

110
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

EREMOFILANOS: ANALISIS CONFORMACIONAL
Y ESTRUCTURA ELECTRONICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

INGENIERO QUIMICO

P R E S E N T A :

ELVIRA VARGAS OVALLE



MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1991



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.

ÍNDICE

	PÁGINA
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I ANTECEDENTES	
A. Actividad biológica de los eremofilanos	3
B. Farmacología molecular	
1) Introducción	11
2) Metodología	13
C. Potencial de ionización, Calor de formación y Momento dipolar.	
1) Potencial de ionización	16
2) Calor de formación	18
3) Momento dipolar	19
D. Métodos de análisis conformacional	
1) Métodos físicos	20
2) Métodos químicos	21
3) Métodos ab initio	22
4) Mecánica molecular	23
5) Métodos semiempíricos	24
CAPÍTULO II MÉTODO DE CÁLCULO	
A. Teoría de orbitales moleculares	25
B. Métodos semiempíricos	29
C. Método MNDO	32

PÁGINA

CAPÍTULO III RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A. Conformacion	36
B. Densidades electronicas e indices de union	100
C. Parametros fisicoquimicos obtenidos con MNDO	135
D. Orbitales moleculares HOMO y LUMO	136
E. Relacion estructura quimica-actividad biologica	139

CONCLUSIONES	142
---------------------	------------

BIBLIOGRAFÍA	145
---------------------	------------

INTRODUCCIÓN

El análisis teórico conformacional tiene como función principal calcular la energía asociada a una conformación particular de cierta molécula (conformación más estable y de mínima energía) con la finalidad de proporcionar parámetros fisicoquímicos de interés para el químico orgánico. A través de él es posible determinar los centros activos de las moléculas, la estructura exacta y estereoquímica del sistema. Estas características nos permiten encontrar el grado de reactividad de la molécula, la cual depende en gran parte de la conformación estereoquímica y la estructura electrónica del compuesto. El análisis teórico conformacional puede ser de gran ayuda al químico, puesto que informa varios parámetros que predicen las reacciones que pueden ocurrir. Con estos resultados el químico podría proceder a la síntesis de nuevos compuestos en el laboratorio.

Anteriormente, las moléculas poliatómicas constituían grandes dificultades en el desarrollo de los cálculos mecano-cuánticos aproximados. En la actualidad, este impedimento no existe gracias a la creación de computadoras potentes con gran capacidad de memoria y de mayor rapidez. Además, por el desarrollo de programas de cómputo de gran eficiencia para efectuar los cálculos requeridos, este campo de aplicación se ha ampliado enormemente.

Estos estudios son de gran ayuda para entender el mecanismo de acción farmacológica de los compuestos e identificar los rasgos estructurales que influyen directamente en este tipo de investigaciones.

El objetivo de este trabajo es realizar el análisis teórico conformacional y el cálculo de la estructura electrónica de los eremofilanos, serie de compuestos producidos por el hongo patógeno *Drechslera gigantea*, para el cual se emplearon los métodos semiempíricos de orbitales moleculares MNDO y MINDO/3 al igual que el método de

mecánica molecular denominado MMX.87, adecuados para este tipo de análisis.

Con base en los resultados obtenidos, se buscó alguna relación entre la conformación estereoquímica, estructura electrónica y parámetros fisicoquímicos como: el calor de formación, el momento dipolar, el potencial de ionización, la energía total y la afinidad electrónica con la actividad biológica de los compuestos en estudio.

Consideramos que la presente investigación puede representar un avance que dé pie a estudios posteriores.

Gran parte de los eremofilanos tienen alto porcentaje de actividad biológica, principalmente la gigantenoína, están implicados en la fisiología y patología de las plantas. La inducción de islas verdes, la necrogénesis, la rizogénesis en garbanzos, y muchos efectos en cultivos de tejidos son todas áreas prometedoras de investigación en la fisiología patológica, la eficiencia fotosintética, la senescencia, la propagación del crecimiento de las plantas y el desarrollo de herbicidas selectivos.

Cabe señalar que los resultados podrían beneficiar principalmente a las personas dedicadas a la agroquímica, esto involucraría mayor fertilidad de las tierras.

CAPÍTULO I

ANTECEDENTES

A. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS EREMOFILANOS

El hongo patógeno *Drechslera gigantea* causa la enfermedad del ojo embrionario en numerosos tipos de pasto ^{1,2}. Esta enfermedad que se presenta en las hojas, es un problema serio en muchas plantas que se cultivan comunmente, y ocurre también en pastos silvestres (*Digitaria spp.*), y plantas medicinales (*Agropyron repens*). Las lesiones del ojo embrionario aparecen primero como manchas café. Estas manchas se extienden eventualmente y coalescen, aunque a veces están rodeadas por bordes café rojizo o verde oscuro. Los bordes verde oscuro nos recuerdan el efecto de "isla verde" que se presenta comunmente en moho e infecciones de hojas enmohecidas ³. *Drechslera gigantea* produce muchos metabolitos fitoactivos pertenecientes a la familia de los eremofilanos ⁴. Varios de estos compuestos poseen estructuras nuevas que no se han encontrado en otros organismos, aunque los eremofilanos tienen el mismo esqueleto de carbono presentan diferentes grados de oxidación; es por esto que la diversidad estructural de los eremofilanos son adecuados para los estudios de las relaciones estructura-actividad.

Se realizaron investigaciones biológicas en otros eremofilanos, específicamente la fomenona y la toxina-PR ⁵. La Fomenona, un metabolito fitotóxico producido por ciertas especies foma, es producido también por la *Drechslera gigantea*. La toxina PR que tiene el grupo anular de los eremofilanos ⁶, es una micotoxina producida por el *Penicillium roqueforti*, y es muy tóxico para ratas y ratones ⁷. La actividad biológica de la toxina PR se atribuyó a la presencia del grupo

aldehído en el C-13⁸. Capasso y colaboradores⁵ analizaron ambos compuestos, y descubrieron que la función aldehído no explica la toxicidad total de la toxina PR. Los resultados de este análisis fueron los siguientes:

a) Las modificaciones estructurales del anillo de los eremofilanos, que emanan a partir de las reacciones de oxidación o reducción, tienen efectos variables en la toxicidad, mientras en la desepoxidación anula la actividad biológica.

b) El anillo epoxi de los eremofilanos juega un papel importante en la actividad biológica.

Las relaciones estructura-actividad de los eremofilanos producidos por *Drechslera gigantea* se analizaron experimentalmente y se compararon a través de tres bio-ensayos diferentes:

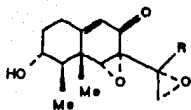
a) El efecto sobre las hojas separadas de once especies de plantas al extender, sobre la parte dañada de la hoja⁹, con una aguja una pequeña gota de la solución que contiene el compuesto.

b) El efecto sobre rizogénesis en garbanzo hipocotilo (*Phaseolus aureus*)

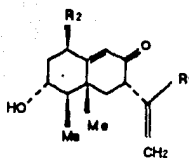
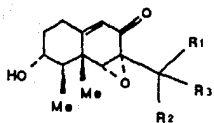
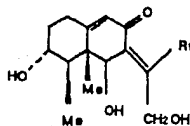
c) La mortalidad en larva de camarón de mar (*Artemia salina*).

Los eremofilanos estudiados se muestran en la Figura 1.

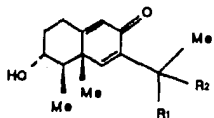
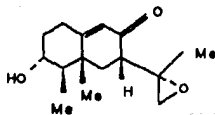
La Gigantenona (1), un eremofilano altamente oxigenado, causa la formación de islas verdes en monocotiledones y necrosis en dicotiledones, excepto en pepino⁴. El compuesto 1 dió típicas islas verdes sobre los cinco monocotiledones analizados (a-e) y en pepino, mientras que en los dicotiledones (f-k) solamente presentaron lesiones necróticas o cloróticas (Tabla 1). Los compuestos 2-4, 7, y 14 todos siguieron el mismo modelo causante de islas verdes sobre monocotiledones y necrosis o clorosis sobre dicotiledones¹⁰. El compuesto 3 no contiene anillos epoxi en su estructura, en tanto que 1 tiene dos anillos epoxi. Ambos 3 y 1 son



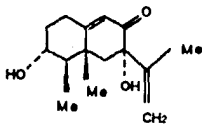
1 R=Me

2 R=CH₂OH3 R₁=Me R₂=H4 R₁=CH₂OH R₂=H5 R₁=CHO R₂=H6 R₁=Me R₂=OH7 R₁=CH₂OH R₂, R₃=CH₂ (Ciclopropano)8 R₁=CHO R₂, R₃=CH₂ (Ciclopropano)9 R₁=Me R₂=CH₂OH R₃=OH

10

11 R₁, R₂=CH₂ (Ciclopropano)12 R₁=CH₂OH R₂=OH

13



14

FIGURA 1. ESTRUCTURA DE LOS EREMOFILANOS

TABLA 1. Efectos de los eremofilanos, usando la técnica de punción-gota¹⁰ sobre la herida de las hojas de algunas especies de monocotiledones (a-e) y dicotiledones (f-k) a 15-20 nmol (las observaciones se realizaron después de 72 hr.).

PLANTAS	3	1	7	2	14	4	6	5	8	11	13	9	10	12
l. <i>Zea mays</i> "W64A"	g ⁺⁺⁺	g ⁺⁺⁺	g ⁺⁺⁺	g ⁺⁺⁺	g ⁺⁺	g ⁺⁺⁺	g ⁺⁺	g ⁺⁺	g ⁺⁺⁺	g ⁺	g ⁺	g ⁺	----	----
h. <i>Avena sativa</i> "Park"	g ⁺⁺⁺	g ⁺⁺⁺	g ⁺⁺	g ⁺⁺	g ⁺	g ⁺	----	g ⁺	g ⁺	----	g ⁺	----	----	----
z. <i>Agropyron repens</i>	g ⁺⁺⁺	g ⁺⁺⁺	g ⁺⁺⁺	g ⁺⁺⁺	g ⁺	----	----	n ⁺	n ⁺	----	----	n ⁺⁺	n ⁺	----
i. <i>Cynodon dactylon</i>	g ⁺⁺⁺	g ⁺⁺	g ⁺	g ⁺⁺	g ⁺	g ⁺	g ⁺	----	g ⁺	g ⁺	g ⁺	g ⁺	g ⁺	g ⁺
t. <i>Sorghum halepense</i>	g ⁺⁺⁺	g ⁺⁺⁺	g ⁺⁺	g ⁺⁺	g ⁺⁺⁺	g ⁺	g ⁺	g ⁺⁺	g ⁺	g ⁺	g ⁺	n ⁺⁺	n ⁺	----
l. <i>Lycopersicon esculentum</i>	n ⁺⁺⁺	n ⁺⁺	n ⁺⁺⁺	n ⁺⁺⁺	n ⁺	n ⁺	----	n ⁺	n ⁺⁺	n ⁺	c ⁺⁺	n ⁺⁺⁺	----	----
l. <i>Euphorbia heterophylla</i>	c ⁺⁺⁺	c ⁺	c ⁺⁺	c ⁺⁺	----	----	----	n ⁺⁺	c ⁺⁺⁺	c ⁺⁺⁺	c ⁺⁺	c ⁺	----	----
l. <i>Cucumis sativa</i>	g ⁺⁺	g ⁺⁺⁺	g ⁺⁺	g ⁺	n ⁺⁺	n ⁺	----	----	n ⁺	----	----	n ⁺	----	----
l. <i>Helianthus annuus</i>	n ⁺⁺	----	g ⁺⁺	n ⁺⁺	----	g ⁺	----	n ⁺	n ⁺	----	----	n ⁺	----	----
j. <i>Glycine max</i> "Hobbit"	n ⁺⁺⁺	c ⁺	n ⁺⁺	n ⁺	n ⁺	n ⁺⁺	----	n ⁺⁺	n ⁺⁺	n ⁺	n ⁺	----	----	n ⁺
l. <i>Phaseolus aureus</i>	n ⁺⁺⁺	n ⁺⁺⁺	n ⁺⁺⁺	n ⁺⁺	n ⁺	n ⁺⁺	----	n ⁺	n ⁺⁺	----	n ⁺	n ⁺	----	----

g- isla verde; n- necrosis; c- clorosis; (---) - no hay respuesta

tamaño de lesión: ⁺⁺⁺, > 15 mm²; ⁺⁺, 5-15 mm²; ⁺, < 5 mm²;

⁺⁺⁺, > 10 mm día; ⁺⁺, 5-10 mm día; ⁺, < 5 mm día

muy activos, pero **13**, que tiene epoxidación intermedia, muestra gran disminución en la actividad tanto en monocotiledones como en dicotiledones. Los compuestos **14** y **4**, los cuales son versiones hidroxiladas de **3**, fueron menos activos y afectaron menos a las especies de plantas que el compuesto **3**. La adición de un grupo aldehído al C-13 de **3** y **7** lleva a la formación de los compuestos **5** y **8**, respectivamente. Esta oxidación condujo a que estos compuestos tuvieran menor actividad biológica comparados con los compuestos de origen (**3** y **7**). Los eremofilanos altamente oxidados **9**, **10** y **12** exhibieron la formación de pequeña isla verde, actividad que provoca necrosis o no reaccionaron sobre la mayoría de las plantas analizadas. Además, **10** y **12** mostraron un poco de selectividad, puesto que afectaron solamente algunas especies de las plantas examinadas.

En el análisis de raíces, **1-4**, **6** y **10** todos estimularon significativamente la rizogénesis en garbanzo hipocotilo en comparación con el agua (usada como referencia) ver Tabla 2. Observamos una diferencia pequeña en el nivel de 0.01 basado en los medios de comparación de Newman Kuels. La comparación de la dosis letal, una prueba menos convincente de diferencias significativas, agrupó los compuestos en varias clases diferentes (Tabla 2). La manera en que se agruparon indica que el orden de actividad biológica puede asociarse con el grado de oxidación del anillo. En este caso, hay dos excepciones, los compuestos **10** y **13**. El compuesto **10** está muy oxigenado por tener tres grupos hidroxilo, fue muy efectivo en la estimulación de rizogénesis. El compuesto **13** tiene un estado de oxidación más bajo que **1** o **3**, los cuales fueron muy activos, pero éste tiene poca actividad estimuladora de raíces.

En el análisis del camarón de mar, los eremofilanos más tóxicos fueron **1-3**, **7** y **9** (Tabla 3). Otra vez, con ciertas excepciones, vemos que los niveles de oxidación más altos resultan en moléculas menos

TABLA 2. Estimulación de rizogénesis en garbanzo hipocotilo.

TRATAMIENTO	NUMERO DE RAICES	N-K	LSD
Control	11±3	A	A
11,12-Epohipetasol (13)	13±3	AB	AB
13-Aldofomenona (8)	13±1	AB	ABC
Fomenona (7)	15±1	AB	ABCD
7-Hidrohipetasol (14)	15±2	AB	ABCD
11,12-Dihidro-6-deshidrohipetasol (12)	15±1	AB	BCDE
11-Hidroifomenona (9)	15±1	AB	BCDE
13-Aldohipetasol (5)	15±1	AB	BCDE
6-Deshidrohipetasol (11)	16±3	AB	BCDE
13-Hidrohipetasol (4)	17±2	B	CDE
Gigantenona (1)	18±2	B	DE
Petasol (3)	18±2	B	DE
6,12,13-Trihidroxi-isopetasol (10)	18±1	B	DE
1-Hidrohipetasol (6)	19±2	B	DE
Faseolinona (2)	19±3	B	E
Acido indol-butírico	28±5	C	F

Los eremofilanos se ensayaron usando solución 10^{-5} M. Cada tratamiento se repitió cuatro veces y se informa el promedio del número de raíces por hipocotilo¹⁰. Los valores con los signos \pm representan desviación estándar. Los valores seguidos por la misma letra no son significativamente diferentes.

TABLA 3. Análisis del camarón de mar¹⁰.

TRATAMIENTO	% MORTALIDAD
Gigantenona (1)	56±15
Faseolinona (2)	86±19
Petasol (3)	70±5
13-Aldopetasol (5)	68±6
Fomenona (7)	73±4
13-Aldofomenona (8)	0
7-Hidroipetasol (14)	52±22
13-Hidroipetasol (4)	38±5
1-Hidroipetasol (6)	39±3
11,12-Epoxipetasol (13)	0
6-Deshidropetasol (11)	61±3
11-Hidroxifomenona (9)	35±21
6,12,13-Trihidroxi-isopetasol (10)	0
11,12-Dihidro-6-deshidropetasol (12)	0
Control	0

tóxicas (de menor actividad biológica). La observación más sorprendente fue la diferencia entre el compuesto 7 y el derivado de aldehído 8 , fue la conversión del hidroxilo del C-13 a un aldehído anula completamente la toxicidad

Moulé y colaboradores⁸ informaron que algunas propiedades biológicas de la toxina PR son dependientes de la presencia de la función aldehído en el C-13. Sin embargo, en este estudio los resultados del análisis de camarón de mar indicaron que la función aldehído no es necesaria y aun así puede anular la actividad. Cappasso ⁵ evidenció que el grupo aldehído de C-13 no es necesario y esto apoya los hallazgos realizados. Además, informaron que la función epoxi fue crítica para la actividad biológica. No obstante sus evidencias se basaron en dos modificaciones de fomenona en diferentes sitios del sistema anular. En uno se eliminó el epóxido, en el segundo se adicionó un metoxi en el C-9. Esto hace difícil asignar la pérdida de actividad a la desepoxidación o a la adición del metoxi. Los datos publicados sobre las actividades biológicas de los eremofilanos demuestra que la epoxidación no se requiere. El compuesto 3 fue muy activo en todos los análisis mientras que 13 , el cual es un análogo epoxidado de 3 , fue mucho menos activo en los mismos ensayos.

Los eremofilanos 1-3 y 7 exhibieron actividades biológicas más consistentemente altas en los tres ensayos. No hay un grupo funcional al cual atribuir la eficacia . Al analizar los resultados , se observa que el grado de oxidación de los eremofilanos es un factor importante en la actividad biológica. Aunque no se hace evidente una clara tendencia .

B. FARMACOLOGÍA MOLECULAR

1) Introducción

De manera general, se admite que las estructuras tridimensional y electrónica de compuestos biológicamente activos son de gran importancia para comprender cómo y por qué las moléculas producen eventualmente una respuesta biológica.

Asimismo una suposición fundamental consiste en considerar que las interacciones fármaco-receptor siguen los mismos principios o al menos muy similares a las reacciones orgánicas clásicas. Sin embargo, debido al tamaño y a la complejidad de los reactivos biológicos, las interacciones fármaco-receptor involucra muchos aspectos desconocidos.

A pesar de que los receptores han permanecido sin caracterizar durante muchos años, el concepto de receptor ha resultado fructífero y de gran valor al discutir los posibles modos de acción de fármacos (el término receptor se usa para describir una macromolécula con la que interactúa un fármaco para producir su efecto biológico característico⁽¹⁾)

El simple hecho de que los enantiomorfos de una molécula de fármaco presentan con frecuencia diferente grado de actividad biológica, es una razón fuerte para suponer que los receptores interactúan con su complemento estructural.

Debido a que los receptores son estructuras macromoleculares que a menudo se encuentran unidos a membranas biológicas, pierden su funcionalidad al aislarlos, por lo que difícilmente pueden someterse 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 estereoisomería y estructura electrónica, flexibilidad y mayor o menor exposición de sus grupos, es decir las moléculas de los fármacos que interactúan específicamente con ellos.

El análisis conformacional involucra la determinación de las características tridimensionales de una molécula, en cualesquiera de los tres estados de agregación de la materia.

Recientemente, muchos trabajos de investigación se han orientado a determinar la conformación de moléculas con actividad biológica. Esto es de gran importancia debido a que la conformación tiene una influencia importante 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 receptor ¹².

Son dos razones por la que estudiamos la conformación de la molécula de un fármaco. Primero, sabiendo más acerca de la anatomía tridimensional de los fármacos, estamos en mejor posición para caracterizar a los farmacóforos (estos se definen como los átomos o grupos de átomos con una orientación dada para que se dé la acción mutua imprescindible para el reconocimiento 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 de las características estructurales de todo tipo de fármaco». Puede acentuarse así la acción fisiológica y/o terapéutica que se requiere.

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 mecano-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 unidad cristalográfica. A partir de esta información se puede 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 a partir de las coordenadas de sus átomos que facilitan la apreciación de sus rasgos conformacionales. No obstante, se debe hacer hincapié en que este método proporciona únicamente una imagen estadística promedio o promedio estadístico 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 es activa e 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. 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 realizar su síntesis. Esto es exactamente lo que se puede hacer cuando disponemos de computadoras poderosas y esquemas computacionales apropiados. En la actualidad, las dos aproximaciones teóricas más usadas en el estudio de aspectos tridimensionales de fármacos son la mecánica molecular y la mecánica cuántica o la conjunción de ambos. 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 enlaces elásticos, los 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 (esto implica un tiempo de cómputo mayor) a partir de las funciones de onda.

El 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.

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

Por lo tanto, 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 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.

C. POTENCIAL DE IONIZACIÓN, CALOR DE FORMACIÓN Y MOMENTO DIPOLAR

El método MNDO nos proporciona, además de la conformación de mínima energía, otros parámetros fisicoquímicos como el momento dipolar, potencial de ionización y calor de formación.

Estas propiedades pueden relacionarse con su reactividad, estabilidad o actividad biológica. Por esta razón, a continuación discutiremos brevemente estas propiedades.

1) Potencial de ionización

Desde hace varios años se ha tratado de relacionar la teoría con el experimento a través de ciertas propiedades moleculares, por ejemplo el potencial de ionización (PI), el cual se define como la energía necesaria para eliminar un electrón de una molécula en fase gaseosa diluida.



El primer potencial de ionización se refiere al electrón menos unido a la molécula. Desde un punto de vista teórico, los potenciales de ionización son importantes debido a que su valor corresponde de manera aproximada, a la energía del orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO) del sistema y por consiguiente, su determinación ha sido útil para evaluar teorías de orbitales moleculares. En reciprocidad, estas teorías son frecuentemente útiles para entender los efectos de la estructura sobre el PI. A partir del valor de P.I. obtenemos indicios importantes acerca del estado electrónico de una molécula.

T.C. Koopmans¹³ probó que la energía necesaria para sustraer un electrón de un orbital en un átomo o molécula con capa cerrada, tiene un

valor aproximado al negativo de la energía de Hartree Fock, ϵ_i , del orbital. Ya que esta cantidad es, en general negativa, el PI (comunemente llamado PI vertical) es un número positivo que se aproxima al PI observado. Por lo tanto, la energía de ionización molecular o PI, puede estimarse tomando $-\epsilon_i$ del HOMO. El teorema de Koopmans da generalmente buenos resultados para la energía de orbitales, aunque no siempre proporciona buenos valores para los PI.

Al aplicar este teorema, suponemos que los orbitales del ión son idénticos a los del sistema de capa cerrada, esto es una burda aproximación; no obstante, el teorema de Koopmans se cumple en muchos casos con sorprendente precisión. Ahora bien, aunque no se entiende completamente la razón de esto, se afirma que el cambio de energía producido por la distorsión de los orbitales del ión, es compensado, por el cambio de energía de correlación. Así, aunque es erróneo suponer el comportamiento de orbital constante en los estados basal y ionizado, tal suposición funciona bien.

Por otro lado, cuando comparamos los PI calculados para algunos compuestos con los valores experimentales aparecen ciertas diferencias. Esto se debe a que los PI de algunos compuestos se miden mediante dos técnicas básicas diferentes. Una de ellas, llamada "espectroscopia electrónica", la luz monocromática incide sobre la muestra gaseosa del compuesto, si los fotones son de suficiente energía, uno o más electrones son expulsados de las moléculas. Ya que la energía cinética del electrón eliminado es igual a la energía del fotón incidente ($h\nu$) menos la energía necesaria para arrancar al electrón de la molécula, es posible medir el PI. Los valores que se obtienen con esta técnica, corresponden a una ionización "adiabática", es decir a un proceso en el cual el ión se produce con mayor estabilidad.

La segunda técnica, involucrada es el bombardeo del compuesto en cuestión, con electrones de diferente energía. Se considera como una medida del PI a la energía mínima requerida para ionizar. Los valores

obtenidos por esta técnica son mayores que los encontrados por espectroscopía. Creemos que este hecho se debe a una diferencia en la escala de tiempo para producir ionización¹⁴. En la técnica de impacto electrónico este tiempo es extremadamente corto, puesto que si la ionización ocurre durante este período, el ión permanece con la misma configuración geométrica que la molécula original y por consiguiente, no se produce en su estado de menor energía. A este tipo de ionización se le llama "vertical", y su diferencia con la ionización "adiabática" puede considerarse como una medida de la ganancia en energía del ión debida a la reorganización nuclear y electrónica en la molécula.

Quando deseamos encontrar teóricamente el valor del PI adiabático, se calcula la energía del ión por un procedimiento en el cual las longitudes de enlace se calculan en cada etapa de un ciclo iterativo y asimismo se modifican las integrales de dos centros. En cambio, cuando se trata del PI vertical, hacemos el cálculo con una geometría fija, idéntica a la de la molécula en su estado neutro. Esto último se realizó en este trabajo, ya que todos los PI calculados corresponden a valores "verticales".

2) Calor de formación

Otra propiedad molecular de importancia, es el calor de formación estándar, definido como el cambio de entalpía para la reacción en la que un mol de un compuesto determinado se produce a partir de sus elementos en sus formas más estables.

Los calores de formación estándar, ΔH_f , se obtienen en algunos casos de manera directa por medición en un calorímetro, pero por lo general, se determina indirectamente usando calores de combustión junto con la ley de Lavoisier-Laplace y la de Hess.

Los compuestos para los cuales ΔH_f es negativo son, por lo general, más estables con respecto a sus elementos, porque se libera energía en su

formación. Por otra parte, un valor positivo de ΔH_f indica que el compuesto puede formarse a partir de sus elementos solo cuando se proporciona energía al sistema reaccionante; estos compuestos son menos estables que los elementos puros.

3) Momento dipolar

La distribución de carga eléctrica en una molécula se encuentra estrechamente relacionada con un gran número de propiedades o fenómenos observables, tal como el momento dipolar eléctrico μ .

En general, las medidas de momento dipolar no se usan para obtener longitudes de enlace, ni para conocer con exactitud la separación de cargas. Sin embargo, el conocimiento de los momentos dipolares de un compuesto resulta muy útil para determinar la conformación molecular e informa acerca de la posición atómica relativa en el espacio, de una especie; es decir, de su simetría.

D. MÉTODOS DE ANÁLISIS CONFORMACIONAL

De manera general, los métodos usados en análisis conformacional pueden dividirse en dos grandes grupos: Métodos Físicos y Métodos Químicos. Hasta mediados de siglo, la principal forma de determinar la configuración y conformación de una molécula estaba basada en métodos químicos. Actualmente, muchos de estos han sido reemplazados y/o reforzados por métodos físicos. Otro cambio notable ha sido el uso de métodos teóricos en la determinación de estructuras moleculares.

1) Métodos físicos

Entre los métodos físicos se encuentran los diferentes tipos de espectroscopía, técnicas de difracción, etc. Estos son ampliamente usados para determinar, por un lado, la forma geométrica o simetría de un conformero dado y, por el otro, para dar las cantidades relativas de conformeros en el equilibrio, así como sus diferencias de energía. Dentro de este grupo se encuentran también los cálculos termodinámicos con algunos rasgos teóricos.

Clasificación de los métodos físicos

I. Métodos de difracción

- a) Difracción de rayos-X
- b) Difracción electrónica

II. Métodos espectroscópicos

- a) Espectroscopía de microondas
- b) Espectroscopía de infrarrojo
- c) Espectroscopía Raman
- d) Espectroscopía de ultravioleta

- e) Resonancia magnética nuclear
- f) Resonancia spin-electrónica
- g) Resonancia nuclear de cuadrupolo

III. Otros métodos físicos

- a) Dicroísmo circular y dispersión óptica rotatoria
- b) Efecto Kerr
- c) Medidas acústicas
- d) Método de momento dipolar

IV. Métodos fisicoquímicos

- a) Reducción polarográfica
- b) Constantes de ionización

2) Métodos químicos

Por su parte, los métodos químicos se encargan de estudiar aquellas reacciones que permiten un análisis de las características en el espacio de la estructura molecular. Sin embargo, debido a que este tipo de métodos no son del todo certeros, estos deben complementarse con métodos físicos. Podemos mencionar el análisis conformacional cinético, el cual emplea rapidez de reacción para determinar la conformación.

Clasificación de métodos químicos

- I. Medidas calorimétricas
- II. Termodinámica del equilibrio
- III. Método cinético

3) Métodos ab initio

Los métodos ab initio son aquellos cálculos mecano-cuánticos moleculares que emplean el operador Hamiltoniano completo y tratan de encontrar una solución sin emplear parámetros empíricos. Cuando se realiza un cálculo ab initio, el punto de partida es una geometría molecular dada, que define la naturaleza y coordenadas de cada átomo; dependiendo de qué átomos están en la molécula. Se elige una serie de orbitales atómicos base, para cuya representación matemática aproximada se utilizan funciones de Slater o Gaussianas. Con éstos se construyen orbitales moleculares y el producto de ellos ψ , incluyendo el espín, se hace antisimétrico de acuerdo con el principio de Pauli¹⁵. El programa calcula todas las integrales involucradas en la solución de la ecuación secular, construye y diagonaliza el determinante produciendo una serie de energías de orbitales y coeficientes ya mejorados; este procedimiento 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 de las desventajas de este tipo de métodos es el tiempo de cálculo que se lleva; además no siempre tiene buen éxito al tratar de reproducir observaciones experimentales; esto es debido a algunas consideraciones dentro de su modelo como es que un electrón interactúa con el campo promedio de los electrones restantes, en vez de tratar a cada electrón de una forma independiente. Otro problema de este modelo es que está basado en la ecuación de Schrodinger que no considera el efecto relativista. Se recomienda utilizar este tipo de cálculos en moléculas pequeñas.

4) Mecánica molecular

El método de mecánica molecular, también conocido como método de campo de fuerza (force field) o de Westheimer, se diferencia de los métodos mecano-cuánticos, en que éste considera la otra parte de la aproximación de Born-Openheimer; es decir se estudia de manera directa el movimiento de los núcleos y de manera indirecta los efectos del sistema electrónico; este método se conoce como aproximación clásica para tener la forma de las ecuaciones clásicas del movimiento. El problema es determinar qué ecuaciones son necesarias y encontrar el valor de las constantes involucradas en dicha ecuación.

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

Una de las desventajas de este método es que se fundamenta en una gran cantidad de datos experimentales que deberán obtenerse antes de comenzar el cálculo.

La característica principal de este método es su rapidez, comparada con la del método ab initio y semiempíricos, por lo que el tiempo de cómputo es menor. Se estima que un cálculo de mecánica molecular es 10^3 veces más rápido que un ab initio para moléculas pequeñas¹⁶. No obstante, este factor aumenta considerablemente conforme el sistema molecular crece. Por ello, si se trata de moléculas grandes y se dispone de los parámetros necesarios, se recomienda aplicar los métodos de mecánica molecular.

5) Métodos semiempíricos

Para reducir el tiempo de cómputo y ampliar el ámbito de aplicación; algunos de los elementos de la matriz son considerados como parámetros obtenidos a partir de datos experimentales disponibles; otros elementos de matriz se consideran pequeños y son despreciados. Los métodos que utilizan este procedimiento se denominan semiempíricos. Parten de la ecuación secular pero hacen tal variedad de aproximaciones que el tiempo de cálculo se ve reducido. Se utiliza este tipo de método en sistemas moleculares grandes que no pueden ser manejados por los programas ab-initio.

Estos métodos se dividen en dos grupos: a) Métodos de interpenetración máxima y b) Métodos que desprecian la interpenetración (NDO) o Métodos con diferencial de interpenetración cero (ZDO). Entre los métodos NDO más populares están aquellos conocidos como CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap), INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap), MINDO (Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap), MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap).

CAPÍTULO II

MÉTODO DE CÁLCULO

A. TEORIA DE ORBITALES MOLECULARES

El objetivo de la mayoría de los cálculos mecánico-cuánticos moleculares es predecir una función de onda molecular, Ψ .

Para construir Ψ , utilizando la aproximación orbital, necesitamos conocer todos los orbitales moleculares, Ψ_p , que constituyen la función de onda molecular. La mayoría de los métodos utilizados para cálculos moleculares, desarrollan los orbitales moleculares desconocidos como una combinación lineal de orbitales atómicos^{17,18}, a esta aproximación se le conoce como CLOA (Combinación Lineal de Orbitales Atómicos). Entonces, el orbital molecular Ψ_p quedaría:

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

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

$$N_p = \sum_k C_k^p \sum_l C_l^p S_{kl}$$

donde S_{kl} es la interpenetración de los orbitales atómicos k y l .

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

$$F\psi = E\psi \quad (2)$$

Haciendo uso de la ecuación (2) del desarrollo, Roothaan¹⁹ dedujo las ecuaciones que llevan su nombre y que pueden escribirse como:

$$\sum_l F_{kl} C_l^i = E^i \sum_l S_{kl} C_l^i \quad i = 1, 2, 3, \dots, n$$

E^i es la energía de cada orbital molecular, $S_{kl} = (\phi_k / \phi_l)$ y C_l^i son los coeficientes del desarrollo matemático.

Los términos F_{kl} son llamados elementos de la matriz de Fock y tiene la forma de la expresión

$$F_{kl} = H_{kl} + \sum_m \sum_n P_{mn} \left[\langle kl/mn \rangle - \frac{1}{2} \langle kn/lm \rangle \right]$$

en donde H_{kl} son los elementos de matriz del operador Hamiltoniano monoeléctrico

$$H_{kl} = \int \phi_k^*(i) H_n \phi_l(i) d\tau_i$$

que representan la energía cinética y de atracción nuclear de un electrón que se encuentra en la región de interpenetración k-l; 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 :

$$P_{kl} = 2 \sum_p C_k^p C_l^p$$

(kl/mn) es la integral de repulsión Coulómbica entre dos electrones que se encuentran en las regiones de interpenetración $k-l$ y $m-n$, respectivamente; mientras que (kn/lm) es la integral de intercambio.

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

$$E = \sum_k \sum_l \frac{Z_k Z_l}{R_{kl}} + \sum_k \sum_l P_{kl} \left[H_{kl} - \frac{1}{2} \sum_m \sum_n P_{mn} \left(\frac{kl/mn}{2} - \frac{1}{2} (kn/lm) \right) \right]$$

Pueden calcularse los términos de repulsión nuclear, así como los términos monoeléctricos, H_{kl} , y bioeléctricos, $\langle l \rangle$ (métodos *ab initio*) o utilizar los términos aproximados (métodos semiempíricos).

Al minimizar la energía total con respecto a cada uno de los parámetros de variación C_k^p , haciendo $\frac{dE}{dC_k^p} = 0$ para cada índice k y p se obtiene una serie de ecuaciones lineales homogéneas para cada índice k

$$\frac{dE}{dC_k^p} = \sum_l C_l^p (F_{kl} - E S_{kl}) = 0 \quad (3)$$

en donde E_p son las energías orbitales definidas por la expresión:

$$E_p = \sum_k \sum_l \frac{C_k^p C_l^p}{N_p} F_{kl}$$

La ecuación (3) tendrá una solución no trivial únicamente si se cumple la siguiente condición:

$$|F_M - E S_M| = 0$$

A la ecuación anterior se le conoce como determinante secular y es la base de todos los métodos de orbitales moleculares. Su solución nos permite conocer la energía E de cada orbital molecular y al sustituir estas energías en la serie de ecuaciones lineales, se obtienen los coeficientes C_k y los términos de distribución electrónica P_M .

Para resolver el determinante secular se requiere la evaluación de los elementos de la matriz de Fock, F_M , que a su vez están en función de coeficientes desconocidos C_a y C_b , a través de P_{ab} . Una forma de evitar esta dificultad es utilizar 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 de los 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 serie de valores P_{ab} . Con esto se calculan los elementos de la matriz de Fock y se resuelve el determinante secular. La solución de valores de E 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 serie de valores P_{ab} . El procedimiento se repite hasta que los P_{ab} resultantes de un ciclo, sean iguales, dentro de los límites prescritos, a los usados en el ciclo anterior o, en otras palabras, hasta que se alcance la "autoconsistencia".

B. MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS

MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap) pertenece a una serie de métodos de orbitales moleculares desarrollados por M. J. S. Dewar y colaboradores²⁰, cuyo objetivo es producir un método de cálculo capaz de proporcionar resultados precisos de interés para el químico orgánico a un costo computacional razonable. Debido a que en general los requisitos de precisión química y economía computacional no son compatibles, se tuvo que establecer un equilibrio entre economía y precisión.

Los primeros métodos semiempíricos de orbitales moleculares, denominados CNDO, INDO y NDDO, fueron desarrollados por J. A. Pople y colaboradores²¹. El objetivo de estos métodos no es reproducir resultados experimentales, sino tratar de imitar, los resultados obtenidos con los métodos a primeros principios.

Klopman²² y Pople^{23,24} modificaron en 1965 el tratamiento mecano-cuántico de los electrones π ^{25,26}, incluyendo en los cálculos todos los electrones de valencia, suponiendo que estos se mueven en una capa fija compuesta del núcleo y de los electrones internos. Dichos electrones se describen usando un conjunto mínimo de bases y se desprecian las integrales de repulsión electrónica porque involucran a las diferenciales de interpenetración. Se calculan las integrales restantes en función de parámetros empíricos conocidos.

Pople consideró tres aproximaciones de este tipo:

- a) NDDO^{24,27}, en esta sólo se desprecia la diferencial de interpenetración diatómica.
- b) CNDO^{24,27}, aquí se desprecian todas las diferenciales de interpenetración.

c) INDO^{23,28}, la cual difiere de la CNDO sólo por la inclusión de las integrales monocéntricas de intercambio.

Dewar^{29,30,31} modificó el formalismo matemático del método INDO y de esa forma desarrolló el método denominado MINDO (Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap). La filosofía de este método es totalmente diferente a la de Pople, quien calculó los parámetros de sus métodos semiempíricos (NDDO, CNDO e INDO) con el fin de reproducir los resultados obtenidos por los métodos a primeros principios. Así, el objetivo específico de esta nueva forma de deducir los parámetros, fue diseñar un método que reprodujese en forma precisa varios resultados experimentales.

Se han desarrollado tres formas sucesivas de determinar los parámetros de esta manera, cada una superior a la anterior. En la primera versión, MINDO/1²⁹, no fue posible reproducir simultáneamente los calores de atomización y geometrías moleculares. En la segunda versión, MINDO/2, se lograron reproducir mejor los resultados experimentales, aunque todavía estaban presentes algunas diferencias. Finalmente, otras redefiniciones de los parámetros condujo a la versión final del método llamado MINDO/3³¹. Con las diferentes versiones del método MINDO pueden hacerse buenas estimaciones de los calores de atomización, geometrías moleculares, momentos dipolares, potenciales de ionización y constantes de fuerza.

Dewar y Thiel introdujeron en 1977 el método MNDO²⁰. La motivación para desarrollar este método surgió cuando estos investigadores advirtieron que los métodos, como 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 efectuadas 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 de atracción core-electrón bicéntricas. El esquema NDDO proporciona una mejor aproximación a la matriz de Fock total ya que contiene todos los términos bicéntricos que involucran a la diferencial de interpenetración monoatómica.

Desde el punto de vista físico, en la aproximación INDO solamente se considera el monopolo de una distribución de carga mientras que en la aproximación NDDO el tratamiento de los términos bicéntricos, 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 β_{pq} , mientras que en NDDO se incluye también en las repulsiones electrónicas bicéntricas y las atracciones core-electrón.

Por las razones expuestas anteriormente, se espera que un método basado en el esquema NDDO será superior a uno basado en el esquema INDO, siempre y cuando los efectos direccionales sean importantes en una molécula.

C. METODO MNDO

Para disminuir el costo de los cálculos, es necesario modificar el tratamiento de Roothan-Hall. Dewar y Thiel, crean modificaciones basándose en las aproximaciones realizadas por Pople, sobre todo para el método INDO²³, donde se reduce el número de integrales de repulsión electrónica usando la aproximación del core, lo cual implica una reducción en las series de funciones base, correspondientes a los orbitales atómicos del core de valencia, y el desprecio de todas las integrales que involucran interpenetración diferencial, excepto, las integrales monoeléctricas del core de resonancia (P_{AA}) y las integrales monocéntricas de intercambio $\langle \mu\nu/\mu\nu \rangle$.

La aproximación del core es ciertamente razonable, y se puede justificar al igual que el desprecio de las integrales de repulsión electrónica que involucran traslape diferencial diatómico³².

Las consideraciones anteriores son las que hizo Pople en la aproximación NDDO^{23,27}. Por otra parte, el desprecio de las integrales de repulsión monoeléctricas efectuadas en INDO, no son justificables³², en consecuencia, Dewar y colaboradores consideran que NDDO debe ser la base lógica de un tratamiento semiempírico.

Una de las aproximaciones utilizadas en CNDO^{21,24,33} e INDO^{21,23}, es que las integrales de repulsión $\langle \mu\mu/\nu\nu \rangle$ entre un orbital μ del átomo y otro orbital atómico ν del átomo B se consideran iguales (-YA). Esta simplificación es esencial, si los resultados de los cálculos deben ser invariantes con la rotación de los ejes cartesianos^{21,27}. En el método NDDO, no se supone que las integrales sean iguales. Además NDDO, no considera un número adicional de integrales bicéntricas, las cuales involucran un traslape diferencial monocéntrico, y que por lo tanto, son despreciadas en CNDO e INDO. En consecuencia, el problema de la

parametrización de NDDO es mayor que para CNDO, ya que deben valorarse 22 integrales bicéntricas distintas.

Dewar y Thiel desarrollaron un procedimiento para estimar las integrales de repulsión de NDDO y utilizaron éstas, para una completa reparametrización de NDDO para H, C, N y O. Este nuevo tratamiento es llamado MNDO.

La aproximación del core consiste en considerar que los electrones del core de valencia se mueven en el campo de un core fijo, el cual está compuesto del núcleo y los electrones del core interno.

Los orbitales moleculares del core de valencia (ψ_i) se representan mediante combinaciones lineales de un conjunto mínimo de funciones base (ϕ_s):

$$\psi_i = \sum_s C_{si} \phi_s \quad (4)$$

Los coeficientes C_{si} se encuentran a partir de las ecuaciones de Roothaan¹⁹-Hall³⁴; las cuales, dentro de la aproximación NDDO, adquieren la forma:

$$\sum_s (F_{sv} - E_i \delta_{sv}) C_{si} = 0$$

en la que E_i es el valor de la energía del orbital molecular, ψ_i y δ_{sv} es la delta de Kronecker. Los elementos de la matriz de Fock (F_{sv}) son la suma de una parte monoeléctronica (H_{sv}) y una bioeléctronica (G_{sv}).

La energía electrónica es:

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

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^*B). Los índices A o B se usarán para asignar un símbolo particular al átomo A o B, respectivamente.

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

$$F_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} + \sum_B V_{\mu\mu,B} + \sum_V P_{\nu\nu} \left[\langle \mu\mu|\nu\nu \rangle - \frac{1}{2} \langle \mu\nu|\mu\nu \rangle \right] + \sum_B \sum_{\lambda,\sigma} P_{\lambda,\sigma} \langle \mu\mu|\lambda\sigma \rangle$$

$$F_{\mu\nu} = \sum_B V_{\mu\nu,B} + \frac{1}{2} P_{\mu\nu} + [3 \langle \mu\nu|\mu\nu \rangle - \langle \mu\mu|\nu\nu \rangle] + \sum_B \sum_{\lambda,\sigma} P_{\lambda,\sigma} \langle \mu\nu|\lambda\sigma \rangle$$

$$F_{\mu\lambda} = \beta_{\mu\lambda} - \frac{1}{2} \sum_V \sum_{\sigma} P_{\nu\sigma} \langle \mu\nu|\lambda\sigma \rangle$$

En la matriz de Fock aparecen los siguientes términos:

- Energías monoeléctricas monocéntricas, $U_{\mu\mu}$, las cuales representan la suma de la energía cinética de un electrón en el orbital atómico ϕ_μ del átomo A y su energía potencial debida a la atracción por el core del átomo A.
- Integrales de repulsión bioeléctricas monocéntricas; por ejemplo, integrales de Coulomb $\langle \mu\mu|\nu\nu \rangle = J_{\mu\nu}$ e integrales de intercambio $\langle \mu\nu|\mu\nu \rangle = h_{\mu\nu}$.
- Integrales de resonancia monoeléctricas bicéntricas $\beta_{\mu\lambda}$.

d) Atracciones monoeléctricas bicéntricas, $V_{\mu\nu,AB}$ entre un electrón en la distribución ψ_μ , ψ_ν del átomo A y el core del átomo B.

e) Integrales de repulsión bioeléctricas bicéntricas $\langle \mu\nu/\lambda\sigma \rangle$.

La energía total de la molécula, E_{tot} , es la suma de la energía electrónica, E_{el} , y las repulsiones, E_{AB} , entre los cores de los átomos A y B.

$$E_{tot} = E_{el} + \sum_A \sum_B E_{AB}$$

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

$$\Delta H_f = E_{tot} - \sum_A E_{el}^A + \sum_A \Delta H_f^A$$

En el método MNDO, los diversos términos de la matriz de fock y las repulsiones E_{AB} , no se evalúan analíticamente. Éstos 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.

CAPÍTULO III

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este trabajo se realizó el análisis conformacional y el cálculo de la estructura electrónica de los derivados de la gigantenona y el petasol sustituidos en los carbonos C-13 y C-11 respectivamente, utilizando el método cuántico semiempírico MNDO ²⁰.

Los compuestos estudiados se muestran en la Figura 2.

A. CONFORMACIÓN

Las conformaciones de mínima energía de los compuestos estudiados, se obtuvieron con el programa de Mecánica molecular MMX.87.

Las geometrías obtenidas con Mecánica molecular de la gigantenona (1) y el petasol (3) fueron alimentadas al programa MNDO para efectuar un proceso exhaustivo de optimización de estos compuestos.

La estructura que se obtuvo para la Gigantenona se muestra en la Figura 3 y los parámetros obtenidos, distancias de enlace, ángulos de valencia y ángulos diedros, en las tablas 4, 5 y 6 respectivamente. La tabla 7 muestra las coordenadas cartesianas de los átomos de este compuesto optimizado.

La estructura obtenida para el Petasol se muestra en la figura 4 y los parámetros geométricos, distancias de enlace, ángulos de valencia y

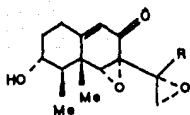
ángulos diedros, en las tablas 8, 9 y 10 respectivamente. La tabla 11 muestra las coordenadas cartesianas del Petasol optimizado.

Con las dos estructuras optimizadas a través del cálculo MNDO se generaron:

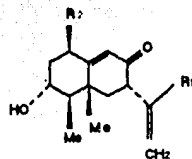
De la gigantenona (1) se derivaron los compuestos (1), (7), (8), (9), (10), (11), (12) y (13), por lo tanto, partimos de la estructura optimizada de (1) y sustituimos ó agregamos átomos, según la fórmula de cada derivado. Con estas estructuras, se realizaron los cálculos de MNDO, obteniendo la conformación de mínima energía para cada compuesto.

Del petasol (3) se derivaron los demás eremofilanos (4), (5) (6) y (14), por lo cual, para crear las estructuras de estos derivados, nos basamos en la estructura optimizada de (3), y aplicamos la misma metodología que en los derivados de la gigantenona. De esta forma se agilizaron los cálculos y se disminuyó apreciablemente el tiempo de cómputo, ya que se optimizaron solamente los átomos del sustituyente y los del sistema del anillo de eremofilano que eran afectados por el sustituyente.

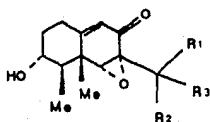
Las estructuras obtenidas se muestran a continuación y se muestra también las coordenadas de cada compuesto. Las coordenadas obtenidas con MNDO se usaron para dibujar cada uno de los compuestos con el programa CHEMDRAW 2.0.1.



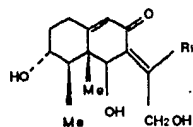
- 1 R=Me
2 R=CH₂OH



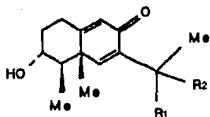
- 3 R₁=Me R₂=H
4 R₁=CH₂OH R₂=H
5 R₁=CHO R₂=H
6 R₁=Me R₂=OH



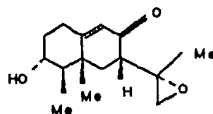
- 7 R₁=CH₂OH R₂, R₃=CH₂ (Ciclopropano)
8 R₁=CHO R₂, R₃=CH₂ (Ciclopropano)
9 R₁=Me R₂=CH₂OH R₃=OH



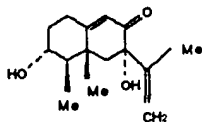
10



- 11 R₁, R₂=CH₂ (Ciclopropano)
12 R₁=CH₂OH R₂=OH



13



14

FIGURA 2. ESTRUCTURA DE LOS EREMOFILANOS

TABLA 4. Distancias de enlace obtenidas para la GIGANTENONA después de la optimización con MNDO

ATOMOS	DISTANCIA ENLACE	ATOMOS	DISTANCIA ENLACE
C1-C2	1.531	H21-C2	1.116
C2-C3	1.557	H22-C2	1.116
C3-C4	1.586	H23-C3	1.119
C3-O5	1.401	H24-C4	1.118
C4-C6	1.585	H25-C11	1.116
C4-C7	1.547	O26-C12	1.222
C6-C8	1.546	H27-C9	1.089
C6-C9	1.563	H28-C16	1.114
C6-C10	1.561	H29-C16	1.113
C8-C11	1.358	H30-C16	1.113
C11-C12	1.497	H31-C17	1.087
C13-C12	1.539	H32-C17	1.087
O14-C13	1.425	H33-C10	1.115
C15-C13	1.534	H34-C10	1.112
C16-C15	1.533	H35-C10	1.114
C17-C15	1.5377	H36-C7	1.113
O18-C15	1.425	H37-C7	1.113
H19-C1	1.117	H38-C7	1.111
H20-C1	1.113	H39-O5	0.942

TABLA 5. Angulos de valencia obtenidos para la GIGANTENONA después de la optimización con MNDO

ATOMOS	ANGULO DE VALENCIA	ATOMOS	ANGULO DE VALENCIA
C1-C2-C3	113.460	C3-C2-H22	11.356
C2-C3-C4	114.738	C2-C3-H23	106.527
C2-C3-O5	108.304	C3-C4-H24	104.124
C3-C4-C6	111.409	C8-C11-H25	123.761
C3-C4-C7	114.652	C11-C12-O26	122.254
C4-C6-C8	109.107	C6-C9-H27	112.459
C4-C6-C9	110.988	C15-C16-H28	112.259
C4-C6-C10	111.116	C15-C16-H29	111.844
C6-C8-C11	121.816	C15-C16-H30	11.376
C8-C11-C12	120.314	C15-C17-H31	120.827
C11-C12-C13	114.661	C15-C17-H32	122.967
C12-C13-C14	115.200	C6-C10-H33	111.503
C12-C13-C15	118.292	C6-C10-H34	113.740
C13-C15-C16	114.331	C6-C10-H35	112.314
C13-C15-C17	120.646	C4-C7-H36	111.123
C13-C15-O18	116.985	C4-C7-H37	112.201
C2-C1-H19	109.488	C4-C7-H38	113.833
C2-C1-H20	110.137	C3-O5-H39	111.181
C3-C2-H21	109.166		

TABLA 6. Angulos de torsión obtenidos para la GIGANTENONA después de la optimización con MNDO

ATOMOS	ANGULO DE TORSION	ATOMOS	ANGULO DE TORSION
C1-C2-C3-C4	-16.562	C1-C2-C3-H22	-121.420
C1-C2-C3-O5	111.391	C1-C2-C3-H23	-131.895
C2-C3-C4-C6	-37.154	C2-C3-C4-H24	-153.484
C2-C3-C4-C7	94.999	C6-C8-C11-H25	192.093
C3-C4-C6-C8	58.138	C8-C11-C12-O26	130.800
C3-C4-C6-C9	-178.946	C4-C6-C9-H27	66.061
C3-C4-C6-C10	-62.766	C13-C15-C16-H28	-158.858
C4-C6-C8-C11	140.966	C13-C15-C16-H29	80.354
C6-C8-C11-C12	18.147	C13-C15-C16-H30	-40.036
C8-C11-C12-C13	-45.774	C13-C15-C17-H31	148.371
C11-C12-C13-O14	-29.647	C13-C15-C17-H32	-0.590
C11-C12-C13-C15	-172.852	C4-C6-C10-H33	-171.687
C12-C13-C15-C16	-85.275	C4-C6-C10-H34	69.155
C12-C13-C15-C17	118.880	C4-C6-C10-H35	-52.299
C12-C13-C15-O18	53.506	C3-C4-C7-H36	161.323
C3-C1-C2-H19	-183.016	C3-C4-C7-H37	44.429
C3-C1-C2-H20	-62.287	C3-C4-C7-H38	-76.901
C1-C2-C3-H21	123.262	C2-C3-O5-H39	152.752

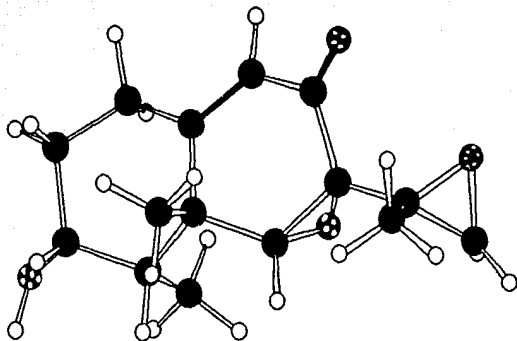


FIGURA 3. Dibujo de la conformación optimizada con MNDO para la Gigantenona (1)

TABLA 7. Coordenadas cartesianas de todos los átomos de la Gigantenona(1) y conectividades de los átomos, obtenidas con MNDO.

ATOMO	COORDENADAS			CONECTIVIDADES	
	X	Y	Z		
C1	0.000	0.000	0.000	16	29
C2	1.531	0.000	0.000	16	30
C3	2.151	1.428	0.000	16	29
C4	1.148	2.586	0.411	15	16
O5	2.771	1.638	-1.238	15	18
C6	0.158	2.116	1.555	15	17
C7	0.464	3.299	-0.780	17	32
C8	-0.629	0.878	1.066	17	31
C9	-0.807	3.272	1.970	17	18
C10	0.936	1.758	2.860	10	34
C11	-1.945	0.707	1.354	10	33
C12	-2.581	1.475	2.470	10	35
C13	-2.236	2.975	2.494	13	15
O14	-1.966	3.556	1.221	13	14
C15	-2.970	3.873	3.498	12	13
C16	-2.338	3.909	4.894	12	26
C17	-3.845	5.041	3.011	9	14
O18	-4.395	3.833	3.481	9	13
H19	-0.354	-1.058	0.056	9	27
H20	-0.383	0.53	-0.977	6	9
H21	1.916	-0.566	0.881	6	8
H22	1.866	-0.589	-0.887	6	10
H23	2.935	1.435	0.799	11	12
H24	1.810	3.384	0.830	11	25
H25	-2.592	-0.060	0.865	8	11
O26	-3.264	0.936	3.327	4	24
H27	-0.284	4.102	2.443	4	6
H28	-2.636	4.814	5.470	4	7
H29	-2.623	3.020	5.501	2	3
H30	-1.226	3.932	4.836	1	8
H31	-3.948	5.945	3.606	1	2
H32	-3.989	5.273	1.960	2	21
H33	0.241	1.570	3.711	1	20
H34	1.556	0.839	2.774	2	22
H35	1.618	2.577	3.184	3	5
H36	0.051	4.286	-0.473	3	4
H37	1.190	3.534	-1.596	1	19
H38	-0.363	2.716	-1.237	3	23
H39	3.478	2.256	-1.164	7	37
				7	36
				7	38
				5	39

TABLA 8. Distancias de enlace obtenidas para el PETASOL después de la optimización con MNDO

ATOMOS	DISTANCIA ENLACE (A)	ATOMOS	DISTANCIA ENLACE (A)
C1-C2	1.536	H21-C3	1.100
C3-C2	1.562	H22-C4	1.100
C4-C3	1.591	H23-C12	1.110
O5-C3	1.396	O24-C13	1.226
C6-C4	1.585	H25-C11	1.100
C7-C4	1.550	H26-C9	1.110
C8-C6	1.540	H27-C9	1.110
C9-C6	1.571	H28-C15	1.110
C10-C6	1.559	H29-C15	1.110
C11-C9	1.557	H30-C15	1.110
C12-C8	1.355	H31-C16	1.100
C13-C12	1.497	H32-C16	1.100
C14-C11	1.527	H33-O5	1.110
C15-C14	1.510	H34-C7	1.110
C16-C14	1.349	H35-C7	1.110
H17-C1	1.110	H36-C7	1.110
H18-C1	1.110	H37-C10	1.110
H19-C2	1.110	H38-C10	1.110
H20-C2	1.110	H39-C10	1.110

TABLA 9. Angulos de valencia obtenidos para el PETASOL después de la optimización con MNDO

ATOMOS	ANGULO VALENCIA (°)	ATOMOS	ANGULO VALENCIA (°)
C1-C2-C3	114.465	C3-C4-H22	105.011
C2-C3-C4	113.796	C8-C12-H23	123.075
C2-C3-O5	108.210	C12-C13-O24	120.954
C3-C4-C6	109.810	C9-C11-H25	109.480
C3-C4-C7	112.988	C6-C9-H26	109.698
C4-C6-C8	109.200	C6-C9-H27	111.424
C4-C6-C9	11.704	C14-C15-H28	112.424
C4-C6-C10	109.748	C14-C15-H29	111.225
C6-C9-C11	115.112	C14-C15-H30	111.475
C6-C8-C12	122.421	C14-C16-H31	123.667
C8-C12-C13	124.308	C14-C16-H32	122.720
C9-C11-C14	11.455	C3-O5-H33	109.346
C11-C14-O5	115.823	C4-C7-H34	113.124
C11-C14-C16	123.074	C4-C7-H35	110.637
C1-C2-H17	108.707	C4-C7-H36	114.494
C1-C2-H18	110.626	C6-C10-H37	112.658
C2-C3-H19	111.488	C6-C10-H38	113.211
C2-C3-H20	109.233	C6-C10-H39	114.376
C2-C3-H21	107.230		

TABLA 10. Angulos de torsión obtenidos para el PETASOL después de la optimización con MNDO

ATOMOS	ANGULO DIEDRO (°)	ATOMOS	ANGULO DIEDRO (°)
C1-C2-C3-C4	-7.376	C2-C3-C4-H22	-162.924
C1-C2-C3-O5	119.191	C6-C8-C12-H23	193.094
C2-C3-C4-C6	-45.049	C8-C12-C13-O24	166.910
C2-C3-C4-C7	87.004	C6-C9-C11-H25	-61.624
C3-C4-C6-C8	61.422	C4-C6-C9-H26	66.587
C3-C4-C6-C9	-179.467	C4-C6-C9-H27	-48.912
C3-C4-C6-C10	-59.680	C11-C14-C15-H28	183.759
C4-C6-C8-C11	-172.329	C11-C14-C15-H29	64.054
C4-C6-C8-C12	145.468	C11-C14-C15-H30	-56.746
C6-C8-C12-C13	6.641	C11-C14-C16-H31	-0.135
C6-C9-C11-C14	178.398	C11-C14-C16-H32	179.797
C9-C11-C14-C15	108.080	C2-C3-O5-H33	-202.309
C9-C11-C14-C16	-72.281	C3-C4-C7-H34	184.825
C3-C2-C1-H17	-187.357	C3-C4-C7-H35	67.003
C3-C2-C1-H18	-74.565	C3-C4-C7-H36	-53.858
C1-C2-C3-H19	-121.079	C4-C6-C10-H37	-54.355
C1-C2-C3-H20	122.959	C4-C6-C10-H38	-175.080
C1-C2-C3-H21	-123.409	C4-C6-C10-H39	67.220

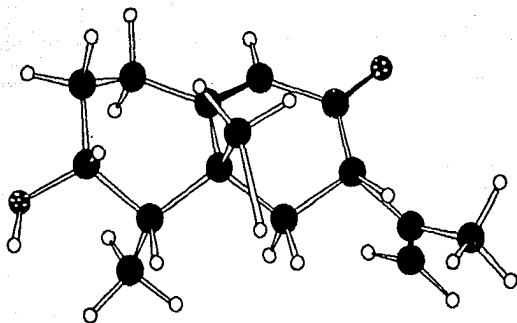


Figura 4. Dibujo de la conformación optimizada con MNDO para el Petasol (3)

TABLA 11. Coordenadas cartesianas de todos los átomos del Petasol (3) y conectividades de los átomos, obtenidas con MNDO.

ATOMO	COORDENADAS			CONECTIVIDADES	
	X	Y	Z		
C1	0.000	0.000	0.000	15	23
C2	1.536	0.000	0.000	15	28
C3	2.183	1.422	0.000	15	36
C4	1.135	2.604	0.187	14	16
C5	2.953	1.551	-1.158	14	15
C6	0.121	3.244	-1.351	10	37
C7	0.514	3.080	-1.151	10	39
C8	-0.653	0.968	0.973	10	38
C9	-0.928	3.391	-1.583	11	13
C10	0.903	2.030	2.682	11	14
C11	-2.075	1.145	2.578	11	25
C12	-1.947	0.773	1.522	13	24
C13	-2.725	1.684	2.221	16	31
C14	-3.066	4.200	2.711	16	32
C15	-3.021	4.353	4.016	9	11
C16	-3.940	4.535	1.740	9	26
H17	-0.350	-1.040	0.135	9	27
H18	-0.391	0.276	-1.002	8	8
H19	1.853	-0.591	-0.885	6	10
H20	1.904	-0.569	0.880	6	9
H21	2.844	1.479	0.877	12	13
H22	1.738	3.477	0.477	12	13
H23	-2.578	-0.030	0.866	8	12
O24	-3.804	1.337	2.689	4	22
H25	-1.650	2.836	3.570	4	6
H26	-0.415	4.295	1.972	4	7
H27	-1.390	3.717	0.628	1	17
H28	-3.716	5.824	-4.026	3	4
H29	-3.307	4.307	4.868	1	18
H30	-2.008	5.364	4.215	1	2
H31	-4.014	4.008	0.777	0	5
H32	-4.649	5.370	1.840	2	20
H33	3.718	2.340	-1.005	2	19
H34	-0.279	3.845	-1.016	1	3
H35	1.263	3.565	-1.788	2	3
H36	0.054	2.272	-1.758	3	21
H37	1.548	2.894	2.943	7	35
H38	0.240	1.859	3.556	7	34
H39	1.561	1.136	2.688	7	36
				5	33

TABLA 12. Parámetros geométricos con los que se inició el cálculo de la Faseolinona (2).

ATOMO K	DISTANCIA ENLACE (A) K L	ANGULO VALENCIA (°) K L M	ANGULO DIEDRO (°) K L M N	UNIDO A
				L M N MEDIANTE L
C15	1.536	119.679	-175.065	C13-C12-C11
C16	1.555	115.937	-75.738	C15-C13-C12
C17	1.536	119.542	123.422	C15-C13-C12
O18	1.428	114.438	59.241	C15-C13-C12
O26	1.222	122.254	132.637	C12-C11-C8
H28	1.125	110.626	-207.639	C16-C15-C13
H29	1.122	110.221	37.454	C16-C15-C13
O30	1.396	109.475	-85.357	C16-C15-C13
H31	1.099	119.884	154.375	C17-C15-C13
H32	1.098	123.593	2.547	C17-C15-C13
H40	0.944	110.930	181.357	O30-C16-C15

Para la estructura de este compuesto, se sustituyó el hidrógeno (H30) del carbono 16 por un oxígeno, por tanto se cambió la distancia de enlace, el ángulo de valencia y ángulo de torsión (usamos los valores estándar, ver valores del átomo O30).

Los parámetros geométricos de la conformación optimizada con MNDO se muestran en la Tabla 13.

TABLA 13. Parámetros geométricos finales de la conformación óptima de la Faseolinona obtenidos con el método MNDO

ATOMO K	DISTANCIA ENLACE (A)	ANGULO VALENCIA (°)	ANGULO DIEDRO (°)	UNIDO A L M N MEDIANTE L
	K L	K L M	K L M N	
C15	1.534	118.383	-173.042	C13-C12-C11
C16	1.554	115.127	-78.413	C15-C13-C12
C17	1.537	121.645	123.939	C15-C13-C12
O18	1.425	115.188	58.943	C15-C13-C12
O26	1.222	122.282	132.049	C12-C11-C8
H28	1.123	110.553	-207.546	C16-C15-C13
H29	1.121	110.693	36.116	C16-C15-C13
O30	1.397	108.619	-85.690	C16-C15-C13
H31	1.104	121.073	155.104	C17-C15-C13
H32	1.102	122.702	2.663	C17-C15-C13
H40	0.947	11.022	184.274	O30-C16-C15

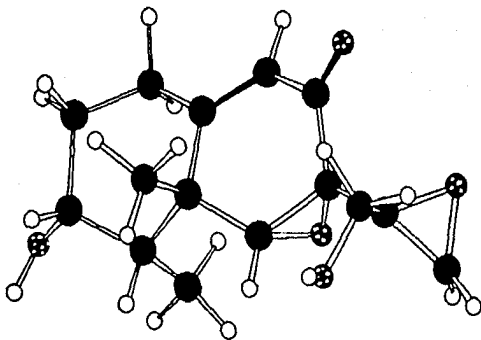


Figura 5. Dibujo de la conformación optimizada con MNDO para la Paseolinona (2)

TABLA 14. Coordenadas cartesianas de todos los átomos de la Faseolinona (2) y conectividades de los átomos, obtenidas con MNDO.

ATOMO	COORDENADAS			CONECTIVIDADES	
	X	Y	Z		
C1	0.000	0.000	0.000	30	40
C2	1.531	0.000	0.000	16	29
C3	2.151	1.428	0.000	16	30
C4	1.148	2.586	0.411	16	28
O5	2.771	1.638	-1.238	15	17
C6	0.158	2.116	1.555	15	16
C7	0.464	3.299	-0.780	15	18
C8	-0.629	0.878	1.066	17	31
C9	-0.807	3.272	1.970	17	18
C10	0.936	1.758	2.860	17	32
C11	-1.945	0.707	1.354	10	33
C12	-2.581	1.475	2.470	10	35
C13	-2.236	2.975	2.494	10	34
O14	-1.966	3.556	1.221	13	15
C15	-2.966	3.874	3.500	13	14
C16	-2.438	3.796	4.959	12	13
C17	-3.752	5.115	3.050	12	26
O18	-4.385	3.898	3.375	9	27
H19	-0.354	-1.058	0.056	9	13
H20	-0.383	0.369	-0.977	9	14
H21	1.916	-0.566	0.081	6	10
H22	1.866	-0.589	-0.887	6	9
H23	2.935	1.435	0.799	6	8
H24	1.810	3.384	0.830	11	25
H25	-2.592	-0.060	0.865	11	12
O26	-3.283	0.939	3.315	8	11
H27	-0.284	4.102	2.443	4	24
H28	-3.256	4.043	5.688	4	7
H29	-2.121	2.750	5.211	4	6
O30	-1.366	4.683	5.094	1	20
H31	-3.925	5.961	3.737	3	4
H32	-3.797	5.443	1.999	3	5
H33	0.241	1.570	3.711	3	23
H34	1.556	0.839	2.774	1	19
H35	1.818	2.577	3.184	2	22
H36	0.051	4.286	-0.473	2	3
H37	1.180	3.534	-1.598	2	21
H38	-0.363	2.716	-1.237	1	8
H39	3.476	2.256	-1.164	1	2
H40	-1.059	4.711	5.989	7	37
				7	36
				7	38
				5	39

TABLA 15. Parámetros geométricos con los que se inició el cálculo de la Fomenona (7)

ATOMO K	DISTANCIA ENLACE (A) K L	ANGULO VALENCIA (°) K L M	ANGULO DIEDRO (°) K L M N	UNIDO A
				L M N MEDIANTE L
C15	1.529	117.688	-172.818	C13-C12-C11
C16	1.550	113.960	-83.670	C15-C13-C12
C17	1.551	120.699	127.001	C15-C13-C12
C18	1.557	117.861	59.291	C15-C13-C12
O26	1.223	122.033	132.206	C12-C11-C8
H28	1.129	108.878	-197.316	C16-C15-C13
H29	1.119	110.199	47.040	C16-C15-C13
O30	1.393	114.898	-73.170	C16-C15-C13
H31	1.110	118.626	144.568	C17-C15-C13
H32	1.110	120.882	4.318	C17-C15-C13
H40	0.947	112.771	-74.317	O30-C16-C15
H41	1.097	239.691	70.622	C18-C17-C15
H42	1.098	119.455	109.145	C18-C17-C15

Para construir la estructura de la Fomenona (7), se partió de la estructura optimizada de la Gigantenona y se efectuaron los cambios siguientes: se sustituyó el hidrógeno (H30) por un oxígeno; para conformar el oxhidrilo a este átomo de oxígeno se le agregó un hidrógeno (H40). El átomo de oxígeno (O18) fue sustituido por un carbono, con sus dos átomos de hidrógeno (H41 y H42).

TABLA 16. Parámetros geométricos finales de la mejor conformación de la Fomenona (7) obtenidos con el método MNDO

ATOMO K	DISTANCIA ENLACE (Å) K L	ANGULO VALENCIA (°) K L M	ANGULO DIEDRO (°) K L M N	UNIDO A L M N MEDIANTE I.
C15	1.529	117.451	-172.398	C13-C12-C11
C16	1.551	113.870	-83.622	C15-C13-C12
C17	1.552	120.760	127.222	C15-C13-C12
C18	1.555	117.866	59.363	C15-C13-C12
O26	1.223	121.960	132.138	C12-C11-C8
H28	1.125	109.342	-197.572	C16-C15-C13
H29	1.119	110.100	46.819	C16-C15-C13
O30	1.395	114.069	-73.234	C16-C15-C13
H31	1.098	118.795	144.602	C17-C15-C13
H32	1.096	120.803	4.161	C17-C15-C13
H40	0.947	111.799	-74.516	O30-C16-C15
H41	1.097	239.799	70.890	C18-C17-C15
H42	1.098	119.356	109.716	C18-C17-C15

Los parámetros geométricos de la conformación optimizada por MNDO se muestran en la tabla 17, y en la figura 6 se muestra el dibujo (realizado con CHEMDRAW 2.0.1) de dicha molécula.

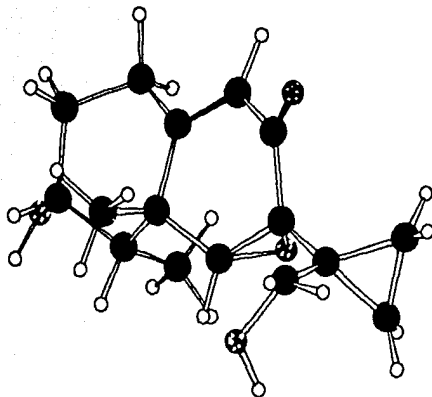


Figura 6. Dibujo de la conformación optimizada con MNDO para la Fomenona (7)

TABLA 17. Coordenadas cartesianas de todos los átomos de la Fomenona (7) y conectividades de los átomos, obtenidas con MNDO.

ATOMO	COORDENADAS			CONECTIVIDADES	
	X	Y	Z		
C1	9.628	3.372	18.401	18	42
C2	8.490	3.573	17.396	18	41
C3	8.277	5.060	16.990	7	36
C4	9.489	6.023	17.338	7	37
C5	7.053	5.490	17.516	7	38
C6	10.883	5.293	17.124	11	12
C7	9.352	6.771	18.685	11	25
C8	10.937	4.033	18.010	17	32
C9	12.069	6.264	17.444	17	31
C10	11.085	4.900	15.629	17	18
C11	12.071	3.659	18.656	1	2
C12	13.398	4.205	18.230	1	19
C13	13.418	5.724	17.986	1	8
O14	12.496	6.477	18.769	1	20
C15	14.775	6.378	17.723	12	13
C16	15.241	6.286	16.246	12	26
C17	15.241	7.602	18.556	8	11
C18	15.869	6.250	18.821	13	14
H19	9.743	2.277	18.591	13	15
H20	9.345	3.797	19.390	15	17
H21	8.675	2.965	16.479	15	16
H22	7.565	3.138	17.846	15	18
H23	8.212	5.079	15.873	5	39
H24	9.406	6.848	16.587	9	27
H25	12.103	2.874	19.449	9	13
O26	14.370	3.483	18.056	9	14
H27	12.129	7.096	16.743	2	22
H28	16.347	6.486	16.191	2	21
H29	15.104	5.243	15.864	2	3
O30	14.548	7.129	15.377	4	24
H31	15.833	8.384	18.061	4	6
H32	14.579	8.060	19.299	4	7
H33	12.119	4.527	15.442	6	10
H34	10.409	4.086	15.287	6	9
H35	10.930	5.759	14.937	6	8
H36	10.029	7.654	18.724	3	23
H37	8.332	7.189	18.803	3	4
H38	9.570	6.140	19.571	3	5
H39	6.682	6.182	16.997	16	29
H40	14.812	3.032	15.479	16	30
H41	16.908	6.056	18.529	16	28
H42	15.641	5.726	19.758	10	35
				10	33
				10	34
				30	40

Para la construcción de la 13-Aldofomenona (8) partimos de la estructura optimizada de la Gigantenona. En este caso, al átomo de carbono C-16 se le eliminó un hidrógeno (H30), se sustituyó el hidrógeno (H29) del carbono C-16 por un oxígeno, por lo que de este átomo en adelante la numeración de los átomos cambió. El átomo de oxígeno (O18) fue sustituido por un carbono (C18), con sus correspondientes hidrógenos (H39 y H40).

TABLA 18. Parámetros geométricos con los que se inició el cálculo de la 13-Aldofomenona (8).

ATOMO K	DISTANCIA ENLACE (A)	ANGULO VALENCIA (°)	ANGULO DIEDRO (°)	UNIDO A L M N MEDIANTE L
	K L	K L M	K L M N	
C15	1.528	118.361	-171.966	C13-C12-C11
C16	1.513	112.747	-88.671	C15-C13-C12
C17	1.558	120.346	120.014	C15-C13-C12
C18	1.558	118.190	53.104	C15-C13-C12
O26	----	----	130.737	C12-C11-C8
H28	1.108	114.374	22.179	C16-C15-C13
O29	1.219	125.241	201.532	C16-C15-C13
H30	1.099	117.709	143.405	C17-C15-C13
H31	1.097	119.702	6.663	C17-C15-C13
H39	1.100	120.307	-108.517	C18-C17-C15
H40	1.101	119.203	109.683	C18-C17-C15

TABLA 19. Parámetros geométricos finales de la conformación de la 13-Aldofomenona (8) obtenidos con el método MNDO

ATOMO K	DISTANCIA ENLACE (A) K L	ANGULO VALENCIA (°) K L M	ANGULO DIEDRO (°) K L M N	UNIDO A L M N MEDIANTE L
C15	1.527	118.061	-172.779	C13-C12-C11
C16	1.522	110.477	-87.843	C15-C13-C12
C17	1.546	122.822	123.896	C15-C13-C12
C18	1.552	120.864	53.797	C15-C13-C12
O26	----	----	131.134	C12-C11-C8
H28	1.109	114.390	85.039	C16-C15-C13
O29	1.221	124.219	265.088	C16-C15-C13
H30	1.097	118.684	140.829	C17-C15-C13
H31	1.096	120.089	0.378	C17-C15-C13
H39	1.1096	120.047	-108.044	C18-C17-C15
H40	1.096	119.448	109.454	C18-C17-C15

La tabla 20 presentan las coordenadas cartesianas de este compuesto. En la figura 7 se ilustra el dibujo de la estructura.

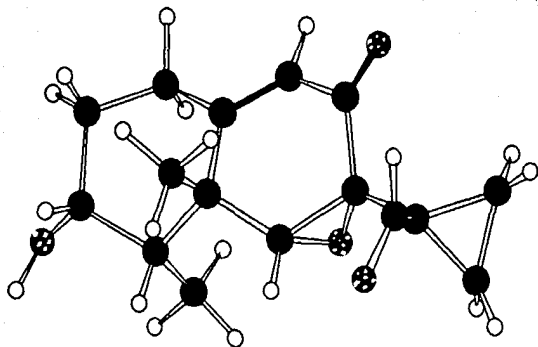


Figura 7. Dibujo de la conformación optimizada con MNDO para la 13-Aldofomenona (8)

TABLA 20. Coordenadas cartesianas de todos los átomos de la 13-Aldofomenona (8) y conectividades de los átomos, obtenidas con MNDO.

ATOMO	COORDENADAS			CONECTIVIDADES	
	X	Y	Z		
C1	0.000	0.000	0.000	16	29
C2	1.531	0.000	0.000	16	28
C3	2.151	1.428	0.000	18	40
C4	1.148	2.586	0.411	18	39
O5	2.771	1.638	-1.238	15	16
C6	0.158	2.116	1.555	15	17
C7	0.464	3.299	-0.780	15	18
C8	-0.629	0.378	1.066	17	18
C9	-0.807	3.272	1.970	17	30
C10	0.936	1.758	2.860	17	31
C11	-1.945	0.707	1.354	10	32
C12	-2.531	1.475	2.470	10	34
C13	-2.236	2.975	2.494	10	33
O14	-1.966	3.556	1.221	13	15
C15	-2.971	3.865	3.494	13	14
C16	-2.239	3.883	4.829	12	13
C17	-3.774	5.117	3.070	12	26
C18	-4.522	3.891	3.546	9	27
H19	-0.354	-1.056	0.056	9	13
H20	-0.383	0.369	-0.977	9	14
H21	1.916	-0.566	0.881	6	10
H22	1.866	-0.589	-0.887	6	9
H23	2.935	1.435	0.799	6	8
H24	1.810	3.384	0.830	11	25
H25	-2.592	-0.060	0.865	11	12
O26	-3.269	0.936	3.324	8	11
H27	-0.284	4.102	2.443	4	24
H28	-2.499	3.043	5.505	4	7
O29	-1.425	4.736	5.156	4	6
H30	-3.725	6.012	3.703	1	20
H31	-3.828	5.403	2.014	3	4
H32	0.241	1.570	3.711	3	5
H33	1.556	0.839	2.774	3	23
H34	1.618	2.577	3.184	1	19
H35	0.051	4.286	-0.473	2	22
H36	1.180	3.534	-1.598	2	3
H37	-0.363	2.716	-1.237	2	21
H38	3.478	2.256	-1.164	1	8
H39	-5.016	3.895	4.525	1	2
H40	-5.099	3.299	2.827	7	36
				7	35
				7	37
				5	38

Para la estructura de la 11-Hidroxifenona (9) nos basamos en la estructura de la Gigantenona. El oxígeno del epóxido C15-O18-C17 se conmutó por dos oxhidrilos insertados, uno en C15 (O18, H40) y el otro en C17 (O41, H41). En la tabla siguiente se muestran las distancias de enlace, ángulos de valencia y ángulos de torsión utilizados para generar la estructura inicial de 11-Hidroxifenona.

TABLA 21. Parámetros geométricos con los que se inició el cálculo de la 11-Hidroxifenona (9).

ATOMO K	DISTANCIA ENLACE (A)	ANGULO VALENCIA (°)	ANGULO DIEDRO (°)	UNIDO A L M N MEDIANTE L
	K L	K L M	K L M N	
C15	1.588	118.526	-172.731	C13-C12-C11
C16	1.563	109.125	-71.167	C15-C13-C12
C17	1.606	112.958	167.274	C15-C13-C12
O18	1.402	107.945	52.860	C15-C13-C12
O26	1.223	121.484	132.337	C12-C11-C8
H28	1.109	111.909	-172.426	C16-C15-C13
H29	1.108	113.423	67.543	C16-C15-C13
H30	1.109	110.499	-52.865	C16-C15-C13
H31	1.119	108.895	70.562	C17-C15-C13
H32	1.119	110.441	-46.970	C17-C15-C13
H40	0.946	114.085	270.072	O18-C15-C13
O41	1.392	113.093	-171.908	C17-C15-C13
H42	0.947	112.421	84.065	O41-C17-C15

La tabla siguiente muestra los valores de la estructura optimizada por MNDO. La figura 8 presenta el dibujo de este compuesto. La tabla 23 contiene las coordenadas cartesianas correspondientes a la misma.

TABLA 22. Parámetros geométricos finales de la mejor conformación de la 11-Hidroxifenona (9) obtenidos con el método MNDO

ATOMO K	DISTANCIA ENLACE (A) K L	ANGULO VALENCIA (°) K L M	ANGULO DIEDRO (°) K L M N	UNIDO A L M N MEDIANTE L
C15	1.588	118.483	-172.875	C13-C12-C11
C16	1.564	109.214	-71.168	C15-C13-C12
C17	1.605	112.819	167.248	C15-C13-C12
O18	1.402	108.023	52.696	C15-C13-C12
O26	1.223	121.453	132.402	C12-C11-C8
H28	1.109	111.781	-172.930	C16-C15-C13
H29	1.108	113.272	67.390	C16-C15-C13
H30	1.109	110.546	-54.010	C16-C15-C13
H31	1.120	108.818	70.438	C17-C15-C13
H32	1.119	110.471	-47.036	C17-C15-C13
H40	0.947	114.049	269.854	O18-C15-C13
O41	1.392	113.115	-171.871	C17-C15-C13
H42	0.947	112.423	82.053	O41-C17-C15

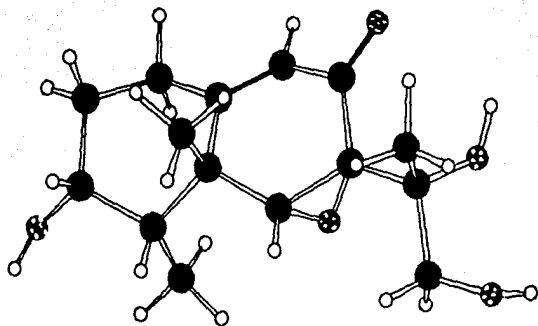


Figura 8. Dibujo de la conformación optimizada con MNDO para la 11-Hidroxi-fenona (9)

TABLE 23. Coordenadas cartesianas de todos los átomos de la 11-Hidroxifomenona (9) y conectividades de los átomos, obtenidas con MNDO.

ATOMO	COORDENADAS			CONECTIVIDADES	
	X	Y	Z		
C1	0.000	0.000	0.000	16	28
C2	1.531	0.000	0.000	16	29
C3	2.151	1.428	0.000	16	30
C4	1.148	2.586	0.411	41	42
O5	2.771	1.638	-1.238	15	18
O6	0.158	2.116	1.555	15	17
O7	0.464	3.299	-0.780	15	16
O8	-0.629	0.878	1.066	18	40
O9	-0.807	3.272	1.970	17	31
C10	0.936	1.758	2.960	17	32
C11	-1.945	0.707	1.354	17	41
C12	-2.581	1.475	2.470	10	33
C13	-2.236	2.975	2.494	10	34
O14	-1.966	3.556	1.221	10	35
C15	-2.993	3.909	3.532	13	15
C16	-2.485	3.591	4.976	13	14
C17	-2.782	5.471	3.232	12	26
O18	-4.371	3.712	3.368	12	13
H19	-0.354	-1.058	0.056	9	27
H20	-0.383	0.369	-0.977	9	14
H21	1.916	-0.566	0.881	9	13
H22	1.866	-0.589	-0.887	6	9
H23	2.935	1.435	0.799	6	10
H24	1.810	3.384	0.830	6	8
H25	-2.592	-0.060	0.865	11	25
O26	-3.286	0.924	3.304	11	12
H27	-0.284	4.102	2.443	8	11
H28	-2.892	4.304	5.722	4	24
H29	-2.774	2.582	5.329	4	7
H30	-1.380	3.669	5.026	4	6
H31	-1.723	5.746	3.471	1	20
H32	-2.943	5.686	2.145	3	5
H33	0.241	1.570	3.711	1	8
H34	1.556	0.839	2.774	1	19
H35	1.618	2.577	3.184	3	23
H36	0.051	4.286	-0.473	2	3
H37	1.180	3.534	-1.598	1	2
H38	-0.363	2.716	-1.237	3	4
H39	3.478	2.256	-1.164	2	21
H40	-4.730	3.025	3.911	2	22
O41	-3.582	6.293	4.022	7	37
H42	-4.462	6.377	3.680	7	36
				7	38
				5	39

TABLA 24. Parámetros geométricos con los que se inició el cálculo del 6,12,13-Trihidroxi- isopetasol(10).

ATOMO K	DISTANCIA ENLACE (A)	ANGULO VALENCIA (°)	ANGULO DIEDRO (°)	UNIDO A L M N MEDIANTE L
	K L	K L M	K L M N	
C12	1.497	120.314	18.147	C11-C8-C6
C13	1.539	114.661	-45.774	C12-C11-C8
O14	1.443	113.849	-41.198	C9-C6-C4
C15	1.379	123.122	-151.529	C13-C12-C11
C16	1.544	118.935	22.804	C15-C13-C12
C17	1.541	119.364	204.397	C15-C13-C12
O18	1.391	118.971	183.709	C17-C15-C13
O26	1.222	122.254	130.800	C12-C11-C8
H27	1.089	112.459	66.061	C9-C6-C4
H28	1.119	110.268	-58.145	C16-C15-C13
H29	1.125	107.200	59.670	C16-C15-C13
O30	1.399	116.851	177.229	C16-C15-C13
H31	1.121	110.273	-49.796	C17-C15-C13
H32	1.120	105.559	65.670	C17-C15-C13
H40	0.947	112.130	86.935	O30-C16-C15
H41	0.947	112.427	79.571	O18-C17-C15
H42	0.949	113.676	-71.419	O14-C9-C6

La tabla 25 muestra los valores obtenidos para la estructura optimizada del 6,12,13-Trihidroxi-isopetasol. En la figura 9 se muestra el dibujo de esta estructura, en la tabla 26 presentamos las coordenadas cartesianas de esta molécula.

TABLA 25. Parámetros geométricos finales de la conformación óptima del 6,12,13-Trihidroxi-isopetasol (10) obtenidos con el método MNDO

ATOMO	DISTANCIA ENLACE (A)	ANGULO VALENCIA (°)	ANGULO DIEDRO (°)	DEFINICION DEL ATOMO
C12	1.501	117.257	26.355	C11-C8-C6
C13	1.526	116.927	-42.385	C12-C11-C8
O14	1.402	120.159	-46.628	C9-C6-C4
C15	1.375	124.500	-167.690	C13-C12-C11
C16	1.534	122.402	23.692	C15-C13-C12
C17	1.543	120.688	203.969	C15-C13-C12
O18	1.394	115.817	176.178	C17-C15-C13
O26	1.225	121.839	127.820	C12-C11-C8
H27	1.125	105.221	70.372	C9-C6-C4
H28	1.123	109.465	-120.853	C16-C15-C13
H29	1.121	112.860	-4.031	C16-C15-C13
O30	1.401	108.465	116.223	C16-C15-C13
H31	1.120	110.485	-57.750	C17-C15-C13
H32	1.125	106.700	58.759	C17-C15-C13
H40	0.947	110.837	173.156	O30-C16-C15
H41	0.947	112.101	93.311	O18-C17-C15
H42	0.948	113.613	-72.670	O14-C9-C6

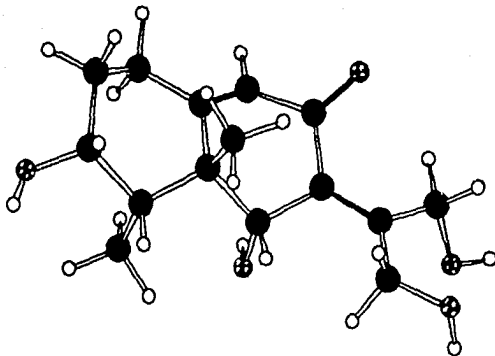


Figura 9. Dibujo de la conformación optimizada con MNDO del 6,12,13-Trihidroxi-isopetasol (10)

TABLA 26. Coordenadas cartesianas de todos los átomos del 6,12,13-Trihidroxi-isopetasol (10) y conectividades de los átomos, obtenidas con MNDO.

ATOMO	COORDENADAS			CONECTIVIDADES	
	X	Y	Z		
C1	0.000	0.000	0.000	18	41
C2	1.531	0.000	0.000	17	18
C3	2.151	1.428	0.000	17	32
C4	1.148	2.586	0.411	17	31
O5	2.771	1.638	-1.238	16	30
C6	0.158	2.116	1.555	16	29
C7	0.464	3.299	-0.780	30	40
C8	-0.629	0.878	1.066	15	17
C9	-0.807	3.272	1.970	15	16
C10	0.936	1.758	2.860	13	15
C11	-1.945	0.707	1.354	10	33
C12	-2.468	1.363	2.598	10	34
C13	-1.997	2.787	2.877	10	35
O14	-1.461	4.030	0.969	12	13
C15	-2.550	3.619	3.822	12	26
C16	-3.988	3.447	4.328	9	14
C17	-1.731	4.778	4.428	9	13
O18	-2.362	5.506	5.435	9	27
H19	-0.354	-1.058	0.056	6	10
H20	-0.383	0.369	-0.977	6	9
H21	1.916	-0.566	0.881	6	8
H22	1.866	-0.589	-0.887	11	25
H23	2.935	1.435	0.799	11	12
H24	1.810	3.384	0.830	8	11
H25	-2.592	-0.060	0.865	14	42
O26	-3.091	0.737	3.446	4	24
H27	-0.161	4.016	2.511	4	7
H28	-3.977	3.283	5.438	4	6
H29	-4.497	2.542	3.901	2	3
O30	-4.725	4.581	3.964	2	22
H31	-1.371	5.467	3.621	1	8
H32	-0.823	4.316	4.906	2	21
H33	0.241	1.570	3.711	1	20
H34	1.556	0.839	2.774	1	2
H35	1.618	2.577	3.184	3	5
H36	0.051	4.286	-0.473	3	4
H37	1.180	3.534	-1.598	1	19
H38	-0.363	2.716	-1.237	3	23
H39	3.478	2.256	-1.164	7	37
H40	-5.590	4.559	4.349	7	36
H41	-2.811	6.268	5.096	7	38
H42	-2.158	3.562	0.550	5	39

Para obtener la conformación de mínima energía del compuesto 6-Deshidropetasol (11), partimos de los siguientes parámetros.

TABLA 27. Parámetros geométricos con los que se inició el cálculo del 6-Deshidropetasol(11)

ATOMO K	DISTANCIA ENLACE (A)	ANGULO VALENCIA (°)	ANGULO DIEDRO (°)	UNIDO A L M N MEDIANTE L
	K L	K L M	K L M N	
C9	1.563	110.107	-178.946	C6-C4-C3
C12	1.497	120.314	18.147	C11-C8-C6
C13	1.551	109.344	-41.507	C12-C11-C8
H14	0.942	111.181	-152.752	O5-C3-C2
C15	1.505	117.564	-172.852	C13-C12-C11
C16	1.533	114.331	-85.275	C15-C13-C12
C17	1.538	120.646	118.880	C15-C13-C12
C18	1.556	116.985	53.506	C15-C13-C12
O26	----	----	130.800	C12-C11-C8
H27	1.089	112.459	66.061	C9-C6-C4
H28	1.114	112.259	-158.858	C16-C15-C13
H29	1.113	111.844	80.354	C16-C15-C13
H30	1.113	111.376	-40.036	C16-C15-C13
H31	1.087	120.827	148.371	C17-C15-C13
H32	1.087	122.967	-0.590	C17-C15-C13
H39	1.097	120.003	-108.582	C18-C17-C15
H40	1.096	119.343	110.186	C18-C17-C15

TABLA 28. Parámetros geométricos finales de la conformación óptima del 6-Deshidropetasol(11) obtenidos con el método MNDO

ATOMO K	DISTANCIA ENLACE (Å) K L	ANGULO VALENCIA (°) K L M	ANGULO DIEDRO (°) K L M N	UNIDO A L M N MEDIANTE L
C9	1.532	111.900	-180.479	C6-C4-C3
C12	1.497	119.932	10.792	C11-C8-C6
C13	1.512	113.203	-36.672	C12-C11-C8
H14	0.947	111.471	-153.783	O5-C3-C2
C15	1.505	119.764	-150.390	C13-C12-C11
C16	1.529	112.576	-90.638	C15-C13-C12
C17	1.538	118.580	124.156	C15-C13-C12
C18	1.556	116.985	55.891	C15-C13-C12
O26	----	----	137.174	C12-C11-C8
H27	1.094	114.721	38.322	C9-C6-C4
H28	1.110	112.336	-172.438	C16-C15-C13
H29	1.108	110.965	67.529	C16-C15-C13
H30	1.109	111.401	-53.095	C16-C15-C13
H31	1.096	119.735	140.321	C17-C15-C13
H32	1.097	119.669	-1.411	C17-C15-C13
H39	1.096	120.116	-108.647	C18-C17-C15
H40	1.097	119.340	110.084	C18-C17-C15

Para la conformación de este derivado de la gigantenoa, se eliminó el epóxido C9-C13-O14 de la gigantenoa, y, en su lugar se establece un doble enlace entre los átomos C9 y C13 por lo tanto, se modifican los valores de sus parámetros geométricos (ver átomos C9 y C13), el átomo de oxígeno (O18) fue sustituido por un carbono, con los hidrógenos (H39 y H40).

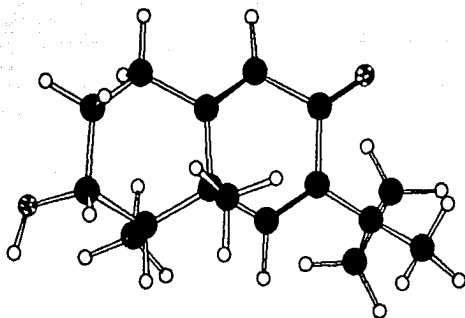


Figura 10. Dibujo de la conformación optimizada con MNDO para el 6-Deshidropetasol (11)

TABLA 29. Coordenadas cartesianas de todos los átomos del 6-Deshidropetasol (11) y conectividades de los átomos, obtenidas con MNDO.

ATOMO	COORDENADAS			CONECTIVIDADES	
	X	Y	Z		
C1	0.000	0.000	0.000	16	29
C2	1.531	0.000	0.000	16	30
C3	2.151	1.428	0.000	16	28
C4	1.148	2.586	0.411	10	33
O5	2.771	1.638	-1.238	10	35
C6	0.158	2.116	1.555	10	34
C7	0.464	3.299	-0.780	15	17
C8	-0.629	0.878	1.066	15	16
C9	-0.824	3.223	1.952	12	26
C10	0.936	1.758	2.860	12	13
C11	-1.945	0.707	1.354	13	15
C12	-2.612	1.594	2.358	18	40
C13	-2.118	3.023	2.311	18	39
H14	3.472	2.270	1.171	9	27
C15	-3.041	4.145	2.700	9	13
C16	-2.955	4.487	4.188	17	18
C17	-3.288	5.288	1.684	17	32
C18	-4.404	4.308	1.985	17	31
H19	-0.354	-1.058	0.056	6	9
H20	-0.383	0.369	-0.977	6	8
H21	1.916	-0.566	0.881	6	10
H22	1.866	-0.589	-0.887	11	12
H23	2.935	1.435	0.799	11	25
H24	1.810	3.384	0.830	8	11
H25	-2.592	-0.060	0.865	4	24
O26	-3.385	1.162	3.200	4	6
H27	-0.395	4.229	1.972	4	7
H28	-3.533	5.399	4.446	1	20
H29	-3.352	3.660	4.809	3	4
H30	-1.908	4.681	4.499	3	5
H31	-3.352	6.324	2.036	3	23
H32	-2.809	5.250	0.638	1	19
H35	0.241	1.570	3.711	1	8
H34	1.555	0.839	2.774	2	3
H35	1.618	2.577	3.184	2	21
H36	0.051	4.286	-0.473	1	2
H37	1.180	3.534	-1.598	2	22
H38	-0.363	2.716	-1.237	7	37
H39	5.278	4.628	2.566	7	36
H40	-4.709	3.586	1.216	7	38
				5	14

Para iniciar el cálculo a fin de llegar a la mejor conformación, partiendo de la Gigantenona ya optimizada, se procedió como sigue:

a) El epóxido constituido por los átomos C13-O14-C9 se substituyó por un doble enlace entre los carbonos C9 y C13.

b) El oxígeno del epóxido C15-O18-C17 se conmutó por dos oxhidrilos insertados, uno en C15 (O18, H39) y el otro en C17 (O40, H41).

TABLA 30. Parámetros geométricos con los que se inició el cálculo del 11,12-Dihidro-6-Deshidropetasol(12)

ATOMO K	DISTANCIA ENLACE (A) K L	ANGULO VALENCIA (°) K L M	ANGULO DIEDRO (°) K L M N	UNIDO A L M N MEDIANTE L
C9	1.532	111.900	-180.479	C6-C4-C3
C13	1.512	113.203	-36.673	C12-C11-C8
H14	0.942	111.181	152.752	O5-C3-C2
C15	1.505	119.764	-150.390	C13-C12-C11
C16	1.533	114.331	300.000	C15-C13-C12
C17	1.538	120.646	120.000	C15 C13 C12
O18	1.425	116.985	60.000	C15 C13 C12
O26	----	----	130.800	C12-C11-C8
H27	1.094	114.721	38.322	C9-C6-C4
H28	1.114	112.259	-158.858	C16-C15-C13
H29	1.113	111.844	80.354	C16-C15-C13
H30	1.113	111.376	-40.036	C16-C15-C13
H31	1.087	120.827	-60.000	C17-C15-C13
H32	1.087	122.967	60.000	C17-C15-C13
H39	0.942	111.181	152.901	C18-C15-C13
H40	1.419	112.284	180.000	C17-C15-C13
H41	0.950	111.181	37.769	C40-C17-C15

TABLA 31. Parámetros geométricos finales de la conformación óptima del 11,12-Dihidro-6-Deshidropetasol (12)

ATOMO K	DISTANCIA ENLACE (A)	ANGULO VALENCIA (°)	ANGULO DIEDRO (°)	UNIDO A L M N MEDIANTE L
	K L	K L M	K L M N	
C9	1.538	114.860	-180.590	C6-C4-C3
C13	1.522	110.783	-42.802	C12-C11-C8
H14	0.947	111.535	153.683	O5-C3-C2
C15	1.553	118.992	-149.072	C13-C12-C11
C16	1.565	109.137	266.494	C15-C13-C12
C17	1.599	110.156	144.367	C15-C13-C12
O18	1.405	110.051	29.900	C15-C13-C12
O26	----	----	133.506	C12-C11-C8
H27	1.093	112.793	36.074	C9-C6-C4
H28	1.108	112.079	-185.118	C16-C15-C13
H29	1.109	111.911	54.434	C16-C15-C13
H30	1.108	110.777	-65.238	C16-C15-C13
H31	1.122	108.616	-50.981	C16-C15-C13
H32	1.120	109.373	65.475	C17-C15-C13
H39	0.947	113.548	267.649	C18-C15-C13
H40	1.390	114.181	184.423	C17-C15-C13
H41	0.948	112.548	76.636	C40-C17-C15

En la tabla 32 se dan las coordenadas cartesianas de este compuesto. En la figura 11 de la página siguiente se muestra el dibujo de esta molécula.

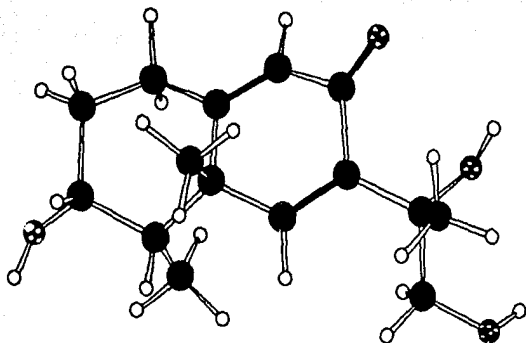


Figura 11. Dibujo de la conformación optimizada con MNDO para el 11,12-Dihidro-6-deshidropetasol (12)

TABLA 32. Coordenadas cartesianas de todos los átomos del 11,12-Dihidroxi-6-deshidropetasol (12) y conectividades de los átomos, obtenidas con MNDO.

ATOMO	COORDENADAS			CONECTIVIDADES	
	X	Y	Z		
C1	0.000	0.000	0.000	16	29
C2	1.531	0.000	0.000	16	30
C3	2.151	1.428	0.000	16	26
C4	1.148	2.586	0.411	15	17
O5	2.771	1.638	-1.238	15	16
C6	0.158	2.116	1.555	15	18
C7	0.464	3.299	-0.780	10	33
C8	-0.629	0.878	1.066	10	35
C9	-0.851	3.176	2.005	10	34
C10	0.936	1.758	2.860	18	39
C11	-1.945	0.707	1.354	12	26
C12	-2.581	1.475	2.470	12	13
C13	-2.125	2.927	2.454	13	15
H14	3.474	2.270	-1.172	40	41
C15	-3.096	4.027	2.962	17	31
C16	-2.815	4.299	4.478	17	40
C17	-2.920	5.361	2.098	17	32
O18	-4.427	3.638	2.733	9	27
H19	-0.354	-1.058	0.056	9	13
H20	-0.383	0.369	-0.977	6	9
H21	1.916	-0.566	0.881	6	8
H22	1.866	-0.589	-0.887	6	10
H23	2.935	1.435	0.799	11	12
H24	1.810	3.384	0.830	11	25
H25	-2.592	-0.060	0.865	8	11
O26	-3.303	0.943	3.299	4	24
H27	-0.448	4.188	2.001	4	6
H28	-3.542	5.012	4.915	4	7
H29	-2.864	3.371	5.081	1	20
H30	-1.803	4.730	4.619	3	4
H31	-2.984	5.094	1.010	3	5
H32	-1.897	5.783	2.271	3	23
H33	0.241	1.570	3.711	1	19
H34	1.556	0.839	2.774	1	8
H35	1.618	2.577	3.184	2	3
H36	0.051	4.286	-0.473	2	21
H37	1.180	3.534	-1.598	1	2
H38	-0.363	2.716	-1.237	2	22
H39	-4.819	3.184	3.466	7	37
O40	-3.819	6.371	2.420	7	36
H41	-4.684	6.214	2.067	7	38
				5	14

Para este compuesto, el epóxido del compuesto de origen (C9-C13-O14) fue modificado, el oxígeno O14 se sustituyó por los hidrógenos H40 y H39.

TABLA 33. Parámetros geométricos con los que se inició el cálculo del 11,12-Epoxipetasol (13)

ATOMO K	DISTANCIA ENLACE (A)	ANGULO VALENCIA (°)	ANGULO DIEDRO (°)	UNIDO A L M N MEDIANTE L
	K L	K L M	K L M N	
C6	1.585	111.409	-37.154	C6-C4-C3
C9	1.563	110.988	-178.946	C6-C4-C3
C12	1.497	120.314	18.147	C11-C8-C6
C13	1.539	114.661	-45.774	C12-C11-C8
H14	0.942	111.181	152.752	O5-C3-C2
C15	1.555	116.374	-194.937	C13-C12-C11
C16	1.533	114.331	-85.275	C15-C13-C12
C17	1.538	120.646	118.880	C15-C13-C12
O18	1.425	116.985	53.506	C15-C13-C12
O26	----	----	130.800	C12-C11-C8
H27	1.089	112.459	66.061	C9-C6-C4
H28	1.114	112.259	-158.858	C16-C15-C13
H29	1.113	111.844	80.354	C16-C15-C13
H30	1.113	111.376	-40.036	C16-C15-C13
H31	1.087	120.827	148.371	C17-C15-C13
H32	1.087	122.967	-0.590	C17-C15-C13
H39	1.126	101.781	-79.914	C13-C12-C11
H40	1.128	105.364	-39.041	C9-C6-C4

La tabla 34 contiene los parámetros obtenidos para la estructura optimizada con el método MNDO.

TABLA 34. Parámetros geométricos finales de la mejor conformación del 11,12-Epoxipetasol (13)

ATOMO K	DISTANCIA	ANGULO	ANGULO	UNIDO A L M N MEDIANTE L
	ENLACE (A) K L	VALENCIA (°) K L M	DIEDRO (°) K L M N	
C6	1.593	111.099	-37.249	C6-C4-C3
C9	1.586	110.384	-179.193	C6-C4-C3
C12	1.493	121.986	15.519	C11-C8-C6
C13	1.541	113.491	-44.529	C12-C11-C8
H14	0.947	111.542	153.066	O5-C3-C2
C15	1.555	115.671	-192.849	C13-C12-C11
C16	1.534	117.994	-64.877	C15-C13-C12
C17	1.535	118.528	140.605	C15-C13-C12
O18	1.427	114.844	76.464	C15-C13-C12
O26	----	----	136.804	C12-C11-C8
H27	1.089	107.722	87.280	C9-C6-C4
H28	1.109	112.286	-195.168	C16-C15-C13
H29	1.106	112.575	44.512	C16-C15-C13
H30	1.109	109.864	-76.149	C16-C15-C13
H31	1.103	121.401	153.494	C17-C15-C13
H32	1.102	122.365	1.319	C17-C15-C13
H39	1.126	101.844	-77.541	C13-C12-C11
H40	1.113	110.001	-25.249	C9-C6-C4

En la figura 12 se muestra el dibujo de la estructura optimizada. En la tabla 35 se presentan las coordenadas cartesianas de este compuesto.

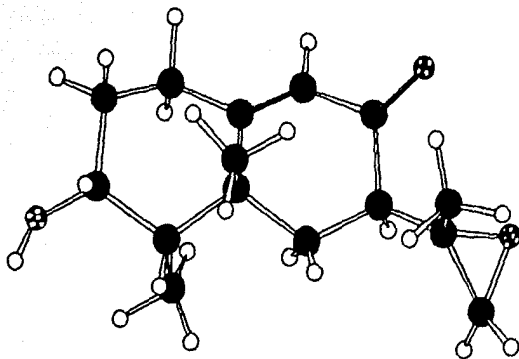


Figura 12. Dibujo de la conformación optimizada con MNDO
para el 11,12-Epoxytetasol (13)

TABLA 35. Coordenadas cartesianas de todos los átomos del 11,12-Epozipetasol (13) y conectividades de los átomos, obtenidas con MNDO.

ATOMO	COORDENADAS			CONECTIVIDADES	
	X	Y	Z		
C1	0.000	0.000	0.000	16	28
C2	1.531	0.000	0.000	16	30
C3	2.151	1.428	0.000	16	29
C4	1.148	2.586	0.411	15	18
O5	2.771	1.638	-1.238	15	17
O6	0.158	2.106	1.562	15	16
C7	0.464	3.299	-0.780	17	32
O8	-0.625	0.867	1.072	17	31
O9	-0.822	3.283	1.974	17	18
C10	0.941	1.749	2.864	10	34
C11	-1.940	0.689	1.364	10	33
C12	-2.625	1.472	2.434	10	35
C13	-2.288	2.975	2.407	12	13
H14	3.480	2.263	-1.170	12	26
C15	-2.713	3.784	3.665	13	15
C16	-2.040	3.445	5.000	13	39
C17	-3.282	5.196	3.471	9	40
O18	-4.106	4.084	3.741	9	13
H19	-0.354	-1.058	0.056	9	27
H20	-0.383	0.369	-0.977	6	9
H21	1.916	-0.566	0.861	6	8
H22	1.866	-0.589	-0.887	6	10
H23	2.935	1.435	0.799	11	12
H24	1.810	3.384	0.830	11	25
H25	-2.585	-0.079	0.875	8	11
O26	-3.396	0.955	3.228	4	24
H27	-0.326	3.874	2.743	4	6
H28	-2.586	3.871	5.867	4	7
H29	-1.970	2.355	5.176	2	3
H30	-1.014	3.866	5.023	1	8
H31	-3.200	5.962	4.260	1	2
H32	-3.378	5.662	7.476	2	21
H33	0.250	1.556	3.717	1	20
H34	1.565	0.832	2.774	2	22
H35	1.621	2.570	3.188	3	5
H36	0.512	4.286	-0.473	3	4
H37	1.180	3.534	-1.596	1	19
H38	-0.363	2.716	-1.207	3	23
H39	-2.966	3.340	1.555	7	37
H40	-0.970	3.995	1.126	7	36
				7	38
				5	14

Para construir la conformación de los derivados del Petasol, compuestos (4), (5), (6) y (14) se realizaron algunas modificaciones. Para ello nos basamos en los valores optimizados de los parámetros del compuesto de origen (Petasol).

En la siguiente tabla se muestran los valores iniciales del 13-Hidroxi-petasol (4).

TABLA 36. Parámetros geométricos con los que se inició el cálculo del 13-Hidroxi-petasol (4)

ATOMO K	ANGULO DIEDRO (°) K L M N	UNIDO A L M N MEDIANTE L
C6	-7.376	C3-C2-C1
O5	119.191	C3-C2-C1
C6	-45.049	C4-C3-C2
C7	87.004	C4-C3-C2
C8	61.422	C6-C4-C3
C9	-179.467	C6-C4-C3
C10	-59.680	C6-C4-C3
C11	-172.329	C9-C6-C4
C12	145.468	C8-C6-C4
C13	6.641	C12-C8-C6
C14	178.398	C11-C9-C6
C15	108.080	C14-C11-C9
C16	-72.281	C14-C11-C9
O24	166.910	C13-C12-C8
H28	183.759	C15-C14-C11
H29	64.054	C15-C14-C11
O30	-54.064	C15-C14-C11
H31	-0.135	C16-C14-C11
H32	179.797	C16-C14-C11
H40	-73.596	O30-C15-C14

En la tabla 37 se presentan los valores finales de la estructura optimizada.

Para el compuesto 4, se sustituyó el hidrógeno (H30) del carbono C15, por un oxhidrilo (O30, H40).

TABLA 37. Parámetros geométricos finales de la conformación óptima de 13-Hidroxipetasol (4)

ATOMO K	ANGULO DIEDRO (°) K L M N	UNIDO A L M N MEDIANTE L
C6	-7.129	C3-C2-C1
O5	119.357	C3-C2-C1
C6	-45.260	C4-C3-C2
C7	86.589	C4-C3-C2
C8	61.250	C6-C4-C3
C9	-179.677	C6-C4-C3
C10	-59.875	C6-C4-C3
C11	-175.557	C9-C6-C4
C12	146.087	C8-C6-C4
C13	5.696	C12-C8-C6
C14	177.702	C11-C9-C6
C15	113.636	C14-C11-C9
C16	-67.616	C14-C11-C9
O24	168.116	C13-C12-C8
H28	159.995	C15-C14-C11
H29	43.505	C15-C14-C11
O30	-75.550	C15-C14-C11
H31	-1.453	C16-C14-C11
H32	179.390	C16-C14-C11
H40	-70.983	O30-C15-C14

Para el 13-Hidroxipetasol (4), se efectuaron optimizaciones adicionales a los átomos siguientes:

Parámetros iniciales para construir la conformación final del 13-Hidroxipetasol (4)

ATOMO K	DISTANCIA ENLACE (A) K L	ANGULO VALENCIA (°) K L M	ANGULO DIEDRO (°) K L M N	UNIDO A L M N MEDIANTE L
O30	1.404	112.823	-75.550	C15-C14-C11
H40	----	11.678	70.983	O30-C15-C14

Parámetros finales de la mejor conformación del 13-Hidroxipetasol (4)

ATOMO K	DISTANCIA ENLACE (A) K L	ANGULO VALENCIA (°) K L M	ANGULO DIEDRO (°) K L M N	UNIDO A L M N MEDIANTE L
O30	1.403	112.897	-75.605	C15-C14-C11
H40	----	111.744	71.054	O30-C15-C14

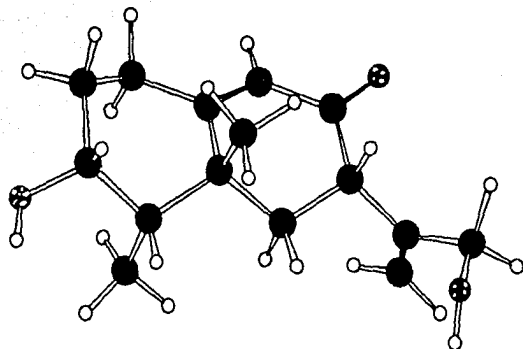


Figura 13. Dibujo de la conformación optimizada con MNDO para el 13-Hidroxipetasol (4)

TABLA 38. Coordenadas cartesianas de todos los átomos del 13-Hidroxipetasol (4) y conectividades de los átomos, obtenidas con MNDO.

ATOMO	COORDENADAS			CONNECTIVIDADES	
	X	Y	Z		
C1	0.000	0.000	0.000	30	40
C2	1.536	0.000	0.000	15	29
C3	2.183	1.422	0.000	15	30
C4	1.134	2.605	0.181	15	28
O5	2.956	-1.550	-1.156	10	37
O6	0.119	2.249	1.345	10	39
C7	0.511	3.071	-1.159	10	38
O8	-0.651	0.969	0.973	14	15
O9	-0.934	3.394	1.568	14	16
C10	0.899	2.045	2.679	11	14
C11	-2.079	3.053	2.566	11	25
C12	-1.941	0.767	1.332	11	13
C13	-2.724	1.685	2.219	13	24
C14	-3.083	4.199	2.677	16	31
C15	-3.146	4.897	4.014	16	32
C16	-3.896	4.565	1.665	9	11
H17	-0.356	-1.043	0.135	9	27
H18	-0.391	0.276	-1.002	9	26
H19	1.853	-0.591	-0.885	6	10
H20	1.904	-0.569	0.880	6	9
H21	2.844	1.479	0.877	6	8
H22	1.736	3.478	0.472	12	13
H23	-2.571	-0.039	0.901	12	23
O24	-3.808	1.344	2.680	8	12
H25	-1.651	2.855	3.560	4	22
H26	-0.425	4.302	1.952	4	7
H27	-1.395	3.713	0.609	4	6
H28	-4.089	5.454	4.161	1	18
H29	-3.120	4.167	4.850	3	4
O30	-2.054	5.760	4.226	3	21
H31	-3.921	4.058	0.689	3	5
H32	-4.611	5.397	1.747	1	8
H33	3.721	2.339	-1.002	1	17
H34	-0.282	3.836	-1.028	2	19
H35	1.278	3.552	-1.801	2	3
H36	0.051	2.259	-1.760	2	20
H37	1.541	2.913	2.938	1	2
H38	0.235	1.879	3.553	5	33
H39	1.559	1.153	2.692	7	35
H40	-2.106	6.531	3.679	7	34
				7	36

Para generar la conformación del compuesto (5), el C15 se convirtió en aldehído con la sustitución adecuada de dos hidrógenos por el oxígeno (O29).

TABLA 39. Parámetros geométricos con los que se inició el cálculo del 13-Aldopetasol (5)

ATOMO K	ANGULO DIEDRO (°) K L M N	UNIDO A L M N MEDIANTE L
C4	-7.376	C3-C2-C1
O5	119.191	C3-C2-C1
C6	-45.049	C4-C3-C2
C7	87.004	C4-C3-C2
C8	61.422	C6-C4-C3
C9	-179.467	C6-C4-C3
C10	-59.680	C6-C4-C3
C11	-172.329	C9-C6-C4
C12	145.468	C8-C6-C4
C13	6.641	C12-C8-C6
C14	178.398	C11-C9-C6
C15	108.080	C14-C11-C9
C16	-72.281	C14-C11-C9
O24	166.910	C13-C12-C8
H28	183.759	C15-C14-C11
O29	3.161	C15-C14-C11
H30	-0.135	C16-C14-C11
H31	179.797	C16-C14-C11

La tabla 40 contiene los parámetros optimizados de la conformación del 13-Aldopetasol (compuesto 5).

TABLA 40. Parámetros geométricos finales de la mejor conformación del 13-Aldopetasol (5)

ATOMO K	ANGULO DIEDRO (°) K L M N	UNIDO A L M N MEDIANTE L
C4	-7.376	C3-C2-C1
O5	119.191	C3-C2-C1
C6	-45.049	C4-C3-C2
C7	87.004	C4-C3-C2
C8	61.422	C6-C4-C3
C9	-179.467	C6-C4-C3
C10	-59.680	C6-C4-C3
C11	-172.329	C9-C6-C4
C12	145.468	C8-C6-C4
C13	6.641	C12-C8-C6
C14	178.398	C11-C9-C6
C15	108.080	C14-C11-C9
C16	-72.281	C14-C11-C9
O24	166.910	C13-C12-C8
H28	183.759	C15-C14-C11
O29	3.161	C15-C14-C11
H30	-0.135	C16-C14-C11
H31	179.797	C16-C14-C11

Esta molécula requirió también de optimizaciones adicionales y se efectuaron para los átomos siguientes:

Parámetros iniciales para construir la conformación final del 13-Aldopetasol (5)

ATOMO K	DISTANCIA ENLACE (A) K L	ANGULO VALENCIA (°) K L M	ANGULO DIEDRO (°) K L M N	UNIDO A L M N MEDIANTE L
C15	1.5098	115.823	104.123	C14-C11-C9
H28	1.110	112.424	182.724	C15-C14-C11
O29	1.220	126.685	2.114	C15-C14-C11

Parámetros finales de la mejor conformación del 13-Aldopetasol (5)

ATOMO K	DISTANCIA ENLACE (A) K L	ANGULO VALENCIA (°) K L M	ANGULO DIEDRO (°) K L M N	UNIDO A L M N MEDIANTE L
C15	1.503	115.920	106.733	C14-C11-C9
H28	1.110	114.100	88.367	C15-C14-C11
O29	1.221	124.119	-91.572	C15-C14-C11

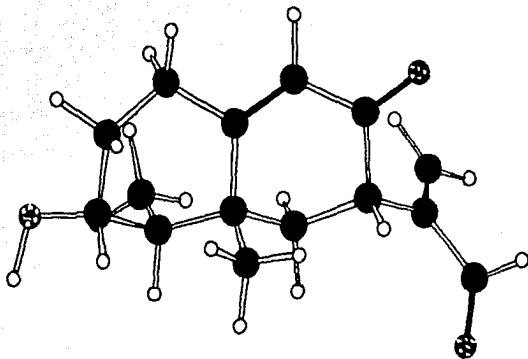


Figura 14. Dibujo de la conformación optimizada con MNDO para el 13-Aldopetasol (5)

TABLA 41. Coordenadas cartesianas de todos los átomos del 13-Aldopetasol (5) y conectividades de los átomos, obtenidas con MNDO.

ATOMO	COORDENADAS			CONECTIVIDADES	
	X	Y	Z		
C1	0.000	0.000	0.000	15	29
C2	1.536	0.000	0.000	15	28
C3	2.183	1.422	0.000	14	16
C4	1.134	2.604	0.186	14	15
O5	2.953	1.551	-1.158	10	38
C6	0.121	2.245	1.351	10	37
C7	0.513	3.078	-1.152	10	36
C8	-0.651	0.968	0.974	11	13
C9	-0.927	3.393	1.583	11	14
C10	0.902	2.032	2.682	11	25
C11	-2.076	3.047	2.575	13	24
C12	-1.945	0.771	1.325	16	30
C13	-2.724	1.682	2.222	16	31
C14	-3.082	4.191	2.685	9	26
C15	-3.036	4.986	3.960	9	11
C16	-3.985	4.472	1.723	9	27
H17	-0.356	-1.043	0.135	6	8
H18	-0.391	0.276	-1.001	6	9
H19	1.853	-0.591	-0.885	6	10
H20	1.904	-0.569	0.880	12	13
H21	2.844	1.479	0.877	12	23
H22	1.738	3.477	0.476	8	12
H23	-2.575	-0.034	0.891	4	6
O24	-3.802	1.334	2.692	4	22
H25	-1.652	2.835	3.568	4	7
H26	-0.412	4.296	1.973	3	4
H27	-1.388	3.721	0.628	1	8
H28	-3.674	4.577	4.772	2	3
O29	-2.366	5.993	4.115	1	17
H30	-4.081	3.897	0.791	2	19
H31	-4.702	5.302	1.806	2	20
H32	3.718	2.340	-1.005	3	5
H33	-0.280	3.843	-1.018	1	2
H34	1.282	3.562	-1.790	1	18
H35	0.054	2.270	-1.758	3	21
H36	1.548	2.897	2.942	7	34
H37	0.240	1.863	3.556	7	33
H38	1.561	1.139	2.689	7	35
				5	32

TABLA 42. Parámetros geométricos con los que se inició el cálculo del 1-Hidroxipetasol (6)

ATOMO K	ANGULO DIEDRO (°)	UNIDO A L M N
	K L M N	MEDIANTE L
C4	-7.376	C3-C2-C1
O5	119.191	C3-C2-C1
C6	-45.049	C4-C3-C2
C7	87.004	C4-C3-C2
C8	61.422	C6-C4-C3
C9	-179.467	C6-C4-C3
C10	-59.680	C6-C4-C3
C11	-172.329	C9-C6-C4
C12	145.468	C8-C6-C4
C13	6.641	C12-C8-C6
C14	178.398	C11-C9-C6
C15	108.080	C14-C11-C9
C16	-72.281	C14-C11-C9
H17	-187.357	C1-C2-C3
O18	-77.602	C1-C2-C3
O24	166.910	C13-C12-C8
H28	183.759	C15-C14-C11
H29	64.054	C15-C14-C11
H30	-57.064	C15-C14-C11
H31	-0.135	C16-C14-C11
H32	179.797	C16-C14-C11
H40	-65.355	O18-C1-C2

La tabla 43 presenta los parámetros obtenidos para la estructura optimizada del compuesto 6 (1-Hidroxipetasol).

TABLA 43. Parámetros geométricos finales de la conformación óptima del 1-Hidroxipetasol (6)

ATOMO K	ANGULO DIEDRO (°)	UNIDO A L M N MEDIANTE L
	K L M N	
C4	-5.125	C3-C2-C1
O5	120.696	C3-C2-C1
C6	-45.883	C4-C3-C2
C7	88.976	C4-C3-C2
C8	63.975	C6-C4-C3
C9	-176.949	C6-C4-C3
C10	-57.529	C6-C4-C3
C11	-172.210	C9-C6-C4
C12	144.733	C8-C6-C4
C13	7.545	C12-C8-C6
C14	178.439	C11-C9-C6
C15	108.497	C14-C11-C9
C16	-71.808	C14-C11-C9
H17	-203.019	C1-C2-C3
O18	-85.498	C1-C2-C3
O24	165.962	C13-C12-C8
H28	183.755	C15-C14-C11
H29	63.781	C15-C14-C11
H30	-56.482	C15-C14-C11
H31	-0.192	C16-C14-C11
H32	179.965	C16-C14-C11
H40	-68.958	O18-C1-C2

Para crear esta estructura se sustituyó el hidrógeno (H18) del carbono C-1 por un oxhidrilo (O18,H40).

A esta molécula se le realizaron optimizaciones adicionales y fueron las siguientes:

Parámetros iniciales para calcular la mejor conformación del 1-Hidroxipectasol (6)

ATOMO K	DISTANCIA ENLACE (A) K L	ANGULO VALENCIA (°) K L M	ANGULO DIEDRO (°) K L M N	UNIDO A L M N MEDIANTE L
H17	1.110	108.707	-203.019	C1-C2-C3
O18	1.414	112.211	-85.498	C1-C2-C3
H40	0.949	111.221	-68.958	C18-C1-C2

Parámetros finales de la mejor conformación del 1-Hidroxipectasol (6)

ATOMO K	DISTANCIA ENLACE (A) K L	ANGULO VALENCIA (°) K L M	ANGULO DIEDRO (°) K L M N	UNIDO A L M N MEDIANTE L
H17	1.140	103.228	-204.674	C1-C2-C3
O18	1.403	114.143	-87.738	C1-C2-C3
H40	0.948	111.661	-62.167	C18-C1-C2

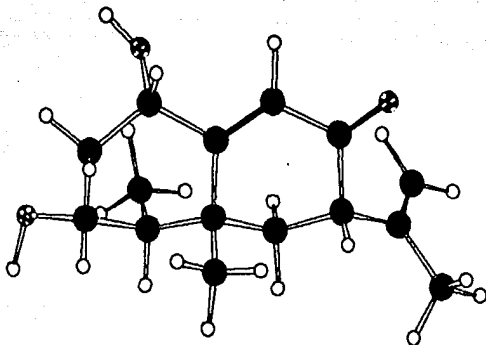


Figura 15. Dibujo de la conformación optimizada con MNDO para el 1-Hidroxipectasol (6)

TABLA 44. Coordenadas cartesianas de todos los átomos del 1-Hidroxipetasol (6) y conectividades de los átomos, obtenidas con MNDO.

ATOMO	COORDENADAS			CONECTIVIDADES	
	X	Y	Z		
C1	0.000	0.000	0.000	15	28
C2	1.536	0.000	0.000	15	29
C3	2.183	1.422	0.000	15	30
C4	1.129	2.607	0.130	10	37
C5	2.980	1.538	-1.141	10	39
C6	0.097	2.275	1.278	10	38
C7	0.595	3.693	-1.240	14	16
C8	-0.720	1.025	0.383	14	15
C9	-0.930	3.453	1.497	11	14
C10	0.840	2.043	2.622	11	13
C11	-2.164	3.139	2.471	11	25
C12	-2.029	0.876	1.200	13	24
C13	-2.793	1.805	2.091	16	32
C14	-3.060	4.324	2.592	16	31
C15	-3.021	5.069	3.905	9	11
C16	-3.900	4.696	1.605	9	26
H17	-0.261	-1.006	0.463	9	27
H18	-0.574	0.051	-1.279	6	9
H19	1.853	-0.591	-0.885	6	10
H20	1.904	-0.569	0.880	6	8
H21	2.844	1.479	0.877	12	23
H22	1.722	3.484	0.427	12	13
H23	-2.675	0.093	0.750	6	12
O24	-3.888	1.488	2.543	4	22
H25	-1.701	2.914	3.469	4	7
H26	-0.396	4.340	1.896	4	6
H27	-1.367	3.796	0.535	2	3
H28	-3.697	5.956	3.309	3	21
H29	-3.341	4.419	4.746	2	20
H30	-1.997	5.134	4.129	1	8
H31	-3.969	4.180	0.636	1	16
H32	-4.586	5.551	1.609	1	2
H33	3.742	2.329	-0.978	3	5
H34	-0.204	3.860	-1.149	2	19
H35	1.401	3.579	-1.826	1	17
H36	0.169	2.291	-1.879	3	4
H37	1.504	2.891	2.893	5	33
H38	0.159	1.891	3.485	7	34
H39	1.475	1.132	2.640	7	35
H40	-0.342	-0.708	-1.797	7	36
				18	40

Por último, para obtener la conformación de menor energía del compuesto 14, se usaron los parámetros geométricos que muestra la tabla 45.

TABLA 45. Parámetros geométricos con los que se inició el cálculo del 7-Hidroxipetasol (14)

ATOMO K	DISTANCIA ENLACE (A)	ANGULO VALENCIA (°)	ANGULO DIEDRO (°)	UNIDO A L M N MEDIANTE L
	K L	K L M	K L M N	
C11	1.557	115.112	-172.329	C9-C6-C4
C14	1.527	111.455	178.398	C11-C9-C6
C15	1.510	115.823	108.080	C14-C11-C9
C16	1.349	123.074	-72.281	C14-C11-C9
O25	1.410	108.480	119.191	C11-C9-C6
H28	1.110	112.424	183.759	C15-C14-C11
H29	1.110	111.225	64.054	C15-C14-C11
H30	1.110	111.475	-56.746	C15-C14-C11
H31	1.110	123.667	-0.135	C16-C14-C11
H32	1.100	122.720	179.797	C16-C14-C11
H33	1.100	109.347	-202.309	O5-C3-C2
H40	0.950	109.000	-119.500	O25-C11-C9

Para esta estructura se sustituyó el hidrógeno (H25) por un oxhidrilo (O25,H40).

La tabla 46 presenta los parámetros finales optimizados con MNDO.

TABLA 46. Parámetros geométricos finales de la conformación óptima del 7-Hidroxipectasol (14)

ATOMO K	DISTANCIA ENLACE (A)	ANGULO VALENCIA (°)	ANGULO DIEDRO (°)	UNIDO A L M N MEDIANTE L
	K L	K L M	K L M N	
C11	1.587	118.909	-163.679	C9-C6-C4
C14	1.552	109.710	240.294	C11-C9-C6
C15	1.513	120.036	76.890	C14-C11-C9
C16	1.352	122.460	-99.345	C14-C11-C9
O25	1.414	105.209	120.505	C11-C9-C6
H28	1.111	111.470	157.510	C15-C14-C11
H29	1.107	113.814	37.739	C15-C14-C11
H30	1.111	110.602	-83.644	C15-C14-C11
H31	1.088	125.886	-0.784	C16-C14-C11
H32	1.091	122.470	178.547	C16-C14-C11
H33	0.947	111.162	-203.404	O5-C3-C2
H40	0.948	112.609	-182.423	O25-C11-C9

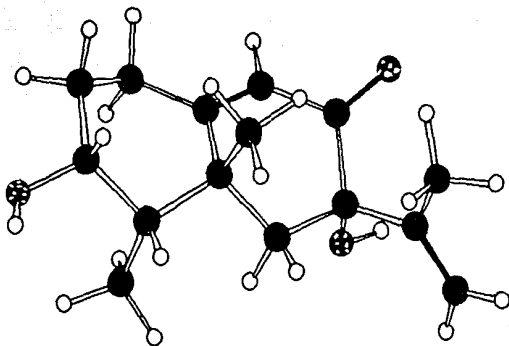


FIGURA 16. Dibujo de la conformación optimizada con MNDO
para el 7-Hidroxipectasol (14)

TABLA 47. Coordenadas cartesianas de todos los átomos del 7-Hidroxipectasol (14) y conectividades de los átomos, obtenidas con MNDO.

ATOMO	COORDENADAS			CONECTIVIDADES	
	X	Y	Z		
C1	0.000	0.000	0.000	15	28
C2	1.535	0.000	0.000	15	29
C3	2.227	1.399	0.000	15	30
C4	1.235	2.635	0.021	14	16
C5	3.139	1.432	-1.063	14	15
C6	0.069	2.396	1.079	16	31
C7	0.776	3.076	-1.388	16	32
C8	-0.665	1.074	0.830	10	39
C9	-0.947	3.603	1.039	10	37
C10	0.706	2.330	2.508	10	38
C11	-2.378	3.424	1.701	13	24
C12	-1.329	0.907	1.294	11	14
C13	-2.629	1.928	2.129	11	13
C14	-2.564	4.464	2.837	11	25
C15	-1.892	4.251	4.176	12	23
C16	-3.254	5.614	2.663	12	13
H17	-0.338	-1.006	0.344	6	10
H18	-0.371	0.093	-1.049	6	9
H19	1.870	-0.610	-0.870	6	6
H20	1.895	-0.553	0.899	9	26
H21	2.824	1.460	0.958	9	27
H22	1.838	3.495	0.410	9	11
H23	-2.496	-0.008	1.106	8	12
O24	-3.420	1.619	3.010	25	40
O25	-3.302	3.639	0.652	4	22
H26	-0.451	4.483	1.505	4	7
H27	-1.122	3.895	-0.018	4	6
H28	-2.406	4.814	4.983	1	18
H29	-1.875	3.195	4.505	3	4
H30	-0.841	4.613	4.148	3	21
H31	-3.751	5.927	1.747	3	5
H32	-3.365	6.356	3.455	1	8
H33	3.819	2.073	-0.911	1	17
H34	0.455	4.140	-1.385	2	19
H35	1.593	3.029	-2.135	2	3
H36	-0.059	2.468	-1.787	2	20
H37	1.245	3.266	2.757	1	2
H38	-0.056	2.164	3.294	5	33
H39	1.424	1.496	2.622	7	35
H40	-4.202	3.592	0.944	7	34
				7	36

B. DENSIDADES ELECTRONICAS E INDICES DE UNION

De los cálculos realizados se obtuvieron las densidades electrónicas en cada átomo de la molécula (métodos de cálculo MNDO y MINDO/3) y los índices de unión entre los átomos que constituyen un enlace en el compuesto estudiado (Método de cálculo MINDO/3). En las páginas siguientes se muestran los dibujos de los eremofilanos con sus densidades electrónicas obtenidas con el método de cálculo MNDO e índices de enlace obtenidas con el método de cálculo MINDO/3.

Al analizar los valores de las densidades electrónicas de los eremofilanos en estudio que se obtuvieron con MINDO/3, se observa que el cálculo manifiesta el dipolo del grupo carbonilo, pues si consideramos que el oxígeno debe tener una densidad electrónica de 6 y el carbono de 4, al comparar estos valores con los resultados obtenidos por MINDO/3, podemos ver que en todos los compuestos el oxígeno del grupo carbonilo tiene una densidad electrónica ligeramente superior a 6 y el carbono unido a éste es ligeramente menor que 4. Por lo tanto, esto indica que el oxígeno tiene un exceso electrónico, mientras que el carbono tiene una deficiencia electrónica. Por ejemplo, en la gigantenona, el grupo cetónico C12-O26; en los epóxidos C15-O18, C17-O18 y C9-O14. En cambio este enlace C13-O14 se genera con menor interpenetración o población electrónica (0.820) que en el C9-O14 (0.888). En caso de una reacción que provocara la ruptura de los enlaces C-O del epóxido, el C13-O14 sería el más fácilmente afectado, sin dejar de generarse la apertura del C9-O14.

Los átomos de carbono que están unidos por doble enlace tienen altas densidades electrónicas (átomos C8 y C11); los átomos C8, C11, C12 y O26 del sistema anular del eremofilano debieran presentar deslocalización de los electrones del enlace C8-C11, que puede deberse al efecto del oxígeno O26 del grupo carbonilo. Esto se hace evidente por medio de las densidades electrónicas obtenidas con el método de cálculo

MINDO/3. Las tablas que contienen tales densidades se muestran en las páginas siguientes. No obstante, la población electrónica entre C8 y C11 indica de hecho un doble enlace localizado aun cuando manifiesta una población deficiente.

Si se acepta el desplazamiento electrónico, por la densidad 4.110 sobre el C11 puede pensarse que el corrimiento electrónico por efecto del grupo cetónico C12-O26 se mengua y se detiene en el C11. La conjugación desde C8 pasando por C11 y C12 hasta terminar en O26, no se muestra con la intensidad que debiera.

Al examinar las coordenadas de los átomos involucrados y la figura 3, se evidencia que no son coplanarios; la resonancia se cohibe y se genera la distribución electrónica ya señalada.

Situaciones similares se presentan en otros compuestos de la serie y en los que presentan conjugación cruzada como en los compuestos 10 y 12.

En los compuestos derivados de la Gigantenona, es decir 2,7-13 el átomo de carbono del grupo metilo, en este caso los átomos C16, C7 y C10 tienen deficiencia electrónica, posiblemente ocurre ésto por la hiperconjugación del radical metilo. Para los átomos C7 y C16 este efecto se propaga hasta el átomo C4 y C15 respectivamente (átomos próximos al carbono del metilo). Sin embargo, esta característica no se presenta en los átomos C10 y C6 (el C10 es el carbono de otro grupo metilo). Sucede lo mismo en los derivados del Pelasol, o sea los compuestos 4-6 y 14, en este caso se trata de los átomos C15, C7 y C10. En los átomos C7 y C15 la hiperconjugación se propaga hasta el átomo C4 y C14 respectivamente, en cambio en los átomos C10 y C6 no ocurre lo mismo (ver figuras).

Los hidrógenos de mayor deficiencia electrónica son los del grupo OH, a estos átomos se les puede atribuir características ácidas porque está desprotegido, sus densidades electrónicas están entre 0.812 y 0.820.

Los átomos de carbono que están unidos a un oxígeno de tipo cetónico, de un aldehído, de un oxhidrilo o de un epóxido; presentan

deficiencia electrónica. Para los derivados de la Gigantenona (esta molécula tiene a los átomos C3, C9, C12 y C17) los carbonos deficientes electrónicamente son: el compuesto 2, C3, C9, C12, C16 y C17; el 7, C3, C9, C12 y C16; el 8, C3, C9, C12 y C16; el 9, C3, C9, C12, C15 y C16; el 10, C3, C9, C12, C16 y C17; el 11, C3 y C12; el 12, C3, C12, C15 y C17; y el compuesto 13, C3, C12 y C17.

En los derivados del Petasol (los átomos deficientes de esta molécula son el C3 y C13) los átomos de baja densidad electrónica son los siguientes: el compuesto 4, C3, C13 y C15; el 5, C3, C13 y C15; el 6, C1, C3 y C13; y el compuesto 14, C3, C11 y C13. La deficiencia electrónica de estos átomos puede deberse a que el oxígeno es electroatrayente, las densidades de electrones de estos carbonos tienen valores de 3.45 a 3.65 y el oxígeno que está unido al carbono, de 6.2 a 6.5.

El análisis de población de Mulliken nos da información acerca del "conglomerado" electrónico entre los átomos constituyentes de un enlace formal en el compuesto en estudio. Es posible tener alguna población electrónica entre átomos no unidos. Por ejemplo la que se manifiesta entre el oxígeno de una cetona y el hidrógeno electrodeficiente en las inmediaciones del carbonilo, aun cuando no se establezca un enlace formal (Puente de hidrógeno).

El conocimiento de estos índices nos pueden llevar a lucubrar con respecto a cuales son los átomos más reactivos en los ataques electro o nucleofílicos; lo mismo para el caso de la reactividad de los enlaces ante tales reactivos.

De manera general, los átomos unidos por doble enlace al igual que el enlace mismo son muy reactivos frente a un ataque electrofílico, los eremofilanos contienen dobles ligaduras entre algunos de los átomos que lo constituyen.

Los anillos epoxi tiene reactividad excepcional, en la serie de compuestos estudiados, varios de ellos están constituidos por uno o más

anillos epoxi, otros tienen grupos oxhidrilos y algunos contienen al anillo ciclopropano.

Con base en los valores de los índices de unión, densidades electrónicas y los coeficientes del orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO) y del orbital molecular desocupado de menor energía (LUMO) se analizó lo siguiente:

Los compuestos 1,2,7,8,9, y 13 contienen uno o dos anillos epoxi, además tienen uno o tres grupos oxhidrilo. Basándonos en la estructura de estas moléculas, los átomos de los grupos funcionales mencionados podrían sufrir sustitución núcleo o electrofílica. Los eremofilanos 1,2, 7,8 y 9 probablemente presentarían apertura de los epóxidos al tratarlos en medio ácido, estos compuestos tienen un epóxido entre los átomos C9-O14-C13, por los índices de unión existentes entre los enlaces del epóxido quizá el rompimiento de la unión se dé entre el enlace C13-O14, aunque esto no implica que el rompimiento del enlace C9-O14 no ocurra. Al hacerlos reaccionar en medio ácido se protonaría el oxígeno O14, los epóxidos así protonados podrían sufrir ataque por diversos reactivos nucleofílicos y formar alcoholes; posiblemente se forma un mayor porcentaje de alcohol en el carbono C9 que en el C13 (por impedimento estérico). Los oxhidrilos de estos compuestos podrían tener ataque electrofílico, también en medio ácido, algunas de las moléculas que tienen hasta tres o cuatro grupos OH puede reaccionar primero aquel que tenga la mayor densidad electrónica y menor índice de unión para que pueda ser eliminado y formar posiblemente un doble enlace.

La gigantenona (1), la faseolinona (2) y el 11,12-Epoxipetasol (13) contienen un epóxido más, que es el de los átomos C15-O18-C17; aquí podría romperse el enlace entre los átomos C15-O18 (por los índices de unión), esto no significa que no pueda abrirse el enlace C17-O18. Nuevamente el epóxido se protonaría en medio ácido y es factible que reaccione con sustancias nucleofílicas para formar alcoholes, puede ser que se forme mayor cantidad del alcohol en el carbono C17 que en el C15.

En el compuesto 10 existen dos enlaces dobles, por los índices de unión diríamos que el más reactivo sea el C8-C11 y no el C13-C15; sin embargo, las densidades electrónicas de los átomos unidos por doble ligadura y los orbitales atómicos que más contribuyen al orbital molecular HOMO (orbitales px, py y pz de los carbonos C13 y C15) puede indicar que el doble enlaces más reactivo es el de los átomos C13-C15.

El 6-Deshidropetasol (11) contiene un anillo con dos enlaces dobles (C8-C11 y C9-C13), los índices de unión entre los átomos unidos por doble enlace tienen valores próximos entre sí, esto podría implicar un ataque electrofílico en este tipo de enlaces. No obstante, los orbitales atómicos de mayor contribución al orbital molecular HOMO son los orbitales (pz y px de los átomos C9-C13); por lo cual, es factible que el de mayor reactividad sea el de los átomos C9-C13.

El compuesto 12 contiene un anillo con dos doble ligaduras, por los índices de unión entre los átomos de este enlace vemos que es un poco mayor el de los carbonos C8-C11 que el del C9-C13, además los orbitales atómicos de mayor contribución al orbital molecular HOMO son los orbitales py y pz de los carbonos C8 y C11 (éstos donarían un electrón, si ocurriera un ataque electrofílico) y los del orbital molecular LUMO son los orbitales atómicos px y pz de los átomos C9 y C13 (éstos podrían aceptar un electrón). Las densidades electrónicas son ligeramente mayores en los átomos C8-C11-H25 que la de los átomos C9-H27-C13, esto puede significar que reaccione primero el doble enlace de C8-C11.

El 11,12-Epoxipectasol (13) tiene solamente un doble enlace carbono-carbono en C8-C11, aquí los orbitales atómicos que más contribuyen a los orbitales moleculares HOMO y LUMO son los orbitales atómicos py y pz de los átomos C8 y C11, por lo que este enlace podría ser uno de los centros activos de la molécula.

Para obtener la 13-Aldofomenona (8) se realizó por oxidación de la Fomenona (7) con dióxido de manganeso en dicloro-metano para formar el aldehído olefínico⁵.

Los derivados del Petasol (3) contienen dos enlaces dobles en su estructura (uno endocíclico y otro exocíclico). El doble enlace más reactivo en los compuestos 3,4,6 y 14 podría ser el de los carbonos C14-C16, esto no implica que el otro no pueda reaccionar. Sin embargo, los coeficientes del HOMO están en C14 y C16, de estos átomos podría donarse un electrón.

El 13-Aldopetasol (5) presenta un comportamiento diferente a los compuestos antes mencionados, el compuesto 5 contiene dos enlaces dobles, por los índices de unión podría decirse que el más reactivo ante un ataque electrofílico es el exocíclico (C14-C16), pero si analizamos los coeficientes de los orbitales moleculares HOMO y LUMO, posiblemente el enlace por atacar sea el de los átomos C8-C12, y podría ocurrir una ruptura en el doble enlace de los átomos C14-C16. El compuesto 5 se obtuvo de la reacción del 13-Hidroxipectasol (4) oxidando con óxido de manganeso en dicloro-metano para obtener el aldehído olefínico.

Ahora bien:

a) Los compuestos que mostraron actividades biológicas consistentemente altas en los ensayos de Punción-gota, la estimulación de rizogénesis y mortalidad de larva de camarón fueron: 1,2,3 y 7.

b) Los eremofilanos 4 y 14 son versiones hidroxiladas de 3, éste tiene gran actividad biológica, pero 4 y 14 son mucho menos activos que 3. Lo mismo sucede con el compuesto 13 (análogo epoxidado de 3) tiene menor actividad que el compuesto 3.

c) Los compuestos 5 y 8 se obtuvieron a partir de reacciones de oxidación de los compuestos 4 y 7 respectivamente, pero al eliminar el oxhidrilo del carbono (C15 del eremofilano 5 y C16 del eremofilano 7). En un párrafo anterior se mencionó que 3 y 7 tienen actividad biológica alta, sin embargo al oxidar el alcohol para formar el aldehído los compuestos que se forman (5 y 8) presentan anulación de la actividad biológica.

d) En un principio se pensó que la función aldehído era necesaria para la actividad biológica. No obstante, en estudios posteriores, se encontró que este grupo funcional no era necesario y que además puede anular la actividad biológica.

e) En otros estudios se encontró que la función epoxi fue crítica para la actividad biológica, pero resultados experimentales recientes demuestran que la función epoxi no se requiere en la actividad biológica.

Con lo que finalmente, no hay un grupo funcional al cual atribuirle la actividad biológica en las moléculas. Los resultados hacen pensar que el grado de oxidación del eremofilano es un elemento importante en la actividad biológica, aunque pueden existir excepciones.

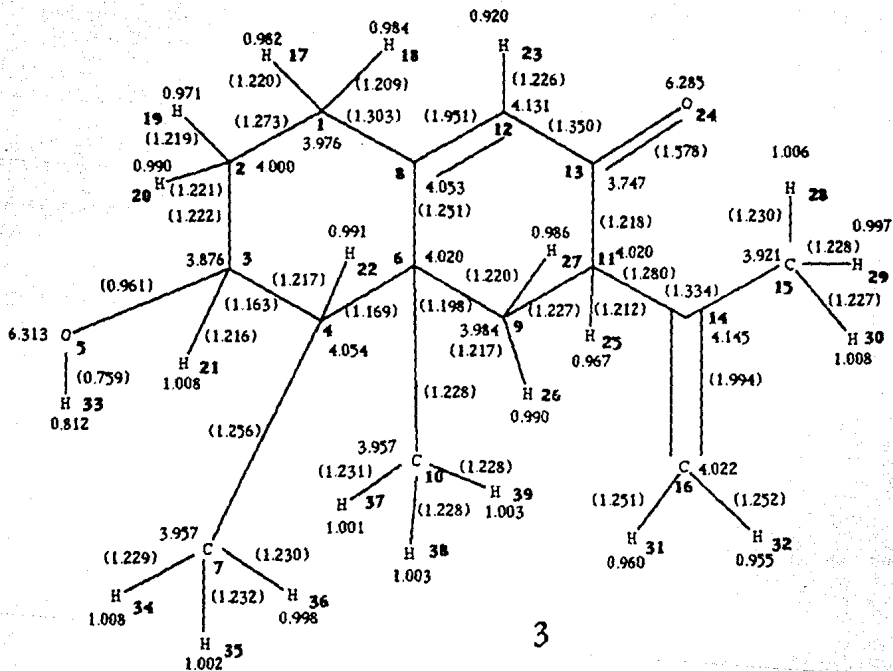


FIGURA 18. Densidades electrónicas, y entre paréntesis, índices de unión del Petasol (3)

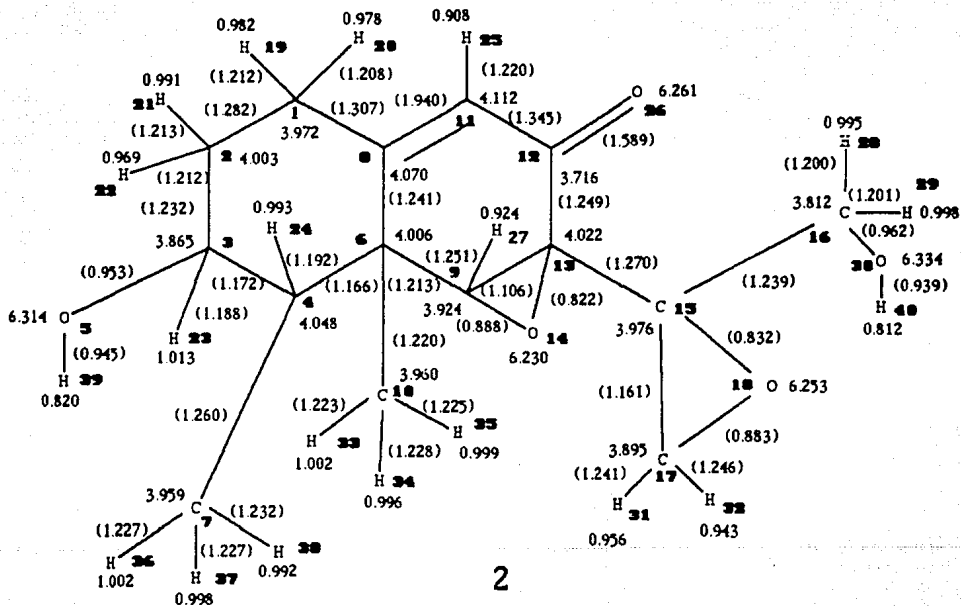


FIGURA 19. Densidades electrónicas, y entre paréntesis, índices de unión de Faseolinona (2).

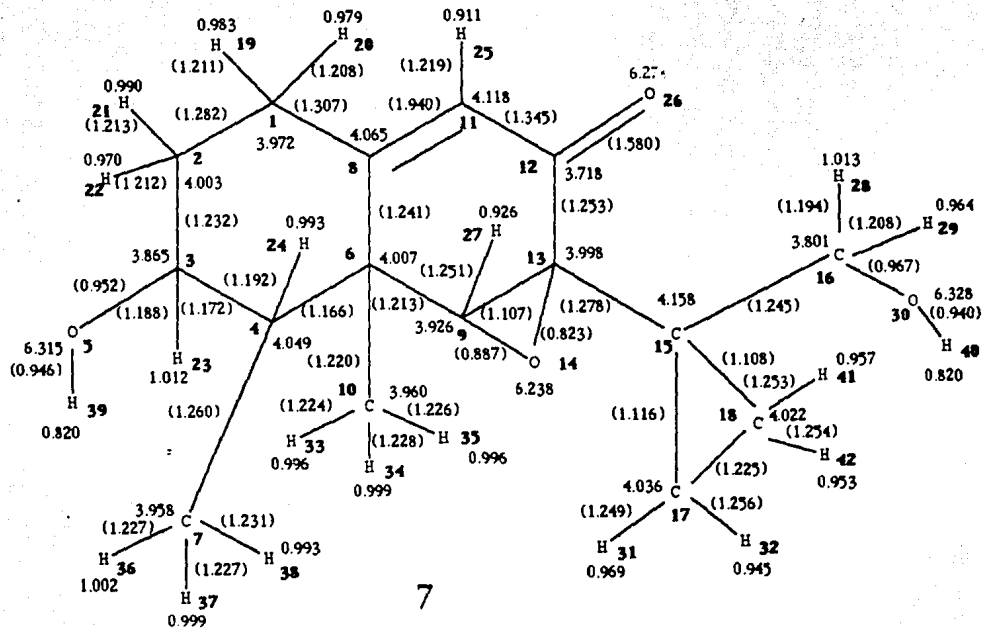


FIGURA 20. Densidades electrónicas, y entre paréntesis, índices de unión de la Fomenona (7).

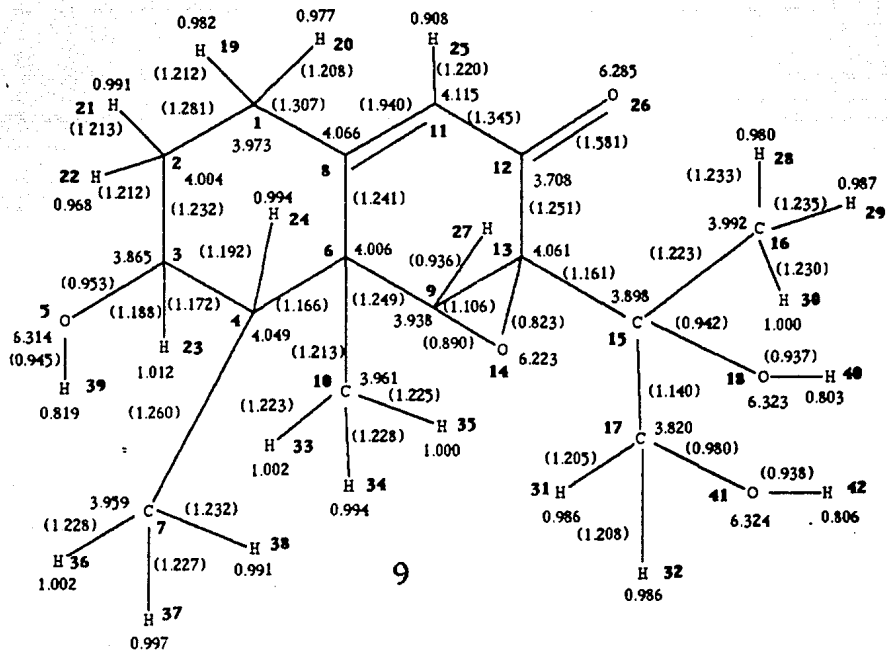


FIGURA 22. Densidades electrónicas, y entre paréntesis, índices de unión de la 11-Hidroxifenona (9).

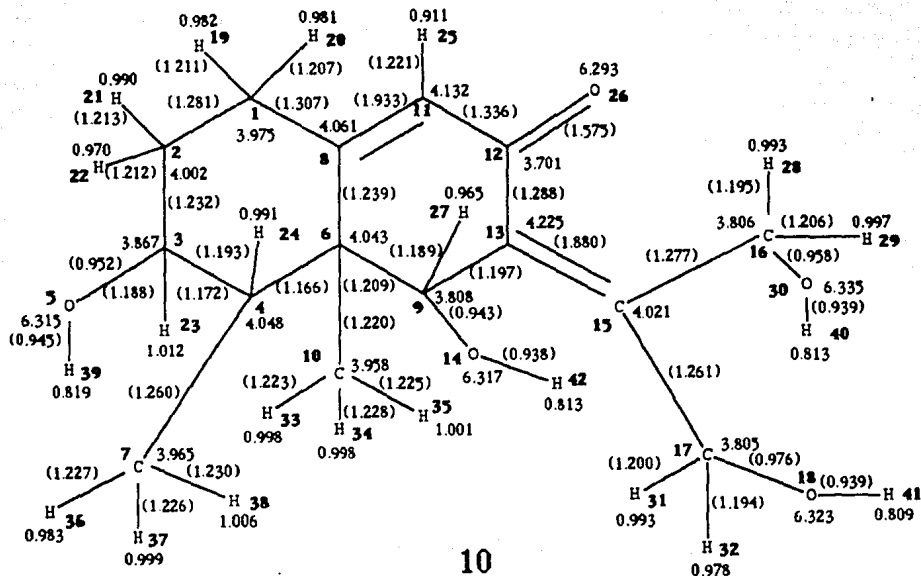
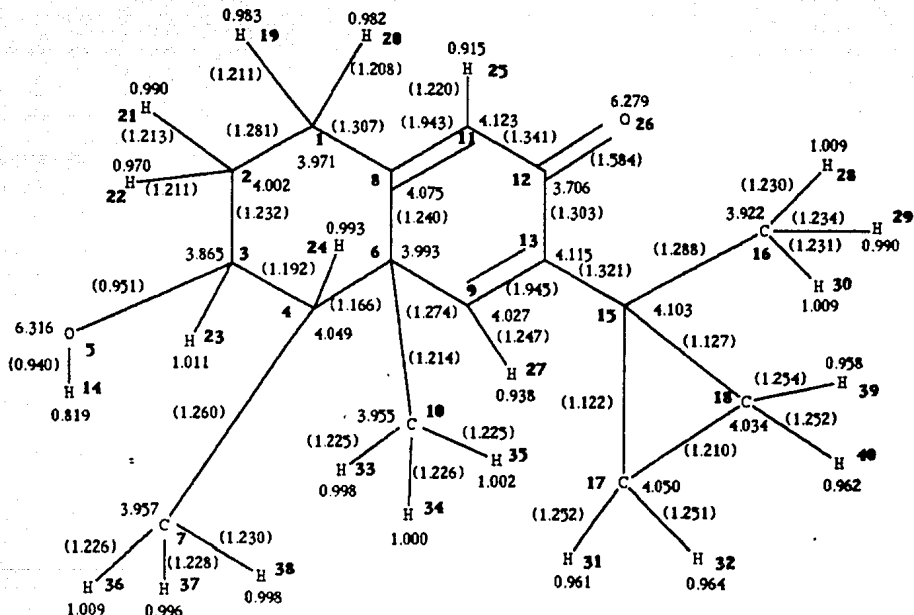


FIGURA 23. Densidades electrónicas, y entre paréntesis, índices de unión del 6,12,13-Trihidroxi-isopetasol (10).



11

FIGURA 24. Densidades electrónicas, y entre paréntesis, índices de unión del 6-Deshidropetasol (11).

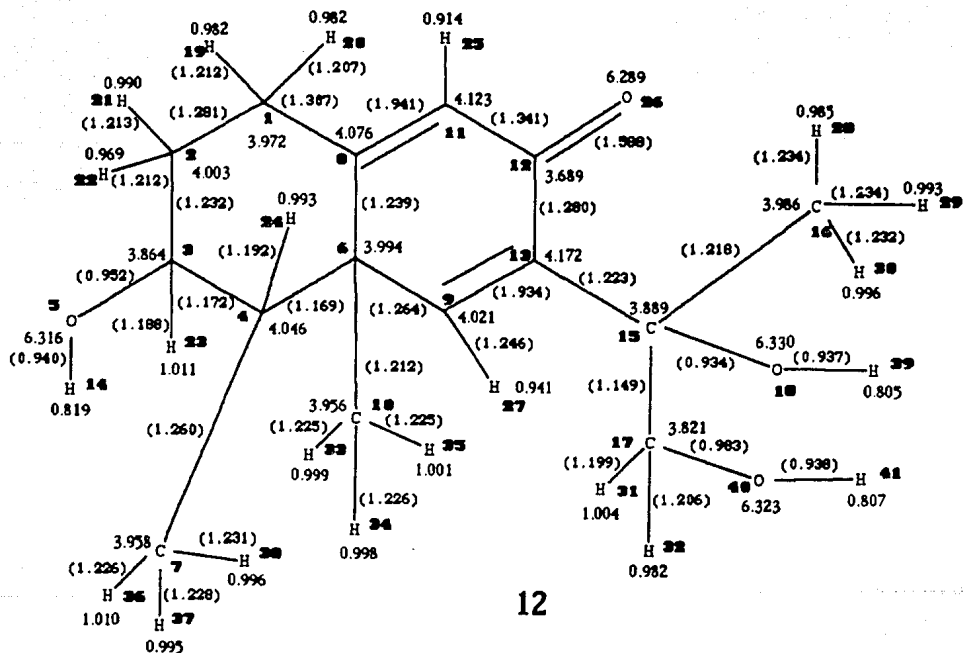


FIGURA 25. Densidades electrónicas, y entre paréntesis, índices de unión del 11,12-Dihidro-6-desidropetasol (12).

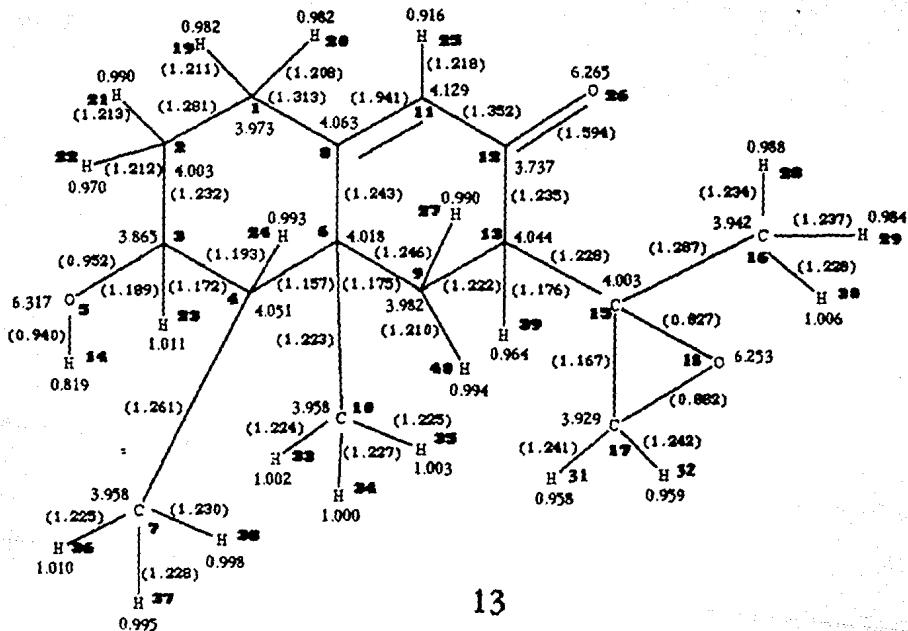
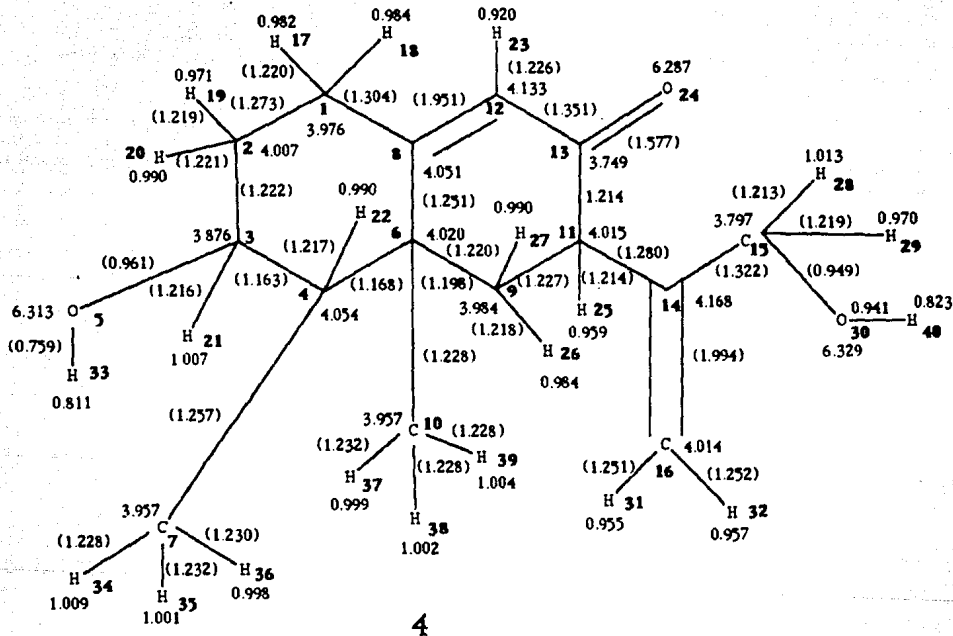


FIGURA 26. Densidades electrónicas, y entre paréntesis, índices de unión del 11,12-Epoxyzetanol (13).



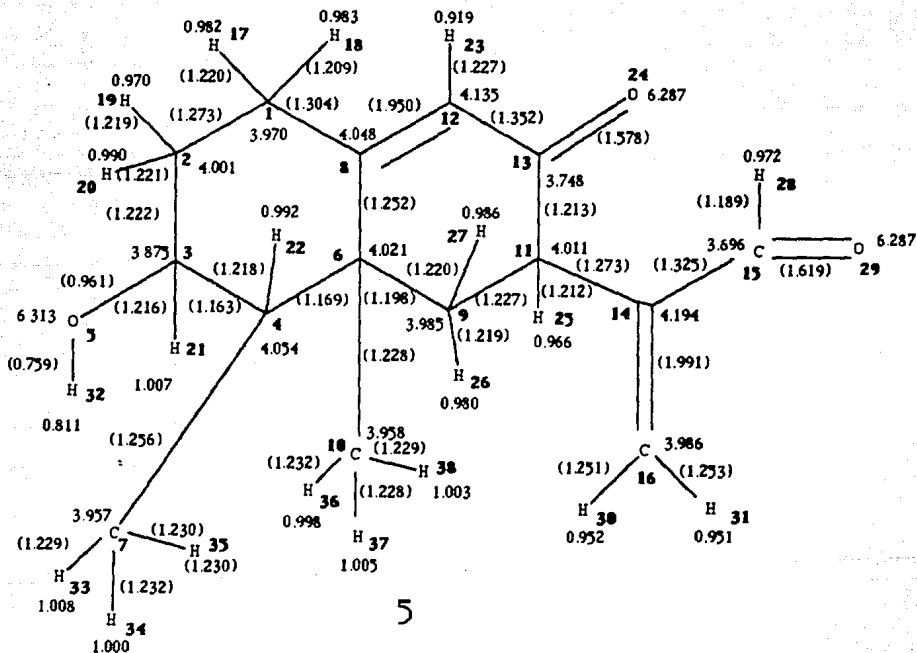


FIGURA 28. Densidades electrónicas, y entre paréntesis, índices de unión del 13-Aldopetasol (5)

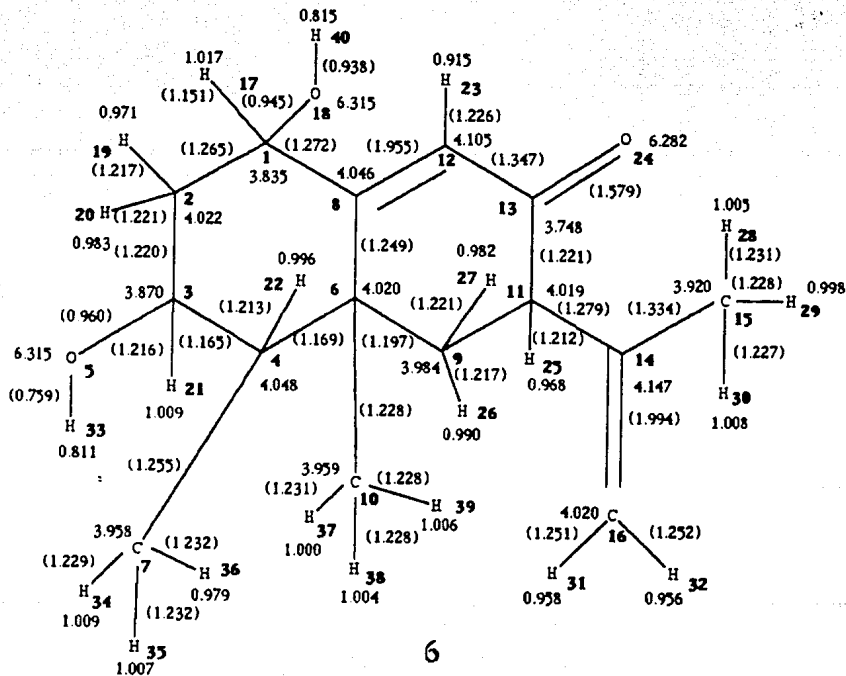


FIGURA 29. Densidades electrónicas, y entre paréntesis, índices de unión del 1-Hidroxipetasol (6)

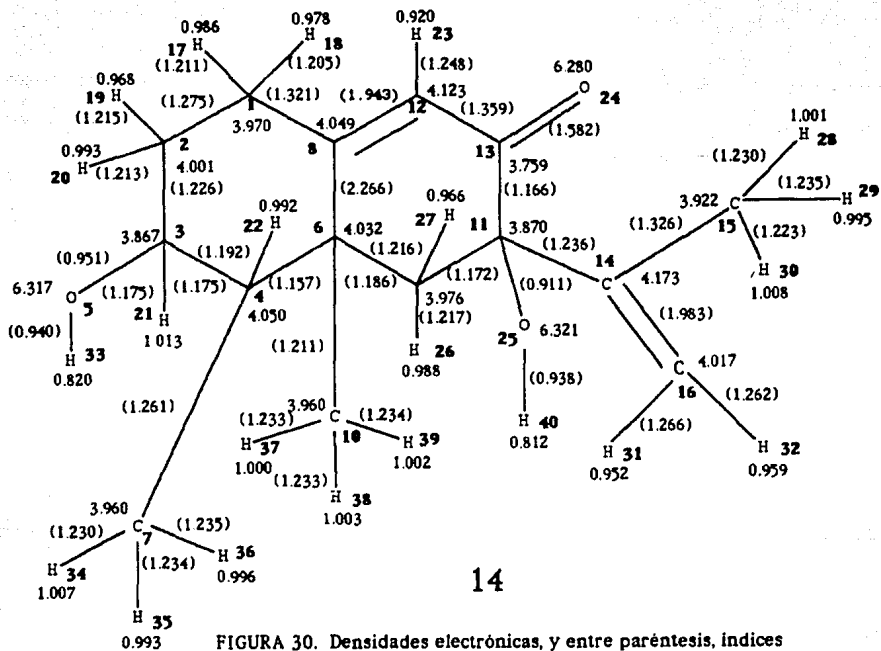


FIGURA 30. Densidades electrónicas, y entre paréntesis, índices de unión del 7-Hidroxipetasol(14).

TABLA 48. Densidades electrónicas de la Gigantenona (1)
obtenidas con el método de cálculo MINDO/3.

ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA	ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA
C1	3.931	H21	1.017
C2	3.995	H22	0.993
C3	3.635	H23	1.102
C4	4.002	H24	1.038
O5	6.482	H25	0.954
C6	3.978	O26	6.488
C7	3.936	H27	1.033
C8	3.979	H28	1.010
C9	3.759	H29	0.988
C10	3.955	H30	1.031
C11	4.129	H31	1.030
C12	3.464	H32	1.010
C13	3.929	H33	1.022
O14	6.381	H34	1.011
C15	3.787	H35	1.015
C16	3.972	H36	1.015
C17	3.758	H37	1.010
O18	6.370	H38	1.013
H19	1.017	H39	0.749
H20	1.016		

**TABLA 49. Densidades electrónicas del Petasol (3)
obtenidas con el método de cálculo MINDO/3.**

ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA	ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA
C1	3.938	H21	1.092
C2	3.993	H22	1.027
C3	3.645	H23	0.958
C4	4.016	O24	6.506
O5	6.452	H25	1.005
C6	3.959	H26	1.028
C7	3.933	H27	1.024
C8	3.960	H28	1.024
C9	3.947	H29	1.014
C10	3.951	H30	1.028
C11	4.043	H31	0.992
C12	4.160	H32	0.983
C13	3.456	H33	0.775
C14	3.965	H34	1.025
C15	3.922	H35	1.011
C16	4.049	H36	1.021
H17	1.015	H37	1.014
H18	1.018	H38	1.021
H19	0.993	H39	1.023
H20	1.015		

**TABLA 50. Densidades electrónicas de la Faseolinona (2)
obtenidas con el método de cálculo MINDO/3.**

ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA	ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA
C1	3.931	H21	1.017
C2	3.995	H22	0.993
C3	3.635	H23	1.102
C4	4.002	H24	1.037
O5	6.482	H25	0.953
C6	3.980	O26	6.493
C7	3.936	H27	1.020
C8	3.977	H28	1.058
C9	3.760	H29	1.073
C10	3.954	O30	6.493
C11	4.130	H31	1.026
C12	3.464	H32	1.009
C13	3.922	H33	1.022
O14	6.378	H34	1.013
C15	3.820	H35	1.013
C16	3.637	H36	1.014
C17	3.740	H37	1.010
O18	6.374	H38	1.014
H19	1.018	H39	0.749
H20	1.015	H40	0.744

**TABLA 51. Densidades electrónicas de la Fomenona (7)
obtenidas con el método de cálculo MINDO/3.**

ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA	ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA
C1	3.931	H22	0.994
C2	3.994	H23	1.101
C3	3.636	H24	1.036
C4	4.002	H25	0.957
O5	6.483	O26	6.508
C6	3.981	H27	1.016
C7	3.935	H28	1.086
C8	3.974	H29	1.040
C9	3.764	O30	6.490
C10	3.955	H31	1.013
C11	4.133	H32	0.986
C12	3.475	H33	1.017
C13	3.885	H34	1.015
O14	6.386	H35	1.010
C15	4.055	H36	1.014
C16	3.607	H37	1.011
C17	3.976	H38	1.015
C18	3.976	H39	0.749
H19	1.019	H40	0.749
H20	1.016	H41	1.000
H21	1.017	H42	0.992

TABLA 52. Densidades electrónicas de la 13-Aldofomenona (8) obtenidas con el método de cálculo MINDO/3.

ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA	ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA
C1	3.932	H21	1.016
C2	3.995	H22	0.993
C3	3.636	H23	1.100
C4	4.002	H24	1.034
O5	6.482	H25	0.954
C6	3.982	O26	6.506
C7	3.936	H27	1.011
C8	3.971	H28	1.100
C9	3.766	O29	6.484
C10	3.955	H30	0.996
C11	4.134	H31	0.986
C12	3.475	H32	1.022
C13	3.888	H33	1.012
O14	6.378	H34	1.008
C15	4.091	H35	1.013
C16	3.420	H36	1.009
C17	3.954	H37	1.015
C18	3.978	H38	0.748
H19	1.017	H39	0.997
H20	1.015	H40	0.987

TABLA 53. Densidades electrónicas de la 11-Hidroxifenona (9) obtenidas con el método de cálculo MINDO/3.

ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA	ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA
C1	3.932	H22	0.993
C2	3.995	H23	1.102
C3	3.635	H24	1.037
C4	4.002	H25	0.953
O5	6.482	O26	6.511
C6	3.979	H27	1.032
C7	3.936	H28	0.990
C8	3.975	H29	0.992
C9	3.762	H30	1.022
C10	3.955	H31	1.054
C11	4.131	H32	1.055
C12	3.452	H33	1.023
C13	3.964	H34	1.012
O14	6.369	H35	1.014
C15	3.705	H36	1.014
C16	4.019	H37	1.009
C17	3.646	H38	1.013
O18	6.490	H39	0.749
H19	1.017	H40	0.739
H20	1.015	O41	6.472
H21	1.017	H42	0.738

TABLA 54. Densidades electrónicas del 6,12,13-Trihidroxi-isopetasol (10) obtenidas con el método de cálculo MINDO/3.

ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA	ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA
C1	3.934	H22	0.994
C2	3.993	H23	1.101
C3	3.637	H24	1.034
C4	3.997	H25	0.954
O5	6.483	O26	6.517
C6	4.020	H27	1.055
C7	3.940	H28	1.071
C8	3.962	H29	1.060
C9	3.624	O30	6.483
C10	3.947	H31	1.071
C11	4.165	H32	1.050
C12	3.425	H33	1.019
C13	4.219	H34	1.015
O14	6.485	H35	1.014
C15	3.973	H36	0.998
C16	3.600	H37	1.012
C17	3.606	H38	1.027
O18	6.476	H39	0.749
H19	1.017	H40	0.746
H20	1.019	H41	0.741
H21	1.016	H42	0.753

TABLA 55. Densidades electrónicas del 6-Deshidropetasol (11) obtenidas con el método de cálculo MINDO/3.

ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA	ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA
C1	3.930	H21	1.015
C2	3.995	H22	0.995
C3	3.634	H23	1.100
C4	4.010	H24	1.033
O5	6.484	H25	0.960
C6	3.940	O26	6.511
C7	3.932	H27	1.000
C8	3.983	H28	1.026
C9	3.992	H29	1.006
C10	3.946	H30	1.029
C11	4.148	H31	1.001
C12	3.433	H32	1.007
C13	4.114	H33	1.014
H14	0.750	H34	1.022
C15	3.941	H35	1.016
C16	3.931	H36	1.025
C17	4.009	H37	1.008
C18	3.995	H38	1.023
H19	1.019	H39	0.997
H20	1.020	H40	1.004

TABLA 56. Densidades electrónicas del 11,12-Dihidro-6-deshidropetasol (12) obtenidas con el método de cálculo MINDO/3.

ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA	ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA
C1	3.932	H22	0.994
C2	3.995	H23	1.100
C3	3.634	H24	1.033
C4	4.008	H25	0.960
O5	6.482	O26	6.512
C6	3.942	H27	1.009
C7	3.934	H28	0.995
C8	3.982	H29	1.000
C9	3.972	H30	1.013
C10	3.946	H31	1.078
C11	4.149	H32	1.047
C12	3.406	H33	1.016
C13	4.188	H34	1.021
H14	0.750	H35	1.016
C15	3.670	H36	1.025
C16	4.011	H37	1.007
C17	3.651	H38	1.021
O18	6.504	H39	0.738
H19	1.017	O40	6.471
H20	1.020	H41	0.739
H21	1.015		

TABLA 57. Densidades electrónicas del 11,12-Epoxicipetasol (13) obtenidas con el método de cálculo MINDO/3.

ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA	ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA
C1	3.931	H21	1.015
C2	3.995	H22	0.994
C3	3.634	H23	1.100
C4	4.009	H24	1.033
O5	6.483	H25	0.957
C6	3.957	O26	6.490
C7	3.933	H27	1.028
C8	3.976	H28	0.993
C9	3.950	H29	0.997
C10	3.950	H30	1.028
C11	4.150	H31	1.026
C12	3.444	H32	1.027
C13	4.085	H33	1.020
H14	0.750	H34	1.020
C15	3.762	H35	1.015
C16	3.976	H36	1.023
C17	3.779	H37	1.007
O18	6.379	H38	1.023
H19	1.017	H39	0.996
H20	1.019	H40	1.029

TABLA 58. Densidades electrónicas del 13-Hidroxipetasol (4) obtenidas con el método de cálculo MINDO/3.

ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA	ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA
C1	3.938	H21	1.092
C2	3.993	H22	1.026
C3	3.645	H23	0.957
C4	4.016	O24	6.508
O5	6.452	H25	1.000
C6	3.959	H26	1.022
C7	3.933	H27	1.027
C8	3.958	H28	1.086
C9	3.948	H29	1.041
C10	3.951	O30	6.486
C11	4.032	H31	0.992
C12	4.161	H32	0.987
C13	3.458	H33	0.775
C14	4.030	H34	1.026
C15	3.599	H35	1.011
C16	4.020	H36	1.021
H17	1.015	H37	1.011
H18	1.018	H38	1.019
H19	0.993	H39	1.023
H20	1.015	H40	0.754

**TABLA 59. Densidades electrónicas del 13-Aldopetasol (5)
obtenidas con el método de cálculo MINDO/3.**

ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA	ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA
C1	3.939	H20	1.014
C2	3.993	H21	1.091
C3	3.645	H22	1.024
C4	4.017	H23	0.955
O5	6.452	O24	6.506
C6	3.959	H25	1.007
C7	3.934	H26	1.015
C8	3.956	H27	1.023
C9	3.951	H28	1.103
C10	3.952	O29	6.481
C11	4.021	H30	0.987
C12	4.162	H31	0.982
C13	3.459	H32	0.774
C14	4.073	H33	1.025
C15	3.401	H34	1.009
C16	3.994	H35	1.022
H17	1.014	H36	1.009
H18	1.017	H37	1.021
H19	0.992	H38	1.021

TABLA 60. Densidades electrónicas del 1-Hidroxipetasol (6) obtenidas con el método de cálculo MINIX/3.

ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA	ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA
C1	3.617	H21	1.094
C2	4.058	H22	1.032
C3	3.637	H23	0.953
C4	4.015	O24	6.501
O5	6.454	H25	1.006
C6	3.957	H26	1.028
C7	3.934	H27	1.021
C8	4.004	H28	1.023
C9	3.947	H29	1.014
C10	3.954	H30	1.028
C11	4.041	H31	0.991
C12	4.116	H32	0.982
C13	3.461	H33	0.775
C14	3.966	H34	1.026
C15	3.922	H35	1.013
C16	4.049	H36	1.003
H17	1.108	H37	1.012
O18	6.484	H38	1.020
H19	0.980	H39	1.025
H20	1.003	H40	0.747

TABLA 61. Densidades electrónicas del 7-Hidroxipetasol (14) obtenidas con el método de cálculo MINDO/3.

ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA	ATOMO	DENSIDAD ELECTRONICA
C1	3.931	H21	1.101
C2	3.994	H22	1.032
C3	3.636	H23	0.956
C4	4.011	O24	6.495
O5	6.483	O25	6.491
C6	3.961	H26	1.020
C7	3.937	H27	0.991
C8	3.965	H28	1.015
C9	3.998	H29	1.016
C10	3.957	H30	1.031
C11	3.746	H31	0.985
C12	4.146	H32	0.993
C13	3.500	H33	0.751
C14	4.043	H34	1.020
C15	3.917	H35	1.006
C16	4.016	H36	1.021
H17	1.019	H37	1.012
H18	1.017	H38	1.021
H19	0.992	H39	1.017
H20	1.017	H40	0.745

TABLA 62. Parámetros fisicoquímicos obtenidos con MNDO

N-DERIVADO	CALOR DE FORMACION	MOMENTO DIPOLAR	POTENCIAL DE IONIZACION	ENERGIA TOTAL	AFINIDAD ELECTRONICA	ACTIVIDAD BIOLOGICA	PI-AE
	KCAL/MOL	DEBYE	EV	EV	EV	NO. RAICES	EV
1	-74.43	4.66	10.26	-3487.008	0.204	18±2	10.053
2	-118.17	4.40	10.23	-3809.356	0.183	19±3	10.042
3	-36.08	3.19	9.87	-2872.774	0.176	18±2	9.691
4	-77.89	2.81	10.08	-3195.039	0.193	17±2	9.887
5	-60.22	1.91	10.26	-3165.941	0.325	15±1	9.930
6	-71.92	3.44	9.85	-3194.779	0.192	19±2	9.656
7	-89.25	2.28	10.16	-3643.893	0.132	15±1	10.023
8	-71.69	1.31	10.32	-3614.800	0.303	13±1	10.012
9	-151.32	3.29	10.29	-3839.125	0.304	15±1	9.986
10	-158.06	1.25	10.02	-3839.417	0.528	18±1	9.495
11	-33.37	3.02	10.12	-3000.568	0.259	16±3	9.860
12	-136.86	2.90	10.18	-3518.047	0.393	15±1	9.783
13	-68.36	4.58	10.20	-3194.625	0.105	13±3	10.090
14	-81.97	2.15	9.97	-3195.215	0.173	15±2	9.798

D. ORBITALES MOLECULARES HOMO Y LUMO

El valor negativo de la energía del orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO) puede considerarse igual al potencial de ionización de una molécula, según el teorema de Koopmans.

Para la Gigantenona y los compuestos 2, 7-9, 12 y 13, los orbitales atómicos que más contribuyen al orbital molecular ocupado de mayor energía (orbital HOMO) son los de los átomos C11 y C8; los compuestos 10 y 11, los de los átomos C13, C15 y C13, C9, C11 y O26 respectivamente (éstos se derivan también de la Gigantenona).

Para el Petasol los orbitales atómicos que más contribuyen al orbital HOMO son los de los átomos C16 y C14; que el compuesto 4, C12 y C16; el 5, C8 y C12; el 6, C16 y C14; y el 14, C16, C14, O24 y C1.

Se observa, en general, que del doble enlace carbono-carbono o carbono-oxígeno se donaría un electrón.

Mientras menor sea la energía del orbital molecular LUMO (orbital molecular desocupado de menor energía); mayor será el carácter electrofílico de un compuesto. Para la Gigantenona los orbitales atómicos que más contribuyen al orbital LUMO son los de los átomos C8, C12, C11 y O26; en los compuestos derivados de la Gigantenona, los que más contribuyen al LUMO son:

para el compuesto 2, C8, C12, C11 y O26; para los derivados 7-9; C8, C12 y O26; para el 10, C15, C12, O26 y C15; el 11, C9, C8, C13 y O26; el 12, C9, C13, C8 y O26; y el 13, C8 y C11.

En el Petasol, los orbitales atómicos que más contribuyen a la energía del orbital LUMO son los de los átomos C8, C12 y C13; las moléculas que derivan del Petasol, los orbitales atómicos que más contribuyen al orbital LUMO son: para los compuestos 4, 5 y 14, los átomos C8, C12, C13 y O24; y para el 6, los átomos C8, C12 y C13.

TABLA 63. Coeficientes principales de la función de onda
para el orbital HOMO

N-COMP.	ATOMO	ORBITAL	COEF. HOMO	ATOMO	ORBITAL	COEF. HOMO	ATOMO	ORBITAL	COEF. HOMO	ATOMO	ORBITAL	COEF. HOMO
1	C11	py	0.502	C8	pz	0.475	C11	pz	0.362	C8	py	0.304
2	C11	py	0.502	C8	pz	0.476	C11	pz	0.368	C8	py	0.305
3	C16	px	0.418	C14	px	0.394	C16	py	0.388	C14	py	0.385
4	C12	py	0.325	C16	px	0.324	C14	py	0.315	C14	px	0.294
5	C8	pz	0.428	C12	py	0.412	C12	pz	0.360	O24	pz	0.264
6	C16	px	0.442	C14	px	0.420	C16	py	0.383	C14	py	0.380
7	C11	py	0.504	C8	pz	0.471	C11	pz	0.361	C8	py	0.299
8	C11	py	0.502	C8	pz	0.470	C11	pz	0.368	C8	py	0.300
9	C11	py	0.496	C8	pz	0.457	C11	pz	0.336	C8	py	0.288
10	C13	px	0.442	C13	pz	0.406	C15	py	0.369	C15	pz	0.365
11	C13	pz	0.502	C9	pz	0.467	C11	pz	0.266	O26	px	0.253
12	C11	py	0.508	C8	pz	0.481	C11	pz	0.352	C8	py	0.307
13	C11	py	0.496	C8	pz	0.473	C11	pz	0.382	C8	py	0.304
14	C16	px	0.479	C14	px	0.425	O24	py	0.294	C1	py	0.287

TABLA 64. Principales coeficientes de la función de onda
para el orbital LUMO

N-COMP.	ATOMO	ORBITAL	COEF. LUMO	ATOMO	ORBITAL	COEF. LUMO	ATOMO	ORBITAL	COEF. LUMO	ATOMO	ORBITAL	COEF. LUMO
1	C8	pz	0.450	C12	px	0.347	C11	py	0.341	O26	px	0.334
2	C8	pz	0.449	C12	px	0.350	C11	py	0.339	O26	px	0.332
3	C8	pz	0.501	C12	pz	0.384	C13	pz	0.336	C8	py	0.299
4	C8	pz	0.500	C12	pz	0.382	C13	pz	0.344	O24	pz	0.302
5	C8	pz	0.497	C12	pz	0.373	C13	pz	0.349	O24	pz	0.304
6	C8	pz	0.498	C12	pz	0.391	C13	pz	0.339	C8	py	0.304
7	C8	pz	0.448	C12	px	0.360	O26	px	0.335	C8	py	0.332
8	C8	pz	0.442	C12	px	0.371	O26	px	0.344	C8	py	0.328
9	C8	pz	0.440	C12	px	0.373	O26	px	0.341	C8	py	0.327
10	C15	pz	0.412	C12	px	0.336	O26	px	0.333	C15	py	0.330
11	C9	pz	0.426	C8	pz	0.353	C13	pz	0.317	O26	px	0.312
12	C9	pz	0.453	C13	pz	0.340	C8	pz	0.329	C8	px	0.318
13	C8	pz	0.471	C11	pz	0.361	C11	py	0.354	C8	py	0.352
14	C8	pz	0.512	C12	pz	0.392	C13	px	0.338	O24	px	0.313

E. RELACION ESTRUCTURA QUIMICA-ACTIVIDAD BIOLOGICA

La hidrofobicidad es el factor principal que rige el transporte y distribución de los fármacos en sistemas biológicos, y es también una propiedad importante que afecta las interacciones fármaco-receptor³⁵. De esta manera, el uso de $\log P$ (logaritmo del coeficiente de partición octanol-agua) descubierto por Hansch y Fujita³⁶, se ha convertido en un método estándar en los estudios cuantitativos de la relación estructura-actividad. Por esto, hay una necesidad creciente del cálculo confiable del $\log P$ para varias sustancias químicas sobre todo en las que los valores experimentales no están disponibles o pueden ser difíciles de medir.

Nemethy y Scheraga³⁷ señalaron que una fuente de energía dominante para el comportamiento hidrofóbico de un soluto en agua es la regularidad del racimo de moléculas de agua que están en contacto con la superficie hidrofóbica de las moléculas del soluto. Desde este punto de vista Watanabe y Mitsui³⁸ propusieron que la hidrofobicidad de las moléculas podría ser calculada por medio del área de acceso al disolvente³⁹ (S_A).

En este trabajo se calculó el $\log P$ con el método propuesto por Moriguchi y colaboradores⁴⁰, el cual utiliza la superficie de acceso al disolvente (S_A) con una corrección por el efecto hidrofílico de los grupos polares presentes en la molécula (S_H). A través de este método es posible determinar el coeficiente de partición ($\log P$) para cualquier compuesto. S_A fue definida originalmente por Lee y Richards³⁹ como el área trazada por el centro de la molécula del disolvente (considerándola como esfera) cuando ésta se hace rodar sobre la superficie de van der Waals de una molécula de soluto.

La superficie de acceso al disolvente (S_A) se calculó con el programa SAVOL⁴¹. Los valores^{42,43} usados para los radios de van der Waals (en Å) son: 1.7 para C, 1.1 para H, 1.4 para O; el radio del disolvente (H_2O) es 1.4 Å³⁹.

Para calcular los valores de $\log P$ se utilizó la ecuación propuesta por Moriguchi:

$$\log P = 1.90 (\pm 0.04) S_A - 1.00 (\pm 0.02) \sum S_H - 1.06 (\pm 0.10)$$

Los valores de S_H de los grupos polares de cada molécula se tomaron de la literatura⁴⁰.

En la tabla 65 se muestran los valores obtenidos de $\log P$ para los eremofilanos estudiados. Podemos distinguir que todos los compuestos tienen valores de $\log P$ muy semejantes mayores que la unidad (+1). Por ello, es posible concluir que todos los eremofilanos presentan un comportamiento hidrofóbico. El transporte del compuesto se realiza a través de "ambientes" lipofílicos, por lo tanto mientras mayor sea la naturaleza hidrofóbica mayor será la actividad biológica.

Las moléculas liposolubles y no ionizadas poseen coeficientes de partición alto y penetran fácilmente a una variedad de células y tejidos. La liposolubilidad de una molécula no ionizada es la propiedad fisicoquímica que gobierna principalmente la velocidad de entrada. El incremento de actividad es casi paralelo a la disminución de la solubilidad en agua y al incremento de la solubilidad en lípidos (coeficiente de partición)⁴⁴.

Los factores estéricos determinados por la estereoquímica de la superficie del sitio receptor y aquella de la molécula del fármaco son de suma importancia para determinar la naturaleza y la eficiencia de la interacción fármaco-receptor. Las diferencias en reactividad de grupos funcionales o su interacción con receptores biológicos, puede regularse también por requerimientos estéricos.

TABLA 65. Valores calculados de S_A , V_A y $\log P$ para los eremofilanos

COMPUESTO	V_A	S_A	$\log P$
(1) Gigantenona	74.767	44.864	3.110
(2) Faseolinona	77.137	46.098	3.160
(3) Petasol	72.582	44.591	3.173
(4) 13-Hidroxipetasol	74.647	45.753	3.218
(5) 13-Aldopetasol	73.434	45.221	3.177
(6) 1-Hidroxipetasol	75.271	45.511	3.200
(7) Fomenona	78.877	46.641	3.246
(8) 13-Aldofomenona	77.792	46.305	3.220
(9) 11-Hidroxifomenona	78.539	46.322	3.179
(10) 6,12,13-Trihidroxi-isopetasol	79.458	46.909	3.219
(11) 6-Deshidropetasol	75.904	45.675	3.255
(11) 11,12-Dihidro-6-deshidropetasol	77.356	46.353	3.220
(13) 11,12-Epoxipetasol	74.367	44.549	3.130
(14) 7-Hidroxipetasol	74.522	44.271	3.105

CONCLUSIONES

1. Se obtuvieron los parámetros geométricos correspondientes a la conformación de mínima energía para todos los compuestos estudiados, encontrándose que los sustituyentes no afectan notablemente la estructura del esqueleto de carbono principal de los eremofilanos.
2. Se realizó el análisis conformacional de todas las moléculas y se encontró lo siguiente:
 - a) El anillo A tiene, aproximadamente, la conformación de media silla.
 - b) El anillo B presentó la conformación de silla distorsionada.
 - c) Los eremofilanos que contienen el anillo B con un epóxido, presentaron conformaciones ligeramente más distorsionadas que los anillos que no contienen el epóxido.
 - d) Los dos grupos metilos que están unidos a los átomos C4 y C6 se encuentran a uno y otro lado del plano general (posición axial).
 - e) Los sustituyentes están en posición ecuatorial.
 - f) El doble enlace del anillo B no está en el mismo plano del carbonilo, ésto rompe la deslocalización electrónica de este sistema y se manifiesta en las densidades electrónicas y los índices de unión.

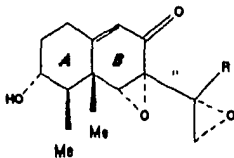


FIGURA 31. Estructura del eremofilano.

3. Se determinaron las densidades electrónicas de todos los átomos, y encontramos que el sistema anular de los eremofilanos se mantuvo sin alteraciones al cambiar el substituyente (derivados de la Gigantenona y del Petasol).

4. Se calcularon los momentos dipolares de todos los compuestos estudiados, éstos no se compararon con los valores reales, por falta de datos experimentales. No se encontró relación del momento dipolar con la actividad biológica.

5. Para cada molécula se calcularon las siguientes propiedades: el calor de formación, el potencial de ionización, la energía total, la afinidad electrónica, y el coeficiente de partición. No hubo relación de estos parámetros con la actividad biológica.

6. Se determinaron los coeficientes de contribución al HOMO y al LUMO.

7. El transporte de los eremofilanos se realiza, principalmente, por medio de "ambientes" lipofílicos, por lo tanto, la mayor naturaleza hidrofóbica del compuesto puede atribuirse mayor actividad biológica.

8. La velocidad de absorción del fármaco en el tejido celular está relacionada ampliamente con el coeficiente de partición del compuesto.

9. No se halló una relación específica entre las propiedades calculadas y la actividad biológica porque:

a) la propiedad rizogénica varía poco de un compuesto a otro, lo mismo que la larvicida.

b) Es obvio pensar en que las propiedades biológicas de los compuestos estudiados son el resultado de la combinación de sus

peculiaridades : estereoquímica, momento dipolar, potencial de ionización, energía de los orbitales HOMO y LUMO, coeficiente de partición, etc. y que, en este caso particular, no hay un claro predominio de alguna de ellas.

10. Se calcularon los índices de unión de los átomos de los eremofilanos y se encontró que la población electrónica en los enlaces del sistema anular del eremofilano no varía significativamente entre el compuesto de origen (la Gigantenona o el Petasol) y su derivado.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Drechsler, C., *J. Agric. Res.*, **37**, 473 (1928).
- 2 Couch, H. B., *Disease of Turfgasses*, p. 10, Reinhold Publishing Corporation, New York (1962).
- 3 De Khulijzen, H. M., in: *Physiological Plant Pathology*, chap. 5, p. 526, Eds. R. Heitfuss and R. H. Williams, Springer-Verlag, New York (1976).
- 4 Kenfield, D., Bunker, G., Wu, Y. H., Strobel, G., Sugawara, F., Hallock, Y., y Clardy, J., *Experientia* **45** (1989), Birkhauser, Verlag, CH-4010 Basel/Switzerland.
- 5 Capasso, R., Iacobellis, N. S., Bottalico, A. y Randazzo, G., *Phytochemistry*, **29**, 2781 (1984).
- 6 Wei, R., Schnoes, H. K., Hart, P. A. y Strong, F. M., *Tetrahedron Letters*, **31**, 109 (1975).
- 7 Wei, R. D., Still, P. E., Smalley, E. B., Schnoes, H. K. y Strong, F. M., *Appl. Envir. Microbiol.*, **25**, 111 (1973).
- 8 Moulé, Y., Moreau, S. y Bouquet, J. F., *Chem. Biol. Int.*, **17**, 185 (1977).
- 9 Sugawara, F., Stroble, G., Fisher, L. E., Van Duyne, G. D. y Clardy, J., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 8291 (1985).
- 10 Bunkers, G., Kenfield, D., Strobel, G. y Sugawara, F., *Phytochemistry*, **29**, 1471 (1990).
- 11 Goldstein, A., Aronow, L., y Kalman, S. M., *Farmacología*, Ed. Limusa, México, p. 2 (1979).
- 12 Tollenaere, J. P., Moreels, H. y Raymaekers, L. A., *Drug Design*, **10**, 71 (1981).
- 13 Koopmans, T., *Physics*, **1**, 104 (1933).
- 14 Bucourt, R., *Topics in stereochemistry*, **8**, 159 (1974).

- 15 Sutton, L. E. (Ed); *Tables of Interatomic Distances and Configuration Molecules and Ions* (special publication of the Chemical Society, London 1958); vol. 11 y 18 (1965).
- 16 Allinger, N. L., *Advances in Physical Organic Chemistry*, **13**, 1 (1976).
- 17 Lennard-Jones, J. E., *Trans. Faraday Soc.*, **25**, 668 (1929).
- 18 Coulson, C. A. y Longuet-Higgins, J. C., *Proc. Roy. Soc. (London)* **A191**, 139 (1947).
- 19 Roothaan, C. C. J., *Rev. Mod. Phys.*, **23**, 69 (1951).
- 20 Dewar, M. J. S. y Thiel, W., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4899 (1977).
- 21 Pople, J. A. y Beveridge, D. L., "Approximate Molecular Orbital Theory", McGraw-Hill Book Co., New York (1970).
- 22 Klopman, G., *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 4550 (1964), **87**, 3300 (1965).
- 23 Pople, J. A., Beveridge, D. L. y Dobosh, P. A., *J. Chem. Phys.*, **47**, 2026 (1967).
- 24 Pople, J. A. y Segal, G. A., *J. Chem. Phys.*, **43**, s136 (1965).
- 25 Pople, J. A., *Trans. Faraday Soc.*, **49**, 1375 (1953).
- 26 Brickstock, A. y Pople, J. A., *Trans. Faraday Soc.*, **50**, 901 (1954).
- 27 Pople, J. A., Santry, D. P. y Segal, G. A., *J. Chem. Phys.*, **43**, S129, (1965).
- 28 Dixon, R. N., *Mol. Phys.*, **12**, 83 (1967).
- 29 Baird, N. C. y Dewar, M. J. S., *J. Chem. Phys.*, **50**, 1262 (1969).
- 30 Dewar, M. J. S. y Haselbach, E., *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1285 (1975).
- 31 Bingham, R. C., Dewar, M. J. S. y Lo, D. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1285 (1975).
- 32 Dewar, M. J. S., "The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry", p. 84. McGraw-Hill, New York (1969).
- 33 Pople, J. A. y Segal, G. A., *J. Chem. Phys.*, **44**, 3289 (1966).
- 34 Hall, G. G., *Proc. Roy. Soc. (London)*, **A205**, 541 (1951).
- 35 Hansch, C., "Drug Design", Vol. I, ed. by Ariens, E. J., Academic Press, New York, p. 271 (1971).

- 36 Hansch, C. y Fujita, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1616 (1964).
- 37 Nemethy, G. y Scheraga, H. A., *J. Am. Phys.*, **36**, 3401 (1962).
Idem, *J. Phys. Chem.*, **66**, 1773 (1962).
- 38 Watanabe Y. y Mitsui, Y., Abstracts of Papers, the 101st Annual Meeting of Pharmaceutical Society of Japan, Kumamoto, p. 198, (April 1981).
- 39 Lee, B. y Richards, F. M., *J. Mol. Biol.*, **55**, 379 (1971).
- 40 Iwase, K., Komatsu, K., Hirono, S., Nakagawa, S. y Moriguchi, I., *Chem. Pharm. Bull.*, **33** (5) 2114 (1985).
- 41 Pearlman, R. S., Molecular Surface Areas and Volumes and their use in Structure/Activity Relationships, in: Physical Chemical Properties of Drug (Yalkowsky, S. H., Sinkula, A. A., y Valvani, S. C. y Eds.), Marcel Dekker, New York (1980).
- 42 Moriguchi, I., Kanada, Y. y Komatsu, K., *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 1799 (1976).
- 43 Moriguchi, I. y Kanada, Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 926 (1977).
- 44 Daniel, T. C., *Am. Rev. Biochem.*, **12**, 447 (1943).