



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES
GEOMÉTRICAS Y ELECTRÓNICAS MEDIANTE
LA QUÍMICA COMPUTACIONAL, DE SEIS
MOLÉCULAS TIPO *BIS*-HANTZSCH.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

INGENIERO QUÍMICO

P R E S E N T A :

GABRIEL IVÁN VÁZQUEZ CISNEROS

ASESORA: DRA. MA. INÉS NICOLÁS VÁZQUEZ



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

U. N. A. M.
ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

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

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

Determinación de propiedades geométricas y electrónicas
mediante la química computacional, de seis moléculas tipo
bis-Hantzsch.

que presenta el pasante: Gabriel Iván Vázquez Cisneros
con número de cuenta: 40203355-8 para obtener el título de :
Ingeniero Químico

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 27 de Febrero de 2009.

PRESIDENTE	M. en C. Gilberto Atilano Amaya Ventura	
VOCAL	Dr. Rodolfo Gómez Balderas	
SECRETARIO	Dra. Ma. Inés Nicolás Vázquez	
PRIMER SUPLENTE	M. en C. María Olivia Noguez Córdova	
SEGUNDO SUPLENTE	Dra. María Guillermina Rivera Martínez	

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme a los padres más malos del mundo, su bendición, fuerza, sabiduría y paciencia, para seguir adelante. Ya que en el todo lo puedo y por su infinito amor.

A mis padres José Antonio y María Guadalupe, por todo el apoyo brindado, la fe puesta en mí, el amor, la paciencia, los regañones y correctivos que me dieron en su momento, durante estos años, lo más importante gracias por dejarme ser su hijo y este trabajo es el resultado de su esfuerzo. Los amo.

A mis hermanos, Raúl, Cindy y Nancy, por su apoyo infinito y por estar conmigo cuando los he necesitado. Este trabajo también es suyo.

A Patricia, por su amor, comprensión y el apoyo brindado, durante esta etapa en nuestras vidas.

A † Don Raúl Cisneros, por ser un ejemplo a seguir, por todas sus enseñanzas, el apoyo brindado y donde quiera que estés, que Dios te tenga en su gloria abuelo.

A todas aquellas personas, que en su momento fueron un obstáculo en mi vida, ya que gracias a eso, tuve la fuerza necesaria para levantarme y seguir adelante.

A Christian Anguiano, por brindarme su amistad y apoyo para salir adelante en un punto crítico de mi vida.

A todos mis amigos y a la bandota de la FESC, gracias por su amistad, por esos momentos de alegría que me hicieron pasar y por formar parte de mi vida.

A Joel, Rodrigo, el Cuba y Ricardo, por todas esas cosas que aprendí de ustedes, por su amistad, las experiencias compartidas y por formar parte de esto que se llama vida.

A la Dra. Ma. Inés Nicolás Vázquez, por todo el apoyo brindado, por compartir sus conocimientos y experiencias profesionales con mi persona, por ser un ejemplo a seguir, durante todos estos años. Gracias Dra. Inés.

Al Dr. Rene Miranda Ruvalcaba, por su amistad y todo el apoyo brindado durante todos estos años.

A la Sección de Química Orgánica en especial a los compañeros del laboratorio L-122 Por su apoyo y amistad brindada durante este tiempo.

A Dr. Rodolfo, M en C. Gilberto, M. en C. Olivia y Dra. Guillermina, por enriquecer este trabajo y formar parte de el, así como su amistad.

A la UNAM y FES-Cuautitlán, por dejarme ser uno de sus hijos y por la formación académica y cultural adquirida durante este tiempo.

“por mi raza hablará el espíritu”

En cualquier lugar y en cualquier momento, donde la muerte me alcance, bienvenida sea. Por eso hay que vivir al máximo.

El presente trabajo de tesis se desarrolló en el laboratorio de investigación L-122, de la Sección de Química Orgánica, de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.

Se agradece el apoyo económico a la DGAPA UNAM PROYECTO PAPIIT IN213107, PACINE: VIASC-103, FESC-UNAM y a Supercomputo DGSCA-UNAM

ÍNDICE

1.-GLOSARIO	I
2.-RESUMEN	1
3.-INTRODUCCIÓN	3
4.-ANTECEDENTES	4
4.1.- Ésteres de Hantzsch	4
4.1.1.- Síntesis de 1,4-dihidropiridinas	4
4.1.2.- Síntesis de dihidropiridinas de Hantzsch	4
4.2.- Interés Biológico de las Dihidropiridinas	5
4.2.1- Interés Farmacológico	6
4.2.2.- Canales de Calcio	8
4.2.3.- <i>bis</i> -Hantzsch	8
4.3.- Química Computacional	10
4.3.1.- Mecánica Molecular	12
4.3.2.- Química Cuántica	15
4.3.3.- Algunas Aproximaciones a los Métodos de Estructura Electrónica	27
4.3.4.- Hartree Fock	30
4.3.5.- Funciones Base	33
4.3.6.- Métodos Semiempíricos	36
4.3.7.- Teoría de Funcionales de la Densidad	39
4.3.8.- Métodos Híbridos	48
4.4.- Propiedades	50
4.4.1.- Geometría Química	50
4.4.1.1.- Coordenadas en el espacio para la optimización	53
4.4.1.2.- Optimización – Reoptimización	56
4.4.2.- Cargas	56
4.4.2.1.- Orbitales Naturales de Enlace	58

4.4.3.- Reactividad Química	60
4.4.4.- Superficie de Potencial Electrostático	61
4.4.5.- HOMO–LUMO	64
4.4.5.1.- Potencial de Ionización – Afinidad Electrónica	66
4.4.6.- Índice de Electrofilicidad	66
4.5.- Programas Computacionales	70
4.5.1.- Programas Integrados	70
4.5.2.- Programas con <i>ab initio</i> y TFD	71
4.5.3.- Programas Semiempíricos	71
4.5.4.- Programas de Dinámica Molecular y Mecánica Molecular	71
4.5.5.- Programas Gráficos	72
4.6.- Descripción de los programas usados en la realización de este trabajo	72
4.6.1.- Spartan 02 para PC	72
4.6.2.- Gaussian 08	73
4.6.3.- GaussView 3.0	73
5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	74
6.- HIPÓTESIS	79
7.- OBJETIVOS	79
7.1.- Objetivo general	79
7.2.- Objetivos particulares	79
7.3.- Actividades	80
8.- MATERIALES Y MÉTODOS	81
8.1.- Metodología Computacional	81
9.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	82
9.1.- Geometría Molecular	82
9.2.- Parámetros Geométricos	88

9.3.- Cargas	123
9.4.- Atributos Electrónicos	133
9.4.1.- Mapa de Potencial Electrostático	133
9.4.2.- HOMO	136
9.4.3.- Coeficientes HOMO	140
9.4.4.- Potencial de Ionización y Afinidad Electrónica	143
9.5.- Reactividad Química	144
10.- CONCLUSIONES	146
11.- BIBLIOGRAFÍA	148

1.- GLOSARIO

<i>ab initio</i>	“Desde el principio” o “de primeros principios”.
AM1(Modelo Austin 1)	Método semiempírico AM1.
Ángulo diedro	Un ángulo diedro o ángulo de torsión A-B-C-D se define como el ángulo diedro entre los planos definidos por los átomos A, B, C y B, C, D. Un ángulo diedro puede variar en 360° dentro del intervalo de -180° a 180°. Adoptando la definición de la IUPAC, un ángulo diedro con valor de 0° corresponde a una conformación eclipsada mientras que un valor de 180° corresponde a una conformación <i>anti</i> o <i>trans</i> .
Archivo de entrada coordenadas cartesianas	Es una de las formas de indicar la configuración particular de un sistema químico. En este caso se incluirá el símbolo atómico de cada átomo y sus coordenadas cartesianas en el sistema molecular particular, en los respectivos ejes <i>x</i> , <i>y</i> y <i>z</i>
Archivo de entrada de coordenadas internas	Este método es conocido con el nombre de matriz <i>Z</i> . En este modo primero se elige el átomo que va a definir el origen de coordenadas y a partir de este se acomodarán los otros átomos considerando las distancias y ángulos de enlace.
B3LYP	Funcional híbrido, en el que el intercambio se representa por tres parámetros de Becke, y la corrección de Lee, Yang y Parr.
CNDO(Complete neglect of differential overlap)	Acrónimo en inglés que indica que el método considera la supresión completa del solapamiento diferencial.
DTF (Density Functional Theory)	Acrónimo en inglés para Teoría de Funcionales de la Densidad, TFD.
DHP's	Dihidropiridinas.
e ⁻	Electrones.
Ecuación de Schrödinger	Ecuación de mecánica cuántica que explica las características de núcleos y electrones en átomos y sistemas moleculares.
FF (Force Fields)	Acrónimo en inglés para Campo de Fuerzas.
Funcional	$F[f]$, es una regla que asocia un número a cada función <i>f</i> . Por ejemplo, el funcional $F[f] = \int_{-\infty}^{\infty} f^*(x) f(x) dx$ asocia un número,

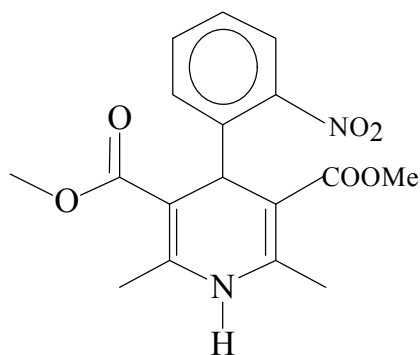
obtenido por integración $|f|^2$ en todo el espacio, a cada función cuadráticamente integrable $f(x)$.

GTO	Orbital de tipo Gaussiano.
HF	Hartree-Fock.
HMO	Orbital molecular de Hückel.
HOMO (Higher occupied molecular orbital)	Acrónimo en inglés para Orbital Molecular Ocupado de más alta energía.
INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap)	Acrónimo en inglés que indica que el método considera la supresión intermedia del solapamiento diferencial.
Isosuperficie	Se define como la superficie tridimensional de un grupo de puntos en el espacio donde el valor de las funciones es constante.
KS	Kohn y Sham.
LDA (Approximation Density Local)	Acrónimo en inglés para la aproximación de la densidad local.
LSDA	Acrónimo en inglés para la aproximación de la densidad de espín local.
LUMO (Lowest unoccupied molecular orbital)	Acrónimo en inglés para Orbital Molecular Desocupado de más baja energía.
LYP	Energía de correlación propuesta por Lee, Yang y Parr.
Matriz Hessiana	La matriz Hessiana es la segunda derivada de la energía con respecto al movimiento de los núcleos.
Mapa de Potencial Electrostático	Un gráfico que muestra el valor del Potencial Electrostático sobre una Isosuperficie de Densidad Electrónica correspondiente a una superficie de Van der Waals.
MINDO (Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap)	Acrónimo en inglés para indicar que el método considera la supresión interna del solapamiento diferencial modificado.

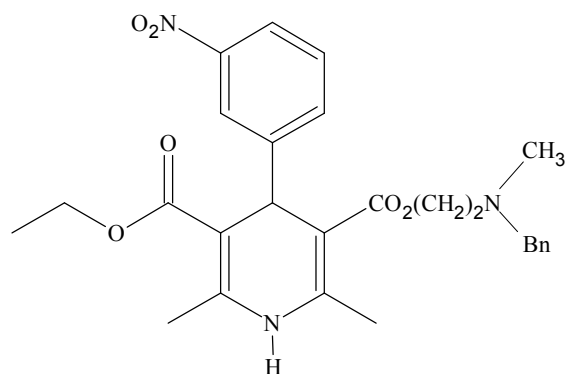
Mínima Energía o Mínimo Energético	Estructura molecular que representa una configuración estable de ella, y se observa como un mínimo de la energía en la superficie de energía potencial.
MM	Mecánica Molecular.
MMFF94(Merck Molecular Force Field)	Un mecanismo molecular de campo de fuerzas, desarrollado para fármacos. Particularmente para moléculas orgánicas y biopolímeros.
MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap)	Acrónimo en inglés para indicar que el método considera la supresión del solapamiento diatómico modificado.
Modelado Molecular	Es la acción mediante la cual se representa a las moléculas en tres dimensiones de manera que se puedan simular tanto su comportamiento como sus propiedades.
OM	Orbital Molecular.
OMF	Orbital Molecular Frontera.
Operador	Es expresión matemática que transforma una función en otra.
Orbital	Es una función espacial, depende de tres coordenadas del electrón x , y , y z
Orbital del Core o del Núcleo	Orbital que pertenece a una capa completamente ocupada en el átomo aislado, sin pertenecer a la capa de valencia.
PC (Personal Computer)	Acrónimo en inglés para las siglas de computadora personal.
PM3	Parametrización Método 3, un método semiempírico.
STO	Orbitales tipo Slater.
Teorema de Koopman	Es un medio para obtener el potencial de ionización de un cálculo de Hartree Fock.

2.- RESUMEN

Las dihidropiridinas (DHP'S) fueron introducidas a la medicina clínica hace 34 años, como por ejemplo la Nifedipina y la nicardipina entre otras. Los ésteres de Hantzsch son una clase de moléculas que contienen dentro de su estructura el esqueleto de la piridina (Py) o de Dihidropiridina (DHPy). La importancia de las estructuras tipo Hantzsch 1,4-Dihidropiridina (1,4-DHP), radica en que son drogas clínicas cardiovasculares (tratamiento de la hipertensión, angina de pecho, arritmias cardiacas), importantes, por su gran actividad antagonista del calcio.



Nifedipina

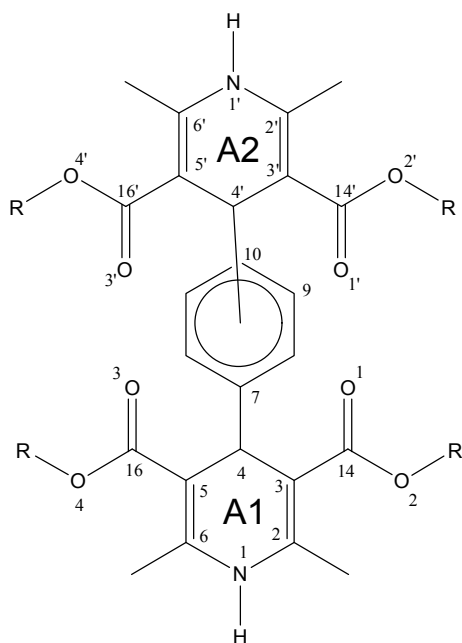


Nicardipina

Cabe mencionar que la caracterización molecular de aquellas estructuras químicas sintetizadas en el laboratorio, con posible acción biológica, se puede describir mediante diferentes métodos a nivel experimental como son: Ultravioleta (UV), Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear del Hidrógeno 1 (RMN ¹H) y Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13 (RMN ¹³C). Actualmente, también se cuenta con una serie de metodologías de la química teórica como parte de la química computacional que permiten determinar el comportamiento molecular.

El modelado molecular permite obtener modelos muy cercanos a los obtenidos experimentalmente, permitiendo la predicción de algunas propiedades como parámetros geométricos, propiedades electrónicas, termodinámicas, espectroscópicas entre otras, para verificar la reactividad química y actividad biológica.

En este trabajo se realizó el modelado molecular de seis moléculas del tipo de ésteres de *bis*-Hantzsch, esquema 1, estructuralmente relacionadas con la nifedipina, utilizando el *software* especializado Spartan 02 para PC y Gaussian 03. En una primera etapa, se efectuó un estudio sobre las posibles conformaciones, con Mecánica Molecular (Campo de fuerza MMFF94). Cada uno de los conformeros de menor energía, encontrados a nivel de mecánica molecular, fueron optimizados usando un método a nivel semiempírico, PM3. Como una segunda etapa, estas estructuras fueron reoptimizadas con Hartree-Fock, HF, utilizando el conjunto de funciones base 3-21G(d). Finalmente se ejecutó una optimización con teoría de funcionales de la densidad, específicamente B3LYP/6-31G* y posteriormente con B3LYP/6-311++G(d,p), utilizando el programa Gaussian 03. También, se determinaron algunas propiedades como cargas, orbitales moleculares y superficies de potencial electrostático. Así mismo se determinó cuales átomos contribuyeron al HOMO. Por último, dentro del esquema de Teoría de Funcionales de la Densidad se calcularon algunos parámetros de reactividad, para identificar el átomo u átomos de las respectivas moléculas (seis moléculas del tipo de ésteres de *bis*-Hantzsch) que podrían estar involucrados en una respuesta químico/biológica. Además se comparó la reactividad entre las moléculas.



Esquema 1.- R = metilo, etilo y butilo, el segundo anillo (A2) de dihidropiridina sobre el benceno puede ser *meta* o *para*.

3.- INTRODUCCIÓN

Los ésteres de Hantzsch son moléculas de interés farmacológico¹. Con respecto a su estereoquímica, se asume que el sistema de dihidropiridina adopta una conformación de bote casi plano. Se ha encontrado que la relación estereoquímica entre el grupo aril y el anillo de dihidropiridina es uno de los factores que muestran un mayor efecto en la actividad biológica². Cabe mencionar, que se han reportado algunos compuestos del tipo *bis* que han exhibido diversas actividades biológicas, además de mostrar una mayor eficacia que los compuestos tipo *mono*^{3,4}.

Han sido sintetizados un grupo de moléculas del tipo *bis*-DHPs, caracterizándose porque un segundo anillo de 1,4-dihidropiridina fue incorporado en lugar del correspondiente grupo nitro (típico en la molécula de la nifedipina) en posición *meta* o *para*. Para el diseño de este tipo de análogos, los autores consideraron¹⁰ que dos anillos de dihidropiridinas enlazados a una parte del fenilo, favorecerían un gran número de colisiones efectivas entre el ligante y el receptor, aumentando la probabilidad de interacción. Además, parte del fenilo no tiene sustituyente que permita libre rotación a través de los átomos de carbono con hibridación sp^2 provocando isómeros conformacionales a comparación de la nifedipina. Así mismo, mediante pruebas *in vivo* e *in vitro* los autores determinaron actividad hipotensora y vasodilatadora de estas moléculas. Por otra parte, también, se ha indicado a nivel farmacológico que los isómeros *meta* muestran una mejor respuesta biológica que los isómeros *para*⁵.

24.- Antecedentes

4.1.- Ésteres de Hantzsch

4.1.1.- Síntesis de 1,4-dihidropiridinas

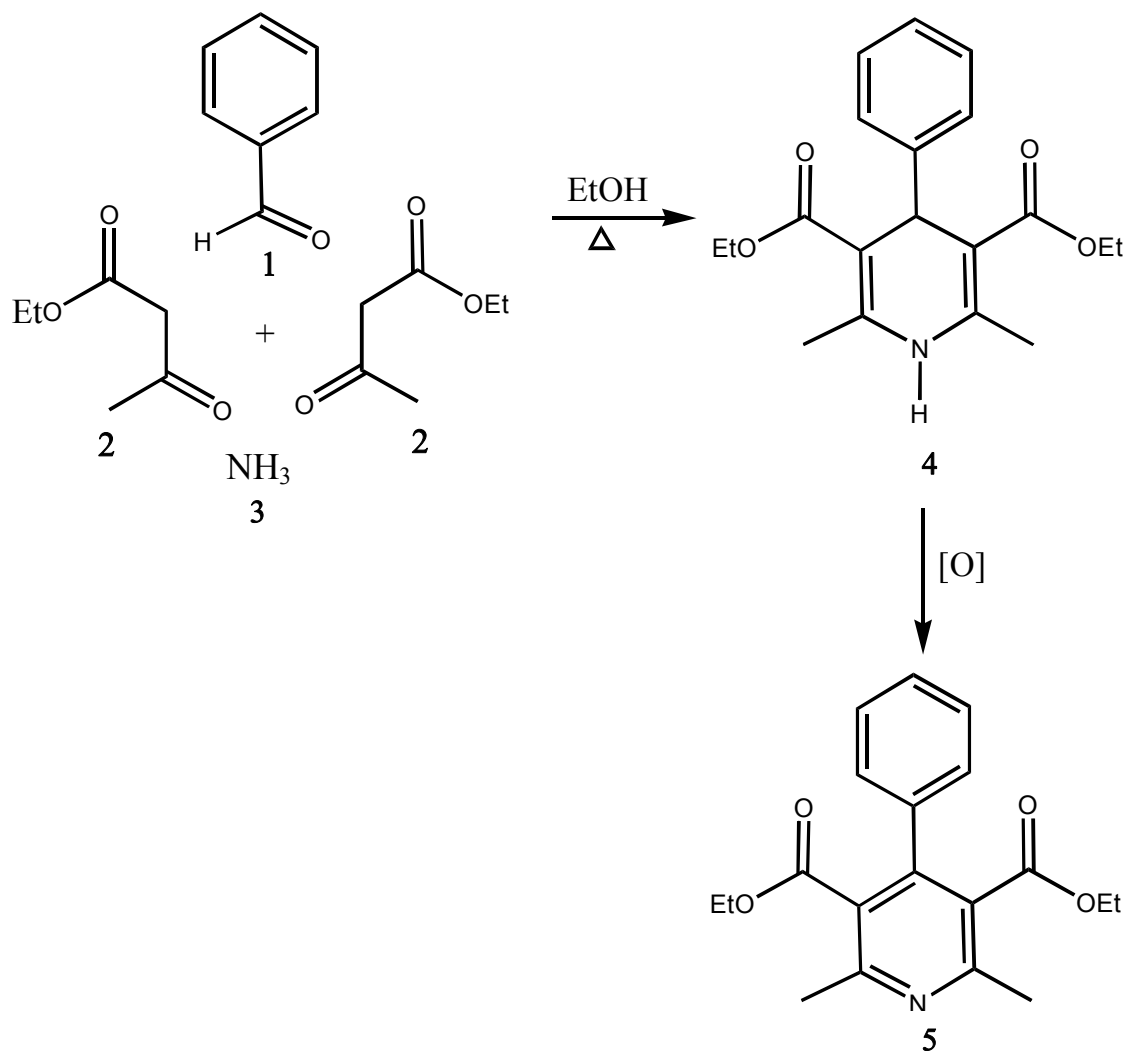
En la literatura química, se encuentran reportadas diversas estrategias para preparar esta clase de compuestos. Por otro lado, Nishiguchi y colaboradores⁶, a través de un método electroquímico, encontraron las condiciones que permiten sintetizar selectivamente esta clase de moléculas.

4.1.2.- Síntesis de dihidropiridinas por el método de Hantzsch

El primero que informó sobre la reacción de ciclocondensación, entre un benzaldehído (1), Dos equivalentes de un β -cetoéster (2) y una fuente de amoníaco (3), fue el químico alemán Arthur Rudolf Hantzsch⁷, la reacción fue realizada simplemente por calentamiento de una disolución etanólica de los tres reactivos mencionados; los productos fueron una serie de 1,4-dihidropiridinas (4), conocidas desde entonces como ésteres de Hantzsch.

También se han utilizado otras fuentes de energía. Por ejemplo, Anniyapan y colaboradores^{8a}, han empleado la irradiación de microondas para la formación de algunas DHP's, a partir de aldehídos aromáticos, β -cetoéster y acetato de amonio. Las reacciones se efectúan en un horno de microondas doméstico con tiempos de reacción cortos, 1-3 minutos con rendimientos del 66-96%^{8b}.

Por otro lado, una de las reacciones más importantes que sufren las 1,4-DHP's, es la oxidación a la respectiva piridina (5) esquema 2. Se han desarrollado numerosos métodos para efectuar el proceso de oxidación.



Esquema 2

4.2.- Interés Biológico de las Dihidropiridinas

Los bloqueadores de los canales de calcio son fármacos utilizados en las terapias cardiacas. Entre éstos existen algunas 1,4-dihidropiridinas como la amlodipina, nitrendipina y nifedipina. La nifedipina es el prototipo de las DHP's, la cual se introdujo por primera vez en Europa y Japón con el nombre comercial de Adlat, también conocidos como ésteres de Hantzsch, que han sido ampliamente utilizadas en el área clínica.

4.2.1- Interés Farmacológico

Las 4-aril-1,4-dihidropiridinas (DHP's) desde su introducción en medicina clínica en 1975, han llegado a ser casi imprescindibles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión, arritmias cardiacas o angina de pecho^{9a}. Esta clase de compuesto actúan como antagonistas del canal de calcio impidiendo la entrada de este ión en la subunidad α_1 , del canal L en músculo liso vascular y en el miocardio figura 1, Causando una vasodilatación, además de disminuir la resistencia vascular periférica^{9b}.

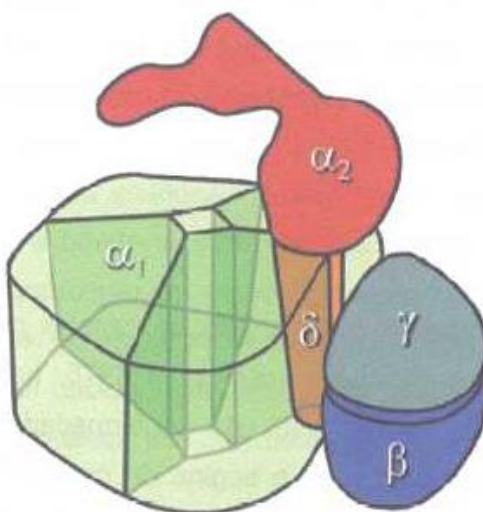


Figura 1.- Representación del canal de Ca^{2+} presente en las membranas celulares del músculo liso vascular y el miocardio, constituido por las subunidades α_1 , α_2 , β , γ y δ . Se considera que muchas DHP's se unen en el mismo lugar que la nifedipina.

Las DHP's ejercen un efecto inhibitorio de mayor consideración sobre el músculo vascular liso en comparación con el miocardio, aunque en diferente grado, por lo cual se les considera selectivas a nivel vascular. A pesar de esto, existe el riesgo de depresión del miocardio, sobre todo en el caso de medicamentos con menor selectividad y en presencia de alteraciones miocárdicas previas^{9c}.

La actividad biológica de tales compuestos parece depender de un anillo aromático con configuración axial y del plano de división del anillo de dihidropiridina en una conformación de bote, figura 2, cuando los sustituyentes de los C_2 y C_6 y los carbonos del éster C_3 y C_5 son equivalentes, la molécula posee simetría y no es quiral. Modificaciones no simétricas de esos sustituyentes generan un centro quiral en C_4 , figura 3.

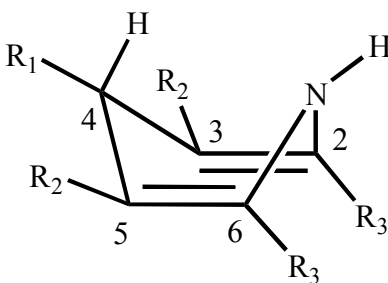


Figura 2.- Estructura de bote de una -1,4-dihidropiridina.

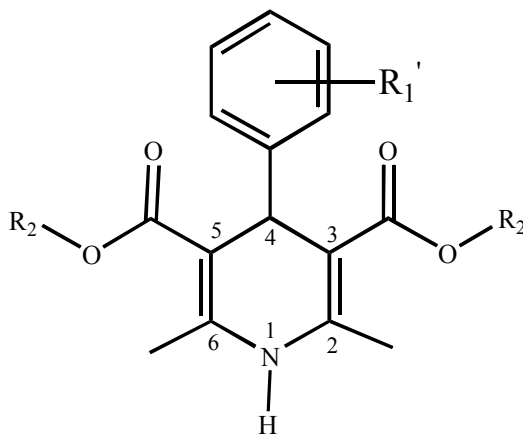


Figura 3.- Estructura de una R_1' -1,4-dihidropiridina.

4.2.2.- Canales de Calcio

El calcio desempeña una función única, ya que actúa como un mensajero intracelular, se enlaza a proteínas sensoras y dispara procesos celulares tales como: contracción muscular, secreción de neurotransmisores, actividad neuronal, la modulación de la excitabilidad de la membrana, expresión genética, entre otros. Es un activador de varias enzimas, puede actuar como un catión libre o después de formación de un complejo con algunas macromoléculas. S. Ringer en 1883 demostró que el calcio era necesario en pequeñas cantidades para mantener la contractilidad cardíaca *In Vitro*.

La vía más importante para la entrada de Ca^{2+} en las células excitables (células musculares, neuronas y células de glándulas neuroendocrinas) son los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje. Al abrirse, permiten el flujo selectivo de iones Ca^{2+} a través del poro del canal, iniciándose una variedad de procesos celulares. De esta forma, los canales de Ca^{2+} constituyen el enlace fundamental entre las señales eléctricas de la superficie de la membrana y las respuestas bioquímicas intracelulares.

4.2.3.- *bis*-Hantzsch

Recientemente, han sido reportados algunos compuestos *bis* que exhiben diversas actividades biológicas y tienen una potencia más alta que los compuestos *mono*^{3,4}. Por ejemplo, Azab *et. al* ha demostrado que los derivados bis-tiazolodihidropiridina muestran moderadamente una alta actividad antimicrobiana³.

De acuerdo a lo anterior, un grupo de investigadores¹⁰ diseñaron cuatro moléculas *bis* del tipo 1,4-dihidropiridinas, Figura 4. En donde un segundo anillo (A2) de 1,4-dihidropiridina fue incorporado en vez del grupo nitro ya sea en posición *meta* o *para* según sea el caso, tomando como estructura base a la nifedipina. La importancia de este tipo de compuestos es

que mostraron actividad biológica como vasorelajantes en músculo liso vascular¹⁰, Además, es importante mencionar que los compuestos estudiados no son fotosensibles y por lo tanto podrían representar una ventaja sobre la nifedipina. También se pudo observar que las moléculas *bis*-DHP-03-*m*-Me y *bis*-DHP-04-*m*-Et, en los cuales el segundo anillo de dihidropiridina fue incorporado en la posición *meta*, indujeron un efecto vasodilatador similar al de la nifedipina, mayor al de los isómeros en posición *para* (*bis*-DHP-01 y 02). De acuerdo a lo resultados, el orden de la potencia vasodilatadora fue: nifedipina > *bis*-DHP-04-*m*-Et > *bis*-DHP-03-*m*-Me > *bis*-DHP-01-*m*-Me > *bis*-DHP-02-*m*-Et.

El hecho es que los isómeros *meta* (*bis*-DHP 03 y 04) mostraron mejor respuesta farmacológica que los isómeros *para* (*bis*-DHP 01 y 02), debiéndose a la geometría del ligando en el punto de enlace del receptor¹⁰.

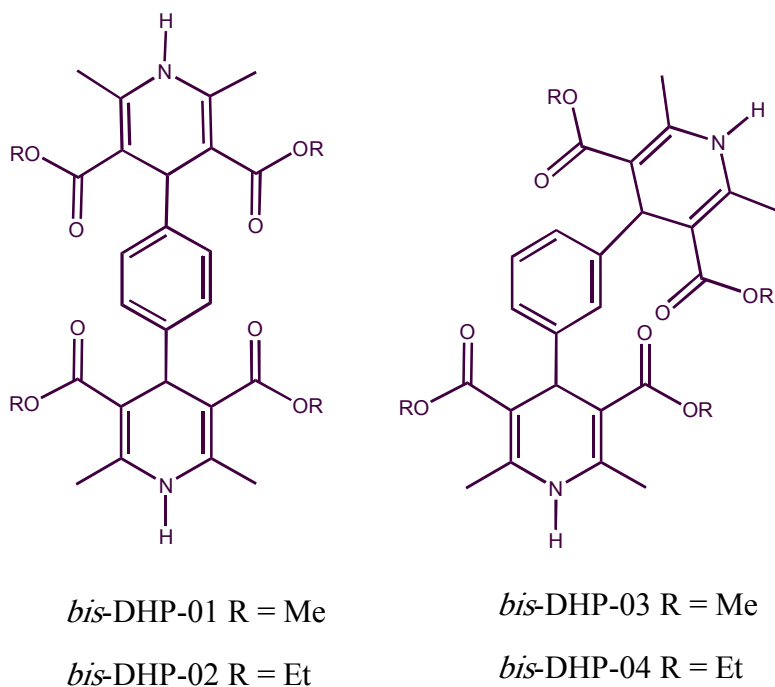


Figura 4.- Estructura para las moléculas *bis* del tipo 1,4-dihidropiridinas.

De acuerdo a Gómez *et al*⁰, la importancia de este tipo de análogos fue basada sobre las siguientes consideraciones: a) dos dihidropiridinas fueron enlazadas al fenilo, que favorece un mayor número de colisiones eficaces con el sitio receptor de la dihidropiridina b) La mitad del fenilo no tiene ningún substituyente, teniendo en cuenta la rotación libre a través de los carbonos sp^2 y sp^3 , que alternadamente permite que las mitades tengan un intercambio más rápido que el caso para la nifedipina, permitiendo la isomerización conformacional y c) el reconocimiento fue confirmado por la simulación por Docking¹¹.

4.3.- Química Computacional

La química computacional es una disciplina que permite la investigación de las propiedades de átomos, moléculas y macromoléculas mediante programas de química especializados. La química computacional incluye diversos aspectos tales como:

- El modelado molecular.
- Los métodos computacionales.
- El diseño molecular asistido por computadora.
- Las bases de datos químicos.

También la Química Computacional abarca a la *mecánica cuántica* y la *mecánica molecular*. Los métodos de mecánica cuántica se dividen en *ab-initio* (primeros principios) y semiempíricos. Los métodos *ab-initio*, tratan de resolver la ecuación de Schrödinger, empleando el operador hamiltoniano completo de energía potencial y cinética.

$$\hat{H}|\Psi\rangle = E|\Psi\rangle$$

Ecuación de Schrödinger, Donde: Ψ es la función de onda, E es la energía, \hat{H} es el operador Hamiltoniano para un sistema de electrones y núcleos.

Los métodos semiempíricos emplean aproximaciones para la obtención de valores de energía, usando solamente los orbitales atómicos de valencia, considerando que los orbitales atómicos internos no intervienen en la combinación. Mientras que la mecánica molecular se basa en la descripción clásica, donde los átomos de una molécula son unidas mediante la simulación de resortes, evaluando solo sus campos de fuerza para dar sus aproximaciones. Es una aproximación matemática para tratar de reproducir estructuras moleculares, energías potenciales y otros parámetros moleculares.

La Mecánica Cuántica se considera como uno de los logros trascendentales realizados por la comunidad científica mundial, la misma que ha abierto un nuevo enfoque en las futuras investigaciones y aplicaciones. La aplicación de la Mecánica Cuántica a los problemas de la Química define en parte la Química Cuántica ya que ésta involucra también métodos de la Mecánica y Dinámica Molecular tratadas en Termodinámica Estadística¹².

W. Kohn y J. A. Pople; Premio Nobel en Química, otorgado en 1998 por la Academia de Ciencias Sueca, expresaron, “*la Química ha dejado de ser una ciencia puramente experimental*”. Por ello, un químico que no domine los aspectos computacionales de la Química no responderá al perfil de un químico del siglo XXI.

La química computacional puede determinar magnitudes no observables como la carga de los átomos en las moléculas, el porcentaje de carácter iónico o covalente de un enlace, etc¹³.

Aún cuando el término química computacional es muy empleado, el interés por definirlo ha sido muy escaso, por lo que hay que dejar en claro que el término química computacional no es sinónimo de química teórica, sino que son complementarias. Cada una permite obtener resultados que son imposibles de obtener por la otra y viceversa¹⁴.

Existen diversas definiciones de química computacional quizás la más apropiada aparece en 1985, que podría ser la primera definición formal de esta disciplina: modelado cuantitativo del comportamiento químico utilizando una computadora y los formalismos de la química teórica¹⁵.

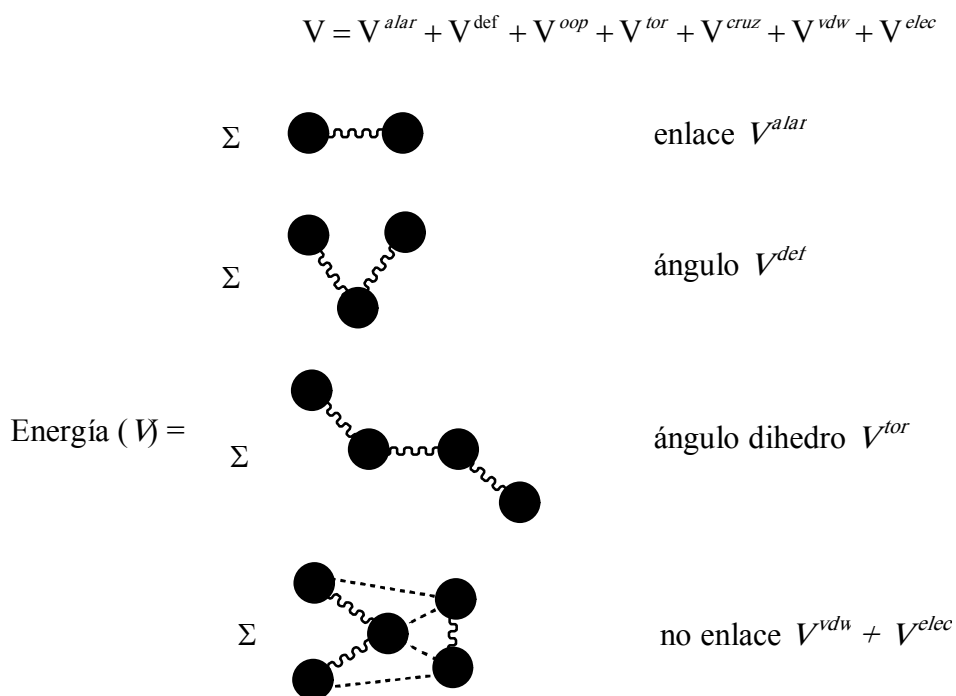
La química computacional estudia, caracteriza y predice la estructura y estabilidad de los sistemas químicos, estudiando diferencias de energía entre diferentes estados para explicar propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas (espectroscopía, actividad catalítica, etc.), además de mecanismos de reacción a nivel atómico. Los principales tipos de métodos usados en los cálculos son la mecánica molecular y la mecánica cuántica¹⁶.

4.3.1.- Mecánica Molecular

Los métodos de mecánica molecular (MM) o campo de fuerzas están basados sobre modelos simples de mecánica clásica de estructura molecular. La mecánica molecular nunca puede ser considerada como una aproximación exacta a la estructura química de una molécula. Sin embargo, la MM trata a la molécula como si fuera un conjunto de átomos o puntos en el espacio gobernados por una serie de potenciales de mecánica clásica, en donde la unión entre ellas se simula mediante la aproximación de resortes¹⁷ (enlaces químicos y Fuerzas de Van der Waals). A partir del uso de varios parámetros como las constantes de fuerza de alargamiento de enlace y de la introducción de términos que permiten considerar interacciones entre los átomos no enlazados, el método construye una expresión para la energía potencial que es función de las posiciones atómicas. Por medio de la minimización de esta función, para varios conformeros moleculares, los métodos de MM predicen geometrías en el equilibrio y energías relativas.

En la MM se analizan las contribuciones a la energía potencial de las moléculas debidas a: alargamiento del enlace (V^{alar}), deformación del ángulo de enlace (V^{def}), deformación fuera del plano (V^{oop}), rotación interna alrededor de un enlace, también llamado torsión (V^{tor}), interacciones entre estas clases de movimientos (V^{cruz}), atracciones y repulsiones de Van der Waals entre los átomos no enlazados (V^{vdw}) e interacciones electrostáticas entre los átomos (V^{elec}).

La suma de estas contribuciones esquema 3 produce la energía potencial, V , para una conectividad y conformación molecular determinada. Las expresiones explícitas empleadas para cada término en la ecuación definen lo que se llama campo de fuerzas en MM y las derivadas de la energía potencial determinan las fuerzas que actúan en cada átomo. Un campo de fuerza en particular está integrado por un conjunto de ecuaciones que definen como varía la energía potencial con la posición de los átomos en la molécula.



Esquema 3.- Contribuciones a la energía potencial molecular.

Cada campo de fuerzas en mecánica molecular asigna un número (código) a cada átomo en la molécula según el tipo al que pertenece y en función de su número atómico, carga y ambiente molecular. Cada tipo corresponde a diferentes características y comportamientos.

Para un cálculo en MM es necesario especificar no sólo las coordenadas atómicas iniciales, sino también la conectividad, es decir, determinar a qué átomo o átomos está unido cada átomo de la molécula. Los diferentes campos de fuerza utilizan conjuntos de parámetros ajustables, fundamentalmente constantes de fuerza, datos atómicos y valores estructurales de geometrías en equilibrio para que calculadas se acerquen lo más posible a las experimentales.

La MM funciona bajo el supuesto de que estos parámetros y las constantes de fuerza pueden transferirse de una molécula a otra, es decir, que los parámetros de cada tipo de átomo son los mismos en cualquier ambiente. Para que un campo de fuerzas sea útil y proporcione resultados confiables, es necesario que los parámetros de fuerza sean transferibles completamente de una molécula a otra. Los valores geométricos al equilibrio (longitudes de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros) y demás parámetros se calculan para una serie de compuestos simples, se fijan y entonces se usan para otros compuestos similares más complejos¹⁸.

Algunas ventajas son: cálculos rápidos, descripción razonable de la mayoría de átomos pesados, estudios de macromoléculas, etc.

Mientras que algunas desventajas serían: los resultados sólo pueden ser confiables para las moléculas cuyos átomos han sido parametrizados y no puede utilizarse MM en sistemas donde es importante considerar efectos electrónicos¹⁸.

4.3.2.- Química Cuántica

Los fenómenos relacionados al universo atómico dependen de las descripciones provenientes de la Química Cuántica. La diferencia fundamental está basada en que la mecánica newtoniana es de carácter determinista y la mecánica cuántica es de carácter probabilístico¹⁶.

De hecho la revolución informática ha acelerado el desarrollo de esta disciplina. En la actualidad, la Química Cuántica no sólo está presente en todos los campos de la Química como la cinética, la espectroscopía, la ciencia de los materiales o el diseño de fármacos, sino que es también uno de los motores básicos de su desarrollo.

La Química Cuántica mediante la aplicación de la mecánica cuántica, estudia el movimiento de las micropartículas (atómicas y subatómicas). Estos movimientos pueden ser utilizados en el cálculo de propiedades fisicoquímicas de átomos y/o moléculas.

En Química Cuántica el nivel de aproximación teórica queda definido por cada problema. Así, el hidrógeno, helio o análogos pueden ser tratados con un alto nivel de exactitud, con respecto a problemas que involucran muchos electrones (átomos y moléculas), para los que no se disponen de procedimientos exactos surgiendo como consecuencia de ello métodos con un cierto nivel de aproximación.

Para los químicos es importante el cálculo de la energía de un sistema y para lograrlo se utiliza la Química Cuántica aplicando la ecuación de *Schrödinger*¹⁸.

La ecuación de Schrödinger es *determinista* en el sentido de que, dada una función de onda a un tiempo inicial dado, la ecuación suministra una predicción concreta de qué función tendremos en cualquier tiempo. Una forma de deducir la ecuación de *Schrödinger* es resolviendo matemáticamente el movimiento de un electrón en un átomo alrededor de su núcleo¹⁹.

Para esta determinación estableceremos los estados posibles y niveles de energía del átomo de hidrógeno y átomos hidrogenoides (átomos con un sólo electrón) figura 5. El conocimiento de los niveles de energía servirá para explicar los espectros de emisión/absorción del átomo de hidrógeno.

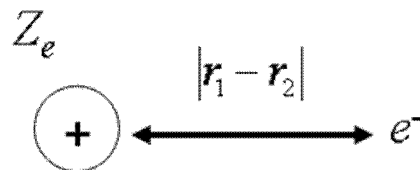


Figura 5.- Representación de un sistema en el cual un electrón y un núcleo que interactúan mediante un potencial Coulombico.

$$V = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Ze^2}{|r_1 - r_2|} \quad 1$$

Donde Z es el número atómico, e es la carga del electrón, r_1 y r_2 los radio-vectores del núcleo y el electrón, y ϵ_0 es una constante conocida como permitividad en el vacío.

Contribuciones a la energía:

Energía cinética del electrón, energía cinética del protón y energía potencial electrón-núcleo. De modo que el hamiltoniano que describe el sistema será:

$$\hat{H} \equiv \hat{T}_{nuc} + \hat{T}_e + \hat{V} = -\frac{\hbar^2}{2m_n} \left(\frac{\partial^2}{\partial x_n^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_n^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_n^2} \right) - \frac{\hbar^2}{2m_e} \left(\frac{\partial^2}{\partial x_e^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_e^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_e^2} \right) + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Ze^2}{|r_e - r_n|} \quad 2$$

Donde \hat{H} es el operador hamiltoniano que se define como la suma del operador de energía cinética \hat{T} y el operador de energía potencial \hat{V} de núcleos y electrones, siendo la constante de Dirac, \hbar .

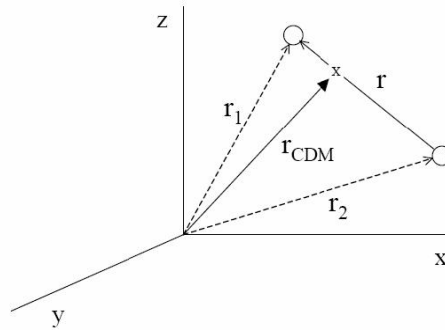


Figura 6

El movimiento de las partículas puede separarse en el movimiento del centro de masa (CDM) del sistema y el movimiento relativo de las dos partículas y esto afectará al hamiltoniano, figura 6.

Esto mismo se puede ver matemáticamente. Consideramos el cambio a una sola dimensión (X) y a M la masa del centro de masa y a μ la masa reducida del sistema, tal que:

$$M = m_1 + m_2 \quad \mu = \frac{m_1 \times m_2}{m_1 + m_2} \quad 2$$

Demostración:

$$\begin{cases} m_1; x_1, y_1, z_1 \\ m_2; x_2, y_2, z_2 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} X_1, Y_1, Z_1 \\ X_{rel}, Y_{rel}, Z_{rel} \end{cases} \quad X_{CDM} = \frac{m_1 x_1 + m_2 x_2}{m_1 + m_2} \quad x_{rel} = x_1 - x_2 \quad 3$$

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial x_1} \equiv \frac{\partial}{\partial X} \frac{\partial X}{\partial x_1} + \frac{\partial}{\partial x_{rel}} \frac{\partial x_{rel}}{\partial x_1} = \frac{\partial}{\partial X} \frac{m_1}{m_1 + m_2} + \frac{\partial}{\partial x_{rel}} \\ \frac{\partial}{\partial x_2} \equiv \frac{\partial}{\partial X} \frac{\partial X}{\partial x_2} + \frac{\partial}{\partial x_{rel}} \frac{\partial x_{rel}}{\partial x_2} = \frac{\partial}{\partial X} \frac{m_2}{m_1 + m_2} + \frac{\partial}{\partial x_{rel}} \end{cases} \quad 4$$

$$\begin{aligned} \frac{1}{m_1} \frac{\partial^2}{\partial x_1^2} + \frac{1}{m_2} \frac{\partial^2}{\partial x_2^2} &\equiv \frac{1}{m_1} \left(\frac{\partial}{\partial X} \frac{m_1}{m_1 + m_2} + \frac{\partial}{\partial x_{rel}} \right)^2 + \frac{1}{m_2} \left(\frac{\partial}{\partial X} \frac{m_2}{m_1 + m_2} + \frac{\partial}{\partial x_{rel}} \right)^2 \\ &= \frac{m_1}{(m_1 + m_2)^2} \frac{\partial^2}{\partial X^2} + \frac{2}{m_1 + m_2} \frac{\partial}{\partial X} \frac{\partial}{\partial x_{rel}} + \frac{1}{m_1} \frac{\partial^2}{\partial x_{rel}^2} + \frac{m_2}{(m_1 + m_2)^2} \frac{\partial^2}{\partial X^2} \\ &\frac{2}{m_1 + m_2} \frac{\partial}{\partial X} \frac{\partial}{\partial x_{rel}} + \frac{1}{m_2} \frac{\partial^2}{\partial x_{rel}^2} = \frac{1}{m_1 + m_2} \frac{\partial^2}{\partial X^2} + \left(\frac{1}{m_1} + \frac{1}{m_2} \right) \frac{\partial^2}{\partial x_{rel}^2} \equiv \frac{1}{M} \frac{\partial^2}{\partial X^2} + \frac{1}{\mu} \frac{\partial^2}{\partial x_{rel}^2} \end{aligned} \quad 5$$

Después del cambio de variable del hamiltoniano tenemos la ecuación de *Schrödinger* (independientemente del tiempo) para el sistema:

$$\begin{aligned} \hat{H} &\equiv \hat{T}_{CDM} + \hat{T}_{rel} + \hat{V} = \\ &-\frac{\hbar^2}{2M} \left(\frac{\partial^2}{\partial X^2} + \frac{\partial^2}{\partial Y^2} + \frac{\partial^2}{\partial Z^2} \right) - \frac{\hbar^2}{2\mu} \left(\frac{\partial^2}{\partial x_{rel}^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_{rel}^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_{rel}^2} \right) + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Ze^2}{r} \\ &r = \sqrt{x_{rel}^2 + y_{rel}^2 + z_{rel}^2} \end{aligned} \quad 6$$

La ecuación diferencial es separable en coordenadas que describen el movimiento del centro de masa del sistema $\{X, Y, Z\}$ y coordenadas internas $\{x_{rel}, y_{rel}, z_{rel}\}$. La solución del movimiento del centro de masa sería la de la partícula libre de masa $M = m_1 + m_2$. La energía correspondiente es la energía traslacional del sistema.

$$\hat{T}_{CDM} \mathcal{A}(X, Y, Z) = \epsilon_{tras} \mathcal{A}(X, Y, Z) \quad 7$$

Pero el movimiento que nos interesa definir es el movimiento relativo entre el electrón y el protón. Tras el cambio de variable, el sistema se puede considerar como el de *una partícula de masa μ que se mueve respecto al centro de coordenadas*.

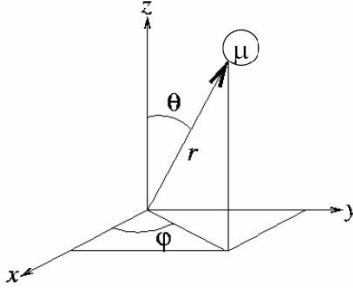


Figura 7.- El potencial depende únicamente de la distancia al centro de coordenadas, lo cual hace que sea más fácil resolver la ecuación diferencial en coordenadas esféricas.

Sustitución de coordenadas cartesianas por esféricas:

Partiendo de la siguiente ecuación en coordenadas cartesianas

$$\hat{H}_{\text{int}} = -\frac{\hbar^2}{2\mu} \left(\frac{\partial^2}{\partial x_{\text{rel}}^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_{\text{rel}}^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_{\text{rel}}^2} \right) + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Ze^2}{r} \quad 8$$

La relación entre las coordenadas polares y cartesianas es:

$$x = r \text{sen}\theta \cos\phi, \quad y = r \text{sen}\theta \sin\phi, \quad z = r \cos\theta \quad 9$$

de donde se deduce que:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial x} &= \text{sen}\theta \cos\phi \frac{\partial}{\partial r} + \frac{\cos\theta \cos\phi}{r} \frac{\partial}{\partial \theta} - \frac{\text{sen}\phi}{r \text{sen}\theta} \frac{\partial}{\partial \phi} \\ \frac{\partial}{\partial y} &= \text{sen}\theta \sin\phi \frac{\partial}{\partial r} + \frac{\cos\theta \sin\phi}{r} \frac{\partial}{\partial \theta} + \frac{\cos\phi}{r \text{sen}\theta} \frac{\partial}{\partial \phi} \\ \frac{\partial}{\partial z} &= \cos\theta \frac{\partial}{\partial r} - \frac{\text{sen}\theta}{r} \frac{\partial}{\partial \theta} \end{aligned} \quad 10$$

Elevando al cuadrado cada uno de los operadores anteriores y sumando, obtenemos el ∇^2 (grad) en coordenadas polares esféricas:

$$\begin{aligned} \Delta = \nabla_{\text{rel}}^2 &= \frac{\partial^2}{\partial x_{\text{rel}}^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_{\text{rel}}^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_{\text{rel}}^2} = \left(\text{sen}\theta \cos\phi \frac{\partial}{\partial r} + \frac{\cos\theta \cos\phi}{r} \frac{\partial}{\partial \theta} - \frac{\text{sen}\phi}{r \text{sen}\theta} \frac{\partial}{\partial \phi} \right)^2 \\ &+ \left(\text{sen}\theta \sin\phi \frac{\partial}{\partial r} + \frac{\cos\theta \sin\phi}{r} \frac{\partial}{\partial \theta} + \frac{\cos\phi}{r \text{sen}\theta} \frac{\partial}{\partial \phi} \right)^2 + \left(\cos\theta \frac{\partial}{\partial r} - \frac{\text{sen}\theta}{r} \frac{\partial}{\partial \theta} \right)^2 \\ &= \frac{\partial^2}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2}{\partial \theta^2} + \frac{1}{r^2} \frac{\cos\theta}{\text{sen}\theta} \frac{\partial}{\partial \theta} + \frac{1}{r^2 \text{sen}^2\theta} \frac{\partial^2}{\partial \phi^2} \end{aligned} \quad 11$$

En la expresión anterior, se pueden agrupar términos escribiéndola de la siguiente forma:

$$\Delta = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2 \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\sin \theta \frac{\partial}{\partial \theta} \right) + \frac{1}{r^2 \sin^2 \theta} \frac{\partial^2}{\partial \phi^2} \quad 12$$

Tras sustituir esta última ecuación en el hamiltoniano en coordenadas cartesianas, obtenemos la ecuación de Schrödinger en coordenadas polares, la cual parece mucho más complicada, pero de hecho es más fácil de resolver.

$$\hat{H}_{int} = -\frac{\hbar^2}{2\mu} \left(\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2 \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\sin \theta \frac{\partial}{\partial \theta} \right) + \frac{1}{r^2 \sin^2 \theta} \frac{\partial^2}{\partial \phi^2} \right) + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Ze^2}{r} \quad 13$$

El hamiltoniano del movimiento relativo electrón-núcleo queda:

$$\hat{H}_{int} = -\frac{\hbar^2}{2\mu} \left(\frac{\partial^2}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \Lambda^2 \right) + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Ze^2}{r} \quad 14$$

Siendo Λ la parte angular del hamiltoniano que recoge ambos ángulos (tangencial y azimutal).

La parte angular del hamiltoniano es análoga a la de la partícula en una esfera (ya que el potencial electrón-núcleo solo es función de la distancia) con la diferencia de que la distancia al centro de coordenadas no es constante.

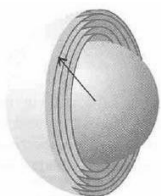


Figura 8.- Podemos considerar el sistema como una partícula de masa μ que se mueve sobre la superficie de esferas concéntricas de radio variable. De esta manera, la parte angular de la función de onda serán las soluciones para la partícula en una esfera (armónicos esféricos) y quedará por resolver la dependencia radial de la función de onda.

De manera que las funciones de onda para el átomo de hidrógeno tendrán la forma:

$$\psi(r, \varphi, \theta) \equiv R(r)Y_{l,m_l}(\varphi, \theta) \quad 15$$

Siendo R la parte de la función dependiente únicamente de r (parte radial) e Y la parte de la función dependiente de φ y de θ (parte angular).

Los números l y m_l están relacionados con el momento angular del electrón, siendo este el producto vectorial del momento lineal del electrón (p) por su radio vector (r):

$$L = r \times p \quad 16$$

Y si sustituimos la expresión de la función de onda en la ecuación de Schrödinger:

$$-\frac{\hbar^2}{2\mu} \left(\frac{\partial^2}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \Delta^2 \right) R(r)Y_{l,m_l}(\varphi, \theta) + \frac{Z}{r} R(r)Y_{l,m_l}(\varphi, \theta) = \epsilon R(r)Y_{l,m_l}(\varphi, \theta) \quad 17$$

O lo que es lo mismo:

$$-\frac{\hbar^2}{2\mu} \left(\frac{\Theta\Phi}{r^2} \frac{d}{dr} \left(r^2 \frac{d}{dr} \right) + \frac{R\Phi}{r^2 \sin\theta} \frac{d}{d\theta} \left(\sin\theta \frac{d\Theta}{d\theta} \right) + \frac{R\Theta}{r^2 \sin^2\theta} \frac{d^2\Phi}{d\phi^2} \right) + \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r} R\Theta\Phi = ER\Theta\Phi \quad 18$$

Nota: A partir de ahora cambiamos la notación de derivadas parciales por la de totales ya que ahora cada derivada actúa sobre una función de una sola coordenada.

Para resolver la ecuación hay que separar las variables, en nuestro caso r , ϕ y θ , en términos distintos. Multiplicando la ecuación anterior por $\frac{r^2 \sin^2\theta}{R\Theta\Phi}$ y reordenando términos:

$$\frac{\text{sen}^2 \theta}{R} \frac{d}{dr} \left(r^2 \frac{dR}{dr} \right) + \frac{\text{sen}^2 \theta}{\Theta} \frac{d}{d\theta} \left(\text{sen} \theta \frac{d\Theta}{d\theta} \right) + \frac{1}{\Phi} \frac{d^2 \Phi}{d\phi^2} + \frac{r^2 \text{sen}^2 \theta \mu}{h} \left(E + \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r} \right) = 0 \quad 19$$

En esta expresión, la variable ϕ está separada del resto en el tercer término. Cuando cambia ϕ , la suma del primer, segundo y cuarto términos no cambia, ya que en ninguno de ellos interviene ϕ , por lo que el tercer término tiene que ser constante también para que la suma pueda ser, para cualquier valor de ϕ , igual a cero. Por conveniencia, a esta constante le llamaremos $-m_l^2$:

$$\frac{1}{\Phi} \frac{d^2 \Phi}{d\phi^2} = \text{constante} = -m_l^2 \quad 20$$

Podemos seguir separando variables. Sustituyendo $-m_l^2$ en la última ecuación y dividiendo por $\text{sen}^2 \theta$:

$$\frac{1}{R} \frac{d}{dr} \left(r^2 \frac{dR}{dr} \right) + \frac{1}{\Theta} \frac{d}{d\theta} \left(\text{sen} \theta \frac{d\Theta}{d\theta} \right) - \frac{m_l^2}{\text{sen}^2 \theta} + \frac{r^2 \mu}{h} \left(E + \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r} \right) = 0 \quad 21$$

Obsérvese que el primer y cuarto términos dependen solo de r , y el segundo y tercero de θ . Siguiendo el mismo razonamiento que hemos hecho para ϕ , la suma de los términos que dependen de r debe ser igual a una constante a la que, por conveniencia, llamaremos $l(l+1)$, y la suma de los términos que solo dependen de θ debe ser igual a $-l(l+1)$.

Estas últimas constantes no se toman a capricho sino que tienen una razón. De los dos momentos angulares que existen y que aquí son tratados como operadores mecanocuánticos, el momento angular orbital es el análogo de la magnitud clásica L y es debido al movimiento de la partícula a través del espacio. Esta magnitud alrededor del núcleo puede demostrarse que es

igual a $[l(l+1)]^{1/2} \hbar$. La componente L a lo largo del eje z, L_z , puede demostrarse que es igual a $m_l \hbar$.

$$\begin{aligned} \frac{d}{dr} \left(r^2 \frac{dR}{dr} \right) + \frac{r^2 \mu}{h} \left(E + \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r} \right) R &= l(l+1)R \\ \frac{d}{d\theta} \left(\sin\theta \frac{d\Theta}{d\theta} \right) - \frac{m_l^2 \Theta}{\sin\theta} &= -l(l+1)\Theta \end{aligned} \tag{22}$$

La solución de la parte radial son las funciones asociadas de Laguerre. Consisten en una función exponencial multiplicada por un polinomio en r. Las diferentes soluciones dependen del número cuántico l y de otro nuevo número cuántico n (número cuántico principal). Las primeras soluciones son:

n	l	$R_{n,l}$	Función
1	0	$R_{1,0}$	$2 \left(\frac{Z}{a_0} \right)^{3/2} e^{-Zr/a_0}$
2	0	$R_{2,0}$	$\frac{1}{2\sqrt{2}} \left(\frac{Z}{a_0} \right)^{3/2} \left(2 - \frac{Zr}{a_0} \right) e^{-Zr/2a_0}$
2	1	$R_{2,1}$	$\frac{1}{2\sqrt{6}} \left(\frac{Z}{a_0} \right)^{3/2} \frac{Zr}{a_0} e^{-Zr/2a_0}$
3	0	$R_{3,0}$	$\frac{1}{9\sqrt{3}} \left(\frac{Z}{a_0} \right)^{3/2} \left(6 - \frac{4Zr}{a_0} + \frac{4Z^2 r^2}{9a_0^2} \right) e^{-Zr/3a_0}$
3	1	$R_{3,1}$	$\frac{1}{9\sqrt{6}} \left(\frac{Z}{a_0} \right)^{3/2} \left(4 - \frac{2Zr}{3a_0} \right) \frac{2Zr}{3a_0} e^{-Zr/3a_0}$
3	2	$R_{3,2}$	$\frac{1}{9\sqrt{30}} \left(\frac{Z}{a_0} \right)^{3/2} \left(\frac{2Zr}{3a_0} \right)^2 e^{-Zr/3a_0}$

Por otro lado, una solución a la parte angular es:

$$\Phi = a \sin(m_l \phi) \tag{23}$$

La constante a es la constante de normalización, es decir la necesaria para que se cumpla:

$$\int_0^{2\pi} \Phi^2 d\phi = 1 \quad 24$$

Por tanto su valor debe ser:

$$\int_0^{2\pi} a^2 \text{sen}^2 \phi d\phi = a^2 \int_0^{2\pi} \text{sen}^2 \phi d\phi = a^2 \left(\frac{\phi}{2} - \frac{\text{sen}2\phi}{4} \right) \Big|_0^{2\pi} = a^2 \frac{2\pi}{2} = 1 \quad 25$$

$$a = \frac{1}{\sqrt{\pi}}$$

y la función Φ queda como

$$\Phi = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \text{sen}(m_l \phi) \quad 26$$

Cualquiera que sea el valor de m_l , la función anterior es solución de la ecuación de Schrödinger. Ahora bien, las condiciones frontera que hemos impuesto a la función de onda para que su cuadrado pueda tener sentido físico, limitan los valores posibles para m_l . Una de dichas condiciones es que la función de onda tiene que tener un único valor en cada punto del espacio. Eso implica que el valor de Φ para un ángulo ϕ tiene que ser igual que su valor para un ángulo de 360° mayor ($\phi + 2n$). En los siguientes ejemplos se muestra que sólo se cumple si m_l es un número entero (0, +/-1, +/-2, +/-3, etc.):

m_l	$\Phi = a \text{sen}(m_l \phi)$		$\Phi = a \text{sen}(m_l(\phi + 2n))$
0	$a \text{sen}(0)$	=	$a \text{sen}(0)$
+1	$a \text{sen}(\phi)$	=	$a \text{sen}(\phi + 2n)$
+2	$a \text{sen}(2\phi)$	=	$a \text{sen}(2\phi + 4n)$
+1/2	$a \text{sen}(\phi/2)$	distinto de	$a \text{sen}(1/2\phi + n)$

Hay una solución de Φ por cada valor entero de m_l

De manera que las soluciones finales tienen la forma:

$$\psi_{n,l,m_l}(r,\varphi,\theta) \equiv R_{n,l}(r)Y_{l,m_l}(\varphi,\theta) \quad 27$$

Las energías asociadas (valores propios de las funciones) son:

$$\varepsilon_n = -\frac{Z^2 \mu e^4}{32\pi^2 \varepsilon_0^2 \hbar^2} \frac{1}{n^2} \quad 28$$

Hay una solución completa de Ψ por cada trío de valores de n , l y m_l donde n puede tomar cualquier valor entero igual o mayor de 1, l cualquier valor entero entre 0 y $n-1$, m_l cualquier valor entero desde $+l$ hasta $-l$.

Algunas funciones de onda completas son llamadas *Orbitales*, para el átomo de hidrógeno donde $Z=1$ tendríamos lo siguiente:

n	l	m _l	ψ_{n,l,m_l}	Función
1	0	0	$\psi_{1s} = \psi_{100}$	$\frac{1}{\sqrt{\pi}} \left(\frac{1}{a_0} \right)^{3/2} e^{-r/a_0}$
2	0	0	$\psi_{2s} = \psi_{200}$	$\frac{1}{4\sqrt{2\pi}} \left(\frac{1}{a_0} \right)^{3/2} \left(2 - \frac{r}{a_0} \right) e^{-r/2a_0}$
2	1	0	$\psi_{2p_z} = \psi_{210}$	$\frac{1}{4\sqrt{2\pi}} \left(\frac{1}{a_0} \right)^{3/2} \frac{r}{a_0} e^{-r/2a_0} \cos\theta$
2	1	+1	$\psi_{2p_x} = \psi_{211}$	$\frac{1}{4\sqrt{2\pi}} \left(\frac{1}{a_0} \right)^{3/2} \frac{r}{a_0} e^{-r/2a_0} \sin\theta \cos\phi$
2	1	-1	$\psi_{2p_y} = \psi_{21-1}$	$\frac{1}{4\sqrt{2\pi}} \left(\frac{1}{a_0} \right)^{3/2} \frac{r}{a_0} e^{-r/2a_0} \sin\theta \sin\phi$

3	0	0	$\psi_{3s} = \psi_{300}$	$\frac{1}{81\sqrt{3}\pi} \left(\frac{1}{a_0} \right)^{3/2} \left(27 - 18 \left(\frac{r}{a_0} \right)^{\frac{2}{3}} + 2 \left(\frac{r}{a_0} \right)^{\frac{2}{3}} \frac{e^{-r/3a_0}}{a_0} \right)$
3	1	0	$\psi_{3p_z} = \psi_{310}$	$\frac{\sqrt{2}}{81\sqrt{2}\pi} \left(\frac{1}{a_0} \right)^{3/2} \left(6 - \frac{r}{a_0} \right)^{\frac{2}{3}} e^{-r/3a_0} \cos\theta$
3	1	± 1	$\psi_{3p} = \psi_{31\pm 1}$	$\frac{\sqrt{2}}{81\sqrt{\pi}} \left(\frac{1}{a_0} \right)^{3/2} \left(6 - \frac{r}{a_0} \right)^{\frac{2}{3}} e^{-r/3a_0} \sin\theta \cos\phi$
3	1	± 1	$\psi_{3p} = \psi_{31\pm 1}$	$\frac{\sqrt{2}}{81\sqrt{\pi}} \left(\frac{1}{a_0} \right)^{3/2} \left(6 - \frac{r}{a_0} \right)^{\frac{2}{3}} e^{-r/3a_0} \sin\theta \sin\phi$
3	2	0	$\psi_{3d_z^2} = \psi_{320}$	$\frac{1}{81\sqrt{6}\pi} \left(\frac{1}{a_0} \right)^{3/2} \left(\frac{r}{a_0} \right)^{\frac{2}{3}} e^{-r/3a_0} (3 \cos^2\theta - 1)$
3	2	± 1	$\psi_{3d_{xz}} = \psi_{32\pm 1}$	$\frac{\sqrt{2}}{81\sqrt{2}\pi} \left(\frac{1}{a_0} \right)^{3/2} \left(\frac{r}{a_0} \right)^{\frac{2}{3}} e^{-r/3a_0} \sin\theta \cos\theta \cos\phi$
3	2	± 1	$\psi_{3d_{yz}} = \psi_{32\pm 1}$	$\frac{\sqrt{2}}{81\sqrt{2}\pi} \left(\frac{1}{a_0} \right)^{3/2} \left(\frac{r}{a_0} \right)^{\frac{2}{3}} e^{-r/3a_0} \sin\theta \cos\theta \sin\phi$
3	2	± 2	$\psi_{3d_{x^2-y^2}} = \psi_{32\pm 2}$	$\frac{1}{81\sqrt{2}\pi} \left(\frac{1}{a_0} \right)^{3/2} \left(\frac{r}{a_0} \right)^{\frac{2}{3}} e^{-r/3a_0} \sin^2\theta \cos 2\phi$
3	2	± 2	$\psi_{3d_{xy}} = \psi_{32\pm 2}$	$\frac{1}{81\sqrt{2}\pi} \left(\frac{1}{a_0} \right)^{3/2} \left(\frac{r}{a_0} \right)^{\frac{2}{3}} e^{-r/3a_0} \sin^2\theta \sin 2\phi$

Esta sería una de tantas formas de resolver y aplicar la ecuación de Schrödinger²⁰.

4.3.3.- Algunas Aproximaciones a los Métodos de Estructura Electrónica

Una fórmula molecular dada puede representar un número de moléculas isómeras. Cada isómero es un mínimo local de energía sobre la superficie (superficie de energía potencial) creada de la energía total (energía de los electrones más la energía de repulsión de los núcleos) como una función de coordenadas de todos los núcleos. Un punto estacionario es una geometría tal que la derivada de la energía con respecto a todos los desplazamientos de los núcleos es cero. Un mínimo local (de energía) es un punto estacionario donde todos esos desplazamientos conducen a un aumento de energía. El más bajo mínimo local es llamado mínimo global y corresponde al isómero más estable. Si hay un cambio en una coordenada en particular que lleve a una disminución de la energía total en ambas direcciones el punto estacionario es un estado de transición y la coordenada es la coordenada de reacción. Este proceso de determinar los puntos estacionarios es llamado optimización geométrica²¹.

La determinación de la estructura molecular vía optimización geométrica se convirtió en una rutina, cuando métodos eficientes para el cálculo de la primera derivada de la energía con respecto a todas las coordenadas atómicas estuviesen disponibles. La evaluación de las segundas derivadas permite la predicción de las frecuencias vibratorias suponiendo movimientos armónicos. Las frecuencias están relacionadas con los valores propios de la matriz de segundas derivadas (la matriz Hessiana). Si los valores propios son todos positivos, entonces las frecuencias son todas reales y el punto estacionario es un mínimo local. Si un valor propio es negativo (una frecuencia imaginaria), el punto estacionario es un estado de transición. Si más de un valor propio es negativo el punto estacionario es más complejo aún, y usualmente de poco interés. Cuando se encuentra, es necesario mover la búsqueda fuera de él, si se está buscando un mínimo local y un estado de transición²².

La energía total está determinada por una solución aproximada de la ecuación de Schrödinger. Independiente del tiempo, usualmente incluyendo términos no relativistas, y

haciendo uso de la aproximación de Born-Oppenheimer²³, la cual se basa en el hecho de que los núcleos son mucho más pesados que los electrones. Por tanto, los electrones se mueven mucho más rápido que los núcleos y se pueden considerar estos últimos fijos en el espacio, mientras que los electrones llevan a cabo su movimiento. De esta manera se puede omitir el término de energía cinética de los núcleos y así el hamiltoniano se simplifica para obtener la ecuación de valores propios siguiente:

$$(H_{el} + V_{NN})\psi_{el} = U\psi_{el} \quad 29$$

Donde el hamiltoniano puramente electrónico H_{el} tiene la forma:

$$H_{el} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_\alpha \sum_i \frac{Z_\alpha e^2}{r_{i\alpha}} + \sum_i \sum_{i>j} \frac{e^2}{r_{ij}} \quad y \quad V_{NN} = \sum_\alpha \sum_{\beta>\alpha} \frac{Z_\alpha Z_\beta e^2}{r_{\alpha\beta}} \quad 29$$

En la que V_{NN} es la repulsión entre los núcleos y $r_{\alpha\beta}$ no son variables sino constantes. La U es la suma de la energía electrónica y la repulsión internuclear.

Como existe un número infinito de posibles configuraciones nucleares, para cada una de éstas se puede resolver la ecuación de Schrödinger y así obtener un conjunto de funciones de onda y sus energías correspondientes. Cada miembro de ese conjunto está relacionado con los diferentes estados electrónicos de la molécula para una determinada configuración nuclear¹⁸.

Como las variables en la ecuación de Schrödinger son las coordenadas electrónicas y la cantidad V_{NN} es independiente de estas coordenadas, V_{NN} se puede considerar una constante para una configuración nuclear dada, así V_{NN} se puede omitir, obteniendo una nueva ecuación¹⁹.

$$H_{el}\Psi_{el} = E_{el}\Psi_{el} \quad 31$$

Donde E_{el} es la energía puramente electrónica y se relaciona con la energía electrónica U cuando se adiciona el término V_{NN} , que se puede calcular fácilmente a partir de la posición de los núcleos:

$$U = E_{el} + V_{NN} \quad 32$$

Asumiendo que se ha resuelto la ecuación de Schrödinger para el e^- , lo siguiente es considerar el movimiento nuclear. Acorde con la idea de que los e^- se mueven más rápido que los núcleos, cuando éstos combinan su configuración un poco digamos de q_a a q'_a , los electrones inmediatamente se ajustan, pasando de la función de onda de $\Psi_{el}(q_i, q_a)$ a la función de onda $\Psi_{el}(q_i, q'_a)$ y la energía de $U(q_a)$ a $U(q'_a)$.¹⁸ Por tanto, a medida que los núcleos se mueven, la energía potencial del movimiento nuclear varía. Se puede pensar que los e^- actúan como resortes que conectan a los núcleos, y que cambia conforme la distancia internuclear. La ecuación de Schrödinger para el movimiento nuclear puede aproximarse por:

$$H_N\Psi_N = E\Psi_N$$

$$H_N = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_a \frac{1}{m_a} \nabla_a^2 + U \quad 33$$

Donde las variables de la ecuación nuclear de Schrödinger son las coordenadas nucleares q_a . La energía E en la ecuación anterior es la energía total de la molécula y el hamiltoniano incluye los operadores tanto para la energía nuclear como la electrónica. E es el valor propio y no depende de las coordenadas. Hay que notar que para cada estado electrónico de una molécula se debe resolver una ecuación de Schrödinger diferente, ya que U difiere de estado a estado²⁴.

Determinante de Slater: Este hamiltoniano electrónico depende únicamente de las coordenadas espaciales de los electrones. Para complementar 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 esta 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 $1/\sqrt{N!}$ ¹⁹.

$$\Phi_{SD} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1) & \phi_2(1) & \dots & \phi_N(1) \\ \phi_1(2) & \phi_2(2) & \dots & \phi_N(2) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \phi_1(N) & \phi_2(N) & \dots & \phi_N(N) \end{vmatrix} \quad 34$$

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.

4.3.4.- Hartree Fock

La aproximación más importante es la denominada *ab-initio* (de los primeros principios), en la que la solución de la ecuación diferencial de Schrödinger puede en principio conducir a predicciones de casi o de todos los fenómenos químicos, utilizando solamente los valores de un pequeño número de constantes físicas tales como la constante de Planck (h), la velocidad de la luz (c), la masa (m) y carga (e) de los electrones y el núcleo. El método Hartree-Fock (HF)^{25, 26} constituye la base de los métodos *ab-initio*, la misma que para un sistema de N -electrones aproxima la combinación estadística del producto de N funciones de onda de un electrón individual, obedeciendo el principio de exclusión de Pauli y la indistinguibilidad de los electrones. Esta combinación estadística mantiene la propiedad antisimétrica de la función de onda del sistema y es descrita resumidamente por el

determinante de Slater²⁷. Los términos del determinante están referidos a los orbitales moleculares, expresados como una combinación lineal de funciones auxiliares pseudoatómicas llamadas funciones de base.

Las Ecuaciones Hartree-Fock (HF) se obtienen al sustituir un determinante de Slater en la ecuación de Schrödinger, seguida por algunas transformaciones algebraicas²⁸. Estas ecuaciones pueden ser vistas como una alternativa a la de Schrödinger donde el hamiltoniano exacto es sustituido por el operador Fock: $F\Psi = E\Psi$. La diferencia entre el operador de Fock y el hamiltoniano exacto es que, en lugar de considerar que los electrones interaccionan uno a uno mediante un potencial coulombico como lo hace el hamiltoniano, esto mantiene una interacción promedio con todos los electrones del sistema. Lo anterior se logra al sustituir el operador coulombico por uno que describe el promedio de la interacción, de tal manera que las ecuaciones HF parecen ser un conjunto de ecuaciones independientes para cada electrón. El hamiltoniano y la función de onda verdaderos involucran las coordenadas de todos los electrones, mientras que el operador Hartree-Fock, operador de un electrón, involucra las coordenadas de un solo electrón.

La función de onda de Hartree-Fock está escrita como un producto antisimétrico (como un determinante de Slater) de espín-orbitales ϕ_i y el método HF consiste en buscar los orbitales ϕ_i que minimizan la energía del sistema según la ecuación:

$$F(1)\phi_i(1) = \varepsilon_i\phi_i(1) \quad 35$$

donde ε_i es la energía del orbital y F es el operador Fock, que se define como:

$$F(1) = h(1) + \sum_{j=1}^{N/2} [2J_j(1) - K_j(1)] \quad 36$$

Este operador consiste en tres términos (para moléculas de capa cerrada), el primero es:

$$h = -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_a \frac{Z_a}{r_{1a}} \quad 37$$

La suma de la energía cinética para un electrón, más la energía potencial de la atracción entre el electrón 1 y los núcleos. Los términos restantes son el operador coulombico J_j y el operador de intercambio K_j .

Para obtener la expresión del operador coulombico que describe el promedio de las interacciones entre los electrones, se considera una función que es producto de funciones de onda ϕ_i normalizada para cada electrón.

$$\psi = \phi_1(r_1)\phi_2(r_2)\dots\phi_n(r_n) \quad 38$$

En esta función la densidad de probabilidad del electrón i es $|\phi_i|^2$. Si se toma como referencia al electrón 1 y se piensa que los electrones 2, 3, 4, ..., n están inmersos en una distribución de carga eléctrica a través de la cual se mueve el electrón 1 y los demás electrones²⁹.

Es evidente que la solución de la ecuación es de forma iterativa dentro del proceso computacional, por lo que será dependiente de la capacidad de la computadora (Velocidad de procesamiento, memoria, etc.).

Fácilmente, se puede decir que a medida que se incrementa el tamaño del sistema molecular el problema será que el tiempo de cálculo se incrementa. Por esta razón desde hace muchos años atrás se hicieron simplificaciones a la ecuación de Hartree-Fock para reducir su complejidad surgiendo así los Métodos Semiempíricos.

Aún cuando en muchos casos con los métodos Semiempíricos se obtienen resultados aceptables, sin embargo, con el avance en la tecnología de las computadoras cada vez más veloces, los métodos *ab-initio* han cobrado mayor valor en la actualidad.

4.3.5.- Funciones Base

El conjunto de funciones base permite obtener una representación de los orbitales de un sistema químico (átomos y moléculas), siendo parte del modelo químico junto con el método teórico.

La expansión de una función desconocida, como un orbital molecular, en un conjunto de funciones conocidas, no es una aproximación si se tiene una base completa; sin embargo, para el espacio vectorial que contiene a los orbitales moleculares, una base completa significa el uso de un número infinito de funciones de base.

La elección de la base de cálculo es muy importante, ya que las bases pequeñas, que permiten cálculos rápidos y poco demandantes de recursos de cómputo, no son precisas, esto es por que implican una representación pobre de la realidad física. Además, el tipo de funciones empleadas influye directamente en la precisión de un cálculo.

Teniendo en cuenta el esfuerzo computacional de un método *ab-initio* escala formalmente en el orden de M^4 (donde M es el número de funciones base) para los métodos que emplean la función de onda Ψ y de M^3 para los métodos generados en el marco de la teoría de funcionales de la densidad (TFD), es necesario emplear el conjunto de base más pequeño que no afecte la precisión³⁰.

Tipos de Funciones Base; existen dos tipos fundamentales de Funciones Base, también llamados orbitales atómicos (OA), estos no son soluciones a la ecuación de Schrödinger de un átomo, son orbitales tipo Slater (STO) y los tipo gaussiano (GTO) ¹⁷.

Los orbitales de tipo Slater³¹ tienen la forma:

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi) = NY_{l,m}(\theta, \varphi)r^{n-1}e^{-\zeta r} \quad 39$$

Donde N es la constante de normalización, $Y_{l,m}$ son las funciones conocidas como armónicos esféricos, mientras que ζ es el exponente orbital de Slater. Este tipo de funciones depende exponencialmente de la distancia entre el núcleo y el electrón en cuestión.

Estos no presentan nodos radiales, por lo que este comportamiento se les incorpora mediante combinaciones lineales de varias de estas funciones. La dependencia exponencial asegura una rápida convergencia aún cuando se incrementa el número de funciones necesarias. Este tipo de orbitales son usados para calcular propiedades de sistemas atómicos y diatómicos, donde se requiere una elevada precisión, y en los métodos semiempíricos, donde no se calculan las integrales tri y tetracéntricas.

Los orbitales de tipo gaussiano³² pueden escribirse en coordenadas polares o cartesianas:

$$\text{Coordenadas polares} \quad \chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi) = NY_{l,m}(\theta, \varphi)r^{(2n-2-l)}e^{-\zeta r} \quad 40$$

$$\text{Coordenadas cartesianas} \quad \chi_{\zeta,l_x,l_y,l_z}(x, y, z) = Nx^{l_x}y^{l_y}z^{l_z}e^{-\zeta r} \quad 41$$

Donde la suma de l_x , l_y y l_z determina el tipo de orbital y ζ es el exponente del orbital gaussiano. Aun cuando los orbitales de tipo gaussiano parecen similares en los dos conjuntos

de coordenadas, hay una diferencia sustancial. Un orbital tipo d tiene cinco componentes en coordenadas esféricas ($Y_{2,2}$, $Y_{2,1}$, $Y_{2,0}$, $Y_{2,-1}$, $Y_{2,-2}$), pero son seis sus componentes en coordenadas cartesianas (x^2 , y^2 , z^2 , xy , xz , yx). Estas seis funciones pueden transformarse en cinco funciones esféricas de tipo d y una función s adicional ($x^2 + y^2 + z^2$). En forma análoga, hay diez funciones cartesianas de tipo f, que pueden ser transformadas en siete funciones f y un conjunto de funciones p, todas de tipo esférico.

Una de las diferencias entre estas dos funciones se encuentra en $r = R_A$, ya que en este punto la función tipo Slater no tiene una primera derivada finita, mientras que la función gaussiana tiene pendiente igual a cero:

$$\left[\frac{d}{dr} e^{-\zeta r} \right]_{r=0} \neq 0 \quad 42$$

$$\left[\frac{d}{dr} e^{-\alpha r^2} \right]_{r=0} = 0 \quad 43$$

Otra diferencia de estas funciones es que las gaussianas decaen más rápidamente al alejarse del núcleo que una función tipo Slater y, por lo tanto, las propiedades asintóticas de la función de onda no se representan con propiedad.

Para la elección de una función base, el factor más importante que se debe considerar en la elección de un conjunto de base es el número de funciones y la precisión deseada. La base más pequeña disponible se denomina base mínima, ya que solo incorpora las funciones de base necesarias para contener todos los electrones de los átomos neutros. Esta base mínima permite hacer cálculos rápidos de moléculas pequeñas y abordar sistemas moleculares con poca precisión. Para que tenga sentido esto hay que mejorar la base y esto se logra al aumentar el tamaño de la base doblando todas las funciones para producir lo que se llama bases doble zeta (DZ en inglés o doble- ζ). El término ζ proviene de que ζ es el exponente de las funciones de base tipo Slater. El duplicar el número de funciones base permite una mejor descripción del hecho de que la distribución electrónica es distinta en diferentes direcciones. El camino hacia

bases más completas lleva a las bases triple ζ (TZ), que triplican la base mínima. La progresión continúa a las bases cuádruple ζ (QZ) y quintuple ζ (5Z).

Es un hecho que el esfuerzo computacional escala en por lo menos M^4 , donde M es el número de funciones base empleadas en el cálculo. Por supuesto resulta fundamental emplear el conjunto de base más pequeño posible, sin que esto comprometa la precisión con la que se va a determinar la propiedad deseada.

4.3.6.- Métodos Semiempíricos

Estos métodos están basados en el método de Hartree-Fock. El costo computacional de realizar un cálculo HF crece con el número de funciones de base (χ_s) a la cuarta potencia. Los métodos semiempíricos, por el contrario, minimizan este costo al reducir el número de integrales a calcular, tomando en cuenta las siguientes consideraciones:

a).- Se consideran sólo los electrones de valencia y no los de capas internas o *core*. Esto se logra al tomar en cuenta una carga nuclear menor o utilizar funciones que atienden a los núcleos y electrones de *core* como una entidad, llamada potencial interno. Hay aproximaciones que sólo consideran a los electrones π .

b).- Se utilizan sólo conjuntos de base mínima, así como el número mínimo de funciones necesarias, para representar a los electrones. Los átomos de hidrógeno tienen una función de base, mientras los átomos en la 2ª y 3ª filas de la tabla periódica poseen cuatro (una s y un conjunto de orbitales p , p_x , p_y y p_z).

c).- Se realizan aproximaciones para simplificar el número de integrales de traslape y de repulsión interelectrónica por resolver.

Se han desarrollado métodos semiempíricos para el tratamiento de moléculas medianas y grandes^{33, 34}.

Se mencionan algunas de las aproximaciones semiempíricas como la ZDO (traslape diferencial zero), desprecio completo del traslape CNDO (complete neglect of diferencial overlap), modelo Austin AM1 (Austin Model 1), desprecio intermedio del traslape diferencial INDO (intermediate neglect of diferencial overlap), desprecio modificado de traslape diferencial MNDO (modified neglect of diatomic overlap), PM3 o PM5 métodos basados en MNDO y AM1, etc.

Los Métodos MNDO, AM1 y PM3, se basan en la aproximación de Dewar y, por lo mismo, son llamados método de tipo Dewar. Los métodos tipo Dewar sólo tratan los electrones de valencia y utilizan un conjunto de base mínima tipo Slater para los orbitales atómicos con el fin de expandir los orbitales moleculares. El método consiste en resolver las ecuaciones de Fock-Roothaan, con la integral de traslape S_{rs} tomada como δ_{rs} , para encontrar los orbitales moleculares semiempíricos por medio de un método autoconsistente. Para poder eliminar muchas integrales de repulsión interelectrónica existe cierto grado de omisión al tomar las diferenciales de traslape. En los métodos *ab initio* las integrales que forman parte de de la matriz de Fock, F_{rs} , se evalúan exactamente; en el caso de los métodos tipo Dewar se consideran estas integrales como parámetros cuyos valores se escogen de tal manera que los datos calculados concuerden con los experimentales.

Los métodos tipo Dewar tratan a la molécula como una colección de electrones de valencia y *core* atómicos, donde cada *core* consiste de un átomo y sus electrones internos. La

aproximación más simple es tomar $V = \sum_{B>A} \sum_A C_A C_B / R_{AB}$, donde C_A y C_B son las cargas del *core* A y B. De esta manera se puede escribir:

$$V_{CC} = \sum_{B>A} \sum_A [C_A C_B \langle s_A s_A | s_B s_B \rangle + f_{AB}] \quad 44$$

donde $\langle s_A s_A | s_B s_B \rangle$ es la integral de repulsión electrónica que involucra los orbitales de valencia s de los átomos A y B , además f_{AB} es un pequeño término que depende de R_{AB} varía en cada método para lograr que concuerden los cálculos con los datos experimentales.

Podemos decir que esta es la base de los métodos de tipo Dewar, pero cada uno hace simplificaciones particulares en las integrales que forman la matriz de Fock y cada método desarrolla un conjunto de parámetros para tratar de reproducir los valores exactos en calores de formación, geometrías y momentos dipolares para diferentes elementos.

El método PM3 (método paramétrico número 3) toma algunas integrales como parámetros a optimizar y utiliza funciones gaussianas como orbitales atómicos. Este método está optimizado para los átomos H, C, Si, Ge, Sn, Pb, N, P, As, Sb, Bi, O, S, Se, Te, F, Cl, Br, I, Al, Ga, In, Tl, Be, Mg, Zn, Cd y Hg³³.

Hay que tener en cuenta que los cálculos semiempíricos predicen tendencias y deben tomarse como referencia cualitativa y no cuantitativa, siempre y cuando se elija el método que se encuentre parametrizado para determinar la propiedad deseada y para todos los elementos de la molécula a estudiar.

4.3.7.- Teoría de Funcionales de Densidad

La teoría funcional de la densidad (TFD) ha llegado a ser muy popular estos últimos años. En la actualidad, el uso de esta teoría ha sido mayor en comparación de otros métodos *ab initio*. Debido a esto, hay clases de problemas que todavía no han sido explorados con esta teoría, haciendo más crítico probar antes la exactitud del método, que aplicarlo a los sistemas desconocidos³⁵.

En 1929, Dirac expresó: “*Las leyes fundamentales necesarias para el tratamiento de gran parte de la Física y de toda Química están totalmente conocidas, la dificultad radica solamente en que la aplicación de éstas leyes conducen a ecuaciones que son muy complejas de resolverlas*”. Considerando que las aplicaciones, los cálculos convencionales de las propiedades moleculares están basados en la descripción del movimiento individual de los electrones, por cuya razón los métodos son matemáticamente complicados.

En los métodos *ab initio*, W. Kohn demostró que no es necesario considerar el movimiento individual de cada electrón, *es suficiente conocer el número promedio de los electrones localizados en cualquier punto del espacio*³⁶. Esto dio lugar a un método computacionalmente sencillo, dando origen a la Teoría de Funcionales de Densidad (TFD). El objetivo del método TFD es designar funcionales que relacionan la densidad electrónica con la energía. Todos los términos, excepto la repulsión núcleo-núcleo, son funciones de la ρ_0 . La simplificación del método ha hecho posible estudiar moléculas complejas o reacciones enzimáticas.

En 1964, Hohenberg y Kohn probaron un teorema que establecía que para moléculas con estados basales no degenerados, la energía del estado basal, la función de onda y las

demás propiedades electrónicas son determinadas únicamente por la densidad electrónica de ese estado ρ_0 por lo que la energía del estado basal E_0 es funcional de la densidad electrónica.

$$E_0 = E_0[\rho_0] \quad 45$$

Hohenberg y Kohn demostraron que la probabilidad de densidad electrónica determina tanto el potencial externo como el número de electrones y por tanto, la función onda y la energía molecular. Tomando en cuenta que el hamiltoniano puramente electrónico es la suma de la energía cinética, el potencial debido a la atracción entre el núcleo y los electrones y el potencial debido a la repulsión entre los electrones. Introduciendo el teorema de Hohenberg y Kohn, se encuentra que todos los términos son dependientes de la densidad, por lo que se llega a la ecuación siguiente:

$$E[\rho] = T_s[\rho_0] + V_{ne}[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad 46$$

De donde para cada uno de los términos de la ecuación anterior tenemos:

$$T_s[\rho_0] = -\frac{1}{2} \int \nabla^2 \rho_0(r) dr \quad 47$$

$$V_{ne}[\rho] = \int v_{ext}(r) \rho(r) \quad 48$$

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^N |\phi_i(r)|^2 \quad 49$$

siendo $\phi_i(r)$ los orbitales KS¹⁷.

Estos orbitales de Kohn-Sham son los orbitales para el sistema de referencia ficticio de electrones no interactuantes y, de manera estricta, no tienen un significado físico; su utilidad es la de permitir que la densidad molecular exacta del estado basal pueda ser calculada²⁹.

No es conveniente asociar únicamente el término de interacción electrón-electrón con la parte clásica; y así la diferencia $V_{ee} - V_{clas}$ es la parte de la interacción de electrón-electrón no clásica, conocida como la energía de intercambio correlación, E_{xc} . La parte clásica corresponde a la repulsión de Coulomb:

$$V_{ee}[\rho] = V_{clas}[\rho] + E_{xc} \quad 50$$

$$V_{clas}[\rho] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_1 - r_2|} dr_1 dr_2 \quad 51$$

El funcional desconocido es el correspondiente a la energía de intercambio y correlación. El resto de los funcionales son conocidos o fácilmente calculados a través de la función de onda de un sistema sin interacciones. Una vez conocido E_{xc} , la energía total puede ser minimizada con respecto a la densidad, dando lugar a las ecuaciones de Kohn-Sham que pueden resolverse con un método autoconsistente.

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{ext} + v_{clas} + v_{xc} \right] \phi_i = \varepsilon_i \phi_i \quad 52$$

Donde v_{clas} y v_{xc} son los potenciales correspondientes a la energía de repulsión de Coulomb clásica entre los e^- y a la energía de intercambio y correlación, respectivamente:

$$v_{clas}(r) = \int \frac{\rho(r')}{|r - r'|} dr' \quad 53$$

$$v_{xc}(r) = \frac{\delta E_{xc}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \quad 54$$

Resolviendo la primera ecuación con un método autoconsistente, se encuentra la energía del estado basal correspondiente al funcional de la energía, para lo cual, la ecuación se formula en función de la matriz densidad P . la ecuación de v_{clas} corresponde al hamiltoniano de KS.

La matriz de densidad viene definida como:

$$P_{\mu\nu} = 2 \sum_a^{N/2} C_{\mu a} C_{\nu a}^* \quad 55$$

El fundamento para el uso de métodos TFD en Química Computacional fue la introducción de orbitales por Kohn y Sham. La idea básica en el formalismo de Kohn y Sham³⁷, es dividir el funcional de energía cinética en dos partes, uno de los cuales puede ser calculado exactamente, y un pequeño término de corrección.

La clave para la teoría de Kohn y Sham es así el cálculo de energía cinética bajo la consideración de electrones no interactuantes y en general la expresión de energía TFD puede ser escrita como:

$$E_{DFT}[\rho] = T_s[\rho] + V_{ne}[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad 56$$

La ventaja de usar densidad de electrón es que las integrales para la repulsión de Coulomb necesitan ser hechas solamente sobre la densidad del electrón, que es una función tridimensional, así escalando a N^3 . Además, por lo menos una cierta correlación del electrón se puede incluir en el cálculo. Esto da lugar a cálculos más rápidos que los de HF (que se escalan N^4) y cálculos mas exactos. Los mejores funcionales de DFT dan resultados con una exactitud similar a la de un cálculo con MP2³⁵.

El mayor problema o desventajas en TFD es derivar las fórmulas para los términos de intercambio-correlación. Asumiendo que tal funcional es desarrollable, el problema es similar para encontrar la función de onda en teoría HF. La diferencia entre los métodos TFD es la elección de la forma del funcional de energía de intercambio y correlación.

Los métodos TFD puros se definen como aquellos que emplean un funcional de intercambio con corrección de gradiente de Becke³⁸⁻⁴⁰, además del funcional de correlación con gradiente corregido de Lee, Yang y Parr⁴¹.

El Método de 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.

$$E_X^{LDA}[\rho] = -C_X \int \rho^{4/3}(r) dr \quad 57$$

$$\varepsilon_X^{LDA}[\rho] = -C_X \rho^{1/3} \quad 58$$

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).

$$E_X^{LSDA}[\rho] = -2^{1/3} C_X \int \left[\rho_\alpha^{4/3} + \rho_\beta^{4/3} \right] dr \quad 59$$

$$\varepsilon_X^{LSDA}[\rho] = -2^{1/3} C_X \int \left[\rho_\alpha^{1/3} + \rho_\beta^{1/3} \right] \quad 60$$

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

El método X_α propuesto por Slater en 1951⁴² puede ser considerado como un método LDA donde la energía de Correlación es desperdiciada. 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 el método Monte Carlo para un número de diferentes densidades. Este ha sido construido por Vosko, Wilk y Nusair (VWN)⁴³. Este funcional ha resultado ser de gran exactitud. La importancia entre el límite de espín no polarizado ($\zeta=0$) y polarizado ($\zeta=1$), está dado por el siguiente funcional.

$$\varepsilon_C^{VWN}(r_s, \zeta) = \varepsilon_C(r_s, 0) + \varepsilon_a(r_s) \left[\frac{f(\zeta)}{f'(0)} \right] [1 - \zeta^4] + [\varepsilon_C(r_s, 1) - \varepsilon_C(r_s, 0)] f(\zeta) \zeta^4 \quad 61$$

$$f(\zeta) = \frac{(1 + \zeta)^{4/3} + (1 - \zeta)^{4/3} - 2}{2(2^{1/3} - 1)} \quad 62$$

Los funcionales $\varepsilon_C(rs, \zeta)$ y $\varepsilon_a(rs)$ han sido reparametrizados por Perdew y Wang (funcional PW91)⁴⁴.

A pesar de la simplicidad se encuentra que, el método LSDA provee de resultados con una exactitud similar a la obtenida por los métodos HF¹⁷.

El método 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)⁴⁵. Propusieron modificaciones a la expresión de intercambio LSDA.

$$\varepsilon_X^{PW86} = \varepsilon_X^{LDA} (1 + ax^2 + bx^4 + cx^6)^{1/15} \quad 63$$

$$x = \frac{|\nabla\rho|}{\rho^{4/3}} \quad 64$$

Donde x es un gradiente variable, a , b y c son constantes ajustables.

Becke³⁸ propuso correcciones (B o B88) a la energía de intercambio LSDA, la cual tiene la corrección del comportamiento asintótico $-r^{-1}$ para la densidad de energía⁴⁶.

$$\varepsilon_x^{B88} = \varepsilon_x^{LDA} + \Delta\varepsilon_x^{B88} \quad 65$$

$$\Delta\varepsilon_x^{B88} = -\beta\rho^{1/3} \frac{X^2}{1 + 6\beta x \sinh^{-1} X} \quad 66$$

El parámetro β es determinado por el conocimiento de datos atómicos y x es definido en la ecuación $\varepsilon_x^{PW86} = \varepsilon_x^{LDA}(1 + ax^2 + bx^4 + cx^6)^{1/5}$, $x = \frac{|\nabla\rho|}{\rho^{4/3}}$.

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

$$\varepsilon_x^{PW91} = \varepsilon_x^{LDA} \left(\frac{1 + xa_1 \sinh^{-1}(xa_2) + (a_3 + a_4 e^{-bx^2})x^2}{1 + xa_1 \sinh^{-1}(xa_2) + a_5 x^2} \right)^{1/5} \quad 67$$

Donde a_{1-5} y b son constantes ajustables y x es definido en la ecuación

$$\varepsilon_x^{PW86} = \varepsilon_x^{LDA}(1 + ax^2 + bx^4 + cx^6)^{1/5}, \quad x = \frac{|\nabla\rho|}{\rho^{4/3}}.$$

Han habido varias formas de funcionales de gradientes corregido para la energía de correlación. Un funcional muy popular es el de Lee, Yang y Parr (LYP)⁴¹ que tiene la siguiente forma.

$$\varepsilon_C^{LYP} = -a \frac{\gamma}{1 + d\rho^{-1/3}} - ab \frac{\gamma e^{-\rho^{-1/3}}}{9 \left(1 + d\rho^{-1/3}\right)^{8/3}} \quad 68$$

$$\times \left[18 \left(2^{2/3}\right)^{8/3} C_F \left(\rho_\alpha^{8/3} + \rho_\beta^{8/3}\right) - 18 \rho t_w + \rho_\alpha (2t_w^\alpha + \nabla^2 \rho_\alpha) + \rho_\beta (2t_w^\beta + \nabla^2 \rho_\beta) \right] \quad 69$$

$$\gamma = 2 \left[1 - \frac{\rho_\alpha^2 + \rho_\beta^2}{\rho^2} \right] \quad 70$$

$$t_w^\sigma = \frac{1}{8} \left(\frac{|\nabla \rho_\sigma|^2}{\rho_\sigma} - \nabla^2 \rho_\sigma \right) \quad 71$$

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 integración⁴⁷ parcial para dar:

$$\varepsilon_C^{LYP} = -4a \frac{\rho_\alpha \rho_\beta}{\rho^2 \left(1 + d\rho^{-1/3}\right)} \quad 72$$

$$-abw + \left\{ \frac{\rho_\alpha \rho_\beta}{18} \left[144 \left(2^{2/3}\right)^{8/3} C_F \left(\rho_\alpha^{8/3} + \rho_\beta^{8/3}\right) + (47 - 7\delta) |\nabla \rho|^2 - (45 - \delta) \right. \right. \\ \left. \left. \times \left(|\nabla \rho_\alpha|^2 + |\nabla \rho_\beta|^2 \right) + 2\rho^{-1} (11 - \delta) \left(\rho_\alpha |\nabla \rho_\alpha|^2 + \rho_\beta |\nabla \rho_\beta|^2 \right) \right] \right. \\ \left. + \frac{2}{3} \rho^2 \left(|\nabla \rho_\alpha|^2 + |\nabla \rho_\beta|^2 - |\nabla \rho|^2 \right) - \left(\rho_\alpha^2 |\nabla \rho_\beta|^2 + \rho_\beta^2 |\nabla \rho_\alpha|^2 \right) \right\} \quad 73$$

$$w = \frac{e^{-c\rho^{1/3}}}{\left(1 + d\rho^{-1/3}\right)^{14/3}} \quad 74$$

$$\delta = c\rho^{1/3} + \frac{d\rho^{-1/3}}{\left(1 + d\rho^{-1/3}\right)} \quad 75$$

Perdew propuso un gradiente corregido a los resultados LSDA. Éste, aparece en 1986 y es conocido con el acrónimo P86⁴⁸. Este funcional de correlación fue modificado posteriormente por Perdew y Wang en 1991 (PW91 o P91)⁴⁹.

Algunos de los funcionales presentan problemas al predecir la energía de correlación para sistemas de un electrón (por ejemplo P86 y P91). Uno de los funcionales más eficaces es el propuesto por Becke (B95)⁵⁰, el cual tiene la siguiente expresión:

$$\varepsilon_C^{B95} = \varepsilon_C^{a\beta} + \varepsilon_C^{aa} + \varepsilon_C^{\beta\beta} \quad 76$$

$$\varepsilon_C^{a\beta} = \left[1 + a(x_\alpha^2 + x_\beta^2)\right]^{-1} \varepsilon_C^{PW91,aa} \quad 78$$

$$\varepsilon_C^{\sigma\sigma} = \left[1 + bx_\sigma^2\right]^{-2} \frac{D_\sigma}{D_\sigma^{LDA}} \varepsilon_C^{PW91,\sigma\sigma} \quad 79$$

$$D_\sigma^{LDA} = 2^{5/3} CF\rho_\sigma^{5/3} \quad 80$$

Aquí σ corre sobre espines α y β , x_σ definido en la ecuación $E_{KS}[\rho] = T_s[\rho] + E_{ne}[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho]$, a y b son parámetros, y ε_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.

4.3.8.- 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)^{51, 52}.

$$E_{XC} = \int_0^1 U_{XC}^\lambda d\lambda \quad 81$$

Donde λ es un parámetro interelectrónico que obliga a un acoplamiento. Éste conecta la repulsión coulombica $\left(\frac{1}{r_{12}}\right)$ y la energía potencial de intercambio-correlación (U_{XC}^λ) a acoplamientos de fuerza interna 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 híbrido⁴⁰.

$$E_{XC}^{B3} = (1 - a)E_X^{LSDA} + aE_X^{exacta} + b\Delta\Delta_X^{B88} + E_C^{LSDA} + c\Delta\Delta_C^{GGA} \quad 82$$

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 espín⁴³ y el funcional de correlación de gradiente generalizado (correlación de Lee, Yang y Parr, LYP)⁴¹. Además de 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 ACM⁴⁰ y la correlación LYP, P86 o PW91. Acrónimos asociados son: BLYP, B3P86 y B3PW91. Stephens *et al.*⁵³ 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.

Algunos de los funcionales más utilizados se enumeran en la tabla siguiente:

Acrónimos	Nombre	Tipo
X α	X alpha	LDA: intercambio
HFS	Hartree-Fock Slater	HF con LDA de intercambio
VWN	Vosko, Wilks y Nusair	LDA: correlación
BLYP	Funcional de intercambio de Becke y Funcional de correlación de Lee-Yang-Parr	Gradiente corregido (GC): Intercambio-Correlación
B3LYP, Becke3LYP	Funcionales con 3 parámetros empíricos con intercambio de Becke y la correlación de Lee, Yang y Parr	Hibrido
PW91	Perdew y Wang 1991	Gradiente corregido: Correlación
G96	Gill 1996	Funcional de intercambio
P86	Perdew 1986	Gradiente corregido de correlación
B96	Becke 1996	Gradiente corregido de intercambio
B3P86	Funcional de intercambio Becke y correlación de Perdew	Hibrido
B3PW91	Funcional de intercambio de Becke y correlación de Perdew y Wang	Hibrido

4.4.- Propiedades

4.4.1.- Geometría Química

La geometría computacional de una molécula es una de las funciones básicas de un programa de química computacional. Por principio se debe tener conocimiento de los algoritmos que existen dentro del software (programa de química especializado) para facilitar el trabajo. Posteriormente hay que describir la geometría de la molécula. Entonces el programa

calcula las energías y los gradientes de la energía para encontrar la geometría molecular, la cual corresponde a la energía más baja.

Una forma de definir la geometría de una molécula es usando una lista de propiedades como: distancias en enlace, ángulos de enlace, y ángulos diedros o de torsión, que posteriormente son nombrados como Z-matriz. La Z-matriz es una manera conveniente de especificar la geometría de una molécula. Esto es porque corresponde al camino de la mayoría de los químicos que piensan en la aproximación de la estructura molecular; en términos de enlaces, ángulos, y así sucesivamente según se muestra en el cuadro 1.

	Distancias	Ángulos			
C					
C 1	CClength				
H 1	CHlength	2	CCHangle		
H 1	CHlength	2	CCHangle	3	120.0
H 1	CHlength	2	CCHangle	4	120.0
H 2	CHlength	1	CCHangle	3	60.0
H 2	CHlength	1	CCHangle	4	60.0
H 2	CHlength	1	CCHangle	5	60.0
	CClength				1.5
	CHlength				1.0
	CCHangle				109.5

Cuadro 1.- Z-matriz para el etano. La primera columna es el elemento, la segunda columna el átomo a la cual la longitud se refiere, la tercera columna la longitud, la cuarta columna el átomo a el cual el ángulo se refiere, la quinta columna el ángulo, la sexta columna el átomo a el cual el ángulo de la conformación se refiere, y la séptima columna el ángulo diedro.

Otra manera de definir las coordenadas geometría de una molécula es utilizando las coordenadas cartesianas para cada átomo como se muestra en el cuadro 2. Los programas de interfase gráfico generan a menudo coordenadas cartesianas.

C	0.000000	0.000000	0.750000
C	0.000000	0.000000	-0.750000
H	0.000000	0.942641	1.083807
H	-0.816351	-0.471321	1.083807
H	0.816351	-0.471321	1.083807
H	0.816351	0.471321	-1.083807
H	-0.816351	0.471321	-1.083807
H	0.000000	-0.942641	-1.083807

Cuadro 2.- Representación de las coordenadas cartesianas del etano. La primera columna es el elemento, las otras columnas son las coordenadas cartesianas de X, de Y, y de Z.

Alguna manera diferente de definir una molécula es como entrada molecular de simplificación lineal de estructura específica (del inglés Simplified Molecular Input Line Entry Specification Structure SMILES). Es una manera de escritura con una sola secuencia de texto que define los átomos y la conectividad. No define las longitudes en enlace exactas, y así sucesivamente. La estructura válida de las SMILES para el etano es CC, C₂ y H₃C-CH₃. SMILES es usado porque es una manera muy conveniente de describir la geometría molecular cuando se debe de mantener bases de datos de compuestos grandes. Hay una versión también para las moléculas orgánicas pequeñas llamadas las SSMILES.

Para la construcción de la geometría, la mayoría de los programas trabajan de diferente manera. Algunos programas permiten que la molécula sea construida en dos dimensiones (2D) y después la convierten en una estructura tridimensional (3D). Algunos programas permiten que el usuario dibuje el esqueleto 3D y después se adicionan automáticamente átomos de hidrógenos. Existen otros programas que acumulan moléculas en 3D a partir de una lista de elementos y de hibridaciones (base de datos), que pueden ser los más convenientes para las moléculas inorgánicas. Muchos programas incluyen una biblioteca de grupos funcionales de uso general, necesarios para un proyecto en particular. Un número de programas se han

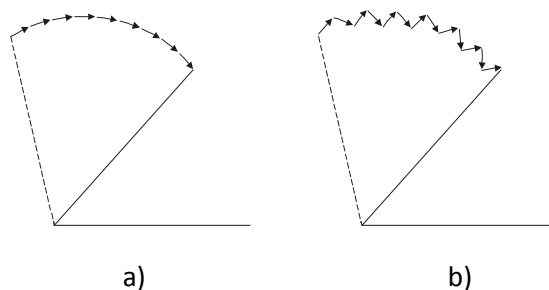
especializado en la construcción de cierta clase de moléculas, tales como proteínas, nucleótidos o carbohidratos.

4.4.1.1.- Coordenadas en el Espacio para la optimización

La manera en la cual la geometría fue especificada no es necesariamente el sistema de coordenadas que será utilizado por el algoritmo utilizado por el programa para la optimización de la geometría. Por ejemplo, algunos programas convierten una *Z*-matriz en coordenadas cartesianas y después utilizan ese espacio para la optimización de la geometría.

Muchos de los programas *ab initio* y semiempíricos, optimizan la geometría de la molécula cambiando los parámetros en la *Z*-matriz. Porque estos parámetros corresponden a los movimientos moleculares similares a los considerados en los modos vibracionales. Sin embargo, si se especifica de alguna manera la geometría, el cambio de uno de los parámetros pudiera dar lugar ligeramente a una distorsión grande en cierta porción de la molécula. Por lo tanto la optimización de la geometría es menos eficiente. Así, una *Z*-matriz mal construida puede dar lugar a una optimización geométrica muy ineficaz.

Muchos de los programas de química computacional hacen la optimización geométrica en coordenadas cartesianas. Ésta es la única manera de optimizar la geometría en programas de mecánica molecular y un método opcional son los programas basados en los orbitales. Una optimización por coordenadas cartesianas puede ser más eficiente que una optimización mal construida de *Z*-matriz. Las coordenadas cartesianas pueden ser menos eficientes que una *Z*-matriz bien construida como se muestra en el esquema 4. Las coordenadas cartesianas son a menudo preferibles al simular más de una molécula puesto que permiten la libertad completa de movimiento entre las moléculas separadas.



Esquema 4.- Ejemplo de las trayectorias tomadas cuando un ángulo cambia en una optimización de la geometría. a) Trayectoria tomada por una optimización usando una Z-matriz o coordenadas internas redundantes. b) Trayectoria tomada por una optimización usando coordenadas cartesianas.

Para tener las ventajas de una Z-matriz bien construida, sin importar cómo fue definida la geometría, fue creado un sistema llamado coordenadas internas redundantes. Cuando se utilizan las coordenadas internas redundantes, la geometría de la entrada primero se convierte a un sistema de coordenadas cartesianas. El algoritmo comprueba las distancias entre cada par de átomos para determinar cuál está a una distancia razonable de vinculación. El programa entonces genera una lista de distancias y de ángulos del átomo para los átomos próximos. De esta manera, el algoritmo hace el trabajo de construir una clase de la Z-matriz que tiene más coordenadas que necesita especificar totalmente la geometría. Éste es generalmente la mejor forma de optimizar la geometría. La excepción es cuando el algoritmo automatizado no incluyó una coordenada crítica. Esto puede suceder con los enlaces particularmente largos, por ejemplo cuando el enlace se forma o está adaptado a un cálculo del estado de transición o interacciones intermoleculares. En este caso, el cálculo funcionará muy mal a menos que el usuario haya definido manualmente la coordenada adicional. Las optimizaciones de la geometría que funcionan mal toman una gran cantidad de interacciones o no pueden encontrar una geometría optimizada.

Los algoritmos de optimización se emplean para encontrar sistemas de coordenadas que corresponden a la energía mínima. Éstos se llaman algoritmos de optimización porque pueden ser utilizados igualmente para encontrar el mínimo o el máximo de una función.

Si solamente se conoce la energía, el algoritmo es nombrado algoritmo simple. Ésta es una manera sistemática de intentar variables más grandes y más pequeñas para las coordenadas y de guardar los cambios que dan lugar a una energía más baja. Las optimizaciones simples son raramente utilizadas, porque requieren de mayor tiempo de CPU. Un algoritmo mucho mejor, cuando solamente se conoce la energía, es el algoritmo de Fletcher Powell (FP). Éste algoritmo construye una lista interna de gradientes manteniendo la pista de los cambios de la energía a partir del siguiente paso. El algoritmo de Fletcher-Powell es generalmente el método de opción cuando los gradientes de la energía no pueden ser calculados.

Si la energía y los gradientes de la energía pueden ser calculados, hay un número de diversos algoritmos disponibles. Algunos de los algoritmos más eficientes son los algoritmos quasi-Newton, que asumen una superficie potencial cuadrática. Uno de los algoritmos quasi-Newton más eficientes es el algoritmo de Berny, que internamente aumenta una segunda derivada de la matriz Hessiana. Los programas de mecánica molecular utilizan a menudo el método de gradiente conjugado, que encuentran el mínimo siguiendo alternadamente cada coordenada, tomando pequeñas evaluaciones en cada dirección. El algoritmo de Polak-Ribiere es una adaptación específica del gradiente conjugado para los programas de mecánica molecular.

En algunos casos, la matriz Hessiana se calcula numéricamente de diferencias entre gradientes. Estos métodos se utilizan a veces cuando los otros algoritmos no pueden optimizar la geometría.

4.4.1.2.- Optimización - Reoptimización

Sin importar independientemente si el proceso es eficiente, la geometría final obtenida será predicha por el nivel de teoría que es utilizada para calcular la energía. Existen métodos que son rápidos y exactos, son aplicables para algunas clases de moléculas en especial. Para obtener mejores resultados con exactitud y rápidamente, es conveniente hacer dos optimizaciones de la geometría. La primera optimización se debe hacer con un nivel más bajo de teoría, tal como mecánica molecular o un método semiempírico. Se obtiene una geometría cercana a la correcta, después se utiliza la geometría obtenida para comenzar la segunda optimización final con un nivel de teoría más alto⁵⁴.

4.4.2.- Cargas

El análisis de la función de onda electrónica inicia, con la terminación de las cargas atómicas, ya que esta cantidad no sólo es un índice de la ionicidad de un enlace, sino también se puede considerar como un índice de reactividad cuando se involucran especies cargadas en un proceso químico.

El problema de evaluar las cargas atómicas tiene su origen en que no existe un operador de carga atómico (El operador de carga de la molécula es simplemente el negativo del operador de número, ya que la carga del electrón es -1) o, en otras palabras las cargas atómicas no son variables observables, Esto ocasiona que el grado de arbitrariedad para efectuar la asignación de los electrones a cada átomo varíe con cada método.

Un método es el de la distribución de carga que se define en el marco del método de Hückel⁵⁵ como “la desviación de la densidad electrónica normal en un átomo con enlaces π

sumando las probabilidades electrónicas correspondientes a las contribuciones del orbital atómico particular a los otros orbitales ocupados”. En el método de Hückel deben hacerse correcciones apropiadas a las cargas formales resultantes, a modo de obtener con su suma la carga molecular total. De acuerdo con la propuesta del método, el átomo de carbono tetravalente es neutro. Cuando un átomo emplea tres enlaces σ y un enlace π , éste permanecerá neutro si existe en promedio un electrón en ese orbital, así la carga q_i es la desviación respecto de la neutralidad:

$$q_i = 1.0 - \sum_1^{\psi_{occ}} N_i C_i^2 \quad 83$$

Cuando se obtienen mapas de densidad electrónica, ya sea de manera experimental por medio de difracción de neutrones o electrones o teórica, empleando métodos computacionales, no es posible encontrar nubes π ni distinguir entre diversos tipos de enlaces ni pares electrónicos no compartidos en heteroátomos como nitrógeno u oxígeno. Dado que la distribución de la densidad electrónica total es dominada por los electrones internos, los átomos en una molécula aparecen como agregados de esferas distorsionadas centradas en los núcleos.

Existen dos tipos de aproximaciones para resolver el problema de la carga. El que se desarrollo primero, se basa en distribuir los electrones entre los átomos de una molécula en términos de la ocupación de los orbitales atómicos. Así, el espacio de Hilbert se subdivide con base en el átomo donde están centrados estos orbitales ocupados. El espacio de Hilbert es un espacio completo con producto interior, lo que permite una norma; en este caso, está asociado con la condición de normalización de la función de onda. La idea general sobre la que se sustenta este método es dividir la matriz de densidad monoeléctronica reducida en términos de funciones de base centradas en núcleos.

$$\Gamma(r, r') = \sum_{AB} \sum_{i \in A} \sum_{j \in B} P_{ij} \chi_i^*(r) \chi_j(r') \quad 84$$

Si se desea determinar la probabilidad de encontrar un electrón en el espacio de volumen dx_1 localizado en x_1 , independientemente de la posición que ocupan otros electrones, es preciso promediar sobre todas las coordenadas de los electrones, lo que permite obtener la función de densidad reducida $\rho(x_1)$ para un solo electrón en un sistema de N electrones.

$$\rho(x_1) = N \int dx_2 \dots dx_N \Phi(x_1, \dots, x_N) \Phi^*(x_1, \dots, x_N) \quad 85$$

Mulliken⁵⁶ propuso que el número de electrones de un sistema es:

$$N_A = \sum_{AB} \sum_{i \in A} \sum_{j \in B} S_{ij} P_{ij} \quad 86$$

Para un conjunto de orbitales $\{\chi_i\}$ que incluye las funciones de base normalizadas no ortogonales (u orbitales atómicos), $\langle \chi_i | \chi_j \rangle = S_{ij}$, $S_{ij} = 1$.

4.4.2.1.- Orbitales Naturales de Enlace

Los orbitales naturales de enlace⁵⁷ (del inglés Natural Bond Orbital NBO) se obtienen al diagonalizar los sub-bloques de dos centros de la matriz de densidad. Estos orbitales son los orbitales diatómicos con máxima ocupación.

El procedimiento inicia con los orbitales naturales atómicos, de los cuales se eliminan todos los orbitales con alta ocupación (< 1.999 e), denominados orbitales no hibridizados de *core*. Los orbitales naturales atómicos con ocupación mayor a 1.9 electrones se definen como orbitales electrónicos no compartidos y se eliminan. Los orbitales restantes definen la matriz de densidad reducida, que se separa en bloques y se diagonaliza. Los vectores resultantes son

los orbitales naturales de enlace. Este análisis de población es poco sensible a la adición de funciones difusas y de polarización.

Este método se recomienda para el estudio de moléculas en las que los electrones se encuentran estrictamente localizados en enlaces y en pares electrónicos no compartidos, que conceptualmente corresponden a las moléculas hipotéticas de Lewis. Como la matriz de Fock es diagonal en la base de orbitales naturales de enlace, los elementos diagonales corresponden a los electrones que describen a las moléculas de Lewis, mientras que los ubicados fuera de ésta se asocian con electrones que participan en efectos estereoelectrónicos⁵⁸. Si se eliminan los elementos fuera de la diagonal y se efectúa un solo cálculo de la energía en campo autoconsistente, se obtiene la energía de la molécula hipotética de Lewis, que por comparación con la energía molecular total, permite conseguir la energía de deslocalización, debida a la estabilización molecular originada en los fenómenos de conjugación e hiperconjugación que hacen posible la deslocalización molecular. A estos métodos se les denomina, métodos basados en orbitales.

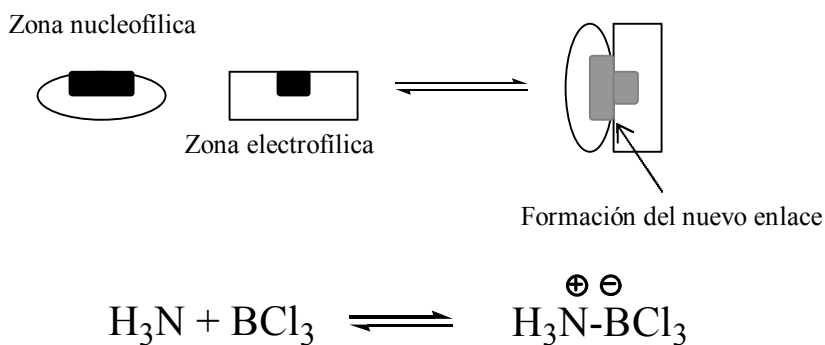
La segunda aproximación es aquella que consiste en dividir el espacio físico en regiones definidas por el volumen atómico, de modo tal que los electrones asociados a ese volumen se asignan al átomo y el proceso se limita a integrar la densidad electrónica en el volumen atómico. A estas aproximaciones, que son parte del análisis riguroso de la función de onda electrónica⁵⁹, se les denomina métodos basados en el espacio⁶⁰.

Recientemente se han desarrollado dos métodos diferentes para determinar cargas atómicas que no tienen relación con los anteriores. Uno de ellos consiste en el cálculo del tensor atómico polar⁶¹ y, el segundo, es un ajuste del potencial electrostático a una expansión de cargas en los núcleos atómicos⁶².

4.4.3.- Reactividad Química

Podemos decir que la reactividad química es el centro de la química, durante una reacción química, una molécula (o una región de ella) se comporta como aceptor de electrones (molécula o región electrofílica) o como un donador de electrones (molécula o región nucleofílica). Es decir, para que se lleve a cabo una reacción debe existir transferencia de electrones de una región a otra. C. K. Ingold fue uno de los primeros científicos en proponer que mientras más básico sea un reactivo, éste podría ser más nucleofílico⁶³. Aunque estos dos términos no son iguales, los dos se pueden definir como la capacidad de donar uno o dos electrones en la interacción con un aceptor de electrones (un ácido o un electrófilo).

Un nuevo enlace en un sistema que interactúa, se forma por la participación electrónica⁶⁴. Es decir, por lo regular la zona electrofílica y nucleofílica desaparecen y pueden cambiar de lugares en la misma molécula durante la formación del enlace, esquema 5.



Esquema 5.-Interacción entre un centro nucleofílico y uno electrofílico en la formación de un nuevo enlace.

Así pues, una forma de realizar el estudio de la reactividad química es a través del análisis de población electrónica. Una manera de realizar este análisis poblacional, es por medio del análisis de población de Mulliken, quien propone que la suma de las contribuciones de población atómica sobre todos los orbitales moleculares debe ser igual a la población electrónica⁵⁶. Mulliken considera a los orbitales moleculares normalizados obtenidos por medio de la combinación lineal de orbitales atómicos y toma solo a los orbitales moleculares

ocupados por N electrones (para capas cerradas $N = 2$) dividiéndolos en subpoblaciones de la siguiente manera: cuando se encuentra en un mismo átomo las llama poblaciones atómicas netas, y cuando se encuentran poblaciones entre dos átomos las llama poblaciones de interpenetración.

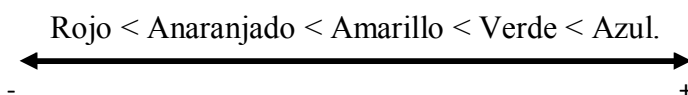
4.4.4.- Superficie de Potencial Electroestático

La distribución de carga en una molécula puede proporcionar sus características físicas y químicas. Las reacciones químicas también se asocian a los sitios con carga, ya que en estos sitios altamente cargados es donde se asocia la reactividad de las moléculas. El tipo de carga es también importante, ya que de esto depende si se lleva a cabo un ataque con un nucleófilo o con un electrófilo.

Una alternativa para describir la distribución de la carga molecular es usando el término “potencial electroestático”. El potencial electroestático se define como la energía de interacción entre los “puntos con carga positiva” con los núcleos y los electrones de una molécula, y su valor depende de la localización del “punto con carga positiva”. Si la carga está colocada en un punto de una región con una gran carga positiva (es una región pobre en electrones), por lo que el punto de interacción carga-molécula es repulsivo y el potencial electroestático es positivo. Inversamente, si la carga está colocada en un punto de una región con una gran carga negativa (es una región rica en electrones) la interacción carga-molécula es atractiva y el potencial electroestático es negativo. Así, moviendo la carga del punto alrededor de la molécula, puede ser creado un mapa de distribución de carga molecular.

El potencial electroestático puede ser representado por varias formas. Es posible hacer una superficie de potencial electroestático encontrando todos los puntos en el espacio donde el potencial electroestático se iguale a un cierto valor particular. Una manera mucho más útil de

demostrar la distribución de la carga molecular, es construir un mapa que pueda mostrar la variación del potencial electrostático. Esto se hace normalmente en dos pasos. Primero se construye la superficie de densidad electrónica de las moléculas. Luego se construye un mapa usando diversos colores para representar los diversos valores del potencial electrostático en esta superficie. El trazado requiere de una opción arbitraria en una escala de colores. Utilizando la escala de colores del arco iris, para colorear todos los mapas. El color rojo, se utiliza para colorear las regiones del potencial electrostático más negativas, y el color azul se utiliza para colorear las regiones del potencial electrostático más positivas. Los colores intermedios representan los valores intermedios del potencial electrostático, de modo que el potencial aumente en el siguiente orden:

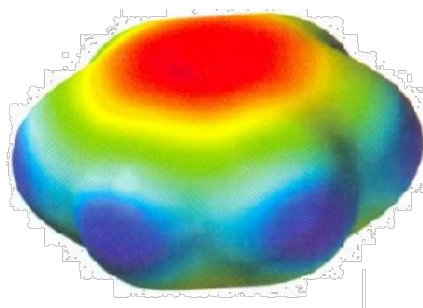


La conexión entre la superficie de densidad electrónica de una molécula y la superficie de potencial electrostático da como resultado el mapa del potencial electrostático molecular. La superficie de densidad electrónica define la forma y el tamaño de la molécula.

La superficie potencial electrostático corresponde a los puntos donde el potencial tiene un valor igual, donde se muestran dos superficies, una en la parte superior de la molécula y la otra en la parte inferior de la misma. La forma y la localización de estas superficies, indica que una carga positiva (un electrófilo) será rechazada por este punto o que una carga negativa (un nucleófilo) será atraída a este punto.

La superficie de densidad electrónica muestra qué partes de la molécula pueden interactuar con otras moléculas. Tomando como ejemplo ilustrativo para una mejor comprensión a la molécula del benceno, tenemos que los colores revelan la distribución de carga total. En las caras del anillo, el sistema π , el color rojo representa una zona rica en

electrones, mientras que el plano de la molécula (especialmente la zona de los hidrógenos) es el color azul que representa una zona pobre en electrones. Aunque no es correcto identificar las cargas locales por el color (el color depende de la molécula y de los programas), ésta es una manera simple y la que comúnmente se utiliza⁶⁵.



Mapa de potencial electrostático molecular para el benceno

El potencial electrostático, $V(r)$, ha surgido como una herramienta para estudiar el comportamiento reactivo molecular⁶⁶. $V(r)$ 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 al potencial más negativo V_{\min} , el cual está usualmente asociado con los átomos más electronegativos^{67, 68, 69}.

Un electrón 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 ejemplo la ecuación siguiente.

$$V(r) = \sum_A \frac{Z_A}{|R_A - r|} - \int \frac{\rho(r) dr}{|r - r|} \quad 87$$

Donde $V(r)$ es una propiedad física real⁷⁰, que puede ser calculada directamente de la distribución de carga y de la función de onda molecular⁷¹. $\rho(r)$, 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.

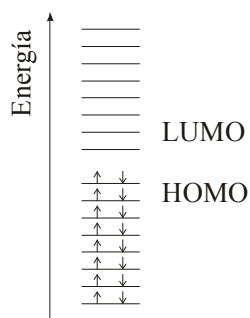
El mapeo topográfico del potencial electrostático de una molécula es una forma rápida de analizar la reactividad de una molécula en términos del sitio más nucleofílico. Lo más importante del mapa de potencial electrostático molecular no es la forma, ni el color de la superficie potencial electrostático y la superficie de densidad electrónica si no la información química útil que proporcionan⁶⁰.

4.4.5.- HOMO – LUMO

Otra manera de calcular la distribución electrónica es a partir de la electronegatividad de los átomos en una molécula⁷², que de acuerdo a Mulliken puede expresarse como $-(\epsilon_{HOMO} + \epsilon_{LUMO})/2$ ⁷³, siendo ϵ_{HOMO} la energía del HOMO (del inglés Highest Occupied

Molecular Orbital) y ϵ_{LUMO} la energía del LUMO (del inglés Lowest Unoccupied Molecular Orbital), estos términos provienen de la teoría de los orbitales moleculares⁷⁴, en donde una de sus aproximaciones para la contribución de la función de onda es la LCAO-MO (del inglés Linear Combination of Atomic Orbitals–Molecular Orbitals), la cual es una función apropiada para revelar el origen de los enlaces químicos⁷⁵.

La principal teoría utilizada a partir de la LCAO-MO, es la teoría de los orbitales moleculares, la cual propone que la reactividad química se encuentra en los Orbitales Moleculares Frontera, HOMO y LUMO, esquema 6. La aplicación de esta teoría está basada en el análisis de cargas atómicas, energías monoeléctricas y coeficientes de la CLOA-OM⁷⁶, algunos autores mencionan que estos orbitales juegan un papel importante en la selectividad química⁷⁷ asociando los cuadros de la CLOA-OM como la probabilidad de encontrar ya sea un sitio nucleofílico (donador de electrones) o electrofílico (aceptor de electrones).



Esquema 6.- Localización de los Orbitales Moleculares Frontera (HOMO y LUMO).

Los valores de la energía de los orbitales frontera (ya sea la suma o la diferencia) han sido utilizados como medida de reactividad química, por ejemplo la electronegatividad, la diferencia HOMO – LUMO⁷⁸, así como en la clasificación de ácidos duros y blandos⁷⁹, definiendo a la dureza como un medio de la diferencia de energías del LUMO menos el HOMO⁸⁰.

4.4.5.1.- Potencial de Ionización – Afinidad Electrónica

El teorema de Koopmans establece que el potencial de ionización de una molécula es aproximadamente, la energía de su HOMO pero con signo contrario^{81, 82}.

Donde:

Potencial de ionización $I = -E_{HOMO}$

Afinidad Electrónica $A = -E_{LUMO}$

4.4.6.- Índice de Electrofilicidad

Algunos esfuerzos teóricos se han hecho para conseguir el entendimiento cualitativo y cuantitativo de la reactividad, selectividad o estabilidad de sistemas moleculares. Desde un punto de vista teórico, se ha resaltado que la teoría de funcionales de la densidad (TFD), suministra un marco fuerte para el desarrollo y la exploración de una teoría de reactividad química⁸³⁻⁹⁴. El índice de electrofilicidad ω definido por Parr⁹⁵ en relación con el potencial químico electrónico y la dureza química, ha demostrado ser una herramienta útil.

Roy⁹⁶ propone el uso directo de TFD para la descripción de la reactividad local como la dureza y blandura⁵⁴ para predecir el ataque intramolecular o intermolecular en compuesto carbonilos.

Recientemente, se ha propuesto un índice de nucleofilicidad empírico para las interacciones blandura-blandura⁹⁷. Tal índice es escrito en relación a los orbitales moleculares frontera.

Dentro del marco conceptual suministrado por TFD^{84, 95, 99}, ha sido enfatizado el desarrollo de un modelo teórico para la electrofilicidad intrínseca y el poder de nucleofilicidad. Simulando un ambiente químico en particular, considerado un depósito, para donar o aceptar un número finito de electrones al o del sistema, tendremos por lo tanto, un nivel global de esta interacción, que puede ser considerada un producto de la transferencia de carga neta, ΔN , entre el sistema y el ambiente, siendo ajustado por la diferencia de potenciales químicos entre el depósito y el sistema, $\mu_{bath} < 0$ y $\mu^\pm < 0$, respectivamente. Dada la discontinuidad de la energía con respecto al número de electrones, y considerando que las respuestas de un sistema aceptor/donador de carga deben ser diferentes, se dice que el electroceptor o el electrodonador y la fuerza de una especie en particular puede ser definida minimizando el cambio en la energía de gran potencia $\Delta\Omega^\pm = \Delta E^\pm - \mu_{bath}\Delta N$ con respecto a esta cantidad de transferencia de carga, ΔN . Por lo tanto, el traslado de una carga óptima se hace estacionario, el cambio apropiado para un potencial grande es:

$$(\Delta N)^* = \frac{\mu_{bath} - \mu^\pm}{\eta^\pm} \quad 88$$

Esta expresión resalta bajo la asociación de una simple interacción sistema-ambiente, la diferencia en el potencial químico entre depósito y el sistema es la fuerza derivada para el proceso de transferencia de carga. El cambio de energía del sistema, ΔE , consecuentemente está dado por:

$$\Delta E^\pm(\Delta N^*) = \frac{\mu_{bath}^2 - (\mu^\pm)^2}{2\eta^\pm} \quad 89$$

La ecuación 89 muestra que el cambio de energía es negativo ($\Delta E^+ < 0$) para un proceso donde el sistema actúa con un electrófilo (para aceptar carga del depósito, $\Delta N^* > 0$), y es positivo ($\Delta E^- < 0$) donde el sistema actúa con un nucleófilo (donde la carga del depósito, $\Delta N^* < 0$). Tomando en cuenta que la ecuación 89 incluye la dependencia explícita del cambio de energía del sistema en relación con la pareja de reacción, intrínsecamente representada en un nivel global en términos del potencial químico. Nótese también que los puntos de las ecuaciones 88 y 89 son asociados a la dureza química cero, no hay resistencia del depósito a la transferencia de carga. Por lo tanto, el poder de electroceptor/electrodonador ha sido asociado a la contribución del sistema intrínseco a su cambio de energía,

$$\omega^\pm \equiv \frac{(\mu^\pm)^2}{2\eta^\pm} \quad 90$$

Donde el potencial químico electrónico (μ) y la dureza (η)¹⁰⁰, son definidas analítica y operacionalmente de la siguiente manera:

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(\bar{r})} \cong -\frac{(I + A)}{2} \quad 91$$

$$\eta = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(\bar{r})} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(\bar{r})} \quad 92$$

La dureza mide la resistencia de un sistema al cambio de un número de electrones o es la forma de su nube electrónica. Se usa por tanto para predecir la reactividad en el contexto de procesos de transferencia de carga. Un incremento en η implica un sistema más estable, es decir, menos reactivo.

$$\eta = \frac{I - A}{2} = \frac{\varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO}}{2} \quad 93$$

Donde I y A son el potencial de ionización vertical y la afinidad electrónica del sistema molecular, respectivamente. Siguiendo el teorema de Janak's¹⁰¹, esta descripción puede ser

mediante la aproximación en términos de la obtención de energías del HOMO y LUMO de orbitales moleculares a partir de TFD (ϵ_H y ϵ_L) como

$$\mu = \frac{\epsilon_L + \epsilon_H}{2} \quad 94$$

$$\eta = \frac{(\epsilon_L - \epsilon_H)}{2} \quad 95$$

La blandura molecular (S) se define como el inverso de dureza:

$$S = \frac{1}{\eta} \quad 96$$

Basado sobre el principio de dureza máxima¹⁰²⁻¹⁰⁵ Parr⁹⁸ definió un índice global para el poder de electrofilicidad (mide la estabilización energética cuando el sistema adquiere una carga eléctrica adicional, del exterior) de un sistema en relación con su potencial químico electrónico y dureza como:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \cong \frac{(I + A)^2}{8(I - A)} \quad 97$$

Usando la aproximación de Janak's, esta relación tiene la siguiente forma:

$$\omega \cong \frac{(\epsilon_L + \epsilon_H)^2}{8(\epsilon_L - \epsilon_H)} \quad 98$$

Este índice es una medida de la estabilización energética del sistema cuando se satura de electrones que provienen del medio externo. El índice de electrofilicidad es aplicado exitosamente en estudios teóricos para muchos sistemas¹⁰⁶⁻¹²³.

Electronegatividad (-potencial químico); las diferencias en χ rigen la transferencia electrónica. Los e^- fluyen de regiones de baja electronegatividad a regiones de alta χ y la cantidad de electrones que fluyen es proporcional a la diferencia de electronegatividades

$$\chi = \frac{I + A}{2} = -\mu = -\frac{\epsilon_{HOMO} + \epsilon_{LUMO}}{2} \quad 99$$

4.5.- Programas Computacionales

Los programas computacionales difieren de acuerdo a su costo, funcionalidad, eficacia, facilidad al usarlo y automatización. Estas diferencias nos sirven para determinar en parte la exactitud de los trabajos realizados en química computacional. El avance de la tecnología ha hecho que estos programas evolucionen muy rápido en los últimos años dando lugar a nuevas funciones y a programas de cómputo más eficientes y con un lenguaje más sencillo. El buen desempeño de estos programas depende del usuario y también de las características del equipo de cómputo en el cual estén instalados.

A continuación se hace una clasificación de los programas computacionales más usados, de acuerdo a sus características principales.

4.5.1.- Programas Integrados

Estos programas computacionales *software* tienen la capacidad de realizar cálculos usando algunas técnicas computacionales. La mayoría cuenta con una interfase gráfica integrada para el usuario. Algunos de estos programas son: Alchemy, Chem3D, ChemSketch and the ACD Software Suite, HyperChem, NWChem, SPARTAN y UniChem.

4.5.2.- Programas con *ab initio* y TFD

Algunos de estos programas cuentan con métodos semiempíricos o mecánica molecular. Sin embargo, los cálculos en estos programas se realizan principalmente con *ab initio*, algunos de estos programas son: ADF, Cristal, GAMESS, Gaussian, Jaguar, MOLPRO y Q-Chem.

4.5.3.- Programas Semiempíricos

Existen tres programas Semiempíricos que son muy comunes, AMPAC, AMSOL y MOPAC, estos tres programas tienen un origen muy similar pero fueron desarrollados para propósitos diferentes. Las nuevas versiones de AMSOL incluyen exclusivamente métodos en donde se toma en cuenta efectos del disolvente. AMPAC fue diseñado para evaluar estados de transición, este solamente incluye el método SAM1. MOPAC fue diseñado para calcular propiedades moleculares, incluyendo algoritmos para moléculas muy grandes.

4.5.4.- Programas de Dinámica Molecular y Mecánica Molecular

Los siguientes programas fueron creados específicamente para las simulaciones basadas en campos de fuerza. Algunos de estos programas son: MacroModel, MOE, PC Model y TICKER.

4.5.5.- Programas Gráficos

Estos programas sirven para diseñar archivos de entrada o ver resultados, no sirven para hacer cálculos. Muchas veces estos programas son integrados en algunos programas en donde se pueden realizar cálculos computacionales. Para facilitar la interpretación de los resultados¹²⁴.

4.6.- Descripción de los programas usados en la realización de este trabajo

4.6.1.- Spartan 02 para PC

Spartan 02 para Windows, es un programa con niveles de teoría *ab-initio*, DFT, semiempírico y Mecánica Molecular cuenta con una interfase gráfica. Tiene la característica de ser fácil de usar y cuenta con una amplia base de datos.

Otra de sus características es el poder calcular estados de transición, búsqueda de conformeros y visualización de resultados. Su base de datos cuenta con una variedad de sustancias orgánicas, inorgánicas, átomos, péptidos, etc., para construir moléculas de un tamaño pequeño o moléculas grandes. El programas deja construir estructuras atómicas al usuario y definir el cambio involucrado en una reacción, luego el programa busca en la base de datos estructuras de transición que coincidan o semejantes a la estructura realizada por el usuario y posteriormente empieza a realizar la optimización de la estructura de transición de la reacción. La interfase gráfica es fácil de usar, por lo que el usuario no tendrá problema para manejar este programa. Las operaciones que pueden realizarse en este programa son en ocasiones reducidas, ya que dependen del sistema operativo usado.

Algunos de los métodos disponibles son aplicables a los compuestos inorgánicos. Sin embargo, el programa es más útil para moléculas orgánicas. El programa tiene su propio sistema de cola de trabajo. Esto permite tener varios cálculos en espera o realizándose simultáneamente^{124, 125}.

4.6.2.- Gaussian 03

Gaussian contiene un rango grande de funciones de *ab initio*, como HF. Igualmente soporta muchos métodos de TFD y métodos Semiempíricos, que incluyen AMI, PM3, y ZINDO. Los Métodos de Mecánica Molecular son Amber, Dreiding y UFF. Se pueden calcular algunas propiedades como NMR (Resonancia Magnética Nuclear), algunos esquemas de análisis de población, frecuencias vibracionales, entre otras. Los cálculos de QM/MM pueden ser llevados a cabo usando el método de ONIOM. Estructuras de transición y coordenadas de reacción intrínsecas también pueden ser encontradas.

Gaussian tiene uno de los formatos de entrada ASCII más conveniente de usar sin una interfase gráfica. Existen interfaces gráficas libres para crear archivos de gaussian y ver resultados, como GaussView de Gaussian Inc., Cerius² de simulación molecular Inc., UniChem de Molecular de Oxford, el GUI de AMPAC de Semichem, Chem3D de CambridgeSoft, Viewmol, y Spartan.^{124, 126}

4.6.3.- GaussView 3.0

GaussView es una interfase gráfica para usarlo con el programa Gaussian. Puede ser usado para construir moléculas, crear las opciones en el archivo de entrada, correr un cálculo. Este programa tiene diversas herramientas para construir una molécula. Además contiene bibliotecas de sistemas de anillo, aminoácidos y grupos funcionales orgánicos comunes^{124, 126}.

5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad los químicos se han dado cuenta de la necesidad de desarrollar trabajos multidisciplinarios que den origen a investigaciones cada vez más completas; de esta manera surge entre estos profesionales la combinación *Actividad Biológico-Química-Química computacional*.

La síntesis y la evaluación farmacológica de las moléculas *Bis-1,4-Dihidropiridinas* (esquema 7), estudiadas en este trabajo fueron realizadas por Gómez *et. al*, en el año 2006, mostrando actividad hipertensora. En este trabajo se realizará un estudio teórico con ayuda de la Química Computacional. En donde la caracterización de las moléculas con ayuda de las diferentes herramientas de química computacional nos ayudará a contribuir a la determinación de algunas propiedades moleculares.

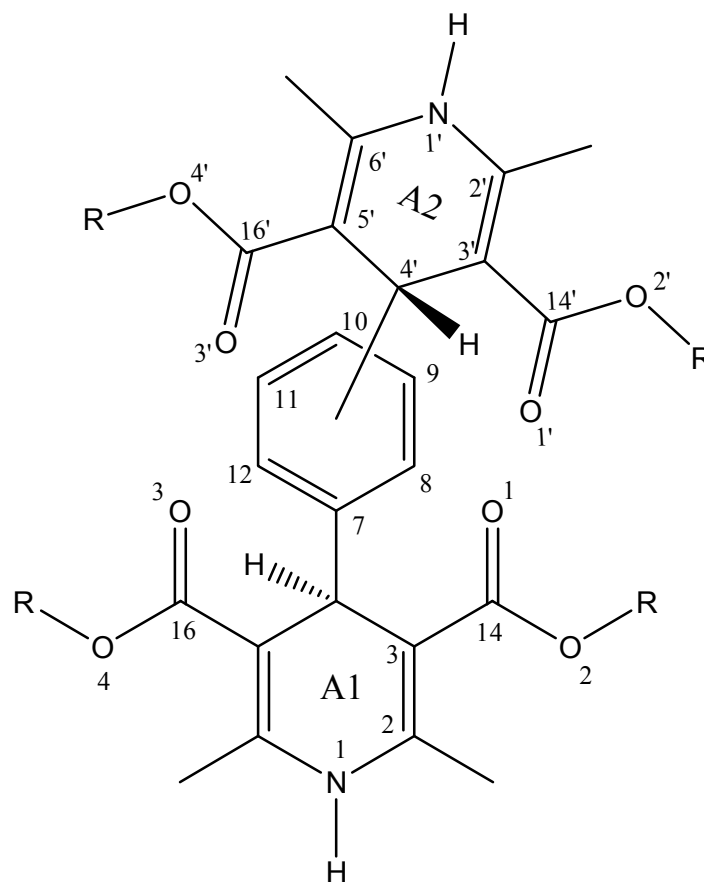
Lo que se pretende con este tipo de estudio teórico es determinar cargas, orbital molecular ocupado de más alta energía (HOMO), orbital molecular desocupado de más baja energía (LUMO), mapa de potencial electrostático (MPE) y parámetros de reactividad en el marco de Teoría de Funcionales de la Densidad, y de esta manera verificar que parte de la molécula podría ser de interés para que pueda llevarse acabo una actividad biológica, y también se podrá comparar el comportamiento químico entre moléculas.

Para un estudio teórico es importante considerar el tipo de molécula y tamaño, los recursos de cómputo y la información que se desea obtener para elegir el nivel de teoría.

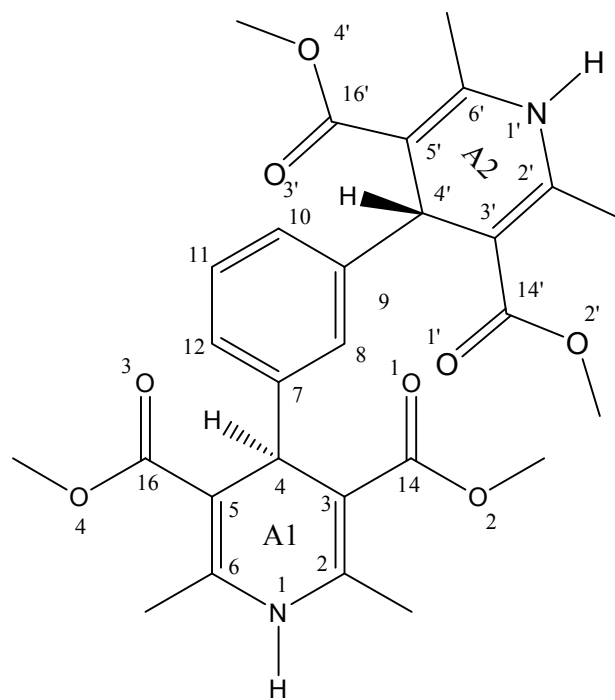
Para efecto de este trabajo enseguida se describirá la notación respectiva de las moléculas a estudiar.

Una de las diferencia entre estas moléculas es el sustituyente R que puede ser metilo, etilo y butilo. Otra diferencia es el segundo anillo (A2) de la dihidropiridina que puede estar en posición *meta* o *para* esquema 7. Para las moléculas *bis-metil-m-1,4-dihidropiridina* y *bis-metil-p-1,4-dihidropiridina*, se les nombrará **M1** y **M2** esquema 8. Mientras que a las

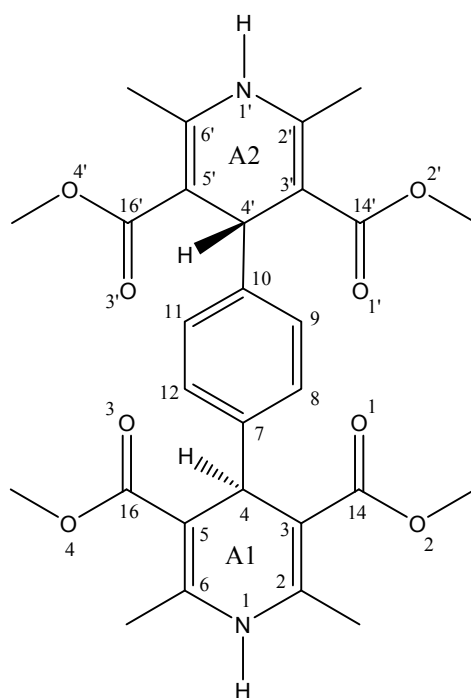
moléculas *bis*-etil-*m*-1,4-dihidropiridina y *bis*-etil-*p*-1,4-dihidropiridina, se les dará el nombre de **E1** y **E2** esquema 9. Por último a las moléculas *bis*-butil-*m*-1,4-dihidropiridina y *bis*-butil-*p*-1,4-dihidropiridina, se le nombrará **B1** y **B2** esquema 10.



Esquema 7.- Moléculas de *bis*-Dihidropiridina donde R = metilo, etilo y butilo, el segundo anillo de la dihidropiridina puede estar en posición *meta* o *para*.

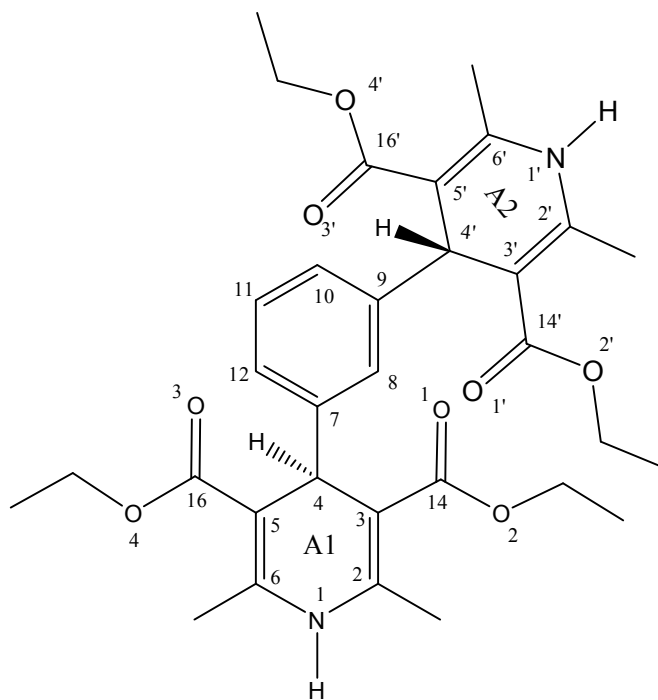


bis-metil-*m*-1,4-dihidropiridina (M1)

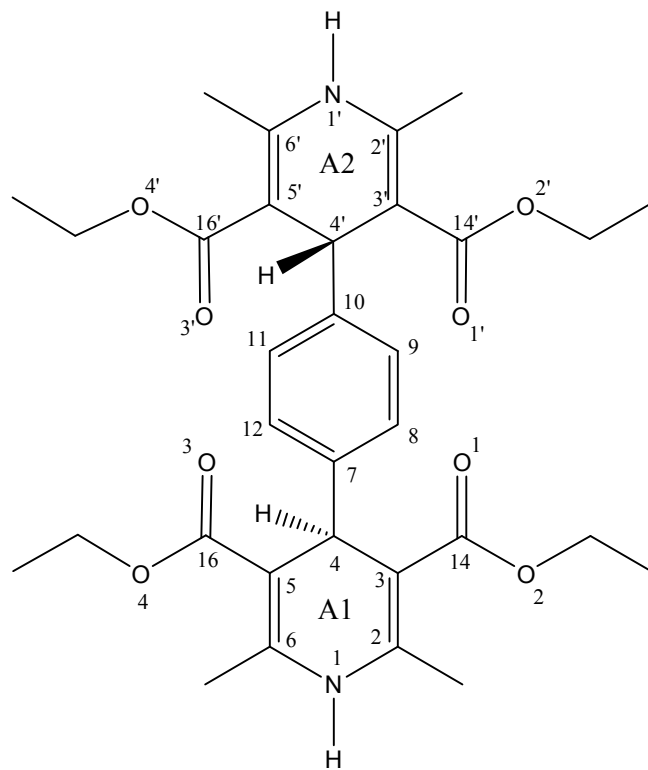


bis-metil-*p*-1,4-dihidropiridina (M2)

Esquema 8

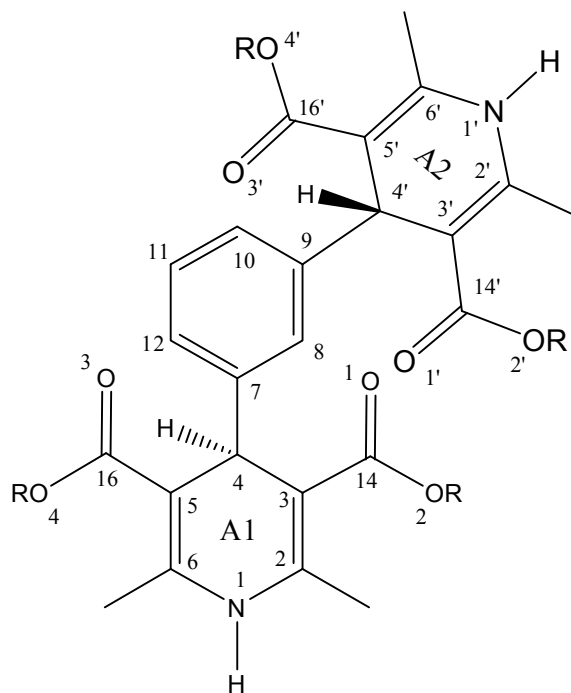


bis-etil-m-1,4-dihidropiridina (E1)



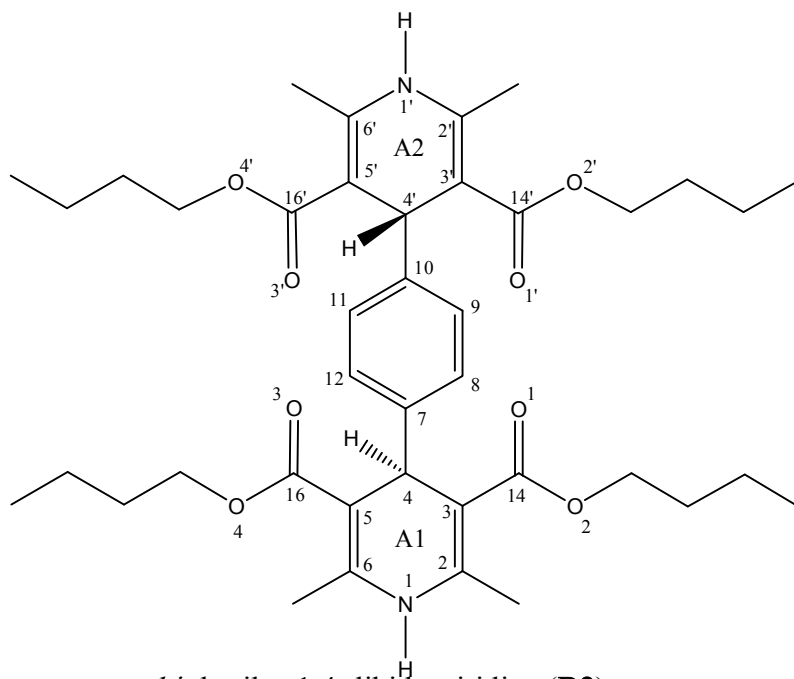
bis-etil-p-1,4-dihidropiridina (E2)

Esquema 9



El grupo R = al grupo Butilo

bis-butil-*m*-1,4-dihidropiridina (B1)



bis-butil-*p*-1,4-dihidropiridina (B2)

Esquema 10

6.- HIPÓTESIS

Los átomos de nitrógeno y oxígenos carbonílicos, de las moléculas *bis*-1-4-Dihidropiridinas, podrían mostrar un comportamiento de tipo nucleofílico. Mientras que el átomo de hidrógeno, H₁, ejercería como un centro electrofílico. Este comportamiento químico se determina mediante métodos teóricos a nivel semiempírico, PM3 y *ab initio*, HF, TFD y los conjuntos de función base 6-31G(d) y 6-311++G(d,p). De acuerdo a los resultados de carga, orbital molecular ocupado de más alta energía (HOMO), HOMO-1 (orbital molecular interno) y mapa de potencial electrostático, se verificarían los sitios antes indicados.

7.- OBJETIVOS

7.1.- Objetivo general

Determinar los parámetros estructurales y electrónicos, de seis moléculas del tipo de ésteres de *bis*-Hantzsch, empleando técnicas de la química computacional (semiempírico, PM3; *ab initio*; HF/3-21G(d) y TFD: B3LYP/6-31G(d), 6-311++G(d,p)). También se verificará que átomos contribuyen al HOMO, así como la localización del centro(s) más electrofílico o nucleofílico mediante un mapa de potencial electrostático molecular. Además de determinar algunos índices de reactividad en el marco de TFD. Y de esta manera señalar, que átomo u átomos podrían estar involucrados en una respuesta químico/biológico.

7.2.- Objetivos particulares

- 1.- Comparar las distancias de enlace, ángulo de enlace y ángulos diedros con los diferentes métodos teóricos utilizados para la optimización de la geometría.
- 2.- Establecer que método podría ser el adecuado para verificar algunas propiedades moleculares.
- 3.- Determinar coeficientes de algunos átomos que contribuyan al HOMO, seis moléculas del tipo de ésteres de Hantzsch.

- 4.- Determinar algunas propiedades como cargas, orbitales moleculares y mapa de potencial electrostático molecular.
- 5.- Calcular los índices de reactividad como potencial de ionización, afinidad electrónica, potencial químico electrónico, dureza, blandura y electrofilicidad con la aplicación de la teoría de funcionales de la densidad.

7.3.- Actividades

- 1.- Construir seis moléculas del tipo de ésteres de *bis*-Hantzsch (bis-1,4-dihidropiridina), utilizando el software especializado Spartan 02 para PC.
- 2.- Analizar algunas conformaciones con Mecánica Molecular (MMFF94), de cada uno de los sistemas.
- 3.- Optimizar la geometría, utilizando el método semiempírico PM3, de aquellos conformeros de mínima Energía; obtenidos con MM.
- 4.- Optimizar la geometría, utilizando HF/3-21G(d), de aquellas estructuras optimizadas a nivel de PM3.
- 5.- Reoptimizar la geometría, utilizando teoría de funcionales de la densidad (TDF), específicamente B3LYP con la base 6-31G(d), utilizando el programa Gaussian 03. Y posteriormente con B3LYP/6-311++G(d,p).
- 6.- Verificar los parámetros estructurales; distancias de enlace, ángulos de enlace y diedros de la molécula de mínima energía.
- 7.- En el marco de la TFD, aplicar las respectivas expresiones, para determinar el potencial de ionización (I), afinidad electrónica (A), potencial químico electrónico (μ), electronegatividad (χ), dureza (η), blandura (S) e índice de electrofilicidad (ω).

8.- MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se utilizaron computadoras personales de escritorio. También se ocupó la supercomputadora de la Dirección General de Supercómputo Académico de la UNAM, Kanbalam.

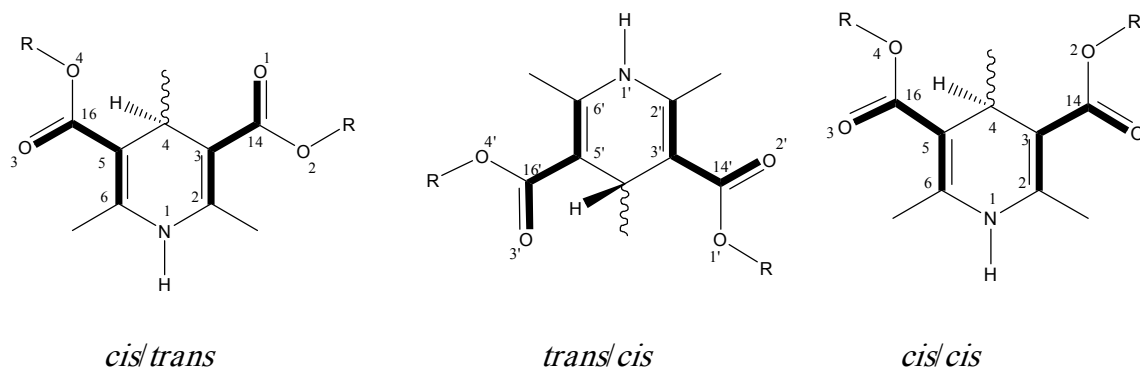
8.1.- Metodología computacional

Las seis moléculas (bis-1,4-Dihidropiridina) fueron construidas en el programa Spartan 02 para PC. Primeramente se realizó un análisis conformacional con mecánica molecular usando el método MMFF94, implementado en el programa ya indicado. Posteriormente, éstas fueron optimizadas a nivel semiempírico PM3¹²⁷. Estas estructuras de mínima energía, fueron reoptimizadas con Hartree-Fock (HF), utilizando el conjunto de funciones base 3-21G(d), y también con teoría de funcionales de la densidad (TFD), específicamente B3LYP^{40, 41}, y los conjuntos de funciones base 6-31G(d) y 6-311++G(d,p)¹²⁸, utilizando el programa Gaussian 03. También se indicaron las cargas en el esquema de análisis de Población Mulliken, así mismo las cargas fueron calculadas con el esquema de Análisis de población natural. Se calcularon los mapas de potencial electrostático y las energías del Orbital Molecular Ocupado de Más Alta Energía (HOMO) y Orbital Molecular Desocupado de Más Baja Energía (LUMO). El HOMO y LUMO fueron utilizados para determinar el potencial de ionización mediante el teorema de Koopmans¹²⁹. También se determinaron los coeficientes de algunos átomos que contribuyen al orbital molecular ocupado de más alta energía. Posteriormente, en el marco de TFD, fueron determinados el potencial químico (μ), la electronegatividad (χ), la dureza (η), la blandura (S) y el índice de electrofilicidad (ω).

9.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

9.1.- Geometría Molecular

En este trabajo se analizaron seis *bis*-1,4-Dihidropiridina. En una primera fase se llevó a cabo un análisis conformacional para determinar el o los conformeros de mínima energía con MMFF94s implementado en el programa Spartan 02 para PC. Una característica de estos resultados es que el grupo éster puede localizarse en posición *cis*, *trans* en uno o ambos anillos de dihidropiridina^{130a}. De acuerdo a la posición de los grupos éster y la posible rotación del grupo fenilo hacen que estas moléculas sean flexibles. Conforme a los resultados de MM se prefirieron aquellas estructuras de mínima energía que al menos tuvieran presente el grupo C=O del éster en posición *cis* al doble enlace C=C, en los anillos de *bis*-dihidropiridina, de acuerdo a lo mostrado en el esquema 11.

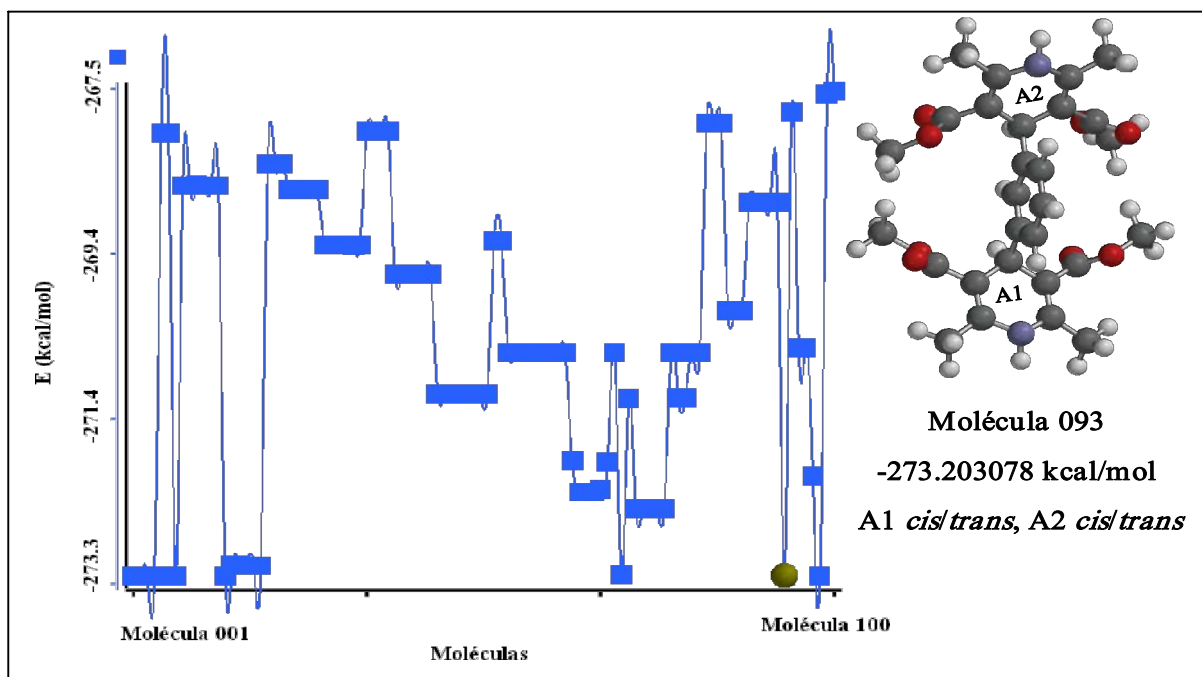


Esquema 11.- Representación de las configuraciones *cis* y *trans* para el Oxígeno de tipo carbonílico.

Para cada molécula se solicitaron 100 conformeros obteniendo los siguientes resultados: Para el sistema **M1** el conformero de menor energía es el 093 con un valor de -273.203078 kcal/mol. En la estructura **M2** el conformero de menor energía es el 034 con un valor de -270.140878 kcal/mol. Para la molécula **E1** el conformero de menor energía es el 028 con un valor de -293.686377 kcal/mol. El sistema **E2** el conformero de menor energía es el 083 con un valor de -293.197754 kcal/mol. Para la especie química **B1** el conformero de menor energía es el 052 con un valor de -340.850243 kcal/mol. La molécula **B2** el conformero de menor energía es el 008 con un valor de -341.043665 kcal/mol. Esto se puede verificar en las siguientes gráficas (1-6). De acuerdo a estos resultados, cuando el sustituyente es metilo y

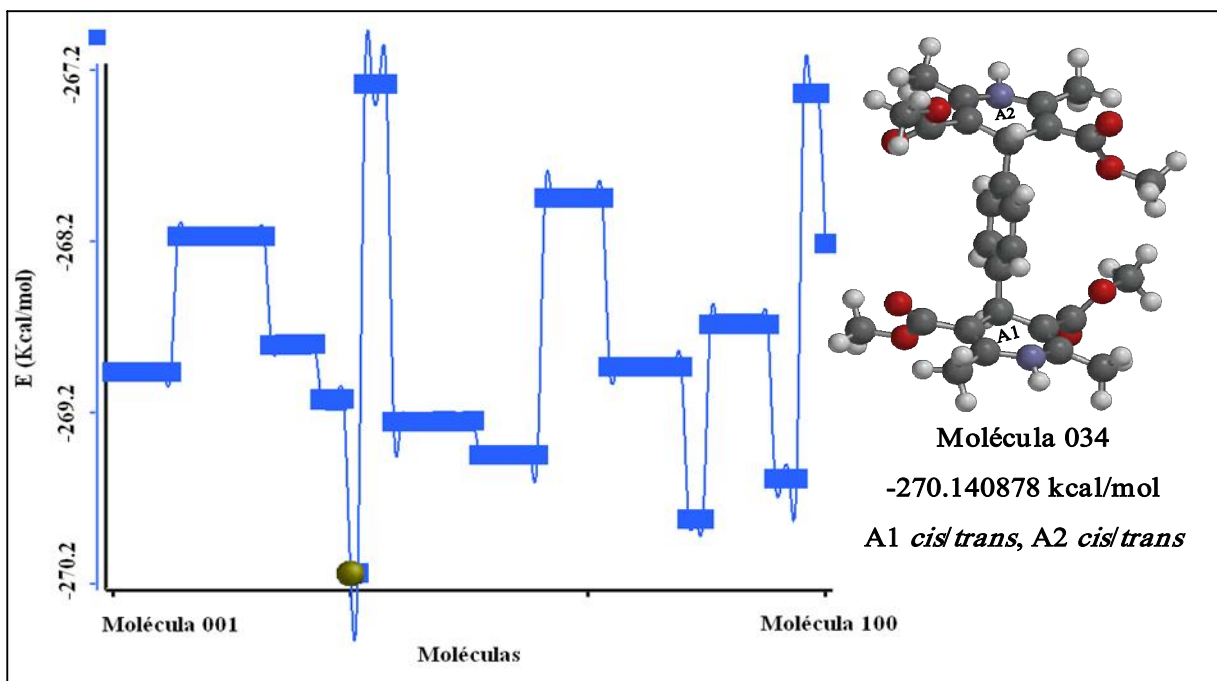
etilo, el conformero más estable es cuando el segundo anillo (A2) de dihidropiridina se encuentra en posición *meta*. Mientras para el sustituyente butilo fue la posición *para*.

Conformero de mínima energía para la molécula M1



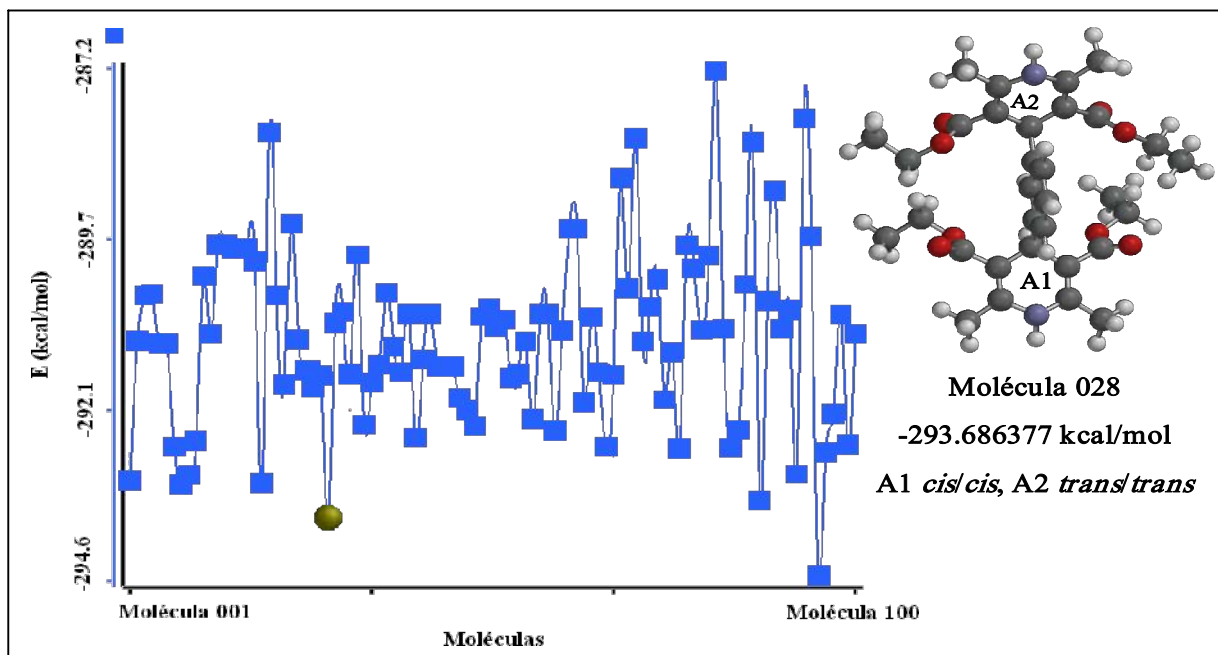
Gráfica 1.- Molécula M1 conformero de mínima energía determinado con el programa Spartan 02 para PC con MMFF94s, la energía es reportada en (kcal/mol). Para la molécula M1, la selección del conformero fue hecha bajo el siguiente criterio, se considero aquel que cumpliera con el requisito de mostrar al grupo éster en posición *cis* con respecto al doble enlace ($C_5=C_6$); en alguno de los anillos como se ha establecido a nivel experimental para presentar actividad biológica^{130b}. Para la elección del respectivo conformero de las demás moléculas, esta basado en el mismo criterio.

Confórmero de mínima energía para la molécula M2



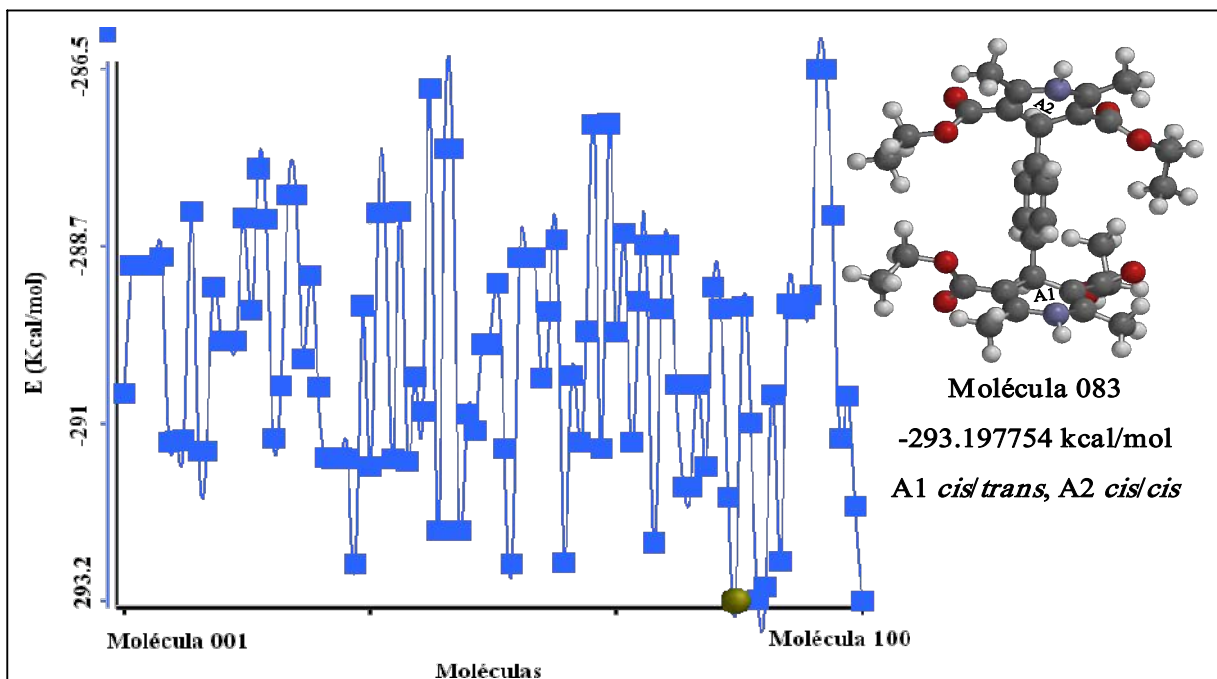
Gráfica 2.- Molécula M2 confórmero de mínima energía determinado con el programa Spartan 02 para PC con MMFF94s, la energía es reportada en (kcal/mol).

Confórmero de mínima energía para la molécula E1



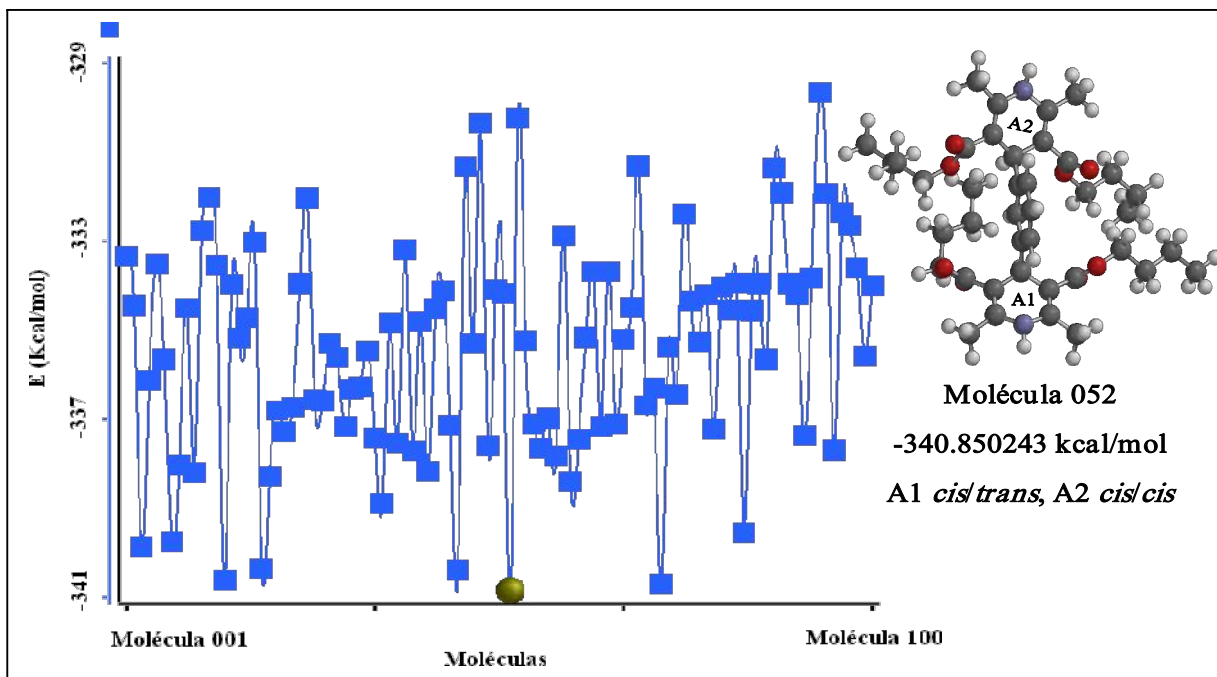
Gráfica 3.- Molécula E1 confórmero de mínima energía determinado con el programa Spartan 02 para PC con MMFF94s, la energía es reportada en (kcal/mol).

Confórmero de mínima energía para la molécula E2



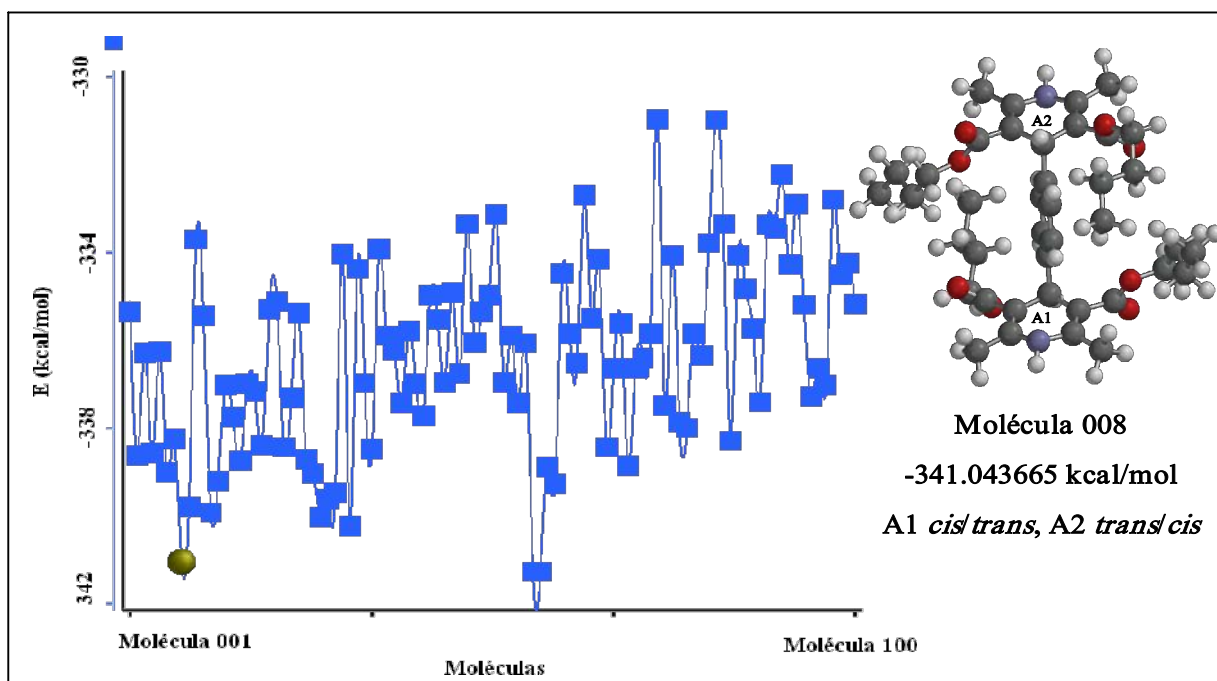
Gráfica 4.- Molécula E2 confórmero de mínima energía determinado con el programa Spartan 02 para PC con MMFF94s, la energía es reportada en (kcal/mol).

Confórmero de mínima energía para la molécula B1



Gráfica 5.- Molécula B1 confórmero de mínima energía determinado con el programa Spartan 02 para PC con MMFF94s, la energía es reportada en (kcal/mol).

Confórmero de mínima energía para la molécula B2



Gráfica 6.- Molécula B2 confórmero de mínima energía determinado con el programa Spartan 02 para PC con MMFF94s, la energía es reportada en (kcal/mol).

Una vez elegido el respectivo confórmero de cada molécula que cumpliera con el requisito de que al menos uno de los dos anillos (A1 y A2), mostrara del lado izquierdo al grupo carbonilo en posición *cis*, estos fueron optimizados a nivel PM3, donde se observó que el grupo éster no es coplanar al doble enlace, ya que el ángulo diedro $O_1C_{14}C_3C_2$ y $O_3C_{16}C_5C_6$ se encuentran fuera del plano hasta por 50° . Probablemente se deba a que a menudo este método produce una estructura electrónica incorrecta, por lo tanto se procede a verificar la optimización con un método *ab initio*, como HF/3-21G* y con teoría de funcionales de la densidad con las bases B3LYP/6-31G* y posteriormente con B3LYP/6-311++G(d,p). A continuación se muestra la comparación los diferentes métodos en la tabla 1.

Tabla 1.- Energías electrónicas en kcal/mol, correspondientes a las coordenadas de la estructura molecular que representa la configuración estable de las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2**. Determinadas con los diferentes niveles de teoría HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p). Para PM3, se indican los calores de formación en kcal/mol.

Molécula	PM3	HF		
		3-21G(d)	6-31G(d)	B3LYP 6-311++G(d,p)
M1	-273.21	-1212358.63	-1127909.62	-1128224.99
M2	-270.14	-1212356.21	-1127909.18	-1128225.48
E1	-287.38	-1114914.32	-1226594.88	-1226934.63
E2	-283.87	-1114909.71	-1226594.94	-1226935.99
B1	-340.85	-1407221.56	-1423938.82	-1424331.73
B2	-341.05	-1407218.06	-1423936.34	-1424330.13

De acuerdo a la tabla 1 se observa que para el método PM3, se obtiene una diferencia de 3.06 kcal/mol entre las moléculas con sustituyente metilo (**M1-M2**). La molécula con mayor energía negativa fue para **M1** (-273.21 kcal/mol). Para las moléculas con sustituyente etilo fue de 3.5 kcal/mol, la estructura con mayor ΔH_f fue **E1** (-287.38 kcal/mol). **M1** y **E1** presentan el anillo A2 de dihidropiridina en posición *meta*. Caso contrario para las moléculas con sustituyente butilo, la diferencia fue de 0.2 kcal/mol. La molécula con ΔH_f más negativo fue **B2** (-341.05 kcal/mol).

Por el método de HF, la diferencia que existe entre las moléculas con sustituyente metilo fue de 4.31 kcal/mol, y la molécula con mayor energía negativa fue para **M1**. Para aquellas moléculas con sustituyente etilo fue de 2.42 kcal/mol, siendo **E1** el más estable. Y para las moléculas con sustituyente butilo fue de 3.03 kcal/mol, con la estructura de mínima energía para **B1**. Con este método, la posición *meta* fue el isómero más estable.

De acuerdo al nivel de teoría TFD, particularmente B3LYP, junto con el conjunto base 6-31G(d), la diferencia que existió entre las moléculas con sustituyente metilo fue de 0.43 kcal/mol, hallando a la de mayor energía negativa, **M1**. Mientras que la diferencia entre **E1** y **E2** fue de 0.06 kcal/mol, mostrando el valor de energía más negativo **E2**. Las moléculas con sustituyente butilo fue de 2.47 kcal/mol, la estructura más estable fue **B1**. Por este nivel teórico, los isómeros *meta* fueron los más estables.

Mientras que, con el método B3LYP/6-311++G(d,p), la diferencia mostrada entre las moléculas con sustituyente metilo fue de 0.49 kcal/mol, con la estructura **M2**, como la de mayor energía. La diferencia entre aquellas con sustituyente etilo fue de 1.35 kcal/mol, el valor de energía más negativo fue para **E2**. La diferencia que existe entre las moléculas con sustituyente butilo fue de 1.59, el valor de energía más negativo fue para **B1**.

9.2.- Parámetros Geométricos

Hasta el momento no se ha obtenido el respectivo cristal para las moléculas en estudio por lo que nos hemos apoyado en técnicas de la química computacional para realizar una caracterización molecular a nivel teórico. Cabe mencionar que con respecto a esta área no existe aún, algún estudio para este tipo de moléculas.

Los parámetros geométricos para las seis moléculas (**M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2**) fueron determinados con diferentes niveles de teoría, PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d), los cuales fueron comparados tomando como referencia al método B3LYP/6-311++G(d,p) que también fue incluido en las metodologías utilizadas. Considerando el tamaño de éstas, el estudio teórico fue iniciado con modelos teóricos que requieren pocos recursos (memoria y tiempo de CPU) y posteriormente se fue escalando. Como ya se mencionó, para estas moléculas no se tiene datos experimentales con respecto a su geometría por lo que se toma en cuenta una molécula similar (1,4-dihidropiridina)^{131a, 131b}.

En una primera etapa, los parámetros geométricos fueron analizados considerando los diferentes niveles de teoría, para cada molécula (**M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2**).

M1

A continuación en las tablas (2-5) muestran los resultados determinados con los diferentes métodos, PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

De acuerdo a la tabla 2, se verifica que algunas distancias obtenidas por el método PM3, muestran una desviación, con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p)),

de 0.023Å. Sin embargo con el método de HF/3-21G(d), las distancias son mas cortas, ya que revelan una desviación de 0.009Å. Y las obtenidas con el método B3LYP/6-31G(d), mostraron una desviación de 0.001Å con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p)).

Tabla 2.- Algunas distancias de enlace que forman el anillo de la molécula **M1**. Determinados con los siguientes niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

Distancia de Enlace	M1			
	PM3	HF	B3LYP	
		3-21G(d)	6-31G(d)	6-311++G(d,p)
N ₁ -C ₂	1.431	1.385	1.386	1.386
C ₂ -C ₃	1.349	1.335	1.362	1.360
C ₃ -C ₄	1.504	1.524	1.527	1.526
C ₄ -C ₅	1.505	1.521	1.531	1.530
C ₅ -C ₆	1.352	1.333	1.358	1.355
C ₆ -N ₁	1.430	1.387	1.394	1.394
C ₄ -C ₇	1.511	1.534	1.535	1.535
N ₁ '-C ₂ '	1.430	1.387	1.394	1.394
C ₂ '-C ₃ '	1.352	1.333	1.358	1.355
C ₃ '-C ₄ '	1.505	1.521	1.531	1.530
C ₄ '-C ₅ '	1.504	1.524	1.527	1.526
C ₅ '-C ₆ '	1.349	1.335	1.362	1.360
C ₆ '-N ₁ '	1.431	1.385	1.386	1.386
C ₄ '-C ₉	1.511	1.534	1.535	1.535

En lo que respecta a los ángulos de enlace mostrados en la tabla 3 para esta molécula, con el método de PM3 tenemos una desviación de 2.8° con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p)). Para el método de HF/3-21G(d) se tiene que los ángulos de enlace muestran una desviación menor que la mostrada por el método PM3 ya que dicha desviación fue de 0.4°. Y con el respectivo método B3LYP/6-31G(d), los ángulos de enlace mostraron una desviación mucho menor que los otros métodos ya que dicha desviación fue de 0.1°.

Tabla 3.- Algunos ángulos de enlace que forman el anillo de la molécula **M1**. Determinados por los siguientes niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

Ángulo de Enlace	M1			
	PM3	HF		B3LYP
		3-21G(d)	6-31G(d)	6-311++G(d,p)
C ₂ -N ₁ -C ₆	118.5	123.8	124.3	124.3
C ₃ -C ₄ -C ₅	112.1	111.7	111.6	111.7
C ₂ -C ₃ -C ₄	122.8	121.1	120.9	120.6
C ₂ '-N ₁ '-C ₆ '	118.5	123.8	124.3	124.3
C ₃ '-C ₄ '-C ₅ '	112.1	111.7	111.6	111.7
C ₂ '-C ₃ '-C ₄ '	122.6	120.8	120.3	120.3

La comparación de los ángulos diedros internos de los anillos en esta molécula, mostrados en la tabla 4 con el método de PM3, mostró una desviación de 10.7° con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p)). Para el método de HF/3-21G(d) fue de 2.7° y para B3LYP/6-31G(d) fue de 0.5°.

Tabla 4.- Algunos ángulos diedros internos que forman los anillos de la molécula **M1**. Determinados por los siguientes niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

Ángulo Diedro Interno	M1			
	PM3	HF		B3LYP
		3-21G(d)	6-31G(d)	6-311++G(d,p)
N ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	-3.8	5.6	6.4	6.2
C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅	-10.7	-19.3	-22.7	-23.0
C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	-10.7	19.7	22.4	22.7
C ₄ -C ₅ -C ₆ -N ₁	3.7	-6.4	-6.1	-5.8
C ₅ -C ₆ -N ₁ -C ₂	-19.2	-10.0	-13.5	-14.4
C ₆ -N ₁ -C ₂ -C ₃	19.3	10.4	13.3	14.2
N ₁ '-C ₂ '-C ₃ '-C ₄ '	3.7	-6.4	-6.1	-5.8
C ₂ '-C ₃ '-C ₄ '-C ₅ '	10.8	19.7	22.4	22.7
C ₃ '-C ₄ '-C ₅ '-C ₆ '	-10.7	-19.3	-22.7	-23.0
C ₄ '-C ₅ '-C ₆ '-N ₁ '	-3.8	5.6	6.4	6.2
C ₅ '-C ₆ '-N ₁ '-C ₂ '	19.3	10.4	13.3	14.2
C ₆ '-N ₁ '-C ₂ '-C ₃ '	-19.2	-10.0	-13.5	-14.4

Los ángulos diedros externos, de los anillos de esta molécula, mostrados en la tabla 5 con el método de PM3 dio una desviación de 54.8° con respecto al método de referencia

(B3LYP/6-311++G(d,p)). El método HF/3-21G(d) mostró una desviación de 5.5° mientras que B3LYP/6-31G(d) fue de 2.7°.

Tabla 5.- Algunos ángulos diedros externos de los anillos de la molécula **M1**. Determinados por los siguientes niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

Ángulo Diedro Externo	M1			
	PM3	HF	B3LYP	
		3-21G(d)	6-31G(d)	6-311++G(d,p)
O ₁ -C ₁₄ -C ₃ -C ₂	107.2	171.7	176.4	174.6
O ₁ -C ₁₄ -C ₃ -C ₄	-70.2	-8.6	-4.0	-5.6
O ₂ -C ₁₄ -C ₃ -C ₂	-73.6	-7.8	-2.8	-4.9
O ₂ -C ₁₄ -C ₃ -C ₄	109.0	171.9	176.8	174.9
O ₃ -C ₁₆ -C ₅ -C ₆	59.5	6.9	11.6	15.5
O ₃ -C ₁₆ -C ₅ -C ₄	-120.0	-169.9	-165.0	-161.3
O ₄ -C ₁₆ -C ₅ -C ₆	-120.6	-172.4	-168.4	-164.8
O ₄ -C ₁₆ -C ₅ -C ₄	59.8	10.7	15.0	18.3
O ₁ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₂ '	59.4	6.9	11.6	15.5
O ₁ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₄ '	-120.1	-169.9	-165.0	-161.3
O ₂ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₂ '	-120.8	-172.4	-168.4	-164.8
O ₂ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₄ '	59.8	10.7	15.0	18.3
O ₃ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₆ '	106.9	171.7	176.4	174.6
O ₃ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₄ '	-70.4	-8.6	-4.0	-5.6
O ₄ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₆ '	-73.8	-7.8	-2.8	-4.9
O ₄ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₄ '	108.8	171.9	176.8	174.9

M2

A continuación en las tablas (6-9) muestran los resultados determinados con los diferentes métodos, PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-311++G(d,p).

De acuerdo a la tabla 6, se verifica que algunas distancias obtenidas por el método PM3, muestran una desviación, con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p), de 0.024Å. Sin embargo con el método de HF/3-21G(d), las distancias son mas cortas, ya que revelan una desviación de 0.009Å. Las obtenidas con el método B3LYP/6-31G(d), mostraron una desviación de 0.001Å con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p)).

Tabla 6.- Algunas distancias de enlace que forman el anillo de la molécula **M2**. Determinados con los siguientes niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

Distancia de Enlace	M2			
	PM3	HF	B3LYP	
		3-21G(d)	6-31G(d)	6-311++G(d,p)
N ₁ -C ₂	1.431	1.388	1.388	1.388
C ₂ -C ₃	1.350	1.334	1.362	1.359
C ₃ -C ₄	1.505	1.526	1.531	1.530
C ₄ -C ₅	1.504	1.519	1.524	1.523
C ₅ -C ₆	1.351	1.334	1.361	1.358
C ₆ -N ₁	1.431	1.384	1.388	1.388
C ₄ -C ₇	1.511	1.533	1.535	1.534
N ₁ '-C ₂ '	1.431	1.388	1.388	1.388
C ₂ '-C ₃ '	1.350	1.334	1.362	1.359
C ₃ '-C ₄ '	1.505	1.526	1.531	1.530
C ₄ '-C ₅ '	1.504	1.519	1.524	1.523
C ₅ '-C ₆ '	1.351	1.334	1.361	1.358
C ₆ '-N ₁ '	1.431	1.384	1.388	1.388
C ₄ '-C ₁₀	1.511	1.533	1.535	1.534

En lo que respecta a los ángulos de enlace mostrados en la tabla 7 para esta molécula, con el método de PM3 tenemos una desviación de 3.2° con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p)). Con el método de HF/3-21G(d) se tiene que los ángulos de enlace muestran una desviación menor que la mostrada por el método PM3 ya que dicha desviación fue de 0.6° Y con el respectivo método B3LYP/6-31G(d), los ángulos de enlace mostraron una desviación mucho menor que los otros métodos ya que dicha desviación fue de 0.1°

Tabla 7.- Algunos ángulos de enlace que forman el anillo de la molécula **M2**. Determinados por los siguientes niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

Ángulo de Enlace	M2			
	PM3	HF	B3LYP	
		3-21G(d)	6-31G(d)	6-311++G(d,p)
C ₂ -N ₁ -C ₆	118.2	123.7	124.0	124.0
C ₃ -C ₄ -C ₅	111.8	111.4	110.6	110.6
C ₂ -C ₃ -C ₄	122.8	120.8	120.5	120.2
C ₂ '-N ₁ '-C ₆ '	118.3	123.7	124.0	124.0
C ₃ '-C ₄ '-C ₅ '	111.8	111.4	110.6	110.6
C ₂ '-C ₃ '-C ₄ '	122.8	120.8	120.5	120.2

La comparación de los ángulos diedros internos de los anillos en esta molécula, mostrados en la tabla 8 con el método de PM3, mostró una desviación de 10.4° con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p)). Para el método de HF/3-21G(d) fue de 10.0° y para B3LYP/6-31G(d) fue de 0.9°.

Tabla 8.- Algunos ángulos diedros internos que forman los anillos de la molécula **M2**. Determinados por los siguientes niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

Ángulo Diedro Interno	M2			
	PM3	HF	B3LYP	
		3-21G(d)	6-31G(d)	6-311++G(d,p)
N ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	-3.5	7.5	8.7	8.7
C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅	-12.0	-22.2	-26.8	-28.2
C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	12.1	21.4	26.0	27.4
C ₄ -C ₅ -C ₆ -N ₁	3.4	-6.0	-7.2	-7.2
C ₅ -C ₆ -N ₁ -C ₂	-20.0	-11.8	-14.9	-16.4
C ₆ -N ₁ -C ₂ -C ₃	20.1	10.9	14.1	15.5
N ₁ '-C ₂ '-C ₃ '-C ₄ '	-3.4	7.5	8.6	8.7
C ₂ '-C ₃ '-C ₄ '-C ₅ '	-12.0	-22.2	-26.8	-28.2
C ₃ '-C ₄ '-C ₅ '-C ₆ '	12.0	21.4	26.0	27.4
C ₄ '-C ₅ '-C ₆ '-N ₁ '	3.4	-6.0	-7.2	-7.2
C ₅ '-C ₆ '-N ₁ '-C ₂ '	-20.0	-11.8	-14.9	-16.4
C ₆ '-N ₁ '-C ₂ '-C ₃ '	20.0	10.9	14.1	15.5

Los ángulos diedros externos, de los anillos de esta molécula, mostrados en la tabla 9 con el método de PM3 dio una desviación de 65.5° con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p)). El método HF/3-21G(d) mostró una desviación de 1.80° mientras que B3LYP/6-31G(d) fue de 1.2°.

Tabla 9.- Algunos ángulos diedros externos de los anillos de la molécula **M2**. Determinados por los siguientes niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

Ángulo Diedro Externo	M2			
	PM3	B3LYP		
		HF 3-21G(d)	6-31G(d)	6-311++G(d,p)
O ₁ -C ₁₄ -C ₃ -C ₂	104.0	173.4	175.6	174.2
O ₁ -C ₁₄ -C ₃ -C ₄	-73.9	-6.9	-4.5	-5.7
O ₂ -C ₁₄ -C ₃ -C ₂	-76.6	-5.6	-3.2	-4.9
O ₂ -C ₁₄ -C ₃ -C ₄	105.6	174.1	176.7	175.3
O ₃ -C ₁₆ -C ₅ -C ₆	63.5	3.5	0.2	1.3
O ₃ -C ₁₆ -C ₅ -C ₄	-116.4	-173.4	-177.3	-176.5
O ₄ -C ₁₆ -C ₅ -C ₆	-116.1	-176.0	-179.4	-178.4
O ₄ -C ₁₆ -C ₅ -C ₄	64.0	7.0	3.1	3.8
O ₁ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₂ '	103.8	173.4	175.6	174.2
O ₁ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₄ '	-74.0	-6.9	-4.5	-5.7
O ₂ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₂ '	-76.7	-5.6	-3.2	-4.9
O ₂ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₄ '	105.4	174.1	176.7	175.3
O ₃ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₆ '	63.1	3.5	0.1	1.3
O ₃ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₄ '	-116.9	-173.4	-177.4	-176.5
O ₄ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₆ '	-116.6	-176.0	-179.4	-178.4
O ₄ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₄ '	63.5	7.0	3.1	3.8

E1

A continuación las tablas (10-13) muestran los resultados determinados con los diferentes métodos, PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

De acuerdo a la tabla 10, se verifica que algunas distancias obtenidas por el método PM3, muestran una desviación, con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p), de 0.019Å. Sin embargo con el método de HF/3-21G(d), las distancias son mas cortas, ya que revelan una desviación de 0.010Å. Las obtenidas con el método B3LYP/6-31G(d), mostraron una desviación de 0.002Å con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p)).

Tabla 10.- Algunas distancias de enlace que forman el anillo de la molécula E1. Determinados con los siguientes niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

Distancia de Enlace	E1			
	PM3	B3LYP		
		HF 3-21G(d)	6-31G(d)	6-311++G(d,p)
N ₁ -C ₂	1.424	1.384	1.391	1.391
C ₂ -C ₃	1.358	1.334	1.359	1.358
C ₃ -C ₄	1.508	1.526	1.534	1.533
C ₄ -C ₅	1.508	1.521	1.525	1.525
C ₅ -C ₆	1.359	1.336	1.362	1.359
C ₆ -N ₁	1.424	1.384	1.386	1.387
C ₄ -C ₇	1.514	1.533	1.536	1.537
N ₁ '-C ₂ '	1.427	1.387	1.393	1.394
C ₂ '-C ₃ '	1.355	1.330	1.355	1.355
C ₃ '-C ₄ '	1.508	1.527	1.532	1.531
C ₄ '-C ₅ '	1.507	1.524	1.529	1.524
C ₅ '-C ₆ '	1.358	1.336	1.361	1.357
C ₆ '-N ₁ '	1.425	1.381	1.385	1.388
C ₄ '-C ₉	1.514	1.534	1.536	1.537

En lo que respecta a los ángulos de enlace mostrados en la tabla 11 para esta molécula, con el método de PM3 tenemos una desviación de 2.2° con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p)). Para el método de HF/3-21G(d) se tiene que los ángulos de enlace muestran una desviación menor que la mostrada por el método PM3 ya que dicha desviación fue de 0.8° Y con el respectivo método B3LYP/6-31G(d), los ángulos de enlace mostraron una desviación mucho menor que los otros métodos ya que dicha desviación fue de 0.5°.

Tabla 11.- Algunos ángulos de enlace que forman el anillo de la molécula E1. Determinados por los siguientes niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

Ángulo de Enlace	E1			
	PM3	B3LYP		
		HF 3-21G(d)	6-31G(d)	6-311++G(d,p)
C ₂ -N ₁ -C ₆	118.9	123.5	124.1	123.7
C ₃ -C ₄ -C ₅	111.9	111.3	111.2	110.7
C ₂ -C ₃ -C ₄	121.5	121.2	120.6	119.9
C ₂ '-N ₁ '-C ₆ '	118.9	123.5	124.3	124.0
C ₃ '-C ₄ '-C ₅ '	112.1	111.5	111.9	111.9
C ₂ '-C ₃ '-C ₄ '	121.4	122.6	122.3	121.0

La comparación de los ángulos diedros internos de los anillos en esta molécula, mostrados en la tabla 12 con el método de PM3, mostró una desviación de 4.6° con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p)). Para el método de HF/3-21G(d) fue de 8.1° y para B3LYP/6-31G(d) fue de 5.3°.

Tabla 12.- Algunos ángulos diedros internos que forman los anillos de la molécula E1. Determinados por los siguientes niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

Ángulo Diedro Interno	E1			
	PM3	HF	B3LYP	
		3-21G(d)	6-31G(d)	6-311++G(d,p)
N ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	1.4	7.7	7.0	7.5
C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅	-20.6	-19.6	-22.7	-27.5
C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	20.1	18.0	22.2	27.4
C ₄ -C ₅ -C ₆ -N ₁	-0.4	-4.8	-5.9	-7.2
C ₅ -C ₆ -N ₁ -C ₂	-20.9	-9.7	-13.3	-16.8
C ₆ -N ₁ -C ₂ -C ₃	20.4	8.2	12.7	16.7
N ₁ '-C ₂ '-C ₃ '-C ₄ '	-0.7	-2.1	-0.9	3.5
C ₂ '-C ₃ '-C ₄ '-C ₅ '	-19.7	-1.5	-6.1	-18.6
C ₃ '-C ₄ '-C ₅ '-C ₆ '	21.7	4.3	7.9	18.9
C ₄ '-C ₅ '-C ₆ '-N ₁ '	-3.4	-3.3	-2.6	-4.1
C ₅ '-C ₆ '-N ₁ '-C ₂ '	-19.1	-0.8	-5.7	-13.9
C ₆ '-N ₁ '-C ₂ '-C ₃ '	21.2	3.5	7.5	14.2

Los ángulos diedros externos, de los anillos de esta molécula, mostrados en la tabla 13 con el método de PM3 dio una desviación de 8.9° con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p)). El método HF/3-21G(d) mostró una desviación de 2.96° mientras que B3LYP/6-31G(d) fue de 3.97°.

Tabla 13.- Algunos ángulos diedros externos de los anillos de la molécula E1. Determinados por los siguientes niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

Ángulo Diedro Externo	E1			
	PM3	HF		B3LYP
		3-21G(d)	6-31G(d)	6-311++G(d,p)
O ₁ -C ₁₄ -C ₃ -C ₂	-25.9	-14.4	-19.8	-18.2
O ₁ -C ₁₄ -C ₃ -C ₄	153.0	161.3	156.8	160.5
O ₂ -C ₁₄ -C ₃ -C ₂	151.7	164.8	159.9	161.0
O ₂ -C ₁₄ -C ₃ -C ₄	-29.4	-19.4	-23.5	-20.3
O ₃ -C ₁₆ -C ₅ -C ₆	18.0	2.6	0.7	3.5
O ₃ -C ₁₆ -C ₅ -C ₄	-161.5	-176.0	-177.6	-175.1
O ₄ -C ₁₆ -C ₅ -C ₆	-160.0	-176.5	-178.7	-175.8
O ₄ -C ₁₆ -C ₅ -C ₄	20.4	4.9	3.0	5.6
O ₁ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₂ '	152.7	152.2	149.3	156.0
O ₁ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₄ '	-26.5	-25.9	-29.3	-22.3
O ₂ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₂ '	-25.7	-30.6	-33.7	-25.4
O ₂ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₄ '	155.1	151.4	147.7	156.3
O ₃ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₆ '	22.1	17.8	16.7	13.2
O ₃ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₄ '	-156.5	-161.7	-163.0	-165.5
O ₄ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₆ '	-154.7	-161.5	-162.8	-166.6
O ₄ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₄ '	26.7	19.0	17.5	14.8

E2

A continuación en las tablas (14-17) muestran los resultados determinados con los diferentes métodos, PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

De acuerdo a la tabla 14, se verifica que algunas distancias obtenidas por el método PM3, muestran una desviación, con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p), de 0.020Å. Sin embargo con el método de HF/3-21G(d), las distancias son mas cortas, ya que revelan una desviación de 0.010Å. Las obtenidas con el método B3LYP/6-31G(d), mostraron una desviación de 0.001Å con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p)).

Tabla 14.- Algunas distancias de enlace que forman el anillo de la molécula **E2**. Determinados con los siguientes niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

Distancia de Enlace	E2			
	PM3	HF	B3LYP	B3LYP++
		3-21G(d)	6-31G(d)	6-311++G(d,p)
N ₁ -C ₂	1.424	1.384	1.386	1.387
C ₂ -C ₃	1.358	1.335	1.362	1.360
C ₃ -C ₄	1.508	1.524	1.530	1.529
C ₄ -C ₅	1.508	1.523	1.529	1.528
C ₅ -C ₆	1.359	1.335	1.362	1.359
C ₆ -N ₁	1.424	1.384	1.387	1.387
C ₄ -C ₇	1.513	1.532	1.536	1.534
N ₁ '-C ₂ '	1.427	1.384	1.389	1.389
C ₂ '-C ₃ '	1.353	1.334	1.362	1.359
C ₃ '-C ₄ '	1.507	1.519	1.532	1.531
C ₄ '-C ₅ '	1.507	1.526	1.524	1.523
C ₅ '-C ₆ '	1.359	1.334	1.361	1.358
C ₆ '-N ₁ '	1.425	1.388	1.388	1.388
C ₄ '-C ₁₀	1.512	1.533	1.536	1.535

En lo que respecta a los ángulos de enlace mostrados en la tabla 15 para esta molécula, con el método de PM3 tenemos una desviación de 2.6° con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p)). Para el método de HF/3-21G(d) se tiene que los ángulos de enlace muestran una desviación menor que la mostrada por el método PM3 ya que dicha desviación fue de 0.6°. Y con el respectivo método B3LYP/6-31G(d), los ángulos de enlace mostraron una desviación mucho menor que los otros métodos ya que dicha desviación fue de 0.2°.

Tabla 15.- Algunos ángulos de enlace que forman el anillo de la molécula **E2**. Determinados por los siguientes niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

Ángulo de Enlace	E2			
	PM3	HF	B3LYP	B3LYP++
		3-21G(d)	6-31G(d)	6-311++G(d,p)
C ₂ -N ₁ -C ₆	119.1	123.5	124.0	123.9
C ₃ -C ₄ -C ₅	112.2	111.3	110.7	110.6
C ₂ -C ₃ -C ₄	121.4	121.1	121.0	120.5
C ₂ '-N ₁ '-C ₆ '	118.8	123.8	124.1	124.0
C ₃ '-C ₄ '-C ₅ '	112.2	111.7	110.8	110.8
C ₂ '-C ₃ '-C ₄ '	121.9	120.9	120.6	120.2

La comparación de los ángulos diedros internos de los anillos en esta molécula, mostrados en la tabla 16 con el método de PM3, mostró una desviación de 6.9° con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p)). Para el método de HF/3-21G(d) fue de 16.4° y para B3LYP/6-31G(d) fue de 1.5°.

Tabla 16.- Algunos ángulos diedros internos que forman los anillos de la molécula E2. Determinados por los siguientes niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

Ángulo Diedro Interno	E2			
	PM3	HF	B3LYP	B3LYP++
		3-21G(d)	6-31G(d)	6-311++G(d,p)
N ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	0.7	6.5	7.0	7.8
C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅	-19.5	-19.5	-22.9	-25.9
C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	19.0	19.2	22.9	25.5
C ₄ -C ₅ -C ₆ -N ₁	0.2	-5.9	-6.8	-7.1
C ₅ -C ₆ -N ₁ -C ₂	-20.9	-9.9	-12.6	-14.9
C ₆ -N ₁ -C ₂ -C ₃	20.5	9.6	12.5	14.6
N ₁ '-C ₂ '-C ₃ '-C ₄ '	-0.5	-5.4	8.1	8.1
C ₂ '-C ₃ '-C ₄ '-C ₅ '	-17.7	19.1	-25.6	-27.2
C ₃ '-C ₄ '-C ₅ '-C ₆ '	17.6	-19.8	24.9	26.5
C ₄ '-C ₅ '-C ₆ '-N ₁ '	0.5	6.6	-6.8	-6.9
C ₅ '-C ₆ '-N ₁ '-C ₂ '	-20.5	9.8	-14.5	-16.2
C ₆ '-N ₁ '-C ₂ '-C ₃ '	20.5	-10.5	13.8	15.5

Los ángulos diedros externos de los anillos de esta molécula, mostrados en la tabla 17 con el método de PM3 dio una desviación de 17.1° con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p)). El método HF/3-21G(d) mostró una desviación de 1.4° mientras que B3LYP/6-31G(d) fue de 5.2°.

Tabla 17.- Algunos ángulos diedros externos de los anillos de la molécula **E2**. Determinados por los siguientes niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

Ángulo Diedro Externo	E2			
	PM3	HF	B3LYP	B3LYP++
		3-21G(d)	6-31G(d)	6-311++G(d,p)
O ₁ -C ₁₄ -C ₃ -C ₂	-18.0	-6.1	-3.2	-6.0
O ₁ -C ₁₄ -C ₃ -C ₄	161.5	172.1	174.9	172.4
O ₂ -C ₁₄ -C ₃ -C ₂	160.0	172.8	176.2	173.2
O ₂ -C ₁₄ -C ₃ -C ₄	-20.5	-9.1	-5.8	-8.4
O ₃ -C ₁₆ -C ₅ -C ₆	14.1	4.7	3.2	4.1
O ₃ -C ₁₆ -C ₅ -C ₄	-165.2	-172.6	-174.5	-173.8
O ₄ -C ₁₆ -C ₅ -C ₆	-164.6	-174.9	-176.3	-175.5
O ₄ -C ₁₆ -C ₅ -C ₄	16.1	7.8	6.0	6.6
O ₁ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₂ '	140.3	172.1	173.2	171.8
O ₁ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₄ '	-37.9	-7.6	-6.7	-7.9
O ₂ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₂ '	-38.3	-6.9	-5.8	-7.4
O ₂ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₄ '	143.6	173.3	108.8	172.9
O ₃ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₆ '	17.7	5.0	1.0	1.7
O ₃ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₄ '	-161.7	-171.3	-176.2	-176.1
O ₄ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₆ '	-160.2	-174.9	-178.6	-177.8
O ₄ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₄ '	20.4	8.8	4.2	4.4

B1

A continuación en las tablas (18-21) muestran los resultados determinados con los diferentes métodos, PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

De acuerdo a la tabla 18, se verifica que algunas distancias obtenidas por el método PM3, muestran una desviación con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p), de 0.024Å. Sin embargo con el método de HF/3-21G(d), las distancias son mas cortas, ya que revelan una desviación de 0.009Å. Las obtenidas con el método B3LYP/6-31G(d), mostraron una desviación de 0.001Å con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p)).

Tabla 18.- Algunas distancias de enlace que forman el anillo de la molécula **B1**. Determinados con los siguientes niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

Distancia de Enlace	B1			
	PM3	B3LYP		
		HF 3-21G(d)	6-31G(d)	6-311++G(d,p)
N ₁ -C ₂	1.433	1.383	1.390	1.390
C ₂ -C ₃	1.350	1.335	1.361	1.358
C ₃ -C ₄	1.504	1.524	1.532	1.531
C ₄ -C ₅	1.504	1.524	1.529	1.529
C ₅ -C ₆	1.351	1.336	1.362	1.359
C ₆ -N ₁	1.433	1.385	1.387	1.387
C ₄ -C ₇	1.512	1.534	1.537	1.536
N ₁ '-C ₂ '	1.430	1.389	1.389	1.388
C ₂ '-C ₃ '	1.350	1.336	1.361	1.359
C ₃ '-C ₄ '	1.505	1.528	1.531	1.530
C ₄ '-C ₅ '	1.506	1.523	1.526	1.524
C ₅ '-C ₆ '	1.353	1.336	1.360	1.357
C ₆ '-N ₁ '	1.429	1.380	1.392	1.392
C ₄ '-C ₉	1.511	1.536	1.539	1.539

En lo que respecta a los ángulos de enlace mostrados en la tabla 19 para esta molécula, con el método de PM3 tenemos una desviación de 3.0° con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p)). Para el método de HF/3-21G(d) se tiene que los ángulos de enlace muestran una desviación menor que la mostrada por el método PM3 ya que dicha desviación fue de 0.8°. Y con el respectivo método B3LYP/6-31G(d), los ángulos de enlace mostraron una desviación mucho menor que los otros métodos ya que dicha desviación fue de 0.1°.

Tabla 19.- Algunos ángulos de enlace que forman el anillo de la molécula **B1**. Determinados por los siguientes niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

Ángulo de Enlace	B1			
	PM3	B3LYP		
		HF 3-21G(d)	6-31G(d)	6-311++G(d,p)
C ₂ -N ₁ -C ₆	117.9	123.5	124.0	123.9
C ₃ -C ₄ -C ₅	111.6	111.3	111.0	111.0
C ₂ -C ₃ -C ₄	122.5	121.2	120.3	120.2
C ₂ '-N ₁ '-C ₆ '	118.6	123.6	124.1	124.0
C ₃ '-C ₄ '-C ₅ '	112.0	111.6	111.3	111.2
C ₂ '-C ₃ '-C ₄ '	122.8	122.5	120.4	120.1

La comparación de los ángulos diedros internos de los anillos en esta molécula, mostrados en la tabla 20 con el método de PM3, mostró una desviación de 8.5° con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p)). Para el método de HF/3-21G(d) fue de 9.7° y para B3LYP/6-31G(d) fue de 0.9°.

Tabla 20.- Algunos ángulos diedros internos que forman los anillos de la molécula **B1**. Determinados por los siguientes niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

Ángulo Diedro Interno	B1			
	PM3	HF	B3LYP	
		3-21G(d)	6-31G(d)	6-311++G(d,p)
N ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	-3.1	6.8	6.8	6.6
C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅	-16.0	-19.4	-24.2	-25.5
C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	16.7	18.6	24.3	25.7
C ₄ -C ₅ -C ₆ -N ₁	1.7	-5.3	-6.8	-7.0
C ₅ -C ₆ -N ₁ -C ₂	-22.4	-10.0	-14.3	-15.7
C ₆ -N ₁ -C ₂ -C ₃	23.1	9.2	14.3	15.9
N ₁ '-C ₂ '-C ₃ '-C ₄ '	-2.9	0.0	8.0	8.0
C ₂ '-C ₃ '-C ₄ '-C ₅ '	-11.4	-4.8	-26.1	-27.3
C ₃ '-C ₄ '-C ₅ '-C ₆ '	11.4	6.4	24.5	25.7
C ₄ '-C ₅ '-C ₆ '-N ₁ '	2.8	6.4	-5.1	-5.2
C ₅ '-C ₆ '-N ₁ '-C ₂ '	-18.2	-2.5	-16.8	-18.0
C ₆ '-N ₁ '-C ₂ '-C ₃ '	18.3	4.1	15.2	16.4

Los ángulos diedros externos, de los anillos de esta molécula, mostrados en la tabla 21 con el método de PM3 dio una desviación de 129.4° con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p)). El método HF/3-21G(d) mostró una desviación de 5.9° mientras que B3LYP/6-31G(d) fue de 2.6°.

Tabla 21.- Algunos ángulos diedros externos de los anillos de la molécula **B1**. Determinados por los siguientes niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

Ángulo Diedro Externo	B1			
	PM3	HF	B3LYP	
		3-21G(d)	6-31G(d)	6-311++G(d,p)
O ₁ -C ₁₄ -C ₃ -C ₂	112.9	-11.6	-11.1	-16.1
O ₁ -C ₁₄ -C ₃ -C ₄	-64.8	166.2	166.9	162.4
O ₂ -C ₁₄ -C ₃ -C ₂	-68.8	167.1	168.4	163.5
O ₂ -C ₁₄ -C ₃ -C ₄	113.5	-15.1	-13.6	-18.0
O ₃ -C ₁₆ -C ₅ -C ₆	65.3	3.2	3.1	3.6
O ₃ -C ₁₆ -C ₅ -C ₄	-116.0	-174.8	-175.3	-174.6
O ₄ -C ₁₆ -C ₅ -C ₆	-113.9	-176.8	-176.4	-176.2
O ₄ -C ₁₆ -C ₅ -C ₄	64.8	5.2	5.1	5.6
O ₁ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₂ '	74.6	156.4	173.2	170.6
O ₁ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₄ '	-105.8	-23.2	-5.3	-7.7
O ₂ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₂ '	-104.9	-27.1	-5.3	-8.3
O ₂ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₄ '	74.7	153.2	176.2	173.4
O ₃ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₆ '	-52.4	16.3	10.3	13.0
O ₃ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₄ '	129.6	-163.6	-166.4	-164.1
O ₄ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₆ '	127.4	-163.0	-170.2	-167.4
O ₄ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₄ '	-50.6	17.2	13.2	15.4

B2

A continuación en las tablas (22-25) muestran los resultados determinados con los diferentes métodos, PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

De acuerdo a la tabla 22, se verifica que algunas distancias obtenidas por el método PM3, muestran una desviación con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p), de 0.024Å. Sin embargo con el método de HF/3-21G(d), las distancias son mas cortas, ya que revelan una desviación de 0.0010Å. Las obtenidas con el método B3LYP/6-31G(d), mostraron una desviación de 0.002Å con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p)).

Tabla 22.- Algunas distancias de enlace que forman el anillo de la molécula **B2**. Determinados con los siguientes niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

Distancia de Enlace	B2			
	PM3	HF		B3LYP
		3-21G(d)	6-31G(d)	6-311++G(d,p)
N ₁ -C ₂	1.431	1.384	1.388	1.388
C ₂ -C ₃	1.352	1.335	1.362	1.359
C ₃ -C ₄	1.505	1.519	1.524	1.522
C ₄ -C ₅	1.503	1.528	1.532	1.532
C ₅ -C ₆	1.351	1.334	1.362	1.359
C ₆ -N ₁	1.429	1.388	1.389	1.389
C ₄ -C ₇	1.511	1.533	1.537	1.536
N ₁ '-C ₂ '	1.429	1.387	1.389	1.389
C ₂ '-C ₃ '	1.351	1.334	1.361	1.359
C ₃ '-C ₄ '	1.502	1.527	1.531	1.532
C ₄ '-C ₅ '	1.507	1.519	1.528	1.523
C ₅ '-C ₆ '	1.352	1.334	1.361	1.359
C ₆ '-N ₁ '	1.430	1.383	1.390	1.388
C ₄ '-C ₁₀	1.512	1.534	1.535	1.536

En lo que respecta a los ángulos de enlace mostrados en la tabla **23** para esta molécula, con el método de PM3 tenemos una desviación de 3.4° con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p)). Para el método de HF/3-21G(d) se tiene que los ángulos de enlace muestran una desviación menor que la mostrada por el método PM3 ya que dicha desviación fue de 0.7°. Y con el respectivo método B3LYP/6-31G(d), los ángulos de enlace mostraron una desviación mucho menor que los otros métodos ya que dicha desviación fue de 0.5°.

Tabla 23.- Algunos ángulos de enlace que forman el anillo de la molécula **B2**. Determinados por los siguientes niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

Ángulo de Enlace	B2			
	PM3	HF		B3LYP
		3-21G(d)	6-31G(d)	6-311++G(d,p)
C ₂ -N ₁ -C ₆	118.6	123.6	123.9	123.8
C ₃ -C ₄ -C ₅	112.0	111.2	110.5	110.3
C ₂ -C ₃ -C ₄	122.7	120.4	120.3	119.7
C ₂ '-N ₁ '-C ₆ '	118.6	123.8	124.2	123.8
C ₃ '-C ₄ '-C ₅ '	112.0	111.5	111.2	110.3
C ₂ '-C ₃ '-C ₄ '	123.1	120.8	120.4	119.6

La comparación de los ángulos diedros internos de los anillos en esta molécula, mostrados en la tabla 24 con el método de PM3, mostró una desviación de 11.2° con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p)). Para el método de HF/3-21G(d) fue de 5.4° y para B3LYP/6-31G(d) fue de 2.5°.

Tabla 24.- Algunos ángulos diedros internos que forman los anillos de la molécula B2. Determinados por los siguientes niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

Ángulo Diedro Interno	B2			
	PM3	HF	B3LYP	
		3-21G(d)	6-31G(d)	6-311++G(d,p)
N ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	-3.7	5.9	7.1	7.8
C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅	-9.8	-23.2	-27.4	-30.5
C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	10.0	24.6	28.6	31.5
C ₄ -C ₅ -C ₆ -N ₁	3.3	-8.4	-9.5	-9.8
C ₅ -C ₆ -N ₁ -C ₂	-17.7	-12.3	-14.9	-17.2
C ₆ -N ₁ -C ₂ -C ₃	17.9	13.6	16.2	18.4
N ₁ '-C ₂ '-C ₃ '-C ₄ '	-3.4	7.7	8.0	9.5
C ₂ '-C ₃ '-C ₄ '-C ₅ '	-9.9	-21.3	-26.0	-31.0
C ₃ '-C ₄ '-C ₅ '-C ₆ '	9.8	20.1	25.1	30.0
C ₄ '-C ₅ '-C ₆ '-N ₁ '	3.7	-5.3	-6.3	-7.7
C ₅ '-C ₆ '-N ₁ '-C ₂ '	-18.0	-11.3	-15.5	-18.2
C ₆ '-N ₁ '-C ₂ '-C ₃ '	17.8	10.0	14.6	17.2

Los ángulos diedros externos, de los anillos de esta molécula, mostrados en la tabla 25 con el método de PM3 dio una desviación de 77.2° con respecto al método de referencia (B3LYP/6-311++G(d,p)). El método HF/3-21G(d) mostró una desviación de 47.4° mientras que B3LYP/6-31G(d) fue de 68.7°.

Tabla 25.- Algunos ángulos diedros externos de los anillos de la molécula **B2**. Determinados por los siguientes niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

Ángulo Diedro Externo	B2			
	PM3	HF		B3LYP
		3-21G(d)	6-31G(d)	6-311++G(d,p)
O ₁ -C ₁₄ -C ₃ -C ₂	-59.3	1.3	2.8	-0.7
O ₁ -C ₁₄ -C ₃ -C ₄	120.6	179.1	-179.8	177.3
O ₂ -C ₁₄ -C ₃ -C ₂	119.9	-179.5	-177.6	178.6
O ₂ -C ₁₄ -C ₃ -C ₄	-60.3	-1.7	-0.2	-3.4
O ₃ -C ₁₆ -C ₅ -C ₆	-111.4	-175.2	-175.4	-176.4
O ₃ -C ₁₆ -C ₅ -C ₄	67.6	4.8	4.7	3.5
O ₄ -C ₁₆ -C ₅ -C ₆	68.9	3.1	3.4	2.5
O ₄ -C ₁₆ -C ₅ -C ₄	-112.0	-176.9	-176.4	-177.5
O ₁ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₂ '	109.0	172.5	175.6	177.5
O ₁ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₄ '	-69.5	-6.6	-3.8	-2.1
O ₂ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₂ '	-71.1	-6.3	-3.2	-1.2
O ₂ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₄ '	110.4	174.6	177.5	179.2
O ₃ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₆ '	55.3	2.1	2.0	-1.2
O ₃ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₄ '	-124.1	-173.0	-174.7	-178.7
O ₄ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₆ '	-124.0	-178.4	-177.8	179.3
O ₄ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₄ '	56.6	6.4	5.5	1.8

De acuerdo a esto, se puede indicar que el método que más se desvía es el semiempírico, PM3, y el método que menos desviación sufre es el de TFD, B3LYP/6-31G(d).

Esta etapa se considera el análisis de la estructura geométrica, comparando las seis moléculas para un cierto método.

PM3

A continuación en las tablas (26-29) se muestran los resultados para las moléculas (M1, M2, E1, E2, B1 y B2) que fueron optimizadas utilizando el nivel de teoría PM3.

De acuerdo a la tabla 26 se verifican las distancias calculadas por este método. Para las moléculas con sustituyente metilo, se observa que en los enlaces N₁-C₂, C₆'-N₁', C₆-N₁ y N₁'-C₂' no existe diferencia, para los enlaces carbono-carbono doble enlace C₂-C₃ y C₅-C₆ del

primer anillo de la molécula; estos muestran una diferencia de 0.003Å. Sin embargo los enlaces del segundo anillo $C_2'-C_3'$ y $C_5'-C_6'$ muestran una diferencia de 0.003Å. Esta diferencia es insignificante por lo que se dice que no hay gran diferencia entre los enlaces del anillo A1 y A2 de un sistema, por lo tanto de una molécula a otra.

Para las moléculas con sustituyente etilo, se observa que los enlaces que rodean a los átomos de nitrógeno N_1-C_2 , C_6-N_1 , $N_1'-C_2'$ y $C_6'-N_1'$, no existe diferencia, para los enlaces carbono-carbono doble enlace C_2-C_3 , C_5-C_6 , no existe diferencia, sin embargo para los enlaces carbono-carbono doble enlace $C_2'-C_3'$ del segundo anillo de la molécula existe una diferencia de 0.002 Å, y para el enlace $C_5'-C_6'$ existe una diferencia de 0.001Å. En general tomando en cuenta el tamaño de la molécula y la posición *meta* o *para* según sea el caso, existe una diferencia no significativa entre los enlaces de estas moléculas.

Para las moléculas con sustituyente butilo, se observa que en los enlaces que rodean a los átomos de nitrógeno N_1-C_2 existe una diferencia de 0.002Å. El enlace C_6-N_1 muestra una diferencia de 0.004Å, $N_1'-C_2'$ muestra una diferencia de 0.001Å. El enlace $C_6'-N_1'$, exhibe una diferencia de 0.001Å, para el enlace carbono-carbono doble enlace C_2-C_3 exhibe una diferencia de 0.002Å y el enlace C_5-C_6 no muestra diferencia, sin embargo para los enlaces carbono-carbono doble enlace en el segundo anillo de la molécula $C_2'-C_3'$ reflejan una diferencia de 0.001Å, y para el enlace $C_5'-C_6'$ existe una diferencia de 0.001Å. En general tomando en cuenta el tamaño de la molécula y la posición *meta* o *para* según sea el caso, existe una diferencia mínima entre los enlaces de estas estructuras.

Tabla 26.- Algunas distancias de enlace que forman el anillo de las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2** determinados con el siguiente nivel de teoría PM3, la distancia esta expresada en Å.

Distancia de Enlace	PM3					
	M1	M2	E1	E2	B1	B2
N ₁ -C ₂	1.431	1.431	1.424	1.424	1.433	1.431
C ₂ -C ₃	1.349	1.350	1.358	1.358	1.350	1.352
C ₃ -C ₄	1.504	1.505	1.508	1.508	1.504	1.505
C ₄ -C ₅	1.505	1.504	1.508	1.508	1.504	1.503
C ₅ -C ₆	1.352	1.351	1.359	1.359	1.351	1.351
C ₆ -N ₁	1.430	1.431	1.424	1.424	1.433	1.429
C ₄ -C ₇	1.511	1.511	1.514	1.513	1.512	1.511
N ₁ '-C ₂ '	1.430	1.431	1.427	1.427	1.430	1.429
C ₂ '-C ₃ '	1.352	1.350	1.355	1.353	1.350	1.351
C ₃ '-C ₄ '	1.505	1.505	1.508	1.507	1.505	1.502
C ₄ '-C ₅ '	1.504	1.504	1.507	1.507	1.506	1.507
C ₅ '-C ₆ '	1.349	1.351	1.358	1.359	1.353	1.352
C ₆ '-N ₁ '	1.431	1.431	1.425	1.425	1.429	1.430
C ₄ '-C ₉	1.511	-	1.514	-	1.511	-
C ₄ '-C ₁₀	-	1.511	-	1.512	-	1.512

En lo que respecta a los ángulos de enlace mostrados en la tabla 27 para las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2** analizadas con el método PM3. Tenemos que para las moléculas con sustituyente metilo, existe una diferencia con un rango de 0.2° a 0.3°. Para las moléculas con sustituyente etilo, la diferencia tiene un rango de 0.1° a 0.6° Y en las moléculas con sustituyente butilo, el rango de diferencia es de 0.1° a 0.7°.

Tabla 27.- Algunos ángulos de enlace que forman el anillo de las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2**. Determinados por el siguiente nivel de teoría PM3, los ángulos están expresados en grados.

Ángulo de enlace	PM3					
	M1	M2	E1	E2	B1	B2
C ₂ -N ₁ -C ₆	118.5	118.2	118.9	119.1	117.9	118.6
C ₃ -C ₄ -C ₅	112.1	111.8	111.9	112.2	111.6	112.0
C ₂ -C ₃ -C ₄	122.8	122.8	121.5	121.4	122.5	122.7
C ₂ '-N ₁ '-C ₆ '	118.5	118.3	118.9	118.8	118.6	118.6
C ₃ '-C ₄ '-C ₅ '	112.1	111.8	112.1	112.2	112.0	112.0
C ₂ '-C ₃ '-C ₄ '	122.6	122.8	121.4	121.9	122.8	123.1

La comparación de los ángulos diedros internos de los anillos de dihidropiridina para las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2** se muestra en la tabla 28. Con respecto a las moléculas con sustituyente metilo, se puede observar que no existe una planaridad en relación al eje de las x. Para la molécula **M1**, el ángulo diedro interno que está más cerca del eje de las x es C₄-C₅-C₆-N₁ con un valor de 3.7° y para la molécula **M2** son C₄-C₅-C₆-N₁ y C₄'-C₅'-C₆'-N₁' con un valor de 3.4°. Las moléculas con sustituyente etilo, se observa que no existe una planaridad con respecto al eje x. En molécula **E1** el ángulo diedro interno que está más cerca del eje de las x es N₁-C₂-C₃-C₄ con un valor de 1.4° y para la molécula **E2**, C₄-C₅-C₆-N₁, con un valor de 0.2°. Para la molécula **B1**, C₄-C₅-C₆-N₁ con un valor de 1.7° y para la molécula **B2**, C₄-C₅-C₆-N₁ con un valor de 3.3°. Tomando en cuenta la posición del segundo anillo ya sea en posición *meta* o en posición *para*, la molécula **E2** muestra una mayor planaridad que las demás.

Tabla 28.- Algunos ángulos diedros internos que forman los anillos de las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2**. Determinados por el siguiente nivel de teoría PM3, los ángulos están expresados en grados.

Ángulo Diedro Interno	PM3					
	M1	M2	E1	E2	B1	B2
N ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	-3.8	-3.5	1.4	0.7	-3.1	-3.7
C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅	-10.7	-12.0	-20.6	-19.5	-16.0	-9.8
C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	-10.7	12.1	20.1	19.0	16.7	10.0
C ₄ -C ₅ -C ₆ -N ₁	3.7	3.4	-0.4	0.2	1.7	3.3
C ₅ -C ₆ -N ₁ -C ₂	-19.2	-20.0	-20.9	-20.9	-22.4	-17.7
C ₆ -N ₁ -C ₂ -C ₃	19.3	20.1	20.4	20.5	23.1	17.9
N ₁ '-C ₂ '-C ₃ '-C ₄ '	3.7	-3.4	-0.7	-0.5	-2.9	-3.4
C ₂ '-C ₃ '-C ₄ '-C ₅ '	10.8	-12.0	-19.7	-17.7	-11.4	-9.9
C ₃ '-C ₄ '-C ₅ '-C ₆ '	-10.7	12.0	21.7	17.6	11.4	9.8
C ₄ '-C ₅ '-C ₆ '-N ₁ '	-3.8	3.4	-3.4	0.5	2.8	3.7
C ₅ '-C ₆ '-N ₁ '-C ₂ '	19.3	-20.0	-19.1	-20.5	-18.2	-18.0
C ₆ '-N ₁ '-C ₂ '-C ₃ '	-19.2	20.0	21.2	20.5	18.3	17.8

Los ángulos diedros externos de los anillos de dihidropiridinas de las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2** mostrados en la tabla 29 con el método de PM3, se observa que en las moléculas con sustituyente metilo no existe una planaridad, para la molécula **M1** el ángulo diedro externo que más se acerca al eje de las x es O₃-C₁₆-C₅-C₄ con un valor de 59.5° y para la molécula **M2** es O₃'-C₁₆'-C₅'-C₆' con un valor de 63.1°. Las moléculas con sustituyente

etilo, **E1** es O₃-C₁₆-C₅-C₆ con un valor de 18.0°, mientras que para la molécula **E2**, es O₃-C₁₆-C₅-C₆ con un valor de 14.1°. Con sustituyente butilo, la molécula **B1** muestra el ángulo que más se acerca al eje de las x es O₄-C₁₆-C₅-C₄ con un valor de 64.8°, mientras que **B2**, es O₃'-C₁₆'-C₅'-C₆' con un valor de 55.3°.

Tabla 29.- Algunos ángulos diedros externos de los anillos de las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2**. Determinados por el siguiente nivel de teoría PM3, los ángulos están expresados en grados.

Ángulo Diedro Externo	PM3					
	M1	M2	E1	E2	B1	B2
O ₁ -C ₁₄ -C ₃ -C ₂	107.2	104.0	-25.9	-18.0	112.9	-59.3
O ₁ -C ₁₄ -C ₃ -C ₄	-70.2	-73.9	153.0	161.5	-64.8	120.6
O ₂ -C ₁₄ -C ₃ -C ₂	-73.6	-76.6	151.7	160.0	-68.8	119.9
O ₂ -C ₁₄ -C ₃ -C ₄	109.0	105.6	-29.4	-20.5	113.5	-60.3
O ₃ -C ₁₆ -C ₅ -C ₆	59.5	63.5	18.0	14.1	65.3	-111.4
O ₃ -C ₁₆ -C ₅ -C ₄	-120.0	-116.4	-161.5	-165.2	-116.0	67.6
O ₄ -C ₁₆ -C ₅ -C ₆	-120.6	-116.1	-160.0	-164.6	-113.9	68.9
O ₄ -C ₁₆ -C ₅ -C ₄	59.8	64.0	20.4	16.1	64.8	-112.0
O ₁ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₂ '	59.4	103.8	152.7	140.3	74.6	109.0
O ₁ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₄ '	-120.1	-74.0	-26.5	-37.9	-105.8	-69.5
O ₂ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₂ '	-120.8	-76.7	-25.7	-38.3	-104.9	-71.1
O ₂ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₄ '	59.8	105.4	155.1	143.6	74.7	110.4
O ₃ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₆ '	106.9	63.1	22.1	17.7	-52.4	55.3
O ₃ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₄ '	-70.4	-116.9	-156.5	-161.7	129.6	-124.1
O ₄ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₆ '	-73.8	-116.6	-154.7	-160.2	127.4	-124.0
O ₄ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₄ '	108.8	63.5	26.7	20.4	-50.6	56.6

HF/3-21G(d)

A continuación en las tablas (30-33) se muestran los resultados para las moléculas (**M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2**) que fueron optimizadas utilizando el nivel de teoría HF/3-21G(d).

De acuerdo a la tabla 30 se verifican las distancias calculadas por este método. Para las moléculas con sustituyente metilo, se observa que se halla una variación entre los enlaces N₁-C₂ de 0.003Å, para el enlace C₆-N₁ de 0.004Å. Los enlaces C₆'-N₁' y N₁'-C₂' muestra una diferencia de 0.001Å, para los enlaces carbono-carbono doble enlace C₂-C₃, C₂'-C₃' y C₅'-C₆' revelan una diferencia de 0.001Å, sin embargo el enlace del primer anillo C₅-C₆ y muestra una

variación de 0.002Å. Esta discrepancia es insignificante por lo que se dice que no hay gran diferencia entre los enlaces de una molécula y otra.

Para las moléculas con sustituyente etilo, se observa que en los enlaces N_1-C_2 y C_6-N_1 , no existe diferencia, mientras que para el enlace $N_1'-C_2'$ se halla una diferencia de 0.003Å, para el enlace $C_6'-N_1'$ existe una diferencia de 0.007Å, para los enlaces carbono-carbono doble enlace C_2-C_3 y C_5-C_6 , muestra una diferencia de 0.001Å, sin embargo para los enlaces carbono-carbono doble enlace $C_2'-C_3'$ en el segundo anillo de la molécula existe una diferencia de 0.004Å y para el enlace $C_5'-C_6'$ refleja una diferencia de 0.002Å. En general tomando en cuenta el tamaño de la molécula y la posición *meta* o *para* según sea el caso, muestra una diferencia mínima entre los enlaces de estas especies químicas.

Para las moléculas con sustituyente butilo, se observa que en los enlaces N_1-C_2 y $N_1'-C_2'$ existe una diferencia de 0.001Å, mientras que para el enlace, C_6-N_1 y $C_6'-N_1'$ muestra una diferencia de 0.003Å, para los enlaces carbono-carbono doble enlace C_2-C_3 no revela diferencia, los enlaces C_5-C_6 , $C_2'-C_3'$ y $C_5'-C_6'$ exhibe una diferencia de 0.002Å. En general tomando en cuenta el tamaño de la molécula y la posición *meta* o *para* según sea el caso, existe una diferencia mínima entre los enlaces de estas moléculas.

Tabla 30.- Algunas distancias de enlace que forman el anillo de las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2**. Determinados con el nivel de teoría HF/3-21G(d), la distancia esta expresada en Å.

Distancia de Enlace	HF/3-21G(d)					
	M1	M2	E1	E2	B1	B2
N ₁ -C ₂	1.385	1.388	1.384	1.384	1.383	1.384
C ₂ -C ₃	1.335	1.334	1.334	1.335	1.335	1.335
C ₃ -C ₄	1.524	1.526	1.526	1.524	1.524	1.519
C ₄ -C ₅	1.521	1.519	1.521	1.523	1.524	1.528
C ₅ -C ₆	1.333	1.334	1.336	1.335	1.336	1.334
C ₆ -N ₁	1.387	1.384	1.384	1.384	1.385	1.388
C ₄ -C ₇	1.534	1.533	1.533	1.532	1.534	1.533
N ₁ '-C ₂ '	1.387	1.388	1.387	1.384	1.389	1.387
C ₂ '-C ₃ '	1.333	1.334	1.330	1.334	1.336	1.334
C ₃ '-C ₄ '	1.521	1.526	1.527	1.519	1.528	1.527
C ₄ '-C ₅ '	1.524	1.519	1.524	1.526	1.523	1.519
C ₅ '-C ₆ '	1.335	1.334	1.336	1.334	1.336	1.334
C ₆ '-N ₁ '	1.385	1.384	1.381	1.388	1.380	1.383
C ₄ '-C ₉	1.534	-	1.534	-	1.536	-
C ₄ '-C ₁₀	-	1.533	-	1.533	-	1.534

En lo que respecta a los ángulos de enlace mostrados en la tabla 31 para las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2** analizadas con el método HF/3-21G(d). Tenemos que para las moléculas con sustituyente metilo, existe una diferencia con un rango de 0.1° a 0.3°. Para las moléculas con sustituyente etilo, la diferencia tiene un intervalo de 0.1° a 1.7°. Y para las moléculas con sustituyente butilo, el rango de diferencia es de 0.1° a 1.7°.

Tabla 31.- Algunos ángulos de enlace que forman el anillo de las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2**. Determinados por el nivel de teoría HF/3-21G(d), los ángulos están expresados en grados.

Ángulo de enlace	HF/3-21G(d)					
	M1	M2	E1	E2	B1	B2
C ₂ -N ₁ -C ₆	123.8	123.7	123.5	123.5	123.5	123.6
C ₃ -C ₄ -C ₅	111.7	111.4	111.3	111.3	111.3	111.2
C ₂ -C ₃ -C ₄	121.1	120.8	121.2	121.1	121.2	120.4
C ₂ '-N ₁ '-C ₆ '	123.8	123.7	123.5	123.8	123.6	123.8
C ₃ '-C ₄ '-C ₅ '	111.7	111.4	111.5	111.7	111.6	111.5
C ₂ '-C ₃ '-C ₄ '	120.8	120.8	122.6	120.9	122.5	120.8

La comparación de los ángulos diedros internos de los anillos de dihidropiridinas para las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2** se muestra en la tabla 32. Con respecto a las moléculas con sustituyente metilo, se puede observar que no existe una planaridad en relación al eje de las x. Para la molécula **M1**, los ángulos diedros internos que esta más cerca del eje x son $N_1-C_2-C_3-C_4$ y $C_4'-C_5'-C_6'-N_1'$ con un valor de 5.6° , y para la molécula **M2** son $N_1-C_2-C_3-C_4$ y $N_1'-C_2'-C_3'-C_4'$ con un valor de 7.5° . Las moléculas con sustituyente etilo, se observa que no existe una planaridad con respecto al eje x. La molécula **E1** el ángulo diedro interno que esta más cerca del eje de las x es $C_6'-N_1'-C_2'-C_3'$ con un valor de 3.5° y para la molécula **E2**, es $N_1-C_2-C_3-C_4$ con un valor de 6.5° . Para la molécula **B1**, es $N_1'-C_2'-C_3'-C_4'$ con un valor de 0.0° y para la molécula **B2**, es $C_6-N_1-C_2-C_3$ con un valor de 5.9° . Tomando en cuenta la posición del segundo anillo ya sea en posición *meta* o en posición *para* las molécula **E1** y **B2** muestran una mayor planaridad que las demás moléculas.

Tabla 32.- Algunos ángulos diedros internos que forman los anillos de las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2**. Determinados por el nivel de teoría HF/3-21G(d), los ángulos están expresados en grados.

Ángulo Diedro Interno	HF/3-21G(d)					
	M1	M2	E1	E2	B1	B2
$N_1-C_2-C_3-C_4$	5.6	7.5	7.7	6.5	6.8	5.9
$C_2-C_3-C_4-C_5$	-19.3	-22.2	-19.6	-19.5	-19.4	-23.2
$C_3-C_4-C_5-C_6$	19.7	21.4	18.0	19.2	18.6	24.6
$C_4-C_5-C_6-N_1$	-6.4	-6.0	-4.8	-5.9	-5.3	-8.4
$C_5-C_6-N_1-C_2$	-10.0	-11.8	-9.7	-9.9	-10.0	-12.3
$C_6-N_1-C_2-C_3$	10.4	10.9	8.2	9.6	9.2	13.6
$N_1'-C_2'-C_3'-C_4'$	-6.4	7.5	-2.1	-5.4	0.0	7.7
$C_2'-C_3'-C_4'-C_5'$	19.7	-22.2	-1.5	19.1	-4.8	-21.3
$C_3'-C_4'-C_5'-C_6'$	-19.3	21.4	4.3	-19.8	6.4	20.1
$C_4'-C_5'-C_6'-N_1'$	5.6	-6.0	-3.3	6.6	6.4	-5.3
$C_5'-C_6'-N_1'-C_2'$	10.4	-11.8	-0.8	9.8	-2.5	-11.3
$C_6'-N_1'-C_2'-C_3'$	-10.0	10.9	3.5	-10.5	4.1	10.0

Los ángulos diedros externos de los anillos de dihidropiridinas de las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2** mostrados en la tabla 33 con el método de HF/3-21G(d), se observa que en las moléculas con sustituyente metilo, no existe una planaridad, para la molécula **M1** los ángulos diedro externo que más se acerca al eje de las x son $O_3-C_{16}-C_5-C_6$ y $O_1'-C_{14}'-C_3'-C_2'$ con un valor de 6.9° y para la molécula **M2**, son $O_3-C_{16}-C_5-C_6$ y $O_3'-C_{16}'-C_5'-C_6'$ con un valor

de 3.5°. Las moléculas con sustituyente etilo, **E1** es O₃-C₁₆-C₅-C₆ con un valor de 2.6°, mientras que para la molécula **E2**, es O₃-C₁₆-C₅-C₆ con un valor de 4.7°. Con sustituyente butilo. La molécula **B1** muestra que el ángulo que más se acerca al eje de las x es O₃-C₁₆-C₅-C₆ con un valor de 3.2°, mientras que **B2**, es O₁-C₁₄-C₃-C₂ con un valor de 1.3°

Tabla 33.- Algunos ángulos diedros externos de los anillos de las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2**. Determinados por el nivel de teoría HF/3-21G(d), los ángulos están expresados en grados.

Ángulo Diedro Externo	HF/3-21G(d)					
	M1	M2	E1	E2	B1	B2
O ₁ -C ₁₄ -C ₃ -C ₂	171.7	173.4	-14.4	-6.1	-11.6	1.3
O ₁ -C ₁₄ -C ₃ -C ₄	-8.6	-6.9	161.3	172.1	166.2	179.1
O ₂ -C ₁₄ -C ₃ -C ₂	-7.8	-5.6	164.8	172.8	167.1	-179.5
O ₂ -C ₁₄ -C ₃ -C ₄	171.9	174.1	-19.4	-9.1	-15.1	-1.7
O ₃ -C ₁₆ -C ₅ -C ₆	6.9	3.5	2.6	4.7	3.2	-175.2
O ₃ -C ₁₆ -C ₅ -C ₄	-169.9	-173.4	-176.0	-172.6	-174.8	4.8
O ₄ -C ₁₆ -C ₅ -C ₆	-172.4	-176.0	-176.5	-174.9	-176.8	3.1
O ₄ -C ₁₆ -C ₅ -C ₄	10.7	7.0	4.9	7.8	5.2	-176.9
O ₁ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₂ '	6.9	173.4	152.2	172.1	156.4	172.5
O ₁ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₄ '	-169.9	-6.9	-25.9	-7.6	-23.2	-6.6
O ₂ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₂ '	-172.4	-5.6	-30.6	-6.9	-27.1	-6.3
O ₂ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₄ '	10.7	174.1	151.4	173.3	153.2	174.6
O ₃ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₆ '	171.7	3.5	17.8	5.0	16.3	2.1
O ₃ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₄ '	-8.6	-173.4	-161.7	-171.3	-163.6	-173.0
O ₄ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₆ '	-7.8	-176.0	-161.5	-174.9	-163.0	-178.4
O ₄ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₄ '	171.9	7.0	19.0	8.8	17.2	6.4

B3LYP/6-31G(d)

A continuación en las tablas (34-37) se muestran los resultados para las moléculas (**M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2**) que fueron optimizadas utilizando el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d).

De acuerdo a la tabla 34 se verifican las distancias calculadas por este método. Para las moléculas con sustituyente metilo, se observa que existe una variación entre los enlaces N₁-C₂ y C₆'-N₁' de 0.002Å, para los enlaces C₆-N₁ y N₁'-C₂' existe una diferencia de 0.006Å, para el enlace carbono-carbono doble enlace C₂-C₃, no existe diferencia alguna, C₅-C₆ existe una

variación de 0.003Å, C₂'-C₃' muestran una diferencia de 0.004Å, C₅'-C₆' muestra una discrepancia de 0.001Å. Esta diferencia es insignificante por lo que se dice que no hay gran diferencia entre los enlaces de una molécula y otra.

Con las moléculas con sustituyente etilo, se observa que en los enlaces N₁-C₂ existe una diferencia de 0.004Å, C₆-N₁ muestra una diferencia de 0.001Å, N₁'-C₂' se halla una diferencia de 0.004Å, para el enlace C₆'-N₁' refleja una diferencia de 0.003Å. Para los enlaces carbono-carbono doble enlace C₂-C₃ se halla una diferencia de 0.003Å, C₅-C₆ y C₅'-C₆' no exhibe una diferencia, C₂'-C₃' en el segundo anillo A2 de la molécula muestra una diferencia de 0.007Å. En general tomando en cuenta el tamaño de la molécula y la posición *meta* o *para* según sea el caso, refleja una diferencia mínima entre los enlaces de estas estructuras.

Para las moléculas con sustituyente butilo, se observa que en los enlaces N₁-C₂, C₆-N₁, muestran una diferencia de 0.002Å, mientras que para el enlace N₁'-C₂' no refleja diferencia. El enlace C₆'-N₁' revela una diferencia de 0.002Å, mientras que los enlaces carbono-carbono de doble enlace C₂-C₃ refleja una diferencia de 0.001Å. Los enlaces C₅-C₆ y C₂'-C₃' no exhiben diferencia y para el enlace C₅'-C₆' muestra una diferencia de 0.001Å. En general tomando en cuenta el tamaño de la molécula y la posición *meta* o *para* según sea el caso, existe una diferencia mínima entre los enlaces de estas moléculas.

Tabla 34.- Algunas distancias de enlace que forman el anillo de las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2** determinados con el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d), la distancia esta expresada en Å.

Distancia de Enlace	B3LYP/6-31G(d)					
	M1	M2	E1	E2	B1	B2
N ₁ -C ₂	1.386	1.388	1.391	1.386	1.390	1.388
C ₂ -C ₃	1.362	1.362	1.359	1.362	1.361	1.362
C ₃ -C ₄	1.527	1.531	1.534	1.530	1.532	1.524
C ₄ -C ₅	1.531	1.524	1.525	1.529	1.529	1.532
C ₅ -C ₆	1.358	1.361	1.362	1.362	1.362	1.362
C ₆ -N ₁	1.394	1.388	1.386	1.387	1.387	1.389
C ₄ -C ₇	1.535	1.535	1.536	1.536	1.537	1.537
N ₁ '-C ₂ '	1.394	1.388	1.393	1.389	1.389	1.389
C ₂ '-C ₃ '	1.358	1.362	1.355	1.362	1.361	1.361
C ₃ '-C ₄ '	1.531	1.531	1.532	1.532	1.531	1.531
C ₄ '-C ₅ '	1.527	1.524	1.529	1.524	1.526	1.528
C ₅ '-C ₆ '	1.362	1.361	1.361	1.361	1.360	1.361
C ₆ '-N ₁ '	1.386	1.388	1.385	1.388	1.392	1.390
C ₄ '-C ₉	1.535	-	1.536	-	1.539	-
C ₄ '-C ₁₀	-	1.535	-	1.536	-	1.535

En lo que respecta a los ángulos de enlace mostrados en la tabla 35 para las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2** analizadas con el método B3LYP/6-31G(d). Tenemos que para las moléculas con sustituyente metilo, existe una diferencia con un rango de 0.1° a 1.0°, para las moléculas con sustituyente etilo, la diferencia tiene un rango de 0.1° a 1.7°, y para las moléculas con sustituyente butilo, el rango de diferencia es de 0.1 a 0.5°.

Tabla 35.- Algunos ángulos de enlace que forman el anillo de las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2**. Determinados por el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d), los ángulos están expresados en grados.

Ángulo de enlace	B3LYP/6-31G(d)					
	M1	M2	E1	E2	B1	B2
C ₂ -N ₁ -C ₆	124.3	124.0	124.1	124.0	124.0	123.9
C ₃ -C ₄ -C ₅	111.6	110.6	111.2	110.7	111.0	110.5
C ₂ -C ₃ -C ₄	120.9	120.5	120.6	121.0	120.3	120.3
C ₂ '-N ₁ '-C ₆ '	124.3	124.0	124.3	124.1	124.1	124.2
C ₃ '-C ₄ '-C ₅ '	111.6	110.6	111.9	110.8	111.3	111.2
C ₂ '-C ₃ '-C ₄ '	120.3	120.5	122.3	120.6	120.4	120.4

La comparación de los ángulos diedros internos de los anillos de Dihidropiridina para las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2** se muestra en la tabla 36. Con respecto a las moléculas con sustituyente metilo, se puede observar que no existe una planaridad en relación al eje de las x. Para la molécula **M1**, los ángulos diedros internos que esta más cercan del eje de las x son $N_1-C_2-C_3-C_4$ y $C_4'-C_5'-C_6'-N_1'$ con un valor de 6.4° y para la molécula **M2**, son $N_1-C_2-C_3-C_4$ con un valor de 8.6° . Las moléculas con sustituyente etilo, se observa que no existe una planaridad con respecto al eje x. La molécula **E1** el ángulo diedro interno que está más cerca del eje de las x es $N_1-C_2-C_3-C_4$, con un valor de 7.0° y para la molécula **E2**, es $N_1-C_2-C_3-C_4$, con un valor de 7.0° . Para la molécula **B1**, es $N_1-C_2-C_3-C_4$, con un valor de 6.8° y para la molécula **B2**, es $N_1-C_2-C_3-C_4$, con un valor de 7.1° . Tomando en cuenta la posición del segundo anillo ya sea en posición *meta* o en posición *para* según sea el caso, se puede observar que la molécula **E1** y **B2** muestran una mayor planaridad que las demás moléculas.

Tabla 36.- Algunos ángulos diedros internos que forman los anillos de las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**. Determinados por el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d), los ángulos están expresados en grados.

Ángulo Diedro Interno	B3LYP/6-31G(d)					
	M1	M2	E1	E2	B1	B2
$N_1-C_2-C_3-C_4$	6.4	8.7	7.0	7.0	6.8	7.1
$C_2-C_3-C_4-C_5$	-22.7	-26.8	-22.7	-22.9	-24.2	-27.4
$C_3-C_4-C_5-C_6$	22.4	26.0	22.2	22.9	24.3	28.6
$C_4-C_5-C_6-N_1$	-6.1	-7.2	-5.9	-6.8	-6.8	-9.5
$C_5-C_6-N_1-C_2$	-13.5	-14.9	-13.3	-12.6	-14.3	-14.9
$C_6-N_1-C_2-C_3$	13.3	14.1	12.7	12.5	14.3	16.2
$N_1'-C_2'-C_3'-C_4'$	-6.1	8.6	-0.9	8.1	8.0	8.0
$C_2'-C_3'-C_4'-C_5'$	22.4	-26.8	-6.1	-25.6	-26.1	-26.0
$C_3'-C_4'-C_5'-C_6'$	-22.7	26.0	7.9	24.9	24.5	25.1
$C_4'-C_5'-C_6'-N_1'$	6.4	-7.2	-2.6	-6.8	-5.1	-6.3
$C_5'-C_6'-N_1'-C_2'$	13.3	-14.9	-5.7	-14.5	-16.8	-15.5
$C_6'-N_1'-C_2'-C_3'$	-13.5	14.1	7.5	13.8	15.2	14.6

Los ángulos diedros externos de los anillos de dihidropiridinas de las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, mostrados en la tabla 37 con el método de B3LYP/6-31G(d), se observa que en las moléculas con sustituyente metilo no existe una planaridad, para la molécula **M1** los ángulos diedro externo que más se acerca al eje de las x son $O_2'-C_{14}'-C_3'-C_4'$ con un valor de 5.0° y para la molécula **M2** es $O_3'-C_{16}'-C_5'-C_6'$ con un valor de 0.1° . Las moléculas con

sustituyente etilo, **E1** es O₃-C₁₆-C₅-C₆ con un valor de 0.7°, mientras que para la molécula **E2**, es O_{3'}-C_{16'}-C_{5'}-C_{6'}, con un valor de 1.0°. Con sustituyente butilo. La molécula **B1**, muestra que el ángulo que más se acerca al eje de las x es O₃-C₁₆-C₅-C₆ con un valor de 3.1°, mientras que **B2**, es O_{3'}-C_{16'}-C_{5'}-C_{6'}, con un valor de 2.0°.

Tabla 37.- Algunos ángulos diedros externos de los anillos de las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2**. Determinados por el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d), los ángulos están expresados en grados.

Ángulo Diedro Externo	B3LYP/6-31G(d)					
	M1	M2	E1	E2	B1	B2
O ₁ -C ₁₄ -C ₃ -C ₂	176.4	175.6	-19.8	-3.2	-11.1	2.8
O ₁ -C ₁₄ -C ₃ -C ₄	-4.0	-4.5	156.8	174.9	166.9	-179.8
O ₂ -C ₁₄ -C ₃ -C ₂	-2.8	-3.2	159.9	176.2	168.4	-177.6
O ₂ -C ₁₄ -C ₃ -C ₄	176.8	176.7	-23.5	-5.8	-13.6	-0.2
O ₃ -C ₁₆ -C ₅ -C ₆	11.6	0.2	0.7	3.2	3.1	-175.4
O ₃ -C ₁₆ -C ₅ -C ₄	-165.0	-177.3	-177.6	-174.5	-175.3	4.7
O ₄ -C ₁₆ -C ₅ -C ₆	-168.4	-179.4	-178.7	-176.3	-176.4	3.4
O ₄ -C ₁₆ -C ₅ -C ₄	15.0	3.1	3.0	6.0	5.1	-176.4
O ₁ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₂ '	11.6	175.6	149.3	173.2	173.2	175.6
O ₁ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₄ '	-165.0	-4.5	-29.3	-6.7	-5.3	-3.8
O ₂ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₂ '	-168.4	-3.2	-33.7	-5.8	-5.3	-3.2
O ₂ '-C ₁₄ '-C ₃ '-C ₄ '	15.0	176.7	147.7	108.8	176.2	177.5
O ₃ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₆ '	176.4	0.1	16.7	1.0	10.3	2.0
O ₃ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₄ '	-4.0	-177.4	-163.0	-176.2	-166.4	-174.7
O ₄ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₆ '	-2.8	-179.4	-162.8	-178.6	-170.2	-177.8
O ₄ '-C ₁₆ '-C ₅ '-C ₄ '	176.8	3.1	17.5	4.2	13.2	5.5

B3LYP 6-311++G(d,p)

A continuación en las tablas (38-41) se muestran los resultados para las moléculas (**M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2**) que fueron optimizadas utilizando el nivel de teoría B3LYP 6-311++G(d,p).

De acuerdo a la tabla 38 se verifican las distancias calculadas por este método. Para las moléculas con sustituyente metilo, se observa que existe una variación entre los enlaces N₁-C₂ y C₆'-N₁' es de 0.002Å, para los enlaces C₆-N₁ y N₁'-C₂' muestra una diferencia de 0.006Å, para los enlaces carbono-carbono doble enlace C₂-C₃ existe una diferencia de 0.001Å, C₅-C₆ existe una diferencia de 0.003Å, C₂'-C₃' muestran una diferencia de 0.004Å, C₅'-C₆' se halla

una variación de 0.002Å. Esta discrepancia es insignificante por lo que se dice que no hay gran diferencia entre los enlaces de una molécula y otra.

Para las moléculas con sustituyente etilo, se observa que en los enlaces N_1-C_2 , no refleja diferencia, mientras que para el enlace $N_1'-C_2'$ muestra una diferencia de 0.005Å, para el enlace C_6-N_1 y $C_6'-N_1'$ no exhibe discrepancia, para los enlaces carbono-carbono doble enlace C_2-C_3 existe una diferencia de 0.002Å. Para el enlace C_5-C_6 no existe diferencia, sin embargo para los enlaces carbono-carbono doble enlace $C_2'-C_3'$ en el segundo anillo A2 de la molécula existe una diferencia de 0.004Å, y para el enlace $C_5'-C_6'$ revela una diferencia de 0.001Å. Esta diferencia es insignificante por lo que se dice que no hay gran diferencia entre los enlaces de una molécula y otra.

Para las moléculas con sustituyente butilo, se observa que en los enlaces N_1-C_2 y C_6-N_1 , muestra una diferencia de 0.002Å, mientras que para el enlace $N_1'-C_2'$ revela una diferencia de 0.001Å, para el enlace $C_6'-N_1'$ exhibe una variación de 0.004Å, para los enlaces carbono-carbono de doble enlace C_2-C_3 se halla una diferencia de 0.001Å, C_5-C_6 y $C_2'-C_3'$ no revelan diferencia, sin embargo para los enlaces carbono-carbono doble enlace en el segundo anillo A2 para el enlace $C_5'-C_6'$ muestra una diferencia de 0.002Å. En general tomando en cuenta el tamaño de la molécula y la posición *meta* o *para* según sea el caso, existe una diferencia mínima entre los enlaces de estas especies químicas.

Tabla 38.- Algunas distancias de enlace que forman el anillo de las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2** determinados con el nivel de teoría B3LYP 6-311++G(d,p), la distancia esta expresada en Å.

Distancia de Enlace	B3LYP 6-311++G(d,p)					
	M1	M2	E1	E2	B1	B2
N ₁ -C ₂	1.386	1.388	1.391	1.387	1.390	1.388
C ₂ -C ₃	1.360	1.359	1.358	1.360	1.358	1.359
C ₃ -C ₄	1.526	1.530	1.533	1.529	1.531	1.522
C ₄ -C ₅	1.530	1.523	1.525	1.528	1.529	1.532
C ₅ -C ₆	1.355	1.358	1.359	1.359	1.359	1.359
C ₆ -N ₁	1.394	1.388	1.387	1.387	1.387	1.389
C ₄ -C ₇	1.535	1.534	1.537	1.534	1.536	1.536
N ₁ '-C ₂ '	1.394	1.388	1.394	1.389	1.388	1.389
C ₂ '-C ₃ '	1.355	1.359	1.355	1.359	1.359	1.359
C ₃ '-C ₄ '	1.530	1.530	1.531	1.531	1.530	1.532
C ₄ '-C ₅ '	1.526	1.523	1.524	1.523	1.524	1.523
C ₅ '-C ₆ '	1.360	1.358	1.357	1.358	1.357	1.359
C ₆ '-N ₁ '	1.386	1.388	1.388	1.388	1.392	1.388
C ₄ '-C ₉	1.535	-	1.537	-	1.539	-
C ₄ '-C ₁₀	-	1.534	-	1.535	-	1.536

En lo que respecta a los ángulos de enlace mostrados en la tabla **39** para las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2**, analizadas con el método B3LYP 6-311++G(d,p). Tenemos que para las moléculas con sustituyente metilo, existe una diferencia con un rango de 0.1° a 1.1 y para las moléculas con sustituyente etilo, la diferencia tiene un rango de 0.1° a 1.0° y para las moléculas con sustituyente butilo, el rango de diferencia es de 0.1° a 0.9°.

Tabla 39.- Algunos ángulos de enlace que forman el anillo de las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2**. Determinados por el nivel de teoría B3LYP 6-311++G(d,p), los ángulos están expresados en grados.

Ángulo de enlace	B3LYP 6-311++G(d,p)					
	M1	M2	E1	E2	B1	B2
C ₂ -N ₁ -C ₆	124.3	124.0	123.7	123.9	123.9	123.8
C ₃ -C ₄ -C ₅	111.7	110.6	110.7	110.6	111.0	110.3
C ₂ -C ₃ -C ₄	120.6	120.2	119.9	120.5	120.2	119.7
C ₂ '-N ₁ '-C ₆ '	124.3	124.0	124.0	124.0	124.0	123.8
C ₃ '-C ₄ '-C ₅ '	111.7	110.6	111.9	110.8	111.2	110.3
C ₂ '-C ₃ '-C ₄ '	120.3	120.2	121.0	120.2	120.1	119.6

La comparación de los ángulos diedros internos de los anillos de dihidropiridinas para las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2** se muestra en la tabla 40. Con respecto a las moléculas con sustituyente metilo, se puede observar que no existe una planaridad en relación al eje de las x. Para la molécula **M1**, los ángulos diedros internos que esta más cerca del eje de las x son $N_1-C_2-C_3-C_4$ y $C_4'-C_5'-C_6'-N_1'$ con un valor de 6.2° y para la molécula **M2** son $N_1-C_2-C_3-C_4$ y $C_4'-C_5'-C_6'-N_1'$ con un valor de 7.2° . Las moléculas con sustituyente etilo, se observa que no existe una planaridad con respecto al eje x. En la molécula **E1** el ángulo diedro interno que esta más cerca del eje de las x es $N_1'-C_2'-C_3'-C_4'$ con un valor de 3.5° y para la molécula **E2**, es $N_1-C_2-C_3-C_4$, con un valor de 7.8° . Para la molécula **B1**, es $N_1-C_2-C_3-C_4$ con un valor de 6.6° y para la molécula **B2**, es $N_1-C_2-C_3-C_4$ con un valor de 7.8° . Tomando en cuenta la posición del segundo anillo ya sea en posición *meta* o en posición *para* según sea el caso, se puede observar que las moléculas **E1** y **B2** muestran una mayor planaridad que las demás moléculas.

Tabla 40.- Algunos ángulos diedros internos que forman los anillos de las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2**. Determinados por el nivel de teoría B3LYP 6-311++G(d,p), los ángulos están expresados en grados.

Ángulo Diedro Interno	B3LYP 6-311++G(d,p)					
	M1	M2	E1	E2	B1	B2
$N_1-C_2-C_3-C_4$	6.2	8.7	7.5	7.8	6.6	7.8
$C_2-C_3-C_4-C_5$	-23.0	-28.2	-27.5	-25.9	-25.5	-30.5
$C_3-C_4-C_5-C_6$	22.7	27.4	27.4	25.5	25.7	31.5
$C_4-C_5-C_6-N_1$	-5.8	-7.2	-7.2	-7.1	-7.0	-9.8
$C_5-C_6-N_1-C_2$	-14.4	-16.4	-16.8	-14.9	-15.7	-17.2
$C_6-N_1-C_2-C_3$	14.2	15.5	16.7	14.6	15.9	18.4
$N_1'-C_2'-C_3'-C_4'$	-5.8	8.7	3.5	8.1	8.0	9.5
$C_2'-C_3'-C_4'-C_5'$	22.7	-28.2	-18.6	-27.2	-27.3	-31.0
$C_3'-C_4'-C_5'-C_6'$	-23.0	27.4	18.9	26.5	25.7	30.0
$C_4'-C_5'-C_6'-N_1'$	6.2	-7.2	-4.1	-6.9	-5.2	-7.7
$C_5'-C_6'-N_1'-C_2'$	14.2	-16.4	-13.9	-16.2	-18.0	-18.2
$C_6'-N_1'-C_2'-C_3'$	-14.4	15.5	14.2	15.5	16.4	17.2

Los ángulos diedros externos de los anillos de dihidropiridinas de las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, mostrados en la tabla 41 con el método de B3LYP 6-311++G(d,p), se observa que en las moléculas con sustituyente metilo no existe una planaridad, para la molécula **M1** los ángulos diedro externo que más se acerca al eje de las x son $O_3-C_{16}-C_5-C_6$ y $O_1'-C_{14}'-C_3'-$

C_2' con un valor de 15.5° y para la molécula **M2** son $O_3-C_{16}-C_5-C_6$ y $O_3'-C_{16}'-C_5'-C_6'$ con un valor de 1.3° . Las moléculas con sustituyente etilo, **E1** es $O_3-C_{16}-C_5-C_6$ con un valor de 3.5° , mientras que para la molécula **E2**, es $O_3'-C_{16}'-C_5'-C_6'$ con un valor de 1.7° . Con sustituyente butilo, la molécula **B1** muestra que el ángulo que mas se acerca al eje de las x es $O_3-C_{16}-C_5-C_6$ con un valor de 3.6° , mientras que **B2**, es $O_4'-C_{16}'-C_5'-C_4'$ con un valor de 1.8° .

Tabla 41.- Algunos ángulos diedros externos de los anillos de las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2**. Determinados por el nivel de teoría B3LYP 6-311++G(d,p), los ángulos están expresados en grados.

Ángulo Diedro Externo	B3LYP 6-311++G(d,p)					
	M1	M2	E1	E2	B1	B2
$O_1-C_{14}-C_3-C_2$	174.6	174.2	-18.2	-6.0	-16.1	-0.7
$O_1-C_{14}-C_3-C_4$	-5.6	-5.7	160.5	172.4	162.4	177.3
$O_2-C_{14}-C_3-C_2$	-4.9	-4.9	161.0	173.2	163.5	178.6
$O_2-C_{14}-C_3-C_4$	174.9	175.3	-20.3	-8.4	-18.0	-3.4
$O_3-C_{16}-C_5-C_6$	15.5	1.3	3.5	4.1	3.6	-176.4
$O_3-C_{16}-C_5-C_4$	-161.3	-176.5	-175.1	-173.8	-174.6	3.5
$O_4-C_{16}-C_5-C_6$	-164.8	-178.4	-175.8	-175.5	-176.2	2.5
$O_4-C_{16}-C_5-C_4$	18.3	3.8	5.6	6.6	5.6	-177.5
$O_1'-C_{14}'-C_3'-C_2'$	15.5	174.2	156.0	171.8	170.6	177.5
$O_1'-C_{14}'-C_3'-C_4'$	-161.3	-5.7	-22.3	-7.9	-7.7	-2.1
$O_2'-C_{14}'-C_3'-C_2'$	-164.8	-4.9	-25.4	-7.4	-8.3	-1.2
$O_2'-C_{14}'-C_3'-C_4'$	18.3	175.3	156.3	172.9	173.4	179.2
$O_3'-C_{16}'-C_5'-C_6'$	174.6	1.3	13.2	1.7	13.0	-1.2
$O_3'-C_{16}'-C_5'-C_4'$	-5.6	-176.5	-165.5	-176.1	-164.1	-178.7
$O_4'-C_{16}'-C_5'-C_6'$	-4.9	-178.4	-166.6	-177.8	-167.4	179.3
$O_4'-C_{16}'-C_5'-C_4'$	174.9	3.8	14.8	4.4	15.4	1.8

Comparando los resultados teóricos (PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p)) con respecto a lo reportado a nivel experimental por Shishkin *et al.*^{130, 130a}, se verifica que las distancias de enlace fueron similares a los obtenidos por este trabajo, considerando que nuestras moléculas tienen doble anillo de dihidropiridina. De tal manera que la desviación que mostraron los métodos teóricos se localizo entre 0.013- 0.024, tomando en cuenta la desviación para cada método y cada molécula. El mayor valor corresponde al método semiempírico PM3. Mientras, que para los ángulos de enlaces la

desviación fue de 2.2 a 5.0. Las desviaciones más pequeñas corresponden a los métodos B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p).

Conforme a lo anterior, también se determinaron las desviaciones entre los mismos métodos teóricos tomando como referencia la teoría de funcionales de la densidad (B3LYP) y la base mayor. De acuerdo a la comparación de estos resultados, el nivel de teoría adecuado para estudiar estas moléculas es el de Teoría de Funcionales de la Densidad, específicamente B3LYP con los conjuntos de funciones base 6-31G(d) y 6-31G(d).

Las geometrías de mínima energía para cada molécula, fueron corroboradas, al obtener las frecuencias reales.

9.3.- Cargas

En una primera etapa para analizar los resultados de las cargas fueron considerados los diferentes niveles de teoría, para una cierta molécula.

En general las cargas de Mulliken mostradas en las tablas 42, 43, 44, 45, 46 y 47 para las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2**, con el método PM3, este no da una buena descripción de la carga, ya que los átomos de Nitrógeno dan valores positivos, que en este caso no tienen ningún sentido físico. Mientras que con el método HF/3-21G(d), se obtienen datos que señalan una gran cantidad de carga electrónica sobre los átomos de N_1 y N_1' . Mientras que, con la teoría de funcionales de la densidad se obtiene datos razonables para los átomos de O_1 , O_3 , O_1' y O_3' en los dos esquemas utilizados para esta propiedad.

Tabla 42.- Cargas para algunos átomos que integran el anillo de la molécula **M1**, en el esquema de Mulliken, determinadas con los niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p). Particularmente para la última metodología, las cargas también fueron calculadas en el esquema de Análisis de población natural (NPA).

Carga	M1				
	PM3	HF	6-31G(d)	B3LYP	
				6311++G(d,p)	
		3-21G(d)		Mulliken	NPA
N ₁	0.140	-1.040	-0.708	-0.063	-0.583
N ₁ '	0.140	-1.040	-0.708	-0.063	-0.584
C ₄	0.109	-0.336	-0.306	0.152	-0.279
C ₄ '	0.109	-0.336	-0.306	0.152	-0.152
H ₁	0.063	0.371	0.326	0.325	0.387
H ₁ '	0.063	0.371	0.326	0.325	0.387
H ₄	0.092	0.297	0.179	0.365	0.254
H ₄ '	0.092	0.297	0.179	0.365	0.242
O ₁	-0.381	-0.650	-0.510	-0.244	-0.622
O ₃	-0.381	-0.663	-0.517	-0.225	-0.632
O ₁ '	-0.382	-0.663	-0.517	-0.225	-0.633
O ₃ '	-0.381	-0.650	-0.510	-0.244	-0.623

Tabla 43.- Cargas para algunos átomos que integran el anillo de la molécula **M2**, en el esquema de Mulliken, determinadas con los niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p). Particularmente para la última metodología, las cargas también fueron calculadas en el esquema de Análisis de población natural (NPA).

Cargas	M2				
	PM3	HF	6-31G(d)	B3LYP	
				6-311++G(d,p)	
		3-21G(d)		Mulliken	NPA
N ₁	0.140	-1.037	-0.707	-0.013	-0.577
N ₁ '	0.140	-1.037	-0.707	-0.013	-0.576
C ₄	0.111	-0.333	-0.310	-0.270	-0.257
C ₄ '	0.111	-0.333	-0.310	-0.270	-0.256
H ₁	0.063	0.371	0.326	0.316	0.389
H ₁ '	0.063	0.371	0.326	0.316	0.389
H ₄	0.090	0.295	0.176	0.352	0.254
H ₄ '	0.090	0.295	0.176	0.352	0.254
O ₁	-0.377	-0.646	-0.511	-0.241	-0.618
O ₃	-0.371	-0.665	-0.530	-0.257	-0.632
O ₁ '	-0.377	-0.646	-0.511	-0.241	-0.618
O ₃ '	-0.371	-0.665	-0.530	-0.257	-0.632

Tabla 44.- Cargas para algunos átomos que integran el anillo de la molécula **E1**, en el esquema de Mulliken, determinadas con los niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p). Particularmente para la última metodología, las cargas también fueron calculadas en el esquema de Análisis de población natural (NPA).

Carga	E1				
	PM3	HF	6-31G(d)	B3LYP	
				6-311++G(d,p)	
		3-21G(d)		Mulliken	NPA
N ₁	0.146	-1.044	-0.710	-0.091	-0.584
N ₁ '	0.144	-1.056	-0.726	0.116	-0.587
C ₄	0.113	-0.340	-0.311	0.034	-0.174
C ₄ '	0.103	-0.303	-0.272	-0.219	-0.309
H ₁	0.069	0.372	0.327	0.339	0.388
H ₁ '	0.067	0.371	0.324	0.278	0.386
H ₄	0.096	0.293	0.172	0.443	0.241
H ₄ '	0.105	0.285	0.173	0.370	0.254
O ₁	-0.410	-0.666	-0.522	-0.172	-0.632
O ₃	-0.410	-0.667	-0.532	-0.240	-0.635
O ₁ '	-0.377	-0.632	-0.499	-0.197	-0.618
O ₃ '	-0.405	-0.669	-0.535	-0.190	-0.642

Tabla 45.- Cargas para algunos átomos que integran el anillo de la molécula **E2**, en el esquema de Mulliken, determinadas con los niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p). Particularmente para la última metodología, las cargas también fueron calculadas en el esquema de Análisis de población natural (NPA).

Cargas	E2				
	PM3	HF	6-31G(d)	B3LYP	
				6-311++G(d,p)	
		3-21G(d)		Mulliken	NPA
N ₁	0.146	-1.044	-0.716	-0.040	-0.576
N ₁ '	0.145	-1.040	-0.709	-0.004	-0.576
C ₄	0.112	-0.342	-0.309	-0.471	-0.283
C ₄ '	0.105	-0.328	-0.306	-0.576	-0.280
H ₁	0.070	0.372	0.327	0.329	0.390
H ₁ '	0.067	0.371	0.326	0.317	0.388
H ₄	0.096	0.290	0.165	0.383	0.248
H ₄ '	0.101	0.296	0.178	0.390	0.255
O ₁	-0.411	-0.666	-0.532	-0.234	-0.633
O ₃	-0.413	-0.666	-0.532	-0.229	-0.634
O ₁ '	-0.381	-0.650	-0.513	-0.217	-0.625
O ₃ '	-0.410	-0.669	-0.533	-0.251	-0.638

Tabla 46.- Cargas para algunos átomos que integran el anillo de la molécula **B1**, en el esquema de Mulliken, determinadas con los niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p). Particularmente para la última metodología, las cargas también fueron calculadas en el esquema de Análisis de población natural (NPA).

Carga	B1				
	PM3	HF	6-31G(d)	B3LYP	
				6-311++G(d,p)	
		3-21G(d)		Mulliken	NPA
N ₁	0.139	-1.044	-0.707	-0.060	-0.584
N ₁ '	0.140	-1.055	-0.701	0.205	-0.583
C ₄	0.104	-0.348	-0.318	0.278	-0.154
C ₄ '	0.109	-0.300	-0.306	-0.329	-0.173
H ₁	0.062	0.373	0.327	0.336	0.388
H ₁ '	0.065	0.376	0.330	0.312	0.386
H ₄	0.093	0.295	0.172	0.287	0.237
H ₄ '	0.096	0.287	0.184	0.436	0.246
O ₁	-0.386	-0.668	-0.521	-0.208	-0.632
O ₃	-0.378	-0.668	-0.540	-0.165	-0.640
O ₁ '	-0.380	-0.636	-0.514	-0.174	-0.629
O ₃ '	-0.378	-0.717	-0.526	-0.146	-0.643

Tabla 47.- Cargas para algunos átomos que integran el anillo de la molécula **B2**, en el esquema de Mulliken, determinadas con los niveles de teoría PM3, HF/3-21G(d), B3LYP/6-31G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p). Particularmente para la última metodología, las cargas también fueron calculadas en el esquema de Análisis de población natural (NPA).

Cargas	B2				
	PM3	HF	6-31G(d)	B3LYP	
				6-311++G(d,p)	
		3-21G(d)		Mulliken	NPA
N ₁	0.144	-1.032	-0.703	-0.006	-0.576
N ₁ '	0.145	-1.038	-0.702	0.022	-0.578
C ₄	0.111	-0.333	-0.310	-0.442	-0.282
C ₄ '	0.112	-0.323	-0.310	-0.438	-0.282
H ₁	0.064	0.372	0.326	0.315	0.388
H ₁ '	0.065	0.372	0.326	0.315	0.388
H ₄	0.092	0.295	0.177	0.421	0.257
H ₄ '	0.093	0.295	0.177	0.377	0.256
O ₁	-0.380	-0.669	-0.532	-0.227	-0.565
O ₃	-0.380	-0.646	-0.512	-0.193	-0.622
O ₁ '	-0.378	-0.647	-0.511	-0.185	-0.622
O ₃ '	-0.381	-0.668	-0.527	-0.223	-0.638

En esta segunda etapa se considera el análisis de la carga, comparando las seis moléculas para un cierto método.

Las cargas de Mulliken mostradas en la tabla 48 para estas moléculas, con el método PM3, no da una buena descripción de la carga, ya que los átomos de Nitrógeno dan valores positivos, que en este caso no tienen ningún sentido físico.

Tabla 48.- Cargas para algunos átomos que integran el anillo de las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2** en el esquema de Mulliken, determinadas con el nivel de teoría PM3.

Cargas	PM3					
	M1	M2	E1	E2	B1	B2
N ₁	0.140	0.140	0.146	0.146	0.139	0.144
N ₁ '	0.140	0.140	0.144	0.145	0.140	0.145
C ₄	0.109	0.111	0.113	0.112	0.104	0.111
C ₄ '	0.109	0.111	0.103	0.105	0.109	0.112
H ₁	0.063	0.063	0.069	0.070	0.062	0.064
H ₁ '	0.063	0.063	0.067	0.067	0.065	0.065
H ₄	0.092	0.090	0.096	0.096	0.093	0.092
H ₄ '	0.092	0.090	0.105	0.101	0.096	0.093
O ₁	-0.381	-0.377	-0.410	-0.411	-0.386	-0.380
O ₃	-0.381	-0.371	-0.410	-0.413	-0.378	-0.380
O ₁ '	-0.382	-0.377	-0.317	-0.381	-0.380	-0.378
O ₃ '	-0.381	-0.371	-0.405	-0.410	-0.378	-0.381

Las cargas de Mulliken mostradas en la tabla 49 para estas moléculas, con el método HF/3-21G(d), se obtienen datos que señalan una gran cantidad de carga electrónica sobre los átomos de N₁ y N₁'; se puede observar que la molécula **E1**, tiene una mayor carga electrónica en el átomo N₁' con un valor de -1.056 e⁻.

Tabla 49.- Cargas para algunos átomos que integran el anillo de las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2** en el esquema de Mulliken, determinadas con el nivel de teoría HF/3-21G(d).

Cargas	HF/3-21G(d)					
	M1	M2	E1	E2	B1	B2
N ₁	-1.040	-1.037	-1.044	-1.044	-1.044	-1.032
N ₁ '	-1.040	-1.037	-1.056	-1.040	-1.055	-1.038
C ₄	-0.336	-0.333	-0.340	-0.342	-0.348	-0.333
C ₄ '	-0.336	-0.333	-0.303	-0.328	-0.300	-0.323
H ₁	0.371	0.371	0.372	0.372	0.373	0.372
H ₁ '	0.371	0.371	0.371	0.371	0.376	0.372
H ₄	0.297	0.295	0.293	0.290	0.295	0.295
H ₄ '	0.297	0.295	0.285	0.296	0.287	0.295
O ₁	-0.650	-0.646	-0.666	-0.666	-0.668	-0.669
O ₃	-0.663	-0.665	-0.667	-0.666	-0.668	-0.646
O ₁ '	-0.663	-0.646	-0.632	-0.650	-0.636	-0.647
O ₃ '	-0.650	-0.665	-0.669	-0.669	-0.717	-0.668

Las cargas de Mulliken mostradas en la tabla **50** para estas moléculas, con el método B3LYP/6-31G(d), se obtienen datos que señalan una gran cantidad de carga electrónica sobre los átomos de N₁ y N₁'; se puede observar que la molécula **E1**, tiene una mayor carga electrónica en el átomo N₁' con un valor de -0.726 e⁻.

Tabla 50.- Cargas para algunos átomos que integran el anillo de las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2** en el esquema de Mulliken, determinadas con el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d).

Cargas	B3LYP/6-31G(d)					
	M1	M2	E1	E2	B1	B2
N ₁	-0.708	-0.707	-0.710	-0.716	-0.707	-0.703
N ₁ '	-0.708	-0.707	-0.726	-0.709	-0.701	-0.702
C ₄	-0.306	-0.310	-0.311	-0.309	-0.318	-0.310
C ₄ '	-0.306	-0.310	-0.272	-0.306	-0.306	-0.310
H ₁	0.326	0.326	0.327	0.327	0.327	0.326
H ₁ '	0.326	0.326	0.324	0.326	0.330	0.326
H ₄	0.179	0.176	0.172	0.165	0.172	0.177
H ₄ '	0.179	0.176	0.173	0.178	0.184	0.177
O ₁	-0.510	-0.511	-0.522	-0.532	-0.521	-0.532
O ₃	-0.517	-0.530	-0.532	-0.532	-0.540	-0.512
O ₁ '	-0.517	-0.511	-0.499	-0.513	-0.514	-0.511
O ₃ '	-0.510	-0.530	-0.535	-0.533	-0.526	-0.527

Las cargas de Mulliken mostradas en la tabla 51 con el método B3LYP 6-311++G(d,p) de algunas moléculas E1, B1 y B2, no dan una buena descripción de la carga, ya que los átomos de Nitrógeno dan valores positivos, que en este caso no tienen ningún sentido físico. En la literatura se ha indicado que al aumentar el conjunto de funciones base, los resultados de cargas de Mulliken obtenidos llegan a ser irreales. Por lo tanto, se recurre al esquema de Análisis de Población Natural (NPA). Sin embargo para el esquema de NPA, se obtienen datos que señalan una gran cantidad de carga electrónica sobre los átomos de O₃ y O₃'; se puede observar que la molécula E1, tiene una mayor carga electrónica en el átomo O₃' con un valor de -0.642 e⁻.

Tabla 51.- Cargas para algunos átomos que integran el anillo de las moléculas M1, M2, E1, E2, B1 y B2, en el esquema de Mulliken y Orbital Natural de Enlace se determinaron con el nivel de teoría B3LYP 6-311++G(d,p).

Cargas	B3LYP 6-311++G(d,p)											
	NPA						Mulliken					
	M1	M2	E1	E2	B1	B2	M1	M2	E1	E2	B1	B2
N ₁	-0.583	-0.577	-0.584	-0.576	-0.584	-0.576	-0.063	-0.013	-0.091	-0.040	-0.060	-0.006
N ₁ '	-0.584	-0.576	-0.587	-0.576	-0.583	-0.578	-0.063	-0.013	0.116	-0.004	0.205	0.022
C ₄	-0.279	-0.257	-0.174	-0.283	-0.154	-0.282	0.152	-0.270	0.034	-0.471	0.278	-0.442
C ₄ '	-0.152	-0.256	-0.309	-0.280	-0.173	-0.282	0.152	-0.270	-0.219	-0.576	-0.329	-0.438
H ₁	0.387	0.389	0.388	0.390	0.388	0.388	0.325	0.316	0.339	0.329	0.336	0.315
H ₁ '	0.387	0.389	0.386	0.388	0.386	0.388	0.325	0.316	0.278	0.317	0.312	0.315
H ₄	0.254	0.254	0.241	0.248	0.237	0.257	0.365	0.352	0.443	0.383	0.287	0.421
H ₄ '	0.242	0.254	0.254	0.255	0.246	0.256	0.365	0.352	0.370	0.390	0.436	0.377
O ₁	-0.622	-0.618	-0.632	-0.633	-0.632	-0.565	-0.244	-0.241	-0.172	-0.234	-0.208	-0.227
O ₃	-0.632	-0.632	-0.635	-0.634	-0.640	-0.622	-0.225	-0.257	-0.240	-0.229	-0.165	-0.193
O ₁ '	-0.633	-0.618	-0.618	-0.625	-0.629	-0.622	-0.225	-0.241	-0.197	-0.217	-0.174	-0.185
O ₃ '	-0.623	-0.632	-0.642	-0.638	-0.643	-0.638	-0.244	-0.257	-0.190	-0.251	-0.146	-0.223

A continuación se muestran las figuras, (9-14), en las cuales se representan algunos parámetros geométricos como son distancias de enlace y cargas, estas últimas fueron calculadas en el esquema de Análisis de Población Natural.

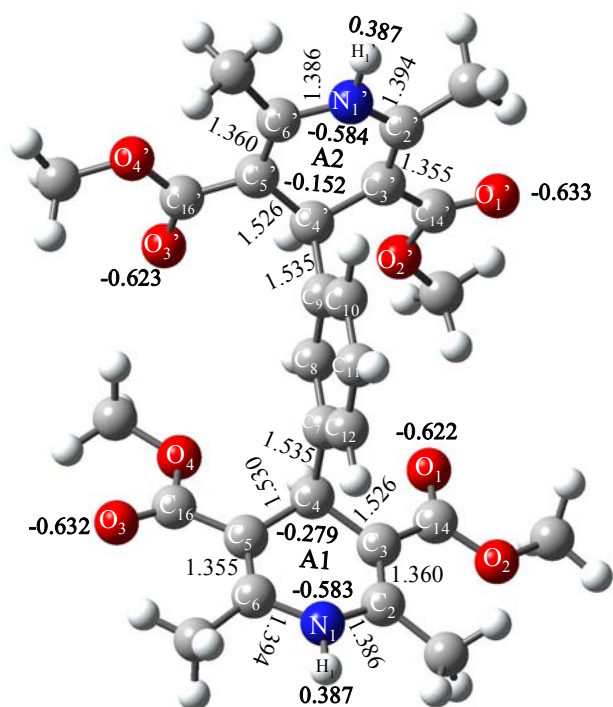


Figura 9.- Geometría optimizada de la molécula **M1**, donde se muestran algunas distancias de enlace entre los átomos en Å, determinadas por el método B3LYP/6-311++G(d,p). Cargas (en negritas) de los átomos en el esquema NPA, en e^- .

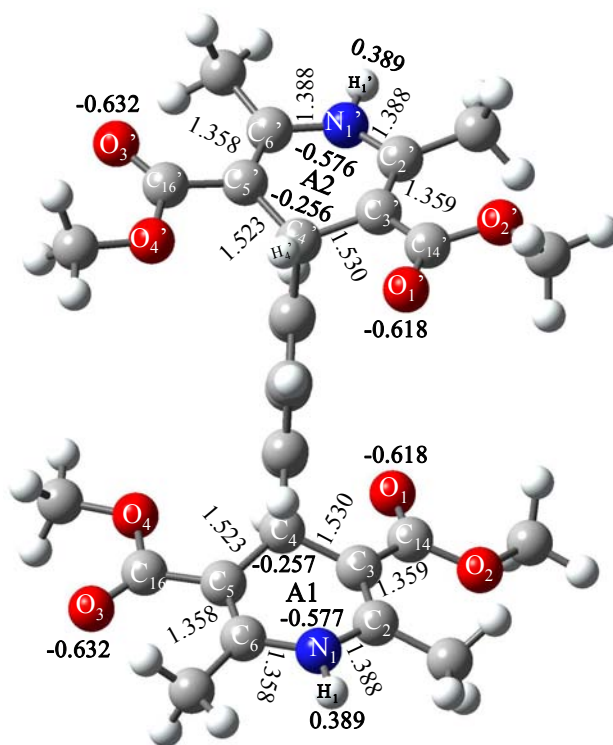


Figura 10.- Geometría optimizada de la molécula **M2**, donde se muestran algunas distancias de enlace entre los átomos en Å, determinadas por el método B3LYP/6-311++G(d,p). Cargas (en negritas) de los átomos en el esquema NPA, en e^- .

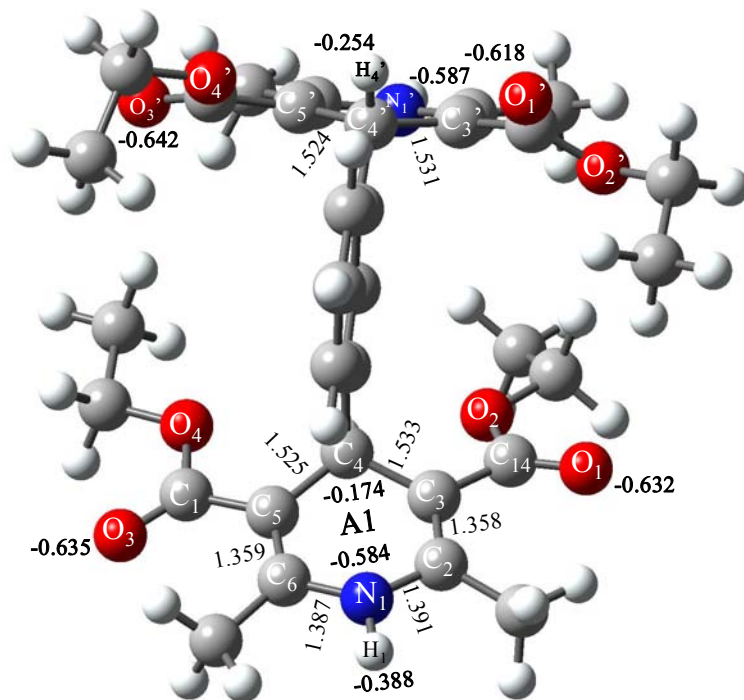


Figura 11.- Geometría optimizada de la molécula E1, donde se muestran algunas distancias de enlace entre los átomos en Å, determinadas por el método B3LYP/6-311++G(d,p). Cargas (en negritas) de los átomos en el esquema NPA, en e^- .

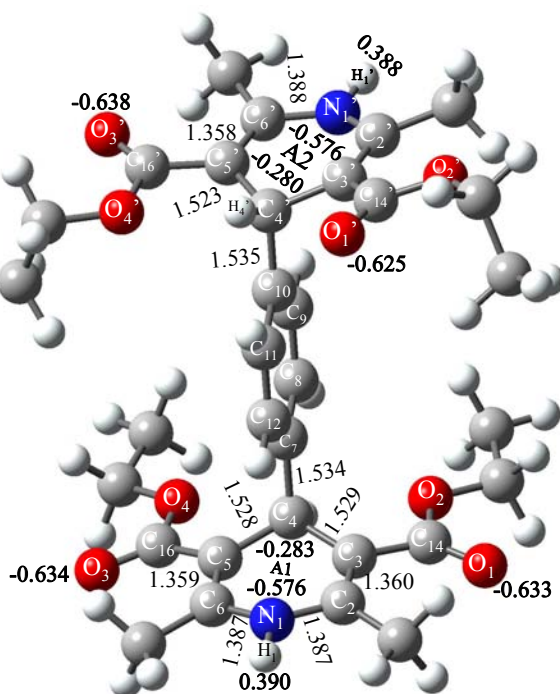


Figura 12.- Geometría optimizada de la molécula E2, donde se muestran algunas distancias de enlace entre los átomos en Å, determinadas por el método B3LYP/6-311++G(d,p). Cargas (en negritas) de los átomos en el esquema NPA, en e^- .

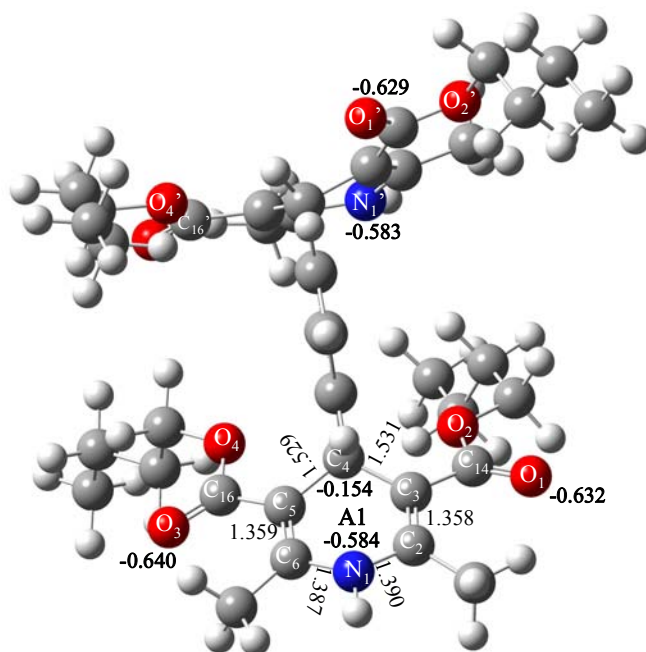


Figura 13.- Geometría optimizada de la molécula **B1**, donde se muestran algunas distancias de enlace entre los átomos en Å, determinadas por el método B3LYP/6-311++G(d,p). Cargas (en negritas) de los átomos en el esquema NPA, en e⁻.

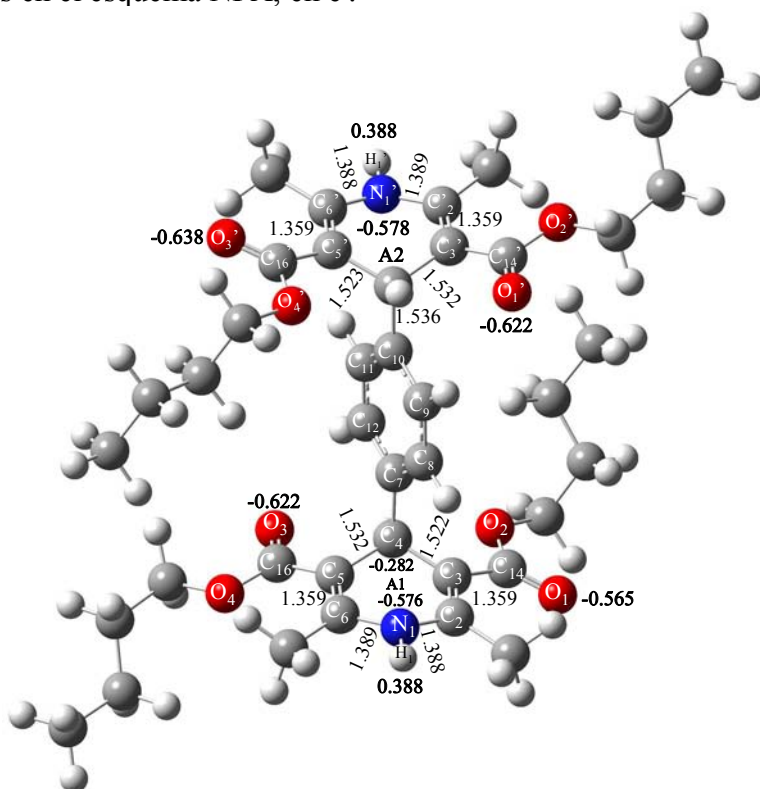


Figura 14.- Geometría optimizada de la molécula **B2**, donde se muestran algunas distancias de enlace entre los átomos en Å, determinadas por el método B3LYP/6-311++G(d,p). Cargas (en negritas) de los átomos en el esquema NPA, en e⁻.

9.4.- Atributos Electrónicos

9.4.1.- Mapa de Potencial Electrostático

El mapa del potencial electrostático molecular se ha usado principalmente para predecir los sitios reactivos que permiten un ataque electrofílico o nucleofílico y de esta manera establecer un reconocimiento químico/biológico. De acuerdo al mapa de superficie de potencial electrostático molecular, determinado con el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d), las *bis*-DHP's presentan varios sitios posibles donde podría llevarse un ataque electrofílico, verificándose en los átomos de oxígeno O₁, O₃, O_{1'} y O_{3'}, ya que estos átomos de tipo carbonílico presentan mayor densidad electrónica, ver figuras 15-20. Mientras que una zona probable para una interacción con un nucleófilo, son los átomos de hidrógeno H₁ y H_{1'}, esto se debe a que éstos muestran una mayor diferencia de densidad de carga ya que estos están enlazados a un átomo más electronegativo como el nitrógeno, N₁ y N_{1'}. Cualquiera de estas interacciones podrían ser las responsables de una actividad biológica.

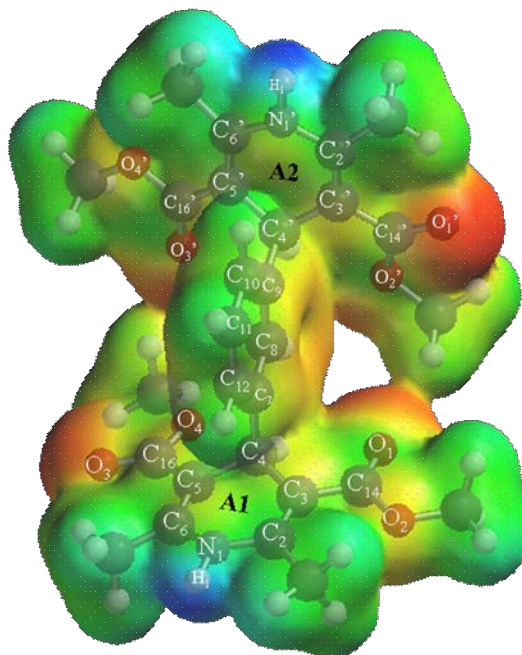


Figura 15.- Mapa de potencial electrostático molecular para la molécula **M1**, con un rango del potencial, en kcal/mol: zona más negativa (-55); zona más positiva (85) y IsoVal. de .006 electrón/au³.

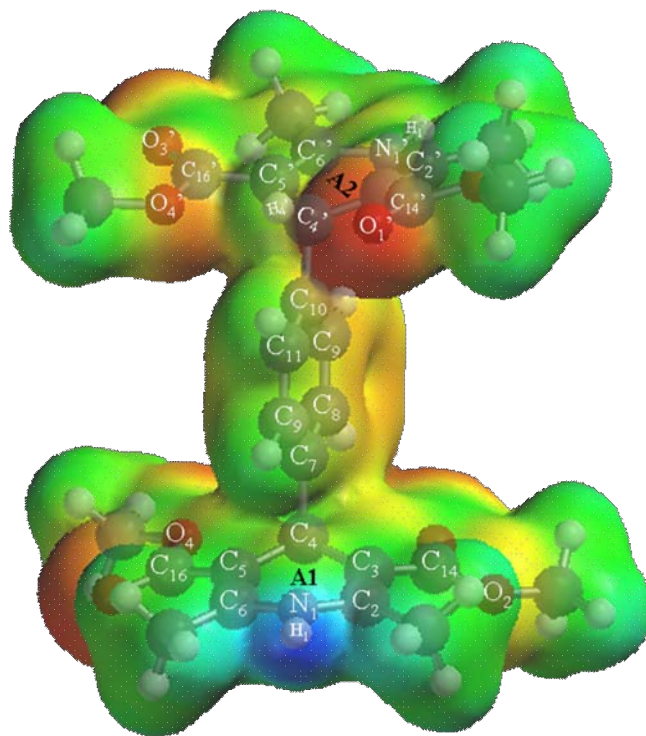


Figura 16.- Mapa de potencial electrostático molecular para la molécula **M2**, con un rango del potencial, en kcal/mol: zona más negativa (-55); zona más positiva (85) y IsoVal. de .006 electrón/au³.

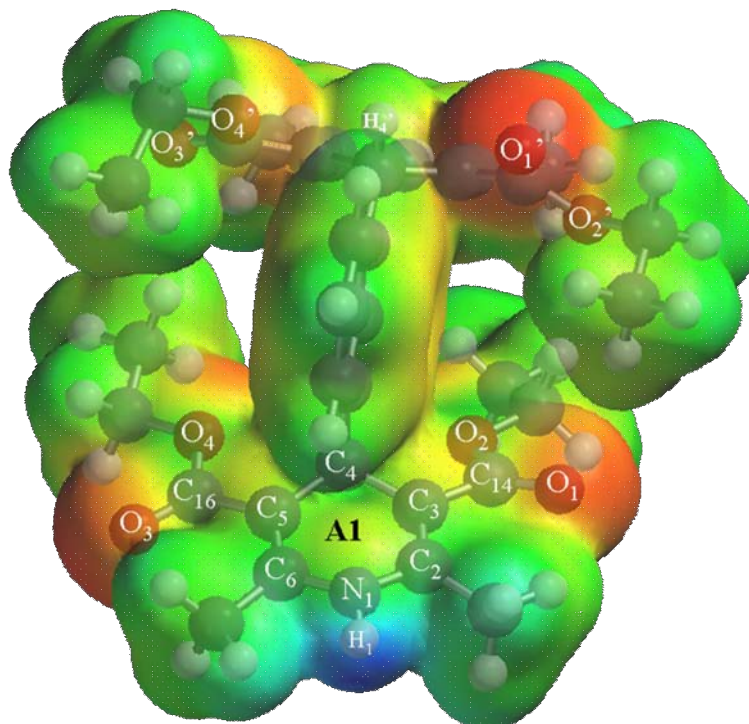


Figura 17.- Mapa de potencial electrostático molecular para la molécula **E1**, con un rango del potencial, en kcal/mol: zona más negativa (-55); zona más positiva (85) y IsoVal. de .006 electrón/au³.

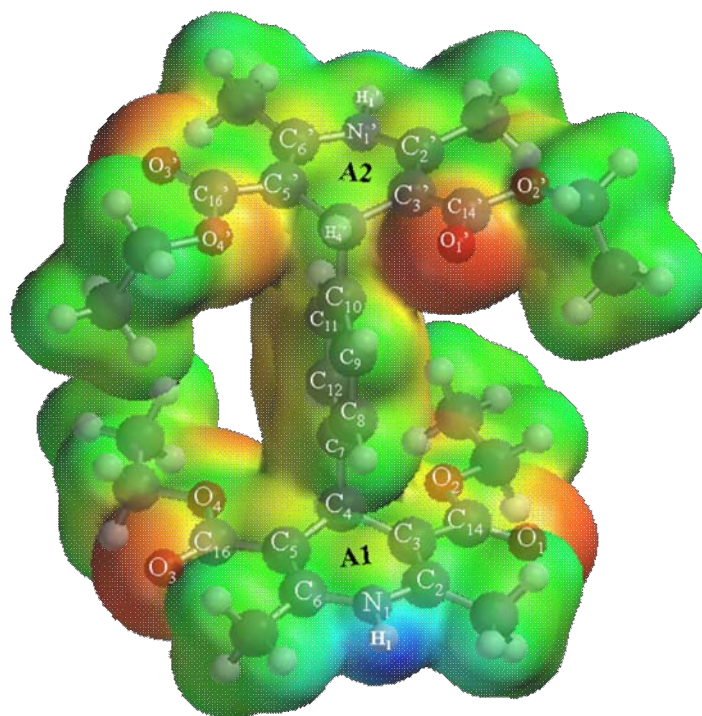


Figura 18.- Mapa de potencial electrostático molecular para la molécula **E2**, con un rango del potencial, en kcal/mol: zona más negativa (-55); zona más positiva (85) y IsoVal. de .006 electrón/au³.

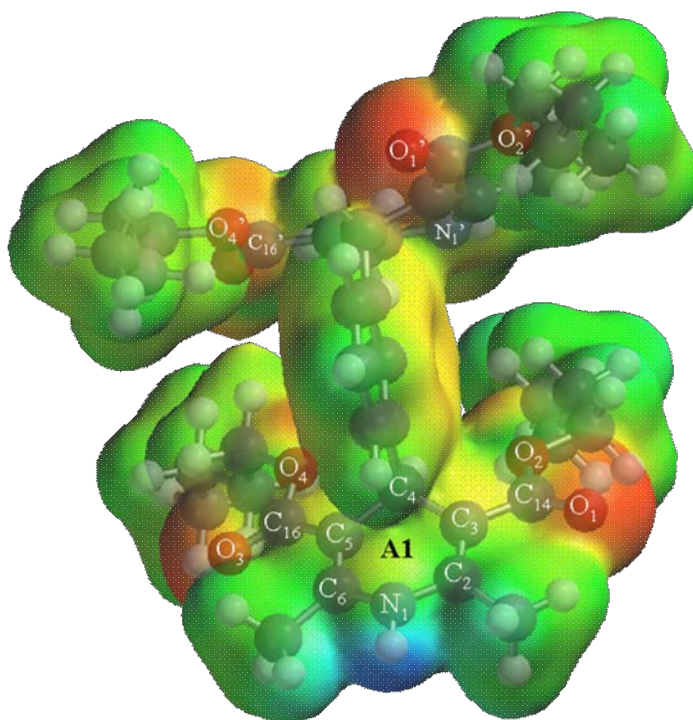


Figura 19.- Mapa de potencial electrostático molecular para la molécula **B1**, con un rango del potencial, en kcal/mol: zona más negativa (-55); zona más positiva (85) y IsoVal. de .006 electrón/au³.

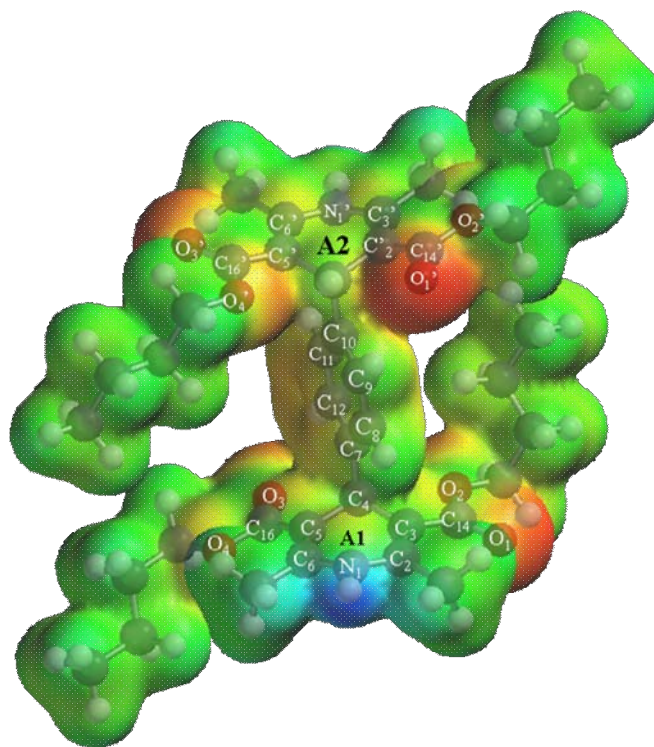


Figura 20.- Mapa de potencial electrostático molecular para la molécula **B2**, con un rango del potencial, en kcal/mol: zona más negativa (-55); zona más positiva (85) y IsoVal. de .006 electrón/au³.

9.4.2.- HOMO

De acuerdo al contorno del HOMO para las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2** mostradas en las siguientes figuras **21-26**, se observa claramente una simetría en la distribución de la densidad electrónica, para las moléculas **M1**, **M2**, **E1** y **B2**, esta densidad electrónica se observa sobre los átomos C_2 , C_3 , C_5 , C_6 , C_2' , C_3' , C_5' , C_6' , N_1 , N_1' , O_1 , O_3 , O_1' y O_3' . Sin embargo las moléculas **E2** y **B1** no cumplen con este comportamiento, ya que estas dos moléculas muestran una mayor distribución de densidad electrónica sobre los átomos C_2 , C_3 , C_5 , C_6 , N_1 , O_1 y O_3 .

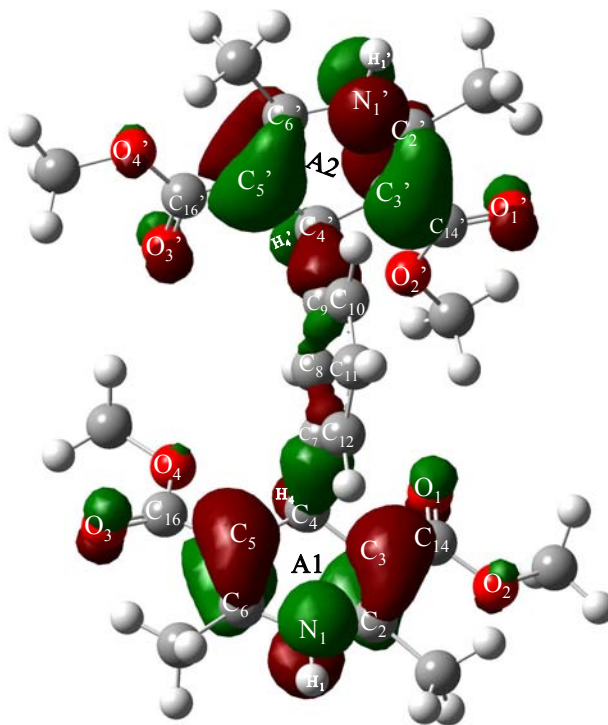


Figura 21.- Contorno HOMO para la estructura M1 empleando B3LYP/6-31G(d), y Valor de Isosuperficie = 0.032

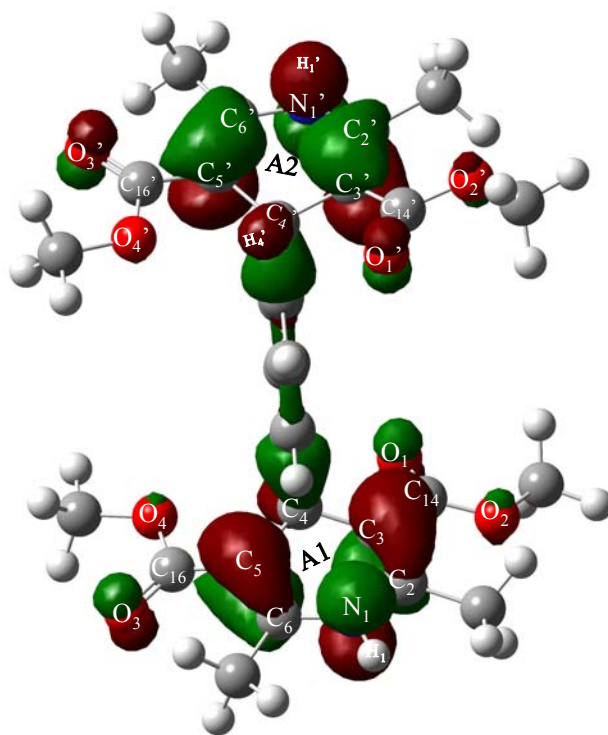


Figura 22.- Contorno HOMO para la estructura M2 empleando B3LYP/6-31G(d), y Valor de Isosuperficie = 0.032

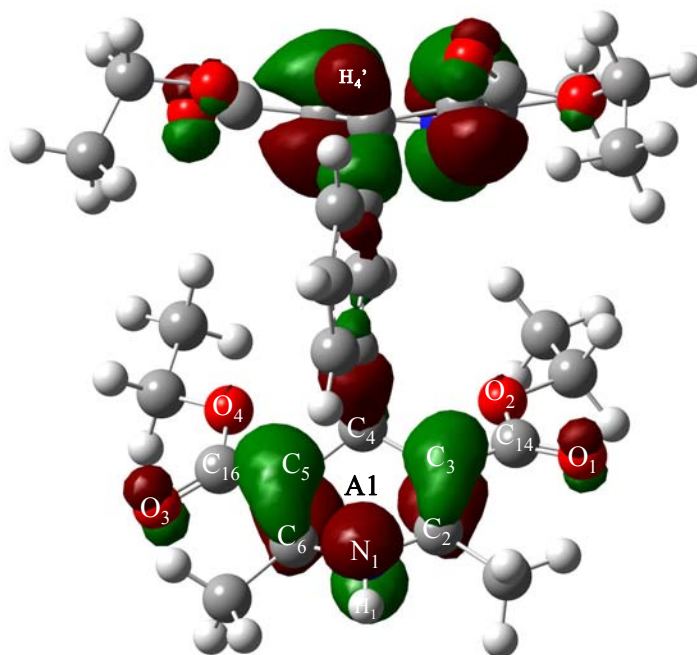


Figura 23.- Contorno HOMO para la estructura E1 empleando B3LYP/6-31G(d), y Valor de Isosuperficie = 0.032

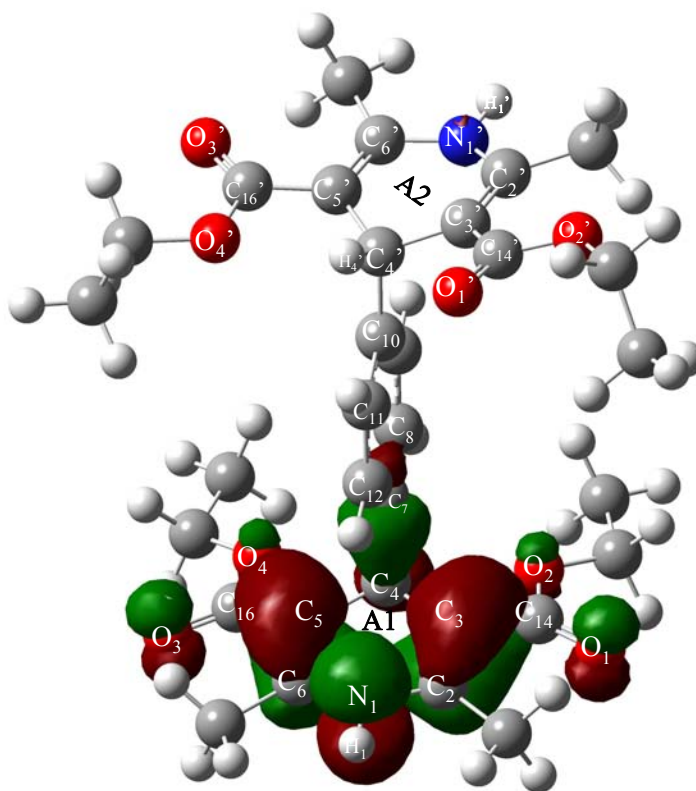


Figura 24.- Contorno HOMO para la estructura E2 empleando B3LYP/6-31G(d), y Valor de Isosuperficie = 0.032

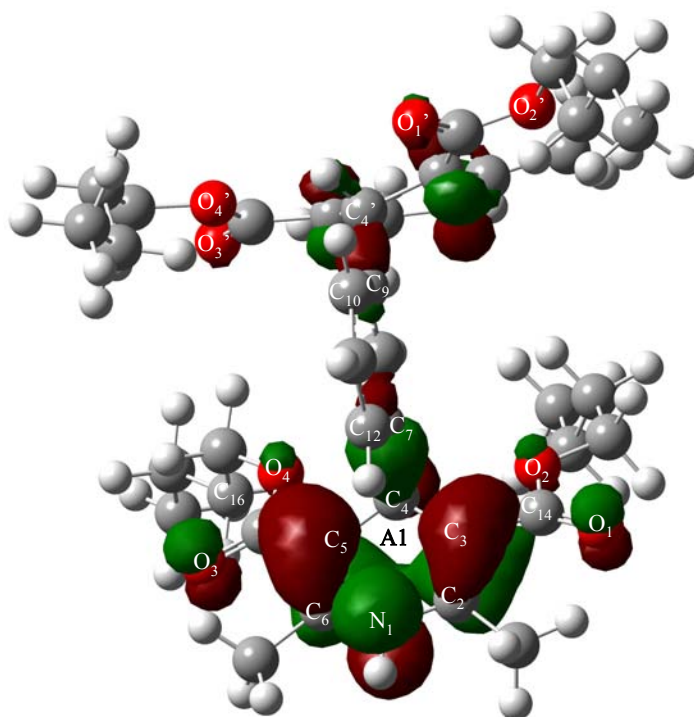


Figura 25.- Contorno HOMO para la estructura **B1** empleando B3LYP/6-31G(d), y Valor de Isosuperficie = 0.032

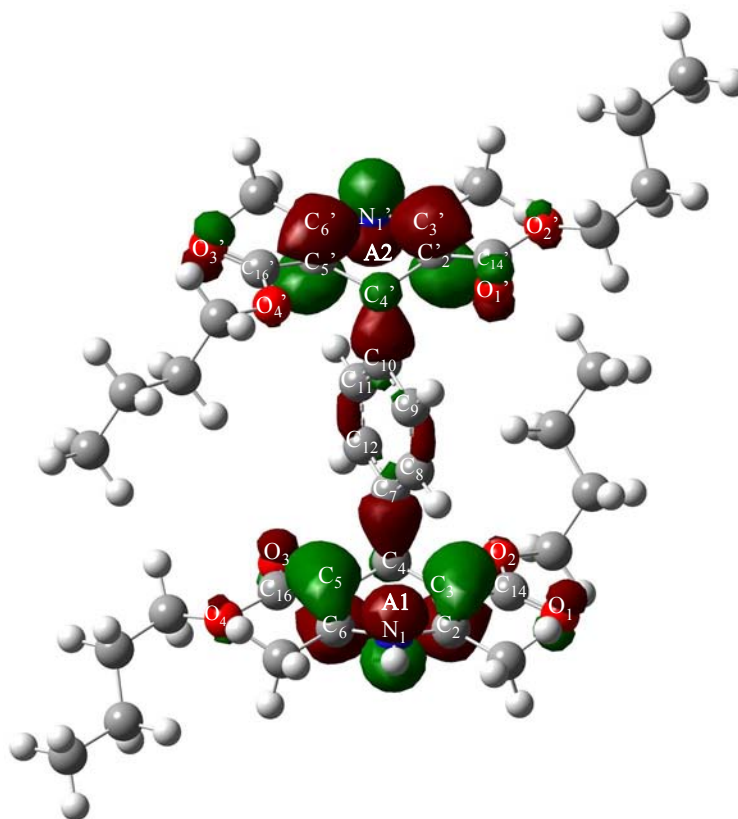


Figura 26.- Contorno HOMO para la estructura **B2** empleando B3LYP/6-31G(d), y Valor de Isosuperficie = 0.032

9.4.3.- Coeficientes HOMO

Para el análisis de los coeficientes de algunos átomos que contribuyen al orbital molecular HOMO de las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2**, se determinaron con el nivel de teoría de funcionales de la densidad (TFD) específicamente con el método B3LYP y el conjunto base B3LYP/6-311++G(d,p), los orbitales analizados fueron los pz.

De acuerdo a la tabla **52** se verifican los resultados de los coeficientes C y C^2 . Para la molécula **M1**, su coeficiente más alto se encuentra en el átomo N_1 en el orbital $4p_z$ dando valores de $C = 0.5676$ y $C^2 = 0.3222$. Para **E1**, se encuentra en el átomo C_7 en el orbital $5p_z$ dando valores de $C = -0.36450$ y $C^2 = 0.1329$. La molécula **B1** muestra el mismo comportamiento que **E1**, dando como resultados que el átomo C_7 exhibe valores de $C = 0.36895$ y $C^2 = 0.1361$.

De acuerdo a la tabla **53** se verifican que la molécula **M2**, sugiere coeficientes más altos, que se encuentran en el átomo C_5 en el orbital $5p_z$ dando un valor de $C = 0.3761$ y $C^2 = 0.1414$ y el átomo C_5' en el orbital $5p_z$ dando un valor de $C = 0.3761$ y $C^2 = 0.1415$. Para la molécula **E2**, su coeficiente más alto se encuentra en el átomo C_3 en el orbital $5p_z$ dando valores de $C = -0.4260$ y $C^2 = 0.1815$. La molécula **B2**, su coeficiente más alto se encuentra en el átomo C_{10} en el orbital $5p_z$ dando valores de $C = 0.1452$ y $C^2 = 0.0211$.

Los coeficientes permiten verificar que átomo es el que contribuye de manera significativa al HOMO, ya que éstos sitios con cierta densidad electrónica podría estar involucrada en la interacción con un centro electrofílico. Esto no quiere decir que los demás átomos no contribuyan, sino todo lo contrario, también contribuyen al HOMO de las moléculas pero en menor cantidad. Estos coeficientes, C , reflejan la aportación de cada orbital atómico al orbital molecular, cuanto mayor sea el valor del coeficiente mayor será la participación del orbital atómico en el orbital molecular.

Tabla 52.- Algunos Coeficientes de los átomos que contribuyen al HOMO, de las respectivas moléculas M1, E1 y B1. Determinados con el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p).

		B3LYP/6-311++G(d,p)					
Átomo	Orbital	M1		E1		B1	
		Coefficiente [C]	C ²	Coefficiente [C]	C ²	Coefficiente [C]	C ²
N ₁	4p _z	0.5676	0.3222	-0.1377	0.0190	0.1221	0.0149
	5p _z	0.1303	0.0170	-0.1232	0.0152	0.1953	0.0381
C ₂	4p _z	-0.0647	0.0042	0.0471	0.0022	-0.0206	0.0004
	5p _z	-0.1138	0.0130	0.1653	0.0273	-0.3388	0.1148
C ₃	4p _z	-0.1218	0.0148	0.0916	0.0084	-0.0443	0.0020
	5p _z	-0.1264	0.0160	0.2469	0.0609	-0.2681	0.0719
C ₄	4p _z	0.0373	0.0014	-0.0237	0.0006	0.0119	0.0001
	5p _z	-0.0693	0.0048	-0.1076	0.0116	-0.3520	0.1239
C ₅	4p _z	-0.1126	0.0127	0.1136	0.0129	-0.0924	0.0085
	5p _z	-0.2274	0.0517	0.1522	0.0232	-0.2606	0.0679
C ₆	4p _z	-0.0632	0.0040	0.0590	0.0035	-0.0550	0.0030
	5p _z	-0.1532	0.0235	0.0991	0.0098	-0.3516	0.1236
C ₇	4p _z	-0.0084	0.0001	0.0136	0.0002	0.0539	0.0029
	5p _z	0.0735	0.0054	-0.3645	0.1329	0.3690	0.1361
C ₉	4p _z	0.0084	0.0001	-0.0492	0.0024	0.0287	0.0008
	5p _z	-0.0735	0.0054	-0.0335	0.0011	0.1009	0.0102
N ₁ '	4p _z	-0.1568	0.0246	-0.0396	0.0016	-0.0473	0.0022
	5p _z	-0.1303	0.0170	-0.1642	0.0270	0.0213	0.0005
C ₂ '	4p _z	0.0632	0.0040	0.0212	0.0004	0.0292	0.0009
	5p _z	0.1532	0.0235	0.1907	0.0364	0.0156	0.0002
C ₃ '	4p _z	0.1126	0.0127	-0.0188	0.0004	0.0616	0.0038
	5p _z	0.2274	0.0517	-0.0670	0.0045	-0.0390	0.0015
C ₄ '	4p _z	-0.0373	0.0014	-0.0199	0.0004	-0.0115	0.0001
	5p _z	0.0693	0.0048	0.0740	0.0055	0.0884	0.0078
C ₅ '	4p _z	0.1218	0.0148	0.0258	0.0007	0.0366	0.0013
	5p _z	0.1264	0.0160	-0.1479	0.0219	0.0616	0.0038
C ₆ '	4p _z	0.0647	0.0042	0.0417	0.0017	0.0099	0.0001
	5p _z	0.1138	0.0130	0.1983	0.0393	0.0349	0.0012
O ₁	4p _z	0.0446	0.0020	-0.0363	0.0013	0.0199	0.0004
	5p _z	0.0144	0.0002	-0.0194	0.0004	0.0122	0.0001
O ₃	4p _z	0.0436	0.0019	-0.0440	0.0019	0.0280	0.0008
	5p _z	0.0133	0.0002	-0.0134	0.0002	0.0126	0.0002
O ₁ '	4p _z	-0.0436	0.0019	0.0233	0.0005	-0.0245	0.0006
	5p _z	-0.0133	0.0002	-0.0053	0.0000	0.0003	0.0000
O ₃ '	4p _z	-0.0446	0.0020	0.0054	0.0000	-0.0238	0.0006
	5p _z	-0.0144	0.0002	-0.0014	0.0000	0.0000	0.0000

Tabla 53.- Algunos Coeficientes de los átomos que contribuyen al HOMO, de las respectivas moléculas M2, E2 y B2. Determinados con el siguiente nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p).

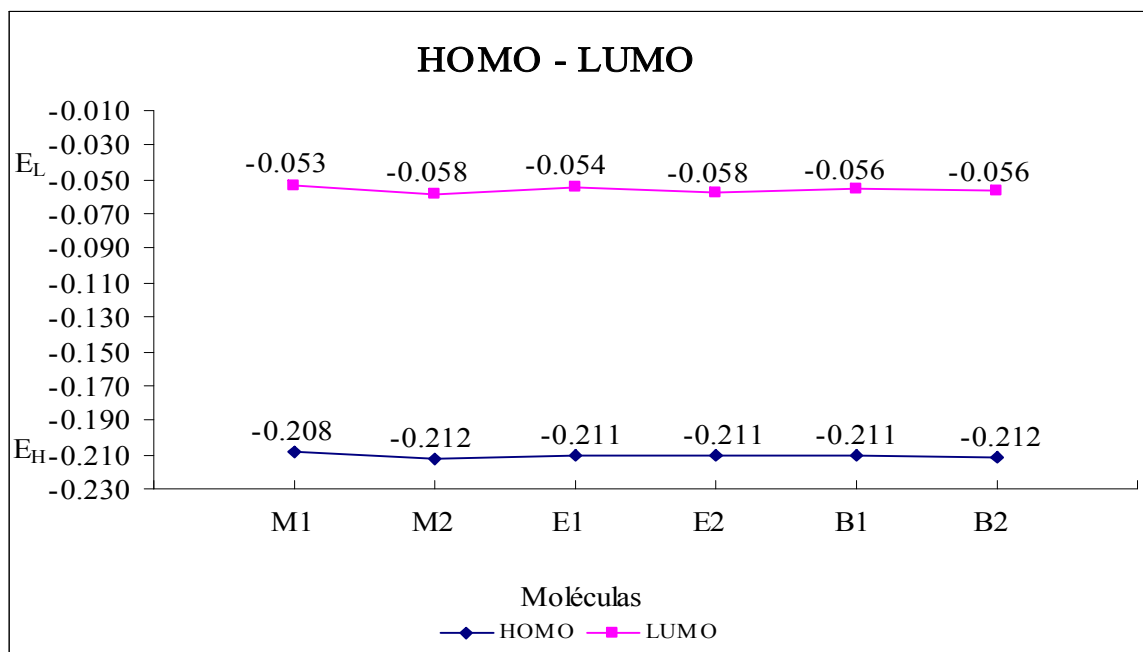
Átomo	Orbital	B3LYP/6-311++G(d,p)					
		M2		E2		B2	
		Coeficiente [C]	C ²	Coeficiente [C]	C ²	Coeficiente [C]	C ²
N ₁	4p _z	-0.0862	0.0074	0.1161	0.0135	0.0555	0.0031
	5p _z	-0.0936	0.0088	0.1576	0.0248	0.0778	0.0061
C ₂	4p _z	0.0152	0.0002	-0.0270	0.0007	-0.0177	0.0003
	5p _z	0.1942	0.0377	-0.2722	0.0741	-0.0123	0.0002
C ₃	4p _z	0.0285	0.0008	-0.0511	0.0026	-0.0611	0.0037
	5p _z	0.1876	0.0352	-0.4260	0.1815	0.0762	0.0058
C ₄	4p _z	-0.0203	0.0004	0.0142	0.0002	0.0164	0.0003
	5p _z	0.2299	0.0528	-0.2950	0.0870	-0.1050	0.0110
C ₅	4p _z	0.0751	0.0056	-0.0839	0.0070	0.0023	0.0000
	5p _z	0.3761	0.1414	-0.1601	0.0256	-0.0400	0.0016
C ₆	4p _z	0.0285	0.0008	-0.0429	0.0018	0.0053	0.0000
	5p _z	0.2192	0.0480	-0.2635	0.0694	-0.0373	0.0014
C ₇	4p _z	0.0004	0.0000	0.0387	0.0015	-0.0011	0.0000
	5p _z	0.1495	0.0224	0.2739	0.0750	-0.1366	0.0187
C ₁₀	4p _z	-0.0004	0.0000	-0.0067	0.0000	0.0017	0.0000
	5p _z	-0.1494	0.0223	0.2947	0.0869	0.1452	0.0211
N ₁ '	4p _z	0.0862	0.0074	-0.0179	0.0003	-0.0594	0.0035
	5p _z	0.0936	0.0088	0.0079	0.0001	-0.0889	0.0079
C ₂ '	4p _z	-0.0152	0.0002	0.0017	0.0000	-0.0034	0.0000
	5p _z	-0.1942	0.0377	0.0206	0.0004	0.0872	0.0076
C ₃ '	4p _z	-0.0285	0.0008	-0.0012	0.0000	0.0033	0.0000
	5p _z	-0.1876	0.0352	0.2306	0.0532	0.0841	0.0071
C ₄ '	4p _z	0.0203	0.0004	0.0003	0.0000	-0.0176	0.0003
	5p _z	-0.2299	0.0528	0.0660	0.0044	0.0853	0.0073
C ₅ '	4p _z	-0.0751	0.0056	0.0117	0.0001	0.0657	0.0043
	5p _z	-0.3761	0.1415	0.1570	0.0246	-0.0792	0.0063
C ₆ '	4p _z	-0.0285	0.0008	0.0027	0.0000	0.0186	0.0003
	5p _z	-0.2192	0.0480	0.1251	0.0157	0.0168	0.0003
O ₁	4p _z	-0.0211	0.0004	0.0149	0.0002	0.0102	0.0001
	5p _z	-0.0016	0.0000	0.0146	0.0002	0.0113	0.0001
O ₃	4p _z	-0.0227	0.0005	0.0268	0.0007	0.0128	0.0002
	5p _z	-0.0054	0.0000	0.0115	0.0001	0.0092	0.0001
O ₁ '	4p _z	0.0211	0.0004	-0.0041	0.0000	-0.0157	0.0002
	5p _z	0.0016	0.0000	-0.0036	0.0000	-0.0067	0.0000
O ₃ '	4p _z	0.0223	0.0005	-0.0035	0.0000	-0.0107	0.0001
	5p _z	0.0054	0.0000	0.0014	0.0000	-0.0120	0.0001

9.4.4.- Potencial de Ionización y Afinidad Electrónica

De acuerdo a los resultados reportados en la tabla 54 se exhibe que el potencial de ionización de la molécula, **M1**, con el sustituyente **A2** en posición *meta*, libera fácilmente su electrón, ya que muestra una menor energía. De acuerdo a esto, la molécula **M1** podría donar fácilmente un electrón en comparación de las demás moléculas, formando una especie cationica. La diferencia de energía para el *I* entre **M1** y las moléculas **E1**, **E2** y **B1** es de 1.88 kcal/mol. Mientras que para **M1** y las moléculas **M2** y **B2** es de 2.511kcal/mol.

Los resultados de afinidad electrónica reportados en la tabla 54, indicaron que las moléculas **M2** y **E2**, que tienen a **A2** en posición *para*, mostraron un cambio energético mayor, al ganar un electrón. Por lo que se puede decir que es más fácil que formen aniones.

En la grafica 7, se observa la diferencia que existe entre las energías del HOMO y LUMO para las moléculas, **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1**, y **B2**. Con estas energías se puede corroborar que molécula formaría fácilmente un catión o un anión, considerando que $I = IP = -E_{HOMO}$ y $A = EA = -E_{LUMO}$



Grafica 7.- Energías del HOMO y LUMO determinadas con TFD/B3LYP/6-311++G(d,p), Las Energías están reportadas en Hartree.

9.5.- Reactividad Química

En la tabla 54, se indican los resultados del potencial químico electrónico, donde el cálculo de potencial químico electrónico es representado por diferencias finitas, éste es equivalente a la definición de electronegatividad de Mulliken cambiado de signo, $\mu = -\frac{(A+I)}{2} = -\chi_M$, y I es el potencial de ionización, A es la afinidad electrónica y χ_M es la electronegatividad de Mulliken. Se puede decir que la molécula **M2**, tiene una mayor electronegatividad por lo que esta, atrae fácilmente electrones y hace su carga más negativa.

La dureza reportados en la tabla 54 nos muestran que la molécula **E1**, en donde el anillo A2 de dihidropiridina esta en posición *meta*, muestra un valor alto, en comparación a los obtenidos para las otras moléculas (**M2**, **E2** y **B2**, en donde el anillo de dihidropiridina A2 esta en posición *para*). Por lo tanto la molécula **E1** tiende a ser más estable ya que es más difícil de cambiar su configuración electrónica.

Examinando la blandura (S), inverso a la dureza, se puede observar que la molécula **E2**, presenta mayor blandura, por lo que tenderían a cambiar su configuración electrónica más fácilmente que las demás. Para las moléculas **M1** y **B1**, muestran valores semejantes. La molécula **B2** tiene una mayor blandura que la molécula **E1** (12.781). Y la molécula **M2** tiene mayor blandura que la molécula **M1**. Considerando estos datos, se puede indicar que la molécula con mayor dureza es **E1** y la molécula con mayor blandura es **E2**.

El índice de electrofilicidad, ω , es una propiedad global reportado en la tabla 54, indicando la estabilidad energética de un sistema (molécula), cuando este se satura de electrones que provienen o intercambia con un medio externo. A partir de los valores obtenidos con TFD/B3LYP/6-311++G(d,p); se puede indicar que la molécula **M2**, en donde A2 se encuentra en posición *para*, muestra un valor mayor en comparación a las demás moléculas. Siguiendo este orden **E2** y **B2** y posteriormente **B1**, **E1** y **M1**, en donde A2 esta en posición *meta*. Por lo tanto, la molécula que muestra una mayor estabilidad energética en caso

de saturarse con electrones es **M2** y la de menor estabilidad energética en caso de saturarse de electrones sería **M1**.

Tabla 54.- Energía de HOMO y LUMO, así como algunas propiedades químicas tales como Potencial químico electrónico (μ), Dureza (η), Índice de Electrofilicidad (ω) para las moléculas **M1**, **M2**, **E1**, **E2**, **B1** y **B2** determinadas con el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p). Las Energías están reportadas en Hartrees.

Molécula	b3lyp/6-311++g(d,p)									
	HOMO	LUMO	I = - ϵ_H	A = - ϵ_L	Δ LUMO-HOMO	μ	- χ	η	S	ω
M1	-0.2081	-0.0529	0.2081	0.0529	0.1552	-0.1305	0.1305	0.0776	12.8874	0.1097
M2	-0.2122	-0.0583	0.2122	0.0583	0.1539	-0.1352	0.1352	0.0770	12.9955	0.1188
E1	-0.2108	-0.0543	0.2108	0.0543	0.1565	-0.1325	0.1325	0.0782	12.7812	0.1122
E2	-0.2109	-0.0578	0.2109	0.0578	0.1531	-0.1344	0.1344	0.0765	13.0668	0.1179
B1	-0.2107	-0.0557	0.2107	0.0557	0.1550	-0.1332	0.1332	0.0775	12.8999	0.1144
B2	-0.2118	-0.0562	0.2118	0.0562	0.1556	-0.1340	0.1340	0.0778	12.8526	0.1154

Las ecuaciones que se ocuparon para determinar el Potencial Químico Electrónico, la Dureza y el Índice de Electrofilicidad son las siguientes:

$$\mu = \frac{\epsilon_L + \epsilon_H}{2}; \eta = \frac{(\epsilon_L - \epsilon_H)}{2}; \omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$$

10.- CONCLUSIONES

Para el cálculo de las correspondientes propiedades moleculares es necesario que la respectiva estructura pertenezca a una geometría de mínima energía.

Las propiedades geométricas como la distancia de enlace, ángulo de enlace y ángulos diedros, para las seis moléculas estudiadas, en general no mostraron grandes diferencias. La variación que existe entre un método y otro es mínima, el nivel de teoría que arroja mejores resultados es TFD, con una base de cálculo B3LYP/6-311++G(d,p). Cabe mencionar, que es importante tener en cuenta las características de la máquina (memoria física, capacidad en disco duro, tipo de procesador, etc.), ya que mientras más grande sea la base de cálculo y el tamaño de la molécula, esta requerirá de una computadora con características mayores, para así poder realizar los cálculos sin ningún problema.

Los mapas de potencial electrostático molecular nos muestran que los sitios en donde probablemente se pueda llevar a cabo una interacción con un electrófilo serían los átomos de oxígeno O_1 , O_3 , O_1' y O_3' . Y la interacción con un nucleófilo probablemente se lleve a cabo en los hidrógenos que están enlazados a los nitrógenos N_1 y N_1' .

De acuerdo a los cálculos los coeficientes de los átomos que contribuyen al HOMO, son: el átomo N_1 para **M1**, para **E1** es el átomo C_7 , para **B1** es el átomo C_7 , para **M2** son los átomos C_5 y C_5' , para **E2** es el átomo C_3 , y para **B2** es el átomo C_{10} .

Estos coeficientes, C , reflejan la aportación de cada orbital atómico al orbital molecular. Cuanto mayor sea el valor del coeficiente, mayor será la participación del orbital atómico en el orbital molecular. Por otro lado, las cargas determinadas con NPA, permiten establecer que estas moléculas pueden interactuar con un centro electrofílico. Por lo tanto, las cargas determinadas con NPA (O_1 , O_3 , O_1' y O_3') y los coeficientes del HOMO permiten establecer una posible interacción, de estos sistemas, con un centro deficiente en electrones.

El menor potencial de ionización, fue mostrado por las moléculas **M1**, **B1**, y **E1** que muestran al segundo anillo de dihidropiridina **A2** en posición *meta*. Particularmente **M1** y **E1** también mostraron la mejor actividad observada a nivel experimental. La afinidad electrónica muestra que la molécula **E2** se comportaría fácilmente como anión. Las moléculas **M2**, **E2** y **B2**, tienen una mayor electronegatividad en comparación a las otras, por lo que atraerían más fácilmente electrones.

La dureza nos muestra que es más difícil cambiar la configuración electrónica de la molécula **E1** en comparación con las demás, por lo que **E1**, geométricamente es más estables. La blandura nos muestra que la configuración electrónica de la molécula **E2** es más fácil cambiarla, es decir la geometría puede cambiar. El índice de electrofilicidad nos muestra una gran estabilidad energética para las moléculas **M2**, **E2** y **B2**.

Las moléculas **M1**, **E1** y **B1** mostraron (ligeramente) al HOMO con menor Energía y al LUMO con mayor Energía. Específicamente **E1** muestra la mayor dureza seguido de **B2**, **M1** y **B1**. Las moléculas **B1** y **B2**, manifestaron mayor similitud en sus durezas.

En ocasiones es difícil elegir adecuadamente la propiedad a determinar, que apoye la explicación del comportamiento químico/biológico, de las moléculas en estudio. Estas propiedades por si solas no predicen con certeza el comportamiento químico/biológico de una molécula, por lo que es importante que el estudio de reactividad de las moléculas se haga en conjunto de todas las propiedades. Por lo que podemos decir que las moléculas en donde el anillo de dihidropiridina **A2** se encuentra en posición *meta* muestran una mayor reactividad, que las moléculas en donde el anillo de dihidropiridina **A2** se encuentra en posición *para*.

11.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- A. C. Gaudio, A. Korolkovas, Y. Takahata. *J. Mol. Struct. Theochem*, **303**, 255-263, (1994).
- 2.- G. C. Rovnyak, S. D. Kimball, B. Beyer, G. Cucinotta, J. D. DiMarco, J. Gougoutas, A. Hedberg, M. Malley, J. P. McCarthy, R. Zhang, S. Moreland. *J. Med. Chem.*, **38**, 119-129, (1995).
- 3.- M. E. Azab, G. A. M. El-Hag Ali, A. H. F. Abd El-Wahab. *Acta Pharm.*, **53**, 213-221, (2003).
- 4.- F. Cohen, S. K. Collins, L. E. Overman. *Org. Lett.*, **5**, 4485-4488, (2003).
- 5.- R. Mannhold, P. Zierden, R. Bayer, R. Rodenkirchen, R. Steiner. *Arzneimittelforschung*, **31**, 773-780, (1981).
- 6.- a) Y. Kita, H. Maekawa, Y. Yamasaki, I. Nishiguchi. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 8587-8590 (1999); b) Y. Kita, H. Maekawa, Y. Yamasaki, I. Nishiguchi. *Tetrahedron*, **57**, 2095-2102 (2001).
- 7.- A. Hantzsch, *Justus Liebig's Ann. Chem.*, **215**, 1-82 (1882).
- 8.- a) M. Anniyappan, D. Muralidharan, P. T. Perumal. *Synth. Commun.*, **32**, 659-663 (2002); b) C. Álvarez, K. Franco, O. García, O. Hernández, G. Penieres. *Heterocycl. Commun.*, **2**, 359-360. (1996)
- 9.- a) M. N. Kaplan. *Hipertension*, Waverly Hispana S. A., (2000). b) W. F. Jackson. *Hypertension*, **35**, 173-178 (2000). c) H. Opie, B. J. Gersh. *Drug for the Heart*, W. B. Saunders Company, Philadelphia, USA, (2001).
- 10.- R. P. Gómez, E. R. San Juan, R. Miranda, R. V. Molina, F. Delgado, R. Osnaya, J. T. Ferrara. *Medicinal Chemistry*, **2**, 527-534, (2006.)
- 11.- F.M. Espinoza, F.J. Trujillo. *FEBS Lett.*, **579**, 6726-6732, (2005).
- 12.- M. P. Díaz. *Termodinámica Estadística*, Alambra, Barcelona, (1979).
- 13.- A. Leach. *Molecular Modelling. Principles and applications*. Pearson Education, England, (2001).
- 14.- S. Wilson. *Chemistry by Computers*. Plenum Press, Nueva York, USA, (1986).
- 15.- A.J. Hopfinger. *J. Med. Chem.*, **28**, 1133-1139, (1985).
- 16.- V. Nicolás, E. Marín, F. Castro, y R. Miranda. *Algunos aspectos básicos de la química computacional*, UNAM-Cuautitlán, México, (2007).
- 17.- F. Jensen. *Introduction to computational Chemistry*. Wiley & Sons, NY, USA., (1999).
- 18.- G. Cuevas., F. Cortés. *Introducción a la química computacional*. Fondo de Cultura Económica, México. Cap. II, (2003).

- 19.- I. N. Levine. *Química Cuántica*. 5ª Ed. Cap. 6, Pearson Educación, S. A., Madrid, España, (2001).
- 20.- I. N. Levine. *Fisicoquímica (Vol. II)* (5ª ED.) McGraw-Hill/Interamericana de España, S.A. Encuadernación: Rústica.
- 21.- C. J. Cramer. *Essentials of Computational Chemistry*, John Wiley & Sons, USA, (2002).
- 22.- T. Clark. *A Handbook of Computational Chemistry*, Wiley, New York, USA, (1985).
- 23.- D. Lowe. *Proc. Camb. Phil. Soc.*, **24**, 89, (1928).
- 24.- R. Dronskowski, *Computational Chemistry of Solid State Materials*. Wiley-VCH, (2005).
- 25.- R. Hartree. *Proc. Cambridge Philos.*, **3**, 24-89, (1928).
- 26.- R. G. Parr. *Quantum Theory of Molecular Electronic Structure*, W. A. Benjamin Inc, New York, USA, (1964).
- 27.- A. Szabo, N. Ostlund. *Modern Quantum Chemistry*. McGraw Hill, New York, USA, (1989).
- 28.- D. A. McQuaire, *Quantum Chemistry*, University Science Books, (1983). I. N. Levine, *Quantum Chemistry*, Prentice Hall, USA, (1998).
- 29.- G. Cuevas., F. Cortés, *Introducción a la química computacional*. Fondo de Cultura Económica, Cap. III, México, (2003).
- 30.- D. Feller, E. R. Davidson, *Reviews en Computational Chemistry*, **1**, 1-43, (1990).
- 31.- J.C. Slater. *Phys. Rev.*, **36**, 57-64, (1930).
- 32.- S.F. Boys. *Proc. R. soc. London A*, **200**, 542-554, (1950).
- 33.- J.J.P. Stewart. *J. Comput. Chem.*, **10**, 209-220, (1989); J.J.P. Stewart. *J. Comput. Chem.*, **10**, 221-264, (1989); J.J.P. Stewart. *J. Comput. Chem.*, **11**, 543-544, (1990); J.J.P. Stewart. *J. Comput. Chem.*, **12**, 320-341, (1991).
- 34.- W. Thiel. *Adv. Chem. Phys.*, **93**, 703-757, (1996). M.C. Zerner. *Reviews in Computational chemistry*, **2**, 313-365, (1991). J.J.P. Stewart. *Reviews in Computational chemistry*, **1**, 45-81, (1990); J.J.P. Stewart. *J. Comput.-Aided Mol. Des.*, **4**, 1-103, (1990).
- 35.- D. C. Young. *Computacional Chemistry*, Wiley-Interscience, Cap. 5, USA, (2001).
- 36.- R. Parr and Yang. *Density Functional Theory of atoms and molecules*. Oxford University Press, New York, (1989).
- 37.- W. Kohn, L. Sham. *J. Phys. Rev.*, **140**, A1133-A1138, (1965).
- 38.- A.D. Becke. *Phys. Rev.*, **38**, 3098-3100, (1988).
- 39.- A.D. Becke. *J. Chem. Phys.*, **46**, 6671-6687, (1992).
- 40.- A.D. Becke. *J. Phys. Chem.*, **98**, 5648-5652, (1993).

- 41.- C. Lee, W. Yang, R. G. Parr. *Phys. Rev. B*, **37**, 785-789, (1988).
- 42.- J.C. Slater. *Phys. Rev.*, **81**, 385-390, (1951).
- 43.- S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair. *Can. J. Phys.*, **58**, 1200-1211, (1980).
- 44.- J. P. Perdew, Y. Wang. *Phys. Rev. B*, **45**, 13244-13249, (1992).
- 45.- J. P. Perdew, Y. Wang. *Phys. Rev. B*, **33**, 8800-8802, (1986).
- 46.- G. Ortiz, P. Ballone. *Phys. Rev. B*, **43**, 6376-6387, (1991).
- 47.- B. Miehlich, A. Savin, H. Stoll, H. Preuss. *Chem. Phys. Lett.*, **157**, 200-206, (1989).
- 48.- J. P. Perdew. *Phys. Rev. B*, **33**, 8822-8824, (1986).
- 49.- J. P. Perdew, J. A. Chevary, S. H. Vosko, K. A. Jackson, M. R. Pederson, D. J. Singh, C. Fiolhais. *Phys. Rev. B*, **46**, 6671-6687, (1992).
- 50.- A. D. Becke. *J. Chem. Phys.*, **104**, 1040-1046, (1996).
- 51.- Harris. *J. Phys. Rev. A*, **29**, 1848-1659, (1984).
- 52.- A. D. Becke. *J. Chem. Phys.*, **98**, 1372-1377, (1993).
- 53.- P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch. *J. Phys. Chem.*, **98**, 11623-11627, (1994).
- 54.- D. C. Young. *Computational Chemistry*, Wiley-Interscience, Cap. 8, USA, (2001).
- 55.- J. D. Roberts. *Cálculos con Orbitales Moleculares*. Reverté, Mexico, (1969).
- 56.- R. S. Mulliken. *J. Chem. Phys.*, **23**, 1833-1840, (1955).
- 57.- J. P. Foster, F. J. Weinhold. *Am Chem. Soc.*, **102**, 7211- 7218, (1980). A. E. Reed, F. Weinhold. *J. Chem. Phys.*, **78**, 4066-4077, (1983).
- 58.- E. Juaristi, G. Cuevas. *The Anomeric Effect*. CRC Press. Boca Raton, (1994).
- 59.- J. Cioslowski. *Electronic Wave Function Analysis and Encyclopedia of computational Chemistry* P.V.R. Schleyer, N. L. Allinger, T. Clark, J. Gasteiger, P.A. Kollman, H. F. Schaefer III,; P.R. Schreiner, John Wiley & Sons: Chichester, R. U., (1998).
- 60.- S. M. Bachrach. *Population Analysis and Electron Densities from Quantum Mechanics en Reviews in Computational Chemistry*, **5**, 171-277, (1994).
- 61.- J. Cioslowski. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8333-8336, (1989).
- 62.- D. E. Williams. *J. Comp. Chem.*, **9**, 745-763, (1988).
- 63.- J. L. Gleave, E. D. Hughes, C. K. Ingold. *J. Chem. Soc.*, **137**, 236-244, (1935).
- 64.- H. Fujimoto, S. Inagaki, K. Fukui. *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 2670-2671, (1976).
- 65.- J. Warren, J. Alan, E. Janet. *The Molecular Modeling Workbook for Organic Chemistry*, Wavefunction, USA, (1998).

- 66.- C. H. Suresh, N. Koga, S. R. Gadre. *J. Org. Chem.*, **66**, 6883-6890, (2001).
- 67.- J. S. Murray, Z. Peralta-Inga, P. Politzer. *Int. J. Quant. Chem.*, **75**, 267-273, (1999).
- 68.- J. S. Murray, F. Abu-Awwad, P. Politzer, L. C. Wilson, A. S. Troupin, R. E. Wall. *Int. J. Quant. Chem.*, **70**, 1137-1143, (1998).
- 69.- J. S. Murray, P. Politzer. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **425**, 107-114, (1998).
- 70.- J. S. Murray, T. Brinck, M. E. Grice, P. Politzer. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **256**, 29-45, (1992).
- 71.- D. S. Marynick. *J. Comp. Chem.*, **19**, 1456-1469, (1998).
- 72.- L. Pauling. *The nature of the chemicals bond*. Cornell University Press; Ithaca, New York, USA, (1960).
- 73.- R. S. Mulliken. *J. Chem. Phys.*, **2**, 782-793, (1934).
- 74.- T. Clark. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **503**, 1-10, (2000).
- 75.- H. Fujimoto, T. Sugayana. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 15-22, (1977).
- 76.- F. Mendizabal, R. R. Contreras, A. J. Aizman. *Int. J. Quantum chem.*, **44**, 751-760, (1992).
- 77.- K. Fukui. *Acc. Chem. Res.*, **4**, 57-64, (1971).
- 78.- Z. Zhon, R. G. Parr, J. F. Garst. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4843-4846, (1988)
- 79.- R. G. Pearson. *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3533-3539, (1963); R. G. Pearson. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 6801-6806, (1985); G. Klopman. *Chemical Reactivity and Reaction Paths*, Wiley-Interscience, New York, (1974).
- 80.- R. G. Parr, R. A. Donnelly, M. Levy, W. E. Palke. *J. Chem. Phys.*, **68**, 3801-3807, (1978).
- 81.- T. A. Koopmans. *Physica*, **1**, 104-113, (1933).
- 82.- J. Yves, F. Volatron. *An Introduction to Molecular Orbitals*. Oxford University Press., New York, USA, (1993).
- 83.- R. G. Parr, and W. Yang. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, Oxford, USA, (1989).
- 84.- P. Geerlings, F. De Proft, and W. Langenaeker. *Chem. Rev.*, **103**, 1793-1874, (2003).
- 85.- H. Chermette. *J. Comput. Chem.*, **20**, 129-154, (1999).
- 86.- P. W. Ayers, R. G. Parr. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 2007-2017, (2001).
- 87.- P. W. Ayers, R. G. Parr. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2010-2018, (2000).
- 88.- P. W. Ayers, R. C. Morrison, and R. K. Roy. *J. Chem. Phys.*, **116**, 8731-8744, (2002).
- 89.- P. W. Ayers, M. Levy. *Theor. Chem. Acc.*, **103**, 353-360, (2000).

- 90.- P. W. Ayers, J. S. M. Anderson, L. J. Bartolotti. *Int. J. Quantum Chem.*, **101**, 520-534, (2005).
- 91.- P. W. Ayers. *Theor. Chem. Acc.*, **106**, 271-279, (2001).
- 92.- P. W. Ayers. *Faraday Discussions*, **135**, 161-190, (2007).
- 93.- M. H. Cohen, A. Wasserman. *J. Phys. Chem. A*, **111**, 2229-2242, (2007).
- 94.- M. H. Cohen, A. Wasserman. *J. Stat. Phys.*, **125**, 1125-1143, (2006).
- 95.- P.H. Clippard, J.C. Hanson, R.C. Taylor. *J. Cryst. Mol. Struct.*, **1**, 363-371, (1971).
- 96.- R. K. Roy, S. Krishnamurti, P. Geerlings, and S. Pal. *J. Phys. Chem. A*, **102**, 3746-3755, (1998).
- 97.- P. Jaramillo, P. Pérez, R. Contreras, W. Tiznado, P. Fuentealba. *J. Phys. Chem. A*, **110**, 8181-8187, (2006).
- 98.- R. G. Parr, L. v. Szentpaly, S. Liu. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 1922-1924, (1999).
- 99.- P. K. Chattaraj, U. D. Sarkar, R. Roy. *Chem. Rev.*, **106**, 2065-2091, (2006).
- 100.- R.G. Parr, R.G. Pearson. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 7512-7516, (1983).
- 101.- J.F. Janak. *Phys. Rev. B*, **18**, 7165-1768, (1978).
- 102.- R.G. Pearson. *Chemical Hardness: Applications from Molecules to Solids*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, R.U., (1997).
- 103.- R.G. Pearson. *Acc. Chem. Res.*, **26**, 250-255, (1993).
- 104.- R.G. Pearson, P.K. Chattaraj. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 1854-1855, (1991).
- 105.- P.K. Chattaraj, G.H. Liu, R.G. Parr. *Chem. Phys. Lett.*, **237**, 171-176, (1995).
- 106.- C. Makedonas, C.A. Mitsopoulou. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **26**, 4176-4189, (2007).
- 107.- F. De Vleeschouwer, V. Van Speybroeck, M. Waroquier, P. Geerlings, F. De Proft. *Org. Lett.*, **9**, 2721-2724, (2007).
- 108.- J. Padmanabhan, R. Parthasarathi, V. Subramanian, P.K. Chattaraj. *J. Phys. Chem. A*, **111**, 1358-1361, (2007).
- 109.- D.R. Roy, R. Parthasarath, J. Padmanabhan, U. Sarkar, V. Subramanian, P.K. Chattaraj. *J. Phys. Chem. A*, **110**, 1084-1093, (2006).
- 110.- D. Moraleda, D. El Abed, H. Pollissier, M. Santelli. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **760**, 113-119, (2006).
- 111.- P.R. Campodonico, A. Aizman, R. Contreras. *Chem. Phys. Lett.*, **422**, 340-344, (2006).
- 112.- U. Sarkar, J. Padmanabhan, R. Parthasarathi, V. Subramanian, P.K. Chattaraj. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **758**, 119-125, (2006).
- 113.- J.L. Moncada, A. Toro-Labbe. *Chem. Phys. Lett.*, **429**, 161, (2006).

- 114.- J. Padmanabhan, R. Parthasarathi, V. Subramanian, P.K. Chattaraj. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **730**, 221-226, (2005).
- 115.- D. Glossman-Mitnik. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **725**, 27-30, (2005).
- 116.- J. Olh, F. De Proft, T. Veszpremi, P. Geerlings. *J. Phys. Chem. A*, **109**, 1608-1615, (2005).
- 117.- P.K. Chattaraj, D. R. Roy. *J. Phys. Chem. A*, **109**, 3771-3772, (2005).
- 118.- M. Elango, R. Parthasarathi, V. Subramanian, U. Sarkar, P.K. Chattaraj. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **723**, 43-52, (2005).
- 119.- R.K. Roy. *J. Phys. Chem. A*, **108**, 4934-4939, (2004).
- 120.- E. Chamorro, P.K. Chattaraj, P. Fuentealba. *J. Phys. Chem. A*, **107** 7068-7072, (2003).
- 121.- J. Cadet, A. Grand, C. Morell, J.R. Letelier, J.L. Moncada, A. Toro Labbe. *J. Phys. Chem. A*, **107**, 5334-5341, (2003).
- 122.- P. Perez, A. Aizman, R. Contreras. *J. Phys. Chem. A*, **106**, 3964-3966, (2002).
- 123.- P.K. Chattaraj, P. Perez, J. Zevallos, A. Toro-Labbe. *J. Phys. Chem. A*, **105**, 4272-4283, (2001).
- 124.- D. C. Young. *Computational Chemistry*, Wiley-Interscience, USA, (2001).
- 125.- Sapartan'02, Wavefunction, Inc. Irvine, CA, J. Kong, C. A. White, A. I. Krylov, C. D. Sherrill, R. D. Adamson, T. R. Furlani, M. S. Lee, A. M. Lee, S. R. Gwaltney, T. R. Adams, C. Ochsenfeld, A. T. B. Gilbert, G. S. Kedziora, V. A. Rassolov, D. R. Maurice, N. Nair, Y. Shao, N. A. Besley, P. E. Maslen, J. P. Dombroski, H. Daschel, W. Zhang, P. P. Korambath, J. Baker, E. F. C. Byrd, T. Van Voorhis, M. Oumi, S. Hirata, C. P. Hsu, N. Ishikawa, J. Florian, A. Warshel, B. G. Johnson, P. M. W. Gill, M. Head-Gordon, and J. A. Pople. *J. Computational Chem.*, **21**, 1532 (2000).
- 126.- Gaussian 03, Revision E.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc. *Wallingford CT*, (2004).
- 127.- J. J. P. Stewart. *J. Comp. Chem.*, **10**, 209-220, (1989).
- 128.- R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople. *J. Chem. Phys.*, **54**, 724-728, (1971).

- 129.- R. G. Pearson. *Inorganic Chemistry*, **27**, 734-740, (1988).
- 130.- a) C. O. Kappe, W. M. F. Fabian. *Tetrahedron*, **53**, 2803-2816, (1997); b) B. Hemmateenejad, R. Miri, M. A. Safarpour, M. Khoshneviszadeh, N. Edraki. *Theochem*, **717**, 139-152, (2005).
- 131.- a) O. V. Shishkin. *Journal of Molecular Structure*, **385**, 209-214 (1996); b) R. Fossheim, K. Svarteng, A. Mostad, Ch. Roemming, E. Shefter, and D. J. Triggle. *J. Med. Chem.*, **25**, 126-131, (1982).