



10561  
3  
2ej.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN

**CÁLCULO DE LAS PROPIEDADES  
ELECTRÓNICAS Y FISICOQUÍMICAS, PARA  
LA HORMINONA Y ALGUNOS DE SUS  
DERIVADOS.**

**TESIS**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS  
FISICOQUÍMICA (MÉTODOS Y METROLOGÍA)

**PRESENTA**  
Q.F.B. MARÍA INES NICOLÁS VÁZQUEZ

Asesor: Dr. Fco. Miguel Castro Martínez  
Coasesor: cDr. René Miranda Ruvalcaba

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO

1998

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

264594



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

PAGINACIÓN

DISCONTINUA

## **JURADO ASIGNADO**

**Presidente: DR. ADOLFO OBAYA VALDIVIA.**  
**Vocal: DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO.**  
**Secretario: DR. FRANCISCO MIGUEL CASTRO MARTÍNEZ.**  
**1er. Suplente: M.C YOLANDA MARINA VARGAS RODRÍGUEZ.**  
**2do. Suplente: M.C. GABRIEL ARTURO ARROYO RAZO.**

### **SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:**

**Departamento de Física y Química Teórica de la  
Facultad de Química.  
Universidad Nacional Autónoma de México.**

### **AGRADECIMIENTO**

**SE AGRADECE DE FORMA MUY ESPECIAL AL CONSEJO  
NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA (CONACYT) ASÍ COMO  
A LA INSTITUCIÓN (UNAM) POR EL APOYO OTORGADO PARA  
LA ELABORACIÓN DE ESTE TRABAJO.**

## **AGRADECIMIENTOS**

**Claudia Angélica Zacarías García:** A su valiosa colaboración para la realización de este trabajo.

**Dr. Francisco Delgado, Dra. Georgina Espinoza, Dr. Victor González, Dr. Mariano Martínez, cDr. René Miranda:** Por sus conocimientos.

**Asesor y Coasesor:** Por su excelente instrucción.

**Al Jurado:** A sus oportunas observaciones.

**Por aquellos momentos, a las Chicas:** Ara, Gina, July, Marina, Pili y Susana.

**Carlos:** Por ser mi otra mitad.

**A mis padres y hermanos:** Por su cariño.

**A tí bebé,** que aún sigues formandote dentro de mí y que en algunos meses te conoceré.

# INDICE

# ÍNDICE GENERAL

I.- RESUMEN EN ESPAÑOL	1
II.- RESUMEN EN INGLÉS	2
III.- OBJETIVO GENERAL	3
IV.- ACTIVIDADES PARTICULARES	3
V.- HIPÓTESIS	4
VI.- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	4
VII.- INTRODUCCIÓN	5
1.- CAPÍTULO I: GENERALIDADES SOBRE LOS PRODUCTOS NATURALES	8
1.1.- ANTECEDENTES DE LA HORMINONA	13
2.- CAPÍTULO II: MODO DE ACCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS	
2.1.- PARED CELULAR	16
2.2.- MEMBRANA CITOPASMÁTICA	16
2.3.- IMPEDIMENTO DE LA SÍNTESIS DEL RNA	16
2.4.- OTRAS FORMAS DE ACCIÓN	17
2.5.- SÍNTESIS PROTEICA	17
2.6.- TETRACICLINAS	18
3.- CAPÍTULO III: TEORÍA Y MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS DE LOS ORBITALES MOLECULARES	23
3.1.- TEORÍA DE ORBITALES MOLECULARES	24
3.2.- MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS DE ORBITALES MOLECULARES	
3.2.1.- APROXIMACIONES CNDO, INDO Y NDDO.	26

3.2.2.- MÉTODOS MNDO Y AM1.	26
3.3.- POTENCIAL DE IONIZACIÓN	28
3.4.- CALOR DE FORMACIÓN	28
3.5.- MOMENTO DIPOLAR	29
3.6.- DGAUSS	30
4.- PROCEDIMIENTO COMPUTACIONAL	31
5.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN	33
5.1.- ANÁLISIS ESTRUCTURAL	35
5.2.- DENSIDAD DE CARGA Y CARGA TOTAL	36
5.3.- PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS	39
5.3.1.- CALOR DE FORMACIÓN	40
5.3.2.- POTENCIAL DE IONIZACIÓN	41
5.3.3.- ORBITALES MOLECULARES	43
6.- CONCLUSIONES	48
7.- ANEXOS (1, 2, 3 Y 4)	51
8.- REFERENCIAS	70



## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Clasificación de los terpenos	11
<b>Tabla 2:</b> Algunos diterpenos abietánicos de tipo quinoidal con actividad biológica	14
<b>Tabla 3:</b> Actividad antibacteriana de horminona y sus derivados VS oxitetraciclina (OT) (CMI valor $\mu\text{g/mL}$ ).	15
<b>Tabla 4:</b> Distancias interatómicas de la horminona y sus derivados	35
<b>Tabla 5:</b> Densidad electrónica máxima para cada uno de los Oxígenos soportados en las posiciones 7,11,12 y 14.	37
<b>Tabla 6:</b> Carga de Mulliken de los oxígenos soportados en las Posiciones 7, 11, 12 y 14 de la horminona y sus derivados	38
<b>Tabla 7:</b> Propiedades fisicoquímicas calculadas para la Horminona y sus derivados, usando el semiempírico AM1.	40

## INDICE DE GRÁFICAS

<b>Gráfica 1:</b> Actividad decreciente de compuestos de los cuales se tiene el dato experimental y teórico VS diferencia HOMO-LUMO.	44
<b>Gráfica 2:</b> Estructura, horminona y sus derivados VS LUMO.	45

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Estructura del isopreno.	10
<b>Figura 2:</b> Esqueleto del ácido abiético.	11
<b>Figura 3:</b> Estructura de la tetraciclina	19
<b>Figura 4:</b> Ciclo ribosómico	19
<b>Figura 5:</b> Esqueleto horminónico	34
<b>Figura 6:</b> Densidad electrónica de la horminona	36

## INDICE DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1:</b> Productos de transformación de la horminona	7
<b>Esquema 2:</b> Biosíntesis de productos naturales, metabolitos primarios y secundarios.	9
<b>Esquema 3:</b> Esqueletos más representativos de los diterpenos	12
<b>Esquema 4:</b> Sitio de acción de las tetraciclinas.	20
<b>Esquema 5:</b> Derivados horminónicos	33

## NOTACIONES

<b>Ac<sub>2</sub>O</b>	Anhidrido de Acetilo.
<b>AcOEt</b>	Acetato de Etilo.
<b>AM1</b>	Modelo Austin 1.
<b>APTS</b>	Acido p-toluensulfónico.
<b>ATCC</b>	Colección de Cepas Tipo Americano.
<b>BcCl</b>	Cloruro de Benzoilo.
<b>CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub></b>	Diazometano.
<b>-C=O</b>	Carbonilo.
<b>CLOA</b>	Combinación Lineal de Orbitales Atómicos.
<b>CLOTG</b>	Combinación Lineal de Orbitales Tipo Gaussian.
<b>CMI</b>	Concentración Mínima Inhibitoria.
<b>CNDO</b>	Traslape Diatómico Omitido Completo.
<b>DNA</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>ΔH</b>	Calor de Formación.
<b>EMIE</b>	Espectrometría de Masas por Impacto Electrónico.
<b>G(+)</b>	Gram (+).
<b>G(-)</b>	Gram (-).
<b>HOMO</b>	Orbital Molecular Ocupado de Alta Energía.
<b>IR</b>	Espectrofotometría de Absorción al Infrarrojo.
<b>INDO</b>	Traslape Diatómico Omitido de Intercambio.
<b>LUMO</b>	Orbital Molecular Desocupado de Menor Energía.
<b>-Me</b>	Metilo.
<b>Mg<sup>+2</sup></b>	ion Magnesio +2.
<b>mL</b>	miliLitros.
<b>MNDO</b>	Traslape Diatómico Omitido Modificado.
<b>MINDO</b>	Traslape Diatómico Omitido Intermedio Modificado.
<b>NDDO</b>	Diferencial de Traslape Diatómico Omitido.
<b>OT</b>	Oxitetraciclina.
<b>-OH</b>	Oxidrido.
<b>Py</b>	Piridina.
<b>pf</b>	punto de fusión.
<b>PI</b>	Potencial de Ionización.
<b>REA</b>	Relación Estructura-Actividad.
<b>RMN<sup>13</sup>C</b>	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13.
<b>RMN<sup>1</sup>H</b>	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno.

<b>RNAm</b>	Ácido Ribonucleico mensajero.
<b>RNA t</b>	Ácido Ribonucleico de transferencia.
<b>RNA r</b>	Ácido Ribonucleico ribosomal.
<b>TFD</b>	Teoría de Funcionales de la Densidad.
<b>XC</b>	Intercambio-Correlación.
<b>1</b>	Horminona: $7\alpha, 12$ -dihidroxi-13-isopropil-18 $\alpha, 19\beta, 20\beta$ -trimetilabieta-8,12-dien-11,14-diona.
<b>2</b>	Producto de Deshidratación: 12- hidroxi-13-isopropil-18 $\alpha, 19\beta, 20\beta$ -trimetilabieta-6,8,12-trien-11,14-diona.
<b>3c</b>	Producto de Acetilación: $7\alpha, 12$ -diacetoxi-13-isopropil-18 $\alpha, 19\beta, 20\beta$ -trimetilabieta-8,12-dien-11,14-diona.
<b>4a</b>	Producto de Benzoilación: $7\alpha$ -hidroxi-12-benciloxi-13-isopropil-18 $\alpha, 19\beta, 20\beta$ -trimetilabieta-8,12-dien-11,14-diona.
<b>5a</b>	Producto de Metilación: $7\alpha$ -hidroxi-12-metoxi-13-isopropil-18 $\alpha, 19\beta, 20\beta$ -trimetilabieta-8,12-dien-11,14-diona.

# RESUMEN

## I. RESUMEN

La quinona diterpénica con esqueleto de abietano horminona, así como algunos de sus derivados juegan un papel importante en la inhibición de la síntesis proteica de bacterias *Gram (+)*. Sin embargo no se conoce completamente la razón de este comportamiento.

Adicionalmente haremos mención que este tipo de moléculas fueron correlacionadas estructuralmente con una de las tetraciclinas, específicamente la oxitetraciclina.

Algunos derivados de la horminona no se han podido obtener químicamente y poder llevar a cabo un estudio experimental de reactividad química.

En este trabajo hemos realizado un estudio teórico de la horminona y sus derivados, usando una técnica teórica, empezando por la obtención de la geometría (completa optimización) así como la obtención de algunas propiedades electrónicas (orbitales moleculares, momentos dipolares, entalpía de formación, etc.). utilizando específicamente, el hamiltoniano AM1.

## II. ABSTRACT

The diterpene abietan quinone horminone, as well as some of its derivatives play a key role in the inhibition of proteic synthesis of Gram (+) bacteria. However it is not completely known the reasons of this behaviour; additionally it worth to mention that this kind of molecules are structurally correlated with the tetracycline compounds. Moreover, some of the target compounds are not stable, which avoids its experimental study of chemical reactivity. Then, in this work we have done a theoretical study of this compounds. Using theoretical techniques a systematic study of geometry (full optimization) and electronic properties has been performed (molecular orbitals, dipole moment, enthalpy of formation, etc.). Specifically, the AM1 hamiltonian were used for ten diterpene abietan quinones.

### III. OBJETIVO GENERAL

Tomando como base a la molécula de la horminona, producto natural extraído de la raíz de la *Salvia reptans* Jacq. que presentó actividad bactericida sobre diversos microorganismos Gram (+), en esta tesis se pretende correlacionar su acción biológica junto, con la de algunos de sus derivados, mediante parámetros fisicoquímicos obtenidos teóricamente. Para este propósito se efectúan cálculos, usando métodos de la Química Computacional. La idea básica consiste en encontrar a los parámetros, estructurales y/o electrónicos, que pudieran ser los responsables, o que al menos jueguen un papel importante, en la actividad bacteriológica de estos compuestos.

### IV. ACTIVIDADES PARTICULARES

- a).- Elaboración o construcción de las respectivas estructuras moleculares del tipo quinonas diterpénicas mediante el paquete ALQUEMY. Esta etapa es obligada debido a la ausencia de resultados de Difracción de Rayos X, lo que dificulta o hace imposible la determinación de estructuras experimentales.
- b).- Optimización de las longitudes y ángulos de enlace para cada una de las estructuras propuestas. Esta optimización estructural se efectúa con el método semi-empírico AM1. El resultado de este proceso determina la geometría para el estado basal de la molécula.
- c).- Obtención de los diferentes parámetros, electrónicos y fisicoquímicos, a través del método semiempírico AM1. Estos datos permitirán establecer las respectivas diferencias entre las estructuras con respecto a su acción antimicrobiana.
- d).- Reoptimización de las estructuras mediante métodos del tipo ab-initio. En particular, empleando el programa Dgauss, el que esta basado en la Teoría de Funcionales de la Densidad.
- e).- Finalmente proponer una explicación racional de la actividad bactericida de las moléculas objetivo, en términos de los parámetros estructurales y electrónicos calculados.



### III. OBJETIVO GENERAL

Tomando como base a la molécula de la horminona, producto natural extraído de la raíz de la *Salvia reptans* Jacq. que presentó actividad bactericida sobre diversos microorganismos Gram (+), en esta tesis se pretende correlacionar su acción biológica junto, con la de algunos de sus derivados, mediante parámetros fisicoquímicos obtenidos teóricamente. Para este propósito se efectúan cálculos, usando métodos de la Química Computacional. La idea básica consiste en encontrar a los parámetros, estructurales y/o electrónicos, que pudieran ser los responsables, o que al menos jueguen un papel importante, en la actividad bacteriológica de estos compuestos.

### IV. ACTIVIDADES PARTICULARES

- a).- Elaboración o construcción de las respectivas estructuras moleculares del tipo quinonas diterpénicas mediante el paquete ALQUEMY. Esta etapa es obligada debido a la ausencia de resultados de Difracción de Rayos X, lo que dificulta o hace imposible la determinación de estructuras experimentales.
- b).- Optimización de las longitudes y ángulos de enlace para cada una de las estructuras propuestas. Esta optimización estructural se efectúa con el método semi-empírico AM1. El resultado de este proceso determina la geometría para el estado basal de la molécula.
- c).- Obtención de los diferentes parámetros, electrónicos y fisicoquímicos, a través del método semiempírico AM1. Estos datos permitirán establecer las respectivas diferencias entre las estructuras con respecto a su acción antimicrobiana.
- d).- Reoptimización de las estructuras mediante métodos del tipo ab-initio. En particular, empleando el programa Dgauss, el que esta basado en la Teoría de Funcionales de la Densidad.
- e).- Finalmente proponer una explicación racional de la actividad bactericida de las moléculas objetivo, en términos de los parámetros estructurales y electrónicos calculados.

## V. HIPÓTESIS

La actividad bactericida de los compuestos del tipo quinonas diterpénicas depende, en última instancia, de algunos de sus parámetros estructurales o electrónicos moleculares. Así, la idea central de este trabajo consiste en encontrar o identificar estos parámetros, afines en estas especies, y que son los responsables de tal comportamiento biológico.

## VI. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Debido al interés que presenta para la Fitoterapia el género *Salvia*, es importante establecer qué parámetros fisicoquímicos podrían ser la base para justificar la acción biológica (antimicrobiana) de algunos diterpenos abietánicos comunes en este género.

De acuerdo a lo anterior la obtención de dichos parámetros o propiedades es extraordinariamente valiosa, ya que los datos ayudarían, en un determinado momento, indicar que parte de la estructura es la que realmente está participando en el proceso y en base a esto se podría desechar la parte inactiva disminuyendo de alguna manera la complejidad de la molécula, dando como resultado un método de síntesis más sencillo y económico. También nos permitiría variar estructuralmente el producto natural así como sus derivados para el mejoramiento de la propiedades farmacológicas; por lo que finalmente se lograría una sustancia con una acción más específica disminuyendo de esta manera reacciones secundarias y colaterales.

## V. HIPÓTESIS

La actividad bactericida de los compuestos del tipo quinonas diterpénicas depende, en última instancia, de algunos de sus parámetros estructurales o electrónicos moleculares. Así, la idea central de este trabajo consiste en encontrar o identificar estos parámetros, afines en estas especies, y que son los responsables de tal comportamiento biológico.

## VI. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Debido al interés que presenta para la Fitoterapia el género *Salvia*, es importante establecer qué parámetros fisicoquímicos podrían ser la base para justificar la acción biológica (antimicrobiana) de algunos diterpenos abietánicos comunes en este género.

De acuerdo a lo anterior la obtención de dichos parámetros o propiedades es extraordinariamente valiosa, ya que los datos ayudarían, en un determinado momento, indicar que parte de la estructura es la que realmente está participando en el proceso y en base a esto se podría desechar la parte inactiva disminuyendo de alguna manera la complejidad de la molécula, dando como resultado un método de síntesis más sencillo y económico. También nos permitiría variar estructuralmente el producto natural así como sus derivados para el mejoramiento de la propiedades farmacológicas; por lo que finalmente se lograría una sustancia con una acción más específica disminuyendo de esta manera reacciones secundarias y colaterales.

# **INTRODUCCIÓN**

## VII. INTRODUCCIÓN

Desde tiempos remotos el hombre ha buscado satisfacer algunas de sus necesidades con los productos que genera la naturaleza. Por ejemplo, para aliviar sus malestares y dolencias, el hombre primitivo adquirió información sobre las propiedades medicinales de un gran número de plantas propias de su medio ambiente; conocimiento que se fue transmitiendo de generación en generación, al principio de forma oral y luego de forma escrita como en papiros, tablas de barro cocido, pergaminos y tratados de plantas, entre otros.

El estudio de los productos naturales tiene un valor considerable dentro de la investigación química en México y en el mundo. En nuestro país esto se debe en parte a la gran riqueza y diversidad de sus plantas, así como por los antecedentes de la Medicina Tradicional Indigenista y la Herbolaría. A raíz de la aplicación de métodos instrumentales modernos en el estudio de plantas medicinales usadas en la época prehispánica, se han realizado interesantes investigaciones como son el aislamiento y determinación de la estructura de una gran variedad de principios activos.

En México existe abundantemente la familia *Labiatae* (*Lamiaceae*), la que está constituida por cerca de 550 especies comprendidas en 42 géneros<sup>1</sup>; de estos el más abundante es el género *Salvia*, representado por aproximadamente 300 especies que se encuentran predominantemente en bosques de pinos, abetos y encinos por encima de los 1,000 metros de altura<sup>2</sup>. El género *Salvia* se caracteriza por ser una fuente importante de metabolitos secundarios entre los que destacan: monoterpenos, diterpenos, triterpenos y flavonas<sup>3</sup>. Bentam<sup>4</sup>, dividió este género en cuatro subgéneros: *Salvia*, *Sclarea*, *Leonia* y *Calosphase*. Las *Salvias* europeas y asiáticas pertenecen principalmente a los subgéneros *Salvia* y *Sclarea*. El subgénero *Leonia* se encuentra representado por varias especies de *Salvias* de América del Norte; la mayor parte de las 500 especies de *Salvias* de México, Centro y Sudamérica pertenecen al género *Calosphase*<sup>5</sup>.

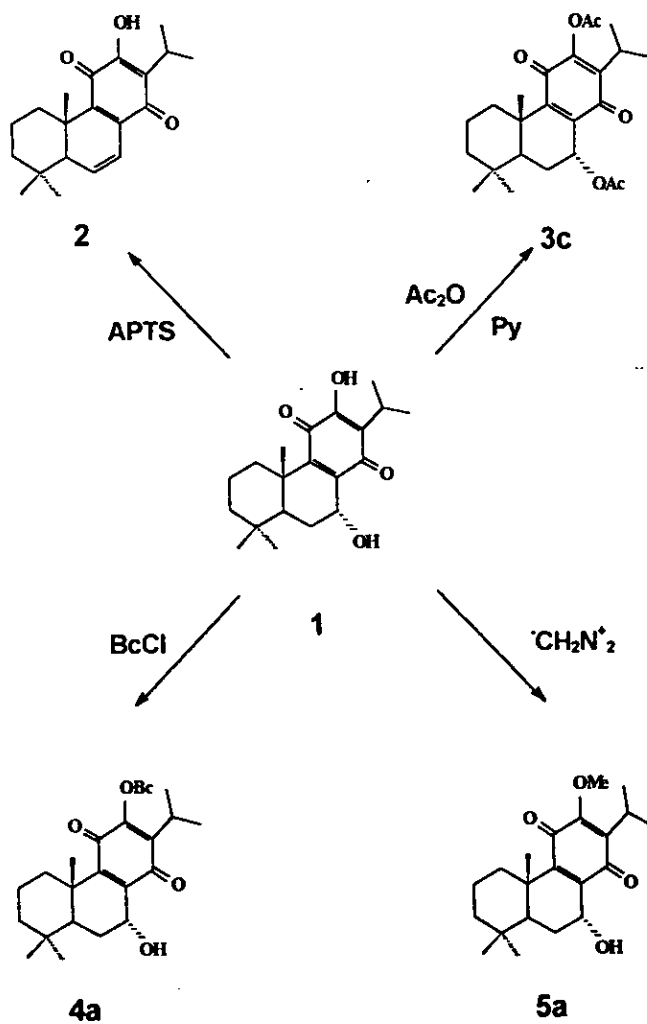
Dentro de la herbolaría tradicional mexicana la familia *Labiatae* se utiliza extensamente; como ya se mencionó anteriormente a esta familia pertenece el género *Salvia* y el estudio de algunas especies de éste género como algunos compuestos abietánicos ha despertado marcado interés por ser utilizados en la medicina tradicional o herbolaría, demostrando ser una cantera de sustancias biológicamente activas y con propiedades farmacológicas interesantes<sup>6,7</sup>. Utilizándose en el tratamiento de enfermedades estomacales<sup>8,9</sup> y cardíacas<sup>9-14</sup> o por sus propiedades antitumorales<sup>8-13</sup>, sedantes<sup>13,15-17</sup>, antibacterianas<sup>8,10,12,16-18,20,44</sup> antipiréticas<sup>9</sup> y diuréticas<sup>12,19</sup>, entre otras. A diferencia de éstas, se ha atribuido toxicidad al aceite esencial de otras especies de

*Salvia*, por ejemplo: efectos abortivos en roedores, crisis epileptiformes y tetaniformes además de trastornos psíquicos y sensoriales en humanos<sup>21,22</sup>

De manera reciente se llevó a cabo un estudio fitoquímico preliminar de la raíz de *Salvia reptans* Jacq., aislándose de ésta a la Horminona (1). Esta molécula es una quinona diterpénica con esqueleto de abietano obtenida del extracto *n*-hexánico correspondiente; tomando como molécula base a ésta se llevó a cabo un estudio de Relación Estructura Actividad (REA) microbiológica<sup>74</sup> de varios derivados químicos (2-5a) obtenidos mediante las reacciones de deshidratación, acetilación, benzoilación y metilación (esquema I). Dichos derivados se ensayaron microbiológicamente, por medio de la técnica de sensidiscos o Kirby-Bauer, sobre cepas de bacterias *Gram positivas* y *Gram negativas* de la colección ATCC sugeridas para probar antibióticos y en especial Tetraciclinas con las que presentan cierta similitud estructural y de las cuales se empleó como patrón de referencia a la Oxitetraciclina (OT).

En dicho estudio se encontró que los productos referidos presentan una marcada tendencia a actuar sólo sobre las cepas Gram positivas empleadas. Además, se distingue, que al modificar químicamente las posiciones 7 y 12 de la Horminona, cuando se sustituyen los hidrógenos de los oxhidrilos por grupos funcionales que contengan oxígeno (acetilo o benzoilo), la actividad antimicrobiana se incrementa en relación a la molécula base. Con respecto a la Oxitetraciclina, lo anterior sólo sucede cuando el grupo sustituido es el benzoilo. Además, si se elimina el oxhidrilo de la posición 7, el producto resultante no presenta actividad antimicrobiana.

Como una contribución a este tipo de estructuras (OT), en el presente trabajo de tesis deseamos informar de un estudio teórico que hemos efectuado sobre algunos derivados de la horminona. Para el desarrollo de este trabajo se han empleado los métodos o herramientas que provee la Química Computacional. En una primera aproximación usamos métodos semi-empíricos. Posteriormente, los cálculos fueron refinados mediante el uso de métodos del tipo *ab-initio*. En particular, se hizo uso del programa DGauss, el cual se basa en Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD), lo que permite un análisis de gran exactitud de las diferentes propiedades que podrían estar involucradas en la actividad farmacológica de los derivados hominónicos.



**Esquema 1:** Productos de transformación de la Horminona.

# **GENERALIDADES**



## CAPITULO I

### 1. GENERALIDADES SOBRE LOS PRODUCTOS NATURALES

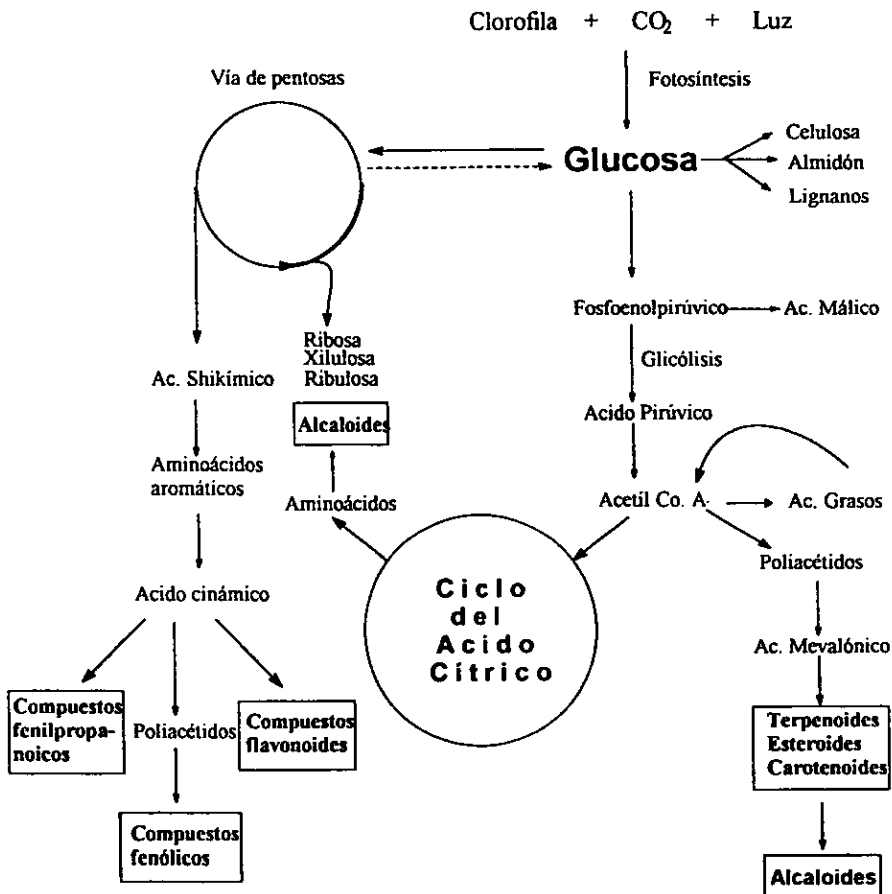
Existen en la naturaleza un sin número de especies vegetales, que como parte de su metabolismo (primario y secundario) producen diferentes compuestos que han sido utilizados desde tiempos ancestrales como medicinales para la cura de diferentes enfermedades, conociéndose esta práctica como **Medicina Tradicional**.

En las hojas de estos especímenes se lleva a cabo la combinación de compuestos sencillos como el bióxido de carbono y agua para formar D-(+)-glucosa por medio del proceso de la fotosíntesis; a este producto, y sus análogos junto con los aminoácidos, ácidos grasos, azúcares, lípidos y proteínas que también son generados por la planta, se les conoce como **metabolitos primarios**<sup>23</sup>.

De modo paralelo los vegetales producen **metabolitos secundarios**<sup>23</sup> (alcaloides, terpenoides, esteroides y flavonoides, entre otros) o **productos naturales**. Estos son de estructura relativamente compleja y tienen una distribución más restringida que proceden de diferentes vías metabólicas; en varios casos, éstos parecen no tener un papel biológico importante para la planta, generalmente se piensa que son materiales de desecho de la misma. Sin embargo, algunos de ellos presentan actividad, tal es el caso de las giberelinas y las auxinas que funcionan como sustancias reguladoras del crecimiento; otros ejemplos son algunas resinas o gomas que son tóxicas contra ciertos insectos, hongos e incluso plantas<sup>23</sup>, otros proporcionan mecanismos de defensa contra el medio ambiente<sup>24</sup>. De acuerdo a lo anterior algunos de ellos tienen un objetivo terapéutico o propiedades tóxicas para otras plantas, animales o para el hombre mismo.

La producción de estos metabolitos secundarios depende de los ciclos metabólicos fundamentales de los tejidos vegetales, en los cuales los metabolitos primarios son los precursores obligados de los restantes metabolitos<sup>25</sup>. Esta serie de procesos se muestran en el **esquema 2**.

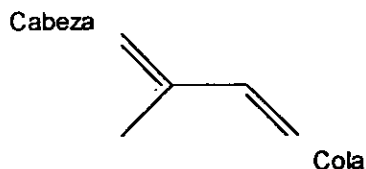
Resaltan de manera particular dado el objetivo del presente trabajo, el caso de los **TERPENOS**; estos constituyen un amplio conjunto de metabolitos secundarios de los vegetales<sup>27</sup>; la inmensa mayoría de ellos es específica del reino vegetal encontrándose almacenados en cantidades relativamente grandes en ciertas plantas por lo cual son de interés taxonómico<sup>28</sup>. En la naturaleza existe un gran número de terpenos, algunos de los cuales vienen suscitando creciente interés en cuanto a su actividad como agentes medicinales<sup>22</sup>, mientras que otros son de importancia como materiales en la perfumería, farmacia, así como saborizantes<sup>29</sup>; algunos terpenos se encuentran en presencia de otras sustancias como glicósidos, ésteres de ácidos orgánicos y en otros casos con algunas proteínas<sup>30</sup>.



**Esquema 2:** Biosíntesis de productos naturales, metabolitos primarios y secundarios.

Los miembros más sencillos de esta clase de entidades químicas ( $C_{10}$  y  $C_{15}$ ), suelen ser obtenidos de plantas frescas y secas por arrastre de vapor mientras que los integrantes con más de 20 carbonos generalmente son aislados por extracción con disolventes, éstos a su vez son separados y purificados por cristalización, destilación y/o métodos cromatográficos.

Los terpenos estrictamente hablando, son hidrocarburos cíclicos y acíclicos cuyas formas moleculares son múltiplos de  $C_5H_8$ ; esta definición incluye alcoholes, aldehídos, cetonas y otros derivados, que posean el mismo grupo biosintético fundamental. Como consecuencia de esto se han buscado teorías que expliquen y describan las posibles rutas biogénicas de los productos encontrados en los seres vivos, así como en las plantas. Un ejemplo notable es la regla del isopreno propuesta por Ruzicka<sup>31</sup>. Él observó que los terpenos se forman por el acoplamiento de un número entero de unidades pentacarbonadas ramificadas, derivadas del 2-metil-1,3-butadieno o isopreno<sup>27</sup> ver figura 1.



**Figura 1:** Estructura del isopreno.

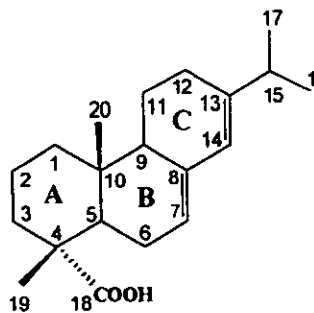
Como es ampliamente conocido, la clasificación de los terpenos está basada en el número de unidades de isopreno o átomos de carbono que intervienen en la molécula, la cual se muestra en la tabla 1.

Un caso interesante para el presente estudio con los diterpenos tenemos que éstos son productos naturales compuestos de 20 átomos de carbono en su estructura base, procedentes del metabolismo del pirofosfato de geranil geranilo (GGPP, siglas en inglés). La mayoría de los diterpenos son derivados de un tetrámero isoprenico regular que consiste de cuatro unidades de isopreno conectadas cabeza-cola. El ácido abiético (figura 2) es una excepción en los diterpenos, por tener tres unidades de isopreno arregladas cabeza-cola como el farnesol, y su cuarta unidad isoprenica de forma irregular.

**Tabla 1:** Clasificación de los terpenos.

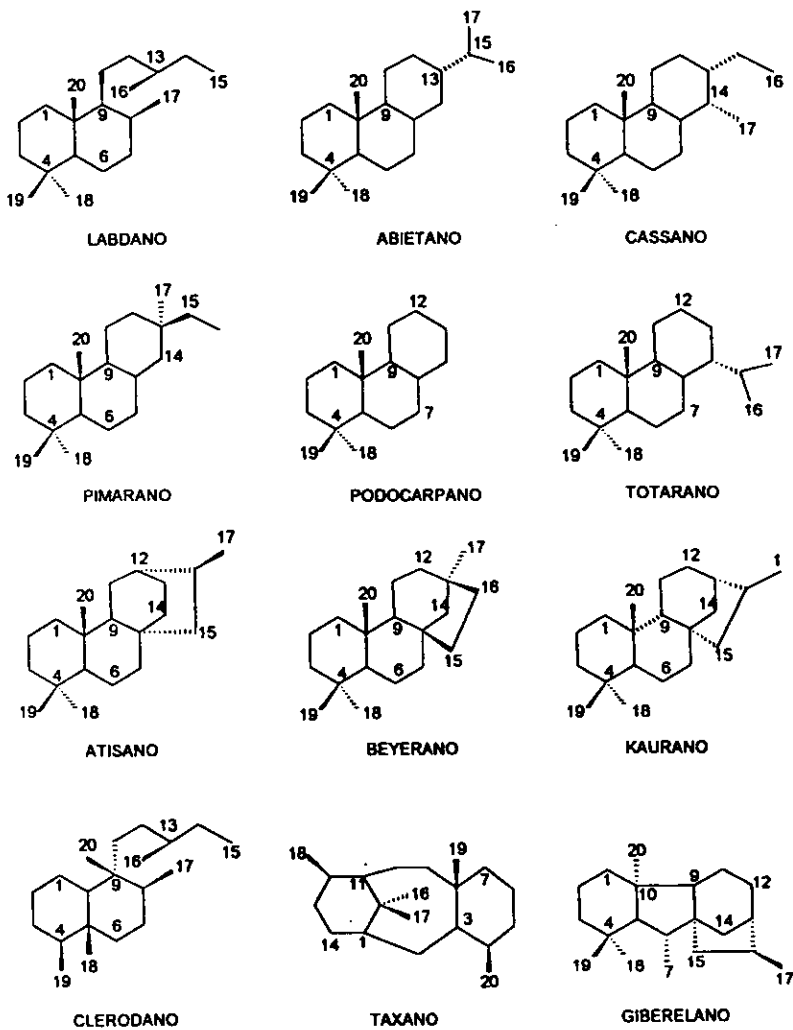
GRUPO	N.C.	N.U.I.	F.C.
Hemiterpenos	5	1	$C_5H_8$
Monoterpenos	10	2	$C_{10}H_{16}$
Sesquiterpenos	15	3	$C_{15}H_{24}$
Diterpenos	20	4	$C_{20}H_{32}$
Sesteterpenos	25	5	$C_{25}H_{40}$
Triterpenos	30	6	$C_{30}H_{48}$
Tetraterpenos	40	8	$C_{40}H_{64}$
Politerpenos	$(5)n$	$n > 8$	$(C_5H_8)_n$

N.C. Número de átomos de carbono; N.U.I. Número de unidades isoprenicas; F.C. Fórmula Condensada.



**Figura 2:** Esqueleto del ácido abietico.

Una característica importante de la estructura de los diterpenos es la diversidad en la conectividad y configuración de los diversos núcleos de carbono, las que permiten identificar al grupo al que pertenece, ver **esquema 3**.



**Esquema 3:** Esqueletos más representativos de los diterpenos.

## 1.1 ANTECEDENTES DE LA HORMINONA

En general, las plantas que se utilizan en la medicina tradicional son las que más se estudian a nivel mundial con el objeto de encontrar compuestos farmacológicamente activos<sup>34</sup>, pues dentro de ellas existen una gran diversidad de metabolitos secundarios y por lo tanto una alta probabilidad de encontrar derivados en cada una de ellas. Así por ejemplo, el género *Salvia*, actualmente se investiga extensamente, ya que dentro de él existen especies que se emplean en la medicina tradicional para el tratamiento de diferentes enfermedades<sup>32,33,35,37-40</sup>. De éstas especies se han aislado compuestos abietánicos<sup>36</sup> (productos naturales de la serie de diterpenoides cuyo esqueleto es parecido al del ácido abietico)<sup>26,45</sup> que presentan actividades biológicas diferentes destacando las bactericidas<sup>10,16-18,20,44</sup> y antitumorales<sup>43</sup>, entre otras<sup>40,41,42,46</sup>, como se pueden apreciar en la tabla 2.

Dentro de este tipo de compuestos se encuentra **1**, la cual es una quinona diterpénica con esqueleto de abietano y de la que Gojman y colaboradores,<sup>44</sup> informaron de su actividad inhibitoria del crecimiento *in vitro* de *Trypanosoma cruzi*, siendo 10 veces más activa que la tingenona (triterpeno) con el que se comparó. Posteriormente, Jonathan y colaboradores,<sup>17</sup> informaron del aislamiento de **1** y de la 7-O-metilhorminona a partir de *Lepechinia bullata*, espécimen vegetal perteneciente a un género diferente al *Salvia* dentro de la familia *labiatae*. En esa ocasión, probaron su actividad biológica en estudios antineoplásicos y observaron que presentaban una marcada acción citotóxica sobre células de leucemia. Además, estos investigadores contemplaron que la actividad de estas moléculas se debía a los sustituyentes asociados con los anillos de carbono de sus esqueletos y por lo que consideraron que la modulación de la actividad se podía lograr vía la modificación en la posición 7.

Como ya se mencionó, en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, se aisló por primera vez **1** a partir de la raíz de *Salvia reptans* Jacq<sup>20</sup> comprobándose su actividad bactericida sobre cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomona eruginosa* ATCC 27853 y *Escherichia coli* ATCC 10536. Presentando actividad únicamente sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. (tabla 3).

**Tabla 2:** Algunos diterpenos abietánicos de tipo quinoidal con actividad biológica.

COMPUESTO	AISLADO DE		ACTIVIDAD BIOLÓGICA
	GÉNERO	ESPECIE	
Horminona	<i>Lepechinia bullata</i> <sup>17,44</sup>		Citotóxico en células cancerígenas. Inhibe al <i>Trypanosoma cruzi</i> (in vitro).
7-O-Metilhorminona	<i>Lepechinia bullata</i> <sup>17,44</sup>		Citotóxico en células cancerígenas.
Sugiol y el 15-hidroxi-17-oxoabieta-8,11,13-trieno	<i>Salvia albocaerulea</i> <sup>10</sup>		Antibiótico sobre <i>S. aureus</i> y <i>B. subtilis</i> . Moderada actividad sobre <i>C. albicans</i>
Conacytona, Icetoxona, Romulogarzona	<i>Salvia balloteafora</i> <sup>76</sup>		Tratamiento de problemas estomacales.
Rosmaquinona, Ácido 11-acetoxy-carnosico.	<i>Salvia canariensis</i> <sup>18</sup>		Inhibidor del crecimiento de <i>S. aureus</i> y <i>B. subtilis</i>
Horminona	<i>Salvia candidissima</i> <sup>13</sup>		Sobre el receptor de unión radioligante en cerebro de rata
Hypargenina A y B	<i>Salvia hypargeia</i> <sup>18</sup>		Antibiótico sobre <i>S. aureus</i> y <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Hypargenina C y D	<i>Salvia hypargeia</i> <sup>18</sup>		Antibiótico sobre <i>B. subtilis</i>
Hypargenina F	<i>Salvia hypargeia</i> <sup>18</sup>		Antibiótico sobre <i>S. epidermidis</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> y <i>Micobacterium Tuberculosis</i> .
Ferruginol, Pisiferal	<i>Salvia microstegia</i> <sup>12</sup>		Diurético y Antiséptico
Ferruginol, Pisiferal	<i>Salvia miltiorrhiza</i> <sup>77</sup>		En afecciones cardíacas, hemáticas y Hepatitis.
11,12-dihidroxi-20-nor-5(10),8,11,13-abietatrien-1-ona.	<i>Salvia officinalis</i> <sup>42</sup>		Inactiva a los Virus de la Estomatitis Vesicular (VSV) y al del Herpes Simple tipo 1(HSV)
12-Hidroxi-7,20-dioxo-6,7-seco-abieta-8,11,13-trieno-6,11-ólido	<i>Salvia officinalis</i> <sup>42</sup>		Disminuye el crecimiento del VSV
Horminona	<i>Salvia reptans</i> <sup>20</sup>		Antibiótico sobre <i>S. aureus</i> (in vitro)
Taxodiona y Taxodona	<i>Taxodium distichum</i> <sup>43</sup> y <i>Salvia Phlomoides</i> <sup>78</sup>		Citotóxico sobre carnosarcoma 256 en ratas y humano de nasopharynx.

**Tabla 3:** Actividad antibacteriana de hominona y sus derivados VS oxitetraciclina (OT) (CMI valor  $\mu\text{g/ml}$ ).<sup>47</sup>

BACTERIA	COMPUESTOS					
	1	2	3c	4a	5a	O.T
<i>Bacillus cereus</i> (11778)	0.870	-	0.093	0.043	-	0.093
<i>Lactobacillus plantarum</i> (8014)	-	-	0.217	0.043	-	0.187
<i>Micrococcus luteus</i> (9341)	0.870	-	0.093	0.087	-	0.021
<i>Staphylococcus aureus</i> (6538p)	0.435	-	0.187	0.043	0.435	0.087
<i>Staphylococcus aureus</i> (25923)	0.435	-	0.187	0.043	0.435	0.087
<i>Streptococcus faecalis</i> (8043)	8.70	-	0.217	0.435	-	-
<i>Streptococcus faecalis</i> (10741)	0.870	-	0.217	0.043	-	-
<i>Escherichia coli</i> (25922)	0.435	-	-	-	-	-



### 2. MODO DE ACCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos se clasifican en dos grupos por su acción: bactericidas y bacteriostáticos. Estas dos acciones se llevan por diferentes mecanismos y pueden alterar la pared celular, membrana celular, síntesis de ácidos nucleicos, síntesis de proteínas y otras acciones, que a continuación se describe brevemente.

**2.1.- PARED CELULAR.-** La concentración de iones y metabolitos dentro de las bacterias es mucho mayor que en el medio que las rodea. Estas altas concentraciones son necesarias para que las células puedan funcionar normalmente: para fabricar energía, para sintetizar macromoléculas, y para poder crecer y multiplicarse. Estas altas concentraciones intracelulares determinan la existencia de una presión osmótica muy alta en el interior de las células. La delicada membrana celular que rodea y contiene al citoplasma no posee suficiente fuerza para soportar estas presiones y se tiene que proteger con la pared celular, situada por fuera de la membrana.

La pared celular es una estructura rígida compuesta de varias macromoléculas. Las más importantes son los peptidoglicanos. Las bacterias G(+) contienen 40-90% de ésta substancia mientras que los G(-) sólo 4-10%. El proceso formativo de la pared bacteriana está integrado por numerosos pasos sucesivos en cada uno de los cuales puede actuar un antibiótico.

**2.2.- MEMBRANA CITOPLASMÁTICA.-** La membrana citoplasmática forma una extensa barrera a los protoplastos microbianos actuando como un organelo que controla la entrada y salida de las moléculas disueltas y proporciona un lugar en donde se unen la pared celular y las capas extramurales. Estas funciones hacen que la membrana sea vulnerable a una gran cantidad de agentes. Las alteraciones de las membranas con frecuencia son letales. Varios grupos de agentes antimicrobianos producen sus efectos actuando sobre la membrana celular alterando la permeabilidad.

**2.3.- IMPEDIMENTO DE LA SÍNTESIS DEL RNA.-** La información genética de todas las células vivas se encuentran en los cromosomas. La región de un cromosomá que determina un carácter particular se llama gen. Químicamente, los genes están compuestos por DNA. La estructura de todas las enzimas fabricados por las células y la velocidad a la que son fabricados son controlados directamente por genes. La expresión de los genes, que determina la

estructura y la síntesis de las proteínas, abarca a otros tipos de ácidos nucleicos. Estos ácidos son los ribonucleicos y los tres tipos que existen en la célula se conocen con los nombres de RNAm, RNAr, y RNAt.

El DNA es una central de información: las direcciones para la producción de proteínas específicas y la información para la propagación de las especies de una manera relativamente invariable. El DNA posee también dos funciones generales: 1) tiene que proporcionar las direcciones para la autoduplicación durante la división celular de manera que la información que posee pueda transmitirse a las dos células hijas; y 2) tiene que expresar su código informativo para controlar la actividad metabólica de las células. Estas funciones se realizan respectivamente por la biosíntesis de DNA (replicación) y la biosíntesis de RNA (transcripción). Para transmitir los caracteres hereditarios es necesaria la replicación del DNA, pero este paso se llevaría a cabo por intermedio de una polimerasa que es interferida por algunos antibióticos.

**2.4.- OTRAS FORMAS DE ACCIÓN.-** a) Impedimento de la síntesis del ácido deshidrofólico, síntesis del tetrahidrofolato; el ácido *p*-aminosalicílico (PAS) tiene acción competitiva con el ácido *p*-aminobenzoico.

**2.5.- SÍNTESIS PROTEICA.-** La proteinosíntesis es fundamental para la vida bacteriana y los diferentes pasos para obtenerla pueden ser interferidos por algunos antibióticos y otros provocan la producción de proteínas anormales por un error traslativo. Las proteínas tienen funciones celulares diferentes, algunas son estructurales ayudando a mantener la integridad y la forma de los componentes celulares como la membrana celular; otras actúan como enzimas controlando la actividad metabólica de las células. Durante el crecimiento normal y la división celular se necesitan muchas proteínas diferentes y tienen que fabricarse de una forma controlada: en el momento exacto, en cantidad adecuada y con la estructura química específica para realizar su función. Toda información para la producción controlada de una proteína está almacenada en los genes, codificada en la secuencia de bases del DNA.

Para fabricar una proteína particular el código genético se copia (transcripción), en la zona del DNA que posee la información necesaria, por el RNA mensajero. La información del RNA se dirige luego al lugar destinado a realizar la síntesis de la proteína específica dentro de la célula es decir, a los ribosomas. Los ribosomas son partículas esféricas formadas de dos subunidades compuestas por proteínas y RNA ribosómico. El RNAm producido por la transcripción de parte de la molécula de DNA llega a unirse al ribosoma. Las moléculas del RNA de transferencia se encargan de suministrar los aminoácidos necesarios para la proteína específica. Cada RNAt se une al RNAm por un puente de hidrógeno entre las bases complementarias de cada molécula. Los aminoácidos transportados por el RNAt se añaden a la cadena peptídica en crecimiento

constituyendo enlaces peptídicos sobre el ribosoma. Cuando se han unido el número codificado de aminoácidos, la cadena polipeptídica recién formada se suelta del ribosoma y adquiere la configuración necesaria para realizar su misión específica. Al proceso completo se le denomina traslación ya que la información almacenada en los genes en forma codificada es trasladada a una proteína. La secuencia de aminoácidos en cada proteína recién formada es controlada por la secuencia de bases del RNAm, la cual a su vez está determinada por el DNA. Cada aminoácido es transportado por una molécula diferente del RNAt que posee una secuencia de tres bases (el anticodón) del RNAm. Como cada aminoácido tiene que ser incorporado progresivamente el RNAm se mueve a lo largo del ribosoma para permitir que el próximo codón que determina el siguiente aminoácido pueda atraer y unir al RNAt portador de dicho aminoácido.

La mayoría de los antibióticos actúan como inhibidores de la síntesis proteica. Al analizar la acción de los antibióticos sobre el ribosoma, el primer paso consiste en determinar si el antibiótico en cuestión actúa sobre la *subunidad mayor* o sobre la *subunidad menor* del ribosoma. Los inhibidores ribosómicos pueden clasificarse de acuerdo con su capacidad de interferir con el proceso de reconocimiento, con la transferencia de peptidilos, con la translocación, o con la iniciación. El ribosoma no es un grupo de enzimas: en realidad, se trata de un conjunto estructural formado por macromoléculas que presentan numerosas interacciones entre sí, por lo que la alteración producida en una región puede afectar a más de una función. Además a lo largo de su ciclo, el ribosoma varía su estructura, por lo que es posible que las distintas estructuras no reaccionen de forma idéntica frente a un antibiótico determinado. En realidad, numerosos antibióticos se unen con toda facilidad a los ribosomas libres que se encuentran en proceso de iniciación, uniéndose de forma mucho menos firme (o, en algunos casos, sin llegar ni siquiera a unirse) a los ribosomas polisómicos (cuya flexibilidad estructural se encuentra limitada por su unión al pp-RNAt y al RNAm)<sup>55-60</sup>.

**2.6.- TETRACICLINAS.-** A continuación se hace mención de algunas generalidades de las tetraciclinas<sup>48-54</sup>, ya que se les ha correlacionado estructuralmente con la horminona, molécula de nuestro interés con este grupo. Las tetraciclinas son de amplio espectro bacteriostático llevando a cabo la inhibición inmediata y reversible de la síntesis proteica, penetran a la célula bacteriana a través de la membrana en forma coordinada con los iones Mg<sup>+2</sup>. En el **esquema 4** se observa en que etapa del proceso de síntesis de proteínas es en donde interviene la Tetraciclina.

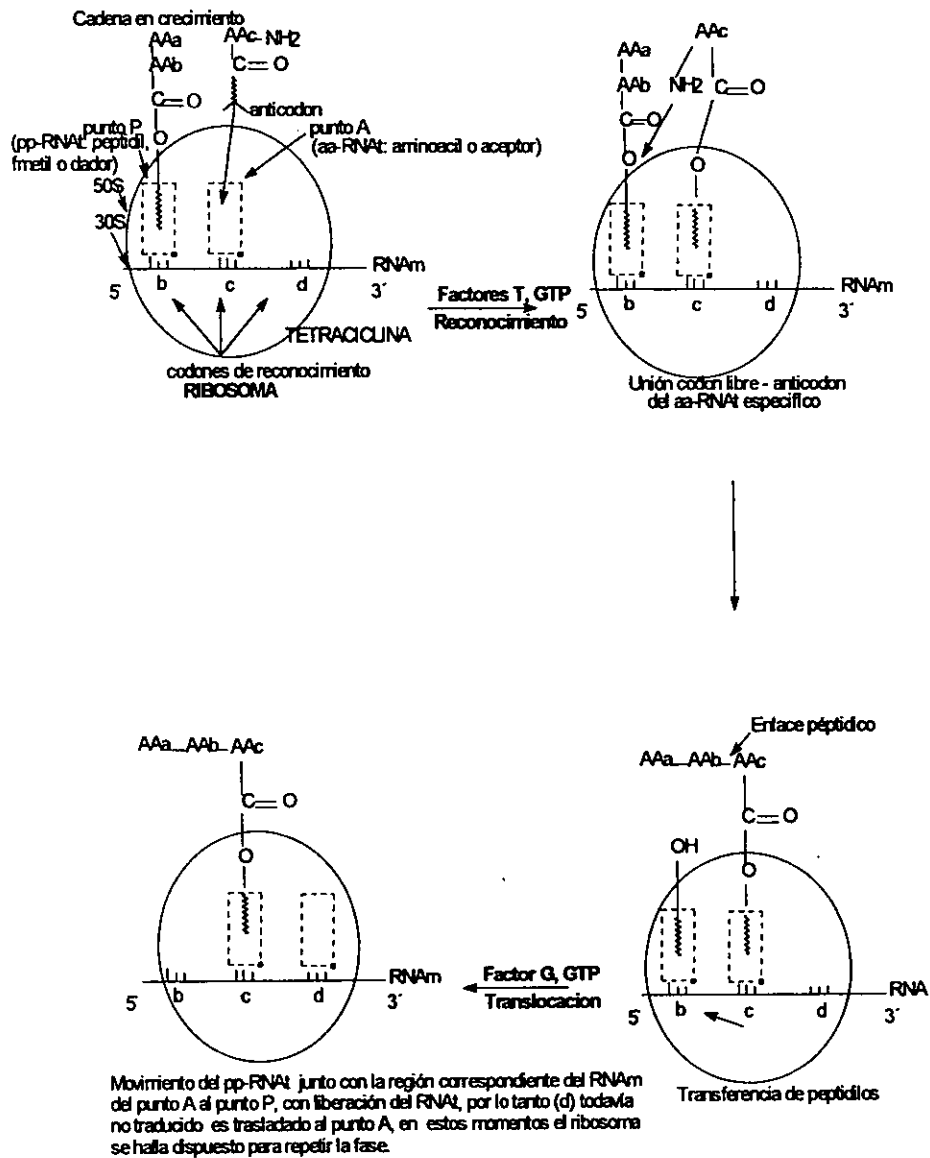
Derivados de la Tetraciclina:

Clorotetraciclina (Aureomicina) : 7-clorotetraciclina.

Oxitetraciclina (Terramicina) : 5-hidroxitetraclina.

Desmetilclorotetraciclina (Declomicina) : 6-nor-clortetraclina.

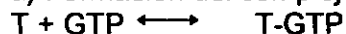




**Esquema 4:** Sitio de acción de las tetraciclinas<sup>60</sup>.

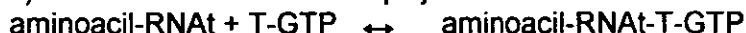
Para que se inicie la fabricación de proteínas es necesario contar con los siguientes factores:

a) Formación del complejo:



(1: estimula el enlace aa-RNAt-ribosoma)

b) Unión del aa-RNAt al complejo:



(2: especie reactiva que enlaza al aa-RNAt-ribosoma).

T= factor

aminoacil---RNAt = fenilalanil---RNAt

(---) = enlace lábil no reconocido

Se ha descrito que existe una interacción física (más que covalente) de atracción electrostática entre tetraciclina-ribosoma y que los iones  $Mg^{+2}$  se unen al ribosoma ( $Mg^{+2}$  - ribosoma), también los iones  $Mg^{+2}$  se unen a los fosfatos ( $PO_4^{-3}$ ) del RNA; además la tetraciclina con  $Mg^{+2}$  forma un complejo fuertemente coordinado. La tetraciclina exhibe dos tipos de enlace, una interacción fuerte en donde una molécula es enlazada al ribosoma y una interacción débil en donde se lleva a cabo una asociación reversible por el cual 300 moléculas de tetraciclina se enlazan al ribosoma. El enlace fuerte de las tetraciclinas al ribosoma 70s involucra coordinación al RNAt. Se sugiere, que en promedio un grupo  $PO_4^{-3}$  vía  $Mg^{+2}$  en la tetraciclina es enlazada al ribosoma 50s pero es aproximadamente tres veces más enlazada a 30s.

La coordinación es importante para inhibir la función de los ribosomas. Es imposible que un solo  $Mg^{+2}$  simultáneamente se enlace a una tetraciclina y a un centro cargado (-) del ribosoma (puente). Se ha demostrado que la tetraciclina no se enlaza al DNA o albúmina en ausencia de iones divalentes, sugiriendo de esta manera que el metal tiene un papel de puentear. Se forma un

complejo en donde un puente electrostático une al  $Mg^{+2}$  y la parte negativa del ribosoma, esto es una consecuencia del equilibrio de enlace y no la razón directa del efecto inhibitorio de la tetraciclina.

La inhibición de un ribosoma se lleva por una tetraciclina por lo que la coordinación requiere de una interacción con el  $Mg^{+2}$ , altamente estereoespecífica. Presumiblemente el papel que juega el  $Mg^{+2}$  en los ribosomas es mantener esencialmente la estructura secundaria del RNAr y estabilizar las interacciones electrostáticas RNA-proteína. La estabilización de la estructura ribosomal quizás sea importante para la acción inhibitoria de la tetraciclina, el ribosoma es conformacionalmente flexible y esta flexibilidad es importante en la función de enlace del aa-RNAI, el cual es bloqueado por la tetraciclina, quizás requiera de un arreglo estructural, porque al incrementar la estabilidad es antagonizada por el fármaco. Alta concentración de  $Mg^{+2}$  en la síntesis de polifenilalanina es disminuida en ausencia de tetraciclina, ésta no tiene acción inhibitoria. Esta inhibición por niveles altos de  $Mg^{+2}$  quizás refleje una sobreestabilización de la estructura evitando el movimiento conformacional requerido para la síntesis de polipéptidos. La tetraciclina no tiene mas incremento estabilizante necesario para provocar una inhibición ribosomal.

### 3. TEORÍA Y MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS DE ORBITALES MOLECULARES

A finales del siglo XIX, tres tipos de observaciones pusieron de manifiesto que la mecánica clásica no podía dar resultados correctos cuando se aplicaba a fenómenos moleculares y atómicos. Estas observaciones comprendían estudios de los espectros atómicos, de la radiación del cuerpo negro y del efecto fotoeléctrico.

La Teoría Cuántica la podemos dividir en dos etapas, una que se desarrolla entre 1900 - 1925, a la que se le dió el nombre de "vieja teoría cuántica". Aunque el desarrollo de la teoría fue rápido, no pudo sistematizarse completamente. Por ejemplo, en el campo de los átomos se logró un desarrollo teórico formal válido solo para átomos de tipo hidrógenoide, solo con la ayuda de la espectroscopia pudieron encontrarse relaciones empíricas válidas para los demás átomos, lo que involucro el uso de nuevos números cuánticos así como el principio de exclusión.

Tomando como punto de partida a la hipótesis de Planck, la mecánica cuántica moderna nace con la hipótesis dual de Louis de Broglie. Esto permitió la formulación de la mecánica cuántica ondulatoria, desarrollada por vez primera por Erwin Schrödinger. En sus principios, la mecánica cuántica fue abordada desde dos puntos de vista completamente diferentes. Schrodinger, pensando que los movimientos electrónicos podían ser tratados como ondas, desarrollo la mecánica ondulatoria. En este tratamiento, Schrödinger hizo uso de toda la información existente dentro de la física clásica relacionada con el movimiento ondulatorio y la aplicó a los movimientos que sufrían los electrones a escala atómica y molecular. Los estados estacionarios de un electrón, o de un átomo o molécula, debían ser análogas a los de las ondas estacionarias, siempre y cuando se eligieran las condiciones de frontera adecuadas.

Posteriormente, se asoció un formalismo matemático al método de Schrödinger, que relacionaba las cantidades observables con ciertas operaciones matemáticas. Independientemente y, poco tiempo antes que Schrödinger, Werner Heisenberg obtuvo los mismos resultados utilizando las propiedades de las matrices. Estos dos enfoques de la mecánica cuántica parecían muy diferentes, pero poco tiempo después M. Born y P. Jordan demostraron que eran equivalentes. Posteriormente, P.A.M. Dirac y J. Von Neumann, haciendo uso de tratamientos más



generales de la mecánica, demostraron que los enfoques de Heisenberg y Schrödinger eran casos particulares de una teoría más general<sup>72</sup>.

### 3.1.- TEORÍA DEL ORBITAL MOLECULAR

El objetivo de la mayoría de los cálculos mecánico-cuánticos moleculares es el de evaluar una función de onda molecular,  $\Psi$ , para el conjunto de electrones que se mueven en el campo de esa configuración nuclear. La obtención de  $\Psi$  permite describir el comportamiento de los electrones en la molécula. En particular, los de mayor interés son aquellos que se localizan en la capa de valencia, o sea los mas altos en energía. Estos electrones juegan un papel muy importante en la reactividad química de las moléculas. En el método de orbitales moleculares<sup>61-70</sup>, la construcción de  $\Psi$  se efectúa mediante una combinación lineal de orbitales atómicos, las funciones atómicas pueden ser de tipo Gaussian o bien pueden ser orbitales de tipo Slater. En cálculos del tipo "todos-los-electrones", se emplean combinaciones lineales de orbitales atómicos tipo Gaussian para la construcción de los orbitales moleculares. Esto permite obtener resultados de gran exactitud, sobre todo cuando se combinan con técnicas de teoría de funcionales de la densidad, las que son extraordinariamente poderosas para la evaluación de los términos de intercambio y correlación electrónica.

La función  $\Psi = \Psi(q_1, q_2, \dots, q_{3N}, t)$  describe lo más completamente posible a un sistema dinámico de N partículas, esto es en mecánica cuántica. En donde  $\Psi^* \Psi dt$  es proporcional a la probabilidad de encontrar al sistema entre  $q_1$  y  $q_1 + dq_1$ , entre  $q_2 + dq_2$ , entre  $q_3 + dq_{3N}$  etc. en un tiempo determinado.

La teoría de orbitales moleculares, considera a  $\Psi$  como una combinación lineal de orbitales atómicos (C L O A),  $\phi$ , la cual se representa por la siguiente ecuación:

$$\Psi = a_1\phi_1 + a_2\phi_2 + a_n\phi_n = \sum_{i=1}^n a_i\phi_i \quad (1)$$

Donde  $a_1, a_2, a_n$  son los coeficientes de la combinación lineal. Esta función de onda total se sustituyen en la ecuación de Schrödinger, la cual en su notación más sencilla se presenta a continuación:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (2)$$

Donde  $\hat{H}$  es el operador Hamiltoniano que representa el operador de energía cinética y potencial:

$$\hat{H} = \underbrace{-\sum_i \frac{\hbar^2}{8\pi^2 m_i} \nabla^2 - \sum_A \frac{\hbar^2}{8\pi^2 M_A} \nabla^2}_{\text{Parte cinética}} + \underbrace{\sum_{A < B} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} - \sum_i \sum_A \frac{Z_A}{R_{Ai}} + \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}}}_{\text{Parte potencial}} \quad (3)$$

$E$  es la energía asociada al sistema y se expresa como:

$$E = \frac{\int \Psi^* \hat{H} \Psi \, d\tau}{\int \Psi^* \Psi \, d\tau} \quad (4)$$

siendo  $d\tau$  el elemento de volumen.

De (4), se minimiza la energía con respecto a los parámetros de variación, y se obtiene:

$$\left( \frac{\partial E}{\partial a_i} \right)_{a_i} = 0 \quad (5)$$

para, posteriormente, obtener la ecuación secular:

$$\begin{vmatrix} H_{ij} - E S_{ij} \end{vmatrix} = 0 \quad (6)$$

donde  $H_{ij}$  es:

$S_{ij}$  es:

$$H_{ij} = \int \phi_i^* \hat{H} \phi_j \, d\tau \quad S_{ij} = \int \phi_i^* \phi_j \, d\tau \quad (7)$$

Para encontrar la energía se utiliza el método de variaciones, el cual se basa en el principio variacional, el que afirma que dada cualquier función, la energía total asociada a ella será siempre mayor o igual al valor verdadero de la energía del estado basal.

En los métodos semiempíricos, existen una serie de aproximaciones utilizadas, que van desde el número de funciones base hasta el número de integrales usadas.

## 3.2.- MÉTODOS SEMIEMPIRICOS DE ORBITALES MOLECULARES

### 3.2.1.- APROXIMACIONES CNDO, INDO Y NDDO

Los primeros métodos semiempíricos de orbitales moleculares fueron CNDO, INDO Y NDDO. En 1965, hubo una modificación del tratamiento cuántico de los electrones tipo  $\pi$ , incluyendo en los cálculos todos los electrones de valencia, suponiendo que éstos se mueven en una capa fija compuesta por los núcleos y por los electrones más internos o profundos en energía. Dichos electrones se describen usando un conjunto de funciones de base mínima. Dewar modificó el formalismo matemático del método INDO y de esa forma desarrolló el método denominado MINDO. Dewar y Thiel introdujeron en 1977 el método MNDO. La motivación para desarrollar este método surgió cuando los métodos anteriores, tal como el MINDO/3, que se basaban en el formalismo INDO, no reproducía adecuadamente los efectos debidos a las repulsiones entre pares electrónicos libres, por lo tanto el fundamento del MNDO se basó 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 bi-céntricas 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 consideran la interpenetración diferencial monoatómica.

### 3.2.2.- MÉTODOS MNDO Y AM1

Es conveniente comparar los métodos MNDO, AM1, y PM3. El MNDO ha sido parametrizado para un gran número de elementos (20 al mismo tiempo). AM1 y PM3 son parametrizados para 10 y 12 elementos respectivamente.

Los métodos MNDO ( Modified Neglect of Diatomic Overlap) y AM1 (Austin Model 1) pertenecen a una serie de métodos de orbitales moleculares, cuyo objetivo fue producir métodos de cálculo capaces de proporcionar resultados precisos de interés para el químico orgánico. Dewar y Thiel desarrollaron un procedimiento para estimar las integrales de repulsión de NDDO para H, C, N, y O. Este nuevo tratamiento es llamado MNDO. En el método MNDO, los diversos términos de la matriz de Fock y las repulsiones  $E_{AB}$ , no se evalúan analíticamente. Estos se determinan a partir de datos experimentales o de expresiones semi-empíricas, 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.

La incapacidad de reproducir los puentes de hidrógeno fue fatal para la aplicación de MNDO en el estudio de sistemas biológicos. Dewar comenzó inmediatamente a trabajar para

corregir este problema. La parametrización no fue la solución, porque no existen términos en MNDO que puedan corregir la excesiva repulsión a distancias de Van der Waals. En lugar de esto, se asignó a cada átomo un número de gaussianas esféricas para simular los efectos de correlación. EL termino core-core en AM1 se transformo a

$$E_{AB} = Z_A Z_B \langle S_A S_A / S_B S_B \rangle + \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \sum_i \left[ a_i(A) e^{-b_i(A) [R_{AB} - c_i(A)]^2} + a_i(B) e^{-b_i(B) [R_{AB} - c_i(B)]^2} \right]$$

en el cual  $a_i(A)$ ,  $b_i(A)$  y  $c_i(A)$  son parámetros. Esto incremento el número de parámetros de 7, en el esquema original, a 13 y 16 por cada átomo. Con AM1 se reprodujo el enlace de hidrógeno del dímero de agua con una energía de 5.5 Kcal/mol. Por 1985 cuatro átomos fueron parametrizados: C, H, N, y O. Actualmente son diecisiete los elementos parametrizados, estos incluyen F, Cl, Al, P, S, B, Zn, Hg, Ge y Sn.

Las barreras de reacción calculadas con MNDO son generalmente muy altas, mientras que las obtenidas con AM1 son considerablemente mejores, aunque en general son frecuentemente altas. Los cálculos a primeros principios de las barreras de activación calculadas a nivel Hartree-Fock son también demasiado grandes, esto se corrige, usualmente, mejorando el tratamiento de correlación electrónica. Las barreras no pueden calcularse por este método si el estado de transición no es estable a nivel Hartree-Fock. Esto es, si hay un cruce de dos estados de carácter muy diferente, o si los enlaces covalentes son rotos o formados, etc. MNDO predice poca estabilidad para moléculas estéricamente impedidas, este efecto es muy marcado en el neopentano. En contraste, predice mucha estabilidad para los anillos de 4 miembros. El  $AH_4$  predicho para el cubano, por ejemplo, tiene un error de -49.6 Kcal/mol. Estos errores son corregidos por AM1. AM1 funciona mejor que MNDO para hidrocarburos. MNDO no predice bien los calores de formación de compuestos hipervalentes; consecuentemente, no debe usarse cuando se involucran sistemas hipervalentes. Los errores en el  $AH_4$  de cationes son ligeramente mayores que los errores equivalentes en moléculas neutras. Por esto, se debe tener cuidado en cualquier cálculo que involucre especies cargadas.

Ambos métodos reproducen las geometrías del estado basal adecuadamente. Los errores promedios son: para longitudes de enlace 0.054 Å en MNDO y 0.050 en AM1 y para ángulos diedros 21.6 en MNDO y 12.5 en AM1.

Los métodos MNDO y AM1 que se utilizan en este trabajo nos proporcionan, además de la conformación de mínima energía y de la estructura electrónica de las moléculas, otros

parámetros fisicoquímicos tales como el momento dipolar, potencial de ionización y calor de formación. Estas propiedades pueden relacionarse con la reactividad, estabilidad o actividad biológica que pudieran exhibir las especies moleculares.

### 3.3.- POTENCIAL DE IONIZACIÓN

Desde un punto de vista teórico, los potenciales de ionización<sup>71</sup> 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. A partir del valor de potencial de ionización se obtienen indicios importantes acerca del estado electrónico de una molécula. Koopmans probó que la energía necesaria para sustraer un electrón de un orbital en un átomo o molécula de capa cerrada, tiene un valor aproximadamente igual al negativo de la energía de ese orbital. Ya que esta cantidad es, en general negativa, el potencial de ionización ( comúnmente 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  $-e_i$ , o sea pues la energía del HOMO con signo negativo. El teorema de Koopman da generalmente buenos resultados para las energías orbitales, aunque no siempre proporciona buenos valores para los PI.

Al aplicar este teorema, se supone que los orbitales del ion son idénticos a los del sistema de capa cerrada, esto es una aproximación fuerte para los sistemas de capa abierta. No obstante, el teorema de Koopmans se cumple en muchos casos con sorprendente precisión. Se afirma que el cambio de energía producido por la distorsión de los orbitales del ion es compensado por un cambio de energía de correlación.

### 3.4.- CALOR DE FORMACIÓN

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  $\Delta H_f^\circ$  estándar, en algunos casos, se obtienen directamente por medición en un calorímetro, pero, generalmente, se determinan indirectamente utilizando calores de combustión.

Un valor de  $\Delta H_f^\circ$  negativo indica, por lo general, que los compuestos son más estables con respecto a sus elementos, liberándose energía en su formación. Por el lado contrario, cuando se tiene un valor positivo, el compuesto sólo se puede formar si se le proporciona energía al sistema y por lo tanto, son menos estables que sus elementos.

AM1 calcula  $\Delta H_f^\circ$  como:

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

Donde:  $\Delta H_f^A$  = Calor de formación del átomo A con referencia del estado elemental A, y

$$E_{\text{tot}}^{\text{mol}} = E_{\text{el}} + \sum_{A < B} \sum E_{AB}^{\text{core}}$$

### 3.5.- MOMENTO DIPOLAR

La distribución de carga electrónica en una molécula se encuentra estrechamente relacionada con un gran número de propiedades o fenómenos observables, tal como el momento dipolar eléctrico,  $\mu$ . En general, las medidas de momento dipolar no se usan para obtener longitudes de enlace, ni para conocer con exactitud la separación de cargas, pero 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.

El método AM1 es un método semiempírico altamente eficiente (desde el punto de vista computacional requiere de cantidades pequeñas de tiempo de cpu) y por lo tanto es idóneo para el estudio de sistemas orgánicos, ya que permite la realización de su cálculo en un tiempo razonable. Los resultados obtenidos son: geometrías optimizadas (ángulos y longitudes de enlace), estructuras electrónicas, momentos dipolares, orbitales moleculares de frontera, distribución de la carga electrónica, potenciales electrostáticos, análisis de población, etc. Con todos estos resultados, para las moléculas que a continuación mencionaremos, se estudiarán la actividad biológica de una familia de diterpenos caracterizados experimentalmente en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

En la búsqueda de métodos eficientes y exactos para resolver la ecuación de Schrodinger para átomos, moléculas y sólidos, la técnica de funcionales de la densidad ha representado, muy recientemente, una alternativa sumamente poderosa y útil para tal fin. Los métodos basados en DFT comúnmente emplean una combinación lineal de orbitales atómicos tipo Gaussian para la construcción de los orbitales moleculares. Esto permite una alta eficiencia computacional e implementaciones exactas del procedimiento de convergencia del cálculo, llevado a cabo mediante el proceso de campo auto-consistente (SCF). También se traduce en una gran ventaja

para el cálculo de los gradientes de la energía, lo que permite llevar a cabo optimizaciones de la estructura geométrica de las moléculas, altamente precisas y en tiempos razonablemente cortos. Ejemplos de programas basados en DFT son los métodos DGauss y deMon.

### 3.6.- DGAUSS

DGAUSS<sup>73</sup>.- Es un programa basado en la teoría de funcionales de la densidad (TFD) este método anteriormente fué aplicado a problemas del estado sólido. Existen dos factores importantes que hacen interesante el uso de TFD:

- 1.- La teoría incluye correlaciones dinámicas y abarca enlaces covalentes, iónicos y metálico.
- 2.- La teoría puede ser aplicada a sistemas relativamente grandes, o sea de muchos electrones.
- 3.- La basta experiencia obtenida por el uso de bases tipo Gaussian establecida en teoría de Hartree-Fock puede ser transferida a cálculos TFD.

En DGauss se utilizan bases orbitales tipo Gaussian, adicionalmente también se utilizan bases auxiliares, lo que facilita la evaluación de integrales de la densidad electrónica, cálculo de derivadas analíticas y la determinación de propiedades moleculares tales como momentos dipolares.

Dgauss realiza el cálculo de las propiedades electrónicas, así como también de las estructurales y vibracionales para una gran variedad de sistemas entre los que tenemos cadenas de moléculas orgánicas encontrados en investigaciones Farmacéuticas y Agroquímicos, complejos organometálicos y empaquetamientos localizados en estudios catalíticos. Dgauss usa un Hamiltoniano mono-electrónico no-relativista y puede ser aplicado a sistemas que contienen desde átomos de hidrógeno hasta Xenón, también incluye metales de transición del bloque 3d y 4f. La mayor función de Dgauss es la de optimizar geometrías para puntos estacionarios sobre una gran superficie de energía potencial.

La optimización de las longitudes y ángulos de enlace se efectúa mediante una evaluación analítica de las primeras derivadas. Las frecuencias vibracionales así como la intensidad al infrarrojo son computarizadas con técnicas de diferencias finitas. Para fijar u optimizar geometrías Dgauss evalúa propiedades moleculares tales como cargas de Mulliken, momento dipolar, orbitales moleculares, densidad electrónica, densidad de carga y potencial electrostático. Los cálculos de SCF pueden ser llevados a dos niveles de teoría, uno es el denominado "local" (densidad de spin local, LSD), otro es el denominado "no-local": NLSD.

# PROCEDIMIENTO



## 4. PROCEDIMIENTO COMPUTACIONAL

El primer problema a resolver en nuestras investigaciones es el aspecto estructural o sea la determinación geométrica, longitudes y ángulos de enlace, de las moléculas a estudiar. Ya que no existen mediciones de difracción de Rayos-X para los derivados hormonónicos que nos interesa, procedimos a obtener sus estructuras mediante el uso de técnicas computacionales que permiten la construcción y visualización de estructuras moleculares.

En particular, se usó el paquete Unichem, el cual permite la construcción de estructuras moleculares tomando en cuenta, de manera promedio, las capacidades enlazantes de los átomos involucrados. Por ejemplo, las hibridaciones que presentan los átomos están de acuerdo al número y tipo de átomos a los que están unidos directamente. Estos sencillos criterios permiten obtener estructuras que están bastante cercanas a las observadas experimentalmente.

A partir de estas estructuras de prueba, se procedió a efectuar una optimización de sus longitudes y ángulos de enlace. Las fuerzas atómicas correspondientes, que permiten una refinación u optimización de los parámetros estructurales, se evaluaron mediante métodos de la Química Cuántica. Este estudio estructural o geométrico se realizó a dos niveles de teoría. Primero se usó la aproximación semiempírica denominada AM1. El hamiltoniano en este método es extraordinariamente sencillo (debido a las simplificaciones realizadas) y permite una optimización o relajación de la geometría extraordinariamente rápida. En adición al análisis estructural, AM1 también permite un análisis de la estructura electrónica de los diferentes derivados de la horminona que fueron estudiados. Estas estructuras se muestran en el esquema 5. Sin embargo, estos parámetros electrónicos obtenidos vía AM1 no son del todo precisos, razón por la cual se procedió a usar un mejor nivel de teoría para su estudio.

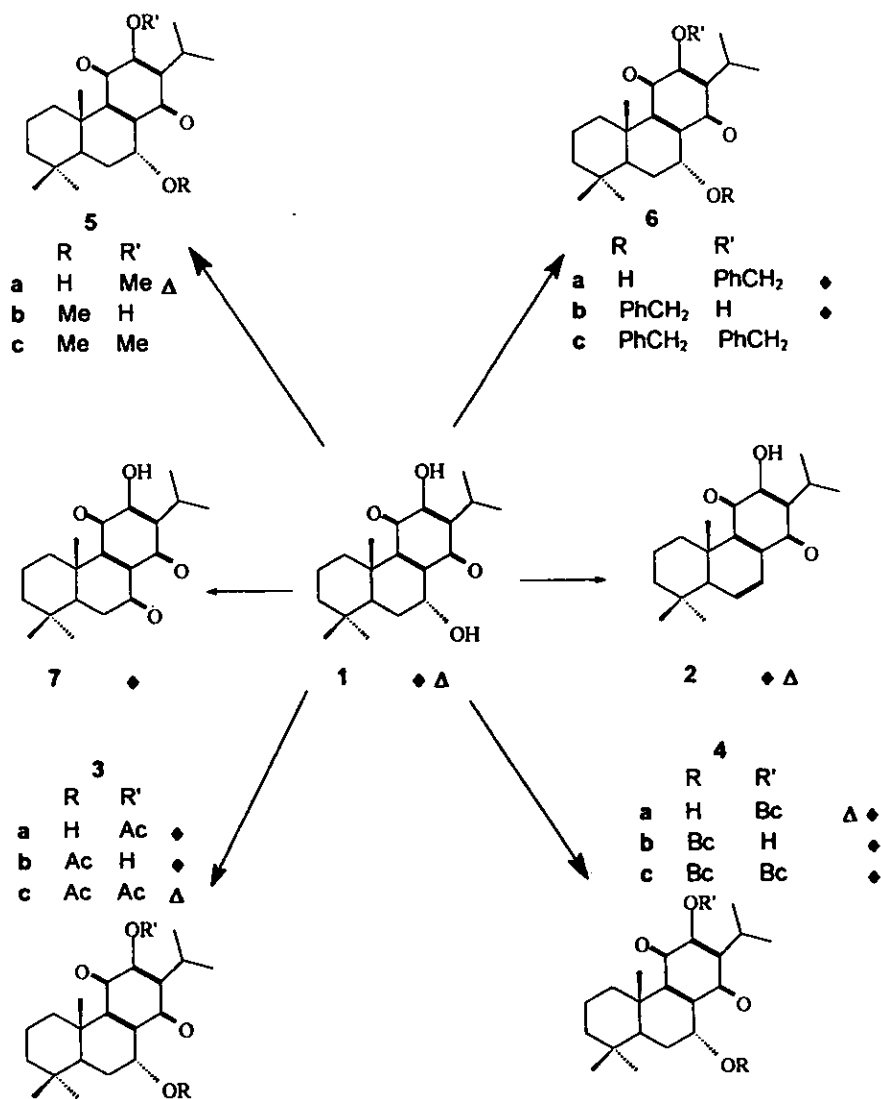
En un segundo paso, las geometrías fueron re-optimizadas a través de cálculos del tipo "todos-electrones" (ó sea sin aproximación semiempírica alguna). Estos cálculos se realizaron mediante el uso de métodos basados en Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD). En particular se usó el programa DGauss el cual utiliza una combinación lineal de orbitales tipo Gaussian (CLOTG), para la construcción de los orbitales moleculares. En los métodos de cálculo basados en TFD, el intercambio y correlación, XC, electrónica se aproximan mediante un funcional de la densidad. Esto permite una enorme simplificación en el tratamiento de XC, obteniéndose a la vez resultados de gran exactitud para las propiedades estructurales y electrónicas de las moléculas calculadas.

Los cálculos con el Dgauss se efectuaron en el esquema denominado "local spin density approximation" (LSDA), esta aproximación se uso tal y como la propuso Vosko *et al.* Se usaron bases orbitales del tipo DZVP2 (721/51/1) para C y O, y del tipo (41/1) para H. Estas bases fueron optimizadas explícitamente para cálculos TFD. Adicionalmente, se utilizaron bases auxiliares, también de tipo Gaussian, denominadas A2, para el ajuste numérico de las contribuciones, del intercambio y correlación, a la energía total y a los gradientes o fuerzas atómicas.

Con base a lo anterior y a nuestro objetivo general, el propósito de estos cálculos consiste en caracterizar a los parámetros o propiedades electrónicas de aquellos derivados hormonínicos que exhiben una alta actividad bactericida. Pero básicamente sería la de encontrar una relación estructura-actividad para este tipo de compuestos. Sin embargo, los resultados del presente trabajo indican que la actividad de estas especies es muy compleja, dificultando entonces la determinación de dicha relación. No obstante, como se mostrará más adelante, la mayoría de nuestros resultados teóricos dan una información muy valiosa acerca de las características estructurales y electrónicas del sitio activo (o sea la región de la molécula en dónde se lleva a cabo la interacción molécula-bacteria) de los derivados hormonínicos que presentaron actividad biológica.

# **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



$\blacklozenge$  estructura con cálculos teóricos  
 $\Delta$  compuesto sometido a ensayo microbiológico

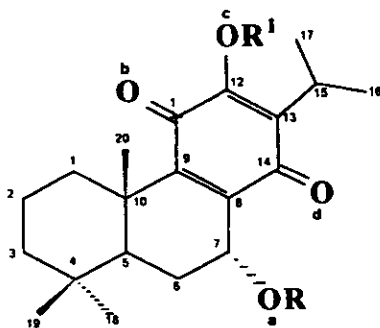
**Esquema 5:** Derivados hormonónicos.

Con base a las tesis<sup>74,75</sup>, se tiene que la identificación y caracterización de la Horminona y sus derivados se llevó a cabo por medio de sus propiedades físicas (Color, olor, apariencia, p.f.) y por técnicas espectroscópicas comunes (IR, EMIE, RMN: <sup>1</sup>H Y <sup>13</sup>C), sugiriendo de esta manera las estructuras básicas reportadas en el esquema 1. Al no existir resultados de Difracción de Rayos X, es necesario de parámetros moleculares más precisos, longitudes y ángulos de enlace, por lo que la geometría de la molécula es una de las propiedades fundamentales en ausencia de ésta información.

De acuerdo a lo anterior el primer problema a resolver es justamente la obtención, por métodos teóricos de la estructura molecular de los compuestos horminónicos.

Retomando el objetivo general, el propósito de estos cálculos consiste en caracterizar los parámetros o propiedades electrónicas de aquellos derivados horminónicos que exhiben una alta actividad bactericida, pero primordialmente el de encontrar una relación estructura-actividad para este tipo de compuestos. Al considerar los resultados obtenidos en el presente trabajo, estos indican que la actividad de estas especies es muy compleja, como lo veremos a continuación; dificultando entonces las determinaciones de dicha relación.

Como se mencionó líneas arriba, en una primera etapa la estructura molecular de los derivados horminónicos fué optimizada mediante el método semi-empírico AM1. A continuación se presentan las coordenadas cartesianas siendo equivalente a la información de difracción de rayos X, (tabla 4). También se discutieron las propiedades electrónicas y fisicoquímicas calculadas para diferentes compuestos (tabla 5), derivados éstos a partir de la estructura básica de 1, (figura 5).



**Figura 5:** Esqueleto horminónico.

## 5.1.- ANÁLISIS ESTRUCTURAL:

**Tabla 4:** Distancias interatómicas de la horminona y sus derivados.

COMPU ESTO	POSICIÓN DEL ÁTOMO DE CARBONO U OXÍGENO								
	C <sub>1</sub> C <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> C <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> C <sub>4</sub>	C <sub>4</sub> C <sub>19</sub>	C <sub>4</sub> C <sub>18</sub>	C <sub>4</sub> C <sub>5</sub>	C <sub>5</sub> C <sub>10</sub>	C <sub>10</sub> C <sub>20</sub>	C <sub>10</sub> C <sub>1</sub>
1	1.5138	1.5108	1.5332	1.5220	1.5296	1.5399	1.5411	1.5272	1.5389
2	1.5153	1.5109	1.5344	1.5223	1.5294	1.5366	1.5433	1.5274	1.5354
3a	1.5150	1.5107	1.5325	1.5296	1.5216	1.5388	1.5409	1.5292	1.5319
3b	1.5142	1.5104	1.5318	1.5297	1.5223	1.5398	1.5416	1.5268	1.5387
4a	1.5149	1.5113	1.5329	1.5299	1.5214	1.5388	1.5404	1.5296	1.5378
4b	1.5145	1.5098	1.5320	1.5300	1.5217	1.5394	1.5411	1.5264	1.5393
4c	1.5156	1.5106	1.5323	1.5298	1.5216	1.5388	1.5414	1.5284	1.5376
6a	1.5134	1.5098	1.5321	1.5295	1.5225	1.5405	1.5405	1.5264	1.5387
6b	1.5149	1.5105	1.5321	1.5294	1.5219	1.5397	1.5411	1.5262	1.5388
7	1.5132	1.5102	1.5320	1.5298	1.5217	1.5401	1.5406	1.5265	1.5397

COMPU ESTO	POSICIÓN DEL ÁTOMO DE CARBONO U OXÍGENO								
	C <sub>5</sub> C <sub>6</sub>	C <sub>6</sub> C <sub>7</sub>	C <sub>7</sub> O <sub>a</sub>	C <sub>7</sub> C <sub>8</sub>	C <sub>8</sub> C <sub>9</sub>	C <sub>8</sub> C <sub>14</sub>	C <sub>9</sub> C <sub>10</sub>	C <sub>9</sub> C <sub>11</sub>	C <sub>14</sub> O <sub>d</sub>
1	1.5168	1.5234	1.4212	1.5079	1.3476	1.488	1.5150	1.4811	1.2404
2	1.4889	1.3433	-----	1.4515	1.3577	1.4884	1.5171	1.4718	1.2373
3a	1.5169	1.5268	1.4184	1.5046	1.3497	1.4842	1.5135	1.4883	1.2377
3b	1.5169	1.5216	1.4346	1.5000	1.3500	1.4897	1.5149	1.4820	1.2367
4a	1.5168	1.5270	1.4185	1.5049	1.3496	1.4849	1.5138	1.4885	1.2376
4b	1.5162	1.5226	1.4443	1.5020	1.3497	1.4899	1.5166	1.4812	1.2366
4c	1.5167	1.5238	1.4447	1.4988	1.3496	1.4858	1.5134	1.4892	1.2343
6a	1.5164	1.5278	1.2390	1.5054	1.3478	1.4865	1.5120	1.4867	1.2390
6b	1.5154	1.5257	1.4332	1.5052	1.3495	1.4899	1.5161	1.4806	1.2379
7	1.5163	1.5008	1.2330	1.4852	1.3518	1.4901	1.5146	1.4857	1.2334

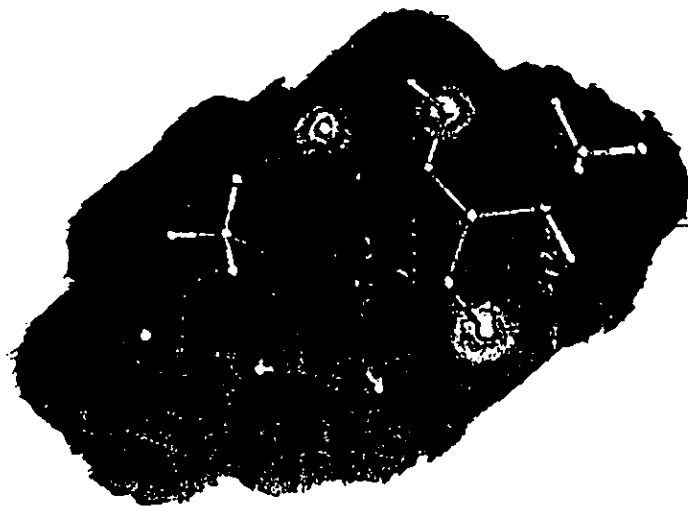
COMPU ESTO	POSICIÓN DEL ÁTOMO DE CARBONO U OXÍGENO							
	C <sub>14</sub> C <sub>13</sub>	C <sub>13</sub> C <sub>15</sub>	C <sub>15</sub> C <sub>18</sub>	C <sub>15</sub> C <sub>17</sub>	C <sub>13</sub> C <sub>12</sub>	C <sub>12</sub> O <sub>c</sub>	C <sub>12</sub> C <sub>11</sub>	C <sub>11</sub> O <sub>b</sub>
1	1.4754	1.4966	1.5174	1.5173	1.3561	1.3706	1.4930	1.2381
2	1.4790	1.4962	1.5175	1.5174	1.3561	1.3714	1.4941	1.2387
3a	1.4866	1.4944	1.5176	1.5170	1.3523	1.3879	1.4935	1.2328
3b	1.4782	1.4948	1.5176	1.5177	1.3548	1.3719	1.4936	1.2383
4a	1.4861	1.4948	1.5174	1.5171	1.3520	1.3890	1.4928	1.2326
4b	1.4779	1.4957	1.5173	1.5173	1.3550	1.3720	1.4925	1.2385
4c	1.4884	1.4940	1.5175	1.5171	1.3518	1.3896	1.4926	1.2328
6a	1.4834	1.4962	1.5163	1.5172	1.3579	1.3781	1.4927	1.2352
6b	1.4773	1.4954	1.5173	1.5175	1.3555	1.3717	1.4929	1.2386
7	1.4811	1.4952	1.5175	1.5174	1.4902	1.3730	1.4902	1.2378

Se tiene que las distancias interatómicas comparándolas con 1 no se afectan notablemente con la presencia de los grupos sustituyentes, a excepción del compuesto 2, ya que este tiene un enlace  $\pi$  en la posición 7, por lo que esta estructura presenta el mayor número de dispersión en cuando a éstos valores. Con respecto a las estructuras \*a, las distancias se ven reducidas en las posiciones  $C_7-O_a$  y  $C_{11}-O_b$  en relación a las estructuras \*b, mientras que las distancias  $C_{12}-O_c$ ;  $C_{14}-O_d$ , de las estructuras \*a los valores son mayores en comparación con las de las estructuras \*b.

Otra de las estructuras que presenta dispersión es 7, localizándose esta variación en  $C_7-O_a$ ,  $C_7-C_8$ ,  $C_{13}-C_{12}$ , este grupo presenta un grupo carbonilo en la posición 7.

## 5.2.- DENSIDAD DE CARGA Y CARGA TOTAL.

Un análisis de los contornos de la densidad electrónica total (anexo 1), para cada una de las moléculas calculadas, revela que existe una alta concentración de la densidad electrónica en el anillo conjugado. Por lo tanto, esta región de la molécula o algunos de los radicales unidos a dicho anillo pudieran estar involucrados o ser los responsable de la actividad química o bactericida exhibida por estas especies.



**Figura 6:** Densidad electrónica de la horminona.

Para el estudio de estas regiones de las moléculas se efectuó un análisis de la densidad electrónica para los oxígenos "a, b, c, y d". Los resultados se reportan en la tabla 5. En promedio, los sitios 12 y 14 presentan los valores más altos de la densidad electrónica, seguida por los sitios 7 y 11. En particular, el sitio 12 ó "c" presenta el valor más alto. Este sitio "c", pudiera ser la región ó sitio activo de la molécula. Sin embargo, experimentalmente se ha propuesto que la interacción se efectúa a través del sitio "a" o sea el sitio 7. Un análisis de carga total tipo Mulliken, tabla 6; revela que el sitio "a" presenta el valor mas alto para dicha propiedad y pudiera, por lo tanto, ser el sitio activo verdadero de la molécula.

Este simple análisis teórico está cercano a las propuestas experimentales respecto al sitio activo. Para confirmar o rechazar esta hipótesis continuaremos ahora con el análisis de las propiedades fisicoquímicas calculadas.

**Tabla 5:** Densidad electrónica máxima para cada uno de los oxígenos soportados en las posiciones 7, 11, 12, y 14.

COMPUESTO			OXÍGENO			
ESTRUCTURA	TIPO DE SUSTITUYENTE		Notación			
	R	R'	a	b	c	d
1	H	H	7.90	7.97	9.18	6.34
3a	H	Ac	9.13	11.46	9.78	9.67
3b	Ac	H	6.60	10.64	8.19	11.11
4a	H	Bc	9.69	7.87	12.80	10.84
4b	Bc	H	8.90	6.70	8.67	8.42
4c	Bc	Bc	7.47	4.39	9.39	6.80
6a	H	PhCH <sub>2</sub>	10.08	8.46	10.07	8.68
6b	PhCH <sub>2</sub>	H	9.95	7.06	8.91	7.19

	POSICIÓN 7-8	R'				
2	C=C	H	-	12.05	10.06	11.41
PROMEDIO			8.715	8.5111	9.6722	8.94



**Tabla 6:** Carga de Mulliken de los oxígenos soportados en las posiciones 7, 11, 12 y 14 de la horminona y sus derivados.

COMPUESTO			OXIGENO			
ESTRUCTURA	SUSTITUYENTE		NOTACIÓN			
	R	R'	O <sub>a</sub>	O <sub>c</sub>	O <sub>b</sub>	O <sub>d</sub>
1	H	H	-0.322	-0.232	-0.272	-0.288
3a	H	Ac	-0.323	-0.222	-0.247	-0.282
3b	Ac	H	-0.266	-0.236	-0.276	-0.259
4a	H	Bc	-0.323	-0.219	-0.243	-0.283
4b	Bc	H	-0.272	-0.236	-0.277	-0.256
4c	Bc	Bc	-0.273	-0.219	-0.245	-0.253
6a	H	PhCH <sub>2</sub>	-0.325	-0.195	-0.256	-0.286
6b	PhCH <sub>2</sub>	H	-0.273	-0.235	-0.278	-0.275

		R'				
2	C=C POSICIÓN 7-8	H	En esta posición se tiene un doble enlace	-0.235	-0.281	-0.264
7	C=O POSICIÓN 8	H	-0.246, correspondiente a un carbonilo	-0.235	-0.270	-0.224
PROMEDIO				0.291	0.226	0.265

Con respecto a la carga de Mulliken, a la cual se le puede considerar un tipo de carga puntual y que puede abarcar hasta cierta distancia del átomo en cuestión con respecto a otro, se tiene que la posición 6 se ve afectada según lo que se tenga de sustituyente en la posición 7. Cuando en esta posición se tiene como sustituyente al hidrógeno se observa que los valores son más pequeños, esto es en comparación al caso cuando se tiene un sustituyente diferente al hidrógeno y lo mismo ocurre en las posiciones 9, 13, "c" y "b". Si la estructura en la posición 7 tiene a un sustituyente diferente de hidrógeno, los valores de Mulliken obtenidos son mayores en las posiciones 8, 12, 15, "a" y "d".

De acuerdo a lo anterior, 3b oxígenos "a"(-0.266), "c"(-0.236) y 3a oxígenos "a"(-0.323), "c"(-0.222); ambas estructuras presentan mayor carga de Mulliken en la posición 7 y considerando que experimentalmente 3c llevó a cabo su actividad bactericida, se podría predecir que estos compuestos pertenecientes al mismo grupo presentarían actividad antimicrobiana.

Al comparar las cargas de Mulliken de **4a**, específicamente la de los oxígenos "a"(-0.323) y "c"(-0.219) y tomando en cuenta que esta estructura presentó actividad antimicrobiana, se podría indicar que la interacción oxígeno del oxhidrilo con la bacteria es en la posición 7. **4a**, presenta altos valores de carga de Mulliken a diferencia de **4b**, oxígenos "a"(-0.272) y "c"(-.0236), con base a esto se podría señalar que éste también presentaría dicha actividad bactericida, ya que el valor de la posición 7 es mayor en relación al de la posición 12. **4c**, oxígenos "a"(-0.273) y "c"(-0.219); comparando estos valores con los anteriores se ve que también se tendría la posibilidad de una interacción estructura-bacteria en la posición 7, ya que se ha venido observando que la composición del sustituyente podría influir en ésta interacción.

La horminona, **1** como estructura central del presente trabajo, tiene valores de carga de Mulliken; oxígenos "a"(-0.322) y "c"(-0.232), muy similares a los de la estructura **4a**. La actividad microbiana de la horminona fue menor a la de **4a**. De acuerdo a los valores de **1** se podría señalar que la interacción oxígeno-bacteria se lleva a cabo en la posición 7.

**2**, oxígeno "a"(------) y "c"(-0.235), este valor de carga de Mulliken es similar a la de las estructuras anteriores, pero experimentalmente no presentó actividad antibacteriana, por lo que cabe mencionar, que la parte más activa de la estructura sea el oxígeno de la posición número 7; que en esta molécula es sustituido por un doble enlace en dónde los orbitales pi en vez de actuar como nucleófilo es un sitio electrofílico.

**7**, oxígenos "a"(-0.246) y "c"(-0.235), estos valores tienen el mismo comportamiento anterior, pero aquí el valor del oxígeno de la posición 7 corresponde a la de un carbonilo, se tendría que tener cuidado en predecir su actividad.

Con respecto a **6a** oxígenos "a"(-0.325) y "c"(-0.195), **6b** oxígenos "a"(-0.273) y "c"(-0.235) continúan con el mismo patrón, pero hay que tomar en cuenta que sus sustituyente son más voluminosos y que la composición de éstos no tiene un oxígeno por lo que a pesar de los valores y con base a todo lo anterior y la parte experimental su actividad bactericida no podría ser favorecida.

**5.3.- PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS.** Usando el método semi-empírico AM1, se calcularon los valores de formación, potencial de ionización, momento dipolar, energía total y

energía HOMO-LUMO para diferentes derivados hormonínicos. Los resultados se reportan en la tabla 7.

**Tabla 7:** Propiedades fisicoquímicas calculadas para la hominona y sus derivados, usando el semiempírico AM1.

Compuesto			PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS						
SUSTITUYENTE		$\Delta H_f$	$\mu$	PI	$E_{HOMO}$	$E_{LUMO}$	Diff	$E_T$	
R	R'	(Kcal/mol)	(Debye)	(eV)	(eV)	(eV)	homo-lumo (eV)	(eV)	
1	H	H	-164.937	1.910	9.936	-9.936	-1.750	8.186	-4228.765
3a	H	Ac	-193.929	2.212	10.177	-10.177	-1.451	8.726	-4832.468
3b	Ac	H	-197.785	1.983	9.763	-9.7638	-1.535	8.227	-4832.635
4a	H	Bc	-158.385	2.984	10.136	-10.136	-1.433	8.703	-5499.368
4b	Bc	H	-163.874	2.472	9.835	-9.835	-1.633	8.202	-5499.607
4c	Bc	Bc	-157.834	4.338	9.969	-9.969	-1.339	8.631	-6770.233
6a	H	PhCH <sub>2</sub>	-126.573	4.242	9.768	-9.768	-1.458	8.310	-5206.618
6b	PhCH <sub>2</sub>	H	-128.284	2.167	9.315	-9.315	-1.595	7.721	-5206.692

	POSICIÓN	R'							
2	C=C	H	-94.549	2.790	9.437	-9.437	-1.659	7.778	-3879.719
7	=O	H	-139.949	4.407	9.923	-9.928	-1.880	8.043	-4200.369
PRO MEDIO					9.826				

### 5.3.1.- CALORES DE FORMACIÓN

Los calores de formación indican una entalpía negativa para estos compuestos. Esto es, todas estas especies son termodinámicamente estables. En particular, las que exhiben una mayor estabilidad son aquellas que tienen como sustituyentes a un grupo diferente al hidrógeno. En efecto, la sustitución de H por el grupo Acetilo produce dos estructuras, 3a y 3b, de gran

estabilidad termodinámica ya que su entalpía es de  $\Delta H = -193.9$  y de  $\Delta H = -197.8$  kcal/mol respectivamente. Cabe mencionar que la actividad bactericida de **3a** y **3b** no se ha determinado experimentalmente. Sin embargo, al sustituir los dos H (en R y R') por un acetilo se obtiene un derivado, **3c**, que si exhibe actividad bactericida. Por razones de cálculo, no fué posible convergir la estructura **3c**.

La horminona exhibe actividad bactericida (ver **tabla 3 del capítulo I**), y es una especie de gran estabilidad termodinámica ( $\Delta H = -164.937$ ). La estructura **4b** tiene una entalpía ( $\Delta H = -163.874$ ) semejante a la de la horminona; sin embargo, no fue posible efectuar las pruebas antimicrobianas para esta especie. Continuando con el mismo grupo se tiene que la estructura **4a** presenta una entalpía, de  $\Delta H = -158.385$  kcal/mol, menor que el exhibido por la horminona ( $\Delta H = -164.937$ ). Nótese que la actividad antimicrobiana de **4a** es mayor que la de la horminona. En efecto, los datos de la **tabla 3 del capítulo I** indican que, en comparación a la horminona, menores dosis de **4a**, producen los mismos efectos sobre las bacterias indicadas. La entalpía del derivado **4c**,  $\Delta H = -157.834$  kcal/mol, es menor que la del **4a**; no fué posible efectuar las pruebas biológicas para éste.

La estructura **7** ( $\Delta H = -139.949$  kcal/mol), la cual tiene un grupo carbonilo en la posición 7, sigue en orden decreciente de estabilidad; no hay datos de pruebas microbiológicas para esta especie. Las estructuras **6b** ( $\Delta H = -128.284$  kcal/mol) y **6a** ( $\Delta H = -126.573$  kcal/mol) no fueron sometidas a las pruebas biológicas, mientras que **2** con el valor de entalpía mas bajo ( $\Delta H = -94.549$ ) sí fue sometida a la prueba microbiológica, obteniéndose un resultado negativo.

La falta de resultados experimentales, así como del correspondiente tratamiento teórico, para algunos derivados dificulta enormemente la búsqueda de una relación entre entalpía y actividad antibacteriana para estos compuestos. Algunos casos, por ejemplo **4a** y **1**, parecieran indicar que a menor entalpía o estabilidad, mayor es la actividad. Sin embargo este esquema se rompe al considerar los resultados exhibidos por el derivado **2**. Continuaremos pues con el análisis de otras propiedades calculadas para estos compuestos. Nótese que la estructura **2** no contiene a un oxígeno en la posición 7, mostrando de esta manera que las estructuras que son activas si lo contienen.

### 5.3.2.- POTENCIAL DE IONIZACIÓN

El Potencial de Ionización indica la energía necesaria para extraer o arrancar al electrón más débilmente unido a la molécula ó sistema. Para las moléculas que hemos estudiado, los potenciales de ionización presentan valores comprendidos en un margen muy estrecho: entre  $PI =$

9.315 eV y PI= 10.177 eV; ver **tabla 7**. El comportamiento de estos valores nos indica que el potencial de ionización no es un buen parámetro para diferenciar el comportamiento químico o de reactividad de los diferentes derivados hominónicos. Esto parece sugerir, que el oxígeno en la posición 7 induce la actividad bactericida de las moléculas.

Realizando una comparación de Potenciales de Ionización entre **4a** (PI= 10.136 eV) y **1** (PI= 9.936 eV), observamos que la estructura **4a** presenta un mayor potencial de ionización y una mayor actividad antimicrobiana. Nótese que es muy difícil o costoso en energía arrancar un electrón de **4a**. Esto pareciera indicar que estos derivados hominónicos actuarían mas bien como receptores (en lugar de donadores) de carga durante la interacción estructura-bacteria. Consistentemente, **2** (PI= 9.437 eV) presenta un potencial de ionización muy por abajo del valor promedio y no presenta actividad microbiana al ser sometida a este tipo de prueba.

Con base a lo anterior y teniendo presente el valor promedio para PI; se podría predecir la actividad relativa de **3a** (PI= 10.177 eV) y **3b** (PI= 9.767 eV). **3a** tiene un valor alto de PI, además de sustitución del hidrógeno por el grupo acetilo en la posición 12 (como se menciono anteriormente, esta es una de la posiciones favorecidas en la actividad biológica); por lo que predecimos que **3a** podría actuar como antimicrobiano. El derivado **3b**, a pesar de que contiene un radical (acetilo) en la posición 7, exhibe un PI por abajo del promedio, indicando de alguna manera que es más fácil que done su electrón, lo que disminuiría su capacidad antibacteriana, si es que efectivamente el proceso estructura-bacteria involucrase como mecanismo principal la donación de carga del compuesto hominónico hacia la bacteria. Pero por otra parte, y desde el punto de vista estructural, **3b** contiene al acetilo en la posición más altamente favorecida para la actividad; por lo que se esperaría que **3b** si presentase actividad ya que presenta el tipo y localización del radical adecuado para promover dicha actividad. Nota.- aún no ha sido posible sintetizar el compuesto **3b**.

Las estructuras **4b** (PI= 9.835 eV) y **4c** (PI= 9.969 eV) presentan un potencial de ionización menor que **4a** (PI= 10.136 eV), pero rebasan el promedio (PI= 9.826 eV), ésto podría indicar que estas estructuras si presentarían actividad microbiana, claro está que se tendría que considerar en que posición se está llevando a cabo la interacción estructura-microorganismo. Tomando como referencia a **IIIc**, que si presenta actividad y en donde se tiene a un grupo funcional acetilo en las posiciones 7 y 12, que en su composición química contiene a un oxígeno, se reafirmaría lo antes mencionado, que **4a** y **4c** presentarían actividad antimicrobiana por poseer radicales con dicha composición en las respectivas posiciones.

Las estructuras **6a** (PI= 9.768 eV) y **6b** (PI= 9.315 eV) tienen potenciales de ionización bajos por lo que su interacción con la bacteria se vería menos favorecida. Además de que sus sustituyentes no presentan al átomo de oxígeno (como se ha venido mencionando, este oxígeno ayuda a la interacción estructura-microorganismo). Por último tenemos a **7** (PI= 9.923 eV) que rebasa el promedio, por lo tanto se predeciría que si presenta actividad; pero al considerar la actividad microbiana de **4a** y **5a** se podría inferir que esto no sería posible. Esto último se debe que **7** presenta un carbonilo en la posición 7, en lugar de radicales -OH ó R = -OR<sup>2</sup> (sustituyentes con oxígeno en su composición). También se puede tomar como referencia a la estructura **2** (PI= 9.437 eV), quién además de tener un PI bajo con respecto al promedio, no presentó actividad antimicrobiana.

La estructura **2** sugiere que la interacción se lleva en la posición 7 y no en la 12, ya que dicha estructura tiene un doble enlace en la posición 7 y en la 12 un grupo -OH.

Los valores de PI dan información muy valiosa, aunque limitada acerca de la actividad microbiana: a mayor PI mayor actividad. Sin embargo es necesario conocer en que sitio o región se encuentra el electrón que se extrae durante el proceso de ionización. También es importante determinar la naturaleza del orbital molecular, del derivado horminónico, que aceptaría la carga electrónica proveniente del microorganismo.

### 5.3.3.- ORBITALES MOLECULARES

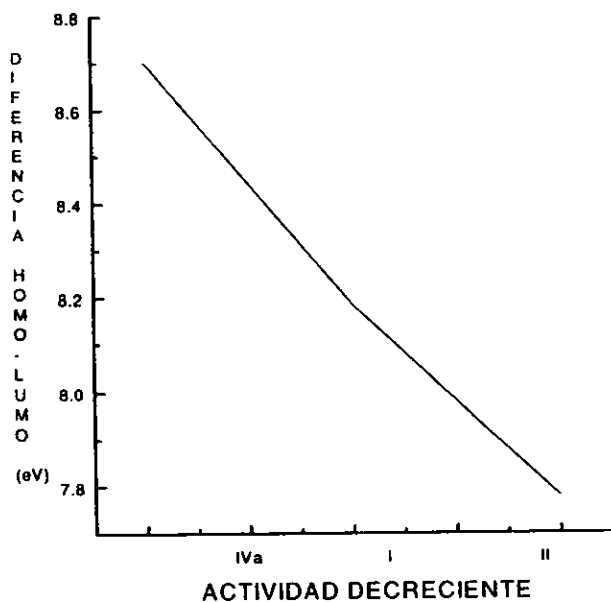
El orbital molecular ocupado de mayor energía, denominado HOMO (por sus siglas en inglés) así como el orbital molecular desocupado de menor energía, denominado LUMO (por sus siglas en inglés) constituyen los orbitales moleculares más importantes de las moléculas o compuestos. En efecto, estos orbitales de frontera determinan las propiedades de reactividad química de las moléculas. En particular, en el proceso de ionización, discutido anteriormente, de algunas de las estructuras obtenidas como derivados de la horminona; el electrón se extrae del orbital HOMO.

A menor potencial de ionización es más fácil que la molécula done electrones a otra especie. Mientras que la energía del orbital LUMO determina la capacidad que la molécula tiene para aceptar electrones de otra especie. A continuación se discutirá las tendencias observadas por los orbitales HOMO y LUMO en los compuestos horminónicos

La diferencia de energía entre los orbitales moleculares denominados HOMO y LUMO (anexo 3 y 4) ha resultado ser un buen parámetro para estudiar la reactividad química en diferentes tipos de moléculas. En la **tabla 7** reportamos la diferencia HOMO-LUMO para nuestros compuestos horminónicos. Los valores mas bajos ocurren para las estructuras **2** (7.778 eV) y **6b**

(7.721 eV), estas moléculas deberían exhibir una gran reactividad. Sin embargo, se observa que el derivado 2 no presenta actividad bactericida, mientras que para el derivado 6b aún no se ha determinado su actividad. Descartando estos dos valores, se observa de la **tabla 7** que las diferencias HOMO-LUMO (8.043-8.726 eV) para las otras especies caen en un margen muy estrecho de energía. Esta situación nos parece indicar o sugerir que la actividad bactericida de los derivados hormonónicos no depende del comportamiento o tendencia de un solo parámetro de la molécula, en este caso de la diferencia HOMO-LUMO, (**gráfica 1**).

**Gráfica 1:** Actividad decreciente de compuestos de los cuales se tiene el dato experimental y teórico VS diferencia HOMO-LUMO.



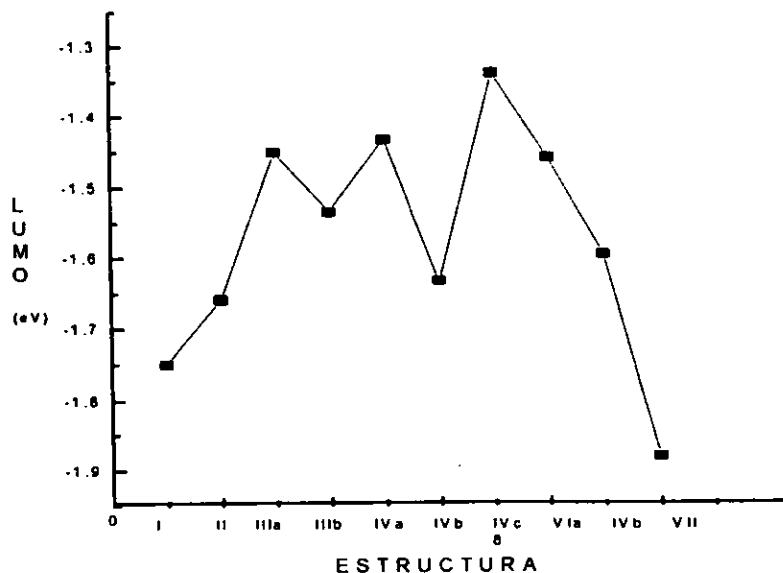
Para tener un entendimiento del papel que juega los orbitales HOMO-LUMO, a continuación se describe el comportamiento de esta propiedad en los derivados que presentan la actividad mayor. En 4a, dicha separación es una de las más altas, igual a 8.7 eV; este derivado, como ya se había mencionado, exhibe la máxima actividad.

En general, se encontró que el orbital LUMO está altamente localizado en el anillo conjugado de los compuestos, presentando también algunas contribuciones en los grupos carbonilos unidos al anillo.

En **4a** el LUMO se concentra en el anillo conjugado. La distribución electrónica de este orbital presenta un plano nodal en los dobles enlaces del anillo. En efecto, su carga electrónica se localiza en los carbonilos y en los enlaces del anillo, C-C, adyacentes a éstos.

Un comportamiento similar se presenta en el LUMO de la estructura **1**, (gráfica **2**) la cual es nuestra referencia; recordando además, que ésta ocupa el tercer lugar en actividad, mientras que para la estructura **3c**, ubicada en segundo lugar en actividad, no se cuenta con cálculos teóricos.

**Gráfica 2:** Estructura, horminona y sus derivados VS LUMO.



Por otra parte, el HOMO de **4a** se distribuye en todo el sistema conjugado (grupos carbonilos, enlaces C-C adyacentes a los carbonilos, oxígeno de la posición 7 y enlaces C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>) o sea que los sustituyentes, en ciertas posiciones ayudan a polarizar o a dispersar la carga



del HOMO en regiones alejadas al anillo. Esta situación favorece que el LUMO acepte carga de la bacteria, ya que esta carga transferida también se localiza principalmente en el anillo aromático.

También de esta manera se localiza el HOMO en 1.

Finalmente, se podría decir, con base a lo anterior que las especies que exhiben una actividad bactericida alta, muestran a los orbitales HOMO y LUMO localizados en el anillo conjugado del compuesto, así como en los carbonilos adyacentes a dicho anillo, también se ha visto que a una mayor diferencia de HOMO-LUMO la actividad biológica se ve aumentada.

Continuando, el HOMO también tiene, en general, contribuciones fuertes en el anillo conjugado, ya que si se observa cuidadosamente a cada una de las moléculas se encontrará que en las estructuras **1**, **3a** y **4a** el HOMO, además de concentrarse en el anillo conjugado, también se presenta en el oxígeno "a" cuando R = H (posición 7). Por otra parte, cuando el radical R es diferente de H (posición 7) el HOMO se concentra mayormente en el anillo conjugado; siendo este el caso de las estructuras **3b**, **4b** y **IVc**; en éstas especies también se encuentra una contribución importante localizada en el carbonilo de la posición "d".

La estructura **II** está descartada debido a que no tiene el grupo -OH en la posición 7; pero al obtener el dato del HOMO se observa que se tiene bien definido para todos los dobles enlaces presentes en el compuesto, mientras que para **VII** el HOMO se localiza en el carbonilo "d" del sistema conjugado y en el carbonilo "a" de la posición 7. Finalmente, tenemos que en la estructura **Vlb** el HOMO se localiza, principalmente, en el sustituyente R de la posición 7; siendo R = PhCH<sub>2</sub>.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se podría inferir que **IIIa** presentaría actividad biológica, debido a que el comportamiento del HOMO es muy similar al de las estructuras **I** y **IVa** que fueron sometidas al ensayo microbiológico dando una respuesta positiva. Cabe mencionar que el LUMO de **IIIa** se concentra en los grupos carbonilos del anillo conjugado así como en ambos carbonos adyacentes a cada uno de estos grupos (oxígenos "b" y "d"); este mismo comportamiento se ve en las estructuras **I** y **IVa**.

Con respecto a las estructuras **IIIb**, **IVb** y **IVc** la actividad antimicrobiana sería nula. ésto es tomando en cuenta que el HOMO no se localiza en el oxígeno de la posición "a" como sucede en las estructuras anteriores (**I**, **IIIa**, **IVa**) además de considerar la actividad biológica de estas moléculas.

La estructura **II** no presenta actividad contra los microorganismos, esto indica o sugiere que el HOMO inactiva la interacción. Una situación similar ocurre en **VII**, aunque en éste caso el HOMO se localiza preferentemente en la posición 7, al igual que las estructuras "a" antes

mencionadas, también aquí se podría inhibir la acción biológica debido a que en VII, en lugar de R = H; se tiene a un oxígeno característico del carbonilo.

**Vib** es una estructura que de acuerdo a su HOMO, no presentaría actividad; ya que éste se concentra en el sustituyente de la posición 7.

# **CONCLUSIONES**

## 6. CONCLUSIONES

1.- Densidad de carga y carga total, ésta se concentra en el anillo conjugado. Con respecto a la carga de Mulliken se tiene que según el tipo de sustituyente en 7 van a variar los valores cercanos en esta posición. Así, si  $R = H$  los valores son pequeños; en cambio, si  $R \neq H$  las posiciones 8, 12, 15, "a" y "d" presentan valores altos.

3c, en cuanto a la actividad biológica, ocupa el segundo lugar; esto parece sugerir que 3a y 3b sí presentarían acción microbiológica, claro está, tomando en cuenta la posición de los sustituyentes así como los valores en las posiciones indicadas para 3a y 3b.

4a presenta el primer tipo de comportamiento, arriba mencionado; además de ser también el primero en actividad biológica, si lo relacionamos con las estructuras 4b y 4c; estos también podrían presentar actividad. 1 es semejante a 4a.

Para 7, en la posición 7 se tiene un oxígeno perteneciente a un carbonilo, y con respecto a lo anterior su actividad sería negativa, en las estructuras 6a y 6b la composición de los sustituyentes son diferentes a los compuestos que presentaron actividad biológica. De acuerdo a todo lo anterior se podría indicar que el grupo -OH (de los derivados horminónicos) donarían carga a la Bacteria.

densidad electrónica	carga de Mulliken
posición 12 o "c"	posición 7 o "a"

2.- Con respecto a los resultados indicados en este cuadro, a menor entalpía la actividad biológica es mayor, pero al analizar 2 se rompe este esquema, ya que esta estructura no presenta actividad, indicando esto de alguna manera que aparte de la entalpía, la estructura debe de poseer un oxígeno en la posición 7.

$\Delta H_f$ (orden decreciente de estabilidad)
3a, 3b(mayor estabilidad)
1(actividad biológica), 4b
4a(actividad biológica mayor que 1); 4c, 7, 6b, 6a
2(no actividad biológica)

3.- De acuerdo a la tabla, al aumentar la dificultad de arrancar el electrón, la actividad biológica es mayor, indicando o sugiriendo de esta manera que los derivados horminónicos actuarían mas bien como receptores de carga eléctrica. 2, al tener un potencial de ionización bajo;

actuaría como un donador y como ya se vio anteriormente en la posición 7 se tiene un doble enlace, elevando este efecto y así impidiendo la interacción estructura-bacteria. Con respecto a esto se puede indicar que el sitio activo es el siete. También hay indicaciones de que el sitio 12 también podría funcionar como sitio activo. Retomando el compuesto 3c que si presentó actividad biológica(segundo lugar), se añadiría que es importante el tipo de composición del sustituyente en las posiciones 7 y 12. Considerando lo anterior(composición del sustituyente y posición, así como la energía de ionización promedio): 3a; 4b; 4c presentarían actividad. 7; no por el tipo de sustitución en la posición 7.

Potencial de ionización (orden decreciente de ionización)
3a; 4a(primer lugar en actividad biológica)
4c; 1( actividad biológica); 7.
4b, 3b; 6a; 3b
2 (no actividad biológica)

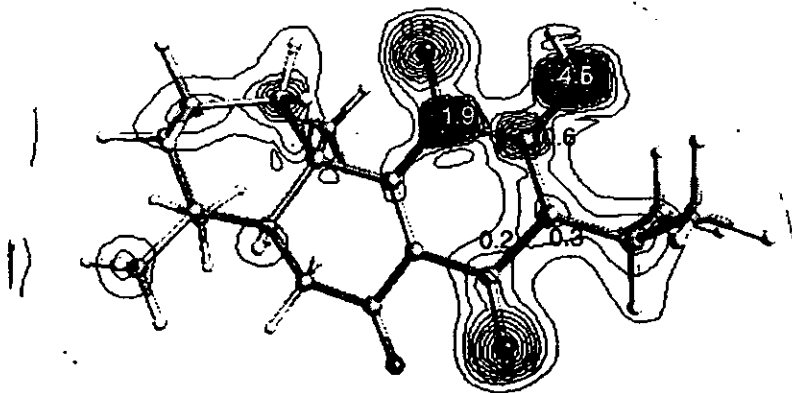
4.- A una mayor diferencia de HOMO-LUMO la actividad biológica se ve aumentada, ciertas posiciones ayudan a polarizar o a dispersar la carga del HOMO en regiones alejadas del anillo , esta situación permite ver que a mayor energía del LUMO mayor es la actividad, esto es que se favorece que el LUMO acepte carga de la bacteria, esta carga a su vez (o sea sinérgicamente) se podría polarizar hacia el grupo -OH de la posición 7 aumentando de esta manera la interacción -OH-microorganismo. Con base a las estructuras 2 y 6b, cabe indicar que es importante considerar el comportamiento que tiene el HOMO o el LUMO para saber como se esta relacionando la estructura con la bacteria, pero también no se debe de olvidar que de acuerdo a los resultados de estas estructuras parecen indicar que es importante el grupo sustituyente en la posición 7.

Orbitales moleculares
2 y 6b mínima diferencia entre HOMO-LUMO.
6a mayor diferencia entre HOMO-LUMO: actividad biológica
1; 3a y 4a: HOMO en el anillo conjugado, posición "a" cuando R = H
3b; 4b y 4c: HOMO en el anillo conjugado, posición "d" cuando R ≠ H.
2; 6b y 7: diferentes contribuciones
1; 3a; 3b; 4a; 4b; 4c y 6b: LUMO semejante
2 y 7: LUMO semejante, mínima diferencia con respecto a las estructuras anteriores

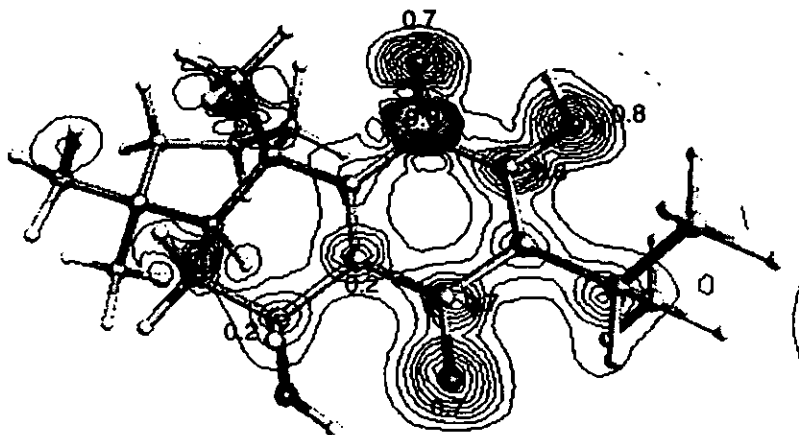
# **ANEXO 1**

# TOTAL ELECTRON DENSITY (arbitrary units)

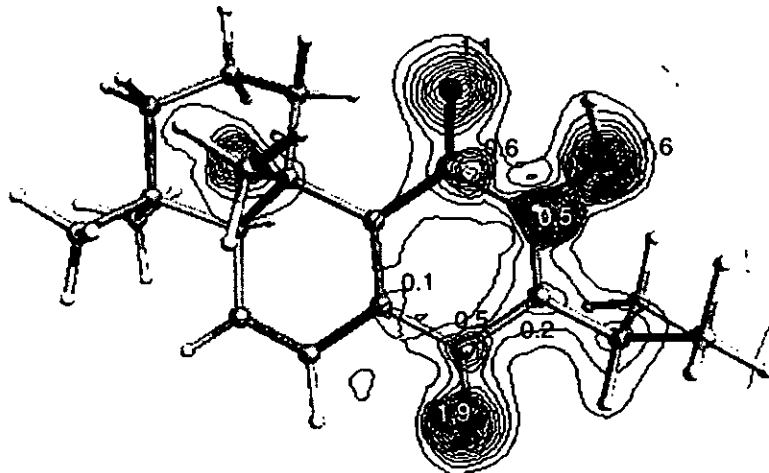
7



1

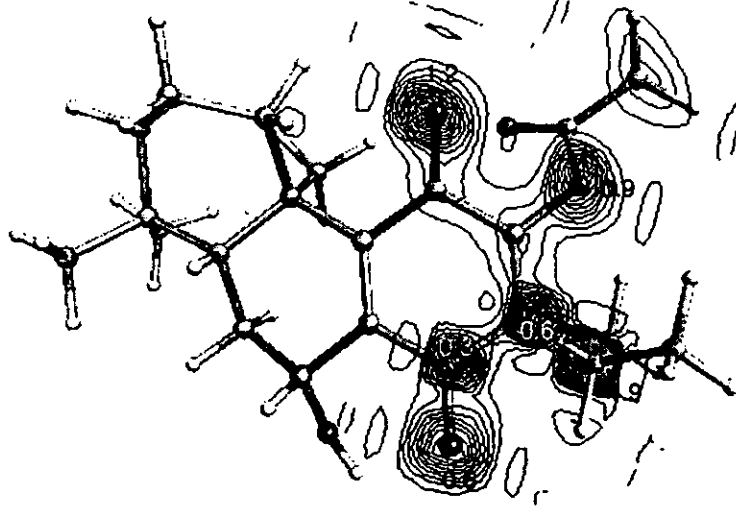


2

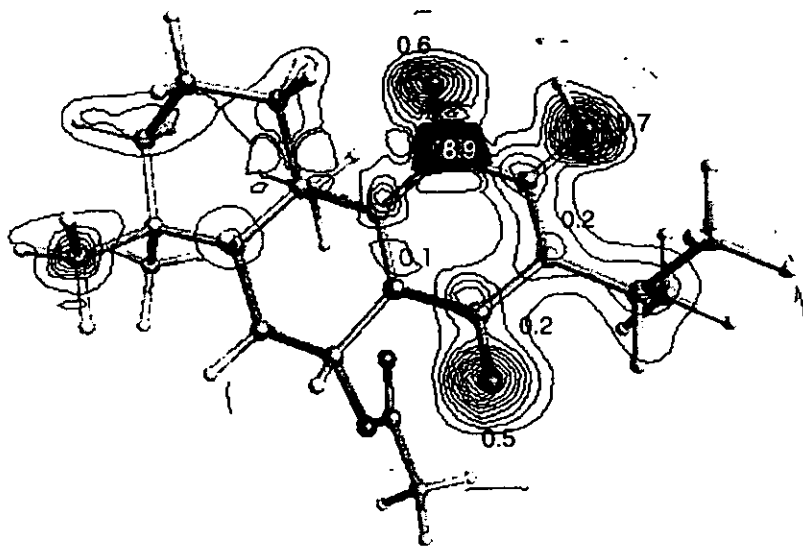


# TOTAL ELECTRON DENSITY (arbitrary units)

3 a



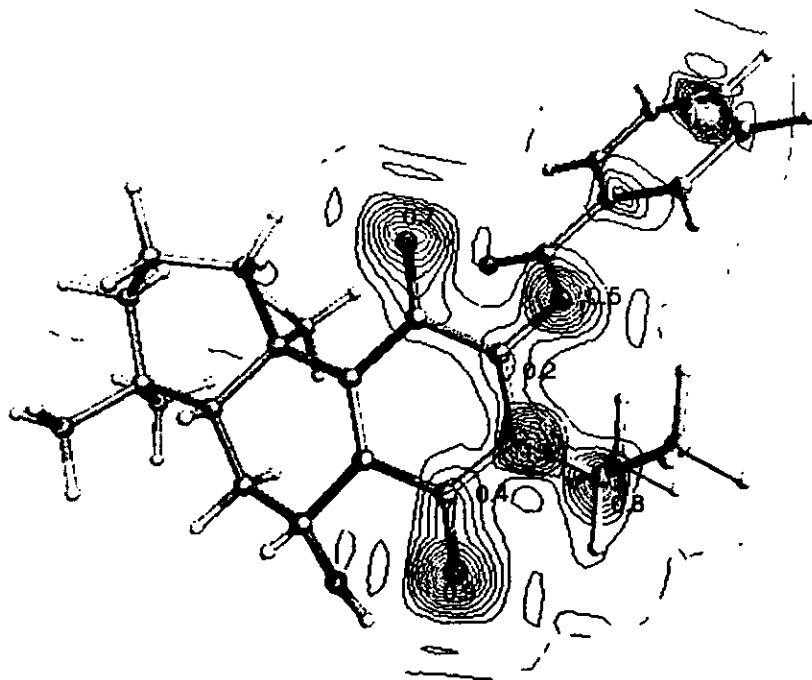
3 b



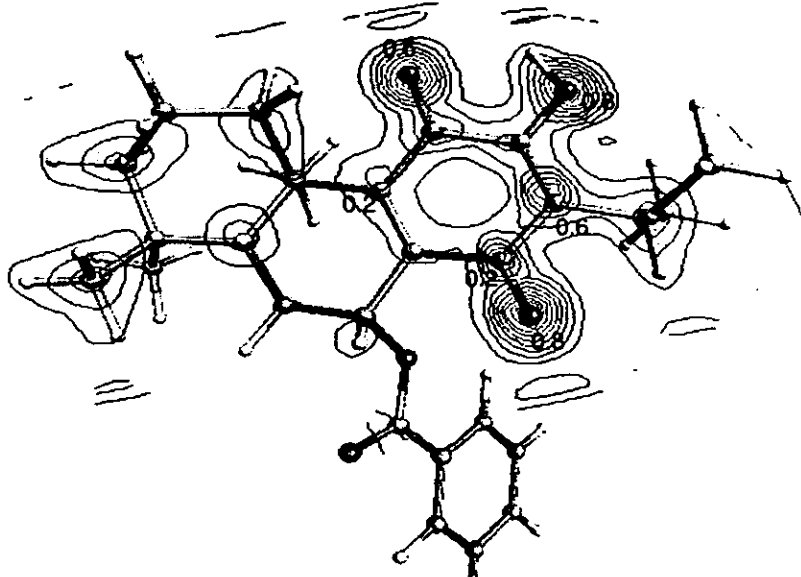


# TOTAL ELECTRON DENSITY (arbitrary units)

4 a

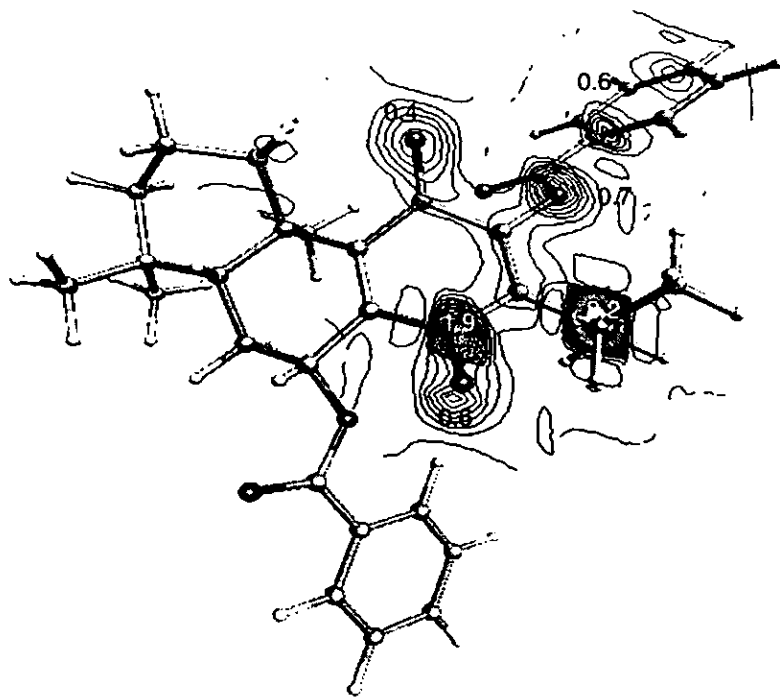


4 b

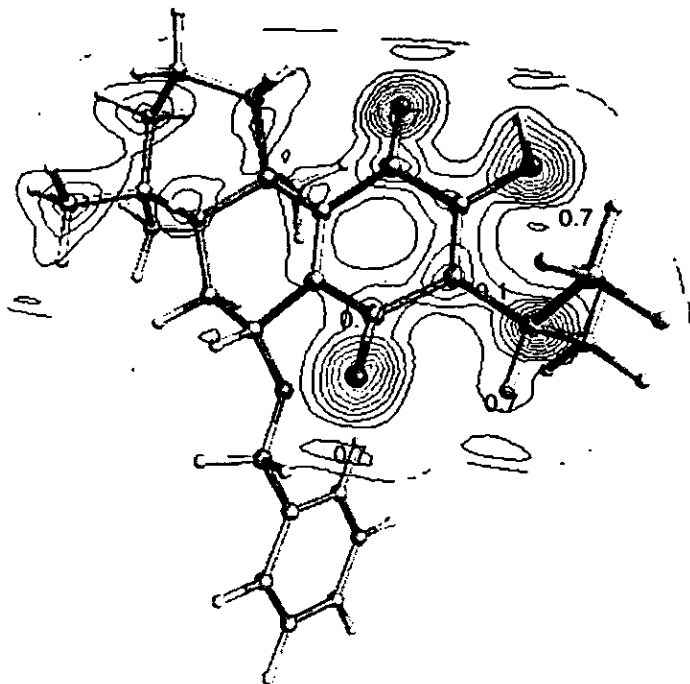


# TOTAL ELECTRON DENSITY (arbitrary units)

4 c



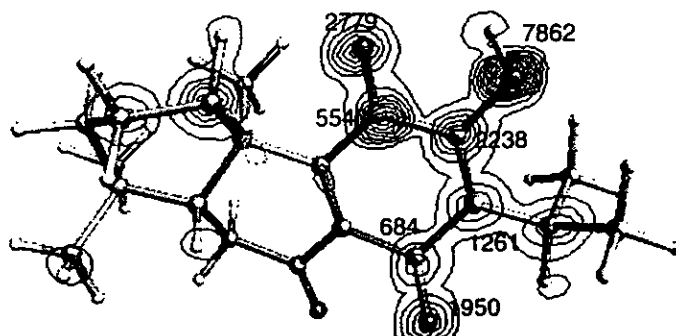
6 b



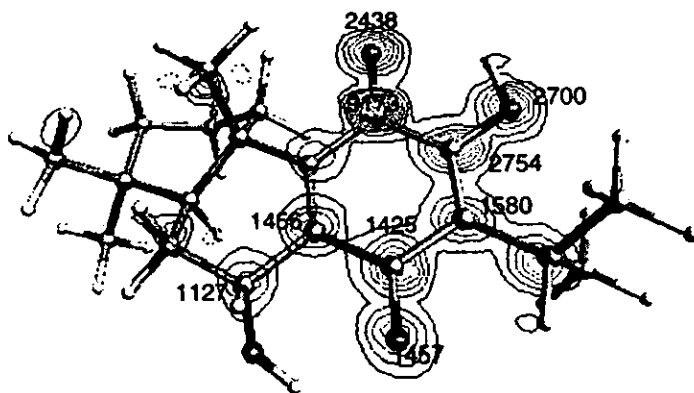
# **ANEXO 2**

# POTENCIAL ELECTROSTATICO O (eV)

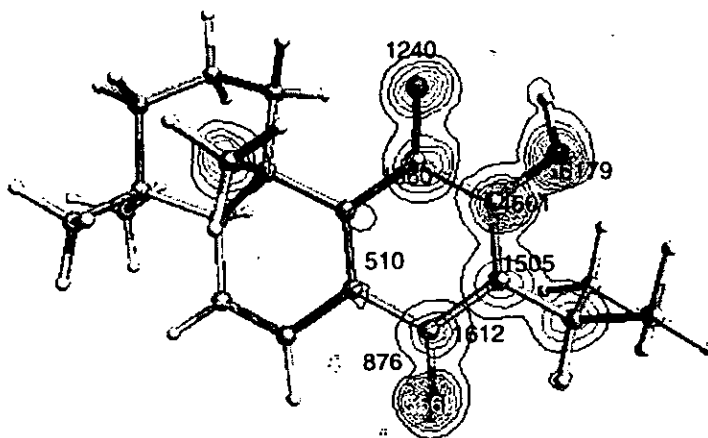
7



1

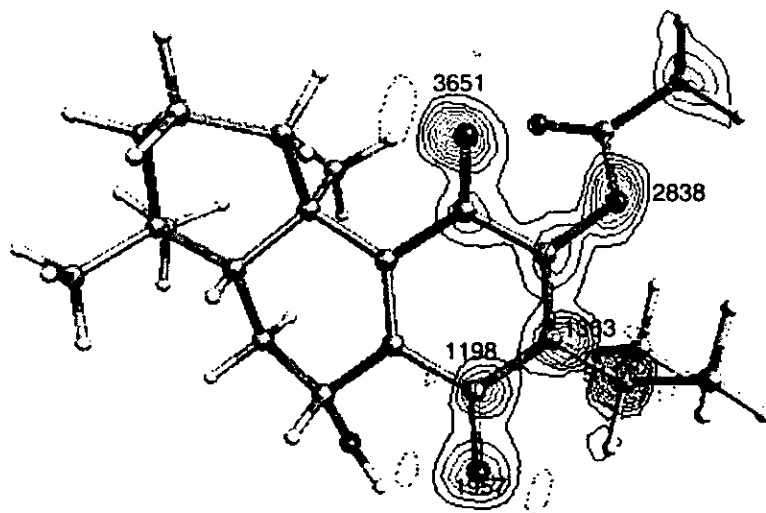


2

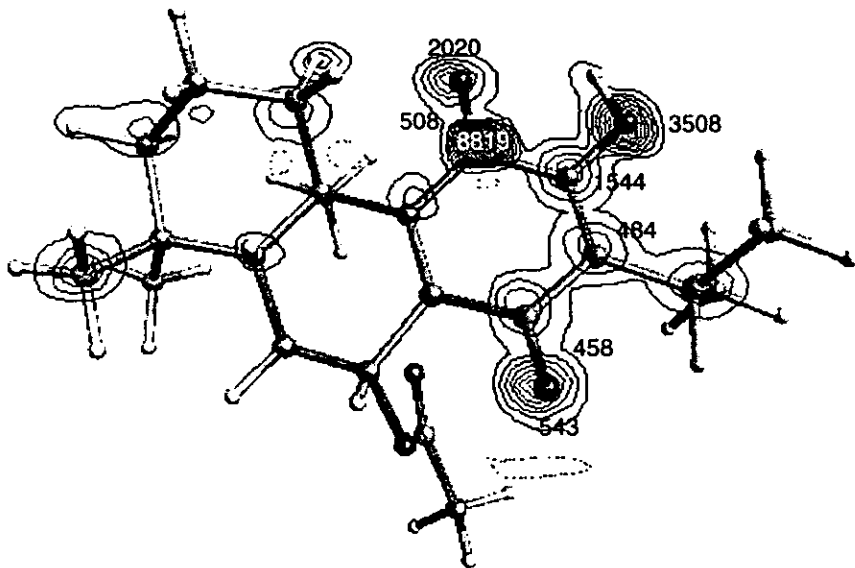


# POTENCIAL ELECTROSTATICO (eV)

3 a

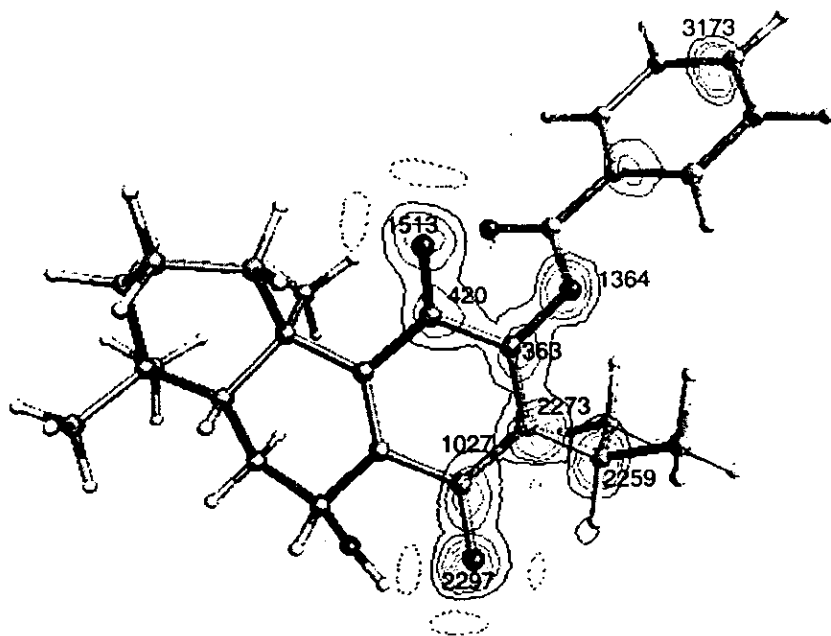


3 b

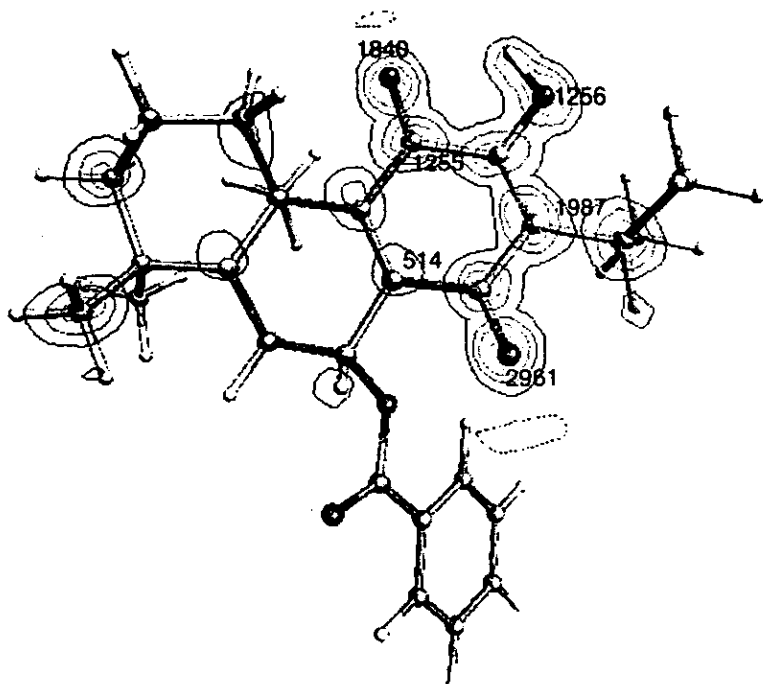


# POTENCIAL ELECTROSTATICO (eV)

4 a

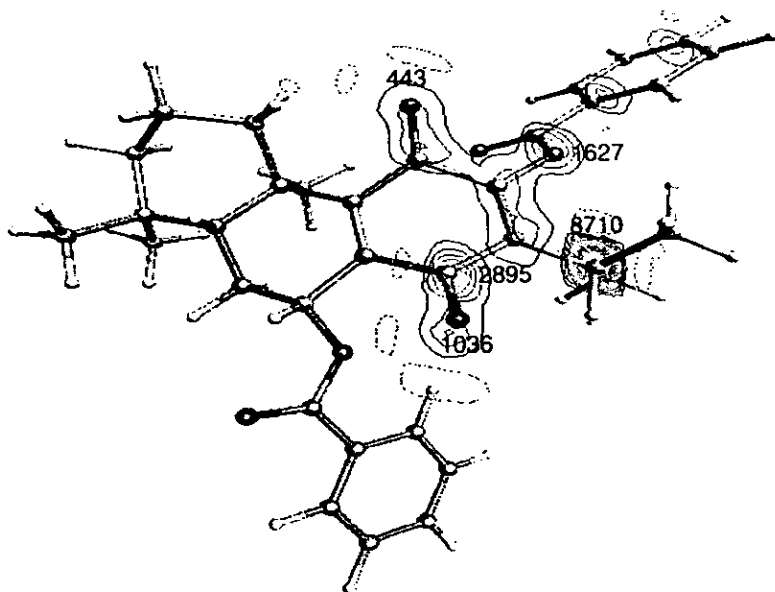


4 b

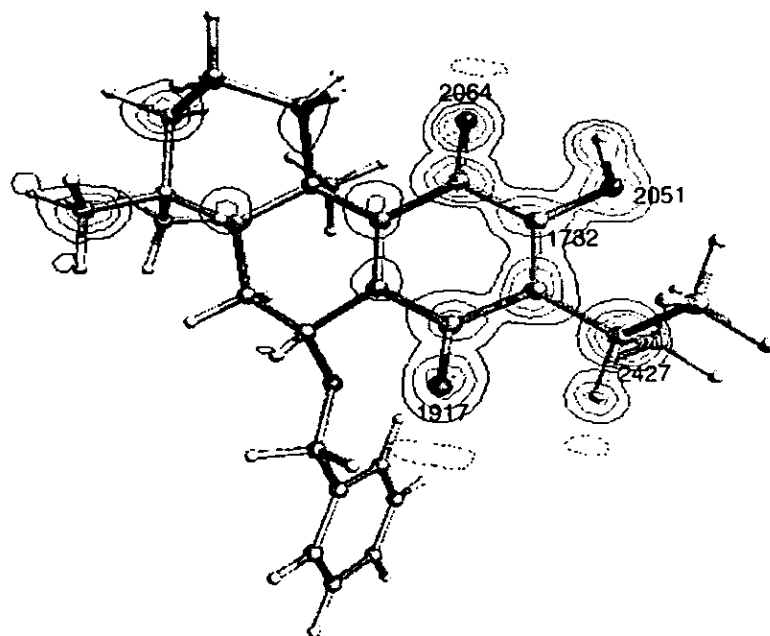


# POTENCIAL ELECTROSTATICO (eV)

4 c



6 b

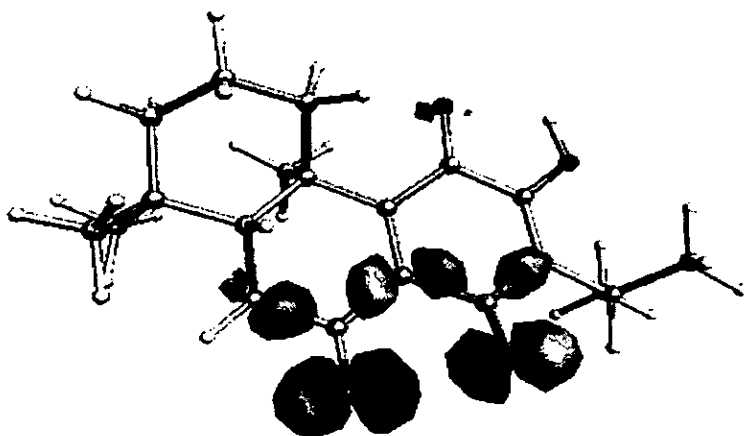


# **ANEXO 3**

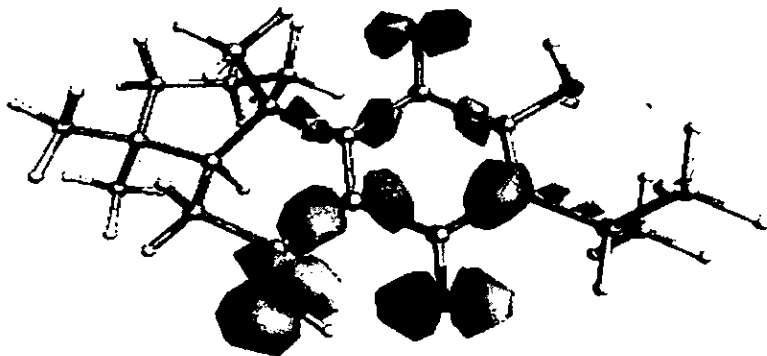


# HIGH OCCUPIED MO (eV)

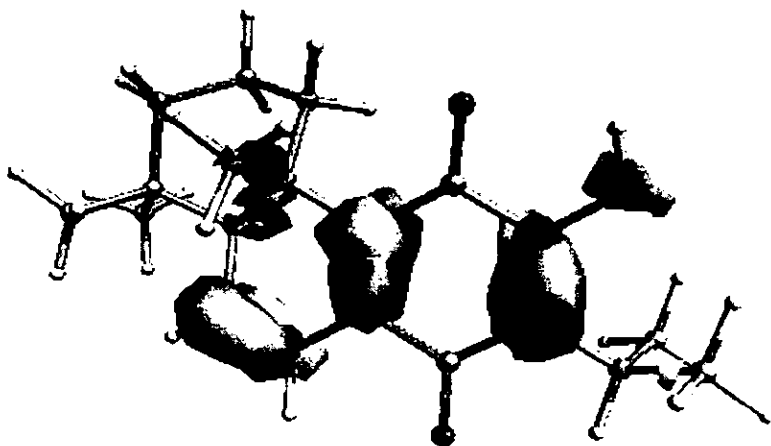
7



1

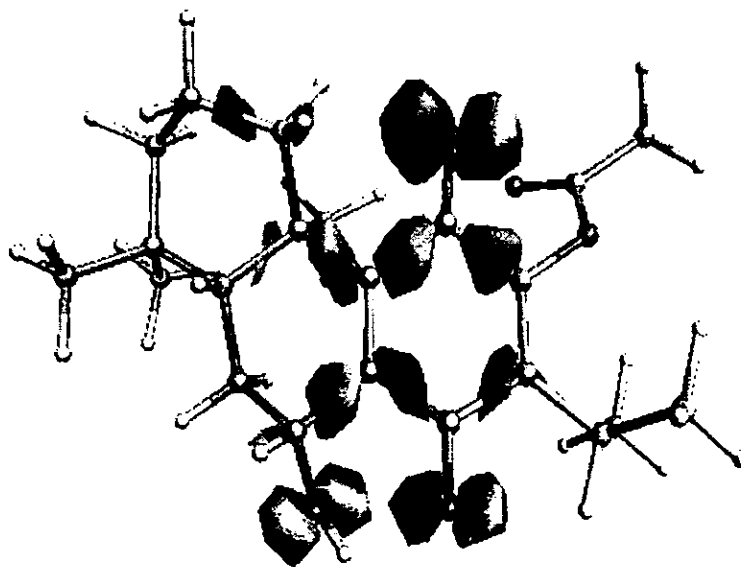


2

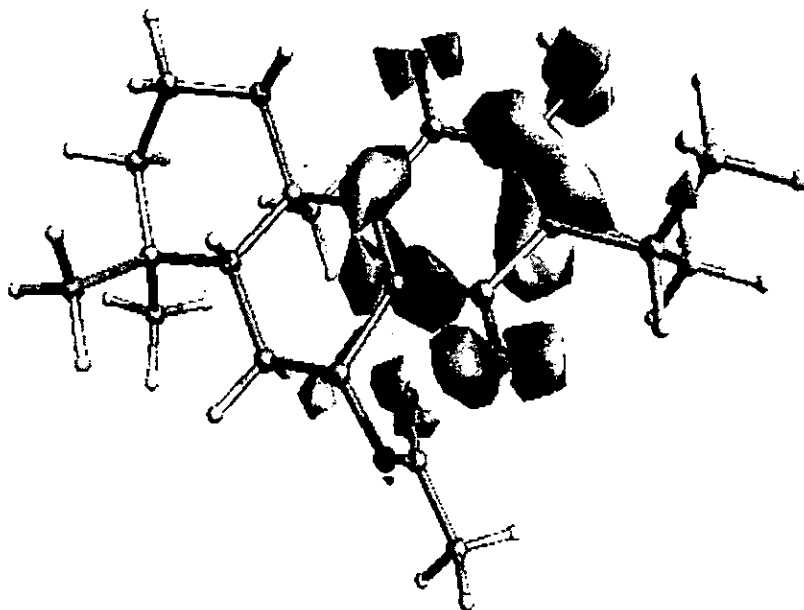


# HIGH OCCUPIED MO (eV)

3 a

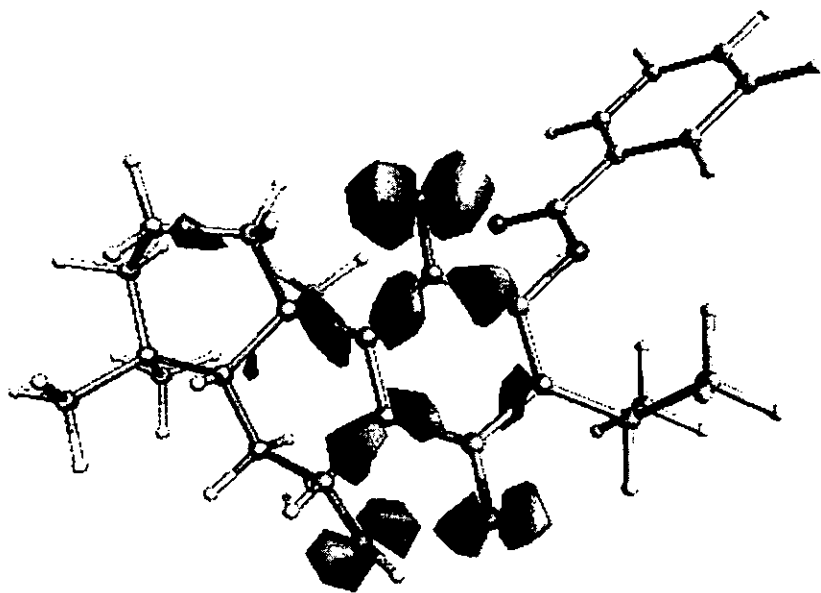


3 b

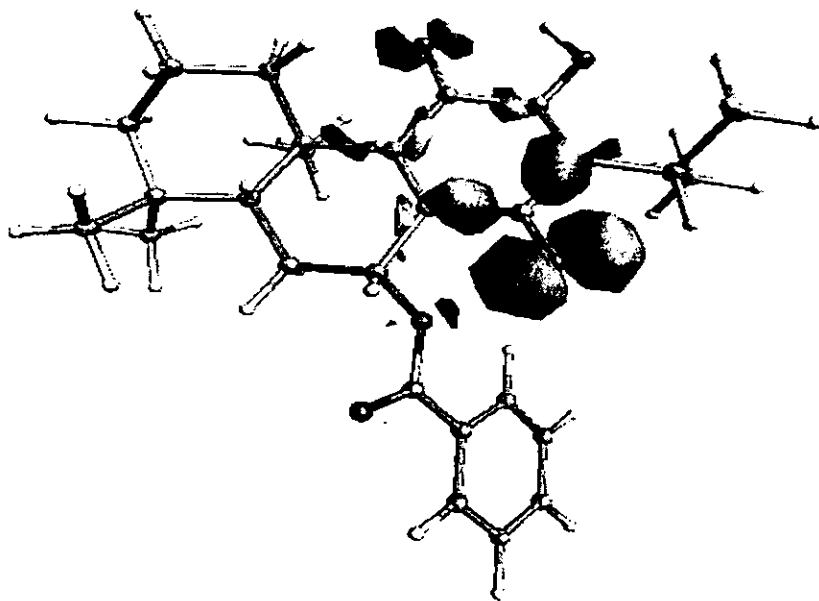


# HIGH OCCUPIED MO (eV)

4 a

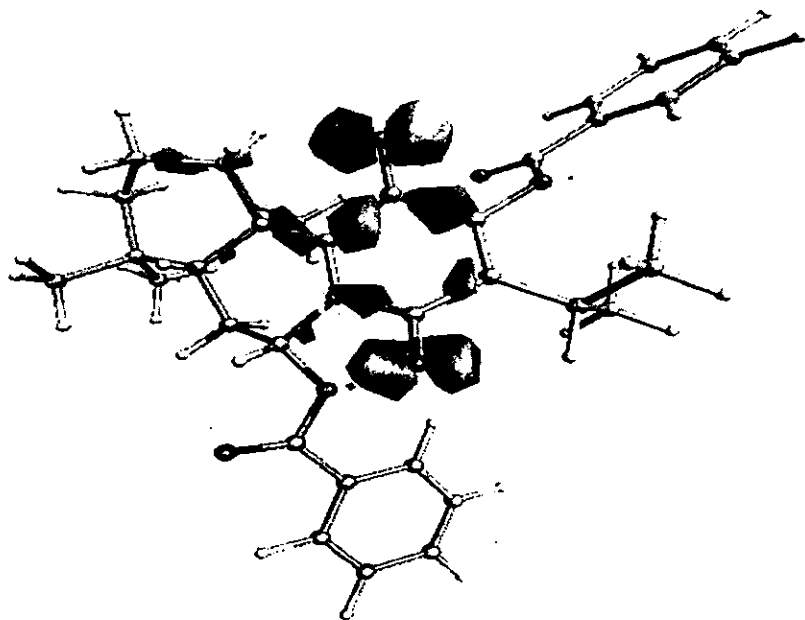


4 b

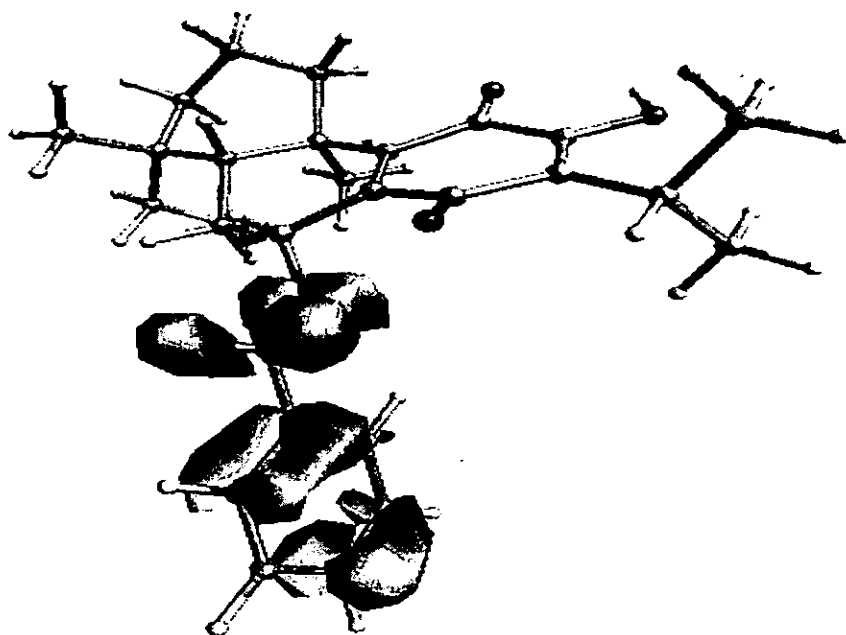


# HIGH OCCUPIED MO (eV)

4c



6b

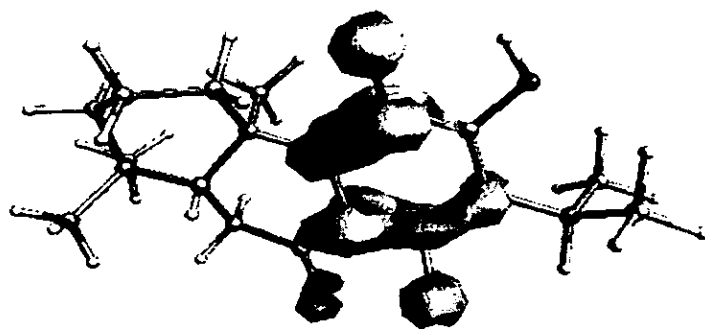


ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

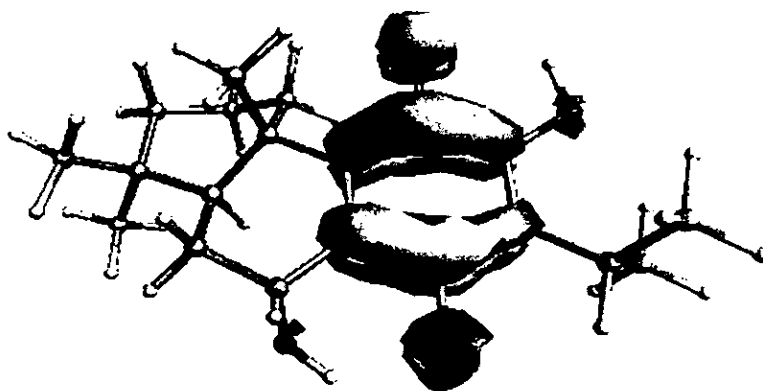
## ANEXO 4

# LOWEST UNOCCUPIED MO (eV)

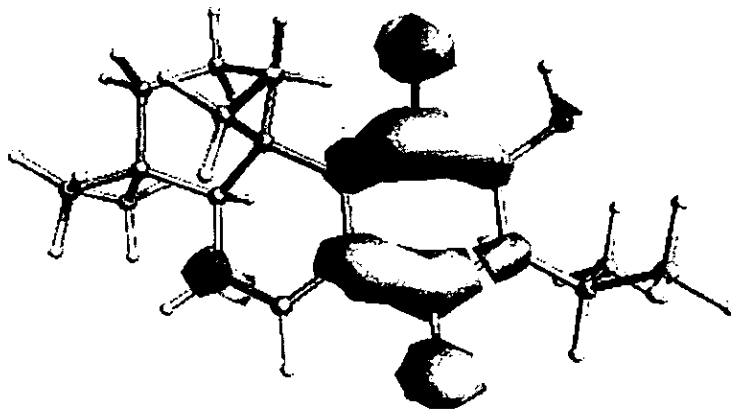
7



1

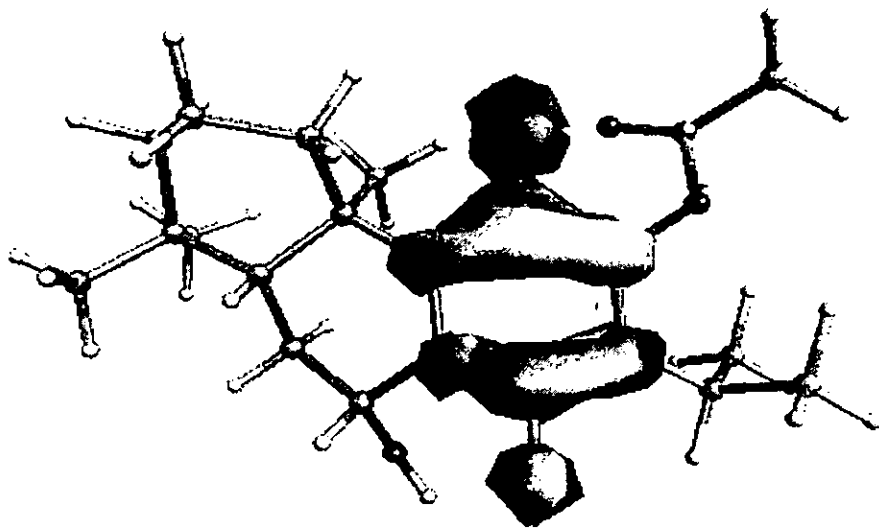


2

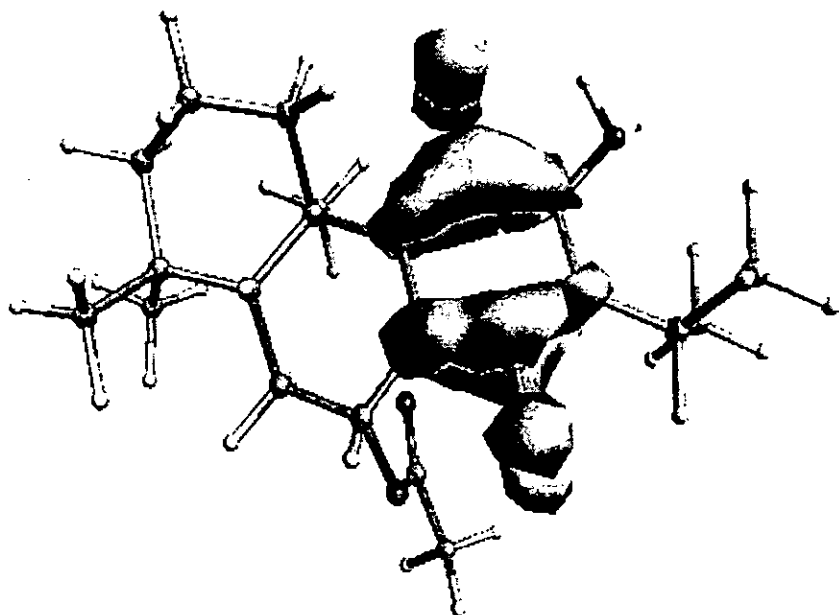


# LOWEST UNOCCUPIED MO (eV)

3 a

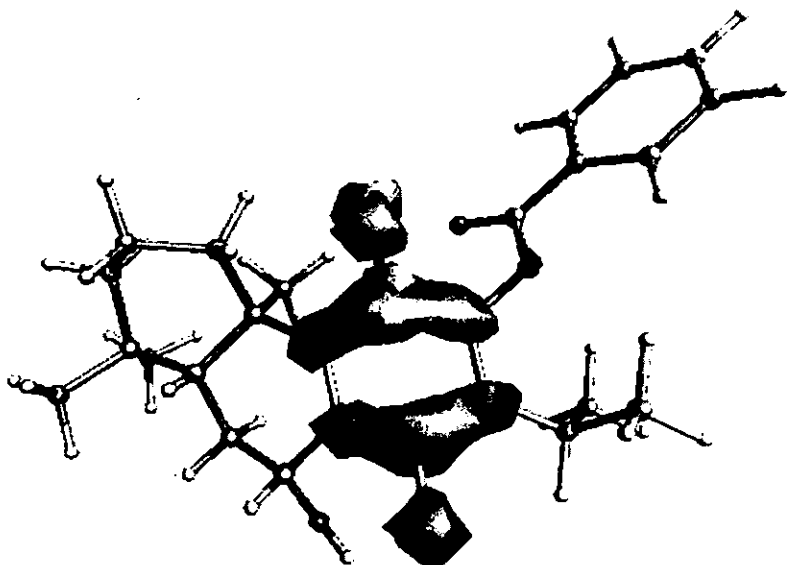


3 b

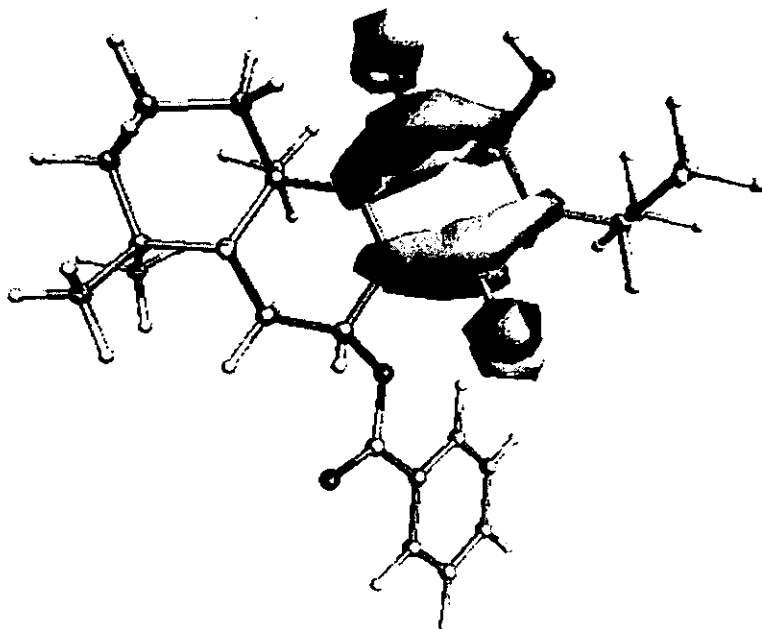


# LOWEST UNOCCUPIED MO (eV)

4 a



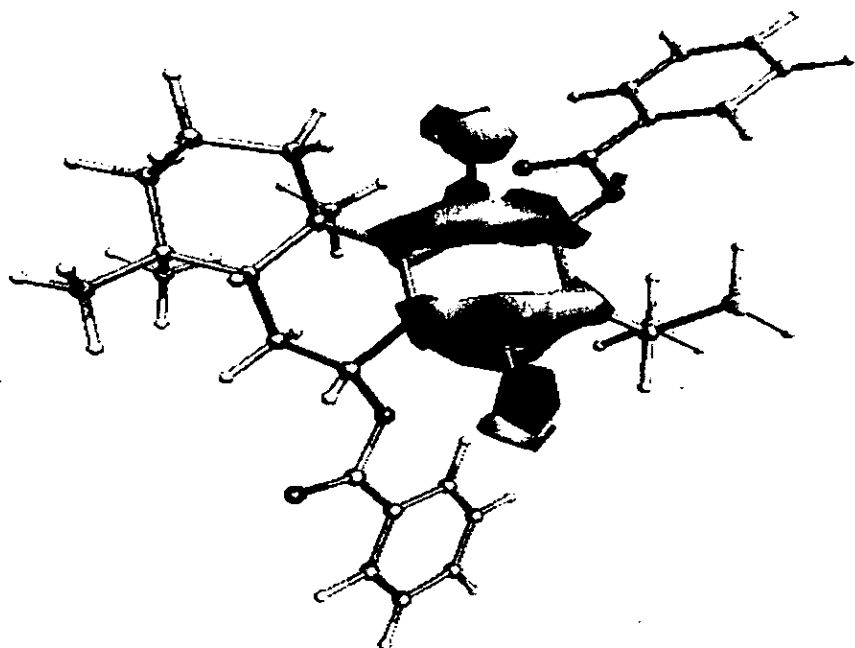
4 b



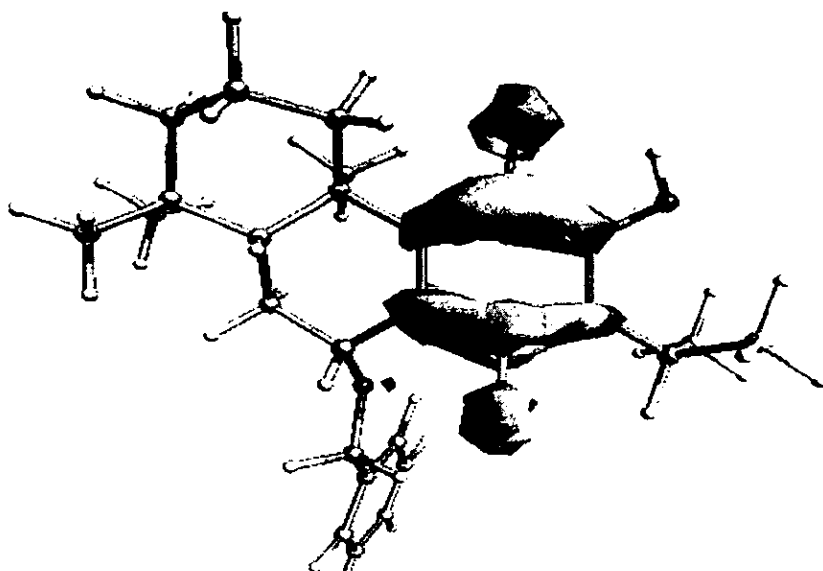


# LOWEST UNOCCUPIED MO (eV)

4c



6b



# REFERENCIAS

## 8. REFERENCIAS

- 1.- Rzedowski, J., *Vegetación de México*, Ed. Limusa, México, D.F., (1983).
- 2.- Ramamoorthy, T.P., Lorence, D.H., *Adasonia*, 9, 167 (1987).
- 3.- Esquivel, B., *Estudio quimicotaxonómico de la sección Fulgentes*, Tesis de Maestría, Facultad de Química-UNAM, México, D.F., (1986).
- 4.- Bentham, G.A., Candolle, D., *Prodr.*, 12,27 (1848).
- 5.- Epling, C., *Repert. Spec. Nov.Beih. Veg.*, 110,1 (1939).
- 6.- Martínez, M., *Las plantas medicinales en México* 3ª. ed., Batas, México, D.F., (1944).
- 7.- Korolkovas, A., *Compendio Esencial de Química Farmacéutica*, Ed. Reverté, México, D.F. (1979).
- 8.- Rodríguez-Hanh, L., Esquivel, O., Cárdenas, J., *Rev. Latinoamer. Quím.*, 20,105 (1989).
- 9.- Romo de Vivar, A., González, J. Pérez, L., *Rev. Latinoamer. Quím.*, 16, 51 (1985).
- 10.- Pereda, M., Hernández, L., López, R., *Planta Med.*, 58, 223, ( 1992).
- 11.- Ikeshiro, Y., Hashimoto, I., Iwamoto, Y., Mase, I., Tomita Y., *Phytochemistry*, 30, 2791 (1991).
- 12.- Ulubelen, A., Topcu, G., *Phytochemistry*, 30, 2085 (1991).
- 13.- Ulubelen, A., Topcu, G., Tan, N., *Phytochemistry*, 31, 3637 (1992).
- 14.- Ikeshiro, Y., Mase, I., Tomita, Y., *Phytochemistry*, 28, 3139 (1989).
- 15.- Collera, O., Gomora, E., García-Jimenez, F., *Rev. Latinoamer. Quím.*, 11, 60 (1980).
- 16.- González, A., Andrés, L., Herrera, J., Luis, J., Ravello, A., *Can J. Chem.*, 67, 208, (1989).
- 17.- Jonathan, L. T., Che, C. T., Pezzuto, J.H., Fong, H.S., Farnsworth, N., *J. Nat. Prod.*, 52, 571, (1989).
- 18.- Ulubelen, A., Evren, N., Tuzlaci, E., Johansson, C., *J. Nat. Prod.*, 51, 1178-1183, (1988).
- 19.- Ulubelen, A., Tuzlaci, E., *Phytoterapia*, 61, 185 (1990).
- 20.- Ramírez, R., *Estudio Fitoquímico de Salvia reptans Jacq. y un Ensayo Electroquímico Microbiológico de Horminona aislada de*, Tesis de licenciatura de la FESC-UNAM, México, 1993.
- 21.- Funier, G., Pages, N., Cosperec, I., *Planta Med.*, 59, 96 (1993).
- 22.- Bruneton, J., *Elementos de Fitoquímica y de Farmacognosia*, Acribia, España, 1991.
- 23.- Williams, P., Stone, M., Hauck, P., Rahman, S., *J. Nat. Prod.*, 52, 1189 (1989).
- 24.- Domínguez, S. X. A., *Phytochemistry Methods Frontiers, First Special*, *Rev. Latinoamer. Quím.*, (1980).
- 25.- Geissman, T., Crout, D., *Organic Chemistry of Secondary Plant Metabolism*, Freeman, Cooper and Company, San Francisco, Cal., U. S.A., (1969).
- 26.- Nakanishi, K., Goto, T., Ito, S., Nozoe, S., *Natural Products Chemistry*, Academic Press inc., New York, (1974).
- 27.- Cagnin, M., Gomes, C., Gottlieb, O., Marx, M., Da Rocha, A., da Silva, M., Temperini, A., *Plant Syst. Evol.*, Supl. 1, 53 (1977).

- 28.- Romo, J., Romo de Vivar, A., Treviño, R., Nathan, J., Díaz, E., *Phytochemistry*, **9**, 1615 (1970).
- 29.- Blomquist, J. *Am. Chem. Soc.*, **70**, 34 (1948); Huseey, B., *J. Org. Chem.*, **25**, 1434 (1960).
- 30.- Chang-Hung, C., Ulubelen, A., Mabry, T., *Rev. Latinoamer. Quím.*, **10**, 136 (1979).
- 31.- Ruzicka, L., *Experientia*, **9**, 357 (1953).
- 32.- De la Rosa, F., *Plantas y Yervas Medicinales de México*, 3a. ed. Editores Mexicanos Unidos, México, 1976.
- 33.- De la Cruz, M., *Libellus de Medicinabus Indionum Herbis* (Códice Badiano), FCE, México, 1991.
- 34.- Madroñero, P. R., *Química Médica*, Alhambra, España 1980, p. 179-91
- 35.- Martínez, M., *Las Plantas Medicinales de México*, 5a. ed. Batas, México, 1969.
- 36.- Rodríguez-Hahn, L., Esquivel, O., Cárdenas, J., *Rev. Latinoamer. Quím.*, **20**, 105, (1989).
- 37.- Romo de Vivar, A., González, J. Pérez, L., *Rev. Latinoamer. Quím.* **16**, 51, (1985).
- 38.- *Pharmaceutical Anal.*, **110**, 199249s, (1985).
- 39.- Ikeshiro, Y., Hashimoto, I., Iwamoto, Y., Mase, I., Tomita, Y., *Phytochemistry* **30**, 2791, (1991).
- 40.- Ulubelen, A., Topcu, G., *Phytochemistry*, **30**, 2085, (1991).
- 41.- Ulubelen, A., Topcu, G., Tan, N., *Phytochemistry*, **31**, 3637, (1992).
- 42.- Tada, M., Okuno, K., Chiba, K., Ohnishi, E., Yoshii, T., *Phytochemistry*, **35**, 2, 539-541, (1994).
- 43.- Kupchan, M., Karim, S., Marcks, C., *J. Org. Chem.*, **34**, 3912, (1969).
- 44.- Gojiman, S., Turrens, J., Marini-Bettolo, Stoppani, M., *Experientia*, **41**, 647-648, (1985).
- 45.- Matsumoto, T., Ohsuga, Y. Harada, Sh., Fukui, K., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **50**, 266-72, (1977).
- 46.- Domingez, X., González, F., Aragón, R., Gutiérrez, M., Marroquiun, J., Waston., W., *Planta Medica*, **30**, 237, (1976).
- 47.- M. Martínez, P. Miranda, N. Valencia, L. Torres, R. Miranda, J. Cárdenas, M. Salmón, *J. Pharmacognosy*, **IN PRESS**, (1997).
- 48.- Chopra, I., Howe, T.G.B., *Microbiological Reviews*, **42**, No. 4, 707, (1978).
- 49.- McCormick, J.R.D., Jensen, Elmer R., Miller, Philip A., Doerschuk, Albert P., *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3381, (1960).
- 50.- Harold C., Neu, M.D., *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, **54**, No.2 141 (1978).
- 51.- Stephens, C.R., Murai, K., Brunings, K.J., Woodward, R.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4155, (1956).
- 52.- Lasking, Allen I., Last, Jerold A., *Antibiotics and Chemotherapy*, **17**, 1, (1971).
- 53.- Benbough, J.E., Morrison, G.A; *J. Gen. microbiol.*, **49**, 469, (1967).

- 54.- Weinberg, Eugene D., *Bact. Rev.*, **21**, 46, (1957).
- 55.- Goodman - Gilman, *Las Bases Farmacológicas de la Terapeutica*, ed. 8<sup>a</sup>, pag. 1083 (1991)
- 56.- Schlessinger, David; Apirion, David., *Ann. Rev. Microbiol.*, **23**, 387, (1969)
- 57.- Hammond, Stephen M., Lambert, P. A., *Antibioticos y acción antimicrobiana*, ed. Ediciones Omega S.A España, pag. 20-51, (1980).
- 58.- Nomura, Masayasu; *Bacteriological Reviews*, **4**, No.3, 228, (1970)
- 59.- Kurland, C.G., *Ann. Rev. Biochem*, **41**, 377, (1972)
- 60.- Bretscher, M. S., *Nature Lond*, **218**, 675, (1968)
- 61.- Dewar, Michael, J.S., Zoebisch, Eve, G., Healy, E.F. Stewart, *J.Am. Chem. Soc.*, **107**. 3902, (1985).
- 62.- Dewar, M.J.S., Thiel, W; *Journal of the American Chemical. Society*, **99:15**, 4899, (1977).
- 63.- Michael J.S. Dewar and Caoxian Jie, *Organometallics* 1987, **6**, 1486-1490.
- 64.- Dewar, Michael J. S., Jie, Caoxian., Zoebisch, Eve G., *Organometallics*, **7**, 513, (1988).
- 65.- Dewar, Michael J. S., Merz, Kenneth M., Jr. *Organometallics*, **7**, 522 (1988).
- 66.- Dewar, Michael J. S., Zoebisch, Eve G., *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, **180**, 1, (1988).
- 67.- Dewar, Michael J. S., Jie, Caoxian., *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, **187**, 13, (1989).
- 68.- Dewar, Michael J. S., Jie, Caoxian., *Organometallics*, **8**, 1544, (1989).
- 69.- Dewar, Michael J.S., Jie, Caoxian., *Organometallics*, **8**, 1547, (1989).
- 70.- Lipkowitz, K. B., Boyd, D. B., *Reviews in Computational Chemistry*, Chapter 2, ed. VCH, (1990).
- 71.- Belmont, M., *Aplicaciones de la Química Computacional en el estudio de relaciones Estructura-Actividad Biológica*, Tesis de Maestría, Facultad de Química-UNAM, México, D. F., (1993).
- 72.- Cruz, D., Chamizo, J. A., Garritz, A., *Estructura Atómica: Un enfoque Químico*; Ed. Addison-Wesley; pp. 359; 1987.
- 73.- *Manual Unichem 2.3 Chemistry Codes*.
- 74.- Valencia N. A; *Formación de derivados de Horminona y su ensayo Microbiológico*; Tesis de Licenciatura; FES-C-UNAM, México, D.F., 1995.
- 75.- Torres L; *Contribución Fitiquímica de la raíz Salvia reptans Jacq; Estudio Microbiológico de sus Metabolitos Secundarios*; Tesis de Licenciatura; FES-C-UNAM, México, D.F., 1995.
- 76.- Vanhaelen, M., *J. Pharm. Belg.*, **44**, 242-247, (1989).
- 77.- An Kong-Lee, Wu, W., Chang, W., Lin, H., Chin, King, M., *J. Nat. Prod.*, **50**, 157, (1987).
- 78.- Hueso-Rodríguez, J., Jimeno, M., Rodríguez, B., Sanova, G., Bruno, M., *Phytochemistry*, **22**, 2005-9, (1993).