



00582

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

ESTUDIO TEÓRICO DE LA ESTRUCTURA Y REACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LA
HORMINONA ($7\alpha,12$ -dihidroxi- 13 -isopropil- $18\alpha,19\beta,20\beta$ -trimetilabieta- $8,12$ -dien- $11,14$ -diona), UNA
ABIETANQUINONA, Y DE ALGUNOS DE SUS DERIVADOS.

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. MARIA INÉS NICOLÁS VÁZQUEZ

Asesor Dr. Miguel Castro Martínez

2005



m343550



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Esta tesis se desarrolló en el Departamento de Física y Química Teórica de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México D. F., bajo la dirección del Dr. F. Miguel Castro Martínez.

PUBLICACIÓN

International Journal of Quantum Chemistry, 2003, 93(6), 411-421.
Theoretical study of the structure and antimicrobial activity of horminone
I. Nicolás, M. B. Vilchis, N. Aragón, R. Miranda, G. A. Hojer, M. Castro.

PARTICIPACIÓN EN CONGRESOS

- 1) XIX Congreso Nacional de Educación Química
San Luis Potosí, S.L.P. Septiembre 24-28, **2000**.
 - 2) XXV Congreso Latinoamericano de Química.
Cancún, Quintana Roo, México. Septiembre 22-26, **2002**.
- 1ª Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica.
Cuernavaca Morelos, Diciembre 5-7, **2002**.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: María Inés Nicolás
Vázquez
FECHA: 27 de Abril de 2005
FIRMA: [Firma]

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. F. Miguel Castro Martínez, al comité Tutelar, formado por el Dr. Germund Axel Hojer Franzen y el Dr. Roberto René Salcedo Pintos. Así, como al Comité Tutelar Ampliado integrado por el Dr. Juan Antonio Cogordán Ramírez y Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González-Bravo, agradeciendo sus oportunas observaciones a este trabajo.

A los miembros del jurado: Dr. Rafael Castillo Bocanegra, Dr. Roberto René Salcedo Pintos, Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo, Dr. Hugo Alejandro Jiménez Vázquez, Dra. Rubicelia Vargas Fosada, Dr. José Manuel Martínez Magadán y Dr. René Miranda Ruvalcaba; agradezco cada una de sus valiosas correcciones y sugerencias a la tesis.

A cDr. Julián Cruz Borbolla, por su asesoría y comentarios. A cDr. Lino Joel Reyes Trejo, por su apoyo durante este proceso. A Dra. Leticia Feria, por aquellos momentos de amistad.

Agradezco las becas otorgadas por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Febrero 2000 a Enero 2003), Reg. 87885, y al Programa de Apoyos para la Superación del Personal Académico (PASPA), Febrero 2003 a Junio 2004; a Lic. Guadalupe Calderón y a la Sra. Male Cruz por su atención para los respectivos trámites PASPA. También por el apoyo económico otorgado por la Dirección General de Estudios de Posgrado, PAEP, Proyecto 208303 y al Programa de Apoyo a Proyectos Institucionales para el Mejoramiento de la Enseñanza, PAPIIME, proyecto 192114. Por el permiso otorgado por el Consejo Técnico de la FES-C para realizar estudios de posgrado. Por el tiempo de cómputo asignado para los cálculos de esta tesis en la Silicon Graphics Origin 2000/32 de DGSCA-UNAM, a Yolanda flores Salgado por resolver problemas con respecto a la Origin. Por el uso de los equipos adquiridos mediante los proyectos CONACYT-34845-E, PAPIIT, DGAPA-UNAM, IN-101901 y PAPIIT, DGAPA-UNAM, IN-107905.

Al Técnico Académico Raymundo Garduño Monroy, por el apoyo técnico en cómputo e impresión de este trabajo.

A la UNAM por la oportunidad de mi superación académica.

DEDICATORIAS

A mi esposo Carlos Alberto, por su apoyo incondicional. Deseo que este logro de ambos recompense en parte el tiempo y atenciones que ha dejado de recibir de mí durante el proceso de esta tesis.

A nuestro hijo Carlos Alberto, regalo maravilloso de Dios.

A mis padres, quienes me dieron la vida y me transmitieron los valores morales y el ejemplo de la familia.

A mis hermanos y amigos, de quienes he recibido apoyo.

ÍNDICE

	Pag.
GLOSARIO	viii
RESUMEN	ix
SUMMARY	x
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	xi
HIPÓTESIS	xiv
OBJETIVO GENERAL	xiv
OBJETIVOS PARTICULARES	xv
CAPÍTULO I: ANTIBIÓTICOS, IONES Y HORMINONA.	
I.1. Tetraciclinas [Tc].	1
I.2. Iones Metálicos Divalentes: Mg^{2+} y Ca^{2+} .	3
I.3. Horminona.	5
CAPÍTULO II: ASPECTOS TEÓRICOS.	
II.1. La Aproximación de Born-Oppenheimer.	10
II.2. Determinante de Slater.	11
II.3. Operadores Coulómbico y de Intercambio.	12
II.4. Operado de Fock.	14
II.5. Aproximaciones del Conjunto Base.	16
II.6. Técnica SCF.	17
II.7. Hartree-Fock Restringido.	19
II.8. Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD).	20
II.8.1. Métodos de la Densidad Local.	23
II.8.2. Métodos de Gradiente Corregido.	24
II.8 3. Métodos Híbridos.	27
CAPÍTULO III: HORMINONA.	
III.1. Procedimiento Computacional.	29
III.2. Propiedades Estructurales de la Horminona.	
III.2.1. Longitud de Enlace.	30

III.2.2. Ángulo de Enlace.	33
III.2.3. Ángulo Diedro.	34
III.3. Estructura Electrónica de la Horminona.	
III.3.1. Poblaciones de Mulliken.	35
III.3.2. Orbitales moleculares: HOMO-LUMO.	37
III.3.3. Algunas Propiedades Químicas con Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD).	39
III.3.3.1. Energía de Ionización, Afinidad Electrónica, Electronegatividad y Dureza.	40
III.3.3.2. Índices de Fukui.	41
III.4. Superficie de Potencial Electrostático.	42

CAPÍTULO IV: DERIVADOS HORMINÓNICOS.

IV.1. Descripción de los Derivados de la Horminona.	45
IV.2. Datos Geométricos de los Derivados Horminónicos.	48
IV.3. Cargas de Mulliken.	51
IV.4. Cargas Naturales.	53
IV.5. HOMO de los Derivados.	54
IV.6. Diferencia HOMO-LUMO.	62
IV.7. Energía de Ionización (I), Afinidad Electrónica (EA), Electronegatividad (χ) y Dureza (η).	63
IV.8. Índice de Fukui para los Compuestos 3a - 5c.	66
IV.9. Superficie de Potencial Electrostático.	67
IV.10. Energía Total de los Derivados.	69
IV.11. Coeficiente de Partición P, de los Derivados.	70

CAPÍTULO V. HORMINONA Y SUS COMPLEJOS.

V.1. Estabilidad de los Dos Posibles Complejos de la Horminona.	73
V.2. Basis Set Superposition Error (BSSE).	74
V.3. Datos Estructurales para el Complejo [Horminona(O_a-O_d)-Mg] ²⁺ y [Horminona(O_b-O_c)-Mg] ²⁺ .	75
V.4. Cargas de Mulliken para la Horminona Coordinada con el Ion Mg ²⁺ .	76
V.5. Orbitales HOMO-LUMO.	78
V.6. [Horminona-Ca] ²⁺ .	78

CAPÍTULO VI: COMPLEJOS DE LOS DERIVADOS DE LA HORMINONA.

VI.1. Cargas de Mulliken para los Derivados Coordinados con el Ion Mg ²⁺ .	82
---	----

VI.2. Cargas Naturales de los Complejos.	85
VI.3. Análisis NBO para los Derivados.	88
VI.4. Orden de Enlace de los Complejos de los Derivados de 1 .	92
VI.5. Diferencia HOMO-LUMO de los Complejos de los Derivados de 1 .	96
VI.6. Energía de los Complejos de los Derivados de la Horminona	98
VI.7. Distancias entre los átomos O---O de los Derivados-Mg ²⁺	99
VI.8. Distancias entre los Átomos O _a -H---O _d y O _b ---H-O _c	102
VI.9. Ángulo de Enlace entre los Átomos O _a -H---O _d y O _b ---H-O _c	106
VI.10. Momento Dipolar de los Complejos	108
VI.11. Solvatación para la Horminona	110
CAPÍTULO VII: HORMINONA Y SUS COMPLEJOS HIDRATADOS.	
VII.1. Hidratación del Ion Mg ²⁺ : [Mg(H ₂ O) ₆] ²⁺ .	113
VII.2. Hidratación del Ion Ca ²⁺ : [Ca(H ₂ O) ₆] ²⁺ .	115
VII.3. [Horminona(O _x -O _y)-Mg-(H ₂ O) ₄] ²⁺ .	117
VII.4. [Horminona(O _x -O _y)-Ca-(H ₂ O) ₄] ²⁺ .	123
VII.5. Molécula 2 con el Ion Mg ²⁺ : [2(O _b -O _c)-Mg-(H ₂ O) ₄] ²⁺ .	126
CAPÍTULO VIII: HORMINONA-METAL²⁺-GRUPOS FOSFATO.	
VIII.1. [Horminona(O _a -O _d)-Mg-(H ₂ PO ₄) ⁻ (H ₃ PO ₄) ₂] ⁰⁺ .	128
VIII.2. [Horminona(O _a -O _d)-Mg-fosfatos-Agua] ⁺ .	130
VIII.3. [Horminona(O _a -O _d)-Ca-fosfatos-Agua] ⁺ .	133
VIII.4. [Horminona-Mg-(OH)] ⁰ ó [1-Mg-(OH)] ⁰ .	136
VIII.5. [Horminona(O _a -O _d)-Mg-fosfatos-(OH) SinH ⁺ _a] ⁰ .	139
VIII.6. [Horminona(O _a -O _d)-Mg-(H ₂ PO ₄) ⁻ (H ₃ PO ₄) ₂ (OH)] ⁰ .	140
CONCLUSIONES	143
REFERENCIAS	146

GLOSARIO

Ab-initio: término que significa desde el principio, este nivel de teoría utiliza las constantes fundamentales de la física, como la masa y carga del electrón, la velocidad de la luz, la constante de Planck.

BSSE: error de superposición del conjunto base

B3LYP: funcional híbrido, en el que el intercambio se representa por tres parámetros de Becke, y la correlación de Lee, Yang y Parr.

e^- : electrones

Funciones base: sinónimo de orbitales moleculares, representa a los orbitales de los átomos y moléculas.

G (+): Gram positivas.

Horminona, **1**, producto natural.

HOMO: acrónimo en el idioma Inglés para el orbital molecular ocupado de más alta energía.

LUMO: acrónimo en el idioma Inglés para el orbital molecular desocupado de más baja energía.

Oparador: es una regla que transforma una función a otra.

O_a , O_b , O_c y O_d : átomos de oxígeno en la molécula de la horminona.

O_a - O_d : átomos de oxígeno, correspondientes al sitio C_7 - C_{14} .

O_b - O_c : átomos de oxígeno, correspondientes al sitio C_{11} - C_{12} .

TFD: teoría de funcionales de la densidad.

RESUMEN

Este trabajo trata del estudio teórico de la horminona, una quinona abietánica, con actividad bacteriostática contra algunas bacterias G(+), así como de cuatro de sus derivados obtenidos experimentalmente, en complemento con otra serie de ellos propuestos teóricamente. En una primera etapa se analizó a la horminona mediante diferentes métodos de tipo *ab-initio* con la base 6-31G. Los cálculos del tipo “todos los electrones” fueron realizados con el programa Gaussian-98. Posteriormente, se estudiaron los respectivos derivados, siendo el método B3LYP/6-31G el utilizado para todos ellos. En general, se determinó una serie de parámetros estructurales (distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros) y propiedades electrónicas (cargas de Mulliken, momento dipolar, potencial de ionización, afinidad electrónica, índices de Fukui, superficie de potencial electrostático (SPE), energía total, orden de enlace e interacciones X---H-A) así como el descriptor coeficiente de partición (P). Los resultados obtenidos para las cargas de Mulliken e Índice de Fukui, indican que estas moléculas pueden presentar dos posible sitios para una interacción con los iones Mg^{2+} y Ca^{2+} ; siendo la interacción con el primer ión la más favorecida, energéticamente. Para el ión Mg^{2+} , los resultados de energía total muestran que existe una preferencia específica con una de las dos formas posibles existentes en la molécula para coordinarse, mediante un par de átomos de oxígeno ($C_7O_aH-C_{14}O_d$). Los resultados obtenidos para SPE, HOMO, HOMO-1 y HOMO-2 permiten establecer que existe preferentemente un sitio (C_7-C_{14}) para una interacción con un electrófilo. Este modo de coordinación, [horminona(O_a-O_d)- Mg] $^{2+}$, fue analizado considerando la esfera de coordinación del catión divalente. La formación del complejo hidratado horminona- Mg^{2+} es importante para que la horminona pueda atravesar la membrana de algunas bacterias. Finalmente se propone un modelo de este complejo coordinado con los grupos fosfato como parte del sitio receptor y de esta manera se llevaría a cabo la inhibición de la síntesis proteica.

SUMMARY

In this work was studied, by quantum mechanical calculations, the electronic and structural properties of the horminone molecule and of some of its derivatives, and correlated with their bacteriostatic behavior. The horminone was studied at the Hartree-Fock (HF), MP2, and B3LYP levels of theory, using 6-31G orbital basis set for the C, O and H atoms. Several derivatives of the horminone molecule were also studied by means of all-electron calculations using the B3LYP/6-31G method, of density functional theory. The calculations were done with the Gaussian-98 program. The optimised structures were confirmed as local minima by estimating their normal vibrations within the harmonic approximation. The structural (bond lengths, bond angles and dihedral angles) and electronic properties (Mulliken population analyses, dipole moment, ionization potentials, electron affinities, Fukui indices, electrostatic potential surface (EPS), total energy, bond order and intramolecular interaction X---H-A) were determined. Also, the partition coefficients (P) descriptor was calculated. The results obtained for the Mulliken analysis and the Fukui indices indicate that these molecules have two sites, defined by the O_a-O_d and by the O_b-O_c oxygen atoms, for coordination with the horminone molecule. Accordingly, these two regions may be the most favoured for an electrophilic attack by a wide variety of divalent cations. In body fluids, the predominant divalent metal ions are Mg^{2+} and Ca^{2+} . The HOMO and the contributions of the HOMO-1 and HOMO-2 play a very important cooperative role in the nucleophilic behavior of these molecules. These HOMOs yield information concerning to the reactivity behavior of the oxygen atoms located at the 7 and 14 positions of these structures. The horminone coordination with Mg^{2+} showed to be more stable than that with Ca^{2+} . In fact, these results reveal a high stability of the $[horminona(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$ system. In this study, the first layer of the solvent water molecules was included. The octahedral $[horminone(O_a-O_d)-Mg-(H_2O)_4]^{2+}$ complex was found to be more stable than $[horminone(O_a-O_d)-Ca-(H_2O)_4]^{2+}$. The $[horminone(O_a-O_d)-Mg-(H_2O)_4]^{2+}$ complex crosses the membrane cell in several types of bacteria. We have also studied the interaction of the hydrated horminone- Mg^{2+} system, with the phosphate $(H_2PO_4)^-$ and $(H_3PO_4)^0$ groups. The inhibition of the protein synthesis is carried out through the attachment of this complex to the phosphate groups of the 30S ribosomal subunit, rRNA system.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años, algunas áreas de las ciencias se han visto involucradas en la química computacional. El campo de la microbiología no ha sido la excepción. Las técnicas de la química computacional se han empleado para explicar [1], simular [2,3] o predecir [4] el comportamiento molecular de algunas tetraciclinas. Para un estudio teórico es importante considerar el tipo de molécula, los recursos de cómputo y la información que se quiere obtener para elegir el nivel de teoría.

A nivel teórico, se ha propuesto el sitio más favorable para una interacción entre el ión magnesio²⁺ con la tetraciclina [Tc] [4]. La unión de este compuesto con el ión Mg²⁺ es crucial para su actividad como bacteriostático. Pero, hoy en día algunos aspectos del mecanismo involucrado en la actividad de las tetraciclinas aún no están totalmente comprendidos. Uno de estos aspectos es la conformación y las formas tautoméricas de la tetraciclina.

Se cree que un ion metálico podría cambiar la forma tautomérica preferida de la tetraciclina libre. Al respecto, se ha indicado [4] que el sitio de interacción con el ion metálico (ion Mg²⁺) está localizado cerca del grupo amidilo y a lo largo de la cadena donde se sitúan los átomos de oxígeno O₁, O_{12a}, O₁₂, O₁₁ y O₁₀.

Hasta la fecha se han llevado a cabo una serie de estudios relacionados con la conformación y tautomerismo de la tetraciclina [5,6]. De acuerdo a Othersen *et al.* [7], el confórmero en forma plegada es estable en fase gaseosa y la forma extendida es estable en disolución. En particular, un derivado de las tetraciclinas fue objeto de un estudio teórico para explicar su interacción con el ion aluminio 3+ [2], así como para obtener a nivel teórico su espectro electrónico [8]. También para un grupo de derivados de la tetraciclina se llevó a cabo un estudio acerca de su espectro Infrarrojo [3]. Más aún, se han realizado cálculos de la superficie del potencial electrostático para identificar la zona probable activa de éstas moléculas [1,9-10].

Como se puede observar, los estudios teóricos han apoyado al entendimiento de la química de este grupo de antibióticos. Reproduciendo los diferentes estudios experimentales que han tratado de explicar las propiedades fisicoquímicas de estos compuestos.

Por otro lado, experimentalmente [11] se ha determinado la actividad bacteriostática de la horminona (un metabolito secundario) así como de cuatro derivados químicos de ésta; los ensayos correspondientes se realizaron con varias bacterias Gram positivas y Gram negativas. Para este estudio se utilizó como sustancia de referencia a la oxitetraciclina, un fármaco comercial de uso amplio.

De acuerdo a los resultados obtenidos, una de las moléculas (2) [11], producto de deshidratación de la horminona no fue activa. Lo cual permite suponer que es necesaria la presencia del grupo OH en la posición C₇ para la manifestación de la actividad antibacteriana de la horminona. Lo anterior, en complemento con el antecedente de la forma de acción de las tetraciclinas, da pauta a considerar que la horminona también puede interaccionar con los iones Mg²⁺ presentes en la bacteria; en consecuencia, como una aproximación, se realizó un experimento por cromatografía en capa delgada, empleando como soporte al sistema SiO₂-MgCl₂, en una relación 10:1. Se trató de eluir a la horminona con diferentes gradientes de acetato de etilo/hexano, empleando como revelador radiación ultravioleta ($\lambda=254$ y 365 nm) [12], la horminona no eluyó; esto permite mencionar que existe la posibilidad de interacción entre la molécula objetivo y el ion Mg²⁺.

Los resultados del ensayo microbiológico fueron positivos para algunas bacterias. Debido al alto rendimiento del metabolito en el espécimen vegetal (*Salvia reptans* Jacq) de donde se extrae, así como a la importancia que reviste el hecho de contar con nuevos, mejores y más accesibles antibacterianos, resulta de interés explicar mediante estudios teóricos, basados en la química cuántica, el comportamiento molecular de la horminona, así como de sus derivados obtenidos químicamente; pero también de forma complementaria se consideró importante extender el estudio para una serie de moléculas análogas propuestas teóricamente. De acuerdo a lo anterior, particularmente se analizarán aquellos aspectos electrónicos involucrados en los dos posibles sitios en la molécula de la horminona. De esta manera, analizar el probable sitio responsable para una acción bacteriostática.

Al considerar este tipo de estudios lo que se pretende es conocer que parte de la molécula es importante para que lleve una actividad biológica, y de esta manera realizar las modificaciones químicas pertinentes con el objeto de obtener un compuesto más activo que produzca las acciones esperadas, con una disminución de los efectos no deseables.

La estructura de este trabajo es la siguiente. En el capítulo I, se realiza una revisión acerca de la parte química de la molécula que sirvió como referencia estructural, así como algunas generalidades de los iones metálicos que intervienen en la coordinación con algunos antibióticos y finalmente la importancia biológica de la horminona.

En el capítulo II se presentan algunos conceptos básicos de la química cuántica, así como una revisión somera de algunos aspectos de la Teoría de Funcionales de la Densidad, usados en este trabajo de investigación.

En el capítulo III y IV, se aborda el estudio de los parámetros estructurales y propiedades electrónicas de la horminona y sus derivados respectivamente.

El capítulo V trata de los complejos de la horminona con los iones Mg^{2+} y Ca^{2+} . Los respectivos derivados de la horminona, con el ión metálico Mg^{2+} , son tratados en el capítulo VI.

En el capítulo VII se analizan los parámetros geométricos y propiedades electrónicas de la horminona coordinada con iones metálicos considerando su hidratación. Finalmente en el capítulo VIII, se propone un modelo horminona-metal hidratado-grupos fosfato ($[horminona-Mg-(H_2O)-(H_2PO_4)^-(H_3PO_4)_2]^{2+}$), el cual representa el modo de actuar de esta molécula en la inhibición de la síntesis proteica.

HIPÓTESIS

Es factible explicar el comportamiento antibacteriano de la horminona (metabolito secundario) y de sus derivados, determinando los parámetros estructurales y electrónicos de las moléculas objetivo, mediante el uso de métodos *ab initio*. Se propone que uno de los sitios de acción bacteriostática, se presenta a lo largo de la región definida por las funcionalidades presentes entre las posiciones 7→8→14. Complementariamente, se procede en los mismos términos, al estudio de las moléculas coordinadas con el ion Mg^{2+} , por la otra posible posición. De acuerdo a los resultados de carga, como una primera aproximación se determina cual sitio, de los dos posibles presenta las mejores características como nucleófilo. Esto para poder considerar una interacción con un catión. También se considera el orbital molecular más alto ocupado (HOMO) y algunos orbitales internos (HOMO-1 y HOMO-2), analizando los átomos que contribuyen a éstos, así como la localización del sitio más nucleofílico mediante la superficie de potencial electrostático. La estabilidad de los respectivos isómeros permite distinguir la estructura energéticamente estable, y al variar el tipo de sustituyente en alguno de estos casos, la acción se podría modificar.

OBJETIVO GENERAL

Aplicando métodos de la Química Cuántica Computacional, basados en aproximaciones *ab initio*, el objetivo de esta tesis consistió en determinar los parámetros estructurales y electrónicos de la horminona y de algunos de sus derivados, obtenidos experimentalmente o propuestos teóricamente. Todo esto con la finalidad de explicar, y en un momento dado poder predecir, la actividad bacteriostática de estos compuestos. Esto involucra o conlleva el análisis de la interacción de estas especies con el ion magnesio $2+$ y el ion calcio $2+$, además de considerar su hidratación. Finalmente proponer un modelo, para la interacción del complejo horminona- Mg^{2+} -hidratado con los grupos fosfato, que represente la inhibición de la síntesis proteica.

OBJETIVOS PARTICULARES

a) Determinar los parámetros estructurales de la horminona empleando los métodos Hartree-Fock, MP2 y un derivado de la Teoría de Funcionales de la Densidad (B3LYP); mediante los cuales se puedan correlacionar adecuadamente los resultados estructurales (longitudes y ángulos de enlace) con los datos experimentales.

b) De acuerdo al objetivo anterior, se elegirá el nivel de teoría a emplear para el estudio de las propiedades electrónicas de la horminona. Asimismo, para obtener los parámetros estructurales y propiedades electrónicas para algunos derivados de la horminona, unos obtenidos experimentalmente y otros propuestos teóricamente.

c) Estudiar la interacción metal-ligante para la horminona interactuando con el ión Mg^{2+} , con la finalidad de evaluar el modo de coordinación más favorecido energéticamente. Se determinarán los parámetros estructurales y electrónicos responsables de dicha estabilidad. Complementariamente, se realizarán los cálculos correspondientes para el sistema horminona- Ca^{2+} .

d) Analizar la interacción de los derivados con un ion metálico divalente y determinar si los diferentes sustituyentes tienen una influencia sobre la estructura base de estas moléculas.

e) Conforme al inciso c, se incluirán los efectos directos del disolvente, H_2O , al considerar al ión magnesio hexahidratado. Igualmente, se considerará la esfera de hidratación del ión Ca^{2+} .

f) Los resultados obtenidos hasta este punto, permitirán determinar cuál de los dos iones, Mg^{2+} o Ca^{2+} es más favorable para su coordinación con la horminona. Por lo tanto, se propondrá un modelo de interacción entre la horminona, ion metálico y fosfatos, esta última especie como parte de un probable sitio receptor (rRNA). Uno de los modelos es considerando la hidratación del ion Mg^{2+} , ya que éste en el interior de la célula se puede encontrar como hexacoordinado. A pH 7.0 pueden encontrarse en competencia los ligantes y el ion OH^- por el catión. Por lo tanto, se propone un modelo considerando el anión hidróxido.

De acuerdo a lo anterior, en el presente trabajo de tesis se contribuye al entendimiento, a nivel molecular, del comportamiento antibacteriano de la horminona y sus derivados, mediante un estudio teórico a primeros principios. Por lo tanto, es importante señalar algunas generalidades de los antibióticos, específicamente las tetraciclinas, así como la importancia de los iones metálicos en la actividad de éstas y por último indicar la importancia de la actividad biológica de la horminona. Estos puntos serán tratados en el siguiente capítulo.

CAPÍTULO I: ANTIBIÓTICOS, IONES Y HORMINONA.

Los antibióticos pueden actuar como bactericidas o bacteriostáticos [13], acciones que suelen llevarse por mecanismos diferentes, alterando la pared celular, la membrana celular, así como la síntesis de ácidos nucleicos o de proteínas. La proteinosíntesis [14-16] es fundamental para la vida bacteriana y los diferentes pasos implicados para su realización pueden ser interferidos e inhibidos por ciertos antibióticos.

Dada la importancia de lo antes mencionado, además de la de los objetivos propuestos, a continuación se presentan algunas generalidades, para establecer un marco de referencia para este trabajo de tesis.

I.1. Tetraciclinas [Tc].

Las tetraciclinas fueron descubiertas en la década de los 40s [17]; éstas son una familia de antibióticos que inhiben la síntesis proteica [18-21], asimismo, son agentes de amplio espectro, ya que exhiben actividad contra una amplia gama de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.

En particular, la 6-desoxi-6-desmetiltetraciclina (Figura I.1), la estructura más simple de esta clase de compuestos, está considerada como el farmacóforo mínimo. Algunos estudios de estructura-actividad [22,23] demuestran que al hacerse algunos cambios en la estructura fundamental de la tetraciclina, se retiene la actividad antibacteriana a nivel proteico, los derivados que no cumplen con este tipo de acción pero que presentan actividad antibacteriana son conocidos como tetraciclinas atípicas por presentar otro mecanismo de acción [24].

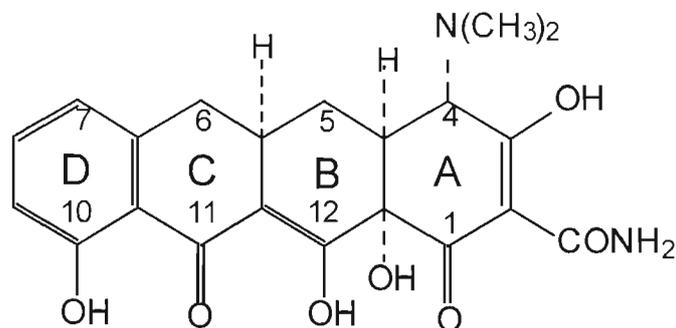


Figura I.1. Estructura más simple del grupo de las tetraciclinas [Tc].

Las tetraciclinas son agentes quelantes fuertes, siendo importante resaltar que su actividad antimicrobiana comúnmente está determinada por la coordinación de ésta molécula con ciertos iones metálicos [25-27], resaltando de manera importante el ión Mg^{2+} .

Al respecto, en la Figura I.2 se muestra de manera resumida cómo una tetraciclina llega al interior de la bacteria [28,29]. El transporte de ésta, a través de la membrana citoplasmática, tiene asociada una energía [30,31]. Dentro del citoplasma, las moléculas de tetraciclinas son quelatadas, debido a que la concentración de iones magnesio divalente es muy alta. En efecto, se ha observado que el antibiótico se enlaza principalmente al ribosoma en forma de complejo tetraciclina-magnesio [32].

El sitio de afinidad para las tetraciclinas está en la subunidad ribosomal 30S, aunque también se han identificado otros posibles sitios de enlace [33]. En específico, los iones Mg^{2+} interactúan por el lado hidrofílico de la tetraciclina y con los átomos de oxígeno del grupo fosfato del RNA [34].

Considerando la importancia de ciertos iones metálicos divalentes para la actividad de las tetraciclinas, a continuación, de manera breve se indican algunos detalles de éstos.

El pH y la elevada concentración intracelular del ión Mg^{2+} permiten la disociación de la Tetraciclina en Tc^- y H^+ [29,31]. Las tetraciclinas exhiben su actividad antimicrobiana óptima en el intervalo 5.5 a 6.0 de pH, es en este intervalo donde se manifiesta la máxima solubilidad lipídica [40]. La variación del pH provoca que los iones Mg^{2+} y Ca^{2+} puedan tener otras vías de interacción con los diferentes conformeros de las tetraciclinas [41, 42].

Experimentalmente [43], se han encontrado diferencias en la constante de enlace de los iones Ca^{2+} y Mg^{2+} al sitio $C_{11}-O-/O-C_{12}$ de la Tetraciclina (ver Figura I.1), debido a la desigualdad de sus radios iónicos. La concentración de iones Mg^{2+} y Ca^{2+} , presentes en el plasma sanguíneo permiten la formación de un complejo 1:1 del tipo $[Tc-M^{2+}]^+$, por el reemplazo de un protón de átomo de oxígeno de la posición C_{12} .

Por otro lado, en disolución acuosa, algunos iones metálicos forman complejos hexacoordinados. Particularmente, los iones Mg^{2+} y Ca^{2+} hidratados pueden intercambiar ligantes de agua rápidamente [37].

El ión Mg^{2+} al interactuar con la molécula de RNA, lo suele hacer por medio de la esfera de coordinación externa o interna [44]. Los átomos de oxígeno de los grupos fosfatos internos podrían enlazarse al ión Mg^{2+} de una manera muy débil, pero el ión Mg^{2+} preferirá enlazarse a un átomo de oxígeno de un fosfato terminal [45].

Estudios a nivel teórico, han explorado con diferentes niveles de hidratación al ión Mg^{2+} ; se ha encontrado que la forma hexahidratada, $Mg[H_2O]_6^{2+}$, es la que presenta un valor de energía más negativo, para ligantes monodentados. Asimismo, se ha demostrado que la geometría óptima del ión Mg^{2+} , rodeado de agua, es octaédrica [46], siendo la más estable la correspondiente hexacoordinación con la esfera interna [47]. También, se ha determinado que el ión Ca^{2+} forma un complejo estable con ocho moléculas de agua, y que debido al mayor tamaño del ión Ca^{2+} , las interacciones electrostáticas entre éste y las primeras moléculas de agua es menor [48], que los del ión Mg^{2+} .

I.3. Horminona.

Al reino vegetal se le considera como una fuente inagotable de metabolitos secundarios, también conocidos entre los químicos orgánicos como productos naturales [49], éstos son de estructura relativamente compleja, y tienen una distribución más restringida que los compuestos que les dan origen, los metabolitos primarios. Una característica general de los productos naturales, es que parecen no tener un papel biológico activo conocido dentro de los especímenes vegetales.

Es necesario tener presente que muchas plantas son utilizadas en la medicina tradicional, además de ser estudiadas fitoquímicamente a nivel mundial con el objeto de encontrar nuevos compuestos farmacológicamente activos, pues dentro de ellas comúnmente se encuentra una gran diversidad de metabolitos secundarios.

En México la familia *Labiatae* está constituida por 500 especies comprendidas en 40 géneros [50]. El género *Salvia* con 900 especies está distribuida en todo el mundo, éste es dividido en cuatro subgéneros: *Salvia*, *Sclarea*, *Leonia* y *Calosphace* [51,52]. En México, 300 especies de *Salvias* pertenecen al subgénero *Calosphace* [53]. Algunas especies de *Salvias* se han utilizado en medicina tradicional para el tratamiento de diferentes enfermedades [54-56]. De esta familia se ha aislado, una cantidad considerable de diterpenos cuyo esqueleto está relacionado con el ácido abietico (Figura I.3).

Asimismo, es necesario indicar que entre los diterpenos abietánicos sobresalen los de carácter quinónico [57-67]. La actividad biológica que algunos de éstos han mostrado, es resumida en la Tabla I.1.

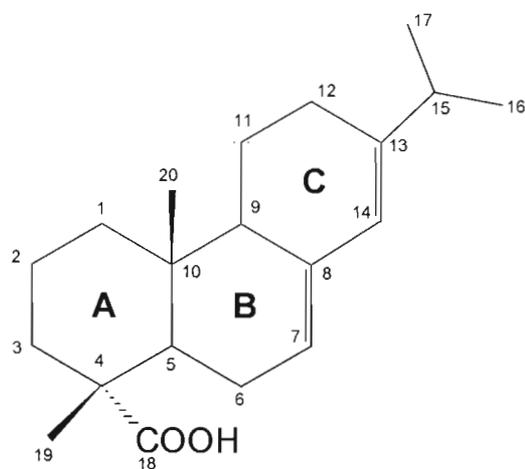


Figura I.3. Ácido abiético

Como puede observarse en ésta, una de las moléculas más frecuentemente aislada y estudiada es la horminona (1), la cual en 1998 se informó [11] que se encuentra presente en forma abundante en *Salvia reptans* Jacq, espécimen común en varios municipios del Estado de México. Recientemente, esta molécula así como cuatro de sus derivados químicos también se ensayaron como antimicrobianos, Figura I.4, resultando activos contra un número considerable de bacterias Gram-positivas.

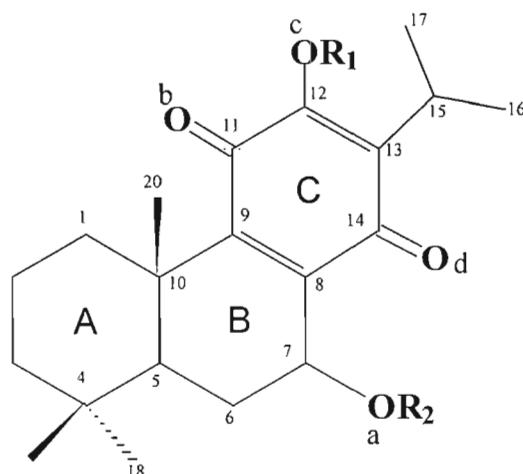
De acuerdo a la metodología empleada en este estudio para la determinación de algunas propiedades, en el siguiente capítulo se señala de manera general, algunos aspectos básicos de la química teórica.

Tabla I.1. Algunos diterpenos abietánicos de tipo quinoidal con actividad biológica.

Compuesto	Fuente	Actividad Biológica	Referencia
Royleanona, taxoquinona	<i>Taxodium distichum</i>	Citotóxico sobre carcinosarcoma 256 en ratas (<i>in vivo</i>) y humano de nasopharynx (<i>in vitro</i>).	1968, Kupchan <i>et al.</i> [68].
7-Acetoxiroyleanona, royleanona, 7,12-diacetoxiroyleanona, 12-metilroyleanona, 12-metil,7-acetoxiroyleanona, horminona	<i>Salvia lanata</i>	Uso en infecciones de estómago y garganta	1985, Sarkar <i>et al.</i> [69]
Diterpenos que poseen como cromóforo a fenantroquinonas y naftoquinonas	<i>Salvia miltiorrhiza L.</i>	Usado para tratamientos de todas los problemas sanguíneos: hemorragias y desórdenes menstruales	1985, Kusumi <i>et al.</i> [70]
Horminona	<i>Horminum pyrenaicum</i>	Inhibidor del crecimiento de <i>Trypanosoma cruzi.</i> (<i>in vitro</i>).	1985, Goijman <i>et al.</i> [71]
Hipargenina F	<i>Salvia hypargeia</i>	Antibiótico sobre <i>Staphylococcus Aureus, epidermidis, Ps. aeruginosa</i> y <i>Mycobacterium Tuberculosis.</i>	1988, Ulubelen <i>et al.</i> [72]
7-O-Metilhorminona horminona, 6,7-deshidroroyleanona,	<i>Lepechinia Bullata</i>	Citotóxico en células cancerígenas. Inhiben el crecimiento de células P-388	1989, Jonathan <i>et al.</i> [73]
Royleanona	<i>Lepechinia Bullata</i>	Inhiben la actividad del sistema KB.	1989, Jonathan <i>et al.</i> [73]
horminona	<i>Salvia candidísima</i>	Sobre el receptor enlazado al radioligante en cerebro de rata	1992. Ulubelen <i>et al.</i> [74]
Horminona	<i>Salvia pachystachys.</i>	Efecto bloqueador sobre el GABA.	1994, Rutherford <i>et al.</i> [75]
Horminona, 7α,12-dihidroxi-17(15\rightarrow16)-abeo-abieta-8,12,16-triene-11,14-diona.	<i>Plectranthus hereroensis</i>	Antimicrobiano contra <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Vibrio cholera.</i>	1994, Batista <i>et al.</i> [76]

Tabla I.1. Continuación

Compuesto	Fuente	Actividad Biológica	Referencia
Horminona (taxoquinona), 7 α -acetoxi-6 β -hidroxiroyleanona	<i>Plectranthus grandidentatus</i>	Bactericidas sobre <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Vibrio cholerae</i> .	1997, Teixeira et al. [77]
Royleanona, 6,7-deshidroroyleanona, 6 β -hidroxiroyleanona.	<i>Plectranthus grandidentatus</i>	Antibióticos sobre <i>Staphylococcus aureus</i> , en menor grado contra <i>Vibrio cholerae</i>	1997, Teixeira et al. [77]
2-Metil-5-deshidrohorminona, 12-metil-5-deshidroacetilhorminona	<i>Salvia multicaulis</i>	Actividad contra <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	1997, Ulubelen et al. [78]
Horminona	<i>Plectranthus hereroensis</i> .	Produce daño hepático.	1997, Ferreira et al. [79]
Horminona, 6,7-deshidroroyleanona, di-O-acetil horminona, 12-benzoil horminona, 12-metil horminona.	<i>Salvia reptans</i>	Antibiótico sobre <i>S. Aureus</i> , <i>Streptococcus faecalis</i> (in vitro).	1998, Martínez-Vázquez et al. [11]
Horminona, bractealina	<i>Salvia bracteata</i>	Antibiótico sobre <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>epidermidis</i> .	1999, Ulubelen et al. [80]
Horminona, 7-acetilhorminona	<i>Salvia blepharochlaena</i>	Antibacteriano sobre, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>epidermidis</i> , <i>Bacillus subtilis</i> .	2001. Ulubelen et al. [81]
Abieta-8,12-dien-11,14-diona (12-desoxiroyleanona)	<i>Salvia cilicica</i>	In vitro contra células extra e intracelulares de <i>Leishmania donovani</i> , causante de leishmaniasis visceral y <i>Leishmania major</i> , causante del leishmaniasis cutáneo.	2002, Tan et al. [82]
6,7-Deshidroroyleanona,	<i>Salvia eriophora</i>	Incrementa la presión sanguínea	2002, Ulubelen et al. [83]
4,12-Dihidroisapriparaquinona	<i>Salvia eriophora</i>	Disminuye la presión sanguínea	2002, Ulubelen et al. [83]
Horminona, royleanona, 7-O-acetilhorminona	<i>Salvia officinalis</i>	Citotóxico, efectos dañinos en DNA y en células hepáticas humanas cultivadas in vitro.	2004, Slameňová et al. [84]



Compuesto	R ₁	R ₂	Actividad bacteriostática	Referencia
1	H	H	activo	11
2	H	**	inactivo	11
3a	Ac	H	*	-
3b	H	Ac	activo	81
3c	Ac	Ac	activo	11
4a	Bc	H	activo	11
4b	H	Bc	*	-
4c	Bc	Bc	*	-
5a	Me	H	activo	11
5b	H	Me	*	-
5c	Me	Me	*	-

(*) No ensayadas experimentalmente

(**) Doble enlace entre C₆-C₇. C₇, sin OR₂

Ac = acetilo

Bc = benzoilo

Me = metilo

Figura I.4. Algunos derivados de la horminona.

CAPITULO II: ASPECTOS TEÓRICOS.

La mecánica cuántica propone que los electrones presentan un comportamiento dual onda-partícula; en esta teoría, a partir de la ecuación de Schrödinger se puede obtener la función de onda de una partícula, Ψ . Así, también para un conjunto de partículas, como una molécula. Para estados estacionarios la energía y muchas otras propiedades del sistema pueden ser obtenidas resolviendo la ecuación de Schrödinger [85].

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad \text{II.1}$$

Donde E es la energía total del sistema y \hat{H} el operador hamiltoniano. El Hamiltoniano completo se puede escribir como la suma de energía potencial \hat{V} y cinética \hat{T} de núcleos y electrones.

$$\hat{H} = \hat{T}_n + \hat{T}_e + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{nn} \quad \text{II.2}$$

II.1. La Aproximación de Born-Oppenheimer.

Esta aproximación [86] reduce el problema molecular, al separar el movimiento nuclear del movimiento electrónico y esto resulta razonable dado que la masa de un núcleo es 1836 veces más grande que la masa de un electrón. Con la aproximación Born-Oppenheimer, el problema se reduce a resolver la ecuación electrónica de Schrödinger para un conjunto de geometrías nucleares. El hamiltoniano electrónico, \hat{H}_e , se expresa como:

$$\begin{aligned} \hat{H}_e &= \hat{T}_e + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} \\ U &= \hat{H}_e + V_{nn} \end{aligned} \quad \text{II.3}$$

La energía U es la suma de la energía electrónica y la repulsión internuclear.

II.2. Determinante de Slater.

El hamiltoniano electrónico depende únicamente de las coordenadas espaciales de los electrones. Para completar la descripción de un electrón es necesario especificar su espín. Las funciones de espín se denotan como α y β y obedecen a la condición de ortonormalidad, $\langle \phi_i | \phi_j \rangle = \delta_{ij}$. Así, la función de onda, Ψ , debe cumplir la condición de antisimetría con respecto al intercambio de las coordenadas de dos electrones. La antisimetría de la Ψ es considerada al construir ésta en términos de un determinante de Slater (Φ_{SD}). La función de onda para un electrón que describe su distribución espacial y su espín es un espín-orbital de orden N , $\phi_N(N)$, la constante de normalización es $1/\sqrt{N!}$.

$$\Phi_{SD} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1) & \phi_2(1) & \dots & \phi_N(1) \\ \phi_1(2) & \phi_2(2) & \dots & \phi_N(2) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \phi_1(N) & \phi_2(N) & \dots & \phi_N(N) \end{vmatrix} \quad \text{II.4}$$

El considerar un solo determinante de Slater, que es un producto antisimetrizado y normalizado de espín-orbitales, se contempla una función de onda antisimétrica más simple con la que se puede describir el estado fundamental de un sistema molecular. Al sustituir un determinante de Slater en la ecuación $H\Psi = E\Psi$ se tiene una primera aproximación a la solución exacta, método de Hartree-Fock (Figura II.1).

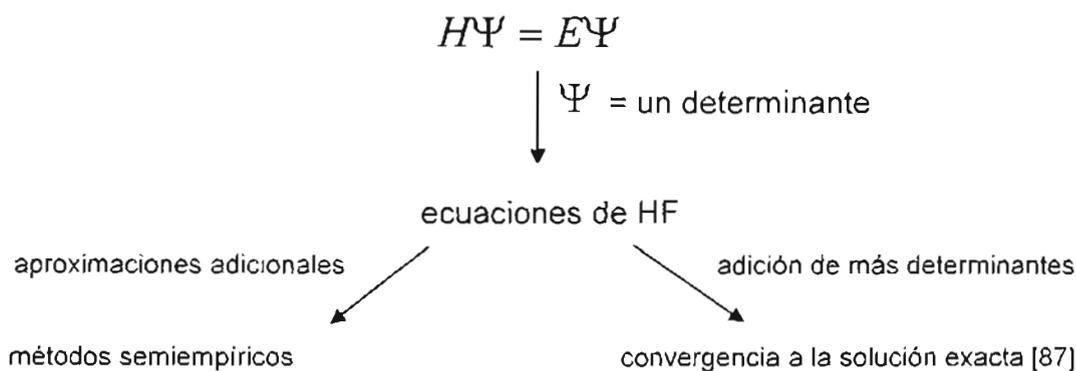


Figura II.1. Modelo de HF como punto de partida para tratamientos aproximados o exactos [85].

II.3. Operadores Coulómbico y de Intercambio.

La repulsión nuclear-nuclear no depende de las coordenadas electrónicas y es constante para una geometría nuclear dada. La atracción núcleo-electrón es una suma de términos cada uno dependiendo solamente de la coordenada de un electrón. La repulsión electrón-electrón, depende de las coordenadas de dos electrones.

$$\hat{H}_e = \hat{T}_e + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} \quad II.5$$

$$\hat{T}_e = -\sum_i^N \frac{1}{2} \nabla_i^2$$

$$\hat{V}_{ne} = -\sum_i^N \sum_a \frac{Z_a}{|R_{i^*} - r_i|}$$

$$\hat{V}_{ee} = \sum_i^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|r_i - r_j|}$$

Donde a, b representa a los núcleos; i, j a los electrones de de los átomos A y B. Z_a , es la carga nuclear; R_a , es la posición del núcleo y r_i , la posición del electrón en cuestión.

Los operadores serán reunidos, de acuerdo al número de índice de electrones.

$$\begin{aligned} \hat{h}_i &= -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_a \frac{Z_a}{|R_a - r_i|} & \text{II.6} \\ \hat{g}_{ij} &= \frac{1}{|r_i - r_j|} \\ \hat{H}_e &= \sum_{i=1}^N \hat{h}_i + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \hat{g}_{ij} \end{aligned}$$

\hat{h}_i = describe el movimiento de un electrón i en el campo de todos los núcleos

\hat{g}_{ij} = operador de dos electrones, asociado a la interacción de coulomb y representa la repulsión electrón-electrón.

El operador de repulsión nuclear no depende de las coordenadas del electrón y la integral puede efectuarse para producir una constante.

$$\langle \Phi | \hat{V}_{nn} | \Phi \rangle = \hat{V}_{nn} \langle \Phi | \Phi \rangle = \hat{V}_{nn} \quad \text{II.7}$$

Considerando el operador de identidad, se llega a la siguiente expresión:

$$\langle \Pi | \hat{g}_{12} | \Pi \rangle = \langle \phi_1(1) \phi_2(2) | \hat{g}_{12} | \phi_1(1) \phi_2(2) \rangle = J_{12} \quad \text{II.8}$$

Esta ecuación, es llamada integral de Coulomb, y representa una repulsión clásica entre dos distribuciones de carga descrita por $\phi_1^2(1)$ y $\phi_2^2(2)$. Los operadores de identidad y permutación, \hat{P}_{ij} , originan:

$$\langle \Pi | \hat{g}_{12} | \hat{P}_{12} \Pi \rangle = \langle \phi_1(1)\phi_2(2) | \hat{g}_{12} | \phi_2(1)\phi_1(2) \rangle = \hat{K}_{12} \quad II.9$$

Esta ecuación es conocida como integral de intercambio. La energía electrónica será escrita como:

$$E = \sum_{i=1}^N \hat{h}_i + \sum_{i=1}^N \sum_{j>1}^N \left(\hat{J}_j - \hat{K}_j \right) \quad II.10$$

Con el propósito de obtener la variación de la energía, es conveniente expresar la energía en términos de operadores de Coulomb e Intercambio.

$$E = \sum_i^N \langle \phi_i | \hat{h}_i | \phi_i \rangle + \frac{1}{2} \sum_j^N \left(\langle \phi_j | \hat{J}_j | \phi_j \rangle - \langle \phi_j | \hat{K}_j | \phi_j \rangle \right) \quad II.11$$

$$\hat{J}_j | \phi_j(2) \rangle = \langle \phi_j(1) | \hat{g}_{12} | \phi_j(1) \rangle | \phi_j(2) \rangle$$

$$\hat{K}_j | \phi_j(2) \rangle = \langle \phi_j(1) | \hat{g}_{12} | \phi_j(1) \rangle | \phi_j(2) \rangle$$

II.4. Operador de Fock [85].

El objetivo es ahora determinar el conjunto de orbitales moleculares para los que la energía adquiere un mínimo con respecto a un cambio en el orbital. La variación será llevada de tal manera que los orbitales moleculares permanecen ortogonales y normalizados. La variación puede ser escrita en términos del operador de Fock, \hat{F}_i , quedando:

$$\hat{F}_i = \hat{h}_i + \sum_j^N \left(\hat{J}_j - \hat{K}_j \right) \quad II.12$$

El operador de Fock es un operador monoeléctrico, describiendo la energía cinética de un electrón, atracción y repulsión de los otros núcleos y electrones (vía los operadores

\hat{J} y \hat{K}). Después de un desarrollo matemático en donde se establece que el operador de Fock se asocia con la variación de la energía total, se llega al conjunto de ecuaciones de Hartree-Fock

$$\hat{F}_i \phi_i = \sum_j^N \lambda_{ij} \phi_j \quad \text{II.13}$$

Posteriormente, estas ecuaciones se simplifican a un conjunto especial de orbitales moleculares (ϕ) , llamados orbitales moleculares canónicos y éstos se transforman a un conjunto de ecuaciones de pseudo-eigenvalores

$$\hat{F}_i \phi_i = \varepsilon_i \phi_i \quad \text{II.14}$$

A partir de la ec. II.14 se tiene:

$$\varepsilon_i = \langle \phi_i | \hat{F}_i | \phi_i \rangle \quad \text{II.15}$$

El operador de Fock depende de todos los orbitales moleculares ocupados. La energía orbital puede ser considerada como un elemento de matriz del operador de Fock. La energía total puede ser escrita como:

$$E = \sum_i^N \varepsilon_i - \frac{1}{2} \sum_{ij}^N (\hat{J}_{ij} - \hat{K}_{ij}) \quad \text{II.16}$$

$$\varepsilon_i = \langle \phi_i | \hat{F}_i | \phi_i \rangle = h_i + \sum_j^N (\hat{J}_{ij} - \hat{K}_{ij})$$

La energía total no es una simple suma de las energías orbitales. El método de HF es referido como una aproximación del campo autoconsistente en donde la repulsión electrón-electrón es considerada como un promedio.

II.5. Aproximaciones del Conjunto base [85].

Esencialmente, todos los cálculos usan un desarrollo o combinación lineal, para expresar los orbitales moleculares desconocidos en términos de un conjunto conocido de funciones. Un tipo de función base usada es la Gaussiana.

$$\phi_i = \sum_{\alpha}^M c_{\alpha i} \chi_{\alpha} \quad \text{II.17}$$

Por lo tanto, las ecuaciones de Hartree-Fock serán escritas como:

$$\hat{F} \sum_{\alpha}^M c_{\alpha} \chi_{\alpha} = \epsilon \sum_{\alpha}^M c_{\alpha} \chi_{\alpha} \quad \text{II.18}$$

Mediante un desarrollo matemático se obtienen las ecuaciones de Roothaan-Hall. Estas son las ecuaciones de Fock en la base de orbitales atómicos, las M ecuaciones serán escritas en una notación matricial.

$$\begin{aligned} FC &= SC\epsilon \\ F_{\alpha\beta} &= \langle \chi_{\alpha} | \hat{F} | \chi_{\beta} \rangle \\ S_{\alpha\beta} &= \langle \chi_{\alpha} | \chi_{\beta} \rangle \end{aligned} \quad \text{II.19}$$

La matriz **S** contiene los elementos de traslape entre funciones base y la matriz **F** contiene los elementos de matriz de Fock. Cada elemento $F_{\alpha\beta}$ contiene dos partes del operador de Fock. Las integrales involucran operadores de un electrón.

II.6. Técnica SCF.

Las ecuaciones Roothaan-Hall [88], son utilizadas para la determinación de los eigenvalores de la matriz de Fock (coeficientes de los orbitales moleculares desconocidos C_{ω}). Sin embargo, la matriz de Fock es solamente conocida si todos los coeficientes de los orbitales moleculares son conocidos. Este conjunto de coeficientes determina una solución de campo autoconsistente, SCF (del Inglés: *Self-Consistent Field*), Figura II.2.

La matriz de Fock y la energía total dependen solamente de orbitales moleculares ocupados. Estas ecuaciones serán resueltas iterativamente hasta que la matriz de Fock dependa de su propia solución. El procedimiento SCF involucra los siguientes pasos

1. Calcular todas las integrales de uno y dos electrones (se almacenan en memoria y se recuperan en cada iteración).
2. Suposición adecuada para los coeficientes de los orbitales moleculares.
3. Construcción de la matriz de densidad inicial.
4. Formación de la matriz de Fock.
5. Se resuelve el sistema de ecuaciones resultantes para obtener la matriz de densidad.
6. Diagonalizar la matriz de Fock. Los eigenvectores contienen los nuevos coeficientes de los orbitales moleculares.
7. Forma de la nueva matriz de densidad. Se verifica la convergencia. Si falla se comienza la siguiente iteración paso (4). Si es exitosa, se continua en el desarrollo de otras partes del cálculo (tales como un análisis de población).

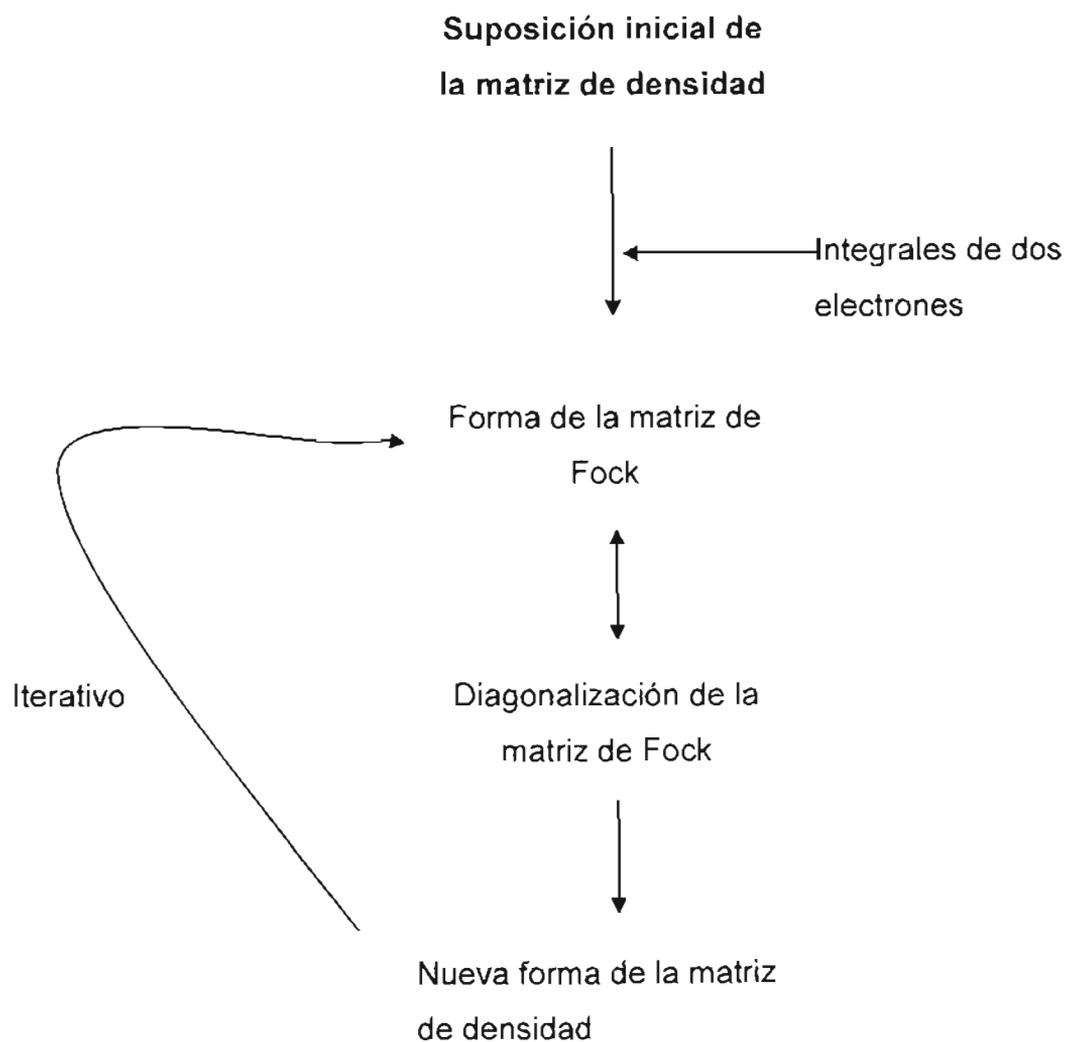


Figura II.2. Ilustración del procedimiento SCF [85].

II.7. Hartree-Fock Restringido.

Hasta el momento no se ha tenido ninguna restricción sobre los orbitales moleculares usados para construir la función de onda de prueba. El determinante de Slater ha sido escrito en término de spin-orbitales. Cuando una función de onda Hartree-Fock en la que los electrones cuyos espines están apareados y ocupan el mismo orbital espacial (capa cerrada), reciben el nombre de Hartree-Fock restringido (RHF). Si los electrones desapareados ocupan orbitales diferentes, el método recibe el nombre de UHF, o sea Hartree-Fock no restringido. Para los cálculos de la molécula de la horminona y sus derivados neutros, el método utilizado fue RHF.

La teoría de Hartree-Fock provee un tratamiento aproximado, debido a que solamente toma en cuenta las interacciones entre los electrones en forma promediada. Si se quisiera conocer la interacción entre todos los electrones existentes en el sistema, se tendría que hablar de la correlación electrónica.

De esta manera, se tendrían que utilizar métodos muy exactos, pero las correcciones introducidas para calcular el término de correlación electrónica elevan los requerimientos de cómputo. Los métodos que describen este fenómeno apropiadamente se conocen como métodos posHartree-Fock. Existen varios métodos que permiten determinar la energía de correlación, como: Métodos de Interacción de configuraciones (CI), ejemplo, QCISD(T) (del Inglés: Quadratic Configuration Interaction singles and doubles, or triple excitations) que escala como N^8 , siendo N = el número de funciones base). Métodos perturbativos, ejemplo, MP2 (del Inglés: Møller-Plesset perturbation theory second order) que escala como N^5 [89].

Una alternativa a estos métodos lo constituye la Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD, en inglés DFT: Density Functional Theory) [90-93].

II.8. Teoría de Funcionales de la Densidad.

Las bases para la teoría de Funcionales de la Densidad es la demostrada por Hohenberg y Kohn en 1964 [94]; estos autores establecen que la energía en el estado base es un funcional de la densidad de una partícula en ese estado.

$$E = E [\rho(r)] \quad \text{II.20}$$

La complejidad de la función de onda se incrementa con el número de electrones, mientras que la densidad electrónica depende de un número menor de variables. El único problema es que aunque se ha probado que cada densidad diferente produce una energía de estado basal diferente, el funcional que conecta estas dos cantidades es desconocida.

Debido a que el funcional universal es desconocido, el objetivo del método TFD consiste en construir o deducir funcionales que relacionan la densidad electrónica con la energía [95-96].

La energía funcional puede ser dividida en tres partes: energía cinética, $T[\rho]$, atracción entre núcleos y electrones, $E_{ne}[\rho]$ y repulsión electrón–electrón, $E_{ee}[\rho]$. Además, el término $E_{ee}[\rho]$ es dividido en parte coulombica e intercambio, $J[\rho]$ y $K[\rho]$. Los funcionales $E_{ne}[\rho]$ y $J[\rho]$ son dados por sus expresiones clásicas

$$E_{ne}[\rho] = \sum_a \int \frac{Z_a \rho(r)}{|R_a - r|} dr \quad \text{II.21}$$

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r - r'|} dr dr'$$

El fundamento para el uso del esquema de teoría de funcionales de la densidad en química computacional fue la introducción de orbitales por Kohn y Sham. La idea básica en el formalismo de Kohn y Sham (KS) [97] consiste en dividir el funcional de energía cinética en dos partes, uno de los cuales puede ser calculado exactamente, y un pequeño término de corrección.

$$T_S = \sum_{i=1}^N \left\langle \phi_i \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 \right| \phi_i \right\rangle \quad \text{II.22}$$

El subíndice S denota partículas no interactuantes que se resuelven como un determinante de Slater. La energía cinética remanente es absorbida en el término de correlación-intercambio, y en general la expresión de energía TFD puede ser escrita como

$$E_{KS}[\rho] = T_S[\rho] + E_{ne}[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad \text{II.23}$$

La ecuación para la energía de intercambio y correlación, E_{xc} , es:

$$E_{xc}[\rho] = (T[\rho] - T_S[\rho]) + (E_{ve}[\rho] - J[\rho]) \quad \text{II.24}$$

El primer paréntesis en ec. II.24 será considerado como la energía de correlación cinética, mientras el segundo contiene ambos energía de correlación potencial y de intercambio.

La fuerza de TFD es que solamente necesita de la densidad total para efectuar el cálculo. TFD tiene un costo que computacionalmente es similar a la teoría de HF [98]. El mayor problema en TFD es derivar las fórmulas para los términos de intercambio–correlación. Asumiendo que el funcional buscado es desarrollable, el problema es similar que encontrar la función de onda en teoría HF.

A partir de un conjunto de orbitales canónicos de Kohn-Sham (KS), resultan las ecuaciones de pseudo-eigenvalores, conocidas como ecuaciones de Kohn-Sham.

$$h_{KS}\phi_i = \varepsilon_i \phi_i \quad \text{II.25}$$

La energía orbital, en la práctica, no lleva completamente el mismo significado como en la teoría de HF [99].

La diferencia entre los métodos DFT es la elección de la forma del funcional de la energía de intercambio y correlación. El mejor funcional será aquel cuyos resultados se acerquen más a los valores experimentales o, a lo valores obtenidos con altos niveles de la mecánica cuántica.

La densidad electrónica exacta puede ser calculada por métodos posHartree-Fock y un conjunto de orbitales KS. La idea original fue propuesta por Levy y Perdew y ha sido elaborado por Zhao *et al.* [100]. Habitualmente se separa E_{xc} en dos partes, una de intercambio E_x y una parte de correlación E_c . Cada una de estas energías es frecuentemente escrita en términos de la energía por partícula (densidad de energía), \mathcal{E}_x y \mathcal{E}_c .

$$E_{xc}[\rho] = E_x[\rho] + E_c[\rho] = \int \rho(r) \mathcal{E}_x[\rho(r)] dr + \int \rho(r) \mathcal{E}_c[\rho(r)] dr \quad II.26$$

La correlación entre electrones de espín paralelo es diferente de aquellos entre electrones de espín opuesto. La energía de intercambio está dada como una suma de contribuciones de la densidad de espín α y β , ya que la energía de intercambio solamente involucra electrones del mismo espín. La energía cinética, la atracción núcleo-electrón y el termino coulombico son separables. De esta manera se tiene la siguiente expresión.

$$\begin{aligned} E_x[\rho] &= E_x^\alpha[\rho_\alpha] + E_x^\beta[\rho_\beta] \\ E_c[\rho] &= E_c^{\alpha\alpha}[\rho_\alpha] + E_c^{\beta\beta}[\rho_\beta] + E_c^{\alpha\beta}[\rho_\alpha, \rho_\beta] \end{aligned} \quad II.27$$

La densidad total es la suma de las contribuciones α y β , $\rho = \rho_\alpha + \rho_\beta$, y para un capa cerrada estos son idénticos ($\rho_\alpha = \rho_\beta$). Las funcionales para la energía de intercambio y correlación son formuladas en términos de la separación de las densidades de espín. Sin embargo, son frecuentemente dados como funciones de polarización de espín ζ (diferencia normalizada entre ρ_α y ρ_β), y el radio del volumen efectivo contiene un electrón, r_s .

$$\zeta = \frac{\rho^\alpha - \rho^\beta}{\rho^\alpha + \rho^\beta}, \quad \frac{4}{3}\pi r_s^3 = \rho^{-1} \quad \text{II.28}$$

La energía de Intercambio está relacionada como una suma de contribuciones de densidades α y β . Existen diferentes aproximaciones a la teoría de funcionales de la densidad, que a continuación se describen.

II.8.1. Métodos de Densidad Local.

En la aproximación de la densidad local (LDA del inglés Local Density Approximation) se supone que la densidad local puede ser tratada como un gas electrónico uniforme. La energía de intercambio para un gas electrónico uniforme es dada por la fórmula de Dirac.

$$E_x^{LDA}[\rho] = -C_x \int \rho^{4/3}(r) dr \quad \text{II.29}$$

$$\varepsilon_x^{LDA}[\rho] = -C_x \rho^{1/3}$$

Cuando las densidades α y β no son iguales, el método LDA es reemplazado por el método de la aproximación de la densidad de espín local (LSDA, del inglés Local Spin Density Approximation).

$$E_x^{LSDA}[\rho] = -2^{1/3} C_x \int [\rho_\alpha^{4/3} + \rho_\beta^{4/3}] dr \quad \text{II.30}$$

$$\varepsilon_x^{LSDA}[\rho] = -2^{1/3} C_x [\rho_\alpha^{1/3} + \rho_\beta^{1/3}]$$

La energía LSDA también puede ser escrita en términos de la densidad total y de polarización del espín.

$$\varepsilon_x^{LSDA}[\rho] = -\frac{1}{2} C_x \rho^{1/3} [(1+\zeta)^{4/3} + (1-\zeta)^{4/3}] \quad \text{II.31}$$

El método X_α propuesto por Slater en 1951 [101] puede ser considerado como un método LDA donde la energía de correlación es despreciada. El nombre Slater es frecuentemente usado como un sinónimo para la energía de intercambio L(S)DA.

Por otra parte, la energía de correlación de un gas electrónico uniforme ha sido determinada por métodos Monte Carlo para un número de diferentes densidades. Este ha sido construida por Vosko, Wilk y Nusair (VWN) [102]. Este funcional ha resultado ser de gran exactitud. La interpolación entre el límite de espín no polarizado ($\zeta = 0$) y polarizado ($\zeta = 1$), está dado por el siguiente funcional.

$$\begin{aligned} \varepsilon_c^{VWN}(\rho_s, \zeta) &= \varepsilon_c(\rho_s, 0) + \varepsilon_a(\rho_s) \left[\frac{f(\zeta)}{f''(0)} \right] [1 - \zeta^4] + [\varepsilon_c(\rho_s, 1) - \varepsilon_c(\rho_s, 0)] f(\zeta) \zeta^4 \\ f(\zeta) &= \frac{(1+\zeta)^{3/2} + (1-\zeta)^{3/2} - 2}{2(2^{1/2} - 1)} \end{aligned} \quad II.32$$

Los funcionales $\varepsilon_c(\rho_s, \zeta)$ y $\varepsilon_a(\rho_s)$ han sido reparametrizados por Perdew y Wang (funcional PW91) [103].

II.8.2. Métodos de Gradiente Corregido.

También conocido como Aproximación de Gradiente Generalizado (GGA, del inglés Gradient Corrected o Generalized Gradient Approximation). Los métodos GGA son también referidos como métodos no locales. Perdew y Wang (PW86) [104] prepusieron modificaciones a la expresión de intercambio LSDA.

$$\begin{aligned} \varepsilon_x^{PW86} &= \varepsilon_x^{LDA} \left(1 + Ax^2 + bx^4 + cx^6 \right)^{1/5} \\ x &= \frac{|\nabla \rho|}{\rho^{1/3}} \end{aligned} \quad II.33$$

donde x es un gradiente variable, y a, b y c serán constantes ajustables.

Becke [105] propuso correcciones (B o B88) a la energía de intercambio LSDA, la cual tiene la corrección del comportamiento asintótico $-\gamma^{-1}$ para la densidad de energía [106].

$$\begin{aligned} \mathcal{E}_x^{B88} &= \mathcal{E}_x^{LDA} + \Delta \mathcal{E}_x^{B88} \\ \Delta \mathcal{E}_x^{B88} &= -\beta \rho^{1/3} \frac{x^2}{1 + 6\beta x \sin h^{-1} x} \end{aligned} \quad II.34$$

El parámetro β es determinado por el conocimiento de datos atómicos y x es definido en la ec. II.33.

Perdew y Wang han propuesto un funcional de intercambio similar a B88 para ser usado con el funcional de correlación PW91.

$$\mathcal{E}_x^{PW91} = \mathcal{E}_x^{LDA} \left(\frac{1 + x a_1 \sin h^{-1}(x a_2) + (a_3 + a_4 e^{-x}) x^2}{1 + x a_1 \sin h^{-1}(x a_2) + a_5 x^2} \right) \quad II.35$$

Donde a_{1-5} y b son constantes ajustables y x es definido en ec. II.33.

Ha habido varias formas de funcionales de gradientes corregido para la energía de correlación. Un funcional muy popular es debido a Lee, Yang y Parr (LYP) [107] que tiene la forma.

$$\begin{aligned} \mathcal{E}_c^{LYP} &= -a \frac{\gamma}{1 + d \rho^{1/3}} - ab \frac{\gamma e^{-\rho^{1/3}}}{9(1 + d \rho^{1/3}) \rho^{1/3}} \\ &\times \left[18 \left(\frac{\rho_\alpha}{\rho} \right)^{1/3} C_F \left(\rho_\alpha^{1/3} + \rho_\beta^{1/3} \right) - 18 \rho t_w + \rho_\alpha (2 t_w + \nabla^2 \rho) + \rho_\beta (2 t_w + \nabla^2 \rho) \right] \\ \gamma &= 2 \left[1 - \frac{\rho_\alpha^2 + \rho_\beta^2}{\rho^2} \right] \\ t_w &= \frac{1}{8} \left(\frac{|\nabla \rho_\alpha|^2}{\rho_\alpha} - \nabla^2 \rho_\alpha \right) \end{aligned} \quad II.36$$

Donde los parámetros a, b, c y d son determinados a partir de datos del átomo de Helio.

El funcional t_w es conocido como la densidad de energía cinética local. El factor γ es cero cuando todos los espines están alineados ($\rho = \rho_\alpha, \rho_\beta = 0$), es decir el funcional LYP no predice alguna correlación de espín paralelo. La aparición de la segunda derivada de la densidad puede ser eliminada mediante una integración [108] parcial para dar:

$$\begin{aligned} \mathcal{E}_c^{LYP} &= -4a \frac{\rho_\alpha \rho_\beta}{\rho^2 (1 + d \rho^{-1/3})} \\ &- abw + \left\{ \frac{\rho_\alpha \rho_\beta}{18} \left[144 \left(2^{1/3} \right) C_F \left(\rho_\alpha^{1/3} + \rho_\beta^{1/3} \right) + (47 - 7\delta) |\nabla \rho|^2 - (45 - \delta) \right. \right. \\ &\quad \left. \left. \times \left(|\nabla \rho_\alpha|^2 + |\nabla \rho_\beta|^2 \right) + 2 \rho^{-1} (11 - \delta) \left(\rho_\alpha |\nabla \rho_\alpha|^2 + \rho_\beta |\nabla \rho_\beta|^2 \right) \right] \right\} \\ &\quad \left. + \frac{2}{3} \rho^2 \left(|\nabla \rho_\alpha|^2 + |\nabla \rho_\beta|^2 - |\nabla \rho|^2 \right) - \left(\rho_\alpha^2 |\nabla \rho_\beta|^2 + \rho_\beta^2 |\nabla \rho_\alpha|^2 \right) \right\} \\ w &= \frac{e^{-c\rho^{1/3}}}{\left(1 + d \rho^{-1/3} \right) \rho^{1/3}} \\ \delta &= c \rho^{1/3} + \frac{d \rho^{-1/3}}{\left(1 + d \rho^{-1/3} \right)} \end{aligned} \tag{II.37}$$

Perdew propuso un gradiente corregido a los resultados LSDA. Éste, aparece en 1986 y es conocido con el acrónimo P86 [109]. Este funcional de correlación fue modificado posteriormente por Perdew y Wang en 1991 (PW91 o P91) [110].

Algunos de los funcionales presentan problemas al predecir la energía de correlación para sistemas de un electrón (por ejemplo P86 y PW91). Uno de los funcionales más eficaz es el propuesto por Becke (B95) [111], el cual tiene la siguiente expresión:

$$\begin{aligned} \mathcal{E}_c^{B95} &= \mathcal{E}_c^{\alpha\beta} + \mathcal{E}_c^{\alpha\alpha} + \mathcal{E}_c^{\beta\beta} \\ \mathcal{E}_c^{\alpha\beta} &= \left[1 + a \left(x_\alpha^2 + x_\beta^2 \right) \right]^1 \mathcal{E}_c^{PW91,\alpha\beta} \\ \mathcal{E}_c^{\alpha\alpha} &= \left[1 + b x_\sigma^2 \right]^2 \frac{D_\sigma}{D_\sigma^{LDA}} \mathcal{E}_c^{PW91,\alpha\alpha} \\ D_\sigma^{1/3} &= 2^{1/3} C_F \rho_\sigma^{1/3} \end{aligned} \tag{II.38}$$

Aquí σ corre sobre espines α y β , x_σ definido en ec. II.23, a y b son parámetros, y \mathcal{E}_c^{PW91} es la parametrización de Perdew-Wang del funcional de correlación LSDA.

Los métodos de gradiente corregido han usado típicamente el intercambio B88 y la correlación LYP, P86 o PW91. Acrónimos asociados son BLYP, BP86, BPW91. En general, se ha encontrado que los métodos GGA frecuentemente dan geometrías y frecuencias vibracionales para las moléculas estables de la misma o mejor calidad que MP2, pero a un costo computacional mucho más bajo, al requerido por HF.

II.8.3. Métodos Híbridos.

La energía de Intercambio-Correlación E_{xc} de Kohn-Sham en TFD está dada por una expresión matemática conocida como la Fórmula de Conexión Adiabática (ACF, del inglés Adiabatic Connection Formula) [112,113].

$$E_{xc} = \int_0^1 U_{xc}^\lambda d\lambda \quad II.39$$

Donde λ es un parámetro interelectrónico que obliga a un acoplamiento. Éste conecta la repulsión coulombica ($1/r_{12}$) y la energía potencial de intercambio-correlación (U_{xc}^λ) a acoplamientos de fuerza intermedia λ . Esta fórmula conecta el sistema de referencia no interactuante de Kohn-Sham (definido por $\lambda=0$) a un sistema real completamente interactuante ($\lambda=1$) a través de sistemas parcialmente interactuantes ($0 \leq \lambda \leq 1$).

La integración de λ , también considera la parte de la energía cinética de intercambio-correlación. En el límite $\lambda=0$, los electrones no están interactuando y por lo tanto no hay energía de correlación, solamente energía de intercambio. Además, así la función de onda en este caso es un solo determinante compuesto de orbitales KS.

Algunos modelos que incluyen intercambio exacto son frecuentemente llamados métodos híbridos. Los nombres, Modelo de conexión adiabática (ACM, del inglés Adiabatic Connection Model) y el funcional de Becke de tres parámetros (B3), son ejemplos de un modelo híbrido [114].

$$E_{XC}^{B3} = (1-a)E_X^{LSDA} + aE_X^{exacta} + b\Delta E_X^{B88} + E_C^{LSDA} + c\Delta E_C^{GGA} \quad II.40$$

El híbrido B3LYP considera el funcional de intercambio local (LSDA), intercambio Hartree-Fock y el funcional de Intercambio de gradiente generalizado o corregido por Becke, también se incluye el funcional de correlación local (VWN) que es el funcional de correlación de Vosko, Wilk y Nusair de 1980, que ajusta la solución del gas uniforme, denominada correlación de densidad local de espín [102] y el funcional de correlación de gradiente generalizado (correlación de Lee, Yang y Parr, LYP) [107]. Además de los tres parámetros de Becke.

Los parámetros a, b y c son determinados de tal manera que los resultados obtenidos se ajusten a los datos experimentales. Los métodos híbridos generalmente usan el intercambio B3 ó ACM [114] y la correlación LYP, P86 o PW91. Acrónimos asociados son: B3LYP, B3P86 y B3PW91. Stephens *et al.* [115] indican que la predicción de algunas propiedades, se pueden realizar con una buena estimación con métodos híbridos como B3LYP. También se indica que los métodos híbridos describen las interacciones de intercambio-correlación adecuadamente y con un costo de cómputo relativamente bajo. Las ventajas de estos funcionales son importantes ya que lo hacen viable para el estudio de sistemas de "muchos electrones".

CAPITULO III: HORMINONA, 1.

III.1. Procedimiento Computacional.

En una primera etapa, se considero un análisis conformacional para la horminona (**1**) y sus derivados (**2 – 5c**, Figura III.1) con el método MMFF implementado en el programa Spartan '02 [116]. La optimización de la molécula **1** se efectuó por diferentes métodos: Hartree-Fock (HF), teoría de perturbaciones de Møller-Plesset orden dos (MP2) y teoría de funcionales de la densidad (TFD), B3LYP, implementados en el programa Gaussian 98 (G98) [117]. El funcional híbrido (B3LYP) fue utilizado con las funciones base 6-31G [118], 6-31G* [119] y 6-31G**. Particularmente, el empleo de este método con la base 6-31G; permitió verificar que los parámetros estructurales de la horminona concuerdan con el experimento.

Con los resultados obtenidos anteriormente, las geometrías de mínima energía de los 10 derivados (**2 - 5c**) se efectuó, específicamente, en el marco de TFD utilizando el funcional híbrido B3LYP y la base 6-31G para los átomos de C, H, O, y Mg. También se efectuó un análisis vibracional, encontrándose que las geometrías optimizadas corresponden a un mínimo en la curva de energía potencial, ya que todas las frecuencias de las moléculas **1 - 5c** fueron positivas. Los cálculos, del tipo todos los electrones se efectuaron con el programa Gaussian 98.

Los parámetros electrónicos de la horminona y sus derivados **2-5c**, fueron obtenidos para las estructuras de mínima energía. Los orbitales moleculares (OM) fueron visualizados mediante el paquete Gauss View 1.01, acoplado a Gaussian-98. Los índices de Fukui fueron determinados utilizando el método B3LYP/6-31G*, para determinar el sitio para un ataque electrofílico o nucleofílico más probable para una acción antibacteriana de estos compuestos. También se determinaron los valores de la Superficie del Potencial Electrostático (SPE) con el programa Gaussian 98 y visualizados con el programa Spartan '02 [116], este programa también fue utilizado para determinar el orden de enlace, a nivel de teoría B3LYP con el conjunto base 6-31G* [119].

El coeficiente de partición ($\log P$) se calculó mediante el programa ACDLab (del inglés, Advanced Chemistry Development Laboratory).

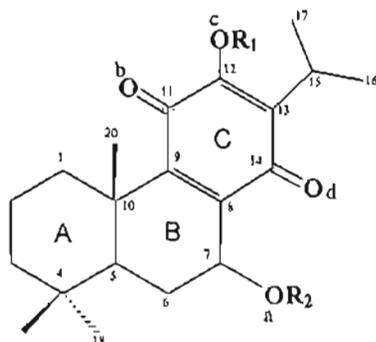
Posteriormente, se estudió la coordinación de las moléculas **1** - **5c** con el ion magnesio $2+$, para las dos posibles formas de coordinación (considerando la forma de acción de las tetraciclinas). En particular, para la horminona coordinada con los iones metálicos divalentes (Mg^{2+} y Ca^{2+}), se consideró la hidratación del catión. Energéticamente, se verificó la estabilidad de los dos posibles modos de coordinación de más baja energía encontrados para la horminona y de esta manera se propuso un modelo mediante el cual la horminona coordinada con el ion Mg^{2+} interacciona con un centro negativo, los grupos fosfato del ribosoma.

III.2. Propiedades Estructurales de la Horminona, $7\alpha,12$ -dihidroxi-13-isopropil-18 $\alpha,19\beta,20\beta$ -trimetilabieta-8,12-dien-11,14-diona (**1**) [120].

III.2.1. Longitud de Enlace.

Las distancias interatómicas obtenidas por el método HF/6-31G, indican que las estimaciones para las longitudes de enlace de equilibrio están más cercanas a los valores experimentales [121], que los resultados obtenidos por MP2 y B3LYP, con la misma base, 6-31G. Los valores con B3LYP se encuentran entre los resultados HF y MP2, esto indica que los valores obtenidos por B3LYP concuerdan mejor con los valores experimentales que MP2. Las desviaciones absolutas promedio resultaron ser de 0.011, 0.019 y 0.027 Å (para el cálculo de estas desviaciones se tomaron en cuenta los valores teóricos que podían compararse con los valores experimentales) para HF, B3LYP y MP2 respectivamente (Tabla III.1). Es sabido que HF reproduce adecuadamente los parámetros geométricos. Sin embargo, hay que considerar la presencia de iones metálicos que originan la aparición de interacciones de intercambio-correlación, por lo que es necesario contemplar métodos que describan razonablemente éstas. También hay que mencionar que los cálculos B3LYP computacionalmente requieren menos recursos de cómputo que el método MP2.

Es importante señalar que en este estudio, los cálculos realizados con MP2 son demandantes en tiempo por un factor de 10 en comparación con HF, mientras que B3LYP es 2.5 veces más que HF. Por lo tanto, la discusión de los parámetros geométricos y algunas propiedades electrónicas de los sistemas en estudio son referidas en el esquema de TFD, específicamente B3LYP.



Compuesto	R ₁	R ₂	Actividad bacteriostática	Referencias
1	H	H	activo	11
2	H	**	inactivo	11
3a	Ac	H	*	-
3b	H	Ac	activo	81
3c	Ac	Ac	activo	11
4a	Bc	H	activo	11
4b	H	Bc	*	-
4c	Bc	Bc	*	-
5a	Me	H	activo	11
5b	H	Me	*	-
5c	Me	Me	*	-

(*) No ensayadas experimentalmente

(**) Doble enlace entre C₆-C₇. C₇, sin OR₂.

Ac = acetilo

Bc = benzoilo

Me = metilo

Figura III.1. Algunos derivados de la horminona.

Tabla III.1. Algunas longitudes de enlace, en Å, para la molécula de horminona. También se muestran los correspondientes valores experimentales.

Enlace	Horminona					EXP. ^a
	HF		B3LYP		MP2	
	6-31G	6-31G	6-31G*	6-31G**	6-31G	
C ₆ -C ₇	1.518	1.525	1.525	1.525	1.531	1.509
C ₇ -C ₈	1.514	1.518	1.521	1.521	1.523	1.504
C ₇ -O _a	1.437	1.466	1.428	1.428	1.484	1.439
C ₈ -C ₉	1.338	1.362	1.356	1.356	1.378	1.343
C ₈ -C ₁₄	1.498	1.504	1.512	1.512	1.506	1.505
C ₉ -C ₁₁	1.486	1.480	1.483	1.483	1.489	1.481
C ₁₁ -C ₁₂	1.489	1.494	1.505	1.505	1.499	1.492
C ₁₁ -O _b	1.225	1.260	1.233	1.233	1.283	1.218
C ₁₂ -C ₁₃	1.331	1.358	1.356	1.356	1.371	1.343
C ₁₂ -O _c	1.357	1.367	1.341	1.340	1.390	1.340
C ₁₃ -C ₁₄	1.472	1.465	1.466	1.466	1.474	1.463
C ₁₄ -O _d	1.228	1.263	1.237	1.237	1.286	1.226
C ₁₃ -C ₁₅	1.517	1.519	1.519	1.518	1.523	1.507
H _a -O _d	2.285	2.136			2.214	-
H _c -O _b	2.117	2.009			2.084	-

^a Referencia [121]

Los resultados indican que la geometría de la molécula de la horminona ocurre en la conformación de silla para el ciclohexano del anillo "A"; las longitudes de enlace 1.536 - 1.576 Å, son consistentes indicando una hibridación sp³ para los átomos de carbono. Las distancias de enlaces C-C para el sistema quinoide, anillo "C," son de 1.358 - 1.504 Å y corresponden a enlaces dobles y sencillos. La distancia corta del enlace sencillo implica una ligera deslocalización del doble enlace para el anillo "C" y casiplano para el anillo "B".

Los valores de distancia interatómica C₈-C₉ y C₁₂-C₁₃ para la horminona son de: 1.362 Å y 1.358 Å, respectivamente (Figura III.2), indicando la presencia de dobles enlaces entre C₈ - C₉ y entre C₁₂ - C₁₃.

Por otro lado, las longitudes de enlace $C_{11}-O_b$ (1.260 Å) y $C_{14}-O_d$ (1.263 Å), son más cortas que las distancias de enlace C_7-O_a (1.466 Å) y de $C_{12}-O_c$ (1.367 Å) indicando que en los grupos $C_{11}-O_b$ y $C_{14}-O_d$ aparecen dobles enlaces. En efecto, estos resultados son cercanos a los reportados experimentalmente para este tipo de unión.

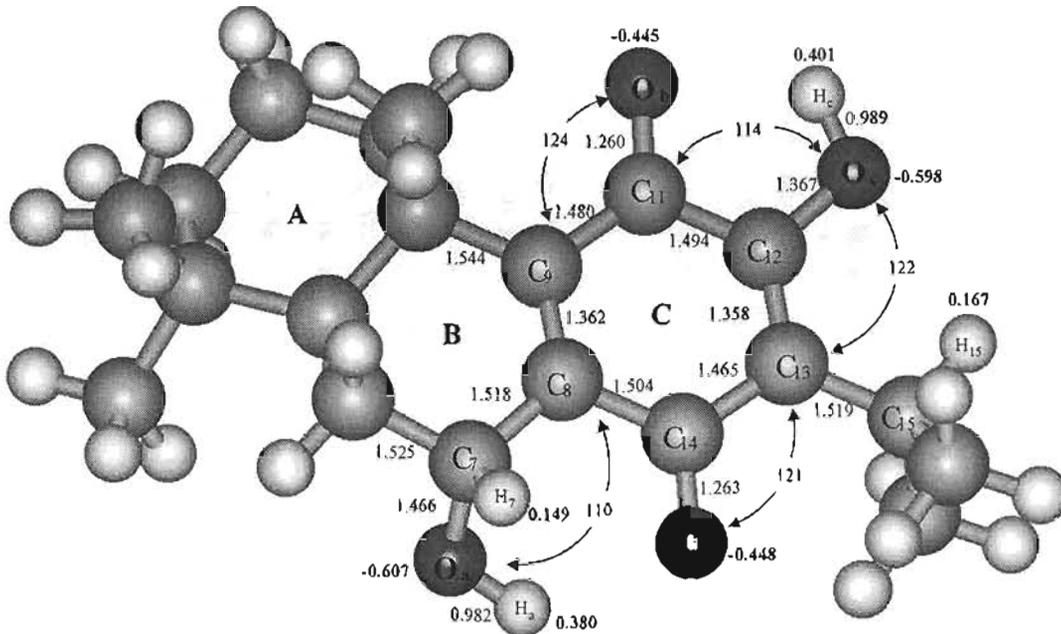


Figura III.2 Geometría optimizada de la molécula de la horminona, empleando B3LYP/6-31G. Se indican algunas longitudes de enlace, en Å, ángulos de enlace, en grados, y poblaciones de Mulliken (indicada en negritas).

III.2.2. Ángulo de Enlace.

Los valores de los ángulos demuestran un comportamiento similar al de las longitudes de enlace, con desviaciones absolutas promedio de 0.437, 0.457 y 0.544° mediante los métodos HF, B3LYP y MP2 respectivamente (Tabla III.2). Los valores de los ángulos determinados con MP2 son ligeramente mayores.

III.2.3. Ángulo Diedro.

Con respecto a los valores del ángulo diedro de los átomos involucrados en el sistema quinoideal, los valores obtenidos señalan que este sistema es prácticamente plano, con una distorsión de 0.34° para el ángulo diedro $C_{11}C_{12}C_{13}C_{14}$ (B3LYP/6-31G). El dato de este ángulo con el mismo método pero con las bases 6-31G* y 6-31G** es de 0.94° y 0.91° respectivamente. Estos resultados, probablemente caen dentro del error experimental. Aguilar-Martínez *et al.* [122], han indicado que este ángulo del sistema quinoide para sus moléculas en estudio se localiza en un intervalo de 0.0° a 2.6° . El dato del ángulo dihedro de este trabajo con el indicado por estos autores, sus diferencias se debe al tipo de sustituyente sobre el sistema quinoideal. El ángulo diedro $C_{11}C_9C_8C_{14}$ es de 9.67° y $C_9C_8C_{14}C_{13}$ de 8.32° , con B3LYP/6-31G. Estos últimos dos valores muestran una ligera distorsión de la planaridad, posiblemente este efecto se deba a que el anillo "C" está fusionado a un anillo "B" con átomos de carbono con hibridación sp^3 .

En la literatura [123,124] se indica que los cálculos con TFD determinan geometrías moleculares adecuadas con 6-31G* o bases mayores, este estudio se realizó con moléculas que contienen de dos a ocho átomos. De acuerdo a las Tablas III.1 y III.2, los resultados de longitudes y ángulos de enlace con las bases 6-31G* y 6-31G** no fueron mejores que los obtenidos por 6-31G. La horminona formada de 52 átomos (C=20, H=28, O=4) es una de las moléculas de este estudio que tiene el menor número de átomos, por lo que en base a las geometrías obtenidas con las diferentes bases y considerando el máximo número de átomos (C=34, H=36, O=6) de alguna de las moléculas propuestas se propone trabajar con la base 6-31G.

Cabe señalar que la molécula de la hominona inicialmente se estudio a nivel semiempírico AM1 [125], obteniéndose como resultado que el anillo "C" no conserva la planaridad conocida para este tipo de estructura tipo quinoide, ya que este anillo conjugado presentó una forma de semibote. Esta observación es debido a que el método AM1 está parametrizado para un solo tipo de átomo de carbono y oxígeno.

Tabla III.2. Algunos ángulos de enlace de equilibrio, en grados, para la horminona, también se muestran los correspondientes valores experimentales.

Ángulo	Horminona					Exp
	HF		B3YLP		MP2	
	6-31G	6-31G	6-31G*	6-31G**	6-31G	
C ₁ C ₁₀ C ₉	110.75	110.69	110.63	110.64	110.01	110,95(13)
C ₅ C ₆ C ₇	109.58	109.77	109.94	109.90	108.91	109,5(14)
C ₅ C ₁₀ C ₉	106.69	107.12	107.11	107.11	106.70	107,46(12)
C ₆ C ₇ C ₈	112.29	112.76	112.17	112.11	112.18	111,96(14)
C ₆ C ₇ O _a	107.19	107.07	107.45	107.94	106.26	108,54(15)
C ₇ C ₈ C ₉	123.93	123.56	123.56	123.56	123.46	123,21(14)
C ₇ C ₈ C ₁₄	113.94	114.30	113.78	113.89	114.80	114,78(13)
C ₈ C ₇ O _a	110.19	109.86	110.14	110.14	110.48	107,67(15)
C ₈ C ₉ C ₁₀	123.66	123.42	123.57	123.71	123.42	123,73(14)
C ₈ C ₁₄ C ₁₃	121.06	121.10	121.03	121.02	121.48	121,14(14)
C ₈ C ₉ C ₁₂	116.60	116.41	115.98	116.04	116.41	116,46(14)
C ₈ C ₁₄ O _d	117.77	117.62	117.31	117.54	117.64	118,22(15)
C ₉ C ₁₀ C ₂₀	106.61	106.59	106.51	106.50	107.49	106,57(14)
C ₉ C ₈ C ₁₄	122.12	122.11	122.46	122.49	121.68	121,99(14)
C ₉ C ₁₁ O _b	123.90	124.40	124.67	124.62	123.87	123,65(15)
C ₁₀ C ₉ C ₁₁	119.67	120.07	119.94	120.08	120.06	119,73(13)
C ₁₁ C ₁₂ C ₁₃	123.47	123.65	123.61	123.56	123.45	122,97(14)
C ₁₁ C ₁₂ O _c	114.38	113.90	112.92	112.82	115.02	113,92(14)
C ₁₂ C ₁₁ C ₉	119.98	120.08	120.14	120.09	120.03	120,19(14)
C ₁₂ C ₁₁ O _b	116.10	115.50	115.19	115.26	116.09	116,15(15)
C ₁₂ C ₁₃ C ₁₄	116.29	116.01	115.79	115.81	115.86	116,37(14)
C ₁₂ C ₁₃ C ₁₅	122.46	122.18	122.43	122.52	122.39	124,5(16)
C ₁₃ C ₁₄ O _d	121.17	121.28	121.67	121.42	120.88	120,64(16)
C ₁₃ C ₁₃ O _e	122.14	122.45	123.39	123.40	121.41	123,11(15)
C ₁₃ C ₁₅ C ₁₆	112.19	112.16	112.20	112.15	112.10	111,45(17)
C ₁₃ C ₁₅ C ₁₇	112.12	111.90	111.95	111.92	111.92	112,72(17)
C ₁₄ C ₁₃ C ₁₅	121.25	121.80	121.67	121.63	121.68	119,13(15)
C ₁₆ C ₁₅ C ₁₇	111.50	111.16	111.42	111.41	111.58	111,17(18)

^a Referencia [121]

III.3. Estructura Electrónica de la Horminona.

III.3.1. Poblaciones de Mulliken.

El concepto de carga atómica en moléculas no es una observable de la mecánica cuántica. Así que no es de sorprender que en la determinación de la carga, al ser derivada por diferentes esquemas, se obtienen diferentes valores. Entre los métodos para calcular la carga, se pueden citar: (1) análisis de población de orbitales naturales [126], (2) método de potencial electrostático basado en cargas (CHELPG, cargas de potencial electrostático,

ampliamente usado en bioquímica) [127], (3) cargas AIM (Teoría de Bader) [128], el cual usa una partición topológica de la densidad y (4) el más comúnmente usado es el análisis de población de Mulliken [129], éste calcula la carga por división del traslape del orbital uniformemente entre dos átomos involucrados [130]. A continuación se expondrán los resultados que se han obtenido por este último método.

Las poblaciones de Mulliken fueron determinadas al nivel B3YLP/6-31G (ver Tabla III.3). Estos resultados demuestran que el átomo de oxígeno, O_a, enlazado al carbono 7 del anillo "B," tiene un exceso de población electrónica a diferencia de los otros átomos de oxígeno presentes en la molécula. Como una primera aproximación, esta acumulación de electrones indica que éste podría ser el sitio preferido para una interacción, en la que la horminona actuaría como nucleófilo. Otro sitio que muestra la misma posibilidad es el átomo de oxígeno, O_c, de la posición C₁₂.

Tabla III.3. Cargas de Mulliken para algunos átomos de carbono y oxígeno de la horminona, empleando B3LYP/6-31G.

Horminona	
Átomo	Carga (e⁻)
O _a	-0.607
O _b	-0.445
O _c	-0.598
O _d	-0.448
C ₁₁	0.247
C ₁₂	0.192
C ₁₃	0.159
C ₁₄	0.211

Los orbitales moleculares, índices de Fukui, potencial de ionización y superficie de potencial electrostático, se determinaron para la molécula de la horminona en su estado basal o de mínima energía.

III.3.2. Orbitales Moleculares: HOMO-LUMO.

La estructura electrónica de la horminona indica que el HOMO está principalmente localizado en los dobles enlaces del sistema quinoide, como se puede observar en la Figura III.3, con una contribución significativa sobre los átomos de oxígeno localizados en las posiciones 7 y 12. Este resultado del HOMO, indica que existe una contribución por parte de los orbitales tipos "np", así como por el par de electrones sin compartir, de los átomos de oxígeno. Por lo tanto, se sugiere que la región definida por los átomos de oxígeno O_a y O_c pudiera ser considerada como el sitio reactivo cuando la horminona actúa como donadora de carga electrónica, o sea cuando la interacción de ésta es con un centro catiónico o ácido.

Por otro lado, se tiene que el HOMO-1 se encuentra a 0.22 eV abajo del HOMO, en donde se observa que los átomos de oxígeno O_a y O_c , contribuyen significativamente a este orbital y, por consecuencia a la reactividad de la molécula. Pero al verificar el HOMO-2, el cual se encuentra a 0.39 eV del HOMO-1, se observa una mayor densidad electrónica sobre el átomo O_a , Figura III.3. Por lo tanto, se puede indicar que los tres orbitales contribuyen a la interacción de **1** con un sitio positivo. Esto es, se anticipa que en la interacción de la horminona con el ión Mg^{2+} ocurra por un control orbital significativo [131]. También, se puede señalar que, HOMO, HOMO-1 y HOMO-2, llevan a cabo un efecto cooperativo en la interacción de la horminona con el ión Mg^{2+} . Aunado a esto, el valor de las cargas negativas sobre los átomos $O_a - O_d$ produce el fuerte carácter nucleofílico de éstos.

Como se observa en los HOMOs internos, existe una polarización hacia los átomos de carbono $C_8C_{14}C_9$; este efecto se puede relacionar con el puente de hidrógeno intramolecular $O_b \cdots H_c$, quien polariza el grupo $C_{11}=O_b$ (la carga del átomo $C_{11} = 0.247 e^-$ y para $C_{14} = 0.211 e^-$) [122].

El LUMO también está localizado sobre el anillo quinoide, más específicamente sobre la región $C_8C_{14}C_{13}C_9C_{11}C_{12}O_bO_cO_d$, característico de este tipo de estructuras. Nótese, que tanto el orbital HOMO como el LUMO están localizados en el anillo quinoide, con contribuciones importantes en los oxígenos O_a y O_c . Esta distribución, fácilmente polarizable [132], podría aumentar el momento dipolar de la horminona misma durante la interacción de ésta con el ion Mg^{2+} ó $[Mg(H_2O)_6]^{2+}$. Esto, probablemente sería importante para favorecer

que este antibiótico atraviese la membrana externa de la bacteria.

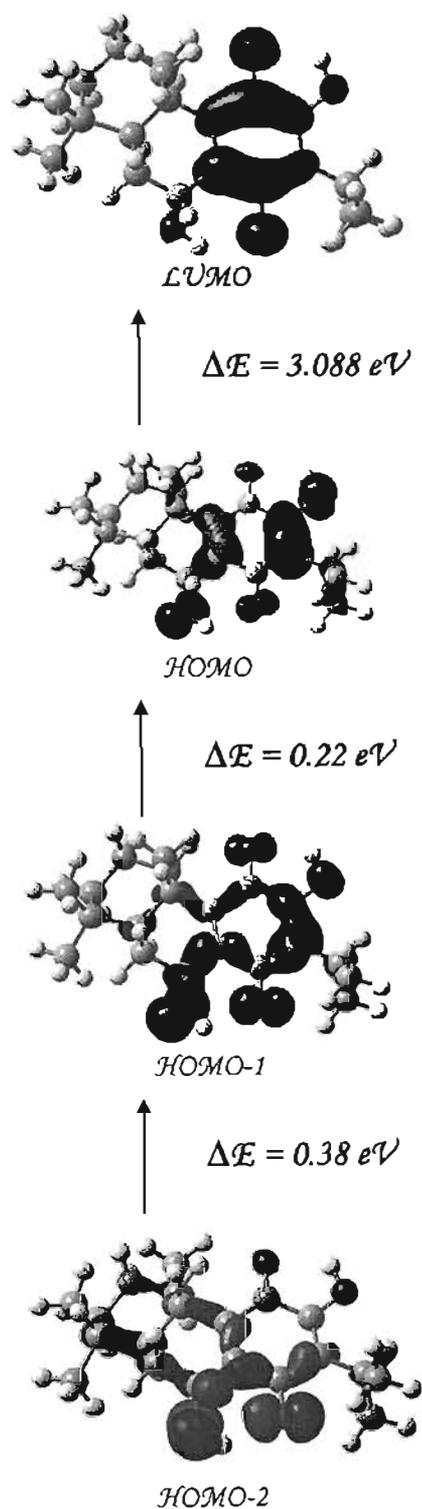


Figura III.3. Contornos LUMO, HOMO, HOMO-1 y HOMO-2 para la horminona, empleando B3LYP/6-31G.

III.3.3. Algunas Propiedades Químicas con Teoría de Funcionales de la Densidad [133].

Dentro del marco de la Teoría de Funcionales de la Densidad, se ha desarrollado un formalismo que permite la determinación, a partir de los parámetros obtenidos del cálculo, propiedades como: potencial de ionización, I ; afinidad electrónica, EA ; electronegatividad, χ ; dureza, η ; entre otros. Éstos permiten establecer la reactividad de los sistemas moleculares (propiedades globales). También se tienen propiedades locales; éstas varían de punto a punto en el espacio y son funciones en un solo punto (r) como el índice de Fukui.

a) Electronegatividad.

Mulliken [129] propuso una definición conocida como el promedio aritmético de la energía de ionización, I , y de la afinidad electrónica, EA .

$$\chi = \frac{I + EA}{2} \quad \text{III.1}$$

Iczkowski y Margrave [134] indicaron que la definición de Mulliken es en realidad una aproximación de diferencias finitas de la derivada parcial de la energía con respecto al número de electrones. En efecto, esta expresión puede ser obtenida dentro de TFD, como fue identificado por Parr *et al.* [135].

$$\chi = -\mu = -\left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_v \quad \text{III.2}$$

b) Índices de Fukui.

Fukui, primero considero la importancia de los orbitales frontera como factores principales que gobiernan una reacción química. Parr y Yang [136] demostraron que la teoría de los orbitales frontera puede ser formulada dentro de TFD. Yang y Parr han proporcionado definiciones numéricas para las funciones de Fukui [137].

Las funciones de Fukui, $f(r)$, pueden ser calculadas a partir de aproximaciones por diferencias finitas obteniéndose las expresiones operacionales y aproximadas de índices de Fukui y éstos pueden ser evaluados en términos de la carga atómica.

$$\begin{aligned}
 f^+ &= q_1(N+1) - q_1(N) && \text{para un ataque nucleofílico} \\
 f^- &= q_1(N) - q_1(N-1) && \text{para un ataque electrofílico} \\
 f^0 &= \frac{1}{2}[q_1(N+1) - q_1(N-1)] && \text{para un ataque por radicales}
 \end{aligned}
 \tag{III.3}$$

Por otro lado, se tiene que las energías HOMO y LUMO son componentes importantes del potencial de ionización (teorema de Koopmans) [138]:

$$\text{Potencial de ionización} \quad I = -E_{HOMO} \tag{III.4}$$

$$\text{Afinidad electrónica,} \quad EA = -E_{LUMO} \tag{III.5}$$

$$\text{Electronegatividad} \quad \chi = (I + EA)/2 = (E_{LUMO} + E_{HOMO})/2 \tag{III.6}$$

$$\text{Dureza} \quad \eta = (I - EA)/2 = (E_{LUMO} - E_{HOMO})/2 \tag{III.7}$$

Sin embargo, utilizando TFD, la única excepción es ϵ_i^{KS} para el orbital KS más alto ocupado es igual a la primera energía de ionización exacta del sistema. Siempre y cuando el funcional que se utilice sea el exacto [96]. Los orbitales de Kohn-Sham θ_i^{KS} son orbitales para el sistema de electrones no interactuantes, por lo que no tienen un significado físico, pero que permite calcular la densidad del estado fundamental molecular exacto. En la práctica se tiene que estos orbitales se parecen a los orbitales moleculares calculados por el método Hartree-Fock. Por lo tanto, se pueden usar como una aproximación en las discusiones cualitativas de algunas propiedades moleculares [123].

III.3.3.1. Energía de Ionización, Afinidad Electrónica, Electronegatividad y Dureza de la Horminona.

Como una primera aproximación, la magnitud de la energía de separación, HOMO-LUMO, ΔE , podría indicar el patrón de reactividad de la molécula ante un electrófilo.

La ΔE para la horminona, 3.09 eV, corresponde a una dureza $\eta = \Delta E/2$, de 1.55 eV. La molécula **1**, interaccionará con un metal divalente, pudiendo ser el ión Mg^{2+} ó el ión Ca^{2+} , de la literatura se sabe que estos iones tiene una dureza de 32.55 y 19.52 eV respectivamente [139], y son considerados como ácidos duros. También se indica que el ión Mg^{2+} ha mostrado ser más estable, que el ión Ca^{2+} , con un ligante dado [132]. Esta estabilidad proviene en parte, del tamaño del metal. Por otro lado, los ligantes que presentan átomos de oxígeno en sus estructura tienen una tendencia de coordinarse con iones metálicos del tipo alcalinotérreos, esto es en términos de la teoría de ácidos y bases duros y blandos (del inglés HSAB: Hard and Soft Acids and Bases) [140].

Además, la electronegatividad (ecuación 6), afinidad electrónica obtenida mediante la siguiente expresión $EA = E(N = N_0) - E(N = N_0 + 1)$; y energía de ionización (ecuación III.4) para la molécula de la horminona son 5.31, 1.78 y 6.85 eV respectivamente. Estos valores son importantes cuando se comparan con otros sistemas similares. Por lo que se retomarán en el capítulo de los derivados horminónicos.

III.3.3.2. Índices de Fukui.

La evaluación de $f(r)$ puede ser complicada; aquí se llevó una estimación mediante diferencias finitas, basada en el análisis de población de Mulliken [141].

Para esta propuesta el correspondiente catión y anión fueron calculados en la geometría optimizada de la horminona (esto es, sin relajamiento). Se realizó un análisis de población de Mulliken para los sistemas moleculares $q_1^{(N-1)}$, $q_1^{(N)}$ y $q_1^{(N+1)}$. Los valores reportados fueron calculados con el método B3LYP/6-31G//6-31G*.

Los índices de Fukui f^+ y f^- para la horminona están reportados en la Tabla III.4. El sitio más reactivo, nucleofílico, será aquel en donde el valor de f^- sea el más alto. La suma de los respectivos índices de Fukui para los pares O_a-O_d y O_b-O_c , presentan índices de

similar magnitud (siendo ligeramente más alto para O_a-O_d). De acuerdo a este análisis de Fukui, se corrobora que en la molécula de la horminona hay dos regiones con valores altos de f^- , esto es, éstas dos regiones serán las más favorecidas para un ataque electrofílico sobre el catión magnesio 2+ produciendo una interacción Horminona-Mg²⁺. Si se considerará un solo sitio de interacción con un electrófilo, éste sería O_a por presentar el valor más alto de f^- .

Tabla III.4. Cargas de Mulliken para las moléculas cargadas y neutra de la horminona, empleando B3LYP/6-31G//6-31G. También se indican los índices de Fukui. Solamente se reportan los valores altos, los cuales corresponden a los átomos de oxígeno.*

Átomo	M	M ⁰	M ⁺	f ⁺	f ⁻
O _a	-0.6817	-0.6491	-0.5563	-0.0326	-0.0928
O _b	-0.6388	-0.5165	-0.4606	-0.1223	-0.0559
O _c	-0.6854	-0.6362	-0.5555	-0.0492	-0.0807
O _d	-0.6317	-0.5161	-0.4604	-0.1156	-0.0557

III.4. Superficie de Potencial Electrostático (SPE).

El potencial electrostático, $V(r)$, ha surgido como una herramienta para estudiar el comportamiento reactivo molecular [142]. $V(r)$ se genera en el espacio alrededor de una molécula como resultado de las interacciones de núcleos y electrones; el signo de $V(r)$ en algún punto, r , es el resultado neto de dichas contribuciones. También $V(r)$, se puede interpretar como una cantidad directamente relacionada con el comportamiento interactivo de una molécula con una carga positiva de prueba.

El análisis cuantitativo de $V(r)$, inicialmente localiza y evalúa el potencial más negativo V_{\min} , el cual está usualmente asociado con los átomos más electronegativos [143-145].

Un electrófilo próximo es atraído a estos puntos en el cual $V(r)$ tiene su valor más negativo, donde el efecto de los electrones es dominante.

El potencial electrostático molecular, MESP (del inglés Molecular electrostatic potential), generado por una molécula, puede ser calculado rigurosamente a partir de su densidad electrónica, $\rho(r)$, por el empleo de la ecuación:

$$V(r) = \sum_A \frac{Z_A}{|R_A - r|} - \int \frac{\rho(r')}{|r - r'|} dr'$$

Donde $V(r)$ es una propiedad física real [146], que puede ser calculada directamente de la distribución de carga y de la función de onda molecular [147]. $\rho(r)$, es la función de densidad electrónica, se calcula de la función de onda molecular. Z_A es la carga sobre el núcleo A , localizado a R_A . El primer término del lado derecho de la ecuación es la contribución de los núcleos, el cual es positivo; el segundo término considera los efectos de los electrones.

El mapeo topográfico del potencial electrostático (en este trabajo, obtenido a una isodensidad de 0.002) de una molécula es una forma rápida de analizar la reactividad de una molécula en términos del sitio más nucleofílico. Los valores reportados fueron calculados con el método B3LYP/6-31G//6-31G*.

El potencial electrostático de la horminona se muestra en la Figura III.4, donde se observa que la región O_a-O_d es la que presenta el carácter más negativo, ya que la intensidad del color rojo es máxima en estos sitios. Entonces, la naturaleza del potencial electrostático sugiere que la coordinación con un ión metálico M²⁺ con los átomos O_a-O_d podría ser favorecida.

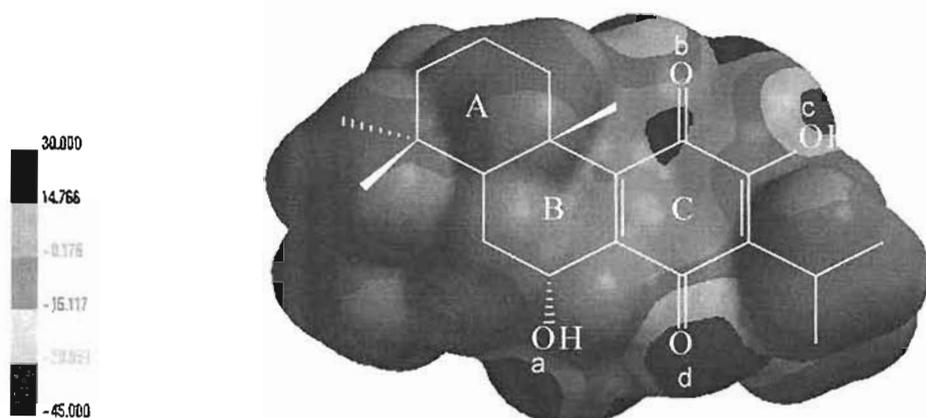


Figura III.4. Superficie de potencial electrostático para el estado basal de la horminona a nivel B3LYP/6-31G//6-31G, rango del potencial, en kcal/mol: zona más negativa (-45); zona más positiva (30).*

Concluyendo esta primera parte del estudio, se tiene que las poblaciones de Mulliken podrían tomarse como una primera aproximación para predecir el sitio activo. Existen cuatro átomos de oxígeno (O_a , O_b , O_c y O_d) con mayor población de carga, pero sobresalen O_a y O_c ; en particular se distingue O_a de la molécula 1.

Esto concuerda con lo obtenido con los índices de Fukui, los que indican que los átomos de oxígeno, tipo oxhidrilo, localizados en el anillo "B" y "C", son los centros más reactivos para un ataque de tipo electrofílico.

Los orbitales HOMO, HOMO-1, HOMO-2, y superficie de potencial electrostático permiten establecer que el sitio activo podría ser por la posición C_7 - C_{14} , a través de los oxígenos O_a - O_d .

Hasta aquí, solamente se ha analizado la reactividad de la horminona, en consecuencia en el siguiente apartado se estudian los parámetros geométricos y propiedades electrónicas de los derivados de 1, los que se caracterizan por presentar diferentes sustituyentes en diferentes posiciones.

CAPITULO IV: DERIVADOS HORMINÓNICOS.

IV.1. Descripción de los Derivados de la Horminona, 1.

Se realizó un análisis conformacional con MMFF (Spartan 02) para los derivados **3a** - **5c**, considerando los grupos acetilo, benzoilo y metilo, así como al grupo isopropilo. De este análisis se observa que las estructuras energéticamente más estables (para algunas moléculas) corresponden cuando el átomo H₁₅ es alfa o beta. Por lo tanto, se consideran estos dos conformeros para determinar la diferencia de energía con B3LYP/6-31G, para las moléculas **2**, **3b**, **4b** y **4c**. La diferencia de energía es de 0.20, 0.21, 0.22 y 0.47 kcal/mol respectivamente. El conformero más estable para las moléculas **3a**, **3c**, **4a**, **5a**, **5b** y **5c** corresponde cuando H₁₅ esta en posición alfa.

En la Figura III.1, se presenta los derivados de la horminona estudiados en este trabajo; Sin embargo, solamente se muestran las figuras de las moléculas que fueron ensayadas microbiológicamente.

Al respecto, la molécula **2** (Figura IV.1) es el resultado de una deshidratación, ésta se caracteriza por presentar un doble enlace entre los átomos C₆-C₇. Esto es, **2** no presenta el grupo oxhidrilo en el carbono 7 característico de la horminona.

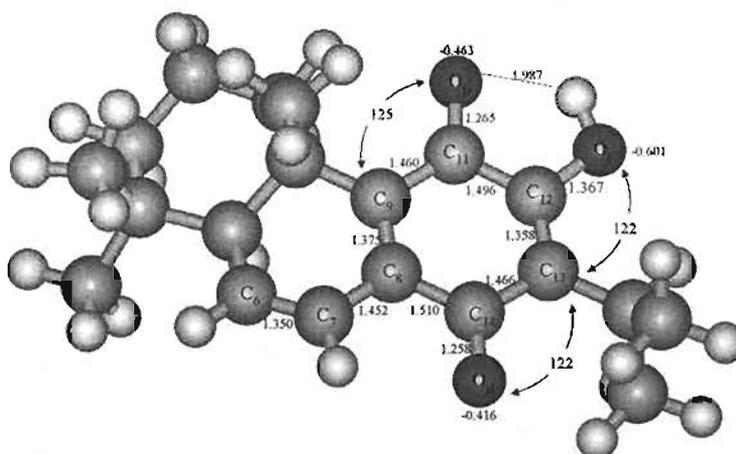
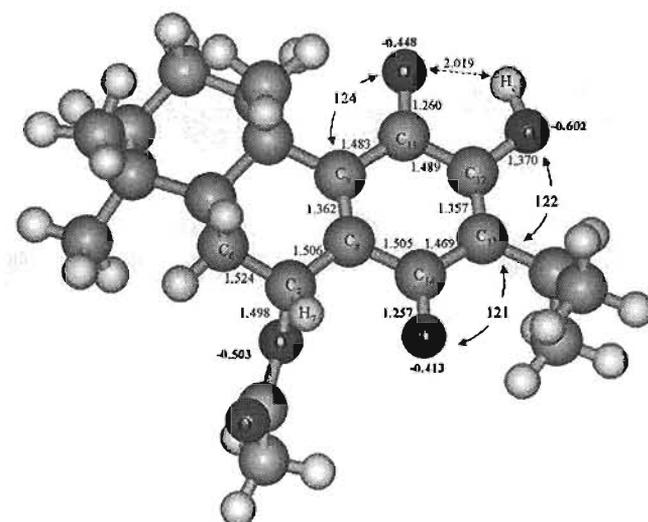


Figura IV.1. 12-Hidroxi-13-isopropil-18 α ,19 β ,20 β -trimetilabieta-6,8,12-trien-11,14-diona (**2**), empleando el nivel B3LYP/6-31G.

A su vez, el compuesto **3a** tiene solo un grupo acetilo en el átomo de oxígeno de la posición C₁₂; con relación a lo anterior **3b** (Figura IV.2) es una molécula que en la posición 7, sobre el átomo de oxígeno O_a, se tiene como sustituyente a un grupo acetilo.



Por otro lado, el compuesto **4a** (Figura IV.4) es una molécula que en la posición 12, sobre el átomo de oxígeno O_c , se tiene unido a un grupo benzoilo; en forma correspondiente la molécula **4b** presenta la misma funcionalidad en la posición 7, mientras que **4c** está doblemente enlazada con este mismo grupo, en los átomos de oxígeno de las posiciones 7 y 12.

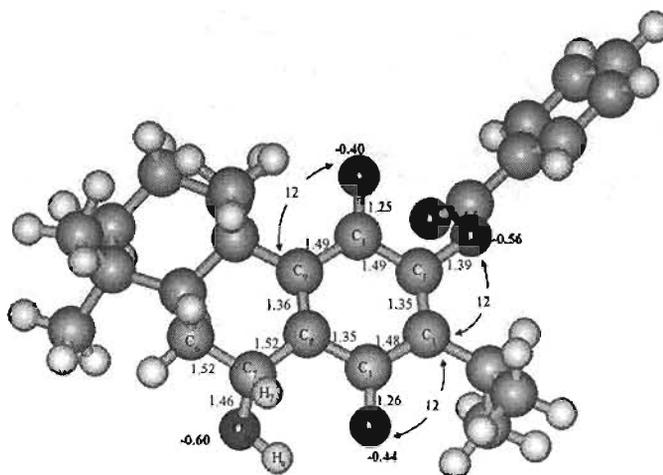


Figura IV.4. *7 α -Hidroxi-12-benzoiloxi-13-isopropil-18 α ,19 β ,20 β -trimetilabieta-8,12-dien-11,14-diona (4a), empleando el nivel B3LYP/6-31G.*

Por último, para el compuesto **5a** (Figura IV.5) el átomo de oxígeno O_c en la posición C_{12} está funcionalizado como éter metílico. Mientras que para el análogo **5b** esta modificación se localiza en el átomo de oxígeno de la posición C_7 . Finalmente la molécula **5c** presenta grupos metilo en ambos átomos de oxígeno, O_a y O_c .

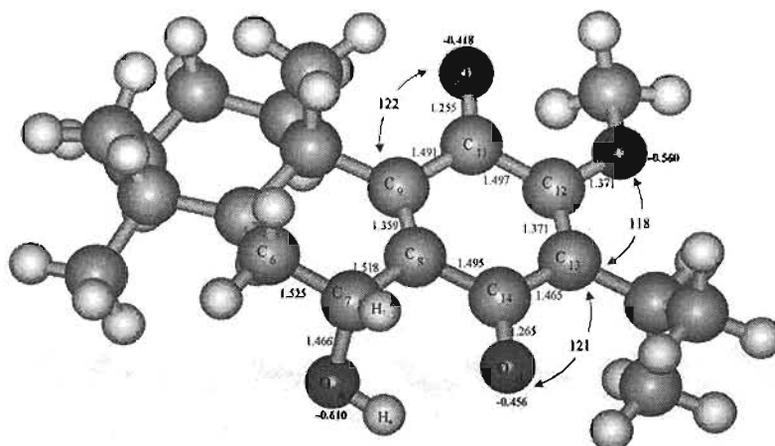


Figura IV.5. *7 α -Hidroxi-12-metoxi-13-isopropil-18 α ,19 β ,20 β -trimetilabieta-8,12-dien-11,14-diona (5a), empleando el nivel B3LYP/6-31G.*

IV.2. Datos Geométricos de los Derivados Horminónicos.

La información estructural es importante ya que no solo permite determinar el arreglo geométrico de los átomos en una molécula, sino que para dicha estructura se puede obtener información acerca de la distribución electrónica y de las propiedades de reactividad de las moléculas. Por lo tanto, las pequeñas desviaciones en las longitudes de enlace son importantes ya que ponen en evidencia la participación de efectos electrónicos y podrían afectar el comportamiento reactivo de los derivados.

Los parámetros geométricos se reportan en la Tabla IV.1 (longitud de enlace) y Tabla IV.2 (ángulos de enlace) de los respectivos derivados de la molécula **1** (**3a** - **5c**). Se puede observar que los parámetros de estas estructuras son similares. La molécula **2** fue la que presentó algunas desviaciones con respecto a la horminona, sobre todo en aquellos enlaces y ángulos cercanos al enlace C₆-C₇. La molécula **2** mostró un resultado de 1.35 Å, típico para un doble enlace (C₆-C₇) y las distancias C₈-C₉, C₉-C₁₁ y C₇-C₈ presentaron una desviación de 0.014(+), 0.029(-) y 0.060(-) Å, respectivamente, con respecto a las estructuras **3a** - **5c**.

El ángulo de enlace entre los átomos C₅C₆C₇ de la estructura **2**, mostró una diferencia de 11 grados más, que la mostrada por estos átomos en las estructuras **3a** - **5c**.

Los enlaces entre los átomos C₁₁-O_b y C₁₄-O_d presentan una ligera diferencia según donde se encuentre el sustituyente. Así, si el sustituyente se localiza en O_c la longitud entre C₁₁-O_b y C₁₄-O_d, en promedio es de 1.253 y 1.262 Å respectivamente, mientras que si el sustituyente se localiza en O_a, la distancia entre C₁₄-O_d y C₁₁-O_b es de 1.257 y 1.260 Å correspondientemente. Cuando la molécula está doblemente sustituida el enlace C₁₄-O_d (1.256 Å) es ligeramente mayor que el enlace C₁₁-O_b (1.253 Å). La longitud de enlace entre los átomos C₁₂-O_c es ligeramente más corta (promedio = 1.379 Å) que la longitud C₇-O_a (promedio = 1.481 Å) independientemente de la presencia del sustituyente. Considerando los resultados de las moléculas monosustituidas, se señala que el puente de hidrógeno produce un alargamiento del enlace C₁₁=O_b, implicando una interacción entre los átomos O_b---H_c o H_a---O_d.

El ángulo $C_8C_7O_a$, independientemente del tipo de sustituyente, y de si la molécula es mono o disustituida, mostró casi el mismo valor debido a que este sitio es casiplano. Sin embargo, cuando el átomo de oxígeno de la posición O_a no está sustituido, el ángulo de enlace es 5° mayor (Tabla IV.2). Cabe señalar que esto sucede por el menor impedimento estérico para los grupos acetilo, benzoilo y metilo en la posición C_7-C_{14} .

Tabla IV.1. Algunas longitudes de enlace de equilibrio, en Å, para los derivados de horminona experimentales y los propuestos teóricamente, empleando el nivel B3LYP/6-31G.

Enlace	2	3a	3b	3c	4a	4b	4c	5a	5b	5c
C_8C_7	1.350	1.524	1.524	1.524	1.526	1.525	1.525	1.525	1.526	1.526
C_7C_8	1.452	1.519	1.506	1.506	1.520	1.506	1.506	1.518	1.510	1.509
C_7O_a	-	1.465	1.498	1.499	1.466	1.494	1.497	1.466	1.477	1.478
C_8C_9	1.375	1.362	1.362	1.361	1.361	1.362	1.360	1.359	1.362	1.359
C_8C_{14}	1.510	1.492	1.505	1.493	1.490	1.505	1.493	1.495	1.505	1.497
C_9C_{11}	1.460	1.491	1.483	1.494	1.492	1.483	1.494	1.491	1.479	1.491
$C_{11}C_{12}$	1.496	1.493	1.489	1.488	1.491	1.488	1.488	1.497	1.491	1.495
$C_{11}O_b$	1.265	1.253	1.260	1.251	1.250	1.260	1.250	1.255	1.261	1.255
$C_{12}C_{13}$	1.358	1.356	1.357	1.352	1.352	1.357	1.352	1.371	1.357	1.364
$C_{12}O_c$	1.367	1.388	1.370	1.400	1.397	1.370	1.400	1.371	1.369	1.374
$C_{13}C_{14}$	1.466	1.479	1.469	1.486	1.483	1.470	1.486	1.465	1.468	1.471
$C_{14}O_d$	1.258	1.261	1.257	1.254	1.261	1.256	1.254	1.265	1.259	1.260
$C_{13}C_{15}$	1.520	1.519	1.519	1.519	1.519	1.519	1.519	1.521	1.519	1.521

Tabla IV.2. Algunos ángulos de enlace de equilibrio, en grados, para los derivados de horminona experimentales y teóricos, empleando el nivel B3LYP/6-31G.

Ángulo	2	3a	3b	3c	4a	4b	4c	5a	5b	5c
C ₁ C ₁₀ C ₉	113	111	111	111	110	111	110	111	111	111
C ₅ C ₆ C ₇	120	110	109	110	110	109	109	110	109	109
C ₅ C ₁₀ C ₉	106	107	107	107	107	108	107	107	108	107
C ₆ C ₇ C ₈	120	113	113	113	113	113	113	113	113	112
C ₆ C ₇ O _a	-	107	109	109	107	109	109	107	109	108
C ₇ C ₈ C ₉	121	124	123	123	124	123	123	124	123	123
C ₇ C ₈ C ₁₄	116	114	114	114	114	114	115	115	114	115
C ₈ C ₇ O _a	-	110	105	105	110	105	105	110	106	106
C ₈ C ₉ C ₁₀	120	123	124	123	123	124	124	123	124	123
C ₈ C ₁₄ C ₁₃	120	121	120	120	121	120	120	121	121	120
C ₈ C ₉ C ₁₁	117	117	116	117	117	116	117	117	117	117
C ₈ C ₁₄ O _d	118	118	118	119	119	118	119	118	118	119
C ₉ C ₁₀ C ₂₀	105	107	106	106	107	106	106	107	106	106
C ₉ C ₈ C ₁₄	122	122	123	122	122	123	122	121	123	122
C ₉ C ₁₁ O _b	125	123	124	123	123	124	123	122	124	122
C ₁₀ C ₉ C ₁₁	122	120	120	119	119	120	119	120	120	119
C ₁₁ C ₁₂ C ₁₃	124	124	124	124	124	124	124	122	124	122
C ₁₁ C ₁₂ O _c	113	116	114	115	115	114	115	120	114	120
C ₁₂ C ₁₁ C ₉	120	119	120	118	119	120	118	120	120	119
C ₁₂ C ₁₁ O _b	115	116	116	119	118	116	116	119	116	118
C ₁₂ C ₁₃ C ₁₄	116	118	116	116	116	116	119	117	115	119
C ₁₃ C ₁₄ O _d	122	121	121	121	120	121	120	121	121	121
C ₁₃ C ₁₂ O _c	122	120	122	121	121	122	120	118	122	118

IV.3. Cargas de Mulliken de los Derivados de la Horminona, 1.

Las cargas de Mulliken de los átomos de oxígeno O_a y O_c , de las posiciones C_7 y C_{12} de los diferentes derivados horminónicos, se localizan en un intervalo de -0.503 a $-0.610 e^-$ y de -0.536 a $-0.602 e^-$, respectivamente (ver Tabla IV.3). Mientras que las cargas de Mulliken para los átomos de oxígeno O_b y O_d de las posiciones 11 y 14, se localizan en un intervalo de -0.400 a $-0.463 e^-$ y de -0.403 a $-0.456 e^-$, respectivamente. Éstos resultados de carga son los más negativos con respecto a la carga de los otros átomos presentes en las moléculas, y como una primera aproximación nos indican que en estas moléculas se corroboran presentar dos zonas reactivas ante sitios electrofílicos, definidas por la regiones O_a-O_d y O_b-O_c de los anillos "B" y "C" respectivamente, comportamiento similar a la horminona.

El átomo de oxígeno (O_a ó O_c) con el respectivo sustituyente acetilo, bencilo o metilo, presentó un dato menos negativo de carga (el promedio fue de $0.071 e^-$), que el átomo de oxígeno (O_a ó O_c) sin sustituyente.

Los compuestos que están doblemente sustituidos (átomos de oxígeno O_a y O_c) con los respectivos grupos, muestran que el átomo de oxígeno O_a , presenta un valor ligeramente más pequeño que el átomo de oxígeno O_c ; en promedio este valor es $0.037 e^-$ menor.

El compuesto **2** mostró una deficiencia de carga en la posición 6 (Tabla IV.4), a diferencia de los otros derivados, mientras que la posición 7 tiene mayor población electrónica; esto se debe a que se tiene un doble enlace en C_6-C_7 .

En todos los compuestos horminónicos, el átomo de carbono C_{11} , es más deficiente en electrones que el átomo C_{14} , sin importar el tipo de sustituyente. Probablemente, este comportamiento se debe a que C_{11} dona carga a un átomo de oxígeno para hacer más eficiente la formación del puente de hidrógeno $O_d\cdots H_c$ (en el mismo anillo) (polarización del $C_{11}=O_b$). También se espera que C_{14} , presente una deficiencia por la posibilidad del puente de hidrógeno entre $H_a\cdots O_d$ (anillo "B" y "C"). De acuerdo a los resultados, C_{14} no es tan deficiente debido a que existe una polarización hacia este sitio, a causa de la interacción menos fuerte entre los átomos H_a y O_d .

Tabla IV.3. Cargas de Mulliken, empleando el nivel B3LYP/6-31G, para los átomos de oxígeno de los derivados horminónicos (experimentales y teóricos).

Compuesto	Carga (e ⁻)			
	O _a	O _b	O _c	O _d
2	-	-0.463	-0.601	-0.416
3a	-0.605	-0.413	-0.537	-0.436
3b	-0.503	-0.448	-0.602	-0.413
3c	-0.503	-0.409	-0.542	-0.406
4a	-0.608	-0.400	-0.565	-0.441
4b	-0.527	-0.448	-0.602	-0.409
4c	-0.526	-0.403	-0.564	-0.403
5a	-0.610	-0.418	-0.560	-0.456
5b	-0.514	-0.452	-0.602	-0.430
5c	-0.515	-0.423	-0.557	-0.435

De acuerdo a los resultados de carga de Mulliken, podríamos considerar que los compuestos propuestos teóricamente (**3a**, **4b**, **4c**, **5b** y **5c**) tendrían la posibilidad de presentar actividad como antibacterianos. Para el caso de la molécula **3b**, esta fue modelada sin tener previa referencia de si exhibe o no acción biológica. Estudios recientes han dado a conocer que efectivamente este compuesto es un antibiótico [81].

Tabla IV.4. Cargas de Mulliken (e), empleando el nivel B3LYP/6-31G, para algunos átomos de carbono de los derivados horminónicos (experimentales y teóricos).

Átomo	Carga (e ⁻)										
	1	2	3a	3b	3c	4a	4b	4c	5a	5b	5c
C ₆	-0.257	-0.090	-0.256	-0.267	-0.267	-0.257	-0.267	-0.268	-0.257	-0.251	-0.251
C ₇	0.001	-0.134	0.002	-0.008	-0.003	0.005	0.001	0.009	0.005	-0.003	0.001
C ₈	0.069	0.038	0.075	0.072	0.076	0.078	0.070	0.074	0.074	0.090	0.093
C ₉	0.109	0.087	0.098	0.110	0.099	0.093	0.109	0.095	0.085	0.105	0.081
C ₁₁	0.247	0.232	0.268	0.243	0.270	0.274	0.243	0.270	0.251	0.244	0.246
C ₁₂	0.192	0.191	0.208	0.193	0.226	0.234	0.192	0.234	0.254	0.191	0.250
C ₁₄	0.211	0.194	0.211	0.219	0.222	0.211	0.218	0.221	0.218	0.221	0.230

IV.4. Cargas Naturales de los Derivados de la Horminona, 1.

Una mejora al análisis de población de Mulliken es el análisis de población natural (NPA) [126], basado en la construcción de un conjunto de orbitales atómicos naturales (del inglés NAOs: Natural Atomic Orbital), a partir de las bases de OA (orbitales atómicos) χ . El concepto de orbital natural será usado para la distribución de electrones en un orbital molecular o atómico, y de esta manera derivar cargas atómicas y enlaces moleculares. El análisis de población natural simplemente representa la ocupación de estos NAOs en el sistema de interés, donde cada NBO (Natural Bond Orbital) ocupado se clasifica como electrones de core, electrones de valencia y electrones Rydberg localizados en orbitales difusos.

La idea del análisis del orbital atómico natural NAO y orbital de enlace natural NBO fue desarrollado por F. Reed *et al.* [126]. Consiste en el uso de la matriz de densidad de un electrón para definir la forma del orbital atómico en el medio molecular y derivar enlaces de densidad electrónica entre átomos. Este método localiza unidades de pares de electrones enlazados y también divide la carga sobre cada átomo, obtenido entre los orbitales atómicos [130]. Los cálculos NBO, se realizaron como punto único sobre las geometrías optimizadas con TFD.

Con respecto a las cargas naturales, los átomo de oxígeno O_a y O_c de las posiciones 7 y 12 de los diferentes derivados horminónicos, muestran poblaciones que van de -0.560 a -0.762 e^- y de -0.515 a -0.677 e^- , (Tabla IV.5). respectivamente. Estos valores son mayores que los determinados por Mulliken, y también son mayores que los observados por los átomos de oxígeno cuando no tienen unido un sustituyente.

Los átomos de oxígeno O_a de los compuestos **b** y **c**, muestran un valor de carga similar entre ellos, y este es menor que el que ocurre en los compuestos tipo **a** (**3a**, **4a** y **5a**), esta disminución es atribuible al sustituyente.

El átomo de oxígeno O_b de la posición 11, en la mayoría de los casos, mostró un valor más negativo que O_a para los diferentes derivados horminónicos, esto quizás se debe a una

polarización del grupo O_c-H_c sobre el grupo $C_{11}=O_c$, a través del puente de hidrógeno [122]. El átomo de oxígeno O_d del compuesto **1** fue el que presentó el valor más alto, $-0.672 e^-$. La molécula **4c**, también mostró este efecto dentro de su grupo.

De acuerdo a lo anterior, los sitios con mayor carga negativa están presentes en los átomos de oxígeno O_a y O_c . Los valores de carga natural para los átomos de oxígeno O_a , O_b , O_c y O_d de la molécula horminona y sus derivados son ligeramente diferentes a los valores de carga de Mulliken. Pero la tendencia para las cargas naturales y las cargas de Mulliken son similares.

Tabla IV.5. Cargas Naturales para los átomos de oxígeno de los derivados horminónicos (experimentales y teóricos), empleando el nivel B3LYP/6-31G.

Compuesto	Carga (e^-)			
	O_a	O_b	O_c	O_d
1	-0.760	-0.534	-0.545	-0.672
2	-	-0.553	-0.676	-0.517
3a	-0.759	-0.503	-0.534	-0.534
3b	-0.564	-0.537	-0.677	-0.413
3c	-0.563	-0.509	-0.545	-0.505
4a	-0.761	-0.489	-0.542	-0.441
4b	-0.561	-0.538	-0.677	-0.409
4c	-0.560	-0.494	-0.541	-0.501
5a	-0.762	-0.515	-0.515	-0.456
5b	-0.576	-0.542	-0.677	-0.430
5c	-0.578	-0.521	-0.520	-0.435

IV.5. HOMO de los Derivados de 1.

Continuando con las propiedades electrónicas, a continuación se describen de manera visual el comportamiento del HOMO en los derivados horminónicos. Cuando el sustituyente es el grupo metilo, el HOMO es muy similar en los compuestos **5a**, **5b** y **5c**, Figura IV.6 y

IV.7. Esta contribución se localiza en los dobles enlaces y átomos de oxígeno del sistema quinoide, además en los átomos O_a y O_c . Entre los átomos O_a y O_c ; la distribución más significativa depende de donde se localiza el sustituyente metilo. Así, cuando se tiene al compuesto **5a**, el HOMO es mayor en el átomo O_c que en el átomo de oxígeno O_a ; un comportamiento contrario es mostrado por la estructura **5b**. Para la molécula doblemente sustituida con el grupo metilo, el HOMO es ligeramente mayor en el átomo de oxígeno O_c que en O_a . Además, entre los átomos de oxígeno O_b y O_d , el que presenta una mayor distribución del HOMO es el átomo de oxígeno O_d .

Para las moléculas **4a** y **4c**, Figura IV.8 y IV.9, el HOMO se encuentra deslocalizado casi en la misma proporción sobre los átomos O_b y O_d . El HOMO del átomo de oxígeno, O_c , de la molécula **4a** es menor. El fenilo como sustituyente en el átomo de oxígeno O_a de la molécula **4c**, contribuye al HOMO. En la molécula **4c**, la distribución del HOMO en el átomo de oxígeno O_a es mayor que en O_c (se verifica al analizar los coeficientes). Para **4b** la distribución del HOMO esta preferentemente en los dobles enlaces y átomos de oxígeno del sistema quinoide, así como en O_a y O_c , observándose una mayor contribución del HOMO sobre los átomos O_c y O_d . Los grupos bencilo no muestran contribución alguna al HOMO, para los compuestos **4a** y **4b**.

El grupo acetilo como sustituyente, es el que mostró mayor variación del HOMO, en el esqueleto base de la molécula de la horminona. Para las moléculas **3a** y **3c** el HOMO se encuentra deslocalizado en algunos enlaces entre los átomos C-C de los anillos "A", "B" y "C", Figura IV.10. En la molécula **3a**, se observa una distribución similar del HOMO en los átomos O_b y O_d , mientras **3c** presenta mayor contribución sobre el átomo de oxígeno O_d . La porción del HOMO de los átomos de oxígeno O_a y O_c de las moléculas monosustituidas es menor en aquel átomo de oxígeno sustituido con el grupo acetilo. Para la molécula **3c** la contribución del HOMO en el átomo de oxígeno O_c es ligeramente mayor que en O_a , debiéndose quizás a que el grupo acetilo como electroattractor, lo hace sobre un sistema conjugado.

Para la molécula **3b**, la distribución del HOMO está localizado en los dobles enlaces y átomos de oxígeno del sistema quinoide, así como en O_a , y O_c . Se verifica una mayor contribución sobre los átomos O_c y O_d .

El HOMO del compuesto **2** se sitúa en los dobles enlaces C-C y átomos de oxígeno del sistema quinoidal, doble enlace C-C del anillo "B" y átomo de oxígeno O_c. Los átomos de oxígeno O_b y O_d presentan una contribución del HOMO; O_d = 60.5% y O_b = 62.0%. Estos resultados, corresponden a los cálculos de los coeficientes de los orbitales atómicos de cada átomo. Se considera la respectiva columna del HOMO, elevando cada dato al cuadrado (para obtener un valor absoluto), y posteriormente se suman éstos. Cada uno de los datos se multiplica por 100 y se divide por el dato obtenido en la suma.

En términos generales, estos resultados señalan que los posibles sitios reactivos de las moléculas, cuando éstas se comportan como donadoras de carga, está definido por los átomos de oxígeno O_a, O_b, O_c y O_d. De acuerdo a estas observaciones, la coordinación podría ser en cualquiera de los dos sitios posibles considerando que la interacción con iones magnesio 2+ se realiza con dos átomos de oxígeno. Considerando que la distribución del HOMO para estos derivados está indicando la presencia de enlaces π del sistema conjugado, así como la presencia de los pares de electrones sin compartir de los correspondientes átomos de oxígeno, es necesario inspeccionar los HOMOs internos (HOMO-1 y HOMO-2) para corroborar la contribución de éstos al probable sitio activo y de esta manera poder señalar un único sitio ó región.

De acuerdo a los resultados, se tiene que la diferencia entre los HOMO y HOMO-1 para la horminona y sus derivado se encuentra en un intervalo de 0.01 a 0.74 eV y la diferencia entre los orbitales HOMO-1 y HOMO-2 se localiza de 0.01 a 0.5 eV.

Para algunos derivados (**3b** y **5a**) se observa que la densidad electrónica está preferentemente localizada sobre los átomos de oxígeno O_a y O_d Figura IV.6 y IV.7, esto sucede por el orbital HOMO-1. Mientras que para otros derivados este mismo comportamiento se verifica con el HOMO-2. Por lo tanto, se sugiere que estos orbitales contribuyen al sitio C₇, llevándose a cabo una interacción de tipo σ entre el ligante y el metal²⁺.

Un comportamiento muy similar a las moléculas **3b** y **5a**, lo presentaron los compuestos **5b** (HOMO-2 \rightarrow 0.29 eV HOMO-1 \rightarrow 0.20 eV HOMO) y **5c** (HOMO-2 \rightarrow 0.32 eV HOMO-1 \rightarrow 0.16 kcal/mol HOMO).

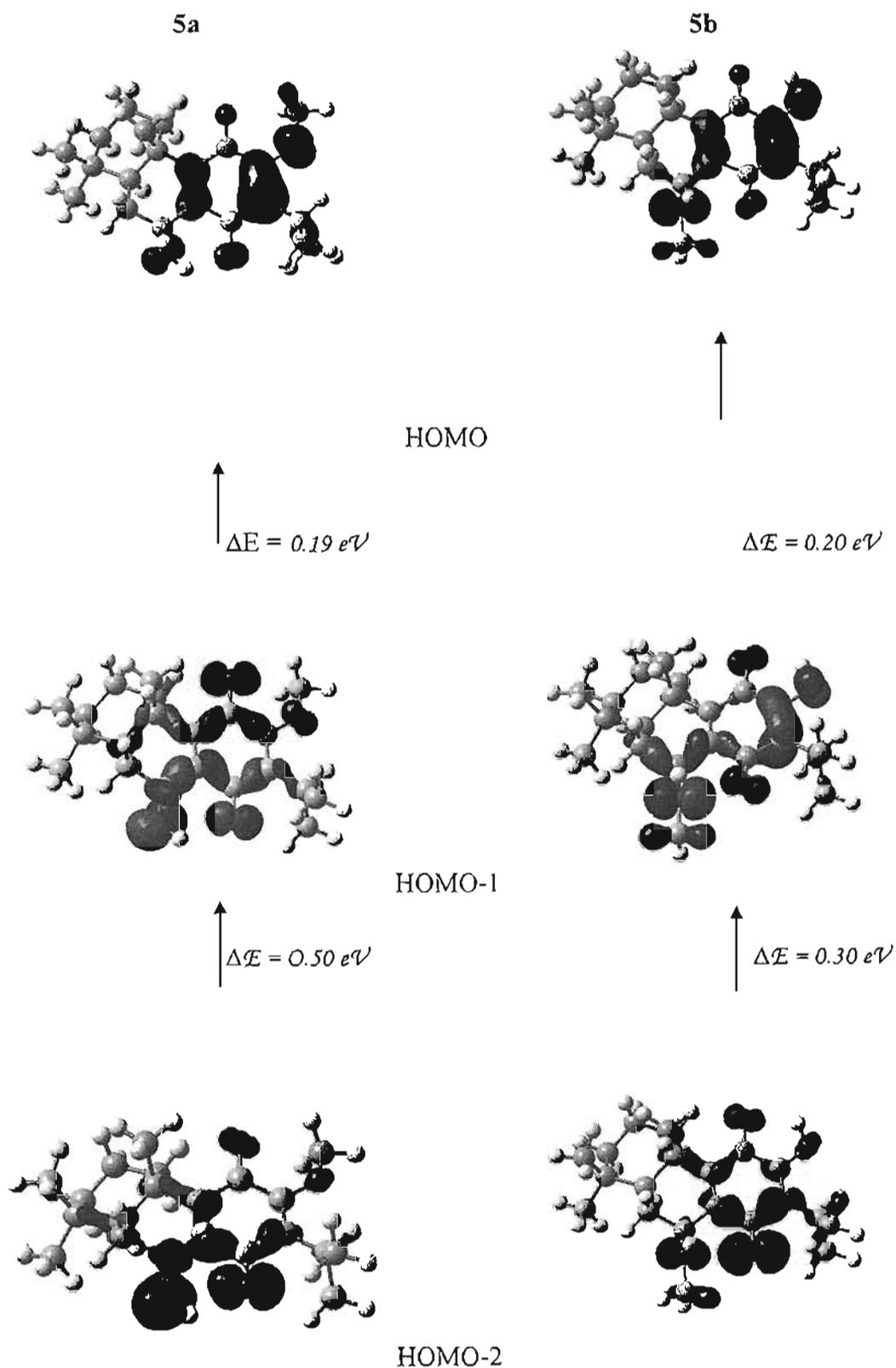


Figura IV.6. HOMO, HOMO-1 y HOMO-2 de las moléculas 5a y 5b, empleando el nivel $\text{B3LYP}/6\text{-}31\text{G}$.

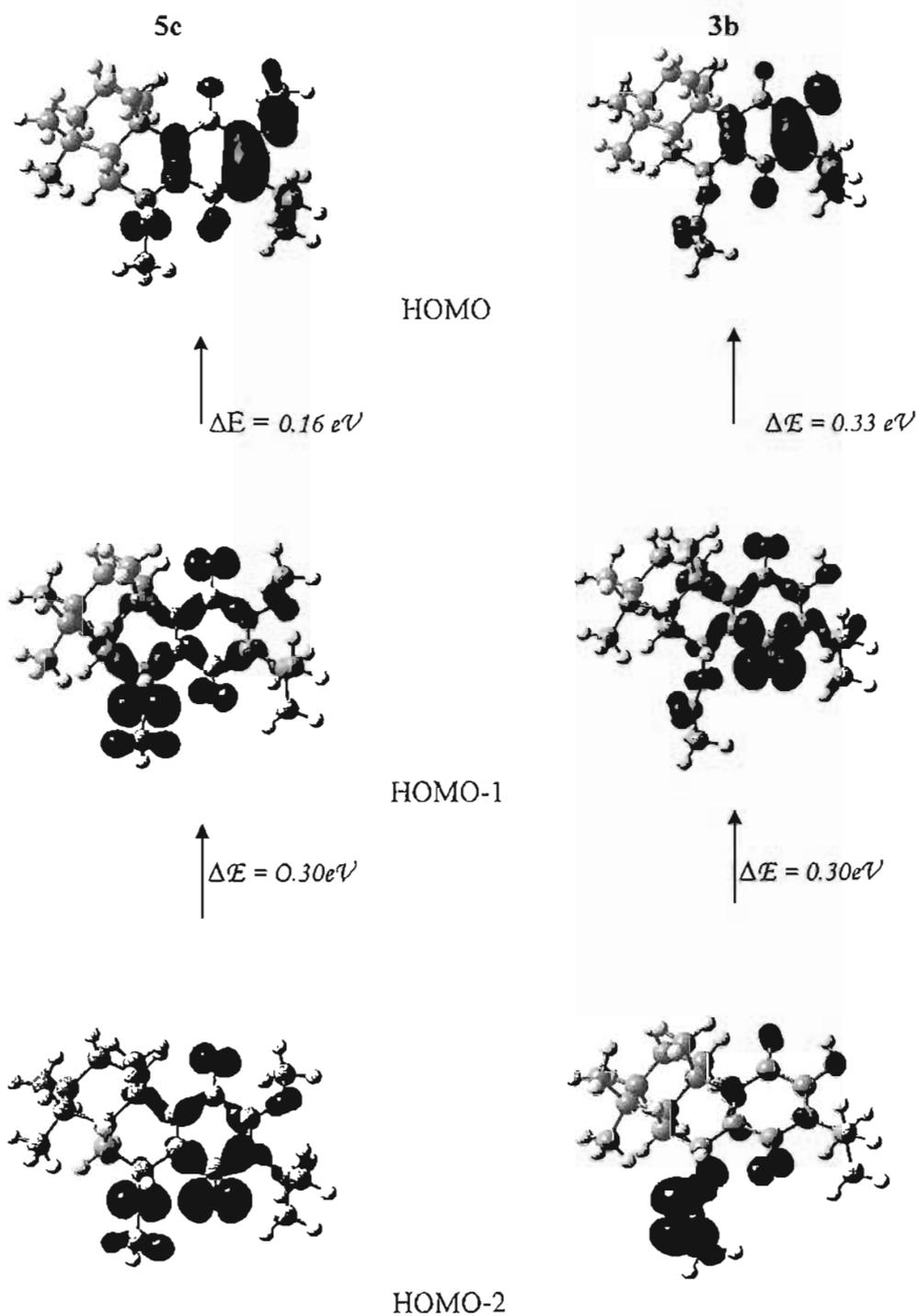


Figura IV.7. HOMO, HOMO-1 y HOMO-2 de las moléculas 5c y 3b, empleando el nivel B3LYP/6-31G.

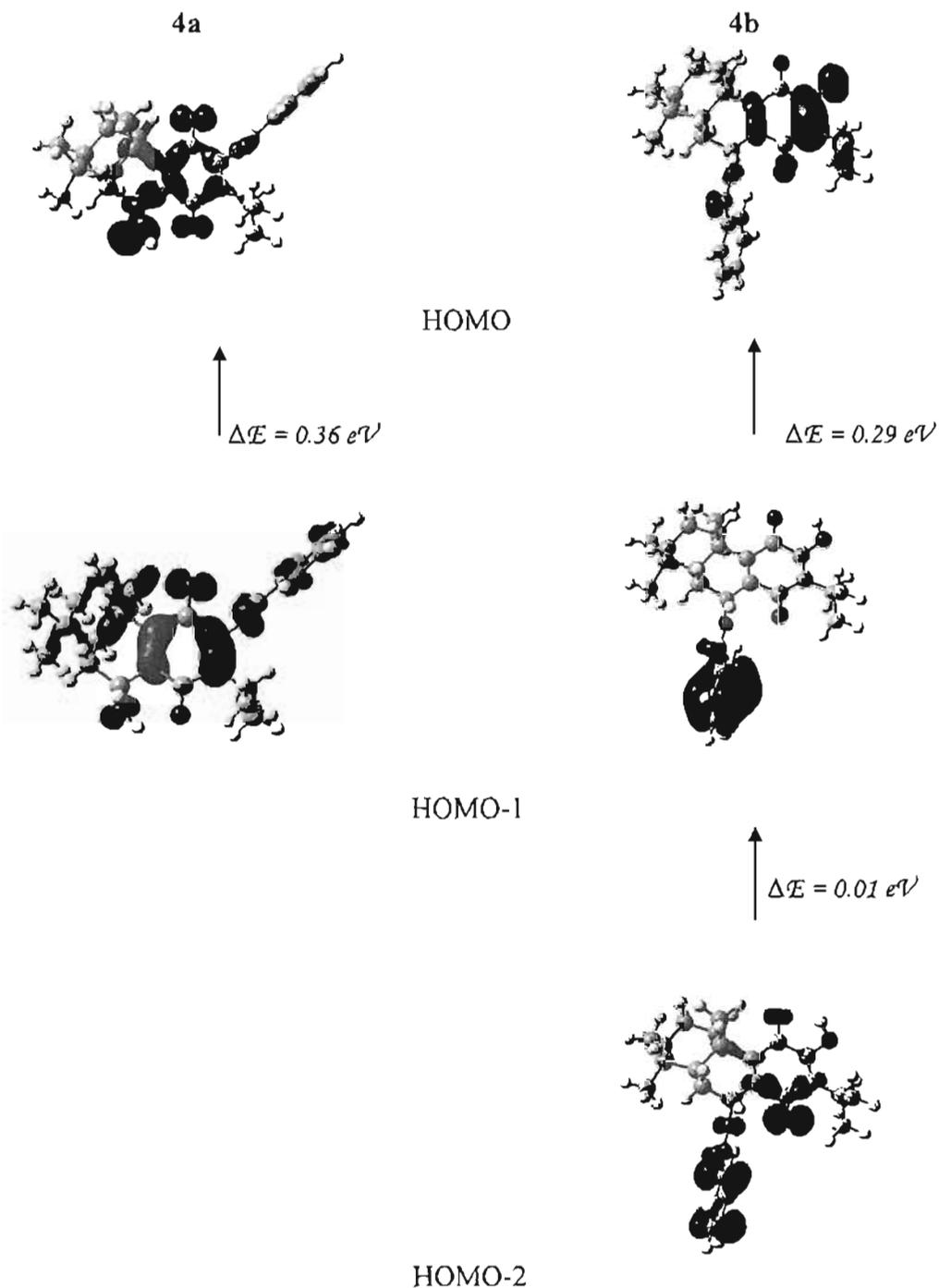


Figura IV.8. HOMO, HOMO-1 y HOMO-2 de las moléculas 4a y 4b, empleando el nivel B3LYP/6-31G.

En las moléculas 3a y 3c, el orbital HOMO-1 presenta una contribución mayor de los átomos de oxígeno O_b y O_c que de los átomos O_a y O_d , pero la contribución de los átomos O_a y O_d se observa en el orbital HOMO-2. En la Figura IV.10 se muestra la diferencia de energía entre los HOMO, HOMO-1 y HOMO-2 de estos compuestos.

Para el compuesto **4b** la contribución de los átomos O_a y O_d es en el HOMO-2, ya que en el HOMO-1 no contribuye la densidad electrónica de los átomos de oxígeno; pero sí se observa la participación del sustituyente benzoilo.

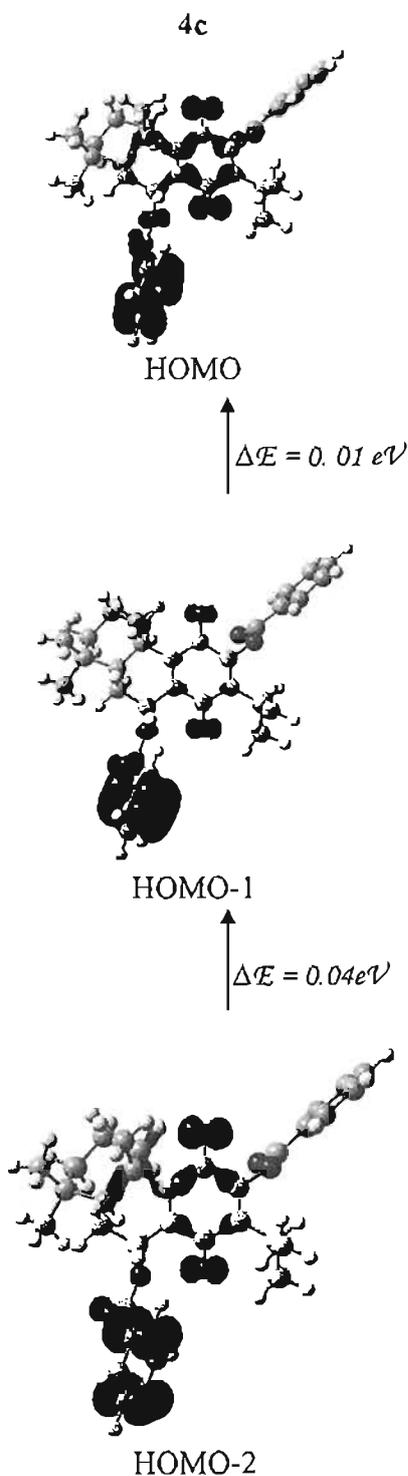


Figura IV.9 HOMO, HOMO-1 y HOMO-2 de las moléculas 4c, empleando el nivel B3LYP/6-31G.

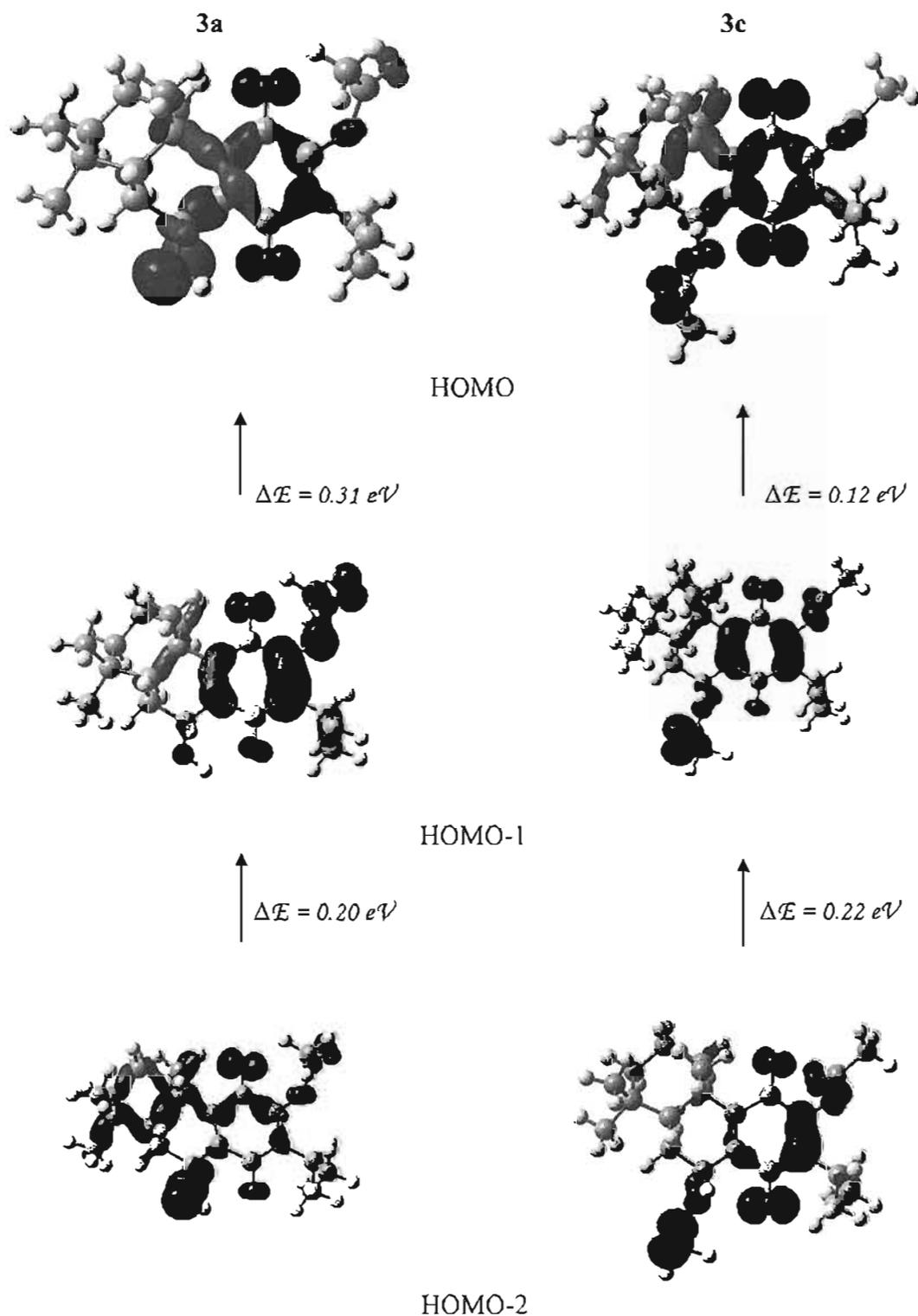


Figura IV.10. HOMO, HOMO-1 y HOMO-2 de las moléculas 3a y 3c, empleando el nivel B3LYP/6-31G.

En el compuesto **4c**, los átomos O_a y O_d contribuyen a los HOMO y HOMO-1, mientras que en el compuesto **4a**, se tiene la participación de los átomos de oxígeno de las posiciones C₇-C₁₄ en el HOMO y el HOMO-1 únicamente está localizado sobre el átomo de oxígeno, O_a, del grupo oxhidrilo.

De acuerdo a los resultados de los HOMO-1 y HOMO-2, se observa la contribución de la densidad electrónica de los átomos de oxígeno O_a y O_d. Con esta propiedad, se puede señalar que la polarización puede ocurrir a través de los átomos de carbono de los anillos "A" y "B", así como del sistema quinoidal hacia los sitios O_a y O_d. Este comportamiento sugiere la existencia de un efecto cooperativo entre los orbitales [131]. Por lo tanto, se puede señalar que la nucleofilia de los átomos O_a y O_d; de las respectivas moléculas **3a** - **5c** se debe a un control orbital.

IV.6. Diferencia HOMO-LUMO para los Derivados de la horminona, 1.

Analizando la diferencia HOMO-LUMO se propone relacionarlo con la actividad antimicrobiana. Las diferencias de energía HOMO-LUMO se localizan en un intervalo de 2.83 a 3.51 eV para las moléculas **2** - **5c**. Si se relacionara la diferencia HOMO-LUMO con la actividad bacteriostática, se observa que la estructura **3c** es la que presenta una mayor diferencia de HOMO-LUMO (3.42 eV), y ésta se sitúa en segundo lugar de actividad como antimicrobiano de las moléculas probadas biológicamente. La molécula **4a**, fue la molécula más activa del grupo en estudio, con una diferencia HOMO-LUMO de 3.24 eV. **5a**, fue menos activa, con una diferencia de HOMO-LUMO igual a 3.1 eV. La diferencia HOMO-LUMO para la horminona, **1**, fue de 3.09 eV. Para la molécula no activa, **2**, la diferencia mostrada fue de 2.83 eV.

Otra diferencia a considerar es la energía HOMO-LUMO, donde la energía LUMO correspondería a la del electrófilo. Observándose una diferencia mayor para la molécula **2** y el ion Mg²⁺.

De acuerdo a la diferencia de energía HOMO-LUMO para la molécula **2**, así como considerando al catión; y la respectiva actividad antimicrobiana determinada por Martínez *et al* [11]; se observó que a una menor diferencia de HOMO-LUMO, la molécula disminuye su reactividad hacia un electrófilo o una mayor diferencia de HOMO_{Ligante}-LUMO_{catión} no presenta actividad antimicrobiana. Cabe señalar que esta aseveración no podría ser considerada adecuada, debido a que la molécula **2**, no presenta un grupo OH en el sitio C₇ por lo que, quizás no son comparable estos resultados. Como ya se mencionó, a pesar que la molécula **2** al presentar una diferencia de HOMO-LUMO menor

IV.7. Energía de Ionización (I), Afinidad Electrónica (EA), Electronegatividad (χ) y Dureza (η).

En la Tabla IV.6 se presentan en forma resumidos los valores calculados de la energía de ionización, afinidad electrónica, electronegatividad y dureza de la horminona y sus derivados. Éstos, se encuentran en intervalos de 6.35 a 7.29 eV, 3.30 a 3.96 eV, de 4.89 a 5.58 y 1.41 a 1.76 eV para la I , EA , χ y η respectivamente.

El menor I lo presenta el compuesto **2** (6.35 eV), indicando que tiene capacidad (comparación entre las moléculas de este estudio) para donar un electrón, en comparación con los otros compuestos.

Las molécula **3b** y **3c** presentaron un valor de I igual a 8.83 y 7.29 eV respectivamente. De acuerdo a los resultados se esperaría que la molécula **2**, por presentar la menor energía de ionización sería capaz de donar un electrón y por lo tanto presentar actividad como antimicrobiano, considerando que algunos de los derivados sí la presentaron, aún con un valor mayor de I .

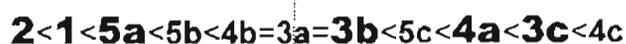
El potencial de ionización es un parámetro que no se relaciona con la actividad antimicrobiana, debido a que la molécula **2** no presentó actividad. Las moléculas **3b** y **3c** fueron activas. Por lo tanto se puede indicar que es importante la presencia del átomo de oxígeno O_a, en la posición 7 del anillo "B".

Por otro lado, la afinidad electrónica obtenida mediante la siguiente expresión $EA = E(N = N_0) - E(N = N_0 + 1)$; es un parámetro útil que indica la capacidad que tienen las moléculas para aceptar un electrón adicional, originando un ión negativo. De acuerdo a los resultados de la Tabla IV.6, el compuesto **5c** aceptaría el electrón fácilmente. Le siguen las moléculas **5b**, **5a** y **2** con un valor similar de EA . La estructura **3b** es el compuesto con menor capacidad de aceptar un electrón y le siguen **3a** y **3c**. Considerando los resultados, la actividad antibacteriana no tiene relación alguna con la afinidad electrónica, ya que microbiológicamente los compuestos **3b** y **3c** fueron activos. La molécula **5c** no ha sido probada como antibacteriano y la molécula **2** no fue activa. Los datos de afinidad electrónica todos fueron positivos, indicando probablemente que estos compuestos presentan baja posibilidad de aceptar un electrón.

De acuerdo a la conjugación del anillo "C" tipo quinona, se puede indicar que estas moléculas tendrían la posibilidad de presentar un proceso redox, ya que tienen la capacidad de aceptar electrones. Los datos de EA para las moléculas **3b**, **3c** y **2** no son congruentes con las pruebas antimicrobianas. Por lo tanto se contempla que el mecanismo vía redox no es el modo de actuar de estos compuestos, al menos como antibacterianos.

La electronegatividad se localiza en un intervalo de 4.89 a 5.58 eV. Las moléculas que muestran menor capacidad de atraer electrones son la **2**, que resultó no ser activa, y la **5c**, aún no ensayada como antibacteriano. Por otra parte, la dureza de estos compuestos se localiza entre 1.41 a 1.76 eV. De acuerdo a estos resultados, la especie menos dura es la molécula **2**. En la literatura se indica que, en general, las moléculas que tienen una electronegatividad relativamente alta, son duras. De acuerdo a los resultados de cada una de las propiedades se tiene el siguiente orden.

Orden creciente de dureza de los derivados y la horminona, los compuestos que resaltan en negritas fueron activos como antimicrobianos.



Orden creciente de electronegatividad de los derivados y la horminona

$$5c < 2 < 5a < 5b < 4b < 4a = 3b < 4c < 1 < 3a < 3c$$

Orden creciente de afinidad electrónica de los derivados y la horminona

$$5c < 5b < 5a < 2 < 1 = 4c < 3c < 4a = 4b < 3a < 3b$$

Orden creciente de energía de ionización de los derivados y la horminona

$$2 < 5c < 5a < 5b < 4b < 3b < 1 < 4a < 4c < 3a < 3c$$

Como se puede observar, es claro que ninguna de estas propiedades por sí sola indicaría si una molécula es activa. Sin embargo, las tendencias observadas arriba indican que aproximadamente el 60% de los compuestos activos de este estudio, se localizan del valor intermedio hacia arriba de cada uno de los intervalos de las propiedades. De manera aproximada se corrobora la tendencia entre dureza y electronegatividad de estas estructuras químicas. De acuerdo a la tendencia de cada propiedad para las moléculas en estudio, no se puede concluir que cada una de éstas podría relacionarse con el comportamiento antibacteriano. Por lo que se prosigue el estudio con otras propiedades.

Tabla IV.6: Energía de ionización (I), afinidad electrónica (EA), electronegatividad (χ) y dureza (η) de la horminona y sus derivados, empleando el nivel B3LYP/6-31G.

Compuesto	Energía de ionización (eV)	Electronegatividad (eV)	Dureza (eV)	Afinidad Electrónica (eV)	Actividad Biológica
1	6.85	5.31	1.54	1.78	activo
2	6.35	4.94	1.41	1.68	no activo
3a	7.11	5.53	1.57	2.08	*
3b	6.83	5.26	1.57	2.46	activo
3c	7.29	5.58	1.71	1.79	activo
4a	6.88	5.26	1.62	1.80	activo
4b	6.81	5.24	1.57	1.80	*
4c	7.04	5.28	1.76	1.78	*
5a	6.64	5.09	1.55	1.64	activo
5b	6.66	5.10	1.56	1.63	*
5c	6.48	4.89	1.59	1.47	*

* No ensayado microbiológicamente

IV.8. Índice de Fukui para los Compuestos 3a – 5c.

Como ya se ha mencionado, también se consideraron los índices de Fukui como un parámetro para determinar la reactividad local. Por lo tanto, se procedió a obtener los resultados correspondientes a nivel B3LYP/6-31G//6-31G*, para conocer sobre que sitio podría llevar a cabo un ataque de tipo electrofílico para unirse al ión magnesio 2+ (de las dos formas posibles). Se determinaron los valores de f^- para los respectivos átomos en la molécula. Los valores más altos de f^- fueron para los átomos de oxígeno presentes en los carbonilos del sistema quinoidal y los átomos de oxígeno de los grupos oxhidrilo.

Los resultados anteriores indican que la interacción electrofílica se lleva a cabo mediante la participación de los átomos de oxígeno, de los grupos OH y C=O, con los iones Mg^{2+} . Se realizó la suma de los valores de f^- de los átomos de oxígeno que integran cada una de las posiciones (O_a-O_d) y (O_b-O_c) para verificar la contribución aditiva de carga, ver Tabla IV.7. Las moléculas **3a**, **3c**, **4a**, **5b** y **5c**; permiten establecer que la interacción podría ser por el sitio O_a-O_d, mientras que para los compuestos **3b**, **4b**, **4c** y **5a** sería en la posición O_b-O_c. Cabe recordar que las moléculas **3b**, **3c**, **4a** y **5a** han mostrado actividad biológica.

La propiedad antes estudiada, se puede apoyar con otras propiedades para sugerir un solo sitio de las posibles. En este caso, se recurrió a la determinación de la Superficie de Potencial Electrostático (SPE), propiedad que ha probado ser útil para estudiar sistemas biológicos (como ya se mencionó en el capítulo III). En particular, se ha demostrado que la SPE ha permitido la caracterización de la reactividad de algunos derivados de las tetraciclinas [1,9-10]. Se hace referencia a este grupo de antibióticos, ya que la oxitetraciclina fue usada como sustancia de referencia para el estudio antimicrobiano [11].

Tabla IV.7 Suma de los índices de Fukui, para los átomos de oxígeno, para los derivados horminónicos (experimentales y propuestos teóricamente), empleando el nivel B3LYP/6-31G//6-31G.*

Compuesto	Enlace	Suma de f
2	O _a -O _d	-0.055
	O _b -O _c	-0.121
3a	O _a -O _d	-0.147
	O _b -O _c	-0.086
3b	O _a -O _d	-0.072
	O _b -O _c	-0.110
3c	O _a -O _d	-0.098
	O _b -O _c	-0.095
4a	O _a -O _d	-0.116
	O _b -O _c	-0.072
4b	O _a -O _d	-0.055
	O _b -O _c	-0.121
4c	O _a -O _d	-0.056
	O _b -O _c	-0.165
5a	O _a -O _d	-0.096
	O _b -O _c	-0.143
5b	O _a -O _d	-0.144
	O _b -O _c	-0.133
5c	O _a -O _d	-0.146
	O _b -O _c	-0.118

IV.9. Superficie de Potencial Electrostático.

Otra propiedad que apoyaría a los resultados anteriores, es el mapeo de la superficie de potencial electrostático (en este trabajo, obtenido a una isodensidad de 0.002). Con esta superficie, ver Figura IV.11 y IV.12, se podría identificar y situar la región molecular más susceptible a un ataque nucleofílico [148] o electrofílico, para este segundo caso, determinar la región de la molécula que exhiba un potencial más negativo que promueva una interacción molecular, en este caso la interacción de cada uno de los derivados con el ión magnesio 2+. Esta propiedad se calculó a nivel de teoría B3LYP/6-31G//6-31G*, con el programa Gaussian 98 y visualizados con Spartan '02.

El compuesto **2** muestra una zona muy negativa en el átomo de oxígeno de la posición 14, (O_d). Los compuestos **5a**, **5b** y **5c** lo exhiben en los átomos de oxígeno O_a - O_d , siendo ligeramente mayor para el átomo de oxígeno O_a en estos compuestos.

Para la molécula **4a**, el potencial negativo se visualiza sobre el átomo O_a , seguido de O_c y O_b . Para los compuestos **4b** y **4c** esta propiedad se observa en el átomo de oxígeno O_d .

La molécula **3a** muestra un potencial negativo en O_a . Para **3b** lo exhibe en el átomo de oxígeno O_d . El compuesto **3c** manifiesta un potencial muy negativo sobre O_d .

Como se puede apreciar, todas las moléculas presentaron un sitio más negativo, sobre los sitios O_a ó O_d ; por lo tanto, esta es la región más apropiada de las moléculas para interactuar o coordinarse con un electrófilo como el ión magnesio $2+$.

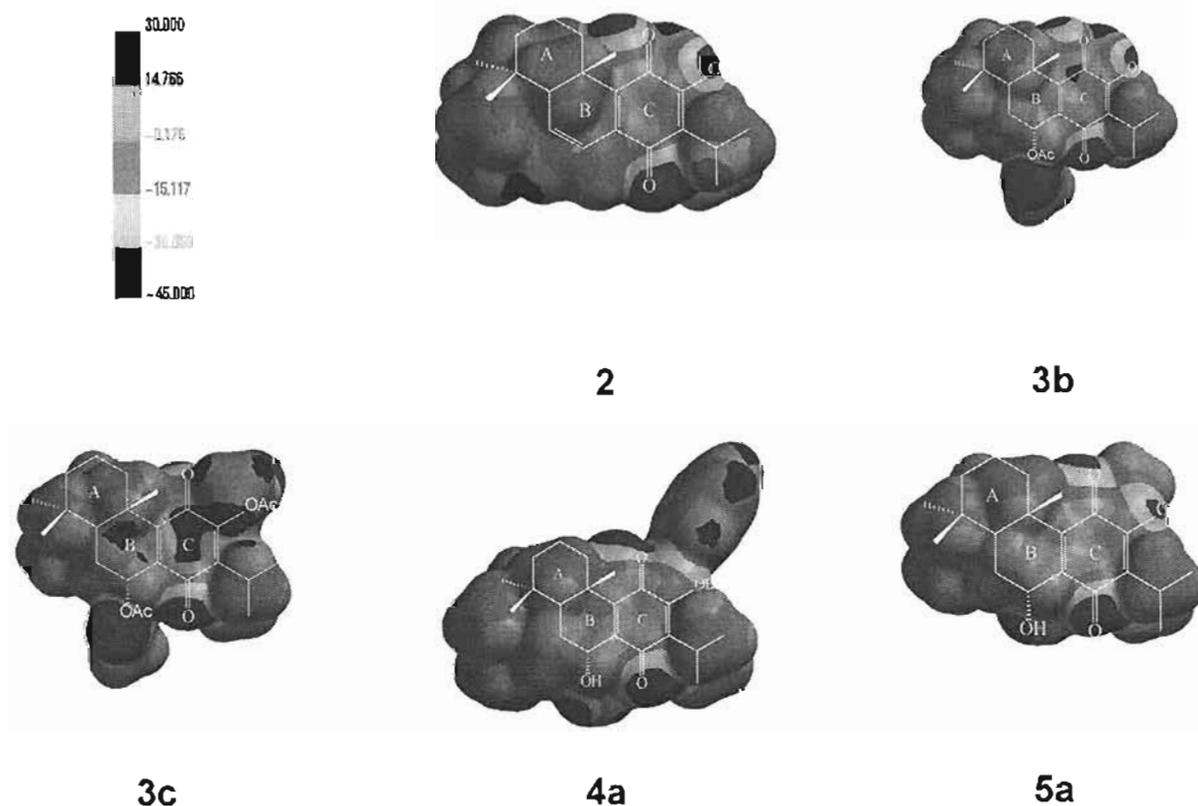


Figura IV.11. Superficie de potencial electrostático de los derivados horminónicos probados como antibacterianos; **2**, **3b**, **3c**, **4a** y **5a**; Para un potencial negativo de -45 y potencial positivo de $+30$, empleando el nivel B3LYP/6-31G//6-31G*.

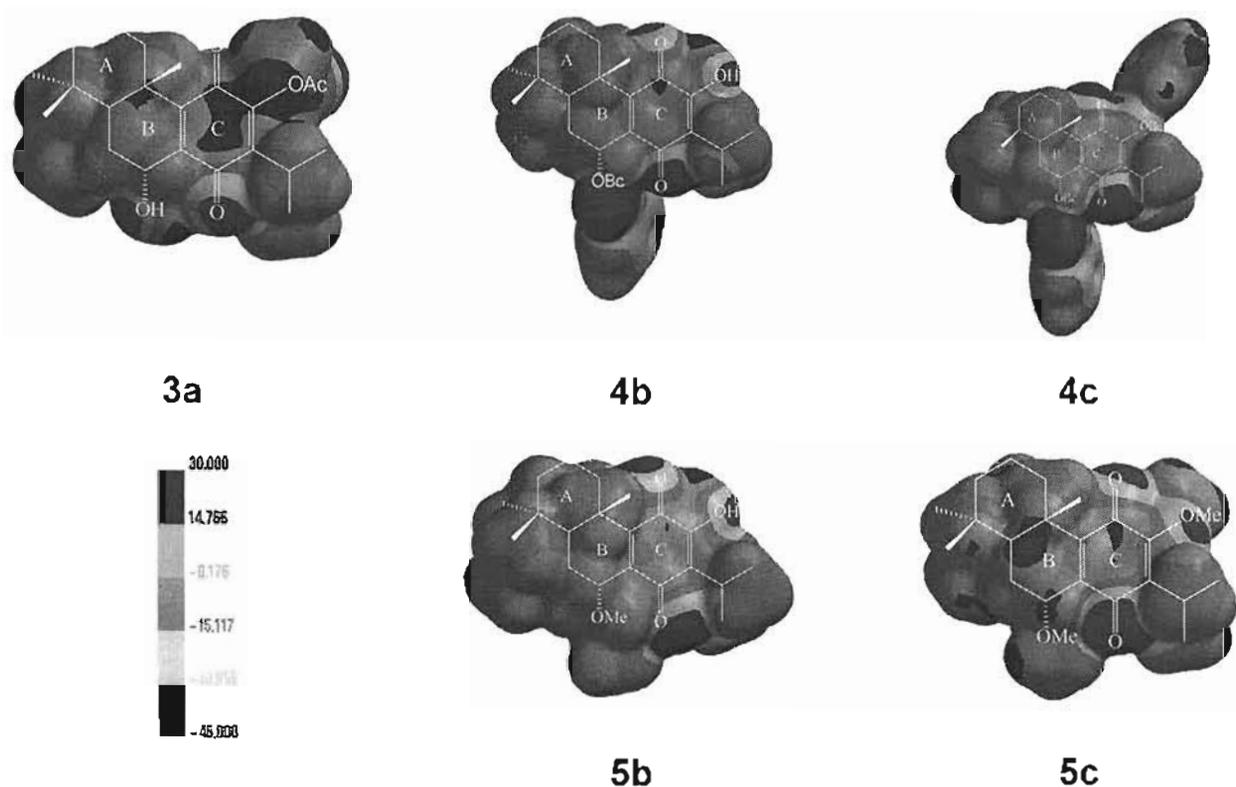


Figura IV.12 Superficie de potencial electrostático de los derivados horminónicos, 3a, 4b, 4c, 5b y 5c propuestos, empleando el nivel B3LYP/6-31G//6-31G.*

IV.10. Energía de los derivados de 1.

Por otro lado, se tiene la energía de las moléculas isómeras **3a - 3b**, **4a - 4b** y **5a - 5b** a nivel B3LYP/6-31G, ver Tabla IV.8. Estos resultados permite distinguir, termodinámicamente, a la más estable, y ésta sería la favorecida bajo condiciones de equilibrio. Sin embargo, ambos pueden existir en la naturaleza o prepararse de manera independiente (a menos que la diferencia sea muy grande). Los compuestos tipo **b** (**3b**, **4b** y **5b**) presentaron energías más negativas que los respectivos isómeros del tipo "a", posiblemente por el efecto cooperativo de los HOMOs internos hacia la posición O_a-O_d, además de la formación de puentes de hidrógeno en este sitio. Los metabolitos secundarios que se han aislado hasta la fecha son las estructuras y **5b**.

Recordando que en este proyecto se estudiaron once compuestos, de los cuales cuatro fueron preparados en el laboratorio (**2**, **3c**, **4a** y **5a**) [11] y dos fueron aisladas como metabolitos secundarios (**1** y **3b**) [11,81]. Los otros cinco derivados se propusieron teóricamente. Revisando en la literatura se tiene que las moléculas **2** [58] y **5b** [73] se han aislados como productos naturales.

Tabla IV.8. Diferencia de energía en Kcal/mol, a nivel B3LYP/6-31G, para las moléculas isómeras.

E_1 kcal/mol	E_2 kcal/mol	DE_{E1-E2} Kcal/mol
3b	3a	16.4
4b	4a	11.2
5b	5a	5.9

IV.11. Coeficiente de Partición, P, de los Derivados de 1.

Para que una molécula pueda absorberse tiene que poder atravesar las membranas lipídicas. La liposolubilidad es la capacidad de relacionarse lo mejor posible con la bicapa lipídica de la membrana citoplasmática. Las moléculas liposolubles, al no presentar ningún grupo polar, no se disolverán en agua y presentarán una baja interacción con las proteínas (que es lo primero que se encuentra en el medio biológico), por lo tanto, serán rechazadas por éstas y no podrán engancharse para poder atravesar las membranas. Una molécula muy polar podrá formar suficientes enlaces con las proteínas, se enganchará y no pasará.

Ha habido un interés en la química medicinal para desarrollar métodos que deriven Log P de estructuras moleculares. Así los más usados se basan en la contribución de fragmentos. Aunque, las nuevas aproximaciones se basan en el análisis de la molécula completa [149]. Este descriptor fue determinado con el programa ACDLab.

La cantidad de moléculas presentes en el sitio afectado, para llevar a cabo una acción contra las bacterias, tiene que ver con la cantidad de moléculas antibacterianas que hayan atravesado la capa lipídica. El resultado de log P (Tabla IV.9), muestra un valor mayor para los compuestos **3c** y **4a**, indicando un mayor carácter lipofílico para estas estructuras [150], lo que les permitirá atravesar la membrana lipídica más fácilmente. Estos compuestos resultaron activos en la respectiva prueba biológica.

Aunque el compuesto **5a** presenta el átomo de oxígeno tipo oxhidrilo en la posición C₇, no fue tan activa como el compuesto **4a**, probablemente esto se deba a su lipofilicidad o lipofilia, la cual es menor que la de **4a**. La molécula **1** se puede ubicar en tercer lugar de actividad antimicrobiana (con respecto al grupo de compuestos estudiados por Martínez *et al* [11]), su carácter lipídico es menor que **4a**, por la presencia de grupos oxhidrilo en las posiciones 7 y 12.

De acuerdo a estos resultados se podría predecir qué moléculas atravesarían la membrana. Las moléculas **3a**, **4b** y **4c** posiblemente presentarían un comportamiento similar al de las moléculas **3c** y **3b**. De hecho, la molécula **3b** ha dado un resultado positivo como antibacteriano [81].

Las moléculas **5b** y **5c** probablemente sí presentarían actividad aunque en menor grado (como es el caso del compuesto **5a**), considerando que el sustituyente no contribuye demasiado para atravesar una membrana lipídica.

Tabla IV.9. Log P para la horminona y sus derivados.

Compuesto	Log P	Actividad como Antibacteriano
1	5.00	activo
2	5.82	inactivo
3a	5.50	*
3b	5.95	activo
3c	6.42	activo
4a	7.03	activo
4b	7.97	*
4c	9.96	*
5a	5.28	Activo
5b	5.59	*
5c	5.84	*

Con respecto a este capítulo, se puede señalar que existen dos posibles sitios para una interacción con un electrófilo (de acuerdo a las cargas de Mulliken, cargas naturales e Índices de Fukui). Pero los resultados de HOMO, HOMO-1, HOMO-2 y Superficie de Potencial Electrostático permitieron establecer que la mayoría de las moléculas podrían llevar una interacción hacia un electrófilo por el sitio O_a-O_d , preferentemente.

Los resultados de Log P indican que la hidrofilia de las moléculas en estudio, es importante para llevar una acción antimicrobiana, como lo muestran las moléculas **4a** y **5a**.

Por otro lado, como ya se mencionó anteriormente, las tetraciclinas para presentar un efecto antimicrobiano requieren de algunos dicaciones. El siguiente capítulo tratará de la interacción de la horminona con los dos cationes metálicos más comunes en un organismo vivo: Mg^{2+} y Ca^{2+} .

CAPITULO V. HORMINONA Y SUS COMPLEJOS.

Interacción de la Horminona con los Iones metálicos: [Horminona-M]²⁺.

En una primera etapa se va a considerar la interacción del ion Mg^{2+} con la horminona. Esto se desarrollará a nivel de Teoría de funcionales de la densidad, con la base 6-31G. De acuerdo a los resultados de cargas e índices de Fukui se corroboran las dos posibles formas de coordinación [horminona-M]²⁺. Los resultados de orbitales moleculares (HOMO, HOMO-1 y HOMO-2) y superficie de potencial electrostático para la molécula **1**, muestra que preferentemente podría ocurrir una interacción por la posición O_a-O_d . Sin embargo, se analizarán las dos formas posibles de coordinación para la molécula de la horminona. En el archivo de entrada para el cálculo de la horminona y el ion Mg^{2+} , se indica una carga total de 2+. El programa distribuye los electrones en los respectivos orbitales, al considerar el número 2+ quita los electrones más externos. En este caso corresponden al átomo de magnesio, ya que los electrones "2s" son atraídos con menor fuerza por el núcleo atómico. También existen otros electrones de valencia que pertenecen a los otros átomos de la molécula y también éstos se ven involucrados en la redistribución de la carga, esto se observa al analizar éstas. Así se tiene que el ion Mg^{2+} no muestra una deficiencia total de sus dos electrones, que una parte la ha recuperado de los otros átomos presentes en la horminona.

V.1. Estabilidad de los dos Posibles Complejos de la Horminona.

El sistema [horminona-Mg]²⁺ en donde Mg^{2+} está coordinado con los átomos de oxígeno O_b-O_c de la posición 11-12, a diferencia del complejo donde el ion Mg^{2+} está enlazado con los átomos de oxígeno O_a-O_d , produce una estructura de alta energía, ubicada a 32.4 Kcal/mol, del isómero más estable (los cálculos de frecuencias para estos sistemas, son positivos). Por lo tanto, la coordinación del ion Mg^{2+} con los átomos de oxígeno O_a-O_d es la preferida. El momento dipolar de esta estructura basal, de 6.3 D, es pequeño que el de la forma $Mg^{2+}-O_b-O_c$, de 9.4 D. Esta propiedad podría ser indicativa de la difusión a través de la membrana celular.

V.2. Basis Set Superposition Error (BSSE).

El BSSE es un error a considerar en los cálculos de química cuántica. El cual es causado por no utilizar un conjunto de base completa. El BSSE es importante considerarlo en compuestos enlazados débilmente. Una forma aproximada de evaluar el BSSE es el procedimiento Counterpoise (CP) de Boys y Bernardi [151], implementado en el programa Gaussian 03. En el CP, para un sistema formado por la interacción de dos monómeros, el BSSE es corregido por el cálculo de de cada monómero con la función base del otro (pero sin su núcleo o electrones) usando el así llamado “orbitales fantasmas”. El cálculo del BSSE para el sistema [horminona(O_a-O_d)-Mg]²⁺ fue de 0.0057 Hartrees. Por lo tanto, la energía del complejo corregido con CP es de 181.0 kcal/mol, obtenido como: $\Delta E_{\text{coordinación}} - \Delta E_{\text{CP}}$

Tabla V.1 El SBBE para algunos complejos de los derivados de la horminona, a nivel B3LYP/6-31G.

	E _{L-Mg²⁺}	Ligante (L)	Mg ²⁺	E _(L-Mg²⁺) , E _L , E _(Mg²⁺)	BSSE	(*) - (**)	BSSE
	Hartrees	Hartrees	Hartrees	(*)	(**)	Hartrees	kcal/mol
1-Mg(O ₁₁ -O ₁₂)	-1279.0883	-1079.5789	-199.2266	-0.2828	0.0057	-0.2885	3.5861
1-Mg(O ₇ -O ₁₄)	-1279.1400	-1079.5789	-199.2266	-0.3345	0.0071	-0.3417	4.4806
2-Mg(O ₁₁ -O ₁₂)	-1202.7022	-1003.1712	-199.2266	-0.3044	0.0061	-0.3105	3.8317
3a-Mg(O ₁₁ -O ₁₂)	-1431.6759	-1232.1646	-199.2266	-0.2847	0.0057	-0.2904	3.5922
3a-Mg(O ₇ -O ₁₄)	-1431.7362	-1232.1646	-199.2266	-0.3450	0.0074	-0.3524	4.6255
3b-Mg(O ₁₁ -O ₁₂)	-1431.7024	-1232.1907	-199.2266	-0.2851	0.0058	-0.2909	3.6133
3b-Mg(O ₇ -O ₁₄)	-1431.7228	-1232.1907	-199.2266	-0.3055	0.0061	-0.3116	3.8354
3c-Mg(O ₁₁ -O ₁₂)	-1584.2898	-1384.7775	-199.2266	-0.2857	0.0058	-0.2915	3.6539
3c-Mg(O ₇ -O ₁₄)	-1584.3191	-1384.7775	-199.2266	-0.3150	0.0062	-0.3212	3.8783
4a-Mg(O ₁₁ -O ₁₂)	-1623.4240	-1423.8718	-199.2266	-0.3256	0.0058	-0.3314	3.6522
4a-Mg(O ₇ -O ₁₄)	-1623.4432	-1423.8718	-199.2266	-0.3448	0.0073	-0.3521	4.5993
4b-Mg(O ₁₁ -O ₁₂)	-1623.4071	-1423.8896	-199.2266	-0.2909	0.0057	-0.2966	3.5507
4b-Mg(O ₇ -O ₁₄)	-1623.4662	-1423.8896	-199.2266	-0.3500	0.0063	-0.3563	3.9575
4c-Mg(O ₁₁ -O ₁₂)	-1967.7401	-1768.1838	-199.2266	-0.3297	0.0056	-0.3353	3.5219
4c-Mg(O ₇ -O ₁₄)	-1967.7664	-1768.1838	-199.2266	-0.3560	0.0051	-0.3611	3.2023
5a-Mg(O ₁₁ -O ₁₂)	-1318.3763	-1118.8593	-199.2266	-0.2904	0.0053	-0.2957	3.2951
5a-Mg(O ₇ -O ₁₄)	-1318.4339	-1118.8593	-199.2266	-0.3480	0.0075	-0.3555	4.6831
5b-Mg(O ₁₁ -O ₁₂)	-1318.3896	-1118.8688	-199.2266	-0.2942	0.0061	-0.3003	3.8160
5b-Mg(O ₇ -O ₁₄)	-1318.4290	-1118.8688	-199.2266	-0.3336	0.0061	-0.3397	3.8498
5c-Mg(O ₁₁ -O ₁₂)	-1357.6767	-1158.1492	-199.2266	-0.3009	0.0052	-0.3061	3.2851
5c-Mg(O ₇ -O ₁₄)	-1357.7226	-1158.1492	-199.2266	-0.3468	0.0064	-0.3532	3.9975

De acuerdo a los derivados de la horminona y sus respectivos complejos, se observa que en promedio el dato del BSSE es de 3.8 kcal/mol. Siendo el intervalo de 3.2 – 4.7 kcal/mol. Se podría indicar que la energía de coordinación sin corrección está por debajo de la corregida con CP por 3.8 kcal/mol. En la Tabla V.1 se indica el SBBE para los complejos de los derivados de la horminona.

V.3. Datos Estructurales para el Complejo $[1(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$ y $[1(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$.

La distancia Mg-O_a en el complejo $[1(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$ es igual a 1.902 Å y la separación Mg-O_d es de 1.859 Å. Este último valor se debe a que el átomo de oxígeno O_d no tiene enlazado un átomo de H, por lo que O_d tiene mayor capacidad de enlace que O_a. El valor de 1.859 Å es típico para este ion en un sistema metal-ligante (M-L) [152] con una interacción enlazante significativa. Cabe hacer notar que el complejo $[1(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$ de alta energía, presenta distancias interatómicas para Mg-O_b y Mg-O_c de 1.899 y 1.971 Å, respectivamente, mayores a los del otro isómero, por lo tanto la interacción enlazante del ion magnesio 2+ con los átomos de oxígeno de las posiciones 11-12 es menor.

El ion Mg²⁺ produce un cambio estructural pequeño en la geometría de la horminona. Esto se puede ver en el estado basal de $[1(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$, Figura V.1. En este sistema, la horminona tiene una estructura menos plana en C₁₂C₁₃C₁₄O_d, siendo el valor del ángulo diedro igual a 174 grados, en ausencia de Mg²⁺ este ángulo es igual a 176 grados. Mientras que en el sistema Mg²⁺-O₁₁-O₁₂ el ángulo diedro mostrado es igual a 172 grados.

La adición de Mg²⁺ a la horminona ha producido un incremento de aproximadamente 0.023 a 0.009 Å, en la distancia de los dobles enlaces C₁₂-C₁₃ y C₈-C₉, esto indica un relajamiento en la estructura electrónica de la horminona, como se verá en la siguiente sección.

V.4. Cargas de Mulliken para la Horminona Coordinada con el Ion Mg^{2+} .

La estructura electrónica del complejo $[1(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$, muestra que los átomos de oxígeno de los grupos oxhidrilo y carbonilo experimentan un incremento en su carga electrónica, ver Tabla V.2. Además, los átomos de carbono C_{13} y C_{14} del anillo "C", cercanos al ion Mg^{2+} , disminuyen su población electrónica; estos tienen los valores iguales a 0.185 y 0.324 e^- , mientras que en la horminona libre los valores son iguales 0.159 y 0.211 e^- , respectivamente.

Tabla V.2. Cargas de Mulliken para algunos átomos de carbono y oxígeno de la horminona y sus respectivos complejos con el ion magnesio +2, al nivel B3LYP/6-31G.

Átomo	Carga (e^-)		
	1	$[1(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	$[1(O_b-O_c)]^{2+}$
O_a	-0.607	-0.803	-0.561
O_b	-0.445	-0.331	-0.716
O_c	-0.598	-0.518	-0.845
O_d	-0.448	-0.770	-0.308
C_{11}	0.247	0.264	0.373
C_{12}	0.192	0.232	0.208
C_{13}	0.159	0.185	0.234
C_{14}	0.211	0.324	0.235

Por lo tanto la región de la horminona cercana al Mg^{2+} , definida por los átomos de oxígeno O_a y O_d , y los átomos de carbono C_{13} y C_{14} , muestran un cambio en la densidad electrónica, indicando que los iones magnesio han producido una polarización en la molécula de la horminona. En efecto, el momento dipolar de $[1(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$ es de 6.3 D, mientras que esta propiedad es de 0.724 D en la horminona libre. Esto es de esperarse por la inclusión del catión. Este efecto es importante, ya que da una idea de la polaridad que debe presentar el sistema ligante-Metal para que pueda transportarse a través de la membrana citoplasmática.

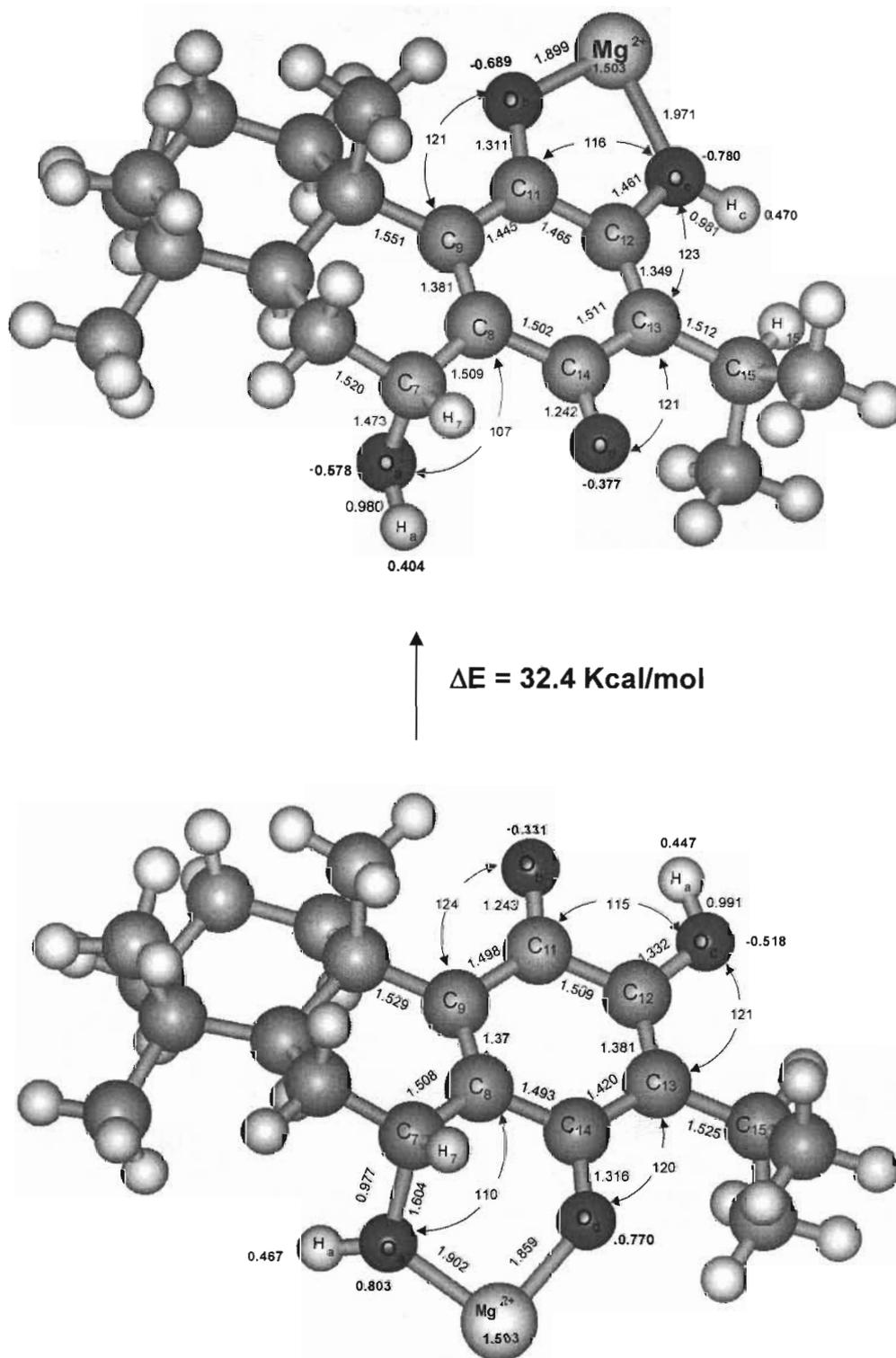


Figura V.1. Geometría optimizada para los sistemas $[horminona(O_a-O_a)Mg]^{2+}$ y $[horminona(O_6-O_a)Mg]^{2+}$, al nivel B3LYP/6-31G. Se indican algunas longitudes de enlace, en Å, y ángulos de enlace, en grados. La población de Mulliken esta indicada en negritas.

V.5. Orbitales HOMO-LUMO.

Otro cambio importante es la magnitud de $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$, la cual alcanza un valor de 2.14 eV en el sistema $[\mathbf{1}(\text{O}_a\text{-O}_d)\text{-Mg}]^{2+}$. En la horminona libre, la separación $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ es de 3.09 eV, implicando un comportamiento de reactividad diferente del complejo $[\mathbf{1}(\text{O}_a\text{-O}_d)\text{-Mg}]^{2+}$.

Como ya se ha mencionado, la interacción del ion Mg^{2+} podría ocurrir en las posiciones $\text{O}_a\text{-O}_d$ y $\text{O}_b\text{-O}_c$ de la horminona, pero energéticamente es más estable el sistema $[\mathbf{1}(\text{O}_a\text{-O}_d)\text{-Mg}]^{2+}$. De acuerdo a la bibliografía [28], se ha determinado que la interacción del ion Mg^{2+} con algunos antibióticos es importante. Primero para que la molécula pueda atravesar la membrana celular y segunda, para que sirva de puente entre el complejo y una parte negativa del ácido ribonucleico ribosomal, rRNA. El ribosoma está involucrado en algún paso de la síntesis proteica, por lo que al estar ocupado su sitio, es impedido la biosíntesis de proteínas. Por otro lado, se considerará el ion Ca^{2+} , que como ya se mencionó, este es otro ion importante para una serie de procesos bioquímicos en los seres humanos.

V.6. [Horminona-Ca]²⁺.

Al considerar las dos formas de coordinación de la horminona al ion Ca^{2+} se tienen las estructuras mostradas en la Figura V.2. El sistema de mínima energía corresponde a cuando el ion Ca^{2+} se enlaza a los átomos de oxígeno O_a y O_d . Este complejo presentó un valor de 25.7 kcal/mol abajo del otro modo de coordinación.

La estructura $[\mathbf{1}(\text{O}_a\text{-O}_d)\text{-Ca}]^{2+}$ mostró valores de longitudes de enlace Ca-O_a (2.30 Å) y Ca-O_d (2.21 Å), largas que las mostradas por el complejo $[\text{horminona}(\text{O}_a\text{-O}_d)\text{-Mg}]^{2+}$, que son 1.90 Å para Mg-O_a y 1.86 Å para Mg-O_d . Este comportamiento se debe a la diferencia de los radios iónicos del Mg^{2+} (0.66 pm) y Ca^{2+} (0.99 pm) [43].

En el complejo de mayor estabilidad horminona-Ca, la transferencia de carga al ion Ca^{2+} , es de 0.25 electrones, o sea la mitad de la transferida hacia el ion Mg^{2+} , en horminona- Mg^{2+} . Esto es consistente con la energía de enlace para **[horminona($\text{O}_a\text{-O}_d$)- Mg] $^{2+}$** , aproximadamente 209 kcal/mol, la cual es grande que la de **[horminona($\text{O}_a\text{-O}_d$)- Ca] $^{2+}$** , igual a 134 kcal/mol (calculado de la siguiente manera $[E(\text{Metal}^{2+}) + E(\text{horminona})] - [E(\text{horminona}(\text{O}_a\text{-O}_d)\text{-Metal}^{2+})]$). A este nivel de teoría, los resultados muestran claramente que la horminona tiene mayor preferencia por el ion Mg^{2+} que por el ion Ca^{2+} .

Algunos ángulos de enlace alrededor del sistema quinoideal mostraron los mismos valores para la interacción con los iones Mg^{2+} y Ca^{2+} por la posición $\text{C}_7\text{-C}_{14}$ ($\text{C}_{13}\text{C}_{14}\text{O}_d$: 120° , $\text{C}_{13}\text{C}_{12}\text{O}_c$: 121° , $\text{C}_8\text{C}_7\text{O}_a$: 110° , $\text{C}_{11}\text{C}_{12}\text{O}_c$: 115°), pero por la posición $\text{C}_{11}\text{-C}_{12}$ se presentaron algunas distorsiones en el ángulo de enlace, como lo son: $\text{C}_{11}\text{C}_{12}\text{O}_c$: $\text{Mg}^{2+} = 116^\circ$, $\text{Ca}^{2+} = 112^\circ$; $\text{C}_8\text{C}_7\text{O}_a$: $\text{Mg}^{2+} = 107^\circ$, $\text{Ca}^{2+} = 102^\circ$. Los ángulos entre los átomos de oxígeno y el dicatión mostraron un valor de: $\text{O}_a\text{-Mg}^{2+}\text{-O}_d = 96^\circ$ y $\text{O}_a\text{-Ca}^{2+}\text{-O}_d = 78^\circ$; $\text{O}_b\text{-Mg}^{2+}\text{-O}_c = 83^\circ$ y $\text{O}_b\text{-Ca}^{2+}\text{-O}_c = 68^\circ$. Como se puede observar, los respectivos complejos por la posición $\text{O}_a\text{-O}_d$ no mostraron desviación alguna con respecto a la molécula de la horminona libre, mientras que el complejo de calcio por la posición $\text{O}_b\text{-O}_c$ mostró mayor distorsión de sus ángulos. A pesar del tamaño del calcio $2+$, el ángulo formado entre este catión y los respectivos átomos de oxígeno ($\text{O}_a\text{-O}_d$ y $\text{O}_b\text{-O}_c$) es más cerrado, provocando una mayor tensión y esto se compensa con las largas distancias mostradas entre éstos átomos, también se puede señalar que esto se refleja en la energía de enlace.

La carga de los átomos de carbono C_{11} y C_{14} se hace más positiva cuando interactúan con los iones Mg^{2+} ó Ca^{2+} ($\text{C}_7\text{-C}_{14}$: $\text{C}_{14} = 0.310 \text{ e}^-$ y $\text{C}_{11} = 0.259 \text{ e}^-$; $\text{C}_{11}\text{-C}_{12}$: $\text{C}_{14} = 0.231 \text{ e}^-$ y $\text{C}_{11} = 0.363 \text{ e}^-$). Pero es más deficiente cuando la interacción es con el ion Mg^{2+} , o sea éste provoca mayor polarización en el sistema quinoide. Se puede señalar que la baja polarización que provoca el ion Ca^{2+} se reflejaría en los orbitales HOMO y LUMO del complejo más estable. Como puede observarse en la Figura V.3 los orbitales HOMO y LUMO son muy parecidos a los de la molécula de la horminona libre.

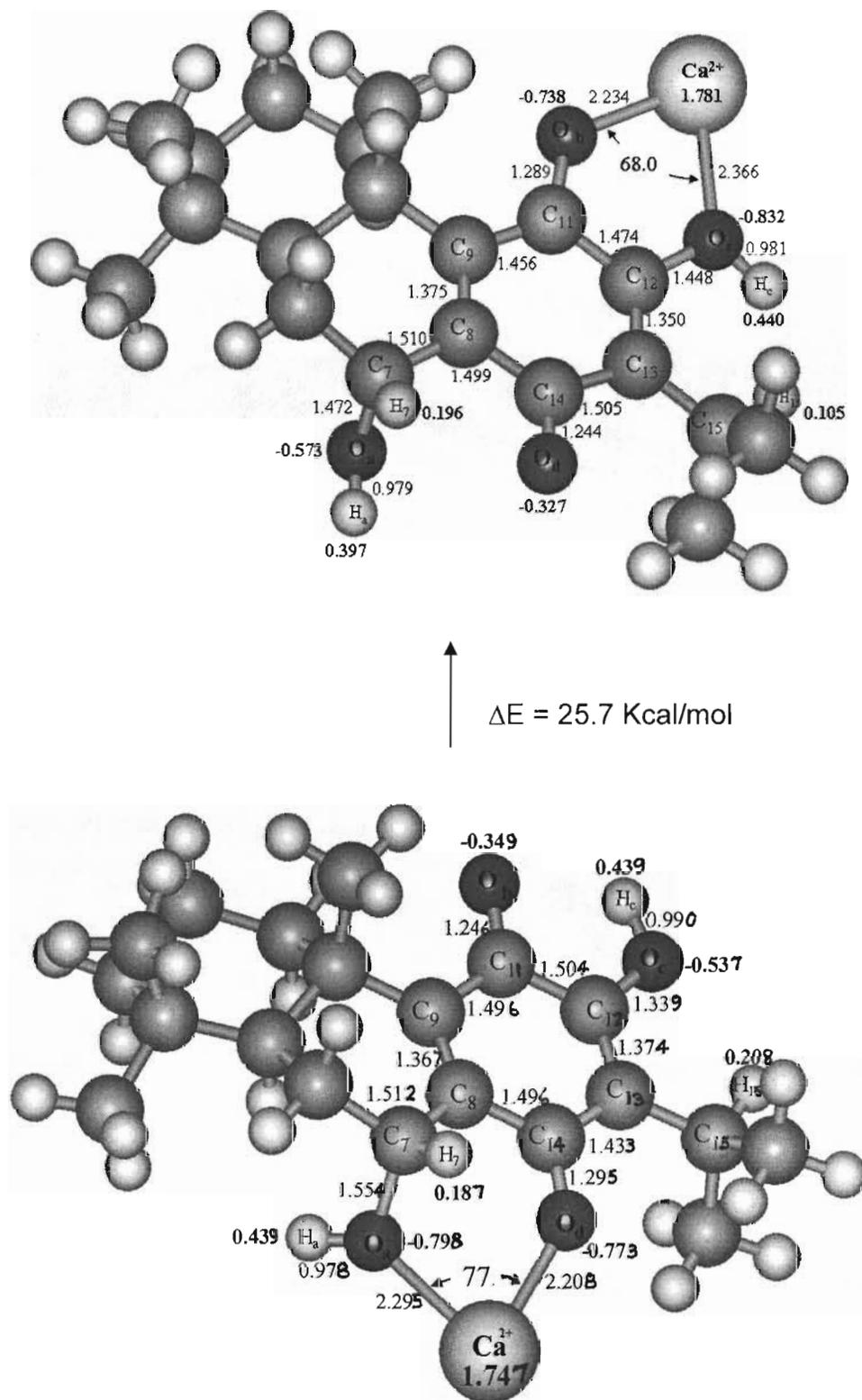


Figura V.2. Geometría optimizada para los sistemas [horminona(O_a-O_a)-Ca]²⁺ y [horminona(O₆-O₆)-Ca]²⁺, a nivel B3LYP/6-31G. Se indican algunas longitudes de enlace, en Å, y ángulos de enlace, en grados. Las poblaciones de Mulliken están indicadas en negritas.

Para concluir con este capítulo, es conveniente mencionar que de acuerdo a la energía de unión entre el ion metálico (Mg^{2+} ó Ca^{2+}) y la horminona (O_a-O_d o O_b-O_c), el sistema energéticamente más negativo fue para la horminona y el ion Mg^{2+} , por la posición O_a-O_d .

El complejo de mayor estabilidad del sistema químico $[horminona-M]^{2+}$, donde $M = Mg^{2+}$ ó Ca^{2+} , se observó una mayor transferencia de carga hacia los iones Mg^{2+} que hacia los iones Ca^{2+} , implicando una mayor interacción entre la horminona y el ion Mg^{2+} .

De acuerdo a lo anterior, y con los respectivos resultados obtenidos para los derivados ensayados microbiológicamente y los propuestos teóricamente, en el siguiente capítulo se realizarán las interacciones de éstos con el ion Mg^{2+} . La interacción será por los dos posibles sitios de cada uno de los compuestos, para verificar si el tipo de sustituyente altera significativamente los parámetros geométricos y las propiedades electrónicas de la estructura base de la horminona.

CAPITULO VI: COMPLEJOS DE LOS DERIVADOS DE LA HORMINONA.

VI.1. Cargas de Mulliken de los Derivados con el Ion Mg^{2+} .

En los derivados **3a** - **5c**, al interaccionar estos con el ion Mg^{2+} por las posiciones O_a - O_d ó O_b - O_c ; se altera la distribución de carga en los átomos de oxígeno donde se encuentra coordinado el catión. Así, el átomo de oxígeno O_a , incrementa su carga en promedio hasta en un 36% Tabla VI.1. Esto es, la interacción con el ion Mg^{2+} promueve un aumento de carga en el átomo de oxígeno O_a de los compuestos **3a** - **5c**. De acuerdo a la, los resultados de carga de Mulliken para los átomos de oxígeno coordinados con el ion Mg^{2+} son mas negativos, y la carga del ion magnesio es menos positiva Tabla VI.2.

Por otro lado, el par de átomos de oxígeno no coordinados con el ion positivo Mg^{2+} , exhiben valores menos negativos, incluso más pequeños que los correspondientes átomos de la molécula no coordinada, Tabla VI.1.

Tabla VI.1. Intervalo de cargas de Mulliken para los átomos de oxígeno, para moléculas sin y con interacción con el ión Mg^{2+} . El signo de las cargas es negativo.

Átomo	Carga (e^-)	
	Sin ión Mg^{2+}	Con ión Mg^{2+}
O_a	0.503 a 0.610	0.708 a 0.804
O_d	0.403 a 0.456	0.743 a 0.784
O_b	0.400 a 0.463	0.705 a 0.734
O_c	0.536 a 0.602	0.759 a 0.851

Las cargas de Mulliken de los átomos de carbono de las posiciones 11, 12 y 14 de las moléculas coordinadas **3a** - **5c** se indican en la Tabla VI.3, en general son más positivas. Este comportamiento es debido a la fuerte polarización que experimentan los derivados al coordinarse con el ion Mg^{2+} . Se observa que la posición del sustituyente provoca esta deficiencia para los complejos monosustituídos, mientras que para los complejos disustituídos la deficiencia es mayor en la posición C_7 - C_{14} .

Tabla VI.2. Cargas de Mulliken para los átomos de oxígeno y magnesio de los respectivos complejos. A nivel B3LYP/6-31G.

Compuesto	Carga (e^-)				
	O _a	O _b	O _c	O _d	Mg ²⁺
[2(O _b -O _d)-Mg] ²⁺	-	-0.765	-0.851	-0.307	1.520
[3a(O _b -O _d)-Mg] ²⁺	-0.562	-0.710	-0.779	-0.313	1.421
[3a(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	-0.804	0.311	-0.523	0.771	1.495
[3b(O _b -O _d)-Mg] ²⁺	-0.502	-0.722	-0.848	-0.294	1.511
[3b(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	-0.742	-0.334	-0.520	-0.772	1.485
[3c(O _b -O _d)-Mg] ²⁺	-0.505	-0.710	-0.783	-0.298	1.437
[3c(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	-0.747	-0.310		-0.768	1.490
[4a(O _b -O _d)-Mg] ²⁺	-0.564	-0.705	-0.759	-0.318	1.276
[4a(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	-0.804	-0.307	-0.533	-0.778	1.483
[4b(O _b -O _d)-Mg] ²⁺	-0.521	-0.733	-0.851	-0.307	1.505
[4a(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	-0.708	-0.344	-0.527	-0.743	1.257
[4c(O _b -O _d)-Mg] ²⁺	-0.528	-0.714	-0.759	-0.304	1.273
[4c(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	-0.711	-0.314	-0.542	-0.748	1.251
[5a(O _b -O _d)-Mg] ²⁺	-0.570	-0.711	-0.795	-0.309	1.475
[5a(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	-0.803	-0.320	-0.510	-0.784	1.488
[5b(O _b -O _d)-Mg] ²⁺	-0.460	-0.734	-0.847	-0.333	1.509
[5a(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	-0.742	-0.334	-0.520	-0.772	1.485
[5c(O _b -O _d)-Mg] ²⁺	-0.467	-0.727	-0.795	-0.334	1.480
[5c(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	-0.740	-0.321	-0.510	-0.784	1.470

Tabla VI.3. Cargas de Mulliken para algunos átomos de carbono de los complejos. A nivel B3LYP/6-31G.

Molécula	Carga (e ⁻)						
	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₁	C ₁₂	C ₁₃	C ₁₄
1	0.053	-0.038	-0.038	0.462	0.300	-0.111	0.483
[1(O _b -O _j)-Mg] ²⁺	0.043	0.054	-0.039	0.488	0.218	0.018	0.488
[1(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	0.071	-0.134	0.075	0.462	0.391	-0.110	0.517
2	-0.258	-0.041	-0.058	0.441	0.304	-0.121	0.484
[2(O _b -O _j)-Mg] ²⁺	-0.249	0.024	-0.062	0.413	0.243	-0.032	0.495
3a	0.056	-0.065	-0.014	0.462	0.270	-0.064	0.490
[3a(O _b -O _j)-Mg] ²⁺	0.044	0.047	-0.039	0.493	0.194	0.052	0.488
[3a(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	0.073	-0.152	0.099	0.460	0.408	-0.100	0.511
3b	0.041	-0.035	-0.030	0.460	0.289	-0.102	0.481
[3b(O _b -O _j)-Mg] ²⁺	-0.021	0.051	-0.036	0.480	0.212	0.023	0.484
[3b(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	-0.074	-0.131	0.0086	0.465	0.392	-0.109	0.515
3c	-0.044	-0.057	-0.011	0.464	0.261	-0.056	0.487
[3c(O _b -O _j)-Mg] ²⁺	-0.026	0.106	0.130	0.343	0.200	0.235	0.235
[3c(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	0.079	-0.152	0.109	0.459	0.403	-0.098	0.517
4a	0.058	0.073	0.006	0.466	0.283	-0.060	0.493
[4a(O _b -O _j)-Mg] ²⁺	0.045	0.034	-0.042	0.502	0.200	0.054	0.493
[4a(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	0.073	-0.152	0.097	0.461	0.418	-0.108	0.502
4b	0.044	-0.036	-0.030	0.460	0.288	-0.101	0.479
[4b(O _b -O _j)-Mg] ²⁺	0.025	0.041	-0.033	0.467	0.209	0.014	0.480
[4b(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	0.073	-0.135	0.063	0.463	0.390	-0.123	0.523
4c	0.048	0.066	-0.003	0.466	0.274	-0.054	0.490
[4c(O _b -O _j)-Mg] ²⁺	0.026	0.037	-0.038	0.489	0.199	0.051	0.482
[4c(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	0.078	-0.142	0.081	0.461	0.395	-0.104	0.519
5a	0.056	-0.053	-0.028	0.046	0.301	-0.100	0.479
[5a(O _b -O _j)-Mg] ²⁺	0.043	0.051	-0.039	0.493	0.207	0.032	0.488
[5a(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	0.072	-0.129	0.068	0.463	0.409	-0.112	0.490
5b	-0.050	-0.028	-0.040	0.460	0.292	-0.106	0.484
[5b(O _b -O _j)-Mg] ²⁺	0.045	0.048	-0.042	0.462	0.226	0.001	0.481
[5b(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	0.066	-0.132	0.073	0.462	0.389	-0.111	0.517
5c	0.051	-0.043	-0.032	0.455	0.294	-0.094	0.484
[5c(O _b -O _j)-Mg] ²⁺	0.044	0.044	-0.043	0.467	0.217	0.014	0.482
[5c(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	0.066	-0.129	0.067	0.463	0.408	-0.114	0.491

VI.2. Cargas Naturales de los Complejos.

Abordando ahora los resultados de carga, estos indican que la carga se ve aumentada en los átomos de oxígeno, cuando están coordinados con el ion magnesio $2+$, ver Tabla VI.4. Nótese que el ion magnesio $2+$ es más deficiente en carga con este análisis. Con Mulliken, se tiene un valor en promedio de $+1.437 e^-$, mientras que con cargas naturales el promedio es de $+1.777 e^-$.

Los valores de carga natural (Tabla VI.5) muestran que los átomos de carbono de las posiciones C_7 , C_9 y C_{12} ganan carga cuando el ion magnesio se coordina por la posición O_b-O_c y pierden carga cuando la coordinación se lleva por la posición O_a-O_d , tomando como referencia a la molécula sin coordinar. El átomo de carbono de la posición C_7 de las moléculas **3c** y **5b** presentó deficiencia de carga cuando estas se coordinan con el ion magnesio en la posición O_b-O_c , recordando que la molécula **3c** si es activa mientras que **5b** no ha sido estudiada como antimicrobiano.

El valor de carga natural para los átomos de carbono de las posiciones C_8 y C_{13} es más negativo cuando el ion positivo se coordina en la posición O_a-O_d . Dos compuestos no presentaron este comportamiento en el átomo de carbono de la posición C_8 , **4a** y **4c**. Cuando el ion magnesio $2+$ se coordina con los átomos de oxígeno O_b-O_c , de las posiciones C_{11} y C_{12} , provoca que el valor de carga sea mayor en los átomos de carbono C_9 y C_{12} . Esto implica que la interacción con el ion metálico promueve una polarización de la carga.

El átomo de carbono de la posición C_{11} pierde carga cuando la coordinación es con los átomos de oxígeno O_b-O_c . Esto es porque el átomo de oxígeno O_b , al donar densidad electrónica al ion Mg^{2+} , extrae también electrones del átomo de carbono C_{11} . Por otra parte, si el ion positivo se coordina con los átomos de oxígeno O_a-O_d , la carga en el átomo de carbono de la posición C_{12} es deficiente hasta en un 50%, lo que refleja una fuerte interacción enlazante ligante-Metal.

Tabla VI.4. Cargas naturales para los átomos de oxígeno de los complejos, a nivel B3LYP/6-31G.

Compuesto	Carga (e ⁻)				Mg ²⁺
	O _a	O _b	O _c	O _d	
[1(O ₁₁ -O ₁₂)-Mg] ²⁺	-0.717	-0.820	-0.895	-0.392	1.796
[1(O ₇ -O ₁₄)-Mg] ²⁺	-0.984	-0.412	-0.589	-0.887	1.834
[2(O ₁₁ -O ₁₂)-Mg] ²⁺	-	-0.877	-0.897	-0.396	1.822
[3a(O ₁₁ -O ₁₂)-Mg] ²⁺	-0.720	-0.818	-0.793	-0.399	1.755
[3a(O ₇ -O ₁₄)-Mg] ²⁺	-0.986	-0.388	-0.516	-0.894	1.834
[3b(O ₁₁ -O ₁₂)-Mg] ²⁺	-0.559	-0.828	-0.898	-0.378	1.807
[3b(O ₇ -O ₁₄)-Mg] ²⁺	-0.861	-0.418	-0.589	-0.884	1.823
[3c(O ₁₁ -O ₁₂)-Mg] ²⁺	-0.565	-0.815	-0.797	-0.379	1.783
[3c(O ₇ -O ₁₄)-Mg] ²⁺	-0.868	-0.389	-0.517	-0.887	1.821
[4a(O ₁₁ -O ₁₂)-Mg] ²⁺	-0.719	-0.810	-0.713	-0.417	1.761
[4a(O ₇ -O ₁₄)-Mg] ²⁺	-0.987	-0.386	-0.508	-0.903	1.826
[4b(O ₁₁ -O ₁₂)-Mg] ²⁺	-0.555	-0.830	-0.896	-0.387	1.277
[4b(O ₇ -O ₁₄)-Mg] ²⁺	-0.743	-0.426	-0.594	-0.866	1.779
[4c(O ₁₁ -O ₁₂)-Mg] ²⁺	-0.528	-0.714	-0.759	-0.304	1.273
[4c(O ₇ -O ₁₄)-Mg] ²⁺	-0.711	-0.314	-0.542	-0.748	1.251
[5a(O ₁₁ -O ₁₂)-Mg] ²⁺	-0.728	-0.820	-0.739	-0.395	1.785
[5a(O ₇ -O ₁₄)-Mg] ²⁺	-0.983	-0.411	-0.427	-0.906	1.827
[5b(O ₁₁ -O ₁₂)-Mg] ²⁺	-0.482	-0.841	-0.896	-0.416	1.806
[5b(O ₇ -O ₁₄)-Mg] ²⁺	-0.800	-0.414	-0.591	-0.886	1.828
[5c(O ₁₁ -O ₁₂)-Mg] ²⁺	-0.467	-0.727	-0.795	-0.334	1.480
[5c(O ₇ -O ₁₄)-Mg] ²⁺	-0.740	-0.321	-0.510	-0.784	1.470

Tabla VI.5. Cargas naturales para algunos átomos de carbono para los derivados y complejos. A nivel B3LYP/6-31G.

Molécula	Carga (e ⁻)						
	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₁	C ₁₂	C ₁₃	C ₁₄
1	0.053	-0.038	-0.038	0.462	0.300	-0.111	0.483
[1(O _b -O _j)-Mg] ²⁺	0.043	0.054	-0.039	0.488	0.218	0.018	0.488
[1(O _s -O _d)-Mg] ²⁺	0.071	-0.134	0.075	0.462	0.391	-0.110	0.517
2	-0.258	-0.041	-0.058	0.441	0.304	-0.121	0.484
[2(O _b -O _j)-Mg] ²⁺	-0.249	0.024	-0.062	0.413	0.243	-0.032	0.495
3a	0.056	-0.065	-0.014	0.462	0.270	-0.064	0.490
[3a(O _b -O _j)-Mg] ²⁺	0.044	0.047	-0.039	0.493	0.194	0.052	0.488
[3a(O _n -O _d)-Mg] ²⁺	0.073	-0.152	0.099	0.460	0.408	-0.100	0.511
3b	0.041	-0.035	-0.030	0.460	0.289	-0.102	0.481
[3b(O _b -O _j)-Mg] ²⁺	-0.021	0.051	-0.036	0.480	0.212	0.023	0.484
[3b(O _s -O _d)-Mg] ²⁺	-0.074	-0.131	0.086	0.465	0.392	-0.109	0.515
3c	-0.044	-0.057	-0.011	0.464	0.261	-0.056	0.487
[3c(O _b -O _j)-Mg] ²⁺	0.025	0.039	-0.029	0.490	0.188	0.058	0.482
[3c(O _n -O _d)-Mg] ²⁺	0.079	-0.152	0.109	0.459	0.403	-0.098	0.517
4a	0.058	0.073	0.006	0.466	0.283	-0.060	0.493
[4a(O _b -O _j)-Mg] ²⁺	0.045	0.034	-0.042	0.502	0.200	0.054	0.493
[4a(O _s -O _d)-Mg] ²⁺	0.073	-0.152	0.097	0.461	0.418	-0.108	0.502
4b	0.044	-0.036	-0.030	0.460	0.288	-0.101	0.479
[4b(O _b -O _j)-Mg] ²⁺	0.025	0.041	-0.033	0.467	0.209	0.014	0.480
[4b(O _s -O _d)-Mg] ²⁺	0.073	-0.135	0.063	0.463	0.390	-0.123	0.523
4c	0.048	0.066	-0.003	0.466	0.274	-0.054	0.490
[4c(O _n -O _j)-Mg] ²⁺	0.026	0.037	-0.038	0.489	0.199	0.051	0.482
[4c(O _s -O _d)-Mg] ²⁺	0.078	-0.142	0.081	0.461	0.395	-0.104	0.519
5a	0.056	-0.053	-0.028	0.046	0.301	-0.100	0.479
[5a(O _b -O _j)-Mg] ²⁺	0.043	0.051	-0.039	0.493	0.207	0.032	0.488
[5a(O _s -O _d)-Mg] ²⁺	0.072	-0.129	0.068	0.463	0.409	-0.112	0.490
5b	-0.050	-0.028	-0.040	0.460	0.292	-0.106	0.484
[5b(O _b -O _j)-Mg] ²⁺	0.045	0.048	-0.042	0.462	0.226	0.001	0.481
[5b(O _s -O _d)-Mg] ²⁺	0.066	-0.132	0.073	0.462	0.389	-0.111	0.517
5c	0.051	-0.043	-0.032	0.455	0.294	-0.094	0.484
[5c(O _b -O _j)-Mg] ²⁺	0.044	0.044	-0.043	0.467	0.217	0.014	0.482
[5c(O _s -O _d)-Mg] ²⁺	0.066	-0.129	0.067	0.463	0.408	-0.114	0.491

Para el átomo de oxígeno O_b de la posición C_{11} , éste presenta pérdida de carga en todos los derivados en donde la coordinación con el ion magnesio es por la posición O_a-O_d . Cuando la coordinación con el ion Mg^{2+} es con los átomos de oxígeno O_b-O_c , el átomo O_d muestra una deficiencia de carga, o sea que en todas estas moléculas, el modo de coordinación $O_a-O_d-Mg^{2+}$, representa un canal efectivo para la donación o polarización de la carga electrónica del ligante hacia el metal.

Aunque los valores de carga natural son diferentes a los mostrados por Mulliken, la tendencia es la misma.

VI.3. Análisis NBO para los Derivados de la Horminona, 1.

Con la finalidad de determinar el tipo de hibridación que presentan algunos átomos de carbono y oxígeno del sistema quinoidal, se efectuó el estudio NBO.

Analizando la molécula 1, se tiene que existe una ocupación de 1.975 electrones entre dos centros, BD, ($C_{12} - C_{13}$). El átomo C_{12} , contribuye con un 49.78 % al enlace, mientras que el átomo C_{13} , lo hace en un 50.22 %, estos valores son los porcentajes correspondientes a cada híbrido para el enlace sigma. Los valores de 0.706 y 0.709 (ver Ejemplo 1) corresponden a los coeficientes de polarización de los átomos C_{12} y C_{13} en el enlace sigma. Estos parámetros también son proporcionados para el enlace pi(π) (ver Ejemplo 1, $C_{12}-C_{13}^*$). Así, existe una ocupación de 1.781 electrones en el enlace π . Los átomos C_{12} y C_{13} , contribuyen con un 48.36 % y 51.64 % al enlace π , respectivamente. Estos porcentajes representan a cada híbrido para el enlace π . Los coeficientes de polarización de los átomos C_{12} y C_{13} en el enlace pi están dados por las cantidades 0.695 y 0.719 (ver Ejemplo 1), estos valores sugieren que la alta electronegatividad (coeficiente de polarización) corresponde al átomo C_{13} .

Una hibridación ideal para sp^2 , tiene un carácter "p" del 66.7 %. De acuerdo al análisis NBO, el enlace sigma (σ) entre los átomos de carbono C_8-C_9 y $C_{12}-C_{13}$, el porcentaje de carácter "p" muestra una variación alrededor de este valor. La variación que presentaron los complejos con respecto a la molécula sin coordinar es de un 3% como máximo. La molécula 1, presentó un valor de 64.89%, mientras que la molécula coordinada con el ion Mg^{2+} por la posición C_7-C_{14} , presentó un valor de 67.02 %.

El enlace π entre estos carbonos, tiende a conservarse antes y después de la coordinación en cada uno de los derivados con el ion magnesio $2+$. Como se puede indicar en el Ejemplo 1, ese 0.01 % de diferencia en la contribución del átomo de carbono C_{12} al enlace pi, quizás esto se refleje en la longitud de enlace entre los dos átomos $C_{12}-C_{13}$; para la horminona se tiene un valor de 1.358 Å, mientras que para la molécula 1 coordinada es de 1.381 Å. Por otro lado, se tiene que el porcentaje de participación de cada uno de los átomos de carbono en este enlace se ve ligeramente alterado [horminona: $C_{12} = 48.36\%$ y $C_{13} = 51.64\%$; y para la estructura química [horminona(O_a-O_d)- Mg] $^{2+}$: $C_{12} = 44.66\%$ y $C_{13} = 55.34\%$].

Ejemplo 1

Molécula: *horminona*

(1.975) BD (1) $C_{12} - C_{13}$

(49.78%) 0.706* C_{12} s(42.42%) p(57.58%)

(50.22%) 0.709* C_{13} s(35.11%) p(64.89%)

(1.781) BD (2) $C_{12}- C_{13}$ (*)

(48.36%) 0.695* C_{12} s(0.00%) p(100.00%)

(51.64%) 0.719* C_{13} s(0.00%) p(100.00%)

Sistema: [horminona(O_a-O_d)- Mg] $^{2+}$

(1.972) BD (1) $C_{12}- C_{13}$

(49.90%) 0.706* C_{12} s(41.62%) p(58.38%)

(50.10%) 0.708* C_{13} s(32.98%) p(67.02%)

(1.633) BD (2) $C_{12}- C_{13}$

(44.66%) 0.668* C_{12} s(0.01%) p(99.99%)

(55.34%) 0.744* C_{13} s(0.00%) p(100.00%)

Para las moléculas de este estudio, se tiene que el porcentaje de carácter "p" en el enlace σ entre los átomos de carbono y oxígeno C₁₁-O_b y C₁₄-O_d de los complejos, presentaron una variación de aproximadamente 3%, con respecto a la molécula sin coordinar. Ejemplo 2, en la molécula **4b**, el porcentaje de carácter "p" mostrado para el átomo C₁₄, es de 71.11% y para la estructura química $[4b(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$ es de 74.42%.

Ejemplo 2

Molécula: 4b

(1.994) BD (1) C₁₄-O_d

(35.09%) 0.592* C₁₄ s(28.89%) p(71.11%)

(64.91%) 0.806* O_d s(37.99%) p(62.01%)

(1.930) BD (2) C₁₄-O_d

(35.35%) 0.595* C₁₄ s(0.00%) p(100.00%)

(64.65%) 0.804* O_d s(0.01%) p(99.99%)

Sistema: $[4b(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$

(1.993) BD (1) C₁₄-O_d

(32.98%) 0.574* C₁₄ s(25.58%) p(74.42%)

(67.02%) 0.819* O_d s(40.01%) p(59.99%)

El porcentaje de carácter "p" es alterado en el momento que el átomo de oxígeno (O_a ó O_c) interacciona con el ion Mg²⁺. Para el compuesto coordinado $[5a(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$, Ejemplo 3, el átomo de carbono C₇, mostró un porcentaje de carácter "p" de 87.43 %, mientras que en el átomo C₁₂, es de 73.59 %. Remarcando que estos valores son iguales a 81.11 % para C₇ y 74.87 % para C₁₂ en la molécula libre.

Ejemplo 3

Sistema: $[5a(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$

(1.986) BD (1) C₇-O_a

(26.18%) 0.512* C₇ s(12.57%) p(87.43%)

(73.82%) 0.859* O_a s(26.47%) p(73.53%)

(1.993) BD (1) C₁₂-O_c

(32.81%) 0.573* C₁₂ s(26.41%) p(73.59%)

(67.19%) 0.820* O_c s(36.97%) p(63.03%)

La polarización del oxígeno O_a es ligeramente mayor para el sistema químico $[5a(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$, Ejemplo 3, que la polarización del oxígeno O_c para el modo de coordinación $[5a(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$, Ejemplo 4. Este comportamiento es muy similar para este tipo de sistemas de este estudio.

Ejemplo 4

Sistema: $[5a(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$

(1.979) BD (1) C_7-O_a

(34.00%) 0.583* C_7 s(18.24%) p(81.76%)

(66.00%) 0.812* O_a s(26.81%) p(73.19%)

(1.991) BD (1) $C_{12}-O_c$

(29.79%) 0.546* C_{12} s(21.45%) p(78.55%)

(70.21%) 0.838* O_c s(32.49%) p(67.51%)

La hibridación de los átomos participantes en los enlaces C_8-C_{14} , C_9-C_{11} , $C_{11}-C_{12}$, $C_{13}-C_{14}$ y C_7-C_8 se ve ligeramente modificada, sobre todo en aquellos sitios cercanos a la interacción con el ion magnesio $2+$. En particular, para los átomos de carbono y oxígeno, C_7-O_a , el enlace sencillo es alterado cuando existe la interacción con el ion magnesio $2+$ por la posición O_a-O_d . La hibridación del átomo de carbono C_7 en estos complejos puede variar hasta un 6%, como se puede apreciar en el compuesto **3c**, que presenta un carácter "p" de 83.68%, mientras que para la estructura química $[3c(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$, la hibridación fue de 89.35 %.

Estos resultados confirman la descripción química de los enlaces y el tipo de hibridación que ocurre en los compuestos **1 - 5c**, apoyando los modelos empleados para este estudio. Los resultados indican que las contribuciones de tipo "p", en la hibridación sp^2 , exhiben variaciones de 3 a 6%, al ir de la molécula libre a la molécula coordinada con el ión Mg^{2+} , o sea que este ion afecta significativamente la estructura electrónica de la horminona. La interacción M^{2+} -ligante, como ya se ha visto, provoca un cambio en la polaridad de la horminona y este es importante para que pueda atravesar la membrana celular de la bacteria e interferir así con la síntesis proteica.

VI.4. Orden de Enlace de los Complejos de los Derivados de la Horminona.

El orden de enlace (del Inglés Bond Order, BO) [153,154]., entre pares de átomos es un indicador de la cantidad de electrones presentes en un enlace. Cuando mayor sea el orden de enlace, mayor será la estabilización energética de los átomos unidos en la molécula, en comparación con los correspondientes átomos separados. Se dice que cuanto mayor es el orden de enlace, mayor será la energía de unión, y menor será la distancia internuclear.

La matriz de densidad, además de ser utilizada para el análisis de población de Mulliken, también se emplea para generar información acerca de la fuerza (fuerte o débil) del enlace, información que puede ser relacionada con la reactividad.

La medida del tipo "Mulliken" de la fuerza de enlace entre los átomos A y B, será dependiente del conjunto base, pero no tan sensitivo como las cargas atómicas [85]. Este parámetro fue determinado con el programa Spartan '02 [116], con el nivel de teoría B3LYP/6-31G//6-31G* [119].

De acuerdo a la Tabla VI.6, los valores de orden de enlace entre los correspondientes átomos de carbono y de oxígeno, resultaron ser mayores siempre que no había interacción con el ion Mg^{2+} . De esta manera se corrobora el carácter de un enlace sencillo [C_7-O_a (valor promedio, $\bar{x} = 0.882$) y $C_{12}-O_c$ ($\bar{x} = 1.155$)] o doble [$C_{11}-O_b$ ($\bar{x} = 1.758$) y $C_{14}-O_d$ ($\bar{x} = 1.736$)]. Al existir interacción entre los correspondientes átomos (O_a-O_d y/o O_b-O_c) de las respectivas moléculas con el ion magnesio $2+$, el valor del orden de enlace, entre los átomos $C_7-O_a/C_{14}-O_d$ ó $C_{12}-O_c/C_{11}-O_b$, disminuye indicando una debilidad en la unión.

El orden de enlace entre el átomo de carbono y el átomo de oxígeno de tipo oxhidrilo, cuando interaccionan con el ion Mg^{2+} , muestra un valor menor [C_7-O_a ($\bar{x} = 0.600$) y $C_{12}-O_c$ ($\bar{x} = 0.625$)], a diferencia de los átomos de carbono y oxígeno de tipo carbonilo [$C_{11}-O_b$ ($\bar{x} = 1.104$) y $C_{14}-O_d$ ($\bar{x} = 1.044$)]. Estos resultados concuerdan con los datos de las longitudes de enlaces.

El orden de enlace entre los átomos C₁₁-O_b y C₁₄-O_d es de aproximadamente 1.07; este valor indica carácter de enlace sencillo e indica una interacción con el ion magnesio 2+.

Durante la interacción con el ion positivo, los átomos de oxígeno de los grupos carbonilo [O_b-Mg²⁺ (\bar{x} = 0.578) y O_d-Mg²⁺ (\bar{x} = 0.565)], mostraron un orden de enlace mayor que los átomos de oxígeno de los grupos oxhidrilo [O_a-Mg²⁺ (\bar{x} = 0.448) y O_c-Mg²⁺ (\bar{x} = 0.380)].

Los resultados obtenidos son congruentes con las longitudes de enlace, ya que resultaron ser menores para la interacción entre los átomos de oxígeno de los grupos carbonilo y el ion magnesio 2+. Por lo tanto, se puede indicar que la interacción del ion positivo es menos fuerte con los átomos de oxígeno O_a y O_c. Nótese que la suma del orden de enlace entre O_a-Mg²⁺ y O_d-Mg²⁺ (1.013) es mayor que el orden de enlace mostrado por O_b-Mg²⁺ y O_c-Mg²⁺ (0.958).

El orden de enlace entre el átomo de oxígeno O_a y el ion magnesio, tiene un valor promedio de 0.068 más que la interacción del átomo de oxígeno O_c y el ion positivo 2+. Consistentemente, la longitud de enlace es más corta entre los átomos O_a-Mg por un valor promedio de 0.07 Å (ver Tabla 7), en comparación con del valor promedio del enlace O_c-Mg. Por lo tanto, existe mayor interacción enlazante entre los átomos O_a-Mg²⁺.

Tabla VI.6. Orden de enlace (Mulliken) entre átomos de C, O y Mg, para los respectivos derivados con el ion magnesio 2+. A nivel B3LYP/6-31G//6-31G*.

Compuesto	C ₇ -O _a	C ₁₄ -O _d	O _a -Mg ²⁺	O _d -Mg ²⁺	C ₁₁ -O _b	C ₁₂ -O _c	O _b -Mg ²⁺	O _c -Mg ²⁺
1(O _b -O _c)-Mg ²⁺	0.916	1.760	-	-	1.048	0.604	0.589	0.393
1(O _a -O _d)-Mg ²⁺	0.614	1.100	0.459	0.561	1.718	1.556	-	-
2(O _b -O _c)-Mg ²⁺	-	1.778	-	-	0.945	0.602	0.649	0.391
3a(O _b -O _c)-Mg ²⁺	0.919	1.760	-	-	1.062	0.611	0.590	0.436
3a(O _a -O _d)-Mg ²⁺	0.611	1.100	0.460	0.564	1.754	1.068	-	-
3b(O _b -O _c)-Mg ²⁺	0.805	1.763	-	-	1.036	0.599	0.594	0.394
3b(O _a -O _d)-Mg ²⁺	0.537	1.107	0.503	0.551	1.716	1.152	-	-
3c(O _b -O _c)-Mg ²⁺	0.807	1.761	-	-	1.056	0.617	0.599	0.443
3c(O _a -O _d)-Mg ²⁺	0.524	1.104	0.504	0.549	1.755	1.062	-	-
4a(O _b -O _c)-Mg ²⁺	0.917	1.757	-	-	1.104	0.630	0.540	0.315
4a(O _a -O _d)-Mg ²⁺	0.606	1.080	0.462	0.582	1.755	1.101	-	-
4b(O _b -O _c)-Mg ²⁺	1.053	1.812	-	-	1.740	0.775	0.448	0.269
4b(O _a -O _d)-Mg ²⁺	0.620	1.168	0.342	0.508	1.709	1.139	-	-
4c(O _b -O _c)-Mg ²⁺	0.807	1.754	-	-	1.081	0.622	0.552	0.315
4c(O _a -O _d)-Mg ²⁺	0.602	1.155	0.345	0.522	1.745	1.048	-	-
5a(O _b -O _c)-Mg ²⁺	0.921	1.765	-	-	1.071	0.614	0.583	0.419
5a(O _a -O _d)-Mg ²⁺	0.613	1.068	0.455	0.682	1.744	1.138	-	-
5b(O _b -O _c)-Mg ²⁺	0.834	1.711	-	-	1.011	0.603	0.610	0.392
5b(O _a -O _d)-Mg ²⁺	0.637	1.094	0.477	0.548	1.723	1.148	-	-
5c(O _b -O _c)-Mg ²⁺	0.841	1.718	-	-	1.034	0.610	0.607	0.419
5c(O _a -O _d)-Mg ²⁺	0.634	1.065	0.475	0.579	1.745	1.134	-	-

Tabla VI.7. Algunas longitudes de enlace para los respectivos derivados con el ión magnesio $2+$, en Å. A nivel B3LYP/6-31G.

Compuesto	O _a -Mg	Mg-O _d	O _b -Mg	Mg-O _c	C ₇ -O _a	C ₁₄ -O _d	C ₁₁ -O _b	C ₁₂ -O _c
[2(O _b -O _c)-Mg] ²⁺	-	-	1.873	1.961	-	1.242	1.334	1.463
[3a(O _b -O _c)-Mg] ²⁺	-	-	1.896	1.992	1.471	1.243	1.312	1.461
[3a(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	1.900	1.858	-	-	1.608	1.318	1.240	1.337
[3b(O _b -O _c)-Mg] ²⁺	-	-	1.896	1.966	1.491	1.242	1.314	1.463
[3b(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	1.918	1.853	-	-	1.694	1.313	1.243	1.332
[3c(O _b -O _c)-Mg] ²⁺	-	-	1.897	1.986	1.491	1.242	1.316	1.464
[3c(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	1.914	1.854	-	-	1.711	1.314	1.24	1.339
[4a(O _b -O _c)-Mg] ²⁺	-	-	1.917	2.037	1.473	1.243	1.308	1.447
[4a(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	1.899	1.854	-	-	1.612	1.323	1.239	1.329
[4b(O _b -O _c)-Mg] ²⁺	-	-	1.889	1.962	1.486	1.245	1.32	1.466
[4b(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	1.992	1.868	-	-	1.572	1.309	1.245	1.335
[4c(O _b -O _c)-Mg] ²⁺	-	-	1.913	2.036	1.485	1.243	1.313	1.45
[4c(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	1.990	1.864	-	-	1.587	1.313	1.24	1.34
[5a(O _b -O _c)-Mg] ²⁺	-	-	1.893	1.973	1.470	1.242	1.311	1.460
[5a(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	1.902	1.852	-	-	1.604	1.324	1.242	1.324
[5b(O _b -O _c)-Mg] ²⁺	-	-	1.888	1.967	1.485	1.248	1.319	1.462
[5b(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	1.912	1.854	-	-	1.594	1.315	1.244	1.333
[5c(O _b -O _c)-Mg] ²⁺	-	-	1.883	1.970	1.482	1.248	1.318	1.462
[5c(O _a -O _d)-Mg] ²⁺	1.912	1.848	-	-	1.594	1.322	1.242	1.325

VI.5. Diferencia HOMO-LUMO de los Complejos de los Derivados de la Horminona.

Cuando los derivados **3a** - **5c** interaccionan con iones Mg^{2+} por las posiciones 7-14 ó 11-12 se obtienen los siguientes resultados para las diferencias HOMO-LUMO. Los derivados **3a**, **3b**, **3c** y **5a**, **5b**, **5c** que interaccionaron con el ion Mg^{2+} por la posición 7-14 presentaron un valor similar de HOMO-LUMO (2.090 a 2.487 eV), excepto los compuestos **4a** y **4c**, ver Tabla VI.8. También la diferencia mostrada por los complejos **3a**, **3b**, **3c** y **5a**, **5b**, **5c** por la posición 11-12 (HOMO-LUMO = 0.599 a 0.805 eV), son similares entre ellos a excepción de los derivados **2**, **4a** y **4b**.

Tabla VI.8. $\Delta E_{HOMO-LUMO}$, para moléculas sin interacción con iones Mg^{2+} y formando complejos con el ion positivo. A nivel B3LYP/6-31G.

Compuesto	Sin ion Mg^{2+}	$(C_7O_a-C_{14}O_d)-Mg^{2+}$	$(C_{11}O_b-C_{12}O_c)-Mg^{2+}$
	$\Delta E_{LUMO-HOMO}$ (eV)	$\Delta E_{LUMO-HOMO}$ (eV)	$\Delta E_{LUMO-HOMO}$ (eV)
1	3.088	2.141	0.681
2	2.829	-	1.265
3a	3.145	2.090	0.685
3b	3.138	2.158	0.693
3c	3.506	2.142	0.595
4a	3.235	0.840	1.779
4b	3.136	2.487	0.082
4c	3.515	1.474	0.599
5a	3.100	2.133	0.720
5b	3.119	2.095	0.784
5c	3.180	2.116	0.805

De acuerdo a lo anterior, las moléculas mono o disustituidas con acetilo y metilo no contribuyen a la diferencia HOMO-LUMO, pero sí influye la posición del ion Mg^{2+} ; que a final de cuentas es una consecuencia de la transferencia de carga o cambios en la estructura electrónica que el ión Mg^{2+} induce en los respectivos derivados.

El compuesto **4a** presenta un comportamiento contrario a los otros derivados tipo "a" que tienen a los sustituyentes en la misma posición, además de que estos datos mostraron la mayor desviación. Los complejos **4b** y **4c** exhibieron un comportamiento similar, para las respectivas posiciones O_a-O_d y O_b-O_c , a los grupos "3" y "5". Para el compuesto **4b**, su interacción con el ion magnesio $2+$ por la posición O_b-O_c originó un valor muy pequeño del gap (0.082 eV) a diferencia de los otros derivados. El valor del gap para el compuesto **4c** es más pequeño para la posición O_a-O_d , éste a diferencia de los otros compuestos. El grupo **4** es el que presentó más irregularidades con respecto a estas diferencias de energía HOMO-LUMO.

De acuerdo a los resultados, las diferencias de energía HOMO-LUMO de los derivados disminuyen al interaccionar con iones Mg^{2+} , esto con respecto a los correspondientes compuestos sin coordinar. La diferencia HOMO-LUMO, en general, es más pequeña cuando se tiene la interacción de los iones magnesio $2+$ en la posición O_b-O_c .

La mayor diferencia del gap mostrada en los sistemas químicos que se coordinaron por la posición O_a-O_d , serán las que tienen mayor posibilidad de que el catión Mg^{2+} interaccione con bases duras como los grupos fosfato.

Además, considerando la química de los grupos acetilo y benzoilo que se sabe son grupos que retiran densidad electrónica, estos ocasionan que el par de electrones del átomo de oxígeno enlazado a los átomos O_a ó O_c , estén en mutua deslocalización. El átomo de oxígeno del grupo oxhidrilo (O_aH ó O_cH) cuando no está sustituido, se ve favorecido para presentar una interacción enlazante entre el par electrónico y el ion magnesio $2+$ (ver el compuesto **4a**).

La molécula **3c** doblemente sustituida, presenta el efecto antes mencionado en las dos posiciones. Por lo tanto tiene la misma probabilidad de interaccionar con el ión positivo por ambos sitios. Pero probablemente la posición del grupo OH esté influyendo, ya que uno se localiza en un plano (sistema quinoide) y el otro grupo OH en un anillo semiplano, presentando menor efecto estérico, lo que permite la unión del ion Mg^{2+} por el sitio O_a-O_d más fácilmente.

El sustituyente metilo aumentaría la densidad electrónica en el átomo de oxígeno del grupo OH, en el cual se encuentra unido. Debido a esto se podría intuir que la interacción con los iones magnesio fuera efectiva. La molécula **5a** ocupó el cuarto lugar en actividad, su acción quizás está influenciada por algún otro parámetro, porque no presentó una acción similar a **4a** como antibacteriano.

VI.6. Energía de los Complejos de los Derivados de la Horminona.

Los respectivos complejos de los derivados horminónicos mostraron una energía más negativa (B3LYP/6-31G) para aquellos sistemas químicos formados por la interacción del ion Mg^{2+} con los átomos de oxígeno O_a-O_d , de las posiciones C_7-C_{14} , que los formados a través de O_b-O_c , de las posiciones $C_{11}-C_{12}$ (ver Tabla VI.9). Por lo tanto, energéticamente hablando, éstos complejos son más estables. Esta estabilidad se debe en parte al efecto cooperativo que los orbitales HOMO, HOMO-1 y HOMO-2 exhiben en la unión del complejo con el catión. Estos orbitales, como ya se ha mencionado, presentan contribuciones importantes tanto en el sistema quinoidal, "C", como en las regiones C_7-O_a y $C_{14}-O_d$.

Tabla VI.9. Diferencia energética entre los respectivos isómeros de los complejos. A nivel B3LYP/6-31G.

E_1 kcal/mol	E_2 kcal/mol	ΔE_{E1-E2} Kcal/mol
$[3a(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	$[3a(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	37.8
$[3b(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	$[3b(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	12.8
$[3c(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	$[3c(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	17.3
$[4a(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	$[4a(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	12.1
$[4b(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	$[4b(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	37.1
$[4c(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	$[4c(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	16.5
$[5a(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	$[5a(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	36.1
$[5b(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	$[5a(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	24.7
$[5c(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	$[5c(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	28.8

VI.7. Distancias entre los Átomos O—O de los Complejos de los Derivados de la Horminona.

El puente de hidrógeno es un fenómeno único en química y biología estructural. En particular, este tipo de interacciones intramoleculares tienen una gran influencia sobre la conformación preferida por la geometría molecular de un compuesto dado.

Las estructuras estudiadas en este trabajo presentan algunos átomos que presentan la posibilidad de interactuar intramolecularmente. Para verificar la presencia de estos puentes de hidrógeno, se pueden medir en una primera aproximación, algunos parámetros como son la distancia entre los átomos X—H, X—A, así como el ángulo de enlace entre los átomos X—H—A (X = aceptor, A = donador del átomo de hidrógeno).

Esto es, primeramente se verifica la interacción entre los átomos de oxígeno $O_a \cdots O_d$ y $O_b \cdots O_c$ de las posiciones C_7-C_{14} y $C_{11}-C_{12}$, a nivel B3LYP/6-31G Figura VI.1.

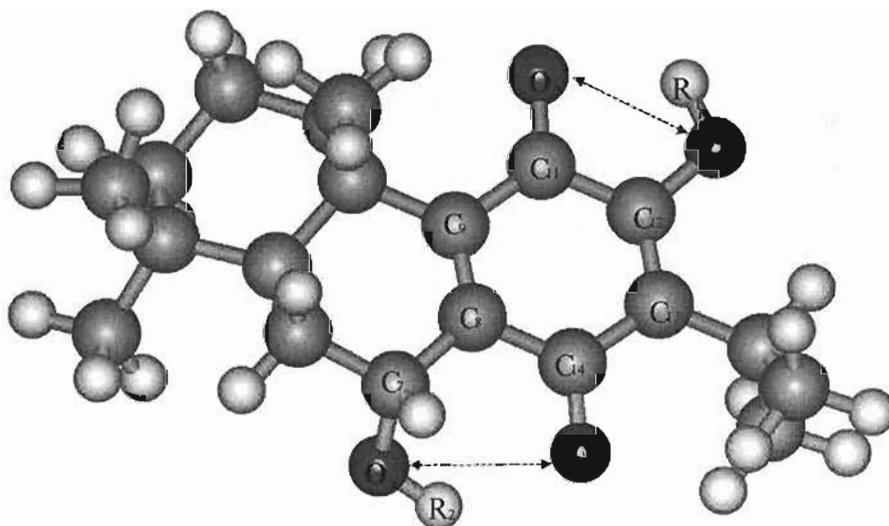


Figura VI.1 En esta estructura se muestran las posibles interacciones entre átomos de O-O que se presentan en los diferentes derivados de la horminona, a nivel B3LYP/6-31G.

Los resultados de la distancia interatómica entre los átomos O_a --- O_d , (promedio 2.893 Å) resultaron en general siempre mayores que las distancias entre los átomos O_b --- O_c (promedio 2.650 Å), independientemente de que exista o no la coordinación con el ion magnesio $2+$ (Tabla VI.10). Cuando un par de átomos interaccionan con el ion magnesio $2+$, la distancia se acorta ligeramente [O_a --- O_d , (promedio 2.887 Å) y O_b --- O_c (promedio 2.629 Å)] en comparación con la correspondiente posición del derivado sin coordinar.

Los átomos de oxígeno O_a --- O_d , al coordinarse con el ion magnesio originan la formación de un anillo de seis miembros, mientras que con los átomos de oxígeno O_b --- O_c , se favorece la formación de un anillo de cinco miembros. En este caso, los átomos de oxígeno están más cercanos entre si, y considerando el tamaño del ion Mg^{2+} se esperaría que la coordinación fuera eficiente. A pesar de las distancias largas entre los átomos de oxígeno O_a --- O_d , al coordinarse con el ion Mg^{2+} se observan complejos estables por esta posición.

Las distancias entre los átomos de oxígeno (O_a - O_d y O_b - O_c) de los compuestos **3c**, **4c** y **5c**, doblemente sustituidos con los grupos acetilo, benzoilo y metilo respectivamente, son ligeramente diferentes entre ellas. En la interacción de estos compuestos con el ion Mg^{2+} por la posición C_7 - C_{14} , el valor de la distancia es siempre mayor entre los átomos de oxígeno O_a y O_d .

Según el sitio en donde se lleve a cabo la interacción con el ion Mg^{2+} , la distancia O --- O se acorta como ya se mencionó, pero la distancias del otro par O --- O sin interacción con el metal en la misma molécula es ligeramente más abierta. De acuerdo a los resultados obtenidos la distancia O_a --- O_d es siempre mayor, por lo que en esta posición existe menor efecto estérico, permitiendo que el ion positivo se acomode de la mejor manera para una óptima interacción.

Tabla VI.10. Distancias en Å, entre los átomos O_a --- O_d y O_b --- O_c , a nivel B3LYP/6-31G, para derivados con y sin interacción con el ión magnesio 2^+ .

Compuesto	Distancia O_a --- O_d	Distancia O_b --- O_c
1	2.810	2.580
$[1(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	2.803	2.620
$[1(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	3.020	2.563
2	-----	2.580
$[2(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	-	2.579
3a	2.830	2.702
$[3a(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	2.802	2.711
$[3a(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	2.960	2.614
3b	2.959	2.590
$[3b(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	2.847	2.620
$[3b(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	2.929	2.566
3c	2.973	2.710
$[3c(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	2.845	2.711
$[3c(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	2.970	2.631
4a	2.828	2.690
$[4a(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	2.810	2.723
$[4a(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	3.010	2.540
4b	2.974	2.590
$[4b(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	2.757	2.620
$[4b(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	2.889	2.572
4c	2.999	2.700
$[4c(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	2.763	2.712
$[4c(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	2.937	2.542
5a	2.812	2.787
$[5a(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	2.804	2.778
$[5a(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	3.020	2.574
5b	3.069	2.590
$[5b(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	2.810	2.620
$[5b(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	3.016	2.569
5c	2.787	3.069
$[5c(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	2.815	2.779
$[5c(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	3.011	2.579

VI.8. Distancias entre los Átomos H_a-O_d y O_b-H_c de los Complejos de los Derivados de la Horminona.

Los datos de las distancias (Tabla VI.11) que forman los puentes de hidrógeno, H_a-O_d y O_b-H_c a nivel B3LYP/6-31G para la molécula 1 Figura VI.2, presentan un valor menor (2.136 y 2.009 Å) con respecto a cuando 1 interacciona con el ion Mg^{2+} (2.975 y 2.137 Å).

Tabla VI.11. Distancias, en Å, a nivel B3LYP/6-31G, entre los átomos H_a-O_d y O_b-H_c para derivados con y sin interacción con el ion magnesio $2+$.

Compuesto	Distancia H_a-O_d	Distancia O_b-H_c
1	2.136	2.009
$[1(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	-	2.137
$[1(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	2.975	-
2	-	1.987
$[2(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	-	-
3a	2.170	-
$[3a(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	-	-
$[3a(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	2.816	-
3b	-	2.019
$[3b(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	-	2.133
$[3b(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	-	-
3c	-	-
$[3c(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	-	-
$[3c(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	-	-
4a	2.154	-
$[4a(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	-	-
$[4a(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	2.865	-
4b	-	2.019
$[4b(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	-	2.123
$[4b(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	-	-
4c	-	-
$[4c(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	-	-
$[4c(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	-	-
5a	2.127	-
$[5a(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	-	-
$[5a(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	3.073	-
5b	-	2.009
$[5b(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	-	2.130
$[5b(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	-	-
5c	-	-
$[5c(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	-	-
$[5c(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	-	-

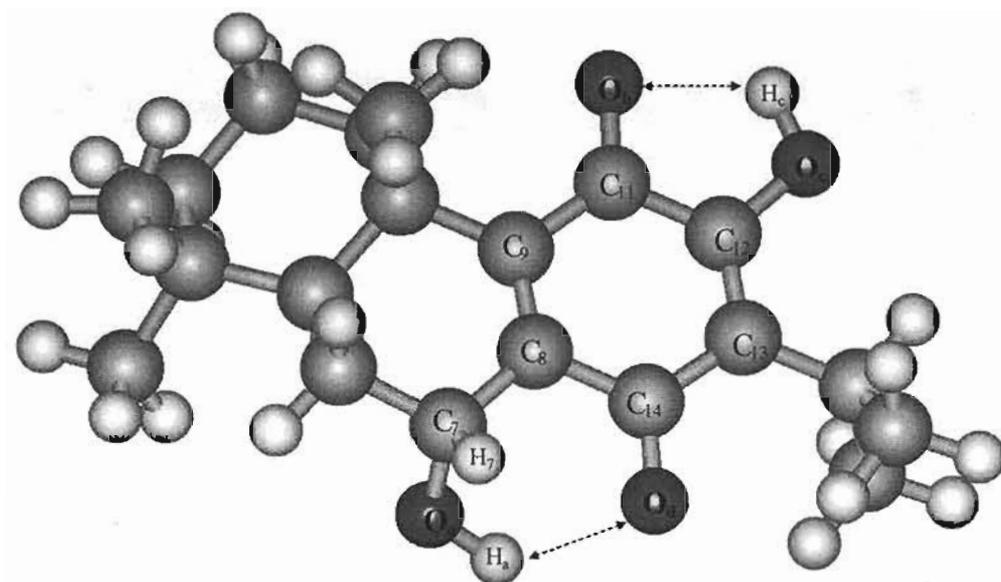


Figura VI.2. En esta estructura se muestran los posibles puentes de hidrógeno que se presentan en los diferentes derivados de la horminona

En particular, la interacción del compuesto **1** con el catión por la posición O_a-O_d , muestra un valor de enlace, $O_b\cdots H_c$, mayor (2.137 Å) que en el compuesto sin coordinarse (2.009 Å). Cuando la interacción con el ion magnesio $2+$ es por el sitio O_b-O_c el resultado mostrado por el enlace $H_a\cdots O_d$ es de 2.975 Å, la cual es una distancia grande, pero apropiado para una coordinación entre los átomos de oxígeno O_a-O_d con el ion magnesio $2+$. Recordando que en el compuesto $[1(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$, la distancia O_a-O_d es de 2.803 Å.

La molécula **2** (Figura VI.3) presenta el puente de hidrógeno, $O_b\cdots H_c$, el más corto de todos los mostrados por las otras moléculas en este sitio (1.987 Å). También se observa una interacción $H_7\cdots O_d$, probablemente como una consecuencia de la geometría. Pero de acuerdo a los parámetros de Desiraju *et al.* [155] éste correspondería a un puente de hidrógeno débil (2.0 – 3.0 Å).

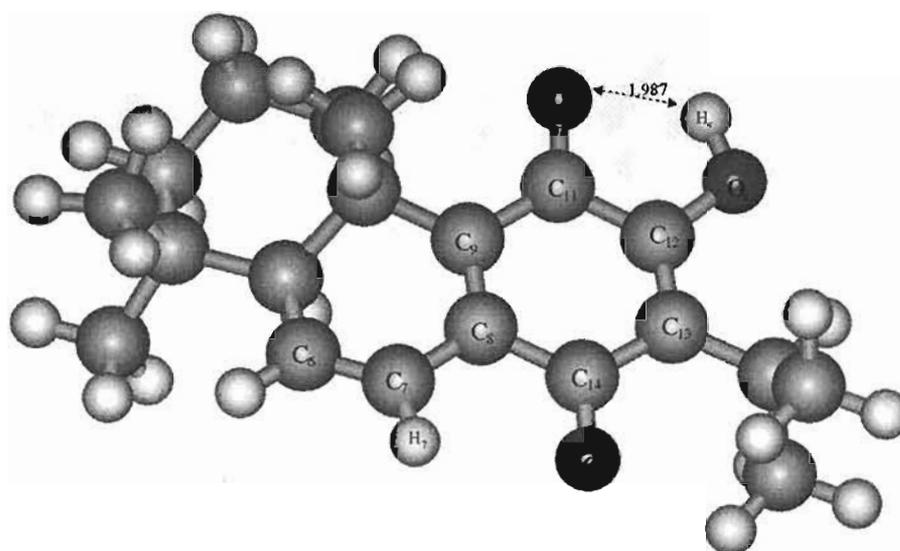


Figura VI.3. Estructura 2, a nivel B3LYP/6-31G. Se muestra el posible puente de hidrógeno. La longitud está en Å.

Particularmente se determina la distancia $O_b \cdots O_c$ de la molécula 2, cuando ésta no presenta puente de hidrógeno (una de las conformaciones) entre sus átomos $O_b \cdots H_c$ (Figura VI.4). La distancia $O_b \cdots O_c$ es de 2.614 Å, es más larga; a diferencia de la molécula que sí presenta la interacción entre los átomos $O_b \cdots H_c$ ($O_b \cdots O_c$: 2.58 Å, Tabla VI.10).

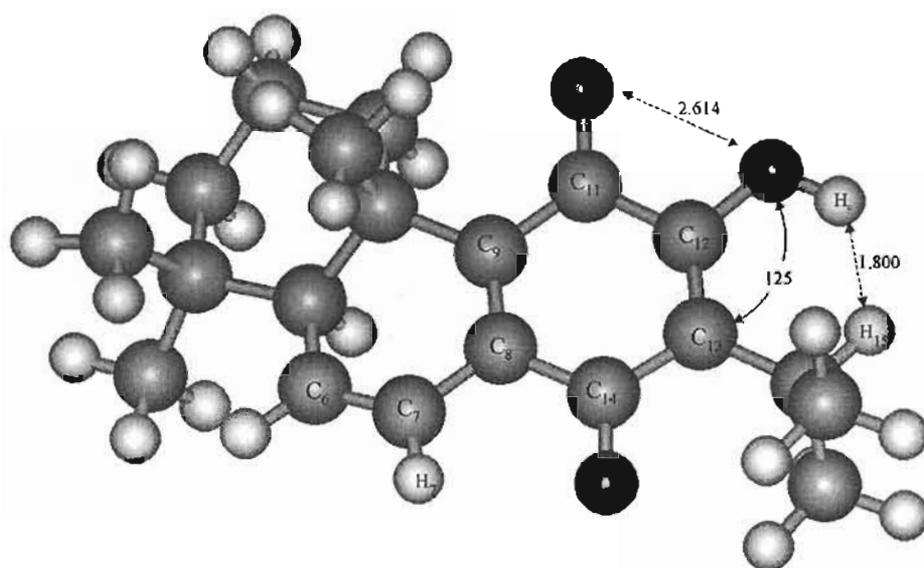


Figura VI.4. En esta estructura, 2, se muestran la interacción entre los átomos de O-O, así como la repulsión H_c-H_{15} . A nivel B3LYP/6-31G.

La falta del puente de hidrógeno ocasiona que la energía de esta molécula este por arriba (9.36 Kcal/mol) de la molécula con puente de hidrógeno.

Además se manifiesta una repulsión entre los átomos de hidrógeno H_c-H_{15} , que no favorece la estabilidad de la estructura química. El sistema quinoidal no mantiene la planaridad que presentan las otras moléculas que sí presentan puente de hidrógeno. De acuerdo a estos resultados, la presencia del protón contribuye a la interacción del puente de hidrógeno y por lo tanto favorece a una estructura geoméricamente más estable.

Para los compuestos **3a** y **4a**, al interaccionar con el ion Mg^{2+} en la posición O_b-O_c , el único puente de hidrógeno H_a-O_d presenta distancias grandes (2.816 y 2.865 Å respectivamente), a diferencia de la molécula sin coordinar (2.170 y 2.154 Å).

Las moléculas **3b** y **4b** muestran un puente de hidrógeno $O_b\cdots H_c$, de 2.133 y 2.123 Å, respectivamente, la longitud es similar antes y después de la interacción con el ion Mg^{2+} , por la posición O_a-O_d .

Las moléculas **5a** y **5b** mostraron un comportamiento similar al grupo **3** y **4**. El dato de la distancia para la interacción entre átomos de oxígeno e hidrógeno, cuando están unidos al ion magnesio $2+$ en la posición O_b-O_c , es más largo que cuando el ion magnesio está en la posición O_a-O_d .

El puente de hidrógeno formado entre los átomos $O_b\cdots H_c$ de los compuestos **1**, **2**, **3b**, **4b**, **5b** y de los correspondientes complejos de éstos en la posición O_a-O_d , corresponde a una interacción de puente de hidrógeno fuerte (1.987 a 2.137 Å), de acuerdo a Desiraju *et al.* [155] el intervalo para este tipo de interacción es de 1.5 – 2.2 Å.

La distancia del puente de hidrógeno formado entre los átomos H_a-O_d , para los derivados horminónicos (**1**, **3a**, **4a**, **5a**) sin interacción con el ión magnesio $2+$ es de 2.127 a 2.170 Å, y se localizan en el intervalo de una interacción fuerte. La distancia entre los átomos $H_a\cdots O_d$, (2.816 a 3.073 Å), de los compuestos **1**, **3a**, **4a**, **5a** cuando interaccionan con el catión Mg^{2+} por la posición O_b-O_c no corresponden a puentes de hidrógeno.

De acuerdo a estos resultados, el ion Mg^{2+} influye para la no formación del puente de hidrógeno en $O_d \cdots H_a$.

La distancia entre los átomos O_b-H_c , sin ion Mg^{2+} se localiza en un intervalo de 1.987 a 2.019 Å, y con el catión Mg^{2+} es de 2.123 a 2.137 Å. Como se puede apreciar, la longitud del puente de hidrógeno formado entre los átomos $H_a \cdots O_d$ (2.127 a 2.170 Å), es similar a la distancia entre los átomos O_b-H_c . Considerando estos resultados, la separación $H_a \cdots O_d$ podría ser la apropiada para que O_a-O_d interaccionen con el ion Mg^{2+} .

La formación del puente de hidrógeno podría influir en el comportamiento antibacteriano de estas moléculas, ya que el ion magnesio $2+$ interaccionaría con menor impedimento estérico con los átomos O_a-O_d , debido a que éstos tienen una mayor separación.

VI.9. Ángulo de Enlace entre los Átomos $O_a-H_a-O_d$ y $O_b-H_c-O_c$ de los Complejos de los Derivados de la Horminona.

Otra propiedad geométrica que puede ser utilizada para verificar la presencia de interacciones entre los átomos $A-H \cdots X$, es el ángulo de enlace. Como se observa en los resultados de la Tabla VI.12, en las moléculas que no están coordinadas con el ion magnesio $2+$, el ángulo de enlace entre los átomos $O_a-H_a \cdots O_d$ es de $123.7 - 125.4^\circ$ y el formado por $O_b \cdots H_c-O_c$ es de $115.2 - 116.5^\circ$. Estos valores se deben a la disposición espacial de los átomos. En la interacción $O_b \cdots H_c-O_c$, los átomos de oxígeno, O_b y O_c , se localizan en el sistema quinoidal (anillo "C"), mientras que los átomos de oxígeno O_a y O_d , uno de ellos (O_d) se localiza en el anillo "C" y el otro (O_a) en un anillo casiplano (anillo "B"). De acuerdo a los datos indicados en la bibliografía [155], éstos se encuentran en el límite inferior de un puente de hidrógeno fuerte, cuyo intervalo es de 130 a 180° .

De acuerdo a los resultados de longitud y ángulo de enlace (sin coordinación), se observa que las distancias O_a-O_d y ángulos $O_a-H---O_d$ son grandes, favoreciendo de esta manera la interacción de cada los respectivos derivados con el ion Mg^{2+} .

Cuando las moléculas interaccionan con el ion magnesio $2+$, el puente de hidrógeno $O_a-H---O_d$ muestra un ángulo de 77.9 a 89.2° y la interacción $O_b---H_c-O_c$, muestra un intervalo de 108.7 a 108.8° . Como se puede apreciar estos datos son menores, comparando con los casos cuando no existe la interacción con el catión Mg^{2+} .

Los derivados de **1**, al presentar un grupo acetilo, bencilo o metilo en el átomo de oxígeno O_c (compuestos **3a**, **4a** y **5a**) y al interaccionar con el ion Mg^{2+} , provocan que el ángulo formado por los átomos $O_a-H---O_d$ sea mucho más cerrado, aproximadamente por 39° . Si los sustituyentes se localizan en el átomo de oxígeno O_a , las moléculas **3b**, **4b** y **5b** al interaccionar con el ión Mg^{2+} originan que el ángulo entre $O_b---H_c-O_c$ sea menor por 6.6° .

Como se puede observar cuando el ion Mg^{2+} se coordina por la posición O_b-O_c , provoca una disminución del ángulo de enlace $O_a-H---O_d$, pero suficiente para que, probablemente otro ión Mg^{2+} pueda coordinarse con el sitio O_a-O_d y llevar a cabo su actividad como antibacteriano, considerando que los resultados experimentales indican activos a los compuesto **4a** y **5a**.

Por la disposición de los átomos de oxígeno O_a-O_d , los compuestos tipo "b" al interaccionar con el ion Mg^{2+} en este sitio, lo realizan sin impedimento estérico. Si llegara haber una segunda coordinación con otro ion Mg^{2+} con los átomos O_b-O_c , no afectaría la actividad de la correspondiente molécula, ya que como se ha visto, las estructuras más estables son aquellas coordinadas por la posición C_7-C_{14} , como es el caso del compuesto **3b**, que mostró actividad contra algunas bacterias.

Considerando los parámetros geométricos, el ion magnesio altera ligeramente las distancias y los ángulos de enlace mostrados en los puentes de hidrógeno. El ángulo entre $O_b-H_c-O_c$ es el que menos sufre cambio cuando la molécula interactúa con el ion Mg^{2+} por la posición O_a-O_d .

Tabla VI.12. Ángulos de enlaces, en grados, entre los átomos $O_a-H_a-O_d$ y $O_b-H_c-O_c$, para la horminona y sus derivados con y sin interacción con el ion magnesio $2+$. A nivel B3LYP/6-31G.

Compuesto	Ángulo $O_a-H_a-O_d$	Ángulo $O_b-H_c-O_c$
1	125.1	115.4
$[1(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	-	108.7
$[1(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	83.6	-
2	-	116.5
3a	123.7	-
$[3a(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	89.2	-
3b	-	115.2
$[3b(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	-	108.7
4a	124.5	-
$[4a(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	89.1	-
4b	-	115.2
$[4b(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	-	108.7
5a	125.4	-
$[5a(O_b-O_c)-Mg]^{2+}$	77.9	-
5b	-	115.5
$[5b(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$	-	108.8

VI.10. Momento Dipolar de los Complejos de los Derivados de la Horminona.

Los momentos dipolares de las estructuras estudiadas en este trabajo también fueron calculados a nivel B3LYP/6-31G, utilizando el programa Gaussian98. El momento dipolar es una medida de la asimetría de la distribución de la carga molecular y esta dado como un vector en tres dimensiones [156].

Los valores del momento dipolar (0.6 a 1.5 D) de los compuestos libres estudiados en este trabajo, siempre resultaron menores a los de los correspondientes derivados coordinados con el ion magnesio $2+$.

Aquellos complejos en donde la unión de los átomos de oxígeno con el ion magnesio es por la posición C₇ y C₁₄, mostraron un valor más pequeño del momento dipolar (5.4 a 7.7 D), que los valores correspondientes cuando la unión del ion Mg²⁺ es por la posición C₁₁ y C₁₂ (8.7 a 11.8 D), como se puede apreciar en la Tabla VI.13.

Con respecto al grupo de moléculas estudiadas, las que mostraron un momento dipolar alto, quizás presenten problemas para interaccionar con la capa lipídica de la membrana celular.

Como se observa en la Tabla VI.13, los compuestos libres presentaron un momento dipolar menor (0.6 – 1.5 D) que el correspondiente complejo con el ion Mg²⁺ por la posición C₇-C₁₄ (5.4 – 7.7 D). Probablemente el incremento mostrado por estos complejos sea el adecuado para contribuir en su ingreso al interior de la bacteria.

Tabla VI.13. Momento dipolar de los derivados y sus respectivos complejos.

Compuesto	μ (Debye)
1	1.8
[1(O ₇ -O ₇)-Mg] ²⁺	23.8
[1(O ₇ -O ₁₄)-Mg] ²⁺	16.0
2	3.2
[2(O ₇ -O ₇)-Mg] ²⁺	20.4
3a	3.8
[3a(O ₇ -O ₇)-Mg] ²⁺	22.7
[3a(O ₇ -O ₁₄)-Mg] ²⁺	17.2
3b	3.1
[3b(O ₇ -O ₇)-Mg] ²⁺	27.7
[3b(O ₇ -O ₁₄)-Mg] ²⁺	13.8
3c	2.4
[3c(O ₇ -O ₇)-Mg] ²⁺	27.2
[3c(O ₇ -O ₁₄)-Mg] ²⁺	14.6
4a	3.8
[4a(O ₇ -O ₇)-Mg] ²⁺	22.0
[4a(O ₇ -O ₁₄)-Mg] ²⁺	19.5
4b	3.1
[4b(O ₇ -O ₇)-Mg] ²⁺	29.6
[4b(O ₇ -O ₁₄)-Mg] ²⁺	15.1
4c	3.3
[4c(O ₇ -O ₇)-Mg] ²⁺	30.1
[4c(O ₇ -O ₁₄)-Mg] ²⁺	18.8
5a	2.7
[5a(O ₇ -O ₇)-Mg] ²⁺	23.3
[5a(O ₇ -O ₁₄)-Mg] ²⁺	14.8
5b	1.9
[5b(O ₇ -O ₇)-Mg] ²⁺	23.4
[5b(O ₇ -O ₁₄)-Mg] ²⁺	13.8
5c	1.4
[5c(O ₇ -O ₇)-Mg] ²⁺	23.1
[5c(O ₇ -O ₁₄)-Mg] ²⁺	15.1

VI.11. Solvatación para la Horminona.

Experimentalmente se tiene que la molécula de la horminona en estado sólido se encuentra interaccionando con otras moléculas de su misma especie, manifestando algunas interacciones débiles, tal como los puentes de hidrógeno intermoleculares, ver Figura VI.5 [121]. El tipo de empaquetamiento que ocurre en los cristales de la horminona, origina que algunos enlaces entre los átomos de oxígeno e hidrógeno provoquen alguna distorsión de los parámetros estructurales: longitudes y ángulos de enlace, de átomos vecinos. Esto da como resultado que los parámetros geométricos calculados para la molécula en estado gaseoso puedan ser ligeramente diferentes a los parámetros correspondientes del estado sólido, determinados experimentalmente. Esto es, los efectos de la malla son pequeños, pero significativos en la estructura de la horminona.

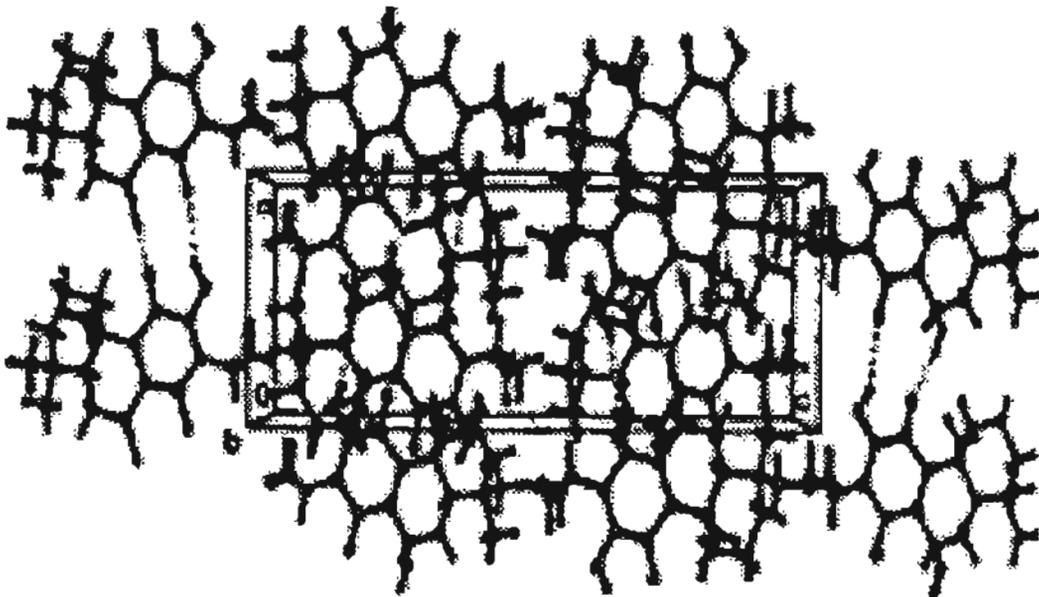


Figura VI.5. Moléculas de horminona en una celda unitaria.

En general los efectos de solvatación juegan un papel importante en la estabilidad y reactividad de las especies químicas. Diferentes modelos han sido propuestos y desarrollados para la descripción del fenómeno de solvatación. En particular, la combinación de la mecánica cuántica y aproximaciones de una constante dieléctrica en medio continuo han avanzado en los últimos años [157].

Existe una familia de modelos [130] que considera los efectos del disolvente tanto del agua como de otros medios. En estos métodos el soluto es considerado dentro de una cavidad en el interior del disolvente. Las aproximaciones SCRF (del Inglés; SCRF: Self-Consistent Reaction Field), difieren en como definen la cavidad y el campo de reacción. El modelo de polarización del medio continuo, por sus siglas en inglés PCM, define la cavidad como la unión de una serie de esferas atómicas entrelazadas. El disolvente está interactuando con la distribución de carga del soluto. El modelo de PCM es una de las mejores aproximaciones.

En este estudio, la molécula de la horminona con efecto disolvente (agua), fue optimizada hasta obtener la estructura de mínima energía, empleando el método B3LYP con el conjunto base 6-31G. Esta molécula mostró una diferencia de energía de 12.7 Kcal/mol con respecto a la molécula de la horminona sin la presencia del disolvente. Las distancias de enlace tuvieron una variación de solo 0.002 Å, los ángulos de enlace permanecieron inalterados. Las cargas de Mulliken mostraron un ligero aumento de aproximadamente 0.010 a 0.050 electrones, con respecto a la molécula **1** sin disolvente. Como es de suponerse, los efectos del disolvente se ven reflejados tanto en la distribución de carga como en el valor de la energía total.

De acuerdo a lo anterior y considerando que los cambios estructurales casi fueron inalterados, se procedió a calcular como una primera aproximación, la energía con efecto disolvente en un solo punto. Para los complejos horminona-Mg²⁺ en las respectivas posiciones los resultados obtenidos indican que la diferencia de energía entre los dos complejos [1(O_a-O_d)-Mg]²⁺ y [1(O_b-O_c)-Mg]²⁺ es de aproximadamente 8.0 Kcal/mol, conservándose el orden de estabilidad, esto es, el segundo complejo es el de menor energía.

Por otra parte, el cálculo del efecto disolvente considerando a las moléculas de agua explícitamente (cuatro moléculas de agua como parte de la esfera de coordinación del ion Mg²⁺), reafirman la estabilidad de la molécula coordinada por la posición C₇-C₁₄. En este caso, como se verá más adelante, la diferencia fue de 17.1 kcal/mol.

Finalmente, a manera de conclusión de este análisis, los respectivos complejos de los derivados unidos al ion magnesio $2+$ en la posición O_a-O_d , resultaron ser más estables.

De acuerdo a los resultados del puente de hidrógeno, se observa que las distancias O_a-O_d y H_a-O_d son mayores. Es decir, en este sitio el impedimento estérico es menor permitiendo la interacción con iones magnesio $2+$.

El análisis NBO permitió establecer que existe una ligera modificación de la hibridación entre los átomos, sobre todo en sitios cercanos a la interacción con el ión magnesio $2+$. Pero se sigue conservando la estructura quinoide.

Los datos del orden de enlace resultaron ser mayores entre los átomos C_7-O_a , así como para la interacción O_a-Mg . Los resultados de distancias de enlace obtenidos entre estos átomos fueron más cortos, por lo que se corrobora una mayor interacción entre los iones O_a-Mg .

La posición del sustituyente no influye para que los respectivos derivados presenten una actividad biológica, como se puede observar en las moléculas **3b**, **3c**, **4a** y **5a**. Hasta el momento se ha observado que los derivados presentan un comportamiento muy similar a la molécula de la horminona, aún con la interacción con el ion Mg^{2+} .

El cálculo con efecto disolvente, realizado para la molécula de la horminona coordinada con el ion Mg^{2+} , permite indicar que la estabilidad se conserva para el complejo definido por el sitio O_a-O_d .

Considerando que en disolución algunos iones metálicos se encuentran hidratados, es necesario considerar explícitamente a las correspondientes moléculas agua. De acuerdo a esto, se determinará la estabilidad de los dos modos probables de coordinación de la horminona con los respectivos iones Mg^{2+} y Ca^{2+} , considerando a cuatro moléculas de agua.

CAPITULO VII: HORMINONA Y SUS COMPLEJOS HIDRATADOS.

De acuerdo a la literatura, los dicaciones más abundantes en la célula son los iones Mg^{2+} y Ca^{2+} . Estos iones positivos tienen una preferencia por los ligantes monodentados siendo seis la coordinación preferida por el ion Mg^{2+} y ocho para el ion Ca^{2+} . Considerando que los iones metálicos en solución acuosa se pueden encontrar como iones hidratados se procede a verificar, para la molécula **1**, como influye la esfera de coordinación de los iones Mg^{2+} y Ca^{2+} en los respectivos complejos.

VII.1. Hidratación del Ion Mg^{2+} : $[Mg(H_2O)_6]^{2+}$.

El ion magnesio $2+$ se presenta generalmente, como un complejo hexacoordinado en un arreglo octaédrico. Los resultados de los cálculos B3LYP/6-31G para la geometría de $[Mg(H_2O)_6]^{2+}$ se muestran en la Figura VII.1.

Los resultados obtenidos con el método B3LYP/6-31G indican que la longitud del enlace Mg-O es de 2.08 Å, este dato coincide con el determinado por Pavlov *et al.* [48]. Experimentalmente se ha encontrado que este enlace tiene un valor promedio de 2.066 (2) Å [158]. La longitud del enlace Mg-O, relativamente corto, indica una interacción enlazante entre las moléculas de agua y el catión metálico.

El complejo $[Mg(H_2O)_6]^{2+}$ presenta una energía de enlace de 399.2 kcal/mol. Esta fue determinada como $([E(Mg^{2+}) + E(H_2O)_6] - E[Mg(H_2O)_6]^{2+})$. Posteriormente se considero la corrección de la energía de punto cero (del inglés, ZPE: zero-point energy), siendo el valor de 380.3 kcal/mol a nivel B3LYP/6-31G.

La fuerza de este enlace metal-ligante se explica por la magnitud de la transferencia de carga, que es de 0.8 electrones. Esta transferencia va de las moléculas de agua hacia el ion metálico Mg^{2+} . Pavlov *et al.* [48], con una base mayor encontraron que la transferencia de carga es de 0.7 electrones, y con una energía de enlace que incluye correcciones de ZPE, de 303.9 kcal/mol.

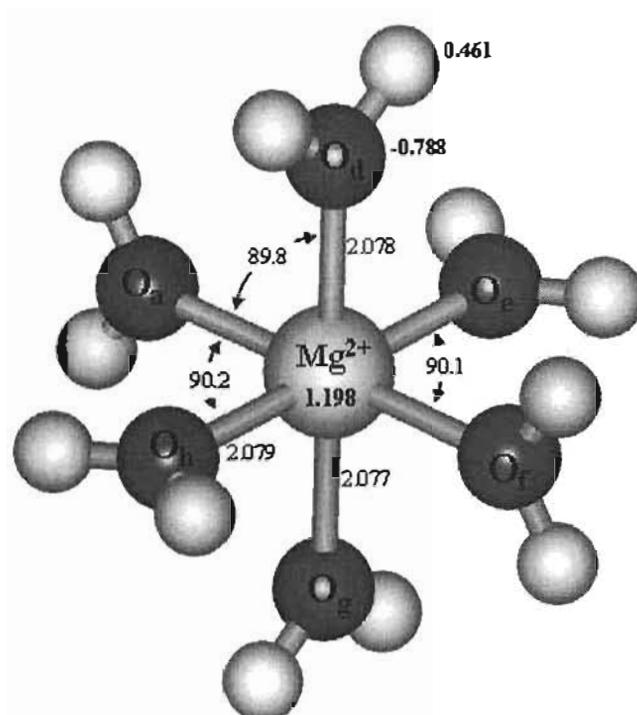


Figura VII.1 Geometría optimizada del ion Mg^{2+} con seis moléculas de agua, empleando B3LYP/6-31G. Se indican algunas longitudes de enlace (Å) y ángulos de enlace, en grados. Poblaciones de Mulliken se indican en negritas.

Esta molécula, también fue optimizada con la base 6-311+G**, obteniéndose una energía de enlace de 324.1 kcal/mol, y con la corrección ZPE, el valor es de 309.0 kcal/mol. Mientras que el empleo de la base 6-311+G(2d,2p) proporciona un valor de 317.62 kcal/mol; incluyendo la corrección ZPE, el valor es de 303.23 kcal/mol este dato coincide con uno de los métodos considerado por Pavlov *et al.* [48].

VII.2. Hidratación del Ion Calcio 2+: $[\text{Ca}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$.

Otro ion común en la célula es el catión calcio 2+. Éste presenta un número de coordinación que va de 6 a 9. En este trabajo se estudio al ion como hexacoordinado, con el propósito de poder comparar su comportamiento con el catión Mg^{2+} en la molécula de la horminona. En la Figura VII.2 se indica la estructura optimizada de la especie $[\text{Ca}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$.

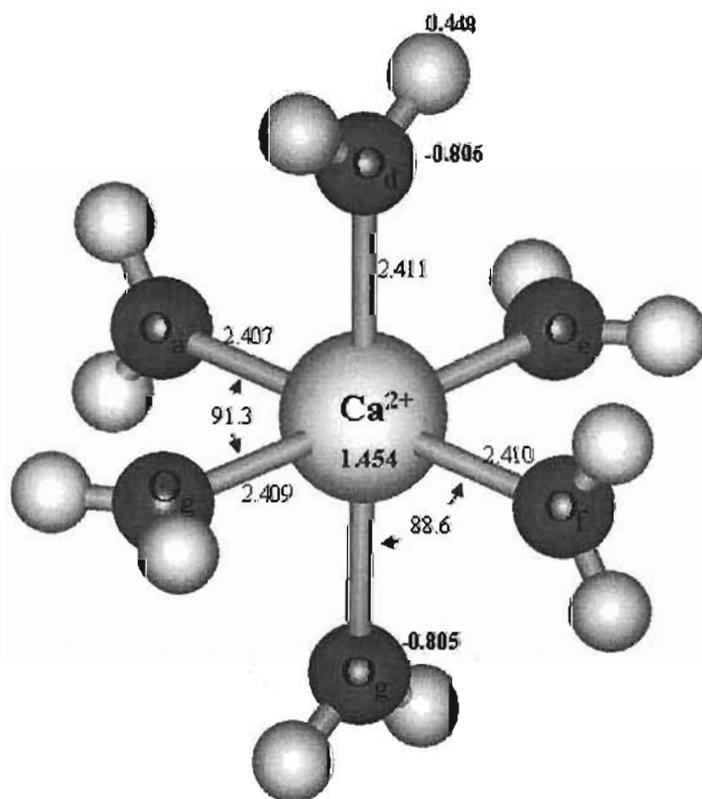


Figura VII.2. Geometría optimizada del ion Ca^{2+} con seis moléculas de agua, empleando B3LYP/6-31G. Se indican algunas longitudes de enlace (Å) y ángulos de enlace, en grados. Poblaciones de Mulliken se indican en negritas.

La longitud $\text{Ca}-\text{O}$ a nivel B3LYP/6-31G es de 2.409 Å, es significativamente mayor, por 0.33 Å, que el valor calculado para la longitud $\text{Mg}-\text{O}$. Esta diferencia indica que la interacción enlazante es más débil para el complejo $[\text{Ca}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$. Los cálculos de la distancia $\text{Ca}-\text{O}$ coinciden con los cálculos teóricos de Pavlov *et al.* [48], donde se ha estimado un valor de 2.42 Å para esta longitud de enlace. Ellos indicaron una transferencia de carga de 0.54 electrones de las moléculas de agua hacia el ion Ca^{2+} .

Además, estos autores observaron que el cálculo de la longitud de enlace Ca-O es más grande que el correspondiente valor experimental de 2.334(9) Å. En particular, cuando se adicionaron funciones tipo "d", un valor corregido de 2.37 Å fue indicado en la Ref. 48 para la longitud de enlace Ca-O, en el complejo $[\text{Ca}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$. Los cálculos de este trabajo con las bases 6-311+G** y 6-311+G(2d,2p) produjeron longitudes de enlace de 4.404 y 2.405 Å, respectivamente. Como se puede observar, el incluir un doble conjunto de funciones de polarización no mejora la longitud de enlace Ca-O. El último resultado es similar a la obtenida con la base 6-31G (4.409 Å).

Los resultados anteriores son consistentes con el dato que se ha calculado para la energía de enlace del complejo $[\text{Ca}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ con 6-31G, de 301.5 Kcal/mol. La inclusión de ZPE produce 288.10 Kcal/mol. Estos valores son más pequeños que los del complejo hexahidratado del ion Mg^{2+} . También este resultado es consistente con una transferencia de carga de 0.55 electrones, de las moléculas de agua hacia el catión Ca^{2+} .

Las energía de enlace para $[\text{Ca}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$, con las bases 6-311+G ** y 6-311+G(2d,2p) fueron de 252.10 y 242.74 kcal/mol y considerando la corrección ZPE, de 239.34 y 231.10 kcal/mol. El último dato está cercano al indicado por Pavlov *et al.*, de 234.4 kcal/mol [48]. Estos resultados de energía de enlace para el catión Ca^{2+} hexahidratado, son menores que los obtenidos para el complejo hexahidratado del ion Mg^{2+} . Este comportamiento, también se observa con la base 6-31G. Esto es importante, ya que se observa que la base 6-31G es apropiada para analizar las tendencias en sistemas más grandes, o sea en aquellos que involucren a la horminona, al ion Mg^{2+} y al H_2O . Resumiendo, se puede señalar que el ion Mg^{2+} tiene una mayor energía de enlace con moléculas de agua que el ión Ca^{2+} .

Cabe señalar que el empleo de las bases grandes 6-311+G** o 6-311+G(2d,2p) para el estudio de los sistemas de este trabajo (horminona - agua - Mg^{2+}), mediante cálculos incluyendo todos los electrones, requeriría mayor recurso de CPU. Por esta razón, se analizó el complejo metal-horminona a nivel de teoría B3LYP/6-31G. Como ya se mencionó anteriormente, esta base produce geometrías adecuadas en los respectivos complejos de agua con iones Mg^{2+} y Ca^{2+} .

Los resultados de energía de enlace con B3LYP/6-31G, indican que $[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ es más estable, por 92.2 Kcal/mol (calculado de la siguiente manera $([\text{E}(\text{Mg}^{2+}) + \text{E}(\text{H}_2\text{O})_6] - \text{E}[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+})$; que $[\text{Ca}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ $([\text{E}(\text{Ca}^{2+}) + \text{E}(\text{H}_2\text{O})_6] - \text{E}[\text{Ca}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+})$. Con las base B3LYP/6-311+G(2d,2p) se verifica que la diferencia de energía entre estos dos complejos es de 72.1 kcal/mol. Usando el mismo método, Pavlov *et al.* [48], encontraron que el complejo octaédrico $[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ es más estable, por 70 kcal/mol, que el complejo $[\text{Ca}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$.

Hasta aquí, los cálculos DFT muestran que el complejo hexahidratado de magnesio 2+ es más estable que el complejo con iones Ca^{2+} . Como ya se mencionó, en la célula bacteriana existen ambos cationes. Es muy importante determinar si la molécula de la horminona desplazará a dos moléculas de agua de los complejos hexahidratados de Mg^{2+} y Ca^{2+} .

VII.3. [horminona($\text{O}_x\text{-O}_y$)-Mg-(H_2O)₄]²⁺.

Las geometrías calculadas para los dos posible complejos de la [horminona-Mg-(H_2O)₄]²⁺ ó $[\text{1-Mg}-(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ se muestran en la Figura VII.3. El sistema de menor energía se observa cuando la coordinación del ion Mg^{2+} se lleva a cabo con los átomos de oxígeno O_a y O_d .

El modo de coordinación (Mg- O_b , Mg- O_c) mostró una energía de +17.1 kcal/mol, con respecto al isómero de menor energía $[\text{1}(\text{O}_a\text{-O}_d)\text{-Mg}-(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$. En efecto, el sistema [horminona($\text{O}_a\text{-O}_d$)-Mg]²⁺ donde el ion magnesio esté o no hidratado resultó ser el más estable. Tomando en cuenta que los complejos sin hidratación [horminona($\text{O}_a\text{-O}_d$)-Mg]²⁺ y [horminona($\text{O}_b\text{-O}_c$)-Mg]²⁺ están separadas por 32.4 kcal/mol, uno de los efectos de la inclusión explícita de las moléculas del disolvente, H_2O , consiste en disminuir la diferencia de energía entre estos dos posibles formas de coordinación. La diferencia de 17 kcal/mol, señala que el modo de coordinación $\text{Mg}^{2+}\text{-O}_a\text{-O}_d$ es el estado basal del sistema.

La energía de enlace del sistema **[horminona(O_a-O_d)-Mg-(H₂O)₄]²⁺** ($[E(\text{horminona}) + E(\text{Mg}^{2+}) + E(4\text{H}_2\text{O})_6] - E[\text{horminona}(\text{O}_a\text{-O}_d)\text{-Mg}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$), es de 401.1 kcal/mol, este valor es similar al mostrado por el complejo **[Mg-(H₂O)₆]²⁺**, de 399.2 kcal/mol ($[E(\text{Mg}^{2+}) + E(\text{H}_2\text{O})_6] - E[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$). El cálculo del BSSE para el sistema estable es de 0.0132 Hartrees. Por lo tanto, la energía del complejo corregido con CP es de 409.3 kcal/mol, obtenido como:

$$\Delta E_{\text{coordinación}} - \Delta E_{\text{CP}}$$

Mientras que el sistema de alta energía presentó un dato de BSSE de 0.103 Hartrees. Siendo la energía de enlace corregido por CP de 390.4 kcal/mol. El dato promedio de BSSE para ambos sistemas es de 7.4 kcal/mol.

Bajo condiciones termodinámicas, todos los sistemas se encuentran en equilibrio. Una pequeña diferencia de energía en estos sistemas indica que en equilibrio, se encuentran en proporciones similares. Por otro lado, el modo de coordinación **[horminona(O_b-O_c)-Mg-(H₂O)₄]²⁺** muestra una energía de enlace de 384.0 kcal/mol y probablemente no es capaz de desplazar a dos moléculas de agua del complejo **[Mg-(H₂O)₆]²⁺**. Este modo se encuentra a +17.1 kcal/mol, con respecto al estado basal, y podría ser inaccesible a las condiciones propias de la célula. Estos resultados sugieren que la molécula horminona, probablemente, atraviesa la pared celular en la forma del complejo **[horminona(O_a-O_d)Mg-(H₂O)₄]²⁺**.

En el complejo de menor energía, **[horminona(O_a-O_d)-Mg-(H₂O)₄]²⁺**, la longitud de los enlaces Mg-O es de 2.04 a 2.09 Å. Estos valores son similares a las distancias Mg-O del complejo **[Mg-(H₂O)₆]²⁺**, en donde el resultado es de 2.08 Å. En particular, Mg-O_d muestra una longitud de enlace de 2.04 Å, y Mg-O_a tiene un valor de 2.09 Å; mientras que Mg-O_g también muestra un valor corto, de 2.06 Å; véase Figura VII.3. Como se puede observar con estos resultados, los átomos de oxígeno correspondientes a un alcohol secundario así como a un grupo carbonilo de la horminona tienen una capacidad similar de enlazarse al catión, de la misma manera en que lo hacen los átomos de oxígeno del agua.

La sustitución de dos unidades de H₂O por la horminona bidentada origina pequeñas desviaciones en los enlaces Mg-O. Esto puede explicarse por la ocurrencia de una mayor

transferencia de carga, de 0.84 electrones, de los ligantes hacia el ion Mg^{2+} , cuando la horminona ha desplazado dos moléculas de agua.

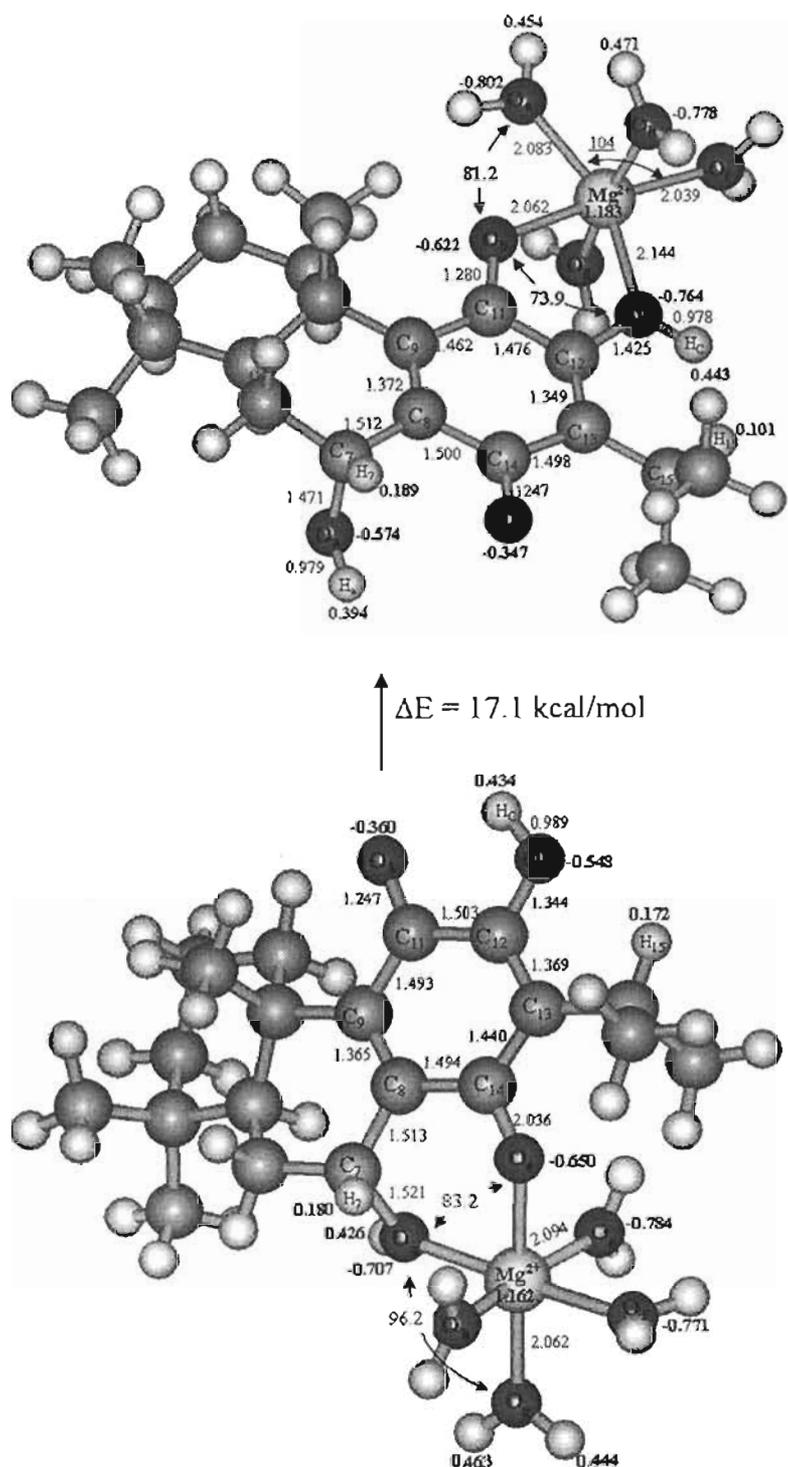


Figura VII.3. Geometría optimizada para los sistemas $[horminona(O_a-O_d)Mg-(H_2O)_4]^{2+}$ y $[horminona(O_6-O_e)Mg-(H_2O)_2]^{2+}$. Se indican algunas longitudes de enlace, en Å, y ángulos de enlace, en grados. Poblaciones de Mulliken se indican en negritas.

En la estructura $[\text{horminona}(\text{O}_b\text{-O}_c)\text{-Mg}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ de alta energía, las longitudes de enlace Mg-O, de 2.04-2.14 Å, son más largas que aquellas de la geometría correspondiente a la estructura de menor energía. Sin embargo, la transferencia de carga en el complejo de mayor energía, 0.82 e, es similar al sistema más estable.

Esto podría indicar que en la estabilidad del sistema de menor energía, domina el control orbital sobre el de transferencia de carga. En efecto, considerando que los orbitales HOMO, HOMO-1 y HOMO-2 tienen contribuciones de mayor peso en $\text{O}_a\text{-O}_d$ que en $\text{O}_b\text{-O}_c$. Los orbitales involucrados en la interacción $[\text{horminona}(\text{O}_a\text{-O}_d)\text{-Mg}(\text{H}_2\text{O})_5]^{2+}$, se muestran en la Figura VII.4.

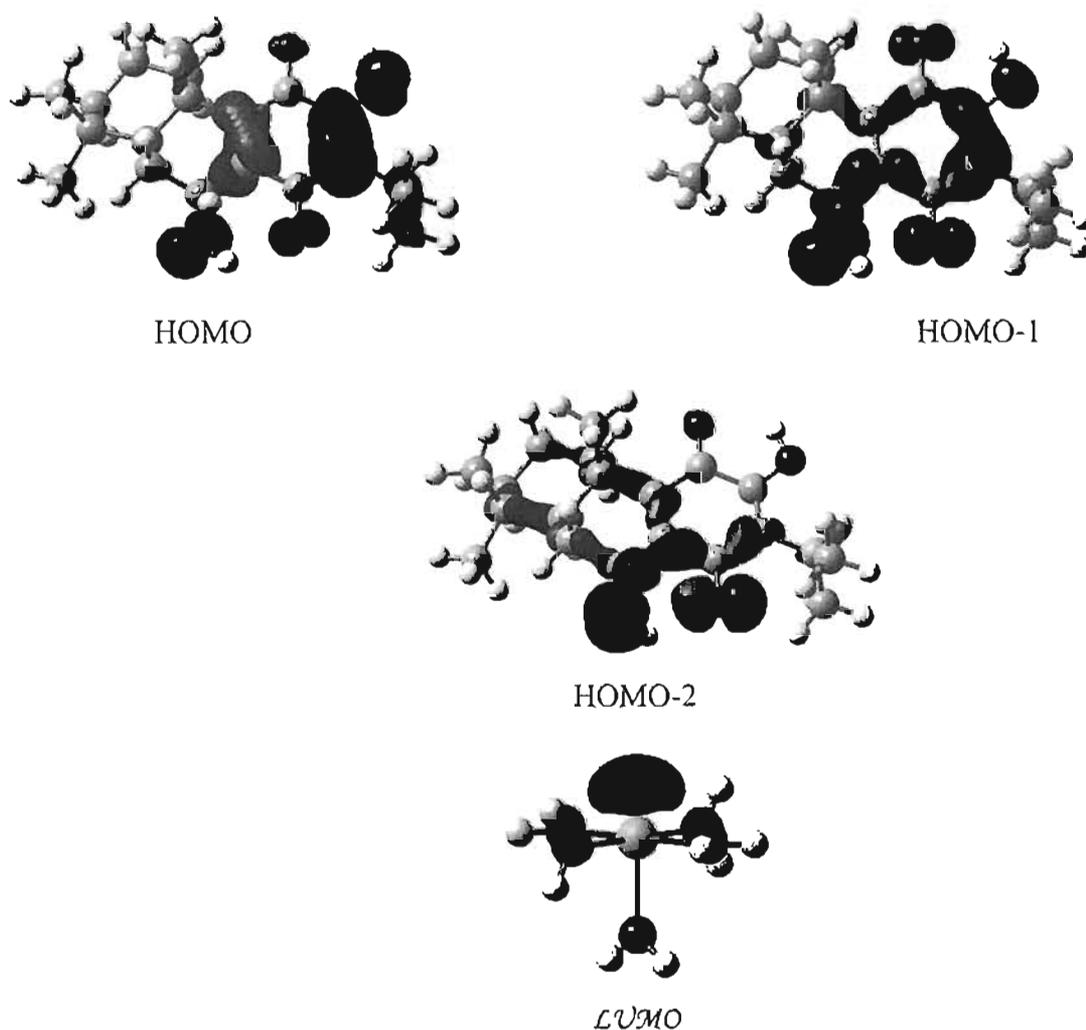


Figura VII.4. HOMO, HOMO-1 y HOMO-2 de la horminona, así como el LUMO del ion Mg^{2+} con cinco moléculas de agua, empleando B3LYP/6-31G.

Probablemente en una primera etapa el LUMO del ion Mg^{2+} pentahidratado, a través de un sitio activo, desplace una molécula de agua y en este punto por simetría de los orbitales moleculares, ambas estructuras interaccionan. El complejo propuesto sería del tipo $[horminona(O_a-O_d)-Mg-(H_2O)_6]^{2+}$. Posteriormente la horminona desplazará una segunda molécula de agua. Para que finalmente se obtenga el sistema $[horminona(O_a-O_d)-Mg-(H_2O)_4]^{2+}$, siendo éste más estable que el otro modo de coordinación $[horminona(O_b-O_c)-Mg-(H_2O)_4]^{2+}$, por una diferencia de 17.1 kcal/mol.

Continuando con la discusión del estado basal, la coordinación de la horminona por las posiciones C_7-C_{14} con el ion Mg^{2+} involucra la formación de un anillo de seis miembros, $Mg^{2+}-O_a-C_7-C_8-C_{14}-O_d$. El enlace $Mg-O_d$ es más corto que $Mg-O_a$, el cual es debido a que el átomo O_a enlazado a un átomo de hidrógeno, tenga una menor capacidad de enlace con el ion Mg^{2+} . Las longitudes de enlace O_a-C_7 (1.521 Å) y O_d-C_{14} (1.288 Å) son más largas que aquellas de los respectivos enlaces, 1.466 y 1.263 Å, en la molécula de la horminona sin coordinar.

Las longitudes de enlace C_7-C_8 (1.513 Å) y C_8-C_{14} (1.494 Å) para el complejo hidratado, experimentan cambios de +0.005 y -0.01 Å respectivamente, con respecto al complejo $[horminona(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$ sin las moléculas de agua. Así, la interacción metal-ligante, incluyendo efectos de solvatación directos, ha ocasionado pequeñas desviaciones en el enlace de la región $O_a-C_7-C_8-C_{14}-O_d$. Los enlaces del ciclo $C_8-C_9-C_{11}-C_{12}-C_{13}-C_{14}$ también se alteraron ligeramente. Se observaron alargamientos de 0.003 a 0.013 Å y acortamientos de -0.01 a -0.025 Å. Esto confirma que el ion Mg^{2+} hidratado ha alterado los parámetros estructurales del sistema quinoidal y de la región $O_a-C_7-C_8-C_{14}-O_d$, la cual constituye la región activa de la horminona.

Los cambios estructurales descritos arriba son una consecuencia de los cambios que el ion Mg^{2+} hidratado produce en la estructura electrónica de la horminona. Estos efectos se ven ejemplificados por los átomos de oxígeno. En el complejo $[horminona(O_a-O_d)-Mg-(H_2O)_4]^{2+}$, los átomos de oxígeno O_a y O_d , al enlazarse al ion Mg^{2+} , experimentan un incremento en su carga; de -0.61 (O_a) y -0.45 (O_d) electrones, en la horminona sin coordinar, aumentan a -0.71 y -0.65 electrones, respectivamente, en el complejo hidratado. Esto es, los átomos de oxígeno (O_a y O_d), han ganado carga en el complejo hidratado.

Por otro lado, la carga de los átomos de oxígeno en $[\text{Mg}-(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ es igual a $-0.79 e^-$, mientras que en $[\text{horminona}(\text{O}_a-\text{O}_d)-\text{Mg}-(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$, los átomos de oxígeno (principalmente de las moléculas de H_2O) tiene un valor de -0.78 electrones, indicando una despreciable disminución de carga.

Lo anterior indica que en el complejo $[\text{horminona}-\text{Mg}-(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$, los átomos de oxígeno que rodean al ion Mg^{2+} no son responsables de la reducción de carga positiva del catión metálico. Por lo tanto, la carga donada al ión Mg^{2+} proviene de la molécula de la horminona, produciendo finalmente un catión, $\text{Mg}^{+1.16}$, que ha ganado carga electrónica. El análisis de carga revela que los átomos de oxígeno O_b y O_c , más alejados del ion Mg^{2+} , experimentan una disminución en su población electrónica.

Analizando a los átomos de hidrógeno de los átomos de carbono C_{15} y C_{20} de la horminona Tabla VII.1, con respecto a la molécula libre, éstos experimentaron una ligera disminución en su población electrónica en el complejo $[\text{1}(\text{O}_a-\text{O}_d)-\text{Mg}-(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$. Particularmente, la población electrónica del átomo de H_a enlazado al átomo de oxígeno, O_a , incrementó su acidez, pero la longitud de este enlace, O_a-H_a , es ligeramente menor en el complejo $[\text{1}(\text{O}_a-\text{O}_d)-\text{Mg}-(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$. Estos resultados sugieren que la densidad electrónica de la molécula de la horminona está polarizada hacia los enlaces $\text{Mg}-\text{O}_a$ y $\text{Mg}-\text{O}_d$.

Tabla VII.1 Algunas cargas y longitudes de enlace, a nivel B3LYP/6-31G, para diferentes estructuras: horminona(1), $[\text{1}(\text{O}_a-\text{O}_d)-\text{Mg}]^{2+}$ y $[\text{1}(\text{O}_a-\text{O}_d)-\text{Mg}-(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$.

Átomo	Horminona	$(\text{O}_a-\text{O}_d)\text{Mg}^{2+}$	
		$[\text{horminona}-\text{Mg}]^{2+}$	$[\text{horminona}-\text{Mg}-(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$
Carga (e^-)			
$\text{H}_7(\text{C}_7)$	0.149	0.224	0.180
$\text{H}_1(\text{O}_2)$	0.380	0.467	0.426
$\text{H}_{13}(\text{C}_{15})$	0.167	0.208	0.172
$\text{H}_{20a}(\text{C}_{20})$	0.158	0.208	0.179
$\text{H}_{20b}(\text{C}_{20})$	0.132	0.147	0.141
$\text{H}_{20c}(\text{C}_{20})$	0.145	0.194	0.182
$\text{H}_2(\text{O}_2)$	0.401	0.447	0.434
Distancia (Å)			
O_a-H_a	0.982	0.977	0.977
O_c-H_c	0.989	0.991	0.989

VII.4. [Horminona(O_x-O_y)-Ca-(H₂O)₄]²⁺.

Para los sistemas [1(O_a-O_d)-Ca-(H₂O)₄]²⁺ y [1(O_b-O_c)-Ca-(H₂O)₄]²⁺, Figura VII 5, el sistema de menor energía corresponde a cuando la coordinación del ion Ca²⁺ es con los átomos de oxígeno O_a y O_d.

El modo de coordinación Ca-(O_a-O_d) mostró una energía de 18.4 kcal/mol, abajo del otro modo de coordinación, Ca-(O_b-O_c). Esta diferencia es menor que la obtenida para las estructuras [1(O_a-O_d)-Ca]²⁺ y [1(O_b-O_c)-Ca]²⁺ sin hidratación del ion Ca²⁺, de 25.7 kcal/mol. Como puede observarse, el efecto del disolvente, considerando a las moléculas de agua explícitamente, consiste en disminuir la diferencia de energía de estos sistemas.

La energía de enlace para [1(O_a-O_d)-Ca-(H₂O)₄]²⁺ ([E(horminona) + E(Ca²⁺) + E(4H₂O)₆] - E[horminona(O_a-O_d)-Ca-(H₂O)₄]²⁺), es de 302.3 kcal/mol, más pequeño que el valor correspondiente al complejo [1(O_a-O_d)-Mg-(H₂O)₄]²⁺, de 401.1 kcal/mol. La energía de enlace para el complejo [Ca-(H₂O)₆]²⁺ ([E(Mg²⁺) + E(H₂O)₆] - E[Mg(H₂O)₆]²⁺), de 301.5 kcal/mol, es ligeramente menor que la energía de unión para el caso en donde la horminona ha desplazado dos moléculas de agua ([1(O_a-O_d)-Ca-(H₂O)₄]²⁺). Esto indica que la horminona en su modo de coordinación Ca-O_a y Ca-O_d, podría estar en equilibrio con el complejo [Ca-(H₂O)₆]²⁺, es decir que el grupo OH y el agua presentan la misma probabilidad del interaccionar con el ion Ca²⁺. El cálculo del BSSE para el sistema de menor energía es de 0.0118 Hartrees. Por lo tanto, la energía del complejo corregido con CP es de 309.7 kcal/mol, obtenido como:

$$\Delta E_{\text{coordinación}} - \Delta E_{\text{CP}}$$

Mientras que el sistema de menor estabilidad presentó un dato de BSSE de 0.0096 Hartrees. Siendo la energía de enlace corregido por CP de 289.9 kcal/mol. El dato promedio de BSSE para ambos sistemas es de 6.7 kcal/mol.

De acuerdo a lo anterior, la molécula de la horminona podría atravesar la pared celular en forma de $[1(O_a-O_d)-Ca-(H_2O)_4]^{2+}$, pero considerando que este complejo está a 100.0 kcal/mol arriba del sistema $[1(O_a-O_d)-Mg-(H_2O)_4]^{2+}$, éste último por ser más estable es el que tendría mayor posibilidad de cruzar la pared celular.

Las longitudes de enlace, Ca-O, para el sistema $[1(O_b-O_c)-Ca-(H_2O)_4]^{2+}$ se encontraron en un intervalo de 2.37 a 2.49 Å, mientras que en el complejo $[1(O_a-O_d)-Ca-(H_2O)_4]^{2+}$ es de 2.36 a 2.41 Å. Este último intervalo es mayor que el mostrado por $[1(O_a-O_d)-Mg-(H_2O)_4]^{2+}$, 2.04-2.09 Å. Las distancias Ca-O largas, se ven reflejadas en la aparición de una estructura octaédrica distorsionada para $[1(O_b-O_c)-Ca-(H_2O)_4]^{2+}$, Figura VII.5. Indicando una interacción débil entre en ion Ca^{+2} y los ligantes.

Además, un valor de 0.55 electrones fueron transferidos hacia el catión Ca^{2+} , a diferencia de lo ocurrido con el ion Mg^{2+} , en donde la transferencia fue de 0.84 electrones. Desde el punto de vista energético, estructural, y electrónico de los complejos $[1(O_a-O_d)-Ca-(H_2O)_4]^{2+}$ y $[1(O_a-O_d)-Mg-(H_2O)_4]^{2+}$, se puede concluir que la horminona interacciona preferentemente con el ion Mg^{2+} .

El número de coordinación seis es común a ambos iones Ca^{2+} y Mg^{2+} . Experimentalmente se ha encontrado que las longitudes de enlace o ángulos de enlace alrededor del centro metálico de los complejos hexacoordinados definen, muy cercanamente, un octaedro regular [158]. Los resultados obtenidos en este trabajo son consistentes con esta observación.

Por otro lado, se determinó el comportamiento de la única molécula (2) de este estudio que no presentó actividad biológica, coordinada al ion Mg^{2+} por su única posición (O_b-O_c), con cuatro moléculas de agua. Las propiedades estructurales y electrónicas de esta molécula se discuten a continuación.

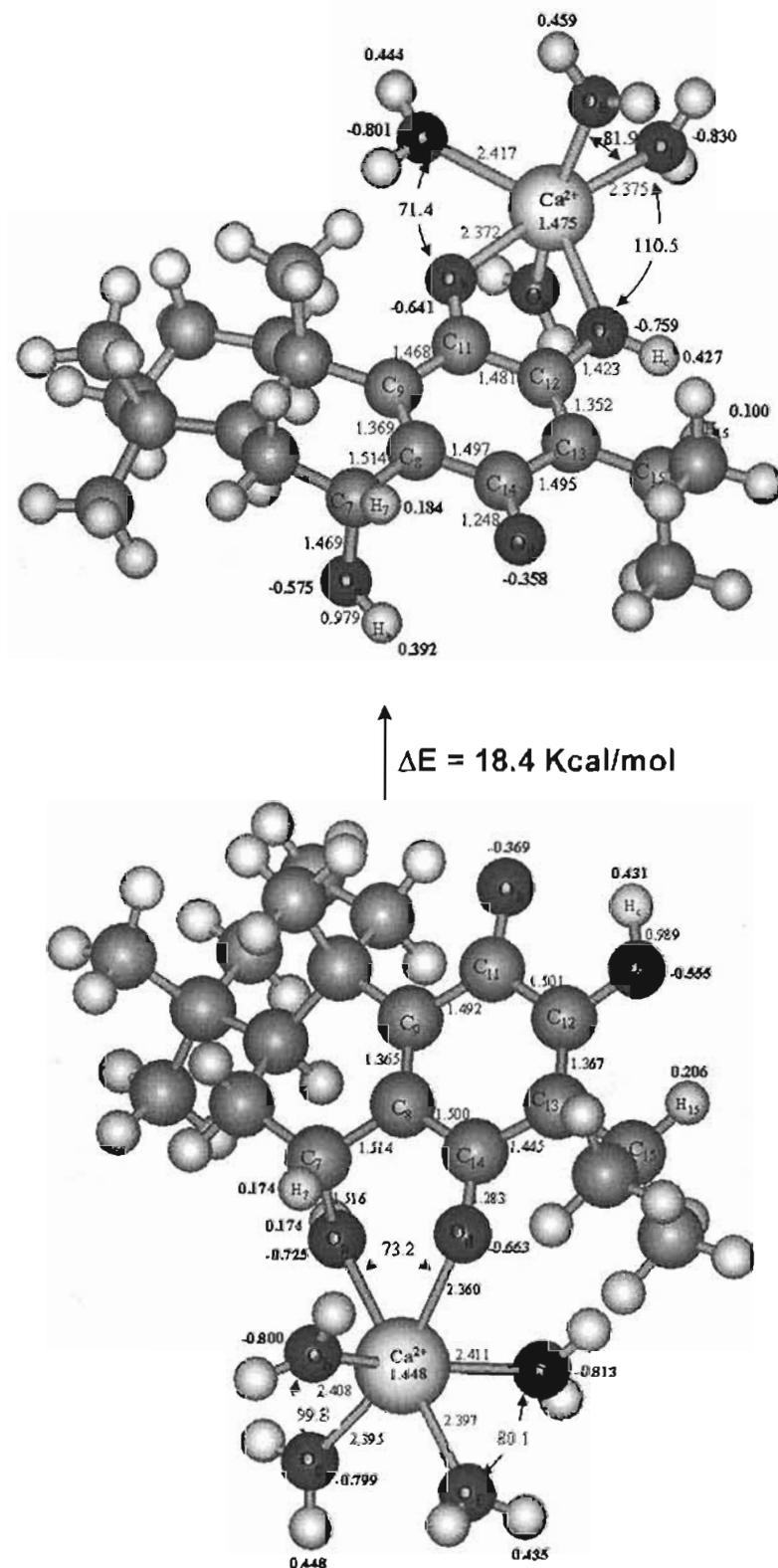


Figura VII.5. Geometría optimizada, a nivel B3LYP/6-31G, para los sistemas $[horminona(O_a-O_d)-Ca-(H_2O)_4]^{2+}$ y $[horminona(O_b-O_c)-Ca-(H_2O)_4]^{2+}$. Se indican algunas longitudes de enlace, en Å, y ángulos de enlace, en grados. Poblaciones de Mulliken se indican en negritas.

VII.5. Molécula 2 con el Ion Mg^{2+} : $[2(O_b-O_c)-Mg-(H_2O)_4]^{2+}$.

Para definir si es posible la formación de este complejo, $[2(O_b-O_c)-Mg-(H_2O)_4]^{2+}$, Figura VII.6, se determinó la energía de enlace $([E(2) + E(Mg^{2+}) + E(H_2O)_4] - E[2(O_b-O_c)-Mg-(H_2O)_4]^{2+})$, obteniéndose un resultado de 391.2 Kcal/mol. Este valor es menor que el mostrado por $[Mg-(H_2O)_6]^{2+}$ (399.2 Kcal/mol). De acuerdo a esto, se puede señalar que la molécula 2 no desplazará a dos moléculas de agua del complejo $[Mg-(H_2O)_6]^{2+}$. Por lo tanto, ésta no podrá atravesar la pared celular en forma de $[2(O_b-O_c)-Mg-(H_2O)_4]^{2+}$. Además, 2, no presenta el grupo -OH en la posición C₇. Como se ha expuesto anteriormente, todo parece indicar que este grupo en esta posición es muy importante para la actividad antibacteriana.

Como ya se mencionó, el ion Mg^{2+} puede encontrarse hexahidratado en el interior del microorganismo. La dureza de esta molécula, $[Mg(H_2O)_6]^{2+}$, es de 4.68 eV. La dureza calculada para el catión Mg^{2+} es de 26.14 eV. De acuerdo a estos datos, la dureza del catión hexahidratado es más afín a la dureza de la horminona (1.55 eV). Esto es una estimación que proporciona un esquema del comportamiento de la reactividad que puede exhibir una estructura al interactuar con otra.

Concluyendo este capítulo, se puede señalar que el ion Ca^{2+} hexacoordinado presenta mayor variación de sus ángulos, cuando los ligantes no son moléculas de agua, en este caso al interactuar con los átomos de oxígeno de la horminona. Pero esta variación es aún mayor cuando la coordinación con la horminona es por la posición O_b-O_c .

De acuerdo a la energía de enlace entre el ion Metálico hexacoordinado (Mg^{2+} ó Ca^{2+}) y horminona (O_a-O_d ó O_b-O_c), particularmente, el sistema energéticamente más estable fue para $[horminona(O_a-O_d)-Mg-(H_2O)_4]^{2+}$.

La diferencia en los resultados geométricos y electrónicos de los cationes Ca^{2+} y Mg^{2+} , está influenciada por su propia carga, radio iónico, grado de hidratación y la geometría de los orbitales empleados en el enlace metal-ligante, ya que el catión debe perder habitualmente la mayor parte de su esfera de coordinación. Los iones metálicos mayores (los menos hidratados, Ca^{2+}) se unen más fuertemente que los iones menores que se hallan más hidratados con ciertos ligantes. En este estudio se observa el orden inverso (el ion Mg^{2+} , más fuertemente unido), esto se debe a que la carga del ligante se halla más concentrada.

Como consecuencia de lo anterior, en el siguiente capítulo se propone un modelo, en donde el complejo más estable de la horminona (posición $\text{O}_a\text{-O}_d$) y el dicatión (Mg^{2+} ó Ca^{2+}) interactuane, con un centro negativo (considerando el modo de acción de las tetraciclina).

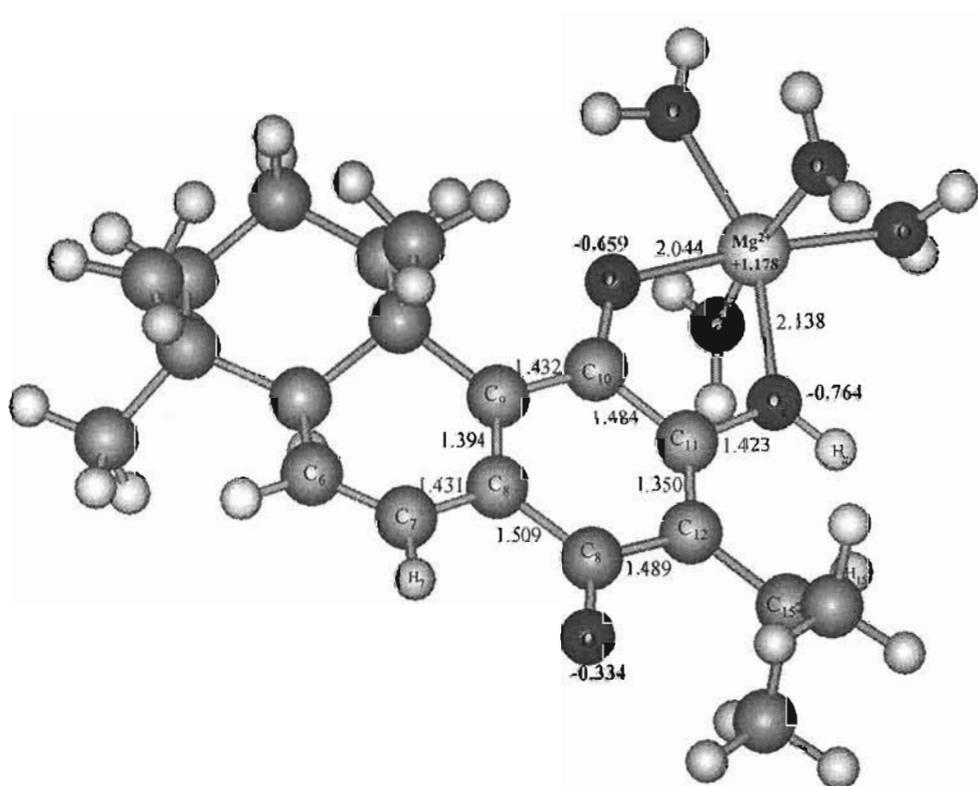


Figura V11.6. Geometría optimizada a nivel B3LYP/6-31G, para la molécula $[2(\text{O}_6\text{-O}_c)\text{-Mg}]^{2+}$. Se indican algunas longitudes de enlace, en Å, y ángulos de enlace, en grados. La población de Mulliken esta indicada en negritas.

CAPITULO VIII: HORMINONA-METAL²⁺-GRUPOS FOSFATO.VIII.1. [Horminona(O_a-O_d)-Mg-(H₂PO₄)⁻ (H₃PO₄)₂⁰]⁺.

De acuerdo al modo de acción de las tetraciclinas, determinado experimentalmente, y a los resultados de cálculos teóricos de la molécula de la horminona (examinando la estabilidad de los dos posibles isómeros con el ion magnesio), se procede a proponer un modelo en donde existe la interacción de la horminona, mediada por el ion Mg²⁺, con un sitio negativo del ribosoma. Inicialmente se propuso un primer modelo sin la inclusión de una molécula de agua.

La interacción de la **horminona-Mg²⁺** con el rRNA fue estudiada empleando el modelo **[1(O_a-O_d)-Mg-(H₂PO₄)⁻ (H₃PO₄)₂]⁺**. Se asumió que el sistema horminona-Mg²⁺ se puede enlazar a tres grupos fosfato del rRNA. Esta aproximación está de acuerdo con lo encontrado por Brodersen *et al.* [34] en el estudio experimental de la acción de las tetraciclinas. Experimentalmente, sugieren que algunos antibióticos ribosomales funcionan interfiriendo con la síntesis de proteínas [33], mediante la participación del ion Mg²⁺. Encontrándose que la tetraciclina se enlaza a un sitio negativo, definido por dos grupos fosfatos del tipo (H₃PO₄)₂ y un grupo fosfato negativo, (H₂PO₄)⁻ del rRNA. Considerando el modelo propuesto, la geometría optimizada **[1-Mg]²⁺** fue tomada entrada para la optimización de la geometría del sistema **[1(O_a-O_d)-Mg-(H₂PO₄)⁻ (H₃PO₄)₂]⁺**, con el nivel de teoría B3LYP/6-31G. Algunos átomos de oxígeno de los grupos fosfato están unidos a residuos de aminoácidos de la correspondiente subunidad ribosomal 30S [34]. En este estudio se hizo una aproximación de esta unión como se muestra en la Figura VIII.1, completando la valencia de estos átomos de oxígeno, con átomos de hidrógeno. El modelo que resulta mantiene las principales características estructurales para la interacción del ion magnesio 2+ (del complejo **[horminona(O_a-O_d)-Mg]²⁺**) con el sitio negativo del receptor ribosomal 30S.

La estructura optimizada de $[1(\text{O}_a\text{-O}_d)\text{-Mg}-(\text{H}_2\text{PO}_4)^-(\text{H}_3\text{PO}_4)_2]^+$ se indica en la Figura VIII.1, donde el ion Mg^{2+} está coordinado con dos átomos de oxígeno O_a y O_d , de la horminona y con tres átomos de oxígeno del grupo fosfato.

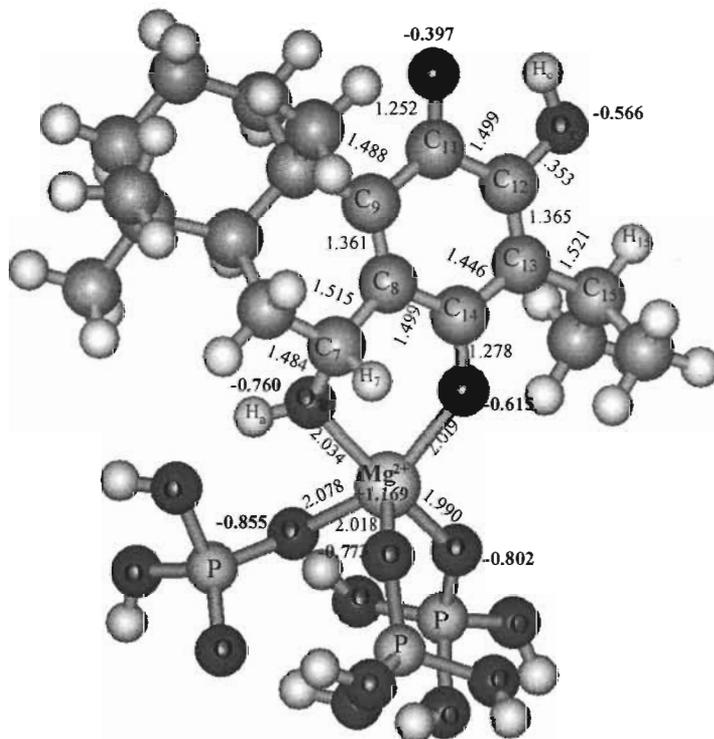


Figura VIII.1. Geometría optimizada del sistema [horminona($\text{O}_a\text{-O}_d$)- $\text{Mg}-(\text{H}_2\text{PO}_4)^-(\text{H}_3\text{PO}_4)_2]^+$, a nivel B3LYP/6-31G. Las longitudes de enlace C-O, Mg-O, y algunos enlaces C-C, están indicados en Å. Los valores de población de Mulliken, para los átomos de O y de Mg, están en negritas.

Nótese que las longitudes de enlace $\text{Mg}-\text{O}_a$, de 2.034 Å, y $\text{Mg}-\text{O}_d$, de 2.019 Å, tienen valores similares a las distancias $\text{Mg}-\text{OPO}_3$, los que se encontraron entre 1.990 a 2.078 Å. Estas longitudes de enlace son relativamente cortas e indican la ocurrencia de una interacción fuerte entre el ion Mg^{2+} y los grupos fosfato $(\text{H}_3\text{PO}_4)_2$ y $(\text{H}_2\text{PO}_4)^-$, del rRNA.

El efecto de transferencia de carga es importante en el enlace $\text{Mg}-\text{O}(\text{PO}_4)$. El análisis de población de Mulliken revela una carga de +1.169 electrones para el ion magnesio, como resultado de la transferencia de electrones hacia este catión (en $[\text{horminona}(\text{O}_a\text{-O}_d)\text{-Mg}]^{2+}$, la carga del ión Mg^{2+} es de 1.503 e⁻).

Correlacionando la actividad de la horminona con el grupo de las tetraciclinas, estos resultados sugieren que la horminona puede formar un enlace mediado por el ión Mg^{2+} , con el sitio receptor del sistema rRNA. Esta unión puede producir un bloqueo entre el rRNA (subunidad ribosomal) y el tRNA, afectando de esta manera la síntesis proteica.

VIII.2. [Horminona(O_a-O_d)-Mg-fosfatos-Agua]⁺.

Por otro lado, se procede a analizar la influencia de la esfera de coordinación, incluyendo las moléculas de agua del ion Mg^{2+} , en el complejo $[1(O_a-O_d)-Mg-(H_2PO_4)^-(H_3PO_4)_2]^+$. Considerando los antecedentes del mecanismo de acción de las tetraciclinas se realiza el cálculo del complejo $[1(O_a-O_d)-Mg-(H_2O)_4]^{2+}$ unido a los grupos fosfatos, $(H_3PO_4)_2$ y $(H_2PO_4)^-$, los que conforman la parte negativa del mRNA, ver Figura VIII.2.

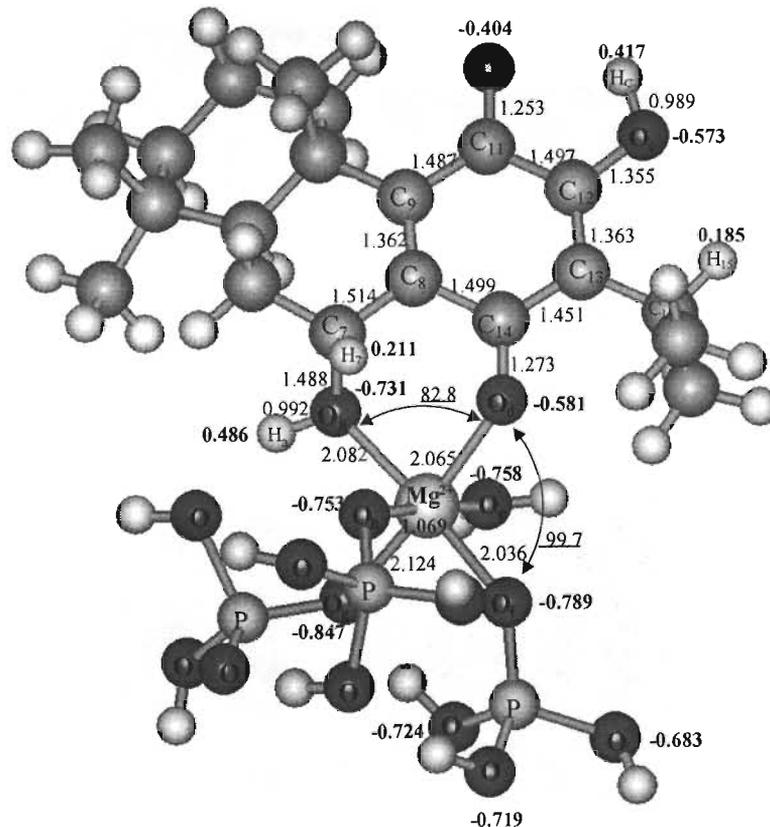


Figura VIII.2. Geometría optimizada a nivel B3LYP/6-31g, para el sistema $[1(O_a-O_d)-Mg-(H_2PO_4)^-(H_3PO_4)_2H_2O]^+$. Se indican algunas longitudes de enlace, en Å, y ángulos de enlace, en grados.

El estudio de la interacción del sistema $[1(\text{O}_a\text{-O}_d)\text{-Mg}\text{-(H}_2\text{O)}_4]^{2+}$ con los grupos fosfato, implicó desplazar tres moléculas de H_2O a éste, originando el complejo $[1(\text{O}_a\text{-O}_d)\text{-Mg}\text{-(H}_2\text{PO}_4)^-\text{ (H}_3\text{PO}_4)_2\text{H}_2\text{O}]^+$, donde los átomos de oxígeno de dos grupos fosfato del rRNA, fueron saturados con átomos de hidrógeno. En este complejo, así como en $[1(\text{O}_a\text{-O}_d)\text{-Mg}\text{-(H}_2\text{O)}_4]^{2+}$, los resultados de la optimización de la geometría conservan el arreglo casi octaédrico. Los enlaces Mg-O, para la interacción con los grupos fosfato, se encuentra en un rango de 2.065 - 2.124 Å. El enlace Mg-O_d es ligeramente corto que los otros enlaces Mg-OPO₄. El enlace Mg-O de la única molécula de agua presente en el complejo es de 2.071 Å, Tabla VIII.1. De acuerdo a estos resultados se podría señalar que la esfera de coordinación origina una estabilidad del sistema horminona-Mg²⁺-fosfato-H₂O. Esto es, la contracción del enlace Mg-O es consecuencia de una interacción entre el catión Mg²⁺ y la molécula de la horminona en el complejo $[1(\text{O}_a\text{-O}_d)\text{-Mg}\text{-(H}_2\text{PO}_4)^-\text{ (H}_3\text{PO}_4)_2\text{H}_2\text{O}]^+$.

La transferencia de carga hacia el catión Mg²⁺ fue de 0.93 e⁻, este incremento de electrones lo obtiene de la horminona, ya que las cargas de los átomos de oxígeno (O_d, O_e, O_h) ligados directamente al ion Mg²⁺ disminuyeron la carga, y los otros átomos (O_a, O_f, O_g) incluso son más negativos, que la carga mostrada por estos átomos en el sistema $[1(\text{O}_a\text{-O}_d)\text{-Mg}\text{-(H}_2\text{O)}_4]^{2+}$. Como ya se mencionó la carga ganada por el átomo de Mg²⁺ proviene de algunos átomos de hidrógeno de la horminona cercanos a este sitio (H₇, H_a y H₁₅). Se puede observar en la Tabla VIII.2, estos átomos son ácidos al estar presente el ion Mg²⁺. De acuerdo a los resultados de carga, el átomo de hidrógeno, H_a, es ácido en el sistema $[1(\text{O}_a\text{-O}_d)\text{-Mg}\text{-(H}_2\text{PO}_4)^-\text{ (H}_3\text{PO}_4)_2\text{H}_2\text{O}]^+$.

La energía de unión del ion Mg²⁺ enlazado a una molécula de horminona, agua, (H₃PO₄)₂ y (H₂PO₄)⁻ es de 599.1 kcal/mol, y si este catión se enlaza a una molécula de horminona y cuatro moléculas de agua es de 401.1 Kcal/mol. De acuerdo a estos resultados se puede señalar que al sustituir tres moléculas de agua por grupos fosfato, la energía de unión aumenta en 198 Kcal/mol. Por lo tanto, los grupos fosfato reemplazan a las moléculas de agua.

Tabla VIII.1. Algunas cargas, en electrones y longitudes de enlace en, Å, para diferentes estructuras a nivel B3LYP/6-31G. $[1(O_a-O_d)-Mg]^{2+}$ (1), $[Mg(H_2O)_6]^{2+}$ (2), $[horminona(O_a-O_d)-Mg-(H_2O)_4]^{2+}$ (3), $[1(O_a-O_d)-Mg-(H_2PO_4)^-(H_3PO_4)_2H_2O]^{1+}$ (4).

Distancia	1	2	3	4
	M=Mg ²⁺			
M-O _a	1.902	2.078	2.089	2.082
M-O _d	1.859	2.078	2.036	2.065
M-O _e	-	2.078	2.094	2.071
M-O _f	-	2.079	2.089	2.076
M-O _g	-	2.077	2.062	2.099
M-O _h	-	2.079	2.087	2.124
Átomo	Carga (e ⁻)			
O _a	-0.803	-0.788	-0.707	-0.731
O _d	-0.770	-0.788	-0.650	-0.581
O _e		-0.788	-0.784	-0.758
O _f		-0.788	-0.771	-0.789
O _g		-0.788	-0.784	-0.847
O _h		-0.788	-0.777	-0.753

Tabla VIII.2 Algunas cargas, en electrones y longitud de enlace en, Å, para diferentes estructuras a nivel B3LYP/6-31G: Horminona (1), $[1-Mg]^{2+}$, $[1(O_a-O_d)-Mg-(H_2O)_4]^{2+}$ y $[1(O_a-O_d)-Mg-(H_2PO_4)^-(H_3PO_4)_2H_2O]^+$.

Átomo	Horminona	(O _a -O _d)Mg ²⁺		
		$[1-Mg]^{2+}$	$[1-Mg-(H_2O)_4]^{2+}$	$[1-Mg-(H_2PO_4)^-(H_3PO_4)_2H_2O]^+$
Carga (e ⁻)				
H ₇ (C ₇)	0.149	0.224	0.180	0.211
H _a (O _a)	0.380	0.467	0.426	0.486
H ₁₅ (C ₁₅)	0.167	0.208	0.172	0.185
H _{20a} (C ₂₀)	0.158	0.208	0.179	0.170
H _{20b} (C ₂₀)	0.132	0.147	0.141	0.137
H _{20c} (C ₂₀)	0.145	0.194	0.182	0.162
H _c (O _c)	0.401	0.447	0.434	0.417
Distancia (Å)				
O _a -H _a	0.982	0.977	0.977	0.992
O _c -H _c	0.989	0.991	0.989	0.989

VIII.3. [Horminona(O_a-O_d)-Ca-fosfatos-Agua]⁺.

Los resultados anteriores sobre el ion Ca²⁺, señalan una interacción débil con la horminona. No obstante, estudiamos un modelo para este ion, con los grupos fosfato, para comparar su comportamiento con el complejo del ion Mg²⁺.

Este modelo es, **[1(O_a-O_d)-Ca-(H₂PO₄)⁻ (H₃PO₄)₂H₂O]⁺**. Las longitudes de enlace, Ca-O, para este sistema se encuentran en un intervalo de 2.326 a 2.507 Å, mientras que las longitudes obtenidas para el complejo estable hidratado, **[1(O_a-O_d)-Ca-(H₂O)₄]²⁺**, son de 2.360 a 2.411 Å. Como se puede observar, aparte de abrirse el intervalo, los valores son más irregulares para los seis átomos de oxígeno inmediatos, Figura VIII.3. El valor de la longitud de enlace Ca-O mostrado en el complejo **[Ca(H₂O)₆]²⁺**, es de 2.409 Å, Tabla VIII.3. Es decir, que algunos de los enlaces Ca-O, en el complejo con fosfatos, están interaccionando más fuertemente con el catión Ca²⁺.

De la misma manera que el respectivo complejo con el ion Mg²⁺, la transferencia de carga hacia el ion calcio 2+ fue de 0.59 e⁻. La mitad de los átomos de oxígeno ligados directamente a este catión (O_d, O_e, O_h) disminuyeron la carga, y los otros átomos (O_a, O_f, O_g) incluso son más negativos que la carga mostrada por estos átomos en el sistema **[1(O_a-O_d)-Mg-(H₂O)₄]²⁺**. Comparando los átomos de oxígeno de los sistemas **[1(O_a-O_d)-Ca-(H₂PO₄)⁻ (H₃PO₄)₂H₂O]⁺** y **[Ca(H₂O)₆]²⁺** se tiene que la mayoría de los átomos perdieron carga, excepto O_g.

Cabe señalar que probablemente el incremento de electrones en los iones Mg²⁺ y Ca²⁺, se deba a algunos átomos de oxígeno ligados directamente a éstos o lo obtiene de la horminona. La transferencia de carga hacia el catión Ca²⁺ fue menor que la adquirida por el ión magnesio 2+ (0.93 e⁻). Esto es una consecuencia de la débil interacción del ion Ca²⁺ con la horminona, así como con los átomos de oxígeno de los grupos fosfato.

Cabe mencionar que los ángulos de enlace mostrados por el ion Ca²⁺ cuando está hexacoordinado son más irregulares que los mostrados por el ion Mg²⁺.

El complejo $[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$, muestra un intervalo de ángulos de enlace de 89.8 a 90.2°, mientras que en el complejo $[\text{horminona}(\text{O}_a\text{-O}_d)\text{-Mg}(\text{-H}_2\text{O})_4]^{2+}$, éste varía de 83.2 a 96.2° y en el complejo con grupos fosfato ($[\text{horminona}(\text{O}_a\text{-O}_d)\text{-Mg}(\text{-H}_2\text{PO}_4)^- (\text{H}_3\text{PO}_4)_2\text{H}_2\text{O}]^+$) se encuentra de 82.8 a 99.7°. Como se puede observar, entre mayor sea el número de ligantes, la simetría octaédrica es más distorsionada.

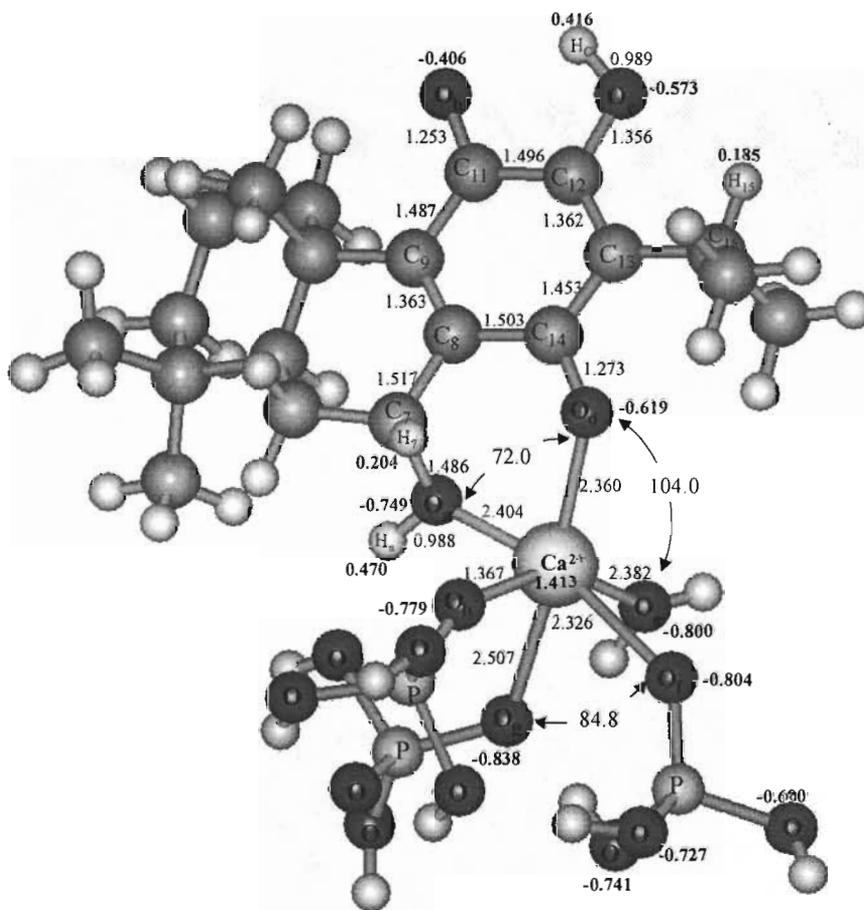


Figura VIII.3. Geometría optimizada a nivel B3LYP/6-31G, para el complejo con el ion calcio 2+, $[\text{horminona}(\text{O}_a\text{-O}_d)\text{-Ca}(\text{-H}_3\text{PO}_4)_2(\text{H}_2\text{PO}_4)^-\text{H}_2\text{O}]^+$. Se indican algunas longitudes de enlace, en Å, y ángulos de enlace, en grados.

Asimismo, para el complejo $[\text{Ca}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$, el intervalo del ángulo de enlace observado es de 89.1 a 91.3° y para el complejo $[\text{horminona}(\text{O}_a\text{-O}_d)\text{-Ca}(\text{-H}_2\text{O})_4]^{2+}$ se localiza entre 73.2 a 99.8°. Mientras que en el complejo $[\text{horminona}(\text{O}_a\text{-O}_d)\text{-Ca}(\text{-H}_3\text{PO}_4)_2\text{H}_2\text{PO}_4)^-\text{H}_2\text{O}]^+$ es de 72 – 104°, de acuerdo a estos resultados el ion calcio 2+ muestra mayor distorsión en sus ángulos de enlace cuando los ligantes son diferentes a la molécula de agua, por lo que la simetría octaédrica se distorsiona considerablemente en este último caso; de acuerdo a lo

anterior, al interaccionar el ion calcio con otros ligantes que no sean moléculas de agua, presentan una mayor distorsión de su entorno octaédrico.

Finalmente se tiene que al comparar los ángulos de enlace entre los sistemas **[horminona(O_a-O_d)-Mg-(H₂O)₄]²⁺** y **[horminona(O_b-O_c)-Mg-(H₂O)₄]²⁺**, se tiene que la molécula menos estable energéticamente presenta un intervalo de 73.9 - 104°, pudiéndose señalar que el ion magnesio 2+ en esta estructura, le es más difícil sostener la simetría octaédrica de un complejo hexacoordinado.

El complejo de alta energía, **[horminona(O_b-O_c)-Ca-(H₂O)₄]²⁺**, mostró ángulos de enlace O_x-Ca²⁺-O_y de 71.4 – 110.5°, estos resultados son más abiertos que el mostrado por el complejo **[horminona(O_b-O_c)-Mg-(H₂O)₄]²⁺**. Por lo tanto, se puede indicar que el catión adecuado para interaccionar con la molécula de la horminona es el ion Mg²⁺, y que la interacción más favorable sería con los átomos de oxígeno O_a-O_d de los sitios C₇ y C₁₄.

La energía de unión del ion Ca²⁺ enlazado a una molécula de horminona, agua, (H₃PO₄)₂ y (H₂PO₄)⁻ es de 500.5 kcal/mol, y si este catión se enlaza a una molécula de horminona y cuatro moléculas de agua es de 302.3 Kcal./mol. Estos resultados indican que al sustituir tres moléculas de agua por grupos fosfato, la energía de unión aumenta en 198.2 Kcal./mol.

La energía de unión que presenta el catión Mg²⁺ en este complejo, es de 98.6 kcal/mol mayor que el respectivo complejo con el ion Ca²⁺.

Por otro lado, se realizaron una serie de cálculos, considerando la presencia del ion oxhidrilo, OH⁻, ya que este podría encontrarse en el medio intracelular bacteriano.

Tabla VIII.3. Algunas cargas y longitudes de enlace, en Å, a nivel B3LYP/6-31G, para diferentes estructuras. $[1(O_a-O_d)-Ca]^{2+}$ (1), $[Ca(H_2O)_6]^{2+}$ (2), $[horminona(O_a-O_d)-Ca-(H_2O)_4]^{2+}$ (3), $[1(O_a-O_d)-Ca-(H_2PO_4)^-(H_3PO_4)_2H_2O]^{1+}$ (4).

	1	2	3	4
Distancia	M=Ca²⁺			
M-O _a	2.295	2.407	2.411	2.404
M-O _d	2.208	2.407	2.360	2.360
M-O _e	-	2.409	2.411	2.382
M-O _f	-	2.409	2.397	2.326
M-O _g	-	2.410	2.395	2.507
M-O _h	-	2.411	2.408	2.367
Átomo	Carga (e⁻)			
O _a	-0.798	-0.805	-0.725	-0.749
O _d	-0.773	-0.805	-0.663	-0.619
O _e		-0.806	-0.813	-0.800
O _f		-0.806	-0.797	-0.804
O _g		-0.806	-0.799	-0.838
O _h		-0.806	-0.800	-0.779

VIII.4. $[Horminona-Mg-(OH)]^0$ ó $[1-Mg-(OH)]^0$.

En el interior de la bacteria también se puede encontrar el ion OH⁻, el cual es un ligante duro que en solución prefiere enlazarse al ion Mg²⁺. Este anión a pH 7.0 compite con otros ligantes [159]. Considerando los protones ácidos H_a y H_c, el ion OH⁻ provocaría la formación de los respectivos alcóxido y enolato en la molécula horminona. La presencia del anión tendría que ser una consecuencia de un pH elevado, y si esto fuera posible en el interior de la bacteria, el alcóxido formado sería muy inestable. Por lo tanto, éste capturaría a un protón del medio originando nuevamente el alcohol secundario. Sin embargo; en fase gaseosa la estabilidad de los alcoholes es a la inversa; es decir, un alcóxido a partir de un alcohol secundario es estable. Como ya se mencionó, para que éste exista las condiciones de pH en el interior de la bacteria deben ser mayor a la neutralidad. A pesar de este argumento se procede a analizar el comportamiento del complejo horminona- Mg²⁺ con el ion OH⁻.

Considerando que la horminona presenta dos protones H_a y H_c, que podrían ser desplazados por el ion OH⁻, se estimó la estabilidad de estos compuestos. Con este propósito se estudia la coordinación de la horminona, sin los átomos H_a y H_c y con el ion Mg²⁺ en los respectivos complejos.

Este otro modelo, propuesto para estudiar la interacción de la horminona con el catión Mg²⁺, implica la neutralidad eléctrica del [1-Mg]⁰. La construcción de éste requiere del desplazamiento de H_a, del átomo de oxígeno O_a, produciendo una carga negativa en este último. Esta carga y la del grupo (OH)⁻, originan el complejo [horminonaSinH⁺_a(O_a-O_d)-Mg-(OH)]⁰. Así también, se propone el complejo [horminonaSinH⁺_c(O_b-O_c)-Mg-(OH)]⁰, mediante el desplazamiento de H_c y neutralizando la carga del catión divalente con la interacción del ión OH⁻. El cálculo se efectuó con el método B3LYP/6-31G.

De acuerdo a los resultados de energía, el complejo [horminonaSinH⁺_c(O_b-O_c)-Mg-(OH)]⁰ resultó ser 9.9 Kcal./mol más estable, que el complejo [horminonaSinH⁺_a(O_a-O_d)-Mg²⁺-(OH)]⁰, ver Figura VIII.4. Probablemente, el cambio en la estabilidad de los respectivos sistemas; se deba a la formación del ion enolato.

Éste presenta una alta estabilidad con respecto al ion alcóxido. Debido a que la carga negativa se puede deslocalizar hacia el carbonilo de la posición C₁₄. Aunque, como ya se mencionó anteriormente; a las condiciones fisiológicas de la bacteria sería difícil este proceso. También puede ocurrir que una vez que la molécula de la horminona interaccione con el respectivo catión se desplace un protón, ya que este se vuelve más ácido.

Este modelo no se puede considerar adecuado para explicar el comportamiento antibacteriano de las moléculas en estudio. Debido a que experimentalmente, la molécula **2** (a diferencia de las otras moléculas, presenta un enlace doble en las posiciones C₆-C₇) no presentó actividad antibacteriana. Si consideráramos este modelo como adecuado, la molécula **2** hubiera tenido la estructura [2SinH⁺_c(O_b-O_c)-Mg-(OH)]⁰ y posiblemente hubiera sido positivo a las pruebas antimicrobianas. Como no fue así otra vez se señala que el modo de coordinación con los átomos de oxígeno O_b-O_c no es factible, requiriéndose el grupo O_a-H para producir un comportamiento antimicrobiano de estas moléculas.

No obstante este resultado negativo, para un complejo del tipo **[horminonaSinH⁺_a(O_a-O_d)-Mg-(OH)]⁰** o **[horminonaSinH⁺_c(O_b-O_c)-Mg-(OH)]⁰**, para explicar la actividad antimicrobiana de los compuestos propuestos para este estudio, se procede a estudiar la interacción del complejo **[horminonaSinH⁺_a(O_a-O_d)-Mg-(OH)]⁰** con los grupos fosfato.

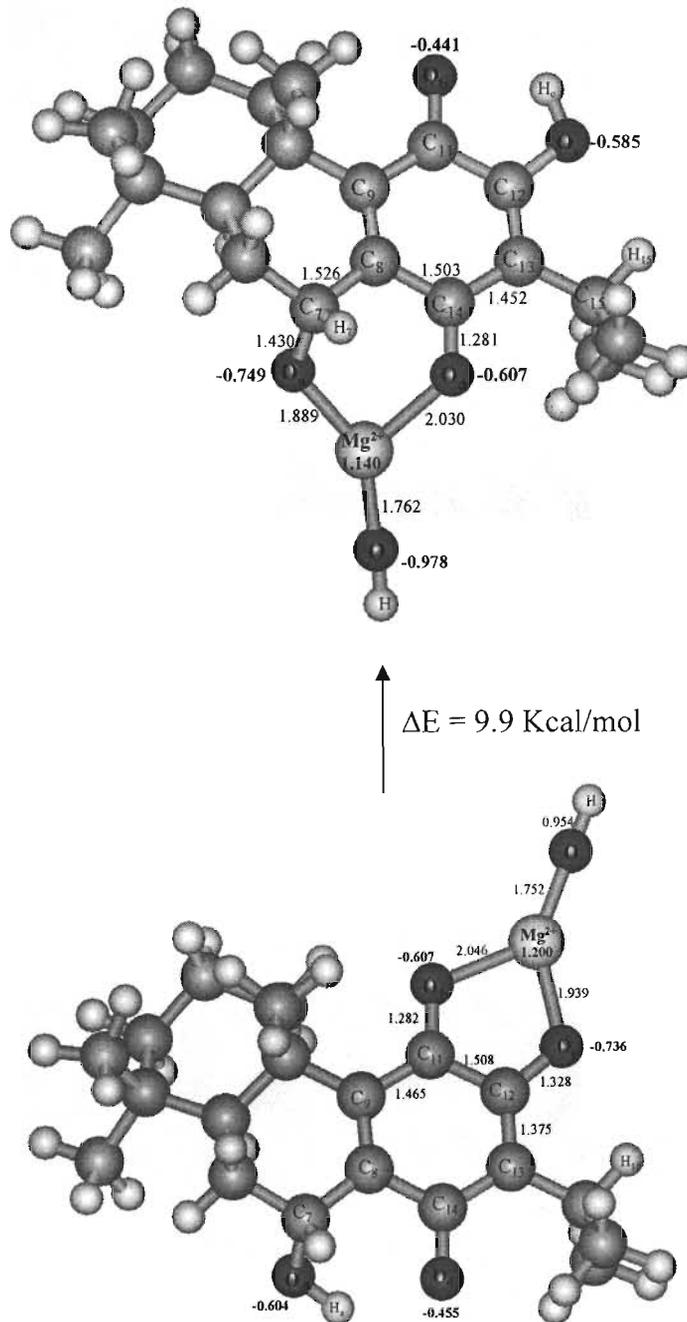


Figura VIII.4. Geometría optimizada a nivel B3LYP/6-31G, para los complejos **[horminonaSinH⁺_c(O_b-O_c)-Mg-(OH)]⁰** y **[horminonaSinH⁺_a(O_a-O_d)-Mg-(OH)]⁰**. Se indican algunas longitudes de enlace, en Å, y cargas de Mulliken en negritas.

VIII.5. $[\text{HorminonaSinH}_a^+(\text{O}_a\text{-O}_d)\text{-Mg-fosfatos-(OH)}]^-$.

En primer lugar, se realizó un cálculo del complejo $[\text{1(O}_a\text{-O}_d)\text{-Mg-fosfatos}]$ considerándolo como un sistema neutro, por lo que se le adiciona un grupo hidróxido, $(\text{OH})^-$. Este último ion se podría encontrar en el medio, de acuerdo al pH intracelular y la capacidad de disociación del agua. Se desplazó un protón, H_a , del átomo de oxígeno, O_a , considerando que éste aumenta ligeramente su acidez al existir interacción entre la molécula de la horminona y el ion Mg^{2+} . De acuerdo a estas consideraciones, los grupos fosfatos tendrían que permanecer sin carga alguna, para mantener a la molécula neutra. La geometría inicial ($[\text{1Sin H}_a^+(\text{O}_a\text{-O}_b)\text{-Mg-(H}_3\text{PO}_4)_3(\text{OH})]^-$) se muestra en la Figura VIII.5.

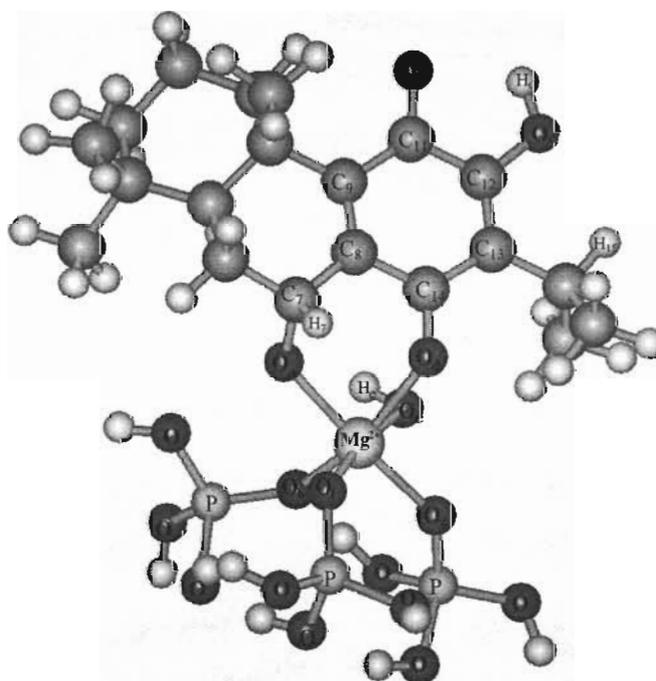


Figura VIII.5. Estructura de entrada para el sistema $[\text{1SinH}_a^+(\text{O}_a\text{-O}_d)\text{-Mg-(H}_3\text{PO}_4)_3(\text{OH})]^-$. Molécula neutra: ión Mg^{2+} , tres grupos H_3PO_4 , un grupo $(\text{OH})^-$. Además del desplazamiento del protón en O_a .

La geometría optimizada se presenta en la Figura VIII.6, y como se puede observar, tanto el átomo de oxígeno O_a de la molécula de la horminona y el grupo $(\text{OH})^-$ unido al ion Mg^{2+} , recuperan sus respectivos protones. De acuerdo a estos resultados, se puede indicar que el átomo de oxígeno O_a recupera su protón debido a que H_a es poco ácido.

Con este comportamiento, se observa que es difícil desprender el protón H_a de la horminona así como de sus respectivos complejos por la posición C₇-C₁₄, ya que la formación del ión alcóxido tiende a capturar con facilidad un protón del medio. Estos resultados confirman que es adecuado considerar para los cálculos la presencia del H_a unido al oxígeno O_a. Un segundo modelo para este complejo, fue considerando el ión OH⁻, pero sin la salida del H_a.

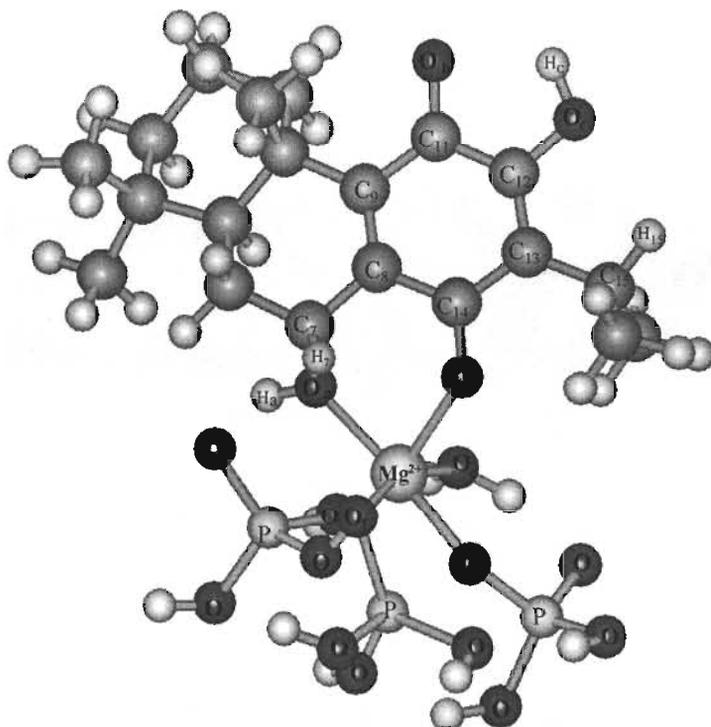


Figura VIII.6. Estructura optimizada a nivel B3LYP/6-31G. La molécula conserva su neutralidad: 1, Mg²⁺, un grupo H₃PO₄, dos grupos (H₂PO₄)⁻, una molécula de H₂O. Además el O_a recupera su protón.

VIII.6. [horminona(O_a-O_d)-Mg-(H₂PO₄)⁻ (H₃PO₄)₂(OH)]⁰.

El modelo propuesto fue el complejo [1(O_a-O_d)-Mg]²⁺ con el ion hidróxido, sin desplazar el átomo de hidrógeno del oxígeno O_a. Retomando la coordinación del ion Mg²⁺ con dos grupos fosfatos (H₃PO₄)₂ y un grupo (H₂PO₄)⁻, se obtiene el sistema mostrado en la Figura VIII.7.

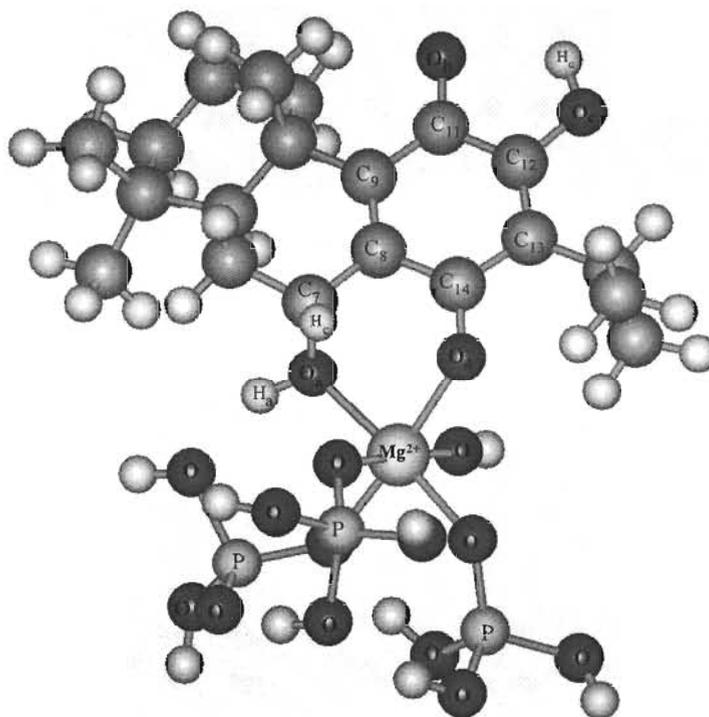


Figura VIII.7. Estructura inicial para $[1(O_a-O_d)-Mg-(H_2PO_4)] (H_3PO_4)_2(OH)]^0$. Sistema neutro: ion Mg^{2+} , dos grupo H_3PO_4 , un grupo $(H_2PO_4)^-$, y un grupo $(OH)^-$.

Después del proceso de optimización, se encontró que la molécula recupera una carga positiva, esto es cuando el ion hidróxido recupera un átomo de hidrógeno (ver Figura VIII.8). Por lo tanto, se indica que el protón recuperado proviene del átomo de oxígeno de uno de los grupos fosfato.

Con estos cálculos se señala que, aunque existan iones OH^- en el medio intracelular de la bacteria, el complejo formado sería con moléculas de agua. Por otra parte, la salida de un protón de la horminona sería un proceso difícil.

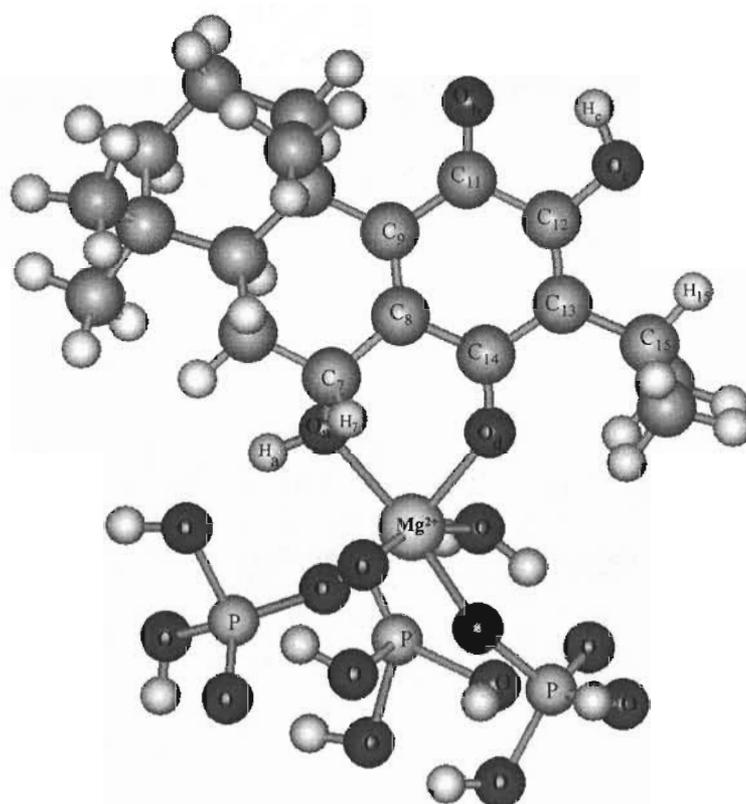


Figura VIII.8. Estructura optimizada a nivel B3LYP/6-31G. El complejo conserva la carga neutra. Dos grupos (H_2PO_4^-), un grupo H_3PO_4 y una molécula de H_2O .

CONCLUSIONES

En este trabajo se explican algunas de las propiedades estructurales y electrónicas que justifican el comportamiento antibacteriano de la horminona y de algunos de sus derivados. La Teoría de Funcionales de la Densidad, específicamente, el funcional B3LYP y el conjunto base 6-31G, proporcionó una descripción adecuada de las propiedades moleculares estudiadas. Se estudiaron los derivados horminónicos con el ion Mg^{2+} , por los dos posibles sitios de coordinación. También se inspeccionó la coordinación de la horminona con el catión divalente, Ca^{2+} , favoreciéndose la interacción con el ión Mg^{2+} . Posteriormente, considerando la hidratación del metal divalente se confirma que la estabilidad del complejo es aquella en donde la coordinación horminona- Mg^{2+} ocurre por la posición C_7-C_{14} . Con estos antecedentes y la forma de actuar de las tetraciclinas, determinada experimentalmente, se propuso un modelo de interacción horminona-Metal²⁺-fosfato.

Los resultados del análisis de población de Mulliken, cargas naturales e Índices de Fukui corroboran la existencia de los dos sitios posibles para la interacción de la horminona con un electrófilo (Mg^{2+} , Ca^{2+}). Por lo que se estudió la coordinación con el ion magnesio $2+$, por ambos sitios (O_a-O_d y O_b-O_c) de los derivados horminónicos.

Particularmente, la distribución HOMO, HOMO-1, HOMO-2 y Superficie de Potencial Electrostático permitieron establecer que las moléculas podrían llevar una interacción hacia un electrófilo por el sitio C_7-C_{14} , preferentemente.

Las moléculas estables bajo condiciones de equilibrio, son aquellos isómeros que presentaron un sustituyente en la posición 7. Algunas moléculas de este estudio (aparte de la horminona) podrían encontrarse en la naturaleza o sintetizarse en el laboratorio. En la literatura se ha indicado el aislamiento de algunos metabolitos secundarios como son las moléculas **2**, **3b**, **5a** y **5b**.

Para los respectivos complejos de los derivados horminónicos, los isómeros estables fueron aquellos donde la interacción con el ion Magnesio $2+$ es en la posición O_a-O_d . De acuerdo a los resultados, los sustituyentes influyeron poco para que algunos derivados (**3b**, **3c**, **4a** y **5a**) sean activos como antibacterianos. Cabe señalar que su actividad se explica por la interacción que ocurre entre los derivados horminónicos y el ion Mg^{2+} .

Los parámetros de longitud de enlace entre los átomos O_a-O_d , O_b-O_c , H_a-O_d , O_b-H_c y el ángulo de enlace $O-H-O$, permitieron establecer que el ion magnesio $2+$ se podría coordinar por la posición O_a-O_d . La coordinación conduce a la formación de un anillo de seis miembros. Por la disposición espacial de los átomos de oxígeno se puede indicar una interacción eficiente con el catión.

El valor del orden de enlace entre los átomos O_a-Mg de los derivados horminónicos coordinados, fue ligeramente mayor que entre los átomos O_c-Mg . Por lo tanto, se indica que existe una fuerte interacción entre O_a-Mg , permitiendo la formación de un complejo estable por la posición O_a-O_d .

Uno de los problemas más importantes a los que se debe enfrentar la química cuántica es el modelaje de sistemas químicos en un entorno real. Por lo que fue necesario considerar el efecto disolvente. Al relajar a la horminona considerando esta propiedad, no se observó un cambio significativo en sus propiedades estructurales o electrónicas. Posteriormente el disolvente fue considerado de manera explícita con cuatro moléculas de agua, como parte de la esfera de coordinación del ion Mg^{2+} . Los resultados confirman la estabilidad de la molécula coordinada con el dicatión por la posición O_a-O_d .

Los resultados obtenidos para los cationes Mg^{2+} y Ca^{2+} hexahidratados, permiten señalar que el ion magnesio tiene una mayor capacidad de enlace con las moléculas de agua. Se encontró que la horminona tiene mayor preferencia por el ion Mg^{2+} hidratado que por el ion Ca^{2+} . El complejo horminona-dicación-agua más estable corresponde a la estructura $[\text{horminona}(O_a-O_d)Mg^{2+}-(H_2O)_4]^{2+}$.

De acuerdo a estos resultados, se sugieren que mediante este complejo, la horminona atraviese la pared celular. En la literatura se indica que es necesario utilizar bases grandes para estudiar este tipo de interacciones, para discernir con mayor precisión los bajos valores de las energías de enlace. El resultado promedio del BSSE (CP) para los complejos de Mg^{2+} y Ca^{2+} , considerando a las moléculas de agua es de 7.1 cal/mol. Para los respectivos derivados coordinados con el catión, en promedio el dato del BSSE es de 3.8 kcal/mol. La base utilizada, aunque pequeña fue de utilidad para describir el sitio de interacción que ocurre entre la horminona y sus derivados con el ion Mg^{2+} .

El ion magnesio altera, significativamente, algunos parámetros estructurales de la horminona. Pero en los derivados horminónicos se alteran las interacciones puente de hidrógeno, orden de enlace e hibridación en algunos átomos, sobre todo en los sitios cercanos a la interacción con el ion magnesio $2+$. Con respecto a la carga que gana el ion Mg^{2+} , ésta es transferida de algunos átomos de hidrógeno de la molécula de la horminona.

Los resultados de Log P, indicaron que la lipofilia de las moléculas estudiadas, es importante para llevar una acción antimicrobiana, como lo muestran las moléculas **4a** y **5a**.

La estructura **2** presenta un grupo OH en el sistema quinoidal, pero no fue activa como antibacteriano. Por lo que se podría señalar que es indispensable la presencia de un grupo oxhidrilo en la posición C_7 . Los resultados teóricos demuestran que esta molécula no desplaza a dos moléculas de agua de la esfera de coordinación del ion Mg^{2+} hexahidratado en la posición C_{11} - C_{12} .

Finalmente, de acuerdo a los resultados teóricos obtenidos para la molécula de la horminona y de datos experimentales de la forma de actuar de las tetraciclinas, se propuso un modelo de la forma en que podría actuar el metabolito secundario. Esto es, la horminona interacciona con un centro negativo como parte de la subunidad ribosomal 30S, mediante el ion magnesio hexahidratado.

REFERENCIAS

- [1] Hussein, W.; Walker, C. G.; Peralta-Inga, Z.; Murray, J. S. *Int. J. Quantum Chem.* **2001**, 82, 160-169.
- [2] De Almeida, W. B.; Dos Santos, H. F.; Zerner, M. C. *J. Pharm. Sci.* **1998**, 87(9), 1101-1108.
- [3] Leybold, C. F.; Reiher, M.; Brehm, G.; Schmitt, M. O.; Schneider, S.; Matousek, P.; Towrie, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, 5, 1149-1157.
- [4] Othersen, O. G.; Lanig, H.; Clark, T. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 5571-5574.
- [5] Dos Santos, H. F.; De Almeida, W. B.; Zerner, M. C. *J. Pharm. Sci.* **1998**, 87(2), 190-195.
- [6] Duarte, H. A.; Carvalho, S.; Paniago, E. B.; Simas, A. M. *J. Pharm. Sci.* **1999**, 88(1), 111-120.
- [7] Othersen, O. G.; Beierlein, F.; Lanig, H.; Clark, T. *J. Phys. Chem. B* **2003**, 107, 13743-13749.
- [8] De Almeida, W. B.; Costa, L. R.; Dos Santos, H. F.; Zerner, M. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1997**, 2, 1335-1339.
- [9] Murray, J. S.; Peralta-Inga, Z.; Politzer, P. *Int. J. Quantum Chem.* **2000**, 80, 1216-1223.
- [10] Politzer, P.; Murray, J. S.; Peralta-Inga, Z. *Int. J. Quantum Chem.* **2001**, 85, 676-684.
- [11] Martínez-Vázquez, M.; Miranda, P.; Valencia, N. A.; Torres, M. L.; Miranda, R.; Cárdenas, J.; Salmón, M. *Pharm. Biol.* **1998**, 36(2), 77-80.
- [12] Nelson, M. L.; Park, B. H.; Andrews, J. S.; Georgia, V. A.; Thomas, R. C.; Levy, S. B. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 370-377.
- [13] Neu H. C., M.D. *Bulletin N. Y. Acad. Medicine* **1978**, 54(2), 141-155.
- [14] Bretscher, M. S. *Nature* **1968**, 218, 675-677.
- [15] Schlessinger, D.; Apirion, D. *Ann. Rev. Microbiol.* **1969**, 23, 387-426.
- [16] Nelson D. L.; Cox M. M. *Lehninger, Principios de Bioquímica*, Ed. Omega **2001**, p. 1034-1056.
- [17] Chopra, I.; Roberts M. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2001**, 65(2), 232-260.
- [18] Benbough, J.E.; Morrison, G. A. *J. Gen. Microbiol.* **1967**, 49, 469-485.

- [19] Lasking, A. I.; Last, J. A. *Antibiotics and Chemotherapy* **1971**, 17, 1-28.
- [20] Buck, M. A.; Cooperman, B. S. *Biochemistry*. **1990**, 29, 5374-5379.
- [21] Oehler, R.; Polacek, N.; Steiner, G.; Barta, A. *Nucleic Acids Research* **1997**, 25(6), 1219-1224.
- [22] McCormick, J. R. D.; Jensen, E. R.; Miller, P. A.; Doerschuk, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 3381-3386.
- [23] Beereboom, J. J.; Ursprung, J. J.; Rennhard, H. H.; Stephens, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 1003-1004.
- [24] Chopra, I. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, 38(4), 637-640.
- [25] Weinberg, E. D. *Bact. Rev.* **1957**, 21, 46-68.
- [26] Ohyama, T.; Cowan, J. A. *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 3083-3086.
- [27] Wessels, J. M.; Ford, W. E.; Szymczak, W.; Schneider, S. *J. Phys. Chem. B* **1998**, 102, 9323-9331.
- [28] Schnappinger D.; Hillen W. *Arch. Microbiol.* **1996**, 165, 359-369.
- [29] Thanassi, D. G.; Suh, G. S.B.; Nikaido, H. *J. Bacteriol.* **1995**, 177(4), 998-1007.
- [30] Chopra, I.; Howe, T.G.B. *Microbiol. Rev.* **1978**, 42(4), 707-724.
- [31] Yamaguchi, A.; Udagawa, T.; Sawai T. *The J. Biol. Chem.* **1990**, 265(9), 4809-4813.
- [32] Orth, P.; Saenger, W.; Hinrichs, W. *Biochemistry* **1999**, 38, 191-198.
- [33] Pioletti, M.; Schlünzen, F.; Harms, J.; Zarivach, R.; Glühmann, M.; Avila, H.; Bashan, A.; Bartels H.; Auerbach, T.; Jacobi, C.; Hartsch, T.; Yonath, A.; Franceschi, F. *The EMBO J.* **2001**, 20(8), 1829-1839.
- [34] Brodersen, D. E.; Clemons, W. M. Jr.; Carter, A. P.; Morgan-Warren, R. J.; Wimberly, B. T.; Ramakrishnan, V. *Cell* **2000**, 103, 1143-1154.
- [35] Park, E. J.; Brasuel, M.; Behrend, C.; Philbert, M. A.; Kopelman, R. *Anal. Chem.* **2003**, 75(15), 3784-3791.
- [36] Skipper, N. T.; Soper, A. K.; Smalley, M. V. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 942-945.
- [37] Pan, T.; Long, D. M.; Uhlenbeck, C. *The RNA World* **1993**, 271-302.
- [38] Bryan L. E. *Antimicrob. Drug Resistance* **1984**, Chapter 7, p. 191-240.

- [39] Tritton, T. R. *Biochemistry* **1977**, 16(18) 4133-4138.
- [40] Stezowski, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98(19), 6012-6018.
- [41] Schneider S.; Brehm, G.; Schmitt, M. O.; Leybold, C.; Reiher, M.; Matousek, P.; Towrie, M. *Lasers for Science Facility Programme-Chem.* **2001/2002**, 100-102.
- [42] Lambs, L.; Decock-Le Révérend, B.; Kozlowski, H.; Berthon, G. *Inorg. Chem.* **1988**, 27, 3001-30012.
- [43] Schmitt, M. O.; Schneider S. *Phys. Chem. Comm.* **2000**, 9. 1-38.
- [44] Misra, V. K.; Draper, D. E. *Biopolymers* **1998**, 48, 113-135.
- [45] Cowan, J. A. *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 2740-2747.
- [46] Bock, C. W.; Katz, A. K.; Glusker, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3754-3765.
- [47] Markham, G. D.; Glusker, J. P.; Bock, C. L.; Trachtman, M.; Bock, C.W. *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 3488-3497.
- [48] Pavlov, M.; Siegbahn, P. E. M.; Sandstrom, M. *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 219-228.
- [49] Williams, D. H.; Stone, M. J.; Hauck, P. R.; Rahman, S. K. *J. Nat. Prod.* **1989**, 52(6), 1189-1208.
- [50] Rodríguez-Hahn L.; Esquivel, B.; Sánchez, A. A.; Sánchez, C., Cárdenas, J.; Ramamoorthy, T. P. *Rev. Latinoamer. Quim.* **1987**, 18(3), 104-109.
- [51] Rodríguez-Hahn L.; Esquivel, B.; Cárdenas, J.; Ramamoorthy, T. P. *The distribution of diterpenoids in Salvia*. In : R. M. Harley and T. Reynolds (Editors), *Advances in Labiate Science*, **1992**, cap. 27, 335-347.
- [52] Rodríguez-Hahn L.; Esquivel, B.; Cárdenas, J. *Trends in Organic Chemistry*, **1992**, 3, 99-111.
- [53] Rodríguez-Hahn L.; Esquivel, B.; Cárdenas, J. *Secondary metabolitos from Mexican plants: Chemistry and biological properties*, **1996**, 19-29.
- [54] Ulubelen, A.; Topcu, G.; Tan, N. *Phytochemistry* **1992**, 31, 3637-3638.
- [55] Ulubelen, A. *Phytochemistry* **2003**, 64, 395-399.
- [56] Esquivel, B.; Cárdenas, J.; Ramamoorthy, T. P.; Rodríguez-Hahn L. *Phytochemistry* **1986**, 25(10), 2381-2384.

- [57] Brieskorn, C. H.; Fuchs, A.; Bredenber, J. B-s.; McChesney, J. D.; Wenkert, E. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2293-2298.
- [58] Hensch, M.; Rüedi, P.; Eugster, C. H. *Helv. Chim. Acta* **1975**, 58(7), 1921-1934.
- [59] Mukherjee, K. S.; Ghosh, P. K.; Badruddoza, S. *Phytochemistry* **1981**, 20(6), 1441.
- [60] Ulubelen, A.; Topcu, G.; Terem, B. *Phytochemistry* **1987**, 26(5), 1534-1535.
- [61] Topcu, G.; Ulubelen, A. *Phytochemistry* **1991**, 30(7), 2412-2413.
- [62] Nagy, G.; Günther, G.; Máthé, I.; Blunden, G.; Yang, M.; Crabb, T. A. *Phytochemistry* **1999**, 51, 809-812.
- [63] Galicia, M. A.; Esquivel, B.; Sánchez, A. A.; Cárdenas, J.; Ramamoorthy, T. P.; Rodríguez-Hahn L. *Phytochemistry* **1988**, 27(1), 217-219.
- [64] Rodríguez-Hahn L.; Esquivel, B.; Sánchez, C.; Estebanes, L.; Cárdenas, J.; Soriano-García, M.; Toscano, R.; Ramamoorthy, T. P. *Phytochemistry* **1989**, 28(2), 567-570.
- [65] Frontana, B.; Cárdenas, J.; Rodríguez-Hahn L. *Phytochemistry* **1994**, 36(3), 739-741.
- [66] Cárdenas, J.; Rodríguez-Hahn L. *Phytochemistry* **1995**, 38(1), 199-204.
- [67] Esquivel, B.; Calderón J. S.; Flores, E.; Sánchez, A. A.; Rosas, R. R. *Phytochemistry* **1997**, 46(3), 531-534.
- [68] Kupchan, S. M.; Karim, A.; Marcks, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90 (21), 5923-5924.
- [69] Sarkar, S. C.; Dureja, P.; Mukherjee, S. K. *Indian J. Chem.* **1985**, 24B, 1190-1191.
- [70] Kusumi, T.; Ooi, T.; Hayashi, T.; Karisawa, H. *Phytochemistry* **1985**, 24(9), 2118-2120.
- [71] Goijman, S. G.; Turrens, J. F.; Marini-Bettolo, G. B.; Stoppani, A. O. M. *Experientia* **1985**, 41, 646-648.
- [72] Ulubelen, A. Evren, N., Tuzlaci, E., Johansson, C. *J. Nat. Prod.* **1988**, 51(6), 1178-1183.
- [73] Jonathan, L. T.; Che, C-T.; Pezzuto, J.M.; Fong, H. H. S.; Farnsworth, N. R. *J. Nat. Prod.* **1989**, 52(3), 571-575.
- [74] Ulubelen, A.; Topcu, G.; Tan, N. *Phytochemistry* **1992**, 31(10), 3637-3638.
- [75] Rutherford, D.; Nielsen, M.; Tokutomi, Naofumi.; Akaike, N. *Neuropharmacol. Neurotoxicol.* **1994**, 5(18), 2569-2572.
- [76] Batista, O.; Duarte, A.; Nascimento, J.; Simões, M. F., De La Torre, M. C.; Rodríguez, B. *J. Nat. Prod.* **1994**, 57(6), 858-861.

- [77] Teixeira, A. P.; Batista, O.; Simões M. F.; Nascimento, J.; Duarte, A.; De La Torre, M. C.; Rodríguez, B. *Phytochemistry* **1997**, 44(2), 325-327.
- [78] Ulubelen, A.; Topcu, G.; Bozok-Johansson, C. *J. Nat. Prod.* **1997**, 60(12), 1275-1280.
- [79] Ferreira, R.; Candeias, F.; Simões, M. F.; Nascimento, J.; Morais, J. C. *J. Ethnopharmacology* **1997**, 58, 21-30.
- [80] Ulubelen, A.; Öksüz, S.; Kolak, U.; Tan N.; Bozok-Johansson, C.; Çelik, C.; Kohlbau, H.-J.; Voelter, W. *Phytochemistry* **1999**, 52, 1455-1459.
- [81] Ulubelen, A.; Öksüz, S.; Topcu, G.; Gören, A. C.; Voelter, W. *J. Nat. Prod.* **2001**, 64(4), 549-551.
- [82] Tan, N.; Kaloga, M.; Radtke, O. A.; Kiderlen, A. F.; Öksüz, S.; Ulubelen, A.; Kolodziej, H. *Phytochemistry* **2002**, 61, 881-884.
- [83] Ulubelen, A.; Birman, H.; Öksüz, S.; Topcu, G.; Kolak, U.; Barla, A.; Voelter W. *Planta Med.* **2002**, 68, 818-821.
- [84] Slameňová, D.; Mašterová, I.; Lábaj, J.; Horváthová, E.; Kubala, P.; Jakubíková, J.; Wsóllová, L. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* **2004**, 94, 282-290.
- [85] Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry* Ed.; John Wiley & Sons: NY, USA, **1999**, Cap. 3 y 6.
- [86] Sutcliffe, B. T. *Adv. Quantum Chem.* **1997**, 28, 65- 80.
- [87] Simons, J. *J. Phys. Chem.* **1991**, 95, 1017-1029.
- [88] Roothaan, C. C. J. *Rev. Mod. Phys.* **1951**, 23(2), 69-89.
- [89] Pople, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1894-1902.
- [90] Parr, R. G. *Ann. Rev. Phys. Chem.* **1983**, 34, 631-656.
- [91] Parr, R. G.; Yang, W. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1995**, 46, 701-728.
- [92] Kohn, W.; Becke, A.D.; Parr, R. G. *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 12974-12980.
- [93] Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1793-1873.
- [94] Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* **1964**, 136, B864-B871.
- [95] Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of atoms and molecule*, Oxford University Press **1989**.
- [96] Baerends E. J.; Gritsenko, O. V. *J. Phys. Chem. A* **1997**, 101(30), 5383-5403.

- [97] Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* **1965**, 140(4A), A1133-A1138.
- [98] Schmider, H. L.; Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1998**, 109(19), 8188-8199.
- [99] Politzer P.; Abu-Awwad, F. *Theor. Chem. Acc.* (**1998**), 99, 83-87.
- [100] Zhao, Q.; Morrison, R. C.; Parr, R. G. *Phys. Rev. A* **1994**, 50(3), 2138-2142.
- [101] Slater, J.C. *Phys. Rev.* **1951**, 81(3), 385-390.
- [102] Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. *Can. J. Phys.* **1980**, 58, 1200-1211.
- [103] Perdew, J. P.; Wang, Y. *Phys. Rev. B* **1992**, 45(23), 13244-13249.
- [104] Perdew, J. P.; Wang, Y. *Phys. Rev. B* **1986**, 33(12), 8800-8802.
- [105] Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, 38(6), 3098-3100.
- [106] Ortiz, G.; Ballone, P. *Phys. Rev. B* **1991**, 43(8), 6376-6387.
- [107] Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, 37(2), 785-789.
- [108] Miehlich, B.; Savin, A.; Stoll H.; Preuss H. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, 157(3), 200-206.
- [109] Perdew, J. P. *Phys. Rev. B* **1986**, 33(12), 8822-8824.
- [110] Perdew, J. P.; Chevary, J. A.; Vosko S. H.; Jackson, K. A.; Pederson, M. R.; Singh, D. J.; Fiolhais, C. *Phys. Rev. B* **1992**, 46(11), 6671-6687.
- [111] Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1996**, 104(3), 1040-1046.
- [112] Harris, J. *Phys. Rev. A* **1984**, 29(4), 1848-1659.
- [113] Becke, A. D. *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98(2), 1372-1377.
- [114] Becke, A. D. *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98(7), 5648-5652.
- [115] Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98(45), 11623-11627.
- [116] Deppmeier, B.J.; Driessen, A.J.; Hehre, T.S.; Hehre, W.J.; Johnson, J.A.; Klunzinger, P.E.; Leonard, J.M.; Pham, I.N.; Pietro, W.J.; Jianguo Yu.; Kong, J.; White, C.A.; Krylov, A.I.; Sherrill, C.D.; Adamson, R.D.; Furlani, T.R.; Lee, M.S.; Lee, A.M.; Gwaltney, S.R.; Adams, T.R.; Ochsenfeld, C.; Gilbert, A.T.B.; Kedziora, G.S.; Rassolov, V.A.; Maurice, D. R.; Nair, N.; Shao, Y.; Besley, N.A.; Maslen, P.E.; Dombroski, J.P.; Dachsel, H.; Zhang, W.M.; Korambath, P. P.; Baker, J.; Byrd, E.F. C.; Van Voorhis, T.; Oumi, M.; Hirata, S.; Hsu, C.P.; Ishikawa, N.; Florian, J.; Warshel, A.; Johnson, B.G.; Gill, P.M.W.; Head-Gordon, M. Pople J.A. Spartan '02, Wavefunction Inc., Irvine CA.

- [117] Frisch, M. J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J.R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A. Jr.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millan, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Peterson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raaghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakhara, A.; González, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Jhonson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. *Gaussian 98*, Revisión A.7; Gaussian Pittsburgh **1998**.
- [118] Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, 56, 2257-2261.
- [119] Francl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. H.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; DeFrees, D. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1982**, 77(7), 3654-3665.
- [120] Nicolás, I.; Vilchis, M.; Aragón, N.; Miranda, R.; Hojer, G.; Castro, M. *Int. J. Quantum Chem.* **2003**, 93(6), 411-421.
- [121] Chen, X.; Liao R.; Weng, Lin.; Lie, Q. *Chinese J. Struct. Chem.* **2000**, 19(2), 122-125.
- [122] Aguilar-Martínez, M.; Cuevas, G.; Jiménez-Estrada M.; González, I.; Lotina-Hennsen, B; Macías-Ruvalcaba, N. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3684-3694.
- [123] Levine, I. N. *Química Cuántica*, 5a. ed. (versión en español) Ed., Prentice Hall **2001**.
- [124] St. Amant, A.; Cornell, W. D.; Kollman, P. A.; Halgren, T. A. *J. Comp. Chem.* **1995**, 16(12), 1483-1506.
- [125] Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart J.J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3902-3909.
- [126] Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1985**, 83(2), 735-746.
- [127] Sigfridsson, E.; Ryde, U. *J. Comput. Chem.* **1998**, 19(4), 377-395.
- [128] Bader, R. F. W. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 893-928.
- [129] Mulliken, R. S. *J. Chem. Phys.* **1955**, 23(10), 1833-1840.
- [130] Foresman, J. B.; Frish, A. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*; Gaussian: Pittsburgh, PA, 2a Ed., **1996**.

- [131] Castro, M.; Cruz, J.; Otazo, E.; Pérez L. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 9000-9007.
- [132] Huheey, J. E.; Keiter, E. A.; Keiter, R. L. *Química Inorgánica*, Oxford University Press Harla México, 4ª Ed., **1997**, 138, 365.
- [133] Chemette H. *J. Comput. Chem.* **1999**, *20*, 129-154.
- [134] Iczkowski, R. P.; Margrave, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3547-3551,.
- [135] Parr, R. G.; Donnelly, R. A.; Levy, M.; Palke, W. E. *J. Chem. Phys.* **1978**, *68*, 3801-3807.
- [136] Parr, R. G.; Yang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4049-4050.
- [137] Yang, W.; Parr, R. G.; Pucci, R. *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 2862-2863.
- [138] Sullivan, J. J.; Jones, A. D.; Tanji, K. K. *J. Chem. Inf. Sci.* **2000**, *40*, 1113-1127.
- [139] Pearson, R. G. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 734-740.
- [140] Ho, T.-L. *Chem. Rev.* **1975**, *75*(1), 1-20.
- [141] Yang, W.; Mortier, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*(19), 5708-5711.
- [142] Suresh, C. H.; Koga, N.; Gadre, S. R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6883-6890.
- [143] Murray, J. S.; Peralta-Inga, Z.; Politzer, P. *Int. J. Quant. Chem.* **1999**, *75*, 267-273.
- [144] Murray, J. S.; Abu-Awwad, F.; Politzer, P.; Wilson, L. C.; Troupin, A. S.; Wall, R. E. *Int. J. Quant. Chem.* **1998**, *70*, 1137-1143.
- [145] Murray, J. S.; Politzer, P. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1998**, *425*, 107-114.
- [146] Murray, J. S.; Brinck, T.; Grice, M. E.; Politzer, P. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1992**, *256*, 29-45.
- [147] Marynick, D. S. *J. Comp. Chem.* **1998**, *19*(13), 1456-1469.
- [148] Sjoberg, P.; Politzer, P., *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 3959-3961.
- [149] Mannhold, R.; van de Waterbeemd, H. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2001**, *15*, 337-354.

- [150] Avendaño, C. *Introducción a la Química Farmacéutica*, Ed. Interamericana McGraw-Hill, **1996**, Capítulo 4, pag. 86-91.
- [151] Boys, S. F.; Bernardi, F. *Mol. Phys.* **1970**, 19, 553-566.
- [152] Ulmer, S. W.; Snarstad, P. M.; Burlitch, J. M.; Hughes, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4469-4471.
- [153] Mayer, I. *Int. J. Quant. Chem.* **1986**, XXIX, 73-84.
- [154] Mayer, I. *Int. J. Quant. Chem.* **1986**, XXIX, 477-483,.
- [155] Desiraju G. R.; Steiner, T. *"The Weak Hydrogen Bond In Structural Chemistry and Biology"*, Oxford University Press, Oxford **1999**, Cap.1.
- [156] Frisch, A.E.; Frisch, M. J.; Trucks, G. W. *Gaussian 03 User's Reference*, Gaussian, Inc. Carnegie, USA.
- [157] Brinck, T.; Larsen, A. G.; Madsen, K. M.; Daasbjerg, K. *J. Phys. Chem. B* **2000**, 104, 9887-9893.
- [158] Carugo, O.; Djinovic K.; Rizzi, M. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, 2127-2135.
- [159] Metzler, D. E. *Bioquímica: las reacciones químicas en las células vivas*, Ed. Omega, S. A., Casanova 1220-Barcelona. **1981**, pag. 205-206.

Theoretical Study of the Structure and Antimicrobial Activity of Horminone

INÉS NICOLÁS,^{1,2} MARTHA VILCHIS,¹ NIDIA ARAGÓN,¹
RENÉ MIRANDA,¹ GERMUND HOJER,² MIGUEL CASTRO²

¹Coordinación de Posgrado, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Campo 1, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuautitlán Izcalli, C.P. 54740, Estado de México, México

²Departamento de Física y Química Teórica, DEPg. Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, DeL. Coyoacán, México D. F., C.P. 04510, México

Received 8 April 2002; accepted 3 March 2003

DOI 10.1002/qua.10581

ABSTRACT: The structural and electronic parameters of the horminone molecule, an abietan diterpene quinone, were studied by means of all-electron calculations using Hartree-Fock and density functional theory-based methods, as implemented in the Gaussian98 program. The 6-31G orbital basis sets were used for the C, H, O, and Mg atoms. The results allow the identification of the negative site of horminone (HM) most favorable for its binding to the Mg^{2+} ion. The HM- Mg^{2+} complex is assumed to play a significant role in the antibacterial activity. First, it penetrates the membrane cell. Then, through its interaction with rRNA, it inhibits the protein synthesis in several types of bacteria. © 2003 Wiley Periodicals, Inc. *Int J Quantum Chem* 93: 411–421, 2003

Key words: reactivity studies; horminone molecule; DFT calculations

Introduction

Phytochemistry has a considerable value within the chemistry research around the world because it may provide compounds needed for the treatment of several illnesses. In particular, these kinds of studies are of great importance in México due to the well-known diversity of plants there, many of them employed by the ancient Maya and Aztec cultures, among others, in traditional

medicinal treatments. In phytochemical researches [1], the first step is the isolation of some organic molecules that could be responsible of the exhibited pharmacological or medical properties of the whole product. In this regard, several molecules are usually obtained that have that property with a varying degree of activity; however, some of these compounds may have secondary effects. Thus, to acquire a few biologically active products chemists must study many plants. Once several candidates are found, a trial and error approach is used to assess the relation to biologic activity. The *Salvia* genus is a relevant source of secondary metabolites

Correspondence to: M. Castro; e-mail: castro@quetzal.pqulm.unam.mx

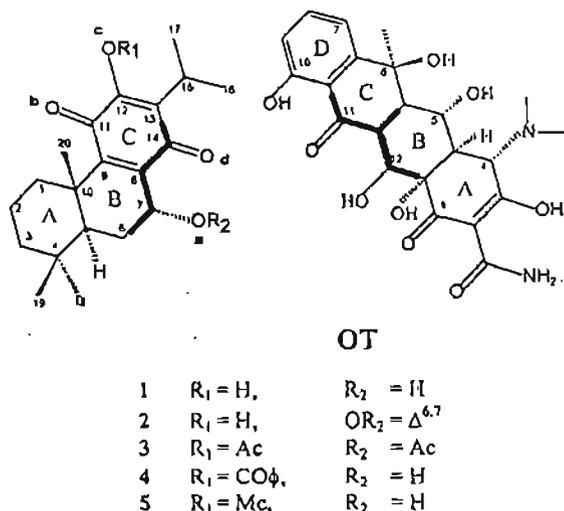


FIGURE 1. Horminone and oxytetracycline molecules. Also are indicated some proposed derivatives of the horminone molecule.

that has generated much interest because it contains several molecules that have biologic and pharmacological activities. For example, horminone (1), indicated in Figure 1, an abietan diterpene quinone, was found to be cytotoxic against mammalian tumor cells [2] and also behaves as inhibitor of growth of *Trypanosoma cruzi*, the agent of Chagas' disease [3].

Some years ago we studied [4] the roots of *Salvia reptans* Jacq. (*Labiatae*); thus, horminone (1) was obtained and probed as antimicrobial agent. This isolate was bioactive against the following gram+ bacteria: *Bacillus cereus*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, and gram-*Escherichia coli* [MIC 0.4-2.2 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)]. Complementarily, some candidates (2-5), quoted in Figure 1, derivatives of horminone, were prepared in an attempt to define some of the structural parameters needed for the characterization of the antimicrobial activity. Molecule 4 was found to be more active against the tested organisms G(+), and 2 did not show any activity. It is worth mentioning that these kinds of molecules are structurally related to the tetracycline moieties [5], specifically with oxytetracycline (OT) (see Fig. 1), a well-known commercial antibiotic. These results suggest that the C=O and OH— groups, attached at the "7" position of ring B and at the "11," "12," and "14" positions of the quinoide ring, may play a significant role in the reactivity properties of these compounds. Note that such re-

activity is suppressed when a hydrogen atom replaces the OH— unit. One of the objectives of this work is to study the reactivity properties of the horminone molecule and determine the role that the C=O and OH— groups play in the initial stages of the antibacteriostatic mechanism.

More recently, and as a part of our research program, we also found that compounds 2-5 are able to prevent the bacterial attack that is common to some species of edible fruits and tuber foods, such as cucumber, tomato, zucchini, pepper-chili, and potato. These results were indicative of a possible source of biologic materials that may be useful in the preservation of the quality and freshness of several fruits and vegetables. It is also worth noting, from these results and those previously reported by us (vide supra), that a 6,7-saturated structure bearing a 7-oxygenated substituent seemed to decrease the activity and that the 6,7-dehydro compound (2) has no activity. Thus, confirming the remarks of the previous paragraph, modulation of activity through transformations at position 7 is of interest in terms of structure-activity relationships. Moreover, it is recognized that horminone may penetrate bacterial cells as a Mg^{+2} -chelate [6] complex by passive diffusion and inhibit bacterial growth by interfering with protein synthesis or destroying the membrane [7]. More recently, we performed experiments with thin-layer chromatography using silica gel impregnated with $MgCl_2$ for horminone, suggesting that horminone is indeed bonded to the Mg^{2+} ions.

It is well known, in the case of oxytetracycline, that the inhibition of protein synthesis is carried out through the participation of rRNA [8], which is present in the cytoplasm that also contains magnesium ions, Mg^{2+} . The primary steps of the mechanism may involve the attachment of oxytetracycline to the Mg^{2+} ions. Then, these complexes may bind to the active site of rRNA, blocking the starting channel of the synthesis. On the other hand, the horminone molecule may be correlated with oxytetracycline due to their structural similarities. For this reason, we also studied some features, structural and electronic, of the horminone- Mg^{2+} system. The lowest-energy structure of horminone was determined, including bond lengths, bond angles, and the details of its electronic structure. Together, as will be shown, this information gives a first picture for the study of the reactive properties of horminone.

To our knowledge theoretical studies for the horminone molecule have not been reported. Due to

the cost-efficient procedure in the research of ground-state (GS) molecular properties, density functional theory (DFT)-based methods have been widely used and shown [9–11] to yield GS molecular properties that are comparable with experimental determinations. For this reason, we decided to use both *ab initio* and DFT methodologies for the study of the horminone molecule and of the horminone–Mg²⁺ systems. Moreover, the results also provide an understanding, at the molecular level, of the elements or details of antibacteriostatic mechanisms.

Computational Procedure

The lowest-energy structure of the horminone molecule and of the [horminone–Mg]⁺ systems were obtained by means of first principles theoretical calculations performed with the aid of the Gaussian98 program [12]. Horminone was studied at the Hartree–Fock (HF), MP2 [13], and B3LYP [14, 15] levels of theory, using 6-31G orbital basis sets for the C, H, and O atoms, whereas the horminone–Mg²⁺ complexes were calculated only with the B3LYP method. A full optimization was performed in each case. For horminone, it was found that HF and MP2 give similar geometries. With respect to these results, as may be shown below, it was found that B3LYP presents some slight differences, indicating that the correlation in MP2 and B3LYP is similar but less expensive, in computer time, in the latter method. Moreover, for the case of horminone both HF and B3LYP produce structural parameters that are in good agreement with the experimental values. For this reason, we decided to use B3LYP for the study of the bigger horminone–Mg²⁺ system. A vibrational analysis was done for each optimized molecule, making it possible to determine if the located structure corresponds to a maximum or a minimum on the potential energy surface.

Mulliken [16] population analyses were performed for the neutral, cation, and anion of the horminone molecule. The charged species, (HM)⁺ and (HM)[–], were calculated at the optimized geometry of the neutral using 6-31G(*) orbital basis sets for the C, H, and O atoms. Details of the outermost valence electrons of HM were obtained through the analysis of the highest occupied molecular orbital (HOMO) and of the lowest unoccupied molecular orbitals (LUMO). As will be shown below, geometry, charge distributions, orbital energies, and counterplots of HOMO and LUMO, Fukui

indices [17], and electrostatic potentials yield valuable information concerning the reactivity behavior of horminone.

Theoretical Results and Discussion

HORMINONE MOLECULE

The lowest-energy structure of horminone is shown in Figure 2. Some calculated bond lengths, together with the experimental values, are reported in Table I. The HF estimations for the equilibrium bond distances (R_e) are nearer to the experiment [18] than the B3LYP and MP2 ones. Note that the B3LYP findings are between the HF and MP2 results. The average deviations are 0.01, 0.02, and 0.03 for HF, B3LYP, and MP2, respectively (Table I). It should be mentioned that, in this case, the HF results are more accurate than the B3LYP and MP2 ones. However, the presence of metallic ions may cause the appearance of more complicated exchange–correlation interactions, that is, the HF level of theory may not be appropriate for the study of the interaction of the horminone molecule with the Mg²⁺ ion. As shown in Table I, the B3LYP calculations are of similar accuracy as the MP2 results and require significantly smaller amounts of computer time and memory. These advantages of the B3LYP method are important for the study of these types of many-electron systems.

The geometry of HM (Fig. 2) shows, as expected, the occurrence of a chair conformation for the cyclohexane unit with typical bond lengths of 1.536 and 1.576 Å, consistent with the occurrence of *sp*³ hybridizations. Typical C–C bond distances of the quinonoid cycle are equal to 1.356 and 1.504 Å, by B3LYP/6-31G, corresponding to the appearance of double and single bonds. Note that the relatively short R_e value of the single bond implies a slight delocalization of the double bond. The computed bond angles show a similar behavior as the bond lengths, with average deviations of 0.44, 0.46, and 0.54 for HF, B3LYP, and MP2 respectively (see Table II). Note that in this case there is a spread in MP2 values. As mentioned, the MP2 treatment is significantly more expensive, by a factor of 10, than the HF approach, while B3LYP is only 2.5 times more expensive and of similar accuracy as HF. Judging by the reasonable agreement between the calculated R_e s and the experimental determination, for the horminone case the results are of sufficient

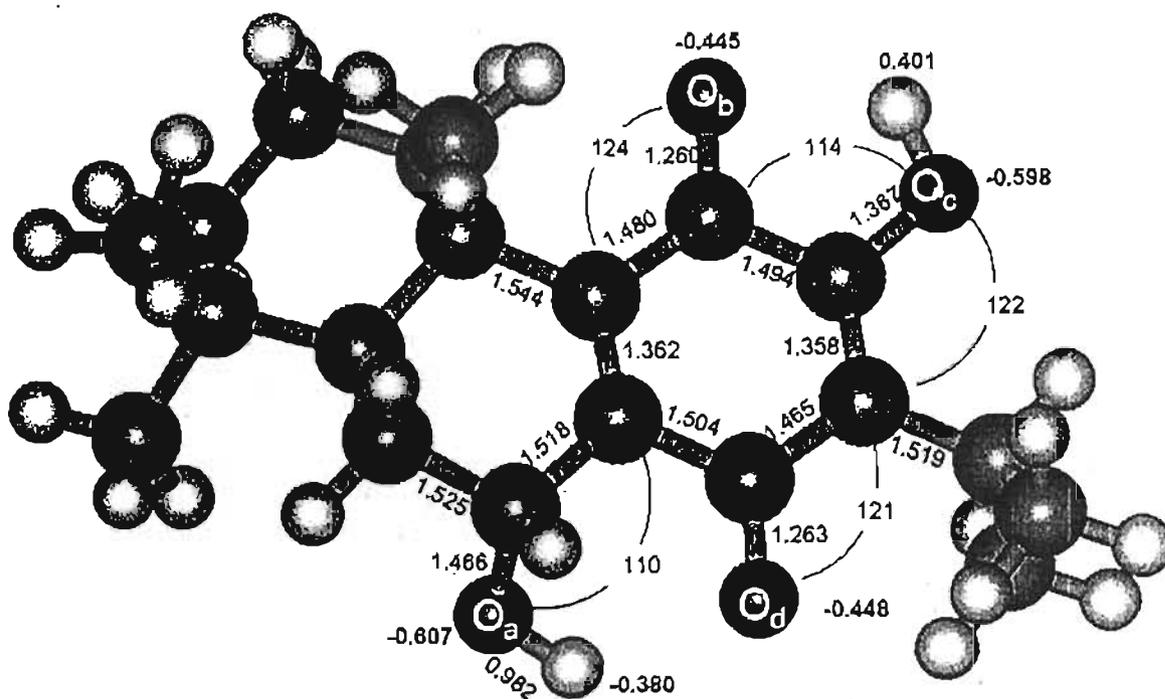


FIGURE 2. Optimized (B3LYP) geometry of the horminone molecule. Some bond lengths (Å), bond angles (°), and Mulliken populations (bold characters) are indicated.

accuracy for the analysis of the reactivity properties of horminone.

The horminone molecule (Fig. 2) has three six-membered rings. The central ring B (defined by C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀) is fused to ring A (defined by C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₁₀) at C₅ and C₁₀ and fused to ring C (defined by C₉, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₈) at C₉ and C₈. Ring A is in a chair conformation and has two methyl groups, attached to C₄, and one methyl group, attached to C₁₀, lying in the β direction. Moreover, this methyl group is opposite to the H atom on C₅ as well as to the hydroxyl group attached to C₇. The calculated bond lengths for C₈—C₉, 1.338 Å (HF) and 1.362 Å (B3LYP), and C₁₂—C₁₃, 1.331 Å (HF) and 1.358 Å (B3LYP), indicate the appearance of double bonds between C₈ and C₉ and between C₁₂ and C₁₃. Note that HF overestimates the bonding, which is partially corrected by the inclusion of the (B3LYP) correlation. On the other hand, the bond lengths of C₁₁—O_b, 1.225 Å (HF), and C₁₄—O_d, 1.228 Å (HF), are much shorter than the bond lengths of C₇—O_c, 1.437 Å (HF), and C₁₂—O_c, 1.357 Å (HF), indicating the appearance of double bonds in the C₁₁—O_b and C₁₄—O_d groups. These calculated bond lengths, in particular the HF ones, are in remarkably good agreement with the

corresponding experimental values. These structural parameters are consistent with the fact that ring C has a quinonoid structure and a hydroxyl unit attached to the C₁₂ position. Even more, the quinonoid ring and part of ring B defines a quasiplanar structure. As will be shown below, the reactivity properties of horminone are produced by the —OH and C=O units attached to the quinonoid ring.

The computed electronic structure of the horminone molecule indicates that the HOMO is mainly located on the quinonoid region with significant contributions on the oxygen atoms located at the 7 and 12 positions (see Fig. 3). This defined region may be considered as the reaction site when HM acts as a donor of electronic charge, for instance, when it interacts with cationic or acidic centers, i.e., when HM behaves as a Lewis base. This picture is in agreement with that obtained by means of the Fukui indices, which indicates that the oxygen atoms, located around the quinonoid group, are the highest reactive centers toward an attack by cationic species. Similarly, the LUMO is also located on the quinonoid ring, more specifically on the C₉C₁₄C₁₃C₅C₁₁C₁₂O_bO_cO_d region, which is the main region responsible for the capability of HM to

TABLE I

Selected equilibrium bond lengths (Å) for the horminone molecule and the horminone-Mg²⁺(O₇-O₁₄) and horminone-Mg²⁺(O₁₁-O₁₂) complexes.

Bond	Horminone				HM-Mg ²⁺ (O ₇ -O ₁₄) (B3LYP)	HM-Mg ²⁺ (O ₁₁ -O ₁₂) (B3LYP)
	HF	B3LYP	MP2	Exp. ^a		
C ₆ -C ₇	1.518	1.525	1.531	1.509	1.518	1.520
C ₇ -C ₈	1.514	1.518	1.523	1.504	1.508	1.509
C ₇ -O _a	1.437	1.466	1.484	1.439	1.604	1.473
C ₈ -C ₉	1.338	1.362	1.378	1.343	1.371	1.381
C ₈ -C ₁₄	1.498	1.504	1.506	1.505	1.493	1.502
C ₉ -C ₁₁	1.486	1.480	1.489	1.481	1.498	1.445
C ₁₁ -C ₁₂	1.489	1.494	1.499	1.492	1.509	1.465
C ₁₁ -O _b	1.225	1.260	1.283	1.218	1.243	1.311
C ₁₂ -C ₁₃	1.331	1.358	1.371	1.343	1.381	1.349
C ₁₂ -O _c	1.357	1.367	1.390	1.340	1.332	1.461
C ₁₃ -C ₁₄	1.472	1.465	1.474	1.463	1.420	1.511
C ₁₄ -O _d	1.228	1.263	1.286	1.226	1.316	1.242
C ₁₃ -C ₁₆	1.517	1.519	1.523	1.507	1.525	1.512
O _a -Mg	—	—	—	—	1.902	—
O _d -Mg	—	—	—	—	1.859	—
O _b -Mg	—	—	—	—	—	1.899
O _c -Mg	—	—	—	—	—	1.971

Also shown are the corresponding experimental values.

^a From Ref. [18].

accept electronic charge from electron-donating species.

In a first approach, the magnitude of the HOMO-LUMO energy separation, ΔE , could indicate the reactivity pattern of the molecule. In terms of the soft acids and bases (HSAB) scheme [19], the ΔE for horminone, 3.09 eV, corresponds to a hardness, $\eta = \Delta E/2$, of 1.55 eV, that is, the horminone molecule may be hard enough to react with the hard Mg²⁺ cation, which has a calculated η of 26.14 eV. This last estimation compares reasonably well with the reported value of 32.55 eV [19] for the hardness of the Mg²⁺ ion.

Within the framework of Fukui theory for molecular reactivity, $f^-(r)$ governs an electrophilic reaction, $f^+(r)$ governs a nucleophilic attack, and their average governs a radical attack. The rigorous evaluation of $f(r)$ can be complicated. Here, we carried out their estimation based on a Mulliken population analysis through a finite-difference approximation. The "condensed" Fukui functions are then given by

$$\text{Nucleophilic attack: } f_1^+ = q_1(N+1) - q_1(N)$$

$$\text{Electrophilic attack: } f_1^- = q_1(N) - q_1(N-1)$$

$$\text{Radical attack: } f_1^0 = \frac{1}{2} [q_1(N+1) - q_1(N-1)].$$

For this purpose, the corresponding cation and anion were calculated at the optimized geometry of neutral horminone. A Mulliken population analysis yields the gross charges for the $q_1(N-1)$, $q_1(N)$, and $q_1(N+1)$ molecular systems. Here, the reported values were calculated at the B3LYP [14, 15] level of theory.

The f_1^+ and f_1^- Fukui indices for horminone are reported in Table III. The most reactive sites, either nucleophilic or electrophilic, will be those with the largest f_1^+ or f_1^- values. The Fukui analysis reveals that in the horminone molecule two regions have the biggest f_1^- values. They are defined by the O_a-O_d and O_b-O_c oxygen atoms. Accordingly, these two regions may be the most favored for an electrophilic attack of the magnesium cation producing Mg²⁺-horminone bonds of high stability because O_a-O_d and O_b-O_c have indices of similar magnitude. Then, in this case, as in other studies [20], the Fukui criteria may not be enough [20] for a clear definition of the true reactive region. More recently, the electrostatic potential has proved to be a useful parameter for the study of the biologic

TABLE II

Selected equilibrium bond angles (°) for the horminone molecule and the horminone-Mg²⁺(O₇-O₁₄) and horminone-Mg²⁺(O₁₁-O₁₂) complexes.

Angle	Horminone				HM-Mg ²⁺ (O ₇ -O ₁₄) (B3LYP)	HM-Mg ²⁺ (O ₁₁ -O ₁₂) (B3LYP)
	HF	B3LYP	MP2	Exp. ^a		
C ₇ -C ₈ -C ₉	123.93	123.56	123.46	123.21	120.75	122.90
C ₇ -C ₈ -C ₁₄	113.94	114.30	114.80	114.78	117.19	114.48
C ₈ -C ₇ -O ₈	110.19	109.86	110.48	107.67	110.04	101.27
C ₈ -C ₁₄ -C ₁₃	121.06	121.10	121.48	121.14	124.28	120.71
C ₈ -C ₉ -C ₁₁	116.60	116.41	116.41	116.46	124.68	115.36
C ₈ -C ₁₄ -O ₈	117.77	117.62	117.64	118.22	116.10	120.24
C ₉ -C ₈ -C ₁₄	122.12	122.11	121.68	121.99	121.77	122.52
C ₉ -C ₁₁ -O ₈	123.90	124.40	123.87	123.65	124.03	123.13
C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	123.47	123.65	123.45	122.97	123.53	125.84
C ₁₁ -C ₁₂ -O ₈	114.38	113.90	115.02	113.92	115.40	111.40
C ₁₂ -C ₁₁ -C ₉	119.98	120.08	120.03	120.19	119.86	121.71
C ₁₂ -C ₁₁ -O ₈	116.10	115.50	116.09	116.15	116.08	115.16
C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄	116.29	116.01	115.86	116.37	114.57	113.20
C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₅	122.46	122.18	122.39	124.50	121.45	125.93
C ₁₃ -C ₁₄ -O ₈	121.17	121.28	120.88	120.64	119.61	119.02
C ₁₃ -C ₁₂ -O ₈	122.14	122.45	121.41	123.11	121.06	122.74
Mg-O ₈ -C ₇	-	-	-	-	110.80	-
Mg-O ₈ -C ₁₄	-	-	-	-	132.09	-
Mg-O ₈ -C ₁₁	-	-	-	-	-	118.38
Mg-O ₈ -C ₁₂	-	-	-	-	-	111.97

Also shown are the corresponding experimental values.

^a From Ref. [18].

activity of tetracyclines [21]. As quoted in the Introduction, the horminone molecule is structurally correlated with oxitetracycline. The electrostatic potential of HM is shown in Figure 4, where it can be observed that the O₈-O₈ region is the one with the largest negative character, as indicated by the intensity of the red color. Then, the O₈-O₈ atoms are the most favored for coordination with the Mg²⁺ ion. Indeed, the performed total energy calculations, described below, confirm this finding.

[HORMINONE-Mg]²⁺ COMPLEX

In the computed ground state of the [horminone-Mg]²⁺ system, the Mg²⁺ ion is coordinated with the O₈ and O₈ oxygen atoms, which are bonded to the C₇ and C₁₄ sites, respectively. See Figure 5. Coordination of Mg²⁺ with the O₈ and O₈ atoms produces a higher-energy structure, located 32.4 kcal/mol, at the B3LYP level of theory, above the ground state. So, the Mg²⁺ to O₈-O₈ coordination is clearly more preferred. Even more, the dipole moment of this mode, of 6.3 D, is smaller than that of the Mg²⁺-O₈-O₈ mode, 9.4 D, that is,

the ground-state structure is more likely to cross the lipidic membrane cell.

The Mg-O₈ distance in the ground state of [HM-Mg]²⁺ is equal to 1.902 Å and the Mg-O₈ bond length is 1.859 Å. The shorter Mg-O₈ value is accounted for by the fact that because the O₈ atom is not bonded to an H atom it has more freedom for its bonding with Mg²⁺. The 1.859-Å value is typical of metal-ligand systems with a significant metal-ligand bonding. Note that in the higher-energy [HM-Mg]²⁺ complex the Mg-O₈ and Mg-O₈ interatomic distances, of 1.899 and 1.971 Å, respectively, are longer than those of the ground state.

It is to be remarked that the Mg²⁺ ion has produced small but noticeable changes in the geometry of horminone. For instance, as can be observed in Figure 5, in the ground state of [HM-Mg]²⁺ the horminone moiety has a less planar structure because the C₁₂C₁₃C₁₄O₈ dihedral angle is 174°; in the absence of Mg²⁺ this angle is 176°. Note that in the high-energy Mg²⁺-O₈-O₈ mode that dihedral angle is equal to 172°. Even more, addition of Mg²⁺ to horminone has produced a small but significant increase, about 0.023-0.009 Å (B3LYP/6-31G), in

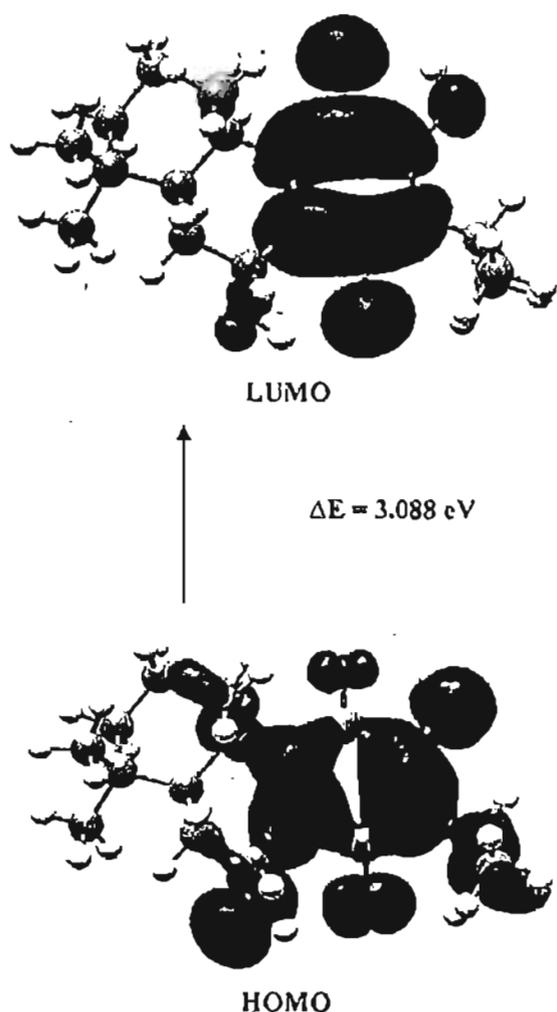


FIGURE 3. HOMO and LUMO contourplots for horminone.

the bond distances of the $C_{12}-C_{13}$ and C_8-C_9 double bonds.

Concerning the electronic structure of the ground state of $[HM-Mg]^{2+}$, the oxygen atoms of

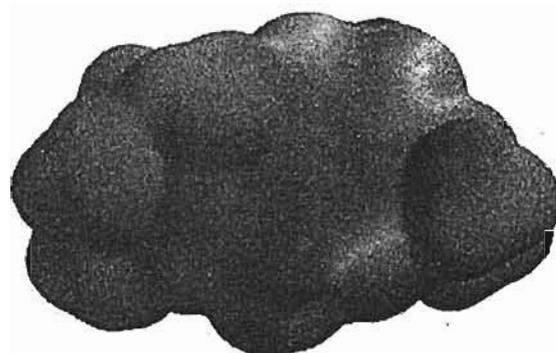


FIGURE 4. Calculated electrostatic potential on the molecular surface of horminone. Potential ranges (kcal/mol): red, more negative than -30 ; blue, more positive than 50 .

carbonyl and hydroxyl groups experience a significant increase in their electronic charge when they are bonding to the Mg^{2+} ion (see Table IV). Further, the C_8 , C_{13} , and C_{14} carbon atoms, of the C ring, nearest to the Mg^{2+} ion, also increase their electronic population—they have values of 0.063, 0.185, and 0.324—while in the free horminone these values are equal to 0.069, 0.159, and 0.211, respectively. Then, the region of horminone nearest to Mg^{2+} , defined by the O_a and O_d oxygen atoms and the C_{13} and C_{14} carbon atoms, shows an increase in the electronic charge, meaning that the Mg^{2+} ion has produced a relatively strong polarization in the horminone molecule. Indeed, the dipole moment of $[HM-Mg^{2+}]$ is 6.3 D, while this property has a small value, 0.724 D, in the free horminone. Another important change is the magnitude of $\Delta E_{HOMO-LUMO}$, which in the $HM-Mg^{2+}$ system reaches a smaller value, 2.14 eV, than in the free horminone moiety, implying a higher reactivity of the $HM-Mg^{2+}$ complex (see Fig. 6 and Table V). Then, both the structural and electronic parameters of horminone have been significantly affected by the attachment of the Mg^{2+} ion. These results indi-

TABLE III
Fukui Indices for the neutral and charged species of horminone.

Atom	M^-	M^0	M^+	f^+	f^-
O_a	-0.6817	-0.6491	-0.5563	-0.0326	-0.0928
O_b	-0.6388	-0.5165	-0.4606	-0.1223	-0.0559
O_c	-0.6854	-0.6362	-0.5555	-0.0492	-0.0807
O_d	-0.6317	-0.5161	-0.4604	-0.1156	-0.0557

Only the biggest values are reported, which corresponds to the oxygen atoms.

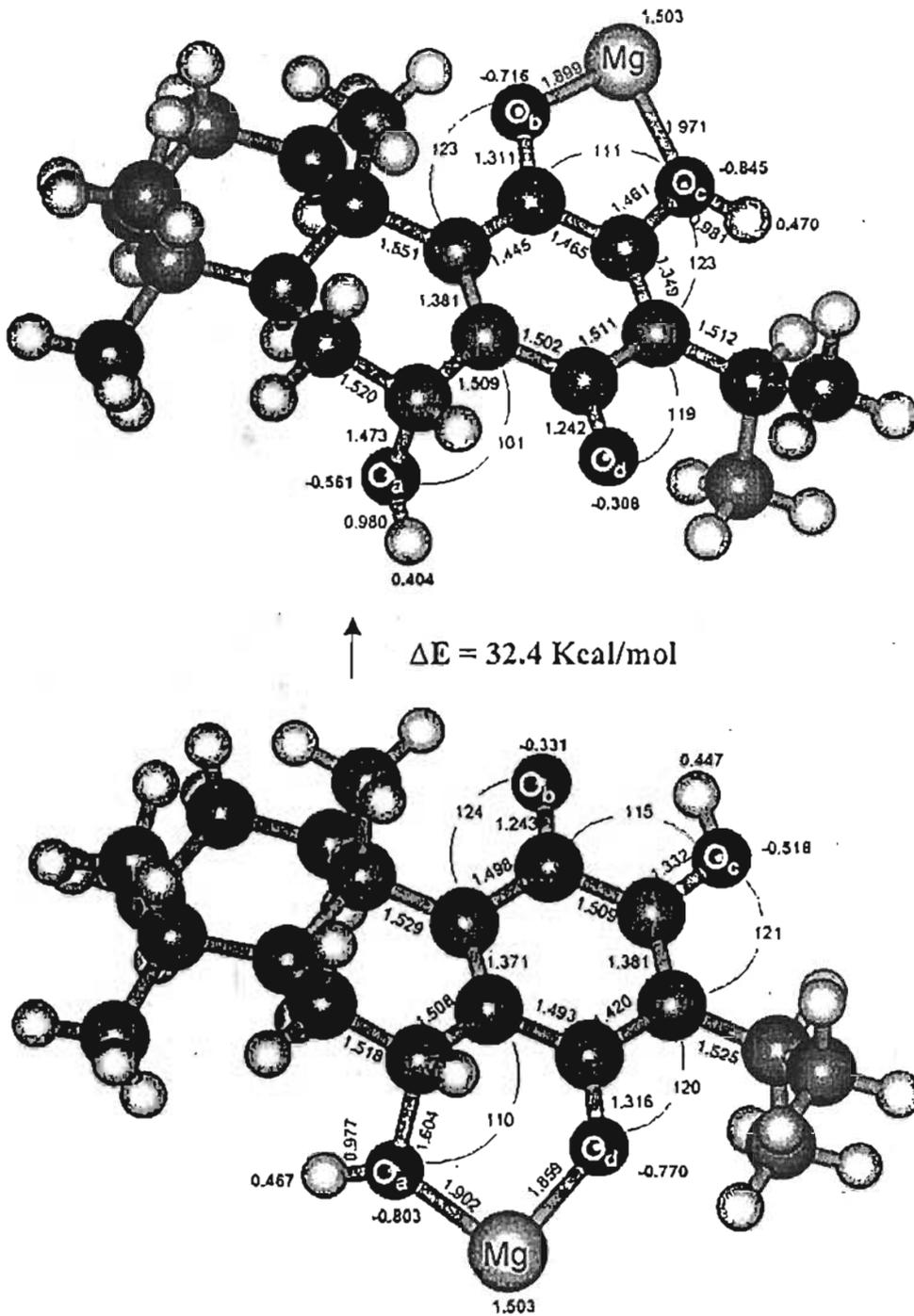


FIGURE 5. Optimized geometry for the horminone-Mg²⁺(O₁-O₄) and horminone-Mg²⁺(O₁₁-O₁₂) systems. Some bond lengths (Å), bond angles (°), and Mulliken populations (bold characters) are indicated.

TABLE IV
Mulliken population analyses for the horminone molecule coordinated with the Mg^{2+} ion.

Atom	Horminone- Mg^{2+} (O_7-O_{14})	Horminone- Mg^{2+} ($O_{11}-O_{12}$)
O_a	-0.803	-0.561
O_b	-0.331	-0.716
O_c	-0.518	-0.845
O_d	-0.77	-0.308
$Mg^{2+}(O_7-O_{14})$	1.503	—
$Mg^{2+}(O_{11}-O_{12})$	—	1.503

cate that Mg^{2+} is truly coordinated with the horminone molecule. The Mg^{2+} -HM binding occurs at the O_a-C_7 and O_d-C_{14} positions of horminone, where, presumably, the proton at O_a may be displaced by the Mg^{2+} ion, as promoted by the physiological pH [22]. As previously quoted, the coordination of Mg^{2+} plays an important role: first, to cross the membrane cell by horminone; second, the Mg^{2+} -HM system may serve as an important connection between HM and rRNA. This ribosome is involved in some steps of the protein synthesis. Its blockage by horminone- Mg^{2+} may inhibit that process. Below, we will address this issue.

[HORMINONE- Mg -(PO_4H_2)(PO_4H_3) $_2$] $^{+1}$ SYSTEM

The interaction of HM- Mg^{2+} with rRNA was approached by the $[HM-Mg-(PO_4H_2)(PO_4H_3)_2]^{+1}$ model. Here, we assumed that HM- Mg^{2+} is locally bonding to three phosphate units of rRNA. This construction is in agreement with the findings of Brodersen et al. [6] for the action of tetracycline in the inhibition of protein synthesis. They have found that the tetracycline antibiotic binds to a discrete region, i.e., to three phosphate groups, of the rRNA system. This binding is done through the participation of the Mg^{2+} ion. Moreover, their results suggest that most ribosomal antibiotics work by binding to specific sites of the ribosome and interfering with its function during protein synthesis. Coming back to our model, the optimized $[HM-Mg]^{2+}$ unit was taken as input for the geometry optimization of the $[HM-Mg-(PO_4H_2)(PO_4H_3)_2]^{+1}$ many-electron system, which was performed at the B3LYP/6-31G level of theory. It is to be mentioned that some oxygen atoms of the phosphate groups are linked or bonded to the corresponding ribosomal subunits of rRNA. We have done a cut-off of this link, as

shown in Figure 7, by capping these bonds with hydrogen atoms to reduce the size of this system, while keeping the main features for the interaction of horminone- Mg^{2+} with rRNA.

The lowest-energy structure of $[HM-Mg-(PO_4H_2)(PO_4H_3)_2]^{+1}$ is shown in Figure 7, where Mg^{2+} is coordinated with two oxygen atoms, O_a and O_d , of horminone and with three oxygen atoms of each phosphate group. The $Mg-O_a$, 2.034 Å, and $Mg-O_d$, 2.019 Å, bond lengths have similar values as the $Mg-OPO_3$ distance, 1.990–2.078 Å (see Fig. 7). These bond lengths are relatively short and in-

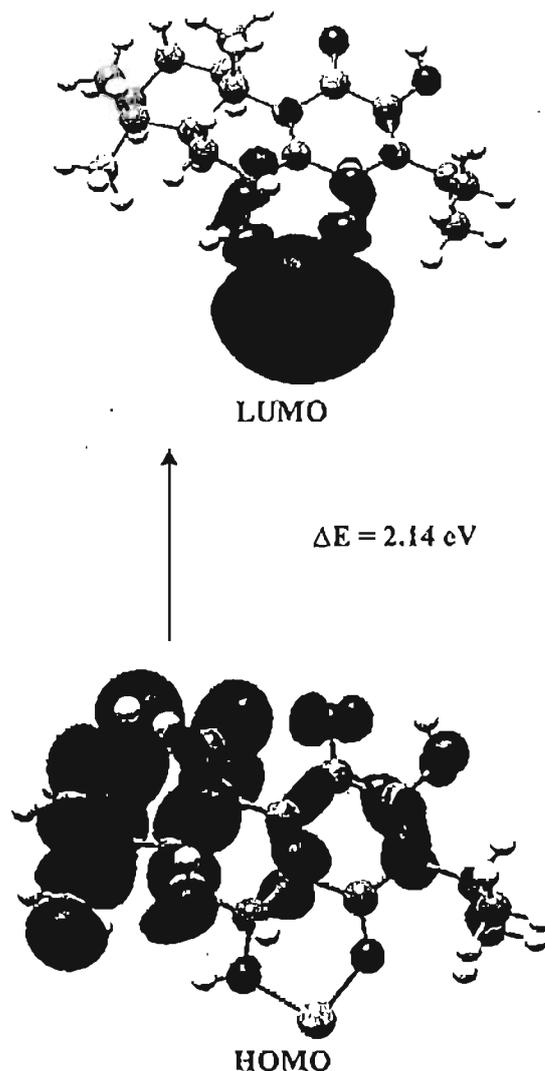


FIGURE 6. HOMO and LUMO contourplots for horminone- $Mg^{2+}(O_7-O_{14})$.

dicare the occurrence of strong bonding interactions both between Mg^{2+} and horminone and between Mg^{2+} and rRNA, that is, mediated by Mg^{2+} , the horminone molecule has been bonded to the rRNA system. As suggested [6], this attachment may produce a blockage for the interaction of the mRNA and tRNA ribosomal subunits in a process called decoding, affecting the protein synthesis. The charge transfer effects are important in the $Mg-O$ bonding. For instance, the Mulliken population analysis reveals a charge of +1.17 for the Mg ion as a result of electronic transference from the O atoms toward Mg^{2+} .

Conclusions

The structural and electronic parameters of horminone, horminone- Mg^{2+} , and the horminone- Mg^{2+} -rRNA model were investigated by means of DFT and *ab initio* methods. The calculated Mulliken population analyses and Fukui indices indicate two favorable regions through which the horminone molecule may react with the Mg^{2+} ion. They are defined by the oxygen atoms at positions 7-14 and those at positions 11-12. These two criteria are not enough to select the favored negative site of horminone for its binding to the Mg^{2+} ions. However, the electrostatic potential and total energy calculations indicate clearly that the horminone- $Mg^{2+}(O_7-O_{14})$ coordination mode is the most stable one. The attached ion produces significant changes both in the structural and electronic parameters of the horminone molecule and accounts by the fact that through the horminone- $Mg^{2+}(O_7-O_{14})$ complex horminone is able to cross the membrane cell. Once inside the cell, its bacteriostatic action is manifested concerning the inhibition of the protein synthesis.

TABLE V

Orbital energies (eV) for the HOMO and LUMO orbitals of the lowest-energy states of the horminone molecule and its complexes.

Molecule	HOMO	LUMO	$\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$
Horminone	-6.852	-3.784	3.088
HM- Mg^{2+} (O_7-O_{14})	-13.256	-11.113	2.141
HM- Mg^{2+} ($O_{11}-O_{12}$)	-12.528	-11.847	0.681

The $\Delta E_{LUMO-HOMO}$ is also indicated.

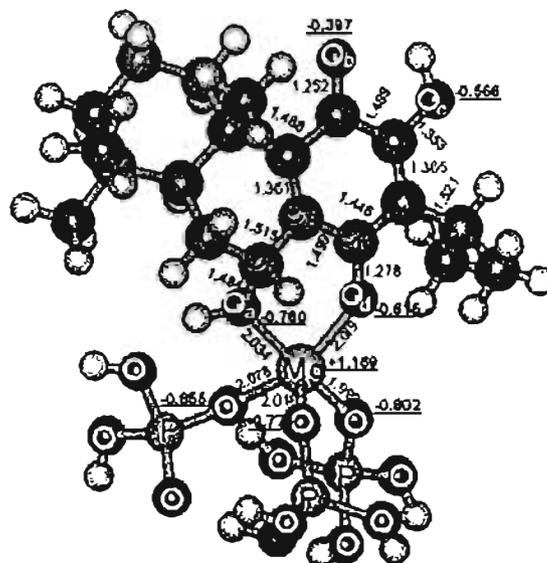


FIGURE 7. Optimized geometry of the [horminone- $Mg-(PO_4H_2)(PO_4H_2)_2]^+$ system. The C-O, Mg-O, and some C-C bond lengths (Å) are indicated. Underlined values indicate the Mulliken populations on the O and Mg atoms.

This action is carried out by the attachment of horminone- Mg^{2+} to the phosphate groups of rRNA. Then, horminone, through the participation of the Mg^{2+} ions, blocks the interaction of the ribosomal subunits, affecting the protein synthesis.

ACKNOWLEDGMENTS

I.N. acknowledges a grant from CONACYT. M.C. acknowledges financial support from CONACYT under Project 34845-E and from DGAPA-UNAM under Project PAPIIT-IN-101901. The authors thank Dr. J. Cruz for valuable discussions. The access to the supercomputer SG Origin 2000/32 at DGSCA-UNAM is strongly appreciated.

References

- Williams, D. H.; Stone, M. J.; Hauck, P. R.; Ramman, S. K. *J Nat Prod* 1989, 52, 1189-1208.
- Jonathan, L. T.; Che, C. T.; Pezzuto, J. M.; Fong, H. S.; Parsworth, N. R. *J Nat Prod* 1989, 52, 571-575.
- Gojman, S. G.; Tumes, J. F.; Marini-Bettolo, G. B.; Stoppani, A. O. M. *Experientia* 1985, 41, 646-648.
- Martínez, M.; Miranda, P.; Valencia, N. A.; Torres, M. L.; Miranda, R.; Cárdenas, J.; Salzmón, M. *Pharmaceutical Biol* 1998, 36, 77-80.

5. Bryan, L. E. *Antimicrobial Drug Resistance*; Academic Press Inc.: New York, 1984, chapter 7.
6. Brodersen, D. E.; Clemons, W. M. Jr.; Carter, A. P.; Morgan-Warren, R. J.; Wimberly, B. T.; Ramakrishnan, V. *Cell* 2000, 103, 1143–1154.
7. Chopra, J.; Roberts, M. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001, 65, 232–260.
8. Pioletti, M.; Schlünzen, F.; Harms, J.; Zarivach, R.; Glühmann, H.; Avila, H.; Bashan, A.; Bartels, H.; Averbach, T.; Jacobi, C.; Hartsch, T.; Yonath, A.; Franceschi, F. *EMBO J* 2001, 20, 1829–1839.
9. Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Pople, J. A. *Chem Phys Lett* 1992, 197, 499–505.
10. Bauschlicher, C. W. Jr. *Chem Phys Lett* 1995, 246, 40–44.
11. Chermette, H. *J Comput Chem* 1999, 20, 129–154.
12. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A. Jr.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millar, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raaghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. *Gaussian98*, Revision A.7; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 1998.
13. Pople, J. A. *Angew Chem Int* 1999, 38, 1894–1902.
14. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys Rev B* 1988, 37, 785–789.
15. Becke, A. D. *J Chem Phys* 1993, 98, 5648–5652.
16. Mulliken, R. S. *J Chem Phys* 1955, 23, 1833–1840.
17. Yang, W.; Mortier, W. J. *J Am Chem Soc* 1986, 108, 5708–5711.
18. Chen, X.; Liao, R.; Weng, L.; Lie, Q. *Chin J Struct Chem* 2000, 19, 122–125.
19. Pearson, R. G. *Inorg Chem* 1988, 27, 734.
20. Mineva, T.; Parvanov, V.; Petrov, I.; Neshev, N.; Russo, N. *J Phys Chem A* 2001, 105, 1959–1967.
21. Hussein, W.; Walker, C. G.; Peralta-Inga, Z.; Murray, J. S. *Int J Quantum Chem* 2001, 82, 160–169.
22. Takahashi, M.; Altschmied, L.; Hillen, W. *J Mol Biol* 1986, 187, 341–348.