

00571
2a.
1



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

Facultad de Química

**"ANALISIS CONFORMACIONAL Y ESTRUCTURA
ELECTRONICA DE PRAZICUANTEL Y ALGUNOS
DE SUS DERIVADOS.
RELACIONES ESTRUCTURA-ACTIVIDAD"**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE :
MAESTRO EN CIENCIAS
(Físicoquímica)**

P R E S E N T A :

Quím. JOSE LUIS ESCOBAR VALDERRAMA

México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1987



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 está 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.

CONTENIDO

	PAGINA
Resumen	1
Abstract	11
CAPITULO	
I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES	4
II.1 EL ANALISIS CONFORMACIONAL EN LA FARMACOLOGIA MOLECULAR	4
1.1 Introducci3n	4
1.2 Metodologfa	7
II.2 METODOS TEORICOS DEL ANALISIS CONFORMACIONAL	11
2.1 Introducci3n	11
2.2 M3todos <i>ab initio</i>	13
2.3 M3todos Semiempiricos	18
2.4 M3todo de Mec3nica Molecular	21

CAPITULO	PAGINA
II.3 ACTIVIDAD ANTIHELMINTICA DE LAS 2-ACIL- 1, 2, 3, 6, 7, 11b-HEXAHIDRO-4H- PIRAZINO (2, 1a) ISOQUINOLIN-4-ONAS	23
III. METODOS DE CALCULO	28
III.1 METODO SEMIEMPIRICO MNDO	28
1.1 Generalidades	28
1.2 Aproximaciones Básicas	40
1.3 Comparacion de MNDO con MINDO/3	43
III.2 METODO MMP2	46
IV. RESULTADOS Y DISCUSION	54
IV.1 PRAZIQUANTEL (R = )	55
1.1 Geometría Molecular	55
1.2 Barreras Energéticas de Inversión y Rotación	63
1.2.1 Variación del Angulo Díedro $\phi_B : C_7-N_8-C_9-C_{10}$	63
1.2.2 Variación del Angulo Díedro $\phi_C : C_{11}-N_{12}-C_{13}-C_{14}$	68
1.2.3 Variación del Angulo Díedro $\phi_1 : C_{11}-N_{12}-C_{16}-O_{17}$	71

1.2.4	Variación del Angulo Diedro $\phi_2 : N_{12}-C_{16}-C_{18}-C_{19}$	79
1.2.5	Energía Total en Función de los Angulos Diedros ϕ_1 y ϕ_2	81
1.3	Estructura Electrónica y Propiedades Fisicoquímicas	86
IV.2	ANALOGOS DEL PRAZICUANTEL	91
2.1	R = $-\text{CH}_3$	94
2.2	R = $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	95
2.3	R = $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	100
2.4	R = 	106
2.5	R = 	110
2.6	R = 	113
2.7	R = 	117
2.8	R = 	124
2.9	R = 	129
2.10	R = 	133
2.11	R = 	133

CAPITULO

PAGINA

2.12  140

2.13  143

IV.3 RELACIONES ESTRUCTURA QUIMICA - ACTIVIDAD
BIOLOGICA 146

3.1 ¿Cuál conformero es reconocido por
el receptor? 146

3.2 Praziquantel y sus Análogos 151

V. CONCLUSIONES 162

APENDICE 166

VI. BIBLIOGRAFIA 170

RESUMEN

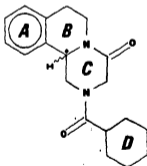
Se realizó el análisis conformacional teórico del antihelmíntico praziquantel y de 13 análogos, usando el método de mecánica molecular MMP2, así como los métodos mecanocuánticos semiempíricos de orbitales moleculares CNDO/2, PCIO y MNDO.

Para el praziquantel se calcularon las barreras energéticas de inversión de los anillos B y C (ver la figura), y de rotación tanto del grupo amida exocíclico, como del anillo de ciclohexilo. Siguiendo el criterio de mínima energía para la solución de la conformación más estable, se encontró que todas las moléculas estudiadas adoptan preferentemente una conformación en la que los grupos carbonilo (de las amidas) apuntan hacia la misma dirección.

Los cambios conformacionales producidos al cambiar el ciclohexilo por otros sustituyentes, sólo fueron notorios en el anillo C del sistema. Asimismo, el efecto del sustituyente sobre la distribución electrónica en el resto de la molécula fue muy pequeño.

En un intento por encontrar alguna relación entre la estructura química y la actividad antihelmíntica de estos compuestos, se realizó el análisis de correlación no-paramétrico usando como variables independientes a las energías de

los orbitales HOMO y LUMO, el momento dipolar de cada molécula, la carga de algún(os) átomo(s) calculada(s) con el método MNDO, el parámetro STERIMOL "L", los volúmenes y superficies de cada molécula (tanto de van der Waals como los accesibles al disolvente), y el logaritmo decimal del coeficiente de partición (calculado mediante dos esquemas diferentes). Se encontró que la presencia de grupos polares en el sustituyente (R) resulta en una disminución de la actividad antihelmíntica de los compuestos estudiados.



A B S T R A C T

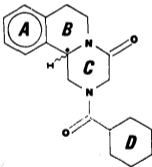
The conformational analysis of the anthelmintic drug praziquantel and 13 analogs was performed using the molecular mechanics program MMP2 and the semi-empirical quantum-mechanical methods CNDO/2, PCILO y MNDO.

For praziquantel the energy barriers to ring inversion for rings B and C were calculated (see next figure), as well as those for rotation about the exo-amide bond and that of the cyclohexyl substituent. Using the criterion of minimum conformational energy, the most stable conformation of all molecules studied is that in which both amide carbonyl groups point in the same direction.

Conformational changes on varying the exo-amide substituent were only significant in ring C of the system. Likewise, these substituents had minimal effect on the electronic structure of the main ring system.

In an attempt to find a relationship between the chemical structure of these molecules and their anthelmintic activity, a non-parametric correlation analysis was performed using HOMO and LUMO energies, dipole moments, point atomic charges, regional group charges, the L STERIMOL parameter, molecular surfaces and volumes (both van der Waals and solvent accessible), and log P (the logarithm of the octanol-

water partition coefficient as calculated by two different methods) as the predictor variables in the analysis. It was found that the presence of polar groups on the exo-amide substituent resulted in a reduction of anthelmintic activity in the molecules studied.



CAPITULO I

INTRODUCCION

El análisis conformacional teórico está interesado en el problema de calcular la energía asociada a una conformación particular de cierta molécula y proporcionar parámetros fisicoquímicos de interés para el químico orgánico. Además, es importante dado que muchas de las reacciones químicas de moléculas son dependientes, entre otros factores, de la estructura exacta y estereoquímica del sistema, es decir, en alguna medida la reactividad depende de la conformación.

Hasta hace poco los problemas conformacionales manifestados en moléculas relativamente complejas habían presentado grandes dificultades para resolverse mediante métodos teóricos. Actualmente, gracias a la creación de computadoras de gran eficacia y rapidez, y al desarrollo de programas eficientes para realizar los cálculos necesarios, la situación ha cambiado y el campo de aplicación del análisis teórico conformacional ha sido ampliado considerablemente. Así, en los

Últimos años, se ha despertado el interés por el estudio de la influencia de la conformación y la estructura electrónica, sobre la actividad biológica de ciertos compuestos¹. Estos estudios son importantes pues, por un lado, nos ayudan a entender el mecanismo de acción farmacológica de dichos compuestos y, por el otro, nos permiten identificar aquellos rasgos estructurales que influyen de manera más directa sobre la actividad biológica. Por los beneficios que brindan este tipo de estudios, el interés en ellos se ha venido incrementando día con día, a tal grado que actualmente las grandes industrias farmacéuticas y centros de investigación invierten una gran cantidad de dinero en proyectos dedicados a encontrar nuevos y mejores fármacos.

El objetivo fundamental del presente trabajo es realizar el análisis teórico conformacional y cálculo de la estructura electrónica de una serie de compuestos derivados de la 1,2,3,5,7,11b hexahidro-4H-pirazino (2,1a) isoquinolin-4-ona, usando para tal efecto los métodos semiempíricos de orbitales moleculares CNDO/2², PCILO³⁻⁵ y MNDO⁶, así como el método de mecánica molecular denominado MMP2⁷, los cuales son apropiados para este tipo de análisis.

Dentro de la serie congéntrica de compuestos estudiada, se encuentra el fármaco llamado praziquantel, usado en México desde hace algunos años en el tratamiento de la cisticercosis porcina⁸ y humana⁹.

Finalmente, con los resultados obtenidos en el presente trabajo, se buscó alguna relación entre la estructura química y la actividad antihelmíntica de los compuestos estudiados.

C A P I T U L O I I

ANTECEDENTES

II.1 El Análisis Conformacional en la Farmacología Molecular.

II.1.1 Introducción

Se acepta, de manera general, que las estructuras tridimensional y electrónica de compuestos biológicamente activos son de suma importancia para entender cómo y por qué las moléculas producen una respuesta biológica. Asimismo una suposición fundamental consiste en considerar que las interacciones fármaco-receptor siguen los mismos principios que las asociaciones orgánicas clásicas (el término receptor se usa en forma general para describir una macromolécula con la que interactúa un fármaco para producir su efecto biológico característico¹⁰). Sin embargo, debido al tamaño y a la complejidad estructural de los agentes biológicos, las interacciones fármaco-receptor encierran aún una gran cantidad de misterios.

A pesar de que los receptores han permanecido sin caracterizar durante muchos años, el concepto de receptor ha sido de gran valor al discutir los posibles modos de acción de fármacos. El simple hecho de que los enantiómeros de muchos fármacos presentan con frecuencia diferente grado de actividad biológica, es una buena razón para suponer que los receptores interactúan con su complemento estructural. Debido a que los receptores son macromoléculas que a menudo se encuentran unidas a membranas biológicas, pierden su funcionalidad al aislarlos, por lo que difícilmente se pueden someter a una determinación directa de su estructura. Mientras no se cuente con la información estructural detallada sobre los receptores, una etapa lógica es considerar la anatomía estructural de sus contrapartes, es decir las moléculas de los fármacos que interactúan específicamente con ellos.

El análisis conformacional se aboca a la determinación de las características tridimensionales de una molécula, en cualesquiera de los tres estados de agregación de la materia. En años recientes muchos trabajos de investigación se han encaminado hacia la determinación de la conformación de moléculas con actividad biológica. Esto es de gran importancia debido a que la conformación tiene una fuerte influencia sobre las interacciones moleculares. El análisis conformacional en el diseño de fármacos no es el resultado final, sino el principio y la base para saber cuál podría ser la conformación

preferida en el sitio receptor¹¹.

La razón para estudiar la conformación de una molécula de fármaco es doble. Primero, sabiendo más acerca de la anatomía tridimensional de los fármacos, estamos en mejor posición para caracterizar a los farmacóforos (estos se definen como átomos o grupos de átomos en una orientación mutua imprescindible para el reconocimiento por, e interacción con el receptor). Segundo, ya que los farmacóforos son considerados como los complementos estructurales del receptor, sabiendo cuál es el farmacóforo en cuestión se puede contribuir a resolver la estructura del fragmento de receptor que interactúa con él. El enorme beneficio que brindaría el hecho de conocer precisamente la anatomía del receptor es obvio, ya que haría posible el diseño de fármacos "hechos a la medida" que se ajustarían perfectamente al sitio receptor, conduciendo así a fármacos más específicos y con menores efectos colaterales. Sin embargo, esto es todavía un sueño. A decir verdad, actualmente nos encontramos en la situación de: "tratar de adivinar la anatomía del receptor a partir del estudio del fármaco es como tratar de adivinar la belleza de una dama a partir del retrato de su esposo"

II.1.2 Metodología

Existen fundamentalmente tres métodos para determinar la conformación de moléculas relativamente grandes, en los estados sólido, gaseoso (o de molécula aislada) y líquido: 1) difracción de rayos-X para el estado sólido, 2) cálculos mecánico-cuánticos y empíricos para sistemas aislados y 3) resonancia magnética nuclear (RMN) para el estado líquido o en solución.

La difracción de rayos-X es el método de elección para una determinación precisa de la estructura tridimensional de una molécula. Específicamente, este método proporciona las coordenadas de cada átomo dentro del espacio de la celda unitaria cristalográfica. A partir de esta información se pueden calcular fácilmente las longitudes de enlace, ángulos de valencia y ángulos diedros. Además, existen programas de cómputo capaces de producir dibujos en perspectiva de la molécula en estudio que facilitan la apreciación de sus rasgos conformacionales. Sin embargo, se debe hacer hincapié en que este método proporciona únicamente una toma instantánea de alguna conformación particular que una molécula puede adoptar. En otras palabras, la difracción de rayos-X nada nos dice acerca de otras posibles conformaciones isoenergéticas y su

estabilidad relativa. Por ejemplo, en el caso de moléculas flexibles, es muy posible que éstas (o algunos de sus fragmentos) adopten diferentes conformaciones, todas ellas igualmente probables. De lo anterior se desprende que la conformación de una molécula determinada a partir del análisis de difracción de rayos-X no necesariamente es la conformación biológicamente importante, es decir aquella que adopta la molécula cuando interactúa con el receptor. Debido a la complejidad molecular de muchos fármacos, la interpretación de un espectro de RMN es en ocasiones difícil y en muchos casos conduce a un conocimiento parcial de la conformación de la molécula en solución. A menudo las técnicas de difracción de rayos-X y RMN coinciden en la existencia de un mismo conformero tanto en solución como en estado sólido. Sin embargo, este no es siempre el caso. Por ejemplo, en solución los conformeros *gauche* y *trans* de la dopamina existen en proporción casi equivalente, mientras que en el estado sólido la dopamina existe únicamente en la conformación *trans*^{12,13}. Esto es una clara advertencia de que no se puede confiar solamente en una técnica experimental para la determinación de la conformación molecular. Las dos técnicas experimentales antes mencionadas, tratan con situaciones *a posteriori*; es decir, las moléculas se tienen que sintetizar primero para que entonces pueda hacerse su determinación estructural. Desde el punto de vista del diseño de fármacos, una situación ideal sería aquella en

la que pudiéramos predecir tanto la conformación como todas las propiedades fisicoquímicas asociadas a una molécula antes de llevar a cabo su síntesis. Esto es exactamente lo que se puede hacer cuando se cuenta con computadoras poderosas y los esquemas computacionales apropiados. Hoy en día, las dos aproximaciones teóricas más usadas en el estudio de aspectos tridimensionales de fármacos son la mecánica molecular y la mecánica cuántica. Aunque estas aproximaciones se describirán con detalle más adelante, diremos brevemente que dentro del esquema de mecánica molecular se considera a una molécula como un conjunto de átomos que se mantienen unidos por fuerzas elásticas, las cuales se describen mediante funciones clásicas de energía potencial, comprendiendo: alargamiento y doblamiento de longitudes de enlace y ángulos de valencia, interacciones de no-enlace y electrostáticas, torsión a través de enlaces, etc. El método de mecánica molecular es muy usado en aquellos casos en los que solamente se requiere saber cuáles son las conformaciones energéticamente preferidas. Por otro lado, los cálculos de mecánica cuántica no sólo proporcionan las conformaciones preferidas, sino también la distribución de cargas y muchas otras cantidades que se pueden obtener (a costa de un mayor consumo de recursos computacionales) a partir de las funciones de onda.

En el análisis teórico conformacional contemporáneo no hay rivalidad entre los dos esquemas teóricos mencionados; por el contrario, se complementan el uno al otro. Ambos son

muy valiosos en la evaluación *a priori* de compuestos potencialmente activos.

La inspección y comparación de las diversas conformaciones de una serie de fármacos, pueden ofrecer una guía en la síntesis de nuevos compuestos que tengan una conformación definida como factor importante para la presencia de actividad biológica.

Debe señalarse que también existen a menudo discrepancias entre los resultados obtenidos teóricamente y aquéllos obtenidos de manera experimental. En muchos casos estas discrepancias se pueden aminorar cuando el método teórico toma en cuenta las condiciones ambientales que predominan en solución o en el estado sólido.

Por consiguiente, tenemos tres formas de determinar la conformación de una molécula en tres diferentes ambientes. No hay razón *a priori* para suponer que alguna de éstas es una aproximación válida del ambiente en el sitio receptor. Por ejemplo, se puede poner en duda si el agua o el cloroformo, usados en los experimentos de RMN, son compuestos modelo adecuados para imitar el ambiente del receptor. Asimismo, en el caso de los métodos teóricos resulta también dudosa la suposición de una constante dieléctrica $\epsilon=1$, del medio en el cual ocurren las interacciones fármaco-receptor.

II.2 Métodos Teóricos Del Análisis Conformacional

II.2.1 Introducción

La mecánica cuántica nos permite calcular las energías electrónicas y funciones de onda de sistemas moleculares. Además, ya que la energía y distribución electrónicas dependen de la estructura química y configuración nuclear, esta teoría proporciona al químico las bases para la predicción y explicación de muchas propiedades físicas y químicas tales como la geometría y estabilidad moleculares, energías de disociación de enlace, momentos dipolares, potenciales de oxidación - reducción, potenciales de ionización y el efecto de cambios estructurales sobre la reactividad química^{14,15}.

El análisis teórico conformacional, al tratar de resolver el problema, calcula de alguna manera la energía asociada a una conformación particular¹⁶. La conformación adquirida por una molécula tiene un efecto importante en sus reacciones y propiedades. Actualmente, como se expresó antes, los arreglos conformacionales se investigan y determinan, en general, por métodos físicos (métodos de difracción y espectroscópicos). Sin embargo, cuando no es posible llevar a

cabo un estudio experimental, los métodos teóricos han proporcionado información muy útil; por ejemplo, estos métodos han dado algunas ideas acerca del origen y naturaleza de las fuerzas repulsivas, y otro tipo de fuerzas, que existen entre los sustituyentes y los enlaces de una molécula capaz de sufrir rotaciones internas. En muchos cálculos se obtiene la energía de una molécula en función de parámetros geométricos; por ejemplo, ángulos de torsión, siendo posible predecir el conformero o conformeros más estables¹⁷.

El suceso que cambió drásticamente el desarrollo en el campo de los cálculos moleculares fue la construcción de computadoras electrónicas más rápidas. Con el desarrollo de éstas y su creciente capacidad computacional, se llegó a tener una perspectiva completamente nueva y diferente sobre los métodos numéricos utilizados en la solución de ciertos problemas. Sin embargo, las dificultades computacionales encontradas en el caso general, así como la magnitud de información generada por funciones de onda multielectrónicas, necesitan el desarrollo de cuadros enteramente conceptuales a fin de aplicar la teoría cuántica a sistemas químicos de tal manera que tengan verdadero significado químico o físico. De esta forma, para que esté lejos de ser un mero ejercicio estéril en matemáticas, el desarrollo de teorías cuánticas de la estructura molecular ha necesitado mucho de la visión e imaginación química¹⁸.

Hay muchas maneras de proceder cuando uno quiere determinar por cálculo la estructura de una molécula. En principio, el camino más directo sería resolver la ecuación de Schroedinger para una configuración nuclear dada, seguido por un ajuste de ésta para minimizar la energía de la molécula. Esto sólo puede hacerse de una manera exacta para el átomo de hidrógeno; pero ya no es posible ni siquiera para la molécula ion de hidrógeno, H_2^+ , en donde es usada la aproximación de Born-Oppenheimer¹⁹. Para sistemas moleculares más grandes es necesario introducir aproximaciones en los tratamientos mecano-cuánticos. Algunas veces esto es tan drástico, que el procedimiento resultante podría ser considerado como una simple receta, más que una sistematización teórica.

Hace varios años aparecieron publicaciones en las que se describe detalladamente cada uno de los métodos teóricos, así como sus principales aplicaciones²⁰⁻³⁸.

Los métodos más usados en el análisis teórico conformational son los llamados *ab initio*, semiempíricos y de campo de fuerza o mecánica molecular. De ellos se hablará, de manera general, en el resto de esta sección.

II.2.2 Métodos *ab initio*

El término *ab initio* es universalmente usado para designar aquellos cálculos mecano-cuánticos moleculares que

emplean el operador Hamiltoniano completo y tratan de encontrar una solución sin emplear parámetros empíricos.

Los métodos *ab initio* han proporcionado algunas ideas físicas acerca de la naturaleza y origen de ciertos procesos conformacionales; también han sido útiles para predecir barreras de energía en casos aún no conocidos y para dar información en situaciones en las que un compuesto no ha sido preparado o tiene una existencia hipotética³⁹.

Partiendo de orbitales atómicos, aproximados por funciones de Slater o Gaussianas, se construyen orbitales moleculares y el producto de ellos, incluyendo el spin, se hace antisimétrico de acuerdo con el principio de exclusión de Pauli; se determinan entonces todas las integrales involucradas y la energía se calcula con el Hamiltoniano completo. El primer resultado *ab initio* obtenido a través de este esquema fue debido a Pitzer y Lipscomb⁴⁰.

De manera general, los cálculos no-empíricos [*ab initio*] se realizan a través de las siguientes etapas progresivas^{39, 41, 42}:

- a) Construyendo la función de onda molecular a partir de orbitales moleculares nonelectrónicos, obtenidos por combinación lineal de orbitales atómicos.
- b) Buscando autoconsistencia para la mejor combinación lineal de orbitales atómicos.
- c) Haciendo mejoras en las etapas a) y b), al considerar

la correlación electrónica, efecto relativista y vibraciones electrónicas.

La mayoría de los cálculos moleculares no-empíricos se han hecho siguiendo el método de Hartree-Fock, el cual no toma en cuenta los efectos mencionados en el inciso c). Esto acarrea algunos problemas, como se verá más adelante.

Cuando se efectúa un cálculo *ab initio*, el punto de partida es una geometría molecular dada, quedando así definidas la naturaleza y coordenadas de cada átomo. Dependiendo de qué átomos están en la molécula, se elige una serie de orbitales atómicos base. El programa calcula todas las integrales involucradas en la solución de la ecuación secular, construye y diagonaliza el determinante y produce una serie de energías orbitales y coeficientes ya mejorados. Este proceso se repite hasta que se logra la autoconsistencia. Cuando esto ocurre, el programa imprime una serie de orbitales moleculares, ψ_i , en forma de coeficientes, y una energía orbital, ϵ_i , asociada a cada uno de ellos.

Una limitación importante en los métodos *ab initio* es la elección y tamaño de la serie de orbitales atómicos base que son usados para construir los orbitales moleculares. La función de onda es una serie infinita de términos que se trunca hasta cierto tamaño, adecuado a los propósitos de cálculo. Esto introduce un error considerable en la energía absoluta, pero proporciona una estructura aceptable, así como

buenas energías relativas entre diferentes isómeros o diferentes arreglos nucleares de un isómero dado. La inclusión de funciones de polarización, tales como funciones tipo $2p$ sobre el hidrógeno y funciones tipo $3d$ sobre átomos más pesados, da más libertad de movimiento a los electrones^{43,44} y ha permitido obtener algunos cálculos particularmente exitosos^{45,46}. La situación mejorará bastante conforme las computadoras lleguen a ser más eficientes y, por tanto, se haga rutinario el uso de series más grandes de funciones base.

Es muy importante reconocer que aún cuando podamos proporcionar grandes desarrollos de orbitales moleculares y alcanzar el límite Hartree-Fock, habrá todavía imperfecciones en las funciones de onda que surgen en las aproximaciones de las ecuaciones Hartree-Fock. En los métodos *ab initio* existen algunas dificultades intrínsecas que deben ser mencionadas. El primer problema es que en el modelo Hartree-Fock, un electrón dado interactúa con el campo promedio de los electrones restantes, en vez de tratar a cada electrón independientemente. Si esto último fuera hecho se encontraría que los movimientos electrónicos están fuertemente correlacionados. En el modelo Hartree-Fock la probabilidad de encontrar un electrón en cierto punto del espacio no es afectada por el hecho de que otro electrón pueda ocupar el mismo espacio. La consecuencia inmediata de este efecto es que las energías de repulsión calculadas son más grandes que

aquellas calculadas cuando se toma en cuenta la correlación de los movimientos electrónicos.

Si uno desea calcular la energía total de una molécula por el método de campo autoconsistente, el resultado será malo. Sin embargo, ya que las energías de correlación de dos isómeros diferentes son casi las mismas, serán adecuadas las diferencias entre isómeros. Este defecto del modelo Hartree-Fock puede ser eliminado de diferentes maneras; la que se usa con más frecuencia es la llamada "interacción de configuraciones".

Otro problema de este modelo es que los cálculos *ab initio* están basados en la ecuación de Schroedinger que no considera el efecto relativista. Para los elementos más ligeros este efecto es muy pequeño; sin embargo, aumenta con el número atómico y llega a ser más grande que el término de correlación para silicio y elementos superiores⁴¹. Se ha calculado la magnitud de este efecto en forma aproximada, por métodos de perturbación y extrapolaciones empíricas. Clementi y Hartman^{47,48} calcularon la correlación relativista para átomos con 2 a 18 electrones y números atómicos de 2 a 20, y en algunos casos hasta 36.

Debido a que las barreras de energía y diferencias de energía entre conformeros son en muchos casos menores de 50 kcal/mol, es necesario que la energía de correlación y la corrección relativista (+230 y 15 kcal/mol para NH₃, respec

tivamente) sean casi iguales para las diferentes conformaciones de una molécula⁴⁹.

Un problema adicional que debe considerarse cuando se compara el resultado de un cálculo *ab initio* con el experimental, es que el primero se refiere a un modelo sin movimiento, mientras que el compuesto real sufre de movimientos vibratorios. Estas vibraciones tienen un efecto importante en la energía de la molécula, aún a 0°K (energía de punto cero).

La situación actual señala que un cálculo *ab initio* con una serie de funciones base suficientemente grande, da excelentes resultados en muchos problemas de interés con moléculas pequeñas, aunque no siempre se obtienen, para moléculas mayores, resultados muy buenos.

Hoy en día se dispone de programas estándares que manejan la estructura electrónica de moléculas con 10-30 centros atómicos y con una base arriba de 200 funciones. A menudo las integrales moleculares se evalúan usando orbitales Gaussianos o ciertas funciones atómicas aproximadas usando dichos orbitales. La popularidad de estos programas es debida, en parte, a su disponibilidad para poder realizar los cálculos necesarios⁵⁰.

II.2.3 Métodos Semiempíricos

Se ha señalado que los cálculos *ab initio* no siempre

tienen buen éxito al tratar de reproducir observaciones experimentales. Además, en todos ellos se maneja siempre una gran cantidad de elementos de matriz, asociados con el Hamiltoniano efectivo o multielectrónico, que son evaluados numéricamente a partir de una serie dada de funciones base. El número de integrales requeridas aumenta aproximadamente como la cuarta potencia del número de funciones base usado para representar la molécula. Así, la aplicación práctica de estos métodos está limitada por las capacidades o eficiencia de las computadoras. Para reducir el tiempo de cómputo y ampliar el ámbito de aplicación, estos elementos no son evaluados explícitamente en forma analítica, sino que muchos de ellos son considerados como parámetros obtenidos a partir de datos experimentales disponibles. Los métodos que utilizan este procedimiento se llaman semiempíricos. Todos ellos parten de la ecuación secular, pero hacen tal variedad de aproximaciones que el tiempo de cálculo se ve reducido.

Como regla, uno trata de mantener el número de parámetros tan pequeño como sea posible ya que por lo general no se dispone de muchos datos experimentales. Además, es común considerar a algunos de los elementos de matriz como grandes e imprescindibles, mientras que a otros se les considera pequeños y son completamente despreciados. Esto genera cierta ambigüedad en los métodos semiempíricos; sin en-

bargo, no hay duda acerca de su gran utilidad para predecir resultados experimentales.

La tendencia actual es usar los métodos semiempíricos sólo en sistemas moleculares tan grandes que no puedan ser manejados en forma conveniente por los programas *ab initio*.

Los métodos usados para simplificar el modelo Hartree-Fock pueden dividirse en dos grupos: a) Métodos de interpenetración máxima y b) Métodos que desprecian la diferencia de interpenetración (NDO) o Métodos con diferencial de interpenetración cero (ZDO). Entre los métodos NDO más populares están aquellos conocidos como CNDO² (*Complete Neglect of Differential Overlap*), INDO³¹ (*Intermediate Neglect of Differential Overlap*), MINDO⁵² (*Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap*) y MNDO⁵ (*Modified Neglect of Diatomic Overlap*). Estos métodos son más rápidos que un cálculo equivalente *ab initio*, por quizá uno o dos órdenes de magnitud (10 a 100 veces más rápido), para moléculas pequeñas, pero la diferencia aumenta para moléculas más grandes. Recientemente ha aparecido un par de artículos en los que se compara la rapidez computacional y exactitud relativa entre diversos métodos comunes de orbitales moleculares^{53, 54}.

Entre los sistemas sujetos a análisis conformacional, se han realizado los cálculos más detallados empleando trata

mientos mecano-cuánticos semiempíricos en moléculas que muestran inversión piramidal. Debe recordarse que el análisis conformacional requiere la localización de un gran número de máximos y mínimos sobre la superficie de energía potencial, lo que trae consigo la variación de parámetros geométricos.

Los métodos semiempíricos han sufrido un considerable desarrollo en los últimos años de acuerdo con el nivel de complejidad en que se requieran los cálculos. Todos ellos dependen de un cierto número de parámetros empíricos que se varían adecuadamente para algunos compuestos tipo seleccionados con el fin de obtener una buena concordancia con los datos experimentales. Se supone que si se ajustan correctamente estos parámetros, los cálculos en compuestos similares serán muy valiosos para predecir otros resultados.

Cabe aclarar que los métodos semiempíricos utilizan exclusivamente electrones de valencia y, por consiguiente, son menos capaces (en relación a los cálculos *ab initio*) de proporcionar un conocimiento físico acerca de la naturaleza de un proceso conformacional.

II.2.4 Método de Mecánica Molecular

El método de mecánica molecular, conocido también como método del campo de fuerza (*force field*) o de Westheimer, se diferencia de los métodos mecano-cuánticos previamente dis

cutidos, pues considera la otra parte de la aproximación de Born-Opeuheimer. Es decir, en este caso se estudia de manera explícita el movimiento de los núcleos, mientras que los efectos del sistema electrónico se toman en cuenta sólo de manera indirecta.

Debido a que las ecuaciones y parámetros involucrados en este método tienen la forma de las ecuaciones clásicas de movimiento, se le conoce como una aproximación "clásica". El problema es determinar qué ecuaciones son necesarias y encontrar el valor de las constantes involucradas en dichas ecuaciones.

La idea fundamental detrás del método de mecánica molecular es suponer que cada una de las funciones de potencial que constituyen al campo de fuerza, es transferible de una molécula a otra. Esto significa, por ejemplo, que un tipo de enlace dado tendrá las mismas características en todas las moléculas en que se encuentre. Desde luego, esto es una aproximación, la cual se ha justificado en general, con los resultados obtenidos hasta ahora. Sin embargo, hay casos en los que tal aproximación es errónea, por ejemplo cuando existen fuertes interacciones entre enlaces vecinos o cuando se presentan efectos electrónicos apreciables.

El propósito de este método es determinar la estructura y energía óptimas de una molécula, con base en el modelo mecánico descrito por el campo de fuerza.

Al igual que algunos métodos mecano-cuánticos, el método de mecánica molecular tiene algunas desventajas. Por ejemplo, debido a su naturaleza empírica, se basa en una gran cantidad de datos experimentales, de tal forma que para que pueda aplicarse a un compuesto dado, deberá contarse primero con los datos correspondientes.

La principal virtud de este método es su rapidez, comparada con la de métodos *ab initio* y semiempíricos, lo que significa un gran ahorro de recursos computacionales. Se estima que un cálculo de mecánica molecular es más rápido que un *ab initio* por un factor de 10^3 para moléculas pequeñas²¹. Sin embargo, este factor aumenta considerablemente conforme el sistema molecular crece. Por lo tanto, en el caso de moléculas grandes y siempre que se cuente con los parámetros necesarios, se recomienda el uso de métodos de mecánica molecular. En otras palabras, "se usarán métodos de mecánica molecular cuando uno pueda, y *ab initio* (ó alguna de sus variantes) cuando uno deba"²¹.

II.3 Actividad Antihelmíntica de 2-Acilo- 1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino [2, 1a] isoquinolina-4-onas.

La actividad antihelmíntica de derivados de la pirazinoisoquinolina fue descubierta en forma conjunta por inves

tigadores de las compañías farmacéuticas E. Merck y Bayer AG, en 1972^{55, 57}. A partir de entonces, ambas compañías se dedicaron a sintetizar y probar la actividad biológica de nuevos derivados (fig. A-1) con el objetivo de encontrar alguno que reuniese las siguientes características:

- Después de su administración, el fármaco debe llegar al sitio donde se encuentre el parásito y ejercer ahí su acción;
- Debe ser muy tóxico para el parásito y poco, o nada, para el huésped;
- Debe ser económico para que se pueda usar en tratamientos en masa.

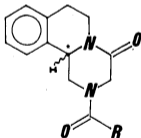


Figura A-1 Derivados de la pirazinoisoquinolina con posible actividad antihelmíntica: 2-acil-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino [2,1a]isoquinolin-4-onas.

En 1983 Andrews y col.⁵⁸ publicaron los resultados de actividad antihelmíntica de una serie de 2-acil-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino[2,1a]isoquinolín-4-onas (tabla A-1). Para evaluar la eficacia y seleccionar los compuestos más prometedores, los autores usaron dos sistemas de prueba *in vivo* y uno *in vitro*. (Para más detalles ver la sección 2 del apéndice).

Es importante hacer notar que todas las moléculas estudiadas en este trabajo poseen un centro asimétrico (fig. A-1), es decir, son compuestos quirales. En la sección II.1.1 (pág. 4) se dijo que a menudo los enantiómeros de muchos fármacos presentan diferente grado de actividad biológica, y el caso del praziquantel y sus análogos no es la excepción pues, según Andrews y col.⁵⁸, la actividad antihelmíntica de estos compuestos se concentra principalmente en el isómero (-) el cual tiene una configuración R. Lo anterior significa que existe una interacción estereoespecífica entre este tipo de fármacos y el sitio receptor.

En la tabla A-1, los símbolos usados indican:

- (+ + +) Reducción completa de los helmintos con dosis de 5 x 50 mg/kg o menos;
- (+ +) Reducción completa de los helmintos con dosis de 5 x 500 mg/kg o menos;

(+) Menos del 90% de reducción con dosis de 5 x 500 mg/kg;

(0) Ningún efecto con dosis de 5 x 500 mg/kg.

Schistosoma mansoni - *in vitro*

(+ + +) Efecto completo con 10^{-6} g/ml o menos;

(+ +) Efecto completo con 10^{-4} g/ml o menos;

(+) Menos que efecto completo con 10^{-2} g/ml;

(0) Ningún efecto con 10^{-2} g/ml.

Hymenolepis nana - *in vivo*

(+ + +) Reducción completa de los gusanos con dosis de 1 x 25 mg/kg o menos;

(+ +) Reducción completa de los gusanos con dosis de 1 x 500 mg/kg o menos;

(+) Menos del 90% de reducción con dosis de 1 x 500 mg/kg.

Cabe aclarar que los compuestos que aparecen en la Tabla A-1, comprenden sólo una parte del número total de compuestos cuya actividad antihelmíntica fue evaluada por Andrews y col.⁵⁸ Los catorce compuestos que aparecen en esta tabla son los que se utilizan en el desarrollo del presente trabajo (Capítulo IV: Resultados y Discusión).

Schistosoma mansoni^b












R ^a	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>	<i>Hymenolepis nana</i> ^b
-CH ₃	0	+	++
-CH(CH ₃) ₂	++	+	++
-C(CH ₃) ₃	0	0	++
	++	+	++
	++	++	++
	+++	+++	+++
	+	++	+
	0	++	+
	++	++	++
	++	+++	+++
	++	++	++
	++	0	++
	++	++	+++
	0	0	+

Tabla A-1. Actividad antihelmíntica de 2-acil-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino(2,1a)isoquinolin-4-onas. ^aR es el grupo sustituyente en la figura A-1. ^b Los datos se tomaron de la ref. 58.

CAPITULO III

MÉTODOS DE CÁLCULO

En este capítulo se discutirán solamente dos de los métodos de cálculo que se usaron en el desarrollo del presente trabajo: MNDO y MPM2. Esto se debe, por una parte, a que es la primera vez que tales métodos se emplean, dentro de nuestro grupo de investigación, en estudios de análisis conformacional y cálculo de estructura electrónica de moléculas, y por otra, a que ya existen en la literatura científica varias revisiones excelentes sobre los métodos CNDO/2^{22,23,28,32,59,60} y PCMO⁶¹.

III.1 Método Semiempírico MNDO

III.1.1 Generalidades

En principio, cualquier cantidad físicamente observable puede calcularse mecano-cuánticamente resolviendo la ecuación de Schroedinger correspondiente, que en su forma más sencilla establece:

$$H \psi = E \psi \quad (1)$$

en la que H es la notación abreviada del operador Hamiltoniano, el cual opera sobre una función matemática, la función de onda ψ , y E es la energía del sistema. Esta ecuación es en realidad una serie de ecuaciones con una función ψ_n correspondiente a la energía permitida E_n .

El operador Hamiltoniano total incluye todas las interacciones electrostáticas posibles más la energía cinética de los electrones y núcleos (sin tomar en cuenta las vibraciones y flexiones en la molécula)

$$\begin{aligned}
 H_t = & \sum_{a < b} \sum \frac{z_a z_b}{R_{ab}} - \sum_a \sum_i \frac{z_a}{R_{ai}} + \sum_{i < j} \frac{1}{R_{ij}} - \sum_i \frac{\hbar^2}{8\pi^2 m} \nabla_i^2 - \\
 & \sum_a \frac{\hbar^2}{8\pi^2 M_a} \nabla_a^2
 \end{aligned} \quad (2)$$

los índices i, j denotan electrones y a, b son núcleos de los átomos.

El primer término de este operador es la repulsión Coulombica internuclear; el segundo la atracción Coulombica entre los electrones y núcleos atómicos; el tercero la repulsión Coulombica interelectrónica; y finalmente, los términos cuarto y quinto representan la energía cinética de los electrones y núcleos, respectivamente.

La solución de un problema mecano-cuántico consiste en la determinación de la función de onda para una determinada molécula, y evaluación de la energía E . Si uno conoce la función de onda para un sistema molecular dado, puede sustituirla en la ecuación diferencial de Schrodinger (1) y resolver para la energía del sistema.

La ecuación (3) es la expresión para el promedio de la energía, obtenida de la ecuación (1) después de multiplicar del lado izquierdo por la conjugada, ψ^* , de la función propia ψ , integrar y despejar.

$$E = \frac{\int \psi^* H_t \psi d\tau}{\int \psi^* \psi d\tau} \quad (3)$$

En realidad la ecuación (3) es la aplicación del axioma que establece el valor promedio de un operador.

El símbolo $d\tau$ es el elemento de volumen y la integral múltiple se evalúa tomando en cuenta todo el espacio de configuraciones. Esta ecuación puede adoptar otra forma usando la notación de Dirac (vectores Bra-Ket) como se muestra en la ecuación (3a)

$$E = \frac{\langle \Psi | H_t | \Psi \rangle}{\langle \Psi | \Psi \rangle} \quad (3a)$$

ya que Ψ^* es la conjugada de la función compleja Ψ , su producto, $\Psi^*\Psi$, es una función real llamada la densidad de probabilidad asociado al estado Ψ . Las funciones de onda son a menudo funciones propias noelectrónicas y deben estar normalizadas, es decir, la función de probabilidad integrada sobre todo el espacio de configuraciones debe ser igual a uno.

$$\int \Psi^* \Psi d\tau \equiv \langle \Psi | \Psi \rangle = 1 \quad (4)$$

Además de ser normalizadas, las funciones propias deben ser también ortogonales.

$$\int \Psi_1 \Psi_2 d\tau \equiv \langle \Psi_1 | \Psi_2 \rangle = 0 \quad (5)$$

Una serie de funciones de onda normalizadas a la unidad y ortogonales entre sí se llama serie ortonormal u ortonormalizada.

Ya que sólo se puede resolver la ecuación de Schrodinger exactamente para algunos casos excepcionales, uno

tiene que confiar en métodos aproximados para el estudio de la estructura molecular, con tal que proporcionen la precisión numérica deseada.

Muchos estudios moleculares parten de la aproximación Born-Oppenheimer¹⁹, en la cual se acepta la separabilidad entre los movimientos electrónicos y nucleares, y se supone que los núcleos atómicos permanecen fijos con respecto al movimiento más rápido de los electrones. Como resultado de esta suposición el Hamiltoniano total (2) se reduce a

$$H = - \sum_a \sum_l \frac{Z_a}{R_{al}} + \sum_{l < j} \frac{1}{R_{lj}} - \sum_l \frac{h^2}{8\pi^2 m} \nabla_l^2 \quad (6)$$

La energía total del sistema puede entonces escribirse como

$$E = \sum_{a < b} \sum \frac{Z_a Z_b}{R_{ab}} + \frac{\int \Psi^* H \Psi d\tau}{\int \Psi^* \Psi d\tau} \quad (7)$$

en la que el segundo término corresponde a la energía electrónica. El procedimiento a seguir es resolver una ecuación diferencial, la ecuación de Schroedinger independiente del tiempo, que describe el movimiento electrónico en una configuración nuclear fija.

Si dividimos al operador Hamiltoniano en términos monoeléctricos, H_a , y bielectrónicos, H_b

$$H = H_u + H_b \quad (8)$$

con

$$H_u = - \sum_{\ell} \left(\sum_a \frac{Z_a}{R_{a\ell}} + \frac{\hbar^2}{8\pi^2 m} \nabla_{\ell}^2 \right) \quad (9)$$

y

$$H_b = \sum_{\ell < j} \frac{1}{R_{\ell j}} \quad (10)$$

tenemos que

$$E = \sum_{a < b} \frac{Z_a Z_b}{R_{ab}} + \frac{1}{\int \psi^* \psi d\tau} \left(\int \psi^* H_u \psi d\tau + \int \psi^* H_b \psi d\tau \right) \quad (11)$$

en la cual el primer término representa las repulsiones nucleares, el segundo las interacciones monoeléctricas y el tercero las repulsiones intereléctricas. La energía electrónica total del sistema es entonces

$$E_{el} = \frac{1}{\int \psi^* \psi d\tau} \left(\int \psi^* H_u \psi d\tau + \int \psi^* H_b \psi d\tau \right) \quad (12)$$

Otra aproximación básica, llamada aproximación del orbital molecular, se refiere a la forma de la función de onda. De acuerdo con ésta, la función de onda electrónica total se puede expresar como un producto normalizado de funciones de onda monoeléctricas antisimétricas (spin-orbitales) las cuales dependen de las coordenadas y spin del electrón. Para el caso de sistemas con capa llena y n electrones, es común representar esto como un determinante Slater

$$\Psi = \frac{1}{(n!)^{1/2}} | \psi_p^{\alpha}(1) \psi_p^{\beta}(2) \dots \psi_p^{\alpha}(n-1) \psi_p^{\beta}(n) | \quad (13)$$

aquí $\psi_p^{\alpha}(1)$ y $\psi_p^{\beta}(2)$ son orbitales con espines electrónicos opuestos, y $1/(n!)^{1/2}$ es la constante de normalización.

Si sustituimos esta expresión de Ψ en la ecuación (12), obtenemos para el término monoeléctrico

$$E_a = 2 \sum_p \int \psi_p^{\alpha}(\lambda) H_a \psi_p(\lambda) d\tau_{\lambda} \quad (14)$$

mientras que para el término de repulsión interelectrónica tenemos

$$E_b = 2 \sum_{p,q} \left(\int \psi_p^{\alpha}(\lambda) \psi_q^{\beta}(j) H_b \psi_p(\lambda) \psi_q(j) d\tau_{\lambda} d\tau_j - \right. \\ \left. 1/2 \int \psi_p^{\alpha}(\lambda) \psi_q^{\alpha}(j) H_b \psi_p(j) \psi_q(\lambda) d\tau_{\lambda} d\tau_j \right) \quad (15)$$

En las ecuaciones (14) y (15) se ha usado la notación abreviada ψ_p y ψ_q en lugar de ψ_p^{α} o ψ_p^{β} y ψ_q^{α} o ψ_q^{β} , respectivamente.

El objetivo de la mayoría de los cálculos mecánico-cuánticos moleculares es predecir una función de onda, Ψ , molecular. Desde luego que esto se logrará si se conocen todos los orbitales moleculares, ψ_n , constituyentes. En la gran mayoría de los métodos aplicados a cuestiones moleculares, cada uno de los orbitales moleculares desconocidos se desarrolla como una combinación lineal de orbitales atómicos^{62, 63} aproximación conocida como CLOA-OM (Combinación Lineal de Orbitales Atómicos - Orbitales Moleculares)

$$\psi_p(\lambda) = \frac{1}{(N_p)^{1/2}} \sum_k^p C_k^p \phi_k(\lambda) \quad (16)$$

en la que ϕ_k representa orbitales atómicos (serie de funciones base), C_k^p son parámetros de variación y $(N_p)^{1/2}$ es la constante de normalización obtenida con la igualdad

$$N_p = \sum_{k\ell} C_k^p C_\ell^p S_{k\ell} \quad (17)$$

aquí $S_{k\ell}$ es la interpenetración de los orbitales atómicos k y ℓ .

Cada uno de los orbitales atómicos ϕ_k es una función de la forma $\phi_k = (\text{constante})(\text{función de } R)(\text{función de las coordenadas polares } \theta \text{ y } \phi; \text{ armónico esférico})$.

Nuestro problema de encontrar la función de onda para la molécula se reduce entonces a encontrar los coeficientes C_k^p del desarrollo, lo que a su vez se hace aplicando el método de variaciones.

Para sistemas de capa llena, los mejores orbitales moleculares (aquellos que dan la menor energía posible) se obtienen resolviendo las ecuaciones Hartree-Fock.

$$F \psi = E \psi \quad (18)$$

Haciendo uso de la ecuación (16) del desarrollo, Roothaan⁶⁴ dedujo las ecuaciones que llevan su nombre y que pueden escribirse así:

$$F_{k\ell} C_\ell^p = E^p S_{k\ell} C_k^p, \quad \ell = 1, 2, 3 \dots n \quad (19)$$

E^p es la energía de cada orbital molecular, $S_{k\ell} = \langle \phi_k / \phi_\ell \rangle$ y C_ℓ^p son los coeficientes del desarrollo (ec. 16).

Los términos $F_{k\ell}$ se llaman elementos de la matriz de Fock y tienen la forma de la expresión

$$F_{k\ell} = H_{k\ell} + \sum_{mn} P_{mn} \left(\langle k\ell/mn \rangle - \frac{1}{2} \langle kn/\ell m \rangle \right) \quad (20)$$

de la que $H_{k\ell}$ son los elementos de matriz del operador Hamiltoniano monoeléctrico

$$H_{k\ell} = \int \phi_k^* (\chi) H_a \phi_\ell (\chi) d\tau_\chi \quad (21)$$

que representan la energía cinética y de atracción nuclear de un electrón que se encuentra en la región de interpenetración $k-\ell$; los términos de matriz P_{mn} representan la población electrónica total presente en la región de interpenetración de las funciones base ϕ_k y ϕ_ℓ ;

$$P_{k\ell} = 2 \sum_p C_k^p C_\ell^p \quad (22)$$

$\langle k\ell/mn \rangle$ es la integral de repulsión Coulombica entre dos electrones que se encuentran en las regiones de interpenetración $k-\ell$ y $m-n$, respectivamente; mientras que $\langle kn/\ell m \rangle$ es la integral de intercambio.

Así, la energía total de una molécula con capa llena es la expresión

$$E = \sum_{a<b} \frac{Z_a Z_b}{R_{ab}} + \sum_{k\ell} P_{k\ell} \left(H_{k\ell} - \frac{1}{2} \sum_{mn} P_{mn} \langle k\ell/mn \rangle - \right)$$

$$- \frac{1}{\gamma} \langle kn/\ell m \rangle \} \quad (23)$$

Pueden calcularse los términos de repulsión nuclear, así como los términos monoeléctricos, $H_{k\ell}$, y bielectrónicos, \langle / \rangle (métodos *ab initio*) o usarlos aproximados (métodos semiempíricos).

Al minimizar la energía total con respecto a cada uno de los parámetros de variación C_k^p , haciendo

$$\frac{dE}{dC_k^p} = 0 \quad \text{para cada índice } k \text{ y } p \quad (24)$$

se obtiene una serie de ecuaciones lineales homogéneas

$$\frac{dE}{dC_k^p} = \sum_{\ell} \{ F_{k\ell} - E^p S_{k\ell} \} = 0 \quad (25)$$

para cada índice k ; aquí E^p son las energías orbitales definidas por la expresión

$$E^p = \frac{\sum_{mn} C_m^p C_n^p F_{mn}}{N_p} \quad (26)$$

La ecuación (25) tendrá una solución no trivial únicamente si se cumple la siguiente condición

$$| F_{k\ell} - E^p S_{k\ell} | = 0 \quad (27)$$

Esta sencilla ecuación (determinante secular) es la base de todos los métodos de orbitales moleculares. Su so-

lución da la energía E^p de cada orbital molecular y al sustituir estas energías en la serie de ecuaciones lineales, ecuación (25), se obtienen los coeficientes C_k^p y los términos de distribución electrónica $P_{k\ell}$.

Para resolver el determinante secular se requiere la evaluación de los elementos de la matriz de Fock, $F_{k\ell}$, que a su vez están en función de coeficientes desconocidos C_n y C_m , a través de P_{mn} . Una forma de evitar esta dificultad es usar el método Hartree, el cual supone una distribución de carga inicial. La idea fundamental es que el movimiento de un electrón en el campo de los núcleos y demás electrones, puede reemplazarse de manera aproximada por el movimiento de un electrón en el campo de los núcleos y la distribución de carga promedio de los otros electrones. De esta forma es posible determinar una primera serie de valores P_{mn} . Con esto se calculan los elementos de la matriz de Fock y resuelve el determinante secular. La solución da valores de E^p que se sustituyen en las ecuaciones seculares para obtener nuevos valores de los coeficientes C_p , los que a su vez se usan para establecer una nueva serie de valores P_{mn} . El procedimiento se repite iterativamente hasta que los P_{mn} resultantes de un ciclo sean idénticos, dentro de límites prescritos, a los usados en el ciclo anterior o, en otras palabras, hasta que se alcance la "autoconsistencia".

MNDO⁵ (*Modified Neglect of Diatomic Overlap*) pertenece a una serie de métodos de orbitales moleculares desarrollados por M.J.S. Dewar y colaboradores, cuyo objetivo es producir un método capaz de proporcionar resultados precisos de interés para el químico orgánico a un costo razonable en tiempo de cómputo. Debido a que en general los requisitos de precisión química y economía computacional no son compatibles, se tuvo que hacer un balance entre economía y precisión.

Los primeros métodos semiempíricos de orbitales moleculares, denominados CNDO, INDO y NDDO, fueron desarrollados por J.A. Pople y colaboradores⁵⁹. El objetivo de estos métodos no es reproducir resultados experimentales, sino tratar de imitar los resultados obtenidos con métodos *ab initio*.

Al evaluar las integrales de repulsión electrónica en el método CNDO², se considera a los orbitales atómicos esféricamente simétricos. En el método INDO⁵¹ se reduce sobremedida el número de integrales de repulsión electrónica al usar la aproximación del "core", con un conjunto mínimo de bases de orbitales atómicos para la capa de valencia, y al menospreciar todas las integrales que involucran a la diferencial de superposición, excepto las integrales de resonancia monoeléctricas y las integrales de intercambio monocéntricas. En el caso del método NDDO, también se usa la aproximación del "core", pero sólo se menosprecian las integrales de repulsión electrónica que involucran a la diferencial de superposición diatómica.

Las aproximaciones hechas en este método son más justificables⁶⁵ que las hechas en el método INDO, por lo cual, Dewar y col. consideraron al método NDDO la base lógica para un tratamiento semiempírico.

En los métodos CNDO e INDO, las integrales de repulsión $\langle \mu\mu/\nu\nu \rangle$ entre cualquier orbital atómico ϕ_μ del átomo A y cualquier orbital atómico ϕ_ν del átomo B se consideran iguales a un cierto parámetro (γ_{AB}), no importando si ϕ_μ y ϕ_ν son de tipo s , p o p^n . Esta simplificación es importante si se desea que los resultados del cálculo sean invariantes ante la rotación del sistema de coordenadas^{2, 59}. En realidad estas integrales no son iguales, y en el método NDDO se toma en cuenta este hecho. Además, el método considera un número de integrales bicéntricas, las cuales involucran a la diferencial de sobreposición monocéntrica, que en los métodos CNDO e INDO se menosprecian.

El método NDDO fue el primero en el cual se consideró la direccionalidad de los orbitales atómicos al calcular las integrales de repulsión.

El método MNDO no es una versión más elaborada del MINDO/3, sino un método independiente basado en la aproximación NDDO. El uso de ésta en lugar de la aproximación INDO fue necesaria a fin de evitar algunos errores sistemáticos encontrados con el método MINDO/3 en moléculas, como hidrazinas o polifluoroalcanos, donde las repulsiones par libre-

par libre eran apreciables. En este caso, fue de gran importancia la direccionalidad de los términos de repulsión electrón-electrón que se toma en cuenta dentro de la aproximación NDDO.

III.1.2. Aproximaciones básicas

Los electrones de la capa de valencia se mueven en el campo de un "core" fijo, el cual está compuesto del núcleo y los electrones de las capas internas.

Los orbitales moleculares de la capa de valencia (ϕ_i) se representan mediante combinaciones lineales de un conjunto mínimo de funciones base (ϕ_v):

$$\phi_i = \sum_v C_{vi} \phi_v \quad (28)$$

Los coeficientes C_{vi} se encuentran a partir de las ecuaciones de Roothaan⁶⁴ - Hall⁶⁶; las cuales, dentro de la aproximación NDDO, adquieren la forma:

$$\sum_v (F_{\mu\nu} - E_i \delta_{\mu\nu}) C_{vi} = 0 \quad (29)$$

en la que E_i es el valor propio del orbital molecular ϕ_i y $\delta_{\mu\nu}$ es la delta de Kronecker. Los elementos de la matriz de Fock ($F_{\mu\nu}$) son la suma de una parte monoeléctronica ($H_{\mu\nu}$) y una bielectrónica ($G_{\mu\nu}$).

La energía electrónica es

$$E_{el} = \frac{1}{2} \sum_{\mu} \sum_{\nu} P_{\mu\nu} (H_{\mu\nu} + F_{\mu\nu}) \quad (30)$$

en esta ecuación, $P_{\mu\nu}$ es un elemento de la matriz de orden de enlace.

En lo sucesivo, supondremos que los orbitales atómicos ϕ_{μ} y ϕ_{ν} están centrados en el átomo A y los orbitales atómicos ϕ_{λ} y ϕ_{σ} en el átomo B ($A \neq B$). Los índices A o B se usarán para designar un símbolo particular al átomo A o B, respectivamente.

Considerando esta notación, los elementos de la matriz de Fock dentro del esquema NDDO son:

$$F_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} + \sum_B V_{\mu\mu,B} + \sum_{\nu}^A P_{\nu\nu} \left(\langle \mu\mu/\nu\nu \rangle - \frac{1}{2} \langle \mu\nu/\mu\nu \rangle \right) + \sum_B \sum_{\lambda,\sigma}^B P_{\lambda\sigma} \langle \mu\mu/\lambda\sigma \rangle \quad (31)$$

$$F_{\mu\nu} = \sum_B V_{\mu\nu,B} + \frac{1}{2} P_{\mu\nu} \left(3 \langle \mu\nu/\mu\nu \rangle - \langle \mu\nu/\nu\nu \rangle \right) + \sum_B \sum_{\lambda,\sigma}^B P_{\lambda\sigma} \langle \mu\nu/\lambda\sigma \rangle \quad (32)$$

$$F_{\mu\lambda} = S_{\mu\lambda} - \frac{1}{2} \sum_{\nu}^A \sum_{\sigma}^B P_{\nu\sigma} \langle \mu\nu/\lambda\sigma \rangle \quad (33)$$

En la matriz de Fock aparecen los siguientes términos:

- a) Energías monoeléctricas monocéntricas, $U_{\mu\mu}$, las cuales representan la suma de la energía cinética de un electrón

en el orbital atómico ϕ_u del átomo A y su energía potencial debida a la atracción por el "core" del átomo A.

- b) Integrales de repulsión bielectrónicas monocéntricas; por ejemplo, integrales de Coulomb $\langle u\mu/\nu\nu \rangle = g_{\mu\nu}$ e integrales de intercambio $\langle \mu\nu/\mu\nu \rangle = h_{\mu\nu}$.
- c) Integrales de resonancia monolectrónicas bicéntricas S_{uA} .
- d) Atracciones monolectrónicas bicéntricas, $V_{u\nu,B}$, entre un electrón en la distribución $\psi_u\psi_\nu$ del átomo A y el "core" del átomo B.
- e) Integrales de repulsión bielectrónicas bicéntricas $\langle \mu\nu/\lambda\sigma \rangle$

La energía total de la molécula, E_{TOT} , es la suma de la energía electrónica, $E_{e\ell}$, y las repulsiones, E_{AB} , entre los "cores" de los átomos A y B.

$$E_{TOT} = E_{e\ell} + \sum_{A < B} E_{AB} \quad (34)$$

El calor de formación de la molécula, ΔH_f° , se obtiene restando a la energía total las energías electrónicas de cada átomo, $E_{e\ell}^A$, y sumando los calores de formación experimentales, ΔH_f^A , de los átomos que constituyen la molécula.

$$\Delta H_f^\circ = E_{TOT} - \sum_A E_{e\ell}^A + \sum_A \Delta H_f^A \quad (35)$$

En el método MNDO, los diversos términos de la matriz de Fock y las repulsiones E_{AB} , no se evalúan analíticamente. Estos se determinan a partir de datos experimentales o de expresiones semiempíricas, las cuales contienen parámetros numéricos que se pueden ajustar con el fin de reproducir algunos datos experimentales. Se espera que la introducción de parámetros ajustables compense el menosprecio de la correlación electrónica y los errores debidos a las suposiciones hechas en el esquema NDDO.

III.1.3 Comparación de MNDO con MINDO/3

Dewar y Thiel introdujeron en 1977 el método MNDO⁶. La motivación para desarrollar este método surgió cuando estos investigadores advirtieron que los métodos, como el MINDO/3, que se basan en el formalismo INDO, no reproducían adecuadamente los efectos debidos a las repulsiones entre pares electrónicos libres. Por consiguiente, a fin de evitar muchas de las debilidades del método MINDO/3, los autores fundamentaron el método MNDO sobre las aproximaciones hechas en el esquema NDDO.

La diferencia principal entre las aproximaciones INDO y NDDO estriba en el tratamiento de las integrales de repulsión bicéntricas y las atracciones "core" - electrón bicéntricas. El esquema NDDO proporciona una mejor aproximación a la matriz de Fock total ya que retiene todos los términos bicén-

tricos que involucran a la diferencial de sobreposición monoatómica.

Desde un punto de vista físico, en la aproximación INDO solamente se considera el monopolo de una distribución de carga mientras que en la aproximación NDDO, en el tratamiento de los términos bicéntricos, se incluyen términos multipolares y sus interacciones. En otras palabras, dentro del esquema INDO las repulsiones electrón-electrón bicéntricas y las atracciones "core" - electrón se promedian esféricamente, mientras que en NDDO éstas muestran una dependencia angular debido a las diferentes orientaciones que pueden adoptar los multipolos superiores. Asimismo, en el esquema INDO la direccionalidad del enlace químico se describe solamente en las integrales de resonancia $\beta_{\mu\lambda}$, mientras que en NDDO se incluye también en las repulsiones electrónicas bicéntricas y las atracciones "core" - electrón. Por estas razones se espera que, siempre que los efectos direccionales sean importantes en una molécula, un método basado en el esquema NDDO será superior a uno basado en el esquema INDO.

A continuación se describen algunas de las áreas en las que el método MNDO da mejores resultados que el MINDO/3. Debe aclararse que tal progreso no se puede atribuir a alguna selección especial de las funciones paramétricas o a una parametrización eficiente, sino a la superioridad de la aproximación NDDO.

Las principales mejoras sobre el método MINDO/3 fueron con respecto a moléculas insaturadas, compuestos con pares electrónicos adyacentes y el cálculo de ángulos de enlace.

En contraste a MINDO/3, el método MNDO reproduce muy bien las estabildades relativas de isómeros que contienen dobles y triples enlaces.

Los calores de formación, calculados con MINDO/3, de moléculas con pares electrónicos adyacentes (por ejemplo, $\text{NH}_2\text{-NH}_2$) son demasiado negativos y las longitudes de enlace correspondientes muy cortas. Estos errores se atribuyen al menosprecio de la sobreposición monocéntrica en la aproximación INDO. Como era de esperarse, los resultados que se obtienen con MNDO son más próximos a los experimentales. Sin embargo, las superficies de energía potencial-rotacional de H_2O_2 y H_4N_2 no se reproducen bien⁶⁷, aunque también muchos métodos *ab initio* fallan en estos casos.

Los ángulos de enlace calculados con MINDO/3 están sujetos a errores apreciables, mientras que los valores que se obtienen con MNDO son mucho mejores, en particular para los ángulos en C ó N. Tal diferencia se puede atribuir a la mejor descripción de los efectos direccionales del enlace químico dentro de la aproximación MNDO. Esta falla del MINDO/3 fue el motivo de muchas de las críticas lanzadas contra este método hace varios años⁶⁸.

Los errores debidos a la ramificación de la molécula, los cuales son muy graves en MINDO/3, disminuyen en el método MNDO, aunque todavía son apreciables⁶⁹. No obstante, el método MNDO trabaja mucho mejor que el MINDO/3 para moléculas globulares, como es el caso del adamantano⁶.

Finalmente, se debe mencionar que el tiempo de cómputo necesario para realizar cálculos con MNDO es aproximadamente 20% mayor que el usado con el método MINDO/3.

III.2 Método MMP2⁷

Cuando una molécula con n átomos, definidos por $3n$ coordenadas x_i , se deforma a partir de su geometría de mínima energía potencial, V_0 , y coordenadas x_0 , podemos escribir su energía potencial como un desarrollo en serie de Taylor de la forma:

$$\begin{aligned}
 V_{pot} = V_0 &+ \sum_{i=1}^{3n} \left(\frac{\partial V}{\partial x_i} \right)_0 \Delta x_i + \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^{3n} \left(\frac{\partial^2 V}{\partial x_i \partial x_j} \right)_0 \Delta x_i \Delta x_j + \\
 &+ \frac{1}{6} \sum_{i,j,k=1}^{3n} \left(\frac{\partial^3 V}{\partial x_i \partial x_j \partial x_k} \right)_0 \Delta x_i \Delta x_j \Delta x_k + \dots \quad (36)
 \end{aligned}$$

En el modelo de mecánica molecular se supone que los átomos de una molécula se mantienen unidos por resortes mutuamente independientes, los cuales restituyen los valores "na-

turales" de longitudes y ángulos de enlace. Si un enlace se alarga, podemos inicialmente suponer que es válida la ley de Hooke. Lo mismo sucede con la flexión de ángulos. De esta manera, se puede definir una energía de estiramiento (V_{λ}) y una energía de flexión (V_{θ}) para una molécula, mediante las ecuaciones (37) y (38) en las cuales las sumas se hacen sobre todas las longitudes de enlace (λ) y ángulos de valencia (θ) en la molécula.

$$V_{\lambda} = \sum_{\lambda} \frac{1}{2} k_{\lambda} (\lambda - \lambda_0)^2 \quad (37)$$

$$V_{\theta} = \sum_{\theta} \frac{1}{2} k_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 \quad (38)$$

La ley de Hooke es una buena aproximación únicamente para pequeñas deformaciones. Para deformaciones más grandes, el potencial armónico se puede sustituir por una función de Morse. Sin embargo, las funciones de Morse no se usan, en general, en mecánica molecular debido a que necesitan grandes cantidades de tiempo de cómputo. La aproximación teórica más atrayente es truncar el desarrollo en serie de Taylor de la ecuación (36), después del término cúbico para el alargamiento de enlaces y la flexión de ángulos. Una función potencial con un término cúbico (ec. 39) tiene las propiedades deseadas en un intervalo dado y funciona bien para longitudes de enlace moderadamente grandes.

$$V_x = \frac{1}{2} k_x (x - x_0)^2 + k' (x - x_0)^3 \quad (19)$$

Sin embargo, cuando las deformaciones son demasiado grandes, las funciones cúbicas se invierten. De esta forma, si la minimización de la energía se hace a partir de una mala geometría, los resultados pueden ser desastrosos. Por lo tanto, los términos cúbicos se deben usar sólo durante las últimas etapas de la minimización, a menos que el programa de cómputo sea capaz de tomar en cuenta este problema automáticamente. Una función con potencia par se comporta simétricamente y, por lo tanto, no surge el problema de que la molécula escape del pozo de potencial. Este tipo de funciones se usan para la flexión de ángulos en el método de mecánica molecular MMP2.

En general, se usan potenciales simples cuando es posible, y más complicados cuando es necesario. Este último tipo de funciones puede reproducir cualquier propiedad que se desee, pero con un esfuerzo adicional. Más aún, mientras más parámetros se añaden, menos claros son los resultados.

Se debe subrayar que, a fin de que este esquema funcione bien, las constantes de fuerza (k) y los valores "naturales" de ángulos y longitudes de enlace, deben ser lo que los espectroscopistas llaman "transferibles". Por ejemplo, la constante de fuerza para el alargamiento de un enlace C - C debe

ser la misma en butano, pentano o hexano. No es necesario que esta constante sea la misma para todos los enlaces C - C, pero sí que sea igual para todos los enlaces C - C dentro de una clase dada, la cual se tiene que definir con precisión.

Además de los términos de estiramiento y flexión, existen interacciones de van der Waals entre todos los pares de átomos que no están enlazados entre sí, ni a un átomo común. La suma de las interacciones de van der Waals se puede representar por V_{vdW} . El término de atracción en la curva de van der Waals es el resultado de la correlación electrónica y es inversamente proporcional a la sexta potencia de la distancia que separa a los átomos. El término de repulsión de este potencial, depende en mayor grado de la distancia y, en general, se usa una potencia inversa en el intervalo de 9-12 para expresar esta parte de la función. Como alternativa se puede usar también una función exponencial con pendiente similar. Es posible cambiar la ecuación a una forma muy general (ec. 40), en la cual se usan solamente dos parámetros para especificar las interacciones entre cualquier par de átomos. A esta función se le conoce con el nombre de "Función de Hill".

$$V_{vdW} = \epsilon \left\{ - C_1 \left(\frac{r}{\lambda} \right)^6 + C_2 \exp(-C_3 \lambda / r^6) \right\} \quad (40)$$

En esta ecuación, las c 's son constantes universales, ϵ es un parámetro de energía y λ es la distancia interatómica. La función muestra un mínimo de energía a una distancia λ^* ,

la cual se define como la suma de los radios de van der Waals de los dos átomos que interactúan. Los parámetros necesarios para describir la interacción entre cualesquier par de átomos son w y λ^* .

Cuando se calcula la energía de una molécula, como etano, incluyendo solamente los términos de estiramiento, flexión y de van der Waals, se encuentra que la diferencia de energía entre las conformaciones alternada y eclipsada de esta molécula es muy pequeña. Si se desea calcular esta diferencia de energía correctamente, se debe incluir un término torsional en el cálculo. En el caso del etano, este término tiene la forma:

$$V_{\text{tor}} = \frac{V_0}{2} (1 - \cos 3\omega) \quad (41)$$

en la que V_{tor} es la energía de torsión, V_0 es una constante de fuerza y ω es el ángulo diedro H-C-C-H.

La ecuación (41) es sólo una primera aproximación a la energía de torsión, necesaria como un término de corrección al campo de fuerza. Es común, en la espectroscopía vibracional, escribir el potencial de torsión total como un desarrollo en series de Fourier (ec. 42); para la cual, algunas veces se pueden determinar experimentalmente seis términos a partir de los sobretonos.

$$V_{\text{tor}} = \sum_j \frac{1}{2} V_j (1 - \cos(j\omega)) \quad (42)$$

Por consiguiente, la energía total de la molécula, relativa a un punto "natural" arbitrario, queda definida por la expresión:

$$V = V_t + V_\theta + V_{vdW} + V_{\text{tota}} \quad (43)$$

Esta ecuación se aplica y funciona muy bien en hidrocarburos con poca tensión. Desde luego, el interés del químico orgánico no se centra sólo en este tipo de moléculas y, en consecuencia, resulta importante tratar de mejorar este campo de fuerza a fin de poder manejar moléculas que posean una mayor tensión y que no sean necesariamente hidrocarburos.

Un problema particular surge al no incluir explícitamente en los cálculos a las repulsiones estéricas entre los átomos unidos a un centro común (interacciones 1,3). En muchos casos esto no es importante debido a que las interacciones 1,3 se pueden incluir implícitamente en el potencial de flexión de ángulos de enlace. Sin embargo, en el caso especial de los anillos de tres y cuatro miembros, la inclusión implícita de este tipo de interacciones no da resultados aceptables. Una solución obvia es incluir las interacciones 1,3 en el campo de fuerza. Sin embargo, los campos de fuerza que consideran explícitamente estas interacciones (conocidos como campos de fuerza de Urey-Bradley) no proporcionan, en general, buenos resultados. La solución a este problema es usar parámetros especiales para los átomos en los anillos de tres y cuatro miembros, de tal manera que los átomos de carbono en ellos se consideren diferentes

a los de otros alcanos.

La omisión de las interacciones 1,3 también conduce a la necesidad de usar funciones de potencial más rebuscadas. Por ejemplo, los enlaces tienden a alargarse conforme el ángulo entre ellos se hace más pequeño. Este efecto se puede reproducir introduciendo en el campo de fuerza una función compuesta que dependa tanto de la longitud como del ángulo de enlace (ec. 44).

$$V_{r/\theta} = \frac{1}{2} k_{r\theta} (r-r_0) (\theta-\theta_0) \quad (44)$$

En mecánica molecular también se usan funciones compuestas (llamadas a menudo "Términos Cruzados") que incluyen contribuciones torsionales, en particular para reproducir la distorsión del anillo y el alargamiento de los enlaces del ciclobutano. Las interacciones de torsión comunes, no son suficientes para distorsionar esta molécula; una solución a este problema es incluir un término de interacción torsión - flexión (ec. 45), el cual sólo es efectivo en casos de deformaciones angulares muy grandes.

$$V_{\tau\theta} = k_{\tau\theta} (\theta-\theta_0) (\tau-\tau_0) \quad (45)$$

Por otro lado, en el caso de moléculas polares se tiene que considerar otro tipo de interacciones. Las cargas presentes en los grupos y los momentos dipolares asociados a ellos,

interactúan y afectan la energía de la molécula. Por tal motivo, es común usar términos electrostáticos e interacciones dipolo-dipolo en los campos de fuerza. Las cargas en un grupo dado son relativamente constantes, por lo cual se pueden usar cálculos electrostáticos simples (ec. 46) para evaluar las interacciones carga-carga.

$$V_{carga} = \frac{q_i q_j}{D r_{ij}} \quad (46)$$

En moléculas polares sin carga, la energía de interacción dipolo-dipolo se calcula de acuerdo a la teoría electrostática clásica mediante la fórmula de Jeans (ec. 47).

$$V_{d-d} = \frac{\mu_i \mu_j}{D r^3} (\cos \chi - 3 \cos \alpha \cos \beta) \quad (47)$$

En esta ecuación, D es la constante dieléctrica, χ es el ángulo entre los dos dipolos μ_i y μ_j , y las α 's son los ángulos que forman los dipolos con el vector que los une.

De lo anterior, podemos escribir la energía total de una molécula como

$$V_{TOT} = V_A + V_B + V_{vdW} + V_{tors} + V_{d-d} + \text{Términos cruzados} \quad (48)$$

La estructura final de la molécula es aquella que posee una geometría de mínima energía. Para el proceso de minimización de la energía, el programa MMP2 utiliza el método modificado de Newton - Raphson⁷⁰⁻⁷¹.

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSION

En este trabajo se realizó el análisis conformacional y cálculo de la estructura electrónica de una serie de compuestos derivados de la 1,2,3,6,7,11b hexahidro-4H-pirazino (2,1a) isoquinolin-4-ona (fig. 1), utilizando para tal efecto los métodos MMP⁷, CNDO/2², PCILO³⁻⁵ y MNDO⁶. Además, se buscó alguna relación entre los resultados obtenidos con estos métodos y la actividad antihelmíntica de los compuestos precitados.

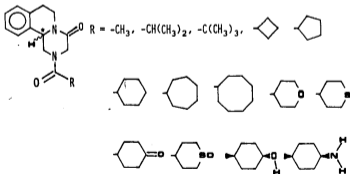


Figura 1. Moléculas estudiadas en este trabajo.

IV.1 Praziquantel (R = )

IV.1.1 Geometría Molecular.

Hasta la fecha no se dispone de información experimental sobre la estructura cristalina de esta molécula ni de sus derivados. Por tal motivo, en la definición de la geometría inicial de praziquantel, se consideraron valores estándar de longitudes de enlace y ángulos de valencia (tabla 1), mientras que los ángulos diedros (tabla 2) se obtuvieron con ayuda de modelos Dreiding.

PARAMETRO ^a	VALOR ^b
d: C(sp ³) - H	1.095 Å
d: C(ar) - H	1.059 Å
d: C(sp ³) - C(sp ³)	1.537 Å
d: C(sp ³) - C(ar)	1.505 Å
d: C(ar) - C(ar)	1.394 Å
d: C(c=O) - C(sp ³)	1.506 Å
d: C(sp ³) - N(sp ²)	1.475 Å
d: C(c=O) - O(c=O)	1.235 Å
d: C(c=O) - N(sp ²)	1.333 Å
θ: X - C(sp ³) - y	109.5°
θ: X - C(ar) - y	120.0°
θ: X - C(c=O) - y	120.0°
θ: X - N(sp ²) - y	120.0°

Tabla 1. Longitudes de enlace (d) y ángulos de valencia (θ) usados para definir la geometría inicial de praziquantel. ^aar=aromático; X, Y= C(sp³), C(ar), C(c=O), N(sp²) o H. Las longitudes de enlace se tomaron de la ref. 72.

ANGULO DIEDRO ^a	VALOR ^b
∠: C ₁ - C ₂ - C ₃ - C ₄	0.0
∠: C ₂ - C ₃ - C ₄ - C ₅	0.0
∠: C ₃ - C ₄ - C ₅ - C ₆	0.0
∠: C ₂ - C ₃ - C ₄ - C ₇	180.0
∠: C ₃ - C ₄ - C ₇ - C ₈	150.0
∠: C ₄ - C ₇ - C ₈ - C ₉	-30.0
∠: C ₇ - C ₈ - C ₉ - C ₁₀	60.0
∠: C ₃ - C ₄ - C ₇ - C ₁₁	-70.0
∠: C ₄ - C ₇ - C ₁₁ - N ₁₂	180.0
∠: C ₁₁ - C ₁₂ - N ₁₂ - C ₁₄	30.0
∠: C ₁₁ - N ₁₂ - C ₁₃ - C ₁₄	0.0
∠: N ₁₂ - C ₁₃ - C ₁₄ - O ₁₅	150.0
∠: C ₇ - C ₁₁ - N ₁₂ - C ₁₆	-150.0
∠: C ₁₁ - N ₁₂ - C ₁₆ - O ₁₇	0.0
∠: C ₁₁ - N ₁₂ - C ₁₆ - C ₁₈	180.0
∠: N ₁₂ - C ₁₆ - C ₁₈ - C ₁₉	-90.0
∠: C ₁₆ - C ₁₈ - C ₁₉ - C ₂₀	180.0
∠: C ₁₈ - C ₁₉ - C ₂₀ - C ₂₁	60.0
∠: C ₁₉ - C ₂₀ - C ₂₁ - C ₂₂	-60.0
∠: C ₂₀ - C ₂₁ - C ₂₂ - C ₂₃	60.0

Tabla 2. Angulos Diedros (∠) para la conformación inicial de praziquantel. ^aLa numeración de los átomos se muestra en la fig. 2. ^bLos valores se dan en grados y el signo del ángulo A-B-C-D es negativo cuando al mirar desde B hacia C, D está en sentido contrario al giro de las manecillas del reloj a partir de A.

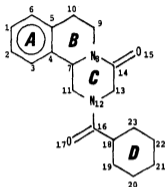


Figura 2. Numeración de los átomos pesados en la molécula de praziquantel y designación de los anillos A, B, C y D.

Con base en la geometría precitada y usando el método de mecánica molecular MMP2⁷, se minimizó la energía total de la molécula con respecto a todas sus coordenadas atómicas, obteniendo la conformación que se muestra en la figura 3 y tabla 3.

El análisis de los parámetros geométricos correspondientes a la conformación de praziquantel de mínima energía, que de acuerdo con el método de mecánica molecular utilizado (MMP2) se le denomina "relajada", es decir aquella en la que se alivian al máximo todas las tensiones intramoleculares, (fig. 3, tabla 3), reveló lo siguiente:

1. El anillo aromático (A) es prácticamente plano (como era de esperarse), con un ángulo de torsión promedio $\bar{\phi}_A = 0.316^\circ$.
2. El anillo B de la molécula adquirió, aproximadamente, una conformación de media silla, siendo el átomo C₉ aquél que se alejó más ($\approx 0.8 \text{ \AA}$) del plano medio formado por los átomos C₄, C₅, C₇, N₈ y C₁₀.
3. El anillo C también adquirió una conformación aproximada de media silla, pero en este caso con el átomo C₁₁ fuera del plano medio formado por los átomos C₇, N₈, N₁₂, C₁₃ y C₁₄.
4. El anillo de ciclohexilo (D) mantuvo su conformación clásica de silla, con un ángulo de torsión promedio $\bar{\phi}_D = 56.8^\circ$, el cual se aproxima bastante al valor determinado experimentalmente para ciclohexano, usando difracción electrónica⁷³: $\bar{\phi}_{CH} = 55.9^\circ$.
5. El átomo de oxígeno carbonílico O₁₇ es casi coplanar con los átomos C₁₁, N₁₂ y C₁₆, $\phi: C_{11}-N_{12}-C_{16}-O_{17} = 1.376^\circ$.
6. El plano medio del anillo de ciclohexilo formó aproximadamente un ángulo de 60° con el plano del grupo amida (átomos N₁₂-C₁₆-O₁₇).

En las tablas que contienen los parámetros geométricos correspondientes a las conformaciones de menor energía, se siguieron las convenciones⁷⁴ que a continuación se describen (fig. 4). Considérese una cadena de átomos A-B-C-D cualesquiera.

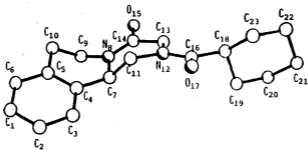


Figura 3. Conformación de praziquantel obtenida con el método MMP2 a partir de la geometría inicial definida en las tablas 1 y 2.

Al describir la posición del átomo D con respecto a los ya situados, la longitud de enlace (d) es la distancia C-D; el ángulo de valencia (θ) es el ángulo formado por los átomos B-C-D; el ángulo diedro (ϕ) es el ángulo generado por los planos ABC y BCD, tomando como eje de giro al enlace B-C. Se asignó al ángulo diedro un valor positivo cuando al ir de A a D (mirando a través de B + C) se hizo un giro en el sentido de las manecillas del reloj; en caso contrario, el valor del ángulo diedro fue negativo.

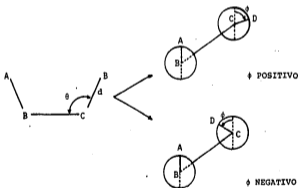


Figura 4. Asignación de la longitud de enlace (d), ángulo de valencia (θ) y ángulo diedro (ϕ) para definir la posición del átomo D.

CADENA DE ATOMOS (A-B-C-D)	LONGITUD DE ENLACE (Å)	ANGULO DE VALENCIA (grados)	ANGULO DIEDRO (grados)
C ₁ -C ₂	1.395	-	-
C ₁ -C ₂ -C ₃	1.395	119.73	-
C ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	1.400	121.20	0.10
C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅	1.401	118.78	-0.52
C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	1.399	120.03	0.51
C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₇	1.518	120.10	179.21
C ₃ -C ₄ -C ₇ -C ₈	1.435	114.30	170.28
C ₄ -C ₇ -C ₈ -C ₉	1.434	118.23	-20.84
C ₇ -N ₈ -C ₉ -C ₁₀	1.533	109.19	58.96
C ₃ -C ₄ -C ₇ -C ₁₁	1.538	110.24	-68.19
C ₄ -C ₇ -C ₁₁ -N ₁₂	1.438	110.10	171.56
C ₇ -C ₁₁ -N ₁₂ -C ₁₃	1.436	115.91	46.20
C ₁₁ -N ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄	1.508	116.83	-7.61
N ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄ -O ₁₅	1.207	116.06	163.41
C ₇ -C ₁₁ -N ₁₂ -C ₁₆	1.368	120.49	-138.98
C ₁₁ -N ₁₂ -C ₁₆ -O ₁₇	1.207	122.65	1.38
C ₁₁ -N ₁₂ -C ₁₆ -C ₁₈	1.515	121.95	-177.88
N ₁₂ -C ₁₆ -C ₁₈ -C ₁₉	1.540	110.28	-89.90
C ₁₆ -C ₁₈ -C ₁₉ -C ₂₀	1.536	111.24	177.96
C ₁₈ -C ₁₉ -C ₂₀ -C ₂₁	1.535	111.07	56.65
C ₁₉ -C ₂₀ -C ₂₁ -C ₂₂	1.535	110.80	-55.76
C ₂₀ -C ₂₁ -C ₂₂ -C ₂₃	1.536	110.65	56.21

Tabla 3. Parámetros geométricos del praziquantel obtenidos con el método MMP2⁷.

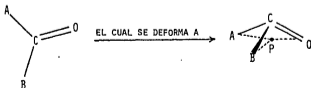
Por simplicidad, en la tabla 3 no se incluyen los parámetros geométricos correspondientes a los átomos de hidrógeno de la molécula. Sin embargo, a fin de remediar un poco esta omisión, los valores promedio de longitudes y ángulos

de enlace para estos átomos se proporcionan en la tabla 4.

PARAMETRO	n^a	VALOR PROMEDIO ^b
d: C(sp ³) - H	20	1.116 (0.001) Å
d: C(ar) - H	4	1.103 (0.000) Å
θ: H - C(sp ³) - H	9	107.25° (0.76)
θ: C(sp ³) - C(sp ³) - H	29	109.56° (0.88)
θ: C(ar) - C(ar) - H	8	119.85° (0.51)
θ: C(ar) - C(sp ³) - H	3	108.88° (1.88)
θ: N(sp ²) - C(sp ³) - H	7	109.83° (1.76)
θ: C(C=O) - C(sp ³) - H	3	107.28° (1.42)

Tabla 4. Valores promedio de longitudes (d) y ángulos de enlace (θ) para los átomos de hidrógeno en el praziquantel. ^a n es el número de datos usados para calcular el valor promedio. ^bLos números entre paréntesis representan la desviación estándar calculada.

Por otro lado, cuando un átomo con hibridación sp^2 es el átomo central de un ángulo, puede sufrir deformaciones fuera del plano. Por ejemplo, considérese un grupo carbonilo,



Si P es la proyección del átomo C sobre el plano ABO, entonces las componentes fuera del plano son: C-A-P, C-B-P y C-O-P. La magnitud de dichas componentes nos da una idea acerca de la deformación que sufre la molécula en torno al átomo C.

En el caso del praziquantel, los valores promedio de estas componentes para los átomos amídicos N₈, N₁₂, C₁₄ y C₁₆, fueron: 4.59°, 3.43°, 0.25° y 0.34°, respectivamente. En el anillo aromático, las deformaciones fueron muy pequeñas, llegando incluso a ser de 0.00° para el átomo C₁.

II.1.2 Barreras energéticas de inversión y rotación.

Con el propósito de realizar un análisis conformacional más completo y encontrar otras conformaciones posibles del praziquantel, se decidió investigar el comportamiento energético de esta molécula ante la variación sucesiva de los parámetros ϕ_B , ϕ_C , ϕ_1 y ϕ_2 (fig. 5), usando para tal efecto el método de mecánica molecular MMP2.

II.1.2.1 Variación del ángulo diedro

$$\phi_B : C_7-N_8-C_9-C_{10}$$

A partir de la geometría optimizada del praziquantel (conformación I) se hicieron variaciones del ángulo diedro

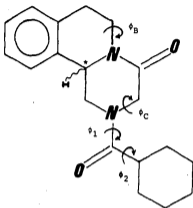


Figura 5. Definición de los parámetros ϕ_B , ϕ_C , ϕ_1 y ϕ_2 en el praziquantel.

ϕ_B en el intervalo $(-80^\circ, 80^\circ)$. Mediante este proceso, se invirtió la conformación de "media silla" del anillo B en la molécula, como se muestra en la figura 6.

En la figura 7 aparece el trazo de la energía total del sistema ante el valor del ángulo diedro ϕ_B . En términos generales, se observó la presencia de un mínimo absoluto (conformación I) y otro local (IB), separados por una barrera energética (I + IB) de 8.72 kcal/mol.

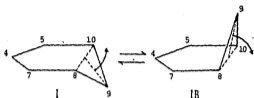


Figura 6. Representación esquemática del proceso de inversión conformacional del anillo B en el prasiquantel. Los números I y IB se usan para designar la geometría que posee este anillo en las conformaciones I y IB de la molécula.

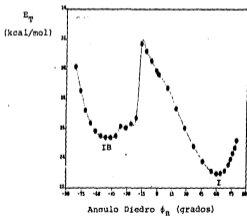


Figura 7. Energía total en función del ángulo díedro ϕ_B .

En ambos mínimos (I y IB), el anillo B de la molécula tuvo una conformación de media silla, pero con el átomo 9 del anillo apuntando en direcciones opuestas, como lo indica la figura 6.

La diferencia de energía entre las conformaciones I ($\phi_B = 58.96^\circ$, $E_T = 23.00$ kcal/mol) y IB ($\phi_B = -50.98^\circ$, $E_T = 25.42$ kcal/mol) fue de 2.42 kcal/mol. Si se considera el equilibrio entre ambas conformaciones extremas (fig.6), es claro que habrá cierta "preferencia" por alguna de ellas. Una manera aproximada de cuantificar esta "preferencia" es a través del cálculo del porcentaje de cada isómero que existe en el equilibrio a una cierta temperatura. Para realizar dicho cálculo, se usó la energía total de cada conformero y se supuso que la fracción del número de moléculas con energía E_i seguía la ley de distribución de Boltzmann y, además, que la función de partición para ambos isómeros era la misma. De esta forma, el cociente de la fracción molar del conformero I con respecto a la del IB es:

$$\frac{N_I}{N_{IB}} = \exp\left(\frac{E_{IB} - E_I}{RT}\right) = 1/p \quad (49)$$

y sabiendo que: $N_I + N_{IB} = 1 \quad (50)$

se obtiene: $N_I = \frac{1}{1 + p} \quad (51)$

Usando estas ecuaciones se encontró que, a $t = 25^{\circ}\text{C}$, el porcentaje de isómero I es 98.4. Este resultado, aunque aproximado, indicó que la molécula tiene una gran "preferencia" por esta conformación.

Finalmente, es importante señalar que la variación del ángulo diedro ϕ_B , provocó cambios en la conformación del anillo C del praziquantel. Esto se demuestra fácilmente al trazar, por ejemplo, el valor del ángulo $\phi_C : C_{11}-N_{12}-C_{13}-C_{14}$ en función de ϕ_B (fig. 8).

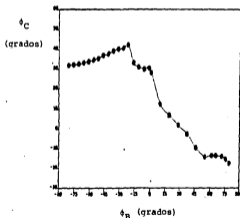


Figura 8. Cambio del ángulo diedro ϕ_C causado por la variación de ϕ_B .

II.1.2.2 Variación del ángulo diedro

$$\phi_C : C_{11}-N_{12}-C_{13}-C_{14}$$

La variación del ángulo diedro ϕ_C en el intervalo $(-60^\circ, 60^\circ)$ provocó sólo pequeños cambios (< 2.5 kcal/mol) en la energía total de la molécula (fig. 9).

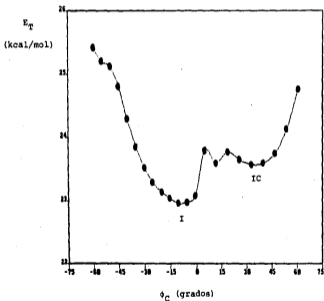


Figura 9. Perfil energético del praziquantel al variar el ángulo diedro ϕ_C .

El hecho de que grandes cambios en el valor de ϕ_C se realizaron con un gasto energético minúsculo, refleja la gran flexibilidad que posee el anillo C del praziquantel.

La diferencia de energía entre los conformeros I y IC (fig. 9) fue tan sólo de 0.61 kcal/mol. En éste último, el anillo C adquirió una forma de bote un poco distorsionada, mientras que en I, como ya se dijo anteriormente, la forma del anillo fue similar a una "media silla" ligeramente distorsionada (fig. 10).

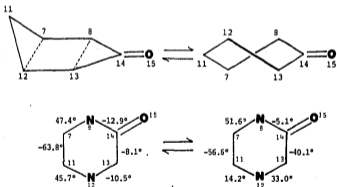


Figura 10. Representación esquemática del anillo C en los conformeros I y IC del praziquantel. En la asignación de los ángulos diedros se siguió la convención de Klyne y Prelog⁷⁴.

En la interconversión de I y IC, la molécula pasa por una variedad de conformaciones en las que el anillo C de ésta, adquiere formas distorsionadas no bien definidas.

En la sección anterior se vió que la variación del ángulo ϕ_B originó cambios apreciables en la conformación del anillo C del praziquantel (fig. 8). Sin embargo, al variar el ángulo ϕ_C en el intervalo $\{-60^\circ, 60^\circ\}$ no se observaron efectos notables sobre la conformación del anillo B (fig. 11). Este hecho es fácil de comprender si se considera que dos de los átomos involucrados en la variación de ϕ_B (C_7 y N_3), son compartidos por ambos anillos y, en consecuencia, el efecto de "transmisión conformacional" se acentúa más en este caso.

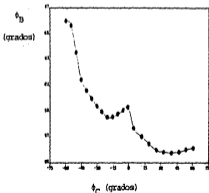


Figura 11. Efectos producidos en el ángulo diédrico ϕ_B (anillo B) por la variación de ϕ_C (anillo C).

Como puede verse en esta figura, los cambios producidos en ϕ_B por la variación de ϕ_C fueron menores de 10.5° .

De igual manera, la variación de ϕ_C originó sólo pequeñas deformaciones fuera del plano en torno al átomo N_{12} , siendo el valor promedio de éstas menor o igual a 5° .

II.1.2.3 Variación del ángulo diedro



A partir de la conformación I, se hicieron variaciones del ángulo diedro ϕ_1 en el intervalo $(-180^\circ, 180^\circ)$. El perfil energético de este proceso (fig. 12) mostró dos aspectos importantes:

- La conformación con $\phi_1 = \pm 180^\circ$ (II) tiene una energía total escasamente menor que la conformación I.
- La barrera energética entre estas dos conformaciones es grande (≈ 26 kcal/mol).

La diferencia de energía entre las conformaciones extremas I y II ($\Delta E_{I-II} = E_I - E_{II}$) fue tan sólo de 0.29 kcal/mol. Usando las ecuaciones (49) - (51), se calculó que, a $t = 25^\circ\text{C}$, existe aproximadamente 60% del isómero II (fig. 13). Desde luego, esta es una aproximación muy simple y, en términos generales, se puede decir que ambas conformaciones son prácticamente isoenergéticas.

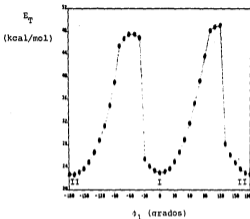


Figura 12. Energía total del praziquantel al variar el ángulo diedro ϕ_1 .

Este resultado es de gran importancia, pues al no haber una marcada preferencia por alguna de las dos conformaciones, surge la interrogante acerca de cuál de ellas es la que posee (en mayor grado o totalmente) la actividad antihelmíntica característica de este compuesto. Sobre este asunto se hablará al final del capítulo.

Por otro lado, para evaluar la veracidad con la que el método MMP2 calculó la altura de la barrera energética

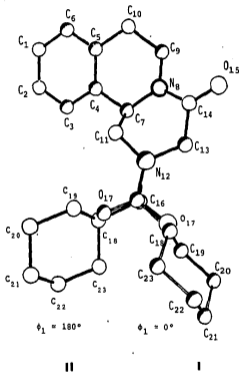


Figura 13. Conformaciones I y II del praziquantel obtenidas con mecánica molecular. La energía total de ambas es aproximadamente la misma.

de rotación en el grupo amida del praziquantel (enlace $N_{12}-C_{16}$), se decidió estudiar el comportamiento energético ante la rotación alrededor del enlace C-N en el compuesto 1-acetil-3-piperidona (fig. 14), usando además (para fines de comparación) los métodos mecano-cuánticos CNDO/2, PCIO y MNDO.

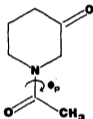


Figura 14. 1-Acetil-3-piperidona. La rotación del grupo amida se llevó a cabo mediante la variación del ángulo diedro ϕ_p .

El valor determinado experimentalmente (RMN- ^{13}C , CDCl_3 y $t = 36^\circ\text{C}$) para esta barrera de rotación es de 18.52 kcal/mol⁷⁵.

En la figura 15 se muestra el perfil energético obtenido con el método MNP2 al variar el ángulo ϕ_p en el intervalo $(-180^\circ, 180^\circ)$. Al igual que en el caso del praziquantel, se encontraron mínimos de energía equiparable cuando el valor de ϕ_p fue aproximadamente 0° ó $\pm 180^\circ$. Lo mismo se predijo con los métodos mecano-cuánticos CNDO/2, PCIO y MNDO (fig. 16).

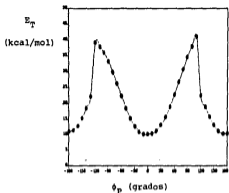


Figura 15. Energía total de la 1-acetil-3-piperidona en función del ángulo diedro ϕ_p , usando el método NMP2.

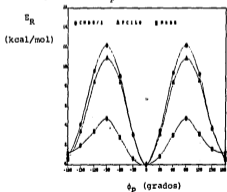


Figura 16. Energía relativa (E_R) de la 1-acetil-3-piperidona en función del ángulo diedro ϕ_p , usando los métodos CNDO/2 (●), PCIO (Δ) y MNDO (■).

Sin embargo, hubo diferencias apreciables en cuanto al tamaño (tabla 5) y forma de la barrera de rotación calculada con el método MMP2 y los métodos de mecánica cuántica.

METODO DE CALCULO	BARRERA DE ROTACION ^a	Δ ^b
MMP2	28.99	10.47
CNDO/2	12.22	-6.30
PCILO	10.89	-7.63
MNDO	4.76	-13.76
Valor experimental	18.52	0

Tabla 5. Barrera de rotación del grupo amida en la 1-acetil-3-piperidona, calculada con diferentes métodos teóricos.

^aLos valores se dan en kcal/mol. ^b Δ es la diferencia entre la barrera de rotación calculada y la experimental⁷⁵.

Una característica notable de los perfiles energéticos obtenidos hasta ahora con el método MMP2 (figs. 7, 12 y 15) es que todos ellos presentaron discontinuidades al momento de pasar los puntos de energía máxima. Este tipo de comportamiento se ha encontrado también en otros sistemas y ha sido estudiado por Burkert y Allinger⁷⁶. En los estudios teóricos de interconversión conformacional de una molécula, se busca seguir un movimiento continuo a través de la superficie de potencial desde un mínimo a otro, siguiendo el camino de

mínima energía. Para tal efecto se han desarrollado varios métodos en relación con cálculos mecánico-cuánticos, pero únicamente se han aplicado en moléculas relativamente pequeñas. Por otro lado, en los estudios de mecánica molecular sobre las interconversiones conformacionales de moléculas orgánicas grandes, se ha usado principalmente el "método de conducción del ángulo diedro", en el cual se escogen uno o dos ángulos diedros como coordenada de reacción, y se conducen de manera secuencial a través de un intervalo de valores, permitiendo en cada incremento que los otros grados de libertad internos se "relajen". Burkert y Allinger encontraron que este método predice, en muchas ocasiones, trayectorias de interconversión conformacional erróneas y también "energías de activación" demasiado altas. Estos resultados se explican por el efecto de retraso que sufren los átomos involucrados en la rotación en torno a un enlace. Por ejemplo, durante la conducción de uno de los ángulos diedros del etano (H-C-C-H) de 60° a 0° , se observó⁷⁶ que los otros dos ángulos H-C-C-H se retrasaron hasta 10° con respecto a la rotación del primero. Este efecto de retraso es una propiedad inherente del método de conducción usado para explorar las superficies de energía potencial dentro del esquema de mecánica molecular.

Por el contrario, los métodos mecánico-cuánticos CNDO/2, PCIO y MNDO predijeron barreras energéticas de rotación por

debajo del valor experimental publicado⁷⁵ para este compuesto. Tal discrepancia se debe, por una parte, a que en los precisados métodos no se tomó en cuenta el efecto del disolvente, cuya magnitud en este tipo de sistemas es apreciable⁷⁵; y por otra, a que estos métodos involucran una variedad de aproximaciones que los hacen, en mayor o menor grado, menos eficientes en este tipo de cálculos⁷⁷.

En lo que respecta a las deformaciones fuera del plano no producidas en el praziquantel al variar el ángulo diedro ϕ_1 , éstas fueron notables sólo para el átomo N₁₂ (fig. 17).

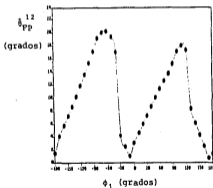


Figura 17. Deformaciones promedio fuera del plano en torno al átomo N₁₂ del praziquantel (θ_{PP}^{12}), al variar el ángulo diedro ϕ_1 .

En esta figura se observa que conforme se aleja uno de los valores de $\phi_1 = 0^\circ$ ó $\pm 180^\circ$, la planaridad en torno al átomo N_{12} (y en consecuencia la hibridación sp^2 de éste) se va perdiendo gradualmente hasta un valor de máxima deformación a partir del cual comienza a regresar a su estado original.

Al comparar las figuras 12 y 17 se observa una correspondencia muy estrecha entre los perfiles de energía total y deformación fuera del plano en torno al átomo N_{12} , lo que indica la existencia de una relación directa entre ambas cantidades: a una mayor deformación corresponde una mayor energía total.

II.1.2.4 Variación del ángulo diedro



El ángulo diedro ϕ_2 se varió en el intervalo $(-180^\circ, 180^\circ)$ y el perfil energético obtenido con este proceso se muestra en la figura 18.

Se encontró que entre $\phi_2 = -150^\circ$ y -70° , la energía total de la molécula varió muy poco (menos de 0.75 kcal/mol), lo cual quiere decir que el anillo de ciclohexilo tiene gran libertad conformacional en este intervalo de valores.

En la figura 18 también se observa la presencia de otros mínimos (IX, y IY). La diferencia de energía entre los conformeros I y IX ($\Delta E = E_{IX} - E_I$) fue de 3.36 kcal/mol,

mientras que entre los conformeros I y IY ($\Delta E = E_{IY} - E_I$) fue de 4.32 kcal/mol. De acuerdo al criterio de mínima energía para la conformación más estable, vemos que el conformero I es el más favorecido.

La barrera energética de rotación calculada para la conversión I + IX fue de 13.50 kcal/mol, con su punto máximo en $\phi_2 = 0^\circ$. En este valor de ϕ_2 , los anillos C y D (ciclohexilo) de la molécula se aproximan tanto entre sí, que la energía se eleva considerablemente.

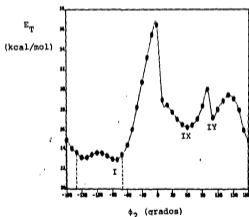


Figura 18. Energía total del praziquantel en función del ángulo diedro ϕ_2 .

Los cambios en el ángulo diedro ϕ_1 producidos por la variación de ϕ_2 se acentuaron más al acercarse a 0° a través de valores crecientes de este ángulo (fig. 19). Esto alivia en parte las grandes repulsiones que experimentan los anillos C y D de la molécula cuando $\phi_2 \rightarrow 0^\circ$.

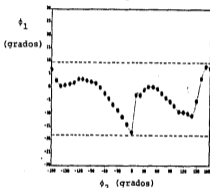


Figura 19. Cambios del ángulo diedro ϕ_1 originados por la variación de ϕ_2 .

II.1.2.5 Energía total en función de los ángulos diedros ϕ_1 y ϕ_2

Para tener una idea global del comportamiento energético del praziquantel en función de la rotación a través de los enlaces $N_{12}-C_{15}$ y $C_{15}-C_{18}$, se variaron en forma simultánea los ángulos diedros ϕ_1 : $C_{11}-N_{12}-C_{15}-O_{17}$ y ϕ_2 : $N_{12}-C_{15}-$

-C₁₈-C₁₉.

En la sección IV.1.2.3 se vió que el método PCIL0 fue de los mejores al tratar de reproducir la barrera energética de rotación del grupo amida en el compuesto modelo 1-acetil-3-piperidona. Por esta razón, y considerando la rapidez computacional de este método, se decidió usarlo para los fines descritos en el párrafo anterior.

La variación de los ángulos diedros ϕ_1 y ϕ_2 se hizo en incrementos sucesivos de 15° hasta lograr una rotación completa con cada uno de ellos. La superficie de potencial obtenida (figs. 20 y 21), mostró zonas energéticamente inaccesibles al praziquantel bajo condiciones normales, y zonas con una buena accesibilidad conformacional.

Un aspecto más detallado de esta superficie en las zonas de menor energía, se muestra en la figura 22. En ésta se puede ver, por ejemplo, que cuando $\phi_1 = 0^\circ$, ϕ_2 puede variar en un intervalo amplio de valores sin producir cambios apreciables en la energía total del sistema, lo cual ya se había señalado en la sección IV.1.2.4.

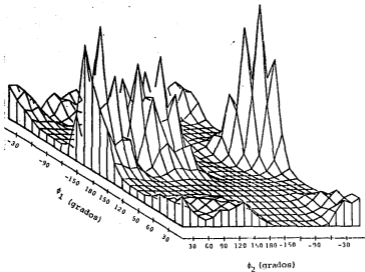


Figura 20. Superficie de potencial para el praziquantel usando como variables a los ángulos diedros ϕ_1 y ϕ_2 . El trazo se hizo con el programa GRAP/TRIDIM⁷⁸.

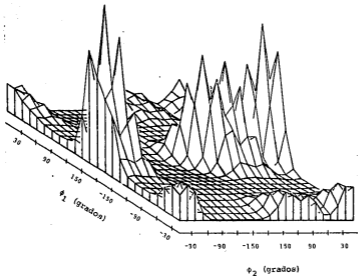


Figura 21. Vista posterior de la superficie de potencial mostrada en la figura 20.

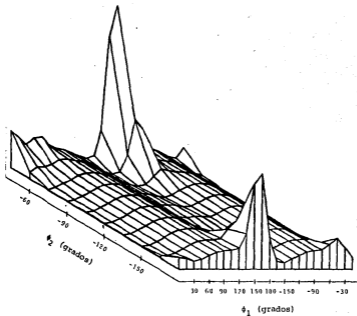


Figura 22. Aspecto de la superficie de potencial en las zonas energéticamente accesibles al praziquantel.

IV.1.3 Estructura electrónica y propiedades físicoquímicas.

El análisis conformacional del praziquantel, descrito en las secciones anteriores, reveló (de acuerdo con el criterio de mínima energía) que los conformeros I y II (fig.13) son los más estables de esta molécula.

Para ambos, se calculó la estructura electrónica usando los métodos mecano-cuánticos CNDO/2, PCIO, MINDO/3 y MNDO (tabla 6).

Con el propósito de evaluar estos resultados, se tomaron de la literatura los valores publicados de carga atómica en una serie de amidas, obtenidos con un método semiempírico⁷⁹ (MINDO/3) y otro *ab initio*⁸⁰ (tabla 7).

Atomo ^a	FORMAMIDA		N-METILFORMAMIDA		ACETAMIDA	
	MINDO/3	<i>ab initio</i>	MINDO/3	<i>ab initio</i>	MINDO/3	<i>ab initio</i>
N	-0.218	-0.863	-0.181	-0.870	-0.232	-0.865
C	0.667	0.544	0.653	0.564	0.638	0.694
O	-0.536	-0.551	-0.528	-0.561	-0.570	-0.560

Tabla 6. Comparación entre las cargas atómicas obtenidas con los métodos MINDO/3 (ref.79) y *ab initio* (ref.80) para tres amidas.

^aLos átomos N, C y O son los del grupo amida en cada molécula.

Los métodos CNDO/2, PCIO y MINDO/3 (tablas 6 y 7) confiere con una carga atómica al nitrógeno, inferior a la del oxígeno

ATOMO	C N D O / 2		P C I L O		M I N D O / 3		M N D O	
	I	II	I	II	I	II	I	II
C ₁	0.007	0.007	0.014	0.014	0.018	0.018	-0.048	-0.047
C ₂	0.005	0.005	0.005	0.004	0.010	0.008	-0.055	-0.056
C ₃	0.000	-0.001	0.010	0.010	0.011	0.010	-0.036	-0.040
C ₄	0.003	0.002	0.001	0.000	-0.027	-0.029	-0.095	-0.096
C ₅	0.029	0.029	0.017	0.017	0.011	0.014	-0.069	-0.066
C ₆	-0.005	-0.005	0.005	0.006	0.000	-0.001	-0.043	-0.042
C ₇	0.110	0.110	0.109	0.110	0.148	0.152	0.172	0.172
N ₈	-0.178	-0.178	-0.016	-0.017	-0.209	-0.211	-0.408	-0.414
C ₉	0.125	0.125	0.131	0.131	0.175	0.174	0.162	0.162
C ₁₀	-0.006	-0.007	-0.007	-0.008	0.041	0.040	0.012	0.011
C ₁₁	0.103	0.102	0.108	0.103	0.141	0.132	0.149	0.162
H ₁₂	-0.172	-0.170	-0.018	-0.019	-0.209	-0.245	-0.423	-0.424
C ₁₃	0.046	0.049	0.060	0.063	0.057	0.066	0.151	0.144
C ₁₄	0.341	0.336	0.269	0.268	0.593	0.583	0.349	0.346
O ₁₅	-0.340	-0.338	-0.366	-0.365	-0.564	-0.558	-0.353	-0.349
C ₁₆	0.346	0.340	0.275	0.273	0.604	0.596	0.370	0.363
O ₁₇	-0.348	-0.341	-0.364	-0.362	-0.576	-0.566	-0.359	-0.354
C ₁₈	-0.019	-0.020	-0.012	-0.010	-0.036	-0.038	-0.062	-0.054
C ₁₉	0.035	0.033	0.044	0.041	0.072	0.068	-0.002	-0.004
C ₂₀	0.022	0.022	0.035	0.036	0.057	0.058	-0.015	-0.015
C ₂₁	0.025	0.024	0.037	0.037	0.059	0.058	-0.016	-0.017
C ₂₂	0.020	0.020	0.034	0.034	0.051	0.051	-0.018	-0.019
C ₂₃	0.034	0.032	0.041	0.040	0.081	0.079	0.006	0.004

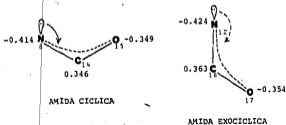
Tabla 7. Cargas atómicas (en unidades electrónicas) en los conformeros I y II del praziquantel, obtenidas a través de diferentes métodos mecánico-cuánticos.

dentro del grupo amida, lo cual es contrario a los resultados provenientes de cálculos *ab initio* para este tipo de compuestos (tabla 6). El método MNDO fue el único que coincidió al respecto con los resultados *ab initio*. Por tal motivo, se decidió usar en lo sucesivo al método MNDO en el cálculo de la distribución electrónica de los compuestos comprendidos en este trabajo.

En cuanto al análisis de población de Mulliken, éste se hizo usando el método CNDO/2. Debido a que los resultados fueron muy similares para ambos conformeros (I y II), sólo se presentan los valores obtenidos para el conformero II (fig. 23).

En esta figura se observa que el índice de unión del enlace N_8-C_{14} fue mayor que el del enlace $N_{12}-C_{16}$, lo que indicó una mayor deslocalización electrónica en la amida cíclica (átomos $N_8-C_{14}-O_{15}$).

Lo anterior se refuerza si consideramos la magnitud de las cargas atómicas en los grupos amida de la molécula.



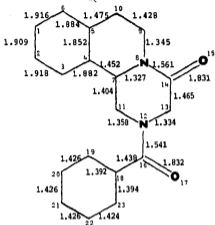


Figura 23. Análisis de población de Mulliken para el conformero II del praziquantel.

Es claro que la participación del par electrónico del N_8 fue mayor que la del N_{12} en el fenómeno de deslocalización y por tal motivo $q_{N_8} < q_{N_{12}}$. A su vez, esto se reflejó en la carga del átomo de carbono correspondiente, pues hubo una mayor deficiencia electrónica en C_{15} ($q = 0.363$) que en C_{14} ($q = 0.346$). En lo que respecta al enlace C - O, el índice de unión fue ligeramente superior para el grupo amida cíclico (fig. 23), mientras que la carga en el átomo de oxígeno

correspondiente fue menor. En otras palabras, en la amida cíclica el átomo de oxígeno retiene menos carga y permite así una mayor población electrónica en el enlace C - O.

Aunque la deslocalización electrónica en la amida exocíclica resultó menor que en el caso de la amida cíclica, su magnitud es suficiente para producir barreras de rotación mayores de 10 kcal/mol (sección IV.1.2.3).

La estabilidad similar de los conformeros I y II del praziquantel se explica en gran parte porque en ambos se favorece apreciablemente el fenómeno de deslocalización electrónica.

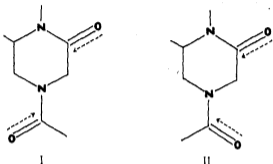
Por otro lado, una de las propiedades fisicoquímicas que más cambió al pasar del conformero I al II (o viceversa) fue el momento dipolar de la molécula (tabla 8).

PROPIEDAD	CONFORMERO I	CONFORMERO II
Calor de formación (kcal/mol)	-32.50	-34.29
Momento dipolar (Debye)	1.80	5.81
Potencial de ionización (eV)	9.68	9.78

Tabla 8. Propiedades fisicoquímicas de los conformeros I y II del praziquantel calculadas con el método MNDO.

Lo anterior se explica si se considera la orientación relativa que guardan entre sí los dipolos del grupo carbonilo,

al pasar del conformero I al II:



en el primer caso, la resultante de la suma vectorial de ambos dipolos prácticamente se cancela, mientras que en II el efecto de ellos es aditivo.

IV.2 Análogos del Praziquantel.

Para conocer la conformación más estable de cada análogo, se partió de la geometría previamente determinada para los conformeros I y II del praziquantel (cuya energía fue prácticamente la misma) y se substituyó en ambos, el anillo de ciclohexilo por cada uno de los grupos R comprendidos en este trabajo (fig. 24).

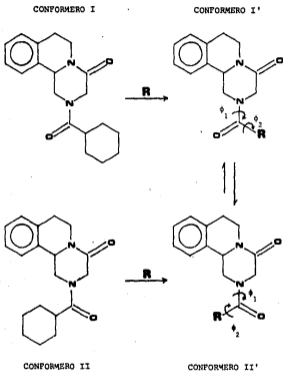


Figura 24. Sustitución del anillo de ciclohexilo por el grupo R, en los conformeros I y II del praziquantel.

La geometría inicial de cada sustituyente (R) se es cogió con base en valores estándares de longitudes y ángulos

de enlace, o resultados publicados en la literatura para el sustituyente bajo consideración. Con el propósito de definir la orientación inicial de cada R, se eligió siempre (con ayuda de modelos Dreiding) aquel valor de ϕ_2 (fig. 24) con el cual las interacciones repulsivas entre R y el resto de la molécula fueran mínimas.

Después de haber definido la conformación inicial (I' y II') de cada análogo, se procedió a minimizar su energía total, usando para tal efecto el método de mecánica molecular MMP2. Posteriormente, se realizó el cálculo mecanocuántico (MNDO) de cada una de las moléculas "relajadas".

Por simplicidad, en lo que sigue sólo se proporcionan los resultados obtenidos para la conformación más estable de cada análogo del praziquantel. Además, considerando la gran similitud conformacional (con respecto a los anillos A, B y C) entre todas las moléculas estudiadas, se decidió mostrar solamente el dibujo en perspectiva de la molécula en cuestión, así como la superposición de cada análogo con el conformero más estable del praziquantel. Esto es más ilustrativo que proporcionar una serie de tablas conteniendo los parámetros geométricos de los compuestos estudiados. Asimismo, en cada caso se discuten sólo los aspectos conformacionales más importantes.

IV.2.1 R = -CH₃

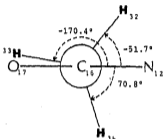
Cuando se substituyó el anillo de ciclohexilo del praziquantel por un grupo metilo (CH₃), el conformero más estable tuvo un valor de $\theta_1 = -179.3^\circ$ (fig. 25-A). La diferencia de energía entre los conformeros I' y II' fue $\Delta E = E_{I'} - E_{II'} = 0.081$ kcal/mol. Mediante las ecuaciones (49) - (51) se estimó que a T = 25°C existe en el equilibrio 53.4% del isómero II'.

Para esta molécula, las diferencias más notables con respecto al praziquantel (fig. 25-B), fueron las siguientes:

- El ángulo diedro $\theta_C : C_{11}-N_{12}-C_{13}-C_{14}$ cambió de -7.3° en praziquantel, a 4.8° ; este hecho no debe asombrarnos pues ya vimos anteriormente que el anillo C de este sistema tiene una gran movilidad conformacional.
- La longitud del enlace N₁₂-C₁₆ fue más corta (1.36 Å, ante 1.37 Å), debido al tamaño más pequeño del grupo metilo comparado con el del ciclohexilo en praziquantel. Con R = CH₃, la magnitud de las repulsiones entre este grupo y los átomos del anillo C más próximos a él, fue menor que cuando R = ciclohexilo.
- Por las mismas razones que en el inciso (b), el ángulo de valencia N₁₂-C₁₆-C₁₈ fue menor en esta molécula (120.0°, ante 121.6° en praziquantel).

Usando proyecciones de Newman (viendo de C₁₆ hacia C₁₈)

podemos representar la conformación que adquirió el grupo metilo en la molécula:



La distribución electrónica y propiedades fisicoquímicas calculadas se muestran en la figura 26.

IV.2.2 R = -CH(CH₃)₂

Cuando el sustituyente fue un grupo isopropilo, el conformero más estable (II') tuvo un valor de $\phi_1 = -179.0^\circ$ (fig. 27-A), comparable a los obtenidos en praziquantel (-178.8°) y el análogo con R = CH₃ (-179.3°). En este caso no hubo cambios apreciables en la conformación de los anillos A, B y C (fig. 27-B). La diferencia de energía entre los conformeros I' y II' fue de 0.174 kcal/mol, con la cual se calculó que en el equilibrio, a t = 25°C, existe 57.3% del

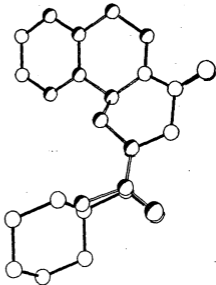
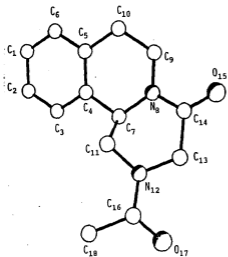
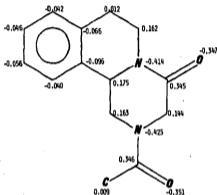


Figura 25. (A) Conformación de mínima energía, obtenida con el método NMP2, para el compuesto con $R = \text{CH}_3$. Por simplicidad, de aquí en adelante no se incluirán los átomos de hidrógeno. (B) Comparación entre las conformaciones de mínima energía del praziquan^{tel} (barras llenas y círculos sin sombrear) y su análogo con $R = \text{metilo}$.



MOMENTO DIPOLAR = 5.96 Debyes

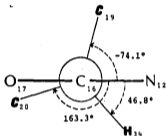
POTENCIAL DE IONIZACION = 9.81 eV

CALOR DE FORMACION = -25.73 kcal/mol

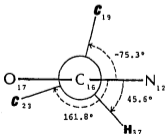
Figura 26. Cargas atómicas y propiedades fisicoquímicas calculadas con el método mecano-cuántico MNDO para el análogo con $R = CH_3$.

isómero II'.

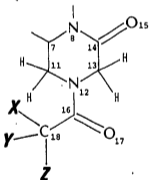
Nuevamente, mediante el uso de proyecciones de Newman, se puede describir la conformación que adquirió el grupo isopropilo en la molécula que estamos considerando:



Una conformación muy similar (en torno al enlace $C_{16}-C_{18}$) se obtuvo para praziquantel:



Lo anterior se debe a que en ambas moléculas, el átomo C_{18} es un carbono secundario con el mismo tipo de sustituyentes (2 carbonos y un hidrógeno). Aunque los átomos C_{19} y C_{20} en el grupo isopropilo, son carbonos primarios (mientras que en praziquantel C_{19} y C_{20} son secundarios) la gran similitud entre los ángulos de torsión obtenidos, indica que son los átomos (o agrupamientos) directamente unidos a C_{18} los que influyen sobremanera en la conformación que adquiere el sustituyente R.



X, Y, Z = -H, $-CH_2-$ ó $-CH_3$

Por otro lado, es interesante hacer notar que los átomos de hidrógeno del grupo isopropilo se encuentran marcadamente alternados, como se puede ver a partir de los ángulos de torsión obtenidos:

$$\begin{aligned} \phi: C_{19}-C_{18}-C_{20}-H_{38} &= 179.4^\circ & \phi: C_{20}-C_{18}-C_{19}-H_{35} &= 62.2^\circ \\ \phi: C_{19}-C_{18}-C_{20}-H_{39} &= 60.2^\circ & \phi: C_{20}-C_{18}-C_{19}-H_{36} &= -57.6^\circ \\ \phi: C_{19}-C_{18}-C_{20}-H_{40} &= -59.7^\circ & \phi: C_{20}-C_{18}-C_{19}-H_{37} &= -177.6^\circ \end{aligned}$$

Se observa que los ángulos diedros que involucran a los átomos H_{35} , H_{36} y H_{37} fueron los que se alejaron más de los valores ideales 60° , -60° y $\pm 180^\circ$. La razón de esto es que dichos átomos son los que se aproximan e interactúan más con una parte del anillo C de la molécula (átomo C_{11} y sus hidrógenos), lo que provoca cierta distorsión en ellos.

En cuanto a la distribución electrónica de esta molécula (fig. 28), no se encontraron diferencias apreciables con respecto a la de praziquantel.

IV. 2.3 $R = -C(CH_3)_3$

El conformero más estable de este compuesto (II', fig. 29-A) tuvo valores de $\phi_1 = -177.8^\circ$ y $\phi_2 = -57.9^\circ$. La diferencia de energía entre éste y el conformero I' fue de 0.689 kcal/mol, con lo cual se estimó que en el equilibrio (a $t = 25^\circ C$) existe el 76.2% del conformero II'.

Debido al gran efecto estérico del grupo *t*-butilo, la longitud del enlace $C_{16}-C_{18}$ y el ángulo de valencia $N_{12}-C_{16}-C_{18}$ se incrementaron: 1.541 Å y 125.7° . En praziquantel, los valores correspondientes fueron 1.530 Å y 121.6° , respectivamente.

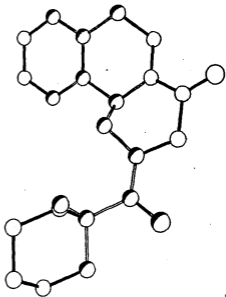
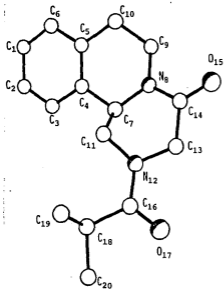
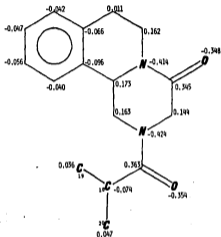


Figura 27. (A) Conformación de mínima energía del análogo con $R = -CH(CH_3)_2$; y (B) su comparación con la conformación más estable del praziquantel.



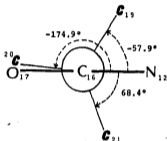
MOMENTO DIPOLAR = 5.84 Debyes

POTENCIAL DE IONIZACION = 9.79 eV

CALOR DE FORMACION = -27.54 kcal/mol

Figura 28. Cargas atómicas y propiedades fisicoquímicas calculadas con el método mecánico-cuántico MNDO para el análogo con $R = -CH(CH_3)_2$.

La representación en proyecciones de Newman de la conformación en torno al enlace $C_{16}-C_{18}$ es la siguiente:



Con respecto a los átomos de hidrógeno del grupo t -butilo, todos mantuvieron aproximadamente una conformación alternada, como lo demuestran sus valores promedio de ángulo diedro: $60.8^\circ \pm 4^\circ$, $-58.6^\circ \pm 4^\circ$ y $176.9^\circ \pm 3^\circ$.

Las propiedades físicoquímicas y estructura electrónica calculadas para este compuesto se muestran en la figura 30.

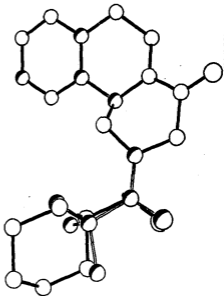
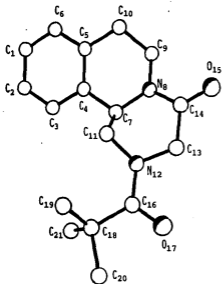
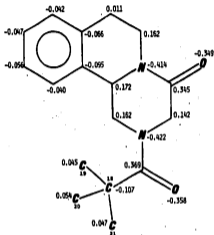


Figura 29. (A) Conformación de mínima energía del análogo con $R = -C(CH_3)_3$, y (B) su comparación con la conformación más estable del praziquantel.



MOMENTO DIPOLAR = 5.84 Debyes

POTENCIAL DE IONIZACION = 9.77 eV

CALOR DE FORMACION = -17.99 kcal/mol

Figura 30. Cargas atómicas y propiedades fisicoquímicas calculadas con el método mecánico-cuántico MNDO para el análogo con $R = -C(CH_3)_3$.

IV.2.4 R = 

Los valores de ϕ_1 y ϕ_2 para el conformero más estable de este compuesto (II', fig. 32-A) fueron 179.6° y -62.8° , respectivamente. La energía total de este conformero fue 0.789 kcal menor que la del I', a partir de la cual se calculó que en el equilibrio (a $t. = 25^\circ\text{C}$) existe el 79.1% del conformero II'.

El ángulo diedro ϕ_C cambió de -7.3° (en praziquantel) a 8.2° , lo que no es sorprendente si se considera la gran "flexibilidad conformacional" del anillo C de este sistema.

La geometría del grupo ciclobutilo en esta molécula (fig. 31) mostró el efecto, encontrado experimentalmente, de alargamiento en las longitudes de enlace C-C, que acompaña a la disminución de los ángulos de valencia. Dicho alargamiento se debe a las repulsiones 1,3 de van der Waals entre los átomos de carbono.

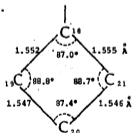


Figura 31. Longitudes de enlace y ángulos de valencia del ciclobutilo, obtenidos con el método MNF2.

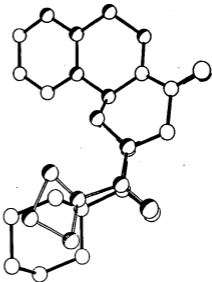
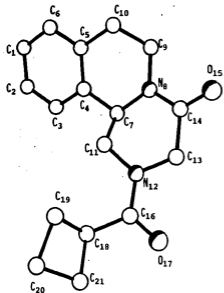


Figura 32. (A) Conformación de mínima energía del análogo con R = ciclobutilo y (B) su comparación con la conformación más estable del praziquantel.

Además, para este anillo se obtuvo una conformación plegada, con un ángulo de torsión promedio de 21.2° (fig.33).

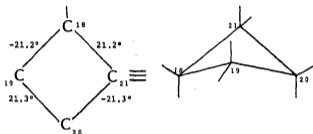
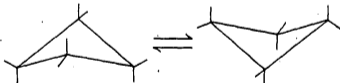


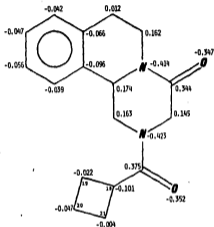
Figura 33. Conformación plegada del ciclobutilo, obtenida con el método MMP2.

En realidad, el ciclobutano cambia rápidamente entre conformaciones plegadas equivalentes:



Para este proceso se ha calculado una barrera energética de inversión igual a $1.5 \text{ kcal/mol}^{81}$.

La comparación entre las conformaciones de menor energía del praziquantel y su análogo con $R = \text{ciclobutilo}$ se muestra en la figura 32-B, y la distribución electrónica y propiedades fisicoquímicas calculadas, en la figura 34.



MOMENTO DIPOLAR = 5.86 Debyes

POTENCIAL DE IONIZACION = 9.80 eV

CALOR DE FORMACION = -12.45 kcal/mol

Figura 34. Cargas atómicas y propiedades fisicoquímicas calculadas con el método mecánico-cuántico MNDO para el análogo con R = ciclobutilo.

IV.2.5 R = 

La diferencia de energía entre los conformeros I' y II' fue 1.187 kcal/mol, siendo más estable el II' (fig.36-A). Se calculó que en el equilibrio (a $t = 25^{\circ}\text{C}$) existe el 88.1% de éste conformero, para el cual los ángulos diedros ϕ_1 y ϕ_2 tuvieron los valores -179.4° y -65.7° , respectivamente. La conformación de los anillos A, B y C no cambió apreciablemente con respecto a la del praziquantel (fig. 36-B).

El anillo de ciclopentilo adquirió una conformación torcida, siendo el ángulo diedro de mayor magnitud (ϕ_{max}) igual a -43.9° (fig. 35).

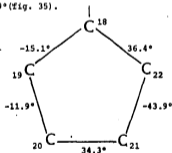


Figura 35. Ángulos diedros en el anillo de ciclopentilo, obtenidos con el método MMP2.

Este resultado está de acuerdo con los valores de $\phi_{\text{máx}}$ encontrados en el anillo D de muchos esteroides⁸² (42-50 grados) y con los calculados en ciclopentano y algunos

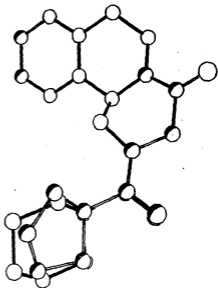
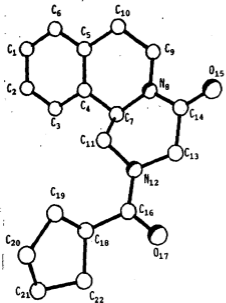
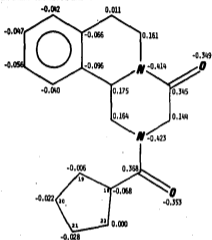


Figura 36. (A) Conformación de mínima energía del análogo con R = ciclopentilo y (B) su comparación con la conformación más estable del praziquantel.



MOMENTO DIPOLAR = 5.83 Debyes

POTENCIAL DE IONIZACION = 9.78 eV

CALOR DE FORMACION = -29.05 kcal/mol

Figura 37. Cargas atómicas y propiedades fisicoquímicas calculadas con el método mecánico-cuántico MNDO para el análogo con R = ciclopentilo.

de sus derivados⁸¹ (42-48 grados).

La distribución electrónica y propiedades fisicoquímicas calculadas se muestran en la figura 37.



Antes de proceder a minimizar la energía total de este análogo del praziquantel, fue necesario hacer algunas consideraciones para proponer la geometría inicial del grupo cicloheptilo. Hay dos posibles familias de conformaciones para el cicloheptano: la silla-silla torcida (S/ST) y la bote-bote torcido (B/BT). De ellas, sin lugar a dudas, el conformero ST con simetría C_2 es el de más baja energía (fig. 38).

Las catorce posibles conformaciones ST se interconvierten fácilmente por un proceso pseudorotacional, con máximos de energía en las catorce formas de silla S (fig. 38). La familia B/BT también está expuesta a la pseudorotación. Los cálculos más antiguos no coincidieron en cuál de las dos posibles conformaciones (B ó BT) era la de menor energía. Sin embargo, mediante cálculos más recientes se encontró que ambas conformaciones pueden pseudorotar más o menos libremente (tabla 9).

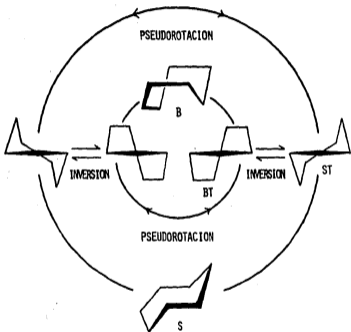


Figura 38. Relación entre las conformaciones del cicloheptano. B: Conformación de bote. BT: Conformación de bote torcido. S: Conformación de silla. ST: Conformación de silla torcida.

	ST	S	BT	B
Hendrickson ⁸³ (1961)	0.00	2.16	2.49	3.02
Lifson ⁸⁴ (1966)	0.00	0.67	2.64	2.40
Hendrickson ⁸⁵ (1967)	0.00	1.40	2.40	2.70
Schleyer ⁸⁶ (1973)	0.00	-	3.99	-
Strauss ⁸⁷ (1975)	0.00	1.08	0.60	1.39
Allinger ⁸¹ (1982)	0.00	1.01	3.15	3.15

Tabla 9. Energías relativas (kcal/mol) de las conformaciones del cicloheptano.

La barrera energética calculada para la interconversión de las familias S/ST y B/BT fue igual a 8.11 kcal/mol (Hendrickson⁸⁸) y 8.20 kcal/mol (Bocian *et al.*⁸⁷).

Por lo anterior, se decidió usar la forma de silla-torcida (ST) como la conformación inicial del grupo cicloheptilo, tomando los parámetros geométricos iniciales de los resultados obtenidos en un estudio de difracción electrónica (fase gaseosa) del cicloheptano⁸⁹.

Después de minimizar la energía total del análogo con R = cicloheptilo, en las conformaciones I' y II', se encontró que esta última es más estable por 0.320 kcal/mol. Mediante las ecuaciones (49) - (51) se calculó que en el equilibrio (a t = 25°C) existe el 63.2% del conformero II' (fig. 39).

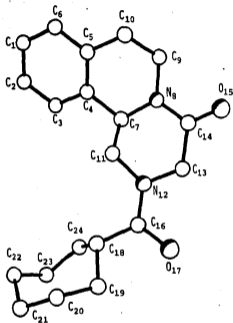


Figura 39. Conformación de mínima energía del análogo con R = cicloheptilo.

La diferencia más notable con respecto al praziquantel, fue en el valor de ϕ_C : 6.5° con R = cicloheptilo y -7.3° con R = ciclohexilo. Debido a que no fue posible obtener un dibujo en el que se apreciara de manera clara la disposición espacial de los grupos cicloheptilo y ciclohexilo, no se muestra en este caso el dibujo comparativo de las dos moléculas.

Los parámetros geométricos finales del grupo cicloheptilo (fig.40) revelaron que hubo pocos cambios con respecto a la estructura determinada experimentalmente del cicloheptano⁸⁹.

La distribución electrónica y propiedades físicoquímicas calculadas para este análogo (fig. 41) mostraron pocos cambios con respecto al praziquantel.



Para definir la geometría inicial del grupo ciclooctilo, se tomó en cuenta la estructura molecular del ciclooctano determinada por difracción electrónica⁹⁰.

De acuerdo a los resultados experimentales, la conformación bote-silla (fig.42) es la que predomina notablemente en fase gaseosa.

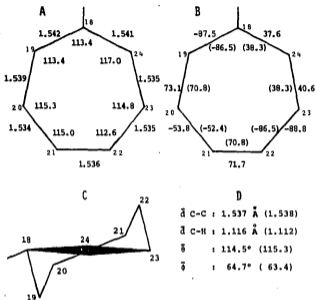
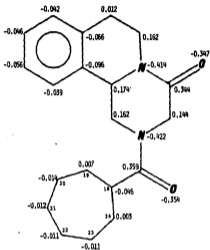


Figura 40. Parámetros geométricos finales del grupo cicloheptilo obtenidos en el presente trabajo. A: Longitudes de enlace (en Å) y ángulos de valencia (en grados). B: Ángulos diedros (en grados); para fines de comparación se proporcionan (entre paréntesis) los valores obtenidos experimentalmente en cicloheptano, ref. 89. C: Conformación de silla torcida del grupo cicloheptilo. D: Valores promedio de longitudes de enlace (\bar{d}), ángulos de valencia ($\bar{\theta}$) y ángulos diedros ($\bar{\phi}$).



MOMENTO DIPOLAR = 5.86 Debyes

POTENCIAL DE IONIZACION = 9.80 eV

CALOR DE FORMACION = -33.19 kcal/mol

Figura 41. Cargas atómicas y propiedades fisicoquímicas calculadas con el método mecánico-cuántico MNDO para el análogo con R = cicloheptilo.

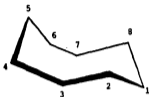


Figura 42. Conformación de bote-silla en el ciclooctano. En fase gaseosa esta conformación es la más estable.

En anillos de este tamaño y superiores, la flexibilidad de la molécula es tal que el número de conformaciones posibles se eleva considerablemente. No obstante, muchas conformaciones del ciclooctano se pueden clasificar en tres familias: bote-silla, silla-silla y bote-bote, las cuales están separadas por barreras energéticas de 7.8 - 11.0 kcal/mol⁹¹. De acuerdo a muchos cálculos de mecánica molecular, la conformación de mínima energía del ciclooctano es la denominada bote-silla^{81,84,85,91-94}, lo que concuerda con los resultados experimentales precitados.

Una vez definida la geometría inicial del grupo ciclooctilo, se procedió a minimizar la energía total del análogo en cuestión, tanto en la conformación I' como en la II'. La diferencia de energía entre ambas fue de 0.383 kcal/mol,

siendo más estable la conformación II' (fig. 44-A). A partir de este resultado se estimó que (a $t = 25^{\circ}\text{C}$) existe en el equilibrio 65.6% del conformero II'. La conformación de los anillos A, B y C de esta molécula no mostró cambios notables con respecto a la que poseen en praziquantel (fig. 44-B). Asimismo, no hubo diferencias apreciables en la distribución electrónica y propiedades fisicoquímicas calculadas de ambas moléculas (fig. 45).

En lo que respecta a la conformación de mínima energía del grupo ciclooctilo (fig. 43), ésta fue muy semejante a la forma de bote-silla (con simetría C_8) que se ha determinado experimentalmente⁹⁰. El valor promedio de los parámetros geométricos de este anillo calculados en el presente trabajo (tabla 10), estuvo en excelente acuerdo con los resultados de difracción electrónica publicados⁹⁰.

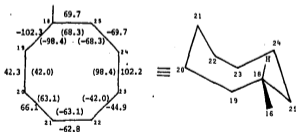


Figura 43. Angulos diedros (en grados) del ciclooctilo. Entre paréntesis aparecen los valores experimentales, ref. 90.

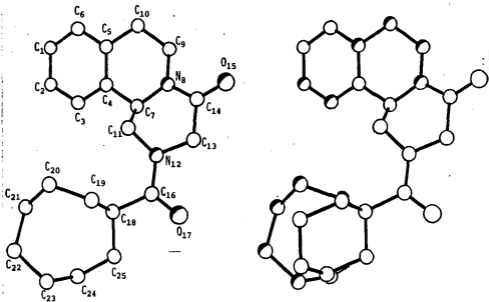
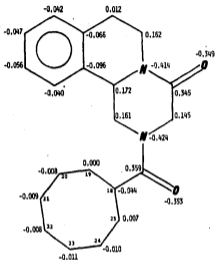


Figura 44. (A) Conformación de mínima energía del análogo con R = ciclooctilo y (B) su comparación con la conformación más estable del praziquantel.



MOMENTO DIPOLAR = 5.84 Debyes

POTENCIAL DE IONISACION = 9.78 eV

CALOR DE FORMACION = -29.25 kcal/mol

Figura 45. Cargas atómicas y propiedades fisicoquímicas calculadas con el método mecánico-cuántico MNDO para el análogo con R = ciclooctilo.

PARAMETRO	CALCULADO ^a	EXPERIMENTAL ^b
d : C-C	1.539 Å	1.540 Å
d : C-H	1.116 Å	1.116 Å
θ : C-C-C	116.0°	116.8°
θ : H-C-H	104.8°	104.5°
φ : C-C-C-C	70.0°	68.0°

Tabla 10. Parámetros geométricos en el anillo de ciclooctilo.

^a Promedio de los valores obtenidos con el método MMP2.

^b Valores experimentales en el ciclooctano, ref. 90



En los conformeros I y II del praziquantel se eliminaron los átomos de hidrógeno unidos a C₂₁, y se cambió el tipo de este último: de C_{sp3} a O_{sp3} (éster). Con lo anterior se tuvo una buena geometría inicial del análogo con R = 4-tetrahidropiraniilo.

Después de "relajar" a los dos conformeros (I' y II'), usando para tal efecto el método MMP2, se encontró que aquél con φ₁ = 180° (II', fig. 46-A) fue el de menor energía (ΔE = 0.332 kcal/mol). Mediante las ecs. (49)-(51) se estimó que (a t = 25°C) existe en el equilibrio 63.6% de este conformero.

Las diferencias conformacionales entre el praziquantel y este análogo fueron mínimas (fig. 46-B). El grupo tetrahidropiraniilo mantuvo una conformación de silla; la cual, de acuerdo

a diversos cálculos realizados en el tetrahidropirano^{81,95,96}, es la más estable (las conformaciones de bote torcido y bote de esta molécula, poseen 4.86 y 5.86 kcal/mol, respectivamente, más que la forma de silla⁹⁶). Las longitudes de enlace y ángulos de valencia calculados en el presente trabajo para el grupo tetrahidropirano, fueron similares a los del ciclohexano, siendo la longitud del enlace C-O (1.422 Å) semejante a los valores encontrados en éteres simples (= 1.40 Å). Los resultados de un estudio de difracción electrónica del tetrahidropirano⁹⁷, mostraron una buena concordancia con la geometría calculada para el grupo tetrahidropirano (tabla 11).

La distribución electrónica de este compuesto fue muy similar a la del praziquantel, a excepción, desde luego, del anillo de tetrahidropirano (fig. 47).

Mediante las cargas atómicas calculadas con el método MNDO, y usando la ecuación (52), se determinó en este anillo la presencia de interacciones electrostáticas de estabilización entre el átomo O₂₁ y los hidrógenos axiales unidos a C₁₉ y C₂₃ (fig. 48).

$$E_{ij} \text{ (kcal/mol)} = 332.06 \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (52)$$

En esta ecuación, E_{ij} es la energía de interacción electrostática entre los átomos i y j , los cuales tienen cargas atómicas q_i y q_j (en unidades de e) respectivamente,

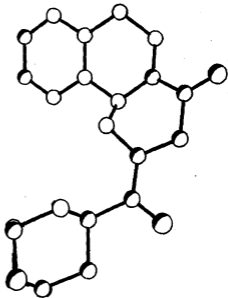
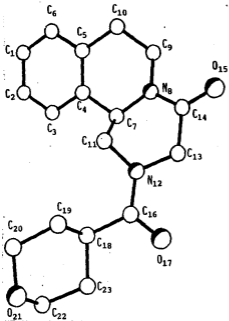
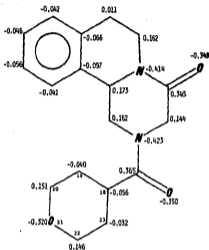


Figura 46. (A) Conformación de mínima energía del análogo con R = tetrahidropirano y (B) su comparación con la conformación más estable del praziquantel.



MOMENTO DIPOLAR = 5.88 Debyes

POTENCIAL DE IONIZACION = 9.84 eV

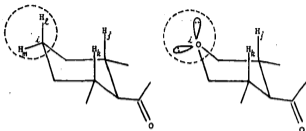
CALOR DE FORMACION = -59.58 kcal/mol

Figura 47. Cargas atómicas y propiedades fisicoquímicas calculadas con el método mecánico-cuántico MNDO para el análogo con R = tetrahidropirranilo.

PARAMETRO	VALOR CALCULADO	VALOR EXPERIMENTAL ^a
d : C-H	1.116 Å	1.116 Å
d : C-C	1.537 Å	1.531 Å
d : C-O	1.422 Å	1.420 Å
θ : C-C-C(C)	107.2°	108.3°
θ : C-C-C(O)	110.4°	110.9°
θ : C-O-C	111.8°	111.5°
θ : C-C-O	110.6°	111.8°
φ : C-C-C-C	54.9°	52.5°
φ : C-C-O-C	61.3°	59.9°
φ : C-C-C-O	58.6°	56.9°

Tabla 11. Parámetros geométricos del grupo tetrahidropiránilo calculados en el presente trabajo con el método NMP2. ^a Para fines de comparación se proporcionan los valores experimentales obtenidos en el tetrahidropirano usando difracción electrónica, ref. 97.

y están separados por una distancia r_{ij} (en Å). Para saber si estos resultados eran significativos, se compararon con la energía de interacción calculada entre el centro C (fig. 48) y los hidrógenos axiales unidos a C₁₃ y C₂₃ en el anillo de ciclohexilo de praziquantel. Se encontró que las interacciones en el tetrahidropiránilo, estabilizan al anillo aproximadamente 3 kcal/mol con respecto al ciclohexilo.



CICLOHEXILO (CH) TETRAHIDROPIRANILO (THP) Δ (THP - CH)

q_l	-0.017	-0.320	-0.303
q_j	0.020	0.035	0.015
q_k	0.027	0.043	0.016
q_l	0.012	-	-
q_m	0.011	-	-
E_{TOT}	0.022	-3.056	-3.078

Figura 48. Interacciones electrostáticas en los anillos de ciclohexilo y tetrahidropiraniilo. Las cargas atómicas (q) se obtuvieron con el método MNDO. $E_{tot} = E_{ij} + E_{ik} + E_{lj} + \dots$ (kcal/mol); el valor de cada sumando se calculó mediante la ecuación (52).



Como en el caso anterior, para definir la geometría inicial de este análogo, se partió de la conformación obtenida de praziquantel, eliminando los átomos de hidrógeno unidos a

C₂₁ y cambiando este último por azufre.

Después de minimizar la energía de las conformaciones I' y II', usando para tal efecto el método MMP2, se encontró que el conformero II' (fig. 49-A) fue más estable que el I' por 0.186 kcal/mol, lo que permitió calcular (mediante las ecuaciones 49-51) que en el equilibrio, a $t = 25^{\circ}\text{C}$, existe 57.8% del isómero II'.

La conformación del isómero más estable mostró pocos cambios con respecto a la del praziquantel (fig. 49-B). En el anillo de tiociclohexilo, la longitud del enlace C-S obtenida (1.818 Å) estuvo de acuerdo con el valor promedio encontrado en heterociclos saturados (1.817 ± 0.005 Å)⁷². Además, el ángulo de torsión promedio de este anillo fue mayor que el calculado para el ciclohexilo (61.7° y 57.0°, respectivamente), lo cual indica que existe un mayor "plegamiento" en el tiociclohexilo.

Finalmente, se encontró que la magnitud de las interacciones electrostáticas entre el átomo S₂₁ y los hidrógenos axiales unidos a C₁₉ y C₂₁, fue aproximadamente 2/5 de la calculada en el anillo de tetrahidropirano (-1.295 ante -3.056 kcal/mol).

La distribución electrónica y las propiedades físico-químicas calculadas para este análogo, se muestran en la figura 50.

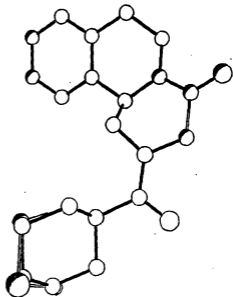
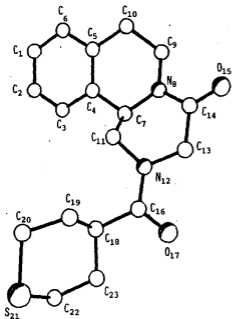
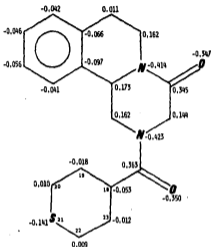


Figura 49. (A) Conformación de mínima energía del análogo con R = tiociclohexilo, y (B) su comparación con la conformación más estable del praziquantel.



MOMENTO DIPOLAR = 5.83 Debyes

POTENCIAL DE IONIZACION = 9.86 eV

CALOR DE FORMACION = -22.02 kcal/mol

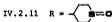
Figura 47. Cargas atómicas y propiedades fisicoquímicas calculadas con el método mecánico-cuántico MNDO para el análogo con R = tiociclohex^{1,3}-




La geometría inicial del grupo R se definió con ayuda de modelos Dreiding y usando valores estándar de longitudes de enlace y ángulos de valencia⁷². Después de minimizar la energía total de la molécula, se encontró que el conformero II' (fig. 51-A) fue más estable que el I' ($\Delta E = 0.223$ kcal/mol) y que en el equilibrio (a $t = 25^\circ\text{C}$) existe 59.3% de él.

Nuevamente, las diferencias conformacionales con respecto al praziquantel fueron mínimas (fig. 51-B). La geometría calculada para el grupo sustituyente R fue semejante a la obtenida en ciclohexanona mediante técnicas experimentales⁹⁸ y métodos teóricos⁹⁹ (tabla 12).

La distribución electrónica de los fragmentos estructurales que son iguales en este análogo y praziquantel, fue muy parecida (fig. 52). En lo que se refiere al sustituyente R, las cargas atómicas calculadas con el método MNDO para el grupo carbonilo, fueron muy cercanas a las calculadas en ciclohexanona mediante el método CNDO/2¹⁰⁰; $q_C = 0.216$ (MNDO), 0.252 (CNDO/2); $q_O = -0.270$ (MNDO), -0.268 (CNDO/2).



De acuerdo a muchos resultados experimentales¹⁰¹⁻¹⁰³ y teóricos^{104,105}, el anillo de tiorciclohexano-1-óxido ()

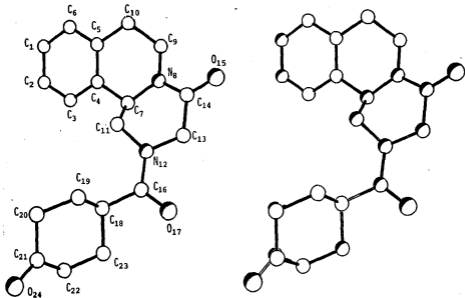
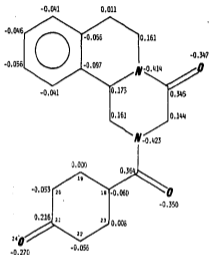


Figura 51. (A) Conformación de mínima energía del análogo con R = cetociclohexilo y (B) su comparación con la conformación más estable del praziquantel.




MOMENTO DIPOLAR = 5.86 Debyes

POTENCIAL DE IONIZACION = 9.87 eV

CALOR DE FORMACION = -59.21 kcal/mol

Figura 52. Cargas atómicas y propiedades fisicoquímicas calculadas con el método mecano-cuántico MNDO para el análogo con R = 4-cetociclohexilo.

PARAMETRO ^a	ESTE		
	TRABAJO	DE + MO ⁹⁸	MM2 ⁹⁹
d : C-H	1.116 Å	1.088 Å	-
d : C-C	1.538 Å	1.544 Å	1.535 Å
d : C-C _{C=O}	1.518 Å	1.503 Å	1.518 Å
d : C-O	1.210 Å	1.229 Å	1.210 Å
θ : C-C-C	110,5°	110,8°	111,0°
θ : C-C _{C=O} -C	115,4°	115,3°	115,4°
θ : C-C-C _{C=O}	110,8°	111,5°	110,7°
θ : C-C-O	122,2°	122,3°	122,3°
φ : C-C-C-O	132,4°	128,3°	-
ψ	54,6°	53,7°	54,0°

Tabla 12. Parámetros geométricos del sustituyente R =  obtenidos al minimizar la energía total del conformero II', usando el método MMP2. Con fines de comparación se proporcionan también los valores experimentales y teóricos obtenidos en la ciclohexanona. DE + MO = difracción electrónica incluyen datos de microondas, ref.98. MM2 = cálculo de Mecánica Molecular/2, ref. 99. ^a ψ es el ángulo de torsión promedio del anillo.

adquiere preferentemente una conformación de silla con el átomo de oxígeno del grupo sulfóxido en posición axial. Lo anterior se tomó en cuenta para definir la geometría inicial del sustituyente (R) en este análogo. Los valores preliminares

de longitudes de enlace, ángulos de valencia y diedros, se tomaron de la literatura científica¹⁰⁵.

Una vez definido el grupo R, se reemplazó al anillo de ciclohexilo del praziquantel por R. Se procedió entonces a minimizar la energía total de la molécula y se encontró que el conformero II' (fig. 53-A) fue más estable que el I' por una diferencia de 0.068 kcal/mol, a partir de lo cual se estimó que en el equilibrio (a $t = 25^{\circ}\text{C}$) existe 52.9% del conformero II'.

Las diferencias conformacionales con respecto al praziquantel sólo fueron apreciables en el sustituyente R (fig. 53-B). En particular, el ángulo de torsión promedio de este anillo ($\bar{\phi} = 60.6^{\circ}$) fue mayor que el calculado para el ciclohexilo ($\bar{\phi} = 57.0^{\circ}$). El átomo de oxígeno del grupo sulfóxido retuvo su conformación axial ($\phi : \text{C}_{19}\text{-C}_{20}\text{-S}_{21}\text{-O}_{24} = 56.5^{\circ}$). Los parámetros geométricos relacionados al átomo de azufre de este análogo, fueron compatibles con los determinados experimentalmente en dimetil sulfóxido¹⁰⁶ y *trans*-1,4-ditiano-1,4-dióxido¹⁰⁷ (tabla 13).

En la figura 54 se muestra la distribución electrónica y propiedades fisicoquímicas calculadas con el método MNDO. La magnitud de las cargas atómicas en el grupo sulfóxido fue muy grande ($q_S = 0.756$ y $q_O = -0.635$), lo cual se debe a las deficiencias de este método para manejar adecuadamente compuestos con S^{IV} o S^{VI} .

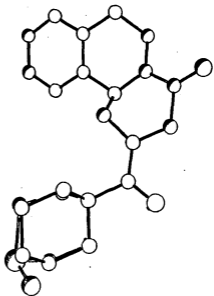
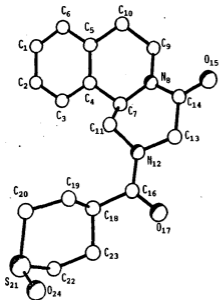
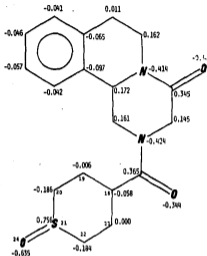


Figura 53. (A) Conformación de mínima energía del análogo con R = tiociclohexilo-1-óxido, y (B) su comparación con la conformación más estable del praziquantel.



MOMENTO DIPOLAR = 8.64 Debye \times

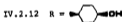
POTENCIAL DE IONIZACION = 9.90 eV

CALOR DE FORMACION = 13.93 kcal/mol

Figura 54. Cargas atómicas y propiedades fisicoquímicas calculadas con el método mecánico-cuántico MNDO para el análogo con R = tiociclohexilo-1-óxido.

PARAMETRO	ESTE TRABAJO	DMSO ¹⁰⁶	<i>t</i> -1,4-DT-1,4-DO ¹⁰⁷
d : C-S	1.806 Å	1.801 ± 0.010	1.81 ± 0.02
d : S-O	1.478 Å	1.471 ± 0.008	1.48 ± 0.01
θ : C-S-C	97.9°	97.9 ± 0.5	97.9 ± 0.8
θ : C-S-O	107.9°	107.2 ± 0.6	107.4 ± 0.8
θ : C-C-S	111.9°	-	112.3 ± 1.3

Tabla 13. Algunos parámetros geométricos del anillo tiociclohexilo-1-óxido obtenidos en el presente trabajo, comparados con los determinados experimentalmente en dimetil sulfóxido (DMSO; ref. 106) y *trans*-1,4-ditiano-1,4-dióxido (*t*-1,4-DT-1,4-DO; ref. 107).



En los conformeros I y II del praziquantel se substituyó el átomo H₄₂-axial del ciclohexilo, por el grupo -OH, colocando al átomo de hidrógeno de este grupo hacia afuera del anillo. Los parámetros geométricos necesarios para definir una estructura inicial del sustituyente, se tomaron de la literatura⁷².

Después de minimizar la energía total de la molécula, usando para tal efecto el método MMP2, se encontró que el conformero II' (Fig. 55-A) fue más estable que el I' (ΔE = 0.291 kcal/mol). Se calculó que en el equilibrio (a t = 25°C) existe 62.0% de dicho conformero. Las diferencias conformacionales de éste con respecto al praziquantel fueron muy pequeñas

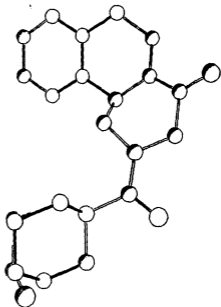
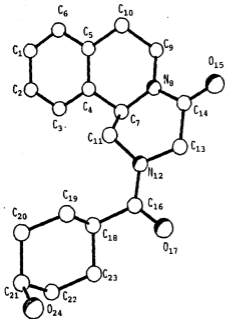
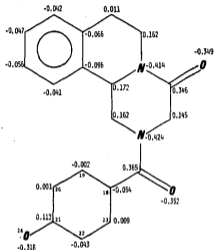


Figura 55. (A) Conformación de mínima energía del análogo con R = hidroxí-ciclohexilo, y (B) su comparación con la conformación más estable del praziquantel.



MOMENTO DIPOLAR = 6.54 Debyes

POTENCIAL DE IONIZACION = 9.78 eV

CALOR DE FORMACION = -72.21 kcal/mol

Figura 56. Cargas atómicas y propiedades fisicoquímicas calculadas con el método mecánico-cuántico MNDO para el análogo con R = 4-hidroxí-ciclohexilo.

(fig. 55-B). Incluso la geometría del sustituyente R fue muy parecida a la que adquirió el ciclohexilo en el praziquantel, como se puede ver al considerar el valor promedio de los parámetros geométricos obtenidos para ambos anillos :

$d_{C-C} = 1.538 \text{ \AA}$ tanto en R como en el ciclohexilo;

$\theta_{C-C-C} = 110.9^\circ$ en R, ante 110.6° en el ciclohexilo;

$\theta_{C-C-C-C} = 56.1^\circ$ en R, ante 57.0° en el ciclohexilo.

La figura 56 muestra la distribución electrónica y las propiedades fisicoquímicas calculadas para este análogo del praziquantel.



Como en el caso anterior, se sustituyó el átomo H_{42} -axial (en el anillo de ciclohexilo de los conformeros I y II del praziquantel) por el grupo amino $-NH_2$, tomando los parámetros geométricos iniciales de la literatura científica⁷², y colocando a los átomos de hidrógeno de dicho grupo en una conformación alternada, hacia afuera del anillo.

Con el método MMP2 se minimizó la energía total de esta molécula y se encontró que el conformero II' (fig. 57-A) es más estable que el I' ($\Delta E = 0.284 \text{ kcal/mol}$) y que en el equilibrio (a $t = 25^\circ C$) está presente en un 61.8%.

Las diferencias conformacionales con respecto al praziquantel fueron casi nulas (fig. 57-B).

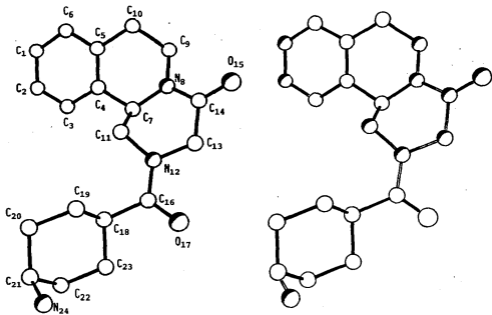
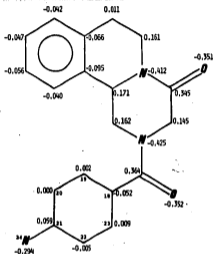


Figura 57. (A) Conformación de mínima energía del análogo con R = amino-ciclohexilo, y (B) su comparación con la conformación más estable del praziquantel.



MOMENTO DIPOLAR = 6.83 Debyes

POTENCIAL DE IONIZACION = 9.76 eV

CALOR DE FORMACION = +23.01 kcal/mol

Figura 58. Cargas atómicas y propiedades fisicoquímicas calculadas con el método mecánico-cuántico MNDO para el análogo con R = amino-ciclohexilo.

La geometría del sustituyente (amino-ciclohexilo) en este análogo, fue muy semejante a la del ciclohexilo en el praziquantel:

$d_{C-C} = 1.538 \text{ \AA}$ (amino-ciclohexilo), 1.538 \AA (ciclohexilo);

$\angle_{C-C-C} = 110.8^\circ$ (amino-ciclohexilo), 110.6° (ciclohexilo);

$\angle_{C-C-C-C} = 56.6^\circ$ (amino-ciclohexilo), 57.0° (ciclohexilo).

Los átomos de hidrógeno del grupo amino ($-NH_2$) retuvieron su conformación alternada: $\angle C_{20}-C_{21}-C_{24}-H_{48} = 179.0^\circ$ y $\angle C_{20}-C_{21}-C_{24}-H_{49} = 61.5^\circ$.

El ángulo de torsión promedio calculado para el sustituyente amino-ciclohexilo (56.6°), fue equiparable al determinado experimentalmente¹⁰⁹ en la ciclohexilamina-*ecuatorial* (55.0°).

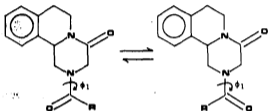
La distribución electrónica y las propiedades fisicoquímicas calculadas para este análogo del praziquantel, se muestran en la figura 58.

IV.3 Relaciones Estructura Química-Actividad Biológica

IV.3.1 ¿Cuál conformero es reconocido por el receptor?

Como se ha visto, cada uno de los compuestos estudiados en el presente trabajo posee dos conformaciones con energías

similares . En todos los casos, la energía del confór -
 mero denominado II (o II' para los análogos del praziquantel)
 fue escasamente menor que la del I (o I') :



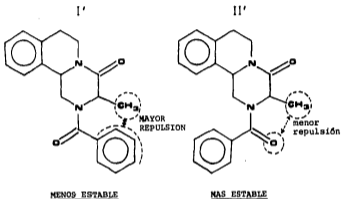
Esto significa que, en el equilibrio, existen aproximada -
 mente cantidades iguales de ambos confórmeros.

Una pregunta que surge inmediatamente es, a cuál de ellos
 se debe la actividad antihelmíntica, propia de esta familia
 de compuestos; o bien, si dicha actividad no depende de la
 conformación que tenga el grupo acilo { R-C(O)- } en la molé -
 cula.

Para resolver esta duda, nos basamos primero en los
 datos de actividad biológica⁵⁸ que se muestran en la tabla 14.

En esta tabla se observa que la presencia de un grupo
 más voluminoso que el hidrógeno (-CH₃), unido a C₁₃, no
 cambia la actividad antihelmíntica del compuesto con R =

fenilo. Intuitivamente podemos pensar que el grupo metilo en C_{13} hace que el conformero II' de este análogo, sea energéticamente más favorecido:



Ahora bien, si el conformero I' del compuesto sin sustituir (A) fuese el biológicamente activo, entonces al introducir el grupo metilo en C_{13} , se observaría una reducción en la actividad biológica, debido a una disminución en la población relativa de este conformero con respecto a la del II'. Sin embargo, tal descenso en la actividad antielmíntica no se observa (tabla 14), y por consiguiente podemos atribuir las propiedades farmacológicas de este compuesto al conformero II'.


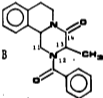
COMPUUESTO	<i>S. mansoni</i>		<i>H. nana</i>
	<i>In vivo</i>	<i>In vitro</i>	
<p>A</p> 	++	++	++
<p>B</p> 	++	++	++

Tabla 14. Actividad antihelmíntica de dos análogos (A y B) del praziquantel. En cada caso, el símbolo (++) tiene el mismo significado que antes (págs. 25-26). Los datos se tomaron de la ref. 58.

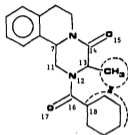
Si "extrapolamos" el razonamiento anterior al caso del praziquantel (R = ciclohexilo), es decir, si suponemos que

la actividad biológica de este fármaco no cambia al introducir en C₁₃ un grupo metilo, entonces podríamos calcular, mediante el método MMP2, la magnitud de los cambios conformacionales y energéticos involucrados, para los conformeros I y II de esta molécula, y comprobar si realmente la población relativa del conformero II aumenta apreciablemente con respecto a la del I.

En efecto, al realizar el cálculo de mecánica molecular de los dos conformeros sustituidos en C₁₃, se encontró que la energía del conformero II fue menor que la del I por 1.132 kcal/mol (fig. 59), de lo cual se estimó que en el equilibrio (a t = 25°C) existe 87.1% de II. Este resultado difiere sensiblemente del obtenido con anterioridad para praziquantel sin sustituir (62% del isómero II). Por lo tanto concluimos que, ciertamente, la sustitución en C₁₃ por un grupo metilo, confiere una mayor estabilidad relativa al conformero II.

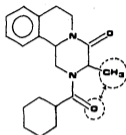
Lo anterior, junto con el hecho de que los cambios conformacionales (con respecto al praziquantel) experimentados por la molécula al introducir un grupo metilo en C₁₃ fueron mayores para el conformero I, nos indujo a conjeturar que es el conformero II al que debe atribuirse la actividad anti-helmíntica del praziquantel, y que lo mismo debe suceder con sus análogos.

I (13 %)



$$E_T = 22.637$$

II (87 %)



$$E_T = 21.505$$

$$\Delta E = 1.132$$

Figura 59. Estabilidad relativa de los conformeros I y II del praziquantel sustituido en C₁₃. Las energías se dan en kcal/mol. La población de cada conformero se obtuvo a partir de las ecuaciones (49) - (51) .

IV.3.2 Praziquantel y sus análogos

Con el propósito de encontrar aquellas variables cuyo efecto sobre la actividad antihelmíntica de los compuestos estudiados (tabla A-1; pág. 27) fuese considerable, se determinó el grado de asociación entre ésta y cada una de las "variables de predicción" que a continuación se indican, usando para tal efecto el valor del "coeficiente de correlación de

rango*, calculado según los métodos de la estadística no-paramétrica¹¹⁰ ;

- a) Energías de los orbitales HOMO y LUMO, momento dipolar y cargas por átomo o grupo de átomos. Los valores de estas variables se obtuvieron con el método mecánico-cuántico MNDO.
- b) L. Uno de los cinco parámetros (conocidos como STERIMOL) desarrollados por Verloop y col.¹¹¹ para representar con naturaleza direccional las dimensiones estéricas de un sustituyente dado. En este caso, L representa la longitud máxima del sustituyente (en Å), medida a lo largo del eje que une a éste con el resto de la molécula.
- c) Volúmenes y superficies de van der Waals (V_{vdW} y S_{vdW} , respectivamente). Estos parámetros se calcularon usando el programa "SAVOL" que gentilmente nos proporcionó el Dr. Robert S. Pearlman¹¹² (College of Pharmacy, The University of Texas at Austin). Los valores usados para los radios de van der Waals (en Å), fueron^{113,114} :
1.7 para C, 1.1 para H, 1.4 para O, 1.5 para N y 1.8 para S.
- d) Volúmenes y superficies accesibles al disolvente (V_a y S_a , respectivamente). S_a fue definida originalmente por Lee y Richards¹¹⁵ como el área determinada por el centro de una molécula de disolvente (considerada esférica) cuando ésta se hace rodar sobre la superficie de van der Waals de una molécula de soluto. Desde luego, V_a es el volumen que

encierra S_a . El cálculo de ambos parámetros se realizó también con el método SAVOL¹¹², tomándose el radio del disolvente (H₂O) igual a 1.4 Å¹¹⁵.

- e) Como medida de la hidrofobicidad de las moléculas estudiadas, se usaron los valores calculados del logaritmo decimal del coeficiente de partición octanol-agua (log P), así como la contribución a este parámetro de cada uno de los sustituyentes (R) comprendidos en el presente trabajo. Se emplearon dos métodos de cálculo:
1. El de Moriguchi y col.¹¹⁶, que usa el valor estimado de S_a (inciso anterior) con algunas correcciones para el efecto hidrofílico de cualquier grupo polar presente en una molécula.
 2. Sumando las contribuciones hidrofóbicas de los átomos presentes en una molécula o grupo sustituyente (R) dados como lo proponen Ghose y Crippen¹¹⁷.

Los valores de las "variables de predicción" calculadas para el conformero II (el más estable y que se supone es el biológicamente activo) de cada molécula, se muestran en la tabla 15.












R	$-E_{\text{HOMO}}$ (eV)	E_{LUMO} (eV)	μ (Debye)	q_L (e)	q_C (e)	q_N (e)
-CH ₃	9.81	-0.28	5.96	0.009	0.017	0.032
-CH(CH ₃) ₂	9.79	-0.26	5.84	0.047	0.018	0.074
-C(CH ₃) ₃	9.77	-0.25	5.84	0.045	0.015	0.107
	9.80	-0.26	5.86	0.047	0.033	0.101
	9.78	-0.26	5.83	0.028	0.020	0.068
	9.78	-0.25	5.81	0.017	0.013	0.054
	9.80	-0.26	5.86	0.012	0.009	0.046
	9.78	-0.25	5.84	0.008	0.006	0.044
	9.84	-0.31	5.88	0.320	0.320	0.320
	9.86	-0.33	5.83	0.141	0.141	0.141
	9.87	-0.34	5.86	0.270	0.243	0.270
	9.90	-0.37	8.64	0.756	0.696	0.756
	9.78	-0.25	6.54	0.112	0.152	0.318
	9.76	-0.24	6.83	0.059	0.112	0.294

Tabla 15. Variables calculadas para el conformero más estable, y utilizadas en el análisis estadístico no-paramétrico, de los compuestos estudiados en el presente trabajo. (continúa)












R	q_R (e)	L (Å)	V_{vdW}^R (Å ³)	S_{vdW}^R (Å ²)	V_{vdW}^R (Å ³)	S_{vdW}^R (Å ²)
-CH ₃	0.009	3.02 (3.00)*	209.26	253.71	20.50	31.18
-CH(CH ₃) ₂	0.052	4.32 (4.11)	240.35	292.29	51.71	71.54
-C(CH ₃) ₃	0.064	4.31 (4.11)	255.62	308.51	67.14	89.89
	0.044	5.25 (4.77)	248.04	298.30	59.43	77.19
	0.025	5.40 (5.18)	262.11	314.26	73.45	93.34
	0.019	6.43 (6.17)	276.99	331.11	88.33	110.32
	0.015	6.66	292.30	348.96	103.69	128.10
	0.012	7.11	307.95	365.88	119.34	145.38
	0.124	5.52	269.18	322.42	80.52	101.56
	0.040	6.22	280.23	332.98	91.58	112.30
	0.094	6.56	278.92	333.25	90.27	112.51
	0.261	6.28	285.65	340.75	97.00	120.00
	0.077	6.46	283.62	340.34	94.97	119.65
	0.060	6.45	287.21	345.18	98.58	124.51

Tabla 15. (continuación). * Para fines de comparación, entre paréntesis se proporcionan los valores "estándar" del STERIMOL "L", publicados en la literatura ¹²⁰.












R	V_a (Å ³)	S_a (Å ²)	V_a^R (Å ³)	S_a^R (Å ²)	logP ₁	logP ₂	logP ₂ ^R
-CH ₃	689.86	438.12	90.58	70.93	1.81	0.94	0.09
-CH(CH ₃) ₂	783.76	486.79	196.18	139.00	2.64	2.12	1.28
-C(CH ₃) ₃	822.05	496.73	240.71	160.39	2.80	3.04	2.20
	804.82	498.18	217.52	149.15	2.79	2.19	1.35
	850.08	519.31	263.70	172.08	3.12	2.65	1.81
	888.71	538.41	302.14	192.08	3.47	3.11	2.27
	928.82	556.68	345.21	211.66	3.80	3.58	2.73
	965.16	563.67	380.22	226.52	3.91	4.04	3.19
	865.62	527.50	278.70	180.53	1.13	1.36	0.52
	893.16	539.67	307.27	193.90	3.52	2.59	1.75
	892.89	542.75	306.37	196.58	1.09	1.29	0.45
	906.93	546.46	318.19	200.84	0.79	0.30	-0.55
	910.57	548.07	324.09	201.94	1.51	1.66	0.81
	922.69	553.85	336.25	207.60	1.53	1.60	0.76

Tabla 15. (continuación)

En la tabla 15 se ha usado la siguiente notación :

$-E_{\text{HOMO}}$ = valor negativo de la energía del orbital más alto ocupado (HOMO) y que, según el teorema de Koopmans¹¹⁸, es igual al potencial de ionización vertical de una molécula.

E_{LUMO} = energía del orbital más bajo desocupado (LUMO).

μ = momento dipolar de la molécula.

q_L = valor absoluto de la carga atómica del átomo pesado (en el sustituyente R) cuyo valor de L (STERIMOL) es mayor.

q_C = promedio de la carga atómica del centro C, el cual incluye al átomo pesado con mayor L. Por ejemplo:



$$q_C = \frac{|q_x| + |q_y| + |q_z|}{3}$$



$$q_C = \frac{|q_x| + |q_y|}{2}$$



$$q_C = \frac{|q_w| + |q_x| + |q_y| + |q_z|}{4}$$

q_X = valor absoluto de la carga atómica de mayor magnitud presente en el sustituyente R.

q_R = carga atómica promedio de los átomos pesados en R.

L = STERINOL "L" .

$\log P_1$ = logaritmo decimal del coeficiente de partición octanol-agua, calculado con el método de Moriguchi y col.¹¹⁶

$\log P_2$ = logaritmo decimal del coeficiente de partición octanol-agua, calculado con el método de Ghose y Crippen¹¹⁷.

El supraíndice R indica en todos los casos que la cantidad calculada se refiere exclusivamente al sustituyente R.

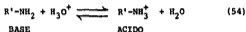
Por otro lado, al considerar los parámetros calculados para la molécula con R = aminociclohexilo (tabla 15) y la gran similitud conformacional que existe entre este análogo y el praziquantel (fig. 57-B), se esperaría que dicha molécula tuviera una buena actividad antihelmíntica (aprox. ++, según la notación explicada en las págs. 25 y 26). Sin embargo, esto no es así, como puede verse en la tabla A-1 (pág. 27).

La baja (o nula) actividad antihelmíntica de este análogo del praziquantel se puede explicar si consideramos al grupo R como una base fuerte, con un pK_a similar al de la ciclohexilamina ($pK_a = 10.66$)¹¹⁹.

Usando la ecuación de Henderson-Hasselbach

$$pH = pK_a + \log \frac{[base]}{[ácido]} \quad (53)$$

para la reacción



y considerando que el pH del "medio esencial mínimo de Eagle" (MEM) usado en las pruebas de actividad *in vitro*, es igual a 7.2, tenemos la ecuación

$$7.2 = 10.66 + \log \frac{[\text{R-NH}_2]}{[\text{R-NH}_3^+]} \quad (55)$$

a partir de la cual se tiene que

$$\frac{[\text{R-NH}_2]}{[\text{R-NH}_3^+]} = 3.46 \times 10^{-4} \quad (56)$$

de la cual se concluyó que en el equilibrio (a pH = 7.2), casi el 100 % de las moléculas se encuentran en su forma protonada ($X(\text{R}'\text{-NH}_3^+) = 99.96 \%$).

A pesar de que éste es sólo un cálculo aproximado de la fracción de moléculas que están protonadas, nos indica que la cantidad del fármaco que puede interactuar con la membrana del parásito (de naturaleza lipofílica) es muy pequeña con respecto a la de otros análogos que no presentan esta característica ácido-base. Por este motivo, se decidió excluir a esta molécula de los cálculos estadísticos realizados.

Para las trece moléculas restantes, el coeficiente de

correlación calculado (r), no reveló alguna dependencia apreciable entre la actividad biológica y alguna de las "variables de predicción" usadas. Sin embargo, la situación fue diferente cuando se consideraron únicamente los análogos con sustituyentes cíclicos de seis miembros, pues en este caso se obtuvieron valores de $r = -0.93$ con cualquiera de las variables q_C , q_M o q_R ; $r = 0.93$ con $\log P_1$, $\log P_2$ o $\log P_2^R$; $r = -0.87$, usando como variable a μ ; y $r = -0.77$ cuando la variable usada fue q_L .

El signo de r indica simplemente el tipo de "asociación" que existe entre las variables. Así, cuando $r < 0$ la asociación es inversa, lo cual significa que valores grandes de una variable (por ejemplo, la actividad biológica) están asociados con valores pequeños de la otra (por ejemplo, q_C). Cuando $r > 0$, la asociación se llama directa, y significa que las variables (por ejemplo, actividad biológica y $\log P_2$) se mueven en la misma dirección.

Podemos resumir los resultados anteriores diciendo que la presencia de grupos altamente polares en el sustituyente R, disminuyen la actividad antihelmíntica de la molécula. Esto se puede deber, por un lado, a que el transporte del fármaco a través de "ambientes" lipofílicos se reduce notablemente; o bien, si suponemos que existe un sitio receptor bien definido para este tipo de moléculas (fig. 60), que aquella parte del receptor en la que se "inserta" el sustituyente R es de

naturaleza altamente lipofílica y, por consiguiente, la presencia de cualquier grupo polar en R hace que la interacción fármaco-receptor disminuya.

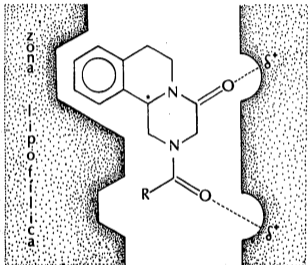


Figura 60. Representación esquemática de la posible interacción fármaco-receptor para praziquantel y sus análogos.

CAPITULO V

CONCLUSIONES

1. Se calcularon las conformaciones de mínima energía de todos los compuestos estudiados.
2. Hubo pocos cambios conformacionales en los anillos A, B y C de cada molécula al variar de sustituyente (R), siendo los más notables en el anillo C.
3. La barrera de inversión del anillo B en el praziquantel se calculó en 8.7 kcal/mol, usando el método MMP2.
4. El anillo C del praziquantel posee una gran flexibilidad conformacional, lo que se infirió a partir de los pequeños cambios energéticos observados (< 1 kcal/mol) al variar el ángulo diedro ϕ_C .
5. La barrera energética de rotación calculada con el método MMP2 para el grupo amida exocíclico del praziquantel fue, aproximadamente, igual a 26 kcal/mol. Sin embargo, de los resultados obtenidos con este método y los métodos mecánico-cuánticos CNDO/2, PCIO y MNDO para el compuesto

"modelo" 1-acetil-3-piperidona, se concluyó que MMP2 sobreestima el valor de la barrera, mientras que los otros tres la subestiman.

6. Para cada uno de los compuestos estudiados existen dos conformaciones de energía equiparable: una en la que los grupos carbonilo apuntan en direcciones opuestas, y otra en la que lo hacen en la misma dirección. En todos los casos ésta última fue la más estable.
7. El anillo de ciclohexilo en el praziquantel puede rotar con un gasto de energía mínimo en el intervalo de valores del ángulo diedro $\phi_2 = \{ -160^\circ, -70^\circ \}$. Sin embargo, esta "libertad de giro" se pierde conforme $\phi_2 \rightarrow 0^\circ$, donde se localiza (aproximadamente) el punto máximo de la barrera energética de rotación calculada (13.5 kcal/mol).
8. El cálculo de la energía total del praziquantel en función de los ángulos diedros ϕ_1 y ϕ_2 reveló, mediante el trazo de la gráfica correspondiente, que existen únicamente dos zonas conformacionalmente accesibles para esta molécula: en la primera (la de menor energía), los grupos carbonilo apuntan en la misma dirección, mientras que en la segunda (cuyo mínimo de energía está 1.5 kcal/mol por arriba de la primera) lo hacen en dirección contraria.

9. En todos los compuestos estudiados, la deslocalización electrónica fue mayor en la amida cíclica.
10. La distribución electrónica de los anillos A, B y C (incluyendo a los grupos amida) se mantuvo sin alteraciones apreciables al cambiar de sustituyente (R).
11. En todos los casos, la geometría óptima calculada para el sustituyente R, coincidió aceptablemente con los resultados experimentales, publicados en la literatura, de las moléculas "progenitoras" de cada sustituyente.
12. Para los conformeros I y II de cada molécula, se calcularon las siguientes propiedades fisicoquímicas : momento dipolar, potencial de ionización, calor de formación y logaritmo decimal del coeficiente de partición.
13. La actividad antihelmintica de los compuestos estudiados, se atribuyó al conformero II de cada uno de ellos.
14. La baja (o nula) actividad antihelmintica del análogo con R = aminociclohexilo, se debe a que, en valores de pH cercanos a 7 (por ejemplo, 7.2 ó 7.4), la fracción de moléculas protonadas es casi igual a 1.
15. El análisis estadístico hecho con los valores semicuantitativos de actividad biológica disponibles y los parámetros estructurales calculados (variables de predicción)

para las moléculas comprendidas en el presente trabajo, revelaron que las características electrónicas del sustituyente R (en particular, la polaridad de sus grupos) constituyen un factor importante para el grado de actividad antihelmíntica.

A P E N D I C E

1. Las unidades de energía usadas en este trabajo fueron:
 - a) kcal (kilocalorías) para las barreras energéticas de inversión y rotación, calores de formación e interacciones intramoleculares.
 - b) eV (electrón-Volt) para las energías de los orbitales HOMO y LUMO, y para el potencial de ionización de cada molécula.

La equivalencia entre estas y la propuesta en el sistema internacional de unidades, denominada Joule (J), es:

$$1 \text{ kcal} = 4.1855 \text{ kJ} = 4.1855 \times 10^3 \text{ J}$$

$$1 \text{ eV} = 96.5176 \text{ kJ} = 96.5176 \times 10^3 \text{ J}$$

2. A fin de evaluar la actividad cestodocida de los compuestos estudiados, Andrews y col.⁵⁸ trataron con una sola dosis oral a ratones macho (CF1/W74) que habían sido previamente infectados con 60 huevecillos de *Hymenolepis nana*. Por su parte, la actividad schistosomicida se evaluó después de la administración oral de cada compuesto, durante cinco días consecutivos, usando ratones hembra (AMF/Bay53 o CF1/W74) infectados con *Schistosoma mansoni* adulto. Como sistema de prueba *in vitro* se usó la mortalidad y super-

vivencia de *Schistosoma mansoni* en medio esencial mínimo de Eagle, al cual se añadió 10% de suero bovino y 1 g/l de glucosa. Las dosis más altas que se usaron comúnmente fueron 1 x 500 mg/kg y 3 x 500 mg/kg de peso corporal para los ratones infectados con *Hymenolepis nana* y *Schistosoma mansoni*, respectivamente, y 10^{-4} g/ml para la prueba *in vitro*.

3. Los cálculos con los programas MMP2, MNDO, CNDO/2, PCIO, SAVOL y GRAF/TRIDIM, se realizaron con una computadora Burroughs 7800 (sistema operativo 3.5) desde una terminal remota Decwriter-II.

El trazo de los perfiles energéticos se hizo con el programa ENERGRAPHICS (versión 1.0) en una microcomputadora Printaform (512 kb de memoria principal y 20 Mb en disco duro) con impresora Brother modelo M-1509.

Las gráficas de las superficies de energía potencial se obtuvieron con el programa GRAF/TRIDIM y un trazador Hewlett Packard modelo 7225A con interface TADS-1.

4. Para poder aplicar el esquema de mecánica molecular a las moléculas comprendidas en este trabajo, fue necesario añadir al programa MMP2 los siguientes parámetros:

TORSION

Tipo de átomos	V1	V2	V3
2 - 2 - 1 - 9	0.100	0.000	0.500
2 - 1 - 9 - 1	0.000	0.000	0.300
2 - 1 - 9 - 3	0.100	0.000	0.500
2 - 1 - 1 - 9	2.100	0.270	0.093
1 - 9 - 1 - 1	0.400	0.030	0.500
1 - 9 - 1 - 5	0.000	0.000	0.540
1 - 9 - 3 - 7	0.000	10.379	0.000
1 - 1 - 9 - 1	0.400	0.030	0.500
1 - 1 - 9 - 3	0.000	0.000	0.457
9 - 1 - 1 - 9	2.100	0.270	0.093
9 - 1 - 1 - 5	0.000	0.000	0.500
9 - 3 - 1 - 9	0.000	0.000	-0.350
9 - 3 - 1 - 5	0.000	0.000	-0.250
1 - 9 - 1 - 1	0.400	0.030	0.500
1 - 9 - 3 - 1	-1.140	10.379	0.000
1 - 1 - 9 - 3	0.000	0.000	0.457
1 - 9 - 1 - 3	0.000	0.000	0.000
9 - 1 - 3 - 7	0.000	0.000	-0.350
9 - 3 - 1 - 1	0.000	0.000	-0.110
3 - 9 - 1 - 5	0.000	0.000	0.457
3 - 1 - 9 - 3	0.100	0.000	0.500

FLEXION

Tipo de átomos	k_B	θ_0
2 - 1 - 9	0.450	109.5
1 - 1 - 9	0.450	109.5
5 - 1 - 9	0.360	110.0
1 - 9 - 1	0.450	117.2
1 - 9 - 3	0.380	120.0
1 - 3 - 9	0.400	115.0
3 - 1 - 9	0.470	110.2
7 - 3 - 9	0.500	124.5

Los parámetros anteriores se tomaron del programa MODEL (Clark Still, Columbia University) el cual es una versión refinada del MM2 de N. L. Allinger. El programa MODEL nos fue proporcionado gentilmente por el Dr. Gustavo García de la Mora (Departamento de Química Orgánica de la División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, U.N.A.M.).

5. Deseo expresar mi agradecimiento al COSNET por su ayuda económica (Proyecto No. 91437: "Análisis Conformacional de Fármacos por Mecánica Molecular"), la cual se usó, en parte, para el desarrollo del presente trabajo.

CAPITULO VI

BIBLIOGRAFIA

- (1) P.A.J. Janssen, *Endeavour*, 9, 28 (1985)
- (2) J.A. Pople, D.P. Santry y G.A. Segal, *J. Chem. Phys.*, 43, S129 (1965)
- (3) S. Diner, J.P. Malrieu y P. Claverie, *Theoret. Chim. Acta*, 13, 1 (1969)
- (4) J.P. Malrieu, P. Claverie y S. Diner, *Theoret. Chim. Acta*, 13, 18 (1969)
- (5) S. Diner, J.P. Malrieu, F. Jordan y M. Gilbert, *Theoret. Chim. Acta*, 15, 100 (1969)
- (6) M.J.S. Dewar y W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 4899 (1977)
- (7) N.L. Allinger y H.L. Flanagan, *J. Comp. Chem.*, 4, 399 (1983)
- (8) C.M. Chavarría y D. Díaz González, *Especialidades Veterinarias I*, 159 (1978)

- (9) J. Sotelo, B. Torres, F. Rubio-Donnadieu, F. Escobedo y J. Rodríguez-Carbajal, *Neurology*, 35, 752 (1985)
- (10) A. Goldstein, L. Aronow y S.M. Kalman, *Farmacología*, Ed. Limusa, México (1979), pág. 2.
- (11) J.P. Tollenaere, H. Mooreels y L.A. Raymaekers, *Drug Design*, 10, 71 (1981)
- (12) T.M. Bustard y R.S. Egan, *Tetrahedron*, 27, 4457 (1971)
- (13) R. Bergin y D. Carlström, *Acta Crystallogr., Sect. B*, 24, 1506 (1968)
- (14) H.C. Longuet-Higgins y G.W. Wheland, *Ann. Rev. Phys. Chem.*, 1, 133 (1950)
- (15) W.G. Richards, *Quantum Pharmacology*, Butterworths, Londres (1977)
- (16) J.F. Studdart, *Organic Chemistry Series One. Vol. I. Structure Determination in Organic Chemistry. Chap. I. Stereochemistry*. Butterworths & Co. Ltd., Londres (1973)
- (17) W.J. Orville-Thomas (Ed.), *Internal Rotation in Molecules*, John Wiley & Sons, London (1974)
- (18) K.F. Freed, *Semiempirical Methods of Electronic Structure Calculation. Part A: Techniques* (G.A. Segal, Ed.), Plenum Press, New York (1977)

- (19) M. Born y J.R. Oppenheimer, *Ann. Phys. Leipzig*, 84, 457 (1927)
- (20) P.O. Löwdin, *Advances in Quantum Chemistry*, 12, 263 (1980)
- (21) N.L. Allinger, *Advances in Physical Organic Chemistry*, 13, 1 (1976)
- (22) G. Klopman y R.C. Evans, *Semiempirical Methods of Electronic Structure Calculation. Part A: Techniques*, chap. 2 (G.A. Segal, Ed.), Plenum Press, New York (1977)
- (23) A. Golebiewski y A. Parczewski, *Chem. Rev.*, 74, 519 (1974)
- (24) T.L. Hill, *J. Chem. Phys.*, 14, 465 (1946)
- (25) F.H. Westheimer y J.E. Mayer, *J. Chem. Phys.*, 14, 733 (1946)
- (26) K.B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 1070 (1965)
- (27) R.G. Parr, *Quantum Theory of Molecular Electronic Structure*, W.A. Benjamin, New York (1953)
- (28) J.I. Fernández-Alonso, *Quantum Mechanics of Molecular Conformations* (B. Pullman, Ed.), John Wiley & Sons, London (1976)

- (29) J.A. Pople, *The World of Quantum Chemistry* (R. Daudel y B. Pullman, Eds.), D. Reidel, Dordrecht (1974)
- (30) J.A. Pople, *Tetrahedron*, 30, 1605 (1974)
- (31) A. Veillard, *Internal Rotation in Molecules* (W.J. Orville-Thomas, Ed.), John Wiley & Sons, London (1974)
- (32) K. Jug, *Théoret. Chim. Acta*, 14, 91 (1969)
- (33) L.C. Allen, *Ann. Rev. Phys. Chem.*, 20, 315 (1969)
- (34) L. Radon, W.J. Hemre y J.A. Pople, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 289 (1971)
- (35) Y. I'Haya, *Advances in Quantum Chemistry* (P.O. Löwdin, Ed.), 1, 203 (1964)
- (36) I. Fischer-Hjalmars, *J. Chem. Phys.*, 42, 1962 (1965)
- (37) W.C. Herndon, *Progress in Physical Organic Chemistry*, 9, 99 (1972)
- (38) H.H. Jaffe, *Accts. Chem. Res.*, 2, 136 (1969)
- (39) J.M. Lehn, *Organic Chemistry, Vol. 21, Conformational Analysis. Scope and Present Limitations*, (G. Chiurdoglu, Ed.), Academic Press, New York (1971)
- (40) R.M. Pitzer y W.N. Lipscomb, *J. Chem. Phys.*, 39, 1995 (1963)

- (41) E. Clementi, *Chem. Rev.*, 68, 341 (1968)
- (42) E. Clementi, *Chem. Phys.*, 46, 3842 (1967)
- (43) R.S. Mulliken, *Chem. Phys.*, 36, 3428 (1962)
- (44) J.M. Lehn, *Topics In Current Chemistry*, 15, 311 (1970)
- (45) A. Rauk, *Chem. Phys.*, 52, 4133 (1970)
- (46) J.M. Lehn, *Theoret. Chim. Acta*, 13, 313 (1969)
- (47) E. Clementi, *J. Mol. Spectr.*, 12, 18 (1964)
- (48) H. Hartmann y E. Clementi, *Phys. Rev.*, 133, A 1295 (1964)
- (49) R.G. Body, D.S. McClure y E. Clementi, *J. Chem. Phys.*, 49, 4916 (1966)
- (50) Quantum Chemistry Program Exchange, Chemistry Department, Room 204, Indiana University, Bloomington, Indiana 47401
- (51) J.A. Pople, D.L. Beveridge y P.A. Dobosh, *J. Chem. Phys.*, 47, 2026 (1967)
- (52) N.C. Baird y M.J.S. Dewar, *Chem. Phys.*, 50, 1262 (1969)
- (53) T.A. Halgren, D.A. Kleier, L.D. Brown y W.N. Lipscomb, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 6595 (1978)

- (54) M.J.S. Dewar y G.P. Ford, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 5558 (1979)
- (55) J. Seubert, R. Pohlke y F. Loebich, *Experientia*, 33, 1036 (1977)
- (56) H. Thomas y R. GÖnnert, *Z. Parasitkd.*, 52, 117 (1977)
- (57) R. GÖnnert y P. Andrews, *Z. Parasitkd.*, 52, 129 (1977)
- (58) P. Andrews, H. Thomas, R. Pohlke y J. Seubert, *Medical Research Reviews*, 3, 147 (1983)
- (59) J.A. Pople y D.L. Beveridge, *Approximate Molecular Orbital Theory*, McGraw-Hill, New York (1970)
- (60) G.H. Wagnière, *Lecture Notes in Chemistry, Vol. 1 : Introduction to Elementary Molecular Orbital Theory and to Semiempirical Methods*, Springer-Verlag, Berlin (1976)
- (61) Jean-Paul Malrieu, *Semiempirical Methods of Electronic Structure Calculation. Part A : Techniques*, cap. 3 (G.A. Segal, Ed.), Plenum Press, New York (1977)
- (62) J.E. Lennard-Jones, *Trans. Faraday Soc.*, 25, 668 (1929)
- (63) C.A. Coulson y J.C. Longuet-Higgins, *Proc. Roy. Soc. (London)*, A191, 39 (1947)

- (64) C.C.J. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.*, 23, 69 (1951)
- (65) M.J.S. Dewar, *The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry*, McGraw-Hill, New York (1969), pág. 84
- (66) G.G. Hall, *Proc. Roy Soc. (London)*, A205, 541 (1951)
- (67) M.J.S. Dewar y W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 4907 (1977)
- (68) W.J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 5308 (1975)
- (69) S.P. McManus, R.M. Smith, M.B. Smith y S.G. Schafer, *J. Comput. Chem.*, 1, 233 (1980)
- (70) N.L. Allinger, M.T. Tribble, M.A. Miller y D.H. Wertz, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 1637 (1971)
- (71) D.H. Wertz y N.L. Allinger, *Tetrahedron*, 30, 1579 (1974)
- (72) L.E. Sutton (Ed.), *Tables of Interatomic Distances and Configurations in Molecules and Ions* (Special Publication of the Chemical Society, London, 1958) Vol. 11 [Volumen Principal] 1965; Vol. 18 [Suplemento]
- (73) H.J. Geise, H.R. Buys y F.C. Mijlhoff, *J. Mol. Struct.*, 9, 447 (1971)
- (74) W. Klyne y V. Prelog, *Experientia*, 16, 521 (1960)

- (75) J.A. Hirsch, *J. Org. Chem.*, 44, 3225 (1979)
- (76) U. Burkert y N.L. Allinger, *J. Comp. Chem.*, 3, 40 (1982)
- (77) H. Perrin y J. Bergef, *J. Mol. Struct.*, 76, 299 (1981)
- (78) El programa GRAF/TRIDIM lo proporcionó gentilmente el Dr. Enrique Sansores del Instituto de Investigaciones en Materiales, U.N.A.M.
- (79) J.A. Defina y P.R. Andrews, *Int. J. Quant. Chem.*, 18, 797 (1980)
- (80) T. Ottersen, *Acta Chem. Scand.*, A29, 939 (1975)
- (81) U. Burkert y N.L. Allinger, *Molecular Mechanics*, ACS Monograph 177, Washington, D.C. (1982)
- (82) C. Altona, H.J. Geise y C. Romers, *Tetrahedron*, 24, 13 (1968)
- (83) J.B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 5537 (1961)
- (84) M. Bixon y S. Lifson, *Tetrahedron*, 23, 769 (1966)
- (85) J.B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 7036 (1967)
- (86) E.M. Engler, J.D. Andose y P.v.R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 8005 (1973)

- (87) D.F. Bocian, H.M. Pickett, T.C. Rounds y H.L. Strauss, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 687 (1975)
- (88) J.B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 7047 (1967)
- (89) J. Dillen y H.G. Geise, *J. Chem. Phys.*, 70, 425 (1979)
- (90) O.V. Dorofeeva, V.S. Mastryukov, N.L. Allinger y A. Almenningen, *J. Chem. Phys.*, 89, 252 (1985)
- (91) J.B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 4854 (1964)
- (92) N.L. Allinger, M.A. Miller, P.A. Van-Catledge y J.A. Hirsch, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 4345 (1967)
- (93) P.A. Anet y F. Krane, *Tetrahedron Lett.*, 5029 (1973)
- (94) P.A. Anet y V.J. Basus, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 4424 (1973)
- (95) N.L. Allinger y D.Y. Chung, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 6798 (1976)
- (96) N.L. Allinger, S.H.-M. Chang, D.H. Glaser y H. Hönig, *Isr. J. Chem.*, 20, 51 (1980)
- (97) H.E. Breed, G. Gundersen y R. Seip, *Acta Chem. Scand.*, *Set. A*, 33, 225 (1979)
- (98) J. Dillen y H.J. Geise, *J. Mol. Struct.*, 69, 137 (1980)

- (99) B.V. Crist, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 6040 (1982)
- (100) J.L. Escobar-Valderrama, Tesis de Licenciatura : *Análisis Conformacional de Ciclohexanonas Sustituidas en C-4*. Facultad de Química, U.N.A.M., México, D.F. (1985)
- (101) J.B. Lambert y R.G. Keske, *J. Org. Chem.*, 31, 3429 (1966)
- (102) J.B. Lambert, D.S. Bailey y C.E. Mixan, *J. Org. Chem.*, 37, 377 (1972)
- (103) C.R. Johnson y D. McCants, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 2935 (1964)
- (104) N.L. Allinger y J. Kao, *Tetrahedron*, 32, 529 (1976)
- (105) J.C. Tai, *J. Comp. Chem.*, 2, 161 (1981)
- (106) M.A. Viswanitra y K.K. Kannan, *Nature (London)*, 209, 1016 (1966)
- (107) H.M.M. Shearer, *J. Chem. Soc.*, 1394 (1959)
- (108) M.J.S. Dewar y M.L. McKee, *J. Comp. Chem.*, 4, 84 (1983)
- (109) S.T. Rao y M. Sundaralingam, *Acta Cryst.*, 25B, 2509 (1969)

- (110) J.D. Gibbons, *Nonparametric Methods for Quantitative Analysis*, International Series in Decision Processes (1975), pág. 273
- (111) A. Veerloop, W. Hoogenstraaten y J. Tipker, *Drug Design*, 7 , 165 (1976)
- (112) R.S. Pearlman, *Molecular Surface Areas and Volumes and Their Use in Structure/Activity Relationships*, en : *Physical Chemical Properties of Drugs* (S.H. Yalkowsky, A.A. Sinkula y S.C. Valvani, Eds.), Marcel Dekker, New York (1980)
- (113) I. Moriguchi, Y. Kanada y K. Komatsu, *Chem. Pharm. Bull.*, 24 , 1799 (1976)
- (114) I. Moriguchi y Y. Kanada, *Chem. Pharm. Bull.*, 25 , 926 (1977)
- (115) B. Lee y F.M. Richards, *J. Mol. Biol.*, 55 , 379 (1971)
- (116) K. Iwase, K. Komatsu, S. Hirono, S. Nakagawa e I. Moriguchi, *Chem. Pharm. Bull.*, 33 , 2114 (1985)
- (117) A.K. Ghose y G.M. Crippen, *J. Comp. Chem.*, 7 , 565 (1986)
- (118) T. Koopmans, *Physica*, 1 , 104 (1933)

- (119) CRC Handbook of Chemistry and Physics, 58th Edition
1977-1978, CRC Press Inc., pág. D-147
- (120) T. Bultma y G.J. Bijloo, Recalculation of some
STERIMOL parameters, en : Chemical Structure-Biological
Activity Relationships Quantitative Approaches.
(J. Knoll y P. Darvas, Eds.); Third Congress of the
Hungarian Pharmacological Society, Vol. 3 ;
Akadémiai Kiadó, Budapest (1980)