



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

“ESTUDIO TEÓRICO DE LA ESTRUCTURA
ELECTRÓNICA Y PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DE
ANTICOAGULANTES BASADOS EN ESTRUCTURAS
ESTEROIDALES”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

FABIOLA

REYES

RAMÍREZ



MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado Asignado:

Presidente: Dra. Consuelo Rubio Póo

Vocal: Dra. Angélica Beatriz Raya Rangel

Secretario: M. en C. Carlos Bautista Reyes

1er. Suplente: Dra. Leticia Cruz Antonio

2do. Suplente: Dra. Catalina Soriano Correa

Este trabajo de tesis se desarrolló en el Laboratorio de Química Computacional y Modelado Molecular de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza UNAM.

Dra. Angélica Beatriz Raya Rangel

Directora de tesis

Fabiola Reyes Ramírez

Sustentante

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo de tesis se desarrolló dentro del proyecto de investigación: “Diseño de fármacos con efecto antitrombótico basados en estructuras esteroideas” con financiamiento económico a través del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT IN-213506-2), al cual manifiesto mi profundo agradecimiento por la beca otorgada para la realización de la presente tesis de licenciatura.

A la Dirección General de Servicios de Cómputo Académico (DGSCA) y a la Universidad Nacional Autónoma de México por el tiempo de cómputo otorgado en la supercomputadora Kan Balam para la realización de este trabajo.

Al Laboratorio de Química Computacional y Modelado Molecular de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza por todos los recursos facilitados para el desarrollo de este trabajo.

A las Doctoras Catalina Soriano Correa y Angélica Raya Rangel por compartir conmigo su conocimiento y experiencia, por sus consejos, paciencia, apoyo y cariño otorgado incondicionalmente, porque sin su ayuda no hubiera sido posible concluir este proyecto.

A mi familia por el cariño, apoyo y comprensión que me brindaron y siguen brindando, sabiendo que no existe una forma de agradecer una vida de sacrificio y esfuerzo quiero que sientan que el objetivo logrado también es suyo.

A Eduardo, Rosa, Violeta, Marlene, Erica, Araceli, Fátima, Jorge, Erik y Daniel por su compañía, por su apoyo constante y por haber compartido conmigo esta etapa de mi vida.

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
RESUMEN	
CAPÍTULO 1	
INTRODUCCIÓN	2
CAPÍTULO 2	
ANTECEDENTES	5
2.1 Propiedades químicas y farmacológicas de esteroides	5
2.1.1 Introducción	5
2.1.2 Química de esteroides	6
2.1.3 Obtención	8
2.1.4 Mecanismo de acción	9
2.1.5 Acciones fisiológicas	9
2.1.6 Usos terapéuticos	10
2.1.7 Efectos adversos derivados del uso de esteroides	11
2.2 Agentes anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios	13
2.2.1 Introducción	13
2.2.2 Tipos de anticoagulantes	13
2.2.2.1 Heparina	13
2.2.2.2 Anticoagulantes orales	14
2.2.2.3 Trombolíticos	14
2.2.2.4 Antiplaquetarios	15
2.3 Modificaciones estructurales de esteroides: 17β-aminoestrógenos	16

2.4	Química cuántica computacional aplicada al diseño de fármacos	18
2.5	Planteamiento del problema	20
2.6	Objetivos	20
2.7	Hipótesis	21
	<i>CAPÍTULO 3</i>	
	METODOLOGÍA	22
	<i>CAPÍTULO 4</i>	
	ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	32
4.1	Optimización de geometría y cálculo de estructura electrónica de 17β-aminoestrógenos	32
4.1.1	Parámetros geométricos: longitud de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros	32
4.1.2	Parámetros electrónicos	41
4.1.2.1	Cargas atómicas	41
4.1.2.2	Órdenes de enlace	44
4.1.2.3	Momento dipolar	49
4.1.2.4	Orbitales moleculares frontera: HOMO, LUMO	53
4.1.3	Índices de reactividad	58
4.2	Optimización de geometría y cálculo de estructura electrónica de 17β-aminoestrógenos sustituidos	63
4.2.1	Parámetros geométricos: longitud de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros	63
4.2.2	Parámetros electrónicos	69
4.2.2.1	Cargas atómicas	69
4.2.2.2	Órdenes de enlace	75

4.2.2.3 Momento dipolar	80
4.2.2.4 Orbitales moleculares frontera: HOMO, LUMO	86
4.2.3 Índices de reactividad	91
<i>CAPÍTULO 5</i>	
CONCLUSIONES	95
PERSPECTIVAS	97
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	99
APÉNDICE	107
GLOSARIO	133

ÍNDICE DE TABLAS

		Pág.
Tabla 3.1	Grupos sustituyentes de los 17 β -aminoestrógenos propuestos con posible actividad anticoagulante	30
Tabla 4.1	Desviación estándar y error cuadrático medio (RMS), de parámetros geométricos a nivel B3LYP/6-31G(d) con respecto a los valores de rayos X.	33
Tabla 4.2	Parámetros geométricos optimizados para la estructuras de estrona y 17 β -aminoestrógenos.	34
Tabla 4.3	Cargas atómicas CHELPG de la estructura de estrona y de 17 β -aminoestrógenos	42
Tabla 4.4	Órdenes de enlace obtenidos con el esquema de Wiberg para las moléculas de estrona y de 17 β -aminoestrógenos	45
Tabla 4.5	Momento dipolar de estrona y 17 β -aminoestrógenos	49
Tabla 4.6	Orbitales moleculares frontera de estrona y 17 β -aminoestrógenos	53
Tabla 4.7	Descriptores de densidad y reactividad	58
Tabla 4.8	Parámetros geométricos optimizados para la estructuras de 17 β -aminoestrógenos sustituidos	64
Tabla 4.9	Cargas atómicas de la estructura de 17 β -aminoestrógenos sustituidos	70
Tabla 4.10	Cargas por grupo de la estructura de estrona y de 17 β -aminoestrógenos	72
Tabla 4.11	Cargas por grupo de las estructuras de 17 β -aminoestrógenos sustituidos	74
Tabla 4.12	Ordenes de enlace de las moléculas de los 17 β -aminoestrógenos sustituidos	77
Tabla 4.13	Valores de momento dipolar total y sus componentes de 17 β -aminoestrógenos sustituidos	80
Tabla 4.14	Orbitales moleculares frontera de 17 β -aminoestrógenos sustituidos	87
Tabla 4.15	Descriptores de densidad y reactividad	92
Tabla A.1	Funcionales de intercambio y correlación comúnmente utilizados	120

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 2.1 Estructura química de la molécula de colesterol	5
Figura 2.2 Principales tipos de esteroides	6
Figura 2.3 Principales estrógenos derivados del estrano	7
Figura 2.4 Relación estructura-actividad de los esteroides	8
Figura 2.5 Estructura química del ácido acetilsalicílico	15
Figura 3.1 Construcción de la estructura electrónica de estrona (EST)	26
Figura 3.2 Construcción de la estructura electrónica de 17 β -aminoestrógenos	27
Figura 3.3 Construcción de la estructura electrónica de 17 β -aminoestrógenos sustituidos	29
Figura 4.1 Amina primaria y secundaria en AME y AME-05	36
Figura 4.2 Geometría del anillo A en 17 β -aminoesteroides	36
Figura 4.3 Conformación de los anillos B y C en 17 β -aminoesteroides	37
Figura 4.4 Conformación del anillo D en las geometrías optimizadas de estrona y AME-05	38
Figura 4.5 Conformación del grupo OH unido al anillo A de las estructuras de estrona y AME	39
Figura 4.6 Conformación del grupo OH unido a la cadena amino-hidrocarbonada	40
Figura 4.7 Vista frontal de las isosuperficies de densidad de potencial electrostático de estrona y 17 β -aminoestrógenos	46
Figura 4.8 Vista lateral de las isosuperficies de densidad de potencial electrostático de 17 β -aminoestrógenos	47
Figura 4.9 Orientación del vector momento dipolar en la estructura de estrona	50
Figura 4.10 Superposición del vector momento dipolar de las estructuras de AME, AME-03 y AME-05	50
Figura 4.11 Superposición del vector momento dipolar de las estructuras de AME-02, AME-04 y AME-06	51

	Pág.
Figura 4.12 Isosuperficies de potencial electrostático de estrona y 17 β -aminoestrógenos	52
Figura 4.13 Isosuperficie del orbital (HOMO-1) de estrona y 17 β -aminoestrógenos	54
Figura 4.14 Isosuperficie del orbital LUMO de estrona y AME	55
Figura 4.15 Isosuperficie del orbital (LUMO+1) de estrona y AME	55
Figura 4.16 Isosuperficie del orbital (LUMO+2) de estrona y 17 β -aminoestrógenos	57
Figura 4.17 Modelo estructural propuesto para el diseño de los 17 β -aminoestrógenos sustituidos	61
Figura 4.18 Grupo -R ₇	72
Figura 4.19 Esqueleto del esteroide y el grupo amino. Grupo (-R ₇ NH-)	73
Figura 4.20 Vista frontal de las isosuperficies de densidad de potencial electrostático de AME-05 y 17 β -aminoestrógenos sustituidos	78
Figura 4.21 Vista lateral de las isosuperficies de densidad de potencial electrostático de AME-05 y 17 β -aminoestrógenos sustituidos	79
Figura 4.22 Vector momento dipolar de las estructuras de 17 β -aminoestrógenos sustituidos	83
Figura 4.23 Isosuperficies de potencial electrostático de 17 β -aminoestrógenos sustituidos	85
Figura 4.24 Isosuperficies del orbital (HOMO-1) de 17 β -aminoestrógenos sustituidos	88
Figura 4.25 Isosuperficies del orbital (LUMO+2) de 17 β -aminoestrógenos sustituidos	90
Figura A.1 Diagrama de los diferentes métodos de cálculo	109
Figura A.2 Diagrama de bloques de un cálculo SCF	117
Figura A.3 Cálculo con teoría de funcionales de la densidad	123

RESUMEN

Los compuestos denominados 17β -aminoestrógenos son estructuras que tienen como precursor a la estrona, un estrógeno que a nivel experimental se ha demostrado que presenta una fase de hipercoagulabilidad asociada con un incremento en el riesgo de trombogénesis. En contraste, el estudio de los 17β -aminoestrógenos ha atraído considerable atención debido a que producen un efecto anticoagulante prolongado y sostenido sin una fase procoagulante.

Con el objeto de ampliar el conocimiento que se tiene de estas estructuras, en este trabajo de tesis se realizó en primer lugar una caracterización y comparación de la estructura electrónica y de las propiedades fisicoquímicas de los compuestos denominados 17β -aminoestrógenos y de su precursor (estrona); tal caracterización se llevó a cabo a través de un estudio a diferentes niveles de teoría y por medio de la utilización de métodos y criterios de reactividad fundamentados en la Teoría de Funcionales de la Densidad con la finalidad de proponer un modelo que debe estar presente en las estructuras esteroidales para las que se pretenda la actividad anticoagulante mencionada.

En segundo lugar, y una vez identificada la estructura modelo, se evaluó el efecto de diversos grupos funcionales sustituidos sobre la estructura propuesta, las cuales se denominaron 17β -aminoestrógenos sustituidos. Tales estructuras fueron posteriormente evaluadas de la misma forma que los 17β -aminoestrógenos obteniendo sus propiedades electrónicas y fisicoquímicas, las cuales fueron comparadas con las determinadas para la estructura modelo de actividad conocida.

Finalmente, se seleccionaron las estructuras que mejor se ajustaban al modelo de estructura electrónica propuesto, teniendo como perspectiva la síntesis y ensayo experimental en estudios posteriores.

ESTUDIO TEÓRICO DE LA ESTRUCTURA ELECTRÓNICA Y PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE ANTICOAGULANTES BASADOS EN ESTRUCTURAS ESTEROIDALES

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

La baja incidencia de enfermedades cardiovasculares presentada por las mujeres durante su vida reproductiva ha sido atribuida a las acciones moduladoras de los estrógenos endógenos. Así mismo, el efecto benéfico entre las mujeres que utilizan estrógenos durante la menopausia, es altamente demandado, basado sobre la observación de un reducido riesgo de arteriosclerosis e infarto al miocardio¹⁻⁴.

No obstante a los beneficios anteriores, se han observado muchos efectos adversos relacionados con el consumo de estrógenos⁵, debido a que se ha demostrado que los anticonceptivos orales y la terapia hormonal de reemplazo en mujeres jóvenes, están asociados con un incremento en los eventos tromboembólicos^{6,7,8}.

Al respecto, el estrógeno estradiol, usado como agente terapéutico contra la actividad tumoral en pacientes con cáncer prostático, en donde son necesarias altas dosis de este esteroide, incrementa la formación de factores de coagulación e induce una condición de hipercoagulabilidad.

Lo anterior ha conducido a realizar diversos estudios en roedores, cuyos resultados muestran que la administración intraperitoneal diaria en grandes dosis de 17β - estradiol, estrona, etinilestradiol o dietilestilbestrol, frecuentemente producen efectos bifásicos sobre el tiempo de coagulación sanguínea, en donde,

la primera fase se manifiesta con un efecto anticoagulante corto, seguido por una segunda fase caracterizada por un efecto de hipercoagulabilidad sostenido, asociado con un incremento en el riesgo de trombogénesis⁵.

A diferencia de los problemas observados con la administración de estrógenos, existe una serie de compuestos denominados 17 β -aminoestrógenos sintetizados a partir de la estrona para los cuales se ha reportado actividad anticoagulante. El estudio de estos compuestos ha atraído considerable atención debido a que producen un efecto anticoagulante prolongado de gran magnitud, sin la fase procoagulante sostenida usualmente seguida a la administración de estrógenos naturales, por lo que tales efectos, sugieren a estos compuestos como potenciales candidatos para el diseño de agentes terapéuticos que reduzcan el incrementado riesgo de accidentes tromboembólicos⁴.

Dado que se conoce que existe una relación entre la estructura química y la actividad farmacológica de un compuesto, en este trabajo de tesis se aborda el estudio de la estructura electrónica y propiedades fisicoquímicas para la determinación de la estructura modelo a la que podría atribuirse la actividad anticoagulante mostrada por una serie de compuestos 17 β -aminoesteroidales¹⁰⁻¹⁴. A partir del análisis de las propiedades obtenidas se construyó un modelo de estructura electrónica característico y se propusieron diversos compuestos análogos con la expectativa de que presenten efecto anticoagulante.

Este trabajo de tesis se compone de cinco capítulos así como de un apéndice y un glosario, con la finalidad de que el lector pueda abordar el tema de forma clara y comprensible. El capítulo 1 corresponde a la *Introducción* en la cual se proporciona un panorama general del trabajo de investigación realizado.

En el capítulo 2 se presentan los *Antecedentes* que describen de manera general la información que se tiene hasta el momento sobre las propiedades químicas y

farmacológicas de los esteroides, los principales agentes anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios usados y los estudios de la actividad biológica de los 17β -aminoestrógenos que tienen como finalidad concretar y estructurar solidamente el planteamiento del problema, los objetivos de estudio e hipótesis de trabajo.

El capítulo 3 corresponde a la *Metodología*, que se presenta en primer término como diagrama de flujo para facilitar al lector el entendimiento del procedimiento que se llevó a cabo para la obtención de resultados, posteriormente se describe el material utilizado y por último se describe en forma detallada cada uno de los pasos mostrados en el diagrama.

En el capítulo 4 se realizó el *Análisis y discusión de resultados*, en primer término para la estructura electrónica de la serie de 17β -aminoestrógenos de actividad biológica conocida, llevando a cabo un análisis de los parámetros electrónicos e índices de reactividad de dichas moléculas, lo cual sirvió para proponer un modelo de estructura electrónica que confiere posiblemente la actividad anticoagulante.

Posteriormente, a partir de este modelo, se construyeron las moléculas análogas denominadas 17β -aminoestrógenos sustituidos, que de igual forma fueron analizadas con respecto a sus parámetros electrónicos e índices de reactividad.

Finalmente, en el capítulo 5 se presentan las *Conclusiones* del trabajo realizado el y las *Perspectivas* para la continuidad del mismo.

CAPÍTULO 2

ANTECEDENTES

2.1 Propiedades químicas y farmacológicas de esteroides

2.1.1 Introducción

Los esteroides son moléculas complejas cuyo esqueleto básico posee cuatro anillos de átomos de carbono; este arreglo corresponde al de un ciclopentanoperhidrofenantreno¹⁵. Los átomos de carbono y los anillos se etiquetan de acuerdo a la secuencia mostrada en la Figura 2.1¹⁶. Las cadenas laterales que se proyectan por debajo del plano de la molécula se dice que están en posición α y se indican con líneas de puntos (.....). Aquellas que se proyectan por arriba del plano de la molécula se dice que están en posición β y se representan gráficamente por una línea continua (▴).

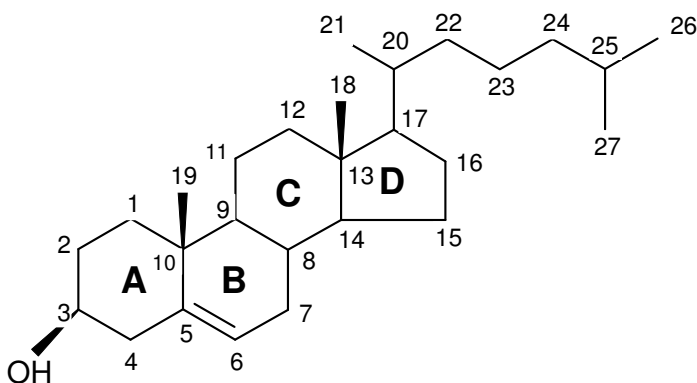


Figura 2.1. Estructura química de la molécula de colesterol¹⁷.

Nomenclatura de esteroides

Los nombres triviales son ampliamente usados para las hormonas esteroidales y para algunos de sus principales precursores y metabolitos. Algunos de estos nombres están aprobados por la IUPAC/IUB¹⁶, mientras que otros derivan de sus actividades biológicas.

Para nombrar correctamente a un esteroide, de acuerdo a la nomenclatura sistematizada IUPAC/IUB (Internacional Union of Pure and Applied Chemistry / internacional Union of Biochemistry)¹⁶, deben considerarse las siguientes indicaciones: (i) Clase de hidrocarburo: Seleccionar el esqueleto hidrocarbonado apropiado (ver Figura 2.2); (ii) Insaturación: La insaturación entre átomos de carbono consecutivos es indicada por el átomo al cual corresponda la menor numeración. El anillo aromático A de los estrógenos se expresa como un estra-1,3,5(10)-trieno; (iii) Átomos o grupos sustituyentes: Los grupos sustituyentes están indicados en forma de sufijo o prefijo, como en la nomenclatura orgánica general¹⁵.

2.1.2 Química de esteroides

En la Figura 2.2 se pueden observar los tres principales tipos de esteroides.

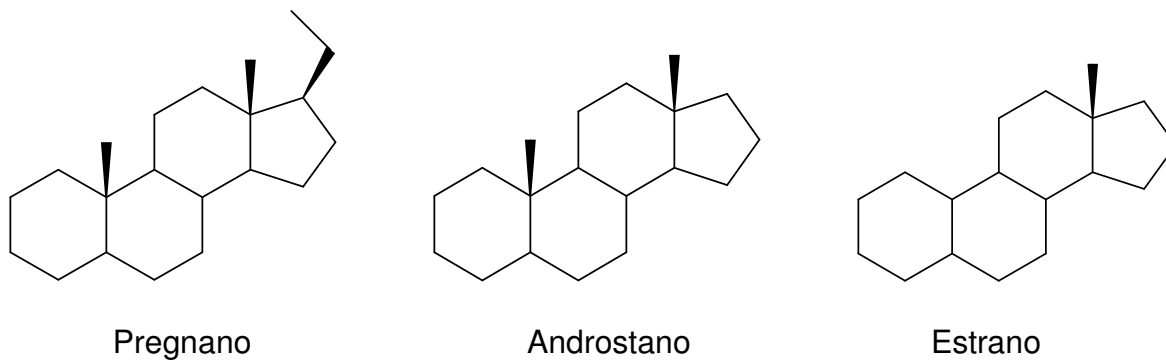


Figura 2.2. Principales tipos de esteroides¹⁷

La eliminación de carbonos sucesivos da origen al prototipo de esqueleto para las principales clases de hormonas esteroideas: C21, pregnano, los progestágenos, C19, androstano, los andrógenos; y C18, estrano, los estrógenos¹⁷.

La estructura más simple corresponde al estrano, el cual consta de cuatro anillos y un grupo metilo angular en posición C-18, del cual se derivan los estrógenos esteroides naturales de mayor potencia que se encuentran en el ser humano (Figura 2.3)¹⁵.

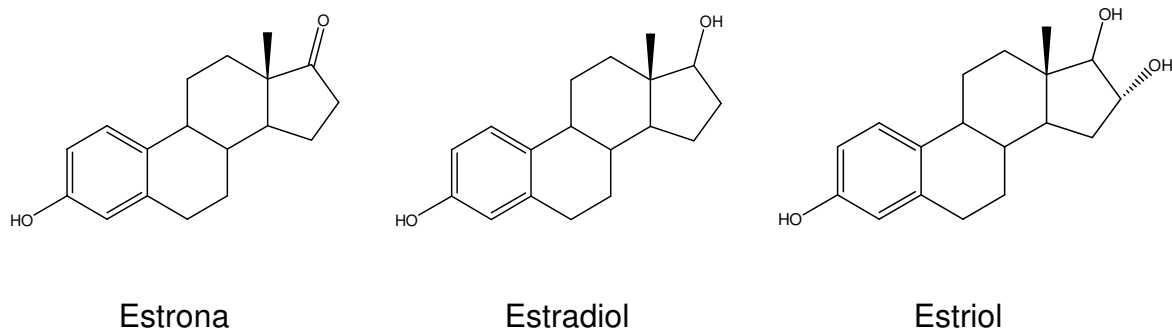


Figura 2.3. Principales estrógenos derivados del estrano¹⁷.

Cada una de estas moléculas es un esteroide de 18 átomos de carbono que contienen un anillo fenólico A y un grupo β -hidroxilo o cetona en la posición 17 del anillo D. El anillo fenólico A es la principal característica estructural responsable de la fijación específica y de la alta afinidad por los receptores de estrógenos. La mayoría de las sustituciones alquílicas sobre el anillo A alteran esta unión, pero las sustituciones en los anillos C o D pueden llevarse a cabo. Al realizar algunas de estas sustituciones, se puede observar un aumento, disminución o incluso la inactivación de los esteroides debido a la modificación estructural, como se muestra en la Figura 2.4¹⁷.

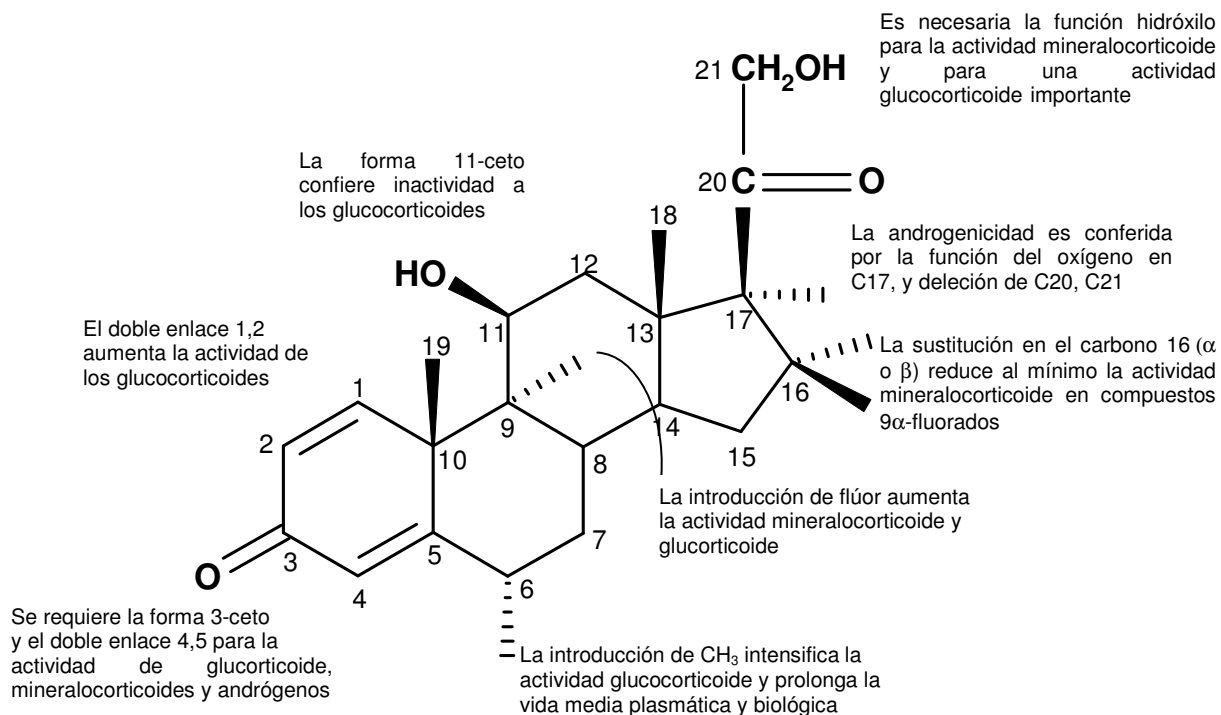


Figura 2.4. Relación estructura-actividad de los esteroides¹⁷.

2.1.3 Obtención

Los estrógenos se obtienen por fuentes naturales o sintéticas, tales compuestos pueden ser clasificados en estrógenos esteroideos y estrógenos no esteroideos. La diferencia entre ambos compuestos radica principalmente en que los primeros conservan la estructura molecular básica de un esteroide, es decir, están formados por cuatro anillos de átomos de carbono (Figura 2.1) y poseen actividad estrogénica, los segundos no poseen la estructura química básica de un esteroide, pero poseen actividad estrogénica, un ejemplo de este tipo de compuestos es el dietilestilbestrol²⁹.

Dentro de los estrógenos naturales, el de mayor potencia estrogénica en los seres humanos es el 17β -estradiol, seguido por la estrona y el estriol¹⁸. La producción de estrógenos tiene como fuente principal al ovario en las mujeres con ciclos menstruales normales, en donde, el estradiol, es el principal producto secretado por el ovario. La estrona, otro estrógeno importante, también es sintetizada por los ovarios y además se puede derivar como producto de la oxidación del estradiol en el hígado. En el caso de los hombres, los testículos representan una fuente adicional de estrógenos. Finalmente, el estriol es producido en el hígado, aunque pequeñas cantidades de éste, se encuentran libres en el plasma¹⁷.

2.1.4 Mecanismo de acción

En el caso de su mecanismo de acción, los esteroides se difunden en forma libre y rápida al interior de las células. Los órganos sensibles a los estrógenos, o tejidos blanco, contienen proteínas de unión llamadas receptores que se localizan principalmente en el núcleo. La hormona se fija al receptor y el complejo hormona-receptor se une a los sitios aceptores en los sitios del ADN o cerca de ellos para iniciar la síntesis de al ARNm. La formación de proteínas es una de los efectos de los esteroides y se presenta en las primeras seis horas de exposición. La replicación de ADN y la división celular son promovidas dentro de las primeras 24 horas, por lo que la exposición prolongada a los estrógenos da como resultado, el crecimiento tisular¹⁷.

2.1.5 Acciones fisiológicas

Los estrógenos son responsables en gran medida de los cambios que tienen lugar en la pubertad. Provocan el desarrollo de la vagina, el útero y las trompas de Falopio, inducen el aumento de tamaño de las mamas, el desarrollo del estroma y la acumulación de grasa moldeando el contorno corporal¹⁸⁻¹⁹.

El crecimiento del vello axilar y pubiano y la pigmentación regional de la piel de los pezones y región genital también se deben a los estrógenos.

2.1.6 Usos terapéuticos

2.1.6.1 Tratamiento de reemplazamiento hormonal

En ocasiones, las adolescentes pueden sufrir la falta de desarrollo sexual, en este caso los estrógenos pueden ser utilizados con cautela para producir los cambios de la pubertad temprana, terapia a la cual se denomina de reemplazamiento hormonal. El tratamiento hormonal también es útil para los síntomas de la deficiencia estrogénica, en especial la inestabilidad vasomotora, además puede llevar a un menor riesgo de fracturas y enfermedades cardiovasculares, en la mujer con menopausia¹⁷.

2.1.6.2 Anticonceptivos orales

Un uso importante de los estrógenos es como anticonceptivos orales en combinación con progestágenos^{17, 18, 19}.

2.1.6.3 Cáncer

Los estrógenos como el dietilestilbestrol han sido utilizados en el tratamiento del cáncer de mama metastático avanzado en mujeres posmenopáusicas y en hombres, no obstante, en las mujeres premenopáusicas, los estrógenos pueden promover más que suprimir el crecimiento tumoral¹⁸.

En los hombres, el tratamiento con estrógenos ha sido utilizado como terapia curativa para el carcinoma metastático avanzado de la glándula prostática, no obstante, producen muchos efectos colaterales y muchos riesgos de efectos cardiovasculares adversos¹⁷.

2.1.7 Efectos adversos derivados del uso de esteroides

2.1.7.1 Cáncer

Estudios retrospectivos de caso-control han indicado que la exposición a estrógenos por más de un año produce un aumento de 2 a 12 veces del riesgo relativo de carcinoma endometrial además de que se ha observado una relación entre la dosis y la duración del uso de estrógenos, en donde el riesgo se incrementa después de uno a cuatro años de utilización de estrógenos¹⁷.

2.1.7.2 Enfermedad tromboembólica venosa

La incidencia de tromboembolismo venoso esta relacionada con los estrógenos, pero no con la progestina de los anticonceptivos orales, ni con la edad, obesidad o con el tabaquismo. El flujo sanguíneo venoso disminuido y el aumento de la coagulabilidad de la sangre debido a cambios en la función plaquetaria y los sistemas fibrinolíticos, contribuyen al aumento en la incidencia de trombosis. El principal inhibidor plasmático de la trombina, antitrombina III, disminuye sustancialmente durante el uso de los anticonceptivos orales¹⁸.

2.1.7.3 Efectos en el sistema cardiovascular

Los efectos de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular son complejos y contradictorios. El riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular es mayor en

hombres que en mujeres premenopáusicas, 29 % contra 21.6 %, respectivamente, lo que sugiere un efecto protector de los estrógenos endógenos¹⁷. En contraste, las dosis terapéuticas de estrógenos administradas a hombres para el tratamiento de cáncer (estrógenos conjugados o dietilestilbestrol, 5mg/día)¹⁷, incrementan el riesgo de accidentes cardiovasculares y tromboembolismo. Las dosis menores de estrógenos administradas a mujeres jóvenes para la anticoncepción también incrementan la tasa de mortalidad cardiovascular³⁷.

Algunos estudios hechos para evaluar el riesgo de enfermedades cardiovasculares en mujeres menopáusicas que reciben terapia con reposición de estrógenos son contradictorios, debido a que algunos estudios sugieren una disminución del riesgo de infarto⁴. Sin embargo, otros estudios han sugerido un riesgo incrementado de enfermedad coronaria o accidentes cerebrovasculares⁵.

2.2 Agentes anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios

2.2.1 Introducción

Cuando un vaso se daña, el sistema de coagulación detiene la hemorragia al formar un coágulo; ya que la reparación tisular terminó, elimina el coágulo y en condiciones normales mantiene la sangre líquida. El sistema de coagulación esta formado por un subsistema denominado hemostasia que se refiere al cese del escape de sangre por un vaso lesionado y en el que intervienen varios factores¹⁸, en primer lugar las plaquetas se adhieren a macromoléculas en las regiones subendoteliales del vaso sanguíneo lesionado; a continuación se agregan para formar el tapón hemostático primario. Al estimular la activación local de factores de coagulación plasmáticos, se genera un coágulo de fibrina que refuerza el cúmulo de plaquetas. Más tarde, al cicatrizar la herida, este agregado y el coágulo de fibrina se desintegran. No obstante, cuando se presenta desequilibrio en la hemostasia, surgen fenómenos como la trombosis, que es un proceso patológico en el cual un agregado de plaquetas o fibrina obstruye un vaso sanguíneo¹⁸.

2.2.2 Tipos de anticoagulantes

2.2.2.1 Heparina

La heparina es una mezcla heterogénea de mucopolisacáridos sulfatados. Se une a las superficies de las células endoteliales. Su actividad biológica depende del inhibidor de la proteasa plasmática antitrombina III. La antitrombina inhibe las proteasas de los factores de la coagulación al formar complejos estables con ellos.

En ausencia de heparina, estas reacciones son lentas; en presencia de heparina, se catalizan 1000 veces¹⁹.

2.2.2.2 Anticoagulantes orales

La warfarina es el anticoagulante oral prototipo, y hasta ahora el que se prescribe con mayor frecuencia. El efecto anticoagulante de todos los fármacos de esta clase es similar y difiere principalmente en la potencia y duración del efecto.

Los anticoagulantes orales son antagonistas de la vitamina K y bloquean la carboxilación de los factores VII, IX y X de la cascada de coagulación, así como las proteínas C y S que ejercen efectos anticoagulantes al destruir los factores activados Va, VIIIa y XIa. El bloqueo da por resultado moléculas incompletas que son biológicamente inactivas en la coagulación¹⁹.

2.2.2.3 Trombolíticos

El sistema fibrinolítico disuelve coágulos intravasculares como resultado del efecto de la plasmina, enzima que digiere la fibrina. El plasminógeno, un precursor inactivo, se convierte en plasmina mediante desdoblamiento de un enlace peptídico único. La plasmina es una proteasa relativamente inespecífica, que desintegra coágulos de fibrina y otras proteínas plasmáticas, entre ellas varios factores de la coagulación. Por lo tanto, los fármacos trombolíticos son tóxicos, y producen hemorragia como efecto secundario importante¹⁸⁻¹⁹.

2.2.2.4 Antiplaquetarios

Las plaquetas forman el tapón hemostático inicial en sitios de lesión vascular. También participan en reacciones que culminan en aterosclerosis y trombosis patológica. Así se han utilizado antagonistas de la función plaquetaria con el fin de prevenir trombosis y alterar la evolución natural de la vasculopatía aterosclerótica¹⁸⁻¹⁹.

2.2.2.4.1 Ácido acetilsalicílico (Aspirina)

La prostaglandina tromboxano A_2 es un producto araquidonato que hace que las plaquetas cambien de forma, liberen sus gránulos y se agreguen. Los fármacos que antagonizan esta vía interfieren con la agregación plaquetaria *in vitro* y prolongan el tiempo de sangrado *in vivo*¹⁸.

En las plaquetas, el principal producto de la ciclooxygenasa es el tromboxano A_2 , inductor lábil de agregación plaquetaria y vasoconstrictor potente. La aspirina (Figura 2.5) impide la producción de tromboxano A_2 mediante acetilación irreversible de la ciclooxygenasa, la enzima que produce el precursor endoperóxido cíclico de tromboxano A_2 . Dado que las plaquetas no sintetizan proteínas nuevas, el efecto de la aspirina en la ciclooxygenasa plaquetaria es permanente. De este modo las dosis repetidas de aspirina tienen un efecto acumulativo en la función plaquetaria¹⁹.

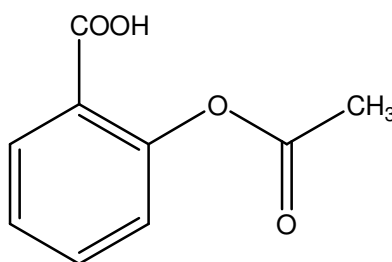


Figura 2.5. Estructura química del ácido acetilsalicílico¹⁸.

2.3 Modificaciones estructurales de esteroides: 17 β -aminoestrógenos

En estudios previos^{17, 18, 19}, se ha observado que la protección de las mujeres contra enfermedades cardiovasculares durante su vida reproductiva ha sido atribuida a las acciones moduladoras de estrógenos endógenos. Así mismo, el efecto benéfico entre las mujeres que utilizan estrógenos durante la menopausia, es altamente solicitado, basado sobre la observación de un reducido riesgo de arteriosclerosis e infarto al miocardio⁴.

Por otra parte, también se han observado diversos efectos adversos por el consumo de estrógenos, particularmente el incremento de eventos tromboembólicos y cardiovasculares por uso de anticonceptivos orales y la terapia de reemplazo hormonal en mujeres jóvenes¹⁵.

En el caso del uso de estradiol como agente terapéutico contra la actividad tumoral en pacientes con cáncer prostático, se ha observado que el estradiol provoca el incremento de la formación de factores de coagulación e induce una condición de hipercoagulabilidad⁵.

Diversos estudios realizados en roedores, muestran que la administración intraperitoneal diaria en grandes dosis de 17 β - estradiol, estrona, etinilestradiol o dietilestilbestrol, producen efectos bifásicos sobre el tiempo de coagulación sanguínea, en donde, la primera fase se manifiesta con un efecto anticoagulante corto, seguido por una segunda fase caracterizada por un efecto de hipercoagulabilidad sostenido, asociado con un incremento en el riesgo de trombogénesis^{7,8,9}.

A diferencia de los problemas observados con la administración de estrógenos, existe una serie de compuestos denominados 17 β -aminoestrógenos sintetizados a partir de estrona para los cuales se ha reportado actividad anticoagulante. Los

17 β -aminoestrógenos tienen un grupo amino-alcohol $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ con dos, tres, cuatro, cinco y seis metilenos para cada una de la moléculas de AME-02, AME-03, AME-04, AME-05 y AME-06, respectivamente, los cuales están unidos con orientación β al átomo de carbono 17 de la molécula del esteroide¹².

Desde un punto de vista experimental, el estudio de estos compuestos ha atraído considerable atención debido a que producen un efecto anticoagulante prolongado de gran magnitud, sin la fase procoagulante sostenida usualmente seguida de la administración de estrógenos naturales, por lo que tales efectos, sugieren a estos compuestos como potenciales candidatos para el diseño de agentes terapéuticos que reduzcan el riesgo de accidentes tromboembólicos⁴⁻⁵.

2.4 Química cuántica computacional aplicada al diseño de fármacos

En el pasado el método tradicional de desarrollo de fármacos consistía en tratar de aislar e identificar el principio activo de productos naturales. Otro método era suponer la estructura farmacófora, sintetizarla y si alguna actividad terapéutica resultaba, un número de análogos y derivados eran sintetizados para optimizar las propiedades clínicas²³. No obstante, si el descubrimiento de fármacos continuara desarrollándose como en épocas pasadas, pocas enfermedades hoy en día podrían ser curadas, debido a que los productos naturales representan en la actualidad un pequeño porcentaje (25%), de los medicamentos actualmente comercializados.

Como resultado de los avances hechos en materia de química cuántica computacional y modelado molecular, una aproximación más racional al descubrimiento de fármacos ha sido posible²⁴.

El objetivo de estas disciplinas es facilitar y disminuir la complejidad del proceso de descubrimiento de fármacos a través de herramientas informáticas especializadas que permitan predecir y dar un pronóstico de resultado, a partir de una gran cantidad de parámetros sin realizar experimentos reales y de esta forma hacer el proceso más eficiente y eficaz obteniendo así un ahorro de tiempo y dinero²⁵.

Desafortunadamente esto ocasiona que muchos paquetes computacionales sean verdaderas cajas negras para sus usuarios, ya que se cree que si se es capaz de dibujar una molécula, se es capaz también de calcular alguna de sus propiedades.

Debido a lo anterior es indispensable considerar que para diseñar fármacos con éxito es necesario que los químicos farmacéuticos tengan una gran variedad de destrezas y conozcan diversas disciplinas, además de los procesos de síntesis orgánicas, entre ellos farmacología, enzimología y toxicología, por lo que cuando

se realiza una investigación para el diseño de fármacos nuevos o modificados, primero se recopila toda la información posible sobre los procesos biológicos asociados a la enfermedad bajo estudio²⁶.

Una vez que se ha realizado la revisión de la base de datos, el uso de programas computacionales permiten no solamente visualizar las estructuras de macromoléculas sino también hacer cálculos teóricos y predicciones de afinidad que tendrá una molécula, aún hipotética, con el sitio de unión. Esta capacidad de predicción ayuda a proponer hipótesis y planear experimentos para hacerlos más enfocados y sistemáticos²⁶.

Otra de las ventajas de los métodos computacionales es que permiten hacer predicciones de moléculas que son muy difíciles de obtener experimentalmente, como ocurre con muchos productos naturales. De hecho se puede trabajar con moléculas hipotéticas que no se tienen en el laboratorio, o que aún no han sido preparadas. En la industria farmacéutica es común trabajar con las llamadas “bibliotecas virtuales”: colecciones de miles de moléculas hipotéticas y posteriormente estas moléculas virtuales, después de hacer los cálculos, podrán ser sintetizadas y evaluadas biológicamente²⁶.

En resumen, la química cuántica computacional y modelado molecular brindan las herramientas necesarias para optimizar el proceso de descubrimiento de fármacos, ofrecen la capacidad de predecir y sustituir los procesos iterativos de prueba-error que requerían normalmente un tiempo de investigación de 10 a 12 años con una inversión de aproximadamente 0.3 a 3 billones de dólares, por la obtención de rutas o productos con mayor posibilidad de éxito por medio de la reducción del número de compuestos a sintetizar para encontrar uno activo²⁵.

2.5 Planteamiento del problema

La incidencia de eventos tromboembólicos, cáncer de mama e infartos al miocardio asociados a la administración de esteroides limita su utilidad terapéutica, por lo que el estudio teórico de 17β -aminoestrógenos, cuya administración en roedores se ha observado que provoca un efecto anticoagulante sostenido sin que se presente una fase procoagulante, es de especial interés para construir un modelo de estructura electrónica que permita explorar nuevos sustituyentes con la posibilidad de que provoquen un efecto biológico de magnitud semejante o mayor.

2.6 Objetivos

General:

Caracterizar y proponer estructuras moleculares de compuestos con posible efecto anticoagulante basados en estructuras esteroidales a través de la realización de un estudio a diferentes niveles de teoría y del uso de métodos y criterios de reactividad fundamentados en la teoría de funcionales de la densidad.

Particulares:

- Identificar un patrón característico de propiedades estructurales, electrónicas y fisicoquímicas de una serie de 17β -aminoestrógenos de actividad anticoagulante conocida.
- Estudiar el efecto de diversos sustituyentes en el patrón obtenido para los 17β -aminoestrógenos de actividad anticoagulante conocida, y a partir de ellas proponer nuevas estructuras que pudieran presentar actividad biológica análoga.

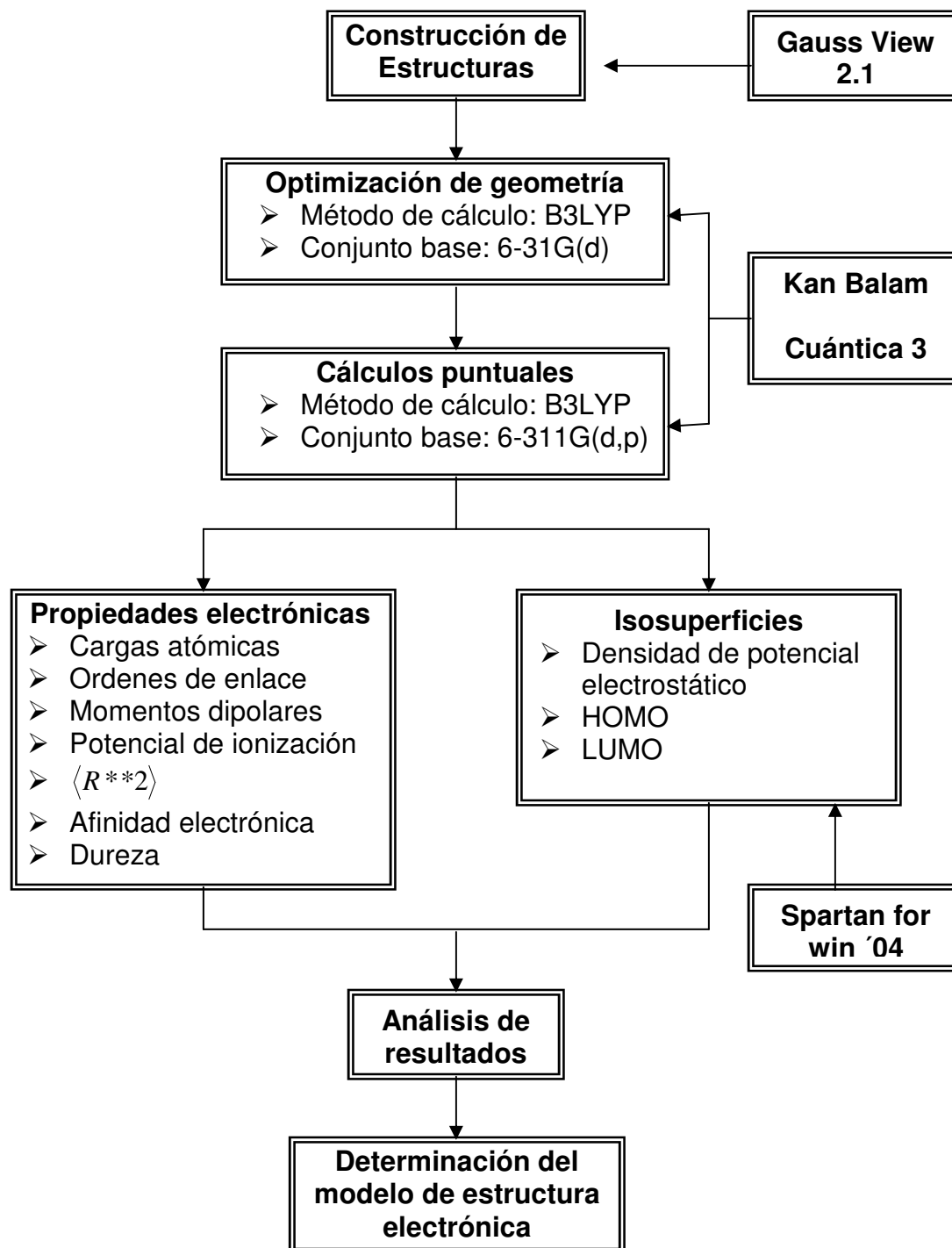
2.7 Hipótesis

El estudio teórico de una serie de 17 β -aminoestrógenos de actividad anticoagulante conocida conducirá a proponer un modelo característico asociado a la actividad observada, conformado por propiedades electrónicas, parámetros estructurales y propiedades fisicoquímicas, a partir del cual sea factible diseñar nuevas estructuras.

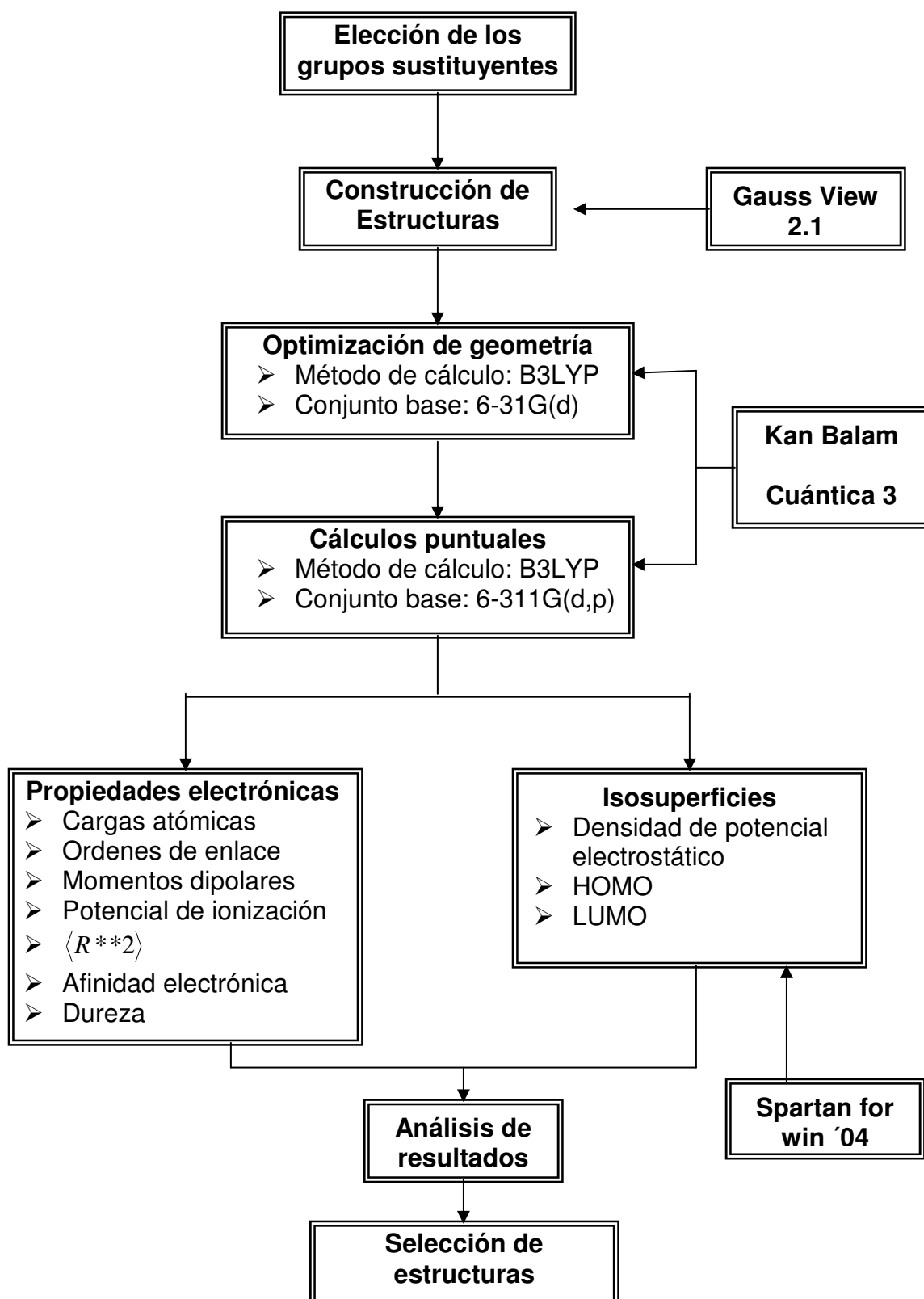
CAPÍTULO 3

METODOLOGÍA

Estrona y 17 β -aminoestrógenos.



17 β -aminoestrógenos sustituidos



MATERIAL

Hardware

- Cuatro computadoras personales Pentium IV, dos con plataforma Windows XP y dos con linux, las cuales permiten la visualización de estructuras moleculares, el tratamiento matemático de datos y la realización de cálculos de estructura electrónica.
- Dos estaciones de trabajo, con dos procesadores Intel xeon de doble núcleo, 2 gigas en RAM, sistema operativo linux que permiten la realización de cálculos de estructura electrónica.
- Acceso a la súper computadora Kan Balam, proporcionado por la DGSCA-UNAM. Esta computadora esta compuesta por 1,368 procesadores AMD y cuenta con 3,000 GB de RAM y 160 TB de almacenamiento. Su capacidad de procesamiento es de 7.113 Teraflops o, en español, más de 7 billones de operaciones aritméticas por segundo.

Software

- Programa para la visualización y construcción de estructuras y propiedades moleculares, Gauss View versión 2.1. Gaussian, Inc. Carnegie Office Park, Bldg. 6 Pittsburgh, PA 15106 USA V: (412)279-6700 F(412)279-2118. Copyright © Semichem 2000.
- Programa para cálculos de estructura electrónica y propiedades moleculares Gaussian versión 03 Revision C.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

- Programa para visualización, construcción y cálculo de propiedades de estructuras y propiedades moleculares, Spartan for win '04. © Copyright Wavefunction, Inc. (2004). SPARTAN04. Wavefunction Inc., Irvine, California, USA.

MÉTODO

Estrona y 17 β -aminoestrógenos.

Construcción

Tomando como base los datos geométricos experimentales obtenidos a partir de determinaciones estructurales de difracción de rayos X, disponibles para las moléculas de estrona y AME-05, se inicio con la construcción de la geometría de partida.

Para la construcción de la molécula de estrona, y de los 17 β -aminoestrógenos, se utilizó el programa de interfaz gráfica Gauss View que generó la matriz Z, necesaria para indicar el tipo de átomos involucrados y sus coordenadas, la carga y multiplicidad del sistema.

Las moléculas de estrona y de los 17 β -aminoestrógenos poseen la estructura más simple de los esteroides, la cual corresponde al estrano (Figura 2.2), por lo que para su construcción se dibujaron los anillos que conformarían el esqueleto básico de este tipo de esteroide, de acuerdo a los parámetros de longitud de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros disponibles en rayos X y en la literatura referente a la química de los esteroides^{11,27}.

Se construyó, para todas las estructuras, un anillo A formando la molécula de un fenol, el cual se unió al anillo B en las posiciones C5 y C10, que a su vez se conectó con el anillo C en las posiciones C8 y C9, ambos anillos con la estructura de un ciclohexano en forma de silla y media silla respectivamente. Enlazado al anillo C en las posiciones C13 y C14 se formó el anillo D, un ciclopentano. Una vez terminada la construcción de los cuatro anillos se colocó un grupo metilo en posición C18 β .

En el caso de la estrona (precursor de los 17 β -aminoestrógenos), se unieron en las posiciones C3 y C17, los grupos funcionales –OH (hidroxil) y –CO (carbonil) respectivamente, como se muestra en la Figura 3.1.

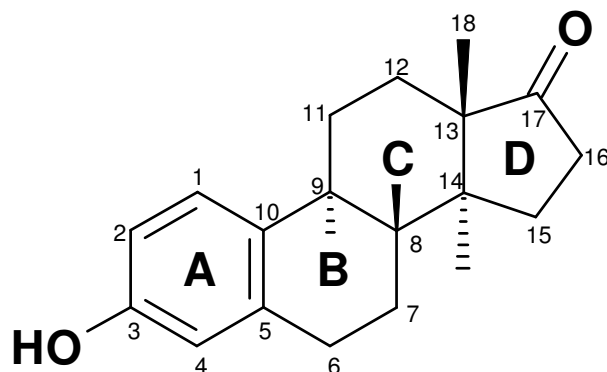


Figura 3.1. Construcción de la estructura electrónica de estrona (EST).

En lo que se refiere a los 17 β -aminoestrógenos, se colocó en la posición C3 un grupo –OH (hidroxil) para formar el anillo A fenólico, y en el átomo de carbono 17 un grupo amino-alcohol –NH(CH₂)_n–OH con n igual a dos, tres, cuatro, cinco y seis metilenos los cuales se unieron con orientación β a la molécula del esteroide para cada una de la moléculas de AME-02, AME-03, AME-04, AME-05 y AME-06, respectivamente, (Figura 3.2).

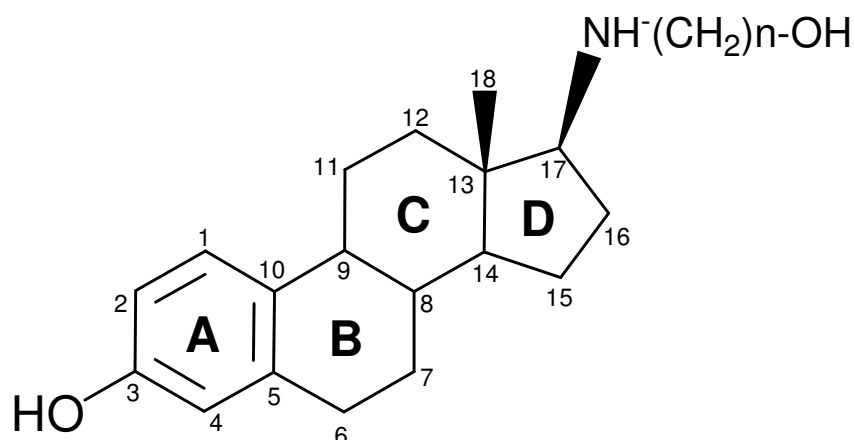


Figura 3.2. Construcción de la estructura electrónica de 17 β -aminoestrógenos

Optimización

Una vez construida la geometría de partida, se realizó un proceso de optimización para buscar los puntos estacionarios de mínima energía.

Se eligió el método de cálculo a nivel de Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD) con el funcional híbrido B3LYP y el conjunto de funciones de base de tipo gaussiana 6-31G(d), que permitieron la representación de los orbitales de los esteroides.

Para tal efecto, se utilizó el programa Gaussian versión 03, donde se editaron los archivos de las geometrías de partida y se procedió a realizar una optimización de geometría con el método B3LYP en combinación con la base estandarizada 6-31G(d). Para corroborar que se obtuvo la geometría de mínima energía, para cada una de las estructuras se realizó un test de frecuencias garantizando de esta forma la obtención de una estructura estable y no un estado de transición.

Cálculos puntuales

A partir de las estructuras optimizadas se realizaron cálculos puntuales a nivel B3LYP/6-311G(d,p). Se calcularon las cargas atómicas a partir del potencial electrostático usando el esquema de CHELPG (Cargas a partir de potenciales electrostáticos por el método de la parrilla), para determinar las regiones más susceptibles de ataques electrofílicos o nucleofílicos.

El cálculo de momento dipolar (μ), electronic expatial extent y HOMO, LUMO, fue hecho con el mismo nivel de teoría, para evaluar el efecto electroatractor o electrodonador y para analizar los sitios nucleofílicos o electrofílicos más probables de la estrona y de los 17 β -aminoestrógenos.

Siguiendo con el mismo nivel de teoría, se realizó un análisis de orden de enlace bajo el esquema de Wiberg para tener una idea de la acidez relativa de los grupos hidróxilo y el carácter básico del grupo amino.

Finalmente, se realizó un cálculo puntual en el programa Spartan a nivel B3LYP/6-311G(d) para obtener las isosuperficies de densidad de potencial electrostático para visualizar las regiones con carácter ácido (-OH) o básico (-HNR). Por otro lado, también se calcularon isosuperficies de HOMO y LUMO y potencial de ionización para identificar las regiones susceptibles de un ataque nucleofílico o electrofílico.

17 β -AMINOESTRÓGENOS SUSTITUIDOS.

Para las nuevas estructuras esteroidales propuestas con posible actividad anticoagulante, se hicieron sustituciones en las posiciones que se muestran en la Figura 3.3, con grupos funcionales para aumentar la acidez del grupo –OH (hidroxil), en posición C3, al sustituir con uno y dos cloros las posiciones C2 y C4 del anillo A del esteroide, grupos para aumentar la basicidad con sustituyentes metilo y etilo en posiciones C16, C17 y directamente sobre el nitrógeno, y finalmente, un grupo etinilo en posición C17 (Tabla 3.1).

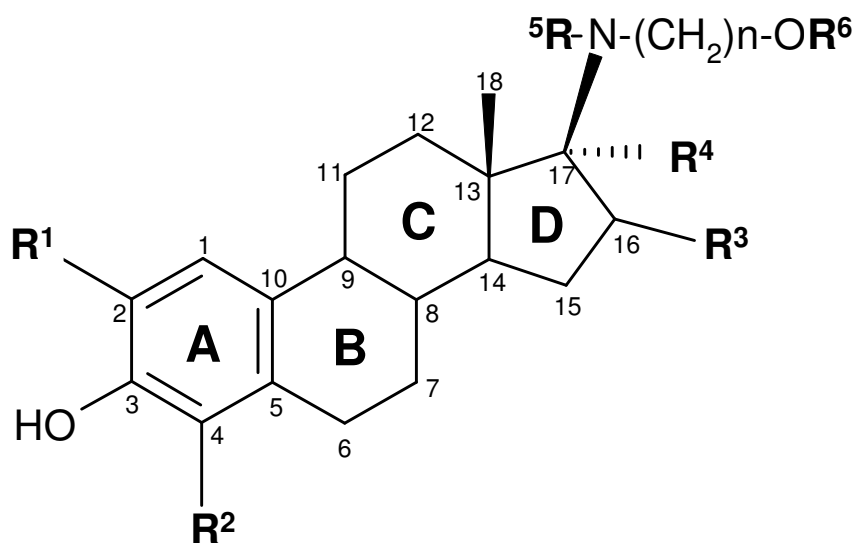


Figura 3.3. Construcción de la estructura electrónica de 17 β -aminoestrógenos sustituidos

Tabla 3.1. Grupos sustituyentes de los 17 β -aminoestrógenos propuestos con posible actividad anticoagulante.

Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n
AME*	-H	-H	-H	-H	-H	----	----
S1	-H	-H	-H	-CCH	-H	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
S2	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
S3	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
S4	-H	-H	-OH	-H	-H	-H	-CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₂ -
S5	-H	-H	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
S6	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
S7	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
S8	-H	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
S9	-H	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
S10**	-H	-H	-H	-H	-H	----	----
S11	-Cl	-H	-H	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
S12	-Cl	-Cl	-H	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -

* Para la estructura AME el grupo sustituyente es -NH₂, en la posición C17

** Para la estructura S10 el grupo sustituyente es -NHCH₃, en la posición C17

Finalmente, se realizó el mismo procedimiento de optimización para la determinación de las estructuras de mínima energía, es decir, las más estables y cálculos puntuales para predecir la acidez o basicidad relativa, sitios nucleofílicos o electrofílicos y grupos electroattractores o electrodonadores con base en las propiedades de estructura electrónica como son; carga atómica, orden de enlace, momento dipolar, potencial de ionización, grado de extensión electrónica, afinidad electrónica, dureza e isosuperficies de densidad de potencial electrostático, HOMO y LUMO.

CAPÍTULO 4

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1 Optimización de geometría y cálculo de estructura electrónica de 17 β -aminoestrógenos

4.1.1 Parámetros geométricos: longitud de enlace, ángulo de enlace y ángulos diedros

Tomar como punto de partida una geometría adecuada es importante para que en el proceso de optimización se obtengan estructuras cuyas propiedades moleculares como geometrías de equilibrio, energías, frecuencias vibracionales y momentos dipolares, permitan una descripción confiable de sus propiedades químicas.

La construcción de las estructuras de estrona, 17 β -aminoestrógenos y 17 β -aminoestrógenos sustituidos fue hecha partiendo de los datos geométricos de difracción de rayos X disponibles únicamente para las moléculas de estrona (EST) y AME-05^{11,27}, cabe mencionar que las estructuras AME-02, AME-03, AME-04 y AME-06 también poseen actividad anticoagulante, sin embargo, no se cuenta con estudios de difracción de rayos X para estas estructuras. Todas las estructuras fueron optimizadas dentro del contexto de la Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD), utilizando el funcional híbrido B3LYP en combinación con el conjunto base 6-31G(d)²⁰.

El criterio para la selección de esta metodología fue la buena reproducibilidad obtenida entre sus parámetros geométricos optimizados para estrona y AME-05 con la información experimental disponible; en la Tabla 4.1 se presentan los valores de desviación estándar de la longitud y ángulo de enlace y del error cuadrático medio, RMS por sus siglas en inglés (Root Mean Square) de los ángulos diedros, el cual nos da la medida de las diferencias en promedio entre los

valores predichos y los disponibles³¹, en este caso, los rayos X para las moléculas de estrona y AME-05.

Tabla 4.1. Desviación estándar y error cuadrático medio (RMS), de parámetros geométricos a nivel B3LYP/6-31G(d) con respecto a los valores de rayos X.

Estructura	Desviación estándar		RMS
	Longitud de enlace (Å)	Ángulo de enlace (°)	Ángulo diedro (°)
EST	0.0927	6.9080	1.3578
AME-05	0.0627	----	6.6218

Al analizar los resultados de la Tabla 4.1, se puede ver que para la molécula de estrona, la desviación estándar en el ángulo de enlace es grande debido a las diversas conformaciones que puede adoptar este esteroide²⁷, no obstante, el valor de desviación estándar para la longitud de enlace y el RMS del ángulo diedro tienen valores muy pequeños, lo que indica que la desviación entre los valores calculados y los de rayos X no es significativa, por lo tanto los parámetros geométricos predichos por el modelo son confiables. En el caso de AME-05, la desviación estándar de la longitud de enlace es muy pequeña, sin embargo, el RMS que corresponde al ángulo diedro es mucho mayor (6.6218), debido probablemente a la gran movilidad que presenta el anillo D en la mayoría de los esteroides, la cual ha sido asociada como un requisito importante para las interacciones fármaco-receptor^{32,33}.

Por otro lado, debido a que en la molécula de estrona, el átomo de oxígeno unido a C17 es más electronegativo que el nitrógeno unido en la misma posición a los 17 β -aminoestrógenos, la longitud de enlace se ve modificada principalmente en el acortamiento de las distancias C13-C17 y C16-C17 y el aumento en C13-C18 y el ángulo diedro C16-C17-C13-C18 para la estrona, como se ve en la Tabla 4.2.

Además la hibridación sp² del C17 en la molécula de estrona hace que la longitud de enlace con el oxígeno sea menor, lo que se ve reflejado en el acortamiento de

la distancia en C13-C17 con respecto a los 17 β -aminoestrógenos con hibridación sp^3 en el átomo C17.

Tabla 4.2. Parámetros geométricos optimizados para la estructuras de estrona y de 17 β -aminoestrógenos a nivel B3LYP/6-31G(d)^a.

Parámetros geométricos	EST	AME	AME-02	AME-03	AME-04	AME-05	AME-06
C1-C2	1.390	1.390	1.390	1.390	1.390	1.390	1.390
C2-C3	1.390	1.390	1.390	1.390	1.390	1.390	1.390
C3-C4	1.390	1.390	1.390	1.390	1.390	1.390	1.390
C4-C5	1.390	1.400	1.400	1.400	1.400	1.400	1.400
C15-C16	1.540	1.550	1.550	1.560	1.550	1.550	1.550
C16-C17	1.540	1.550	1.550	1.550	1.550	1.550	1.550
C13-C17	1.530	1.550	1.550	1.550	1.550	1.550	1.550
C13-C18	1.553	1.544	1.545	1.545	1.545	1.545	1.545
C3-O1	1.360	1.370	1.390	1.370	1.370	1.370	1.370
CX1-O2	----	----	1.420	1.420	1.420	1.420	1.420
C17-N1	----	1.460	1.460	1.460	1.460	1.460	1.460
C19-N1	----	----	1.460	1.460	1.460	1.460	1.460
O1-H	0.960	0.960	0.960	0.960	0.960	0.960	0.960
O2-H	----	----	0.960	0.960	0.960	0.960	0.960
C17-H α	----	1.100	1.100	1.100	1.100	1.100	1.100
N1-H α	----	1.020	1.020	1.020	1.020	1.020	1.020
C1-C2-C3	119.55	119.22	119.21	119.22	119.21	119.21	119.21
C4-C5-C10	119.86	119.57	119.58	119.58	119.57	119.57	119.56
C14-C15-C16	102.57	104.08	104.17	103.88	104.17	104.17	104.12
C15-C16-C17	105.85	106.36	106.25	106.19	106.27	106.28	106.33
C17-C13-C18	104.96	109.79	109.84	109.80	109.82	109.81	109.78
C17-N1-C19	----	----	113.88	113.94	113.98	113.99	114.07
N1-C19-C20	----	----	110.31	110.83	111.07	111.19	111.11
CX2-CX1-O2	----	----	107.57	107.80	107.95	108.31	108.01
C2-C3-O1	123.10	117.79	117.79	117.80	117.80	117.80	117.80
C4-C3-O1	117.69	122.87	122.87	122.87	122.87	122.87	122.87
C3-O1-H	108.74	108.70	108.70	108.70	108.69	108.68	108.69
CX1-O2-H	----	----	107.88	107.86	107.89	107.95	107.88
C16-C17-H α	----	107.98	107.87	107.79	107.80	107.78	107.79
C17-N1-H α	----	109.56	107.96	108.30	108.18	108.22	108.21

^a La longitud de enlace esta dada en Angstroms (Å) y los ángulos de enlace en grados (°).

Tabla 4.2. Continuación de parámetros geométricos optimizados para la estructuras de estrona y de 17 β -aminoestrógenos a nivel B3LYP/6-31G(d)^a.

Parámetros geométricos	EST	AME	AME-02	AME-03	AME-04	AME-05	AME-06
C1-C2-C3-C4	-0.13	-0.21	-0.17	-0.14	-0.14	-0.14	-0.16
C17-C13-C14-C15	41.84	46.76	46.86	46.81	46.79	46.78	46.79
C16-C17-C13-C18	90.97	76.35	76.65	76.56	76.66	76.64	76.64
C19-N1-C17-C13	----	----	-172.40	-172.45	-172.43	-172.41	-172.72
C17-N1-C19-C20	----	----	-178.03	175.61	177.29	176.46	176.58
CX3-CX2-CX1-O2	----	----	-178.97	178.52	-179.92	-63.14	179.88
C1-C2-C3-O1	-179.94	-179.94	-179.92	-179.89	-179.89	-179.89	-179.90
C5-C4-C3-O1	-179.96	-179.98	-179.97	-179.99	-179.99	-179.99	-179.99
C2-C3-O1-H	0.13	-179.88	179.96	179.98	179.93	179.97	179.96
CX2-CX1-O2-H	----	----	-177.15	179.48	-179.60	176.85	-179.91
C15-C16-C17-H α	----	-88.83	-90.08	-89.70	-89.82	-89.75	-89.94
C16-C17-N1-H α	----	172.57	-170.72	-170.67	-170.69	-170.68	-170.91

^a Los ángulos diedros están dados en grados ($^{\circ}$).

En lo referente al análisis del crecimiento de la cadena lateral hidrocarbonada unida en el metilo final a un grupo hidroxilo ($-\text{OH}$), se puede ver en la Tabla 4.2 que no hay modificación en las distancias de enlace de las estructuras de AME-02, AME-03, AME-04, AME-05 y AME-06, en comparación con la estructura de AME, pero si se observa un cambio en el valor de los ángulos de enlace C16-C17-H α y C17-N1-H α que son mayores para esta última debido a que AME tiene una amina primaria en donde el H β no tiene interacción con los hidrógenos del carbono 16, a diferencia de los 17 β -aminoestrógenos que tienen una amina secundaria formada por una cadena hidrocarbonada y el enlace con el anillo D, lo que obliga a disminuir el ángulo de enlace C17-N1-H α para alejarse de los hidrógenos α y β unidos a C16 (Figura 4.1).

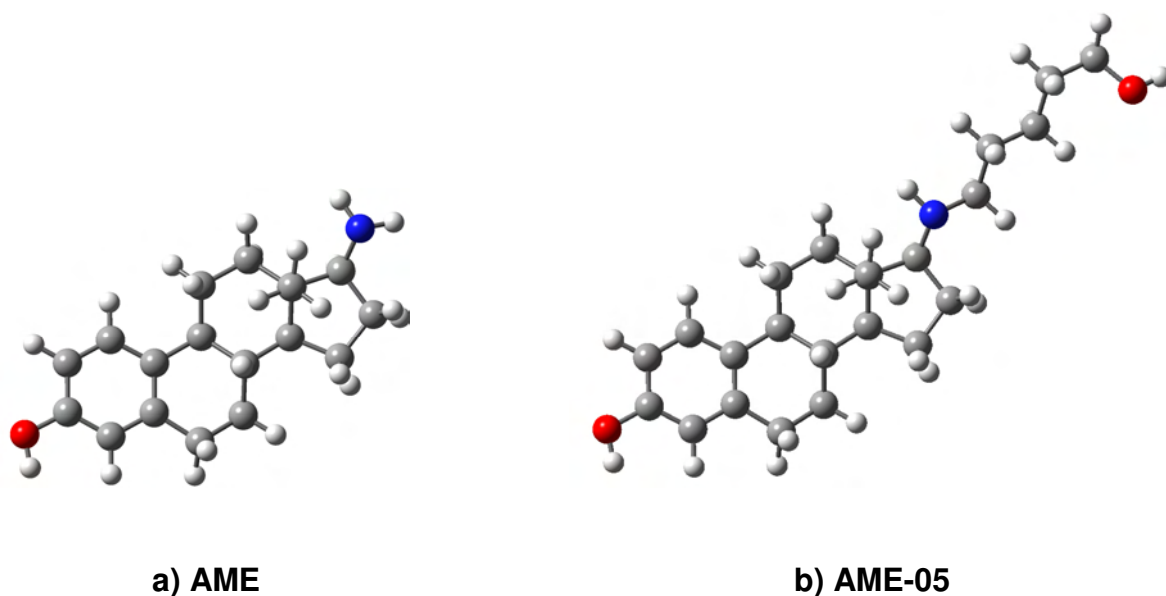


Figura 4.1. Amina primaria y secundaria en AME y AME-05.

El anillo A del esteroide corresponde a la estructura del benceno, en donde teóricamente, los ángulos de enlace para esta molécula se ajustan exactamente a valores de 120° de un hexágono regular, con todos los carbonos e hidrógenos ubicados en el mismo plano.

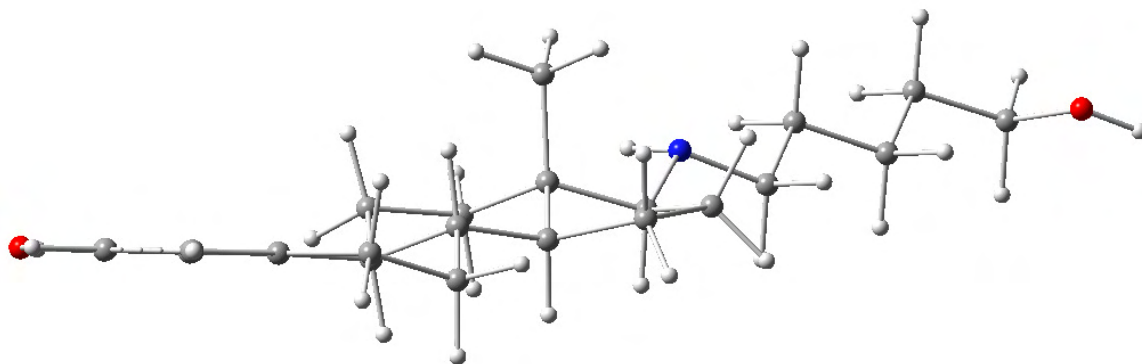


Figura 4.2. Geometría del anillo A en 17β-aminoesteroides.

Al sustituir el hidrógeno del C3 por un grupo hidróxilo ($-\text{OH}$) en el caso de los esteroides, los ángulos de enlace son modificados por la electronegatividad del átomo de oxígeno ocasionando que el ángulo se cierre ligeramente como se muestra en la Tabla 4.2, para los ángulos C1-C2-C3 y C4-C5-C10.

La explicación para el aumento en los ángulos de enlace C14-C15-C16, C15-C16-C17 y C17-C13-C18 en los 17β -aminoestrógenos, es probablemente la hibridación del carbono 17, ya que en la molécula de estrona este carbono es sp^2 y en los 17β -aminoestrógenos es sp^3 además de la diferencia de electronegatividad entre el oxígeno y el nitrógeno, lo que modifica, como se explico anteriormente, la longitud de enlace.

Por otra parte, los anillos B y C poseen la estructura de un ciclohexano, el cual tiene una conformación de media silla en B y silla en C. La unión entre los anillos B/C tienen la configuración $8\beta, 9\alpha$, es decir, una configuración *trans* en todos los esteroides comunes, lo cual concuerda con la configuración de estrona y los 17β -aminoestrógenos para estos átomos. La unión entre los anillos C/D, es también de la forma *trans* para los átomos $13\beta, 14\alpha$, en la gran mayoría de los esteroides y, de igual forma, para estrona y 17β -aminoestrógenos como se ve en la Figura 4.3.

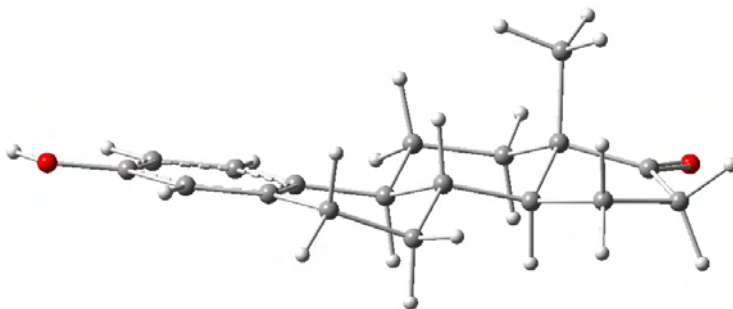


Figura 4.3. Conformación de los anillos B y C 17β -aminoesteroides.

El anillo de cinco miembros, anillo D, no puede formar una silla completa. Como este anillo es un análogo de la estructura monocíclica ciclopentano, adopta una conformación no planar la cual es frecuente de tipo media silla o de envoltura, al adoptar esta forma se minimiza la torsión asociada con la forma de enlace del anillo C y con algunos sustituyentes presentes³⁴.

El cambio que se da entre los ángulos de enlace C14-C15-C16, C15-C16-C17 y C17-C13-C18 de los 17 β -aminoestrógenos comparados con estrona, se debe a que la conformación del ciclopentano (anillo D) de los 17 β -aminoestrógenos, corresponde a la de “envoltura o sobre”, en donde el átomo C13 se encuentra fuera del plano definido por los átomos de carbono restantes (C14, C15, C16 y C17), y en cambio, en la estrona la conformación es de “media silla”, en la cual los átomos C13 y C17 están fuera del plano formado por los demás átomos (C14, C15 y C16). Lo anterior también se ve reflejado en la modificación del ángulo diedro C17-C13-C14-C15 (Figura 4.4).

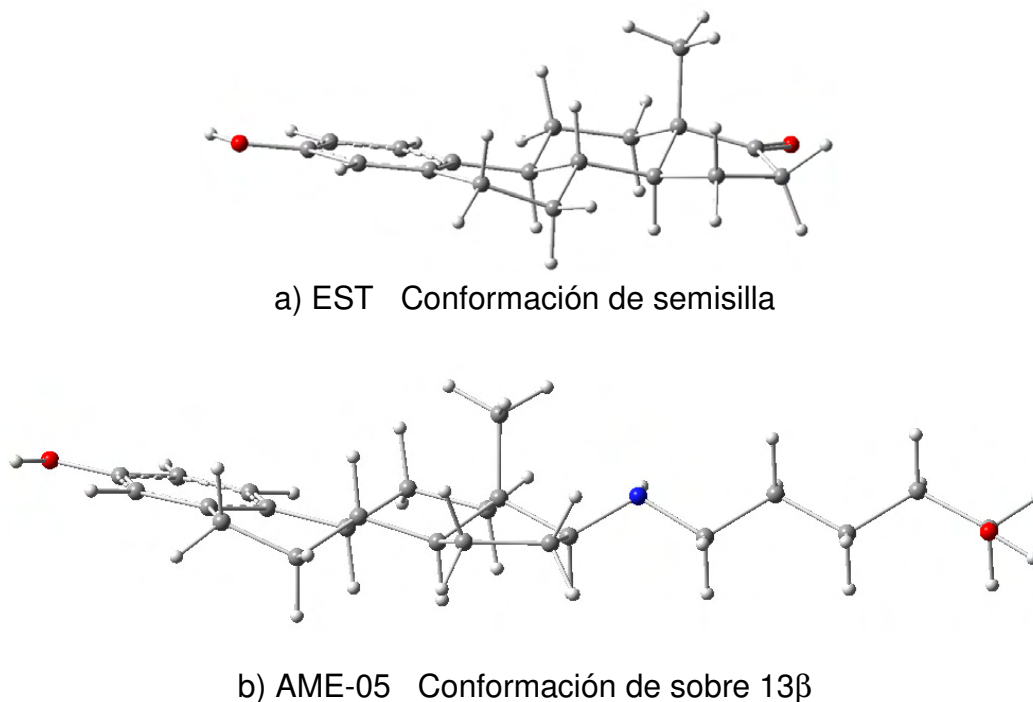


Figura 4.4. Conformación del anillo D en la geometrías optimizadas de estrona y AME-05 a nivel B3LYP/6-311G(d,p)//B3LYP/6-31G(d).

Para los ángulos de enlace C2-C3-O1 y C4-C3-O1, se observa que para la estrona el primer ángulo es mayor y el segundo, en contraste, es menor que el de los 17 β -aminoestrógenos, como consecuencia de que el hidrógeno unido al oxígeno en posición C3 tiene una mayor interacción con el hidrógeno del C2, a diferencia de los aminoestrógenos en donde las conformaciones del hidrógeno y del oxígeno en posición C3 tienen mayor interacción con el hidrógeno del átomo C4, como consecuencia de que el ángulo diedro C2-C3-O1-H es *cis* para la estrona y *trans* para los 17 β -aminoestrógenos (Figura 4.5).

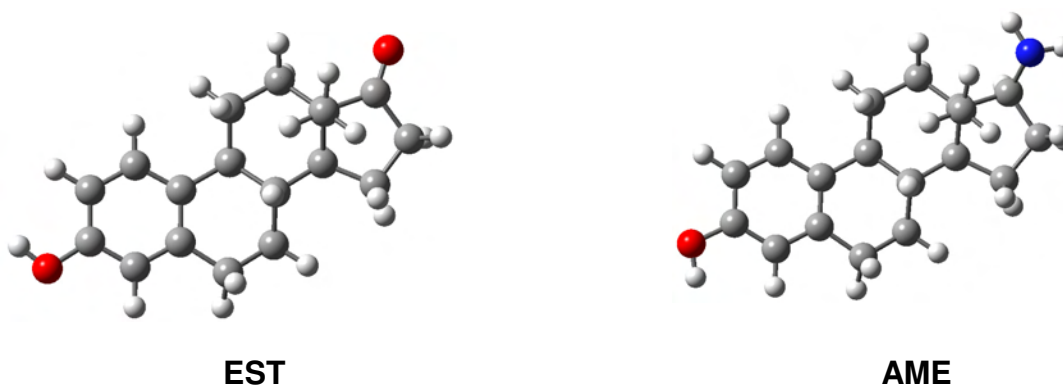


Figura 4.5. Conformación del grupo OH unido al anillo A de las estructuras de estrona y AME a nivel B3LYP/6-311G(d,p)//B3LYP/6-31G(d).

En lo que se refiere a las moléculas de AME-02, AME-03, AME-04, AME-05 y AME-06, el crecimiento de la cadena lateral hidrocarbonada ocasiona que los ángulos C17-N1-C19, N1-C19-C20 y –CX2-CX1-O2 se abran debido a que hay mayor libertad de movimiento a medida que aumenta dicha cadena.

En la molécula AME-05 los ángulos diedros formados en CX3-CX2-CX1-O2 y CX2-CX1-O2-H tienen valores totalmente diferentes al de los demás, esto debido posiblemente a que el átomo de oxígeno 2 adquirió una posición *cis*, a diferencia de AME-02, AME-03, AME-04 y AME-06 que se encuentran en posición *trans* (Figura 4.6).

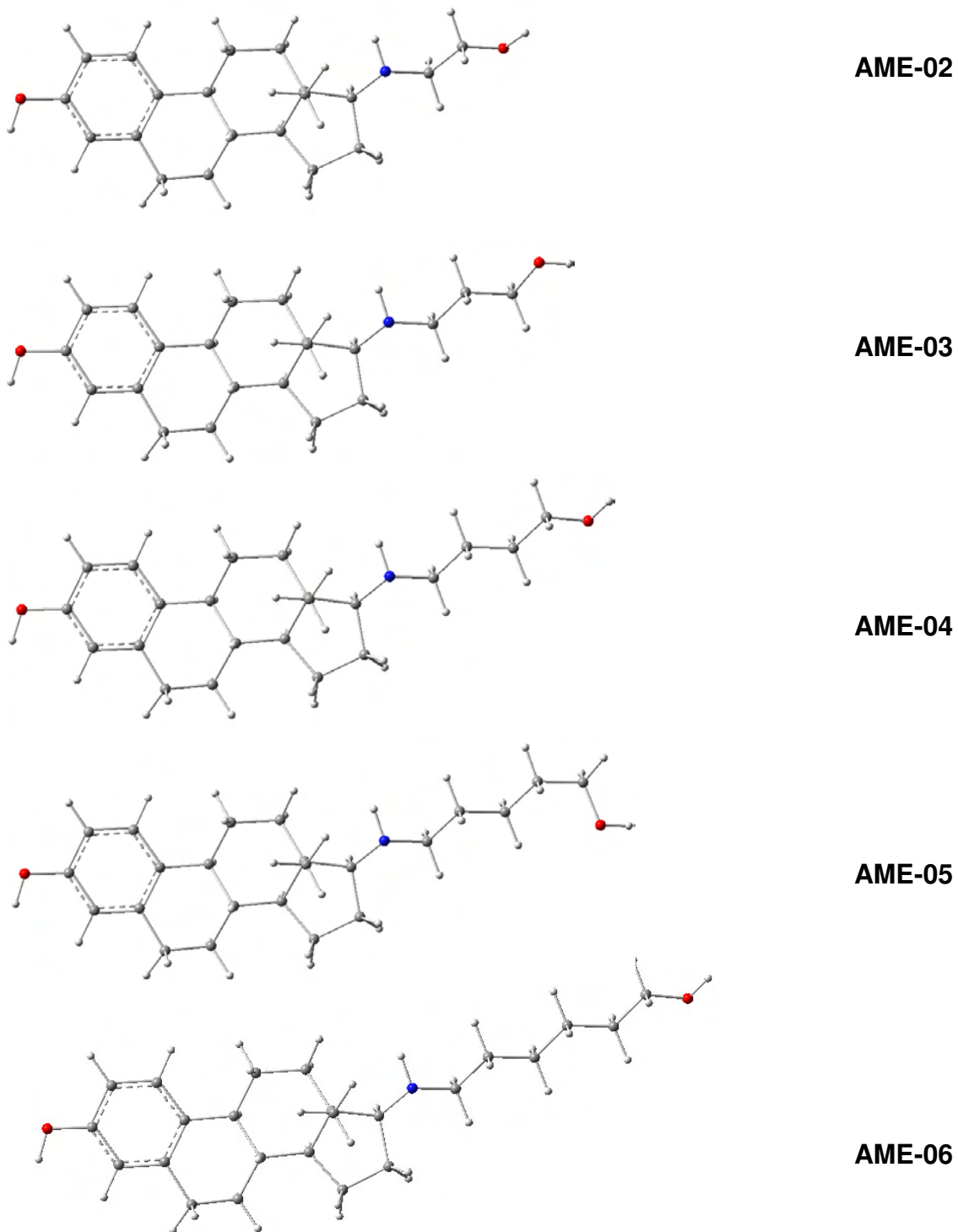


Figura 4.6. Conformación del grupo OH unido a la cadena amino-hidrocarbonada a nivel B3LYP/6-311G(d,p)//B3LYP/6-31G(d).

4.1.2 Parámetros electrónicos

4.1.2.1 Cargas atómicas

Para el análisis de población electrónica se utilizó el esquema de CHELPG porque proporciona cargas atómicas que no varían erráticamente conforme se mejora la base ³⁵.

En la Tabla 4.3 se presentan los valores obtenidos para las cargas atómicas de los átomos C2, C3, C4, C16, C17, C18, N1, O1, O2, H α (C17), H (N1), H (O1) e H (O2) de las estructuras de estrona y de los 17 β -aminoestrógenos. Como se explicó anteriormente, la electronegatividad del oxígeno es más fuerte que la del nitrógeno, lo cual además de afectar los parámetros geométricos provoca un cambio en las cargas atómicas, debido a que el dipolo que se forma en el grupo carbonilo de la estrona es mayor que el dipolo formado entre C17 y N1 de los 17 β -aminoestrógenos, provocando, como se muestra en la Tabla 4.3, que la carga de C17 sea mucho más positiva y menos negativa en los átomos C4, C18, O1 y O2, lo que implica sitios más electrofílicos en estas posiciones que tienden a sufrir en mayor medida ataques nucleofílicos en el caso de la estrona. Por la misma razón, la estrona tiene las cargas más negativas en los átomos C2 y C16 y menos positivas en C3 e H (O1), lo que implica que estos sitios son más nucleofílicos en comparación con las estructuras aminadas en estas posiciones, por lo que son más susceptibles de sufrir una ataque electrofílico.

Tabla 4.3. Cargas atómicas CHELPG de la estructura de estrona y de 17 β -aminoestrógenos a nivel B3LYP/6-311G(d,p)//B3LYP/6-31G(d)^a.

Estructura	C2	C3	C4	C16	C17	C18	N1	O1	O2	H α (C17)	H (N1)	H (O1)	H (O2)
EST	-0.349	0.414	-0.317	-0.140	0.431	-0.323	----	-0.571	-0.502	----	----	0.404	----
AME	-0.273	0.436	-0.416	-0.003	0.231	-0.467	-0.930	-0.583	----	-0.068	0.318	0.408	----
AME-02	-0.268	0.429	-0.396	-0.051	0.232	-0.441	-0.915	-0.587	-0.680	-0.060	0.308	0.412	0.416
AME-03	-0.271	0.426	-0.395	0.010	0.357	-0.391	-0.825	-0.583	-0.648	-0.074	0.303	0.409	0.404
AME-04	-0.253	0.421	-0.405	-0.027	0.243	-0.377	-0.831	-0.584	-0.651	-0.048	0.307	0.411	0.388
AME-05	-0.263	0.434	-0.420	-0.014	0.303	-0.400	-0.839	-0.586	-0.621	-0.066	0.303	0.412	0.385
AME-06	-0.252	0.404	-0.380	-0.035	0.333	-0.429	-0.859	-0.581	-0.654	-0.067	0.303	0.412	0.399

^a Los valores de carga atómica están dados en unidades atómicas (u.a.).

Observando la población electrónica del esteroide AME se puede ver que esta estructura tiene los valores más negativos en las cargas de los átomos C2, C18 y N1 y menos positivos en C17 e H(O1), debido a que carece, a diferencia de AME-02, AME-03, AME-04, AME-05 y AME-06, del grupo terminal $-(CH_2)_n-OH$, en este caso el grupo hidróxilo es también un centro básico que ejerce un efecto de competencia con la amina por la carga negativa en donde el O2 se ve más favorecido por su mayor electronegatividad aumentando su carga negativa y disminuyendo la del nitrógeno, provocando que AME sea un sitio más nucleofílico en las posiciones C2, C17, C18, N1 e H(O1), no obstante, a medida que aumenta el tamaño de la cadena hidrocarbonada el efecto se revierte por el alejamiento del grupo hidróxilo de la amina, aunque el valor negativo sigue siendo menor en comparación con AME. Por la misma situación, las cargas C3 e H_(N1) son las más positivas y susceptibles de sufrir un ataque electrofílico.

En el caso de la estructura de mayor actividad anticoagulante AME-05, las cargas C2, C16, C18, N1 y H α (C17), tienen un valor intermedio negativo, es decir, que son sitios de naturaleza nucleofílica media, al igual que C3 y C17 con valores intermedios positivos por lo que son sitios de naturaleza electrofílica media. No así para la carga C4 que es la más negativa y susceptible de un ataque electrofílico y las cargas O2, H(N1), H(O1) e H(O2) más susceptibles de un ataque nucleofílico al ser las más positivas.

Finalmente, al comparar las cargas de los átomos de hidrógeno H (O1) e H (O2) se puede ver que el primero posee en general, las cargas más positivas debido a que los fenoles son ácidos más fuertes que los alcoholes porque la resonancia estabiliza más al anión fenóxido y debilita el poder básico del O1, como se observa en la Tabla 4.3, ocasionando que la carga negativa en comparación con la de O2 sea menor.

4.1.2.2 Orden de enlace

En la Tabla 4.4 se muestran los resultados de orden de enlace bajo el esquema de Wiberg para correlacionar la fuerza o debilidad de los enlaces C2-C3, C3-O1, O1-H, C13-C17, C13-C18, C16-H α , C16-C17, C17-H α , C17-R^a, N1-H α , N1-C19 y O2-H, para determinar la acidez relativa de los grupos hidróxilo y el carácter básico del grupo amino.

Como se puede ver en la Tabla 4.4, en los enlaces C2-C3 y C3-O1 del anillo A, el orden es más fuerte para estrona que para los aminoestrógenos debido a la posición del ángulo diedro C2-C3-O1-H que es casi completamente *cis* para estrona y *trans* para los 17 β -aminoestrógenos. En lo que respecta al valor de orden de enlace C17-O la estrona posee el más grande en comparación con los aminoesteroides, lo que indica mayor fuerza en este enlace, debido a que el oxígeno por ser más electronegativo que el nitrógeno, atrae los electrones del enlace C=O con más fuerza, lo cual concuerda con las cargas analizadas anteriormente para estos átomos, a diferencia de los enlaces C13-C17, C13-C18, C16-H α y C16-C17 que por la misma razón son menores y por lo tanto más débiles en estrona. En contraste, los 17 β -aminoestrógenos tienen un enlace sencillo con una amina en el carbono 17, en donde, como se dijo anteriormente, el nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno y por lo tanto los valores de orden de enlace C2-C3, C3-O1 y C17-N son menores, es decir tienen menos fuerza como se muestra en los valores de la Figura 4.7.

Tabla 4.4. Ordenes de enlace obtenidos con el esquema de Wiberg para las moléculas de estrona y de 17 β -aminoestrógenos a nivel B3LYP/6-311G(d,p)//B3LYP/6-31G(d).

Estructura	C2-C3	C3-O1	O1-H	C13-C17	C13-C18	C16-H α	C16-C17	C17-H α	C17-R ^a	N1-H α	N1-C19	O2-H
EST	1.3670	1.0085	0.7730	0.9437	0.9750	0.9096	0.9785	----	1.8364	----	----	----
AME	1.3486	1.0077	0.7736	0.9599	0.9900	0.9367	0.9908	0.9109	0.9992	0.8690	----	----
AME-02	1.3484	1.0080	0.7735	0.9636	0.9894	0.9350	0.9875	0.9070	0.9832	0.8478	0.9920	0.7884
AME-03	1.3485	1.0080	0.7735	0.9635	0.9893	0.9357	0.9873	0.9065	0.9856	0.8469	0.9923	0.7897
AME-04	1.3486	1.0080	0.7735	0.9636	0.9893	0.9354	0.9873	0.9065	0.9852	0.8477	0.9908	0.7898
AME-05	1.3487	1.0077	0.7736	0.9635	0.9893	0.9354	0.9872	0.9064	0.9862	0.8479	0.9902	0.7888
AME-06	1.3485	1.0080	0.7735	0.9635	0.9893	0.9354	0.9872	0.9065	0.9857	0.8476	0.9907	0.7901

^a R = O en estrona y R = N en los 17 β -aminoestrógenos.

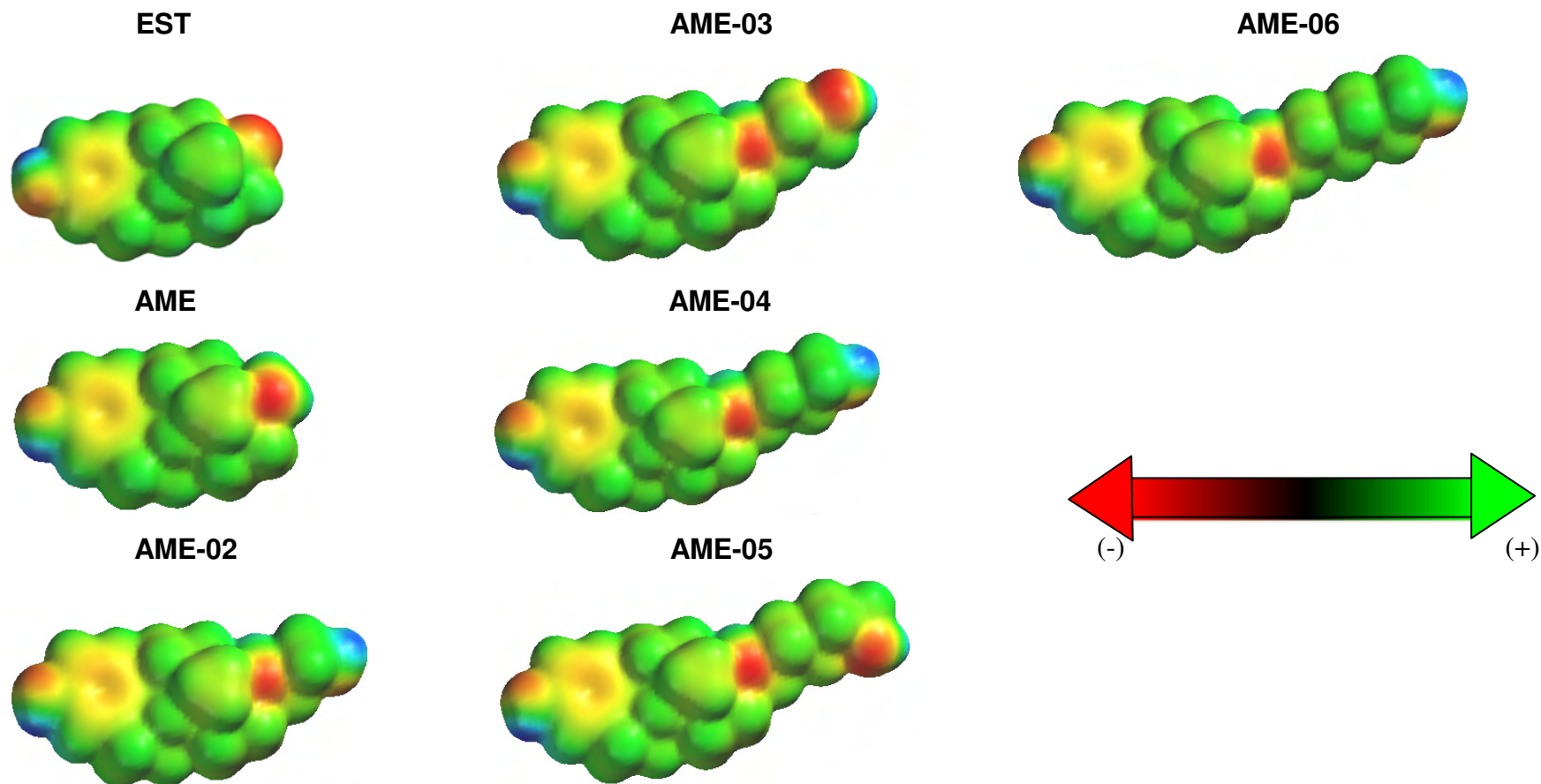


Figura 4.7. Vista frontal de las isosuperficies de densidad de potencial electrostático de estrona y 17 β -aminoestrógenos a nivel B3LYP/6-311G(d)//B3LYP/6-31G(d).

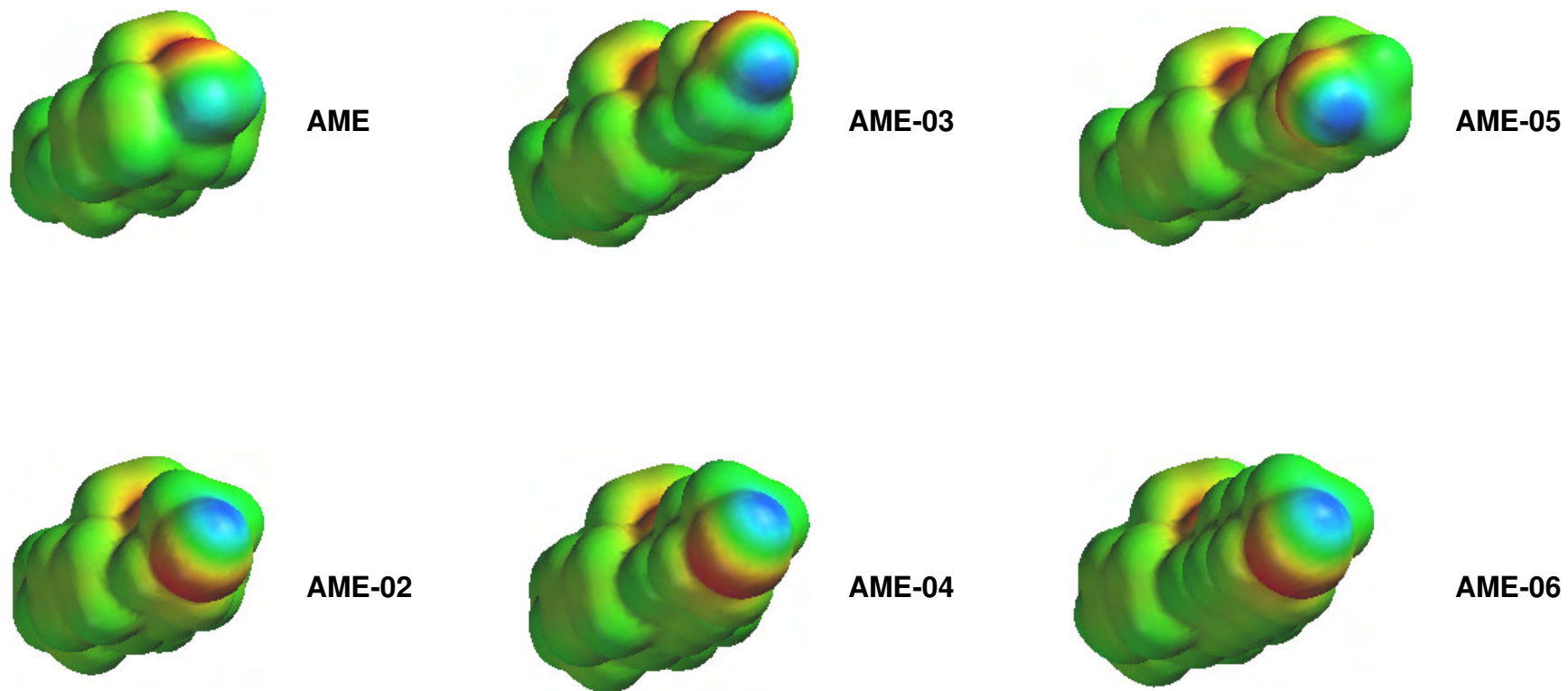


Figura 4.8. Vista lateral de las isosuperficies de densidad de potencial electrostático de 17β-aminoestrógenos a nivel B3LYP/6-311G(d)//B3LYP/6-31G(d).

En lo que se refiere a los 17β -aminoestrógenos para AME los valores de enlace C13-C18, C16-H α , C16-C17, C17-H α , C17-N1 y N1-H α son más grandes lo que implica una mayor fuerza de enlace debido a que esta molécula carece de la cadena hidrocarbonada y el grupo hidroxilo terminal, en donde la electronegatividad del nitrógeno mantiene muy unido al hidrógeno alfa haciéndolo menos ácido (Figura 4.8).

En contraste con el resto de las moléculas, el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo ejerce una atracción mayor de la densidad electrónica alejándola del grupo amino provocando que disminuya su carácter básico. En estas moléculas, AME-05 es la que tiene un carácter más ácido en el hidrógeno del oxígeno 2 reflejándose en un menor orden de enlace O2-H lo que indica que hay una mayor polarización (Figura 4.8). En cambio el enlace C17-N es mayor en esta molécula por lo que tiene mayor fuerza, lo que provoca que el nitrógeno sea más básico en comparación con AME-02, AME-03, AME-04 y AME-06.

4.1.2.3 Momento dipolar

La Tabla 4.5 muestra los valores de momento dipolar total y el de sus componentes para las estructuras de estrona y de los 17 β -aminoestrógenos. Este análisis fue hecho para evaluar el efecto electroattractor o electrodonador de estos esteroides.

En primer lugar se puede ver que el componente x del momento dipolar, es positivo para la estrona y negativo para todas las estructuras de los aminoesteroides, indicando como se ve en la Figura 4.9, que la orientación del vector de la estrona es hacia x , donde se ubica su grupo carbonilo que se comporta como un electrodonador en el carbono carbonílico y como electroattractor en el oxígeno. En el componente y , la molécula de estrona tiene un grupo metilo en posición C18 que genera la carga positiva mostrada en la Tabla 4.5 y en z un grupo hidróxilo que resta carga positiva originada por el anillo A ubicado sobre este eje lo que hace menos positivo el momento dipolar en z .

Tabla 4.5. Momento dipolar de estrona y 17 β -aminoestrógenos a nivel B3LYP/6-311G(d,p)//B3LYP/6-31G(d)^a

Estructura	μ (x)	μ (y)	μ (z)	μ (total)
EST	1.89	0.83	0.38	2.10
AME	-0.94	1.30	-1.00	1.89
AME-02	-0.31	0.44	0.67	0.86
AME-03	-0.76	2.30	-1.54	2.87
AME-04	-0.31	0.27	0.56	0.70
AME-05	-1.56	0.51	-1.35	2.13
AME-06	-0.32	0.23	0.54	0.67

^a Los valores de momento dipolar están dados en Debye

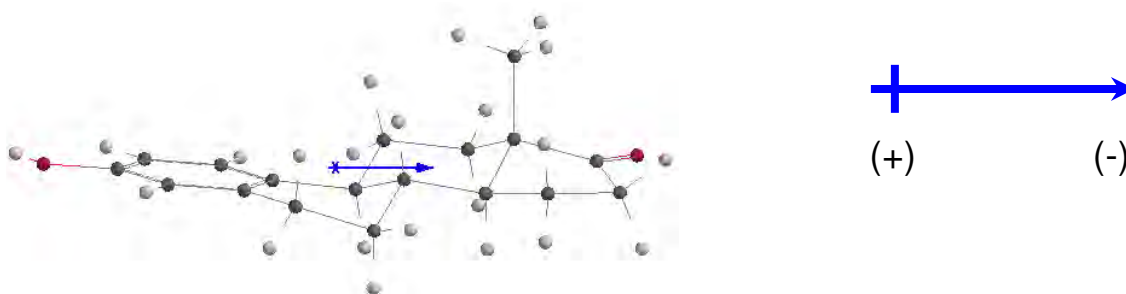


Figura 4.9. Orientación del vector momento dipolar en la estructura de estrona a nivel B3LYP/6-311G(d,p)//B3LYP/6-31G(d).

En segundo lugar, al evaluar el momento dipolar de los 17β -aminoestrógenos, es evidente que las moléculas que tienen mayor actividad anticoagulante AME-03 y AME-05, además de AME poseen en el plano x los valores más negativos y en el eje de las y las cargas más positivas, donde destacan AME y AME-03 con valores de 1.30 y 2.30 respectivamente. No obstante, el resultado más interesante en el momento dipolar se da en el componente z , debido a que las moléculas reportadas con actividad anticoagulante superior comparadas con respecto a los esteroides AME-02, AME-04 y AME-06 tienen valores negativos y estos últimos valores positivos.

Lo anterior se debe a que las estructuras AME, AME-03 y AME-05 apuntan su momento dipolar en el componente z hacia los grupos amino e hidróxilo (O_2-H), por lo que como se ve en la Tabla 4.5, los valores para este eje son negativos, en el caso de AME el grupo hidróxilo no está presente en esta estructura por lo que el momento dipolar del componente z es menos negativo en comparación con AME-03 y AME-05, lo cual puede observarse en la Figura 4.10, en donde el vector se orienta en dirección negativa hacia la amina y el grupo hidróxilo.

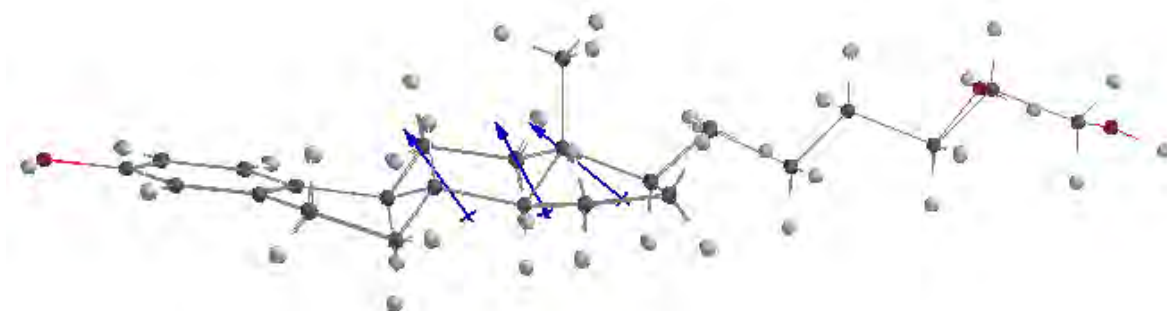


Figura 4.10. Superposición del vector momento dipolar de las moléculas de AME, AME-03 y AME-05 a nivel B3LYP/6-311G(d)//B3LYP/6-31G(d).

Para los esteroides AME-02, AME-04 y AME-06 su vector de momento dipolar apunta en sentido contrario debido a que los grupos hidróxilo, tanto del oxígeno 1 como el del oxígeno 2 y la amina están ubicados sobre el eje x , lo que hace que estas moléculas tengan un momento dipolar positivo en z , como se observa en la Figura 4.11 en donde el grupo hidróxilo del oxígeno 2 en las moléculas AME-02, AME-04 y AME-06 se encuentra por debajo del grupo amino, provocando que la orientación del vector de momento dipolar se dirija hacia este grupo debido a que el oxígeno posee mayor densidad electrónica al tener dos pares de electrones libres y ser más electronegativo que el nitrógeno.

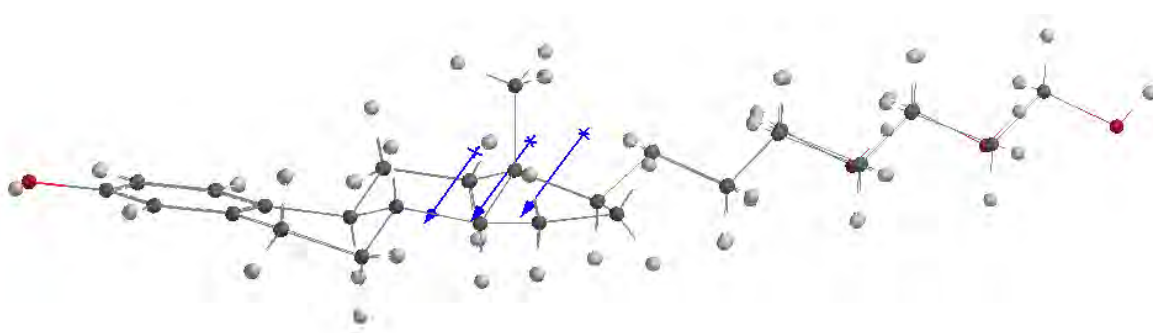


Figura 4.11. Superposición del vector momento dipolar de las moléculas de AME-02, AME-04 y AME-06 a nivel B3LYP/6-311G(d)//B3LYP/6-31G(d).

Finalmente, el momento dipolar total es mayor para la estructura de estrona, AME, AME-03 y AME-05 lo que hace que éstas moléculas sean más polares y tengan una mayor asimetría de cargas a diferencia de AME-02, AME-04 y AME-06 que son menos polares y por lo tanto menos solubles en agua.

En la Figura 4.12, se muestran las isosuperficies de potencial electrostático, en las cuales se pueden observar los resultados obtenidos de momento dipolar, ya que para la molécula de estrona se puede ver que hay una gran densidad depositada en el grupo carbonilo y menor densidad en el anillo bencénico debido al poder electroattractor que ejerce el grupo carbonilo sobre la estructura.

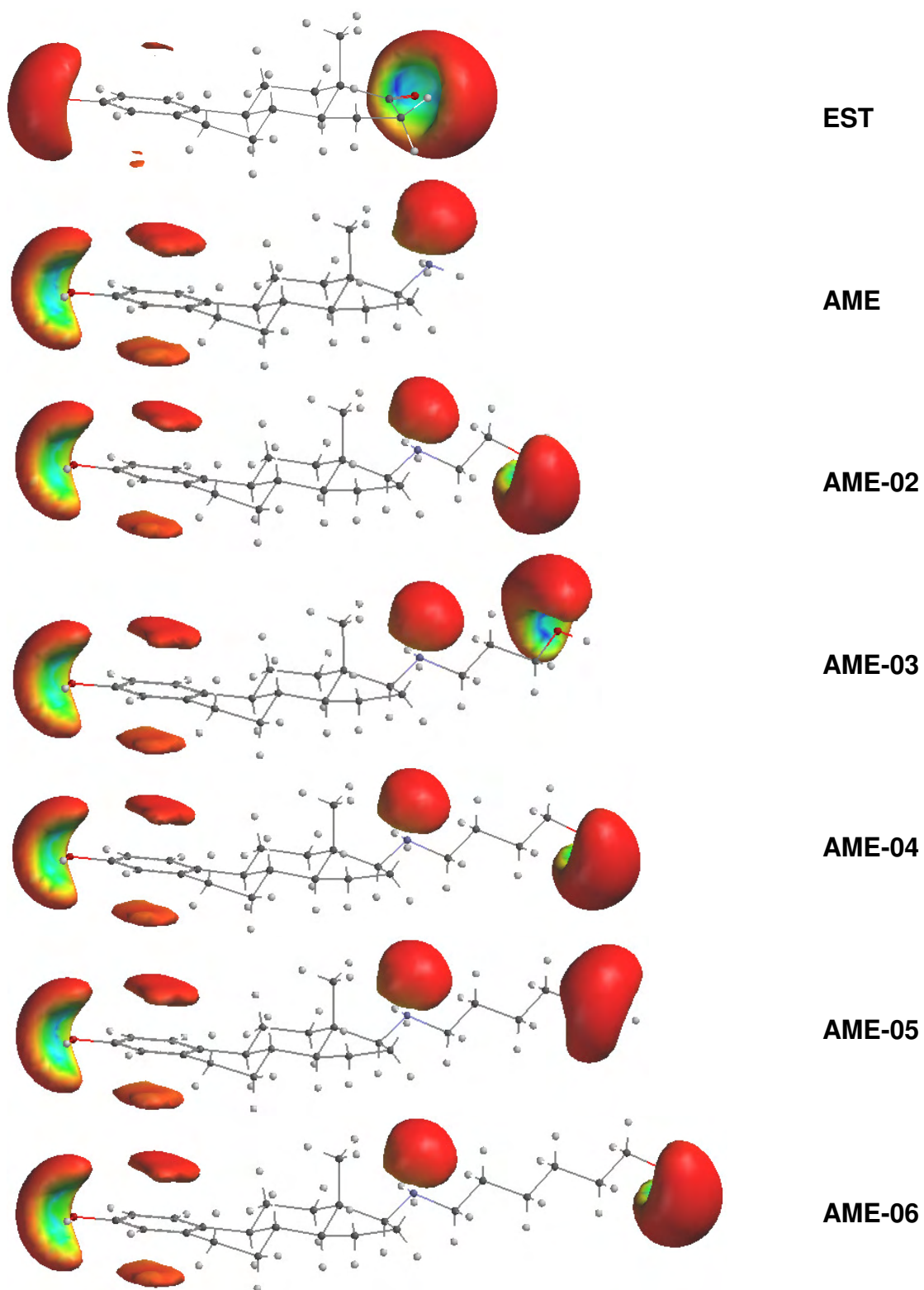


Figura 4.12. Isosuperficies de potencial electrostático de estrona y 17 β -aminoestrógenos a nivel B3LYP/6-311G(d)//B3LYP/6-31G(d).

En el caso de los 17 β -aminoestrógenos AME, AME-03 y AME-05 puede verse que existe una mayor densidad electrónica en el grupo amino de estos esteroides en comparación con las moléculas de AME-02, AME-04 y AME-06, lo cual concuerda con las observaciones discutidas acerca del momento dipolar, en donde el eje z es positivo para estos esteroides.

4.1.2.4 Orbitales moleculares frontera: HOMO, LUMO

En la Tabla 4.6 se presentan los valores de los orbitales moleculares frontera, en los cuales la molécula de estrona tiene los orbitales más negativos en HOMO, HOMO-1 y HOMO-2, lo que implica que tiende a sufrir en mayor medida ataques electrofílicos, en comparación con los 17 β -aminoestrógenos. Lo anterior puede observarse en la Figura 4.13 al ver la modificación en la forma de los orbitales estrona en comparación con la forma que tienen los aminoesteroides.

Tabla 4.6. Orbitales moleculares frontera de estrona y 17 β -aminoestrógenos a nivel B3LYP/6-311G(d,p)//B3LYP/6-31G(d).

Estructura	HOMO	HOMO-1	HOMO-2	LUMO	LUMO+1	LUMO+2
EST	-0.22056	-0.23905	-0.24801	-0.02167	-0.01379	0.00427
AME	-0.21524	-0.23827	-0.24410	-0.00896	0.00939	0.03217
AME-02	-0.21619	-0.22702	-0.24497	-0.00994	0.00846	0.03220
AME-03	-0.21589	-0.22522	-0.24468	-0.00963	0.00873	0.03248
AME-04	-0.21599	-0.22488	-0.24479	-0.00972	0.00865	0.03237
AME-05	-0.21515	-0.22176	-0.24394	-0.00889	0.00953	0.03310
AME-06	-0.21586	-0.22402	-0.24470	-0.00959	0.00875	0.03248

En lo que se refiere a las estructuras de los 17 β -aminoestrógenos, el esteroide con mayor actividad anticoagulante reportada, AME-05, es el que posee los valores menos negativos en HOMO, HOMO-1 y HOMO-2, por lo que es la estructura menos susceptible a sufrir un ataque electrofílico, lo cual puede verse en la isosuperficie de esta estructura en la Figura 4.13.

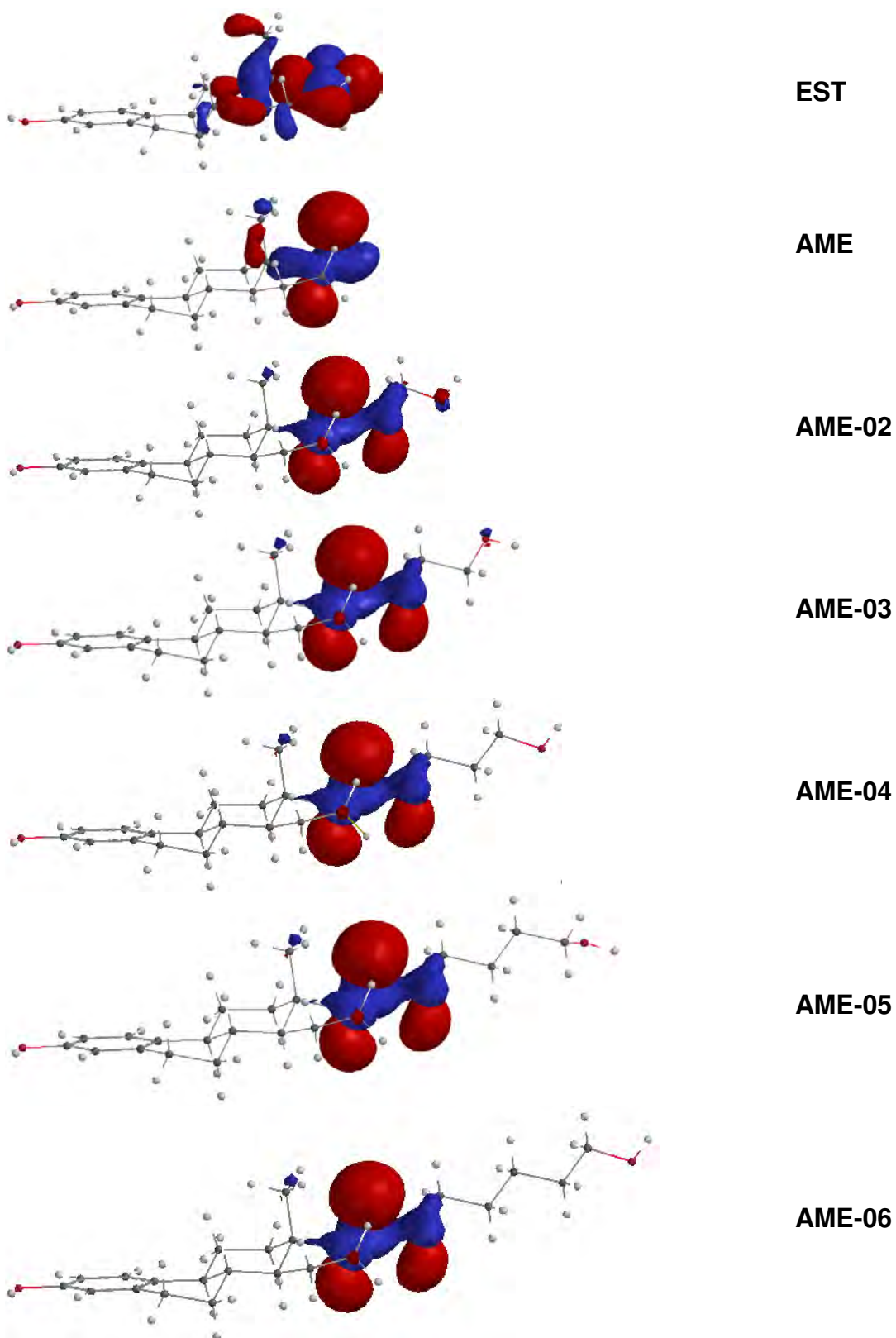


Figura 4.13. Isosuperficie del orbital (HOMO-1) de estrona y 17 β -aminoestrógenos a nivel B3LYP/6-311G(d)//B3LYP/6-31G(d).

Con respecto a los valores del orbital molecular más bajo desocupado, en la Tabla 4.6 se puede ver que la estrona tiene los orbitales más negativos en LUMO y LUMO+1 y el valor menos positivo en LUMO+2, por lo que sigue siendo la molécula más sensible a recibir un ataque electrofílico comparada con respecto a la familia de los 17β -aminoestrógenos. Esto se ve reflejado en las isosuperficies de las Figuras 4.14 y 4.15, en donde el orbital LUMO de la estrona sigue ubicado en el grupo carbonilo y en la forma del orbital LUMO+1 que tiene lóbulos más pequeños, respectivamente, en comparación con AME.

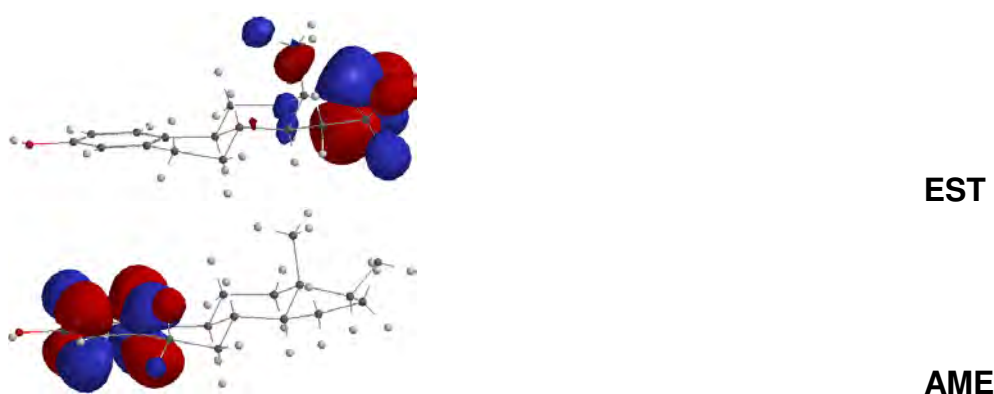


Figura 4.14. Isosuperficie del orbital LUMO de estrona y AME a nivel B3LYP/6-311G(d)//B3LYP/6-31G(d).

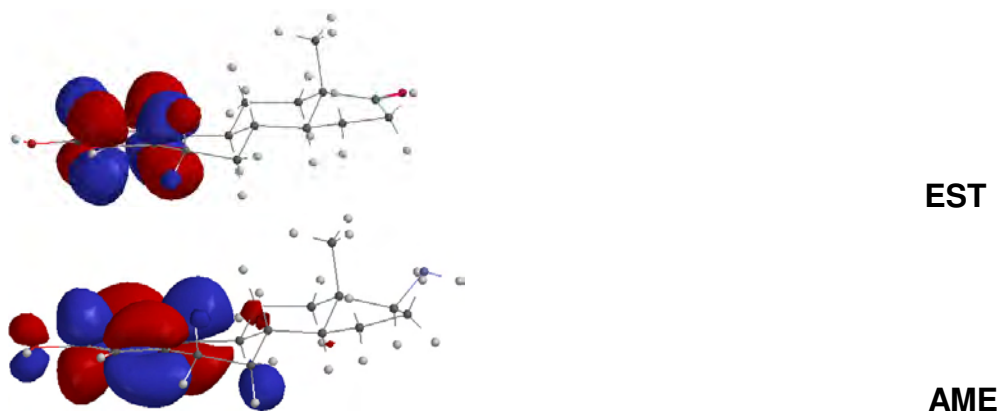


Figura 4.15. Isosuperficie del orbital (LUMO+1) de estrona y AME a nivel B3LYP/6-311G(d)//B3LYP/6-31G(d).

Por otro lado, también se puede ver en la Tabla 4.6, que la estructura AME-05 tiene los valores más positivos de LUMO en comparación con el resto de las estructuras con el grupo amino, por lo que es más susceptible de sufrir un ataque nucleofílico en el grupo hidróxilo ($-OH$) ubicado en el carbono 3 del anillo A del esteroide, al ser un sitio más electrófilo.

Lo anterior puede apreciarse en las isosuperficies de la Figura 4.16, en donde para estrona con el valor de LUMO+2 menos positivo, cambio la forma de los lóbulos en comparación con los 17β -aminoestrógenos, como se había dicho anteriormente y en el caso de los aminoestrógenos la estructura AME-05 pierde densidad en la región del carbono 3, presente en el resto de las moléculas.

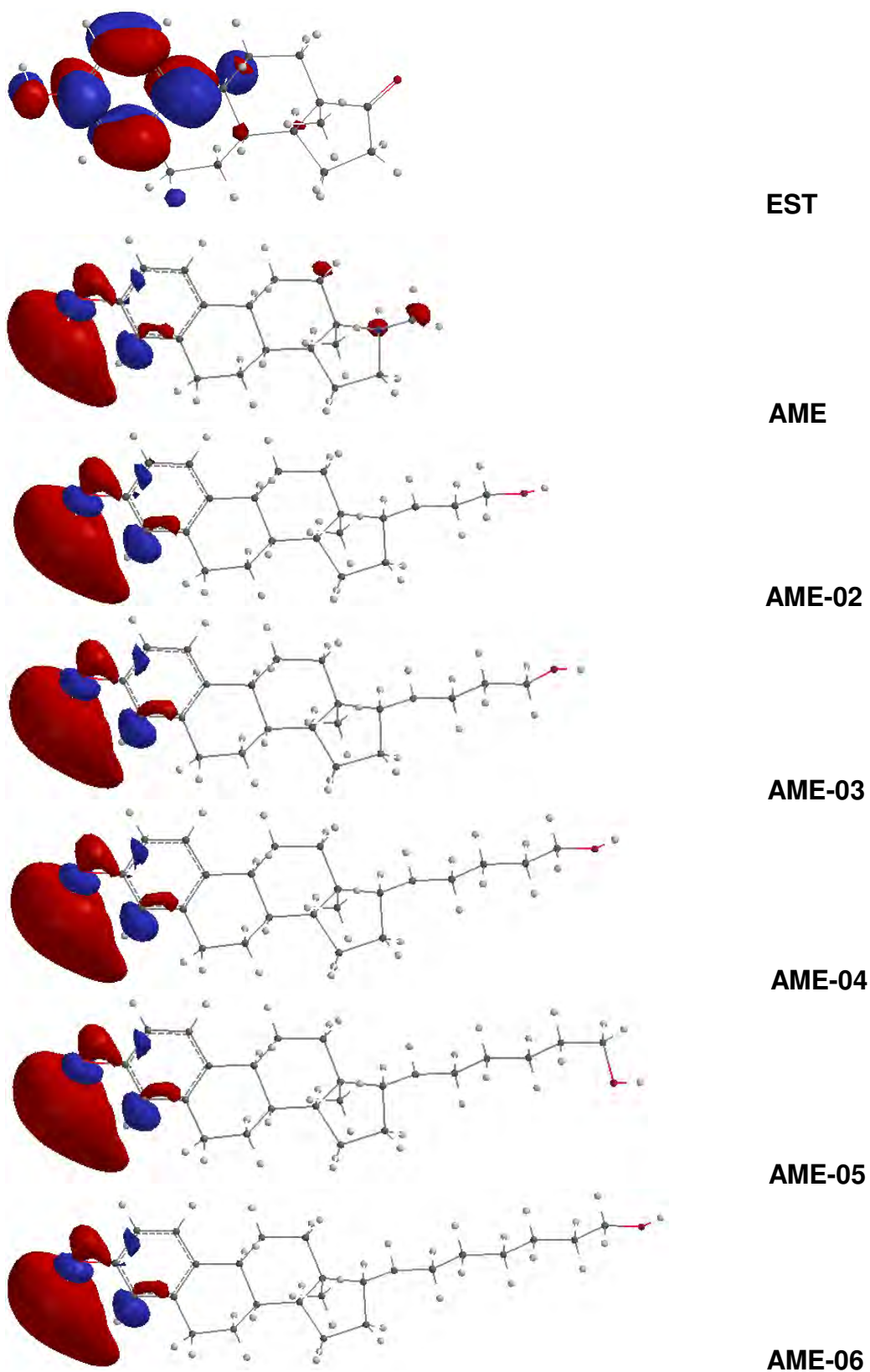


Figura 4.16. Isosuperficie del orbital (LUMO+2) de estrona y 17 β -aminoestrógenos a nivel B3LYP/6-311G(d)//B3LYP/6-31G(d).

4.1.3 Índices de reactividad

En la Tabla 4.7 se muestran los valores de algunos descriptores de reactividad entre los que se encuentran el potencial de ionización (I), afinidad electrónica (A), dureza (η), potencial químico (μ), índice de electrofilicidad (ω) y el descriptor de densidad $\langle R^2 \rangle$.

Tabla 4.7. Descriptores de densidad y reactividad a nivel 6-311G(d,p)//6-31G(d).

Estructura	I ^a (eV)	A ^a (eV)	η^a (eV)	μ^a (eV)	ω^a (eV)	$\langle R^{**2} \rangle$ (u.a.)
EST	6.00	0.59	2.71	3.30	2.01	6714
AME	5.86	0.24	2.81	3.05	1.66	6965
AME-02	5.88	0.27	2.81	3.08	1.69	11533
AME-03	5.87	0.26	2.81	3.07	1.68	13868
AME-04	5.88	0.26	2.81	3.07	1.68	16716
AME-05	5.85	0.24	2.81	3.05	1.66	19563
AME-06	5.87	0.26	2.81	3.07	1.68	23893

^a I, A, η , μ y ω fueron calculados utilizando el teorema de Koopmans²².

En el caso del potencial de ionización se puede ver que la estrona posee el valor más grande, lo que indica que se requiere más energía para eliminar un electrón de esta molécula, lo que la hace menos reactiva y más estable en comparación con los 17 β -aminoestrógenos. Lo mismo ocurre con el valor de potencial químico en donde la estrona tiene el valor más alto lo que implica una menor tendencia de esta molécula a dejar escapar electrones.

Lo anterior contrasta con el parámetro de dureza ya que la estrona presenta el valor menor, por lo que la resistencia que presenta esta estructura a un cambio o deformación es menor, lo que implica mayor reactividad, lo cual puede verse también con el resultado de afinidad electrónica e índice de electrofilicidad en donde tiene los valores más grandes.

Con el descriptor de la densidad $\langle R^2 \rangle$, es posible obtener una medida de la extensión electrónica de estas moléculas, siendo evidente que la estrona es más compacta en comparación con los aminoestrógenos.

Para las estructuras de los 17 β -aminoestrógenos, se puede ver que los esteroides AME y AME-05 tienen el potencial de ionización más pequeño, lo que hace a estas moléculas más inestables en comparación con AME-02, AME-03, AME-04 y AME-06 porque requieren menos energía para liberar un electrón de sus estructuras haciéndolas menos estables y por lo tanto más reactivas. Este comportamiento también puede verse en sus valores de potencial químico ya que existe una mayor tendencia por parte de estas moléculas a dejar escapar electrones, reflejado en valores más pequeños en comparación con el resto de los aminoestrógenos.

En lo referente al descriptor de dureza puede verse que para todas las aminoesteroides el valor es constante pero mayor que el de estrona lo que se traduce en una gran resistencia a alguna transformación de la nube electrónica o a ganar electrones lo que implica menor reactividad. Lo anterior se ve más acentuado para las estructuras AME y AME-05 ya que tienen valores de afinidad electrónica e índice de electrofilicidad menores.

Finalmente, para el descriptor de densidad $\langle R^2 \rangle$ se observa una tendencia en forma ascendente a aumentar el grado de extensión electrónica, al incorporar en forma aditiva grupos metilo a las moléculas AME-02, AME-03, AME-04, AME-05 y AME-06.

En resumen y de acuerdo con lo anteriormente expuesto, se puede decir que la estructura AME-05 se distingue del resto de los 17β -aminoestrógenos por la marcada diferencia en su conformación *cis* en el ángulo diedro CX3-CX2-CX1-O2 con respecto a la conformación *trans* de las estructuras AME-02, AME-03, AME-04 y AME-06. Además de esta diferencia en los parámetros geométricos, el análisis de cargas atómicas reveló que AME-05 tiene en el oxígeno 2 la carga menos negativa, por lo que este sitio es más susceptible de sufrir un ataque nucleofílico, lo cual está en buen acuerdo con el menor orden de enlace observado en O2-H indicando un carácter más ácido en el hidrógeno por la mayor polarización. De igual forma, AME-05 destaca por la mayor fuerza en el enlace C17-N, lo que implica que el nitrógeno es más básico en comparación con AME-02, AME-03, AME-04 y AME-06.

Por otro lado, AME-05 posee en el componente *x* del momento dipolar los valores más negativos y en el eje de las *y* las cargas más positivas. No obstante, el resultado más interesante en el momento dipolar se da en el componente *z*, debido a que AME-05 la molécula reportada con mayor actividad anticoagulante, tiene valores negativos y los esteroides AME-02, AME-04 y AME-06 valores positivos.

En el análisis de los orbitales moleculares frontera, AME-05 es el que posee los valores más positivos en HOMO, HOMO-1 y HOMO-2, por lo que es la estructura menos susceptible a sufrir un ataque electrofílico y en el caso del orbital molecular más bajo desocupado (LUMO) tiene los valores más positivos, por lo que es más susceptible de sufrir un ataque nucleofílico en el grupo hidróxilo (-OH) ubicado en el carbono 3 del anillo A del esteroide, al ser un sitio más electrófilo.

Finalmente, AME-05 posee al igual que el resto de los 17β -aminoestrógenos mayor dureza en comparación con la molécula de estrona, lo cual se traduce en una gran resistencia a algún cambio o deformación de la nube electrónica o a ganar electrones lo que implica menor reactividad para estas estructuras.

Lo anterior nos lleva a proponer la siguiente estructura (Figura 4.17), como modelo de estructura electrónica y en base a la cual se construirán los 17 β -aminoestrógenos sustituidos con potencial actividad anticoagulante.

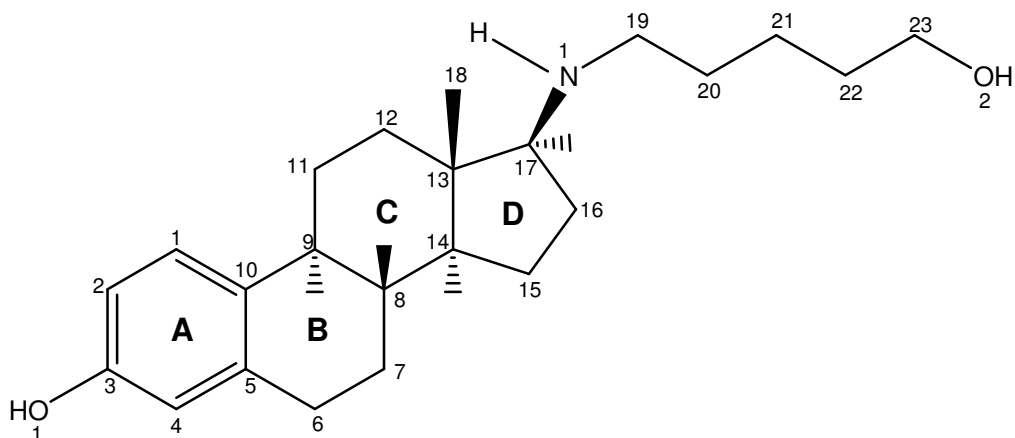


Figura 4.17. Modelo estructural propuesto para el diseño de los 17 β -aminoestrógenos sustituidos.

- La estrona presenta una conformación de semisilla en el anillo D del esteroide y los 17 β -aminoestrógenos una conformación de envoltura o sobre.
- El ángulo diedro C2-C3-O1-H es *cis* para la estrona y *trans* para los 17 β -aminoestrógenos
- La estructura AME-05 tiene una conformación *cis* en el ángulo diedro CX3-CX2-CX1-O2 y las estructuras AME-02, AME-03, AME-04 y AME-06 una conformación *trans*.
- AME-05 tiene en O2 la carga menos negativa, por lo que este sitio es más susceptible de sufrir un ataque nucleofílico, lo cual está en buen acuerdo con el menor orden de enlace observado en O2-H.

- AME-05 destaca por la mayor fuerza en el enlace C17-N, lo que implica que el nitrógeno es más básico en comparación con AME-02, AME-03, AME-04 y AME-06.
- AME-05 tiene en el componente x del momento dipolar los valores más negativos, en el eje de las y las cargas más positivas y en el componente z valores negativos en contraste con los esteroides AME-02, AME-04 y AME-06.
- AME-05 posee los valores menos negativos de HOMO y en LUMO tiene los valores más positivos susceptible de sufrir un ataque nucleofílico.
- AME-05 posee al igual que el resto de los 17β -aminoestrógenos mayor dureza en comparación con la molécula de estrona.

4.2 Optimización de geometría y cálculo de estructura electrónica de 17 β -aminoestrógenos sustituidos

4.2.1 Parámetros geométricos: longitud de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros.

Al analizar los valores de los parámetros geométricos de la Tabla 4.8 se puede ver que la molécula S1, el reemplazo en C17 con el grupo etinil ($-C\equiv CH$) provoca que los parámetros geométricos sean modificados en las longitudes de enlace C13-C17 y C16-C17 en comparación con el aminoestrógeno de mayor actividad anticoagulante, debido a que el triple enlace del sustituyente posee una gran densidad electrónica, haciendo que el enlace entre sus carbonos sp sean más cortos y por lo tanto la distancia entre C13-C17 y C16-C17 sean mayores por la atracción que sufre C17. Así mismo, los ángulos de enlace C14-C15-C16, C15-C16-C17 y N1-C19-C20 que están cerca e involucran al carbono C17 son más grandes, no obstante los ángulos C17-C13-C18, C17-N1-C19 y C17-N1-H α son menores en comparación con AME-05 por la interacción con el grupo metil C18 en C17-C13-C18 y la cadena hidrocarbonada en C17-N1-C19 y C17-N1-H α .

De acuerdo con lo anterior los ángulos diedros C19-N1-C17-C13 y C16-C17-N1-H α aumentaron su valor adquiriendo una conformación *trans*, además el diedro C19-N1-C17-C13 cambió su orientación con respecto al plano de la estructura AME-05 al ser positivo.

Asimismo se puede ver que el valor del ángulo diedro CX3-CX2-CX1-O2 se mantiene en todas las estructuras alrededor de -63° , conservando la conformación *cis* observada en la molécula de AME-05, no obstante, en S4 el valor es de -0.32° , debido al doble enlace en los carbono 21 y 22.

Tabla 4.8. Parámetros geométricos optimizados para la estructuras de 17 β -aminoestrógenos sustituidos a nivel B3LYP/6-31G(d)^a.

Parámetros geométricos	AME-05	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12
C1-C2	1.390	1.390	1.390	1.390	1.380	1.390	1.390	1.390	1.390	1.390	1.390	1.380	1.380
C2-C3	1.390	1.390	1.390	1.390	1.390	1.390	1.390	1.390	1.390	1.390	1.390	1.400	1.400
C3-C4	1.390	1.390	1.390	1.390	1.390	1.390	1.390	1.390	1.390	1.390	1.390	1.390	1.400
C4-C5	1.400	1.400	1.400	1.400	1.400	1.400	1.400	1.400	1.400	1.400	1.400	1.400	1.400
C15-C16	1.550	1.550	1.560	1.560	1.550	1.550	1.550	1.550	1.550	1.550	1.550	1.550	1.550
C16-C17	1.550	1.570	1.560	1.560	1.570	1.570	1.560	1.570	1.550	1.550	1.550	1.550	1.550
C13-C17	1.550	1.582	1.555	1.556	1.552	1.593	1.571	1.596	1.553	1.572	1.553	1.553	1.553
C13-C18	1.545	1.545	1.546	1.546	1.547	1.549	1.544	1.550	1.545	1.544	1.545	1.545	1.545
C3-O1	1.370	1.370	1.370	1.370	1.370	1.370	1.370	1.370	1.370	1.370	1.370	1.360	1.350
CX1-O2	1.420	1.420	1.420	1.420	1.410	1.420	1.420	1.420	1.410	1.420	----	1.420	1.420
C17-N1	1.460	1.470	1.460	1.460	1.460	1.480	1.470	1.480	1.460	1.470	1.460	1.460	1.460
C19-N1	1.460	1.460	1.460	1.460	1.460	1.460	1.470	1.460	1.460	1.470	1.460	1.460	1.460
O1-H	0.960	0.960	0.960	0.960	0.960	0.960	0.960	0.960	0.960	0.960	0.960	0.960	0.960
O2-H	0.960	0.960	0.960	0.960	0.960	0.960	0.960	0.960	----	0.960	----	0.960	0.970
C17-H α	1.100	----	1.110	1.110	1.100	----	1.110	----	1.100	1.100	1.100	1.100	1.100
N1-H α	1.020	1.020	1.020	1.020	1.010	----	----	----	1.020	----	1.010	1.020	1.020
C1-C2-C3	119.21	119.22	119.21	119.21	119.56	119.19	119.33	119.23	119.21	119.21	119.21	120.23	120.99
C4-C5-C10	119.57	119.88	119.54	119.57	119.54	119.53	119.52	119.56	119.57	119.54	119.56	119.20	117.81
C14-C15-C16	104.17	104.71	103.72	104.13	104.61	104.57	103.63	104.43	104.17	103.72	104.11	104.16	104.16
C15-C16-C17	106.28	106.94	107.41	105.47	105.35	108.07	107.23	108.63	106.27	107.41	106.31	106.29	106.30

^a La longitud de enlace esta dada en Amgstroms (Å).

Tabla 4.8. Continuación parámetros geométricos optimizados para la estructuras de 17 β -aminoestrógenos sustituidos a nivel B3LYP/6-31G(d)^a.

Parámetros geométricos	AME-05	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12
C17-C13-C18	109.81	108.75	109.78	109.88	110.43	109.13	109.58	109.08	109.82	109.78	109.80	109.83	109.87
C17-N1-C19	113.99	116.26	112.21	115.51	114.29	116.46	112.94	117.36	113.99	112.21	113.52	114.00	114.01
N1-C19-C20	111.19	110.36	114.14	110.93	111.11	112.87	113.10	113.05	111.18	114.14	----	111.17	111.18
CX2-CX1-O2	108.31	108.28	108.31	108.31	110.29	108.33	108.30	108.32	108.94	108.31	----	108.28	108.28
C2-C3-O1	117.80	117.80	117.77	117.79	117.96	117.79	117.77	117.77	117.80	117.77	117.78	118.82	119.50
C4-C3-O1	122.87	122.85	122.87	122.88	122.70	122.84	122.74	122.88	122.87	122.87	122.88	123.15	123.94
C3-O1-H	108.68	108.69	108.69	108.69	108.71	108.67	108.69	108.71	108.69	108.70	108.71	108.58	108.47
CX1-O2-H	107.95	107.96	107.95	107.95	107.75	107.94	107.95	107.93	----	107.95	----	107.97	107.96
C16-C17-H α	107.78	----	107.40	107.33	108.01	----	108.37	----	107.77	107.55	107.76	107.75	107.76
C17-N1-H α	108.22	107.76	107.80	107.82	110.15	----	----	----	108.22	----	108.23	108.21	108.28
C1-C2-C3-C4	-0.14	-0.18	-0.22	-0.20	-0.18	-0.19	-0.25	-0.13	-0.14	-0.18	-0.21	-0.10	-0.40
C17-C13-C14-C15	46.78	46.58	47.46	47.44	46.54	45.73	46.86	44.71	46.81	46.73	46.86	46.85	46.76
C16-C17-C13-C18	76.64	75.46	80.50	80.45	76.64	75.40	78.21	77.34	76.65	72.12	76.62	76.61	76.70
C19-N1-C17-C13	-172.41	177.42	-170.37	-170.66	-154.71	162.61	173.75	158.68	-172.51	172.33	-173.05	-172.62	-172.83
C17-N1-C19-C20	176.46	178.68	172.54	172.65	-179.85	-130.09	-154.65	-126.42	176.43	-169.57	----	175.85	176.43
CX3-CX2-CX1-O2	-63.14	-63.24	-63.10	-63.01	-0.32	-63.45	-63.09	-63.33	-62.96	-63.25	----	-63.08	-63.07
C1-C2-C3-O1	-179.89	-179.92	-179.92	-179.92	-179.92	-175.93	-179.97	-179.90	-179.90	-179.92	-179.94	-179.90	179.56
C5-C4-C3-O1	-179.99	-179.98	179.98	180.00	-179.98	-179.99	-179.96	-179.97	180.00	-179.98	-179.96	-179.96	179.83
C2-C3-O1-H	179.97	180.00	180.00	179.98	-179.87	179.90	-179.91	-179.96	179.99	-179.92	-179.91	-179.86	-179.82
CX2-CX1-O2-H	176.85	176.89	176.92	176.97	179.99	176.86	176.99	176.77	----	176.99	----	177.05	177.08
C15-C16-C17-H α	-89.75	----	-97.67	-97.30	-90.57	----	-92.02	----	-89.82	-89.71	-90.05	-89.89	-89.84
C16-C17-N1-H α	-170.68	-174.80	-168.94	-169.25	-149.34	----	----	----	-170.79	----	-171.15	-170.95	-171.04

^a Los ángulos de enlace y diedro en grados ($^{\circ}$).

En las estructuras S2 y S3 las longitudes de enlace C15-C16, C16-C17 y C17-H α se ven modificadas por la presencia de los sustituyentes metilo y etilo en posición C16 respectivamente, debido a que estos grupos son voluminosos, lo que obliga a aumentar la distancia de enlace alejando los grupos de la cadena amino-pentanol en posición C17 para estabilizar la estructura. Por la misma razón los ángulos de enlace C14-C15-C16, C15-C16-C17, C16-C17-H α y C17-N1-H α son menores, al igual que el cambio observado en los ángulos diedros C17-C13-C14-C15 y C15-C16-C17-H α .

En las sustituciones S5 y S7, al igual que en las S2 y S3, los grupos metilo y etilo provocan que la longitud de enlace aumente en C13-C17, C13-C18 y C16-C17. En estos casos, el efecto es aún mayor porque las sustituciones son en dos átomos C17 y N1 permitiendo poca libertad de movimiento y por consecuencia aumentando la distancia de enlace para disminuir el impedimento estérico con el metilo del C18.

Aunque en menor medida para S6 y S9, ya que únicamente tienen un grupo metilo y etilo en posición N1 respectivamente, existe una mayor longitud en los enlaces C13-C17, C16-C17, C17-N1, C17-H α (S6) y C19-N1, como en S5 y S7, debido a que los grupos metilo y etilo son más grandes en comparación con el hidrógeno que tenía el nitrógeno, por lo que para impedir la repulsión con la cadena amino-pentanol, las distancias de los enlaces antes mencionados son mayores. De igual forma para el ángulo C16-C17-H α , el cual es más grande para S6 porque únicamente tiene un grupo metilo y menor para S9 porque el grupo de sustitución es un etilo. En forma semejante, se disminuye la planaridad del anillo A del esteroide en el diedro C1-C2-C3-C4.

Con respecto a la molécula S4, la Tabla 4.8 muestra que la longitud C16-C17 es afectada debido al carácter electronegativo del grupo hidroxilo (-OH) en la posición C16 al alargar la distancia de enlace y acortarla en N1-H α . En contraste,

la distancia CX1-O2 es menor debido al doble enlace que une los carbonos C21 y C22.

De la misma manera en este sustituyente el ángulo diedro CX3-CX2-CX1-O2 tiende a adquirir una conformación *cis*, a consecuencia del doble enlace entre los carbonos C21 y C22, por el contrario, el diedro CX2-CX1-O2-H es mayor adquiriendo una conformación *trans*.

En la estructura S8, la sustitución en posición O2 con el grupo metil provoca una ligera disminución en la longitud de enlace y un aumento en los ángulos de enlace y el diedro CX3-CX2-CX1-O2 debido a que la electronegatividad del oxígeno atrae la densidad electrónica acortando su distancia de enlace.

En lo que respecta a la estructura S10, hay una ligera modificación en la disminución de la distancia N1-H α por la incorporación del grupo metilo que tiene un efecto electrodonador, además la ausencia de la cadena pentanol, ocasiona el cambio de plano en el diedro C2-C3-O1-H haciéndolo negativo.

Finalmente, en la Tabla 4.8 se puede ver claramente que al incorporar uno y dos cloros a las estructuras S11 y S12 respectivamente, las distancias de enlace C1-C2 son menores debido a que el cloro es un elemento muy electronegativo, por lo que ejerce un efecto electroatractor hacia el y como consecuencia disminuyendo la longitud de enlace.

En contraste, la longitud C2-C3 es mayor debido a que el C3 está unido a un oxígeno que ejerce también un efecto atractor de electrones provocando un alargamiento del enlace y un aumento en el ángulo de enlace C1-C2-C3 y C4-C5-C10.

En el caso de la distancia C3-C4 de la estructura S12, el efecto es similar, ya que aunque el C4 está unido al cloro, el C3 forma un enlace con el oxígeno lo que ocasiona que la electronegatividad de este atraiga la densidad electrónica, provocando el alargamiento.

Aunado a lo anterior, el ángulo diedro C1-C2-C3-C4, es más afectado con la introducción de los dos cloros en las posiciones C2 y C4 modificando en gran medida la planaridad del anillo A del esteroide y la estabilidad de la conformación escalonada de los diedros C1-C2-C3-O1 y C5-C4-C3-O1 haciendo que los diedros disminuyan.

4.2.2 Parámetros electrónicos

4.2.2.1 Cargas atómicas

Por otro lado, en la Tabla 4.9 se muestran las cargas atómicas de los 17 β -aminoestrógenos sustituidos con posible actividad terapéutica anticoagulante, las cuales se contrastan con las de AME-05, la estructura que posee mayor actividad anticoagulante. La estructura S1 muestra un aumento en la carga en la posición C17 haciéndola más positiva y un sitio más electrófilo, debido a la introducción del grupo etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), el cual al ser un hidrocarburo que contiene un triple enlace provoca el aumento de carga en el carbono 17, provocando que sea más susceptible a un ataque nucleofílico.

Para la estructura S4 la sustitución se realizó con un grupo hidróxilo ($-\text{OH}$), en donde la electronegatividad del oxígeno provocó que la carga de C16 aumentara y como consecuencia la carga en C17 disminuyera. En esta misma estructura se formó un doble enlace entre los carbonos 21 y 22, lo cual repercutió en la carga del O2 aumentándola considerablemente con respecto a la de las demás estructuras, esto como resultado del doble enlace, que de igual forma que en el caso de S1, aunque en menor medida, tiene una gran densidad electrónica.

Tabla 4.9. Cargas atómicas de la estructura de 17 β -aminoestrógenos sustituidos a nivel B3LYP/6-311G(d,p)//B3LYP/6-31G(d)^a.

Estructura	C2	C3	C4	C16	C17	C18	N1	O1	O2	H α (C17)	H (N1)	H (O1)	H (O2)
AME-05	-0.263	0.434	-0.420	-0.014	0.303	-0.400	-0.839	-0.586	-0.621	-0.066	0.303	0.412	0.385
S1	-0.236	0.410	-0.393	0.013	0.523	-0.450	-0.850	-0.583	-0.622	----	0.301	0.411	0.385
S2	-0.237	0.408	-0.404	0.176	0.112	-0.395	-0.817	-0.581	-0.624	-0.048	0.321	0.411	0.388
S3	-0.270	0.429	-0.394	0.308	0.358	-0.395	-0.892	-0.585	-0.622	-0.086	0.319	0.410	0.386
S4	-0.287	0.431	-0.402	0.572	0.096	-0.348	-0.859	-0.580	-0.640	-0.041	0.339	0.407	0.391
S5	-0.248	0.420	-0.401	-0.204	0.668	-0.377	-0.760	-0.585	-0.626	----	----	0.411	0.389
S6	-0.252	0.410	-0.381	-0.066	0.124	-0.571	-0.559	-0.579	-0.630	-0.022	----	0.408	0.389
S7	-0.260	0.437	-0.418	-0.094	0.253	-0.410	-0.639	-0.588	-0.628	----	----	0.411	0.388
S8	-0.247	0.421	-0.408	0.011	0.343	-0.409	-0.858	-0.585	-0.351	-0.074	0.309	0.412	----
S9	-0.234	0.411	-0.388	-0.070	0.352	-0.443	-0.819	-0.585	-0.629	-0.072	----	0.411	0.389
S10	-0.265	0.430	-0.411	0.056	0.262	-0.394	-0.729	-0.584	----	-0.039	0.324	0.410	----
S11	-0.046	0.413	-0.415	-0.066	0.265	-0.376	-0.831	-0.571	-0.621	-0.049	0.304	0.421	0.386
S12	-0.037	0.384	-0.184	-0.074	0.217	-0.405	-0.815	-0.525	-0.624	-0.034	0.308	0.391	0.385

^a Los valores de las cargas atómicas están dados en unidades atómicas (u.a.).

En el caso de las moléculas S2 y S3 los sustituyentes fueron grupos etilo y metilo, respectivamente en la posición C16, los cuales aumentan la carga positiva en el sitio de sustitución, lo que hace de estas posiciones sitios electrofílicos y aumentando la carga negativa en N1 en el caso de S3 (efecto electrodonador), incrementado la basicidad del grupo amino.

No obstante, aunque en las estructuras S5, S6, S7, S9 y S10 las sustituciones fueron también con grupos alquilo en las posiciones C17 y N1, no se observó un efecto electrodonador que aumentara la densidad electrónica del centro básico (amina), por el contrario, son las sustituciones que disminuyen más la carga negativa en el nitrógeno 1 y por lo tanto su basicidad al convertirse en una amina terciaria, por lo que lo hacen un sitio más susceptible de recibir un ataque nucleofílico.

Para la estructura S8 la introducción de un grupo metilo en el oxígeno 2 provocó que la carga de este fuera menos negativa haciéndolo menos básico y por lo tanto un sitio más susceptible de sufrir un ataque nucleofílico, en el caso de la carga del N1, hubo un ligero aumento en la carga negativa, formando un sitio más básico que en la molécula AME-05.

En el caso de las estructuras S11 y S12, las sustituciones hechas con uno y dos cloros respectivamente, ejercieron un efecto electroattractor en el anillo A del esteroide, ya que el cloro retira densidad electrónica a través de un efecto inductivo, ocasionando que los átomos C2, C4 y O1 disminuyeran su carga negativa haciéndolos sitios más electrófilos y el átomo C3 disminuyera su carga positiva formando un sitio más nucleófilo y aumentando la acidez del H (O1) en la molécula S1.

Por último, al igual que en los aminoestrógenos, las cargas del átomo de hidrógeno H (O1) son más positivas debido a que los fenoles son ácidos más

fuerzas que los alcoholes debilitando el poder básico del O1 reflejado en la disminución de su carga negativa en comparación con la de O2.

En lo que respecta al análisis de cargas por grupo, la introducción de un grupo amino en lugar del grupo carbonilo de la estrona en las estructuras de los 17 β -aminoestrógenos, provoca que las cargas del grupo $-R_7$ (Figura 4.18) y del grupo $-OH$ unido al carbono 3 disminuyan, haciendo de los aminoestrógenos moléculas más sensibles a recibir un ataque por parte de un electrófilo. Lo anterior también se puede apreciar en el valor menos negativo para la estrona en el grupo metilo correspondiente al carbono 18, lo que hace a este grupo un sitio más electrófilo.

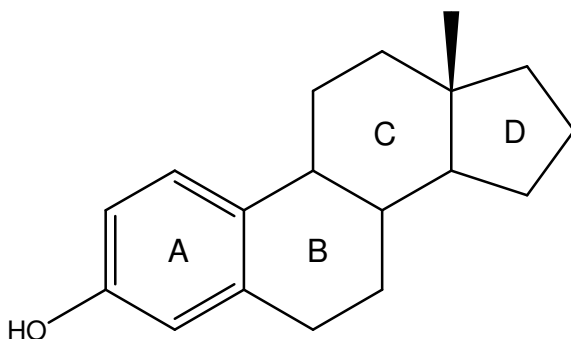


Figura 4.18. Grupo $-R_7$.

Tabla 4.10. Cargas por grupo de la estructura de estrona y de 17 β -aminoestrógenos a nivel B3LYP/6-311G(d,p)//B3LYP/6-31G(d)^a.

Estructura	$-R_7$	$-R_7NH-$	$-O_1H$	$-O_2H$	$-CH_3^b$
EST	0.502	----	-0.168	----	-0.097
AME	0.270	-0.342	-0.175	----	-0.190
AME-02	0.284	-0.323	-0.175	-0.264	-0.185
AME-03	0.311	-0.211	-0.174	-0.243	-0.162
AME-04	0.266	-0.258	-0.172	-0.264	-0.160
AME-05	0.286	-0.250	-0.175	-0.236	-0.171
AME-06	0.298	-0.257	-0.170	-0.255	-0.167

^a Los valores de las cargas están dados en unidades atómicas (u.a.)

^b Grupo metilo ubicado en C13 β .

En esta Tabla 4.10 es más evidente que las moléculas con mayor actividad anticoagulante, es decir, AME-03 y AME-05 poseen en el grupo $-R_7NH-$ (ilustrado en la Figura 4.19) y $-O_2H$ las cargas menos negativas y en $-R_7$, las cargas más positivas, por lo tanto son sitios más electrófilos a diferencia de $-O_1H$ donde la carga es más negativa lo que hace a estos grupos mejores candidatos para un ataque electrofílico. Otra característica importante que puede observarse en la tabla es que en el grupo metilo para lo aminoestrógenos se observa un comportamiento descendente de la carga negativa, pero en la estructura de AME-05 vuelve a ser más negativa adquiriendo un comportamiento más nucleófilo, debido posiblemente a que como se menciono antes, el AME-05 tiene una conformación *cis* en el diedro C21-C22-C23-O2 a diferencia de los demás que tienen una conformación *trans*.

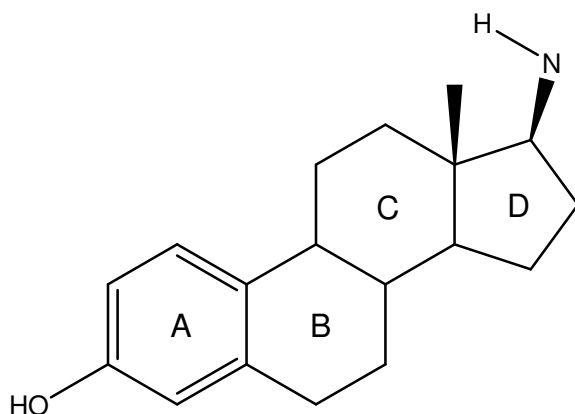


Figura 4.19. Esqueleto del esteroide y el grupo amino. Grupo $-R_7NH-$.

Por último, en la Tabla 4.11 se presentan los valores de las cargas por grupo de las estructuras de los 17β -aminoestrógenos sustituidos, en donde se puede observar que las estructuras S1 y S8 mantienen los valores de carga en cada uno de los grupos muy semejantes a los de las moléculas AME-05 por lo que los grupos $-R_7NR_5-$, $-R_7$ y $-O_2H$ conservan su carácter electrofílico y los grupos $-O_1H$ y $-CH_3$ su carácter nucleófilo. En el caso de S8 el valor de $-O_2H$ es menos negativo lo cual concuerda con la carga atómica, haciendo de este grupo un sitio más susceptible de un ataque nucleofílico.

Las estructuras S2 y S3 son más negativas en $-R_7NR_5-$ por lo que son más sensibles a un ataque electrofílico. Para S4 el grupo $-R_7$ es menos positivo por la introducción del grupo hidroxilo en posición C16 y más negativo en $-O_2H$ por lo que son sitios más nucleófilos.

En lo referente a las moléculas S5 y S7, el grupo $-R_7NR_5-$ es menos negativo, debido a que en estas estructuras se realizó una doble sustitución con grupos metilo y etilo en el C17 y N1 formando una amina terciaria y por lo tanto sitios más electrofílicos. Por el contrario, S4 y S12 tienen valores de $-R_7NR_5-$ más negativos por lo que son más sensibles a un ataque electrofílico, por el carácter básico del hidróxilo en S4 y la electronegatividad del cloro sustituido en C2 y C4.

Tabla 4.11. Cargas por grupo de las estructuras de 17β -aminoestrógenos sustituidos a nivel B3LYP/6-311G(d,p)//B3LYP/6-31G(d)^a.

Estructura	$-R_7$	$-R_7NR_5-$	$-O_1H$	$-O_2H$	$-CH_3^b$
AME-05	0.286	-0.250	-0.175	-0.236	-0.171
S1	0.297	-0.252	-0.172	-0.237	-0.168
S2	0.229	-0.267	-0.170	-0.236	-0.166
S3	0.298	-0.275	-0.175	-0.236	-0.146
S4	0.241	-0.279	-0.174	-0.249	-0.157
S5	0.396	-0.173	-0.174	-0.238	-0.153
S6	0.241	-0.219	-0.171	-0.241	-0.218
S7	0.322	-0.149	-0.177	-0.240	-0.173
S8	0.297	-0.251	-0.174	-0.202	-0.170
S9	0.330	-0.263	-0.174	-0.240	-0.174
S10	0.247	-0.158	-0.174	----	-0.148
S11	0.268	-0.259	-0.150	-0.235	-0.158
S12	0.223	-0.285	-0.134	-0.239	-0.165

^a Los valores de las cargas están dados en unidades atómicas (u.a.).

^b Grupo metilo ubicado en C13 β .

Finalmente, es evidente el poder electrotractor que ejerce el cloro sobre el anillo A en el grupo $-O_1H$ unido al carbono 3 y el grupo metilo $-CH_3$, al disminuir la carga negativa en las estructuras S11 y S12.

4.2.2.2 Órdenes de enlace.

Por otro lado, en la Tabla 4.12 se muestran los valores de orden de enlace de los 17β -aminoestrógenos sustituidos comparados con respecto a la molécula de AME-05.

En esta tabla se puede ver que S1 tiene menor orden de enlace en C13-C17, C16-H α , C16-C17, C17-N1, N1-H α y N1-C19, lo que indica que estos enlaces tienen menor fuerza, provocando que el nitrógeno sea menos básico (Figura 20) y los hidrógenos alfa en C16 y N1 sean más ácidos debido a la gran densidad electrónica que origina el triple enlace del grupo etinilo.

Para S2 y S3 el orden C16-C17 es menor, debido a las sustituciones con grupos etilo y metilo en posición C16, respectivamente, lo que ocasiona que sus enlaces sean más débiles.

En S4 la introducción de un grupo hidróxilo en posición C16 ocasiono que el enlace C16-C17 disminuyera su orden de enlace, debido a que el oxígeno al ser un centro básico y más electronegativo que el nitrógeno atrae en mayor medida la densidad electrónica, provocando que el hidrógeno alfa en C17 sea menos ácido al haber una mayor fuerza en el enlace C17-H α y que el nitrógeno sea menos básico, lo que se ve reflejado en su orden de enlace menor en C17-N1. En esta misma molécula se formo un doble enlace en los átomos de carbono C21 y C22, lo que influye en el menor orden de enlace en N1-C19 y O2-H, provocando, como se dijo anteriormente, que la basicidad del grupo amino disminuya y la acidez del hidrógeno en O2 sea más alta.

En el caso de las moléculas S5 y S7, las sustituciones se hicieron con grupos alquilo directamente sobre el nitrógeno, convirtiendo a la amina secundaria en terciaria, y sobre el carbono 17, lo que ocasiono que los enlaces C13-C17, C16-H α , C16-C17, C17-N1 y N1-C19 fueran de menor orden, debido al impedimento estérico que

generan estos grupos al ser más voluminosos, por lo que como se ve en la Tabla 4.12 y en la Figura 4.20 disminuyen en gran parte la basicidad del grupo amino.

De igual forma que en las moléculas S5 y S7, las sustituciones con grupos metilo y etilo en las moléculas S6 y S9 directamente sobre el nitrógeno, hicieron que la amina se convirtiera en terciaria, provocando que el carácter básico de la amina disminuyera, aunque en menor medida que en las estructuras anteriores porque solo se hizo una sola sustitución, no obstante, son grupos voluminosos que, de igual manera, ejercen un impedimento estérico, provocando que los ordenes de enlace en C17-N1 y N1-C19 sean menos fuertes.

La molécula S8 conserva los ordenes de enlace muy semejantes a los de AME-05, por lo que la sustitución con un grupo metilo en O2 no produce ningún impacto significativo en la fuerza o debilidad de los enlaces y por lo tanto en su reactividad, al igual que en la molécula S10 que únicamente se ve modificada en la disminución de la acidez del hidrógeno en C17 y el aumento en la basicidad en la amina reflejado en un mayor orden de enlace en C17-N1 y N1-C19, debido a que a diferencia de las demás moléculas no tiene un grupo hidróxilo terminal.

Finalmente, las moléculas S11 y S12 tienen ordenes de enlace menores en C2-C3 y O1-H, lo que indica que hay una mayor polarización y por lo tanto una mayor acidez en el hidrógeno del oxígeno 1 (Figura 4.21), de debido al gran poder electronegativo que tiene el cloro.

Tabla 4.12. Ordenes de enlace de las moléculas de los 17β -aminoestrógenos sustituidos a nivel B3LYP/6-311G(d,p)//B3LYP/6-31G(d).

Estructura	C2-C3	C3-O1	O1-H	C13-C17	C13-C18	C16-H α	C16-C17	C17-H α	C17-N1	N1-H α	N1-C19	O2-H
AME-05	1.3487	1.0077	0.7736	0.9635	0.9893	0.9354	0.9872	0.9064	0.9862	0.8479	0.9902	0.7888
S1	1.3485	1.0076	0.7736	0.9280	0.9923	0.9321	0.9547	----	0.9662	0.8436	0.9820	0.7887
S2	1.3484	1.0078	0.7736	0.9638	0.9890	----	0.9718	0.9067	0.9849	0.8475	0.9914	0.7886
S3	1.3485	1.0078	0.7736	0.9637	0.9892	----	0.9706	0.9073	0.9856	0.8475	0.9909	0.7886
S4	1.3484	1.0082	0.7734	0.9672	0.9895	----	0.9561	0.9091	0.9810	0.8347	0.9788	0.7863
S5	1.3486	1.0075	0.7737	0.9445	0.9918	0.9339	0.9721	----	0.9479	----	0.9659	0.7890
S6	1.3484	1.0076	0.7736	0.9625	0.9919	0.9342	0.9900	0.9061	0.9684	----	0.9679	0.7888
S7	1.3488	1.0075	0.7736	0.9449	0.9917	0.9331	0.9737	----	0.9457	----	0.9670	0.7890
S8	1.3486	1.0078	0.7736	0.9636	0.9893	0.9354	0.9871	0.9064	0.9860	0.8478	0.9903	----
S9	1.3484	1.0076	0.7736	0.9630	0.9919	0.9339	0.9895	0.9063	0.9665	----	0.9706	0.7888
S10	1.3485	1.0079	0.7735	0.9634	0.9893	0.9357	0.9875	0.9065	0.9885	0.8493	1.0051	----
S11	1.3100	1.0220	0.7689	0.9635	0.9894	0.9353	0.9871	0.9063	0.9867	0.8478	0.9898	0.7886
S12	1.3038	1.0467	0.7394	0.9632	0.9894	0.9351	0.9871	0.9092	0.9870	0.8478	0.9894	0.7885

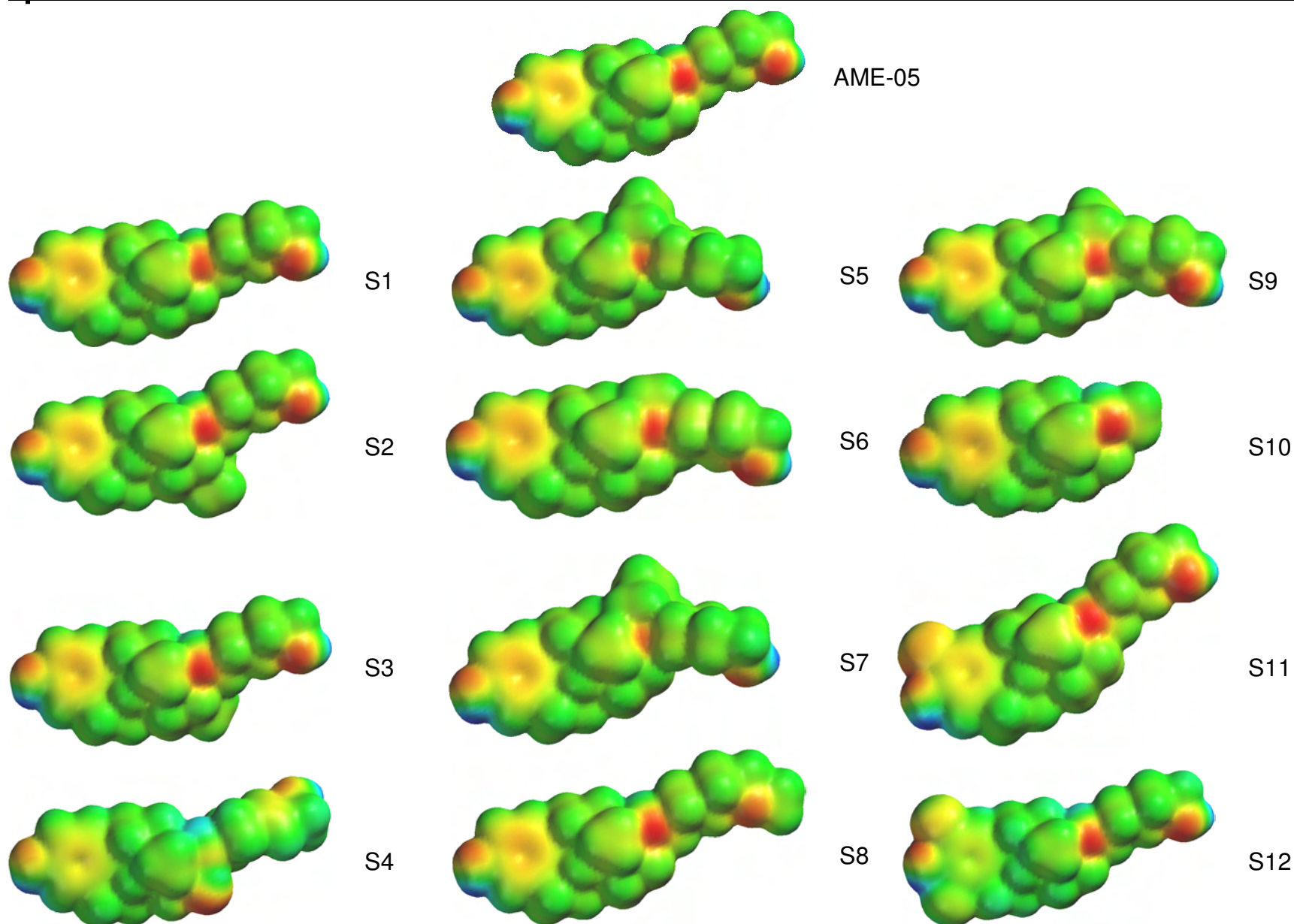


Figura 4.20. Vista frontal de las isosuperficies de densidad de potencial electrostático de AME-05 y 17 β -aminoestrógenos sustituidos a nivel B3LYP/6-311G(d)//B3LYP/6-31G(d).

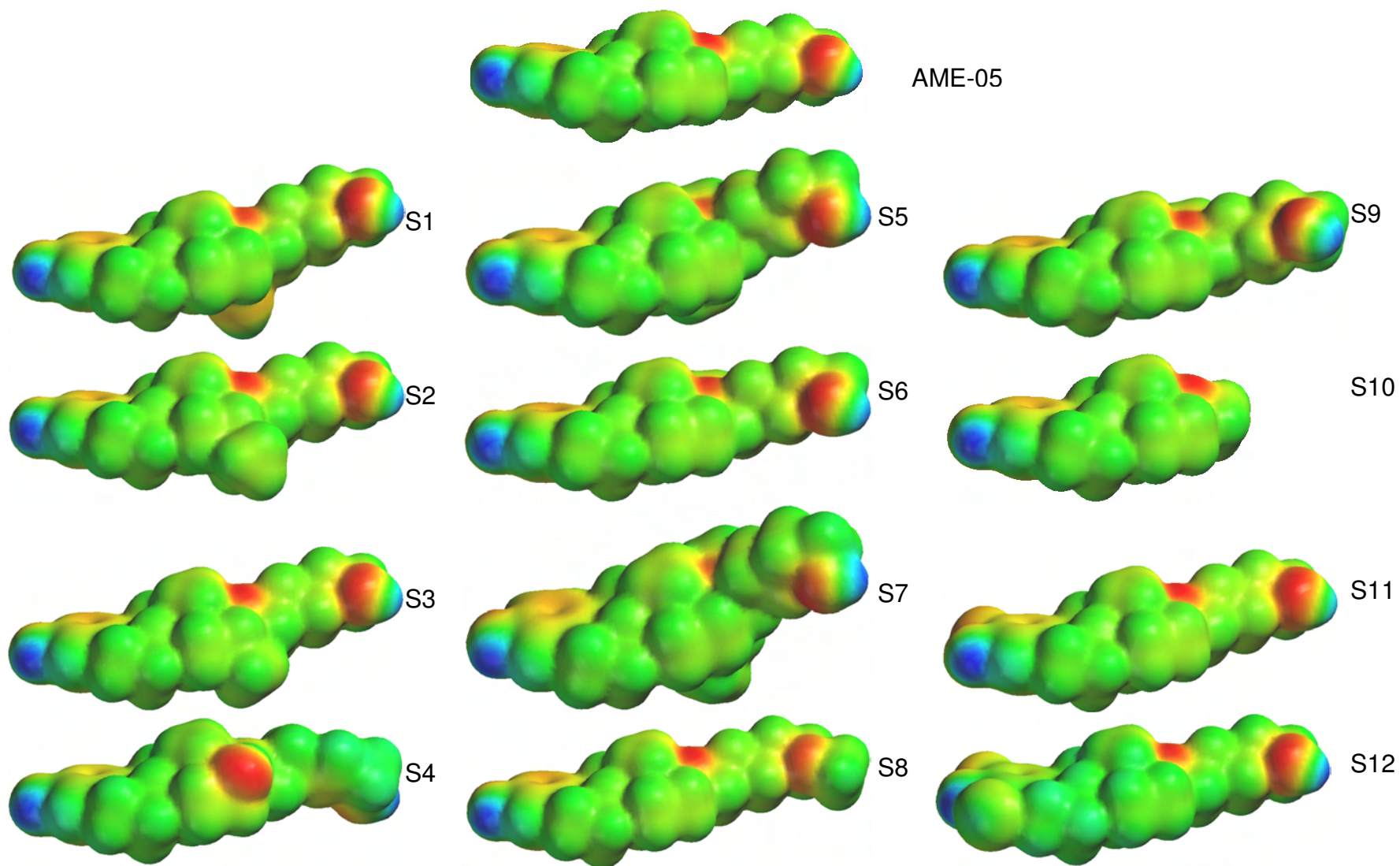


Figura 4.21. Vista lateral de las isosuperficies de densidad de potencial electrostático de AME-05 y 17 β -aminoestrógenos sustituidos a nivel B3LYP/6-311G(d)//B3LYP/6-31G(d).

4.2.2.3 Momento dipolar

En la Tabla 4.13 se muestran los valores de momento dipolar total y el de sus componentes para las estructuras de los 17β -aminoestrógenos sustituidos con la finalidad de evaluar el efecto electroattractor o electrodonador de los sustituyentes.

Tabla 4.13. Valores de momento dipolar total y sus componentes de 17β -aminoestrógenos sustituidos a nivel B3LYP/6-311G(d,p)//B3LYP/6-31G(d)^a.

Estructura	μ (x)	μ (y)	μ (z)	μ (total)
AME-05	-1.56	0.51	-1.35	2.13
S1	1.85	0.89	0.82	2.21
S2	-1.59	0.48	-1.13	2.01
S3	-1.56	0.51	-1.11	1.98
S4	-2.07	-0.40	-1.07	2.37
S5	-2.20	-0.81	0.37	2.37
S6	-2.09	0.92	-0.71	2.39
S7	-2.28	-0.74	0.44	2.44
S8	-1.29	0.68	-1.08	1.82
S9	2.04	-1.05	-1.14	2.57
S10	-0.53	1.17	-0.59	1.41
S11	-2.65	2.13	-1.30	3.64
S12	3.90	-0.96	-1.68	4.35

^a Los valores de momento dipolar están dados en Debye

En la molécula S1, la sustitución con el grupo etinil ($-C\equiv CH$) se localiza entre los componentes y - z provocó que el momento dipolar en los componentes x - y se modificaran a valores positivos, debido al poder electroattractor que tiene este sustituyente, aumentando considerablemente la carga positiva en C17, como se mencionó anteriormente, esta carga al localizarse en el componente z , disminuye

la carga negativa observada en AME-05 por lo cual el vector orienta su parte positiva hacia este carbono y la región negativa hacia el anillo A.

Las estructuras S2 y S3 tienen un sustituyente etilo y metilo en posición C16 entre los componentes *x-y*, respectivamente, lo que produce un aumento en la carga del carbono 16, debido a que los grupos alquilo son fácilmente polarizables y ayudan a acomodar la carga negativa funcionando como electrodonadores, ocasionando que el vector dirija su posición positiva hacia estos sustituyentes y la negativa hacia el anillo A del esteroide.

En la molécula S4 el componente *y* cambia de signo en comparación con el aminoestrógeno AME-05, debido al grupo hidroxilo en posición C16 situado en el eje *z*, el cual origina una gran carga positiva en el átomo C16 disminuyendo la carga negativa en el componente *z*, así mismo, el grupo (-OH) contribuye a aumentar la densidad del grupo amino al ser también un centro básico. Por otro lado, el doble enlace en posición C21 y C22 orientado hacia el eje *x* provoca que la carga negativa en este componente aumente debido a su carácter electroatractor.

Para las estructuras S5, S6, S7 y S9, los componentes *x, y, z*, son diferentes con respecto a los valores de AME-05, debido a que las sustituciones fueron hechas con grupos metilo y etilo en posiciones C17 y N1, convirtiendo a la amina secundaria en terciaria en donde a pesar de que los grupos metilo y etilo son electrodonadores disminuyeron la densidad electrónica de la amina debido posiblemente a que son grupos voluminosos que ejercen un impedimento estérico. En el caso de S5 el grupo etilo orientado hacia el eje *z* provocó que la carga negativa en este componente disminuyera, al mismo tiempo, el grupo metilo en el eje *y* ocasionó que la carga negativa en C16 aumentara, lo cual se refleja en el valor más negativo para este componente. En S6, S7 y S9 los grupos sustituyentes metilo y etilo de la amina ubicados en el eje *z*, provocaron, al igual que en S5, que el valor de momento dipolar de este eje disminuyera su valor

negativo al disminuir la carga negativa del nitrógeno y en el caso de S7 adquiriera un valor positivo.

En lo que respecta a la estructura S8, la sustitución fue hecha en el oxígeno con un grupo metilo, este grupo se ubico en el eje x conservando el valor y signo de cada uno de los componentes muy parecido al de AME-05, debido a que el grupo sustituyente ejerció un efecto electrodonador.

La estructura S10, a diferencia del resto de los sustituyentes carece de la cadena hidrocarbonada con el grupo hidroxilo terminal, y fue sustituida con un grupo metilo en el grupo amino que le confirió un incremento en su densidad electrónica al ser un grupo electrodonador ubicado en el plano x lo que provoca que disminuya la carga negativa en este eje, no obstante y debido a la diferencia estructural antes mencionada los valores de los componentes x, y, z difieren un poco más con respecto a el esteroide AME-05, sin embargo, conservan el mismo signo.

Por último, las estructuras S11 y S12 tienen uno y dos cloros sustituidos en posición C2 y C2-C4 respectivamente. En S11 el cloro se ubica en el eje x, lo cual concuerda con el valor mas negativo en la Tabla 4.13 para este componente y la carga menos negativa en el átomo C2 manifestada en el plano y. S12 a diferencia de S11 tiene un cloro ubicado en el eje x y otro en el eje z lo que ocasiona que los componentes x, y, z cambien su valor y su signo, con respecto a la estructura de AME-05, debido a que el efecto electroattractor del cloro es más fuerte, disminuyendo las cargas negativas en C2, C3 y O1 lo que hace que x adquiera un valor muy grande positivo.

En la Figura 4.22 puede verse que el vector momento dipolar de cada una de las estructuras sustituidas tiene una dirección y sentido muy similar a la que se encuentra en las moléculas con mayor actividad anticoagulante reportada (AME, AME-03 y AME-05).

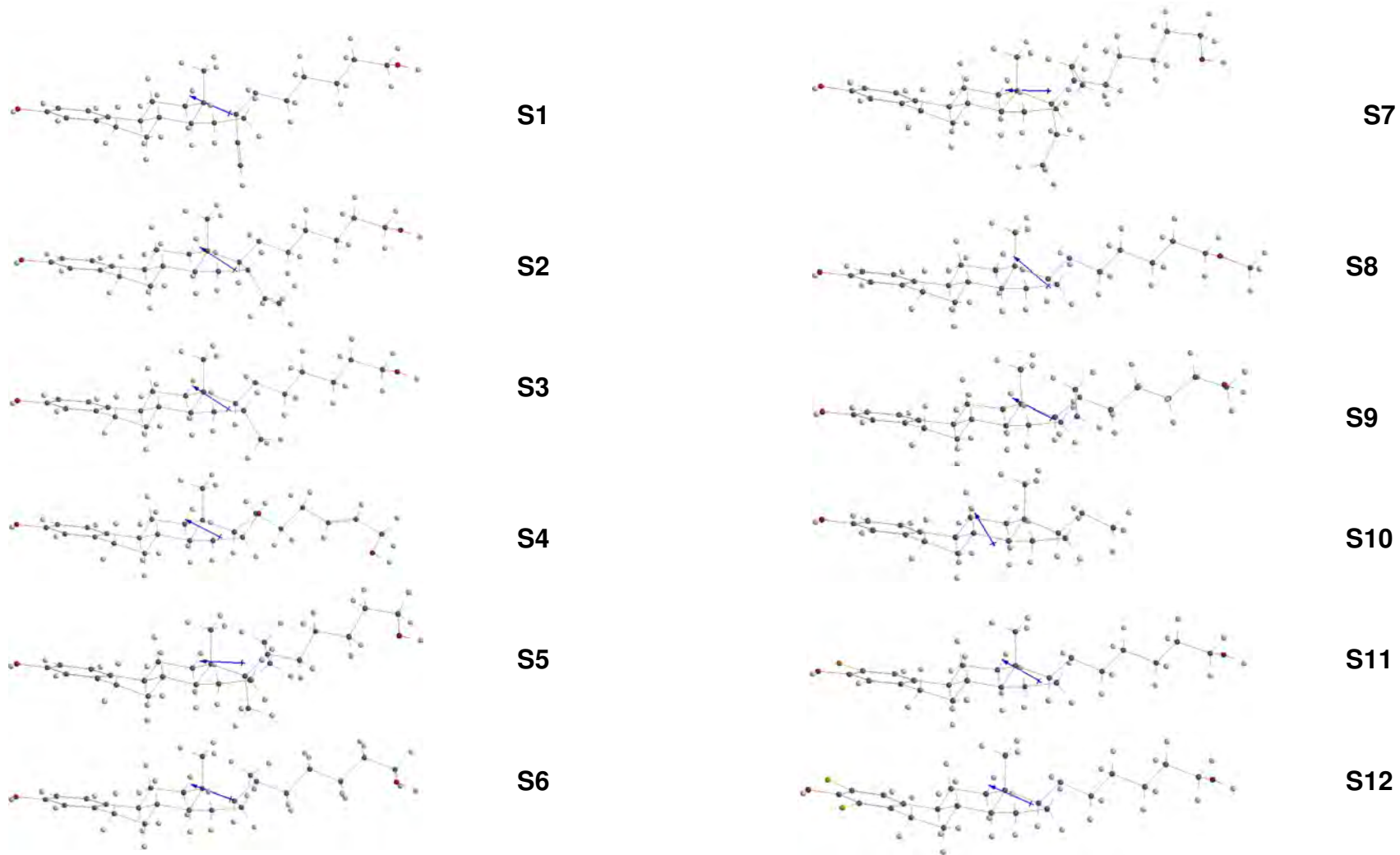


Figura 4.22. Vector momento dipolar de las estructuras de 17β -aminoestrógenos sustituidos a nivel B3LYP/6-311G(d)//B3LYP/6-31G(d).

En la Figura 4.23 se pueden ver las isosuperficies de potencial electrostático para las estructuras de los 17β -aminoestrógenos sustituidos.

La estructura S1 tiene en el sustituyente etinilo una nube de densidad electrónica alrededor del triple enlace y debido a que este sustituyente actúa como un grupo electroattractor disminuye la densidad en el grupo amino.

Las isosuperficies de potencial electrostático de las estructuras S2 y S3 tienen la forma y tamaño muy semejante a lo que se presenta en la isosuperficie de AME-05.

Para la estructura S4 puede observarse en la Figura 4.23 que la introducción del grupo hidroxilo ($-OH$) en el carbono 16 contribuyó a aumentar en gran medida la densidad en el grupo amino debido a que los alcoholes pueden comportarse de igual forma, como bases y el doble enlace en las posiciones C21 y C22 provocó que la densidad se extendiera y depositara sobre la nube electrónica de esta insaturación.

En el caso de las estructuras S5, S6, S7 y S9, la densidad del grupo amino disminuyó a pesar de ser grupos electrodonadores, debido a lo que se explicó anteriormente.

Para las estructuras S8 y S10, puede verse que hubo un incremento en la densidad electrónica del centro básico amino por las sustituciones hechas con grupos metilo.

Finalmente, debido al poder electroattractor que ejercen los átomos de cloro sobre el esteroide, la densidad electrónica del grupo hidroxilo en la posición C3 es aumentada considerablemente.

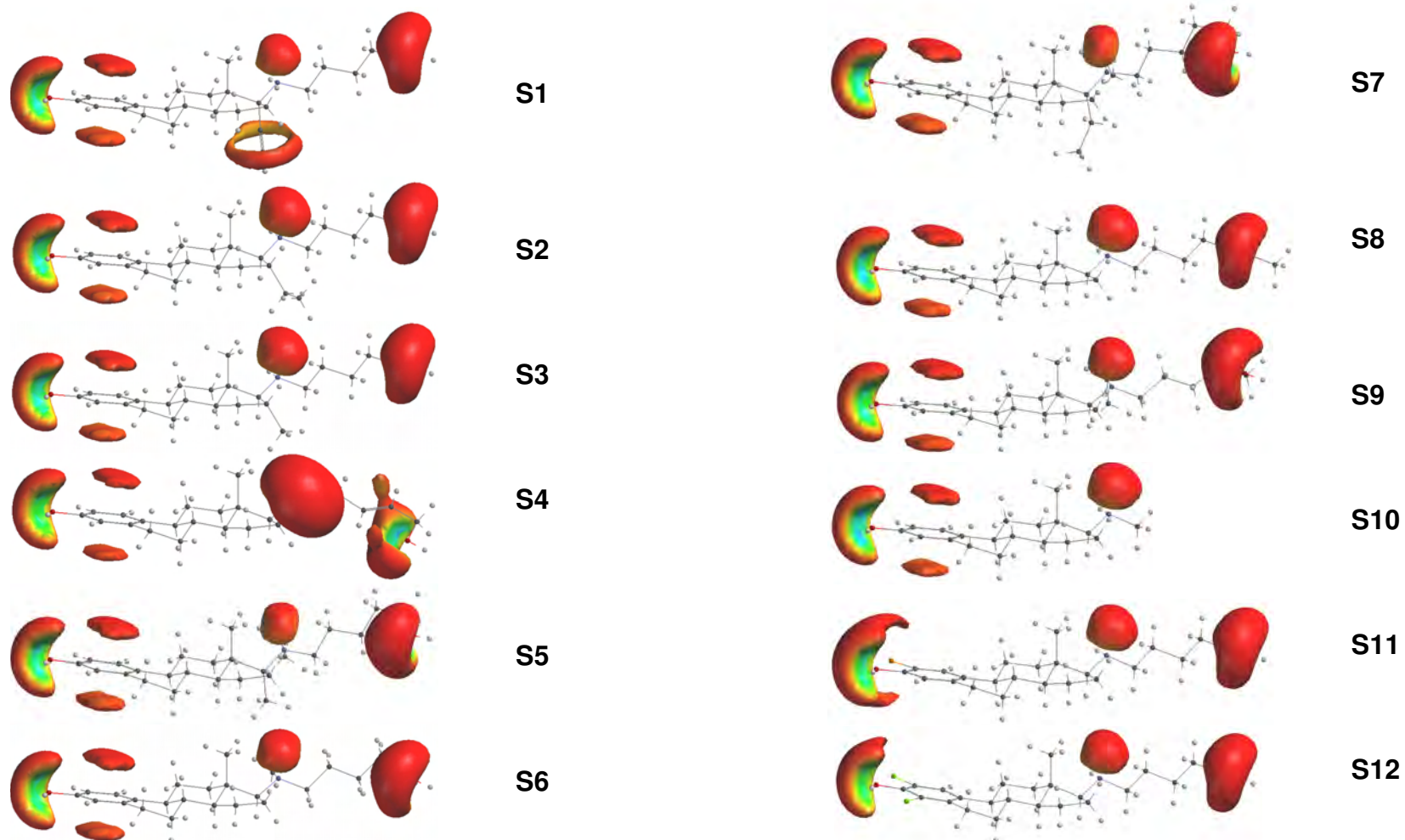


Figura 4.23. Isosuperficies de potencial electrostático de 17 β -aminoestrógenos sustituidos nivel B3LYP/6-311G(d)//B3LYP/6-31G(d).

4.2.2.4 Orbitales moleculares frontera: HOMO, LUMO

La Tabla 4.14 muestra los valores de los orbitales moleculares frontera para los 17β -aminoestrógenos sustituidos, los cuales serán comparados con los correspondientes a AME-05.

Para la estructura S1 los valores de HOMO y HOMO-2, son menos negativos por lo que son sitios más electrofílicos. En contraste, el valor de HOMO-1 es más negativo por lo que es un sitio más nucleófilo sensible a ataques electrofílicos, como se muestra en la Figura 4.24.

En el caso de las estructuras S2 y S3 los valores de HOMO, HOMO-1 y HOMO-2 son muy semejantes por lo que su comportamiento es similar al ser más susceptibles de sufrir un ataque nucleofílico. En contraste, la estructura S4 tiene valores de HOMO, HOMO-1 y HOMO-2 más negativos por lo que son sitios más nucleofílicos, sensibles a recibir un ataque electrofílico. La sustitución con el grupo hidroxilo en el carbono 16 de la estructura S4 hace que los orbitales HOMO sean más negativos, por lo que son sitios más nucleofílicos, en especial el valor de HOMO-1 el cual es más negativo de todas las estructuras.

Las estructuras S5, S6, S7 y S9 son menos negativas en sus valores de HOMO y como consecuencia son sitios más electrofílicos. Por el contrario, las moléculas S8 y S10, son más negativas lo cual hace a estas estructuras más susceptibles a recibir un ataque electrofílico. Lo anterior es muy evidente en la posición y forma que adquieren estas moléculas en la Figura 4.24.

Finalmente, las sustituciones hechas en S11 y S12, hacen que estas moléculas adquieran valores de HOMO mucho más negativos por lo que son sitios muy nucleofílicos (Figura 4.24). No obstante, la sustitución con cloro en S11 únicamente en la posición C2, no cambia la forma y posición de los orbitales.

Tabla 4.14. Orbitales moleculares frontera de 17 β -aminoestrógenos sustituidos a nivel B3LYP/6-311G(d,p)//B3LYP/6-31G(d).

Estructura	HOMO	HOMO-1	HOMO-2	LUMO	LUMO+1	LUMO+2
AME-05	-0.21515	-0.22176	-0.24394	-0.00889	0.00953	0.03310
S1	-0.21484	-0.22998	-0.24364	-0.00854	0.00989	0.03327
S2	-0.21514	-0.22052	-0.24401	-0.00883	0.00947	0.03311
S3	-0.21516	-0.22060	-0.24400	-0.00885	0.00949	0.03312
S4	-0.21632	-0.24286	-0.24509	-0.01000	0.00822	0.01429
S5	-0.19622	-0.21467	-0.24353	-0.00846	0.01000	0.03344
S6	-0.21197	-0.21480	-0.24372	-0.00852	0.00990	0.03342
S7	-0.19367	-0.21441	-0.24325	-0.00821	0.00982	0.03302
S8	-0.21530	-0.22225	-0.24410	-0.00904	0.00936	0.03298
S9	-0.20558	-0.21484	-0.24373	-0.00859	0.00984	0.03293
S10	-0.21585	-0.22368	-0.24468	-0.00958	0.00879	0.03250
S11	-0.22260	-0.22401	-0.24729	-0.02046	-0.00145	0.02518
S12	-0.22602	-0.23150	-0.25062	-0.02868	-0.01185	-0.00575

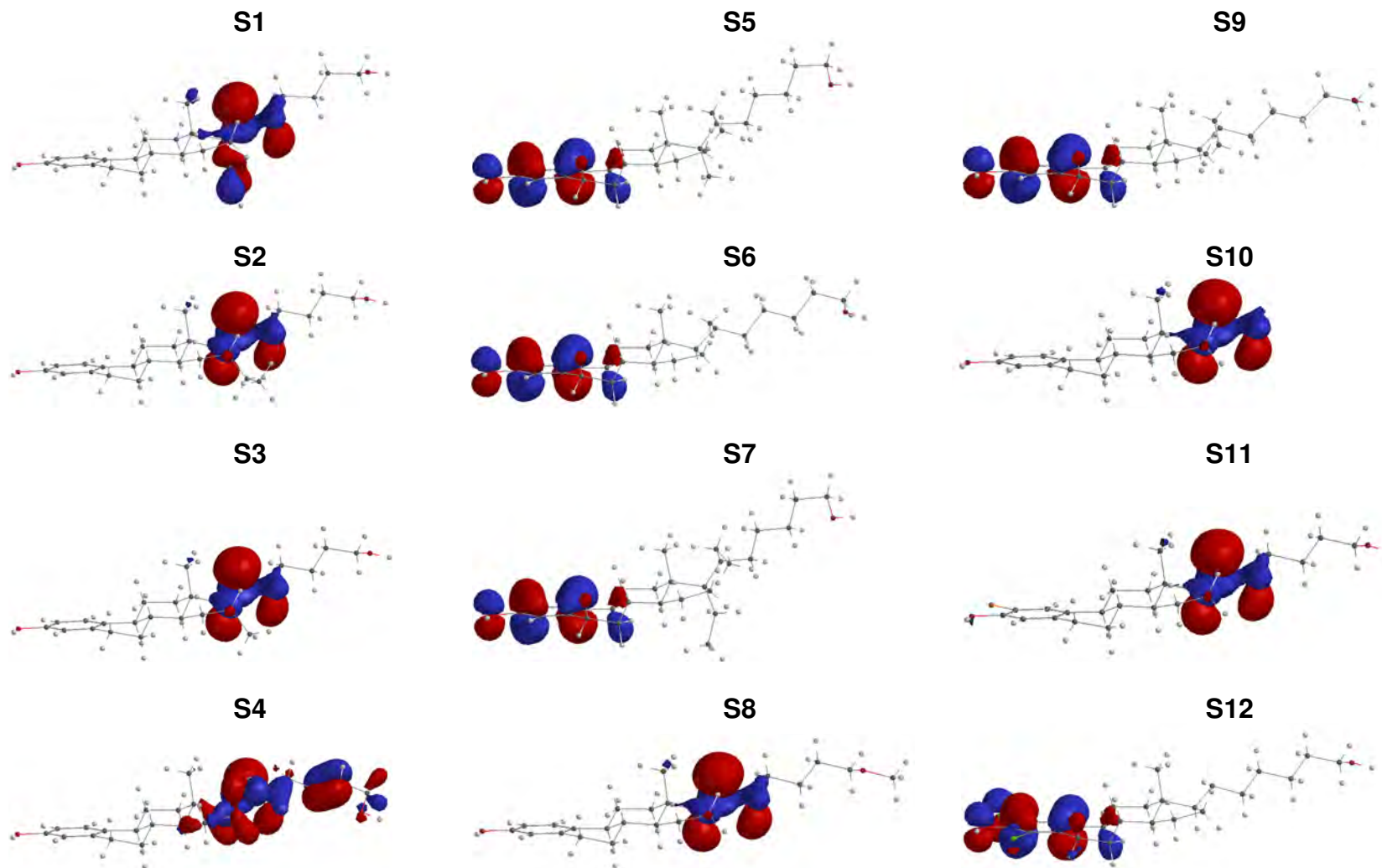


Figura 4.24. Isosuperficies del orbital (HOMO-1) de 17 β -aminoestrógenos sustituidos a nivel B3LYP/6-311G(d)//B3LYP/6-31G(d).

Con respecto al orbital molecular más bajo desocupado, en la Tabla 4.14 se puede ver que la estructura S1 tiene valores más positivos por lo que es una estructura más susceptible a recibir un ataque nucleofílico.

Las estructuras S2 y S3, al igual que en los valores del orbital molecular más alto ocupado, tienen valores muy semejantes en el LUMO, por lo que son estructuras susceptibles de sufrir un ataque nucleofílico aunque en menor medida que S1.

Para la estructura S4 los valores son más negativos y en especial en LUMO+2, como se observa en la Figura 4.25, donde al ser un sitio más nucleofílico tiende a recibir en mayor medida ataques electrofílicos.

En el caso de las estructuras S5, S6, S7 y S9, tienen valores de LUMO más positivos lo que hace a estas moléculas sitios más electrofílicos, sin embargo, en la molécula S9 el valor de LUMO es menos positivo como se puede ver en la Figura 4.25, ocasionando que sea un sitio más nucleófilo.

Los orbitales LUMO en las estructuras S8 y S10 son más negativos lo que provoca que estas estructuras sean sitios más expuestos a un ataque electrofílico. De igual forma, pero en mayor medida los sustituyentes en S11 y S12 hacen que los orbitales LUMO adquieran valores muy negativos, siendo por mucho los sitios más nucleófilos de todas las moléculas (Figura 4.25).

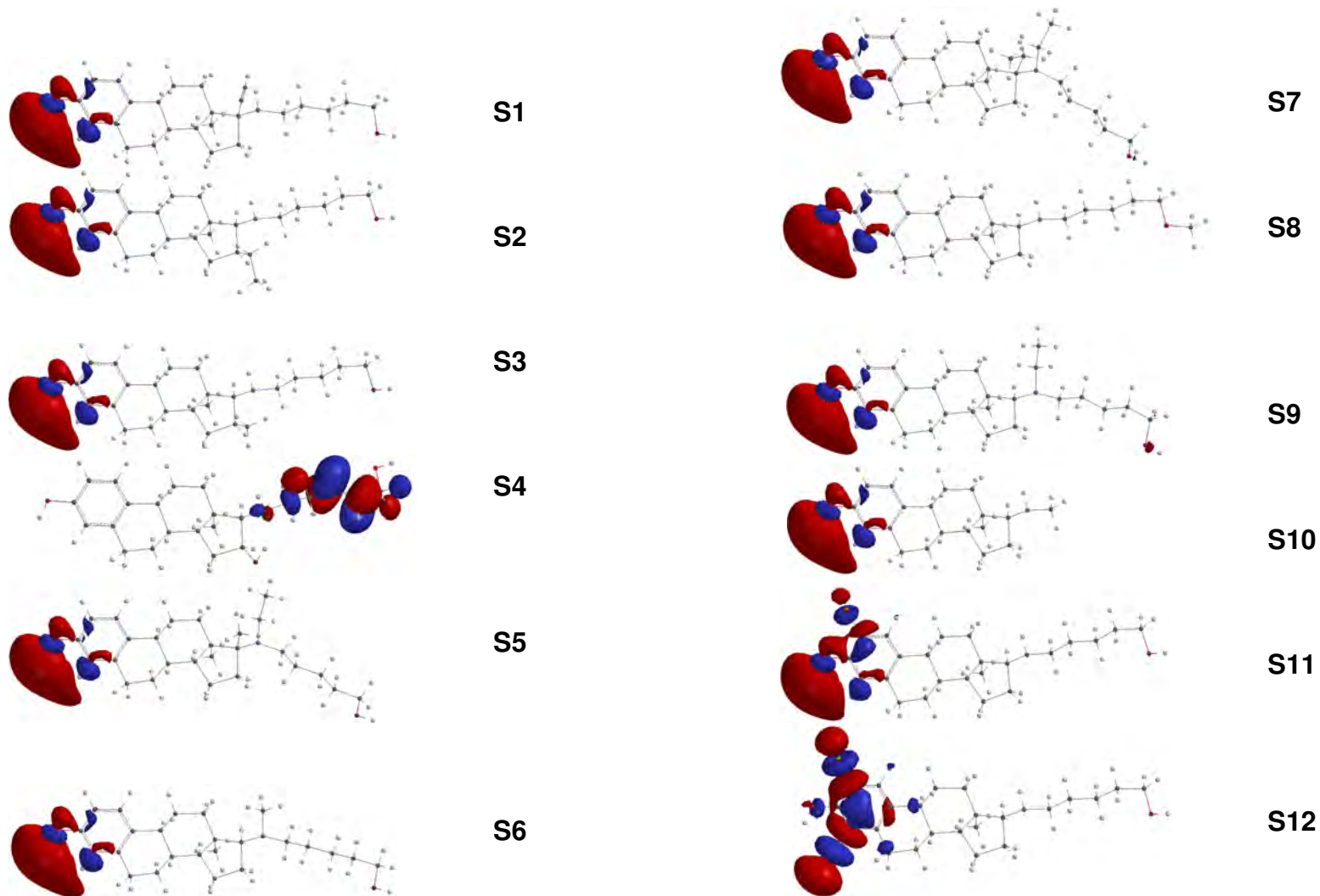


Figura 4.25. Isosuperficies del orbital (LUMO+2) de 17 β -aminoestrógenos sustituidos a nivel B3LYP/6-311G(d)//B3LYP/6-31G(d).

4.2.3 Índices de reactividad.

En la Tabla 4.15 se muestran los valores de algunos descriptores de reactividad entre los que se encuentran el potencial de ionización (I), afinidad electrónica (A), dureza (η), potencial químico (μ), índice de electrofilicidad (ω) y el descriptor de densidad $\langle R^2 \rangle$.

En las estructuras S1, S2, S3, S4, S8 y S10 como se puede ver en la Tabla 4.15, los descriptores de densidad y reactividad son muy semejantes a los de AME-05, por lo que poseen un comportamiento similar al descrito para este aminoestrógeno.

Por el contrario, las moléculas S5, S6, S7, y S9, tienen un valor de dureza menor en comparación con AME-05, por lo que la resistencia que presentan estas estructuras a la deformación es menor, siendo más reactivos.

Finalmente, en las estructuras S11 y S12 se puede ver que hay un mayor potencial de ionización, lo que implica que requieren mayor energía para desprender un electrón de estas moléculas, lo cual concuerda con el incremento en el valor del descriptor de potencial químico, por lo que posiblemente haya una menor tendencia por parte de estas estructuras a dejar escapar electrones.

En contraste, S11 y S12 son estructuras menos duras con respecto a AME-05 y como consecuencia tienen menor resistencia a la deformación, lo que implica que ganan electrones con facilidad, que coincide con la mayor afinidad electrónica e índice de electrofilicidad.

Tabla 4.15. Descriptores de densidad y reactividad a nivel 6-311G(d,p)//6-31G(d).

Estructura	I^a (eV)	A^a (eV)	η^a (eV)	μ^a (eV)	ω^a (eV)	$\langle R^{**2} \rangle$ (u.a.)
AME-05	5.85	0.24	2.81	3.05	1.66	19563
S1	5.85	0.23	2.81	3.04	1.65	20103
S2	5.85	0.24	2.81	3.05	1.65	20776
S3	5.85	0.24	2.81	3.05	1.65	20016
S4	5.89	0.27	2.81	3.08	1.69	19042
S5	5.34	0.23	2.55	2.78	1.52	20238
S6	5.77	0.23	2.77	3.00	1.63	19904
S7	5.27	0.22	2.52	2.75	1.49	20509
S8	5.86	0.25	2.81	3.05	1.66	22863
S9	5.59	0.23	2.68	2.91	1.58	20517
S10	5.87	0.26	2.81	3.07	1.68	8169
S11	6.06	0.56	2.75	3.31	1.99	22702
S12	6.15	0.78	2.68	3.47	2.24	25453

^a I , A , η , μ y ω fueron calculados utilizando el teorema de Koopmans²².

De acuerdo a todo lo expuesto anteriormente las moléculas S1, S2, S3, S4, S8 y S10 se ajustan a los parámetros geométricos, propiedades electrónicas y fisicoquímicas del grupo farmacóforo propuesto en la Figura 4.17, debido a que el valor del ángulo diedro CX3-CX2-CX1-O2 se mantiene en todas las estructuras alrededor de -63° , conservando la conformación *cis* observada en la molécula de AME-05, no obstante, en S4 el valor es de -0.32° , debido al doble enlace en los carbonos 21 y 22. Del mismo modo el ángulo diedro C2-C3-O1-H es *trans* para estos 17β -aminoestrógenos sustituidos al igual que en los 17β -aminoestrógenos modelo.

Por otro lado, las moléculas S2 y S3 los sustituyentes etilo y metilo, respectivamente en la posición C16, aumentaron la carga positiva en el sitio de sustitución, lo que hizo a estas posiciones mejores sitios electrofílicos además de aumentar la carga negativa en N1 en el caso de S3 (efecto electrodonador), consiguiendo incrementar la basicidad del grupo amino. Al igual que en la estructura S8 la introducción de un grupo metilo en el oxígeno 2 provocó en la carga del N1, un ligero aumento en la carga negativa, formando un sitio más básico que en la molécula AME-05 con la finalidad de potenciar el efecto anticoagulante de esta molécula. Lo anterior concuerda con que S8 conserva los órdenes de enlace muy semejantes a los de AME-05, por lo que la sustitución con un grupo metilo en O2 de la cadena lateral, no produce ningún impacto significativo en la fuerza o debilidad de los enlaces y por lo tanto en su reactividad, al igual que en la molécula S10 que únicamente se ve modificada en la disminución de la acidez del hidrógeno en C17 y el aumento en la basicidad en la amina reflejado en un mayor orden de enlace en C17-N1 y N1-C19, debido a que a diferencia de las demás moléculas no tiene un grupo hidróxilo terminal.

En la molécula S1 el valor del momento dipolar total es el más cercano al que posee el grupo farmacóforo propuesto por lo que conserva sus características de solubilidad muy semejantes.

Para las estructuras; S1, S2, S3, S4, S8 y S10, la orientación que tiene su correspondiente vector momento dipolar es similar a la observada en el modelo de estructura electrónica, aunque con algunas modificaciones debidas a la introducción de los grupos sustituyentes, no obstante, conservan, la mayoría de ellas (S2, S3, S8 y S10), el valor y signo de cada uno de los componentes x , y , z muy parecido al de AME-05, es decir, apuntan su momento dipolar en dirección hacia la cadena amino-pentanol a la cual se ha asociado su actividad terapéutica.

Para los orbitales moleculares frontera conservan en el orbital HOMO el carácter menos susceptible a sufrir ataque electrofílico y en el caso del orbital molecular más bajo desocupado (LUMO) mantienen los valores positivos similares, por lo que son también susceptibles de sufrir un ataque nucleofílico en el grupo hidróxilo ($-OH$) ubicado en el carbono 3 del anillo A del esteroide, lo cual puede observarse claramente en las isosuperficies de las Figuras 4.24 y 4.25.

Por último, en las estructuras S1, S2, S3, S4, S8 y S10, los descriptores de densidad y reactividad son muy semejantes a los de AME-05, por lo que poseen un comportamiento similar al descrito para este aminoestrógeno.

CAPÍTULO 5

CONCLUSIONES

- 5.1 Todas las estructuras derivadas de los 17β -aminoestrógenos conservan la conformación de envoltura en el ciclopentano, el ángulo diedro C2-C3-O1-H en *trans* y la conformación *cis* en el ángulo diedro CX3-CX2-CX1-O2 como en AME-05.
- 5.2 Las estructuras S1, S2, S3, S4 y S10, conservan una carga semejante en O2 a la de AME-05; sin embargo, S5, S6, S7 y S9 difieren mucho en los valores de carga en los átomos C17 y N1 y S11 y S12 en los valores de C2, C3, C4, O1 e H del O1.
- 5.3 Las estructuras S2, S3, S4, S8 y S10 conservan menor orden de enlace en O2-H y mayor en C17-N1.
- 5.4 En los valores de momento dipolar, las estructuras S5, S6, S7, S9, S11 y S12 no conservan el valor y signo observado en cada uno de los componentes *x*, *y*, *z* del modelo de estructura electrónica lo que sugiere que es poco probable que estas moléculas presenten el efecto terapéutico esperado.
- 5.5 Al igual que en el momento dipolar, las estructuras antes mencionadas pierden el carácter electrofílico en HOMO y LUMO que presenta la estructura modelo de estructura electrónica.
- 5.6 Las moléculas S5, S6, S7, S9, S11 y S12, tienen un valor de dureza menor en comparación con AME-05, por lo que la resistencia que presentan estas estructuras a la deformación es menor, siendo más reactivas.

A través del análisis teórico de la estructura electrónica y de las propiedades fisicoquímicas de los 17β -aminoestrógenos, se logró proponer un modelo de estructura electrónica, a partir del cual se construyeron diversas estructuras de las cuales se observó que las moléculas etiquetadas como S1, S2, S3, S4, S8 y S10 poseen las características estructurales y electrónicas identificadas en AME-05, lo cual da la pauta para considerarlas como potenciales candidatas para presentar una actividad biológica análoga.

PERSPECTIVAS

Las moléculas denominadas como S1, S2, S3, S4, S8 y S10 poseen las características estructurales, electrónicas y fisicoquímicas identificadas en el modelo propuesto, por lo que existe la expectativa de que estas estructuras presenten actividad anticoagulante. Por lo anterior, y como una vía de continuación del presente trabajo, se sugiere realizar lo siguiente:

Perspectivas a nivel experimental

- Sintetizar y caracterizar cada una de las moléculas identificadas como S1, S2, S3, S4, S8 y S10.
- Iniciar con los estudios pertinentes que permitan determinar la posible actividad biológica de las moléculas S1, S2, S3, S4, S8 y S10, y en caso de que presenten actividad anticoagulante, comparar el tiempo de coagulación sanguínea y acción estrogénica con respecto a los 17β -aminoestrógenos de actividad reportada en la literatura.

Perspectivas a nivel teórico

- Evaluar el efecto de la longitud de la cadena hidrocarbonada unida al grupo amino de los 17β -aminoestrógenos en la variación de la acción anticoagulante reportada, así como la estimación de la aromaticidad de cada estructura y su posible relación con la actividad anticoagulante.
- Explorar diversas metodologías teóricas que, aunadas a la información obtenida en este trabajo, permitan proponer el mecanismo de acción de los 17β -aminoestrógenos.

- Una vez que se cuente con la información de la actividad biológica de las moléculas propuestas S2, S3, S4, S8 y S10, establecer una relación cuantitativa entre la actividad biológica y la estructura molecular a través de un estudio QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships).
- Considerar la presencia de dos grupos amino en la estructura y determinar el cambio de propiedades electrónicas, estructurales y fisicoquímicas. De acuerdo con información experimental, la presencia de dos grupos amino provoca efectos secundarios adversos en los roedores, como la presencia de convulsiones.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] De la Peña A, et. al. Comparative effect of synthetic aminoestrogens with estradiol on platelet aggregation. *Steroids* 1993; 58: 407-409.
- [2] Rubio-Poó C, et. al. The anticoagulant effect of prolame, N-(3-hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17 β -yl)-3-hydroxyhexylamine a novel amino-estrogen. *Steroids* 1985; 45: 159-170.
- [3] Jaimez R, et. al. In vivo estrogen bioactivities and in vitro estrogen receptor binding and transcriptional activities of anticoagulant synthetic 17 β -aminoestrogens. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2000; 73: 59-66.
- [4] Lemini C, et. al. Contrasting effects of estradiol and 17 β -aminoestrogens on blood clotting time in rats and mice. *European Journal of Pharmacology* 2005; 510: 229-233.
- [5] Lemini C, et.al. Estrogenic effects of 17 β -aminoestrogens assessed in uteri of rats and mice. *European Journal of Pharmacology* 2005; 510: 235-239.
- [6] García-Manzano A, et.al. Changes on hemostatic parameters induced by 17 β -estradiol, ethinylestradiol, and the 17 β -aminoestrogen pentolame in the male Wistar rat. *Steroids* 2002; 67: 1129-1135.
- [7] Jayme V, Rivera C, Rubio C. Comparative effect of chronic administration of two 17 β -aminoestrogens, butolame and pentolame, on the reproductive system, fertility and progeny outcome of the male rat. *Proc. West. Pharmacol. Soc* 2003; 46: 68-70.

[8] Lemini C, et.al. Anticoagulant and estrogenic effects of two new 17 β -aminoestrogens, butolame [17 β -(4-hydroxy-1-butylamino)-1,3,5(10)-estratrien-3-ol] and pentolame [17 β -(5-hydroxy-1-pentylamino)-1,3,5(10)-estratrien-3-ol]. *Steroids* 1993; 58: 457-461.

[9] Rubio-Póo C, et.al. The anticoagulant effect of hexolame, N-(3-hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17 β -yl)-6-hydroxyhexylamine, another amino-estrogen with prolonged anticoagulant effect. *Steroids* 1990; 55: 83-86.

[10] Lemini C et.al. A comparative structural study of the steroid epimers : 17 β -amino-1,3,5(10)-estratrien-3-ol, 17 α -amino-1,3,5(10)-estratrien-3-ol, and some derivatives by ¹H NMR. And x-ray diffraction analysis. *Steroids* 1998; 63: 556-564.

[11] Lemini C, Jaimez R, Toscano RA. Confirmation of the C-17 stereochemistry of pentolame by single crystal X-ray analysis of its monohydrate. *Rev. Soc. Quím. Méx.* 2004; 48: 256-259.

[12] Rubio-Póo C, et.al. Comparison of the time course of anticoagulant and estrogenic effects of prolame, butolame, pentolame and hexolame, a homologous series of 17 β -aminoestrogens. *Proc. West. Pharmacol. Soc* 1993; 36: 143-147.

[13] Jaimez R, Rubio-Póo C, Lemini C. Effects on blood clotting time of 17 β -estradiol and 17 β -aminoestrogens in rats and mice. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 2001; 44: *-*.

[14] Fernández JM, et.al. Synthesis and molecular structure of prolame, N-(3-hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17 β -yl)-3-hydroxypropylamine; an amino-estrogen with prolonged anticoagulant and brief estrogenic effects. *Steroids* 1985; 45: 151-157.

[15] Makin BJ, Cogger DB, Kira DN. Steroid analysis. Blacke academia & professional. Chapman & Hall. 1995: 1-24.

[16] Internacional Union of Pure and Applied Chemistry and International Union of Biochemistry and Molecular Biology. IUPAD-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN). The Nomenclature of Steroids (Recommendations 1989). <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/steroid/>.

[17] Smith CM, Reynard MA. Farmacología. Argentina: Médica panamericana. 1993: 750-757

[18] Katzung BG. Farmacología básica y clínica. 9ª Ed. México D.F.: El manual moderno. 2005: 661-688.

[19] Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª. Ed. Vol 1. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 1996: 1423- 1441.

[20] Levine IN. Química cuántica. 5ª Ed. España: Prentice Hall. 2001: 554-567.

[21] Hehre WJ. A guide to molecular mechanics and quantum chemical calculations. Wavefunction, Inc. USA 2003: 17-48 55-84.

[22] Goodman JM. Chemical Applications of Molecular Modelling. United Kingdom: Redwood Books Ltd, Trowbridge, Wiltshire. 1998: 134-140.

[23] Enriz RD. The legacy of the past, the reality of the present an the hopes of the future. Journal of Molecular Structure (Theochem) 2005; 731: 163-172.

[24] Csizmadia IG, Enriz RD. The role of computational medicinal chemistry in the drug discovery process. Journal of Molecular structure (Theochem) 2000; 504: ix-x.

[25] Hueso JA. Quimioinformática en el diseño de fármacos. Nuevas tecnologías en el descubrimiento de fármacos y medicamentos 2004: 14-18.

[26] Medina FJL. Aplicaciones exitosas del diseño de fármacos utilizando métodos computacionales. Cociente. Computo científico y técnico 2007; 4: 24-27.

[27] PB Busseta, C Courseille, M. Hospital. Structures Cristallines et Moléculaires de Trois Formes Polymorphes de l'Oestrone. Acta Cryst. 1973; B29: 298-313.

[28] Picazo A, Salcedo R. Carcinogenic activity in estrone and its derivatives: a theoretical study. Journal of molecular structure (Theochem) 2003; 624: 29-36.

[29] Duax WL, Rohrer DC, Blessing RH, Strong PD. Steroid structure and function. III. Conformational transmission in 1,3,5(10)-Estratrienes. Acta Cryst. 1979; B35: 2656-2664.

[30] De K, Sengupta C, Roy K. QSAR modeling of globulin binding affinity of corticosteroids using AM1 calculations. Bioorganic and Medicinal Chemistry 2004; 12: 3323-3332.

[31] Degroot MH. Probabilidad y estadística. 2ª. Ed. USA: Addison-Wesley Iberoamericana. 1988: 198-199.

[32] Kubli-Garfias C. Comparative study of the electronic structure of estradiol, epiestradiol and estrone by ab initio theory. Journal of Molecular Structure (Theochem) 1998; 452: 175-183.

[33] Wiese ET, Brooks SC. Molecular Modeling of Steroidal Estrogens: Novel Conformations and Their Role in Biological Activity. U.S.A. 50 1994: 61-73.

- [34] Fox MA, Whitesell JK. Química orgánica. 2ª Ed. México: Pearson Educación. 2000: 31-105.
- [35] Cuevas G, Cortés F. Introducción a la química computacional. México: Fondo de cultura económica. 2003: 42-112.
- [36] Majluf CA, Pérez RO. Hematología básica. México: Garmarte. 2006: 163-168.
- [37] Mann JI, et. al. Myocardial Infarction in Young Women with Special Reference to Oral Contraceptive Practice. British Medical Journal 1975; 2: 241-245.
- [38] Morrison TR, Boyd NR. Química orgánica. 5ª. Ed. Estados Unidos: Addison-Wesley Iberoamericana. 1990: 646-647, 657-658.
- [39] Devore G. Muñoz ME. Química orgánica. 12ª. Ed. México: Publicaciones Cultural. 1982: 51-52, 142.
- [40] Kubli-Garfias C. Ab Initio Assessment of the Electronic Structure of 5^α-Reduced Progestins. International Journal of Quantum Chemistry 1998; 67: 329-338.
- [41] James NS, Bodner GM, Lyman HR. Química: Estructura y Dinámica. México: Continental. 2000: 141-200.
- [42] Morris H, Arena S. Fundamentos de química. 11ª. Ed. México: Thomson. 2005: 221-257.
- [43] Tortora GT. Anatomía básica del cuerpo humano. México: Harla. 1995: 328.
- [44] Lednicer D, Mitscher AL. The organic chemistry of drug síntesis. Volume 2. United States of America: John Wiley and Sons. 1980: 135-206.

- [45] Smith PJ, Popelier PLA. Quantitative structure-activity relationships from optimized *ab initio* bond lengths: steroid binding affinity and antibacterial activity of nitrofurans derivatives. *Journal of Computer-Aided Molecular Design* 2004; 18: 135-143.
- [46] Ganong MD. *Fisiología médica*. 15ª. Ed. México: El manual moderno. 1996: 390-411.
- [47] Umland JB, Bellama MJ. *Química general*. 3ª. Ed. México: Internacional Thomson editores. 2000: 303-339.
- [48] Atkins P., Lorreta J. *Chemical principles. The quest for insight*. 3ª. Ed. United States of América: WH. Freeman and Company. 2005: 52-84.
- [49] Brown TL. *Química. La ciencia central*. 9ª. Ed. México: Pearson Educación. 2004: 274-307.
- [50] Smith WB. NMR vs. Molecular modelling. Part II – Steroid chemical shift calculations. *Magnetic Resonance in Chemistry* 1999; 37: 103-106.
- [51] McMurry J. *Química orgánica*. 5ª. Ed. México: Internacional Thomson Editores. 2001: 1-35, 544, 1237.
- [52] Solomons GWT. *Fundamentos de Química Orgánica*. 7ª. Ed. México: Limusa. 2000: 48-51.
- [53] Brown HW. *Introduction to Organic Chemistry*. United States of América: Saunders College Publishing. 1997: 16-22.
- [54] Bernstein S, Dusza JP, Joseph PJ. *Physical properties of steroid conjugates*. United States of America: Springer Verlag. 1968: 23-44.

[55] Colombo D, Ferraboschi P, Prestileo P, Toma L. A comparative molecular modeling study of dydrogesterone with other progestational agents through theoretical calculations and nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2006; 98: 56-62.

[56] Soriano-Correa C, Sánchez RJF, Raya A, Esquivel RO. Electronic Structure and Physicochemical Properties of selected Penicillins. *International Journal of Quantum Chemistry* 2007; 107: 628.636.

[57] Dence JB. Steroid and peptides. Selected chemical aspects for biology biochemistry and medicine. United States of America: Wiley-Interscience publications John Wiley and Sons. 1980: 1-99.

[58] Karelson M. Lobanov VS. Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies. *Chemical Reviews* 1996; 96: 1027-1043.

[59] Gaussian versión 03 Revision C.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

[60] Diccionario terminológico de ciencias médicas. 11^a. Ed. México: Salvat. 1982: 102, 207, 1012.

[61] Soriano-Correa, C.; Esquivel, O. R.; Sagar, R. P. Int. J. Quantum Chem. 2003; 94: 165.

[62] Soriano-Correa, C.; Raya, A.; Sánchez-Ruiz, J. F.; Esquivel, R. O. Int. J. Quantum Chem. 2005; 104: 491.

[63] Soriano-Correa, C.; Sánchez-Ruiz, J. F.; Raya, A.; Esquivel, R. O. Int. J. Quantum Chem. 2007; 107: 628.

FUNDAMENTO TEÓRICO

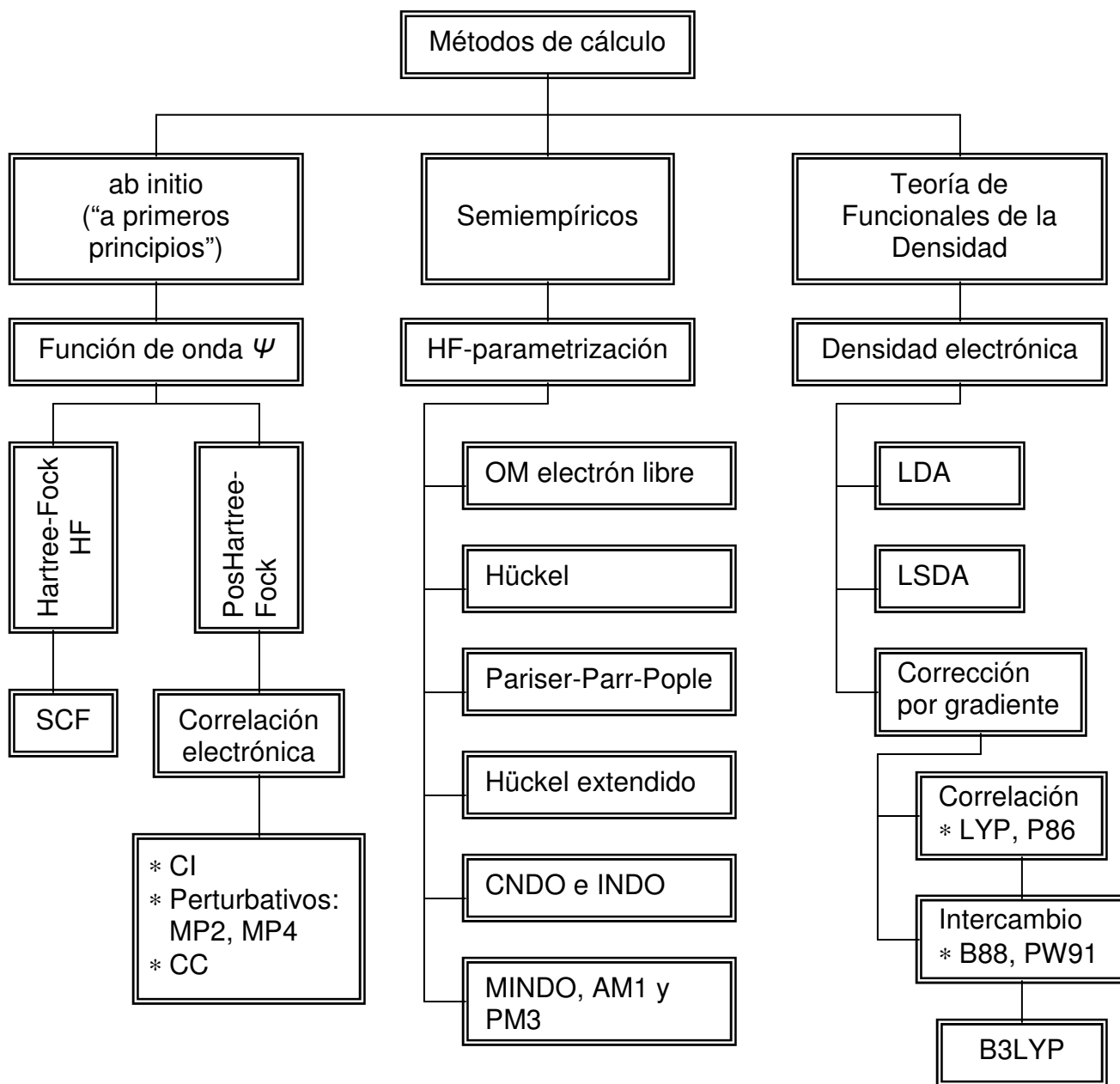
Química cuántica computacional

Hacia finales de los años setenta surgió un nuevo campo del conocimiento orientado al diseño de moléculas asistido por computadora: la química cuántica computacional implica el uso de modelos matemáticos para la predicción de propiedades químicas y físicas de compuestos utilizando computadoras. Esta nueva disciplina fue impulsada por las principales compañías farmacéuticas del mundo interesadas en la química medicinal y por el rápido desarrollo del cómputo. De esta forma, la revolución computacional propició un cambio en la concepción de la química como una ciencia exclusivamente de carácter experimental. Los postulados de la química teórica y su implementación en algoritmos y códigos computacionales permiten la construcción de modelos para la descripción del comportamiento de sistemas químicos, que se validan mediante la comparación de sus resultados con datos obtenidos experimentalmente, por lo que ambas vertientes son complementarias²⁰.

El desarrollo del cómputo ha permitido el progreso de la química cuántica computacional a partir de procesadores más rápidos, dispositivos de alta calidad de almacenamiento de datos, entre otros, que permiten resolver problemas de investigación química. Paralelo al desarrollo computacional, la evolución de las matemáticas, la física y la química teórica también han contribuido a tal avance al proporcionar métodos numéricos y analíticos más eficientes, modelos teóricos y conceptos nuevos, que se han incorporado en algoritmos programables. De esta forma, las computadoras se han integrado a los laboratorios de investigación, ya que ahora se pueden calcular con mucha precisión algunas propiedades moleculares como la geometría y la energía²¹.

Actualmente, la vinculación de la química experimental y la química teórica es una realidad, debido a que las moléculas estudiadas experimentalmente ya pueden ser modeladas con cálculos a niveles elevados y confiables de teoría.

Existen diferentes métodos de cálculo basados en la descripción de un sistema químico por métodos computacionales a través de la formulación de un modelo físico cuya complejidad esta determinada por el sistema en estudio, entendiéndose por sistema a una molécula o un conjunto de ellas que pueden interactuar o no. En la Figura A1 se puede observar un diagrama que resume algunos de los diferentes tipos de métodos de cálculo que existen²¹.



¹Figura A.1. Diagrama de los diferentes métodos de cálculo²⁰.

¹ En el diagrama se ilustran solo algunos ejemplos de métodos de cálculo, existen varios más.

Métodos de cálculo

Métodos semiempíricos

Los métodos semiempíricos están basados en el método de Hartree-Fock, sin embargo, debido a las dificultades de la aplicación de los métodos *ab initio* a moléculas medianas y grandes, se emplean este tipo de métodos de cálculo que minimizan este problema al reducir el número de integrales a calcular, ya que introducen simplificaciones como: considerar únicamente los electrones de valencia y no los de capas internas o core y que solamente se utilizan conjuntos de base mínima, así como el número mínimo de funciones necesarias, para representar los electrones.

Dentro de los métodos de cálculo semiempíricos se encuentra el método de orbitales moleculares del electrón libre que se emplea para la predicción de la longitud de onda de máxima absorción en el ultravioleta de polienos. Algunos otros métodos que se incluyen dentro de los semiempíricos son: Hückel, Pariser-Parr-Pople, Hückel Extendido, método de omisión completa del traslape diferencial CNDO por sus siglas en inglés (Complete Neglect of Differential Overlap) y el método de omisión intermedia del diferencial de traslape (INDO, del inglés Intermediate Neglect of Differential Overlap)²⁰⁻²¹.

Los métodos semiempíricos Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap (MINDO), Austin Model 1 (AM1) y Parametric Model 3 (PM3), son más utilizados en comparación con los anteriores, debido a que aportan mejores aproximaciones, dentro de los cuales el método AM1, en general, resulta cualitativamente mejor. Estos métodos están basados en la aproximación de Dewar, los cuales sólo tratan los electrones de valencia y utilizan un conjunto de bases mínima de Slater para los orbitales atómicos con el fin de expandir los orbitales²².

Estos métodos son dependientes de la parametrización, por lo que si se dispone de parámetros óptimos es posible lograr buenos resultados a costos computacionales bajos, no obstante, conseguir los parámetros apropiados no es simple y, además, conlleva el riesgo de contar con un método donde la persona que lo parametriza determinará los resultados que desea obtener. Por lo que es importante tomar en cuenta que los métodos semiempíricos predicen tendencias y deben tomarse como referencia cualitativa y no cuantitativa.

Métodos “*ab initio*”

La expresión *ab initio* (“a primeros principios o desde el principio”), se refiere a que en este tipo de cálculos únicamente se utilizan constantes fundamentales de la física, como la carga y la masa del electrón y de las partículas nucleares, la velocidad de la luz, la constante de Planck, entre otros.

Para realizar el cálculo de estructura electrónica es necesario indicar el tipo de átomos involucrados y sus coordenadas, la carga y multiplicidad del sistema y seleccionar el nivel de cálculo y las funciones de base con que se representarán los orbitales moleculares²².

a) Método Hartree-Fock

La teoría de estructura electrónica abordada a través de métodos *ab initio* se enfoca a la predicción de las propiedades de los sistemas atómicos y moleculares. Está basada en las leyes de la mecánica cuántica, la cual considera una serie de postulados con base en los cuales se puede obtener información del sistema en estudio²¹.

Postulados de la mecánica cuántica

Postulado 1

- a) El estado de un sistema dinámico de N partículas está descrito por una función $\Psi(q_1, q_2, \dots, q_{3N}, t)$.
- b) La cantidad $\Psi^* \Psi(q_1, q_2, \dots, q_{3N}, t)$ es proporcional a la probabilidad de encontrar a la partícula 1, entre q_1 y $q_1 + dq_1$; a la partícula 2, entre q_2 y $q_2 + dq_2$..., y a la partícula N entre q_{3N} y $q_{3N} + dq_{3N}$ para un tiempo específico t .

Este postulado afirma que toda la información acerca de las propiedades de un sistema esta contenido en una función Ψ (llamada función de onda), que es función de las coordenadas (q_i) de las N partículas y del tiempo (t).

Postulado 2

Para toda propiedad *observable* de un sistema (cualquier variable dinámica capaz de ser medida), existe su correspondiente *operador* lineal hermitiano y las propiedades físicas del sistema pueden ser inferidas a partir de las propiedades matemáticas asociadas a su operador.

Un operador puede ser considerado como una operación matemática que transforma una función en otra, tal operador debe ser hermitiano y así asegurar que siempre obtendremos números reales al calcular el valor observable.

Uno de los operadores más importantes en la química cuántica es el relacionado con la energía total de un sistema; a su expresión clásica se le denomina operador de Hamilton o Hamiltoniano,

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} \quad \text{(Ecuación 1)}$$

Y la expresión del hamiltoniano en mecánica cuántica tiene la forma siguiente:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m}\nabla^2 + V(q) \quad (\text{Ecuación 2})$$

Postulado 3

Sea A un operador correspondiente a un observable. Entonces: $A\Psi_s = a_s\Psi_s$, donde a_s , es un número. Si un investigador efectúa una serie de mediciones de la observable relacionada con el operador A , el resultado será siempre un valor propio de A . Solamente cuando la función de onda que describe al sistema coincide con la función propia de A , un experimento dará el mismo resultado en cada medición y éste coincidirá con el valor propio asociado a la función propia.

Este postulado afirma que para una serie de mediciones de la energía se obtenga siempre el mismo valor, el estado del sistema debe estar descrito por una función que sea función propia del operador de energía, es decir, del Hamiltoniano. El problema de calcular las energías permitidas se reduce a la resolución de la ecuación de onda de Schrödinger de valores propios siguiente:

$$\hat{H}\psi_n = \hat{E}_n\psi_n \quad (\text{Ecuación 3})$$

Postulado 4

Si el sistema está descrito por una función que *no es una función propia* del operador A , una serie de mediciones de la observable relacionada con el operador A no dará el mismo resultado. En lugar de eso se obtendrá una distribución de resultados donde el promedio estará dado por la expresión:

$$\langle A \rangle = \frac{\langle \Psi_s | A | \Psi_s \rangle}{\langle \Psi_s | \Psi_s \rangle} \quad (\text{Ecuación 4})$$

Postulado 5

La evolución del estado $\Psi(q,t)$ en el tiempo está dada por la ecuación

$$i\hbar \frac{\partial \Psi}{\partial t} = \hat{H} \Psi \quad (\text{Ecuación 5})$$

donde \hat{H} es el operador de Hamilton o hamiltoniano para el sistema²⁰.

Aproximación de Born-Oppenheimer

Una forma de simplificar la ecuación de Schrödinger para sistemas moleculares es asumir que el núcleo no se mueve. Aunque por supuesto el núcleo se mueve, sus movimientos son lentos comparados con la rapidez con la que los electrones se mueven (la velocidad de la luz). Esto es llamado la aproximación de Born-Oppenheimer y lleva a una ecuación de Schrödinger electrónica.

$$\hat{H}^{\text{el}} \Psi^{\text{el}} = E^{\text{el}} \Psi^{\text{el}} \quad (\text{Ecuación 6})$$

De esta forma se puede omitir el término de energía cinética de los núcleos y así el hamiltoniano se simplifica para obtener la ecuación de valores propios donde el hamiltoniano puramente electrónico H_{el} tiene la forma:

$$\hat{H}_{\text{el}} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_{\alpha} \sum_i \frac{Z_{\alpha} e^2}{r_{i\alpha}} + \sum_i \sum_{i>j} \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (\text{Ecuación 7})$$

Como existe un número infinito de posibles configuraciones nucleares, para cada una de éstas se puede resolver la ecuación de Schrödinger y así obtener un conjunto de funciones de onda y sus energías correspondientes²².

Aproximación de Hartree-Fock

El hamiltoniano y la función de onda verdaderos involucran las coordenadas de todos los electrones, mientras que el operador Hartree-Fock, operador de un solo electrón, involucra las coordenadas de un solo electrón.

La función de onda de Hartree-Fock está descrita como un producto antisimétrico (cambia de signo cuando se intercambian las coordenadas de dos electrones cualesquiera) de espín-orbitales ϕ_i y el método HF consiste en buscar los orbitales ϕ_i que minimizan la energía del sistema según la ecuación

$$F(1)\phi_i(1) = \varepsilon_i\phi_i(1) \quad (\text{Ecuación 8})$$

donde ε_i es la energía del orbital y F es el operador de Fock, que se define como:

$$F(1) = h(1) + \sum_{j=1}^{N/2} [2J_j(1) - K_j(1)] \quad (\text{Ecuación 9})$$

El operador F depende de funciones propias que no son conocidas inicialmente, por lo que las ecuaciones HF deben ser resueltas en procesos repetitivos²¹.

Ecuaciones de Roothaan-Hall

El cálculo de orbitales moleculares se hizo factible con la propuesta de Roothaan en 1951, la cual consistía en la expansión de orbitales ϕ_i como una combinación lineal de un conjunto de funciones de base X_s de un electrón:

$$\phi_i = \sum_{s=1}^b C_{si} X_s \quad (\text{Ecuación 10})$$

Para la representación exacta de los orbitales moleculares, Φ_i , las funciones de base X_s deben un conjunto completo, que corresponde a un número infinito de funciones de base, solo que en la práctica se usa un número finito de ellas. Si b es un número suficientemente grande y las funciones X_s correctamente elegidas, el error es despreciable²⁰.

Al sustituir la ecuación 10 en la ecuación 8 se obtiene la expresión:

$$\sum_s C_{si} F \chi_s = \epsilon_i \sum_s C_{si} \chi_s \quad (\text{Ecuación 11})$$

Si se multiplica esta ecuación por X_r y se integra se obtiene:

$$\sum_{s=1}^b C_{si} (F_{rs} - \epsilon_i S_{rs}) = 0 \quad (\text{Ecuación 12})$$

donde $F_{rs} = \langle \chi_r | F | \chi_s \rangle$ y $S_{rs} = \langle \chi_r | \chi_s \rangle$ (Ecuación 13).

Estas ecuaciones forman un conjunto de b ecuaciones simultáneas con b incógnitas C_{si} , que describen los orbitales moleculares Φ_i , en la que para obtener una solución correcta debe cumplirse la expresión siguiente:

$$\det(F_{rs} - \epsilon_i S_{rs}) = 0 \quad (\text{Ecuación 14})$$

Método de campo autoconsistente SCF (selfconsistent field)

El objetivo de este método es obtener un valor para las incógnitas C_{si} , que no cambie después de dos interacciones más allá de un cierto límite establecido, denominado parámetro de convergencia^{20,21}.

El método SCF comienza con un conjunto de orbitales iniciales, los cuales son utilizados para calcular el operador Fock, con este operador en la Ecuación 13 se puede resolver la Ecuación 14, y del resultado es posible obtener un nuevo conjunto de valores C_{si} . Este conjunto se utiliza para conseguir un nuevo conjunto de orbitales. El proceso termina cuando la diferencia entre dos interacciones consecutivas es menor que el límite establecido en el parámetro de convergencia²⁰.

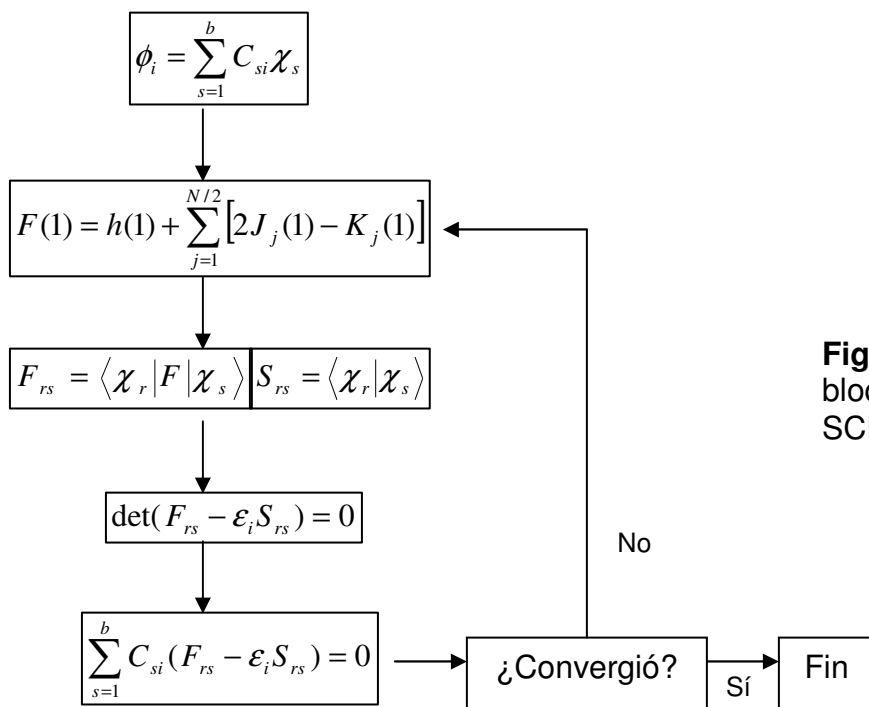


Figura A.2. Diagrama de bloques de un cálculo SCF²⁰.

b) Métodos PosHartree-Fock

Se consideran métodos PosHartree-Fock, cuando se incluye la correlación electrónica dentro del cálculo. Dado que los electrones se repelen entre sí, tienden a mantenerse alejados, por ejemplo, si un electrón se acerca al núcleo en un instante, es energéticamente favorable para el otro electrón estar lejos del núcleo en ese instante, por lo tanto, los movimientos electrónicos están correlacionados unos a otros. A este fenómeno se le llama correlación electrónica²².

La correlación electrónica aporta la disminución en la energía debido a una mejor interacción entre los electrones. Existen dos tipos de correlación: la correlación radial y la correlación angular.

Correlación radial: Describe la situación en la que un electrón está más próximo al núcleo mientras que el otro está más distante

Correlación angular: Situación en la que dos electrones se encuentran en lados opuestos del núcleo²⁰.

Existen varios métodos para calcular la energía de correlación, de los cuales los más importantes son:

- Interacción de configuraciones
- Métodos perturbativos
- Cúmulos acoplados

Interacción de configuraciones

Se basa en la combinación lineal de las posibles configuraciones electrónicas y excitaciones que pueden presentar un sistema, pero solo se puede realizar en moléculas pequeñas con un conjunto de bases menores, lo que implica pocos electrones y orbitales.

Métodos perturbativos

Son métodos ampliamente utilizados. La base de este método es la división del hamiltoniano exacto en dos, un hamiltoniano de orden cero H_0 , más una perturbación λV .

Cuando el operador H_0 es el de Fock, el método recibe el nombre de teoría de perturbaciones Moller-Plesset (MPPT), que es el más usado. Si el MPPT es una serie de potencias de segundo orden se llama MP2 y se utiliza generalmente para la optimización de geometría²⁰⁻²².

Cúmulos acoplados

Utilizan una función de onda expandida en términos de las excitaciones de los electrones de los orbitales de Hartree-Fock ocupados a los orbitales vacíos. No obstante, a que el cálculo es consistente con el tamaño, es muy costoso y no es frecuente verlo aplicado en la optimización de geometrías moleculares²⁰.

Teoría de Funcionales de la Densidad

Hohenberg y Kohn probaron un teorema que establecía que para moléculas con estados basales no degenerados, la energía del estado basal, la función de onda Ψ y las demás propiedades electrónicas son determinadas solo por la densidad electrónica de ese estado $\rho_0(x,y,z)$, por lo que se puede decir que la energía del estado basal E_0 es funcional de la densidad electrónica.

$$E_0 = E_0[\rho_0] \quad (\text{Ecuación 15})$$

Hohenberg y Kohn demostraron que la probabilidad de densidad electrónica determina tanto el potencial externo como el número de electrones y, por lo tanto, la función de onda Ψ y la energía molecular.

A diferencia de los cálculos *ab initio* en los que toda la información acerca de las propiedades del sistema está contenida en una función de onda Ψ , la teoría de funcionales de la densidad considera que la densidad electrónica contiene toda la información necesaria para describir el sistema. Además en los cálculos *ab initio* las propiedades físicas de un sistema son inferidas a partir de las propiedades matemáticas asociadas a su operador hamiltoniano relacionado con la energía total de un sistema y por otro lado, con la teoría TFD se encuentra que todos los términos asociados al hamiltoniano (energía cinética, energía potencial debida a la atracción entre el núcleo y los electrones y el potencial debido a la repulsión entre electrones), son dependientes de la densidad³⁷.

Aproximación local de la densidad (LDA)

Hohenberg y kohn mostraron que si la densidad ρ varía de forma extremadamente lenta con la posición, la energía $E_{XC}(\rho)$ está dada por la expresión:

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \epsilon_{XC}(\rho) dr \quad (\text{Ecuación 16})$$

donde la integral corre sobre todo el espacio y, $\epsilon_{XC}(\rho)$ es la energía de intercambio y de correlación por electrón de un gas de electrones homogéneo y con densidad ρ . Este gas, denominado "Jellium", es un sistema hipotético, eléctricamente neutro, de volumen infinito y con un número infinito de electrones no interactuantes moviéndose en el espacio. A través del gas, la carga positiva es continua y está distribuida de manera uniforme²⁰.

Al considerar la derivada del funcional E_{XC}^{LDA} se tiene:

$$V_{XC}^{LDA} = \frac{\delta E_{XC}^{LDA}}{\delta \rho} = \varepsilon_{XC}(\rho(r)) + \rho(r) \frac{\partial \varepsilon_{XC}(\rho)}{\partial \rho} \quad (\text{Ecuación 17})$$

Aproximación local de la densidad de espín (LSDA)

La aproximación LSDA considera la existencia del espín y permite que los dos electrones que ocupan un orbital estén descritos por funciones diferentes $\theta_{i\alpha}^{KS}$ y $\theta_{i\beta}^{KS}$. En esta aproximación se separa a la densidad electrónica según el espín en $\rho^\alpha(r)$, originada por los electrones de espín α , y en $\rho^\beta(r)$, debida a los electrones con espín β .

Corrección por gradiente

Se basa en considerar la variación que presenta la densidad con respecto a la posición al incluir el gradiente de ρ^α y ρ^β . Esto puede hacerse al incluir estos gradientes en la Ecuación 16.

$$E_{XC}^{GGA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int f(\rho^\alpha, \rho^\beta, \nabla \rho^\alpha, \nabla \rho^\beta) dr \quad (\text{Ecuación 18})$$

donde f es una función de la densidad de espín y sus gradientes. Usualmente E_{XC}^{GGA} se divide en las partes de intercambio y de correlación de la forma siguiente:

$$E_{XC}^{GGA} = E_X^{GGA} + E_C^{GGA} \quad (\text{Ecuación 19})$$

Tabla A.1. Funcionales de intercambio y correlación comúnmente utilizados²⁰.

Funcionales de intercambio	Funcionales de correlación
➤ Perdew y Wang 1986 (PW86)	➤ Lee-Yang-Parr (LYP)
➤ Becke 1986 (B88)	➤ Perdew 1986 (P86)
➤ Perdew y Wang 1991 (PW91)	➤ Perdew-Wang 1991 (PW91)
	➤ Becke (B96)

Un funcional híbrido mezcla los funcionales de intercambio y correlación corregidos por el gradiente con otro tipo de expresiones. Dentro de los funcionales híbridos más importantes se encuentra el de B3LYP que se define como:

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x)E_X^{LSDA} + a_0E_X^{HF} + a_xE_X^{B88} + (1 - a_c)E_C^{VWN} + a_cE_C^{LYP} \quad (\text{Ecuación 20})$$

donde E_X^{HF} es la energía de intercambio Hartree-Fock y los parámetros a_0 , a_x y a_c fueron elegidos de tal manera que los cálculos concordaran con los datos experimentales.

Este funcional es híbrido porque se mezclan funcionales que dependen de la densidad con una expresión Hartree-Fock. El número 3 del funcional híbrido (B3LYP) se debe a que hay tres coeficientes que definen el tipo de combinación.

Los funcionales corregidos por el gradiente y los híbridos no sólo proporcionan buenos resultados en las geometrías al equilibrio, frecuencias vibracionales y momentos dipolares, sino también en la energía de atomización²⁰.

Cálculos con funcionales de la densidad

Los cálculos se inician con una densidad de partida, que usualmente se encuentra superponiendo las densidades calculadas de los átomos individuales en la geometría molecular. De esta densidad (ρ) inicial se estima $V_{XC}(r)$ inicial por la ecuación 17, lo que permite obtener los orbitales θ_i^{KS} con la ecuación siguiente:

$$\sum_{s=1}^b C_{si} (h_{rs}^{KS} - \epsilon_i^{KS} S_{rs}) = 0 \quad \text{(Ecuación 21)}$$

Una vez obtenidos los orbitales θ_i^{KS} , éstos son usados para conseguir una densidad electrónica, y con ello se inicia el ciclo nuevamente. Las iteraciones continúan hasta que no exista una diferencia en la densidad y en los orbitales KS. Finalmente, cuando el cálculo converge, se puede calcular la energía, ya que se conoce ρ y el funcional aproximado E_{XC}^{20} .

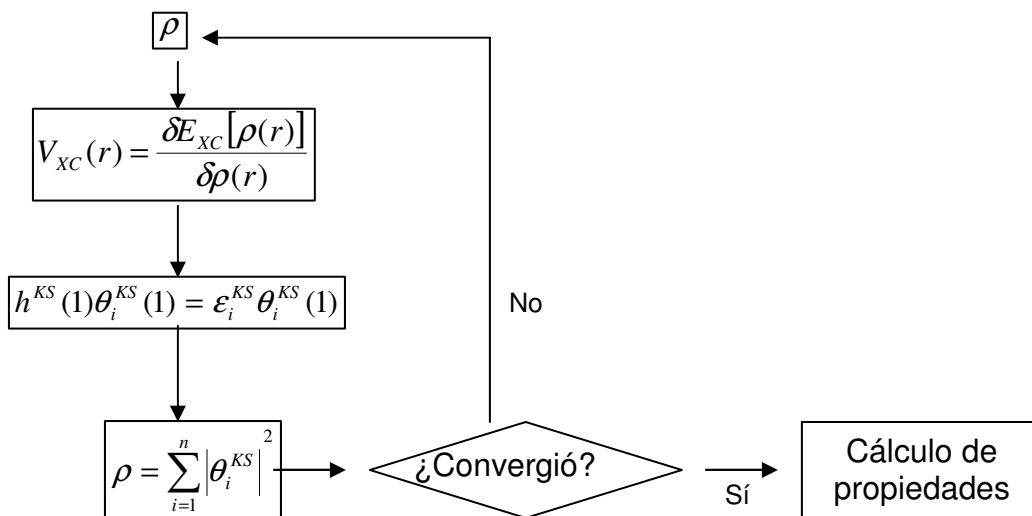


Figura A.3. Cálculo con teoría de funcionales de la densidad²⁰.

Funciones de base

El conjunto de funciones de base permite obtener una representación de los orbitales de átomos y moléculas que constituyen el sistema químico, junto con el método teórico³⁵.

La elección del conjunto base de cálculo es muy importante, ya que las bases pequeñas, que permiten cálculos rápidos y poco demandantes de recursos de cómputo, no son precisas, dado que implican una representación pobre de la realidad física. Además, el tipo de funciones empleadas influye directamente en la precisión del cálculo. Por lo tanto, resulta fundamental emplear el conjunto de base más pequeño posible, sin que esto comprometa la precisión con la que se va a determinar la propiedad deseada²².

Existen dos tipos de funciones de base que son utilizadas con mayor frecuencia que corresponden a la de los orbitales de tipo Slater (STO) y los de tipo gaussiano (GTO)²⁰.

En particular, la solución exacta para el orbital 1s del átomo de hidrógeno es la función de tipo Slater, no obstante, se emplean funciones gaussianas en la mayoría de los cálculos porque las integrales siempre se pueden calcular en forma analítica, en contraste con las funciones tipo Slater, debido a que su solución consume bastante tiempo y recursos de cómputo²¹⁻²².

Las funciones de base de Pople se describen de la manera $k-nlmG$ y pertenecen al tipo de valencia dividida, en donde:

k; indica el número de funciones gaussianas primitivas que se usan para representar a los orbitales internos (*core*).

nml; son número que expresan tanto el número de funciones en que se dividieron los orbitales de valencia como la cantidad de funciones gaussianas primitivas que son empleadas para su representación.

No obstante, el investigador puede enfrentarse a un serio problema, en el sentido de que hasta ahora no hay manera de asegurar *a priori* si el método de cálculo y el conjunto base utilizado es el apropiado para abordar el problema en estudio y, por lo tanto, el número obtenido pueden carecer por completo de sentido²¹⁻²².

Bases polarizadas

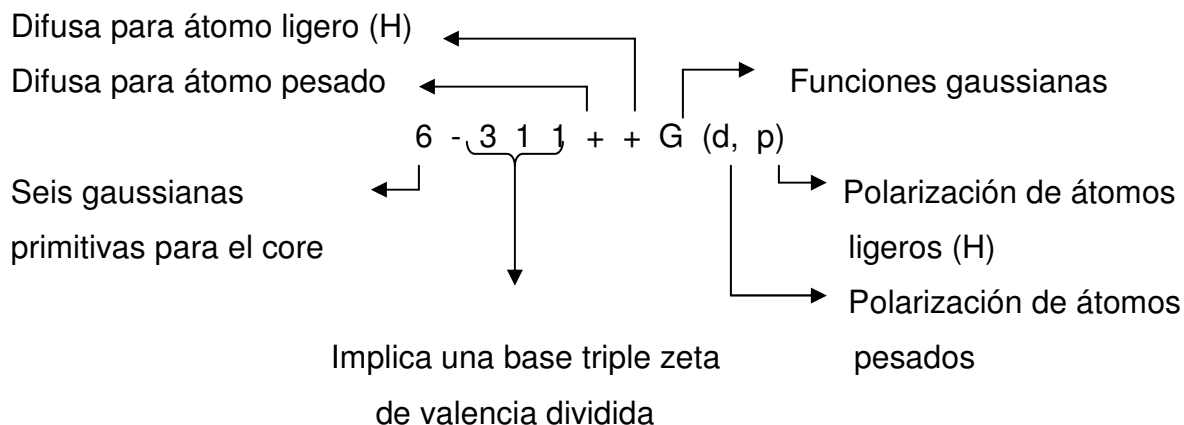
La división de valencia permite cambiar el tamaño de los orbitales pero no su forma. Las bases con polarización evitan esta limitación al adicionar orbitales con mayor momento angular respecto al requerido para la descripción del estado basal de cada átomo.

Para funciones de onda que no consideran la correlación electrónica, la contribución más importante en cuanto a la polarización se debe al primer componente: orbitales *p* para los hidrógenos y funciones *d* para los átomos pesados²².

Bases con funciones difusas

La incorporación de funciones difusas permite a los orbitales ocupar un espacio mayor. Son importantes porque al describir mejor la parte final de la función de onda también describen mejor a los electrones que se encuentran distantes del núcleo.

Al incorporar funciones polarizadas y difusas al conjunto base anterior 6-31G, la descripción es la siguiente²¹;



Visualizadores

En química computacional no existe un método que sea ideal para todas las aplicaciones y problemas existentes. El mejor método para aproximarse a la resolución de un problema particular implica a menudo que debe de hacerse uso de una combinación de diferentes métodos, tomando la ventaja que implica el uso de cada uno de ellos. Las propiedades obtenidas a partir de cada uno de esos métodos, desde aquellos que engloban mecánica molecular y semiempírica hasta métodos *ab initio* y del funcional de la densidad pueden ilustrarse por medio del uso de interfases graficas o visualizadores. A continuación se mencionan las características de los visualizadores utilizados durante la realización de este trabajo²⁰.

Spartan

Spartan es un programa que funciona bajo diversos entornos incluyendo Windows. El programa Spartan permite construir moléculas y ejecutar sobre ellas cálculos para obtener una serie de propiedades, como energías, geometrías de equilibrio,

frecuencias de vibración, orbitales moleculares, mapas de potencial electrostático, entre otras, y lo más importante, es que se pueden visualizar de forma fácil muchos de estos resultados. Un aspecto importante es que permite tener en pantalla varias moléculas a la vez y trabajar simultáneamente con todas ellas.

Gauss View

Es un programa de interfase grafica, que es utilizado con el software Gaussian para realizar la representación de un sistema. Gauss View puede ser usado para construir y editar moléculas o para desplegar y usar resultados provenientes de “jobs” Gaussian. Las características de la interfaz incluyen el modelado molecular tridimensional.

Parámetros electrónicos

Cargas atómicas

Uno de los parámetros electrónicos que sirven para analizar la función de onda electrónica son las cargas atómicas, debido a que este parámetro es un índice teórico de la ionicidad de un enlace y de reactividad. A este análisis también se le suele denominar análisis de población.

La carga atómica se emplea para estimar momentos dipolares, fenómenos de solvatación, puentes de hidrógeno, interacciones de largo alcance, determinar regiones susceptibles de ataques nucleofílicos, etc.

Existen diversos métodos para calcular las cargas atómicas, uno de ellos es el análisis de población de Mulliken el cual presenta como principal desventaja que proporciona cargas atómicas que varían erráticamente conforme se mejora la base. Los mejores resultados se obtienen a partir del análisis de población natural en el cual se incluyen dos esquemas habituales, Singh-Kollman y CHELPG (Cargas a partir de potenciales electrostáticos por el método de la parrilla)²¹.

Orden de enlace

El orden de enlace es un índice que permite determinar los electrones asociados a un enlace y se emplea con frecuencia para correlacionarlo con la fuerza o debilidad de un enlace y, por lo tanto, con su reactividad²⁰.

Momento dipolar

Muchas moléculas eléctricamente neutras, esto es, sin carga neta, poseen una distribución de cargas no homogénea. Esto se debe a que los átomos que las forman tienen diferente electronegatividad, de tal forma que cuando se crea un enlace covalente, los dos electrones del enlace son atraídos con distinta fuerza por los átomos que los comparten. En resumen, el orbital molecular pierde su simetría, y la probabilidad de encontrar los electrones se hace mayor en las proximidades del átomo más electronegativo. Se sigue conservando la neutralidad eléctrica global, pero sobre el átomo más electronegativo hay un predominio de carga negativa mientras que sobre el átomo menos electronegativo hay un predominio de carga positiva: se ha formado un dipolo. La magnitud de ese dipolo viene definida por lo que se conoce como momento dipolar, y es el producto de la carga fraccional presente sobre cada átomo por la distancia que las separa. La unidad de momento dipolar es el Debye; $1 \text{ D} = 3,34 \times 10^{-30} \text{ Culombio/m}^{34-39}$.

La importancia del momento dipolar es que con este se pueden explicar; las fuerzas intermoleculares y la solubilidad de los compuestos en ciertos disolventes en base a su polaridad³⁸.

Orbitales moleculares frontera: HOMO, LUMO

La Teoría de los Orbitales Frontera (TOF), se basa en que a partir del conocimiento de cuáles son los orbitales moleculares cruciales para la acción intermolecular, se puede resolver en gran medida el problema de la interpretación de la reactividad.

Todas las especies químicas, átomos, iones y moléculas tienen orbitales periféricos (de ahí lo de orbitales frontera) que pueden considerarse como determinantes de sus propiedades químicas³⁸.

En una especie química se denomina:

HOMO al orbital molecular más alto ocupado (Highest Occupied Molecular Orbital)

LUMO al orbital molecular más bajo desocupado (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)

Los orbitales moleculares frontera son los que interactúan con los orbitales de otra especie durante el curso de una reacción. El tipo de interacción y sus consecuencias dependen principalmente de la naturaleza de dichos orbitales³⁴.

Cabe aclarar que cuando se habla de la naturaleza de los orbitales frontera se refiere principalmente a la energía, la forma, la simetría y la condición enlazante de los mismos y cuando se habla de las consecuencias de la interacción, se refiere al tipo de reacción, mecanismo que sigue, barreras de activación y productos finales³⁸.

Descriptores de la densidad y reactividad

- a) Potencial de ionización: Se define como la energía requerida para arrancar un electrón de una molécula.

- b) Afinidad electrónica: Es la energía liberada cuando se adiciona un electrón a una molécula neutra.

- c) Dureza: La dureza es una propiedad global que caracteriza al sistema como un todo y que señala la resistencia a la redistribución de los electrones de un sistema, es decir, la resistencia a un cambio o deformación.

- d) Potencial químico: El potencial químico es un parámetro global, en el que se caracteriza a todo el sistema y describe la espontaneidad y dirección de una reacción²⁰.

Modelos gráficos

Entre las propiedades que tienen valor como modelos gráficos están la de los orbitales moleculares, la densidad electrónica, la densidad de spin (para radicales y otras moléculas con electrones desapareados) y el potencial electrostático. Todos estos son expresados como funciones de tres dimensiones de las coordenadas. Una forma de representarlos sobre una impresión bidimensional es definir una superficie de valor constante, o también llamada isosuperficie.

Aquí las superficies son usadas para diseñar el tamaño y forma molecular, y los colores representan el valor de algunas propiedades en varias localizaciones sobre la superficie²².

Superficie de potencial electrostático

Es la isosuperficie de potencial más importante y comúnmente empleado. Este proporciona la localización del potencial electrostático sobre una superficie particular, la más común, es la superficie de densidad electrónica correspondiente al tamaño molecular.

El potencial electrostático generado por la molécula, da para cada punto en el espacio la energía de interacción entre la molécula y una carga puntual positiva que se situara en ese punto. Es probablemente una de las funciones más útiles para predecir la reactividad de una molécula. Permite visualizar las regiones del espacio hacia las que se sentirán atraídas partículas con carga positiva (regiones de potencial electrostático negativas) o negativas (regiones de potencial electrostático positivo), además de distinguir en las moléculas los sitios en los cuales la carga esta localizada o deslocalizada y para caracterizar los estados de transición en reacciones químicas²².

Superficies de HOMO, LUMO

La isosuperficie HOMO indica las regiones que se encuentran más abundantes de electrones, es decir, la región donde ocurría preferentemente el ataque electrófilo y la isosuperficie LUMO muestra que regiones de una molécula están más deficientes de electrones, y por lo tanto más propensas a un ataque nucleofílico²¹.

GLOSARIO

Ab initio: Término general usado para describir métodos que buscan soluciones aproximadas a la ecuación de Schrödinger, pero que no comprende parámetros Semiempíricos.

Arteriosclerosis: Dureza y engrosamiento anormales de las paredes arteriales.

Aterosclerosis: Forma de arteriosclerosis, caracterizada anatómicamente por el depósito de materia lipídica.

Carcinoma: Cáncer o tumor maligno, constituido por células epiteliales polimorfas con tendencia a la infiltración de los tejidos próximos y a la metástasis.

Coágulo: Masa blanda semisólida, formada por la coagulación de un líquido, como la sangre, linfa, leche, etc, pero especialmente en la primera.

Converger: Aproximarse a un valor fijo.

Diedro: Es un conjunto de dos semiplanos en el espacio que se cortan originando una recta. Una característica del diedro, aparte de sus coordenadas, es su ángulo que es único.

Estroma: Armazón de un órgano, glándula u otra estructura, generalmente de tejido conjuntivo, que sirve para sostener entre sus malla los elementos celulares.

Fibrinólisis: Disolución de la fibrina por la acción de enzimas

Funcional híbrido: Mezcla de los funcionales de intercambio y correlación corregidos por el gradiente con otro tipo de expresiones. Por ejemplo B3LYP.

Hamiltoniano: Es una de los operadores más importantes de la química cuántica, el cual esta relacionado con la energía total de un sistema.

Hartree (unidad de energía): Es igual a una unidad atómica (ua) y en Sistema Internacional es igual a 4.360×10^{-18} J.

Hemostasia: Detención espontánea o artificial, de una hemorragia.

HOMO: Por sus siglas en ingles, Highest Occupied Molecular Orbital. Indica donde se encuentra el par de electrones más fácilmente ionizable de la molécula, es decir, la región donde ocurrirá preferentemente el ataque electrofílico.

LUMO: Por sus siglas en ingles, Lowest Unoccupied Molecular Orbital. Indica el lugar donde más fácilmente la molécula podría aceptar un par de electrones, es decir, la región donde ocurrirá preferentemente el ataque nucleofílico.

Mecánica clásica: Analiza las fuerzas que actúan sobre un objeto. Reduce su estudio al dominio de la experiencia diaria.

Mecánica cuántica: Esta basada en la solución aproximada de la ecuación de Schrödinger, la cual describe a las moléculas en términos de interacciones entre el núcleo y los electrones.

Multiplicidad: Es una medida del número de electrones desapareados en una molécula

Parametrización: Predicciones que dependen de las funciones que describen la energía, en las cuales, primero se determinan los valores ideales y la penalización energética por la desviación respecto de estos valores, mediante el uso de la información experimental o cálculos *ab initio*.

Progestacional: Se aplica a la fase del ciclo menstrual inmediatamente anterior a la menstruación, en la que el cuerpo lúteo se encuentra en actividad y el endometrio en periodo de secreción.

Progestágeno: Término para las sustancias que poseen actividad progestacional.

Próstata: Órgano glandular que rodea el cuello de la vejiga y una porción de la uretra, provista de un conducto que se abre en la porción prostática de la uretra y vierte el líquido secretado, que se mezcla con el espermatozoide en el momento de la eyaculación.

RMS (Root Mean Square): Es una medida usada frecuentemente en las diferencias entre valores predichos por un modelo o un estimador y los valores reales.

Trombo: Coágulo sanguíneo en el interior de un vaso que permanece en el punto de su formación.

Tromboembolia: Oclusión completa de un vaso por un trombo.

Trombogénesis: Producción de coágulos o trombos.

Vasoconstricción: Disminución del calibre de los vasos por influencia nerviosa u otra.