



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**“Estudio teórico de las interacciones intermoleculares
entre fenofibrato-simvastatina”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO

PRESENTA:

ALEJANDRO VELASCO HERNÁNDEZ

ASESORES:

**DRA. MARÍA INÉS NICOLÁS VÁZQUEZ
DR. JUAN MANUEL ACEVES HERNÁNDEZ**

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
 UNIDAD DE ADMINISTRACION ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA
 ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
 DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLAN
 PRESENTE



ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
 Jefa del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán.

Con base en el Art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:

~~Estudio teórico de las interacciones intermoleculares~~
~~entre simvastatina-fenofibrato.~~

Que presenta el pasante Alejandro Velasco Hernández

Con número de cuenta: 302275562 para obtener el título de:

Químico

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
 "POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
 Cuautitlan Izcalli, Mex. a 25 de Julio de 2011

PRESIDENTE	<u>Dr. Rodolfo Gómez Balderas</u>	
VOCAL	<u>Dra. María Inés Nicolás Vázquez</u>	
SECRETARIO	<u>MC. Eva Hernández Godínez</u>	
1er SUPLENTE	<u>MC. María Olivia Noguez Cordova</u>	
2º SUPLENTE	<u>Dra. Esther Agacino Valdés</u>	

Dedicatorias y Agradecimientos

Gracias a Dios.....

Con la mayor gratitud a mis padres Facunda y Pablo por los esfuerzos realizados y sabiendo que no existirá forma alguna de agradecer una vida de sacrificios, esfuerzos y amor quiero que sientan que el objetivo alcanzado también es de ustedes y que la fuerza que me ayudo a conseguirlos fue un gran apoyo siendo para mí la mejor herencia.

A mis hermanos Pablo, Marcela, Pedro, Ruben y Eduardo por su apoyo durante toda mi camino de estudiante, por sus enseñanzas hacia a mí, gracias.

También a mis sobrinos Jhon, Pola, Timo, Mau, Gaby, Bibi y Daniel quienes asimismo han participado a lo largo de mi vida como estudiante.

Asimismo a Javier quien me ayudo y me alentó a terminar esta etapa de mi vida.

A la profesora Ines gracias por su apoyo y paciencia durante la realización de este trabajo, ya que con su apoyo este trabajo es una realidad para mí.

Igualmente quiero agradecer a los profesores Rodolfo, Olivia, Eva y Esther por las aportaciones hechas a esta labor.

Por cierto también a mis amigos Anita, Krystal, Nelly, Paty, Karla, Armando, Eduardo, Ara, Brenda y quienes hayan participado en algún momento de mi vida profesional.

Gracias

Contenido

GLOSARIO Y/O ABREVIATURAS	5
1.-RESUMEN.....	7
2.- INTRODUCCIÓN.....	8
2.1. QUÍMICA COMPUTACIONAL	10
2.1.1 <i>Mecánica molecular</i>	11
2.1.2 <i>Química Cuántica</i>	12
2.1.3 <i>Métodos Ab initio</i>	13
2.1.4 <i>Métodos Semiempíricos</i>	14
2.1.5 <i>Teoría de Funcionales de la Densidad</i>	15
3.- PROPIEDADES	16
3.1 GEOMETRÍA QUÍMICA	16
3.2 CARGAS	16
3.3 MAPA DE POTENCIAL ELECTROSTÁTICO.....	17
3.4 ORBITALES MOLECULARES HOMO-LUMO	18
4.- PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS	19
4.1 INFRARROJO	19
4.2 ULTRAVIOLETA-VISIBLE.....	20
5.- HIPÓTESIS	21
6.- OBJETIVO	24
6.1 OBJETIVOS PARTICULARES:.....	24
7.- MATERIALES Y MÉTODOS.....	26
7.1 METODOLOGÍA COMPUTACIONAL	26
8.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	30
8.1. FENOFIBRATO	30
8.1.1 <i>Ultravioleta-Visible de la molécula de fenofibrato</i>	34
8.1.2 <i>Infrarrojo de la molécula de fenofibrato</i>	36
8.2.SIMVASTATINA.....	38
8.2.1 <i>Energía</i>	45
8.2.2 <i>Ultravioleta-Visible de la molécula de simvastatina I</i>	45
8.2.3 <i>Ultravioleta-Visible de la molécula de simvastatina II</i>	47
8.2.4 <i>Infrarrojo de la molécula de simvastatina I</i>	49
8.2.5 <i>Infrarrojo de la molécula de simvastatina II</i>	50
8.3.- INTERACCIONES INTERMOLECULARES DEL TIPO PUENTE DE HIDRÓGENO	52
8.3.1 INTERACCIÓN INTERMOLECULAR A) $O_5-H_5-O_2$	54
8.3.2 INTERACCIÓN INTERMOLECULAR B) $O_5-H_5-O_4$	55
8.3.3 INTERACCIÓN INTERMOLECULAR C) $Cl-H_5-O_5$	57
9.-CONCLUSIONES	63
10.-BIBLIOGRAFÍA Y REFERENCIAS.....	65
ANEXO A	68
ANEXO B	69
ANEXO C.....	70

Glosario y/o abreviaturas

DFT	Término para denotar a la Teoría de Funcionales de la Densidad, por sus siglas en inglés Density Functional Theory.
HOMO	Orbital molecular ocupado de más alta energía por sus siglas en inglés Higher Occupied Molecular Orbital.
LUMO	Orbital molecular desocupado de más alta energía por sus siglas en inglés Lowest Unoccupied Molecular Orbital.
LDL	Colesterol de baja densidad por sus siglas en inglés Low Density Lipoprotein
HF	Expresión para indicar al método Hartree Fock.
MM	Término para denotar a la Mecánica Molecular.
ZDO	Palabra para representar al método semiempírico por sus siglas en inglés Zero Differential Overlap.
CNDO	Término para denotar al método semiempírico por sus siglas en inglés Complete Neglect Differential Overlap.
MINDO	Vocablo para indicar al método semiempírico por sus siglas en inglés Modified Intermediate Neglect Differential Overlap.
AM1	Representación del Modelo Austin 1.
ZINDO	Palabra compuesta por 2 vocablos INDO (The Intermediate Neglect of Differential Overlap) Zerner's.
NBO	Término para denotar a los Orbitales Naturales de enlace por sus siglas en inglés Natural Bond Order Analysis.
NPA	Término para denotar al Análisis de Población Natural por sus siglas en inglés Natural Population Analysis.
MEP	Mapa de Potencial Electroestático por sus siglas en inglés Map Electrostatic Potential.
CLOA-MO	Combinación lineal de orbitales atómicos por sus siglas en inglés Linear Combination of Atomic Orbital-Molecular Orbital.
Lactona	Compuesto orgánico del tipo éster cíclico.
UV-V	Técnica espectroscópica de Ultravioleta Visible.

IR	Técnica espectroscópica de Infrarrojo.
Confórmero	Estructuras alternadas que se obtienen por rotación alrededor de un enlace carbono-carbono sp^3 .
BCP	Punto Crítico de enlace por sus siglas en ingles Bond Critical Point.
AIM	Programa utilizado para el análisis de enlaces entre átomos y moléculas por sus siglas en ingles Atoms in Molecules
B3LYP	Funcional híbrido de energía de intercambio de Becke, con tres parámetros semiempíricos, ajustados a datos experimentales y energía de correlación de Lee, Yang y Parr.
E_{rel}	Energía relativa de las moléculas al compararse la energía con el mismo conjunto de sistemas químicos.

1.-Resumen

Este trabajo consistió en determinar las posibles interacciones intermoleculares del tipo puente de hidrógeno, que pudieran existir entre las moléculas de simvastatina y fenofibrato. Mediante un estudio teórico, con el nivel de Teoría de Funcionales de la Densidad, particularmente usando el funcional híbrido B3LYP y el conjunto base 6-31++G (d,p). Acorde a los resultados obtenidos se tiene que la molécula de simvastatina presenta dos confòrmeros, uno de cadena abierta y el otro de cadena cerrada; este último formando un puente de hidrógeno intramolecular. Con respecto a la molécula de fenofibrato también se obtiene un confòrmero estable. A cada molécula se le analizó propiedades como cargas, orbitales moleculares (HOMO-LUMO) mapa de potencial electrostático; también se analizaron sus respectivos espectros de infrarrojo y ultravioleta-visible. Con la información anterior de cada sistema químico, se determinaron los sitios activos (electrofilicos y nucleofilicos). Para la molécula de fenofibrato se obtuvieron 3 sitios nucleofilicos, estos son los átomos de oxígeno O₂ y O₄, así como el átomo de cloro. Para la molécula de simvastatina el sitio electrofilico fue el átomo de hidrógeno H₅; con esta información se propusieron las siguientes interacciones intermoleculares puentes de hidrogeno O₅—H₅---O₂, O₅—H₅---O₄ y O₅—H₅---Cl. La energía determinada para las 3 interacciones indicó que la de mayor estabilidad es cuando se tiene la interacción intermolecular O₅—H₅---O₂, seguida de O₅—H₅---O₄ y por último O₅—H₅---Cl, siendo esta última la menos favorecida energéticamente. De acuerdo a los resultados de la energía de interacción del puente de hidrógeno intermolecular, se tiene que las tres interacciones son puentes de hidrógeno débiles según la clasificación de Desiraju y Steiner [7], sin embargo con los datos obtenidos por AIM, específicamente el punto crítico de enlace (BCP) permite establecer que las tres interacciones Rozas, I. Alkorta, J. Elguero [35].

2.- Introducción

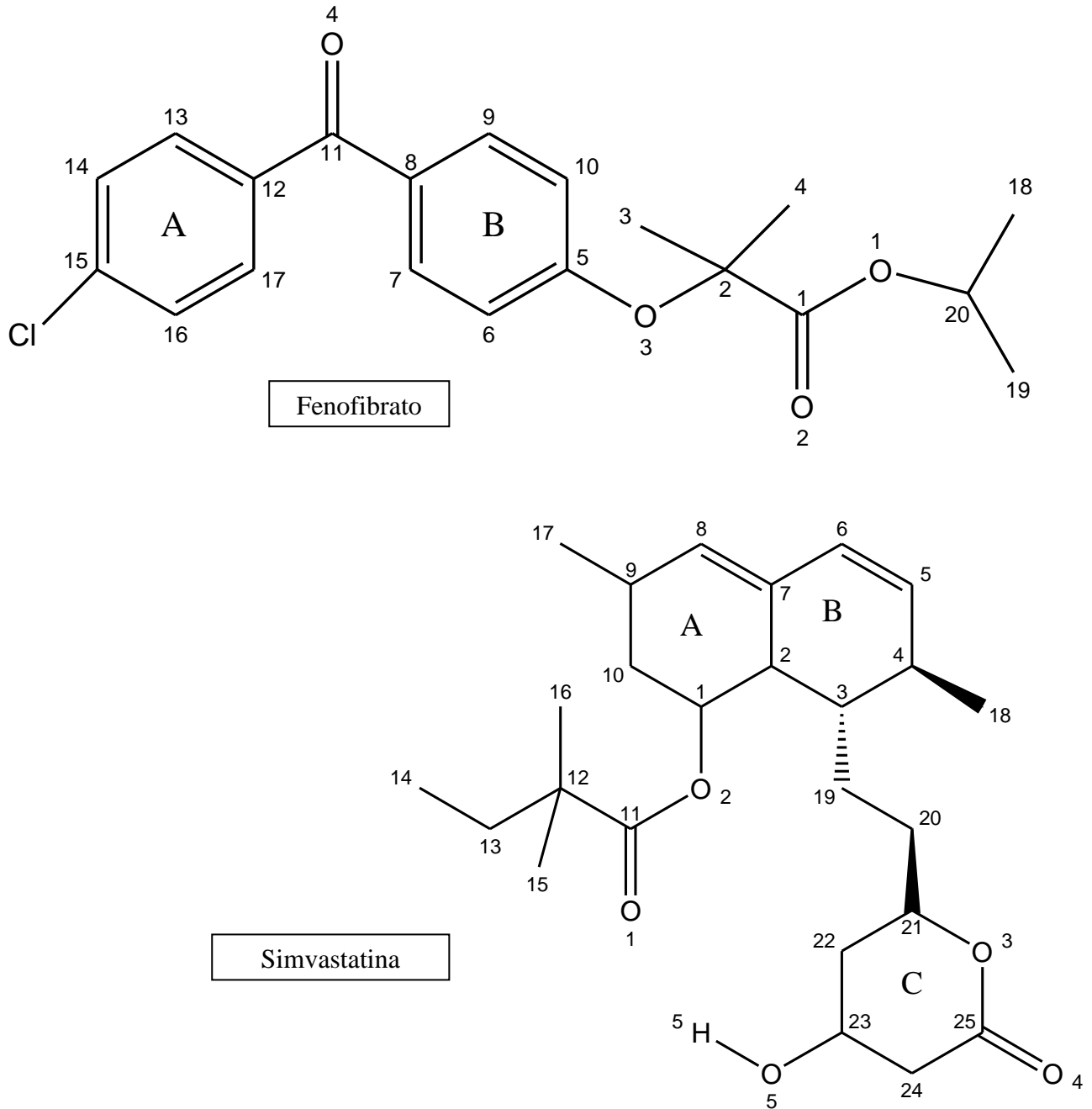


Figura 1. Numeración de las moléculas de fenofibrato y simvastatina.

El fenofibrato, Figura 1, es una sustancia derivada del ácido fíbrico, que al metabolizarse en el organismo origina el ácido fenofíbrico metabolito activo, este inhibe la síntesis hepática de ácidos grasos del *novo* y la síntesis hepática de lipoproteína de baja densidad. También reduce significativamente la concentración de triglicéridos en el plasma sanguíneo. Además, inhibe la síntesis del colesterol antes de procesar el mevalonato, causando indirectamente la reducción

significativa de la actividad de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzimaA (HMG-CoA) reductasa. Así mismo inhibe la actividad A-colesterol acil transferasa-coenzima A, lo que reduce la acumulación de colesterol éster dentro de las células¹.

Por otro lado, la simvastatina es un miembro de la familia de las estatinas como lovastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina en el tratamiento de la hipercolesterolemia; Figura 1. Estos fármacos son inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzimaA (HMG-CoA) reductasa, enzima importante en la ruta de la biosíntesis del colesterol, la simvastatina es el compuesto más utilizado y eficaz en la reducción del colesterol plasmático total y el colesterol de baja densidad; así mismo es importante en la reducción de los niveles de triglicéridos pero en menor proporción. Su importancia es grande, dada la trascendencia del colesterol como factor de riesgo cardiovascular. Es una lactona, y es su metabolito β -hidroxilado (β -hidroxiácido de simvastatina o simvastatina ácida) el que presenta actividad farmacológica².

Se ha demostrado que cuando la simvastatina junto con el fenofibrato son administrados en una sola presentación son efectivos disminuyendo los niveles de lípidos en la sangre³, teniendo una efectividad publicada del 43 % sobre los niveles de triglicéridos.

Desde el punto de vista teórico, para la estructura de fenofibrato se tienen reportados 2 artículos haciendo referencia a determinaciones teóricas, uno de los cuales con un nivel teoría TFD con los conjuntos base 6-31G(d), 6-311G(d,p) y 6-311++G(d,p)⁴, el otro estudio a nivel experimental, teórico en el marco de TFD y el conjunto base 6-31G(d)⁵.

Para la molécula de simvastatina se localizan artículos con estudios experimentales tales como un estudio espectroscópico (UV, IR, Rayos X), sin embargo a nivel teórico no se encontró alguna publicación haciendo alusión a esta molécula.

Considerando que en este trabajo se determinarán, interacciones intermoleculares⁶ del tipo puente de hidrógeno mencionaremos que son importantes para determinar el estado de la materia que adopta una sustancia a una temperatura y una presión determinadas. En un sólido la energía cinética media de las moléculas es pequeña comparada con la fuerza de las interacciones intermoleculares, por lo que cada molécula sólo puede moverse distancias cortas en torno a una posición fija. En un líquido la energía cinética media de las moléculas es comparable a las fuerzas intermoleculares entre ellas,

por lo que las moléculas pueden moverse aunque no libremente. En un gas, la energía cinética media de las moléculas es mucho mayor que las fuerzas intermoleculares entre ellas y las moléculas se mueven libremente, chocando con menos frecuencia que en un líquido y con una distancia mucho mayor entre ellas; de hecho la mayor parte del volumen ocupado por un gas es espacio vacío.

Las fuerzas intermoleculares son más débiles que los enlaces químicos, la fuerza para romper un enlace químico como el iónico necesitan de cientos o miles de kJ/mol. Sin embargo para las fuerzas intermoleculares se necesitan menos de 50 kJ/mol. Las fuerzas intermoleculares son mucho más débiles que las intramoleculares, ejemplo de estas tenemos fuerzas de Van der Waals (fuerzas de London, atracciones dipolo-dipolo) y puentes de hidrógeno.

El puente de hidrógeno⁷ es una interacción atractiva, no covalente entre un átomo donador X-H y un átomo aceptor Y en la misma o diferente molécula:



De acuerdo a la definición convencional, H es el átomo que se enlaza a un átomo electronegativo tal como N, O y F. Y es un átomo con una región electronegativa o una región con exceso de electrones.

2.1.- Química computacional

La química computacional⁸ es una excitante disciplina emergente, la cual trata con el modelado y la simulación en la computadora de sistemas tales como biomoléculas, polímeros, fármacos, moléculas orgánicas e inorgánicas, etc. La química computacional ha avanzado vertiginosamente hasta el día de hoy, convirtiéndose en una disciplina común, beneficiada por las mejoras en hardware y software de las últimas décadas. Con el alto poder de cómputo y con algoritmos numéricos rápidos y eficientes, esta área utiliza efectivamente para solucionar problemas químicos y biológicos.

Así mismo hace frente a grandes desafíos, como eliminar tiempo y costo en experimentaciones. Los problemas que comúnmente son determinados computacionalmente se enlistan a continuación:

Geometría molecular: de las moléculas - longitudes, ángulos de enlace y ángulos diedros.

Energía Molecular: Indica qué isómero se favorece en el equilibrio (energías del estado basal y estados de transición).

Reactividad química: Determinación de densidad electrónica (los sitios nucleofílicos y los sitios electrofílicos) que permite predecir cuando un reactivo reaccionara con otra molécula.

Espectroscopía: Infrarrojo, Ultravioleta-Visible y Resonancia Magnética Nuclear.

Energías de interacción del sustrato con el sitio activo de la enzima, entre otros.

2.1.1 Mecánica molecular

Los métodos de campos de fuerza o Mecánica Molecular (MM), considera a la molécula como una colección de partículas, en donde la unión de ellas se simula mediante la aproximación de resortes Figura 2, tratando a estos como enlaces químicos; así mismo la mecánica molecular ignora totalmente los electrones⁸.

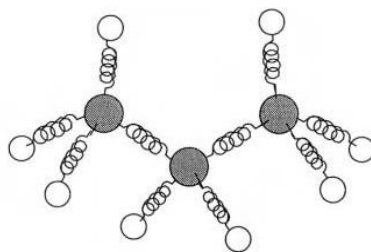


Figura 2. Descripción de una molécula con Mecánica Molecular

El principio de la mecánica molecular es expresar la energía de una molécula en función de su resistencia de estiramiento o doblamiento del enlace, Figura 3, y utilizar esta energía para encontrar las longitudes, ángulos de enlace y ángulos diedros que correspondan a la geometría de mínima energía o más exacta, a los varios valores mínimos de energía potencial. En otras palabras la mecánica molecular utiliza a la mecánica clásica para encontrar la geometría de mínima energía de una molécula, la forma de la expresión matemática para la energía y los parámetros en ella, constituyen un campo de fuerza.

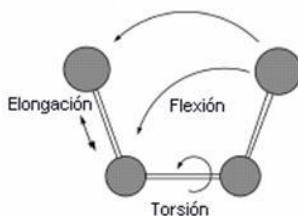


Figura 3. Interacciones no enlazantes

Las principales aplicaciones de MM son:

- 1.- Cálculo de geometrías, energías de moléculas pequeñas y medianas, muy a menudo con el fin de partir con una geometría razonable para otro tipo de cálculos.
- 2.- Determinar geometrías y energías de polímeros (principalmente proteínas y ácidos nucleídos).
- 3.- Analizar las geometrías y energías de estados de transición (poco frecuente).

Las ventajas de la MM es que es rápida; sin embargo la velocidad de MM no siempre es a costa de la precisión. La MM es poco exigente en requisitos de hardware, las características de velocidad y de exactitud y equipo modesto han dado un lugar a MM en muchos programas de modelado. Las desventajas de MM se derivan del hecho de que no considera a los electrones; MM no puede proporcionar información de las formas orbitales moleculares, ni acerca de fenómenos relacionados, como espectros electrónicos, debido a la naturaleza empírica de MM.

2.1.2 Química Cuántica

A finales del siglo XVII Isaac Newton, descubrió la mecánica clásica y las leyes del movimiento de los objetos macroscópicos. A principios del siglo XX, los físicos encontraron que la mecánica clásica no describe correctamente el comportamiento de partículas tan pequeñas como los electrones, los núcleos de los átomos y las moléculas, el comportamiento de estas partículas está regido por un conjunto de leyes denominado mecánica cuántica.

La aplicación de la mecánica cuántica a los problemas de la química constituye la química cuántica, la influencia de la química cuántica se manifiesta en todas las ramas de la química. Las moléculas están formadas de electrones y núcleos. La mayor parte de las aplicaciones de la mecánica cuántica separa el movimiento de los núcleos al de los electrones (aproximación de Born-Oppenheimer). Así la ecuación de Schrödinger¹⁰ considerando a la función de onda y la energía de una molécula es:

$$H\Psi = E\Psi$$

Donde H es el Hamiltoniano molecular, Ψ la función de onda y E es la energía. Esta ecuación escrita en su manera más simple, también se puede expresar como:

$$\left\{ -\frac{h^2}{2\pi^2 m} \nabla^2 + U \right\} \Psi(\mathbf{r}, t) = \frac{ih}{2\pi} \frac{\partial \Psi(\mathbf{r}, t)}{\partial t}$$

Donde m es la masa de la partícula, h constante de Planck, U es la energía potencial de la partícula en movimiento. El producto $\Psi \cdot \Psi = |\Psi|^2$ se interpreta como la probabilidad de encontrar a la partícula en el espacio, en donde esta ecuación es utilizada para resolver sistemas similares al hidrógeno, por lo tanto para ser utilizada para sistemas de más de un electrón y protones se tendrán que realizar una serie de aproximaciones.

La aproximación de Born-Oppenheimer es la primera de varias aproximaciones usadas para simplificar la solución de la ecuación de Schrödinger. En la aproximación de Born-Oppenheimer la energía cinética de los núcleos se considera cero y la energía repulsiva núcleo-núcleo es constante.

2.1.3 Métodos *Ab initio*

El término *ab initio* que en latín significa “desde el principio” o “desde cero”, se da a cálculos que se derivan directamente de los principios teóricos, sin la inclusión de los datos experimentales. Se trata de un cálculo mecánico cuántico aproximado utilizando constantes fundamentales como la masa y la carga de las partículas. Se resuelve la ecuación de Schrodinger matemáticamente lo mas estrictamente posible⁹.

2.1.3.1 Hartree-Fock

Este método consiste en un sistema de N-electrones que aproxima la combinación estadística del producto de N funciones de onda de un electrón individual, obedeciendo el principio de exclusión de Pauli y la indistinguibilidad de los electrones. Esta combinación estadística mantiene la propiedad antisimétrica de la función de onda del sistema y es descrita resumidamente por el determinante de Slater¹⁰. Los términos del determinante están referidos a los orbitales moleculares, expresados como una combinación lineal de funciones auxiliares pseudoatómicas llamadas funciones de base. Las energías se calculan en unidades Hartrees (1 Hartree =27.2126 eV), debido a la aproximación de las fuerzas repulsivas, las energías de los cálculos HF son siempre mayores que la energía exacta y tienden a un valor limite llamado Hartree-Fock⁹.

Una de las ventajas de este método es que separa la función de onda de N-electrones de una molécula en N ecuaciones más sencillas de un solo electrón en la ecuación de Schrodinger. Cada ecuación con un solo electrón se resuelve para obtener una función de onda de un solo electrón,

llamado orbital y una energía llamada energía de orbital, el orbital describe el comportamiento de un electrón en el campo de fuerza de todos los electrones.

Fácilmente, se puede decir que a medida que se incrementa el tamaño de un sistema el tiempo de cálculo se incrementara. Por esta razón desde hace muchos años atrás se hicieron aproximaciones a la ecuación de Hartree-Fock para reducir su complejidad surgiendo así los métodos semiempíricos.

2.1.4 Métodos Semiempíricos

Los cálculos semiempíricos tienen una estructura general como HF en el que tienen un hamiltoniano y una función de onda, dentro de este marco, cierta información es aproximada o totalmente omitida, por lo general, los electrones internos (core) se incluyen aunque no de forma explícita y solo un conjunto base mínima necesarias para representar a los electrones, hay aproximaciones que solo consideran a los electrones π , además algunas de las integrales de 2 electrones son omitidas. Con el fin de corregir los errores introducidos por omitir parte del cálculo, el método es parametrizado. Los parámetros para estimar los valores omitidos son obtenidos mediante el ajuste de los resultados experimentales o bien de cálculos *ab initio*, a menudo estos parámetros reemplazan algunas de las integrales que se excluyen⁹.

El pionero de los métodos semiempíricos es el método de Hückel, en el cual todas las integrales de solapamiento son despreciadas y las restantes integrales se expresan en función de dos parámetros α y β . El método de Hückel es un método en el cual es posible separar el Hamiltoniano en Hamiltonianos monoeléctronicos, ya que los términos de repulsión interelectrónica son despreciados. Las consecuencias de esa aproximación son:

- 1) El método de Hückel no requiera un tratamiento autoconsistente, es decir basta con resolver el problema de autovalores una sola vez.
- 2) La energía total es la suma de las energías orbitales. Este hecho permite que el cálculo de estados excitados utilizando el método de Hückel sea trivial, a diferencia de los métodos semiempíricos más sofisticados.

La aproximación en la que se basan los métodos semiempíricos más elaborados se conoce como ZDO. Esta aproximación es menos severa que la realizada en el método de Hückel, y se basa en suponer el producto de dos orbitales atómicos es igual a 0 en todo el espacio, si los orbitales

pertenecen a átomos diferentes. El hecho que el producto de las funciones se toma igual a 0 es el origen de la denominación diferencial, que distingue esta aproximación de aquella en la cual la integral de sobreposición es 0 (aproximación utilizada en el método de Hückel), ya que el diferencial de una integral es la función. En la aproximación ZDO se eliminan una gran cantidad de integrales y las restantes se estiman a partir de diversas formas, siempre a partir de datos experimentales.

Entre los métodos que utilizan la aproximación ZDO se incluyen el método CNDO, y la familia MINDO. En los métodos MINDO el número de integrales despreciadas es menor y las restantes integrales son estimadas, de manera tal de predecir razonablemente las entalpías de formación de un grupo.

Recientemente se han desarrollado parametrizaciones más exactas, como la conocida con la sigla AM1. Este tipo de metodologías produce resultados muy buenos en sistemas orgánicos, para la predicción de energías de formación, distribución de cargas, geometrías, etc. Existen también parametrizaciones realizadas para compuestos conteniendo metales de transición, como la conocida con la sigla ZINDO.

En los métodos semiempíricos se utiliza siempre una base mínima, ya que al haber introducido información empírica es necesario utilizar siempre la misma base para obtener resultados consistentes, y el empleo de bases pequeñas reduce el tiempo de cálculo.

La ventaja de los cálculos semiempíricos es que son mucho más rápidos que los cálculos *ab initio*, la desventaja de estos cálculos es que los resultados pueden ser erráticos y un número menores propiedades se pueden predecir de forma fiable.

2.1.5 Teoría de Funcionales de la Densidad

La teoría funcional de la densidad (TFD) ha llegado a ser popular estos últimos años. En la actualidad, el uso de esta teoría ha sido mayor en comparación de otros métodos⁹.

La base de la Teoría de Funcionales de la Densidad, es la prueba por Hohenber y Kohn (HK) quienes: demostraron que la energía (E) y otras propiedades de cualquier sistema químico están univocamente definidos por la densidad electrónica¹¹. Existe una correspondencia unívoca entre la densidad de electrones del sistema y la energía. La idea básica en el formalismo de Kohn y Sham¹²

es dividir el funcional de energía cinética en dos partes, uno de las cuales puede ser calculada exactamente y un pequeño término de corrección.

3.- Propiedades

3.1 Geometría Química

El cálculo de la geometría de una molécula es una función básica de un programa de química computacional, se debe tener comprensión de diferentes algoritmos que existen dentro de los diferentes software de química computacional, con los diferentes programas se pueden calcular energías y gradientes de energía para encontrar la energía mas baja o la geometría de mínima energía.

Una forma de definir la geometría de una molécula es usando una lista de propiedades como: distancias en enlace, ángulos de enlace, y ángulos diedros o de torsión, que posteriormente son nombrados como Z-matriz. La Z-matriz es una manera conveniente de especificar la geometría de una molécula. Esto es porque corresponde al camino de la mayoría de los químicos que piensan en la aproximación de la estructura molecular; en términos de enlaces y ángulos. Otra manera de definir las coordenadas geometría de una molécula es utilizando las coordenadas cartesianas para cada átomo como se muestra en la, Figura 4. Los programas de interfase gráfico generan a menudo coordenadas cartesianas. Una manera de definir el archivo de entrada es con una sola secuencia de texto que define los átomos y la conectividad.

O	0.00000000	0.00100000	-0.00300000
H	0.00000000	-0.00700000	0.96500000
H	0.00000000	0.93100000	1.20800000

Figura 4. Coordenadas cartesianas para la molécula de agua.

3.2 Cargas

Un concepto muy antiguo en química es el asociado a la polaridad molecular y cargas de átomos individuales¹³. El concepto de carga atómica no está bien definido; a menudo se ve que la carga atómica no es una variable observable en mecánica cuántica, ya que no hay operadores mecánicos cuanticos (El operador de carga de la molécula es simplemente el negativo del operador de número, ya que la carga del electrón es -1), para calcular la carga atómica y los procedimientos utilizados se sujetan a la realización de experimentaciones, sin embargo no hay un procedimiento universal para

el cálculo de la carga atómica, esta falta de procedimiento es porque las cargas atómicas se utilizan en diferentes maneras, en los contextos cualitativos o cuantitativos en química, así que no hay razón para esperar que un solo procedimiento de determinación de cargas sean óptimas para todos los efectos o usos.

En este trabajo se manejan 2 tipos de esquemas para la realización de las cargas el esquema de Mulliken y el de NPA, que se mencionan a continuación brevemente.

El esquema propuesto por Mulliken¹⁴ (1955), este método implica una división directa de la función de onda en contribuciones atómicas, siendo este un método arbitrario, en otras palabras los electrones son divididos entre los átomos, según el grado a el cual diversas funciones de bases de orbitales atómicos contribuyen a la función de onda total.

Los orbitales naturales de enlace¹⁵ (natural bond order analysis, NBO) es el nombre de una serie de técnicas de análisis, una de ellas el análisis de población natural (Natural population analysis, NPA) para la obtención de ocupancias de cuantos electrones se asignan a cada átomo, se obtienen al diagonalizar los sub-bloques de dos centros de la matriz de densidad. Estos orbitales son los orbitales diatómicos con máxima ocupación.

3.3 Mapa de Potencial Electrostático

El Mapa de Potencial Electrostatico (MEP por sus siglas en inglés Map Electrostatic Potential)¹³ es particularmente útil cuando se visualizan las superficies, ya que proporciona información acerca de la polaridad de la molécula, la visualización se obtiene seleccionando una región en la cual con una convección de colores es elegida para la visualización del MEP, por ejemplo utilizando la escala de colores del arco iris, para colorear todos los mapas. El color rojo, se utiliza para colorear las regiones del potencial electrostático más negativas, y el color azul se emplea para colorear las regiones del potencial electrostático más positivas. Los colores intermedios representan los valores intermedios del potencial electrostático, de modo que el potencial aumente en el siguiente orden:

Rojo < Anaranjado < Amarillo < Verde < Azul.



La distribución de carga en una molécula puede proporcionar sus características físicas y químicas. Las reacciones químicas también se asocian a los sitios con carga, ya que en estos sitios altamente

cargados es donde se asocia la reactividad de las moléculas. El tipo de carga es también importante, ya que de esto depende si se lleva a cabo un ataque con un nucleófilo o con un electrófilo.

El mapeo topográfico del potencial electrostático de una molécula es una forma rápida de analizar la reactividad de una molécula en términos del sitio más nucleofílico. Lo más importante del mapa de potencial electrostático molecular no es la forma, ni el color de la superficie potencial electrostático ni la superficie de densidad electrónica si no la información química útil que proporcionan¹⁶.

3.4 Orbitales moleculares HOMO-LUMO

Otra manera de calcular la distribución electrónica es a partir de la electronegatividad de los átomos en una molécula¹⁷, que de acuerdo a Mulliken puede expresarse como $-\frac{\epsilon_{HOMO} + \epsilon_{LUMO}}{2}$ ¹⁸, siendo ϵ_{HOMO} la energía del HOMO (del inglés Highest Occupied Molecular Orbital) y ϵ_{LUMO} la energía del LUMO (del inglés Lowest Unoccupied Molecular Orbital), estos términos provienen de la teoría de los orbitales moleculares¹⁹, en donde una de sus aproximaciones para la contribución de la función de onda es la CLOA-OM (del inglés Linear Combination of Atomic Orbitals–Molecular Orbitals), la cual es una función apropiada para revelar el origen de los enlaces químicos²⁰.

La teoría de los orbitales moleculares, la cual propone que la reactividad química se encuentra en los Orbitales Moleculares Frontera, HOMO y LUMO. La aplicación de esta teoría está basada en el análisis de cargas atómicas, energías monoeléctricas y coeficientes de la CLOA-OM²¹, algunos autores mencionan que estos orbitales juegan un papel importante en la selectividad química²² asociando los cuadros de la CLOA-OM como la probabilidad de encontrar ya sea un sitio nucleofílico (donador de electrones) o electrofílico (aceptor de electrones).

Los valores de la energía de los orbitales frontera (ya sea la suma o la diferencia) han sido utilizados como medida de reactividad química, por ejemplo la electronegatividad, la diferencia $(HOMO + LUMO)/2$ ²³, así como en la clasificación de ácidos duros y blandos²⁴, definiendo a la dureza como un medio de la diferencia de energías del LUMO menos el HOMO²⁵.

4.- Propiedades Espectroscópicas

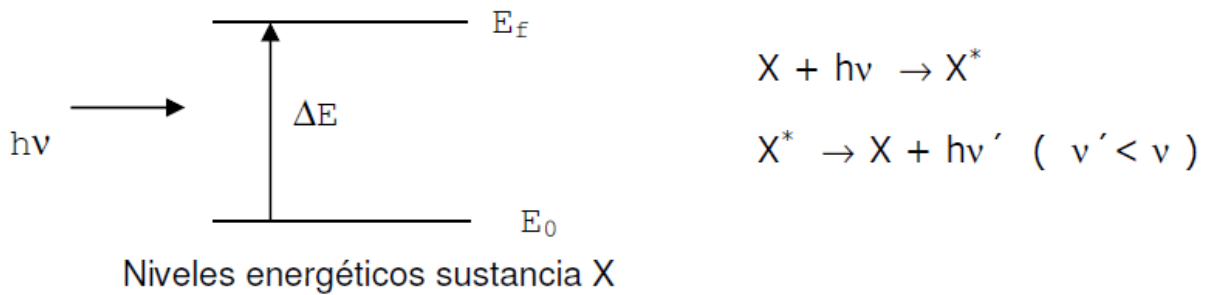


Figura 5. Transiciones energéticas ya sean del carácter vibracional (infrarrojo) o electrónico (ultravioleta-visible).

$$\Delta E = E_f - E_0 = h\nu$$

4.1 Infrarrojo

Experimentalmente la técnica analítica instrumental de infrarrojo permite conocer los principales grupos funcionales de la estructura molecular de un compuesto, Figura 5, esta información se obtiene a partir del espectro de absorción de dicho compuesto al haberlo sometido a la acción de la radiación infrarroja en el espectrofotómetro.

La radiación infrarroja, es un tipo de radiación electromagnética de mayor longitud de onda que la luz visible, pero menor que la de las microondas. Consecuentemente, tiene menor frecuencia que la luz visible y mayor que las microondas. Su rango de longitudes de onda va desde unos 0,7 hasta los 300 micrómetros. La radiación infrarroja es emitida por cualquier cuerpo cuya temperatura sea mayor que 0 Kelvin, es decir, $-273,15$ grados Celsius (cero absoluto).

La región del espectro de IR normal queda comprendida entre 2.5 μ m a 15 μ m, medido en longitud de onda, que corresponde a 4000 cm^{-1} y 666 cm^{-1} respectivamente. El espectro de infrarrojo de un compuesto es una representación gráfica de los valores de onda (μ) o de frecuencia (cm^{-1}) ante los valores de % de transmitancia (%T). La absorción de radiación IR por un compuesto a una longitud de onda dada, origina un descenso en el %T, lo que se pone de manifiesto en el espectro en forma de un pico o banda de absorción. Las moléculas poseen movimiento vibracional continuo, las vibraciones suceden a valores cuantizados de energía. Las frecuencias de vibración de los diferentes

enlaces en una molécula dependen de la masa de los átomos involucrados y de la fuerza de unión entre ellos²⁶.

En términos generales las vibraciones pueden ser de dos tipos: estiramiento (stretching) y flexión (bending), Figura 6. Las vibraciones de estiramiento son aquellas en las que los átomos de un enlace oscilan alargando y acortando la distancia del mismo sin modificar el eje ni el ángulo de enlace. Las vibraciones de flexión son aquellas que modifican continuamente el ángulo de enlace.



Figura 6. Vibraciones en el espectro de IR

4.2 Ultravioleta-Visible.

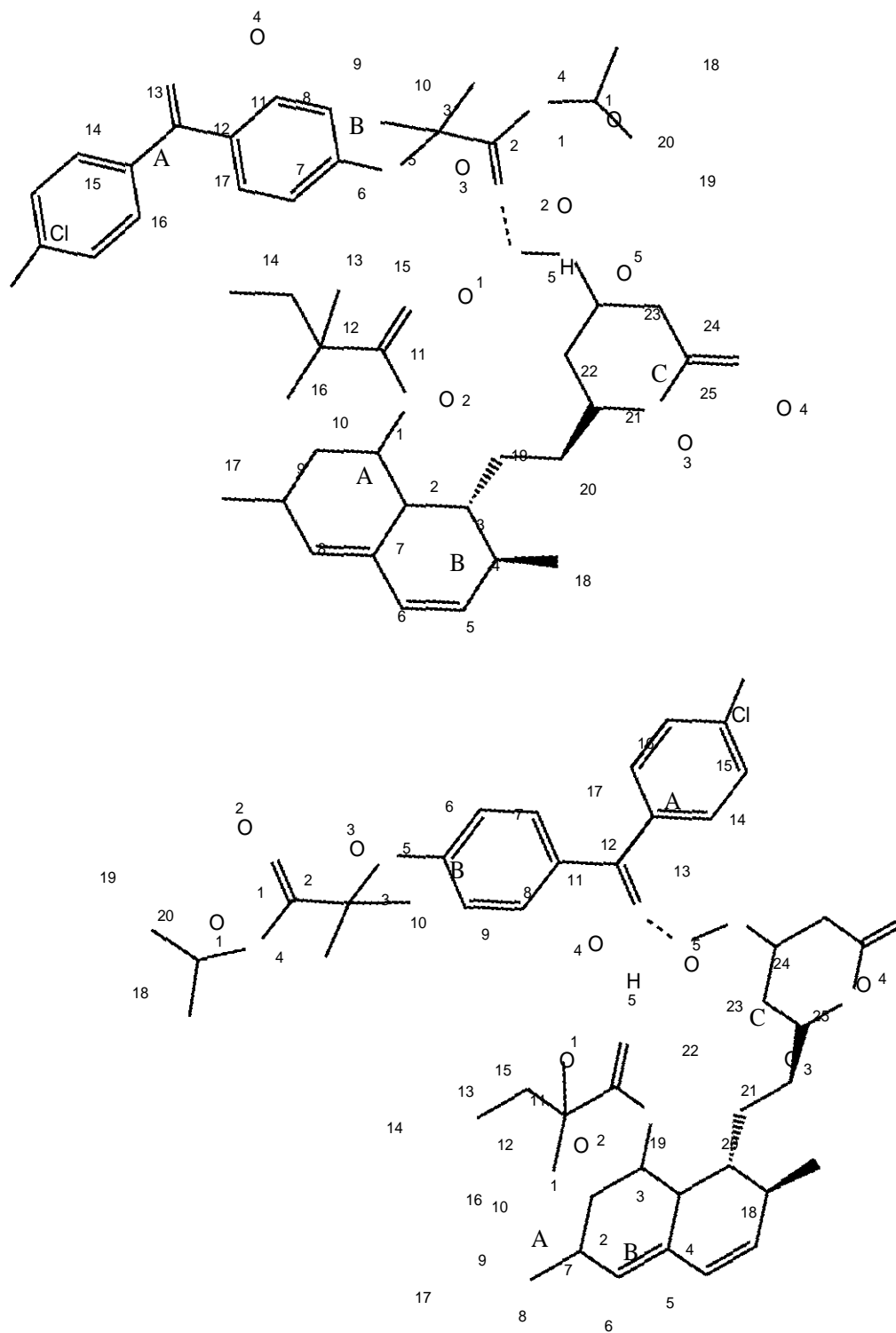
La espectroscopia UV-Visible²⁷ se basa en el análisis de la cantidad de radiación electromagnética (en el rango de longitudes de onda del ultravioleta y visible) que puede absorber o transmitir una muestra en función de la cantidad de sustancia presente. Es por ello que la radiación de la región del ultravioleta (~1-400 nm) nos permite obtener información de las transiciones electrónicas de las moléculas.

Todas las técnicas de absorción suponen que cuando una radiación incide sobre una muestra se produce una absorción parcial de esta radiación, lo que hace que se produzca una transición entre los niveles energéticos de la sustancia: átomo, molécula o ión, pasando esta al estado excitado, el resto de radiación es transmitida, Figura 5.

5.- Hipótesis

Existe la posibilidad que alguno de los sitios (átomos) de carácter del tipo electrofílico de la molécula de simvastatina en específico el átomo de H₅ del grupo funcional alcohol, interaccione con un sitio, con características de alta densidad electrónica de la molécula de fenofibrato, como son los átomos de O₄ y O₂ del grupo carbonilo de la molécula. Por lo tanto podrían indentificarse mas de un puente de hidrogeno de acuerdo a las características de los átomos de cada una de las moléculas. De acuerdo a la conformación de cada una de las mismas, estas interacciones podrían ser de carácter débil, aunque en cada sistema estén participando algunos átomos electronegativos como lo es el oxígeno.

En la Figura 7 se muestran las interacciones intermoleculares del tipo puente de hidrógeno propuestas para la realización de este trabajo, considerando los posibles sitios reactivos de cada una de las moléculas de fenofibrato y simvastatina.



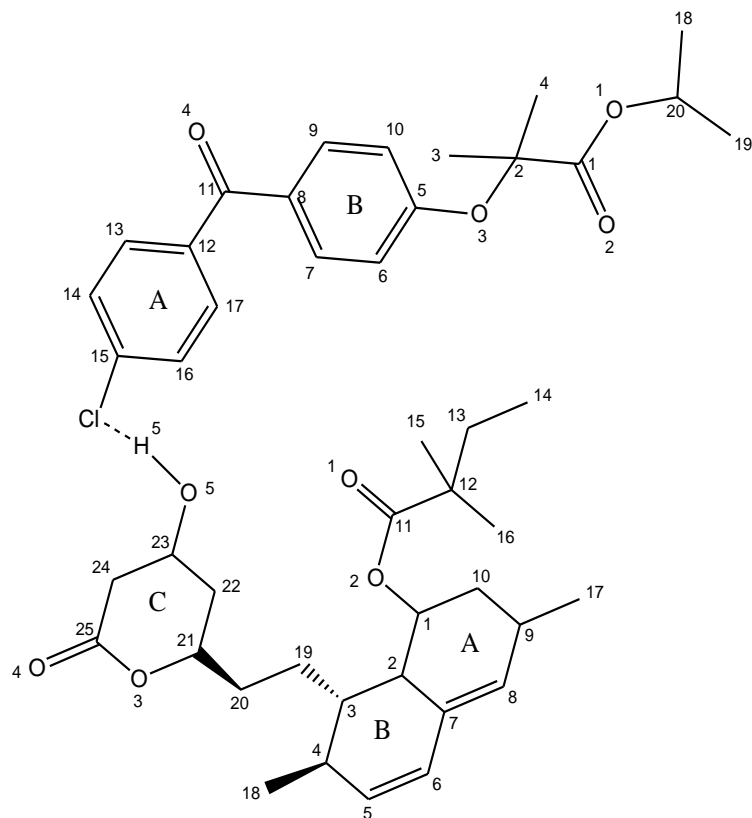


Figura 7. Interacciones $O_5-H_5---O_2$, $O_5-H_5---O_4$ y O_5-H_5---Cl propuestas entre las moléculas de fenofibrato y simvastatina.

6.- Objetivo

Determinar la o las posibles interacciones intermoleculares del tipo puente de hidrogeno que podrían presentar las moléculas de simvastatina y fenofibrato. A partir de las moléculas previamente optimizados y con la caracterización del sitio reactivo de cada uno mediante la determinación de sus propiedades electrónicas, como cargas, orbitales moleculares, mapas de potencial electrostáticos y espectroscópicas tales como ultravioleta-visible e infrarrojo; mediante las respectivas metodologías de la química computacional, en el marco de teoría de funcionales de la densidad específicamente utilizando el funcional híbrido B3LYP y el conjunto base 6-31++G(d,p).

6.1 Objetivos Particulares:

Realizar y analizar el modelado de las moléculas de fenofibrato y simvastatina para encontrar todos los posibles conformeros de mínima energía (estables), utilizando Mecánica Molecular (MMFF94s), con el programa Spartan 06 para PC.

Optimizar los conformeros de mayor estabilidad de las respectivas moléculas aisladas, utilizando Teoría de Funcionales de la Densidad, específicamente el funcional B3LYP con el conjunto de funciones base 6-31++G(d,p).

Determinar el cálculo de propiedades electrónicas de las moléculas de fenofibrato y simvastatina, así como la obtención de la espectroscopia (UV-V e IR) de cada uno de ellos con B3LYP/ 6-31++G(d,p).

De acuerdo a los resultados obtenidos para cada molécula, verificar los sitios químicamente activos de cada conformero analizado para proponer las posibles interacciones intermoleculares puentes de hidrógeno.

Efectuar el modelado molecular de algunas posibles interacciones intermoleculares puentes de hidrógeno entre las moléculas de fenofibrato y simvastatina utilizando Mecánica Molecular (MMFF94s).

Comparar los resultados obtenidos por Mecánica Molecular para descartar moléculas no significativas y utilizar solo las moléculas de mínima energía.

Optimizar las interacciones intermoleculares puente de hidrógeno, utilizando Teoría de Funcionales de la Densidad, con el funcional B3LYP y conjunto base 6-31++G(d,p).

Calcular propiedades cargas y parámetros geométricos de las interacciones intermoleculares puente de hidrógeno con un nivel de teoría TDF, con un conjunto base 6-31++G(d,p).

Analizar el resultado de las propiedades calculadas para las interacciones intermoleculares puente de hidrógeno propuestas y así confirmar la interacción intermolecular puente de hidrógeno más favorable.

Determinar los puntos críticos de enlace, así como la obtención de ρ y el laplaciano.

7.- MATERIALES Y MÉTODOS

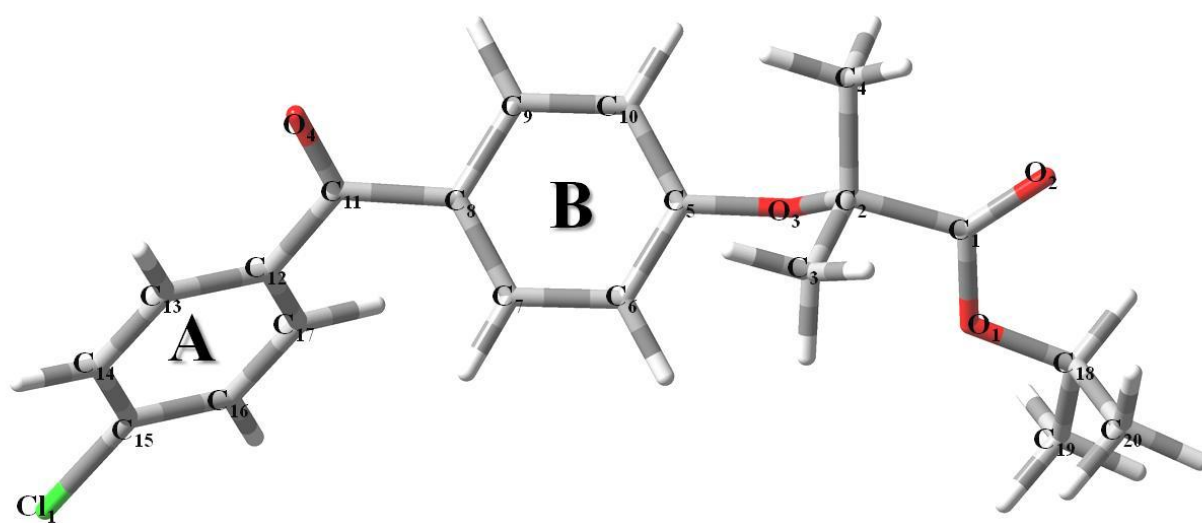
7.1 Metodología computacional

En una primera etapa se realizó el modelado molecular computacional de las moléculas de fenofibrato y simvastatina utilizando el programa Spartan 06²⁸, a su vez se realizó un análisis conformacional de estas moléculas utilizando el programa antes mencionado a un nivel MMFF94s, con este se obtuvieron 100 conformeros a los cuales en aquellas hibridaciones sp^3 eran girados cada 60° cerca de los grupos funcionales, fueron descartados utilizando el criterio de mínima energía con una diferencia entre 10 y 15 kcal/mol, en la Figura 8, se muestran algunos conformeros de las moléculas de fenofibrato y simvastatina. Para obtener la mejor geometría se realizaron 3 veces la misma secuencia siempre teniendo en cuenta las moléculas de menor energía.

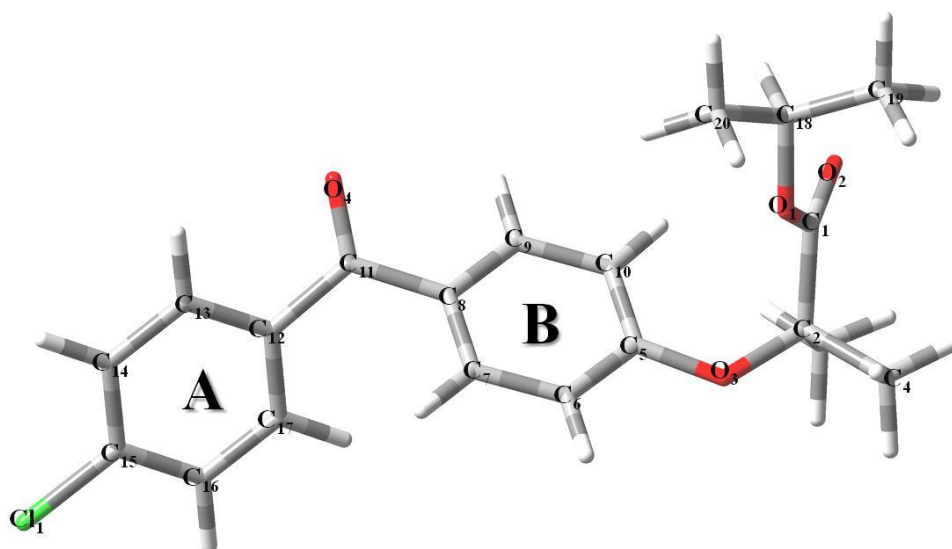
De los 3 análisis, se seleccionaron 3 moléculas de cada grupo, conformando así 3 grupos con 3 moléculas con diferentes parámetros geométricos las cuales fueron optimizadas con el programa Gaussian 03²⁹ instalado en la súper computadora KanBalam de DGCTIC (UNAM) de este análisis se obtuvieron solamente 2 moléculas de mínima energía. Con el programa antes mencionado en este párrafo se realizaron los cálculos de los orbitales moleculares HOMO y LUMO, ultravioleta-visible, frecuencias y mapa de potencial electrostático de las moléculas de simvastatina y fenofibrato.

Con respecto a las interacciones, se realizó un procedimiento similar, empezando con un análisis conformacional de las posibles interacciones de las cuales se obtuvieron 3 grupos con 3 posibles interacciones. Las cuales se optimizaron con el programa de Gaussian 03.

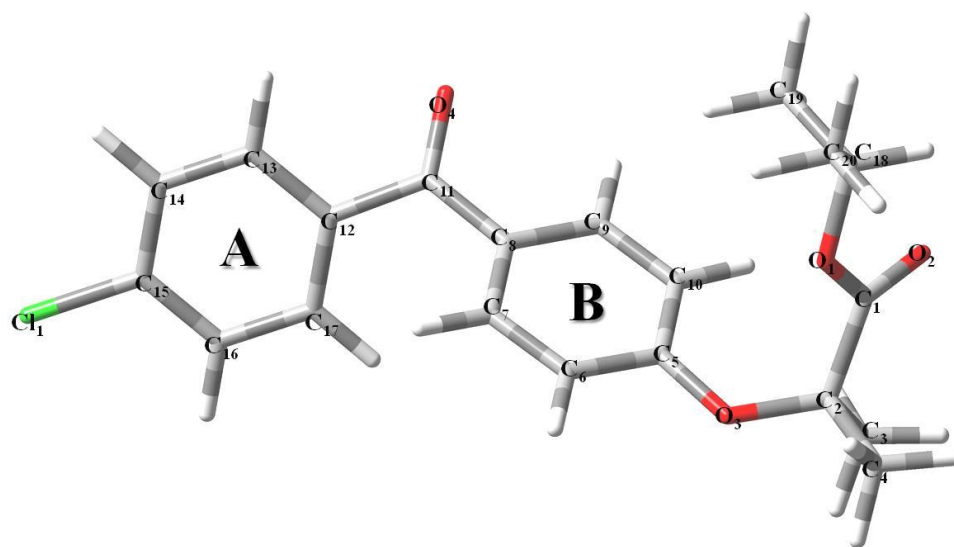
Para las interacciones, la optimización y las propiedades moleculares, fueron determinadas con el nivel de teoría TFD, particularmente usando el funcional híbrido B3LYP y el conjunto base 6-31++G(d,p). Además se determinaran los puntos críticos de enlace (BPC por sus siglas en inglés) de las interacciones intermoleculares puente de hidrógeno con el programa AIM2000³⁰.



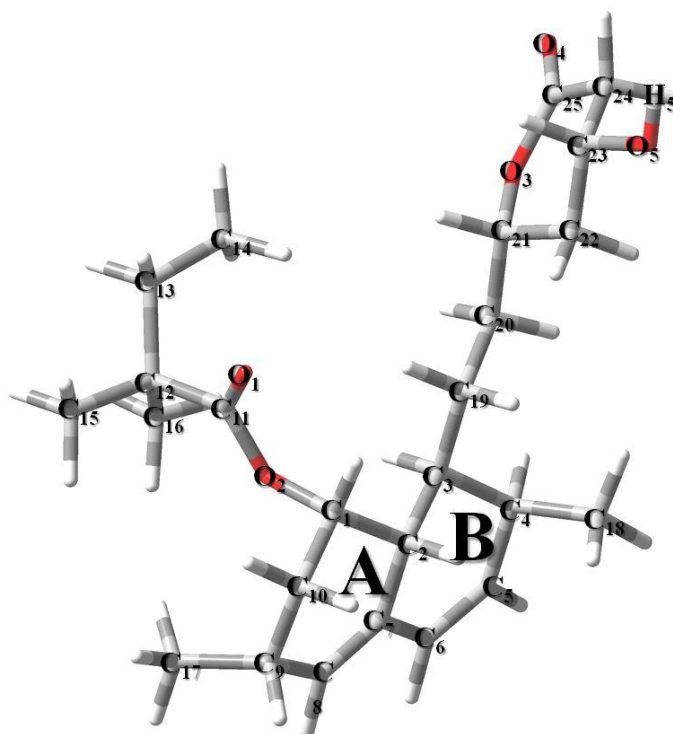
a



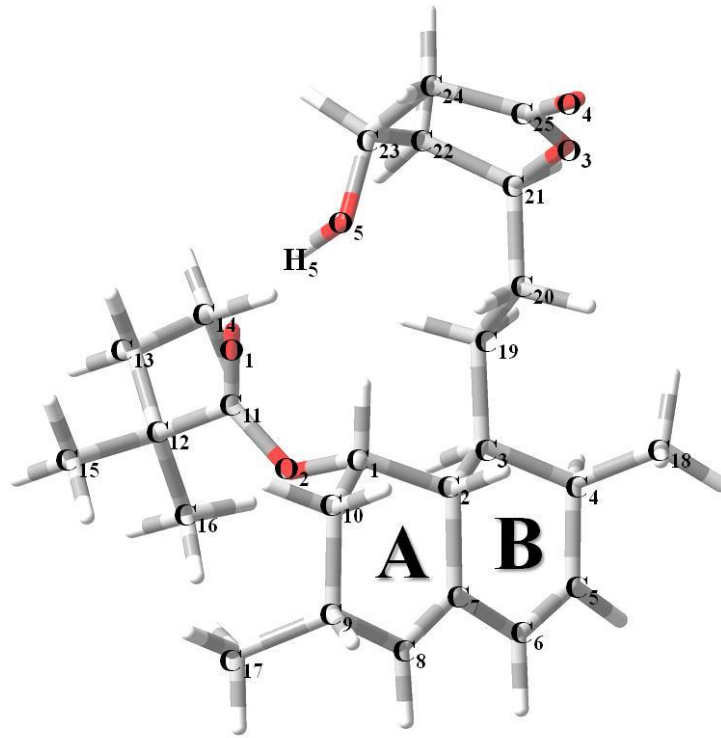
b



c



d



e

Figura 8. Confórmeros para la molécula de fenofibrato (a, b y c) y simvastatina (d y e)

8.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

8.1.- Fenofibrato

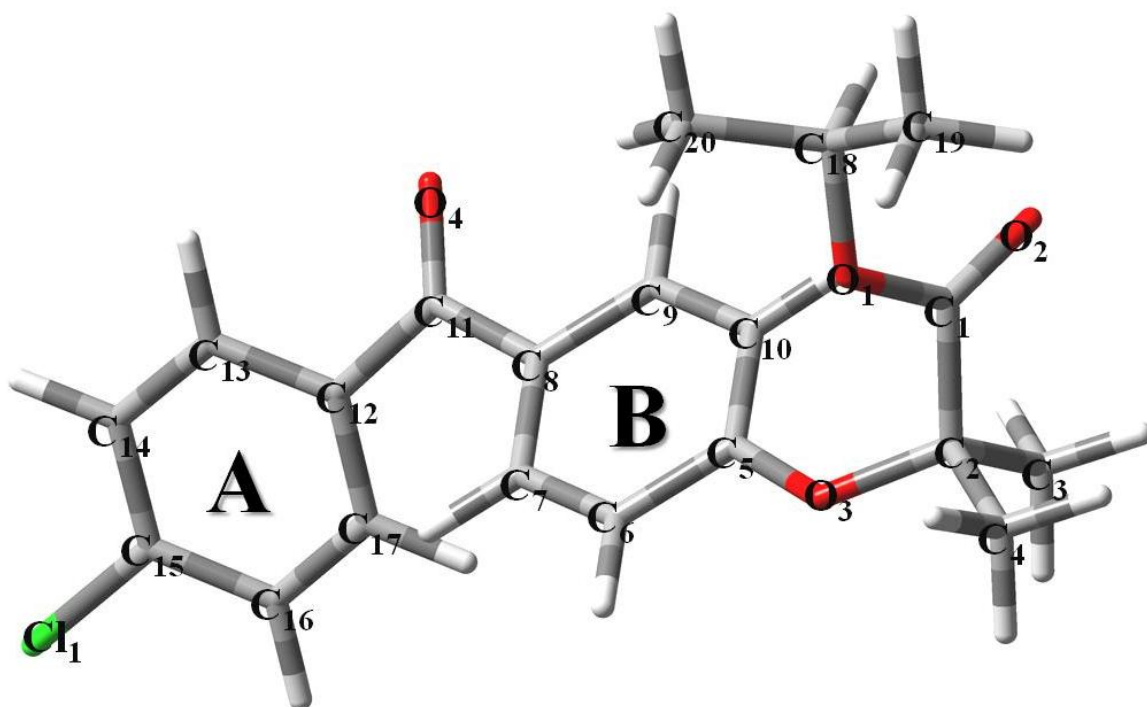


Figura 9. Estructura optimizada de fenofibrato determinada con el método B3LYP/6-31++G**.

La Tabla 1 muestra el resultado de los parámetros geométricos obtenidos computacionalmente y los datos experimentales de rayos X para la molécula de fenofibrato⁴. La Figura 9 muestra la estructura optimizada de la molécula de fenofibrato.

Los parámetros de optimización, Tabla 1, de la molécula de fenofibrato son consistentes con los datos experimentales, la diferencia entre lo experimental y lo obtenido computacionalmente es 0.01 a 0.02 Å para la distancia de enlace y 0.02 a 2.8° para el ángulo de enlace.

De acuerdo con la Tabla 1, el patrón entre la distancia de enlace y ángulo de enlace, las desviaciones con respecto a los indicados por los rayos X, son pequeñas, por lo tanto se podría señalar que la molécula estudiada a nivel teórico es similar a la geometría reportada experimentalmente.

Tabla 1. Parámetros geométricos de fenofibrato determinados con el método B3LYP/6-31++G(d,p).

Longitud de enlace (Å)	Rayos X (Å)	Ángulo de enlace (°)	Rayos X (Å)	Ángulo diedro (°)			
C ₁₁ -O ₄	1.23	1.23	C ₈ -C ₁₁ -O ₄	120.5	119.9	C ₃ -C ₂ -C ₁ -O ₂	103.5
C ₁₅ -Cl	1.76	1.74	C ₅ -O ₃ -C ₂	123.8	121.0	C ₉ -C ₈ -C ₁₁ -O ₄	-24.1
C ₅ -O ₃	1.36	1.36	C ₁₈ -O ₁ -C ₁	118.1	117.6	C ₇ -C ₈ -C ₁₁ -O ₄	152.2
C ₂ -O ₃	1.45	1.44	C ₈ -C ₁₁ -C ₁₂	120.4	120.6	C ₁₃ -C ₁₂ -C ₁₁ -O ₄	-30.0
C ₁₈ -O ₁	1.47	1.46	C ₆ -C ₅ -O ₃	114.5	114.3	C ₁₇ -C ₁₂ -C ₁₁ -O ₄	146.0
C ₁ -C ₂	1.55	1.55	C ₁ -O ₁ -C ₁₈	111.8	112.1	C ₁₃ -C ₁₄ -C ₁₅ -Cl	-179.7
			C ₁ -C ₂ -O ₃	111.9	111.8	C ₁₇ -C ₁₆ -C ₁₅ -Cl	-179.2

Rayos X referencia 4

Tabla 2. Cargas de los átomos de la molécula de fenofibrato con B3LYP/6-31++G(d,p) en los esquemas de Mulliken y NPA expresados en electrones e⁻.

Cargas netas		
átomos	Mulliken	NPA
C ₁	-0.953	0.806
C ₂	0.718	0.176
C ₃	-0.268	-0.675
C ₇	-0.946	-0.192
C ₈	0.997	-0.187
C ₉	0.517	-0.147
C ₁₁	-0.936	0.548
C ₁₂	0.790	-0.141
C ₁₃	0.072	-0.173
C ₁₄	-0.048	-0.243
C ₁₅	-0.083	-0.040
C ₁₆	-0.134	-0.251
C ₁₇	-0.731	-0.197
C ₁₈	0.272	0.063
O ₁	-0.113	-0.556
O ₂	-0.253	-0.611
O ₃	-0.163	-0.536
O ₄	-0.382	-0.566
Cl	0.255	0.009

De acuerdo a los resultados de carga obtenidos en el esquema de Mulliken, algunos datos no tienen significado físico, por lo tanto se hará la discusión con cargas en el esquema NPA. Analizando los datos de la Tabla 2, podemos ordenar a los átomos de oxígeno según su carga en el esquema de NPA:

$$\begin{aligned} O_2 > O_4 > O_1 > O_3 \\ -0.611 > -0.566 > -0.556 > -0.536 \end{aligned}$$

El O₂ es el átomo más negativo para la molécula de fenofibrato, siendo este el principal sitio nucleofílico (rico en electrones) para interactuar con un centro electrofílico, la resonancia que hay entre O₂ y el O₁, contribuye a la deslocalización de electrones en este punto. Los resultados de las cargas negativas de los carbonos del anillo A, para esta molécula se deben a la deslocalización del electrón como se puede observar en el orbital molecular HOMO -1, Figura 11.

Por otro lado, analizando el resultado obtenido para el mapa de potencial electrostático, Figura 10, se observa que el centro nucleofílico podría ser el átomo de oxígeno O₄, esto se puede atribuir a que el O₄ está menos impedido que el O₂, además de que el O₂ tiene que repartir su carga con el átomo O₁ debido a que se encuentran en resonancia, y que además el átomo O₂ se encuentra en un ambiente rodeado de hidrógenos del átomo de carbono C₁₉ con lo cual se encuentra impedido estéricamente; estos hidrógenos se hallan a una distancia de 2.40 a 2.93 Å, aclarando que estas no son interacciones intramoleculares.

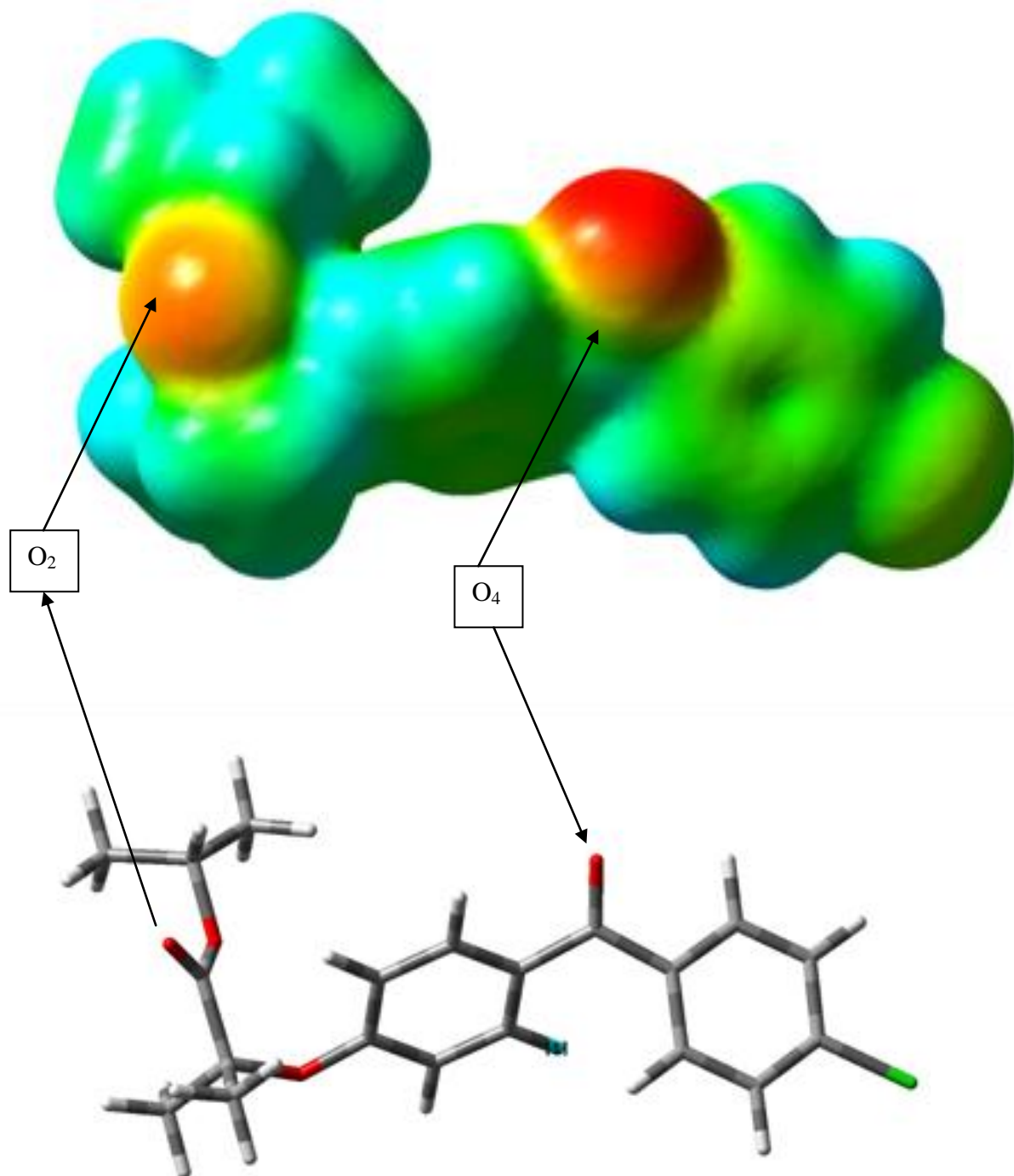


Figura 10. Mapa de potencial electrostático de la molécula de fenofibrato determinado con el funcional B3LYP/6-31++G**.

En la Tabla 3 se indican las energías electrónicas con el funcional B3LYP y los conjuntos base 6-31G* y 6-31++G** para la molécula de fenofibrato:

Tabla 3. Cálculo de energías para la molécula de fenofibrato con el nivel de teoría DFT, B3LYP y los conjuntos bases 6-31G* y 6-31++G**.

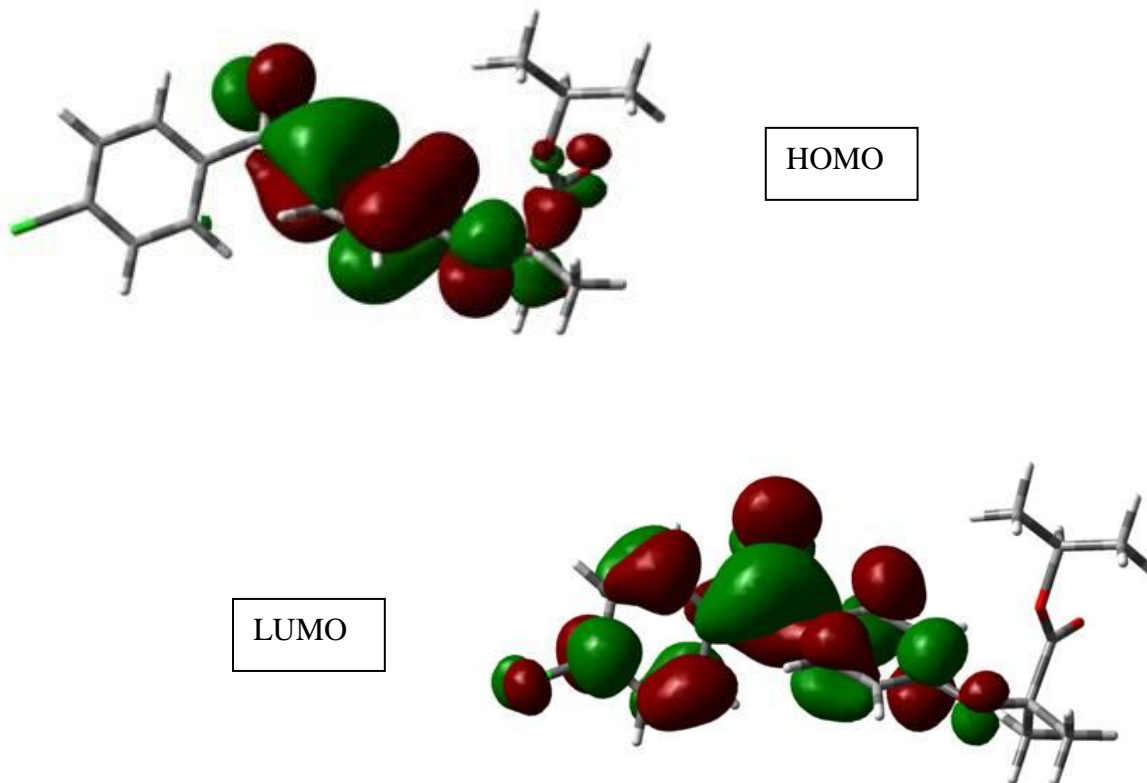
	6-31++G**	6-31G* ¹	6-31G* ²
E _{total} (Hartrees)	-1535.95960	-1535.89265	-1535.88225

¹ Energía reportada en este trabajo
² Energía reportada en la literatura

Comparando la energía electrónica determinada en este trabajo y el reportado en la literatura⁴ se observó que el conformero propuesto por nuestro grupo de trabajo es de mayor estabilidad. La diferencia entre estos conformeros es de 6.51 kcal/mol, señalando que se trabajó con la misma base y método reportado en la literatura.

8.1.1 Ultravioleta-Visible de la molécula de fenofibrato.

La molécula de fenofibrato consiste en 95 orbitales moleculares ocupados, las características de los orbitales moleculares HOMO, LUMO, HOMO-1 y LUMO+1 se visualizan en la Figura 11.



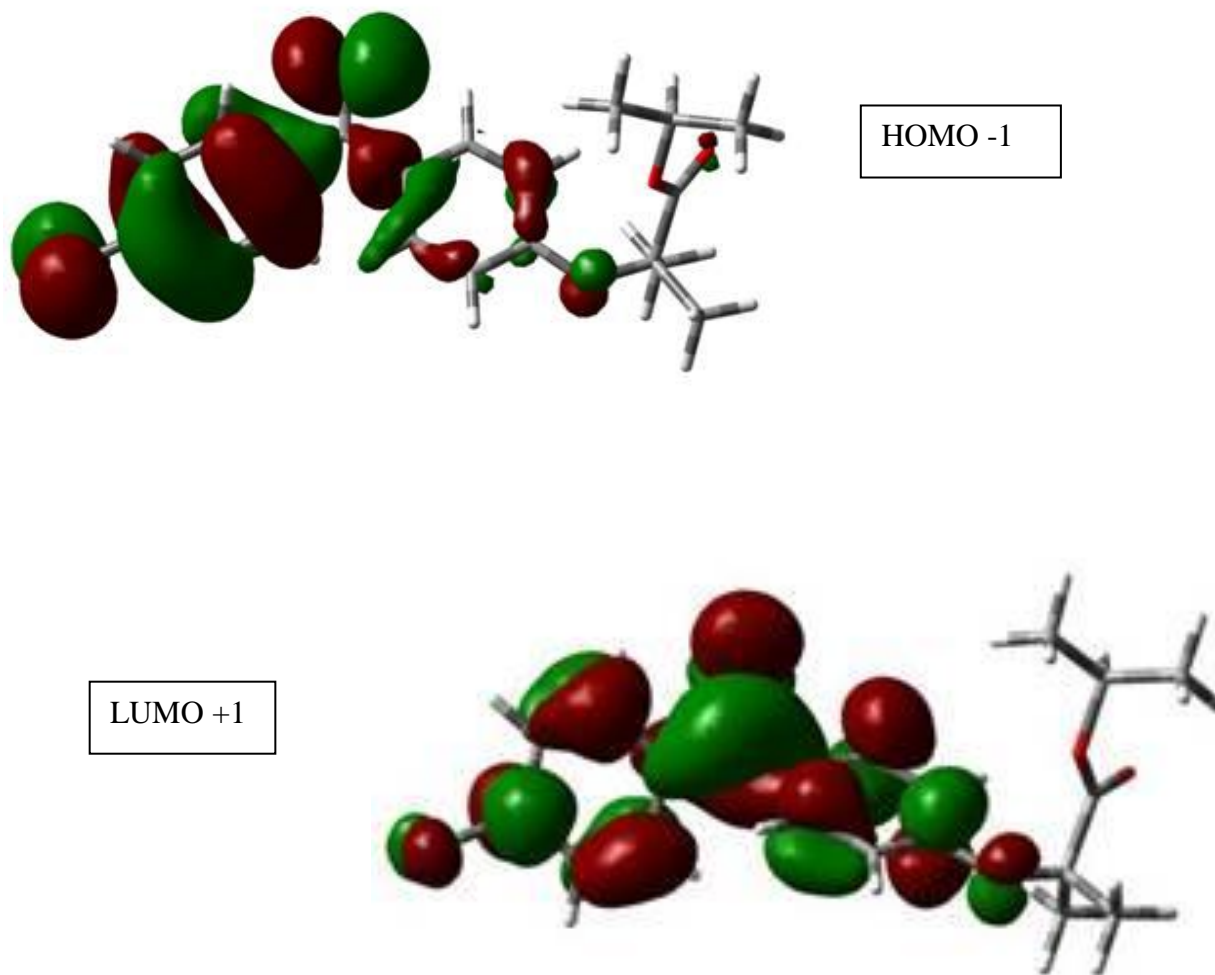


Figura 11. Diagrama de HOMO, LUMO, HOMO-1 y LUMO-1 para la molécula de fenofibrato con B3LYP/6-31++G**.

El orbital molecular HOMO y LUMO principalmente presentan simetría π , el HOMO esta formado principalmente por orbitales p de los átomos de carbono de un grupo fenilo y orbitales p del grupo carbonilo del O₄, en contraste el LUMO es principalmente π^* de antienlace de los átomos de carbono del grupo fenilo con los orbitales de antienlace del grupo carbonilo, C₁₁=O₄. Esta transición electrónica muestra una λ máxima de 304.72 nm mostrada en la Figura 12.

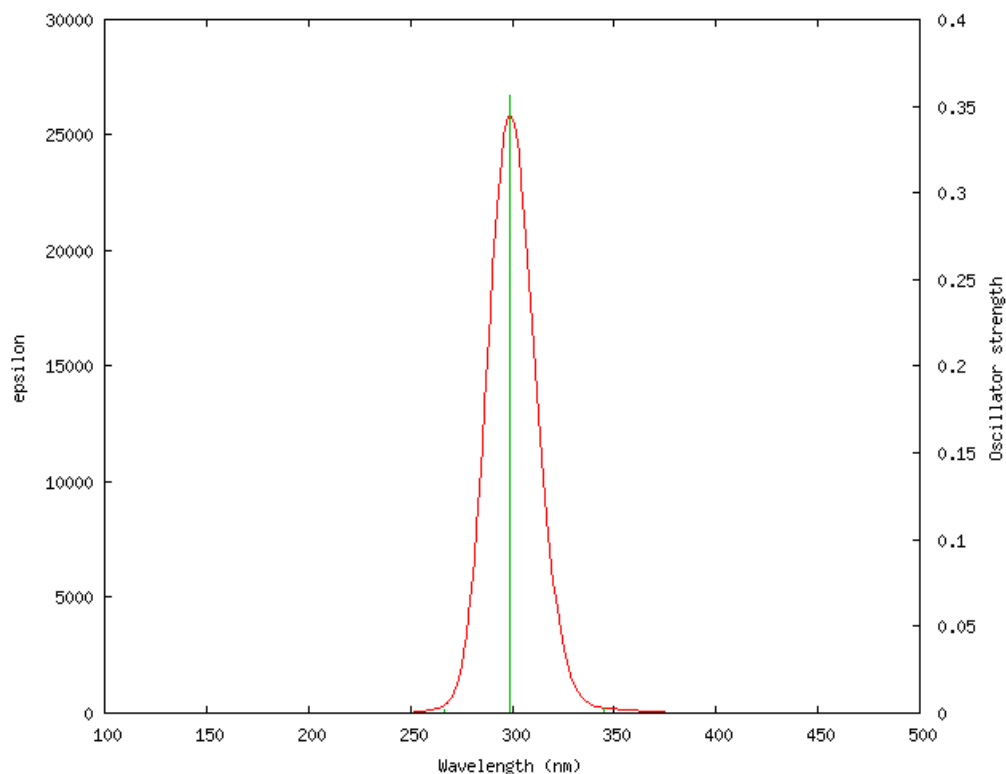


Figura 12. Espectro de UV de fenofibrato a nivel B3LYP/6-31++G**.

La aplicación del método TDDFT es una herramienta computacional para estimar estados excitados para moléculas grandes. Los cálculos de TDDFT para la molécula de fenofibrato en fase gaseosa muestran las transiciones que son descritas de $\pi \rightarrow \pi^*$ excitación singlete, y la máxima contribución de absorción descrita es de HOMO \rightarrow LUMO y de HOMO-1 \rightarrow LUMO.

8.1.2 Infrarrojo de la molécula de fenofibrato

El espectro de IR se realizó con la molécula optimizada de fenofibrato como se muestra en la Figura 13, observándose las siguientes bandas, los grupos carbonilo $C_{11}=O_4$ y $C_1=O_2$ muestran una frecuencia de 1658 cm^{-1} y 1723 cm^{-1} , comparando con los datos experimentales⁵, estos son de 1650 y 1728 cm^{-1} respectivamente. Observando los datos se puede indicar que la desviación entre lo teórico y lo experimental es de 3.66 a 114.40 cm^{-1} . Como se verifica en la Tabla 4 en donde se muestran las frecuencias corregidas vs frecuencias experimentales. Para la frecuencia corregida se usó un factor de 0.97^{31} ideal para este nivel de teoría y conjunto base.

Tabla 4. Cálculo de la frecuencia para la molécula de fenofibrato con B3LYP/6-31++G**.

Frecuencia experimental cm ⁻¹	Frecuencia teórica cm ⁻¹	Frecuencia corregida cm ⁻¹	Descripcion
1250	1170.72	1135.60	estiramiento asimetrico C ₈ -C ₁₁ -C ₁₂
1560	1352.53	1311.95	deformacion en plano benceno C ₅ -C ₆ -C ₇ -C ₈ -C ₉ -C ₁₀
1147	1205.46	1169.30	estiramiento C ₂ -C ₃ -C ₄
1650	1709.44	1658.16	estiramiento de carbonilo C ₁₁ =O ₄
1101	1127.63	1093.80	estiramiento C ₁₈ -C ₁₉ -C ₂₀
1277	1308.83	1269.57	estiramiento asimetrico C ₂ -C ₁ -O ₁
1728	1776.69	1723.39	estiramiento de carbonilo C ₁ =O ₂
1599	1644.68	1595.34	estiramiento en plano benceno C ₅ -C ₆ -C ₇ -C ₈ -C ₉ -C ₁₀
1250	1284.29	1245.76	estiramiento C ₅ -O ₃

Frecuencia experimental referencia 5

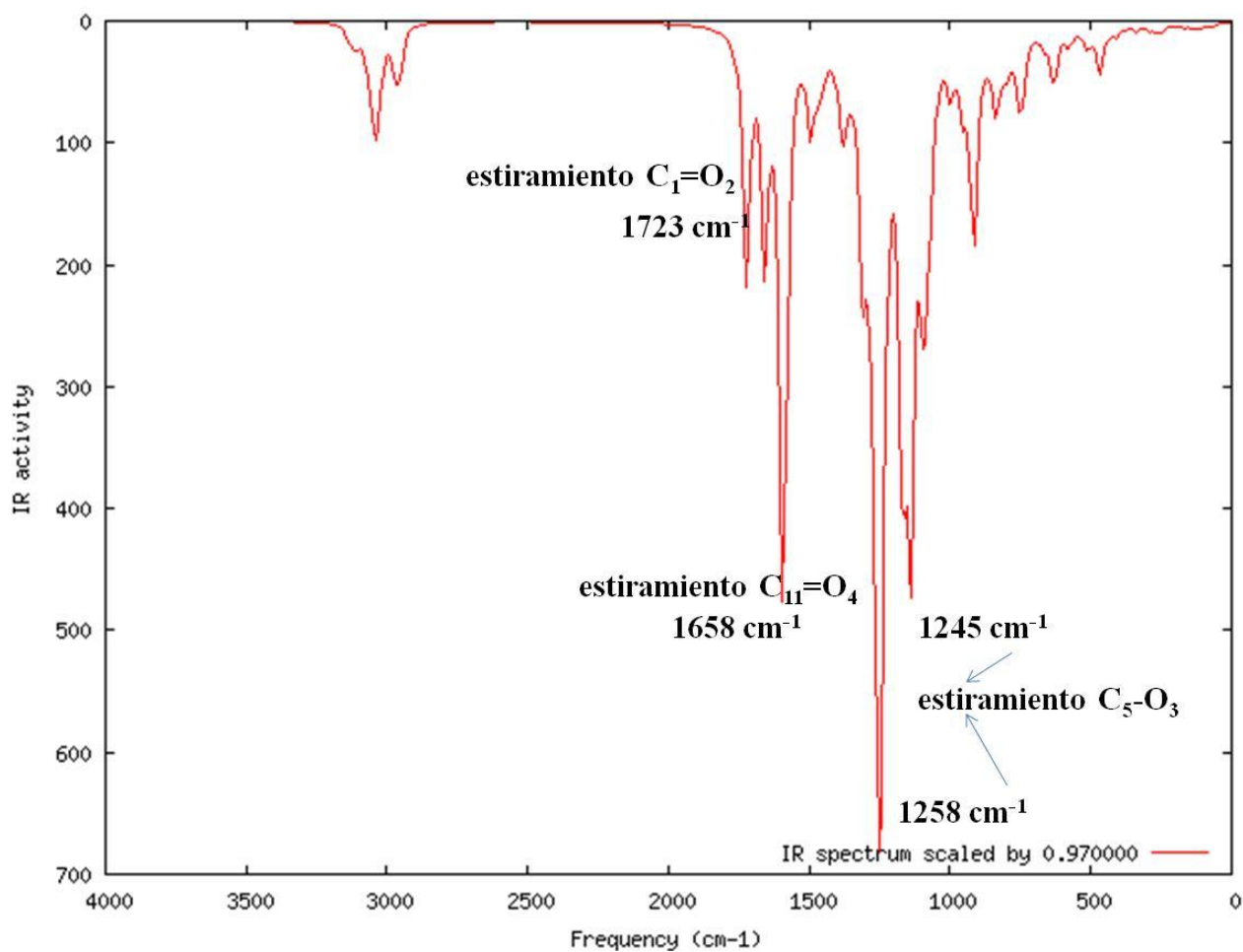


Figura 13.- Espectro de IR de fenofibrato.

8.2.-Simvastatina

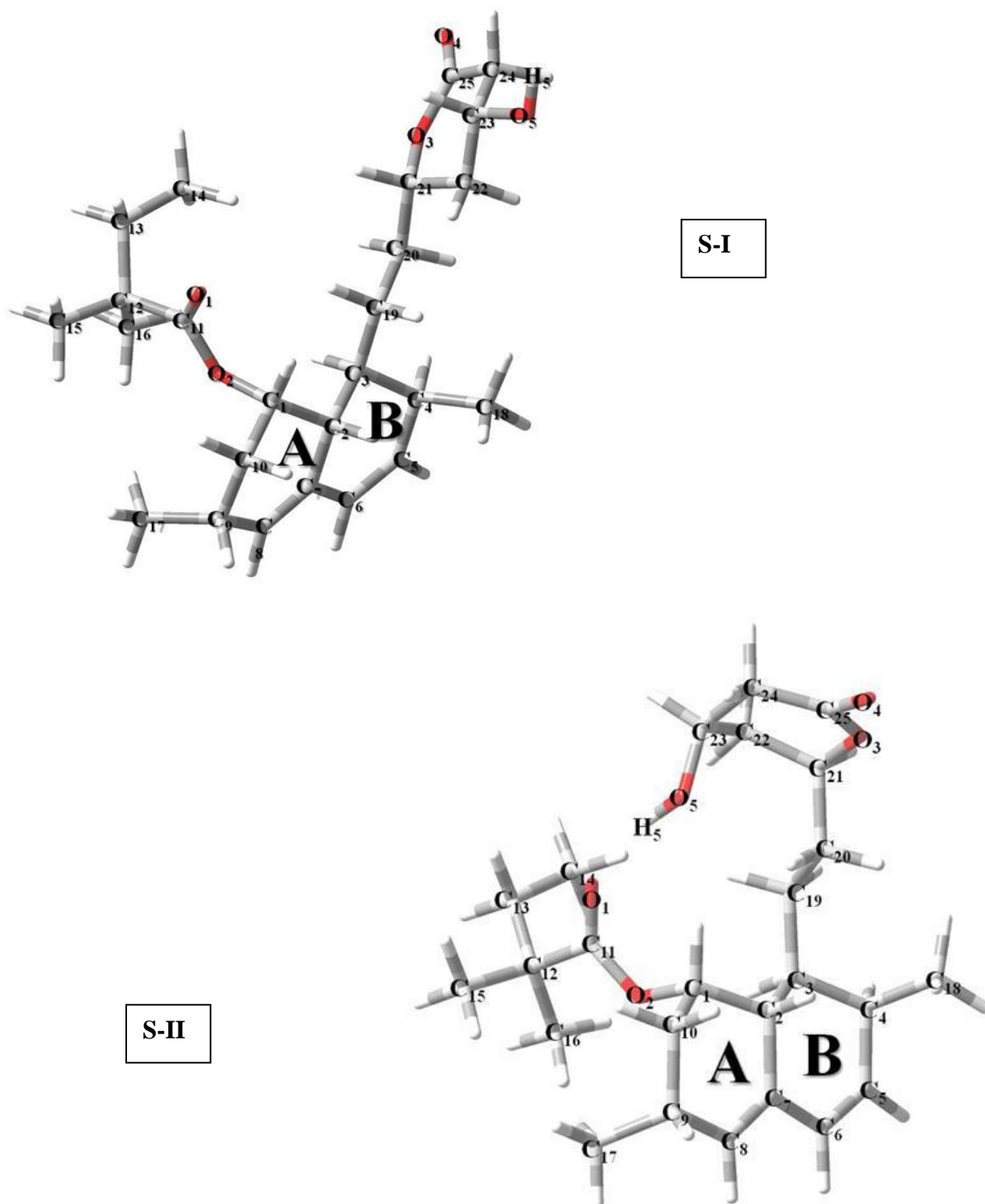


Figura 14. Estructura optimizada de simvastatina I y II con DFT B3LYP/6-31++G**.

La Figura 14 muestra las moléculas de simvastatina en dos posibles conformeros etiquetados como **S-I** y **S-II**, la primera diferencia entre ellas es la existencia de un puente de hidrógeno intramolecular entre los átomos de oxígeno O₁ y el átomo de hidrógeno H₅, una interacción O---H a una distancia de 1.92 Å en el conformero **S-II** y el ángulo de enlace de 168.3°.

Las Tablas 5 y 6 indican los parámetros geométricos de las moléculas de simvastatina I y II, ambas estructuras muestran una diferencia en la distancia y ángulo de enlace de 0.01 Å y 0.1° a 5.5° respectivamente. Como se puede ver en la Tablas 5 y 6, la influencia de un puente de hidrogeno intramolecular cambia el ángulo de enlace pero conserva una similitud entre las distancias de enlace en ambas moléculas. Analizando la Figura 14b, **S-II**, muestra un arreglo en conformación de semi-silla en el anillo C originando una molécula con mayor estabilidad en su tipo favorecido por la formación del puente de hidrógeno, sin embargo en la Figura 14a, el anillo se encuentra en conformación de silla haciéndola también una molécula estable, en su forma lineal.

Tabla 5.- Parámetros geométricos para la molécula de **S-I** con B3LYP/6-31++G**.

Distancia de enlace (Å)		Ángulo de enlace (°)		Ángulo diedro (°)	
O ₅ -H ₅	0.97	C ₂₃ -O ₅ -H ₅	109.3	H ₅ -O ₅ -C ₂₃ -C ₂₄	63.9
C ₂₃ -O ₅	1.43	O ₅ -C ₂₃ -C ₂₄	111.7	H ₅ -O ₅ -C ₂₃ -C ₂₂	-176.4
C ₂₅ -O ₃	1.36	C ₂₂ -C ₂₃ -O ₅	107.8	C ₂₃ -C ₂₄ -C ₂₅ -O ₄	160.6
C ₂₅ -O ₄	1.21	C ₂₄ -C ₂₅ -O ₄	122.1	C ₂₃ -C ₂₄ -C ₂₅ -O ₃	-23.5
C ₁₁ -O ₁	1.22	O ₄ -C ₂₅ -O ₃	119.2	C ₂₁ -O ₃ -C ₂₅ -O ₄	-167.7
C ₁₁ -O ₂	1.35	C ₁₂ -C ₁₁ -O ₁	123.5	O ₁ -C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	39.7
C ₁₁ -C ₁₂	1.54	O ₁ -C ₁₁ -O ₂	123.3	O ₁ -C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₆	163.8
O ₂ -C ₁	1.46	C ₁ -O ₂ -C ₁₁	118.1	O ₁ -C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₅	-76.6
				O ₁ -C ₁₁ -O ₂ -C ₁	2.2
				C ₃ -C ₁₉ -C ₂₀ -C ₂₁	170.66

Tabla 6.- Parámetros geométricos para la molécula de **S-II** con B3LYP/6-31++G**.

Distancia de enlace (Å)		Ángulo de enlace (°)		Ángulo diedro (°)	
O ₁ ---H ₅	1.93	C ₁₁ -O ₁ ---H ₅	144.5	C ₁₁ -O ₁ ---H ₅ -O ₅	-2.1
O ₅ -H ₅	0.97	O ₅ -H ₅ ---O ₁	168.3	O ₁ ---H ₅ -O ₅ -C ₂₃	128.0
C ₂₃ -O ₅	1.43	C ₂₃ -O ₅ -H ₅	110.0	C ₁₂ -C ₁₁ -O ₁ ---H ₅	-172.5
C ₂₅ -O ₃	1.36	O ₅ -C ₂₃ -C ₂₄	107.5	H ₅ -O ₅ -C ₂₃ -C ₂₄	173.8
C ₂₅ -O ₄	1.21	C ₂₂ -C ₂₃ -O ₅	113.3	H ₅ -O ₅ -C ₂₃ -C ₂₂	-65.7
C ₁₁ -O ₁	1.23	C ₂₄ -C ₂₅ -O ₄	122.0	C ₂₃ -C ₂₄ -C ₂₅ -O ₄	-160.1
C ₁₁ -O ₂	1.34	O ₄ -C ₂₅ -O ₃	119.0	C ₂₃ -C ₂₄ -C ₂₅ -O ₃	25.4
C ₁₁ -C ₁₂	1.54	C ₁₂ -C ₁₁ -O ₁	122.6	C ₂₁ -O ₃ -C ₂₅ -O ₄	166.1
O ₂ -C ₁	1.47	O ₁ -C ₁₁ -O ₂	124.0	O ₁ -C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	37.7
		C ₁ -O ₂ -C ₁₁	119.4	O ₁ -C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₆	162.0
				O ₁ -C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₅	-78.7
				O ₁ -C ₁₁ -O ₂ -C ₁	2.7
				C ₃ -C ₁₉ -C ₂₀ -C ₂₁	176.2

Esperando que el ángulo diedro fuera incongruente con los datos debido a la geometría que conserva cada molécula, se tiene que la diferencia de este parámetro es desde 0.5 a 110.7° para cada una de las moléculas, quedando para cada confórmero con una geometría similar y con una pequeña diferencia de ángulo diedro entre los carbonos C₃-C₁₉-C₂₀-C₂₁ de 170.66° para **S-I** y 176.19° para **S-II**.

Tabla 7. - Cargas de los átomos de la molécula de **S-I** con B3LYP/6-31++G (d,p) en los esquemas de Mulliken y NPA.

Cargas netas		
átomos	Mulliken	NPA
C ₁	-0.359	0.080
C ₁₁	-0.686	0.846
C ₁₂	0.572	-0.180
C ₁₃	-0.069	-0.441
C ₁₅	-0.396	-0.640
C ₁₆	-0.676	-0.649
C ₂₁	-0.392	0.089
C ₂₅	0.341	0.825
C ₂₄	-0.230	-0.585
C ₂₃	0.255	0.075
C ₂₂	-0.561	-0.493
O ₁	-0.246	-0.630
O ₂	-0.003	-0.574
O ₃	-0.195	-0.560
O ₄	-0.405	-0.583
O ₅	-0.442	-0.767
H ₅	0.375	0.495

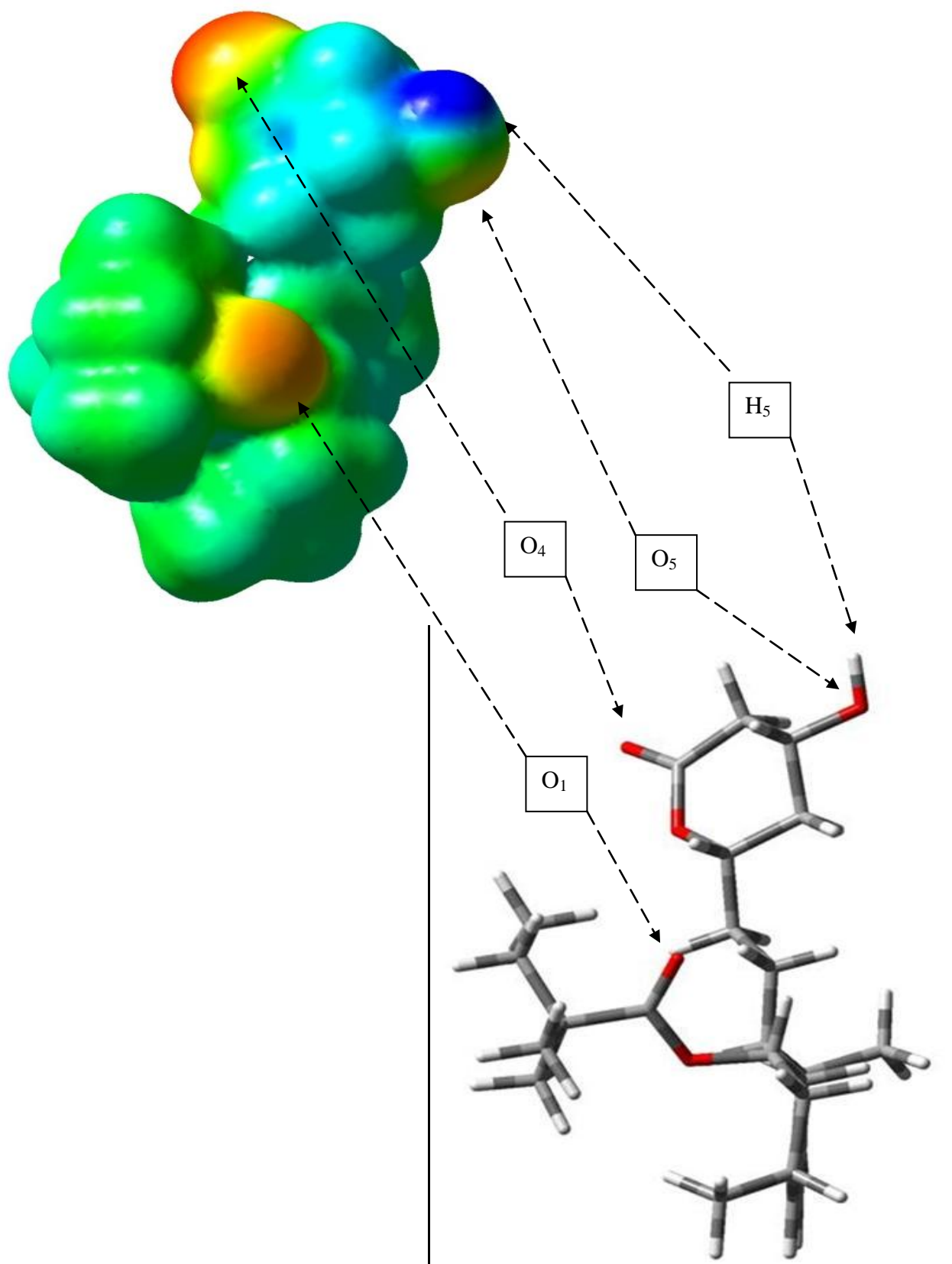


Figura 15. Mapa de potencial electrostático de la molécula de **S-I** determinado con el funcional B3LYP/6-31++G**.

El análisis de cargas en los esquemas de Mulliken y NPA de **S-I** mostradas en la Tabla 7, indica una congruencia entre los datos y el mapa de potencial electrostático, Figura 15, señalando el sitio nucleofílico; el cual está localizado en los átomos de oxígeno O₃ y O₄, siendo el átomo de oxígeno O₅ con mayor densidad electrónica como se puede verificar la carga de los átomos de oxígeno:

$$O_3 < O_2 < O_4 < O_1 < O_5$$

$$-0.560 < -0.574 < -0.583 < -0.630 < -0.767$$

Debido a que prevalece una polaridad del átomo de oxígeno O₅ en **S-I**, retira densidad electrónica del átomo de hidrógeno H₅, dejándolo con una parcial de carga positiva, por lo tanto con mayor carga el átomo de oxígeno O₅. De acuerdo a lo anterior, el átomo de hidrógeno que se encuentra unido al átomo de oxígeno O₅, es el que tiene un mayor carácter electrofílico, mostrando un valor positivo en el esquema NPA de 0.495 e⁻. Por lo tanto, éste es un sitio en el cual puede ocurrir una interacción puente de hidrógeno con un átomo electronegativo de la molécula de fenofibrato. Cabe mencionar que los átomos de carbono C₁₅ y C₁₆ de **S-I** son de carácter negativo, como se puede corroborar con el orbital molecular HOMO-1.

Tabla 8. Cargas de los átomos de la molécula de **S-II** con B3LYP/6-31++G(d,p) en los esquemas de Mulliken y NPA.

Cargas netas		
átomos	Mulliken	NPA
C ₁	-0.314	0.076
C ₁₁	-0.234	0.868
C ₁₂	0.369	-0.179
C ₁₃	-0.021	-0.442
C ₁₅	-0.358	-0.641
C ₁₆	-0.686	-0.649
C ₂₁	-0.209	0.093
C ₂₅	0.215	0.825
C ₂₄	-0.250	-0.571
C ₂₃	-0.115	0.079
C ₂₂	-0.201	-0.498
O ₁	-0.292	-0.673
O ₂	0.044	-0.560
O ₃	-0.160	-0.560
O ₄	-0.392	-0.590
O ₅	-0.405	-0.799
H ₅	0.536	0.521

El análisis de cargas en los esquemas Mulliken y NPA de **S-II** mostradas en la Tabla 8 indica un sitio nucleofílico, el cual está localizado en los átomos de oxígeno O₁ y O₅, siendo el átomo de oxígeno 5 con mayor carga electrónica (cargas NPA) como se puede ver en la siguiente comparación de carga entre los átomos de oxígenos:

$$O_3=O_2 < O_4 < O_1 < O_5$$

$$-0.560 = -0.560 < -0.590 < -0.673 < -0.799$$

Se puede observar que el átomo de hidrógeno que se encuentra unido al átomo de oxígeno O₅ tiene una carga positiva de 0.521, siendo este hidrógeno el que está cediendo carga electrónica al O₅ y por lo tanto muestra carga positiva, el cual interactúa con el átomo de oxígeno O₁ con una carga negativa de -0.673 e⁻ formando así un puente de hidrógeno intramolecular fuerte y estable, del tipo O₅—H₅---O₁. Además como se puede observar en la Figura 16, que muestra el mapa de potencial electrostático se puede apreciar la parte nucleofílica en los átomos de oxígeno O₃ y O₄.

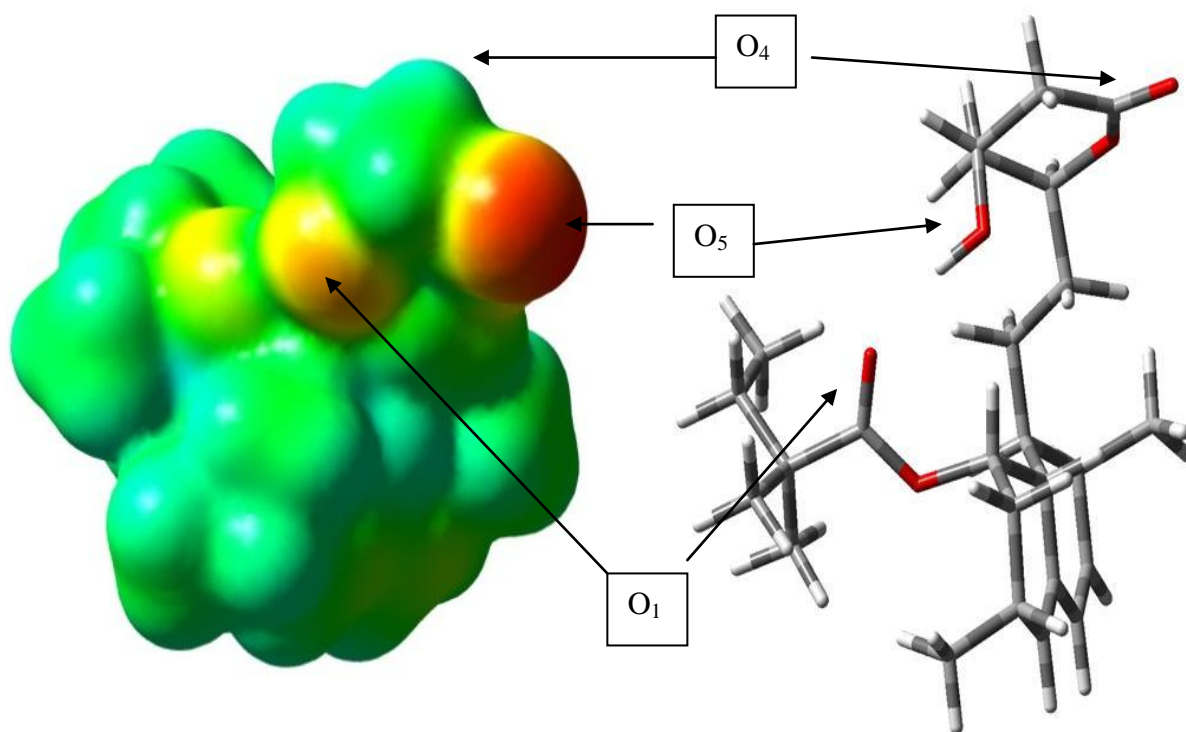


Figura 16. Mapa de potencial electroestático de la molécula de **S-II** determinado con el funcional B3LYP/6-31++G**.

8.2.1 Energía

Tabla 9. Comparación de energías entre las moléculas de simvastatina I y simvastatina II

	Simvastatina I	Simvastatina II
E _{total} en kcal/mol	-847769.1	-847768.5
E _{total} en Hartrees	-1351.78043	-1351.77956

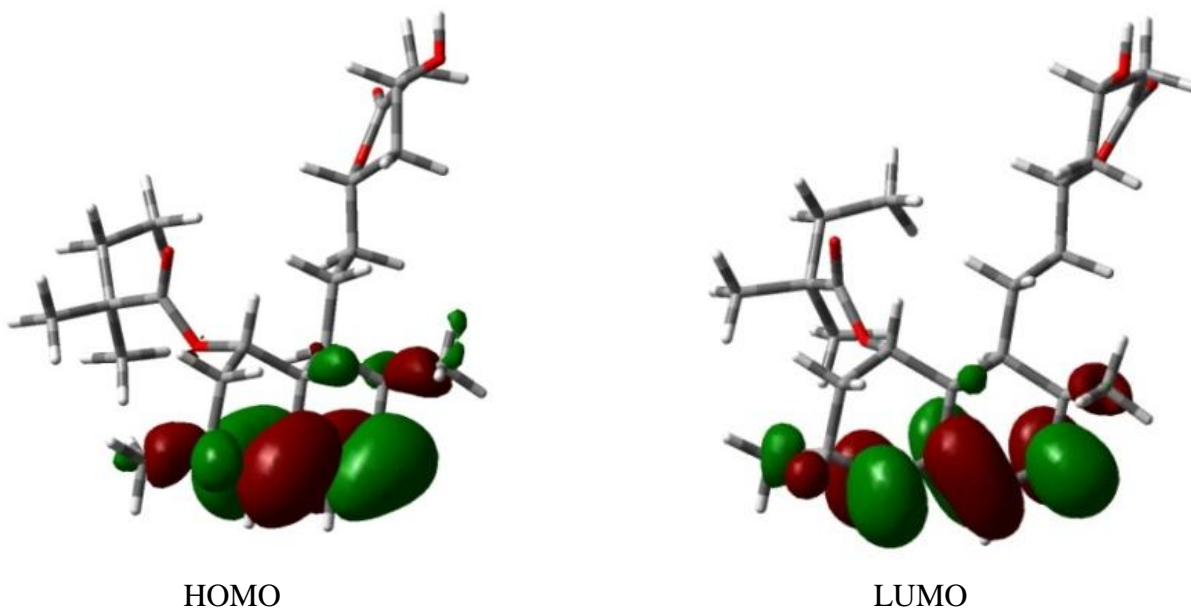
Como se puede observar en la Tabla 9, la diferencia energética entre los conformeros de simvastatina I y II es de 0.5457 kcal/mol, siendo más estable simvastatina I, considerando estos conformeros y aplicando la ecuación de Maxwell-Boltzman:

$$=e^{(-\Delta G/R^*T)}$$

Se determinó el porcentaje de cada uno de los conformeros en equilibrio de la molécula de simvastatina; resultando que el 99.59 % pertenece a **S-I** y 0.40% a **S-II** dando un total de 100% (ver procedimiento en el anexo B).

8.2.2 Ultravioleta-Visible de la molécula de simvastatina I

Para la molécula de simvastatina I, la conforman 114 orbitales moleculares ocupados, los orbitales HOMO y LUMO como se muestran en la Figura 17.



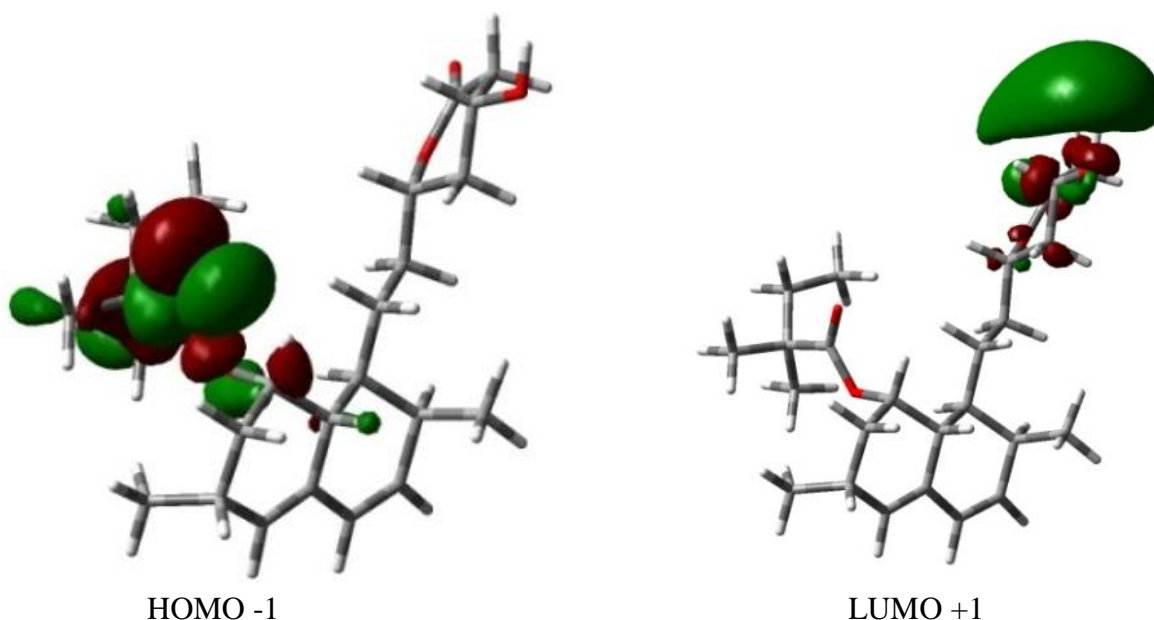


Figura 17. Diagrama de orbitales moleculares para la molécula de **S-I**, HOMO, LUMO, HOMO-1 y LUMO+1 con B3LYP/6-31++G**.

Los orbitales moleculares HOMO y LUMO representados en la Figura 17, presentan una simetría π y π^* respectivamente. El orbital HOMO es conformado por orbitales p de los átomos de carbono $C_8-C_7-C_6-C_5$ que se encuentran en resonancia formando un estructura similar a la de 1,3-butadieno, tomando la forma de un dieno conjugado estable, que surgen de la interacción entre los orbitales π de los dobles enlaces. También se puede apreciar en el HOMO la presencia de un nodo entre los núcleos $C_8=C_7$ y $C_6=C_5$, los electrones π están deslocalizados en los orbitales p de estos átomos. Con respecto al orbital molecular LUMO es principalmente formado por π^* de antienlace tiene 2 nodos y a la vez tendría que tener una mayor energía como lo señala la literatura para este tipo de comportamiento y también como se indica en los cálculos teóricos.

En contraste se puede apreciar que el orbital molecular HOMO-1 y LUMO+1 muestran los sitios nucleofílico y electrofílico de la interacción intramolecular presente en **S-II**. Por otro lado, el HOMO para S-I muestra orbitales π localizados en el grupo funcional éster de la molécula, en cambio el orbital molecular LUMO+1 muestra orbitales s de antienlace en el grupo funcional alcohol y a la vez orbitales π de antienlace del grupo funcional éster localizado en el anillo C de la molécula.

La Figura 18 muestra la descripción del UV debido a las transiciones electrónicas de los orbitales π a π^* de los orbitales moleculares HOMO y LUMO, mostrando una λ máxima en 247.32 nm, experimentalmente³¹ se tiene una λ máxima a 238 nm, habiendo una diferencia de 9.38 nm.

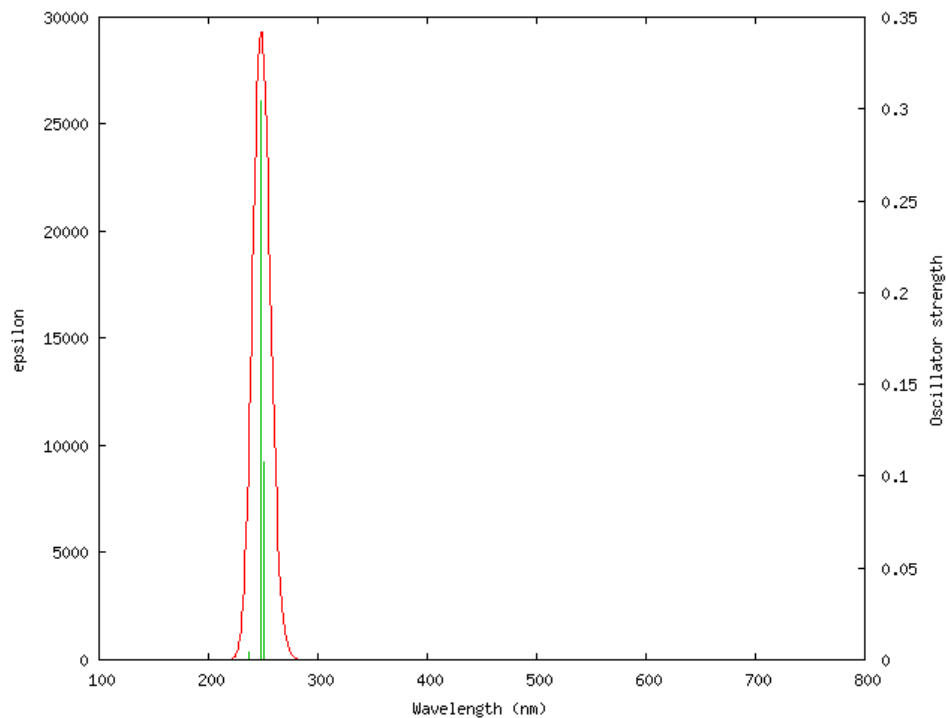
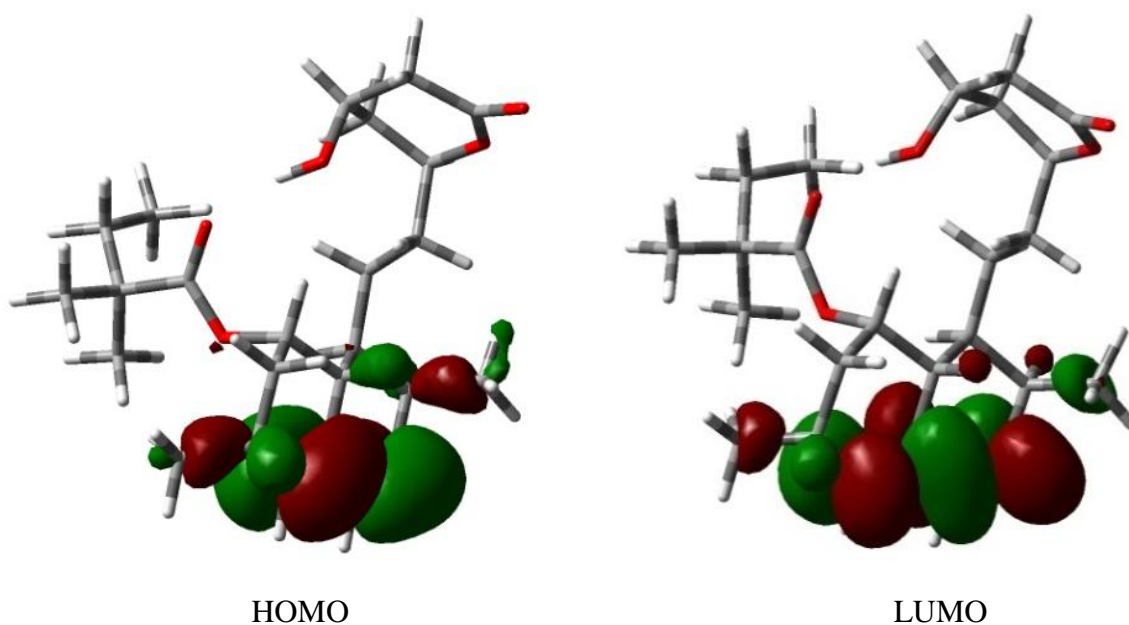


Figura 18. Espectro ultravioleta de simvastatina-I con un nivel B3LYP/6-31++G**.

8.2.3 Ultravioleta-Visible de la molécula de simvastatina II

Al igual que en la molécula de simvastatina I también simvastatina II la conforman 114 orbitales moleculares ocupados, mostrados en la Figura 19.



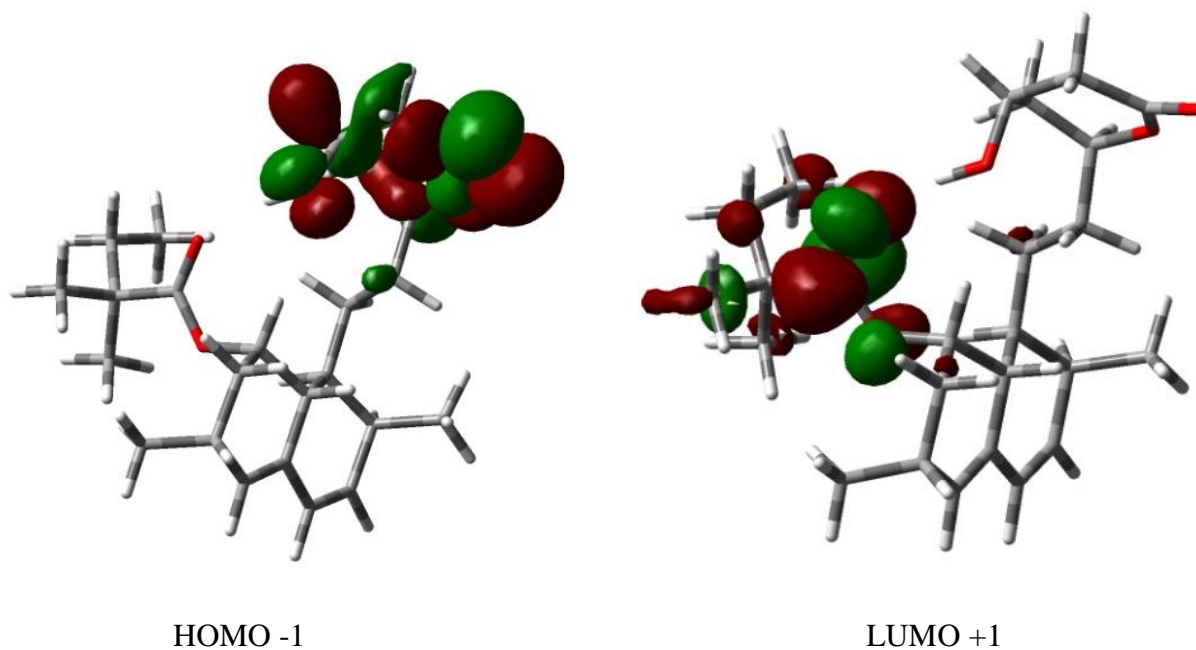


Figura 19. Diagrama de orbitales moleculares HOMO, LUMO, HOMO-1 y LUMO+1 para la molécula de **S-II** con B3LYP/6-31++G**.

Los orbitales moleculares HOMO y LUMO son iguales a los de simvastatina I donde se puede apreciar orbitales p de los átomos de carbono $C_8-C_7-C_6-C_5$ que se encuentran en resonancia y así mismo los orbitales de antienlace. En contraste se puede apreciar que el orbital HOMO-1 muestran densidad electrónica sobre el grupo funcional carbonilo que se encuentra en el anillo C, asimismo en este anillo se encuentra la parte electrofílica de la interacción intramolecular mostrando orbitales pequeños donde se encuentra el grupo funcional alcohol. El orbital molecular LUMO+1 el cual es la parte electrofílica del puente de hidrógeno intramolecular formado entre los átomos de oxígeno O_1 donde se concentra la mayor densidad electrónica para interactuar con el átomo de hidrógeno H_5 .

A partir de estas transiciones electrónicas entre el π y π^* de los orbitales moleculares HOMO y LUMO se aprecia el espectro de ultravioleta-visible de la molécula de simvastatina en la Figura 20, el cual presenta una λ máxima de 245.43 nm. Con una diferencia de 7.43 nm entre el valor de λ experimental³¹ y calculado teóricamente en este trabajo.

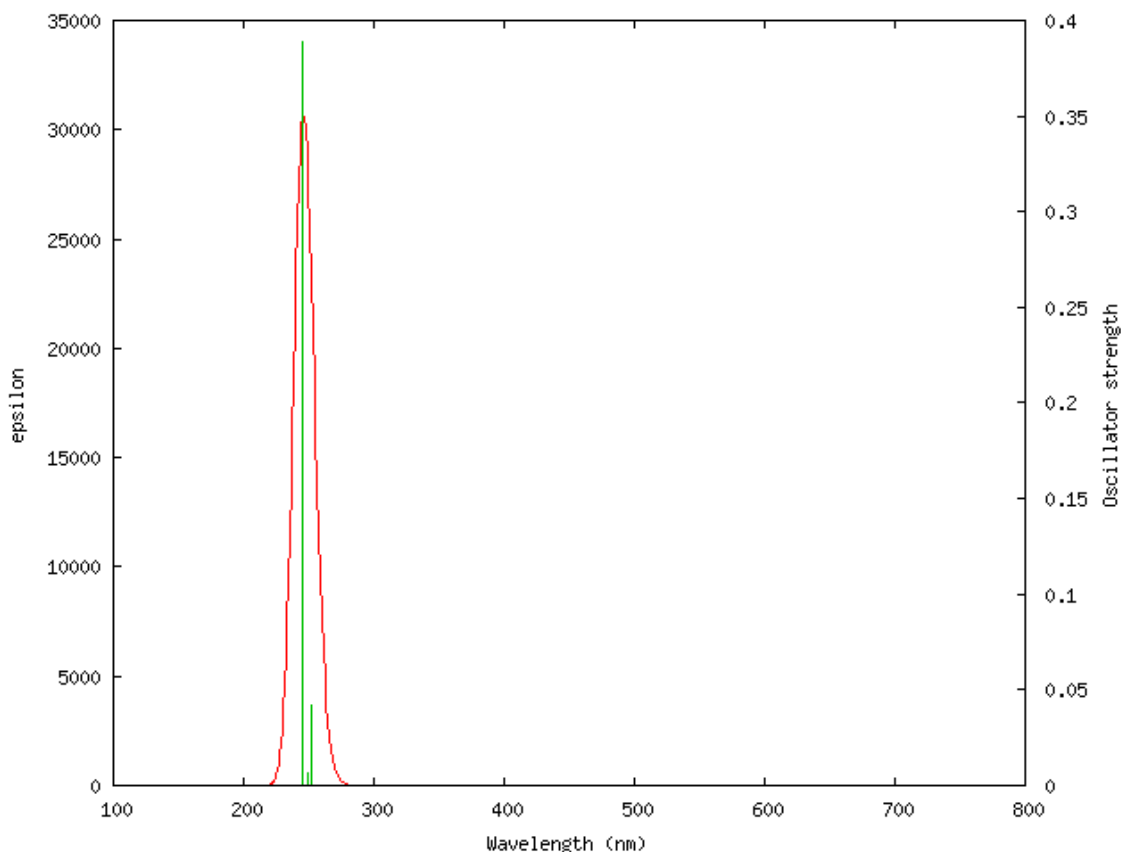


Figura 20. Espectro de ultravioleta de simvastatina-II con B3LYP/6-31++G**.

Al comparar el ultravioleta de las moléculas de simvastatian I y simvastatina II se puede observar que la primera presenta un λ máxima de 247.32 nm y la segunda λ máxima de 245.43 nm. Ambas moléculas caen en la región ultravioleta del espectro electromagnético. También se determinó la transición electrónica del HOMO al LUMO teniendo como resultado una energía de 115.44 kcal/mol para la molécula de simvastatina I y para simvastatina II se necesita 116.33 kcal/mol, en este último confórmero (ver anexo B para cálculos).

8.2.4 Infrarrojo de la molécula de simvastatina I

En la Tabla 10, se encuentran referidas las frecuencias de la molécula de simvastatina I, la cual presenta una banda, que corresponde al grupo funcional OH sin interaccionar, en 3703.93 cm^{-1} . En la literatura esta banda es variable encontrándose entre 3580 a 3650 cm^{-1} , las siguientes bandas importantes son las vibraciones del grupo carbonilo $\text{C}_{11}=\text{O}$ y $\text{C}_{25}=\text{O}$ que se encuentran entre 1708.49 y 1753.92 cm^{-1} . Para la frecuencia corregida se utilizó el factor 0.97 para este nivel de teoría y conjunto base.

Tabla 10. Frecuencias para la molécula de **S-I** con B3LYP/6-31++G** en cm^{-1} .

Frecuencia teórica	Frecuencia corregida	Déscripción
1276.60	1238.30	balanceo $\text{C}_{11}\text{-C}_{12}\text{-C}_{15}$
271.50	263.35	oscilación de H--O
1184.45	1148.92	estiramiento asimétrico
1193.37	1157.57	estiramiento asimétrico
1761.33	1708.49	estiramiento carbonilo $\text{C}_{11}=\text{O}_1$
1251.75	1214.20	torsión anillo $\text{C}_{21}\text{-C}_{22}\text{-C}_{24}\text{-C}_{25}\text{-O}_3$
1808.16	1753.92	estiramiento carbonilo $\text{C}_{25}=\text{O}_4$
3818.48	3703.93	O-H libre

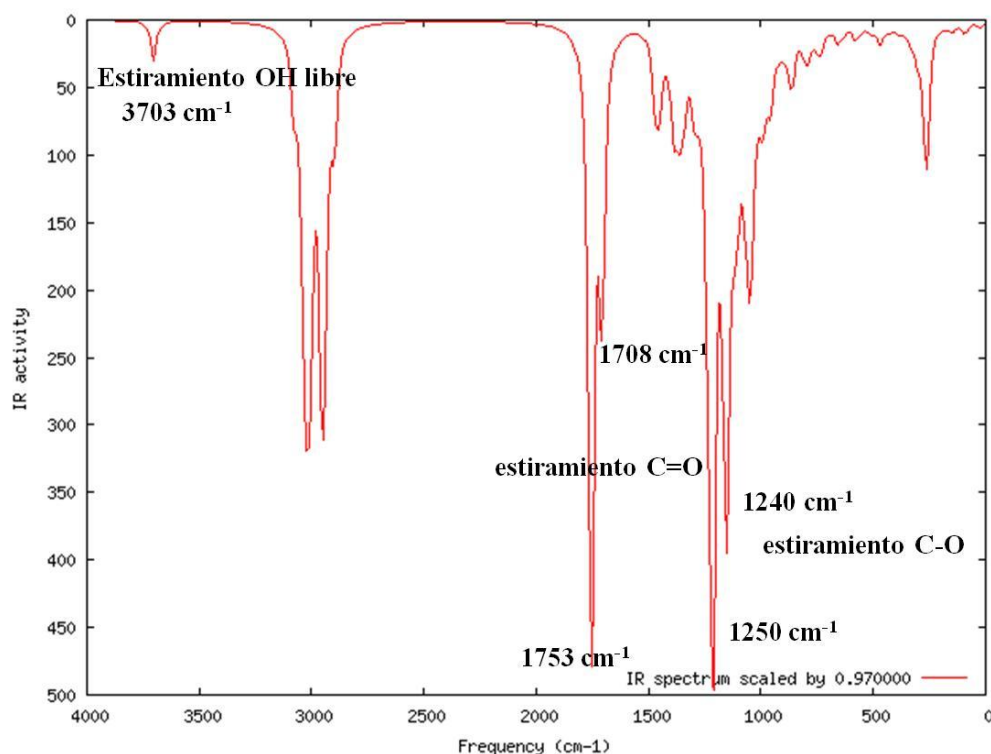


Figura 20. Espectro de Infrarrojo para la molécula de simvastatina I en cm^{-1} con TFD B3LYP/6-31++G**.

8.2.5 Infrarrojo de la molécula de simvastatina II

Como se puede apreciar en el espectro de IR, Figura 22, de la molécula de simvastatina II, la banda para el grupo funcional OH es definida y de una fuerte intensidad a $3569.2314 \text{ cm}^{-1}$. En la literatura se ha indicado que el OH forma un puente de hidrógeno se encuentra entre 3200 y 3550 cm^{-1} . Las bandas obtenidas para los grupos carbonilos $\text{C}_{12}=\text{O}_2$, $\text{C}_{11}=\text{O}_1$ y $\text{C}_{25}=\text{O}_4$ son de 1171.35 , 1679.22 y 1750.68 respectivamente y experimentalmente estas bandas se encuentran en.

Tabla 11. Cálculo de la frecuencia para la molécula de **S-II** con B3LYP/6-31++G** en cm^{-1} .

Frecuencia teórica	Frecuencia corregida	Descripción
1064.52	1032.58	torsión anillo $\text{C}_{21}\text{-C}_{22}\text{-C}_{24}\text{-C}_{25}\text{-O}_3$
1267.69	1229.66	estiramiento asimétrico
630.035	611.13	oscilación de OH
1290.08	1251.38	estiramiento asimétrico
1207.58	1171.35	estiramiento carbonilo $\text{C}_{12}=\text{O}_2$
1731.16	1679.23	estiramiento carbonilo $\text{C}_{11}=\text{O}_1$
1804.83	1750.69	estiramiento carbonilo $\text{C}_{25}=\text{O}_4$
3679.62	3569.23	estiramiento de OH

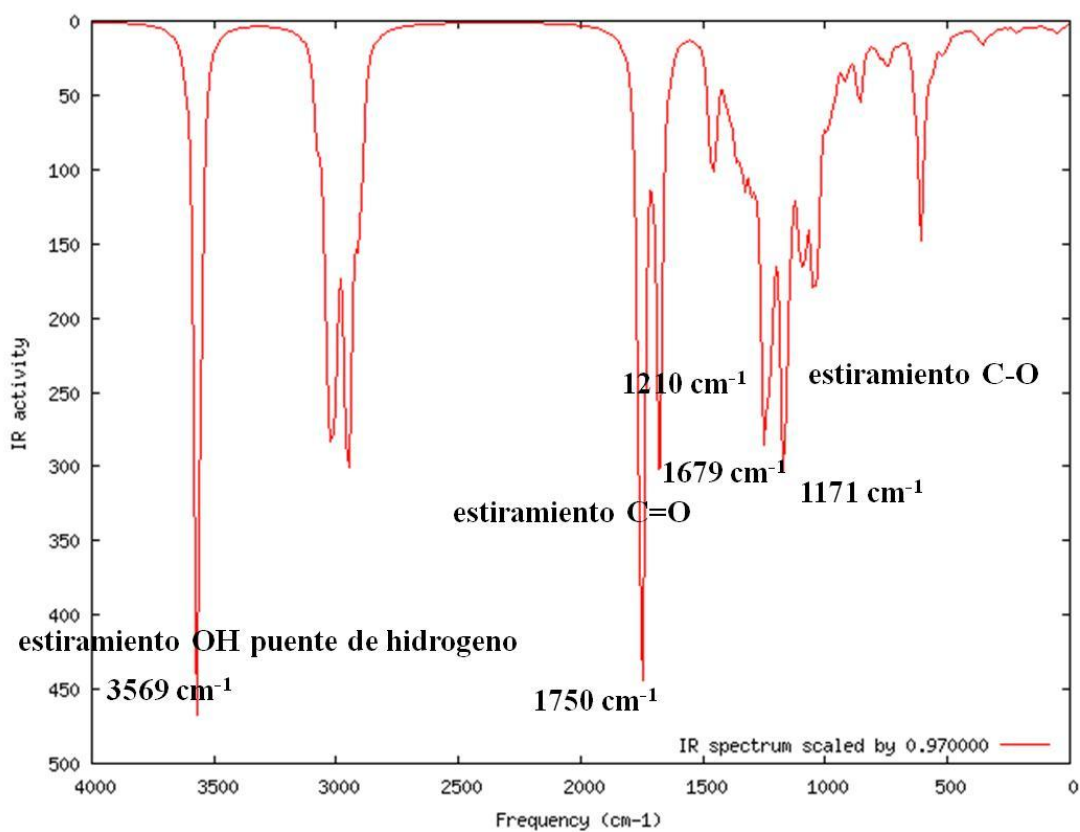
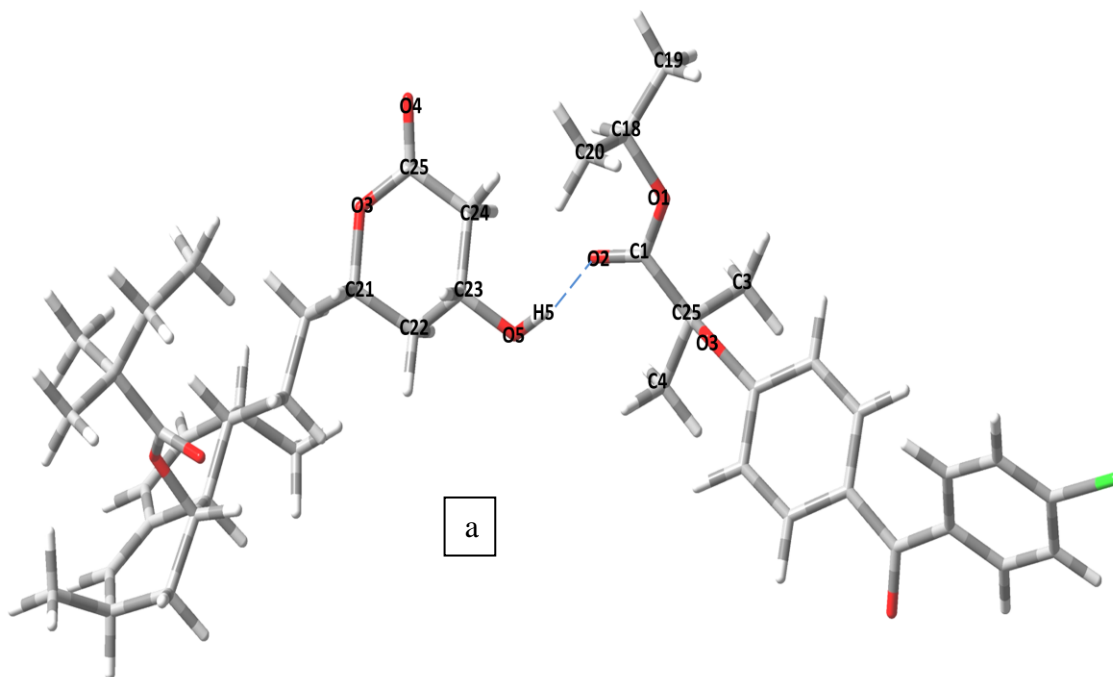


Figura 22. Espectro de Infrarrojo para la molécula de simvastatina II, longitud de onda en cm^{-1} con DFT, particularmente B3LYP/6-31++G**.

8.3.- Interacciones intermoleculares del tipo puente de hidrógeno

Con la información previamente analizada acerca de los monómeros, se determinaron los sitios activos (electrofílicos y nucleofílicos). Para la molécula de fenofibrato se obtienen 3 sitios nucleofílicos; estos son los átomos de oxígeno O₂ y O₄, así como el átomo de cloro. Para la molécula de simvastatina el sitio electrofílico es el átomo de hidrógeno H₅, con esta información se pueden proponer las siguientes interacciones intermoleculares O₅—H₅---O₂, O₅—H₅---O₄ y O₅—H₅---Cl. Aunque el puente de hidrógeno es considerado como una fuerza intermolecular débil, es de importancia ya que mantiene la integridad y la función de diversos sistemas. El concepto de enlace de hidrógeno lo podemos considerar como un fenómeno importante en las estructuras químicas y biológicas.



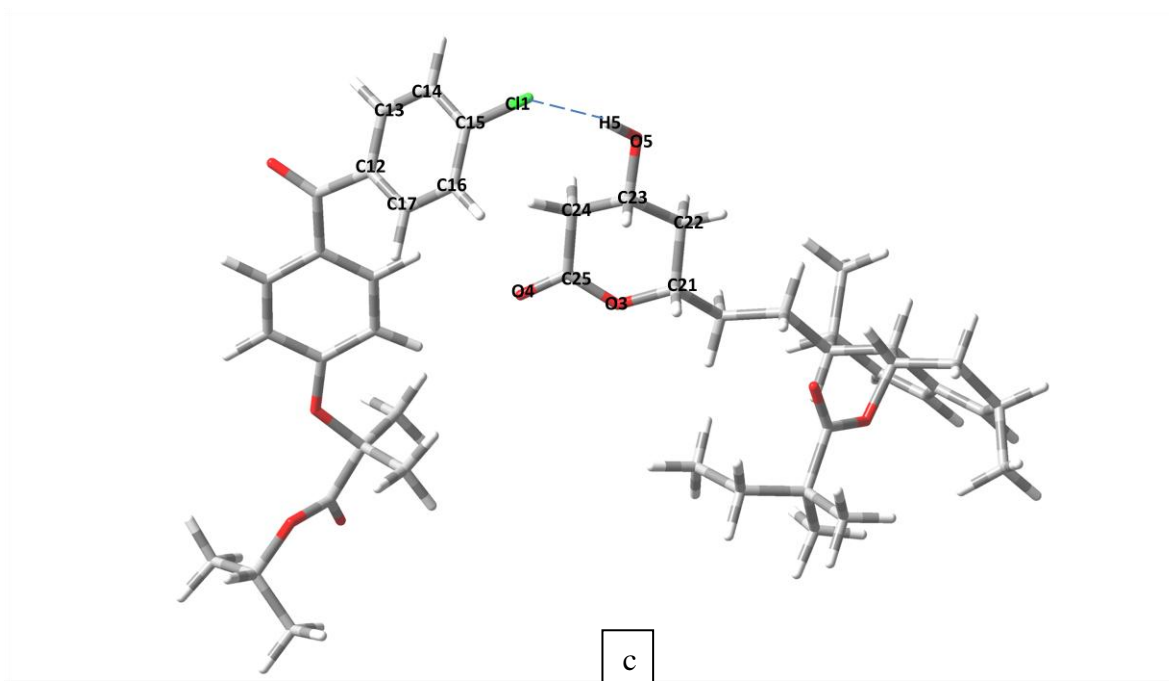
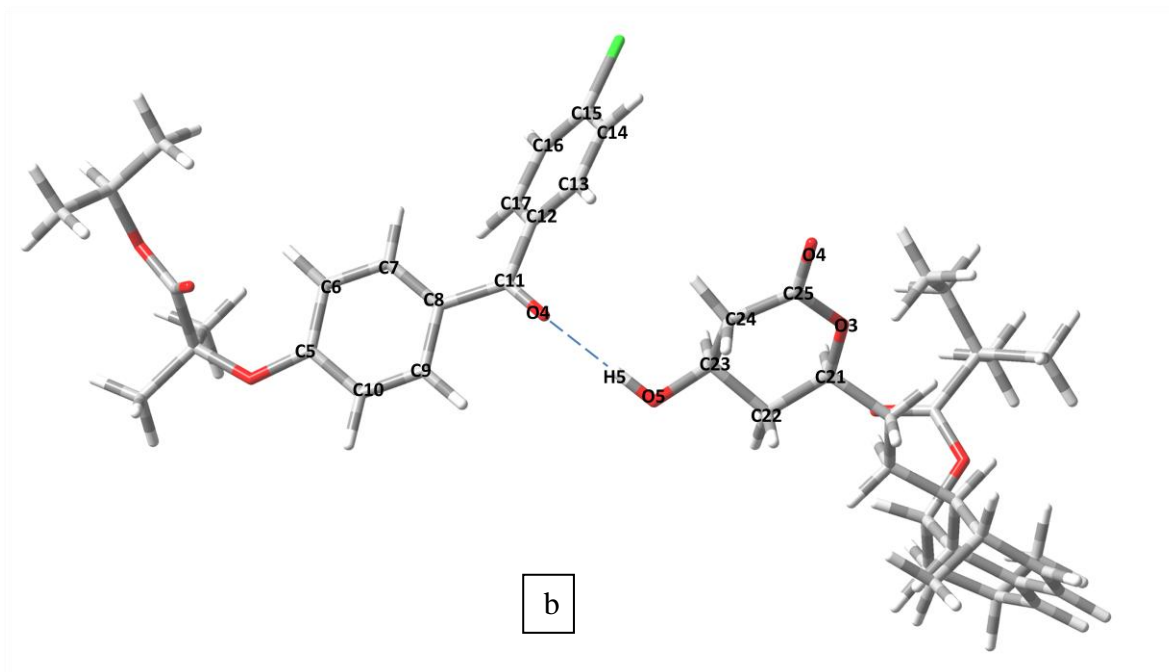


Figura 23. Interacciones intermoleculares entre los átomos O_5-H_5 de la molécula de fenofibrato y el átomo de oxígeno O_2 de la simvastatina **a)** $O_5-H_5 \cdots O_2$, O_5-H_5 de la molécula de fenofibrato y el átomo de oxígeno O_4 de la simvastatina **b)** $O_5-H_5 \cdots O_4$, O_5-H_5 de la molécula de fenofibrato y el átomo de cloro Cl de la simvastatina **c)** $O_5-H_5 \cdots Cl$.

De acuerdo a la Figura 23 las interacciones 23a y 23b son similares, el único cambio dentro de estas interacciones corresponde a los átomos de oxígeno que se encuentran involucrados perteneciente a la molécula de fenofibrato que son los átomos de oxígeno O₄ y el O₂ y la última interacción 23c entre el átomo de cloro interactuando con el sitio electrofílico H₅ de la molécula de simvastatina.

8.3.1 Interacción intermolecular a) O₅—H₅---O₂

Con una distancia O₂---H₅ de 1.91 Å y un ángulo de enlace O₂---H₅—O₅ de 171.8°, se podría llevar la comparación entre la respectiva interacción y las moléculas de fenofibrato y simvastatina como moléculas aisladas de acuerdo a los resultados de la Tabla 12. Con respecto a la carga se tiene que el átomo de oxígeno O₂ es de -0.611 e⁻ y del átomo de hidrógeno H₅ de 0.495 e⁻ en el esquema NPA. Las distancias de enlace de las moléculas cuando están interactuando no muestran cambios significativos con respecto a las moléculas aisladas, sin embargo el ángulo de enlace y ángulo diedro, ver tablas 12 y 13, muestran cambios drásticos entre las moléculas aisladas y la interacción.

Tabla 12. Parámetros geométricos de la interacción O₅—H₅---O₂ con TFD y B3LYP/6-31++G**.

Distancia de enlace (Å)		Ángulo de enlace (°)		Ángulo diedro (°)	
O ₂ --H ₅	1.91	O ₂ -C ₁ -O ₁	124.0	O ₂ -C ₁ -O ₁ -C ₁₈	2.6
O ₅ -H ₅	0.97	O ₂ -C ₁ -C ₂	123.8	O ₂ -C ₁ -C ₂ -O ₃	-127.2
C ₁ -O ₂	1.22	O ₁ -C ₁ -C ₂	112.2	C ₁₈ -O ₁ -C ₁ -C ₂	-179.4
C ₁ -O ₁	1.33	C ₁ -C ₂ -O ₃	102.7	O ₁ -C ₁ -C ₂ -O ₃	54.9
C ₁ -C ₂	1.55	O ₂ -H ₅ -O ₅	171.8	C ₁ -O ₂ -H ₅ -O ₅	-161.0
C ₂ -O ₃	1.46	H ₅ -O ₅ -C ₂₃	108.6	H ₅ -O ₅ -C ₂₃ -C ₂₄	64.1
O ₅ -C ₂₃	1.42	O ₅ -C ₂₃ -C ₂₄	111.7	H ₅ -O ₅ -C ₂₃ -C ₂₂	-176.0
C ₂₃ -C ₂₄	1.53	O ₅ -C ₂₃ -C ₂₂	108.7	O ₅ -C ₂₃ -C ₂₄ -C ₂₅	165.7
C ₂₃ -C ₂₂	1.52	C ₂₃ -C ₂₄ -C ₂₅	115.3	O ₅ -C ₂₃ -C ₂₂ -C ₂₁	178.7
C ₂₅ -O ₄	1.21	C ₂₃ -C ₂₂ -C ₂₁	110.3	C ₂₃ -C ₂₄ -C ₂₅ -O ₄	159.5
C ₂₅ -O ₃	1.36	C ₂₄ -C ₂₅ -O ₄	122.5	C ₂₃ -C ₂₂ -C ₂₁ -O ₃	52.0
C ₂₁ -O ₃	1.36	O ₄ -C ₂₅ -O ₃	118.9	O ₄ -C ₂₅ -O ₃ -C ₂₁	-167.0

Esta interacción intermolecular es la más estable a pesar de que hay grupos metilos que se encuentran alrededor de esta provocando un ligero efecto estérico.

Tabla 13. Parámetros de las moléculas aisladas de simvastatina y fenofibrato con teoría de funcionales de la densidad usando el funcional B3LYP/6-31++G**.

Fenofibrato					
Distancia de enlace (Å)		Ángulo de enlace (°)		Ángulo diedro (°)	
O ₂ -C ₁	1.22	O ₂ -C ₁ -O ₁	125.0	O ₂ -C ₁ -O ₁ -C ₁₈	1.9
C ₁ -O ₁	1.34	O ₂ -C ₁ -C ₂	123.2	O ₂ -C ₁ -C ₂ -O ₃	-143.3
C ₁ -C ₂	1.55	O ₁ -C ₁ -C ₂	111.8	C ₁₈ -O ₁ -C ₁ -C ₂	179.2
C ₂ -O ₃	1.45	C ₁ -C ₂ -O ₃	111.9	O ₁ -C ₁ -C ₂ -O ₃	39.3
Simvastatina					
O ₅ -H ₅	0.97	H ₅ -O ₅ -C ₂₃	109.3	H ₅ -O ₅ -C ₂₃ -C ₂₄	63.9
O ₅ -C ₂₃	1.43	O ₅ -C ₂₃ -C ₂₄	111.7	H ₅ -O ₅ -C ₂₃ -C ₂₂	-176.4
C ₂₃ -C ₂₄	1.53	O ₅ -C ₂₃ -C ₂₂	107.8	O ₅ -C ₂₃ -C ₂₄ -C ₂₅	164.1
C ₂₃ -C ₂₂	1.52	C ₂₃ -C ₂₄ -C ₂₅	115.3	O ₅ -C ₂₃ -C ₂₂ -C ₂₁	179.0
C ₂₅ -O ₄	1.21	C ₂₃ -C ₂₂ -C ₂₁	110.3	C ₂₃ -C ₂₄ -C ₂₅ -O ₄	160.6
C ₂₅ -O ₃	1.36	C ₂₄ -C ₂₅ -O ₄	122.1	C ₂₃ -C ₂₂ -C ₂₁ -O ₃	52.2
C ₂₁ -O ₃	1.46	O ₄ -C ₂₅ -O ₃	119.2	O ₄ -C ₂₅ -O ₃ -C ₂₁	-167.7

8.3.2 Interacción intermolecular b) O₅—H₅---O₄

Esta interacción muestra una distancia de interacción entre los átomos O₄---H₅ de 1.89 Å y un ángulo de enlace O₄---H₅—O₅ de 177.6°, siendo esta la distancia de interacción más corta de las 3 interacciones propuestas en este trabajo, además que alrededor de la interacción no hay grupos metilo que puedan impedir que se lleve a cabo ésta, sin embargo estos factores no la favorecen ya que en cuanto en energía es menos estable que la interacción O₅—H₅---O₂.

De acuerdo a las Tablas 14 y 15 se puede verificar que las distancias de enlaces son similares entre la interacción y las moléculas aisladas, sin embargo con respecto al ángulo de enlace y ángulo diedro de la misma molécula en general hay cambios significativos en la estructura de la interacción y las moléculas aisladas.

Al igual que la interacción anterior los átomos de carbono C₂₁-C₂₂-C₂₃-C₂₄-C₂₅-O₃, que se encuentran en la molécula de simvastatina I, se encuentran en conformación de silla, sin embargo en esta interacción se encuentran en la conformación de semi-silla, con una distancia de enlace mayor entre el O₅-H₅ que en la molécula individual.

Tabla 14. Parámetros geométricos de la interacción O₅—H₅---O₄ con TDF, específicamente B3LYP/6-31++G**.

Distancia de enlace (Å)		Ángulo de enlace (°)		Ángulo diedro (°)	
O ₄ --H ₅	1.90	O ₄ -H ₅ -O ₅	177.7	O ₄ -C ₁₁ -C ₈ -C ₇	156.3
O ₅ -H ₅	0.97	O ₄ -C ₁₁ -C ₈	120.4	O ₄ -C ₁₁ -C ₈ -C ₉	-20.3
O ₄ -C ₁₁	1.24	O ₄ -C ₁₁ -C ₁₂	118.9	O ₄ -C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₇	141.2
C ₁₁ -C ₈	1.48	C ₁₁ -C ₈ -C ₉	118.6	O ₄ -C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	-34.7
C ₁₁ -C ₁₂	1.50	C ₁₁ -C ₈ -C ₇	123.1	C ₁₁ -C ₈ -C ₇ -C ₆	-177.4
O ₅ -C ₂₃	1.42	C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	118.5	C ₁₁ -C ₈ -C ₉ -C ₁₀	178.6
C ₂₃ -C ₂₄	1.53	C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₇	122.5	C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄	177.4
C ₂₃ -C ₂₂	1.52	H ₅ -O ₅ -C ₂₃	108.9	C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₇ -C ₁₆	-176.1
C ₂₅ -O ₄	1.21	O ₅ -C ₂₃ -C ₂₄	111.8	C ₈ -C ₇ -C ₆ -C ₅	-0.8
C ₂₅ -O ₃	1.36	O ₅ -C ₂₃ -C ₂₂	108.5	C ₈ -C ₉ -C ₁₀ -C ₅	-1.3
C ₂₁ -O ₃	1.46	C ₂₃ -C ₂₄ -C ₂₅	115.2	C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄ -C ₁₅	-1.3
C ₈ -C ₉	1.41	C ₂₃ -C ₂₂ -C ₂₁	110.5	C ₁₂ -C ₁₇ -C ₁₆ -C ₁₅	-1.0
C ₈ -C ₇	1.40	C ₂₄ -C ₂₅ -O ₄	122.6	C ₁₁ -O ₄ -H ₅ -O ₅	-10.1
C ₁₂ -C ₁₇	1.40	O ₄ -C ₂₅ -O ₃	118.9	O ₄ -H ₅ -O ₅ -C ₂₃	85.1
C ₁₂ -C ₁₃	1.40			H ₅ -O ₅ -C ₂₃ -C ₂₄	68.7
				H ₅ -O ₅ -C ₂₃ -C ₂₂	-171.6
				O ₅ -C ₂₃ -C ₂₄ -C ₂₅	166.0
				O ₅ -C ₂₃ -C ₂₂ -C ₂₁	178.9
				C ₂₃ -C ₂₄ -C ₂₅ -O ₄	158.5
				C ₂₃ -C ₂₂ -C ₂₁ -O ₃	51.6
				O ₄ -C ₂₅ -O ₃ -C ₂₁	-166.3

Tabla 15. Parámetros de las moléculas aisladas de simvastatina y fenofibrato con teoría de funcionales de la densidad usando el funcional B3LYP/6-31++G**.

Simvastatina					
Distancia de enlace (Å)		Ángulo de enlace (°)		Ángulo diedro (°)	
O ₅ -H ₅	0.97	H ₅ -O ₅ -C ₂₃	109.3	H ₅ -O ₅ -C ₂₃ -C ₂₄	63.9
O ₅ -C ₂₃	1.43	O ₅ -C ₂₃ -C ₂₄	111.7	H ₅ -O ₅ -C ₂₃ -C ₂₂	-176.4
C ₂₃ -C ₂₄	1.53	O ₅ -C ₂₃ -C ₂₂	107.8	O ₅ -C ₂₃ -C ₂₄ -C ₂₅	164.1
C ₂₃ -C ₂₂	1.52	C ₂₃ -C ₂₄ -C ₂₅	115.3	O ₅ -C ₂₃ -C ₂₂ -C ₂₁	179.0
C ₂₅ -O ₄	1.21	C ₂₃ -C ₂₂ -C ₂₁	110.3	C ₂₃ -C ₂₄ -C ₂₅ -O ₄	160.6
C ₂₅ -O ₃	1.36	C ₂₄ -C ₂₅ -O ₄	122.1	C ₂₃ -C ₂₂ -C ₂₁ -O ₃	52.2
C ₂₁ -O ₃	1.46	O ₄ -C ₂₅ -O ₃	119.2	O ₄ -C ₂₅ -O ₃ -C ₂₁	-167.7
Fenofibrato					
O ₄ -C ₁₁	1.23	O ₄ -C ₁₁ -C ₈	120.5	O ₄ -C ₁₁ -C ₈ -C ₇	152.2
C ₁₁ -C ₈	1.49	O ₄ -C ₁₁ -C ₁₂	119.2	O ₄ -C ₁₁ -C ₈ -C ₉	-24.1
C ₁₁ -C ₁₂	1.5	C ₁₁ -C ₈ -C ₉	118.4	O ₄ -C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₇	146.0
C ₈ -C ₉	1.4	C ₁₁ -C ₈ -C ₇	123.4	O ₄ -C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	-30.0
C ₈ -C ₇	1.41	C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	118.2	C ₁₁ -C ₈ -C ₇ -C ₆	-176.7
C ₁₂ -C ₁₇	1.4	C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₇	122.9	C ₁₁ -C ₈ -C ₉ -C ₁₀	177.9
C ₁₂ -C ₁₃	1.4			C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄	177.7
				C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₇ -C ₁₆	-176.4
				C ₈ -C ₇ -C ₆ -C ₅	-0.7
				C ₈ -C ₉ -C ₁₀ -C ₅	-1.3
				C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄ -C ₁₅	-1.3
				C ₁₂ -C ₁₇ -C ₁₆ -C ₁₅	-0.9

8.3.3 Interacción intermolecular c) Cl---H₅—O₅

De acuerdo a la energía electrónica para este sistema, la O₅—H₅---Cl, es la menos favorecida. La carga del átomo de cloro es de 0.255 y 0.009 e⁻ en los esquemas de Mulliken y NPA respectivamente, por lo tanto se puede indicar que el átomo está cargado positivamente y no negativamente para que exista una interacción.

Sin embargo para el grupo de los halógenos en especial flúor y cloro son en los que se han detectado más puentes de hidrógeno, en los cuales se ha observado que forman particularmente enlaces con

átomos pesados de halógenos con átomos del tipo C-H. En especial se ha observado que para el grupo de los halógenos las interacciones son débiles³³, si es donador es C-H y/o X=F, Cl, I, Br, esta va disminuyendo desde Flúor.

Comparando la Tabla 16, se puede apreciar que las longitudes de enlace tienen un comportamiento similar a las interacciones anteriores donde la distancia de enlace es poco significativa respecto a las moléculas individuales. Con respecto a la distancia de enlace y ángulo diedro son diferentes dando un cambio total en la estructura de la interacción.

Tabla 16. Parámetros geométricos de la interacción O₅—H₅---Cl con TDF, específicamente B3LYP/6-31++G**.

Distancia de enlace (Å)		Ángulo de enlace (°)		Ángulo diedro (°)	
Cl---H ₅	2.73	Cl-H ₅ -O ₅	172.8	C ₁₅ -Cl-H ₅ -O ₅	-80.9
C ₁ -C ₁₅	1.77	C ₁ -C ₁₅ -C ₁₄	119.3	Cl-H ₅ -O ₅ -C ₂₃	27.0
C ₁₅ -C ₁₆	1.39	C ₁ -C ₁₅ -C ₁₆	119.2	Cl-C ₁₅ -C ₁₄ -C ₁₃	178.7
C ₁₅ -C ₁₄	1.40	C ₁₅ -C ₁₄ -C ₁₃	118.8	Cl-C ₁₅ -C ₁₆ -C ₁₇	-177.1
O ₅ -H ₅	0.97	C ₁₅ -C ₁₆ -C ₁₇	118.9	C ₁₅ -C ₁₄ -C ₁₃ -C ₁₂	-1.8
O ₅ -C ₂₃	1.42	H ₅ -O ₅ -C ₂₃	109.4	C ₁₅ -C ₁₆ -C ₁₇ -C ₁₂	-1.4
C ₂₃ -C ₂₄	1.53	O ₅ -C ₂₃ -C ₂₄	111.6	H ₅ -O ₅ -C ₂₃ -C ₂₄	72.4
C ₂₃ -C ₂₂	1.52	O ₅ -C ₂₃ -C ₂₂	108.2	H ₅ -O ₅ -C ₂₃ -C ₂₂	-168.1
C ₂₅ -O ₄	1.21	C ₂₃ -C ₂₄ -C ₂₅	115.1	O ₅ -C ₂₃ -C ₂₄ -C ₂₅	165.4
C ₂₅ -O ₃	1.35	C ₂₃ -C ₂₂ -C ₂₁	110.3	O ₅ -C ₂₃ -C ₂₂ -C ₂₁	178.9
C ₂₁ -O ₃	1.47	C ₂₄ -C ₂₅ -O ₄	122.2	C ₂₃ -C ₂₄ -C ₂₅ -O ₄	159.3
		O ₄ -C ₂₅ -O ₃	118.9	C ₂₃ -C ₂₂ -C ₂₁ -O ₃	51.6
				O ₄ -C ₂₅ -O ₃ -C ₂₁	-167.5

Tabla 17. Parámetros de las moléculas aisladas de simvastatina y fenofibrato con teoría de funcionales de la densidad particularmente el funcional B3LYP/6-31++G**.

Simvastatina					
Distancia de enlace (Å)		Ángulo de enlace (°)		Ángulo diedro (°)	
O ₅ -H ₅	0.97	H ₅ -O ₅ -C ₂₃	109.3	H ₅ -O ₅ -C ₂₃ -C ₂₄	63.9
O ₅ -C ₂₃	1.43	O ₅ -C ₂₃ -C ₂₄	111.7	H ₅ -O ₅ -C ₂₃ -C ₂₂	-176.4
C ₂₃ -C ₂₄	1.53	O ₅ -C ₂₃ -C ₂₂	107.8	O ₅ -C ₂₃ -C ₂₄ -C ₂₅	164.1
C ₂₃ -C ₂₂	1.52	C ₂₃ -C ₂₄ -C ₂₅	115.3	O ₅ -C ₂₃ -C ₂₂ -C ₂₁	179.0
C ₂₅ -O ₄	1.21	C ₂₃ -C ₂₂ -C ₂₁	110.3	C ₂₃ -C ₂₄ -C ₂₅ -O ₄	160.6
C ₂₅ -O ₃	1.36	C ₂₄ -C ₂₅ -O ₄	122.1	C ₂₃ -C ₂₂ -C ₂₁ -O ₃	52.2
C ₂₁ -O ₃	1.46	O ₄ -C ₂₅ -O ₃	119.2	O ₄ -C ₂₅ -O ₃ -C ₂₁	-167.7
Fenofibrato					
C ₁ -C ₁₅	1.76	C ₁ -C ₁₅ -C ₁₄	119.4	C ₁ -C ₁₅ -C ₁₄ -C ₁₃	-179.7
C ₁₅ -C ₁₆	1.39	C ₁ -C ₁₅ -C ₁₆	119.4	C ₁ -C ₁₅ -C ₁₆ -C ₁₇	-179.2
C ₁₅ -C ₁₄	1.40	C ₁₅ -C ₁₄ -C ₁₃	119.0	C ₁₅ -C ₁₄ -C ₁₃ -C ₁₂	-1.3
		C ₁₅ -C ₁₆ -C ₁₇	119.1	C ₁₅ -C ₁₆ -C ₁₇ -C ₁₂	-0.9

Las interacciones intramoleculares determinadas como puentes de hidrógeno son tres, la interacción más estable es a) O₂---H₅—O₅ seguida de b) O₄---H₅—O₅ y finalmente c) Cl---H₅—O₅.

Tabla 18. Comparación entre las 3 interacciones con B3LYP/6-31++G**.

	Distancia H-O (Å)	Ángulo de enlace (°)	E _{total} (Hartree)	E _{total} (Kcal/mol)	E _{rela} (Kcal/mol)
O ₅ —H ₅ ---O ₄	1.90	177.67	-2887.7435	-1812085.0358	0.3435
O ₅ —H ₅ ---O ₂	1.91	171.83	-2887.7440	-1812085.3792	0
O ₅ —H ₅ ---Cl	2.73	172.82	-2887.7366	-1812080.7370	4.6422

Analizando la Tabla 18 podemos afirmar que la interacción favorecida es O₅—H₅---O₂, destacando esta por la energía más negativa, siendo la más estable, sin embargo siendo esta la menos favorecida en cuanto a distancia de enlace y ángulo de enlace, mientras la interacción O₄---H₅—O₅ es la menos favorecida en cuanto a energía relativa de 0.3435 kcal/mol y favorecida en cuanto distancia de enlace más corta y ángulo casi perfecto de 180 ° para un puente de hidrógeno, y la menos favorecida siendo la interacción Cl---H₅—O₅ teniendo una energía relativa de 4.64 kcal/mol.

Haciendo uso de la ecuación Maxwell-Boltzman, aplicándola a las interacciones puente de hidrógeno se tiene que 64.08% de O₂---H₅—O₅, 35.88 % de O₄---H₅—O₅, y 0.02% de Cl---H₅—O₅ (ver cálculos en el anexo C).

En la Tabla 19 se muestran las energías de enlace para cada interacción, esta energía se obtiene de la siguiente ecuación³⁴:

$$E_{\text{enlace}} = |E_{\text{simvastatina}} + E_{\text{fenofibrato}}| - E_{\text{interacción}}$$

La suma de las energías entre las moléculas de fenofibrato y simvastatina, S-I, es de 1812082.86 kcal/mol y las energías para cada interacción es O₂---H₅—O₅ 1812085.38, O₄---H₅—O₅ 1812085.04 y Cl---H₅—O₅ 1812080.74 kcal/mol respectivamente.

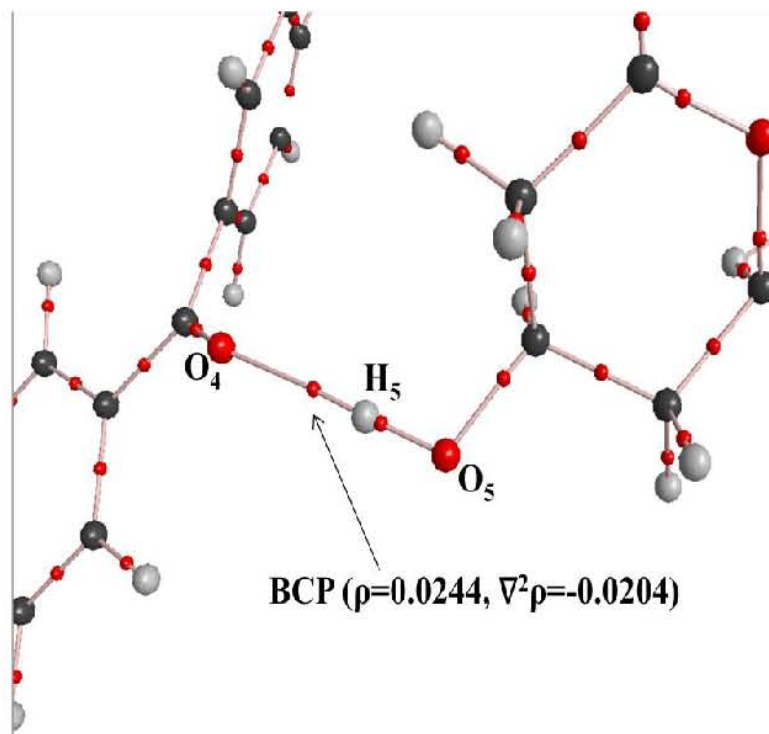
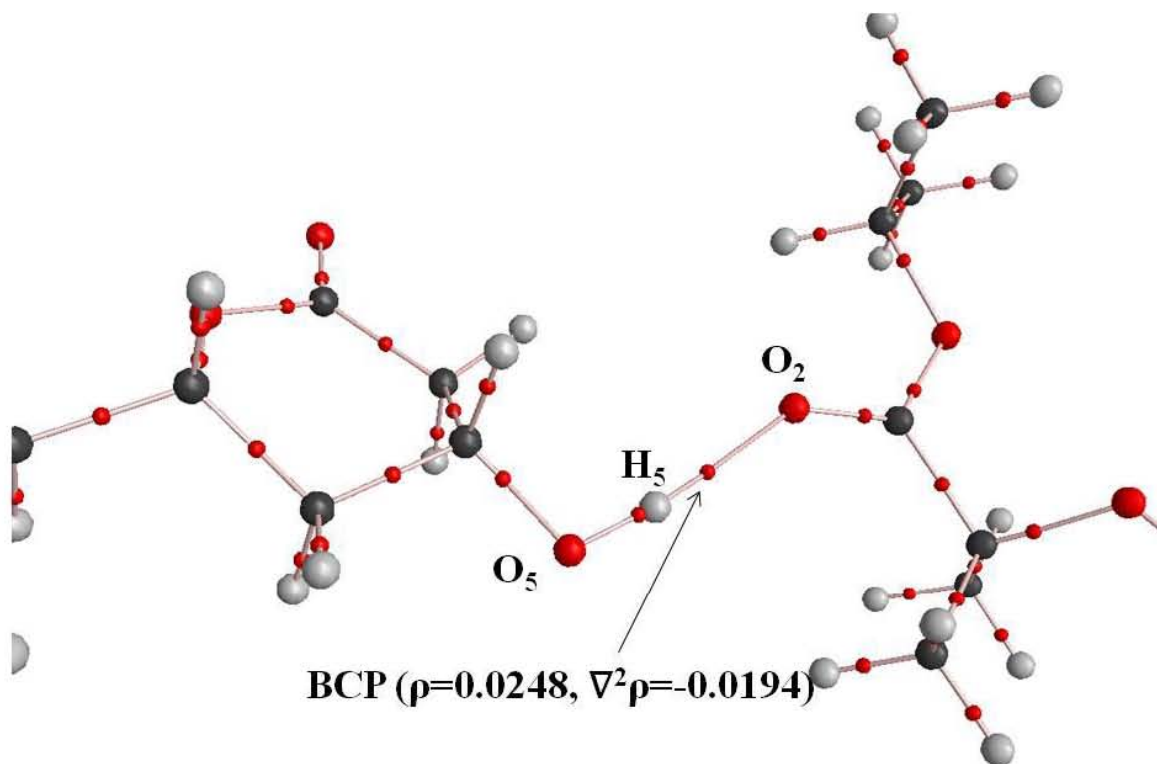
Tabla 19. Energía de enlace para cada interacción.

	E(kcal/mol)
(O ₅ —H ₅ ---O ₄)-(fenofibrato+simvastatina)	2.176
(O ₅ —H ₅ ---O ₂)-(fenofibrato+simvastatina)	2.520
(O ₅ —H ₅ ---Cl)-(fenofibrato+simvastatina)	-2.123

Hay diferentes clasificaciones de puentes de hidrógeno, por ejemplo Desiraju y Steiner⁷ proponen que para puentes de hidrógeno débiles, fuertes y muy fuertes les corresponde los siguientes rangos de energía 1-4, 4-15 y 15-40 kcal/mol respectivamente, con lo cual tenemos que para las interacciones O—H---O son débiles ya que el rango de energía de enlace se encuentra entre 2.1 y 2.5 kcal/mol, para la interacción O—H---Cl no sería una interacción desfavorable o inexistente debido a la diferencia de energía entre las moléculas aisladas y la interacción.

AIM2000 fue desarrollado por Bader y colaboradores³⁵, este algoritmo fue construido a través de la aplicación de argumentos puramente físicos. En esta perspectiva, Bader proyecta en AIM un método alternativo químico cuántico, AIM describe la topología molecular a través de la determinación de puntos críticos de enlace (BCP por sus siglas en inglés) entre dos átomos vecinos. El BCP es el desarrollo de una integración numérica de la densidad electrónica. Algunos de los parámetros topológicos observables, son la densidad electrónica (ρ) y el campo Laplaciano ($\nabla^2\rho$). Estos parámetros describen la estabilidad molecular a través de la identificación de los centros de densidad

de carga del enlace químico; estos se clasifican como covalentes o puentes de hidrógeno cuando la densidad electrónica se concentra o es deficiente de ella respectivamente.



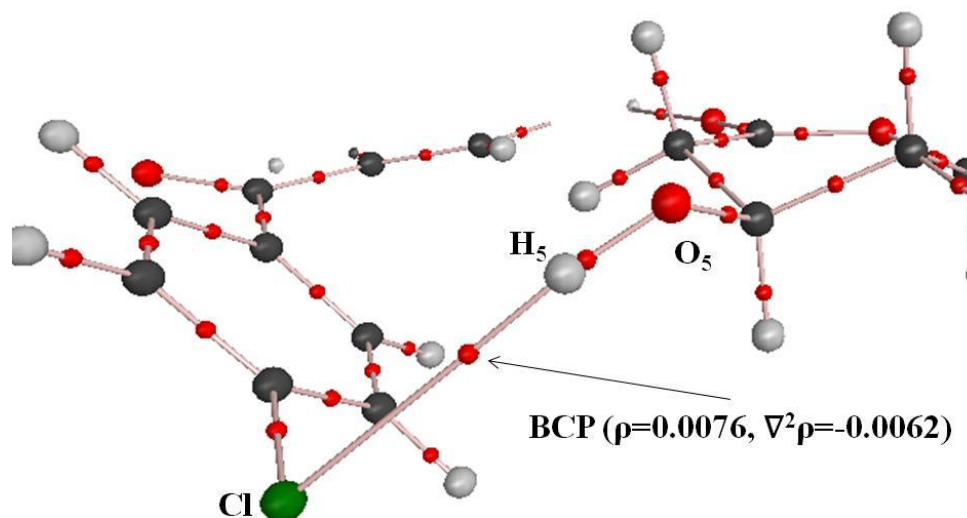


Figura 24. Interacciones intermoleculares señalando el BCP obtenidos por el programa AIM2000 con B3LYP/6-31++G(d,p).

Utilizando la clasificación propuesta por Rozas *et al*³⁶ quien propone que para puentes de hidrógeno débiles tanto el ρ y el $\nabla^2\rho > 0$; para moderados puentes de hidrógeno el $\nabla^2\rho < 0$ y $\rho > 0$; de igual manera para puentes de hidrógeno fuertes tanto ρ como $\nabla^2\rho < 0$; con esto y los resultados obtenidos las tres interacciones presentan laplacianos negativos y una densidad de carga positiva con lo cual las interacciones estudiadas en este trabajo son puentes de hidrógenos moderados, así mismo la obtención de un resultado negativo en las tres interacciones muestra que la carga del electrón se concentra en la región internuclear, indicando una compartición entre dos nucleos, teniendo cierto carácter covalente.

9.-Conclusiones

El trabajo realizado en esta tesis se enfocó a la determinación teórica de las interacciones intermoleculares del tipo de puente de hidrógeno. El nivel de teoría empleado para este estudio fue: Teoría de Funcionales de la Densidad utilizando particularmente el funcional B3LYP y los conjuntos base 6-31G* y 6-31++G**, implementado en el programa Gaussian instalado en la supercomputadora KanBalam, DGCTIC-UNAM.

Las moléculas de fenofibrato, simvastatina así como cada una de las interacciones intermoleculares puente de hidrógeno estudiadas en este trabajo, fueron consideradas con la estructura de menor energía. Para la molécula de fenofibrato comparando la distancia de enlace, ángulo de enlace y ángulos diedros en general no mostraron diferencia respecto a los rayos X experimentales. Todos los sistemas químicos resultaron ser mínimos en las superficies de energía potencial, ya que las frecuencias obtenidas son positivas.

Las cargas NPA en el esquema NBO indican que el átomo de oxígeno O₂ de la molécula de fenofibrato podría ser un sitio nucleofílico, sin embargo, analizando el mapa de potencial electrostático muestra que el sitio nucleofílico es el átomo de oxígeno O₄, considerando que el átomo de oxígeno O₂ se encuentran formando un grupo funcional de tipo éster; podrían encontrarse en resonancia con el átomo de oxígeno O₁, con lo cual la carga que soporta a estos 2 oxígenos se encuentra deslocalizada entre estos 2 átomos, además este sitio se encuentran impedido por un efecto estérico de los átomos que los rodean. Así mismo hay la posibilidad de la existencia de un puente de hidrógeno intramoleculare entre este sitio y el átomo de hidrógeno H. El átomo O₄ se encuentra menos impedido estéricamente.

Es importante hacer una búsqueda o acercarse al confòrmero mas estable, ya que un análisis comparativo de energías con DFT particularmente con el funcional hibrido B3LYP y el conjunto base 6-31G* de la molécula de fenofibrato de este estudió con la reportada en la literatura se encontró que la molécula estudiada aquí es mas energética, con una diferencia 6.5 en kcal/mol.

El resultado de las transiciones electrónicas de fenofibrato indicaron que estas son de $\pi \rightarrow \pi^*$ y que la máxima contribución es HOMO \rightarrow LUMO y HOMO-1 \rightarrow LUMO, pudiendo corroborar con el HOMO el sitio nucleofilico, O₄ que también concuerda con el mapa de potencial electrostático.

La molécula de simvastatina muestra 2 conformeros, el primero con el grupo funcional OH sin interactuar y la segunda formando un puente de hidrógeno entre el hidrógeno H₅ con el átomo de oxígeno O₁. Comparando las cargas de ambas moléculas son similares con diferencias poco significativas.

Los dos conformeros de la molécula de simvastatina tienen el mismo número de orbitales moleculares, teniendo similares HOMO y LUMO, corroborando con el LUMO+1 el sitio electrofílico y HOMO-2 el sitio nucleofílico contribuyendo al puente de hidrógeno que aparece en simvastatina II.

De acuerdo a la energía de las 3 interacciones se determina que la de mayor estabilidad es cuando se tiene la interacción intermolecular O₅—H₅---O₂, seguida O₅—H₅---O₄ y por último O₅—H₅---Cl siendo esta la menos favorecida energéticamente.

Conforme a la energía de enlace de interacción del puente de hidrógeno intermolecular, se tiene que las tres interacciones son puentes de hidrógeno débiles según la clasificación de Desiraju y Steiner, Sin embargo, con los datos obtenidos por AIM, específicamente el punto crítico de enlace (BCP) de las tres interacciones permite establecer que son puentes de hidrógeno del tipo moderado de acuerdo a Rozas, I. Alkorta, J. Elguero.

10.-Bibliografía y Referencias

- 1.- Kloer Hans U., *Am. J. Med.*, 83, (1987), 3.
- 2.- Grazyna Sobal, Helmut Sinzinger, *Bio. Pharm.*, 70, (2005), 1185.
- 3.- Scott M. Grundy, Gloria L. Vega, Zhong Yuan, Wendy P. Battisti, William E. Brady, Joanne Palmisano, *Am. J. Car.*, 95, (2005), 462.
- 4.-Yuan Lee, Jian-Feng Chen, Wen-Chuan Wang, *Int. Jour. Pharma.*, 358, (2008), 214.
- 5.-Andrea Heinz, Keith C. Gordon, Cushla M. McGoverin, Thomas Rades, Clare J. Strachan, *Eur. Jour. Pharma. Biopharma.*, 71, (2009), 100.
- 6.-<http://www.chem.unsw.edu.au/coursenotes/CHEM1/nonunipass/HainesIMF/whatareIMF.html>
fecha de consulta 07 de diciembre del 2010.
7. - Gautam R. Desiraju, Thomas Steiner, *The weak hydrogen bond: in structural chemistry and biology*, Oxford University Press, 2001
- 8.-Errol Lewars, *Computational chemistry: introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics*, 1ª edición, 2003, Kluwer Academic Publishers.
9. - Young C. David, *Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems*, 1ª edición, 2001, John Wiley and Sons.
10. - A. Szabo, N. Ostlund. *Modern Quantum Chemistry*. McGraw Hill, New York, USA, (1989).
- 11.- P. Hohenberg, W. Kong, *Phys. Rev.*, B136, (1964), 864.
12. - W. Kohn, L. Sham. *J. Phys. Rev.*, 140, (1965), A1133.
13. - Cramer J. Christopher, *Essentials of computational chemistry: theories and models*, 1ª edición, 2004, John Wiley and Sons,.
14. - R. S. Mulliken. *J. Chem. Phys.*, 23, (1955), 1833.
15. - J. P. Foster, F. J. Weinhold. *Am Chem. Soc.*, 102, (1980), 7211. A. E. Reed, F. Weinhold. *J. Chem. Phys.*, 78, (1983), 4066.
16. - S. M. Bachrach., 5, (1994), 1711.
17. - Pauling L., *The nature of the chemicals bond*. Cornell University Press; Ithaca, New York, UA, (1960).
18. - . S. Mulliken. *J. Chem. Phys.*, 2, (1934), 782.
19. - T. Clark. *J. Mol. Struct. (Theochem)*., 503, (2000), 1.
20. - H. Fujimoto, T. Sugayana. *J. Am. Chem. Soc.*, 99, (1977), 15.
- 21.- F. Mendizabal, R. R. Contreras, A. J. Aizman. *Int. J. Quantum chem.*, 44, (1992), 751.
- 22.- K. Fukui. *Acc. Chem. Res.*, 4, (1971), 57.

- 23.- Zhon, R. G. Parr, J. F. Garst. *Tetrahedron Lett.*, 29, (1988), 4843.
- 24.- R. G. Pearson. *J. Am. Chem. Soc.*, 85, (1963), 3533.; R. G. Pearson. *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 6801-6806, (1985); G. Klopman. *Chemical Reactivity and Reaction Paths*, Wiley-Interscience, New York, (1974).
- 25.- R. G. Parr, R. A. Donnelly, M. Levy, W. E. Palke. *J. Chem. Phys.*, 68, (1978), 3801.
- 26.- <http://www.ehu.es/imacris/PIE06/web/IR.htm> fecha de consulta 07 de diciembre del 2010.
- 27.- Skoog Douglas A., Donald M. West, F. James Holler, *Fundamentos de química analítica*, 3 edición, 1997, Reverte,.
- 28.- Sapartan'02, Wavefunction, Inc. Irvine, CA, J. Kong, C. A. White, A. I. Krylov, C. D. Sherrill, R. D. Adamson, T. R. Furlani, M. S. Lee, A. M. Lee, S. R. Gwaltney, T. R. Adams, C. Ochsenfeld, A. T. B. Gilbert, G. S. Kedziora, V. A. Rassolov, D. R. Maurice, N. Nair, Y. Shao, N. A. Besley, P. E. Maslen, J. P. Dombroski, H. Daschel, W. Zhang, P. P. Korambath, J. Baker, E. F. C. Byrd, T. Van Voorhis, M. Oumi, S. Hirata, C. P. Hsu, N. Ishikawa, J. Florian, A. Warshel, B. G. Johnson, P. M. W. Gill, M. Head-Gordon, and J. A. Pople. *J. Computational Chem.*, **21**, 1532 (2000).
- 29.- Gaussian 03, Revision E.01, 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).
30. - AIM 2000, 2.0. Copyright 2002. Designed By Friedrich Biegler-König & Jens Schönbohm, University of Applied Sciences, Bielefeld, Germany; R.F.W. Bader, McMaster University, Hamilton, Canadá.
- 31.- J. Smets, K. Schoone, R. Ramaekers, L. Adamowicz, G. Maes, *J. Mol. Struct.* 442 (1998) 201.
32. - Lei Wang, Mandana Asgharnejad, *J. Pharma. Biomed. Ana.* 21, (2000) 1243.
- 33.- Kovács Attila, Varga Zoltán, *Chemistry Review*, 250, (2006), 710.

- 34.- J.M. Aceves Hernandez, I. Nicolas Vazquez, F.J Aceves, J. Hinojosa Torres, M. Paz, V.M. Castaño, *Pharma. Sci.* 7 (2008) 2448-63.
- 35.- R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules, A Quantum Theory*, Oxford University Press, Oxford, 1990
- 36.- I. Rozas, I. Alkorta, J. Elguero, *J. Am. Chem. Soc.* 122, (2000) 1115.
- 37.- Merck & Co, *An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*, 14 th, Merck Publications, 2006, p.p.1740.

Anexo A

Propiedades químicas y físicas de los compuestos.

Fenofibrato:

Formula Molecular: $C_{20}H_{21}ClO_4$

Peso Molecular: 360.84 g/mol

Punto de Fusión: 80-81° C

Cristales formados a partir de isopropanol. Prácticamente insoluble en agua. Ligeramente soluble en metanol, etanol. Soluble en acetona, eter, benceno y cloroformo.

Simvastatina:

Formula Molecular: $C_{25}H_{38}O_5$

Peso Molecular: 418.56 g/mol

Punto de Fusión: 135-138° C

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25} +292^\circ$ (c = 0.5% en acetonitrilo)

Absorción máxima: ultravioleta máximo (acetonitrilo): 231, 238, 247 nm ($A_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 516, 604, 408)

Cristales a partir de *n*-butil + hexano. Soluble (mg/ml): cloroformo 610; DMSO 540; metanol 200; etanol 160; *n*-hexano 0.15; 0.1M HCl 0.06; 0.1M NaOH 70; agua 0.03.

Anexo B

Cálculo para la determinación del porcentaje en equilibrio de los conformeros S-I y S-II de la molécula de simvastatina. Obtención de la energía libre de Gibbs a 25°C y 1 atm, considerando a los compuestos como un gas ideal.

Ecuación de Maxwell-Boltzman:

$$=e^{(-\Delta G/R*T)}$$

Teniendo los siguientes datos:

Constante de los gases $R= 1.987207 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$
 Temperatura= 25°C=298.15°K

	Energía (hartrees)	Energía libre de Gibbs ¹	Gcorr (hartrees)	ΔG (kcal/mol)	ΔG (cal/mol)	Diferencia (cal/mol)	
S-I	-1351,780435	0,531979	-1351,248456	-847912,5	-8,48E+08	(S-I)-(S-I)	0
S-II	-1351,779565	0,536302	-1351,243263	-847909,2	-8,48E+08	(S-I)-(S-II)	-3258,72348

¹La obtención de la energía libre de Gibbs se obtuvo del archivo de salida del cálculo de las frecuencias.

conformeros	maxwell-Boltzman	%
S-I	1,000	99,5932538
S-II	0,004	0,40674618
total	1,004	100

Para las interacciones tenemos:

	Energía (hartrees)	ΔG (kcal/mol)	ΔG (cal/mol)	Diferencia (cal/mol)
O2	-2887,74405	-1812068,05	-1812068053	(O2)-(O2) 0
O4	-2887,7435	-1812067,71	-1812067709	(O2)-(O4) -343,463767
Cl	-2887,73665	-1812063,41	-1812063411	(O2)-(Cl) -4642,18562

conformeros	maxwell-Boltzman	%
O2	1,000	64,0849803
O4	0,560	35,8896883
Cl	0,000	0,02533149

Anexo C

Cálculo de la energía necesaria para llevar a cabo una transición electrónica de las moléculas de feonofibrato y simvastatina teniendo esta 2 conformeros **S-I** y **S-II**.

Simvastatina:

S-I con una λ máxima en 247.32 nm.

$$\lambda = 247.32 \text{ nm} \frac{1 \text{ m}}{10^9 \text{ nm}} = 2.4732 \times 10^{-7} \text{ m}$$

$$\nu = \frac{c}{\lambda} = \frac{3 \times 10^8 \text{ m/s}}{2.4732 \times 10^{-7} \text{ m}} = 1.2130 \times 10^{15} \text{ s}^{-1}$$

$$E = h\nu$$

$$E = (6.63 \times 10^{-34} \text{ Js / fotón})(1.21 \times 10^{15} \text{ s}^{-1}) = 8.042 \times 10^{-19} \text{ J / fotón}$$

$$1 \text{ mol} = 6.023 \times 10^{23} \text{ fotones}$$

$$\frac{8.042 \times 10^{-19} \text{ J}}{\text{foton}} * \frac{6.023 \times 10^{23} \text{ fotones}}{1 \text{ mol}} = 484382.4 \text{ J / mol} = 484.38246 \text{ KJ / mol}$$

$$1 \text{ Joule} = 0.2389 \text{ cal}$$

$$\frac{484382.4 \text{ J}}{\text{mol}} * \frac{0.2389 \text{ cal}}{1 \text{ Joule}} * \frac{1 \text{ Kcal}}{1000 \text{ cal}} = 115.4486 \text{ Kcal / mol}$$

Utilizando las ecuaciones anteriores, aplicando a una λ igual a 245.43 nm:

$$\lambda = 245.43 \text{ nm} \frac{1 \text{ m}}{10^9 \text{ nm}} = 2.4543 \times 10^{-7} \text{ m}$$

$$\nu = \frac{c}{\lambda} = \frac{3 \times 10^8 \text{ m/s}}{2.4543 \times 10^{-7} \text{ m}} = 1.222 \times 10^{15} \text{ s}^{-1}$$

$$E = (6.63 \times 10^{-34} \text{ Js / fotón})(1.222 \times 10^{15} \text{ s}^{-1}) = 8.1041 \times 10^{-19} \text{ J / fotón}$$

$$\frac{8.1041 \times 10^{-19} \text{ J}}{\text{foton}} * \frac{6.023 \times 10^{23} \text{ fotones}}{1 \text{ mol}} = 488112.57 \text{ J / mol} = 488.1125779 \text{ KJ / mol}$$

$$\frac{488112.57J}{mol} * \frac{0.2389cal}{1Joule} * \frac{1Kcal}{1000cal} = 116.3377Kcal / mol$$

Fenofibrato:

Teniendo una λ máxima en 304.72 nm y manejando las ecuaciones anteriores.

$$\lambda = 304.72nm \frac{1m}{10^9 nm} = 3.047 \times 10^{-7} m$$

$$v = \frac{c}{\lambda} = \frac{3 \times 10^8 m/s}{3.047 \times 10^{-7} m} = 9.845 \times 10^{15} s^{-1}$$

$$E = (6.63 \times 10^{-34} Js / fotón)(9.845 \times 10^{15} s^{-1}) = 6.52 \times 10^{-19} J / fotón$$

$$\frac{6.52 \times 10^{-19} J}{foton} * \frac{6.023 \times 10^{23} fotones}{1mol} = 393139.5051J / mol = 393.139KJ / mol$$

$$\frac{393139.5051J}{mol} * \frac{0.2389cal}{1Joule} * \frac{1Kcal}{1000cal} = 93.92Kcal / mol$$

