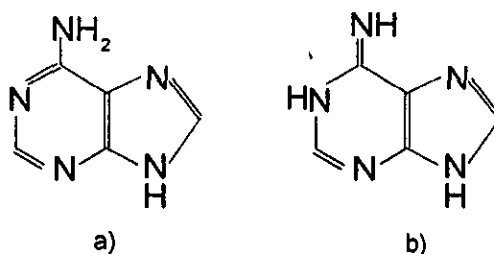
2) Tautomerismo lactam-lactim o cetónico-enólico, que puede presentarse en las hidroxopurinas y corresponde al desplazamiento de un átomo de hidrógeno entre el átomo de oxígeno exocíclico y los átomos de nitrógeno de los heterociclos. Este tipo de isomería puede presentarse también por los derivados mercapto, en los que

el desplazamiento del hidrógeno se lleva a cabo entre el átomo de azufre y los nitrógenos anulares. En este caso recibe el nombre de tautomerismo tiona-tiol. En la figura 1.3 está ilustrado este tipo de tautomerismo.



**Fig. 1.3** a)hipoxantina (forma ceto), b)hipoxantina (forma enol), c)6-mercaptopurina (forma tiona) y d)6-mercaptopurina (forma tiol).

3) Tautomerismo amina-imina, que puede darse en las aminopurinas, en las que se presentan átomos de nitrógeno exocíclicos y endocíclicos capaces de unirse a átomos de hidrógeno. Este tipo de tautomerismo se ilustra en la figura 1.4.



**Fig. 1.4** Tautómeros amina e imina para una aminopurina.  
a) adenina (forma amina) y  
b) adenina (forma imina).

La presencia de más de una forma tautomérica para estas especies se ha hecho evidente en estudios de diversa naturaleza, tales como los espectros vibracionales IR tanto experimentales<sup>1</sup> como teóricos<sup>2</sup>. El equilibrio que involucra a las diferentes formas tautoméricas puede verse desplazado debido a factores externos como la polaridad del disolvente<sup>1,3</sup> y la temperatura<sup>1</sup>, así como las interacciones en una red cristalina, si la especie se encuentra en estado sólido. Incluso la ausencia de interacciones (cuando el compuesto se encuentra en estado gaseoso) pueden ser factores determinantes para estudiar dichos equilibrios. A pesar de tratarse de moléculas tan semejantes, su naturaleza reactiva puede ser distinta, y el conocimiento de las estructuras estables y su estabilidad relativa, así como los factores que modifican el equilibrio tautomérico en las purinas y derivados es

interesante para comprender mejor el enlace químico y las relaciones estructura-actividad de estas especies.

La posibilidad de la existencia de varias formas tautoméricas en las purinas y sus derivados tiene muchas repercusiones a nivel biológico. Por citar un ejemplo, se sospecha que en la mutagénesis<sup>3</sup> participa una forma tautomérica "rara" de adenina (la forma *imina*, ver figura 1.4b). La adenina se encuentra comúnmente en la forma amina  $\underline{N}(9)\text{-H}$ , llamada forma tautomérica "normal". El tautómero "raro" de adenina no ha podido ser detectado directamente, pero existen algunos resultados en los que se puede inferir su presencia, e incluso se explican los motivos por los que no puede ser detectado espectroscópicamente<sup>1</sup>.

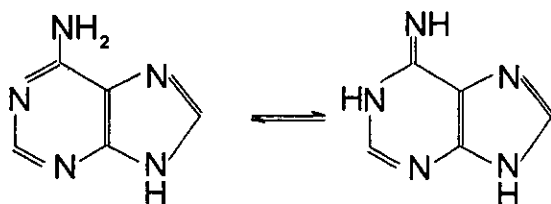


Fig. 1.5 Equilibrio tautomérico de adenina.

Estudiar el tautomerismo de las purinas y sus derivados es tan estimulante que existe una significativa cantidad de investigaciones acerca del fenómeno<sup>1-5</sup>. Las consecuencias de este tautomerismo en algunos de los derivados de las purinas es tan importante como el de las purinas mismas. Tal es el caso de la hipoxantina(VI), la xantina(VII) y el alopurinol(VIII), un isómero estructural de la hipoxantina en el que el anillo imidazólico es sustituido por el pirazol(IX). Estas estructuras se muestran en la figura 1.6.

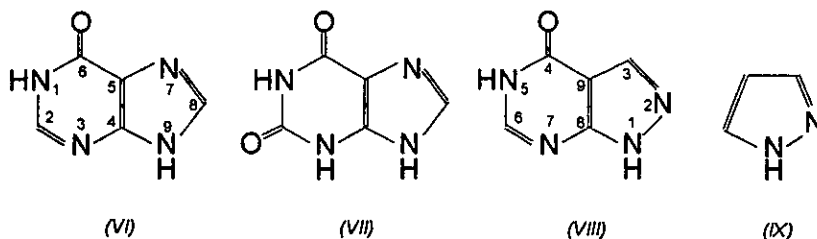


Fig. 1.6 Estructuras de las especies hipoxantina(VI), xantina(VII), alopurinol(VIII) y pirazol (IX).

El alopurinol disminuye la actividad catalítica de la enzima xantina-oxidasa, inhibiendo la formación de ácido úrico a partir de hipoxantina y xantina<sup>6-9</sup>. La

oxidación enzimática de alopurinol produce aloxantina, la cual se cree que inhibe también la producción de ácido úrico al unirse fuertemente a la forma reducida del centro molibdeno de la enzima<sup>8</sup>.

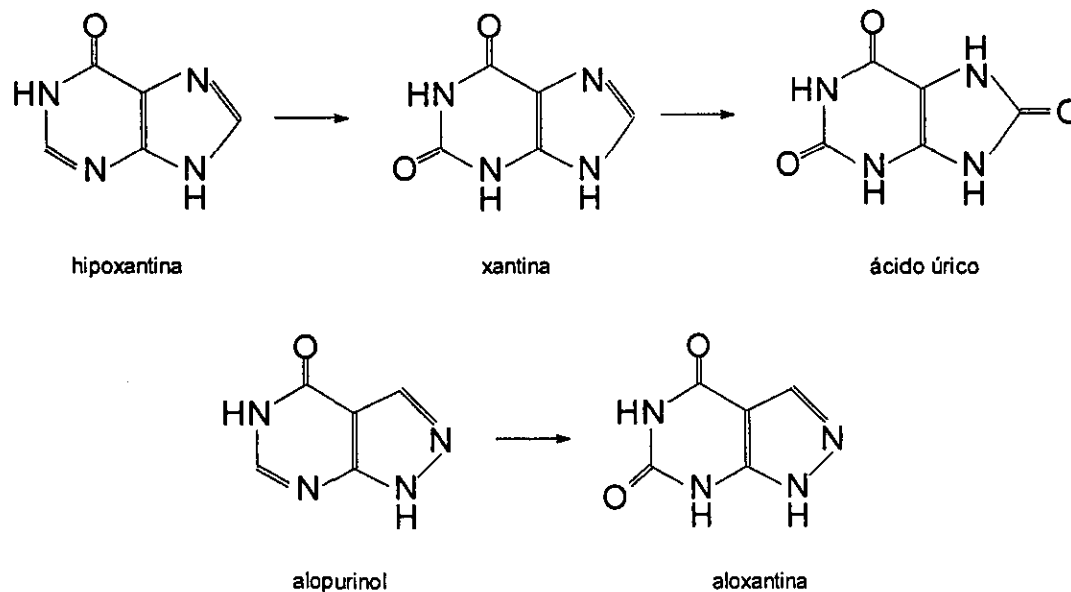


Fig. 1.7 Transformaciones enzimáticas para las especies *hipoxantina* y *alopurinol*.

Por esta razón se le usa en el tratamiento de la artritis gotosa, de la hiperuricemia<sup>9</sup>, y en combinación con drogas anticancerígenas para impedir la biosíntesis del ARN, y junto con la 6-mercaptopurina en el tratamiento de la leucemia<sup>7</sup>.

A pesar de la innegable importancia de estos heterociclos a nivel biológico, existen otras áreas en las que el estudio de sistemas de este tipo es interesante, dicho interés se debe en parte al hecho de que éstos poseen muchos átomos que pueden actuar como donadores de densidad electrónica, en diferentes arreglos y disposiciones estructurales, y sus compuestos de coordinación presentan novedosas propiedades espectroscópicas y magnéticas. Entre los compuestos que contienen estos heterociclos, existen aquellos que tienen estructuras polinucleares. En particular, en el caso del alopurinol, las aparentemente pequeñas diferencias estructurales entre éste y la hipoxantina, hacen que estas especies muestren marcadas diferencias en su comportamiento con ácidos de Lewis, como por ejemplo, metales de transición<sup>10-13</sup>. En este estudio se busca explorar el tautomerismo cetónico-enólico de alopurinol neutro, con la idea de conocer más acerca de las propiedades de este heterociclo y como parte de un programa de investigación teórico acerca del estudio de derivados de purinas e isómeros y las interacciones entre éstos y los ácidos de Lewis. Se presenta un estudio exhaustivo y sistemático (a partir de cálculos realizados dentro

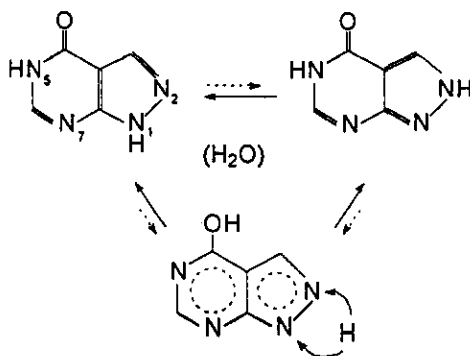
de la *Teoría de los Funcionales de la Densidad*), de las energías moleculares de todos los tautómeros posibles de alopurinol neutro, así como de algunas propiedades de las seis especies más estables. En el capítulo dos se presentan los antecedentes relacionados con el fenómeno del tautomerismo del alopurinol y su posible relación con las formas tautoméricas del heterociclo, junto con los objetivos generales que se pretende alcanzar con el proyecto. En el capítulo tres se presenta el modelo empleado para la realización de los cálculos. En el capítulo cuatro se presentan y analizan todos los resultados encontrados en el estudio. Se discute la estabilidad energética de todas las especies, los parámetros estructurales y de enlace, así como la densidad electrónica, el momento dipolar eléctrico, el potencial electrostático molecular, las propiedades energéticas y de simetría de los orbitales moleculares de frontera, la energía de los procesos redox asociados potencialmente, las constantes de equilibrio tautomérico en función de la temperatura y el espectro vibracional IR teórico en fase gas a 500K de los tres tautómeros energéticamente más estables. Todo el estudio fue hecho verificando que las estructuras correspondiesen a un mínimo de energía por un análisis de frecuencias de vibración. Al final de cada sección se comparan las propiedades teóricas de alopurinol con las equivalentes para los tautómeros más estables de la hipoxantina neutra calculados con la misma metodología<sup>13</sup>. Finalmente, en el capítulo cinco se presentan las conclusiones globales del trabajo. Se presentan además, algunas sugerencias de las posibles líneas de investigación que pueden seguirse para comprender la reactividad química de esta especie y su relación con el fenómeno del tautomerismo.

## 2. Antecedentes

La información tanto de tipo experimental como de tipo teórico que se encuentra en la literatura y que de alguna manera se relaciona con el fenómeno del tautomerismo para alopurinol, puede englobarse de la siguiente manera:

a) Estudios en los que se observa el fenómeno del tautomerismo en alopurinol.

En estudios espectroscópicos en disolución, tales como RMN<sup>14</sup> de <sup>13</sup>C y en espectroscopías UV<sup>15</sup> y de fluorescencia<sup>16</sup>, se ha observado que el alopurinol neutro puede presentarse en más de una forma tautomérica, predominando solamente tres de los diferentes isómeros posibles. En la figura siguiente se ilustra esquemáticamente una propuesta para el equilibrio tautomérico y las especies predominantes del alopurinol neutro en disolución acuosa<sup>10</sup>.



**Fig. 2.1** Equilibrio tautomérico de alopurinol en disolución acuosa<sup>10</sup>.

A pesar de la evidencia de que el alopurinol neutro en disolución se presenta en más de una forma tautomérica, en fase condensada solamente se detecta una especie, la forma N(1)-H/N(5)-H<sup>7</sup> (la nomenclatura de estos compuestos está dada en función de los átomos de nitrógeno a los que están unidos los átomos de hidrógeno. Así, N(1)-H/N(5)-H corresponde a una estructura en la que los átomos de hidrógeno están unidos a los átomos de nitrógeno numerados como 1 y 5). Esto puede ser un indicio de que la presencia del disolvente tiene influencia sobre los equilibrios tautoméricos involucrados. De estos estudios se ha inferido que las poblaciones relativas de las especies dependen fuertemente de las condiciones ácido-base del medio<sup>14-15, 17</sup>. A partir de un estudio teórico del tautomerismo de alopurinol en fase acuosa<sup>18</sup> se sugiere que las formas enólicas se desestabilizan fuertemente bajo la solvatación.

## b) Estudios sobre la conducta ácido-base de alopurinol frente al protón.

El estudio del comportamiento ácido-base de alopurinol con respecto al protón sugiere que los procesos involucrados en estos equilibrios no se deben a la presencia de una sola especie. Es decir, las constantes de equilibrio correspondientes involucran a su vez equilibrios en los que es posible proponer la existencia de diferentes especies<sup>11,15,17</sup>, en realidad se trata de constantes globales. Basándose en dichos estudios, se ha propuesto un esquema global de comportamiento ácido-base para alopurinol en medio acuoso<sup>10</sup>, considerando los equilibrios tautoméricos de las especies predominantes en cada etapa de disociación protónica. Este esquema se muestra en la figura 2.2.

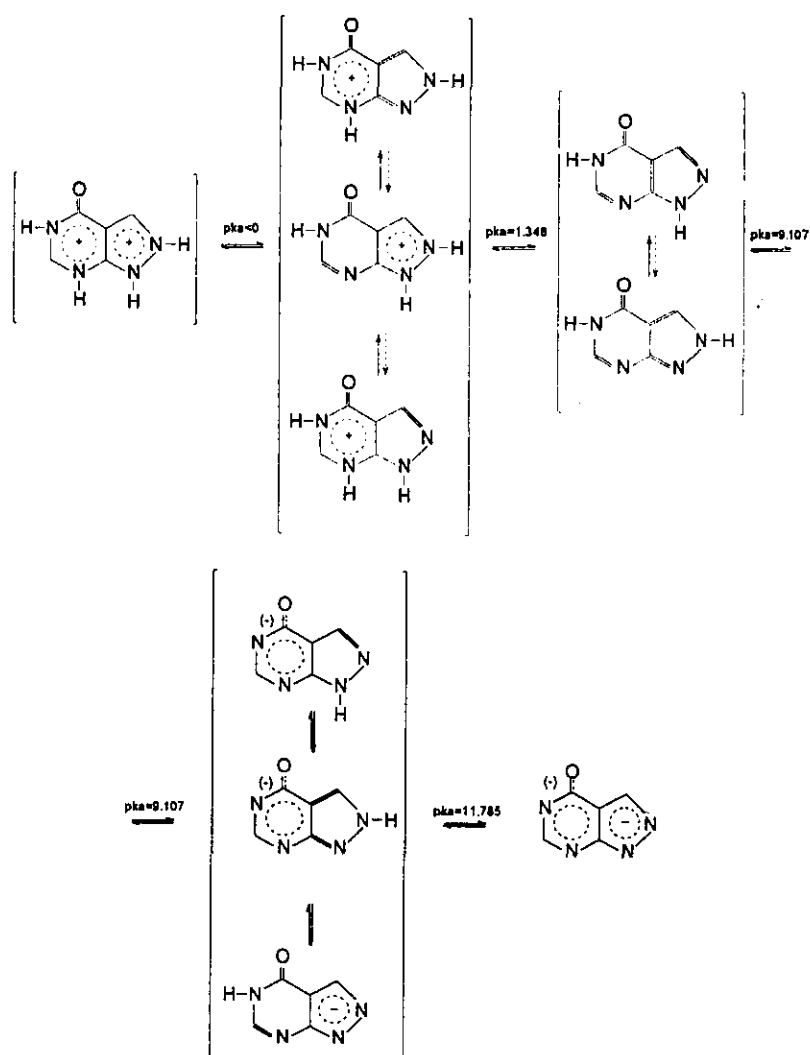


Fig. 2.2 Esquema de disociación protónica en medio acuoso para alopurinol<sup>10</sup>.

## c) Estudios sobre la forma de coordinación metálica de alopurinol.

Los estudios reportados sobre las reacciones químicas Metal-Heterociclo<sup>12, 17, 19-26</sup>, así como sobre el aislamiento y caracterización de los compuestos de coordinación correspondientes, permiten plantear la coordinación metálica del heterociclo por átomos de nitrógeno. De éstos, e independientemente de la carga formal del alopurinol, destacan los átomos de nitrógeno del anillo pirazólico. Para el alopurinol neutro coordinado destaca la existencia de las formas tautoméricas N(1)-H/N(5)-H y N(2)-H/N(5)-H. Con relación a los sitios sucesivos de coordinación metálica del alopurinol, destacan los efectuados con el empleo del catión  $[\text{HgMe}]^+$ . Aquí, la coordinación sucesiva se presenta en los átomos N(1), N(5) y N(2). Este sistema metálico parece ser un buen modelo en el análisis de los equilibrios heterociclo- $\text{H}^+$  de heterociclos relacionados. En la figura 2.3(a) y 2.3(b) se muestran esquemáticamente los modos de coordinación metálica del alopurinol, derivados de los estudios referidos anteriormente.

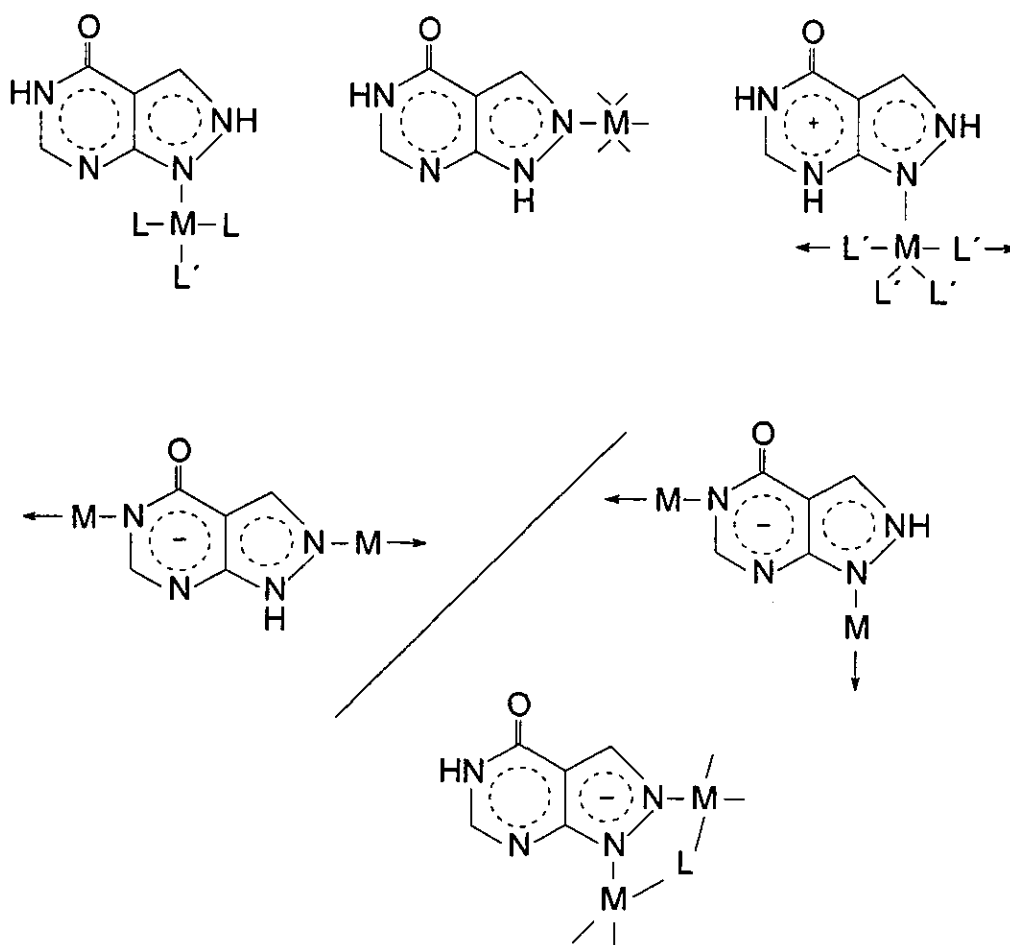


Fig. 2.3 (a) Esquema de los modos de coordinación metálica encontrados para alopurinol<sup>10</sup>.



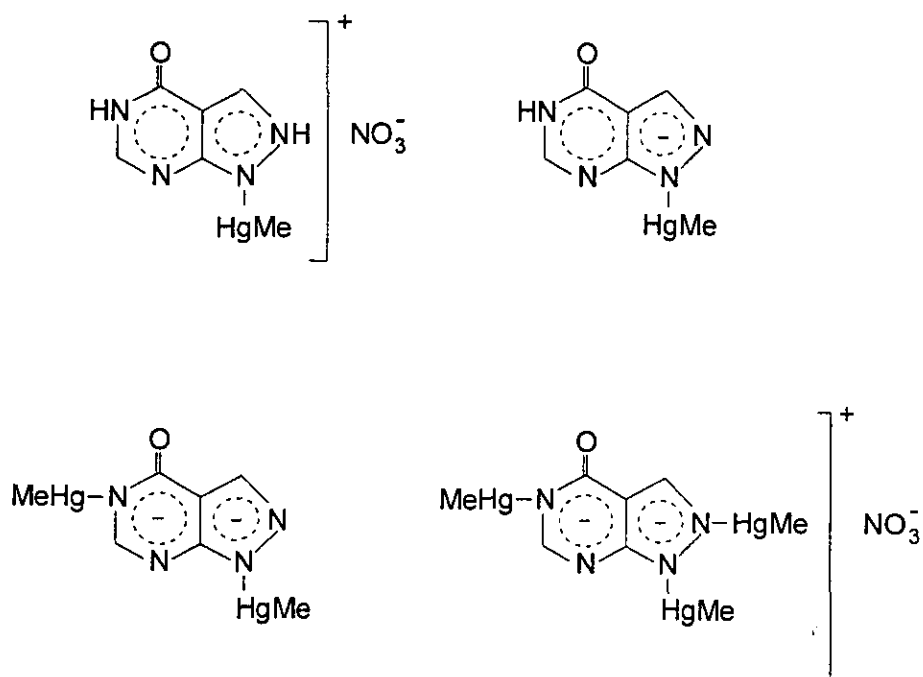


Fig. 2.3 (b) Esquema de los modos de coordinación metálica encontrados para alopurinol<sup>10</sup>.

De este panorama actual sobre la química de coordinación del heterociclo, resalta la diversidad y heterogeneidad de las condiciones experimentales de reacción. No obstante ello, parecen existir ciertas tendencias, como la referente a la coordinación metálica preponderante del alopurinol a través de átomos de nitrógeno, y no por el átomo de oxígeno exocíclico. De los estudios resalta también la inexistencia de paralelismo entre la estabilidad termodinámica hacia el protón y la estabilidad termodinámica hacia un metal de transición para un sitio particular en el heterociclo.

Los heterociclos coordinados presentan la forma cetónica, siendo los tautómeros existentes N(1)-H/N(5)-H ó N(2)-H/N(5)-H. Estos son los tautómeros energéticamente más estables en los cálculos teóricos de los heterociclos aislados, y los deducidos como predominantes en estudios de disoluciones de los heterociclos libres. Aquí es necesario decir que, a pesar de que en disoluciones de los heterociclos libres coexistan en equilibrio ambos tautómeros, los estudios reportados anteriormente (en particular, los estudios cristalográficos) no indican la existencia de dos formas tautoméricas del heterociclo en un compuesto de coordinación. Pareciera ser que la reacción del heterociclo (en equilibrio tautomérico) con el centro metálico, desplaza el equilibrio tautomérico hacia una u otra especie; los factores que pudieran conducir a esta fenomenología, no han sido explorados a la fecha.

Los estudios<sup>16,18,27-28</sup> teóricos permiten sugerir que los dos tautómeros energéticamente más estables del heterociclo neutro y aislado son el N(1)-H/N(5)-H y el N(2)-H/N(5)-H. De estos estudios, destaca el hecho de que el orden de estabilidad encontrado para los dos tautómeros más estables de alopurinol neutro no se altera al utilizar diferentes niveles de teoría para su descripción. Cálculos teóricos considerando efectos del disolvente H<sub>2</sub>O<sup>18</sup>, y cálculos teóricos realizados para la interpretación de estudios espectroscópicos en disolución acuosa<sup>16</sup> apuntan al mismo resultado.

Los estudios sugieren que las poblaciones relativas de las especies predominantes son dependientes de la constante dieléctrica del disolvente. El análisis de los resultados experimentales y teóricos, permite considerar que un medio de constante dieléctrica elevada favorece la estabilidad de aquellos tautómeros que en estado aislado presentan el mayor valor del vector momento dipolar eléctrico. Así, los tautómeros del alopurinol que poseen valores del vector momento dipolar eléctrico comparativamente mayores<sup>29</sup> se ven relativamente favorecidos en su contribución a la población tautomérica relativa en disolución acuosa. Este efecto ha sido evidenciado tanto experimentalmente<sup>30</sup> y se deduce de cálculos teóricos<sup>1,31-32</sup>, en estudios sobre heterociclos relacionados.

Como ya se ha mencionado arriba, la estabilidad energética de los diferentes tautómeros puede verse afectada por factores como la presencia de un disolvente, o la de una especie capaz de reaccionar con el heterociclo. Indudablemente, la razón de la diversidad de posibilidades para explicar los procesos de ionización y pasos de coordinación metálica encontrados para una misma especie debe ser atribuida al gran número de sitios potencialmente reactivos que presenta. La incertidumbre en la determinación de los sitios protonados o desprotonados de las mismas, o coordinados con algún metal, mantiene una fuerte dependencia de las condiciones experimentales, tales como la fuerza iónica de la disolución o la temperatura<sup>2,33</sup>, entre otros factores. En principio, las diferencias en las propiedades donadoras de los heteroátomos de los anillos, en combinación con las condiciones de reacción, promueven la formación de muchos tipos de compuestos. La capacidad de coordinación del heterociclo, y la profunda comprensión de sus interacciones con un centro metálico son un campo abierto para estudios sistemáticos, incluyendo estudios cinéticos, termodinámicos, espectrales y estructurales.

Uno de los posibles caminos para abordar el problema del tautomerismo de alopurinol es el estudio de la estabilidad energética en fase gaseosa de todos los tautómeros de alopurinol neutro. Dichos estudios pueden dar información acerca de los equilibrios que pueden presentarse para la molécula aislada. La estimación de las propiedades estructurales y electrónicas de los tautómeros hipotéticos puede servir como guía para realizar un primer análisis de las posibles relaciones entre ellos y su reactividad química potencial frente a ácidos de Lewis tales como un protón o un metal, y como una primera aproximación al esclarecimiento de la naturaleza de algunos factores que pudieran influir sobre la clase de átomos participantes en la coordinación metálica del heterociclo. Así, en este trabajo se

busca explorar la estabilidad energética relativa de todos los tautómeros posibles de alopurinol neutro, su estructura molecular y electrónica, así como las propiedades moleculares asociadas a la reactividad química de los tautómeros más estables.

### 3. Metodología

Las moléculas y los sólidos consisten de un arreglo de átomos que están unidos entre sí a través de enlaces químicos. Las características de los átomos aislados determinan en gran medida la naturaleza de las moléculas o del sólido que aquellos forman. Desde luego, cuando los átomos están formando parte de una molécula o de un sólido sus propiedades se ven influenciadas por los alrededores. La ecuación de Schrödinger es el punto de partida para los cálculos mecano-cuánticos de propiedades de átomos, moléculas y sólidos. Sin embargo, la ecuación de Schrödinger únicamente se puede resolver analíticamente para unos pocos sistemas simples y sólo se pueden encontrar soluciones numéricas exactas para un reducido número de átomos y moléculas sencillas. Para el estudio de las interacciones electrón-electrón en moléculas y sólidos se usan Hamiltonianos modelo o esquemas computacionales simplificados.

En particular, en el área de la química se busca describir sistemas como átomos, moléculas, sólidos, entre otros, en los que necesariamente se tienen que hacer aproximaciones para describirlos.

Existen muchas maneras de buscar soluciones aproximadas a la ecuación de Schrödinger. Una de ellas es la *Teoría de los Funcionales de la Densidad* (DFT, por sus siglas en inglés), herramienta que usamos en nuestros cálculos. En esta sección se discutirán las características básicas de esta teoría.

### 3.1 Teoría de Funcionales de la Densidad

Cuando se trabaja con sistemas en los que el número de átomos es grande, el trabajar con métodos basados en la búsqueda de la función de onda para resolver la ecuación de Schrödinger puede ser muy problemático e incluso inaplicable. Los tiempos de cómputo de los métodos tradicionales crecen extremadamente rápido con el número de átomos. Una forma alternativa de trabajo es evitar el cálculo de la función de onda de  $N$ -electrones y calcular la densidad electrónica  $\rho(x,y,z)$ . Esta es la filosofía de *DFT*, que se fundamenta en el teorema demostrado en 1964 por Hohenberg y Kohn<sup>34</sup> según el cual la energía y todas las demás propiedades electrónicas de una molécula en el estado fundamental quedan determinadas únicamente por la densidad de probabilidad electrónica,  $\rho(x,y,z)$ . Se dice que la energía electrónica del estado fundamental  $E_{ef}$  es un funcional de  $\rho(x,y,z)$ , y puede ser obtenida variacionalmente a través de la relación  $E_{ef} = E_{ef}[\rho(x,y,z)]$ . Desafortunadamente el teorema de Hohenberg y Kohn no indica cómo calcular  $E_{ef}$  a partir de  $\rho(x,y,z)$  o cómo encontrar  $\rho(x,y,z)$  sin encontrar antes la función de onda electrónica molecular. En esta búsqueda Kohn y Sham<sup>35</sup> en 1965 obtuvieron una ecuación que expresa  $E_{ef}$  en función de las tres cantidades siguientes: la densidad electrónica en el estado fundamental  $\rho(x,y,z)$ , un conjunto de orbitales de Kohn-Sham  $\{\phi_{KS,i}\}$  y un funcional  $E_{ic}[\rho]$  denominado energía de intercambio-correlación. Hasta este punto, no hay aproximaciones, no se ha hecho la aproximación de campo promedio, como es el caso de todas las técnicas *ab initio* de la química cuántica. El procedimiento usa un conjunto de orbitales con el único propósito de representar la densidad electrónica de un sistema de electrones no interactuantes que tiene la misma densidad del sistema real. En la práctica, estos orbitales son muy parecidos a los obtenidos de técnicas *ab initio*, pero han sido modificados para incluir efectos de correlación. Los orbitales  $\phi_{KS,i}$  de Kohn-Sham se encuentran resolviendo las ecuaciones monoeléctricas  $F_{KS}\phi_{KS,i} = \epsilon_{KS,i}\phi_{KS,i}$ , donde el operador de Kohn-Sham  $F_{KS}$  es cierto operador monoeléctrico compuesto de varios términos, uno de los cuales, el potencial de intercambio-correlación  $V_{ic}$  se puede encontrar a partir de  $E_{ic}[\rho]$ . Las ecuaciones de Kohn-Sham son similares a las ecuaciones de Hartree-Fock, pero a diferencia de éstas, en ellas se incluyen efectos de correlación electrónica. La densidad de probabilidad  $\rho(x,y,z)$  para la molécula de  $N$  electrones

está dada por:  $\rho = \sum_{i=1}^N |\phi_{KS,i}|^2$ . Para aplicar el método de Kohn-Sham, se utiliza una

$E_{ic}[\rho]$  aproximada, como una suma de  $E_i$  y  $E_c$ , dado que la exacta es aún desconocida. Sin embargo, esta partición está hecha de forma arbitraria, porque la correlación tiene significado, por definición, solamente en la aproximación de Hartree-Fock (HF) y en funcionales de la densidad no se usa tal aproximación.

Las dos aproximaciones más comunes a una  $E_{ic}[\rho]$  dada se denominan la aproximación de la densidad local de espín (LSD), que se aplica a sistemas de capa abierta, y la aproximación de la densidad local en su versión de espín restringido

(LDA), que se aplica a sistemas de capa cerrada. También es de uso común el método  $X_\alpha$  (también denominado método Hartree-Fock-Slater).

Tanto para la correlación como para el intercambio, se han propuesto diversos funcionales que pueden dar resultados aceptables para algunas propiedades, dependiendo del tipo de aproximación con la que se construyen. Por ejemplo, la aproximación LDA y la LSD, usan la densidad de energía de intercambio para el gas de electrones uniforme, y consisten en usar el potencial de un sistema homogéneo evaluado en la densidad local sin importar la densidad del resto del sistema. Estas aproximaciones han sido empleadas con éxito en la determinación de la estructura molecular y valores esperados de muchas propiedades monoeléctricas. Las energías no son tan buenas como las obtenidas por métodos HF con correlación, aunque las energías relativas de isómeros y barreras de activación que no involucran rompimiento de enlaces pueden calcularse con buena precisión<sup>36</sup>. Cuando se realizan cálculos moleculares se observa que el error es proporcional al tamaño del sistema. Una regla general es que la aproximación de la densidad local no es capaz de reproducir los efectos de creación y ruptura de enlaces químicos<sup>36</sup>. La explicación a este hecho es que, claramente, las densidades de sistemas moleculares no son homogéneas. Esta inhomogeneidad de la densidad puede intentar describirse proponiendo que los funcionales de intercambio y correlación introduzcan gradientes de la densidad en su estructura. A estos funcionales se les conoce como no locales, aunque debe tomarse en cuenta que los gradientes se evalúan en un punto. La primera aproximación propuesta por expansión en gradientes (GEA, por sus siglas en inglés) empeoró los resultados logrados para sistemas reales con la aproximación local<sup>37</sup>. En ella se considera la aproximación de la densidad local como el primer término de una serie de Taylor-Volterra para la energía de intercambio y correlación alrededor de un punto con densidad uniforme al que se le agregan correcciones de orden superior<sup>35</sup>.

Aunque la aproximación LSD da momentos dipolares y frecuencias vibracionales precisas, da energías de disociación bastante imprecisas. La corrección propuesta por Becke para la aproximación LSD elimina ampliamente este defecto. Esta aproximación, (llamada LSD-GC, donde GC significa gradiente corregido) dio energías de atomización de 55 moléculas problema con un error medio absoluto de 4 kcal/mol<sup>39</sup>. Para alcanzar este nivel de precisión usando cálculos MP (Møller-Plesset), CI (interacción de configuraciones) o CC (cúmulos acoplados) se necesita tiempo de cómputo varios órdenes de magnitud mayor que con cálculos DFT (en la práctica,  $N^{2.5}$ )<sup>40</sup>. Los cálculos DFT necesitan cantidades de tiempo similares a los cálculos HF, pero generalmente dan resultados más precisos<sup>41</sup>.

Existe otra forma de trabajar dentro de las aproximaciones DFT: trabajar con funcionales híbridos, nombre que se les da debido a que están contruidos como una combinación lineal de términos locales de HF, y de términos corregidos por gradientes para el funcional de intercambio. Este funcional de intercambio se combina con un funcional de correlación que puede ser local o corregido por

expansión en gradientes. El más conocido de estos funcionales es el de Becke de tres parámetros<sup>38</sup>.

Las principales ventajas de los métodos modernos de funcionales de la densidad con respecto a los métodos tradicionales (HF) y a las aproximaciones correlacionadas (post-HF) son:

- Las energías calculadas y los parámetros espectroscópicos no son muy sensibles a la selección de la base<sup>42</sup>.
- Las energías moleculares de enlace en LDA se sobrestiman en un 20-30%; estos son errores alrededor de un orden de magnitud más grandes que los aceptables en aplicaciones químicas. Sin embargo, debido a recientes implementaciones en las aproximaciones LDA, como las correcciones por gradientes y otras, se ha reducido este error por un factor alrededor de dos en la precisión química necesaria<sup>40</sup>.
- Los costos computacionales son menores que para el caso HF. Los tiempos de cómputo de los métodos tradicionales crecen extremadamente rápido con el número  $N$  de átomos (en la práctica, como ya se ha mencionado arriba, cerca de  $N^4$  en HF y cerca de  $N^7$  al incluir correlación) mientras que los métodos de funcionales de la densidad que ya incluyen efectos de correlación crecen más lentamente ( $N^{2.5}$ ). Cuando  $N \geq 10$ , los funcionales de la densidad son típicamente el único método aplicable<sup>40</sup>.
- Éstos incluyen una significativa cantidad de correlación<sup>42</sup>.
- Se obtienen resultados confiables también para sistemas que contienen metales de transición<sup>42</sup>. Estos son difíciles de tratar con métodos HF y post-HF.
- Las geometrías optimizadas son bien reproducidas usando aproximaciones locales a la densidad, y con la posibilidad de usar los modernos funcionales de intercambio y correlación que incluyen corrección por gradientes, las energías de enlace son muy cercanas a los valores experimentales<sup>42</sup>. Como en el caso de MP2, los modelos que emplean funcionales DFT puros tienden a predecir distancias de enlace que son mayores a las observadas experimentalmente. Los modelos que usan funcionales híbridos producen errores cuyo signo es menos predecible pero generalmente son más pequeños en magnitud que aquellos de los funcionales puros; sus valores son comparables o más precisos que los de predicciones MP2 para todas las distancias de enlace que se han calculado que no incluyan al flúor<sup>43</sup>.
- Las frecuencias de vibración de un simple cálculo LDA, son razonablemente precisas (típicamente,  $\approx 10\%$  de error)<sup>40</sup>. El reciente desarrollo de métodos analíticos para estimar la primera y segunda derivadas de la energía en DFT ha facilitado el hecho de que para moléculas orgánicas, DFT proporcione frecuencias de vibración que son consistentemente mejores que las de Hartree-Fock y de precisión comparable a las de MP2<sup>44</sup>.

Algunas de las principales limitaciones de la DFT son:

- DFT, con las primeras aproximaciones para el intercambio y la correlación (especialmente en las aproximaciones LDA) es una teoría de modesta precisión y no puede ser sistemáticamente mejorada<sup>40</sup>.
- Para cúmulos, la mayor deficiencia es la falla en la aproximación LSD para proporcionar un límite apropiado para átomos separados<sup>45</sup>.
- LSD falla al cancelar efectos de autointeracción. Una consecuencia de esto es que LSD no puede generar iones negativos estables<sup>45</sup>.
- Extender el tratamiento DFT para sistemas de muchos cuerpos en estados excitados ha sido hasta ahora un trabajo difícil e infructuoso<sup>45</sup>.

Por último, cabe mencionar el hecho de que hace unos veinte años, un distinguido químico teórico, Robert Parr, ha desarrollado las potencialidades de DFT en la química, no sólo como herramienta de cómputo sino también en la elucidación y racionalización de conceptos químicos<sup>40</sup>. Muchos de los conceptos cualitativos de la química estructural como la electronegatividad de Mulliken, la dureza y blandura de Pearson y los índices de reactividad de Fukui aparecen naturalmente en DFT<sup>46</sup>.

Existe una gran variedad de funcionales y el éxito de su aplicación depende en muchos casos del tipo de propiedades que se desea estudiar. En este trabajo elegimos trabajar con el funcional de correlación no local propuesto por Perdew<sup>47</sup> en 1986 y con el funcional para la energía de intercambio de Becke<sup>48</sup>, propuesto en 1988. El funcional de correlación propuesto por Perdew incluye correcciones por expansión en gradientes a un funcional de correlación local. Con el uso de este funcional se predicen energías de correlación aceptables para átomos, iones y en algunos casos para superficies metálicas<sup>49</sup>. Este funcional es adecuado para predecir propiedades como la densidad y energías de enlace para moléculas y sólidos<sup>47</sup>. Perdew incluso habla de la posibilidad de usar este funcional junto con el intercambio de Hartree-Fock de espín no restringido o con algún otro método exacto para el intercambio. El funcional de intercambio de Becke incluye el intercambio de Slater e introduce correcciones no locales por expansión en gradientes de la densidad<sup>41</sup>. Este funcional reproduce adecuadamente el comportamiento asintótico de la densidad de energía de intercambio de cualquier sistema de muchos electrones. El único parámetro ajustable se determina a partir de datos atómicos de Hartree-Fock por un ajuste de mínimos cuadrados, y cuyo mejor valor produce desviaciones promedio de la energía de intercambio del 0.11% para sistemas atómicos.



### 3.2 Base DZVP<sup>50</sup>

Todos los métodos computacionales para encontrar una solución aproximada de la ecuación de Schrödinger necesitan de una base para construir las funciones de onda moleculares en términos de orbitales atómicos que mejor describan al sistema.

Los dos tipos de bases más ampliamente utilizadas son las funciones propuestas por Slater<sup>51</sup> (STF), y las funciones Gaussianas (GTF), propuestas por Boys<sup>52</sup>. Las primeras tienen el inconveniente de su difícil solución analítica en el cálculo de las integrales involucradas en el método de cálculo. Este problema puede ser resuelto utilizando funciones Gaussianas, debido a que éstas permiten que las integrales puedan ser resueltas analíticamente<sup>53</sup>.

La elección de una base adecuada es fundamental en el cálculo de las propiedades de un sistema. En términos generales, la energía total de un sistema decrece conforme aumenta el número de términos usados en la expansión de las funciones que forman la base. De esta manera, el usar una base de mejor calidad es una posible garantía para predecir con mayor precisión las propiedades de un sistema. Sin embargo, no es éste el único parámetro que debe tomarse en cuenta al elegir una base, ya que al aumentar el número de funciones de la base, aumenta también el número de integrales que deben resolverse; esto puede provocar grandes diferencias en los recursos de cómputo utilizados, y las mejoras a las descripciones cuantitativas de las propiedades pueden ser pequeñas.

En este trabajo se hizo uso de la base DZVP (double-zeta-split-valence)<sup>50</sup> que ha demostrado ser adecuada para trabajar con sistemas que involucran a átomos que van desde el boro hasta el neón. Esta base está formada de la siguiente manera:

(621/41/1\*), (4,1); (4,3;4,3), (4;4) en donde los átomos con configuración  $K2s(2)2p(n)$  están descritos mediante 9 funciones Gaussianas tipo  $s$ , 5 funciones tipo  $p$  y 1 función de polarización  $d$  (621/41/1\*). El átomo de hidrógeno está representado por 5 funciones tipo  $s$ , (4,1). Con el fin de expandir la densidad electrónica y el potencial de intercambio y correlación se usa una base auxiliar construida a partir de funciones Gaussianas tipo  $s$  y  $p$ . Los exponentes de ambos tipos de funciones son los mismos, con el fin de facilitar el cálculo de las integrales moleculares. Esta base auxiliar usa 3 funciones tipo  $p$  y 4 funciones tipo  $s$ . En esta notación, (4,3;4,3) representa la base auxiliar para los átomos que usan orbitales  $p$ , el punto y coma separa la densidad de carga del intercambio y correlación. La base auxiliar para hidrógeno corresponde al último paréntesis (4;4).

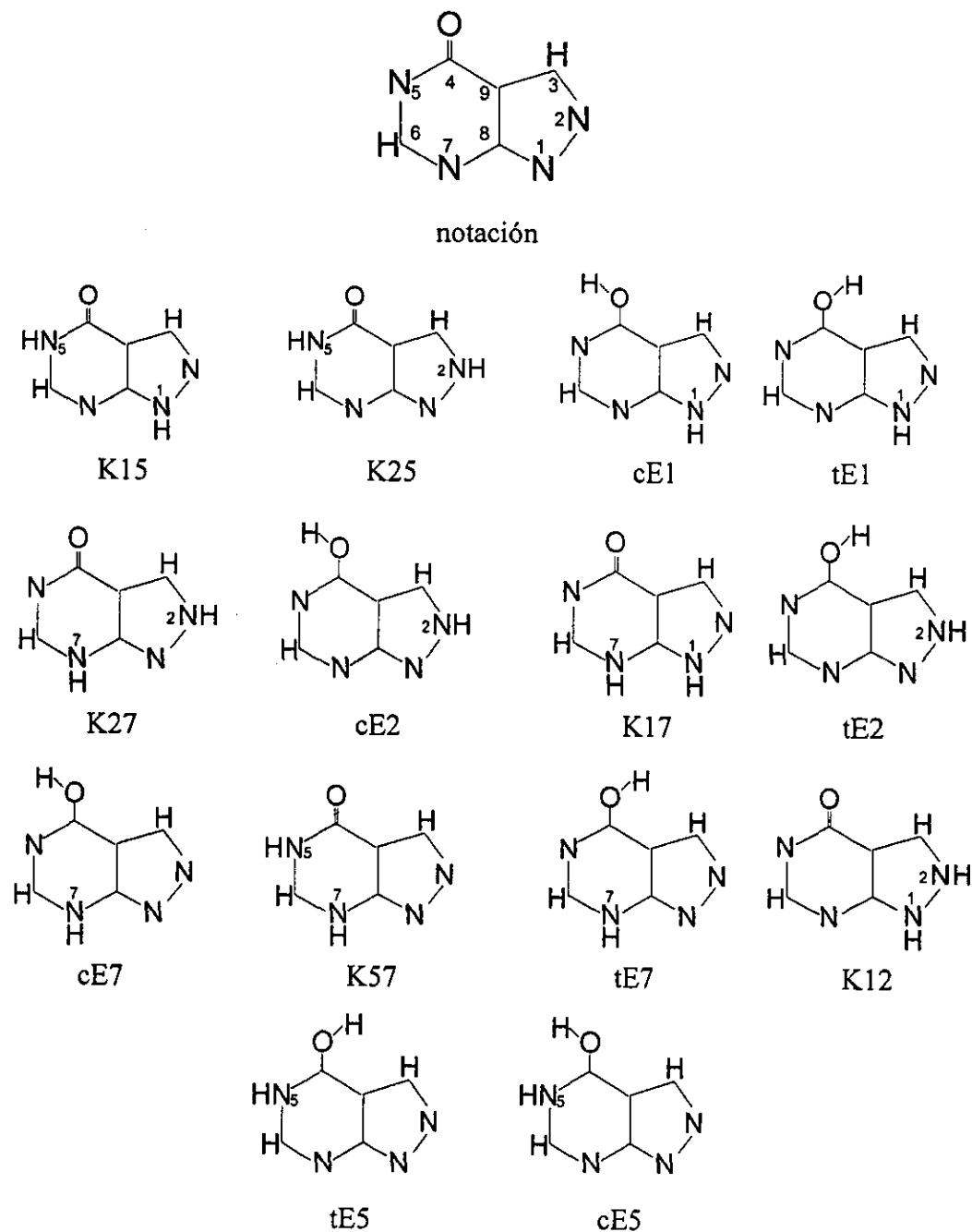
La base es de tipo LSD y fue optimizada por el grupo de Godbout<sup>50</sup> para átomos del segundo periodo de la tabla periódica (desde Boro hasta Neón).

Para validar el uso de esta base el grupo de Godbout<sup>50</sup> probó su eficacia en cálculos de geometrías de equilibrio, energías de disociación, energías de hidrogenación y momentos dipolares para diversas moléculas que involucran a los átomos para los

que fue optimizada. Los resultados a los que llegó este grupo para los diversos cálculos realizados con esta base y otras semejantes, indican que puede obtenerse la misma información con un grado adecuado de confiabilidad (los parámetros de las geometrías de equilibrio predichos difieren en promedio en  $0.02\text{\AA}$  y  $1^\circ$  de los resultados experimentales; las energías de disociación difieren en  $1\text{kcal/mol}$ ).

### 3.3 Condiciones de cálculo

Se estudian los catorce tautómeros neutros de alopurinol mostrados en la figura 3.1



**Figura 3.1** Tautómeros cetónicos y enólicos que pueden construirse para alopurinol neutro. La numeración de los átomos en los anillos se muestra en la estructura superior.

El estudio de los catorce tautómeros neutros de alopurinol se hizo dentro de la aproximación de la teoría de los funcionales de la densidad, usando los programas implementados en el paquete de cálculos de estructura electrónica molecular *Gaussian 94*<sup>54</sup>.

Los funcionales utilizados para todos los cálculos fueron los propuestos por Becke<sup>48</sup> para el intercambio y el funcional de correlación propuesto por Perdew<sup>47</sup>. Se utilizó la base *DZVP*<sup>50</sup> en todos los casos.

Los parámetros experimentales reportados para la estructura cristalina del alopurinol neutro<sup>7</sup> fueron utilizados como punto de partida para el cálculo de optimización de geometría del tautómero N(1)-H/N(5)-H.

El arreglo geométrico utilizado para iniciar las optimizaciones de los tautómeros cetónicos se construyó haciendo migrar a los átomos de hidrógeno unidos a los átomos de nitrógeno hacia todos los posibles sitios en la molécula.

El criterio de convergencia para alcanzar la autoconsistencia en la optimización de geometría fue de  $10^{-8}$  Hartree.

Las geometrías de entrada de los tautómeros enólicos fueron construidas a partir de las geometrías optimizadas de los tautómeros cetónicos que presentaran la estructura más parecida posible al tautómero enólico correspondiente. Al hacer pruebas con configuraciones en las que el grupo O-H se colocaba en diferentes ángulos respecto al átomo de nitrógeno vecino N(5), se observó que éstas siempre convergían a las formas respectivas *cis* o *trans*, con respecto al nitrógeno vecino. Debido a esto, en las estructuras usadas para iniciar la optimización, el átomo de hidrógeno del grupo O-H se colocó en forma *cis* y *trans* respecto al átomo de nitrógeno vecino.

Las geometrías así construidas fueron optimizadas a nivel DFT, en el paquete *Gaussian 94* utilizando el funcional BP86 y la base *DZVP*. El criterio de convergencia para alcanzar la autoconsistencia en la optimización de geometrías fue de  $10^{-8}$  Hartree.

Con el objeto de explorar propiedades como el momento dipolar, el potencial electrostático, la densidad electrónica y los orbitales de la molécula en forma gráfica, se hizo un cálculo de un solo punto de energía para todas las especies con *Gaussian 92*. La visualización de estas propiedades se hizo mediante el programa Unichem<sup>55</sup>. Los parámetros estructurales fueron tomados de las geometrías optimizadas con *Gaussian 94*.

Para apoyar este estudio con el criterio de los índices de Mayer<sup>56</sup>, que son indicativos del orden de enlace y de la valencia libre en los átomos de un sistema, se realizaron cálculos de un solo punto de energía a nivel DFT con el mismo funcional

y la misma base en el paquete Dgauss<sup>55</sup>. Para la elaboración de estos cálculos se hizo uso de las geometrías optimizadas con *Gaussian 94*.

Para asegurar que las geometrías encontradas describen puntos estacionarios (la geometría debe corresponder a un mínimo de energía, y no a un punto de silla), se hizo un cálculo de frecuencias a una temperatura de 298.15 K y 1 atm de presión. En todos los casos, se encontró que la descripción corresponde a un mínimo de energía, puesto que en el análisis vibracional no se presentan frecuencias de vibración con valores imaginarios.

Al construir el espectro vibracional IR, se utilizó un factor de escala cuyo valor es 1.0054. Este factor de escala corresponde a una corrección obtenida de la comparación de la frecuencia teórica de vibración IR  $\nu(\text{C}=\text{O})$  de hipoxantina ( $1725.6988 \text{ cm}^{-1}$ ) en fase gas (calculada con el mismo funcional, con la misma base y metodología usada en el cálculo de alopurinol) con la frecuencia de vibración experimental  $\nu(\text{C}=\text{O})$  de  $1735 \text{ cm}^{-1}$ . La asignación de cada señal en el espectro a un modo de vibración se logró mediante la observación de cada vibración a una frecuencia dada mediante el programa de visualización Xmol 1.3.1<sup>57</sup>.

Para aquellas especies que resultaron ser comparativamente más estables en términos de energía total, se hicieron además cálculos de frecuencia a una temperatura de 500K y a una presión de 1atm. Con este tipo de cálculo se consigue hacer una estimación de la energía libre de Gibbs a una temperatura dada y, mediante ésta, se calculan las constantes de equilibrio relativas a la especie más estable. Estas constantes pueden ser usadas como criterio para discernir si existe la posibilidad de coexistencia de especies en las mismas condiciones, es decir, estas constantes dan idea de las poblaciones relativas de las especies bajo las mismas condiciones.

A partir del cálculo de los radicales monocatiónicos y monoaniónicos correspondientes a las tres estructuras más estables, sin permitir que la estructura se relajase, se obtuvieron los valores de la primera energía de ionización y de la afinidad electrónica verticales para estas tres especies.

## 4. Análisis de resultados

### 4.1 Estabilidad energética

Como puede observarse en la tabla 4.1, el cálculo predice que en fase gaseosa la especie más estable es  $\underline{N}(1)\text{-H}/\underline{N}(5)\text{-H}$  [K15], que es el tautómero detectado en la estructura cristalina<sup>7</sup>. La diferencia de energía entre las especies [K15] y  $\underline{N}(2)\text{-H}/\underline{N}(5)\text{-H}$  [K25] es solamente de 3.38 kcal/mol. Una diferencia de energía de esta magnitud permite sugerir que la especie [K25] también existe en estas condiciones. Inclusive, a partir de estos datos no es posible descartar la existencia de la especie  $\underline{N}(1)\text{-H}/\text{OH}$  en forma cis [cE1], cuya diferencia de energía con respecto al tautómero más estable energéticamente es de 6.87 kcal/mol.

**Tabla 4.1** Estabilidad energética relativa de los catorce tautómeros neutros de alopurinol frente a la especie más estable [K15]. En estos datos se incluye la corrección de punto cero.

	$\Delta E(\text{kcal/mol})$
K15	--
K25	3.38
cE1	6.87
tE1	12.34
K27	12.56
cE2	13.03
K17	17.60
tE2	19.49
cE7	24.65
K57	25.57
tE7	27.89
K12	31.63
tE5	34.21
K15c <sup>a</sup>	35.52
cE5	39.89

<sup>a</sup> Representa el  $\Delta E$  de la molécula calculada con los parámetros de la estructura cristalina.

Los resultados reportados en la literatura, tanto para estudios teóricos en disolución y en fase gaseosa<sup>18,28</sup>, como para estudios experimentales en disolución<sup>14</sup>, indican que existen dos especies cetónicas de alopurinol neutro. En la tabla 4.2 se muestran todos los datos de estabilidad energética encontrados en la literatura para algunos tautómeros de alopurinol. En todos los casos, se presenta la estabilidad relativa al tautómero más estable. También se reportan las estabilidades relativas de los tres

tipos de cálculos *DFT* de este trabajo utilizando diferentes funcionales y diferentes bases. Lo que se observa es que el orden de estabilidad no cambia al usar otro funcional u otra base. Bergmann *et al*<sup>15</sup> en su estudio presenta resultados de cálculos semiempíricos INDO. Las diferencias de energía reportadas por este grupo son mucho mayores a las encontradas en los demás cálculos, no toman en cuenta algunos tautómeros cetónicos ni a las especies enólicas. Sin embargo, el orden de estabilidad que presentan para los tautómeros que reportan es el mismo que el encontrado en nuestros cálculos. La existencia del tautómero enólico no ha quedado del todo clara en los estudios reportados hasta este momento, quizás debido a que las formas enólicas no siempre son consideradas. Shukla y Mishra<sup>16</sup>, al interpretar el espectro electrónico de alopurinol neutro basándose en cálculos MNDO y AM1 para optimizar las geometrías moleculares en el estado basal afirman detectar la presencia de la forma enólica. Desgraciadamente, el resultado al que llega este grupo puede deberse a que los cálculos MNDO sobrestiman la estabilidad de las especies enólicas sobre las formas ceto<sup>16</sup>. En los cálculos presentados por el grupo de Hernández<sup>18</sup>, las diferencias de energía entre las especies estables son más pequeñas que las encontradas por nuestro grupo. El orden de estabilidad encontrado en los isómeros menos favorecidos energéticamente parece ser sensible al cambio de base y al nivel de teoría utilizado. De los resultados reportados por Kassimi<sup>27</sup> y colaboradores se observa que el orden de estabilidad para las dos especies más estables encontradas de un cálculo SCF es el mismo que en nuestro cálculo *DFT*.

**Tabla 4.2** Datos de estabilidad energética tomados de la literatura para algunas especies de alopurinol. Los valores están referidos al tautómero más estable y están reportados en kcal/mol.

	INDO <sup>a</sup>	MNDO <sup>a</sup>	AM1 <sup>a</sup>	HF <sup>b</sup>	HF <sup>b</sup>	MP2 <sup>c</sup>	DFT <sup>d</sup>	HF <sup>e</sup>	HF <sup>e</sup>	HF <sup>e</sup>	DFT <sup>f</sup>	DFT <sup>f</sup>	DFT <sup>f</sup>
K15	0.0	4.38	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
K25	95.67	7.38	3.69	4.9	4.7	3.0	3.6	4.83	4.88	4.73	3.38	3.45	3.38
CE1		0.0	5.07	6.3	4.6	4.4	5.1				6.87	6.28	6.86
tE1				13.0	11.3	10.3	11.1				12.34		
K27	96.67	14.3	11.53	14.2	13.7	13.2	12.6				12.56		
CE2		7.38	12.91	16.7	14.8	10.4	12.4				13.03		
K17	119.26	17.76	13.38	19.0	18.5	18.9	18.1				17.60		
tE2											19.49		
CE7		9.92	14.99								24.65		
K57											25.57		
tE7											27.89		
K12	135.68										31.63		
tE5											34.21		
K15c											35.52		
CE5											39.89		

<sup>a</sup> HF/6-31G(d)//HF/6-31G(d)

<sup>b</sup> HF/6-31+G(d,p)//HF/6-31G(d)

<sup>c</sup> MP2/6-31+G(d,p)//HF/6-31G(d)

<sup>d</sup> B3LYP/6-31+G(d,p)//HF/6-31G(d)

<sup>e</sup> <sup>f</sup> y <sup>g</sup> estabilidades relativas calculadas en las bases correspondientes respecto al tautómero más estable calculado en la base 6-31G\*\*.

<sup>h</sup> HF/SV+F+P

<sup>i</sup> HF/6-31G\*\*

<sup>j</sup> HF/DZ(sp,s)+F+P

<sup>k</sup> resultados de este trabajo.

<sup>l</sup> BP86/DZVP//BP86/DZVP

<sup>m</sup> BP86/6-31G\*\*

<sup>n</sup> B3LYP/DZVP

Con respecto a la disposición de los átomos de hidrógeno en los anillos, las energías permiten sugerir que las estructuras que soportan a los átomos de hidrógeno en

diferentes anillos son más estables que aquellas que los soportan sobre el mismo anillo. La estabilidad de las especies [K15] y [K25] puede estar relacionada con el arreglo de los átomos de hidrógeno intercambiables. Éstos están distribuidos de manera que cada anillo soporta a uno de ellos y se encuentran lo más lejos posible uno respecto al otro. El hecho de que las especies más estables tengan asociado un protón al átomo  $\underline{N}(5)$  nos hace sospechar que este átomo puede estar asociado o identificado como uno de los sitios de mayor basicidad relativa en alopurinol neutro. Sin embargo, dado que las diferencias de energía son tan pequeñas entre las dos especies más estables, debemos tomar en cuenta que con argumentos energéticos no se puede decir demasiado acerca de sus propiedades.

El hecho de que [cE1] y  $\underline{N}(1)\text{-H/OH}$  en forma *trans* [tE1] sean más inestables que [K15] y que [K25] hace sospechar, nuevamente, que uno de los factores posibles para explicar el orden de estabilidad encontrado es la mayor basicidad relativa de  $\underline{N}(5)$  con respecto a  $\underline{O}(10)$ . Esta basicidad de  $\underline{N}(5)$  puede provocar mayor estabilidad de [cE1] respecto a [tE1].

La siguiente especie estable es el tautómero  $\underline{N}(2)\text{-H}/\underline{N}(7)\text{-H}$  [K27], seguido de  $\underline{N}(2)\text{-H/OH}$  en forma *cis* [cE2], en el cual el átomo de hidrógeno asociado a nitrógeno está ubicado en el anillo pirazólico. Este resultado puede ser un indicio de las posibles menores basicidades de  $\underline{N}(2)$ ,  $\underline{N}(7)$  y  $\underline{O}(10)$ , en ese orden.

La inestabilidad del siguiente tautómero  $\underline{N}(1)\text{-H}/\underline{N}(7)\text{-H}$  [K17] puede deberse a la cercanía de los átomos de hidrógeno asociados con  $\underline{N}(1)$  y  $\underline{N}(7)$ , aunado a la relativa menor basicidad de  $\underline{N}(7)$  respecto a los otros átomos de  $\underline{N}$  presentes en los heterociclos. En la especie siguiente  $\underline{N}(7)\text{-H/OH}$  en forma *cis* [cE7], encontramos que el hidrógeno está unido a  $\underline{N}(7)$ , al cual asignamos un comparativamente pobre carácter básico. La basicidad comparativamente menor de  $\underline{O}(10)$  respecto a  $\underline{N}(1)$ , pareciera ser soportada por la estabilidad menor de [cE7] respecto a [K17]. Además, [cE7] se estabiliza con respecto al tautómero  $\underline{N}(5)\text{-H}/\underline{N}(7)\text{-H}$  [K57]. A su vez, [K57] es más estable que  $\underline{N}(7)\text{-H/OH}$  en forma *trans* [tE7]. Para los dos primeros tautómeros ([cE7] y [K57]), pareciera ser que a pesar de que la basicidad de  $\underline{N}(5)$  es mayor que la de  $\underline{O}(10)$ , la protonación de dos átomos endocíclicos en el anillo pirimidínico ([K57]) provoca una mayor desestabilización que la protonación en  $\underline{N}(7)$  y en un átomo exocíclico del mismo anillo ([cE7]). Para el primer y tercer tautómero ([cE7] y [tE7]), pareciera ser palpable aquí la influencia de interacciones intramoleculares repulsivas en la mayor desestabilización de [tE7] respecto a [cE7].

Existe un efecto adicional que debe ser considerado: cuando ambos átomos de hidrógeno se encuentran en el anillo pirazólico, que es el siguiente caso por analizar ( $\underline{N}(1)\text{-H}/\underline{N}(2)\text{-H}$  [K12]), su inestabilidad resultante es mayor que la presentada por las estructuras con ambos átomos de hidrógeno sobre el anillo pirimidínico [cE7], [K57] y [tE7]. Este efecto da idea de las enormes repulsiones que debe sufrir la molécula en esta configuración. Estas repulsiones se ven reflejadas en los parámetros estructurales, como se verá más adelante.



Por último, las tres especies más inestables resultan ser los tautómeros  $\underline{N}(5)\text{-H/OH}$  en forma *trans* [tE5], el tautómero enólico  $\underline{N}(5)\text{-H/OH}$  en forma *cis* [cE5] y la estructura detectada en forma cristalina [K15c]. Es importante señalar que [K15] tiene la misma disposición de átomos que [K15c], pero, tanto los ángulos como las distancias de enlace son diferentes al no tomar en cuenta las interacciones intermoleculares que se presentan en el cristal. Al calcular la energía de [K15c] como molécula aislada, esta resulta ser sumamente inestable.

Con respecto a la forma enólica [cE5], lo que se puede observar es que los dos átomos de hidrógeno intercambiables están en posiciones en las que las repulsiones entre los mismos son muy grandes, esto puede contribuir a la gran inestabilidad presentada por este tautómero.

Como conclusión, podemos afirmar que existe un complicado balance entre dos importantes efectos para evaluar la estabilidad de estas especies: los de tipo estructural provocados por la distribución de estos hidrógenos sobre los heterociclos, y la basicidad relativa de los átomos de nitrógeno y oxígeno a los cuales están asociados los hidrógenos, tomando en cuenta que ésta sólo puede saberse a partir de la evaluación de otras propiedades, como la afinidad al protón. Sin embargo, al comparar nuestros resultados con los resultados teóricos para hipoxantina encontramos muchas semejanzas. Los dos tautómeros energéticamente más estables son también los dos tautómeros cetónicos que muestran estar protonados en el átomo de  $\underline{N}$  cercano al grupo  $\underline{CO}$ . Esta similitud nuevamente permite sugerir la alta basicidad relativa de este sitio nucleofílico para ambos isómeros. Esta propiedad también se infiere de estudios teóricos de hipoxantina aniónica y de las formas de coordinación experimentales del alopurinol en forma de monoanión. Los dos tautómeros cetónicos de ambos isómeros han sido detectados como las respectivas especies preponderantes en disolución para alopurinol neutro e hipoxantina neutra. Para ambos isómeros, los correspondientes tres tautómeros que siguen en energía no han sido detectados experimentalmente.

## 4.2 Parámetros estructurales

Las tablas 4.3 y 4.4 muestran las distancias de enlace y los ángulos de enlace, respectivamente, para las 14 formas tautoméricas calculadas. Como puede observarse, existen ciertas tendencias en estos parámetros:

Las distancias de enlace  $\underline{C}(4)-\underline{O}(10)$  en los tautómeros enólicos (1.36 Å), como era de esperarse, son siempre mayores a las encontradas para los tautómeros cetónicos (1.23 Å), que tienen mayor carácter de doble enlace. El hecho de que estas distancias permanezcan prácticamente inalteradas indica que el carbonilo, en el caso de las especies cetónicas, o el grupo  $\underline{C}(4)-\underline{OH}$  en el caso de las especies enólicas, son poco sensibles a la protonación de los nitrógenos vecinos.

Las distancias de enlace asociadas con  $\underline{N}$  protonados son más grandes que las asociadas a átomos de  $\underline{N}$  desprotonados. Esta característica, en combinación con los índices de Mayer, permite asignar carácter de doble enlace o de doble enlace parcial a uniones en las que estén involucrados átomos de  $\underline{N}$  desprotonados en los heterociclos.

Los ángulos internos asociados con un átomo de  $\underline{N}$  protonado son mayores que los ángulos internos asociados con átomos de  $\underline{N}$  desprotonados. Los átomos de  $\underline{N}$  asociados a dobles enlaces, tienen menores ángulos en su grupo. De hecho, al estudiar el efecto de la protonación de átomos de  $\underline{N}$  en la geometría de derivados de bases purínicas<sup>19</sup>, se ha encontrado que la principal influencia que se observa es un incremento del ángulo CNC de 4° bajo la protonación del átomo de  $\underline{N}$ .

El ángulo  $\underline{N}(5)-\underline{C}(4)-\underline{O}(10)$  en las especies enólicas en configuración *cis* es mayor al encontrado para las especies en configuración *trans*. Este efecto puede ser causado por la existencia de mayores repulsiones entre los hidrógenos asociados a los grupos  $\underline{O}(10)-\underline{H}$  y  $\underline{H}-\underline{C}(9)$  cuando se trata de los tautómeros en configuración *trans*.

El ángulo  $\underline{N}(5)-\underline{C}(4)-\underline{O}(10)$  en las especies cetónicas es mayor al encontrado para las especies enólicas, ya sean en configuración *cis* o en configuración *trans*. Este hecho puede explicarse en parte debido a que las repulsiones entre  $\underline{N}(5)$  y  $\underline{O}(10)$  aumentan cuando está presente el grupo carbonilo.

El ángulo externo  $\underline{C}(3)-\underline{C}(9)-\underline{C}(4)$  es mayor para los tautómeros enólicos que para los tautómeros cetónicos. Este efecto puede deberse a la interacción atractiva entre las densidades electrónicas del oxígeno del grupo carbonilo de los tautómeros cetónicos y el hidrógeno del grupo  $\underline{C}(3)-\underline{H}$ . Esta interacción oxígeno-hidrógeno también se presenta en el caso de los tautómeros enólicos, pero es menor que en el caso de los tautómeros cetónicos. Esta explicación parece ser apoyada por el hecho de que los tautómeros enólicos en configuración *trans*, presentan un ángulo

C(3)-C(9)-C(4) ligeramente mayor al de los respectivos tautómeros en configuración *cis*.

Los ángulos dihedrales involucrados en todas las especies estudiadas son siempre menores de 0.01°; esto refleja que las estructuras son básicamente planas.

De manera general se observa que los átomos de N asociados a dobles enlaces, tienen menores ángulos en su grupo y comparativamente distancias más cortas que las encontradas en regiones en las que no existe doble enlace.

Estas particularidades se han encontrado también en el estudio teórico de hipoxantina neutra<sup>13</sup>. Para los dos tautómeros más estables de ambos isómeros, las propiedades teóricas concuerdan con los parámetros estructurales experimentales obtenidos de muestras sólidas en estudios de difracción de rayos X<sup>7,13</sup>.

**Tabla 4.3** Distancias de enlace para las 14 estructuras calculadas y para la estructura cristalina<sup>7</sup>.

Distancia(Å)	K15	K15c	K25	cE1	tE1	K27	cE2	K17	tE2	cE7	K57	tE7	K12	tE5	cE5
N1-N2	1.372	1.374	1.364	1.374	1.371	1.374	1.362	1.383	1.359	1.400	1.384	1.396	1.409	1.385	1.389
N1-C8	1.366	1.350	1.354	1.369	1.370	1.344	1.360	1.363	1.360	1.329	1.337	1.331	1.397	1.341	1.339
N2-C3	1.343	1.325	1.364	1.338	1.338	1.363	1.363	1.340	1.364	1.345	1.356	1.346	1.380	1.347	1.345
C3-C9	1.425	1.414	1.398	1.432	1.435	1.401	1.404	1.429	1.408	1.429	1.419	1.431	1.383	1.426	1.424
C3-H	1.091	1.043	1.090	1.091	1.092	1.090	1.090	1.091	1.091	1.092	1.092	1.093	1.092	1.094	1.092
C4-N5	1.443	1.400	1.427	1.340	1.334	1.429	1.328	1.439	1.322	1.368	1.493	1.361	1.408	1.371	1.380
C4-C9	1.450	1.431	1.454	1.415	1.422	1.474	1.422	1.469	1.430	1.400	1.433	1.405	1.484	1.384	1.382
C4-O	1.235	1.227	1.237	1.356	1.363	1.237	1.358	1.235	1.367	1.351	1.231	1.357	1.241	1.359	1.358
N5-C6	1.376	1.363	1.388	1.363	1.360	1.305	1.379	1.298	1.376	1.329	1.347	1.326	1.324	1.403	1.411
C6-N7	1.316	1.292	1.307	1.341	1.344	1.385	1.328	1.398	1.330	1.359	1.335	1.362	1.390	1.304	1.302
C6-H	1.097	1.041	1.097	1.097	1.097	1.100	1.097	1.100	1.097	1.095	1.092	1.095	1.100	1.095	1.096
N7-C8	1.373	1.370	1.384	1.353	1.350	1.384	1.368	1.379	1.365	1.385	1.395	1.384	1.323	1.376	1.377
C8-C9	1.416	1.393	1.439	1.426	1.426	1.423	1.445	1.402	1.447	1.444	1.432	1.442	1.438	1.467	1.467
H	N5	N5	N5	O	O	N7	O	N7	O	O	N5	O	N2	O	O
	1.025	0.834	1.024	0.987	0.982	1.022	0.988	1.021	0.981	0.987	1.025	0.983	1.026	1.024	1.023
H	N1	N1	N2	N1	N1	N2	N2	N1	N2	N7	N7	N7	N1	N5	N5
	1.021	0.989	1.021	1.020	1.021	1.020	1.022	1.020	1.022	1.025	1.025	1.025	1.026	0.983	0.982

Tabla 4.4 (a) Ángulos de enlace para las 14 estructuras calculadas.

ángulo(°)	K15	K15c	K25	cE1	IE1	K27	cE2
N1-N2-C3	105.16	106.38	115.38	105.81	105.78	114.76	116.17
N1-C8-N7	125.87	124.73	123.35	127.77	127.75	126.60	124.87
N1-C8-C9	105.78	107.14	111.69	105.53	105.65	114.22	111.42
N2-C3-C9	111.3	110.49	104.91	110.98	111.13	105.87	104.45
N2-C3-H	119.78	119.74	122.78	119.60	118.50	122.66	122.54
N2-N1-C8	112.82	110.87	102.88	112.68	112.76	101.66	102.70
N2-N1-H	119.75	136.73	117.81	119.66	119.72	117.78	117.53
C3-C9-C4	136.05	105.12	133.92	140.92	141.09	135.07	138.96
C3-C9-C8	104.93	118.15	105.13	105.00	104.68	103.49	105.26
C4-C9-C8	119.02	125.54	120.94	114.09	114.23	121.44	115.79
C4-N5-C6	125.91	125.04	125.43	117.68	117.68	120.48	117.34
N5-C6-N7	124.96	119.57	125.83	128.29	128.69	127.05	128.89
N5-C6-H	115.92	111.11	114.97	115.32	115.20	119.08	114.44
N5-C4-C9	109.65	120.83	109.48	121.31	121.08	114.59	121.04
N5-C4-O	120.16	112.01	121.13	118.28	115.50	121.35	119.00
C6-N7-C8	112.11	128.13	113.36	111.93	111.71	117.26	113.24
N7-C6-H	119.12	115.30	119.20	116.39	116.11	113.87	116.67
N7-C8-C9	128.35	129.74	124.95	126.71	126.60	119.18	123.71
C9-C3-H	128.92	128.06	132.30	129.43	130.37	131.48	133.01
C9-C4-O	130.19	C4-N5-H 119.02	129.39	120.41	123.41	124.07	119.97
	C4-N5-H 114.64	C6-N5-H 115.08	C4-N5-H 115.12	C3-N2-H 105.22	C4-O-H 108.51	C8-N7-H 121.18	C4-O10-H 105.06
	C6-N5-H 119.45	N2-N1-H 119.00	C6-N5-H 119.45	--	--	C6-N7-H 121.57	--
	C8-N1-H 127.43	C8-N1-H 129.55	C3-N2-H 126.81	C8-N1-H 127.65	C8-N1-H 127.52	C3-N2-H 127.46	C3-N2-H 126.30

Tabla 4.4 (b) Ángulos de enlace para las 14 estructuras calculadas.

ángulo(°)	K17	tE2	cE7	K57	tE7	K12	tE5	cE5
N1-N2-C3	104.85	116.06	110.31	109.68	110.30	108.05	110.78	110.71
N1-C8-N7	130.82	124.79	127.92	125.11	128.19	125.68	125.99	125.93
N1-C8-C9	107.75	111.54	113.40	113.51	113.43	107.63	110.36	110.46
N2-C3-C9	112.15	104.65	109.96	110.40	109.97	109.49	109.15	109.24
N2-C3-H	119.74	121.30	120.97	120.90	120.03	119.89	120.38	121.26
N2-N1-C8	111.51	102.86	105.28	105.49	105.39	106.95	107.14	107.00
C3-C9-C4	118.64	139.29	142.07	137.44	141.88	135.12	140.38	139.71
C3-C9-C8	135.83	104.89	101.05	100.92	100.91	106.55	102.57	102.59
C4-C9-C8	103.74	115.82	116.88	121.64	117.21	118.24	117.05	117.71
C4-N5-C6	120.44	117.46	118.34	127.14	118.08	119.68	121.83	121.83
N5-C6-N7	120.81	129.23	124.12	119.72	124.67	131.09	124.20	124.23
N5-C6-H	126.43	114.33	119.09	120.51	118.91	115.78	114.66	114.41
N5-C4-C9	119.97	120.76	122.45	110.04	122.36	113.83	117.65	117.00
N5-C4-O	114.72	116.05	116.04	116.80	113.43	123.40	113.45	119.94
C6-N7-C8	120.70	113.07	119.53	120.08	119.31	110.43	115.62	115.62
N7-C8-C9	116.17	123.66	118.68	121.38	118.37	126.68	123.65	123.61
N7-C6-H	113.61	116.45	116.79	119.77	116.42	113.13	121.14	121.37
C9-C3-H	121.44	134.05	129.07	128.70	130.01	130.62	130.47	129.50
C9-C4-O	128.11	123.19	121.51	133.16	124.21	122.76	128.90	123.06
	124.58	C4-O-H 108.62	C4-O-H 105.89	C4-N5-H 114.00	C4-O-H 108.17	C3-N2-H 121.02	C4-N5-H 118.23	C4-N5-H 120.63
	C6-N7-H 120.58	--	--	C6-N5-H 118.87	--	N1-N2-H 114.98	C6-N5-H 119.94	C6-N5-H 117.54
	C8-N7-H 123.26	N2-N1-H 117.64	C8-N7-H 119.35	C8-N7-H 119.00	C8-N7-H 119.55	N2-N1-H 115.79	C4-O-H 107.98	C4-O-H 111.70
	C8-N1-H 129.84	C3-N2-H 126.29	C6-N7-H 121.12	C6-N7-H 120.92	C6-N7-H 121.14	C8-N1-H 120.19	--	--

La figura 4.1 muestra los valores de los índices de Mayer<sup>56</sup> para las tres estructuras más estables.

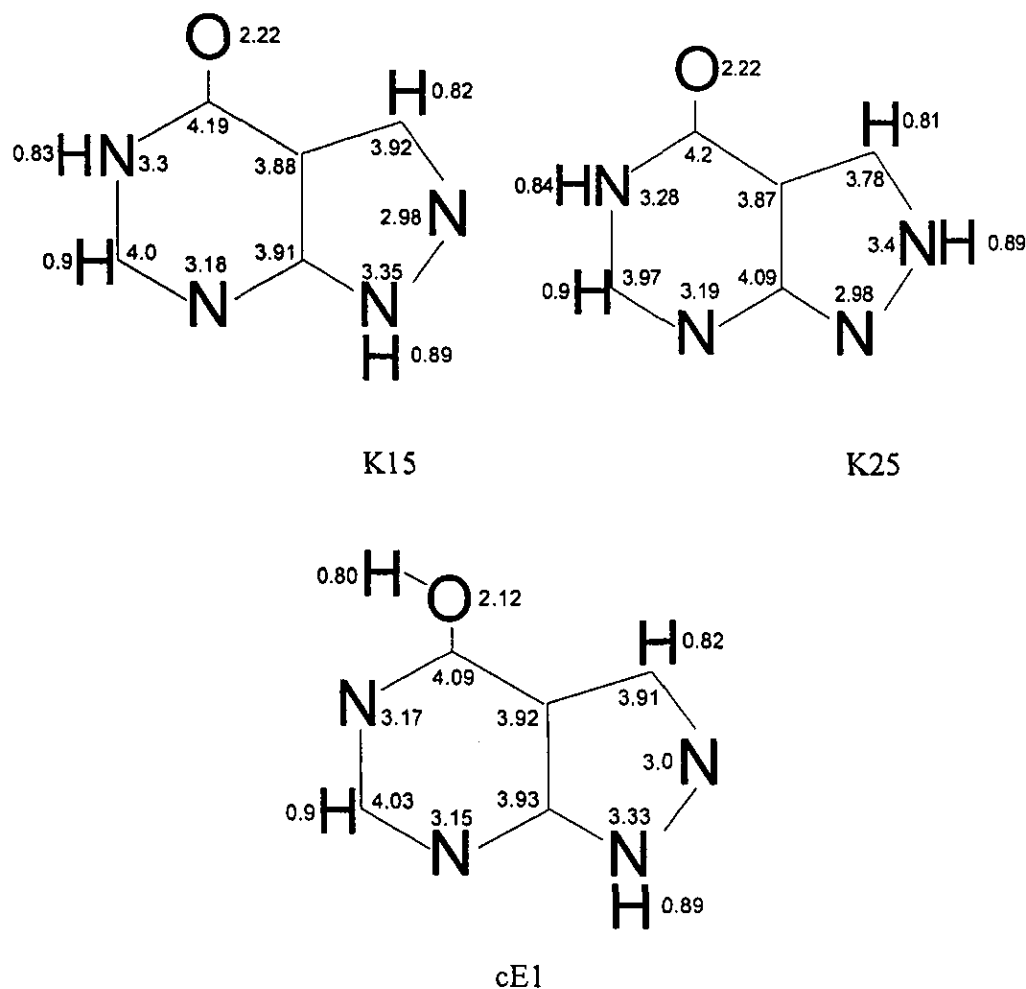


Fig. 4.1 Índices de Mayer<sup>56</sup> asociados con los tres tautómeros más estables.

Analizando los resultados de la figura 4.1 para establecer el orden de enlace de los tres tautómeros, puede decirse lo siguiente:

Para [K15] podría proponerse la existencia de dobles enlaces para  $\underline{N}(2)-\underline{C}(3)$ ,  $\underline{C}(4)-\underline{O}(10)$ ,  $\underline{C}(6)-\underline{N}(7)$  y  $\underline{C}(8)-\underline{C}(9)$ . El hecho de que los índices de Mayer para  $\underline{N}(1)$  y  $\underline{N}(5)$  sean mayores de tres nos lleva a pensar que en ambos anillos existe una importante deslocalización de densidad electrónica, como era de esperarse en sistemas de anillos en los que existen dobles enlaces. Las distancias  $\underline{N}-\underline{C}$  para los átomos asociados a dobles enlaces están en buen acuerdo con la estructura propuesta a partir de los índices de Mayer.

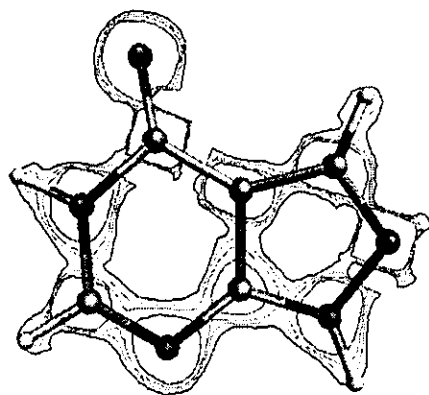
Para [K25] podría proponerse la existencia de dobles enlaces entre  $\underline{C}(3)-\underline{C}(9)$ ,  $\underline{C}(4)-\underline{O}(10)$ ,  $\underline{C}(6)-\underline{N}(7)$ , y  $\underline{C}(8)-\underline{N}(1)$ . Las distancias internucleares de la molécula apoyan lo propuesto por los índices de Mayer, pero, también es factible a partir de estos parámetros proponer una estructura en la que el anillo pirimidínico presente enlaces dobles para  $\underline{C}(4)-\underline{O}(10)$  y  $\underline{C}(6)-\underline{N}(7)$  y el anillo pirazólico presente una distribución de densidad electrónica no uniforme.

Para [cE1] se sospecha la existencia de dobles enlaces para  $\underline{N}(2)-\underline{C}(3)$ ,  $\underline{N}(5)-\underline{C}(6)$ ,  $\underline{N}(7)-\underline{C}(8)$  y  $\underline{C}(9)-\underline{C}(4)$ . Las distancias internucleares tanto en el anillo pirimidínico como en el anillo pirazólico concuerdan bien con la estructura propuesta; sin embargo, en este caso es posible proponer otras estructuras que serían factibles. En una de ellas tanto el anillo pirimidínico como el anillo pirazólico presentarían una distribución de densidad electrónica no uniforme. El anillo pirazólico podría presentar un doble enlace para la unión  $\underline{N}(2)-\underline{C}(3)$ . Otra posibilidad serían los dobles enlaces  $\underline{N}(5)-\underline{C}(4)$ ,  $\underline{N}(7)-\underline{C}(6)$  para el anillo pirimidínico y para el anillo pirazólico una distribución de densidad electrónica no uniforme. Los resultados analizados hasta este punto no nos permiten descartar ninguna de estas estructuras.

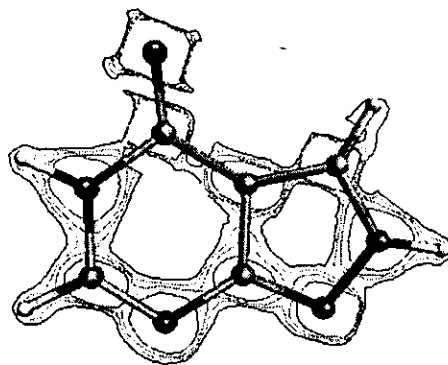
Con el fin de poder descartar algunas de las estructuras propuestas, en la siguiente sección se analizarán mapas de densidad electrónica para los tres tautómeros discutidos arriba. Al final de la sección se hará una propuesta para las estructuras de los tres tautómeros que esté de acuerdo tanto con las distancias de enlace como con los índices de Mayer y con los mapas de densidad electrónica analizados.

### 4.3 Densidad electrónica

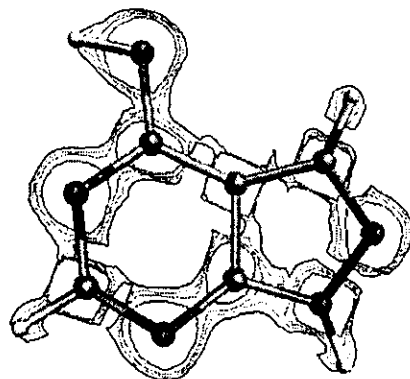
En la figura 4.2 están representados los mapas de contorno de densidad electrónica ( $\rho$ ) en el plano molecular para los tres tautómeros más estables en un intervalo de 0.2 a 0.4  $e/\text{\AA}^3$ , cada curva está separada por 0.05 unidades.



K15



K25



cE1

**Fig. 4.2** Mapas de contorno de densidad electrónica en el plano molecular (0.2-0.4  $e/\text{\AA}^3$ , divisiones de 0.05  $e/\text{\AA}^3$ ).



Como podemos observar, las curvas de nivel enmarcan en forma bastante precisa las posiciones de los átomos. Las curvas de nivel más amplias corresponden a valores menores de densidad electrónica. Las regiones de alta densidad electrónica están localizadas en torno a cada átomo, exceptuando a los H. Aparentemente, alrededor de los átomos más electronegativos la densidad electrónica es mayor que en los otros átomos. Además, los átomos de N desprotonados tienden a presentar mayor densidad electrónica sobre sí que los átomos de N protonados, lo que se observa más claramente en la figura 4.3.

Las primeras incomunicaciones exhibidas en cualquiera de las moléculas estudiadas corresponden a los átomos de hidrógeno.

Podemos observar que a lo largo de los ejes internucleares de primeros vecinos, la densidad electrónica es mayor que en otras regiones de la molécula, como por ejemplo, el interior de los anillos. Esta puede ser evidencia de la existencia del enlace químico, incluso podemos hablar del carácter direccional de estos enlaces. De éstos, existen algunos cuya densidad electrónica es mayor que para otros enlaces. Es posible que los enlaces que presentan comparativamente mayor densidad electrónica tengan carácter doble; para estudiar esta posibilidad, en la figura 4.3 se muestran superficies de densidad electrónica de diferentes valores para las tres especies más estables.

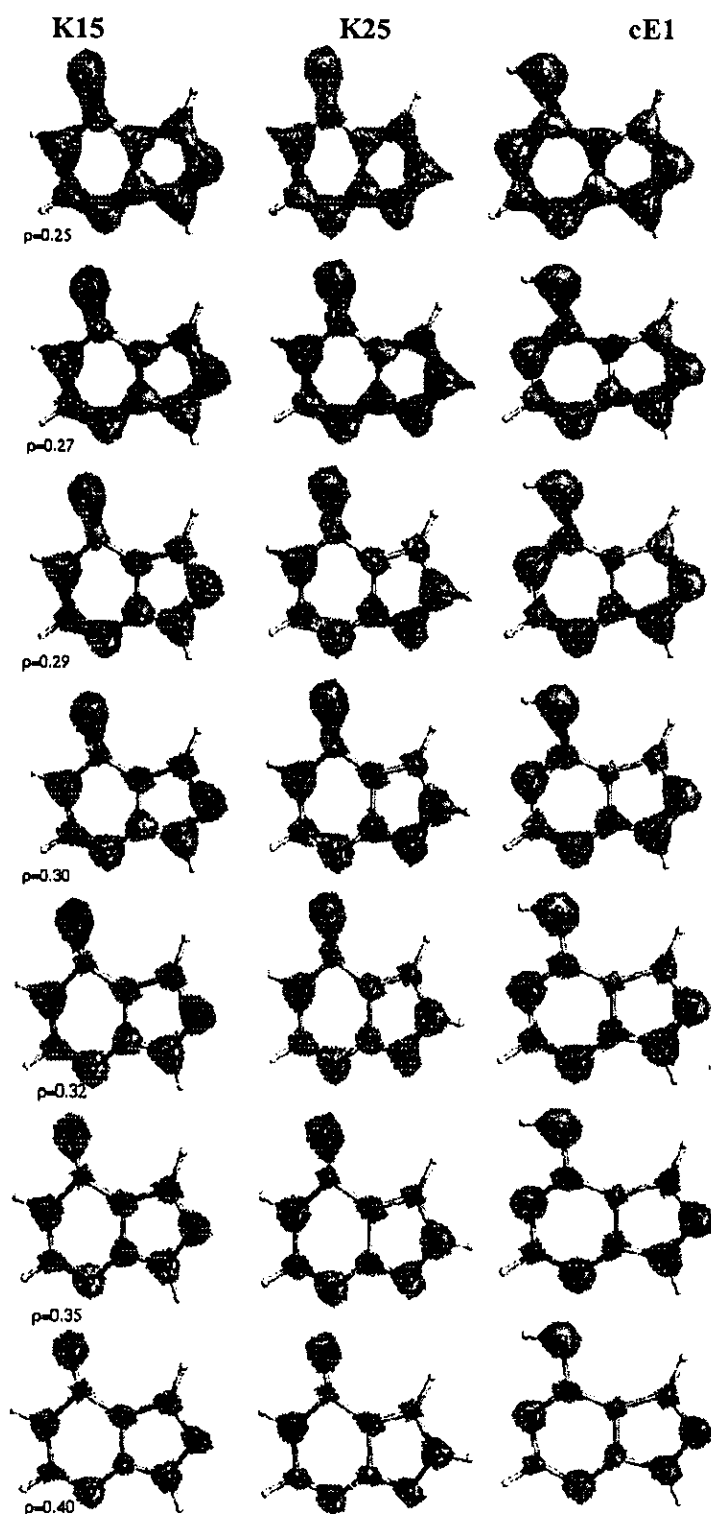


Fig. 4.3 Superficies de densidad electrónica en el plano molecular para las tres especies más estables. valores de  $\rho$  de 0.25, 0.27, 0.29, 0.30, 0.32, 0.35 y 0.4  $e/\text{\AA}^3$ .

[K15]

$$\rho=0.25 \text{ e}/\text{Å}^3$$

Los sitios incomunicados son  $\underline{\text{C}}(9)\text{--}\underline{\text{C}}(4)$  y,  $\underline{\text{C}}(4)\text{--}\underline{\text{N}}(5)$ . De acuerdo con los resultados encontrados de los parámetros estructurales y los índices de Mayer puede asignárseles carácter de enlace sencillo. Esta densidad electrónica baja para las uniones de  $\underline{\text{C}}(4)$  con los átomos endocíclicos vecinos puede deberse a la mayor electronegatividad de los átomos  $\underline{\text{O}}(10)$  y  $\underline{\text{N}}(5)$ .

$$\rho=0.27 \text{ e}/\text{Å}^3$$

Encontramos otra incomunicación para una unión asociada con un enlace sencillo  $\underline{\text{C}}(3)\text{--}\underline{\text{C}}(9)$ .

$$\rho=0.29 \text{ e}/\text{Å}^3$$

Se observa que las zonas comunicadas están asociadas a enlaces dobles en el anillo pirimidínico:  $\underline{\text{C}}(4)\text{--}\underline{\text{O}}(10)$ ,  $\underline{\text{C}}(6)\text{--}\underline{\text{N}}(7)$  y  $\underline{\text{C}}(8)\text{--}\underline{\text{C}}(9)$ ; incluso se encuentra comunicación en el segmento  $\underline{\text{N}}(5)\text{--}\underline{\text{C}}(6)$ , que está asociado a un enlace sencillo. Este resultado hace evidente la mayor aromaticidad del anillo pirimidínico frente al anillo pirazólico. En este último el segmento asociado a un enlace doble ( $\underline{\text{N}}(2)\text{--}\underline{\text{C}}(3)$ ) ya no está comunicado.

$$\rho=0.3 \text{ e}/\text{Å}^3$$

Se rompe la comunicación entre  $\underline{\text{C}}(6)\text{--}\underline{\text{N}}(5)$ , y los únicos fragmentos comunicados están asociados a enlaces dobles:  $\underline{\text{C}}(4)\text{--}\underline{\text{O}}(10)$  y  $\underline{\text{C}}(6)\text{--}\underline{\text{N}}(7)$ .

$$\rho=0.32 \text{ e}/\text{Å}^3$$

El único segmento comunicado es  $\underline{\text{C}}(6)\text{--}\underline{\text{N}}(7)$ .

$$\rho=0.35 \text{ e}/\text{Å}^3$$

La densidad electrónica solamente está ubicada alrededor de los átomos. Es relativamente mayor para los átomos de  $\underline{\text{N}}$  y  $\underline{\text{O}}$  que para los átomos de  $\underline{\text{C}}$ .

$$\rho=0.4 \text{ e}/\text{Å}^3$$

La densidad electrónica solamente está ubicada alrededor de los átomos.

[K25]

$$\rho=0.25 \text{ e}/\text{Å}^3$$

Las únicas incomunicaciones se presentan sobre los enlaces endocíclicos de  $\underline{\text{C}}(4)$ , igual que lo encontrado en [K15].

$$\rho=0.27 \text{ e}/\text{Å}^3$$

No se presentan cambios en las uniones endocíclicas.

$$\rho=0.29 \text{ e}/\text{Å}^3$$

Aparecen otras zonas incomunicadas: las uniones  $\underline{\text{N}}(7)\text{--}\underline{\text{C}}(8)$ ,  $\underline{\text{C}}(8)\text{--}\underline{\text{C}}(9)$  y  $\underline{\text{C}}(4)\text{--}\underline{\text{C}}(9)$  (a las que se asignó un enlace sencillo). Las uniones  $\underline{\text{C}}(3)\text{--}\underline{\text{C}}(9)$  y

N(2)–C(3), que forman parte del anillo pirazólico, también presentan incomunicaciones a este valor de  $\rho$ . El valor de los índices de Mayer para los átomos involucrados en la unión C(3)–C(9), permitían sugerir que este enlace podría tener carácter de doble enlace, apoyado por el hecho de que esta distancia de enlace es menor que la distancia análoga para casi todos los demás tautómeros. Sin embargo, también debe tomarse en cuenta que las distancias de enlace en el anillo pirazólico son muy parecidas entre sí y esto puede interpretarse como un indicio de que en el anillo la distribución de densidad electrónica no es uniforme. Del análisis de esta superficie puede verse que la densidad es menor sobre el átomo C(3) que sobre los otros átomos del anillo pirazólico.

$$\rho=0.30 \text{ e}/\text{Å}^3$$

El anillo pirimidínico sólo conserva comunicaciones endocíclicas sobre los sitios a los que fueron asignados enlaces dobles localizados: el enlace C(6)–N(7) y el enlace C(4)–O(10). El anillo pirazólico conserva aún densidad electrónica en el fragmento C(8)–N(1)–N(2), reafirmando la alta deslocalización sobre este anillo predicha por los parámetros estructurales y en combinación con el análisis de población de los índices de Mayer.

$$\rho=0.32 \text{ e}/\text{Å}^3$$

Aparece una incomunicación más sobre el anillo pirazólico, se trata de la unión C(8)–N(1).

$$\rho=0.35 \text{ e}/\text{Å}^3$$

Todas las comunicaciones se han perdido. Como en el caso de [K15], la densidad electrónica alrededor de los átomos de N y O es mayor que para los átomos de C.

$$\rho=0.40 \text{ e}/\text{Å}^3$$

La densidad electrónica está ubicada solamente sobre los átomos.

[cE1]

$$\rho=0.25 \text{ e}/\text{Å}^3$$

La primera zona que presenta incomunicación aparece sobre el enlace C(3)–C(9). De acuerdo con la estructura propuesta para este tautómero, este fragmento está asociado con un enlace sencillo.

$$\rho=0.27 \text{ e}/\text{Å}^3$$

Encontramos otro segmento incomunicado C(8)–C(9). De acuerdo con los parámetros estructurales y con los índices de Mayer, corresponde a un enlace doble. Sin embargo, el hecho de que los átomos vecinos al C(8) sean más electronegativos (N(7) y N(1)), indica que esta unión en realidad corresponde a un enlace doble parcial, y que esta es una zona de alta deslocalización de densidad electrónica.

$$\rho=0.29 \text{ e}/\text{Å}^3$$

Existen muchas más secciones incomunicadas: C(9)–C(4), N(5)–C(6) y N(7)–C(8); estos fragmentos están asociados a enlaces de tipo sencillo.

$$\rho=0.30 \text{ e}/\text{\AA}^3$$

Los fragmentos que aún están comunicados son:  $\underline{\text{N}}(1)\text{--}\underline{\text{N}}(2)$ ,  $\underline{\text{C}}(4)\text{--}\underline{\text{O}}(10)$ ,  $\underline{\text{C}}(6)\text{--}\underline{\text{N}}(7)$  y  $\underline{\text{C}}(8)\text{--}\underline{\text{N}}(1)$ . Estas uniones, si bien no están necesariamente asociadas con enlaces dobles, tienen la característica de que en todas ellas está presente un átomo muy electronegativo. La unión  $\underline{\text{C}}(4)\text{--}\underline{\text{O}}(10)$  a pesar de ser de carácter sencillo, conserva densidad electrónica. Es notable la distribución de densidad electrónica que se presenta entre los dos átomos de nitrógeno del anillo pirazólico  $\underline{\text{N}}(1)\text{--}\underline{\text{N}}(2)$ . Otro detalle interesante de esta superficie es el hecho de que la unión  $\underline{\text{C}}(6)\text{--}\underline{\text{N}}(7)$  conserve aún densidad electrónica a lo largo del eje internuclear; este enlace doble es más localizado que los demás enlaces dobles presentes en el heterociclo.

$$\rho=0.32 \text{ e}/\text{\AA}^3$$

Las únicas zonas comunicadas están localizadas a lo largo de los enlaces  $\underline{\text{N}}(1)\text{--}\underline{\text{N}}(2)$  y  $\underline{\text{C}}(6)\text{--}\underline{\text{N}}(7)$ . Este resultado puede usarse como indicio del carácter básico de los átomos de nitrógeno presentes en el heterociclo.

$$\rho=0.35 \text{ e}/\text{\AA}^3$$

La densidad electrónica está ubicada solamente sobre los átomos.

$$\rho=0.40 \text{ e}/\text{\AA}^3$$

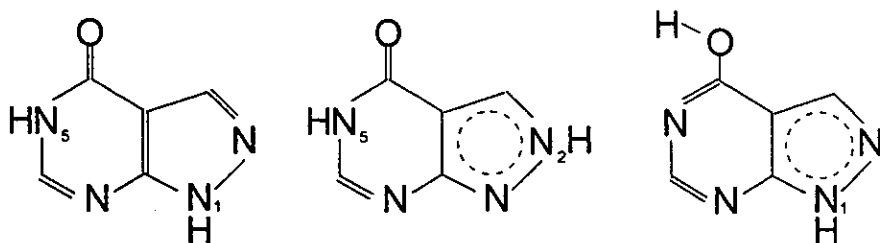
La densidad electrónica está ubicada solamente sobre los átomos.

Para el tautómero [K15] encontramos que las superficies de densidad electrónica coinciden con el carácter de enlace propuesto a partir de los índices de Mayer, ángulos y distancias de enlace. Un doble enlace  $\underline{\text{C}}(8)\text{--}\underline{\text{C}}(9)$ , en el anillo pirimidínico enlaces dobles para  $\underline{\text{C}}(6)\text{--}\underline{\text{N}}(7)$  y  $\underline{\text{C}}(4)\text{--}\underline{\text{O}}(10)$ , y en el anillo pirazólico un doble enlace  $\underline{\text{N}}(2)\text{--}\underline{\text{C}}(3)$ .

Para el tautómero [K25] el análisis es muy semejante a lo encontrado para [K15]. Las superficies de densidad electrónica muestran que en el anillo pirimidínico pueden existir dobles enlaces  $\underline{\text{C}}(6)\text{--}\underline{\text{N}}(7)$  y  $\underline{\text{C}}(4)\text{--}\underline{\text{O}}(10)$  y en el anillo pirazólico no es posible asignar enlaces dobles localizados.

Las superficies de densidad electrónica para la especie [cE1] exhiben una distribución de densidad electrónica sobre parte del anillo pirazólico, y dos enlaces dobles en el anillo pirimidínico entre  $\underline{\text{C}}(4)\text{--}\underline{\text{N}}(5)$  y  $\underline{\text{C}}(6)\text{--}\underline{\text{N}}(7)$ .

En la figura 4.4 se presentan las estructuras propuestas para los tres tautómeros energéticamente más estables. La propuesta de estas estructuras está fundamentada en la información obtenida de las densidades electrónicas en acuerdo con los parámetros estructurales y los índices de Mayer presentados en la sección anterior.



**Fig. 4.4** Estructuras propuestas para los tres isómeros más estables. Estas estructuras están en acuerdo con los parámetros estructurales, con los índices de Mayer y con la densidad electrónica.

#### 4.4 Potencial electrostático molecular y momento dipolar eléctrico

La tabla 4.5 muestra los valores en Debyes de momento dipolar ( $\mu$ ) para todas las especies calculadas. En la literatura encontramos que han sido calculados por otros métodos los momentos dipolares de algunos de los tautómeros de alopurinol y estos datos también se incluyen en la tabla 4.5.

De los valores dados en la tabla 4.5 para los momentos dipolares obtenidos en este trabajo se observa que esta propiedad está relacionada con la distribución de densidad electrónica de cada tautómero. Desgraciadamente no existen valores experimentales con los cuales comparar este parámetro.

**Tabla 4.5** Momentos dipolares de los tautómeros de alopurinol neutro tomados de la literatura<sup>15,27</sup> y los reportados en este trabajo.

	DFT <sup>a</sup>	INDO	CHF <sup>b</sup>	CHF <sup>c</sup>	MP2 <sup>b</sup>
K15	3.65	4.34	4.19	4.16	3.45
K25	0.94	1.35	0.79		
cE1	0.65				
tE1	2.34				
K27	6.20	5.58			
cE2	4.38				
K17	8.38	8.99			
tE2	6.45				
cE7	6.50				
K57	9.03				
tE7	3.67				
K12	9.30	9.91			
tE5	9.15				
K15c	3.69				
cE5	11.22				

<sup>a</sup> resultados de este trabajo, BP86/DZVP.

<sup>b</sup> HF/SV+F+P

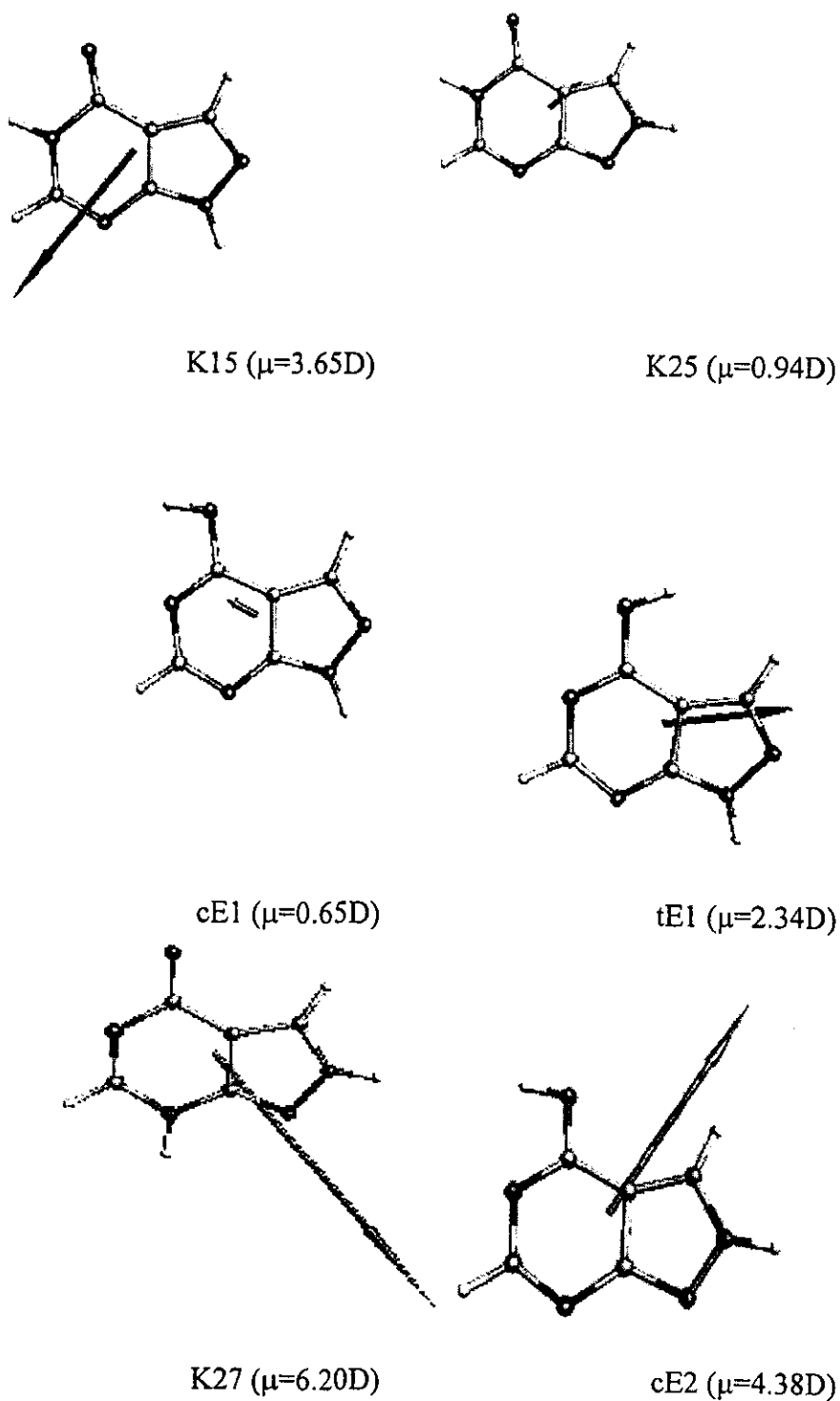
<sup>c</sup> HF/DZ(sp,s)+F+P

En el estudio realizado por Bergmann *et al*<sup>15</sup> se reportan magnitudes de momentos dipolares para algunas especies cetónicas calculadas con el método INDO. Kassimi<sup>27</sup> presenta cálculos Hartree-Fock (HF) y Møller Plesset de segundo orden (MP2) en diferentes bases para los momentos dipolares solamente para dos de los tautómeros cetónicos. Los valores reportados en la literatura son semejantes a los de nuestro cálculo DFT. Reproducen el hecho de que el momento dipolar de la especie energéticamente más estable es mayor al de la especie que le sigue en energía.

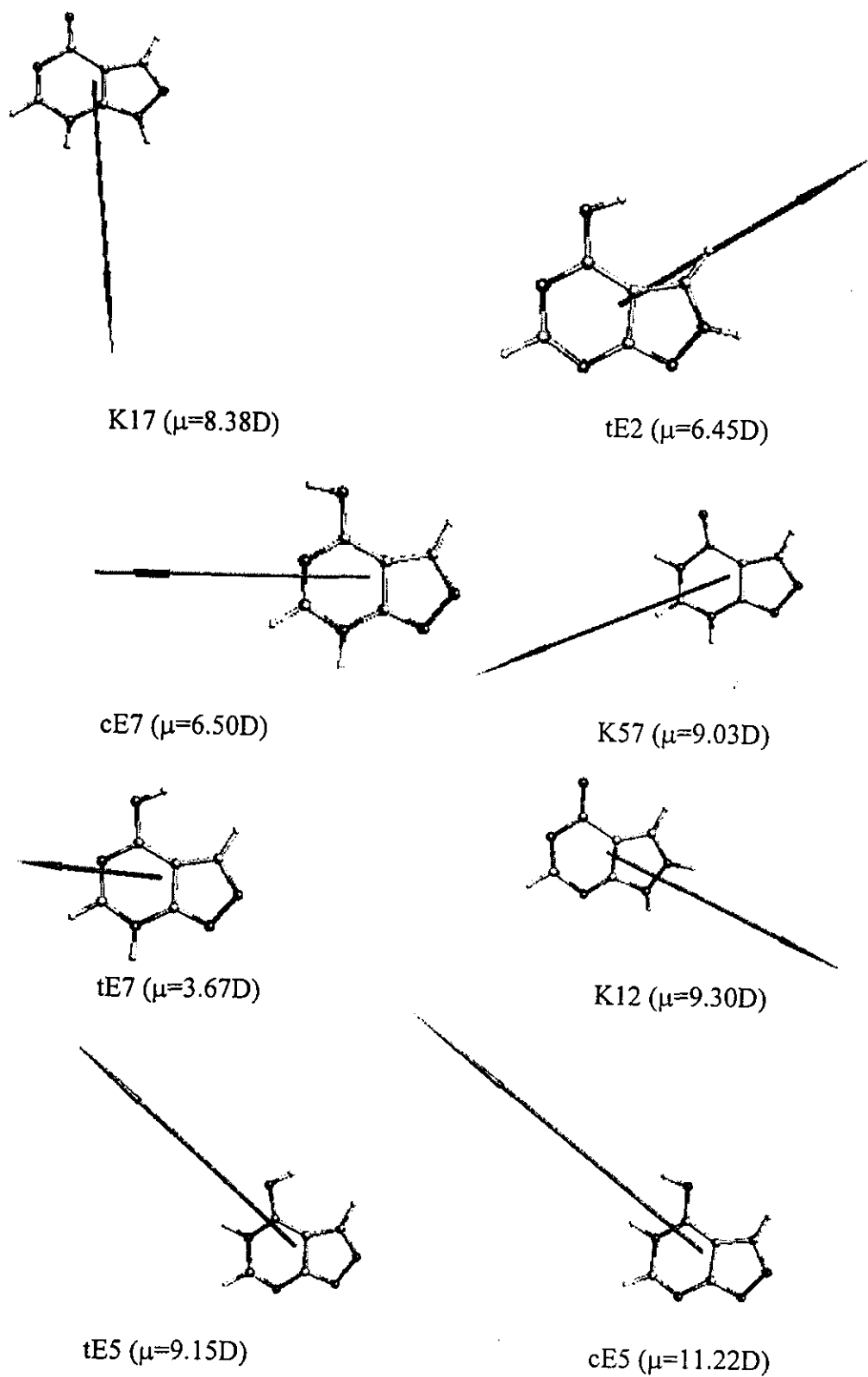
Vale la pena destacar que la tendencia que muestran los resultados INDO para este parámetro es la misma que encontramos nosotros: Las especies que muestran los menores valores de  $\mu$  son las más estables. Sin embargo, llama la atención que la especie que muestra ser favorecida energéticamente [K15] posee un valor de  $\mu$  mayor al de la especie que compite en estabilidad energética: [K25]. Esta peculiaridad puede ser una característica importante al estudiar el fenómeno del tautomerismo en disolución, ya que se ha observado que un medio de constante dieléctrica elevado favorece la presencia de especies con valores de  $\mu$  elevados<sup>5,14,18,31,58-59</sup>. Para la hipoxantina se encuentra la misma tendencia: el tautómero con  $\mu$  más alto (N(1)—H/N(9)—H) es el más estable desde el punto de vista energético y tanto esta especie como [K15] han sido las especies sugeridas como las más favorecidas al aumentar la constante dieléctrica del medio. Estas predicciones se han corroborado en estudios experimentales en disolución tanto para hipoxantina neutra<sup>60</sup> como para alopurinol<sup>14-15</sup>.

Otro rasgo que vale la pena resaltar es que la dirección y sentido de  $\mu$  están asociados con las posiciones de los átomos de hidrógeno “móviles” en cada uno de los tautómeros, como puede observarse en la figura 4.5.



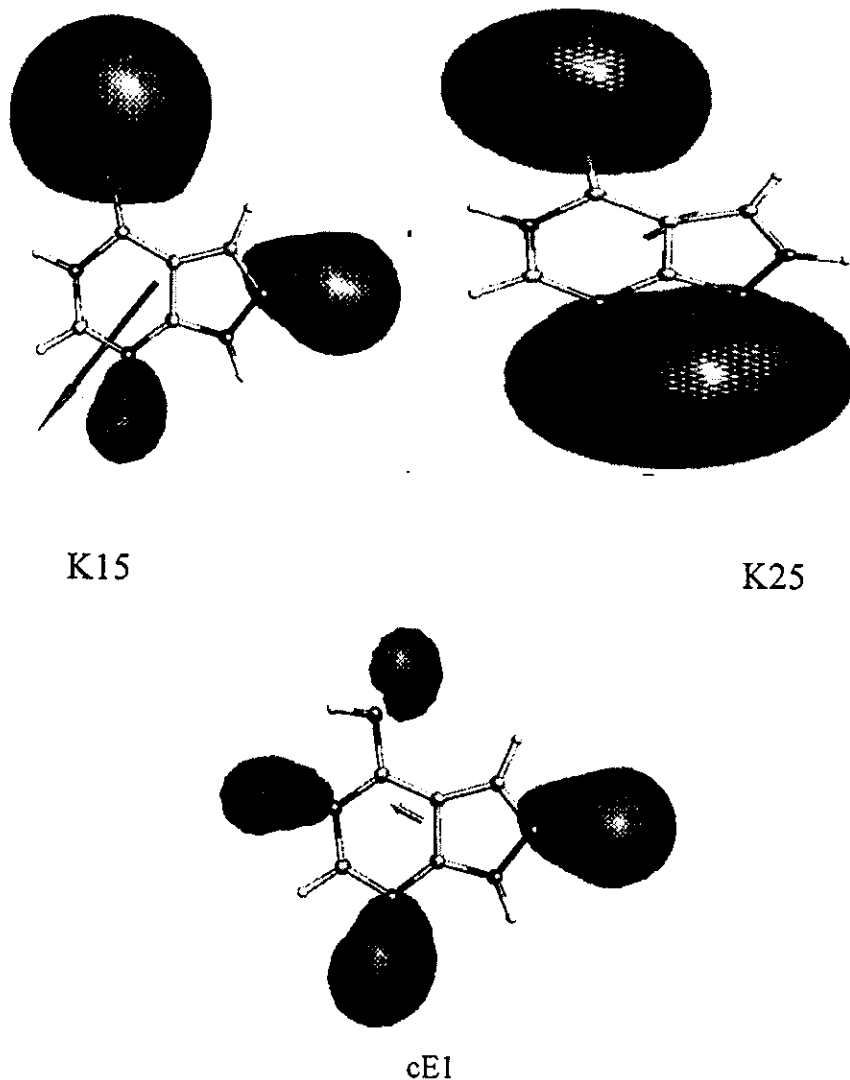


**Fig. 4.5(a)** Vector momento dipolar eléctrico ( $\mu$ ) para los catorce tautómeros de alopurinol neutro.



**Fig. 4.5(b)** Vector momento dipolar eléctrico ( $\mu$ ) para los catorce tautómeros de alopurinol neutro.

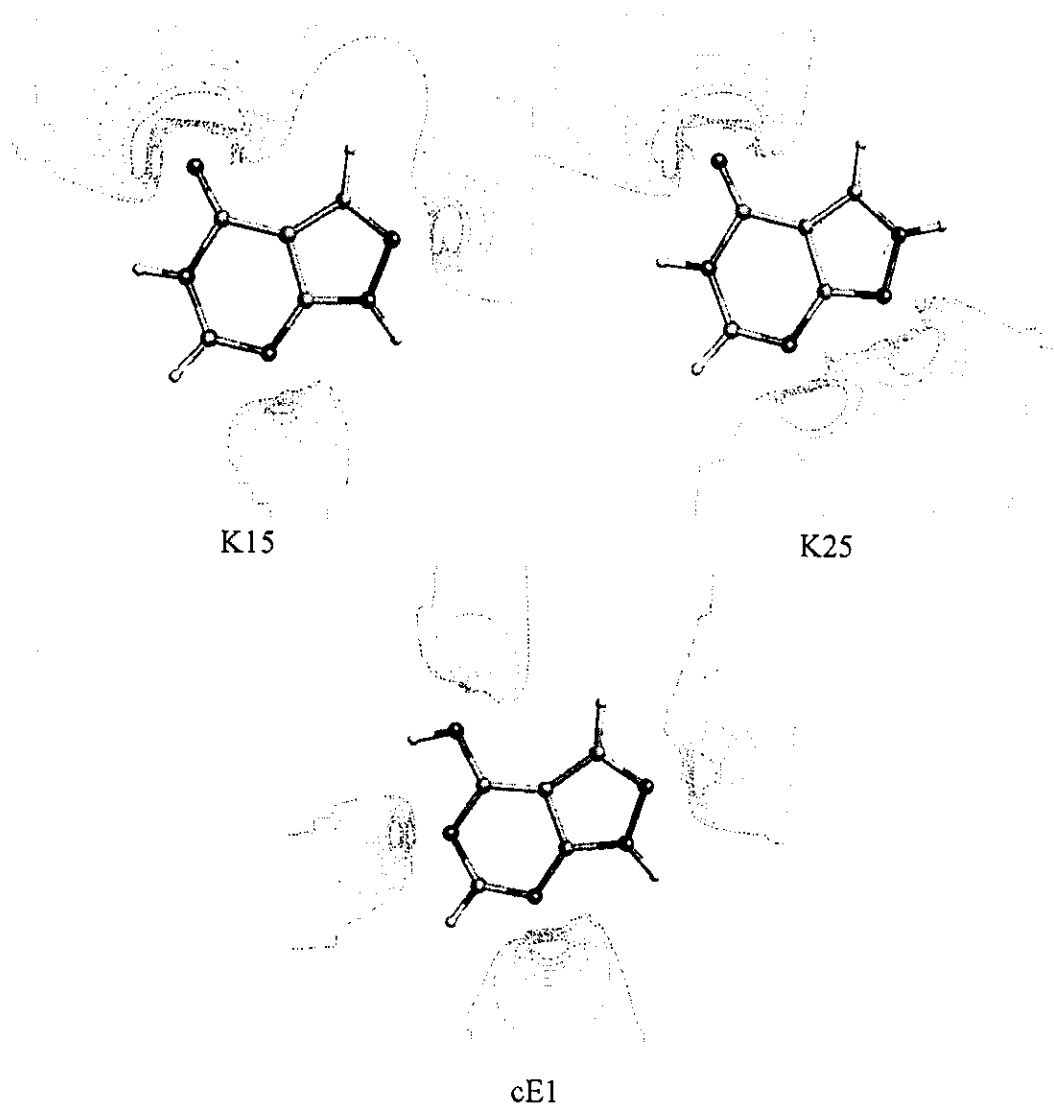
La característica más importante de este parámetro es la estrecha relación que guarda con el potencial electrostático molecular. En la figura 4.6 se muestra el vector momento dipolar y las isosuperficies del potencial electrostático molecular evaluadas en  $-10$  kcal/mol para los tres tautómeros más estables. Este valor del potencial electrostático facilita la visualización de la superficie y las características de la misma. Estrictamente se podría elegir algún otro valor y tendríamos que observar lo mismo. En la figura 4.6 puede observarse el efecto de la protonación sobre la forma y distribución del potencial para los diferentes tautómeros.



**Fig. 4.6** Isosuperficies de potencial electrostático molecular ( $-10$  kcal/mol) y vector momento dipolar para [K15] y [K25]. Se puede apreciar que la orientación y la dirección de  $\mu$  están asociados con la distribución espacial de estas superficies, y además, el efecto de la protonación sobre la forma y distribución del potencial.

De manera general, podemos ver que las superficies equipotenciales (-10 kcal/mol) analizadas para estas moléculas están concentradas aisladamente en las vecindades del átomo de oxígeno y de los átomos de nitrógeno desprotonados.

En la figura 4.7 se muestran diagramas de contorno de potencial electrostático de -40 hasta 0 kcal/mol en intervalos de 10 kcal/mol para las tres especies más estables.



**Fig. 4.7** Mapas de contorno de potencial electrostático molecular (-40 hasta 0 kcal/mol). Se muestran mapas para las especies [K15], [K25] y [cE1]. Las regiones protonadas de las moléculas analizadas están asociadas con potenciales electrostáticos positivos.

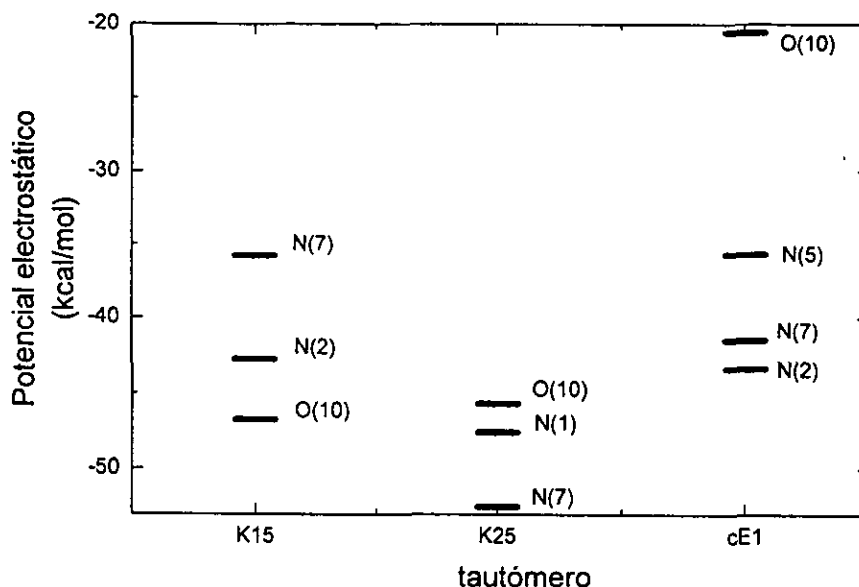
El vector que representa a  $\mu$  apunta en la dirección positiva y las superficies de potencial mostradas tienen valor negativo. Es evidente que la orientación y la dirección de  $\mu$  están asociados con la distribución espacial de estas superficies.

Los potenciales más negativos están concentrados aisladamente sobre los átomos de nitrógeno desprotonados y sobre el átomo Q(10).

Las regiones protonadas de todas las moléculas estudiadas están asociadas con potenciales electrostáticos positivos.

Shukla y Mishra<sup>16</sup> presentan mapas de potencial electrostático molecular para [K15] y [cE1] basados en cálculos MNDO. En estos mapas, el potencial electrostático más negativo para los dos tautómeros está localizado cerca del átomo N(7) y el valor analizado de potencial electrostático más cercano se ubica en las proximidades de N(2). Para la forma cetónica la diferencia entre ambos es muy pequeña, mientras que para el enol la diferencia es de alrededor de 10 kcal/mol. Ellos concluyen que N(7) es el sitio preferente para enlazarse con un electrófilo y que la forma ceto se enlazaría más fuertemente que la enólica. Nuestros resultados no son del todo compatibles con los de este grupo, y no podemos decir tan categóricamente qué sitio de la molécula será el preferido por un electrófilo.

Como los tres tautómeros tienen distintos valores para los mínimos de potencial, resulta útil analizar a qué valores aparecen superficies y qué regiones de la molécula están involucradas. En la figura 4.8 se presentan valores aproximados de potenciales electrostáticos en los que empiezan a aparecer superficies alrededor de los átomos que se indican.



**Fig. 4.8** Potenciales electrostáticos en los que aparecen superficies asociadas a los átomos que se indican. Estos sitios están identificados con regiones en la molécula susceptibles de sufrir el ataque de un electrófilo.

#### [K15]

En esta molécula el potencial electrostático más negativo está localizado cerca del átomo de O(10). El valor más cercano a este potencial se relaciona con el átomo N(2), con una diferencia de tan sólo 4 kcal/mol aproximadamente, con respecto al potencial de valor más negativo en la molécula. El último valor negativo de potencial en el que aparece una superficie está asociado con el átomo N(7), con una diferencia de 11 kcal/mol con respecto al valor más negativo en esta molécula. La magnitud y dirección de  $\mu$  para este tautómero está en acuerdo con la distribución espacial de los potenciales electrostáticos alrededor del heterociclo.

#### [K25]

La superficie de valor más negativo en esta molécula está ubicada en la región en la que se localiza el átomo N(7). La superficie de potencial de valor negativo más cercana está ubicada alrededor de N(1), con una diferencia de 5 kcal/mol, aproximadamente. El siguiente valor de potencial aparece asociado a O(10) y muestra una diferencia de 7 kcal/mol aproximadamente con respecto al potencial más negativo para la molécula. La magnitud y dirección de  $\mu$  concuerdan con la distribución espacial del potencial electrostático alrededor de los heterociclos. De los tres tautómeros analizados, éste es el que presenta el valor más negativo de

potencial electrostático. De nuevo, la magnitud y dirección de  $\mu$  concuerdan con la distribución espacial del potencial electrostático alrededor del heterociclo.

[cE1]

Para esta molécula, la superficie de potencial electrostático más negativo se encuentra alrededor del átomo N(2). Le sigue una superficie ubicada cerca del átomo N(7) con una diferencia de 2 kcal/mol aproximadamente, con respecto al potencial más negativo para la molécula. La siguiente superficie aparece cerca de N(5) con una diferencia de alrededor de 8 kcal/mol con respecto a la superficie de valor más negativo. La última superficie de valor negativo aparece cerca de Q(10), con una diferencia de 23 kcal/mol con respecto a la de valor más negativo. La magnitud y dirección de  $\mu$  también concuerdan con la distribución de potenciales electrostáticos alrededor del heterociclo.

Es interesante mencionar que los potenciales electrostáticos relacionados con el átomo Q(10) para las dos especies cetónicas tienen valores que difieren solamente en 1 kcal/mol, pero al tratarse de la molécula enólica, la diferencia entre el potencial electrostático asociado a Q(10) para [cE1] con respecto al potencial más negativo asociado al Q(10) de [K15] es de 26 kcal/mol. Esta gran diferencia puede ser resultado del efecto que tiene la protonación del Q en [cE1].

Los potenciales electrostáticos relacionados con N(2) para [K15] y [cE1] muestran entre ellos una diferencia de tan sólo 0.6 kcal/mol. En ambas moléculas, N(2) está desprotonado, y el anillo pirazólico muestra una distribución de átomos idéntica para los dos tautómeros. En el caso de [K25], N(2) está protonado y el potencial electrostático de este sitio es positivo. De nuevo, estos resultados muestran claramente el efecto de la protonación.

El potencial electrostático molecular, siendo una propiedad física real, es usado como índice de reactividad con el fin de proporcionar nociones de actividad química de varios sitios y regiones de una molécula. Es a través de este potencial que una molécula es inicialmente vista o "sentida" por otra especie química que se aproxima. Este potencial puede ser usado para mostrar tendencias cualitativas de reactividad. Un electrófilo será atraído inicialmente por aquellas regiones en las cuales el potencial es negativo, y en particular por aquellos puntos en los que el potencial tenga el valor más negativo.

De acuerdo con esto, podemos identificar a los átomos sobre los cuales se sitúan estas superficies equipotenciales como los centros que atraen carga positiva. Es decir, podemos pensar en ellos como bases de Lewis susceptibles a ser atacadas por una especie ácida, como un protón o un metal. De esta manera, podemos identificar que los sitios preferenciales para coordinarse con un metal serán los átomos de N desprotonados y el átomo de Q. A partir de la información experimental con la que se cuenta se sabe que alopurinol no se coordina por el átomo de Q<sup>26</sup>. Acevedo-Chávez<sup>10</sup>, en una cuidadosa revisión de los patrones de comportamiento conocidos para alopurinol, señala que los sitios de coordinación encontrados en la literatura

para alopurinol son los átomos de N, principalmente los que se encuentran en el anillo pirazólico.

Desgraciadamente, a partir de este análisis no es posible apoyar la información experimental conocida, y no puede hacerse distinción entre ninguno de los sitios mencionados.

A pesar de ello, de manera general podemos afirmar que los resultados encontrados en el estudio de esta propiedad están en completo acuerdo con lo esperado: la presencia de átomos más electronegativos --en este caso oxígeno y nitrógeno-- induce valores de potencial que hacen posible el ataque por una carga positiva. Debe tomarse en cuenta que este análisis es útil como una primera aproximación para medir una de las características del comportamiento de la molécula. De forma más realista, las interacciones de una molécula ante la presencia de una carga no son necesaria y exclusivamente de tipo electrostático.



#### 4.5 Energías y propiedades de las funciones de onda asociadas a los orbitales moleculares frontera

En la tabla 4.6 se muestran las energías del orbital molecular ocupado de más alta energía y del orbital molecular desocupado de más baja energía (HOMO y LUMO, por sus siglas en inglés, respectivamente) para todos los tautómeros estudiados. Las energías de estos orbitales proporcionan información acerca de las propiedades donadoras (o de potenciales de ionización) y de las propiedadesceptoras (o de afinidades electrónicas) de estas especies.

**Tabla 4.6** Energías de los orbitales moleculares frontera.

	$\epsilon_{\text{HOMO}}(\text{eV})$	$\epsilon_{\text{LUMO}}(\text{eV})$	$ \Delta\epsilon (\text{eV})$
K15	-6.14	-2.35	3.79
K25	-6.08	-2.28	3.80
cE1	-6.32	-2.43	3.90
tE1	-6.40	-2.53	3.87
K27	-5.62	-2.45	3.17
cE2	-6.07	-2.58	3.49
K17	-5.68	-2.35	3.32
tE2	-6.16	-2.70	3.46
cE7	-5.71	-3.03	2.68
K57	-5.58	-3.14	2.44
tE7	-5.84	-3.07	2.77
K12	-5.46	-3.31	2.15
tE5	-5.48	-2.69	2.80
cE5	-5.36	-2.64	2.73

La tendencia general para  $\epsilon_{\text{HOMO}}$  de las especies estudiadas muestra que los tautómeros más estables desde el punto de vista de energía total tienen los valores más bajos de  $\epsilon_{\text{HOMO}}$ . Los tautómeros de alopurinol que tienen valores de  $\epsilon_{\text{HOMO}}$  más bajos se comportarán como agentes reductores más débiles con respecto a los que presenten valores de  $\epsilon_{\text{HOMO}}$  más altos.

En la figura 4.9 se muestran los valores de  $|\Delta\varepsilon|_{\text{HOMO-LUMO}}$  para todas las especies.

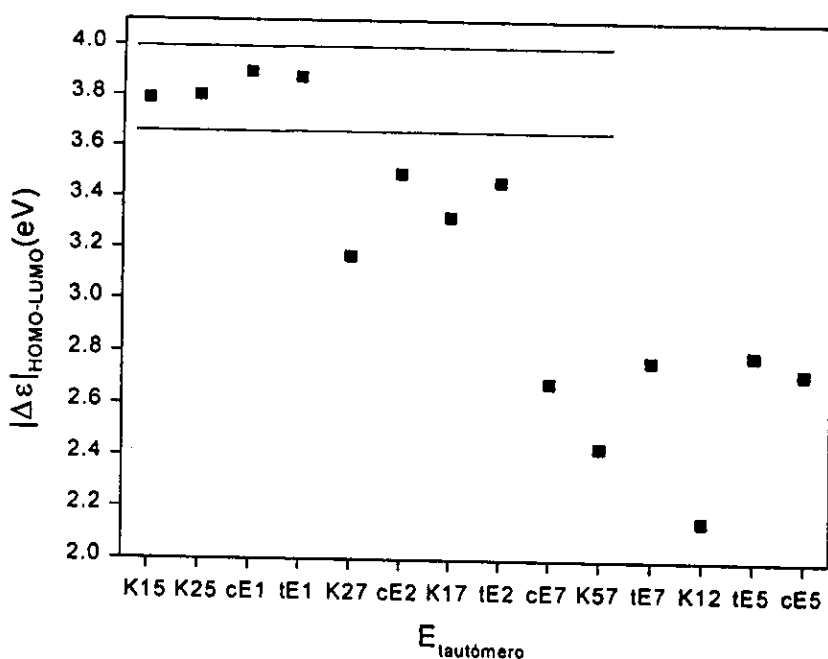


Fig. 4.9  $|\Delta\varepsilon|_{\text{HOMO-LUMO}}$  para todos los tautómeros de alopurinol neutro. Nótese que las especies energéticamente más estables tienen valores de  $|\Delta\varepsilon|_{\text{HOMO-LUMO}}$  muy semejantes.

De acuerdo con las tendencias que pueden verse en la figura anterior, podemos decir que las especies que tienen las energías totales más bajas, poseen las  $E_{\text{HOMO}}$  más bajas y las  $E_{\text{LUMO}}$  más altas; los valores comparativamente mayores de  $|\Delta\varepsilon|_{\text{HOMO-LUMO}}$  contribuirían a que fueran poco reactivas frente a otra especie que tuviese características opuestas ( $|\Delta\varepsilon|_{\text{HOMO-LUMO}}$  pequeñas).

Como puede observarse, los valores de  $|\Delta\varepsilon|_{\text{HOMO-LUMO}}$  para las primeras especies más estables son parecidos. Si interpretamos este parámetro como la "dureza<sup>61</sup>" relativa de las especies, este diagrama muestra que la dureza de las especies más estables será la más elevada y parecida. Una especie *dura* estará caracterizada por tener un  $|\Delta\varepsilon|_{\text{HOMO-LUMO}}$  grande, y una especie *blanda* se caracteriza por tener un  $|\Delta\varepsilon|_{\text{HOMO-LUMO}}$  pequeño. Una base *blanda* será aquella especie donadora de densidad electrónica que presente una electronegatividad baja, que sea fácilmente oxidable, altamente polarizable y con orbitales desocupados de energía baja. Una base *dura* será aquella que posea una electronegatividad alta, difícilmente oxidable y con orbitales desocupados de energía alta.

De aquí, podemos ver que las primeras especies más estables serán las bases más duras. Podemos inferir que es difícil distinguir a las especies calificadas como bases duras por sus propiedades reactivas, contrastándolas con el comportamiento observado para las demás especies.

En el estudio análogo para hipoxantina neutra<sup>13</sup> los valores encontrados para  $|\Delta\epsilon|_{\text{HOMO-LUMO}}$  de los seis tautómeros reportados son semejantes a los de los tautómeros de alopurinol neutro.

#### 4.6 Propiedades de simetría de las funciones de onda asociadas a los orbitales HOMO y LUMO

La interpretación de la forma de los orbitales moleculares ha demostrado ser de gran utilidad en la interpretación de propiedades para diferentes sistemas. En este trabajo se analizará no solamente la energía de los orbitales (que, dentro de este nivel de teoría, representa la mejor aproximación a la energía de los orbitales del sistema real), sino también la forma y simetría de los mismos.

En la figura 4.10 se muestran las funciones de onda asociadas a los orbitales moleculares HOMO y LUMO para los tres tautómeros más estables.

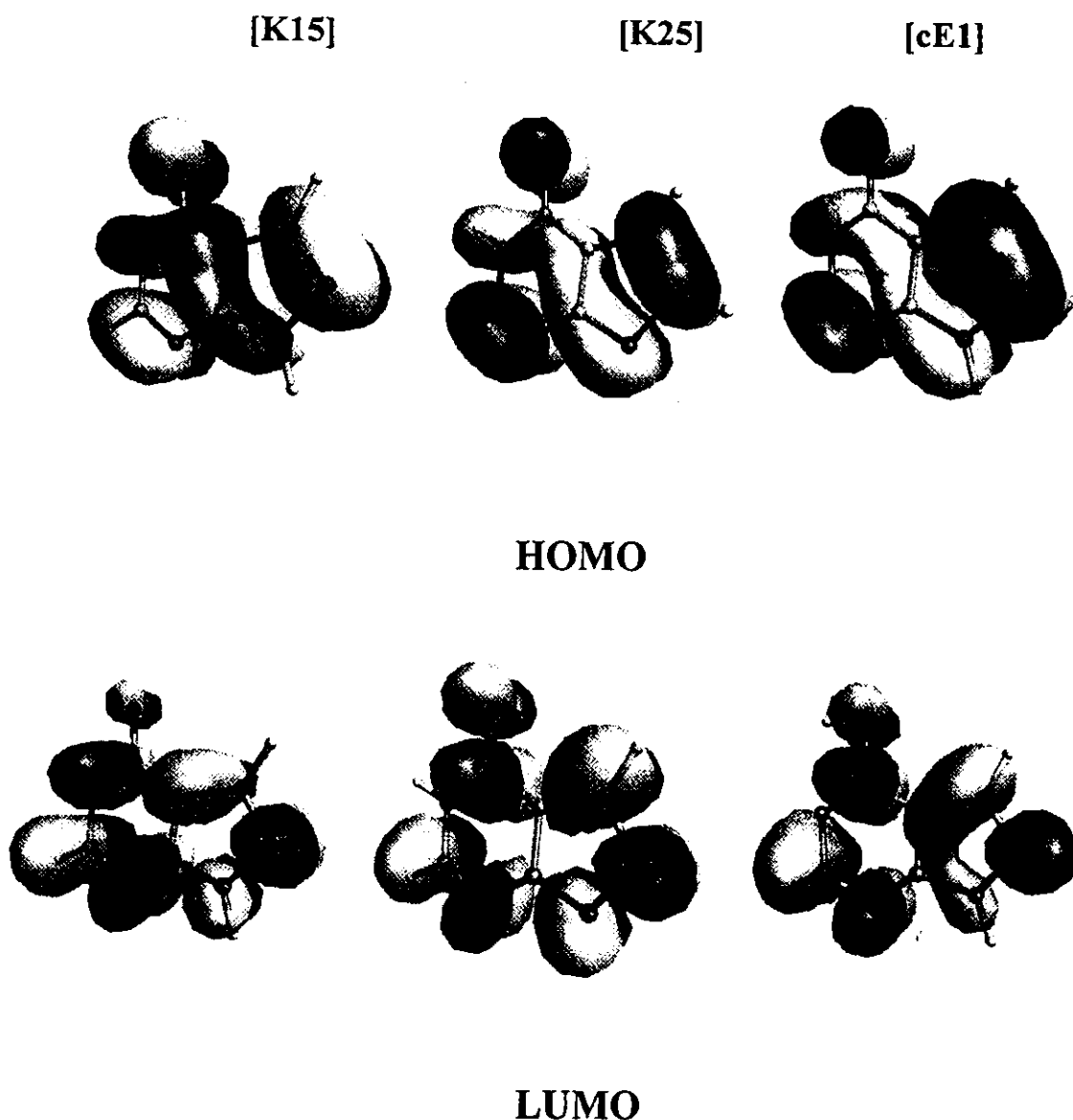


Fig. 4.10 Funciones de onda asociadas a los orbitales moleculares HOMO y LUMO para las tres especies más estables.

Como puede observarse, la forma de los orbitales HOMO es la misma para los tres tautómeros mostrados. Esto implica que será muy difícil distinguirlos por sus propiedades básicas, tal y como lo sugieren las energías correspondientes. De la forma de estos orbitales se deduce que tienen carácter  $\pi$ , y que globalmente el orbital puede ser calificado como antienlazante. Sin embargo, se observa que tienen un carácter parcialmente enlazante en las regiones que abarcan a los átomos  $\underline{\text{N}}(5)\text{-}\underline{\text{C}}(4)\text{-}\underline{\text{C}}(9)\text{-}\underline{\text{C}}(8)\text{-}\underline{\text{N}}(1)$ ,  $\underline{\text{N}}(2)\text{-}\underline{\text{C}}(3)$  y  $\underline{\text{C}}(6)\text{-}\underline{\text{N}}(7)$  para los tres tautómeros.

De la forma de los orbitales LUMO se observa que éstos tienen carácter  $\pi$  y que globalmente pueden ser calificados como antienlazantes, debido a que la función presenta muchos nodos. Sin embargo, al analizar los lóbulos que presentan estos orbitales, se observa que su contribución es diferente para cada tautómero: en [K15] encontramos regiones enlazantes para  $\underline{\text{C}}(4)\text{-}\underline{\text{N}}(5)$ ,  $\underline{\text{N}}(7)\text{-}\underline{\text{C}}(8)$  y  $\underline{\text{C}}(3)\text{-}\underline{\text{C}}(9)$ ; en [K25] las regiones enlazantes son  $\underline{\text{N}}(5)\text{-}\underline{\text{C}}(4)$  y  $\underline{\text{C}}(3)\text{-}\underline{\text{C}}(9)$ ; por último, [cE1] presenta una región enlazante para los átomos  $\underline{\text{N}}(1)\text{-}\underline{\text{C}}(9)\text{-}\underline{\text{C}}(3)$  y  $\underline{\text{N}}(5)\text{-}\underline{\text{C}}(6)$ .

En conjunto, con estos resultados y el análisis de todos los orbitales moleculares ocupados para estos tautómeros, es posible sugerir que en la formación o disociación del enlace  $\underline{\text{N}}\text{-}\underline{\text{H}}$  están involucrados otros orbitales moleculares de más baja energía. Es importante resaltar el hecho de que los HOMO resultan ser semejantes para las tres moléculas y que en contraste los LUMO de las tres especies son diferentes. Ya que las propiedades reactivas pueden estar asociadas a las propiedades de los orbitales frontera, podemos proponer que las tres moléculas presentarán diferencias al comportarse como ácidos de Lewis, pues sus propiedades como aceptores potenciales de electrones, al estar asociadas a los orbitales LUMO, sí muestran dependencia de las formas tautoméricas. No sucederá lo mismo con sus propiedades básicas, como ya se mencionó arriba, debido a la gran semejanza entre las energías y formas de los orbitales HOMO.

Los resultados encontrados en el estudio de hipoxantina neutra<sup>13</sup> muestran que las funciones de onda asociadas con los orbitales HOMO para los tautómeros  $\underline{\text{N}}(1)\text{-}\underline{\text{H}}/\underline{\text{N}}(7)\text{-}\underline{\text{H}}$ ,  $\underline{\text{N}}(1)\text{-}\underline{\text{H}}/\underline{\text{N}}(9)\text{-}\underline{\text{H}}$  y  $\underline{\text{N}}(9)\text{-}\underline{\text{H}}/\underline{\text{O}}(\underline{\text{H}})$  tanto en configuración cis como en configuración trans son de carácter  $\pi$ . Se infiere que al igual que en el caso de alopurinol neutro, sus propiedades donadoras de electrones no dependen de las posiciones de los átomos de hidrógeno intercambiables. En el caso de las funciones de onda asociadas con los orbitales LUMO para hipoxantina neutra se observa que todos los orbitales son de carácter  $\pi$  y que la distribución espacial de éstos muestra una dependencia relativa de los átomos de hidrógeno intercambiables. De igual manera que en el caso de alopurinol neutro, es posible distinguir a los tautómeros de hipoxantina neutra al analizar su comportamiento como ácidos de Lewis.

#### 4.7 Primeros potenciales de ionización y afinidades electrónicas verticales

En la tabla 4.7 se muestran los valores calculados para los potenciales de ionización (*PI*) y las afinidades electrónicas (*AE*) verticales de los seis tautómeros más estables.

**Tabla 4.7** Primeros potenciales de ionización y afinidades electrónicas verticales para los seis tautómeros más estables.

Tautómero	Energía(Hartree)			AE(eV)	PI(eV)
	neutro	catión	anión		
K15	-487.2529	-486.9282	-487.2420	0.296	8.836
K25	-487.2475	-486.9252	-487.2364	0.302	8.770
cE1	-487.2418	-486.9105	-487.2347	0.193	9.015
tE1	-487.2328	-486.8984	-487.2290	0.103	9.099
K27	-487.2323	-486.9132	-487.2274	0.133	8.683
cE2	-487.2320	-486.9097	-487.2304	0.044	8.770

$$AE = E_{\text{anión}} - E_{\text{neutro}}$$

$$PI = E_{\text{catión}} - E_{\text{neutro}}$$

De los resultados mostrados en la tabla 4.9 se observa que cuando se añade o se quita un electrón a la molécula, la estructura pierde estabilidad. Esta aparente desestabilización puede deberse al hecho de calcular la energía de los correspondientes iones radicales con la geometría de la especie neutra. Es decir, no permitimos la relajación del sistema al cambiar el número de electrones. No obstante, es posible medir experimentalmente las energías involucradas en procesos redox en los que no se permite el reordenamiento estructural del radical<sup>62-64</sup>.

Los *PI* calculados no muestran una tendencia clara, los valores son tan parecidos que difícilmente se podría hacer distinción entre estas especies a partir de esta propiedad. Desgraciadamente hasta este momento no existen valores experimentales o teóricos reportados en la literatura para esta propiedad. Sin embargo, los valores reportados para *PI* y *AE* de bases purínicas por Colson *et al*<sup>65</sup>, son del mismo orden de magnitud de los encontrados en este estudio. De hecho, la diferencia entre los valores reportados tanto experimentales como teóricos por ellos para guanina y los mostrados aquí es de 0.06eV. En el estudio reportado para hipoxantina neutra<sup>13</sup> se observa que los valores de *PI* para los tautómeros energéticamente más estables son del mismo orden de magnitud y la diferencia entre el *PI* del tautómero N(1)-H/N(9)-H de hipoxantina con respecto al tautómero N(1)-H/N(5)-H de alopurinol es de 0.28 eV.

Con respecto a la afinidad electrónica, los resultados encontrados tampoco muestran una tendencia clara. La especie [cE2] muestra la *AE* menor. El hecho de que todas las especies muestren un valor positivo para esta propiedad sugiere que todos los tautómeros son inestables ante la reducción en fase gaseosa.

La comparación de las afinidades electrónicas de los dos tautómeros más estables de alopurinol con los respectivos para hipoxantina<sup>13</sup> muestra que los dos tautómeros más estables de alopurinol son comparativamente mejores agentes oxidantes que los de hipoxantina. Esta propiedad para los tautómeros de alopurinol puede indicar que éstos sean comparativamente más accesibles a participar en procesos de oxidación heterocíclica (ácidos de Lewis). Se sospecha que estas características de alopurinol pueden contribuir parcialmente a la comparativamente alta reactividad mostrada por éste en reacciones de competencia con hipoxantina por el mismo centro metálico<sup>20</sup>.

#### 4.8 Constantes de equilibrio tautomérico

El cálculo de las constantes de equilibrio se hizo a una temperatura de 500K y 1atm de presión. La elección de esta temperatura obedece a que se encuentra reportado en la literatura que el alopurinol tiene una temperatura de sublimación de aproximadamente 500K. Suponemos que a 500K el alopurinol se encontrará en fase gaseosa.

Los equilibrios estudiados tienen la expresión

$$K_{eq} = \frac{[tautómero_i]}{[N(1) - H / N(5) - H]} = e^{-\Delta G_i / RT} \quad (4.1)$$

La tabla 4.8 muestra los valores de las constantes de equilibrio tautomérico para las seis especies energéticamente más estables de alopurinol neutro.

**Tabla 4.8** Constantes de equilibrio como índice de abundancia de los 6 tautómeros más estables.

Tautómero	G(Hartree)*	$\Delta \bar{G}^{**}$ (kcal/mol)	Keq
K15	-487.218680	--	--
K25	-487.213156	+3.4662	$3.06 \times 10^{-2}$
cE1	-487.207492	+7.0281	$8.47 \times 10^{-4}$
K27	-487.199230	+12.2178	$4.57 \times 10^{-6}$
tE1	-487.199055	+12.3135	$4.15 \times 10^{-6}$
cE2	-487.197510	+13.2902	$1.55 \times 10^{-6}$

\*T=500K y P=1atm

\*\*Referidos a la energía de [K15]

Como puede verse en la tabla 4.8, los valores de las constantes de equilibrio siguen la misma tendencia encontrada para la estabilidad energética de los tautómeros. Al disminuir la estabilidad relativa de cada uno de los tautómeros con respecto a [K15], la constante de equilibrio involucrada también disminuye. De hecho, a partir de este resultado se infiere que además de [K15], la otra especie que presentará una población relativa importante bajo estas condiciones de presión y temperatura es la especie [K25], como ya lo había sugerido el análisis de estabilidad energética mostrado antes. Las poblaciones relativas (% en mol) de las especies [K15] y [K25] son, respectivamente: 97.03% y 2.97%. Esta propiedad para [K15] junto con la



magnitud del vector momento dipolar apoya el predominio de esta especie en soluciones acuosas de alopurinol neutro.

Estos resultados teóricos pueden tener importantes consecuencias en las propiedades fisicoquímicas de alopurinol neutro en fase gas.

#### 4.9 Espectros teóricos vibracionales IR

En el apéndice A se exponen las frecuencias corregidas, las intensidades de cada una de las 36 absorciones y las asignaciones hechas para cada uno de los espectros teóricos vibracionales IR de los tres tautómeros más estables.

Desgraciadamente, hasta este momento no es de nuestro conocimiento que se encuentre reportado ningún estudio experimental del espectro vibracional IR de alopurinol en fase gaseosa. Basándose en el excelente acuerdo entre el espectro teórico<sup>13</sup> y el experimental<sup>66</sup> para hipoxantina, el contar con el espectro teórico vibracional IR considerando la contribución de los diferentes tautómeros de alopurinol puede aportar información al análisis de las propiedades del heterociclo.

Intentando describir el espectro vibracional IR de alopurinol en estado gaseoso, realizamos el cálculo teórico seleccionando la temperatura experimental aproximada de sublimación (500K). De esta manera presentamos una forma más realista de analizar la población tautomérica de alopurinol en fase gas. En las figuras 4.11 a 4.13 se muestran los espectros de [K15], [K25] y [cE1], respectivamente.

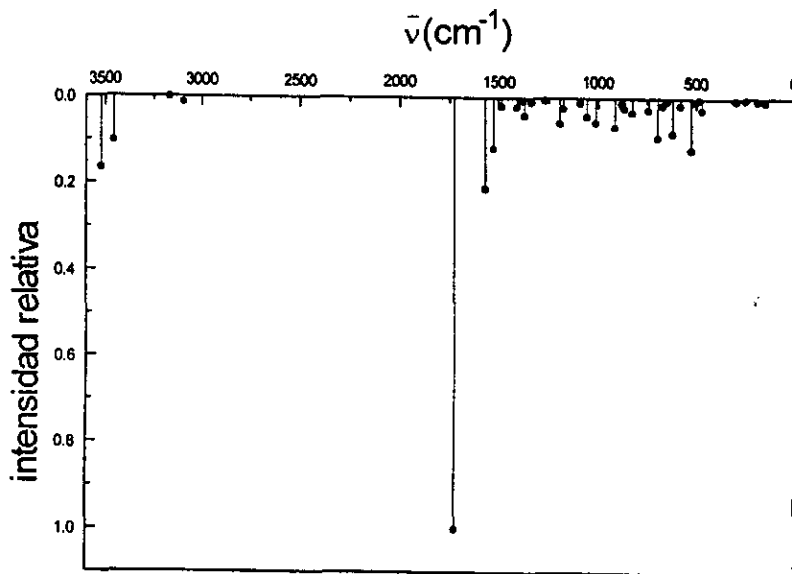
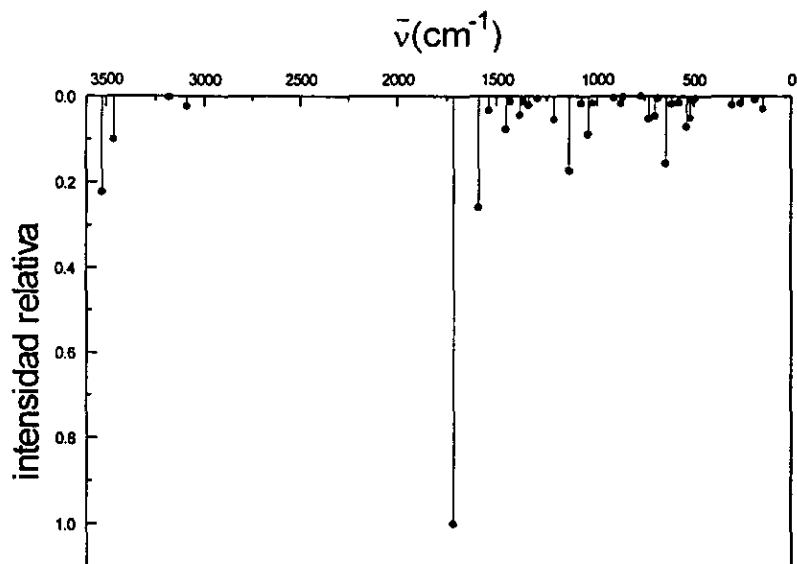
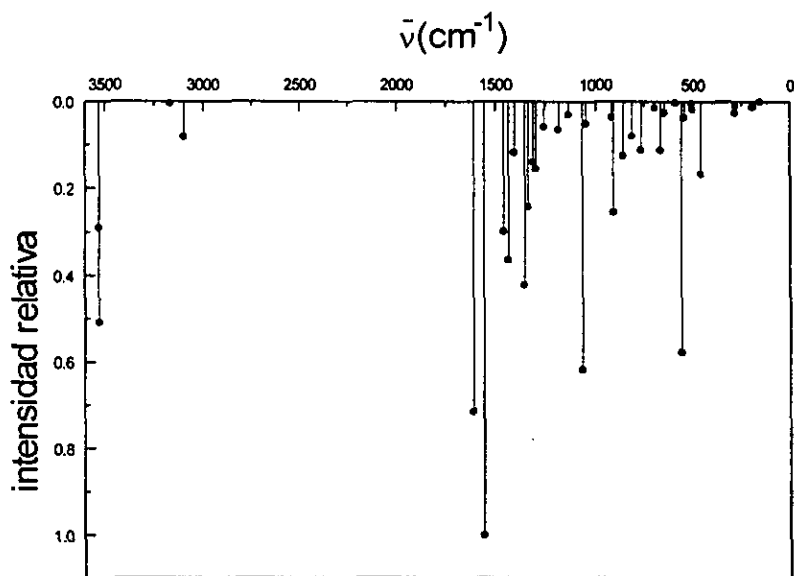


Fig. 4.11 Espectro teórico vibracional de [K15]. Las intensidades están referidas a la señal de mayor intensidad.

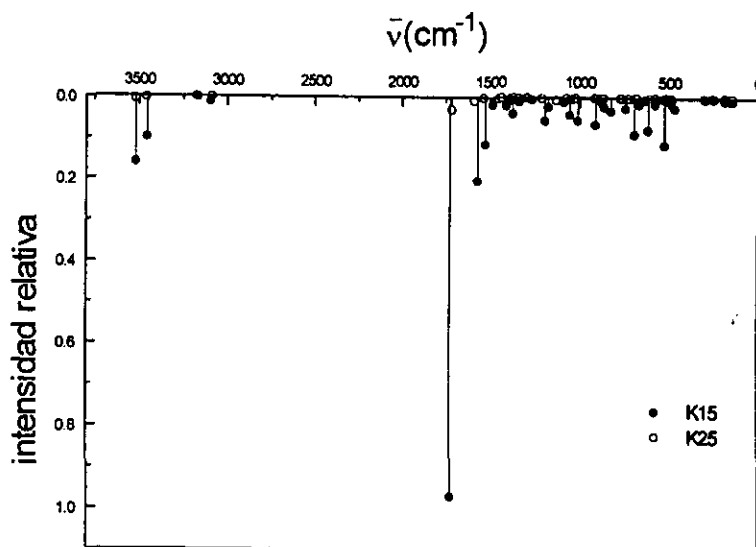


**Fig. 4.12** Espectro teórico vibracional de [K25]. Las intensidades están referidas a la señal de mayor intensidad.



**Fig. 4.13** Espectro teórico vibracional de [cE1]. Las intensidades están referidas a la señal de mayor intensidad.

Partiendo del hecho de que la constante de equilibrio tautomérica propuesta para las especies [K15] y [K25] muestra que la población relativa de ambos tautómeros es 97.03% para [K15] y 2.97% para [K25], proponemos un espectro vibracional IR para alopurinol neutro en fase gas a 500K en el que puede observarse la contribución de los dos tautómeros. Las respectivas fracciones mol de [K15] y [K25] fueron obtenidas del valor de la constante de equilibrio. Para cada espectro, las intensidades de las absorciones están pesadas por las correspondientes fracciones mol ( $x_{[K15]}=0.9703$ ,  $x_{[K25]}=0.0297$ ). Después de esto, todas las intensidades fueron escaladas a la señal de mayor intensidad. El espectro de alopurinol al considerar las contribuciones relativas de los dos tautómeros [K15] y [K25] a 500K se muestra en la figura 4.14.



**Fig. 4.14** Espectro teórico vibracional IR de alopurinol en fase gas considerando las contribuciones relativas a 500K de los dos tautómeros energéticamente más estables. Las intensidades están pesadas por la fracción mol de cada uno de ellos y escaladas a la señal de mayor intensidad para ambos.

En la figura 4.13 se observa claramente que las absorciones observables corresponden al tautómero  $\underline{N}(1)\text{-H}/\underline{N}(5)\text{-H}$  [K15]. Para el isómero estructural hipoxantina tanto el espectro experimental como el teórico son consecuencia de la contribución de los tautómeros  $\underline{N}(1)\text{-H}/\underline{N}(7)\text{-H}$  y  $\underline{N}(1)\text{-H}/\underline{N}(9)\text{-H}$ ; esto es atribuible a que la estabilidad energética de ambos es muy semejante<sup>13</sup>.

## 5. Conclusiones

Los estudios teóricos de bases purínicas y sus derivados (incluidos aquí sus isómeros), como es el caso de alopurinol, constituyen herramientas invaluable para el análisis y predicción de sus propiedades fisicoquímicas. La escasa información fisicoquímica que se conoce de este compuesto hasta este momento, nos lleva a afirmar que estudios de este tipo son fundamentales para conocer más acerca de las propiedades estructurales y la naturaleza reactiva de alopurinol.

En esta tesis se presentaron geometrías completamente optimizadas para las 14 posibles formas tautoméricas de alopurinol neutro y ciertas propiedades de estructura electrónica para los tautómeros más estables. Los cálculos fueron de tipo DFT y el funcional utilizado en el análisis es el BP86, con la base DZVP. Se estudiaron la energía molecular total, las propiedades estructurales, las estructuras electrónicas, algunas propiedades asociadas con interacciones electrostáticas y con procesos redox, y los espectros vibracionales IR.

Específicamente, los resultados obtenidos muestran que:

El ángulo de enlace asociado con átomos N protonados es mayor a los encontrados cuando no hay protonación.

La protonación de N en la molécula implica mayores distancias de enlace para estos átomos.

Los tautómeros enólicos presentan una longitud de enlace C-O mayor a la que presentan los tautómeros cetónicos.

Los N desprotonados en los diversos tautómeros están relacionados con enlaces de carácter doble o con zonas de deslocalización de densidad electrónica en la molécula.

Las diferencias de energía entre las especies [K15], [K25] e incluso [cE1], sugieren que estas especies pudieran coexistir en fase gaseosa. Sin embargo, las constantes de equilibrio indican que la especie [K15] predomina sobre las otras y, la especie [cE1] no sería detectada en estas condiciones.

Las estructuras cetónicas menos favorecidas energéticamente son las que soportan a ambos átomos de H en un mismo anillo.

Las estructuras enólicas menos favorecidas son las que presentan protonación en el anillo pirimidínico.

La magnitud y dirección del vector momento dipolar están relacionadas con las posiciones de los N protonados (cetonas) y por el grupo OH y N(H) (enoles). El potencial electrostático molecular está relacionado a las propiedades de dicho vector.

Las superficies equipotenciales indican que los sitios en la molécula sujetos a sufrir un ataque por un electrófilo serán los átomos de N desprotonados y el O. No existe evidencia experimental que muestre que el alopurinol se coordine o reaccione a través del átomo de oxígeno. Lo que puede concluirse a este respecto es que a pesar de que el potencial electrostático es un índice de reactividad importante, existen muchos efectos de interacción que deben ser considerados: impedimento estérico, puentes de hidrógeno, empaquetamiento en el caso de sólidos y el efecto del disolvente sobre el equilibrio tautomérico, entre muchos otros.

Las especies energéticamente más estables presentan valores de  $|\Delta\epsilon|_{\text{HOMO-LUMO}}$  comparativamente mayores y muy semejantes entre sí.

Los valores grandes de  $|\Delta\epsilon|_{\text{HOMO-LUMO}}$  hacen que los tautómeros sean poco reactivos frente al ataque de otra especie de características opuestas.

Debido a la semejanza entre los valores de  $|\Delta\epsilon|_{\text{HOMO-LUMO}}$  para los tautómeros energéticamente más estables, se espera que las propiedades reactivas de éstos sean muy parecidas entre sí.

De la forma de los orbitales HOMO de los tres tautómeros energéticamente más estables se deduce que tienen carácter  $\pi$  y que globalmente pueden ser calificados como antienlazantes, con regiones que pueden calificarse como parcialmente enlazantes. Podemos interpretar este resultado como una evidencia de que las propiedades como base de Lewis del alopurinol no dependen de las formas tautoméricas del heterociclo.

De la forma de los orbitales LUMO para los tres tautómeros energéticamente más estables se observa que éstos tienen carácter  $\pi$  y que globalmente pueden ser calificados como antienlazantes. Las regiones que pueden calificarse como parcialmente enlazantes difieren de tautómero a tautómero. De aquí, podemos inferir que las propiedades como ácido de Lewis muestran dependencia de las formas tautoméricas del heterociclo.

El valor de la constante de equilibrio tautomérico para alopurinol neutro indica que las poblaciones relativas de [K15] y [K25] son, respectivamente, 97.03% y 2.97%.

En ausencia del espectro experimental vibracional IR de alopurinol en fase gas, el espectro teórico considerando la contribución de los tautómeros energéticamente más estables puede contribuir al análisis de las propiedades del heterociclo. Esto se sugiere a partir del excelente acuerdo existente entre el espectro teórico y el espectro experimental para hipoxantina neutra<sup>13</sup>. En el espectro teórico vibracional IR de alopurinol en fase gas a 500K se propone la contribución de dos especies tautoméricas: [K15] y [K25].

A partir de los resultados encontrados en este estudio, es evidente que existen muchas posibilidades para esclarecer las características reactivas de alopurinol. Quizás la más importante sea considerar el efecto que tiene la presencia de un disolvente en las propiedades reactivas de alopurinol. Desgraciadamente, como ya se ha comentado arriba, no hay muchos datos termodinámicos reportados en la literatura para esta especie, sin embargo, existen muchos sistemas que presentan grandes semejanzas con alopurinol para los que se encuentran reportadas muchas propiedades, como es el caso de hipoxantina. Comúnmente los resultados reportados se realizan en fases condensadas, ya sea como sólidos, en el caso de los compuestos de coordinación de alopurinol, o en disolución. Por citar algún ejemplo mencionaremos que algunos de los datos experimentales reportados para alopurinol son los espectros electrónicos (entre ellos, el de fluorescencia<sup>16</sup>), en disolución acuosa. Para poder comparar los datos que se reportan en ese estudio es indispensable tomar en cuenta la interacción con el disolvente. En este caso particular incluso es necesario hacer cálculos de transiciones electrónicas que incluyan estados excitados.

Otra posibilidad para continuar trabajando con este sistema es tomar en cuenta además de la interacción con un disolvente, la interacción con algún metal, preferentemente alguno del que se conozcan compuestos con alopurinol. Hay una amplia variedad de ellos<sup>11-12,17,19-26</sup>. Para continuar con el análisis el paso a seguir es estudiar el fenómeno del tautomerismo de alopurinol en forma iónica.

## 6. Apéndice A

## 6.1 Espectros teóricos vibracionales IR

Frecuencias corregidas e intensidades (Tabla A.1) de cada una de las absorciones para los tres tautómeros de alopurinol neutro más estables. También se presentan las asignaciones dadas a cada una de las vibraciones de las moléculas. Todas las intensidades fueron escaladas con respecto a la señal de mayor intensidad.

Tabla A.1(a) Frecuencias corregidas e intensidades para cada absorción de la especie [K15]

K15					
$\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	Intensidad relativa	Asignación	$\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	Intensidad	Asignación
3561.74	0.16541	v N(1)-H	923.16	0.06711	vib. de anillos vib. C(3)-H
3497.38	0.10303	v N(5)-H	886.79	0.01199[1]	vib. C(6)-H vib. anillo pirimidínico
3206.65	0.00131	v C(3)-H	873.86	0.02318	vib. de anillos
3133.62	0.0133	v C(6)-H	834.42	0.03283[1]	vib. C(3)-H vib. de anillos
1747.00	1	v C=O vib. de anillos vib. N(5)-H	751.78	0.02678[1]	vib. C(3)-H vib. de anillos vib. C=O
1589.29	0.21038	vib. de anillos vib. C(6)-H v C=O	703.10	0.09121[1]	vib. N(5)-H vib. de anillos δ C=O
1546.98	0.11746	vib. de anillos vib. N(1)-H v C=O	678.86	0.0159	vib. de anillos
1502.57	0.01816	vib. de anillos vib. C(3)-H vib. N(5)-H v C=O	653.19	0.00579[1]	vib. N(5)-H vib. de anillos
1425.52	0.02083	vib. N(1,5)-H vib. C(3)-H v C=O	628.35	0.08044[1]	vib. N(5)-H vib. de anillos δ C=O
1398.13	0.00596	vib. de anillos vib. N(5)-H	585.74	0.01611	vib. de anillos
1387.24	0.04071	vib. de anillos vib. N(5)-H	532.34	0.11809[1]	vib. N(1,5)-H vib. de anillos
1352.55	0.01018	vib. de anillos vib. C(6)-H v C=O	517.08	0.00633	vib. de anillos
1286.12	0.00449	vib. de anillos N(1)-H v C=O	491.27	0.00241	vib. de anillo pirimidínico
1209.03	0.05802	vib. de anillos vib. C(3)-H vib. C=O	476.05	0.02679[1]	vib. N(1)-H vib. de anillos
1190.30	0.02344	vib. de anillos vib. C(3)-H v C=O	300.53	0.00342	vib. de anillos
1104.93	0.01096	vib. de anillos vib. N(5)-H v C=O	251.00	0.00169[1]	vib. de anillos
1071.08	0.04289	vib. de anillos δ C=O	188.59	0.00674[1]	vib. de anillos
1024.74	0.05718	vib. de anillos	147.68	0.00858[1]	vib. de anillos

[1] vibración fuera del plano



Tabla A.1(b) Frecuencias corregidas e intensidades para cada absorción de la especie [K25]

K25					
$\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	Intensidad relativa	Asignación	$\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	Intensidad relativa	Asignación
3562.08	0.22228	v N(2)-H	924.72	0.00344	vib. de anillos
3501.56	0.10093	v N(5)-H	888.42[1]	0.01703	vib. C(6)-H vib. de anillos
3216.28	0.00253	v C(3)-H	876.44	0.00156	vib. de anillos v C(6)-H v C=O
3124.77	0.02287	vib. C(6)-H	780.53[1]	0.00021	vib. C(3)-H vib. de anillos
1735.96	1	vib. de anillos vib. N(5)-H vib. C=O v C(6)-H	737.27[1]	0.05264	vib. C(3)-H vib. de anillos
1609.11	0.25877	vib. de anillos vib. C(3,6)-H, N(2,5)-H v C=O	703.63[1]	0.04685	vib. N(5)-H vib. de anillos
1556.49	0.03333	vib. de anillos v C(3)-H v N(5)-H v C=O	690.19	0.00453	vib. de anillos
1470.16	0.07708	vib. de anillos v C(6)-H v N(5)-H v N(2)-H, C(3)-H	647.68[1]	0.15635	vib. N(2)-H vib. N(5)-H vib. de anillos
1449.14	0.01243	vib. de anillos vib. N(2)-H v C(6)-H vib. C(3)-H v C=O	619.70[1]	0.01792	vib. N(5)-H $\delta$ N(2)-H
1399.41	0.04463	vib. de anillos vib. N(5)-H v C=O	584.75[1]	0.01451	vib. de anillos v C(6)-H vib. N(5)-H vib. C=O
1381.96	0.01081	vib. de anillos vib. N(5)-H v C(6)-H v C=O	545.26[1]	0.07019	vib. N(2)-H vib. de anillos
1354.89	0.02065	vib. de anillos v C(6)-H vib. N(2)-H, C(3)-H v C=O	525.29[1]	0.04998	vib. N(5)-H vib. N(2)-H vib. de anillos
1310.29	0.00528	vib. de anillos vib. N(2)-H, C(3)-H v C(6)-H v C=O	521.58	0.00655	vib. de anillos v C(6)-H v C=O
1225.31	0.05343	vib. de anillos vib. C(3)-H v C(6)-H v C=O	497.59	0.00422	vib. anillo pirimidínico v C(6)-H
1147.90	0.17267	vib. de anillos vib. N(2)-H v C=O v C(6)-H	307.79	0.01997	vib. de anillos vib. C=O
1088.82	0.01609	vib. de anillos vib. de N(5)-H	261.79[1]	0.01662	vib. de anillos
1053.99	0.08821	vib. de anillos v C(6)-H vib. C=O	189.16[1]	0.00822	vib. de anillos
1035.82	0.01697	vib. de anillos v C(6)-H vib. N(2)-H v C=O $\delta$ C(3)-H	146.94[1]	0.0289	vib. C=O vib. de anillos

[1]vibración fuera del plano

Tabla A.1(c) Frecuencias corregidas e intensidades para cada absorción de la especie [cE1]

cE1					
$\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	Intensidad relativa	Asignación	$\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	Intensidad relativa	Asignación
3571.37	0.28951	v OH v N(1)-H	929.98[1]	0.03556	vib. C(6)-H vib. anillo pirimidínico
3568.59	0.50884	v OH v N(1)-H	921.32	0.25445	vib. de anillos vib. C(3)-H v C-O
3204.47	0.00464	v C(3)-H	869.48	0.1253	vib. de anillos v C-O
3133.37	0.08116	v C(6)-H	821.98[1]	0.07983	vib. C(3)-H vib. anillo pirazólico
1628.95	0.71434	vib. de anillos $\delta$ COH[2] $\delta$ N(1)-H	773.77[1]	0.11156	vib. C(3)-H vib. de anillos
1575.11	1	vib. de anillos v C-O vib. N(1)-H	700.98	0.0142	vib. de anillos v C-O / $\delta$ COH
1475.93	0.29754	vib. de anillos vib. C(6)-H v C-O / $\delta$ COH	671.80[1]	0.11147	vib. de anillos $\delta$ N(1)-H $\delta$ COH[2]
1451.57	0.36335	vib. de anillos vib. C(3)-H v C-O vib. C(6)-H / vib. N(1)-H	652.06[1]	0.0253	vib. N(1)-H vib. de anillos $\delta$ OH
1421.48	0.11748	vib. de anillos vib. N(1)-H / C(6)-H v C-O / $\delta$ COH	594.20	0.00221	vib. de anillos v C-O / $\delta$ COH
1369.25	0.42125	vib. de anillos vib. C(6)-H vib. N(1)-H v C-O / $\delta$ COH	565.52[1]	0.57644	vib. OH $\delta$ N(1)-H vib. de anillos
1352.85	0.24272	vib. de anillos vib. C(6)-H vib. N(1)-H v C-O / $\delta$ COH	552.60[1]	0.03677	vib. de anillos vib. N(1)-H vib. OH
1325.35	0.13932	vib. de anillos $\delta$ COH[2]	513.85	0.00388	vib. anillo pirimidínico v C-O
1310.66	0.155	vib. de anillos vib. C(6)-H $\delta$ COH[2] vib. N(1)-H	508.46	0.01784	vib. anillo pirimidínico v C-O
1270.10	0.05872	vib. de anillos vib. N(1)-H $\delta$ COH[2]	462.99[1]	0.16528	v N(1)-H vib. de anillos
1197.17	0.06393	vib. de anillos vib. C(3)-H v C-O / $\delta$ COH $\delta$ N(1)-H	287.50	0.02682	vib. anillo pirimidínico v C-O / v OH
1144.26	0.02941	vib. de anillos $\delta$ COH[2]	284.57[1]	0.00999	vib. de anillos vib. N(1)-H
1077.26	0.61598	vib. de anillos $\delta$ COH[2]	196.91[1]	0.01233	vib. de anillos vib. C(3)-H
1058.66	0.05091	vib. de anillos $\delta$ COH[2] v C(3)-H	159.34[1]	0	vib. de anillos

[1]vibración fuera del plano

[2]modo combinado de alargamiento y desplazamiento.

## 7. Bibliografía

- <sup>1</sup> M. J. Nowack, L. Lapinski y J. S. Kwiatkowski, *Chem. Phys. Lett.*, **157**, 14 (1989).
- <sup>2</sup> Z. Latajka, W. B. Person y K. Morokuma, *J. Mol. Struct. (Theochem.)*, **135**, 256 (1986).
- <sup>3</sup> J. S. Kwiatkowski, J. Leszczynski, *J. Mol. Struct. (Theochem.)*, **208**, 35 (1990).
- <sup>4</sup> K. Szczepaniak, M. Szczesniak y W. B. Person, *Chem. Phys. Lett.*, **153**, 39 (1988).
- <sup>5</sup> J. J. Aaron y M. D. Gaye, *J. Mol. Struct.*, **156**, 119 (1987).
- <sup>6</sup> C. Hansch, *J. Chem. Ed.*, **51**, 360 (1974).
- <sup>7</sup> P. Prusiner y M. Sundaralingam, *Acta Cryst.*, **B28**, 2148 (1972).
- <sup>8</sup> E. Dubler, G. Hänggi, H. Schmalle, *Inorg. Chem.*, **29**, 2518 (1990).
- <sup>9</sup> R. Hille, G. N. George, M. K. Eidsness, S. P. Cramer, *Inorg. Chem.*, **28**, 4018 (1989).
- <sup>10</sup> Acevedo-Chávez, Rodolfo, "Compuestos de Cu(II) con los heterociclos alopurinol, hipoxantina, 6-mercaptapurina, pirazol y 3,5-dimetilpirazol," Tesis de Doctorado UNAM, (1997).
- <sup>11</sup> P. W. Linder, M. J. Stanford y D. R. Williams, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **38**, 1847 (1976).
- <sup>12</sup> W. S. Sheldrick y B. Günther, *Inorg. Chim. Acta*, **151**, 237 (1988).
- <sup>13</sup> M. E. Costas y R. Acevedo-Chávez, *J. Phys. Chem. A*, **101**, 8309 (1997).
- <sup>14</sup> M. T. Chenon, R. J. Pujmire, D. M. Grant, R. P. Panzica y L. B. Townsend, *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 431 (1973).
- <sup>15</sup> F. Bergmann, A. Frank y Z. Neiman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2795 (1979).
- <sup>16</sup> M. K. Shukla y P. C. Mishra, *Spectrochimica Acta*, **A52**, 1547 (1996).
- <sup>17</sup> W. S. Sheldrick y P. Bell, *Inorg. Chim. Acta*, **137**, 181 (1987).
- <sup>18</sup> B. Hernández, F. J. Luque y M. Orozco, *J. Org. Chem.*, **61**, 5964 (1996).
- <sup>19</sup> Hänggi, H. Schmalle y E. Dubler, *Inorg. Chem.*, **27**, 3131 (1988).
- <sup>20</sup> Hänggi, H. Schmalle y E. Dubler, *Acta Cryst.*, **C44**, 1560 (1988).
- <sup>21</sup> W. S. Sheldrick, P. Bell y H. J. Häusler, *Inorg. Chim. Acta*, **163**, 181 (1989).
- <sup>22</sup> Acevedo-Chávez y N. Barba-Behrens, *Trans. Met. Chem.*, **15**, 434 (1990).
- <sup>23</sup> G. Hänggi, H. Schmalle y E. Dubler, *Acta Cryst.* **C47**, 1609 (1991).
- <sup>24</sup> W. S. Sheldrick y G. Heeb, *Inorg. Chim. Acta*, **190**, 241 (1991).
- <sup>25</sup> G. Hänggi, H. Schmalle y E. Dubler, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 941 (1993).
- <sup>26</sup> C. M. Mikulski, M. E. Holman, G. Tener, T. Dobson, S. Eang, W. Welsh, Y. Nujoma y N. M. Karayannis, *Transition Met. Chem.*, **18**, 262 (1993).
- <sup>27</sup> N. E-B. Kassimi y A. J. Thakkar, *J. Mol. Struct. (Theochem.)*, **366**, 185 (1996).
- <sup>28</sup> M. Nonella, G. Hänggi y E. Dubler, *J. Mol. Struct. (Theochem.)*, **279**, 173 (1993).
- <sup>29</sup> M. E. Costas, E. Ramos, R. Acevedo-Chávez, *Density Functional Study of Purine-Type Heterocycles: Hypoxanthine and Allopurinol*, Proceedings Of The Third UNAM-CRAY Supercomputing Conference, Computational Chemistry and Chem. Eng., editado por G. Cisneros, J. A. Cogordan, M. Castro y C. Wang, 182, (1996).
- <sup>30</sup> D. M. Cheng, L. S. Kan, P. O. P. Ts'o, C. G. Prettre y B. Pullman, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 525 (1980).
- <sup>31</sup> K. Szczepaniak, M. Szczesniak, *J. Mol. Struct.*, **156**, 29 (1987).

- <sup>32</sup>W. B. Person, K. Szczepaniak, M. Szczesniak, J. S. Kwiatkowski, L. Hernández y R. Czerminski, *J. Mol. Struct.*, **194**, 239 (1989).
- <sup>33</sup>R. M. Izatt, J. J. Christensen y J. H. Rytting, *Chem. Rev.*, **71**, 439 (1971).
- <sup>34</sup>Hohenberg, P. Y W. Kohn, *Phys. Rev.* **136**, B864 (1964).
- <sup>35</sup>Kohn, W. Y L. J. Sham, *Phys. Rev.* **140**, A1133 (1965).
- <sup>36</sup>Burke, K. *et al*, en *Modern Density Functional Theory: A Tool for Chemistry*, editado por J. M. Seminario y P. Politzer (Elsevier Science B. V.). pp. 29-74, (1995).
- <sup>37</sup>Seminario, J., en *Modern Density Functional Theory: A Tool for Chemistry*, editado por J. M. Seminario y P. Politzer (Elsevier Science B. V.). pp. 1-28 (1995).
- <sup>38</sup>J. B. Foresman, Æ. Frisch, en *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, Gaussian, Inc. Pithsburgh, PA pp. 118-119, 1993, (1993).
- <sup>39</sup>A.D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **96**, 2155 (1992).
- <sup>40</sup>D. P. Chong, *Recent Advances in Density Functional Methods*. Part I, World Scientific Publishing Co. vii-ix, (1995).
- <sup>41</sup>I. N. Levine, *Fisicoquímica*, 4ªed. Vol. 2, McGraw Hill, cap. 2, pag. 745-746, (1996).
- <sup>42</sup>J. M. Seminario, *Recent Developments and Applications of Modern Density Functional Theory, Theoretical and Computational Chemistry*, vol. 4, Elsevier Science B.V., pp. 745, (1996).
- <sup>43</sup>J. M. Seminario, *Recent Developments and Applications of Modern Density Functional Theory, Theoretical and Computational Chemistry*, vol. 4, Elsevier Science B.V., pp. 681, (1996).
- <sup>44</sup>R. Fournier and I. Pápai, *Infrared Spectra and Binding Energies of Transition metal monoligand complexes*, in *Recent Advances in Density Functional Methods*. Part I, D. P. Chong (ed), World Scientific Publishing Co., pp. 221, (1995).
- <sup>45</sup>S. B. Trickey *Conceptual Trends in Quantum Chemistry*, The Status of Density Functional Theory for Chemical Physics. Kluwer Academic Publishers, ed. E.S. Kryachko, J. L. Calais, pp. 87-99, (1994).
- <sup>46</sup>A. Hinchliffe, *Modelling Molecular Structure*, John Wiley & Sons, England, pp. 55, (1996).
- <sup>47</sup>J. P. Perdew, *Phys. Rev. B* **33**, 8822 (1986).
- <sup>48</sup>A.D. Becke, *Phys. Rev. A* **38**, 3098 (1988).
- <sup>49</sup>A. Veillard and E. Clementi, *J. Chem. Phys.* **49**, 2415 (1968).
- <sup>50</sup>N. Godbout, D. R. Salahub, J. Andzelm and E. Wimmer. *Can. J. Chem.* **70**, 560 (1992).
- <sup>51</sup>J. C. Slater. *Phys. Rev.* **36**, 57 (1930).
- <sup>52</sup>S. F. Boys. *Proc. R. Soc. (London)*, A: **200**, 542 (1950).
- <sup>53</sup>A. Szabo, N. S. Ostlund, *Modern Quantum Chemistry, Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*, McGraw-Hill, Inc., 1a. ed., (1989).

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- <sup>54</sup>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, K.; 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.; González, c.; Pople, J. A. *Gaussian 94, Revision D.4*, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, (1995).
- <sup>55</sup>UNICHEM 3.0, Cray Research, Inc., (1995).
- <sup>56</sup>I. Mayer, *International Journal of Quantum Chemistry*, vol. XXVI, 151-154 (1984).
- <sup>57</sup>Xmol, version 1.3.1. Minnesota Supercomputer Center, Minneapolis, MN, (1993).
- <sup>58</sup>J. Leszczynski, *Chem. Phys. Lett.*, **181**, 123 (1991).
- <sup>59</sup>B. Pullman y A. Pullman, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **18**, 77 (1971).
- <sup>60</sup>M.E. Costas y R. Acevedo-Chávez, *J. Comp. Chem.*, **20**, 2 (1999).
- <sup>61</sup>R. G. Pearson, *Coordination Chemistry Reviews*, **100**, 403 (1990).
- <sup>62</sup>J. S. Kwiatkowski, R. J. Bartlett y W. B. Person, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 2353 (1988).
- <sup>63</sup>V. M. Orlov, A. N. Smirnov, Y. M. Varshavsky, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 4377 (1976).
- <sup>64</sup>N. S. Hush, A. S. Cheung, *Chem. Phys. Lett.*, **34**, 11 (1975).
- <sup>65</sup>A. O. Colson, B. Besler, D. M. Close y M. D. Sevilla, *J. Phys. Chem.*, **96**, 661 (1992).
- <sup>66</sup>Sheina, G. C.; Stepanian, S. G. ; Rádchenko, E. D.; Blagoi, Yu. P. *J Mol Struct (Theochem)*, **158**, 275 (1987).