



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN**

**“ESTUDIO CONFORMACIONAL MEDIANTE
QUÍMICA COMPUTACIONAL, A NIVEL
SEMIEMPÍRICO (AM1) Y TFD (B3LYP), DE
MOLÉCULAS DE TIPO *BIS-BIGINELLI*”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACEÚTICO BIÓLOGO**

PRESENTA:

GUSTAVO RODOLFO RIVERA RODRÍGUEZ

ASESORES

Dra. Ma. Inés Nicolás Vázquez

Dr. René Miranda Ruvalcaba



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.

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, PAPIIME PE201905, CATEDRA DE INVESTIGACION (FESC-UNAM) IN1-46.

Apoyo en recursos de cómputo DGSCA-UNAM.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis representa un parteaguas entre una etapa muy enriquecedora y el camino que el tiempo obliga. En toda experiencia universitaria y la conclusión de este trabajo, ha habido personas que merecen las gracias porque sin su valiosa aportación no hubiera sido posible la culminación de esta fase, de la misma manera hay quien se merece este agradecimiento por haber plasmado su huella en mi camino...

Gracias...

A Dios por ser mi mejor amigo y porque en su infinita bondad y sabiduría me permitió concluir con otro ciclo en mi vida, gracias por tus bendiciones y por llenar mi vida de alegrías, gracias...

A mis padres, Clara y Arturo, les agradezco su apoyo, su guía, comprensión y confianza en la realización de mis sueños, aquí esta uno más, gracias por las noches de desvelos, los regaños, los consejos, pero sobre todo por su aportación en mi vida... una familia. Por fomentar en mí el deseo de saber, de conocer lo novedoso y abrirme las puertas al mundo ante mi curiosidad insaciable, este logro es suyo.

A mi Baki, con mucho cariño, por la amistad y los sueños que hemos compartido, gracias por ser un ejemplo para mí, tu sabes cuanto te admiro y te quiero... nunca dejes de soñar.

Balo, por todas las cosas que aprendimos, disfrutamos y descompusimos juntos, por ser mi hermano a pesar de cualquier cosa, gracias por creer en mí y por todas las cosas que sin querer me enseñaste.

A Doña Emilia Romero, gracias por todo el apoyo mamá por tu tiempo dedicado a mí, por tu ejemplo de vida y porque no se que hubiera sido de mi vida sin tus consejos y tu sostén.

A Doña Imelda Gutiérrez, gracias abuelita por creer siempre en mí y por alentarme en momentos de duda, gracias por regalarme a ese hijo tuyo tan maravilloso y especial como lo es mi padre.

A Elena Rivera y Carlos Pacheco, gracias tíos porque en los momentos difíciles ustedes siempre saben como resolverlo todo, gracias por su ejemplo de vida, su apoyo y principalmente por las familias que ambos encabezan, gracias por creer en mí y siempre alentarme hacia algo mejor.

Edith, gracias por esta etapa de mi vida por tus consejos y comprensión, por tus regaños y sobre todo por tu amor, para adelante siempre.

A mis tías y tíos: Alejandro, Dulce, Fernando, Macoy, Miguel, Linda, Lourdes, Raúl, Rocío y Rodolfo. A las familias Rivera y Pacheco en general muchas gracias por los momentos felices y aquellas reuniones inolvidables.

A la Dra. Ma. Inés Nicolás Vázquez, por todo el apoyo brindado durante estos 2 años, por los conocimientos regalados a mi persona, por su atención, su ejemplo de profesionalismo y por sobre todo su amistad. Gracias Amiga.

A mis amigos: Christian, Juan y Jesús, gracias por el apoyo, la compañía, las enseñanzas y la experiencia, por siempre 4F; Paty, Cathy, Ariana, Annia, Hugo, Rogelio, Peter, Nelly, Emma, Pablo, Tania, gracias por el tiempo y las risas de estos 5 años; Alma, Lety, Rodrigo, por ser la sana competencia y la inspiración para cada día ser mejor.

Al Dr. René Miranda Ruvalcaba, por abrir el panorama de mi existencia por enseñarme que es hacer las cosas con gusto, por el apoyo y los conocimientos brindados, y sobre todo por las oportunidades, gracias por su ejemplo de rectitud y de honorabilidad.

A la sección de Química Orgánica: Oli, Joel, Cony, Boris, Gabriel, Berna, etc. por el apoyo y la compañía de estos dos años, por la amistad surgida de esta casualidad y por todo de lo que ustedes pude aprender.

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, por brindarme la oportunidad de crecer bajo tu manto y por todas las personas que dentro de tus instalaciones me permitiste conocer.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por ser mi *alma mater* y por regalarme la oportunidad de ser una persona preparada, la cual puede ayudar a la sociedad a conseguir un poco de su bienestar. Gracias porque siempre:

“Por mi raza hablará el espíritu”

A mi país, por creer en mí y por ese regalo tan bello e imprescindible que es la educación pública.

“Todo lo puedo en Cristo que me fortalece...”

Fil. 4:13

“Lo que la gente puede concebir
y creer, lo puede lograr”
-Napoleón Hill-

“Empieza por hacer lo necesario, después
lo que es posible, y sin darte cuenta estarás
haciendo lo imposible”

-Francisco de Assis-

“Podríamos lograr muchas más
cosas si no las pensáramos
imposibles”
-C. Malesherbes-

“Para lograr grandes cosas no
solamente tenemos que actuar, soñar
y planear sino también creer”

-Anatole France-

“Las grandes cosas no se
logran por impulso, sino por la
suma de pequeños hechos”
-Vicent Van Gogh-

“Perseverancia no es una larga
carrera; son pequeñas carreras una
después de la otra”

-Walter Elliott.-

“Si no hay compromiso, sólo hay
promesas y esperanzas pero no
hay planes”
-Peter F. Drucker-

**“El único secreto real del
éxito... es el entusiasmo”**

CONTENIDO

1. GLOSARIO.....	i
2. RESUMEN.....	1
3. GENERALIDADES.....	4
3.1 Ésteres de Biginelli.....	4
3.1.1 Reacción de Biginelli y algunas modificaciones a ésta.....	4
3.1.2 Importancia biológica	6
3.2 Principios básicos de la hipertensión arterial.....	10
3.3 Estereoquímica.....	15
3.3.1 Quiralidad. Estereoisómeros y tipos de estereoisómeros.	15
3.3.2 Isomería conformacional	18
3.3.3 Análisis conformacional	19
3.3.4 Conformaciones de anillos	21
3.4 Aspectos básicos de química computacional	23
3.4.1 Métodos de análisis conformacional	24
3.4.2 Mecánica molecular	27
3.4.3 Química Cuántica	29
3.4.4 Métodos Ab Initio.....	30
3.4.4.1 Aproximación de Born-Oppenheimer.....	30
3.4.4.2 Método de Hartree-Fock	32
3.4.4.3 Funciones Base	33
3.4.5 Métodos semiempíricos.....	35

3.4.6	<i>Teoría de Funcionales de la densidad (TFD)</i>	37
4.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	41
5.	HIPÓTESIS	49
6.	OBJETIVOS	
6.1	Objetivo general	50
6.2	Objetivos particulares	50
7	MATERIALES Y MÉTODOS	51
7.1	Metodología computacional	51
8	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	52
9	CONCLUSIONES	99
10	REFERENCIAS	101

1. GLOSARIO

A	Afinidad electrónica
<i>Ab-initio</i>	“desde el principio” o “de primeros principios”
AM1	Acrónimo en el idioma Inglés para Modelo Austin 1
Ángulo diedro	Un ángulo diedro o ángulo de torsión A-B-C-D se define como el ángulo 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 anti o trans.

Archivo de entrada de

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 x, y, z. Ejemplo:

	x	y	z
O	1.325	0.000	0.129
H	1.325	0.000	1.089
H	2.230	0.000	-0.190

Archivo de entrada de

Coordenadas internas

Este modelo es conocido con el nombre de matriz Z. 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. Ejemplo:

O1							
C2	O1	1.20					
H3	C2	1.01	O1	119.0			
H4	C2	1.01	O1	119.0	H3	180.0	

B3LYP	Funcional híbrido, en el que el potencial de intercambio se representa por tres parámetros de Becke, y el de correlación por el de Lee, Yang y Parr
C ₇	Referido al carbono número 7 de la estructura
DFT	Acrónimo en inglés para Teoría de Funcionales de la densidad. TFD. (Density functional theory)
DHPMs	Dihidropirimidinonas
DHPys	Dihidropiridinas
Diastereómeros	Estereoisómeros con imágenes no especulares y no superponibles.

e ⁻	Electrones
ECA	Enzima convertidora de Angiotensina
Enantiómero	Estereoisómeros con imágenes especulares no superponibles.
Estereoisómero	Compuestos cuyos átomos presentan la misma conectividad pero con distinta configuración.
E _{rel}	Energía relativa de las moléculas al compararse con el mínimo energético de su sistema
Et	Grupo funcional etilo
EtO	Grupo funcional etoxilo
FF	Acrónimo en el idioma Inglés para campos de fuerza (Force Fields)
Funcional	$F[f]$, es una regla que asocia un número a cada función f . Por ejemplo, el funcional $F[f] = \int_{-\infty}^{\infty} f^*(x)f(x)dx$ asocia un número, obtenido por integración de $ f ^2$ en todo el espacio, a cada función cuadráticamente integrable $f(x)$.
GAP	Diferencia energética entre el HOMO y el LUMO de una molécula
GGA	Aproximación de gradiente generalizado
GTO	Orbitales de tipo Gaussiano
HMO	Orbitales moleculares de Hückel
HOMO	Acrónimo en el idioma Inglés para Orbital molecular ocupado de más alta energía (Higher occupied molecular orbital).
HTA	Hipertensión arterial
I	Energía de ionización
INDO	Acrónimo en inglés que indica que el método considera la supresión intermedia del solapamiento diferencial.
KS	Kohn y Sham
LDA	Acrónimo en inglés para la aproximación de la densidad local
LSDA	Acrónimo en inglés para la aproximación de la densidad de espín local
LUMO	Acrónimo en el idioma Inglés para Orbital molecular desocupado de más baja energía (Lowest unoccupied molecular orbital)
LYP	Energía de correlación propuesto por Lee, Yang y Parr.
Me	Metilo
MINDO	Acrónimo en inglés para indicar que el método considera la supresión intermedia del solapamiento diferencial modificado.
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
MNDO	Acrónimo en inglés para indicar que el método considera la supresión del solapamiento diatómico modificado.

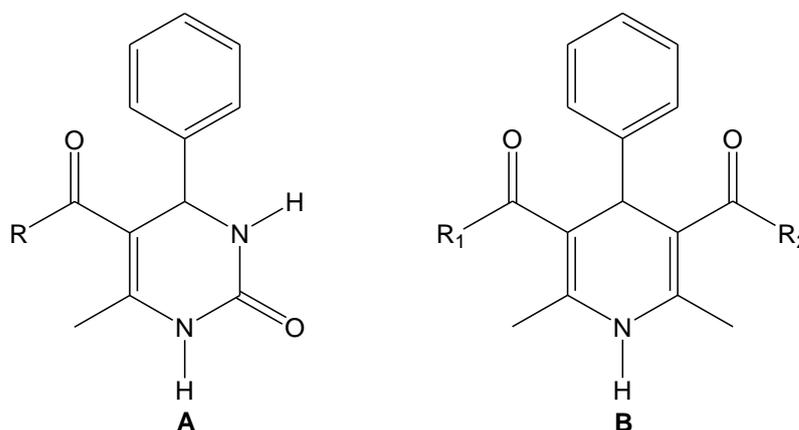
Modelado molecular	Es la acción mediante la cual se representa a las moléculas en tres dimensiones de manera que se puedan simular tanto su comportamiento como sus propiedades
η	Dureza química
NO ₂	Grupo funcional nitro
OM	Orbitales moleculares
OMF	Orbitales moleculares de frontera
Operador	Es una regla o expresión matemática que transforma una función en otra.
Orbital	Es una función espacial, depende de tres coordenadas del electrón x, y, z. Considerando el respectivo espín, +1/2, -1/2.
Orbital del Core	Ó del núcleo: orbital que pertenece a una capa completamente ocupada en el átomo aislado, sin pertenecer a la capa de valencia.
PC	Acrónimo en inglés para las siglas de computadora personal (personal computer)
PM	Peso molecular
S	Blandura global
STO	Orbitales de tipo Slater

2. RESUMEN

2. RESUMEN

La hipertensión arterial a nivel mundial, es un problema de salud de suma importancia, se estima que ésta se encuentra presente en un 21-25% de la población adulta. Alrededor de 17 millones de personas mueren cada año por enfermedad cardiovascular. En una encuesta realizada en el año 2000, por el Instituto de Cardiología de México, se obtuvo como resultado que la prevalencia de hipertensión arterial ponderada para la distribución poblacional y de género en la República Mexicana fue de 30.05 %; al respecto, menos del 50 % está bajo algún tratamiento farmacológico, el resto lo descarta por el alto costo de los medicamentos que son requeridos.

En años recientes, se ha despertado un marcado interés por las moléculas de la clase de las dihidropirimidinonas (DHPMs), Vg. **A**, también conocidas como ésteres de Biginelli, las cuales tienen un perfil estructural y farmacológico análogo con las 4-aryl-1,4-dihidropiridinas (DHPys), Vg. **B**. Estos ésteres suelen ser empleados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.



Se conoce que el mecanismo de acción de las DHPMs, análogo al de las DHPs, es a nivel del canal de calcio, bloqueando la entrada de este ión en la subunidad α_1 , del canal L dependiente de voltaje presente en músculo liso vascular y miocardio, originando vasodilatación además de una disminución de la resistencia vascular periférica. Algunas

otras DHPMs presentan cierta actividad antiviral, como la nitracina, con una actividad excelente contra el virus del grupo tracomona, este mismo compuesto tiene actividad modesta contra ciertas bacterias; otras más suelen ser antitumorales.

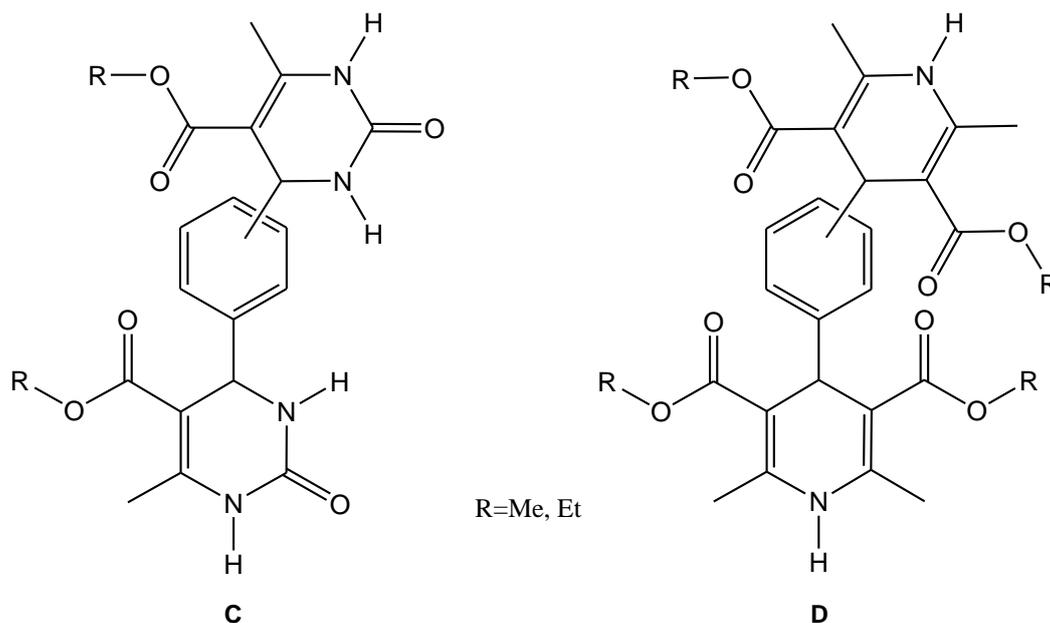
Por otro lado, se tiene conocimiento que como requisitos previos para entender la interacción de las DHPMs con los receptores a nivel molecular está tanto la geometría molecular así como las conformaciones de las DHPMs, al respecto, es conveniente mencionar que las características conformacionales de las DHPMs han sido extensamente estudiadas por métodos de la química computacional (semiempíricos y *ab initio*), difracción de rayos X y también estudios de resonancia magnética nuclear.

Desde el punto de vista del diseño de fármacos, una situación ideal sería aquella en la que pudiéramos predecir tanto la conformación como algunas de las propiedades fisicoquímicas asociadas a una molécula antes de realizar su síntesis. Esto es exactamente lo que se puede hacer cuando se dispone de computadoras poderosas y esquemas computacionales apropiados.

La química computacional es una disciplina que se extiende mas allá de los límites tradicionales que separan la química, la física, la biología y la ciencia de la computación, permitiendo la investigación de átomos, moléculas y macromoléculas mediante programas de química especializados, actualmente incluso en una computadora de escritorio, cuando la investigación de laboratorio sea inapropiada, impracticable o imposible, o simplemente cuando se quiera utilizar esta área como otra alternativa para determinar propiedades moleculares.

Dado todo lo anterior, en este trabajo, se determinaron algunas propiedades estructurales de los conformeros de cada estereoisómero, a nivel semiempírico y de B3LYP/6-31G de la TFD, de un grupo de moléculas nuevas análogas a los ésteres de Biginelli; compuestos tipo *bis*-Biginelli (C). Como puede observarse estas estructuras presentan la particularidad de tener un doble anillo de dihidropirimidinona, al respecto es conveniente mencionar que de manera muy reciente, se ha sintetizado una serie de ésteres de

bis-Hantzsch^a (**D**) y otra otra serie *bis*-Biginelli, las cuales presentaron actividad hipotensora^b al respecto éstas últimas se estudiaron en este trabajo y se obtuvo como resultado general que las conformaciones de mínima energía se presentan en ángulos complementarios, en la mayoría de los casos en las moléculas con ángulos diedros entre C₄-C₅-C₇-C₈ de 90 y 270°, y de 60° y 300°.



^a Solventless Synthesis of *bis*-Biginelli-type Molecules with Vasodilatory Effects, Promoted without Catalyst and Activated by Infrared Irradiation, O. Noguez, A. García, C. Ibarra, A. Cabrera, R. Miranda. *Chemistry Letters*, **2007**, in press. Tesis doctoral Olivia Noguez Cordova. FESC; UNAM, en escritura **2007**

^b Vasodilator Effects of *Bis*-Dihydropyridines Structurally Related to Nifedipine, R. Pliego, E. Ramírez, R. Miranda, Villalobos, F. Delgado, R. Osnaya, J. Trujillo. *Medicinal Chemistry*, **2006**, 527-534; Tesis doctoral Raquel Gómez Pliego, ESM, IPN, defendida en Septiembre **2006**.

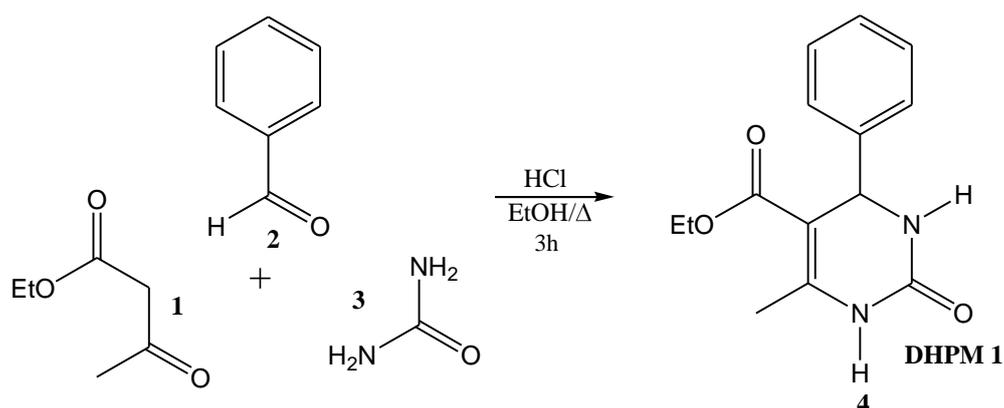
3. GENERALIDADES

3. GENERALIDADES

3.1 Ésteres de Biginelli

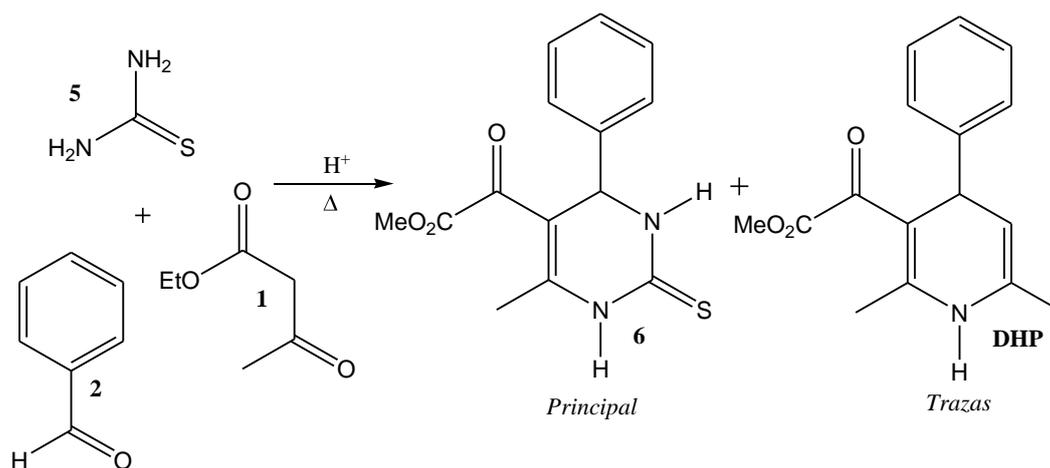
3.1.1 Reacción de Biginelli

Esta, es una reacción de ciclocondensación catalizada en medio ácido, entre un β -cetoéster (**1**), un aldehído aromático (**2**), y la urea (**3**); el primero en reportar acerca de ella fue el químico nacido en Italia Pietro Biginelli¹, en el año de 1893. La reacción, la realizó simplemente por calentamiento de una disolución etanólica con los tres reactivos mencionados en presencia de HCl como catalizador en condiciones de temperatura de reflujo del EtOH, durante tres horas (Esquema 1). El producto formado, fue precipitado al enfriarse la mezcla de reacción, y acto seguido fue caracterizado como la 3, 4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (**4**)



Esquema 1

Sin embargo, a partir de este trabajo, hubo un amplio intervalo de tiempo de falta de información sobre la reacción reportada por Biginelli. No fue sino hasta 1929 cuando Hinkel y Hey² retomaron el estudio de esta ciclocondensación, realizando cambios en uno de los reactivos, lo que hicieron fue sustituir a la urea por tiourea (**5**) obteniendo el producto de condensación correspondiente la 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-tiona (**6**); al respecto, es apropiado comentar que detectaron la presencia de una pequeña cantidad (<10%) de un subproducto identificado como la respectiva 1,4-dihidropiridina (**DHP**). Esquema 2.



Esquema 2

En 1932, tres años después de la modificación reportada por Hinkel y Hey, Folkers, Harwood y Jhonson³⁻⁴, hicieron su contribución a la química de las **DHPMs**; un resultado interesante, fue el descubrimiento de que el ácido acético glacial puede ser utilizado para realizar la condensación. Otro aspecto interesante fue el uso de otro disolvente, el 1,4-dioxano, mejorándose los correspondientes rendimientos de la reacción, aunque bajo estas condiciones no se observó la formación de algún subproducto.

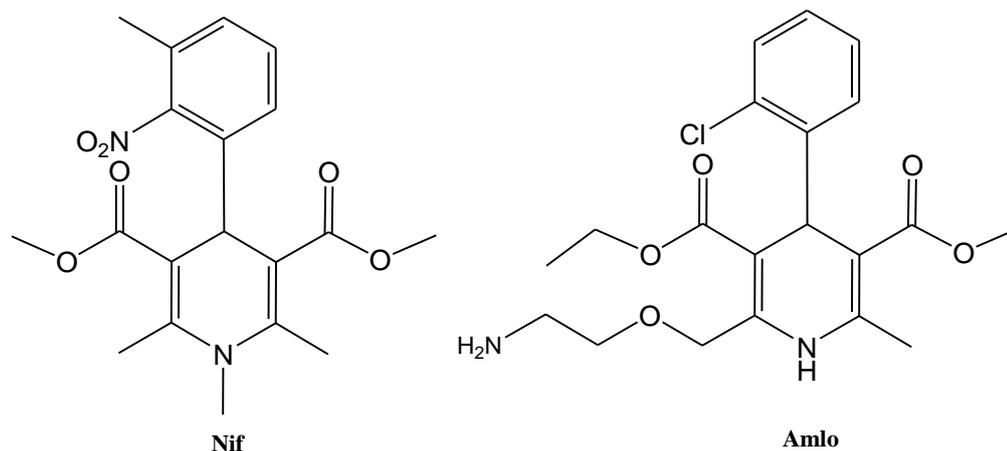
A principios de la década de los 70, Mamaev y colaboradores⁵, demostraron que es factible llevar a cabo la formación de una variedad considerable de **DHPMs**, mediante el empleo de 1,3-difenil-1,3-propandiona, α -nitroacetofenona y 2-cloroacetofenona, estos últimos reactivos análogos al β -cetoéster empleado en la reacción original.

3.1.2 Importancia Biológica

Los compuestos de Biginelli muestran un amplio espectro en cuanto a la actividad biológica se refiere; al respecto, una primera patente registrada de un compuesto de Biginelli se dio en 1930 como agente protector de lana en contra de las polillas⁶, estos compuestos dieron paso para el desarrollo de la nitracina⁷.

En particular, las 4-aryl-1,4-dihidropiridinas son la clase de fármacos mas estudiada como moduladores de canal de calcio, y desde su introducción al mercado en el año 1975 han llegado a ser indispensables en el tratamiento de diferentes desordenes y enfermedades

cardiovasculares (como la hipertensión, la arritmia cardiaca y la angina de pecho)⁸. Más de 30 años después de la introducción de la nifedipina (**Nif**) en el mercado, muchos análogos de DHPys han sido sintetizados y un numeroso grupo de medicamentos de segunda generación están ahora a disposición en el mercado.



En años recientes el interés se ha fijado en las moléculas azo-análogas a la nifedipina, como las dihidropirimidinonas (DHPMs), las cuales presentan perfiles estructurales y farmacológicos análogos a las DHPys moduladores de canal de calcio.

Recientemente una gran variedad de compuestos, algunos casos de este tipo, han sido desarrollados [Fig.1]⁸⁻⁹, los cuales son superiores en potencia y duración de la actividad antihipertensiva de las DHPys comparándose favorablemente con fármacos de segunda generación como la amlodipidina (**Amlo**).

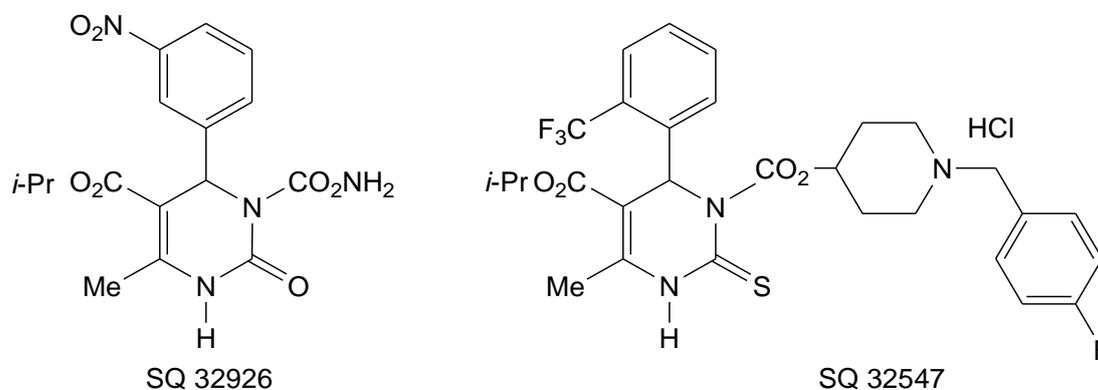


Figura 1. Estructura de algunos compuestos líderes análogos a DHPys

Al respecto, es conocido que el mecanismo por el cual actúan para conseguir este efecto es a nivel de canal de calcio,¹⁰⁻¹² bloqueando la entrada de calcio en la subunidad α_1 (Fig. 2), del canal L dependiente de voltaje en músculo liso vascular y en el miocardio, ocasionando vasodilatación además de una reducción de la resistencia vascular periférica.

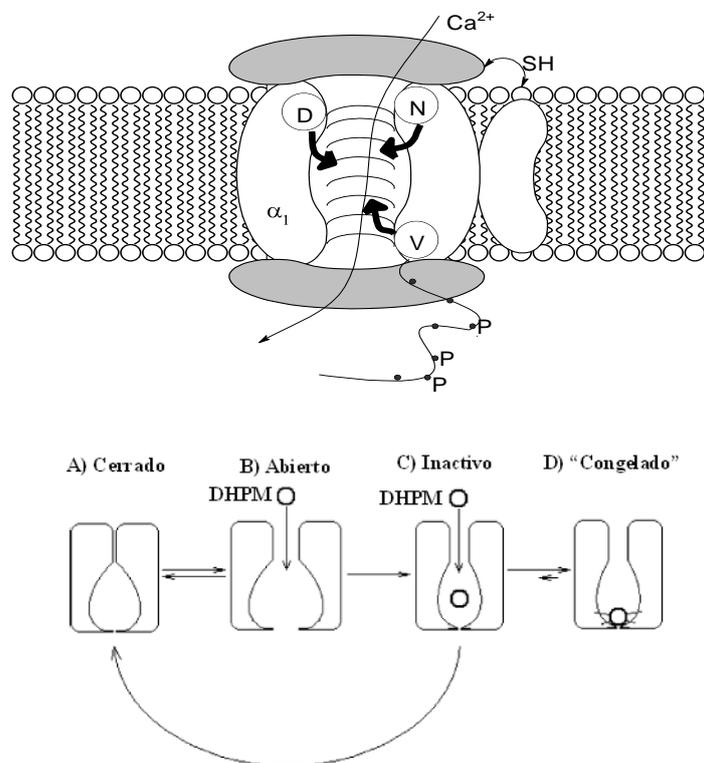
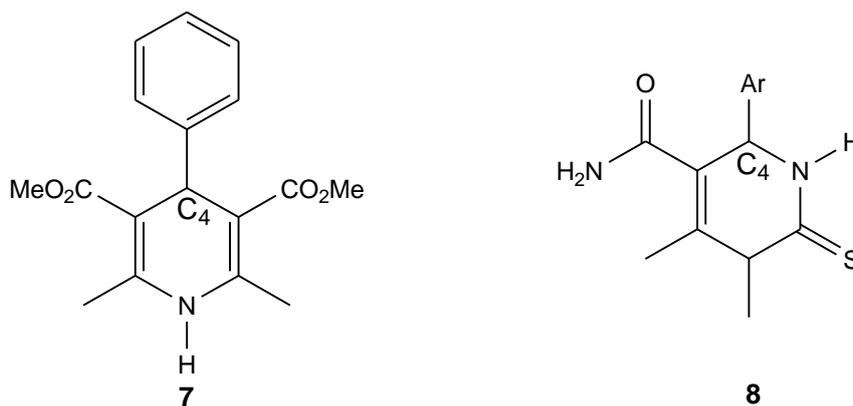


Figura 2. Dos modelos propuestos: Arriba: para las subunidades del canal de Ca^{2+} con los respectivos sitios de unión para la nifedipina (N). Se considera que muchas **DHPs** y **DHPMs** se unen en el mismo lugar que la nifedipina. La P indica el sitio donde ocurre la fosforilación en respuesta al AMPc, el cual aumenta la probabilidad de apertura del canal Ca^{2+} , Abajo¹²: Se representan las cuatro fases del canal de calcio en respuesta a las DHPMs: A) El canal se encuentra cerrado, no hay flujo de Ca^{2+} , B) El canal está abierto y tanto Ca^{2+} como las DHPMs pueden ingresar en él, a través del poro; C) El canal está inactivo, pero DHPMs pueden ingresar a él, la unión de éstas al canal se facilita en esta etapa; D) Al unirse las DHPMs el canal permanece "congelado" no hay flujo de Ca^{2+} , el poro se encuentra bloqueado por las DHPMs.

Asimismo, algunas **DHPMs** poseen alguna actividad antiviral¹³⁻¹⁴ como la nitracina (7), la cual presenta excelente actividad contra el virus del grupo tracomona, este mismo compuesto posee una modesta actividad contra ciertas bacterias.⁹ Otras **DHPMs** como 13, son agentes antitumorales¹⁵, en especial contra el carcinosarcoma de Walter en ratas, mientras que en relación con las DHPMs 5-carboxamidas como 9, se ha informado que tienen actividades tanto anticarcinogénica¹⁶ como antiinflamatoria¹⁷ además de emplearse como analgésicos e inhibidores de la agregación plaquetaria en sangre.¹⁸



Se tiene conocimiento que un requisito previo para cualquier comprensión de la interacción de las DHPMs con las receptores a nivel molecular es la geometría molecular y de las conformaciones accesibles de las DHPMs, al respecto, es conveniente mencionar que las características conformacionales de DHPMs han sido extensamente estudiadas por métodos de la química computacional (semiempíricos y *ab initio*), difracción de rayos X y estudios de resonancia magnética nuclear.¹²

Sin embargo, a pesar de que muchos estudios de relación estructura-actividad han sido realizados para moléculas de este tipo, existe todavía el debate sobre estereoquímica y la conformación estructural requeridas para que las moléculas presenten su actividad. En 1995 fue reportado por Rovnyak con detalle un perfil farmacológico estructura-actividad para una serie de DHPM moduladoras de canal de calcio, llevando a un nuevo modelo general de enlace al sitio receptor¹⁹. En este reporte, se concluye que el tipo de modulación sobre canal de calcio (agonista-antagonista) de las DHPMs es dependiente de la configuración absoluta sobre el grupo que se encuentra en C₄, en otras palabras, la orientación del grupo 4-aryl, tiene la función de “switch molecular” (Figura 3) entre la actividad agonista y la antagonista²⁰; es importante mencionar que solo el lado izquierdo de las moléculas de **DHP/DHPMs** ha sido propuesto para la actividad farmacológica¹².

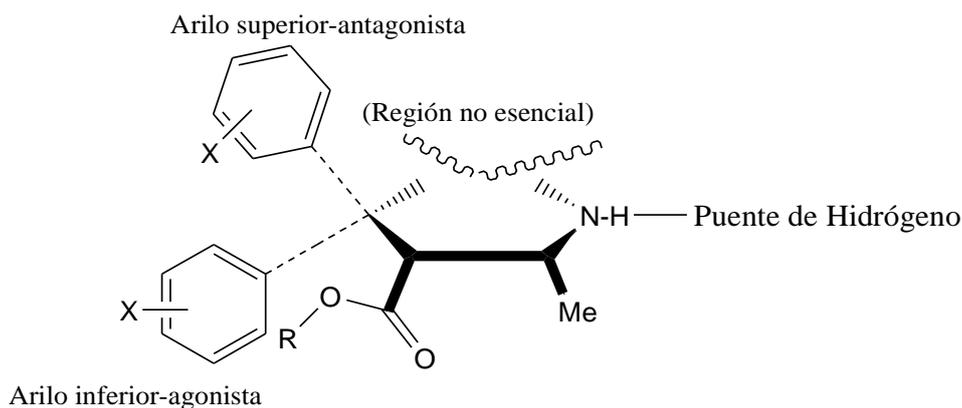
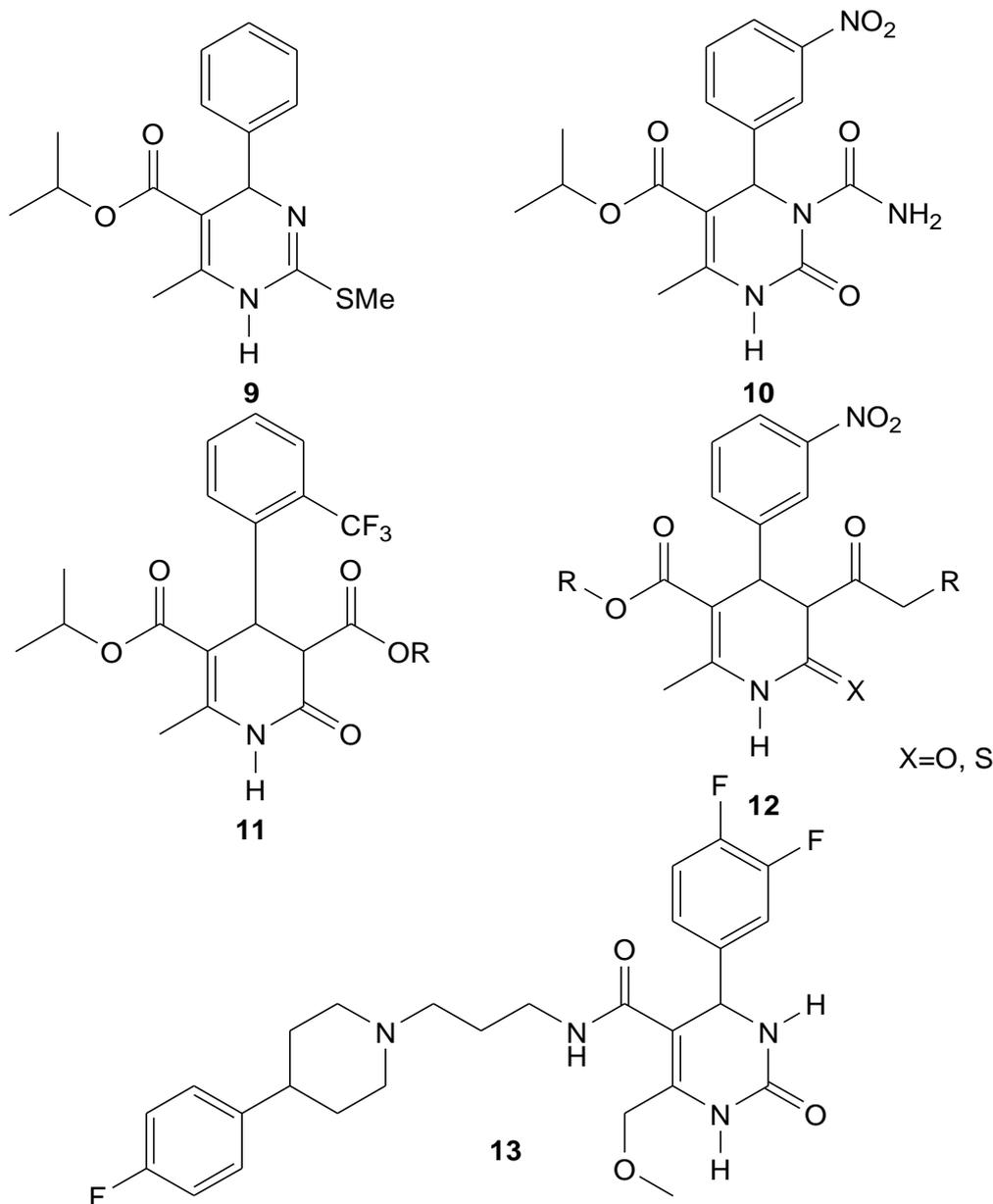


Figura 3¹². Receptor geométrico propuesto para las **DHP/DHPMs** como moduladores de los canales de calcio.

En ese sentido, es necesario hacer de conocimiento que la separación enantiomérica de **10** y **11** demostró que la actividad biológica, reside en el enantiómero con configuración *R*,¹⁹ estas dos moléculas tienen una potencia similar a la amlodipina.

Como complemento de la actividad biológica, es conveniente mencionar que la *S*-alquil,1,4-dihidropirimidina (**9**), manifiesta un potente bloqueo en el canal de calcio *in vitro*, misma actividad que no se manifiesta con función antihipertensiva *in vivo*. A su vez, los compuestos de Biginelli que tienen una funcionalidad de uretano en la posición N₃, como (**12**) son más potentes para bloquear el canal de calcio.²¹

Por otro lado, el análisis conformacional realizado en este trabajo corresponde a moléculas del tipo de ésteres de Biginelli, **DHPMs**. Hasta el momento en la literatura solo se ha reportado de moléculas con un solo anillo de **DHPM**, el análisis que se realizó en este proyecto se efectuó con moléculas denominadas como ésteres de *bis*-Biginelli (Figura 4), las cuales presentan dos anillos de **DHPMs**, y por lo tanto dos centros estereogénicos, haciendo que el número de posibles estereoisómeros para estas moléculas se multipliquen.



3.2 Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es un padecimiento crónico de etiología variada y que se caracteriza por el aumento sostenido de la presión arterial, ya sea sistólica, diastólica o ambas. En el 90% de los casos la causa es desconocida por lo cual se le ha denominado hipertensión arterial esencial, con una fuerte influencia hereditaria. En un 5 a 10 % de los casos existe una causa directamente responsable de la elevación de las cifras tensionales y a esta forma de hipertensión se le denomina hipertensión arterial secundaria²¹.

La HTA ocasiona daño a diversos órganos y el grado de éste y el tiempo requerido para que aparezcan se relacionan directamente con el grado de hipertensión arterial.²²

De acuerdo con las cifras tensionales la hipertensión arterial se puede clasificar de acuerdo a la información vertida en la Tabla 1.

Tabla 1 Descripción de las magnitudes de presión arterial en los diferentes tipos de hipertensión

	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Normotensión	<140	<90
Hipertensión leve	140-160	90-100
Hipertensión moderada	160-180	100-110
Hipertensión grave	>180	>110

La HTA es un problema de salud de primera importancia ya que se estima que se encuentra en el 21 al 25% de la población adulta general. Alrededor de 17 millones de personas mueren cada año por enfermedad cardiovascular. Se estima que cada 4 segundos ocurre un síndrome coronario agudo y cada 5 segundos un accidente vascular cerebral²³⁻²⁴. Así, las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar en morbilidad del paciente adulto en todo el mundo y México no escapa de esta circunstancia²³. Se estima que existen en el mundo cerca de 600 millones de personas con hipertensión arterial, de éstos, 420 (70 %) millones corresponden a países en vía de desarrollo.

En una encuesta realizada en el 2000 por el instituto de cardiología Mexicano, dependiente de la SSA, en donde se encuestaron 45, 294 adultos mayores de 20 años, de los cuales 42, 027 se ubicaron entre 20 y 69 años de edad, se obtuvo como resultado que la prevalencia de hipertensión arterial ponderada para la distribución poblacional y género en el país fue de 30.05 %. De este 30.05% poblacional que se refleja en 34, 119, 194 personas, sólo el 39% tenía diagnóstico médico previo de ser hipertenso, mientras que el 61% de los individuos lo ignoraba, del porcentaje que tenía conocimiento de sufrir HTA sólo el 46.9% estaba bajo algún tratamiento farmacológico²⁵, debido principalmente a los altos costos de los medicamentos.

De analizar estas cifras surge la importancia y necesidad de desarrollar nuevas vías en los tratamientos y en los fármacos que ayuden al desarrollo de nuevos medicamentos para

lograr que estas cifras se vean disminuidas, o en su defecto que esta enfermedad no sea una limitante para quien la padece, y controlar el daño orgánico que pueda llegar a producir con el tiempo.

Tratamiento farmacológico.

En pacientes con hipertensión arterial leve y moderada, se recomienda iniciar el tratamiento con un solo fármaco. Si el paciente hipertenso tiene un síndrome hipercinético, la mejor opción es un beta bloqueador, y es inconveniente el uso de vasodilatadores como los calcio-antagonistas o bloqueadores alfa ya que exacerban la hiperquinesia circulatoria²⁶.

En pacientes en quienes se sospecha expansión del espacio extracelular (especialmente mujeres) la mejor opción es el tratamiento diurético como mono terapia, son menos efectivos los beta bloqueadores y están contraindicados los vasodilatadores que empeoran la retención de líquido y la expansión del espacio intravascular. Pueden ser igualmente efectivos los inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (ECA). En ancianos con hipertensión arterial es preferible el uso de calcio-antagonistas como fármacos de primera elección.²⁷

Como conclusión general se puede decir que el tratamiento del paciente hipertenso deberá ser individualizado tomando en cuenta edad, cuadro clínico, condiciones hemodinámicas y efectos colaterales de los fármacos.

En el informe 5 del *Joint National Committee* de 1993 se asignó a los diuréticos y beta-bloqueadores una posición preferencial por haber sido las únicas drogas que han demostrado reducir la mortalidad en ensayos clínicos de largo plazo²⁸.

Como en la actualidad las dihidropiridinas de acción prolongada (nifedipina, nitrendipina) se han demostrado eficaces en reducir la mortalidad en estudios controlados²⁹, se ha considerado estos fármacos como alternativas apropiadas, a lo menos en los adultos mayores.

3.3 Estereoquímica

3.3.1 Quiralidad. Estereoisómeros y tipos de estereoisómeros.

Debido a la geometría tetraédrica del carbono saturado y las propiedades tridimensionales asociadas, las moléculas pueden tener quiralidad como una característica estereoquímica. Cualquier objeto es quiral si este es diferente (no superponible) a su imagen especular. De igual forma, una molécula es quiral si su estructura normal no es superponible a su imagen especular. Este requisito no considera cambios conformacionales (rotaciones de un enlace sencillo) como condiciones válidas para ser no superponibles³⁰.

Como ejemplo, las moléculas de la figura 4: la primera es aquiral, debido a que se superpone con su imagen especular, mientras que la segunda presenta quiralidad por lo contrario.

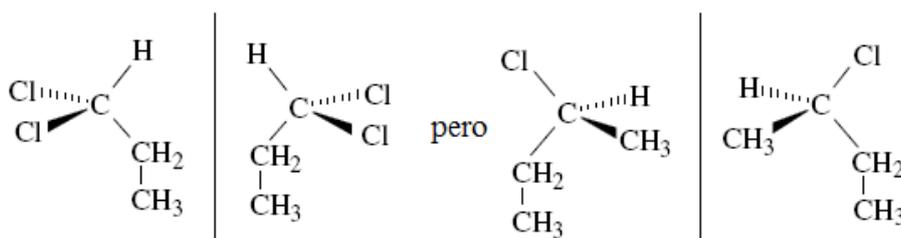


Figura 4. Ejemplo de moléculas aquirales y quirales.

Cuando una molécula es quiral, tendrá dos formas isoméricas llamadas enantiómeros cada una de las cuales será no superponible a su correspondiente imagen especular.

Los enantiómeros son estereoisómeros distintos debido a que a pesar de tener la misma fórmula y la misma secuencia de elementos enlazados, difieren en el arreglo espacial de su estructura y de sus grupos funcionales. En compuestos orgánicos, un centro quiral corresponde a un átomo de carbono tetraédrico asimétrico. Siendo, el enlace con mayor posibilidad quiral, este mismo carbono tetraédrico con cuatro sustituyentes³¹.

Un carbono tetraédrico con cuatro grupos sustituyentes es también un tipo de centro estereogénico. Un centro estereogénico es un átomo en que el intercambio de dos sustituyentes conduce a un estereoisómero. Así, al intercambiar dos grupos enlazados al

carbono quiral, se produce un estereoisómero de la molécula. Si en la molécula solo existe un centro quiral, el intercambio de los grupos, conduce a un enantiómero de la molécula.³⁰

El identificar la quiralidad y los centros quirales en una molécula es un paso importante para determinar el número de posibles estereoisómeros para un compuesto dado. Cuando en las moléculas existen más de dos centros quirales, el número de posibles estereoisómeros se incrementa, este incremento guarda una relación de 2^n , donde n es el número de centros quirales³¹.

$$\#Est=2^n$$

Existen otros tipos de estereoisómeros, el segundo tipo se da cuando se observa la existencia de estereoisómeros distintos, pero que no pueden superponerse ni son imágenes especulares, y son llamados diastereómeros, Figura 5.

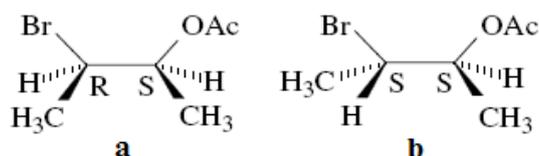


Figura 5. Ejemplo de diastereómeros, a y b no son superponibles ni imágenes especulares, sin embargo presentan diferente configuración.

Los diastereómeros tienen la misma fórmula y conectividad de sus elementos enlazados, pero diferente arreglo espacial, los cuales no son superponibles ni imágenes en el espejo.

Un tercer tipo de estereoisómeros se presenta cuando una molécula con múltiples centros estereogénicos contiene un plano interno de simetría (σ_n). Esto sucede normalmente cuando dos de los centros estereogénicos están unidos a las mismas cuatro valencias, un ejemplo se puede observar en la figura 6.

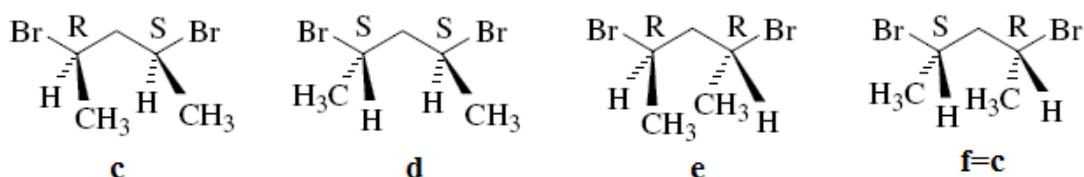


Figura 6 Se presentan 4 estereoisómeros de 2,4-dibromopentano, el cual tiene dos centros estereogénicos. d y e son enantiómeros, y c y d son diastereómeros, sin embargo f y c son iguales.

En la figura se observa que **f** y **c** son idénticos, aunque existen dos centros quirales en **c** (y en **f**), la molécula por si misma es aquiral porque contiene un plano de simetría interno. Al presentar este plano, la estructura **f** es superponible en **c** al realizar un giro de 180° , resultando ser el mismo compuesto. A este tipo de estereoisómero se le denomina meso-isómero³¹.

3.3.2 Isomería Conformacional

Existe otro tipo de estereoisómero que se presenta en moléculas que no tienen centros quirales dentro de su estructura, sin embargo esta puede presentarse de diferentes formas (conformaciones). Se dice que la molécula es quiral a pesar de carecer de centros de este tipo. La quiralidad de la molécula se fundamenta por la presencia de un eje giratorio en la molécula. Ejemplo de estas moléculas son los bifenilos, mostrados en la figura 7.³¹

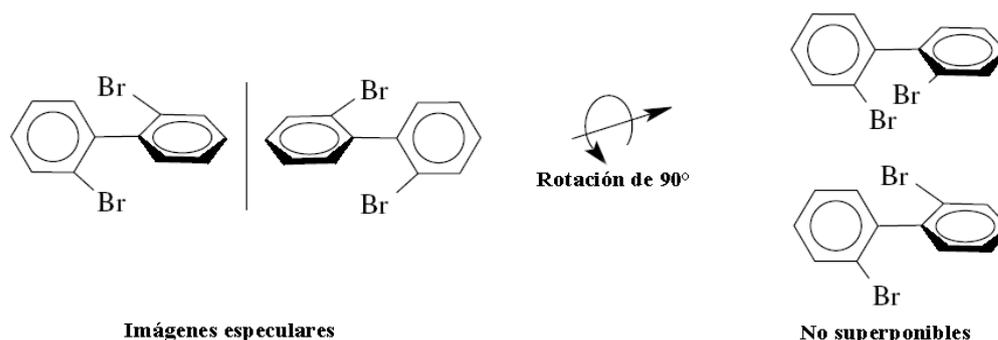


Figura 7

Los grupos funcionales presentes en una molécula proveen de un punto focal para las transformaciones químicas de las moléculas, y definen los tipos de reacciones que tendrán estas comúnmente. Los grupos funcionales también afectan los tipos y las fuerzas de las interacciones intermoleculares de las moléculas. Estos grupos funcionales son determinantes importantes tanto de las propiedades físicas como químicas de las moléculas³².

Un método convencional para representar las estructuras en tres dimensiones es la denominada proyección de Newman, en esta, se ve directamente el enlace carbono-carbono y representa los dos átomos de carbono mediante un círculo. Los enlaces unidos al carbono

delantero se representan por medio de líneas que van al centro del círculo, y los enlaces fijos al carbono trasero, con líneas que sólo llegan a la circunferencia del círculo³⁰.

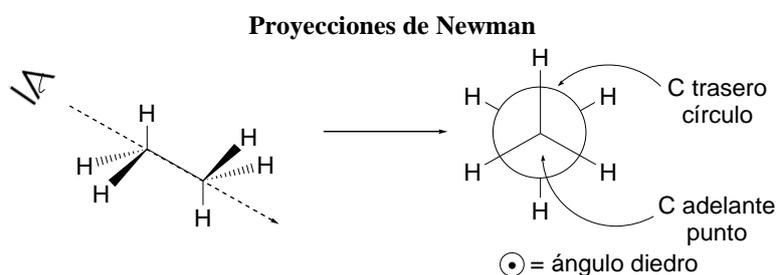


Figura 8. Representación esquemática del uso de las proyecciones de Newman

3.3.3 Análisis conformacional

En el sentido más básico, las reacciones químicas son realmente solo cambios en la distribución electrónica. Tales cambios resultan en la ruptura y la generación de enlaces químicos ocasionando la transformación de reactivos en productos. Sin embargo, antes de que dichos cambios se lleven a cabo, las moléculas que toman parte en la reacción, deben acercarse una a la otra a una distancia de enlace, o dichas moléculas deben sufrir un cambio en su geometría que permita el traslape entre los orbitales necesario para que ocurra la redistribución electrónica³².

Es decir, para que las reacciones químicas ocurran, las moléculas deben de tener una interacción en un sentido espacial. A consecuencia de esto, la forma de las moléculas y su contorno de densidad, representan una influencia importante sobre la posibilidad que tienen estas de interaccionar con otras moléculas.

El gran número de enlaces σ presentes en las moléculas orgánicas tiene una relación directa sobre la forma de sus estructuras. Como un enlace σ es axialmente simétrico a lo largo de este, las rotaciones de los grupos conectados por un enlace σ no causan sus rompimientos (lo que no sucede con los enlaces π). Así, las moléculas con varios enlaces σ son capaces de tener múltiples movimientos de rotación internos, los cuales determinan la forma, tamaño, y características de superficie de una molécula. Un análisis conformacional

es el estudio de dichos movimientos rotacionales en las moléculas y de como afectan estos a las características moleculares.³¹

El hidrocarburo más simple que puede tener movimientos rotacionales internos es el etano, Figura 9. El etano cuenta con dos grupos metilo tetraédricos enlazados mediante un enlace σ . Estos grupos metilo son libres de rotar uno relativamente con respecto al otro. Sin embargo, se ha encontrado que varias posiciones rotacionales no son equivalentes espacialmente o energéticamente. En este se presentan dos límites de posición rotacional. La conformación de menor energía es aquella en la cual los enlaces C-H de cada grupo metilo están alternados con los otros enlaces C-H que cruzan el enlace σ , esto ocurre porque las nubes electrónicas de los enlaces están lo más alejadas y sus repulsiones son mínimas.

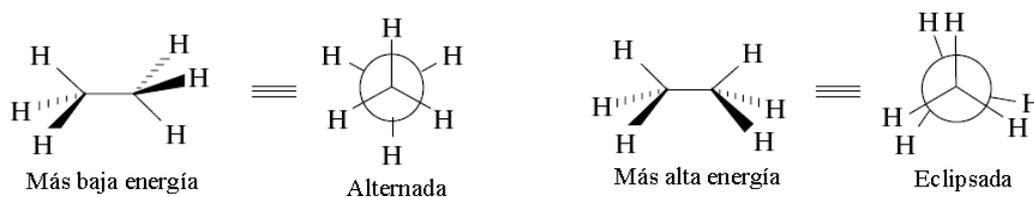


Figura 9. Ejemplo de los límites conformacionales-energéticos para el butano. A la izquierda la conformación de menor energía y a la derecha la de mayor energía.

Mientras que la de mayor energía se presenta cuando las nubes electrónicas de los átomos están muy cercanas, lo cual aumenta la repulsión y por consiguiente la energía de la molécula. La forma eclipsada y alternada son estereoisómeros conformacionales (isómeros conformacionales ó confórmeros). Existen, una infinidad de confórmeros para cada estructura que tenga enlaces σ , debido al gran intervalo sobre el que puede rotar el enlace, pero normalmente solo es de importancia conocer la conformación de mínima y de máxima energía³¹.

La isomería conformacional del butano es más compleja, debido a que las diferentes formas alternadas y eclipsadas no son equivalentes entre sí como en el caso anterior, aquí entran otro tipo más de confórmeros el *anti* y el tipo *gauche*, Figura 10. Donde, por las mismas razones, en cuanto a las nubes electrónicas, la de menor energía es la forma *anti* a

180°, donde dichas nubes están más alejadas y se presentan menores repulsiones, por lo tanto el sistema es más estable³².

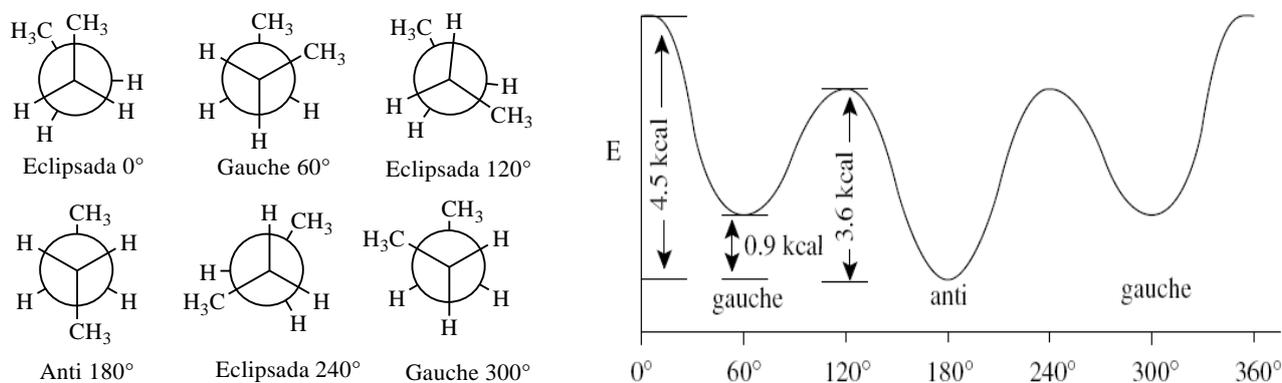


Figura 10.³⁰ Representación gráfica de los distintos conformeros encontrados para el butano, con su nomenclatura y la magnitud del ángulo diedro en grados, además de la representación gráfica del comportamiento de sus energías (kcal/mol).

La importancia de la isomería conformacional recae en el hecho de que la forma predominante que adoptan las moléculas es dependiente de las energías de las múltiples conformaciones eclipsadas y alternadas. En adición, estas pueden ser utilizadas para predecir la forma más probable que quizá adopte una molécula.³²

3.3.4 Conformaciones de anillos.

En contraste con los sistemas de cadenas abiertas, en los cuales los grupos pueden girar en intervalos de 360° alrededor de los enlaces σ , los sistemas cíclicos pueden sufrir cambios conformacionales solo en rangos limitados. Sin embargo, los cambios conformacionales en los anillos se modifican al existir interacciones en forma eclipsada alrededor de los enlaces σ . Como ejemplo, el ciclopropano es un anillo plano sin movimiento conformacional. Sin embargo, el ciclobutano no es plano, debido a que si así fuera, todos los enlaces C-H de este anillo estarían eclipsados. La molécula sufre un cambio conformacional que dobla a la molécula fuera de la planaridad por 35°, reduciendo así el eclipsamiento y llevando a la molécula a un mínimo energético³¹.

Un caso similar ocurre con el ciclopentano, el cual adopta una conformación de sobre (un ápice del anillo fuera del plano) el cual esta en equilibrio con otras cuatro

conformaciones de sobre (diferentes ápices arriba) para evitar las cerca de 10 interacciones C-H eclipsadas que tendrían lugar si la molécula fuera plana, Figura 11.

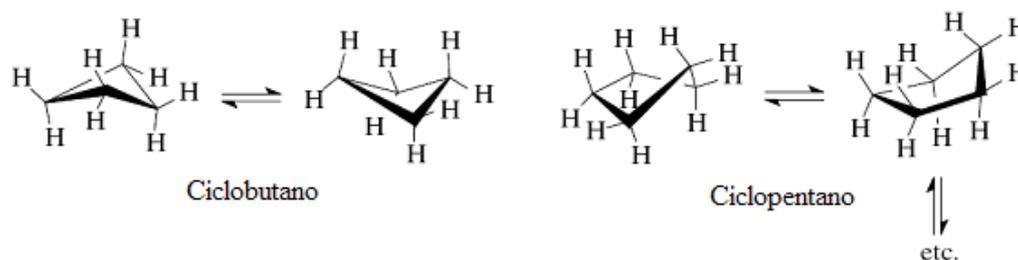


Figura 11. Representación de los diferentes conformeros de ciclobutano y ciclopentano

Los anillos saturados de seis miembros son los sistemas de anillo más comunes en la naturaleza³¹, debido a la presencia de una situación de óptima conformación. Como se observa en el ciclohexano, la molécula adopta una forma plegada, denominada de conformación de silla, ordenada así para disminuir la tensión angular en los enlaces del anillo. En esta conformación de silla, todos los ángulos presentan una magnitud de 109° y todos los enlaces están alternados. Figura 12.³¹

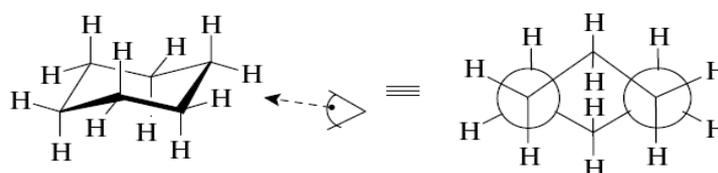


Figura 12. Conformación de silla del ciclohexano.

La conformación de silla puede sufrir sin embargo algún tipo de isomería conformacional a un segundo tipo de conformación de silla el cual degenera la energía con respecto al primero. El ciclohexano, es así una molécula dinámica en la que pueden coexistir una infinidad de isómeros de silla tanto del tipo uno como del segundo, Figura 13. Además, existen otras conformaciones las cuales presentan una mayor energía, denominadas forma de bote, éstas presentan una diferencia de energía de 10.1 Kcal/mol con respecto a las conformaciones de silla y la de bote torcido que presenta a su vez una diferencia de 3.8 Kcal/mol con respecto de la conformación de silla.³⁰

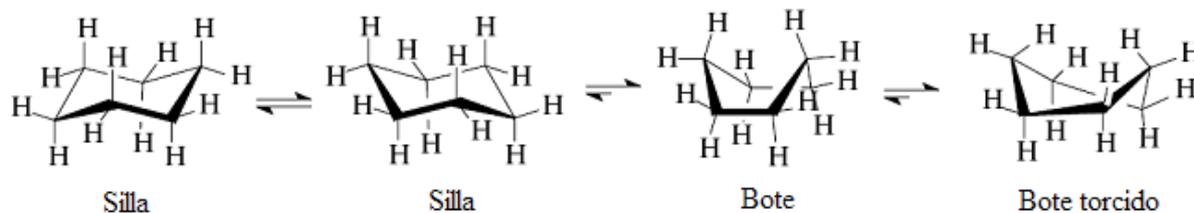


Figura 13. Representación de las diferentes conformaciones del ciclohexano.

3.4 Aspectos básicos de la química computacional

La química computacional es una disciplina que se extiende más allá de los límites tradicionales que separan la química, la física, la biología y la ciencia de la computación, permitiendo la investigación de átomos, moléculas y macromoléculas mediante programas de química especializados, actualmente incluso en una computadora de escritorio, cuando la investigación de laboratorio sea inapropiada, impracticable o imposible, o simplemente cuando se quiera utilizar esta área como otra alternativa para determinar propiedades moleculares³³.

La química computacional y la experimental se complementan en el desarrollo y la innovación de nuevos fármacos. 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, etc³⁴.

La química computacional incluye diversos aspectos tales como:

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

Aunque hay distintas definiciones de química computacional quizás la más apropiada sea la dada por Lipkowitz y Boyd³⁵: “Aquellos aspectos de la química que son explicados o realizados mediante computadoras”.

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 (espectroscópicas, 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 cuántica³³.

3.4.1 Métodos de análisis conformacional

Existen fundamentalmente tres métodos para determinar la conformación más estable de moléculas relativamente grandes: Métodos experimentales: 1) difracción de rayos X de monocristal y 2) resonancia magnética nuclear (RMN) en disolución; y los métodos teóricos 3) cálculos cuánticos y empíricos para sistemas aislados³¹.

La difracción de rayos X de monocristal es el método de elección para una determinación precisa de la estructura tridimensional de una molécula. Específicamente, este método proporciona las coordenadas de cada átomo dentro del espacio de la celda unitaria cristalográfica. A partir de esta información se pueden calcular fácilmente las longitudes de enlace, ángulos de valencia y ángulos diedros. Además, existen programas de cómputo capaces de producir dibujos en perspectiva de la molécula en estudio que facilitan la apreciación de sus rasgos conformacionales. El problema más serio es que esta información no se puede siempre extrapolar a condiciones biológicas debido a otros factores como la presencia de disolvente, ionización, fuerza iónica, temperatura, etc³¹.

En otras palabras, la difracción de rayos X nada nos dice acerca de otras posibles conformaciones isoenergéticas y su estabilidad relativa. Por ejemplo, en el caso de moléculas flexibles, es muy posible que éstas (o algunos de sus fragmentos) adopten diferentes conformaciones, todas ellas igualmente probables. De lo anterior se desprende que la conformación de una molécula determinada a partir del análisis de difracción de rayos X no necesariamente es la conformación biológicamente importante, es decir, aquella que adopta la molécula cuando interactúa con el receptor.

Debido a la complejidad molecular de muchos fármacos, la interpretación de un espectro de RMN es en ocasiones difícil y en muchos casos conduce a un conocimiento parcial de la conformación de la molécula en solución. A menudo las técnicas de difracción

de rayos X y RMN coinciden en la existencia de un mismo conformero tanto en solución como en estado sólido.

Desde el punto de vista del diseño de fármacos, una situación ideal sería aquella en la que pudiéramos predecir tanto la conformación como la mayoría de las propiedades fisicoquímicas asociadas a una molécula antes de realizar su síntesis. Esto es exactamente lo que se puede hacer cuando disponemos de computadoras de última generación, esquemas y programas computacionales apropiados³³.

En la actualidad, las dos aproximaciones teóricas más usadas en el estudio de aspectos tridimensionales de fármacos son la mecánica molecular y la mecánica cuántica.

El método de la mecánica molecular es muy usado en aquellos casos en los que solamente se requiere saber cuales son las conformaciones energéticamente preferidas. Por otro lado, los cálculos de mecánica cuántica no sólo proporcionan las conformaciones preferidas, sino también la distribución de cargas y muchas otras magnitudes que se pueden obtener (con un gasto computacional mayor) a partir de las funciones de onda.

En la actualidad, en el análisis conformacional teórico no hay rivalidad entre los dos esquemas teóricos mencionados; por el contrario, se complementan el uno al otro. Ambos son muy valiosos en la evaluación *a priori* de compuestos potencialmente activos.

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

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

Por lo tanto, tenemos tres formas de determinar la conformación de una molécula en tres diferentes ambientes. No hay razón *a priori* para suponer que alguna de éstas es una aproximación válida del ambiente en el sitio receptor. Por ejemplo, se puede poner en duda si el agua o el cloroformo, usados en los experimentos de RMN, son compuestos modelo adecuados para imitar el ambiente receptor.

3.4.2 Mecánica molecular

Un nivel de teoría para calcular la energía electrónica para una configuración dada son los métodos de campos de fuerza o Mecánica Molecular (MM), que consideran a la molécula como una colección de partículas, en donde la unión entre ellas se simula mediante la aproximación de resortes,³⁶ Figura 14.

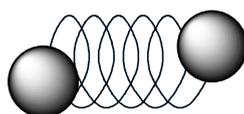


Figura 14

En estos métodos la energía electrónica se puede escribir como una función paramétrica de las coordenadas nucleares. Los parámetros utilizados son ajustados a los valores experimentales o a datos de mecánica cuántica. Estos parámetros dan los valores utilizados en las ecuaciones que relacionan las características atómicas con las componentes de energía y los datos estructurales como longitudes y ángulos de enlace.

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. En este contexto, cada átomo está definido por sus características particulares, además de considerar su entorno. Como ejemplo, un átomo de carbono en un carbonilo se trata de diferente forma que a un átomo del mismo elemento pero enlazado a tres hidrógenos. Por lo tanto, el tipo de átomo depende de su hibridación, carga y tipo de átomos a los que se encuentra enlazado.³³

Los cálculos con MM no tratan a los electrones de un sistema molecular explícitamente. Los efectos electrónicos se encuentran implícitos en los campos de fuerza.

Esto hace a MM eficiente computacionalmente hablando, y lo hace demasiado útil para moléculas de gran tamaño. Sin embargo, no se pueden hacer estudios sobre procesos que involucren la formación o rompimiento de enlaces y las propiedades moleculares que dependan del ambiente electrónico no son reproducibles³⁶.

La MM usa las ecuaciones de la mecánica clásica para describir las superficies de energía potencial y propiedades físicas de las moléculas. La energía del campo de fuerza se describe como una suma de términos, cada uno describe la energía requerida para distorsionar una molécula de manera específica³⁶.

$$U = \sum U_s + \sum U_b + \sum U_t + \sum U_{vdw}$$

donde U es la energía potencial total de la molécula y es la suma de la energía de alargamiento U_s de los enlaces entre átomos, de la energía de deformación U_b del ángulo entre tres átomos, de la energía de torsión U_t , que se relaciona con la rotación alrededor del enlace y de U_{vdw} , energía de las interacciones de van der Waals, y donde cada uno de esos términos se define como:

$$U_s = \frac{1}{2} k_{ij} (l_{ij} - l_{ij}^o)^2 \quad U_t = \frac{1}{2} \sum_{n=1} V_n [1 + \cos(n\Phi - \Phi^o)]$$

$$U_b = \frac{1}{2} k_{ijk} (\theta_{ijk} - \theta_{ijk}^o)^2 \quad U_{vdw} = E_{ij} \left[\left(\frac{R_{ij}^*}{R_{ij}} \right) - 2 \left(\frac{R_{ij}^*}{R_{ij}} \right)^6 \right]$$

Donde k_{ij} es la constante de fuerza de alargamiento, l_{ij}^o es la longitud de referencia; k_{ijk} es una constante que controla la flexibilidad del ángulo que forman tres átomos directamente unidos, θ_{ijk} es el ángulo de referencia; V_n es una constante que determina el tamaño de la barrera rotacional alrededor del enlace $i-j$, y depende del tipo de átomos; mientras que R_{ijk} es la distancia entre los átomos i y j , y el parámetro E_{ij} es el valor de la energía de vdW en el mínimo de la curva de interacción. En la expresión de energía potencial total, U , también se incluyen algunos términos cruzados, que representan acoplamientos entre los términos de alargamiento, deformación y movimiento de torsión³⁷.

Pueden existir grandes diferencias en los campos de fuerza, pero principalmente difieren en tres aspectos:

- 1) Forma funcional de cada término de la energía
- 2) Número de términos cruzados incluidos
- 3) Tipo de información usado para aproximar los parámetros³⁶

La optimización de la energía consiste en encontrar las coordenadas de una estructura molecular que represente un mínimo de energía potencial. Es decir:

$$\frac{\partial U}{\partial r_i} = 0$$

Para ello, un algoritmo de etapas descendentes se usa generalmente para la optimización de la geometría. En este algoritmo se utiliza la primera derivada de la energía potencial con respecto a las coordenadas cartesianas³³.

Algunas ventajas de este nivel de teoría son: cálculos rápidos, descripción razonable de la mayoría de átomos pesados, estudio de macromoléculas (cientos de átomos), etc.

Mientras que las desventajas se podrían resumir en: los resultados pueden ser solo confiables para las moléculas cuyos átomos han sido parametrizados y no puede utilizarse MM en sistemas donde es importante considerar efectos electrónicos³⁷.

3.4.3 *Química Cuántica*

El conocimiento de las leyes que gobiernan el mundo atómico depende fundamentalmente de una mecánica diferente de la mecánica newtoniana. Los fenómenos relacionados al universo atómico dependen de las descripciones provenientes de la denominada Química Cuántica. La diferencia fundamental, de esta última, en relación a la mecánica newtoniana, está en el hecho de que toda información a todo modelaje de cualquier sistema atómico está basada en el carácter estadístico³³.

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.

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** que en su notación más sencilla es³⁷:

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

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. Ψ es la función de onda del sistema. Y E es la energía asociada al sistema (relacionada a la energía asociada al operador Hamiltoniano)³⁶, $H = \hat{T}_n + \hat{T}_e + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{nn}$.

En donde H se define como:

$$H = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_{\alpha} \frac{1}{m_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 - \frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 + \sum_{\alpha} \sum_{\beta > \alpha} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta} e^2}{r_{\alpha\beta}} - \sum_{\alpha} \sum_i \frac{Z_{\alpha} e^2}{r_{i\alpha}} + \sum_i \sum_{i > j} \frac{e^2}{r_{ij}}$$

3.4.4 Métodos *Ab-Initio*

Ab initio, estrictamente significa de “primeros principios” ó “desde el principio”, lo cual puede implicar que un cálculo usado como una aproximación puede requerir solamente como entrada a constantes físicas, como la velocidad de la luz, la constante de Plank, las masas de partículas elementales, entre otras.

3.4.4.1 Aproximación de Born-Oppenheimer

La resolución del hamiltoniano de una molécula es muy complicada, pero la clave para efectuarla está en las posibles simplificaciones que se le pueden hacer. La primera simplificación se conoce como la aproximación de Born-Oppenheimer³⁸ y 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 puede considerar que estos últimos se encuentran 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:

$$(H_{el} + V_{NN})\Psi_{el} = U\Psi_{el}$$

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

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

En la que V_{NN} es la repulsión entre los núcleos y $r_{\alpha\beta}$ es la distancia entre los núcleos α y β . En esta aproximación las distancias $r_{\alpha\beta}$ no son variables sino constantes. La energía 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 nuclear³⁷.

Como las variables en la ecuación de Schrödinger son las coordenadas electrónicas y la cantidad V_{NN} es independiente de esas coordenadas, V_{NN} se puede considerar una constante para una configuración nuclear dada, así V_{NN} se puede omitir, obteniendo una nueva ecuación³⁹:

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

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

$$U = E_{el} + V_{NN}$$

Asumiendo que se ha resuelto la ecuación de Schrödinger para los e^- , lo siguiente es considerar es el movimiento nuclear. Acorde con la idea de que los e^- se mueven más rápido que los núcleos, cuando éstos cambian su configuración un poco, digamos de q_α a q'_α , los electrones inmediatamente se ajustan, pasando de la función de onda de $\Psi_{el}(q_i, q_\alpha)$ a la función de onda $\Psi_{el}(q_i, q'_\alpha)$ y la energía de $U(q_\alpha)$ a $U(q'_\alpha)$ ³⁷. Por tanto, a medida que los núcleos se mueven, la energía potencial del movimiento nuclear. Se puede pensar que los e^-

actúan como resortes que conectan a los núcleos, y conforme la distancia internuclear cambia. La ecuación de Schrödinger para el movimiento nuclear puede aproximarse por:

$$H_N \Psi_N = E \Psi_N$$

$$H_N = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_{\alpha} \frac{1}{m_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 + U$$

Donde las variables de la ecuación nuclear se Schrödinger son las coordenadas nucleares q_{α} . 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 estado.

Determinante de Slater. El hamiltoniano electrónico depende únicamente de las coordenadas espaciales de los electrones. Para completar la descripción de un electrón es necesario especificar su espín. Las funciones de espín se denotan como α y β y obedecen a la condición de ortonormalidad, $\langle \phi_i | \phi_j \rangle = \delta_{ij}$. Así, la función de onda, ψ , debe cumplir la condición de antisimetría con respecto al intercambio de las coordenadas de dos electrones. La antisimetría de la ψ es considerada al construir 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 $1/\sqrt{N!}$ ³⁹.

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

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.

3.4.4.2 Método de Hartree-Fock

Las ecuaciones Hartree-Fock (HF) se obtienen al sustituir una determinante de Slater en la ecuación de Schrödinger. Seguida por algunas transformaciones algebraicas. Estas ecuaciones pueden ser vistas como una alternativa a la de Schrödinger donde el hamiltoniano exacto es sustituido por el operador de 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 interactúan uno a uno mediante un potencial coulombico como lo hace el hamiltoniano, éstos mantienen 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 sólo electrón³⁷.

La función de onda de Hartree-Fock está escrita como un producto antisimétrico 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:

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

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

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

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

$$h = -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{1\alpha}}$$

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 ³⁹.

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.

$$\Psi = \phi_1(\mathbf{r}_1), \phi_2(\mathbf{r}_2) \dots \phi_n(\mathbf{r}_n)$$

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 electrones³⁷.

3.4.4.3 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 química junto con el método teórico. La mayoría de las implementaciones de los métodos basados en la función de onda, los métodos semiempíricos y los métodos de TFD usan conjuntos de base.

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 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 computacionales, no son precisas, dado que implican una representación pobre de la realidad física. Además, el tipo de funciones empleadas influye directamente en la precisión de un cálculo.

Considerando que 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, es necesario emplear el conjunto de base más pequeño que no afecte la precisión.³⁹

Tipos de funciones base. Los dos tipos de funciones base más utilizados, también llamados orbitales atómicos (OA), aun cuando en general no son soluciones a la ecuación de Schrödinger de un átomo, son los orbitales de tipo Slater (STO) y los de tipo gaussiano (GTO).³⁶

Los orbitales de tipo Slater (1930) tienen la forma:

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

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. Los orbitales de tipo Slater 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 aun cuando se incrementa el número de funciones necesarias; sin embargo, las integrales bielectrónicas de tres y cuatro centros no pueden ser calculadas en forma analítica.

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

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

$$\chi_{\zeta,l_x,l_y,l_z}(x, y, z) = Nx^{l_x}y^{l_y}z^{l_z}e^{-\zeta r^2}$$

donde la suma de l_x , l_y y l_z determina el tipo de orbital (por ejemplo, $l_x + l_y + l_z = 1$ para un orbital p) 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 , yz). 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.

3.4.5 Métodos semiempíricos

Los métodos *ab initio* requieren mayor recurso computacional, para moléculas de tamaño mediano (<200 átomos) y grande (>200 átomos), basados en el método de Hartree-Fock. Por lo tanto se desarrollaron los métodos semiempíricos para tratar este tipo de moléculas de manera más eficiente. Los primeros métodos semiempíricos trataban

solamente los electrones π de moléculas conjugadas. Una de las propuestas para llevar a cabo los métodos semiempíricos es el **método basado en la aproximación π -electrónica**, donde los electrones se tratan separadamente incorporando los efectos de los electrones σ y los núcleos en una especie de hamiltoniano³³.

Las principales teorías de orbital molecular π -electrónicas son: método OM de electrón libre, método OM de Hückel y el método de Pariser-Parr-Pople³³. Aunque estos métodos se aplican solamente a moléculas conjugadas planas y tratan solo a electrones π .

Los métodos OM semiempíricos se aplican a todas las moléculas y tratan todos los electrones de valencia, estos se han ido desarrollando y mejorando desde el método de Hückel extendido, en secuencia cronológica: método de supresión completa del solapamiento diferencial (CNDO) → supresión intermedia del solapamiento diferencial (INDO) → supresión del solapamiento diferencial diatómico (NDDO) → supresión intermedia del solapamiento diferencial modificado (MINDO) → supresión del solapamiento diatómico modificado (MNDO) → para finalmente llegar a AM1

Modelo Austin I (AMI). Como MNDO es incapaz de predecir los puentes de hidrogeno, Dewar⁴⁰⁻⁴¹ propuso otras alternativas. La reparametrización no fue la respuesta, ya que al realizarla se observaba repulsión excesiva entre los átomos que deberían formar el puente de hidrogeno a una distancia de van der Waals, por lo cual se decidió que a cada átomo se le debía asignar un comportamiento de esfera gaussiana, por lo que el término de repulsión core-core, en AM1, queda de la forma⁴²:

$$E_{AB} = Z_A Z_B \langle S_A S_A, S_B S_B \rangle + \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \left(\sum_k a_{kA} e^{-bkA(R_{AB}-c_{kA})^2} + \sum_k a_{kB} e^{-bkB(R_{AB}-c_{kB})^2} \right)$$

donde E_{AB} es la energía entre los átomos A y B, Z es el número de electrones de valencia de los átomos A y B respectivamente, S son las diferenciales de traslape de los átomos AB, R es la distancia entre los átomos AB, y a, b y c, son parámetros optimizables⁷⁰

AM1 varia de su antecesor en el término de repulsión core-core, y está parametrizado para H, B, C, N, O, F, Al, Si, P, S, Cl, Zn, Ge, Br, I y Hg.

Las desventajas de los métodos semiempíricos en general son:

1. La parametrización de algunos elementos resulta muy difícil,
2. Rango de aplicación reducido,
3. No está disponible para todos los elementos químicos

3.4.6 Teoría de los funcionales de la densidad (DFT/TFD)

Esta es otra clase de método de cálculo de estructura electrónica. La teoría del funcional de la densidad (TFD)⁴⁴ es similar a los métodos *ab initio* en muchas formas; requiere fuentes similares de cálculo a la teoría de Hartree-Fock, debido a que TFD involucra términos de HF, y tiene un costo computacional (tiempo-RAM-procesador) bastante cercano a los métodos *ab initio*.

En 1964, Pierre Hohenberg y Walter Kohn⁴⁵ probaron que para moléculas con un estado fundamental no degenerado, la energía molecular del estado fundamental, la función de onda y todas las demás propiedades electrónicas, están determinadas unívocamente por la densidad de probabilidad electrónica del estado fundamental. La energía del estado fundamental E_o es un funcional de ρ_o y se escribe como:

$$E_o = E_o[\rho_o]$$

Donde los corchetes denotan la relación funcional. La TFD intenta calcular E_o y otras propiedades moleculares del estado fundamental a partir de la densidad electrónica del estado fundamental ρ_o .

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_o .

La energía funcional puede ser dividida en tres partes: energía cinética, $T_s[\rho_o]$, atracción entre núcleos y electrones, $V_{ne}[\rho]$ y la repulsión electrón-electrón, $V_{ee}[\rho]$, la repulsión núcleo/núcleo es una constante en la aproximación de Born-Oppenheimer. Además, con referencia a la teoría de Hartree-Fock, el término $V_{ee}[\rho]$ es dividido en parte Coulombica e Intercambio, $J[\rho]$ y $K[\rho]$, implícitamente se incluye energía de correlación en todos los términos.

$$E[\rho] = T_s[\rho_o] + V_{ne}[\rho] + V_{ee}[\rho]$$

Desglosando los términos de la ecuación anterior obtenemos:

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

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

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

donde $\phi_i(r)$ son los orbitales KS.

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, entonces:

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

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

El único 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 se pueden resolver con el método autoconsistente.

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

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:

$$v_{clas}(r) = \int \frac{\rho(r')}{|r - r'|} dr' \quad \text{y} \quad v_{xc}(r) = \frac{\delta E_{xc}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)}$$

Para encontrar la energía del estado basal correspondiente al funcional de la energía, se requiere resolver la primera ecuación con un método autoconsistente, antes de 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:

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

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 Sham⁴⁶, 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:

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

La fuerza de TFD es que solamente necesita la densidad total para ser considerada. TFD tiene un costo computacional que es similar a la requerida por la teoría de Hartree-Fock, con la posibilidad de obtener resultados más exactos.

El mayor problema en TFD es derivar las formulas para los términos de intercambio-correlación. Asumiendo que tal funcional es desarrollable, el problema es similar que 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 Becke⁴⁷⁻⁴⁹, además del funcional de correlación con gradiente corregido de Lee, Yang y Parr⁵⁰.

Métodos híbridos.

La energía de Intercambio-Correlación E_{XC} de Kohn-Sham en TFD está dada por la expresión matemática conocida como la fórmula de conexión adiabática (FCA)⁵¹⁻⁵²:

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

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

La integración de λ , también considera la parte de la energía cinética de intercambio-correlación. En el límite $\lambda = 0$, los electrones no están interactuando y por lo tanto no hay energía de correlación, solamente energía de intercambio. Además, así la función de onda en este caso es un solo determinante compuesto de orbitales de KS. Algunos modelos que incluyen intercambio exacto son frecuentemente llamados métodos híbridos. Los nombres, Modelo de Conexión Adiabática⁵³ (ACM) y el funcional de Becke de tres parámetros (B3)⁴⁹ son ejemplos de estos.

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

El híbrido B3LYP considera el funcional de intercambio local (LSDA), intercambio HF 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 1980⁵⁴, que ajusta la solución del gas uniforme, denominada correlación de densidad local de espín y el funcional de correlación de gradiente generalizado (correlación de Lee, Yang y Parr, LYP)⁴⁰. Además de los tres parámetros de Becke.

Los parámetros a , b , y c son determinados de tal manera que los resultados obtenidos se ajusten a los datos experimentales. Los métodos híbridos generalmente usan el intercambio B3 ó ACM y la correlación LYP, P86 o PW91. Acrónimos asociados son: B3LYP, B3P86 y B3PW91. Stephens *et al.*⁵⁵ indican que la predicción de algunas propiedades, se puede realizar con una buena estimación con métodos híbridos como B3LYP. También se indica que los métodos híbridos describen 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 polielectrónicos.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México, desde hace cerca de 30 años (1979-2007) se generó, y ha establecido, de manera satisfactoria un grupo de investigación dentro del protocolo de la Catálisis Heterogénea. Al respecto se ha empleado particularmente una arcilla bentonítica de origen nacional como catalizador en un número considerable de transformaciones químicas. El *estatus* alcanzado es consecuencia de más de 95 publicaciones en revistas indizadas, más de 100 tesis a diferentes niveles (Licenciatura, Maestría y Doctorado) además de 150 trabajos en Congresos tanto Nacionales como Internacionales y cuatro proyectos financiados (CONACyT, PAPIIT, PAPIME). Como consecuencia de lo anterior en el año 2003 por invitación directa del Editor en jefe de la revista *Research Trends* se publicó un “Review” que resalta la importancia y totalidad de esta labor investigativa (R. Miranda *et al*, *Research Trends: Trends in Heterocyclic Chemistry*, **9**, 195-235, 2003.)

Es apropiado comentar que el trabajo mencionado con anterioridad es reflejo de una labor que corresponde al **Protocolo de la Química Verde**, la cual en varios de sus doce principios enmarca:

- a) la Catálisis,
- b) el no emplear, preferentemente, disolventes y,
- c) el recurrir a las fuentes alternas de energía para activar reacciones (microondas, infrarrojo y ultrasonido).

Al respecto de esto último, se hace obligado mencionar que este mismo grupo de investigación a tomado desde hace unos cinco años a la Química Verde como su principal línea de trabajo. Fructíferos son los correspondientes resultados, deseando resaltar, por así convenir al objetivo de esta tesis: la reciente síntesis-verde de una serie de compuestos heterocíclicos con marcada actividad hipotensora (*Chemistry Letters*, **2007**, in press; *Medicinal Chemistry*, **2006**, 527-534)

Por otro lado, en la actualidad los químicos se han dado cuenta de la necesidad de desarrollar trabajos multidisciplinarios que den origen a investigaciones cada vez más profundas; de esta manera surge entre estos profesionales la trilogía **Síntesis Verde – Actividad Biológica – Química Computacional**.

Por consiguiente, una vez cumplida la parte de Síntesis Verde, y lo correspondiente a la Actividad Hipotensora para una serie de *bis*-dihidroimidin-2-onas, (DHPMs), se consideró apropiado realizar un estudio de química computacional de las moléculas objetivo, debido a la imposibilidad de realizar su caracterización conformacional a nivel experimental por la poca solubilidad de estas moléculas.

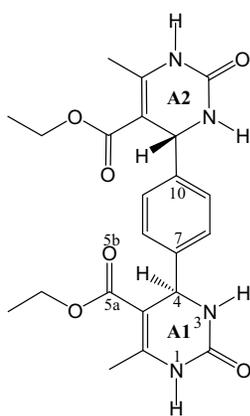
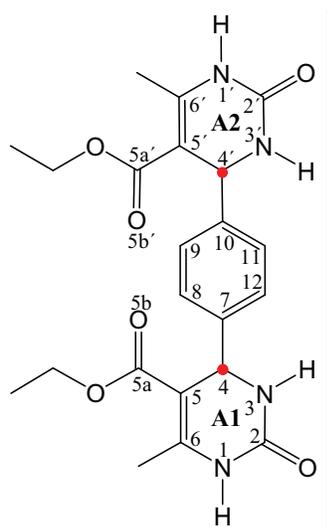
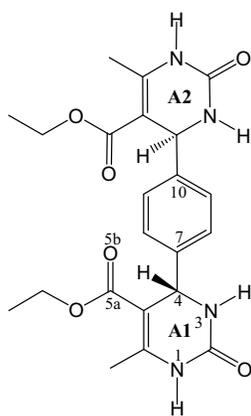
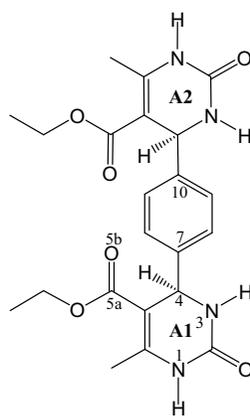
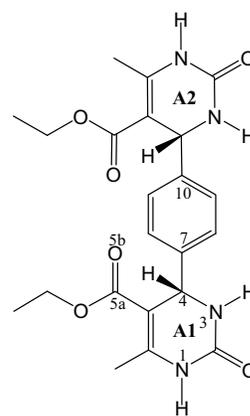
Fue así que se procedió a efectuar el análisis conformacional a seis sistemas de moléculas del tipo *bis*-Biginelli; al respecto, es necesario comentar que los compuestos de interés tienen en su estructura dos centros estereogénicos, lo que indica la posibilidad de cuatro estereoisómeros por sistema.

A efecto de proceder sistemáticamente con el estudio se estableció la notación que se muestra en los **esquemas 3-8**, la cual además se describe a continuación:

Los sistemas **I** y **II**, presentan, en los heterociclos, como sustituyentes R1 y R2 a grupos Et, la diferencia entre ambos se da en que el sistema **I** presenta al anillo bencénico disustituido con residuos de Biginelli carboetoxilados en posición *para*, mientras que el sistema **II** lo muestra en posición *meta*. Mientras que los sistemas **III** y **IV** presentan grupos R = Me, por analogía con los casos anteriores la diferencia está dada por la forma en la que se encuentra sustituido el anillo aromático, siendo *para* en el sistema **III**, y *meta* en el **IV**. En el caso de los sistemas **V** y **VI**, los sustituyentes son diferentes R1 = Et, y R2 = Me. A semejanza de los sistemas anteriores, la manera en la que se encuentra sustituido el anillo bencénico del sistema **V** es *para*, y lo correspondiente a **VI** se asignó para los sistemas *meta*.

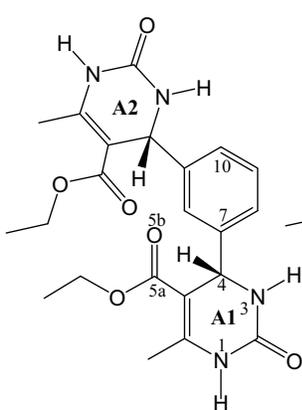
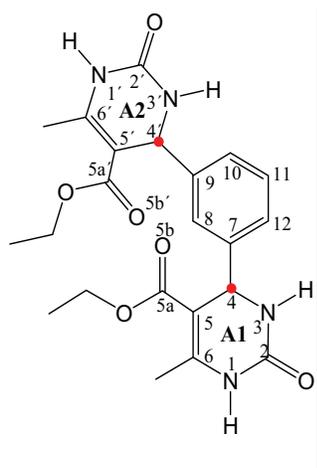
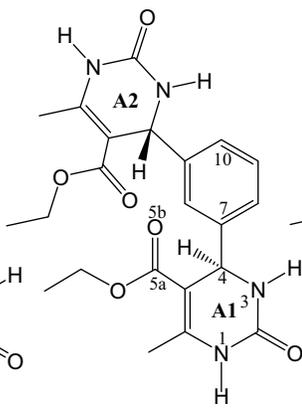
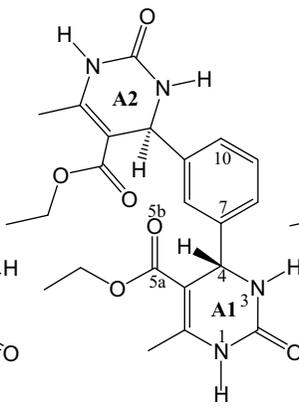
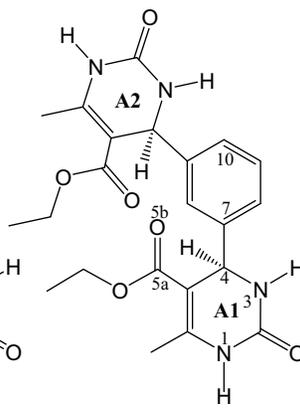
Finalmente y de manera complementaria, cabe señalar que la diferenciación de los anillos de Biginelli está dada por las notaciones A1 y A2.

SISTEMA I

Estereoisómero **Ia**Estereoisómero **Ib**Estereoisómero **Ic**Estereoisómero **Id**

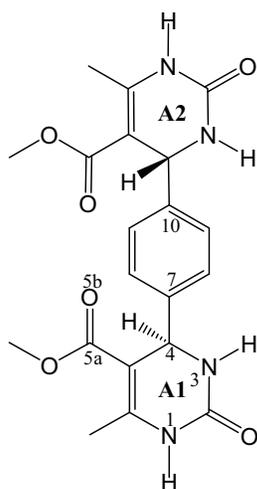
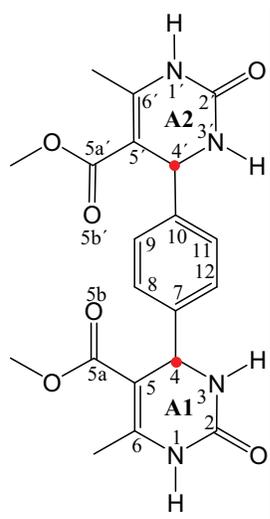
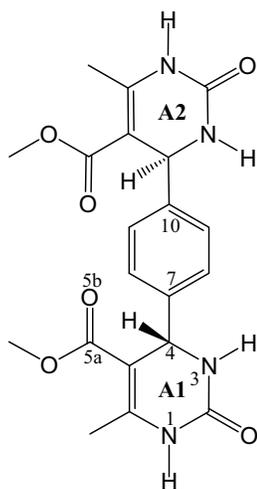
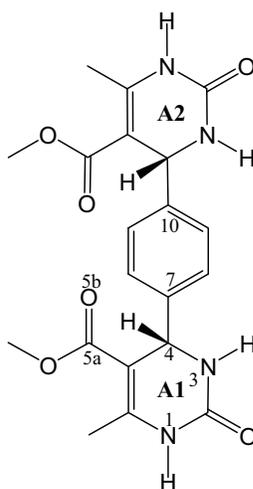
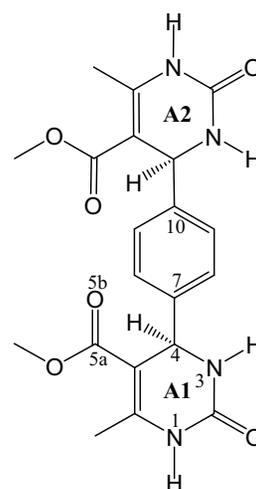
Esquema 3

SISTEMA II

Estereoisómero **IIa**Estereoisómero **IIb**Estereoisómero **IIc**Estereoisómero **IIId**

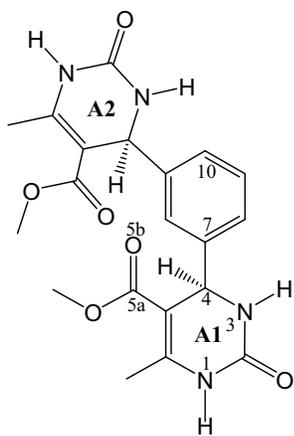
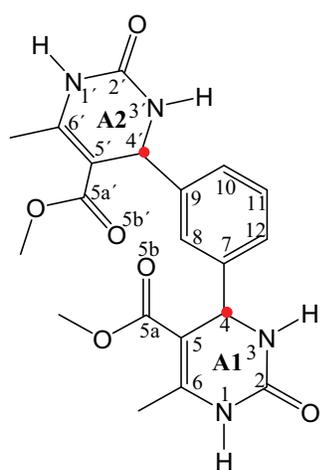
Esquema 4

SISTEMA III

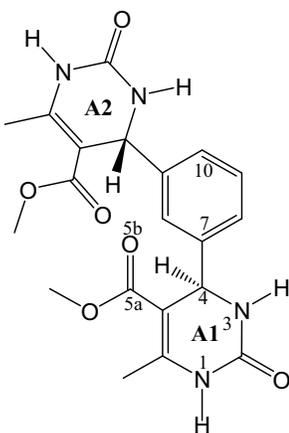
Estereoisómero **IIIa**Estereoisómero **IIIb**Estereoisómero **IIIc**Estereoisómero **III d**

Esquema 5

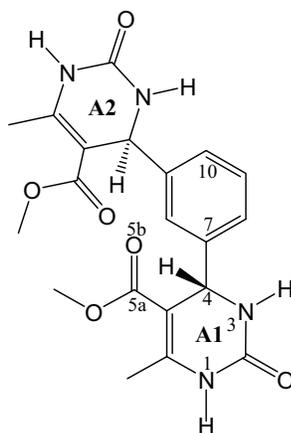
SISTEMA IV



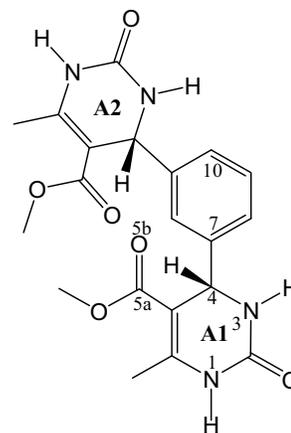
Estereoisómero IVa



Estereoisómero IVb



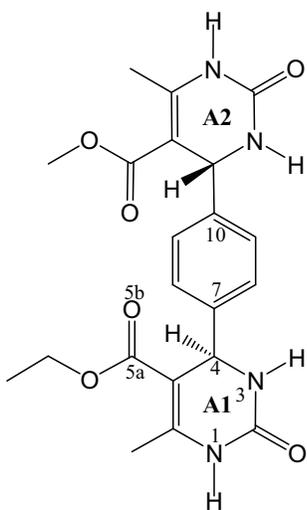
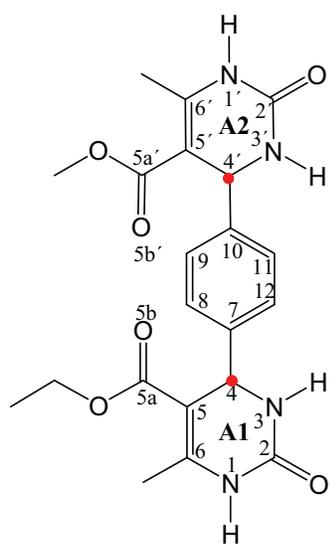
Estereoisómero IVc



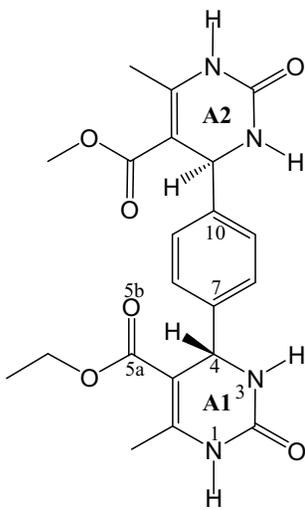
Estereoisómero IVd

Esquema 6

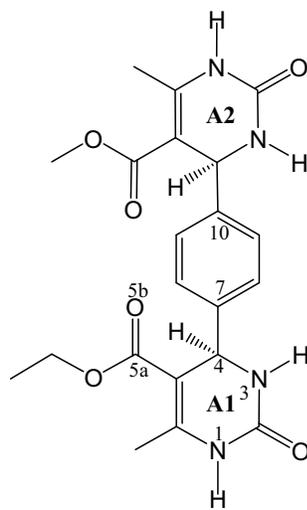
SISTEMA V



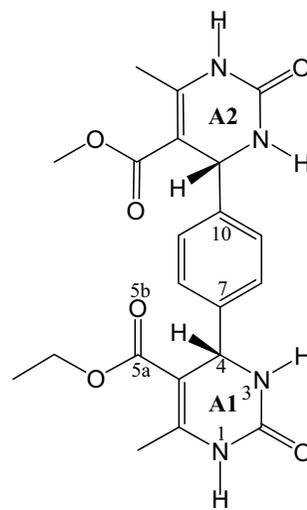
Estereoisómero Va



Estereoisómero Vb



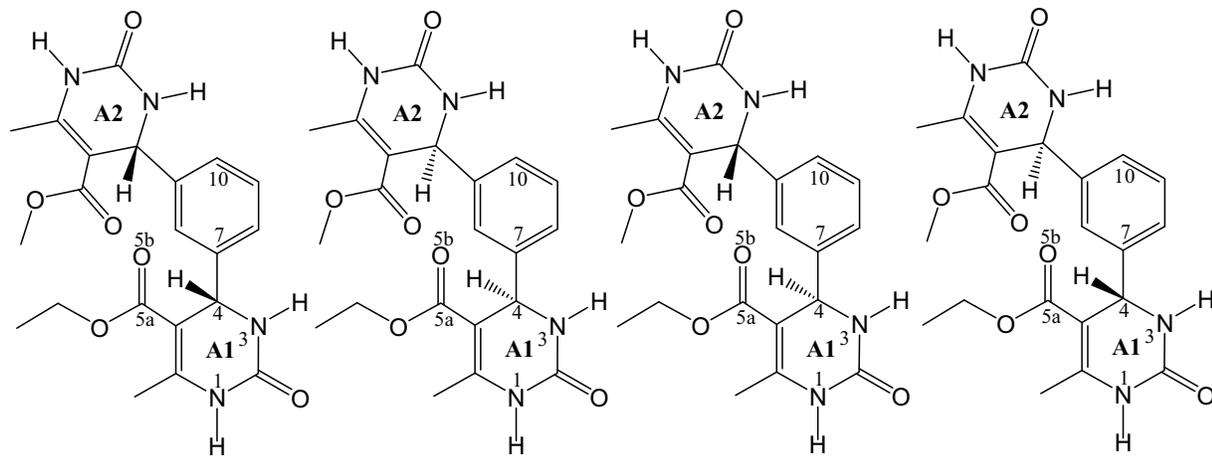
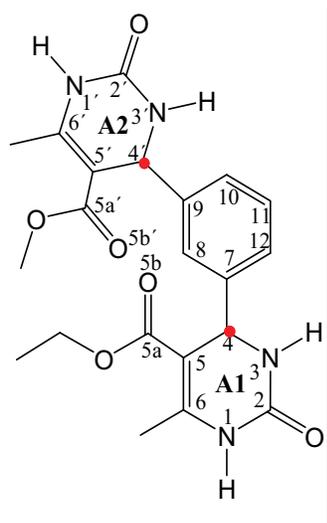
Estereoisómero Vc



Estereoisómero Vd

Esquema 7

SISTEMA VI

Estereoisómero **VIa**Estereoisómero **VIb**Estereoisómero **VIc**Estereoisómero **VIId**

Esquema 8

5. HIPÓTESIS

5. HIPÓTESIS

- La rotación alrededor de un enlace sencillo en las moléculas orgánicas típicamente llevan a diferentes mínimos (locales), pero uno de ellos debe ser el mínimo global, por lo tanto es de esperar que al realizar una rotación considerando el ángulo diedro $C_5C_4C_7C_8$ en un intervalo de 0° a 360° , se presenten estos mínimos energéticos locales, quedando los mínimos totales (de menor energía) en las conformaciones con ángulos complementarios; asimismo, dado que los sistemas moleculares estudiados presentan dos centros quirales, C_4 y C_4' , es de esperar encontrar mediante el modelado molecular de 3 a 4 estereoisómeros por sistema, los cuales podrían presentar un comportamiento energético similar al variar el ángulo diedro $C_5C_4C_7C_8$.

6. OBJETIVOS

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Llevar a cabo un estudio conformacional, empleando métodos teóricos a nivel semiempírico y de TFD, para una serie de moléculas nuevas, de tipo *bis*-Biginelli, asimismo determinar algunas otras propiedades electrónicas. Lo anterior para tener una adecuada caracterización de los compuestos objetivo.

6.2 Objetivos particulares

- Analizar las estructuras moleculares de los ésteres de tipo *bis*-Biginelli para encontrar todos los posibles estereoisómeros configuracionales.
- Realizar el modelado molecular de algunas moléculas de tipo *bis*-Biginelli, utilizando el Software Spartan 02, para su correspondiente visualización en 3D
- Modelar en la PC todos los posibles enantiómeros y estereoisómeros encontrados en el análisis teórico.
- Realizar un análisis de la conducta conformacional de las moléculas del tipo *bis*-Biginelli, utilizando Mecánica Molecular (MMFF94s).
- Realizar un análisis conformacional a nivel semiempírico AM1, de las moléculas de tipo *bis*-Biginelli, restringiendo un ángulo diedro sobre C_4 .
- Realizar un análisis conformacional a nivel de TFD, en el nivel de teoría B3LYP/6-31G de las mismas moléculas *bis*-Biginelli, restringiendo un ángulo diedro sobre el C_4 .
- Comparar los resultados obtenidos por los diferentes métodos (AM1 y B3LYP) entre sí, para observar diferencias significativas.
- Presentar mediante gráficas los perfiles energéticos de las diferentes posibles estructuras de las moléculas de tipo *bis*-Biginelli.
- Calcular algunas propiedades electrónicas de las moléculas de tipo *bis*-Biginelli, utilizando un nivel de teoría de TFD.
- Comparar las diferencias en las propiedades electrónicas de los sistemas a estudiar al variar el ángulo diedro $C_4C_5C_7C_8$ soportado sobre C_4 .

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7. MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización de los estudios conformacionales se hizo uso de cinco computadoras personales de escritorio con las siguientes características:

Computadora	Procesador	RAM	Disco Duro	Sistema operativo
Jade	Intel Pentium IV a 2.8 GHz	1 GB	50 GB	Windows XP®
Cuarzo	Intel Pentium IV ^{HT} a 3.0 GHz	1 GB	150 GB	Windows XP®
Ámbar	Intel Pentium IV a 2.8 GHz	512 MB	80 GB	Windows XP®
Ágata	Intel Pentium IV a 2.4 GHz	256 MB	40 GB	Windows `98
Horminona	Intel Xenón a 3.0 GHz (Duo)	2 GB	150 GB	Linux

En una primera etapa, se realizó el modelado computacional de las moléculas del tipo *bis*-Biginelli utilizando la interfaz gráfica del programa Spartan `02⁵⁶, estructurando todos los posibles estereoisómeros para cada sistema, para las optimizaciones a nivel de MMFF94s, AM1⁴² y B3LYP/6-31G⁵² se utilizó el mismo programa Spartan `02, utilizando la versión para Windows.

Algunas optimizaciones a nivel de TFD se realizaron en el programa Gaussian `03⁵⁷, utilizando la versión para Linux, corriéndose en la computadora Horminona y la Supercomputadora Altix de DGSCA (UNAM)

Por último, para la realización de los perfiles energéticos, se restringió el ángulo diedro C₅-C₄-C₇-C₈, variando su magnitud cada 30° en un intervalo de 360°, y se llevo cada una de las estructuras formadas a la optimización de la geometría tanto a nivel de AM1 como de B3LYP/6-31G (esta base se utilizó únicamente para el análisis conformacional).

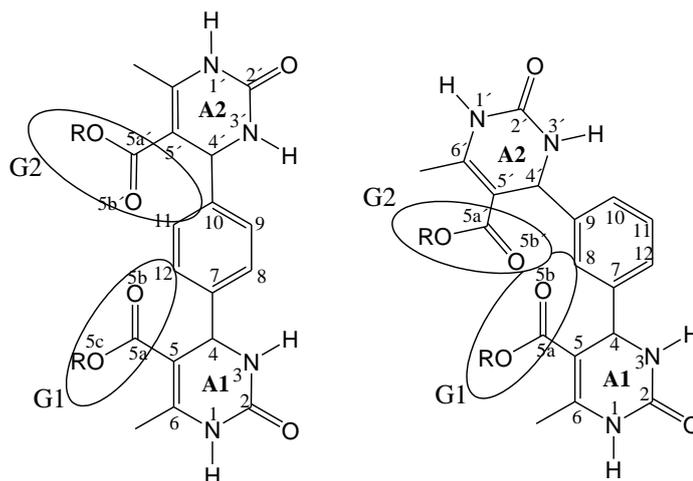
Los parámetros electrónicos se calcularon con el programa Spartan `02, con un nivel de teoría B3LYP/6-31G**, tomando las estructuras de menor energía para una reoptimización y el cálculo de las propiedades.

Todos los cálculos se realizaron considerando las moléculas en fase gas.

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Análisis de elementos de simetría

A efecto de ser objetivos con la discusión de los resultados obtenidos, en el **esquema 9** se resaltan las posiciones de los grupos carboxialquílicos (G1 y G2) presentes en las moléculas estudiadas.

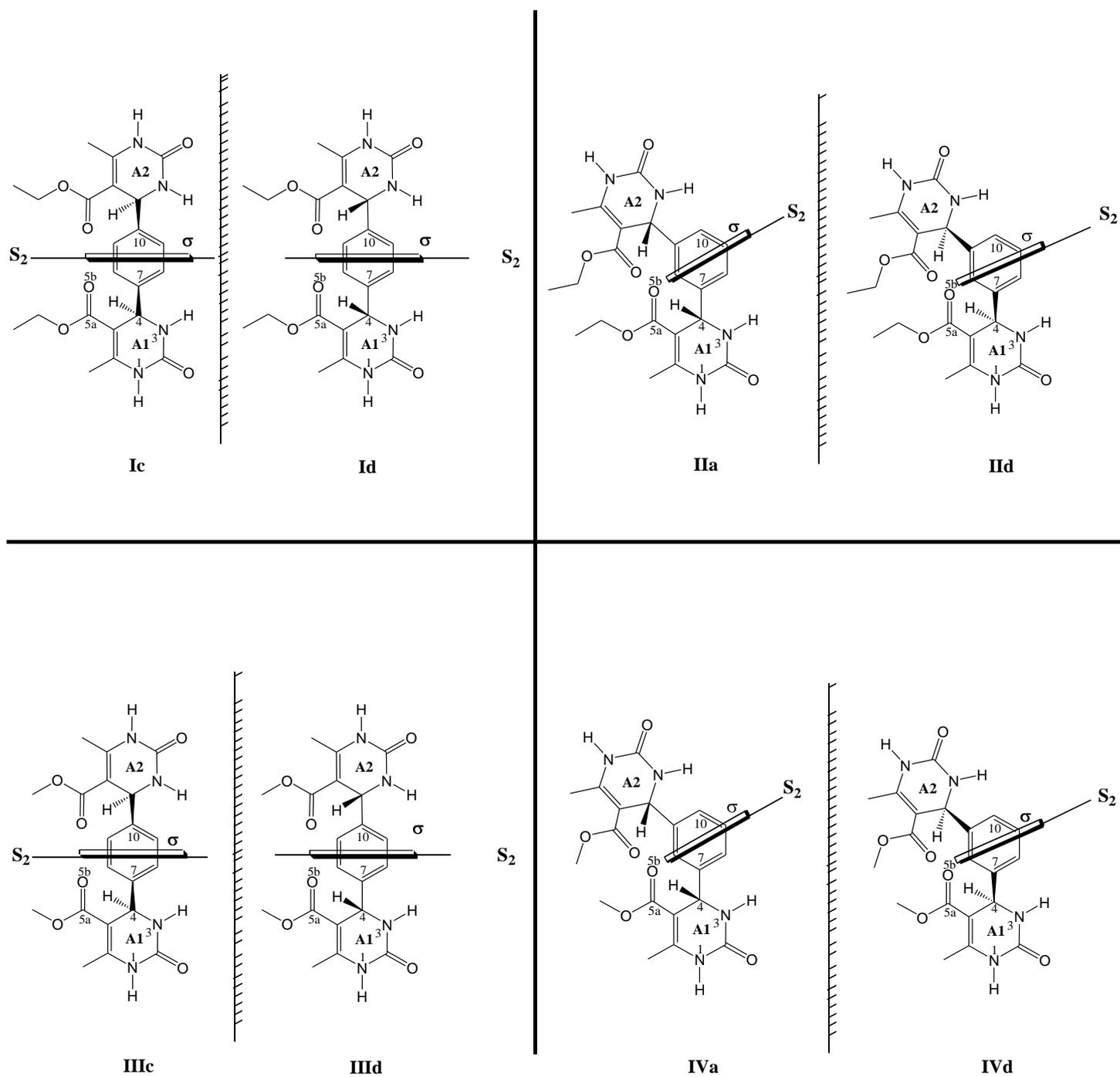


Esquema 9 Se indica la localización e identificación de los grupos G1 y G2

Al analizar las estructuras y por ende determinar el número de centros estereogénicos (C_4 , C_4') presentes en cada una de las correspondientes moléculas, se desprende la factibilidad de cuatro posibles estereoisómeros configuracionales ($\#Est=2^n$) para cada uno de los sistemas (**I-VI**).

Al realizar el respectivo análisis de elementos de simetría, se encontró que algunas de estas moléculas estereoisoméricas son mesoisómeros, es decir, “el mismo compuesto que otro de los supuestos estereoisómeros”

En concreto estas moléculas presentan tanto un plano de simetría (σ_n) como un eje impropio de orden dos (S_2), **Esquema 10**.



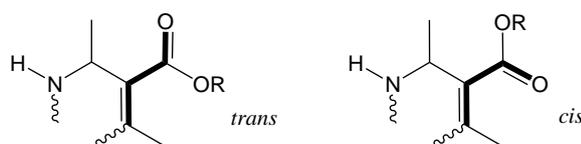
Esquema 10. Mesoisómeros en los sistemas estudiados

Tabla 4 Regioisómeros estudiados

Est	R1	R2	Posición de A2 respecto a A1 en el anillo bencénico	# Átomos
Ia	Et	Et	<i>para</i>	64
Ib	Et	Et	<i>para</i>	64
Ic	Et	Et	<i>para</i>	64
IIa	Et	Et	<i>meta</i>	64
IIb	Et	Et	<i>meta</i>	64
IIc	Et	Et	<i>meta</i>	64
IIIa	Me	Me	<i>para</i>	58
IIIb	Me	Me	<i>para</i>	58
IIIc	Me	Me	<i>para</i>	58
IVa	Me	Me	<i>meta</i>	58
IVb	Me	Me	<i>meta</i>	58
IVc	Me	Me	<i>meta</i>	58
Va	Et	Me	<i>para</i>	61
Vb	Et	Me	<i>para</i>	61
Vc	Et	Me	<i>para</i>	61
Vd	Et	Me	<i>para</i>	61
VIa	Et	Me	<i>meta</i>	61
VIb	Et	Me	<i>meta</i>	61
VIc	Et	Me	<i>meta</i>	61
VId	Et	Me	<i>meta</i>	61

Resultados de Mecánica Molecular

Una vez realizado el modelado y establecidos todos los estereoisómeros (Est) por estudiar (Tabla 4), se realizó en primera instancia una distribución de conformeros para cada uno de estos, mediante mecánica molecular, limitando esta distribución a 100 posibles conformeros de menor energía. Los resultados obtenidos presentaron como principal variación la configuración de los grupos G1 y G2, cabe resaltar que desde este nivel de teoría, la mayoría de los conformeros de menor energía presentaron una configuración *G1trans-G2cis* ó *G1cis-G2trans*, en menor grado se encontraron configuraciones *G1trans-G2trans*, mientras que solo tres estereoisómeros presentaron una configuración *G1cis-G2cis*. Entendiéndose por *G1cis-G2cis*, *G1cis-G2trans*, ó *G1trans-G2trans*, a las configuraciones entre el grupo C=O del éster con respecto al doble enlace, en los anillos de *bis*-DHPMs, de acuerdo a lo mostrado en el esquema 11.

Esquema 11 Representación de las configuraciones *cis* y *trans* de los grupos carboxialquílicos.

Este resultado es consistente con lo informado por Uray⁵⁸, Kappe⁵⁹ y colaboradores quienes estudiaron grupos de mono DHPMs, y al respecto concluyeron que las estructuras más estables en estos compuestos eran aquellos que presentaban al grupo carbonilo con orientación *cis* (o eclipsado) al doble enlace del anillo de DHPM, y en menor proporción se encontraban las estructuras con orientación *trans* del grupo carbonilo, así es que en la mayoría de los confórmeros encontrados existe por lo menos un grupo G con orientación *cis*. Vale la pena aclarar que estos estudios y otros similares de diversos investigadores^{8,9,10,11,60,61}, se han realizado únicamente para compuestos con un solo residuo de Biginelli, con relación a las *bis*-dihidropirimidinonas no existe nada reportado en la literatura.

Resultados del análisis conformacional con AM1 y TFD

Una vez obtenida la respectiva estructura de menor energía (MM) para cada estereoisómero, se procedió a realizar una optimización de geometría para estos mínimos energéticos, tanto a nivel semiempírico (AM1) como de TFD (B3LYP/6-31G). Continuando con el estudio de análisis conformacional. Los resultados obtenidos a nivel semiempírico no se consideraron relevantes como para presentarse en el trabajo por razones que se discutirán mas adelante.

Las estructuras optimizadas, sin restricción de parámetros geométricos, de menor energía con AM1 y TFD son para aquellas en las que el ángulo diedro, C₅-C₄-C₇-C₈, es de 90° ó 270° en los casos *para*, y de 60° ó 300° para los sistemas en *meta*. Generalmente con una desviación de $\pm 4^\circ$.

Profundizando en el análisis conformacional, se optimizaron tanto las distancias como los ángulos de enlace, así como los ángulos diedros en cada molécula, con excepción del ángulo diedro formado entre los átomos de carbono C₅-C₄-C₇-C₈, el cual fue restringido hasta cubrir un total de 360°, obteniéndose así 12 confórmeros. Los resultados generados se presentan de manera resumida en las tablas **5-10**.

Tabla 5* Características de los confórmeros del sistema I

Est	Diedro (°)	Orientación entre los grupos G	G1	G2	Config. R1/H4	Config. R2/H4'	C.A. 1	C.A. 2	Desviación (°)
Ia	0	Eclipsado	<i>cis</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<1.5
Ia	30	Eclipsado	<i>cis</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<1.5
Ia	60	Alternado	<i>cis</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<0.5
Ia	90	Alternado	<i>cis</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<1.5
Ia	120	Anti	<i>cis</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<1.0
Ia	150	Anti	<i>cis</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<0.5
Ia	180	Anti	<i>cis</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<0.5
Ia	210	Anti	<i>cis</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<1.0
Ia	240	Alternado	<i>cis</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<0.5
Ia	270	Alternado	<i>cis</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<0.5
Ia	300	Alternado	<i>cis</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<0.5
Ia	330	Eclipsado	<i>cis</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<0.5
Ib	0	Anti	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>ap</i>	<i>ap</i>	bote	bote	<0.5
Ib	30	Anti	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<0.5
Ib	60	Alternado	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<0.5
Ib	90	Alternado	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<0.5
Ib	120	Eclipsado	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<0.1
Ib	150	Eclipsado	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<0.5
Ib	180	Eclipsado	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<0.1
Ib	210	Alternado	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<1.5
Ib	240	Alternado	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<2.0
Ib	270	Anti	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<1.0
Ib	300	Anti	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<1.0
Ib	330	Anti	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<1.0
Ic	0	Alternado	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<1.0
Ic	30	Eclipsado	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<0.5
Ic	60	Eclipsado	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<0.5
Ic	90	Eclipsado	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<1.5
Ic	120	Eclipsado	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>cp</i>	bote	bote	1.68
Ic	150	Alternado	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<1.5
Ic	180	Alternado	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<0.5
Ic	210	Anti	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<0.5
Ic	240	Anti	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<0.5
Ic	270	Anti	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<0.5
Ic	300	Anti	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<0.5
Ic	330	Anti	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<0.5

* En esta tabla se muestran las características finales después de la optimización de la geometría con TFD para cada uno de los confórmeros del sistema I. C.A. es la conformación del anillo (DHPM), 1 y 2 respectivamente; G1 y G2 indican la configuración del grupo R con respecto al doble enlace de la DHPM, mientras que la desviación (en grados) indica cuanto pierde la planaridad el anillo bencénico.

ap = antiperiplanar y *cp* = coplanar, refiere a la orientación de R1 y R2 con respecto a H₄ y H₄'.

Tabla 6* Características de los confórmeros del sistema II

Est	Diedro (°)	Orientación entre los grupos G	G1	G2	Config. R1/H4	Config. R2/H4'	C.A. 1	C.A. 2	Desviación (°)
IIa	0	Eclipsados	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	2
IIa	30	Eclipsados	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<1.0
IIa	60	Alternados	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<1.0
IIa	90	Alternados	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	3.63
IIa	120	Anti	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<1.0
IIa	150	Anti	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<1.0
IIa	180	Anti	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	<0.5
IIa	210	Anti	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	3.46
IIa	240	Alternados	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	2.47
IIa	270	Eclipsados	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.78
IIa	300	Eclipsados	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	2.3
IIa	330	Eclipsados	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	2.46
IIb	0	Eclipsados	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>sp</i>	<i>sp</i>	bote	bote	1.35
IIb	30	Alternados	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>sp</i>	bote	bote	2.17
IIb	60	Alternados	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>sp</i>	bote	bote	0.65
IIb	90	Anti	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>sp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	1.41
IIb	120	Anti	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>sp</i>	<i>sp</i>	bote	bote	1.28
IIb	150	Anti	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>sp</i>	<i>sp</i>	bote	bote	1.44
IIb	180	Anti	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>sp</i>	<i>sp</i>	bote	bote	2.42
IIb	210	Anti	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>ap</i>	bote	bote	0.26
IIb	240	Anti	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.71
IIb	270	Eclipsados	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	7.2
IIb	300	Eclipsados	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.65
IIb	330	Eclipsados	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>sp</i>	<i>sp</i>	bote	bote	0.78
IIc	0	Anti	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>sp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.93
IIc	30	Anti	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>sp</i>	<i>sp</i>	bote	bote	0.47
IIc	60	Alternados	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>sp</i>	<i>sp</i>	bote	bote	0.49
IIc	90	Anti	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>sp</i>	bote	bote	0.82
IIc	120	Eclipsados	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>sp</i>	bote	bote	1.95
IIc	150	Anti	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>cp</i>	bote	bote	1.71
IIc	180	Alternados	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>ap</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.49
IIc	210	Anti	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>sp</i>	<i>sp</i>	bote	bote	0.69
IIc	240	Alternados	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	1.51
IIc	270	Anti	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	7.3
IIc	300	Anti	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.69
IIc	330	Anti	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.88

* En esta tabla se muestran las características finales después de la optimización de la geometría con TFD para cada uno de los confórmeros del sistema II. C.A. es la conformación del anillo (DHPM), 1 y 2 respectivamente; G1 y G2 indican la configuración del grupo R con respecto al doble enlace de la DHPM, mientras que la desviación (en grados) indica cuanto pierde la planaridad el anillo bencénico.

ap = antiperiplanar, *sp*=synperiplanar y *cp* = coplanar, refiere a la orientación de R1 y R2 con respecto a H₄ y H₄'

Tabla 7* Características de los confórmeros del sistema III

Est	Diedro (°)	Orientación entre los grupos G	G1	G2	Config. R1/H4	Config. R2/H4'	C.A. 1	C.A. 2	Desviación (°)
IIIa	0	Eclipsados	trans	trans	cp	cp	bote	bote	1.06
IIIa	30	Eclipsados	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.84
IIIa	60	Eclipsados	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.82
IIIa	90	Alternados	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.92
IIIa	120	Alternados	trans	trans	cp	cp	bote	bote	1.35
IIIa	150	Anti	trans	trans	cp	cp	bote	bote	1.03
IIIa	180	Anti	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.38
IIIa	210	Anti	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.3
IIIa	240	Anti	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.59
IIIa	270	Alternados	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.23
IIIa	300	Alternados	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.44
IIIa	330	Alternados	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.19
IIIb	0	Eclipsados	trans	trans	cp	cp	bote	bote	1.13
IIIb	30	Eclipsados	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.17
IIIb	60	Alternados	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.4
IIIb	90	Alternados	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.36
IIIb	120	Anti	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.49
IIIb	150	Anti	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.41
IIIb	180	Anti	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.47
IIIb	210	Alternados	trans	trans	cp	cp	bote	bote	1.28
IIIb	240	Alternados	trans	trans	cp	cp	bote	bote	1.8
IIIb	270	Alternados	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.37
IIIb	300	Alternados	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.64
IIIb	330	Eclipsados	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.78
IIIc	0	Alternados	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.84
IIIc	30	Alternados	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.32
IIIc	60	Eclipsados	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.18
IIIc	90	Eclipsados	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.46
IIIc	120	Eclipsados	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.4
IIIc	150	Alternados	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.22
IIIc	180	Alternados	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.35
IIIc	210	Alternados	trans	trans	cp	cp	bote	bote	1.07
IIIc	240	Anti	trans	trans	cp	cp	bote	bote	1.6
IIIc	270	Anti	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.68
IIIc	300	Anti	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.91
IIIc	330	Alternados	trans	trans	cp	cp	bote	bote	0.95

* En esta tabla se muestran las características finales después de la optimización de la geometría con TFD para cada uno de los confórmeros del sistema III. C.A. es la conformación del anillo (DHPM), 1 y 2 respectivamente; G1 y G2 indican la configuración del grupo R con respecto al doble enlace de la DHPM, mientras que la desviación (en grados) indica cuanto pierde la planaridad el anillo bencénico.

ap = antiperiplanar, *sp*=synperiplanar y *cp* = coplanar, refiere a la orientación de R1 y R2 con respecto a H₄ y H₄'

Tabla 8* Características de los confórmeros del sistema IV

Est	Diedro (°)	Orientación entre los grupos G	G1	G2	Config. R1/H4	Config. R2/H4'	C.A. 1	C.A. 2	Desviación (°)
IV a	0	Alternados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.81
IV a	30	Alternados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	4.9
IV a	60	Alternados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	2.22
IV a	90	Anti	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.6
IV a	120	Anti	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.72
IV a	150	Alternados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.19
IV a	180	Alternados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.35
IV a	210	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.28
IV a	240	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.12
IV a	270	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	2.73
IV a	300	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	1.38
IV a	330	Alternados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.18
IV b	0	Alternados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.71
IV b	30	Alternados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.33
IV b	60	Anti	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.48
IV b	90	Anti	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.43
IV b	120	Anti	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	2.4
IV b	150	Anti	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	3.09
IV b	180	Alternados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	1.15
IV b	210	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	1.95
IV b	240	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	2.47
IV b	270	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	1.95
IV b	300	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.5
IV b	330	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.63
IV c	0	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	3.34
IV c	30	Alternados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.76
IV c	60	Alternados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	4.13
IV c	90	Alternados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.92
IV c	120	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.51
IV c	150	Anti	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.36
IV c	180	Anti	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.71
IV c	210	Alternados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	5.41
IV c	240	Anti	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	7.93
IV c	270	Anti	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	4.11
IV c	300	Anti	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	5.29
IV c	330	Alternados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	5.98

* En esta tabla se muestran las características finales después de la optimización de la geometría con TFD para cada uno de los confórmeros del sistema IV. C.A. es la conformación del anillo (DHPM), 1 y 2 respectivamente; G1 y G2 indican la configuración del grupo R con respecto al doble enlace de la DHPM, mientras que la desviación (en grados) indica cuanto pierde la planaridad el anillo bencénico.

ap = antiperiplanar, *sp*=synperiplanar y *cp* = coplanar, refiere a la orientación de R1 y R2 con respecto a H₄ y H₄'.

Tabla 9* Características de los confórmeros del sistema V

Est	Diedro (°)	Orientación entre los grupos G	G1	G2	Config. R1/H4	Config. R2/H4'	C.A. 1	C.A. 2	Desviación (°)
Va	0	Eclipsados	trans	cis	ap	cp	bote	bote	1.04
Va	30	Eclipsados	trans	cis	ap	cp	bote	bote	1.13
Va	60	Eclipsados	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.87
Va	90	Alternados	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.79
Va	120	Alternados	trans	cis	ap	cp	bote	bote	1.53
Va	150	Alternados	trans	cis	ap	cp	bote	bote	1.08
Va	180	Anti	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.34
Va	210	Anti	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.43
Va	240	Anti	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.23
Va	270	Alternados	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.39
Va	300	Alternados	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.91
Va	330	Anti	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.25
Vb	0	Anti	cis	cis	sp	cp	bote	bote	1.24
Vb	30	Anti	cis	cis	sp	cp	bote	bote	0.34
Vb	60	Alternados	cis	cis	sp	cp	bote	bote	0.25
Vb	90	Eclipsados	cis	cis	sp	cp	bote	bote	0.47
Vb	120	Eclipsados	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.57
Vb	150	Eclipsados	cis	cis	sp	cp	bote	bote	0.47
Vb	180	Eclipsados	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.51
Vb	210	Alternados	trans	cis	ap	cp	bote	bote	1.15
Vb	240	Alternados	trans	cis	ap	cp	bote	bote	1.89
Vb	270	Alternados	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.79
Vb	300	Anti	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.7
Vb	330	Anti	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.87
Vc	0	Alternados	trans	cis	ap	cp	bote	bote	1.26
Vc	30	Alternados	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.7
Vc	60	Alternados	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.29
Vc	90	Eclipsados	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.87
Vc	120	Eclipsados	trans	cis	ap	cp	bote	bote	1.55
Vc	150	Eclipsados	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.76
Vc	180	Alternados	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.2
Vc	210	Alternados	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.33
Vc	240	Anti	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.32
Vc	270	Anti	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.64
Vc	300	Anti	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.42
Vc	330	Anti	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.49
Vd	0	Alternados	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.95
Vd	30	Alternados	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.13
Vd	60	Anti	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.25
Vd	90	Anti	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.33
Vd	120	Anti	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.32
Vd	150	Anti	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.62
Vd	180	Alternados	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.28
Vd	210	Anti	trans	cis	ap	cp	bote	bote	1.35
Vd	240	Anti	trans	cis	ap	cp	bote	bote	1.58
Vd	270	Anti	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.63
Vd	300	Anti	trans	cis	ap	cp	bote	bote	0.81
Vd	330	Anti	trans	cis	ap	cp	bote	bote	1.23

* En esta tabla se muestran las características finales después de la optimización de la geometría con TFD para cada uno de los confórmeros del sistema V. C.A. es la conformación del anillo (DHPM), 1 y 2 respectivamente; G1 y G2 indican la configuración del grupo R con respecto al doble enlace de la DHPM, mientras que la desviación (en grados) indica cuanto pierde la planaridad el anillo bencénico.

ap = antiperiplanar, *sp*=synperiplanar y *cp* = coplanar, refiere a la orientación de R1 y R2 con respecto a H₄ y H₄'

Tabla 10* Características de los confórmers del sistema VI

Est	Diedro (°)	Orientación entre los grupos G	G1	G2	Config. R1/H4	Config. R2/H4'	C.A. 1	C.A. 2	Desviación (°)
VI a	0	Alternados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.73
VI a	30	Alternados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.23
VI a	60	Alternados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.44
VI a	90	Alternados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.67
VI a	120	Anti	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	2.33
VI a	150	Anti	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	2.33
VI a	180	Anti	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	1.17
VI a	210	Anti	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.24
VI a	240	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	2.26
VI a	270	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	1.9
VI a	300	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>sp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	1.03
VI a	330	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	1.95
VI b	0	Alternados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	1.37
VI b	30	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.89
VI b	60	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>sp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.82
VI b	90	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	2.14
VI b	120	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	2.35
VI b	150	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	1.9
VI b	180	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	1.79
VI b	210	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	3.35
VI b	240	Anti	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	2.36
VI b	270	Anti	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	1.77
VI b	300	Anti	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	1.05
VI b	330	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.16
VI c	0	Alternados	<i>cis</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	3.24
VI c	30	Anti	<i>cis</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	1.4
VI c	60	Alternados	<i>cis</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	5.42
VI c	90	Alternados	<i>cis</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	4.5
VI c	120	Alternados	<i>cis</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	4.73
VI c	150	Alternados	<i>cis</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	1.69
VI c	180	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.71
VI c	210	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	1.28
VI c	240	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	2.2
VI c	270	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	2.38
VI c	300	Eclipsados	<i>cis</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	1.32
VI c	330	Alternados	<i>cis</i>	<i>cis</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.28
VI d	0	Alternados	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	1.27
VI d	30	Alternados	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	1.19
VI d	60	Alternados	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	2.12
VI d	90	Alternados	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	5.7
VI d	120	Anti	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	1.17
VI d	150	Alternados	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	2.16
VI d	180	Anti	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	1.25
VI d	210	Anti	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.76
VI d	240	Anti	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.77
VI d	270	Anti	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	4.25
VI d	300	Alternados	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	0.68
VI d	330	Alternados	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>cp</i>	<i>cp</i>	bote	bote	1.15

* En esta tabla se muestran las características finales después de la optimización de la geometría con TFD para cada uno de los confórmers del sistema VI. C.A. es la conformación del anillo (DHPM), 1 y2 respectivamente; G1 y G2 indican la configuración del grupo R con respecto al doble enlace de la DHPM, mientras que la desviación (en grados) indica cuanto pierde la planaridad el anillo bencénico.

ap = antiperiplanar, *sp*=synperiplanar y *cp* = coplanar, refiere a la orientación de R1 y R2 con respecto a H₄ y H₄'

Determinación de la población molecular. Aproximación de Richards

Posteriormente con la finalidad de conocer la flexibilidad y la presentación conformacional que tienen las moléculas objetivo, para cada estereoisómero se construyó una curva de energía potencial, gráfico en el que se relaciona la energía relativa de cada conformero con su valor en grados del ángulo diedro (gráficos 1-2).

De estos mapas, se determinó el 99% de las conformaciones que podría encontrarse en el sitio receptor, del total de la población molecular para cada estereoisómero⁶², considerando una temperatura de 310 K (37°C), temperatura corporal promedio.

Lo anterior se realizó de la manera indicada por Coser-Gaudio, *et al*⁶², empleando una aproximación de Richards⁶³⁻⁶⁴, la cual se describe a continuación:

La función de partición de Boltzmann Z , es un número, el cual indica como las moléculas están distribuidas en los diferentes niveles de energía.

$$Z_{tor} = \sum_j e^{-E_j/kT} \dots\dots\dots(1)$$

donde E_j es la energía de torsión del j -ésimo nivel en la superficie de energía potencial, k es la constante de Boltzmann, expresada en Kcal mol⁻¹ y T es la temperatura absoluta. Como se mencionó anteriormente en este caso el valor de la temperatura corporal.

Dividiendo ambos lados de la Ec. 1 por Z_{tor} obtenemos

$$1 = \sum_j \left(\frac{e^{E_j/kT}}{Z_{tor}} \right) \dots\dots\dots(2)$$

Donde la cantidad entre paréntesis en el lado derecho de la Ec. 2 es la probabilidad de que el compuesto se encuentre en el j -ésimo nivel de energía de torsión.

Se asumió que los niveles de energía torsional son muy cercanos entre sí. Se puede restringir el rango de la integración al resolver 1 y 2 entre el valor de energía más bajo (cero) y el más alto (E_{tor})

$$Z_{tor} \approx \int_0^{E_{99}} e^{-E/kT} dE \dots \dots \dots (3)$$

Así, para construir las curvas a partir de Ec. 2, se usó:

$$0.99 = \int_0^{E_{99}} \frac{e^{-E/kT}}{Z_{tor}} dE \dots \dots \dots (4)$$

Resolviendo las ecuaciones 3 y 4 para E_{99} , se obtiene:

$$E_{99} = -kT \ln(0.01 + 0.99e^{-E_{tor}/kT}) \dots \dots \dots (5)$$

Donde E_{99} es la energía límite en la cual se encuentra el 99% de la población total de confórmeros para un estereoisómero.

Al respecto en la tabla **11**, se muestra para cada estereoisómero los valores de energía obtenidos a partir de su optimización con TFD, y en la tabla **12** los valores de energía utilizados para determinar el E_{99} ; considerando la E_{tor} como la energía del confórmero menos estable, arrojándose los datos que se muestran en ésta tabla.

Tabla 11 Valores de energía de los conformeros más estables y los menos estables.

Est	Conformero más estable		Conformero menos estable		Est	Conformero más estable		Conformero menos estable	
	(°)	E kcal/mol	(°)	E kcal/mol		(°)	E kcal/mol	(°)	E kcal/mol
Ia	60	-956243.84	330	-956241.42	IVb	300	-906915.10	180	-906910.06
Ib	0	-956241.89	210	-956239.29	IVc	300	-906914.28	180	-906909.10
Ic	270	-956243.18	180	-956240.38	Va	270	-931577.59	330	-931574.00
IIa	270	-956245.01	180	-956239.99	Vb	210	-931577.87	180	-931574.95
IIb	270	-956244.66	30	-956241.54	Vc	270	-931577.59	180	-931574.92
IIc	270	-956244.38	0	-956241.58	Vd	270	-931577.61	0	-931574.94
IIIa	270	-906910.99	330	-906908.29	VIa	240	-931579.92	150	-931575.08
IIIb	90	-906910.95	30	-906908.29	VIb	240	-931580.12	330	-931575.61
IIIc	270	-906910.99	330	-906908.29	VIc	300	-931580.98	180	-931575.72
IVa	300	-906914.28	180	-906909.10	VIId	300	-931580.79	210	-931574.77

Tabla 12.- Valores de energía calculados con B3LYP/6-31G encontrados en la barrera rotacional.

Est	E_{tor} (kcal mol ⁻¹)	E_{99} (kcal mol ⁻¹)	Est	E_{tor} (kcal mol ⁻¹)	E_{99} (kcal mol ⁻¹)
Ia	2.415731	2.168375	IVb	4.329492	2.786193
Ib	2.603970	2.286505	IVc	5.998542	2.834598
Ic	2.792209	2.390790	Va	2.742012	2.364372
IIa	5.013426	2.820570	Vb	2.923976	2.455281
IIb	3.118489	2.537754	Vc	2.672991	2.326388
IIc	2.798483	2.394021	Vd	2.679265	2.329920
IIIa	2.698089	2.340421	VIa	4.844011	2.815094
IIIb	2.660441	2.319277	VIb	4.511456	2.799078
IIIc	2.327886	2.108781	VIc	5.264411	2.826413
IVa	5.182841	2.824763	VIId	6.023641	2.833740

Acto seguido, al superponer los valores de E_{99} , sobre un mapa de energía potencial, se da origen a las siguientes curvas de energía potencial (Gráficos 1-2)

Gráfico 1.- Curvas de energía potencial con el nivel de energía E_{99} (representado por líneas punteadas y descrito en las series con un “99” al final) para los sistemas **I**, **II** y **III**. Cada curva está identificada por un símbolo, cada símbolo representa a un estereoisómero. Los estereoisómeros por debajo de la línea punteada con el mismo símbolo, representa al 99% de la población molecular a 37°C.

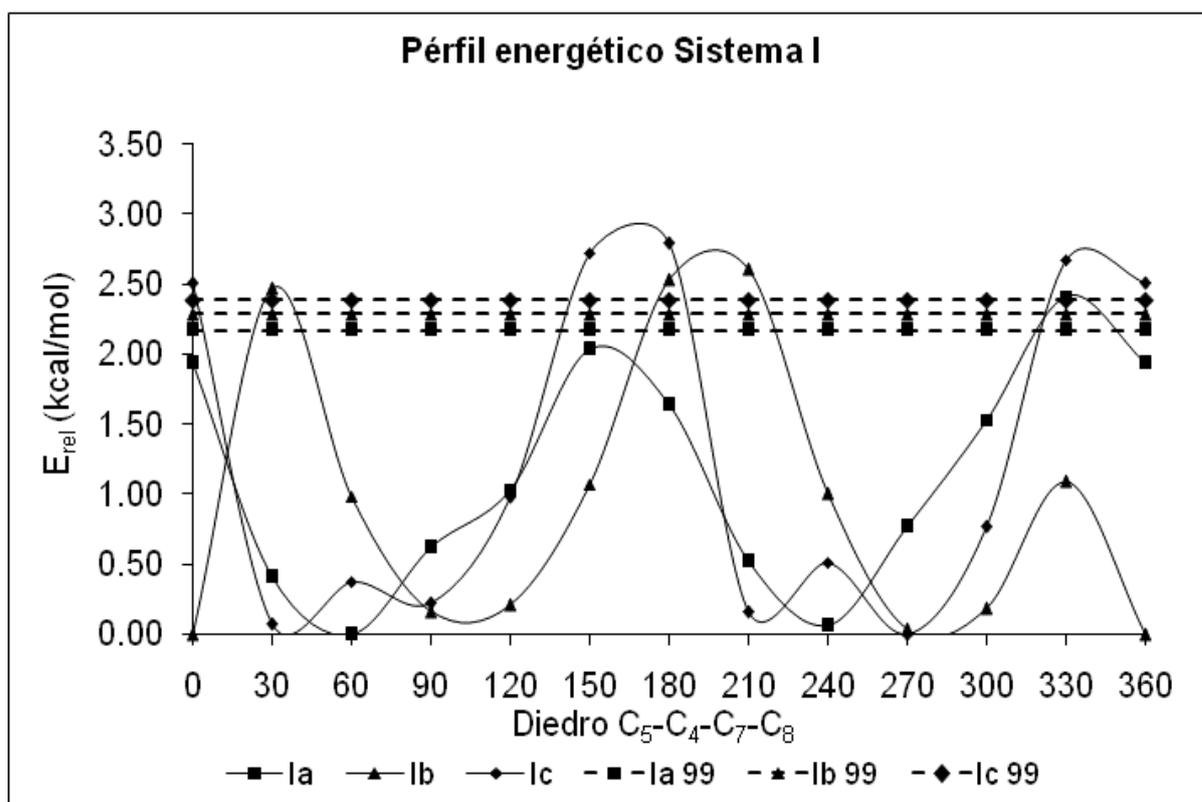


Grafico 1.- Continuación

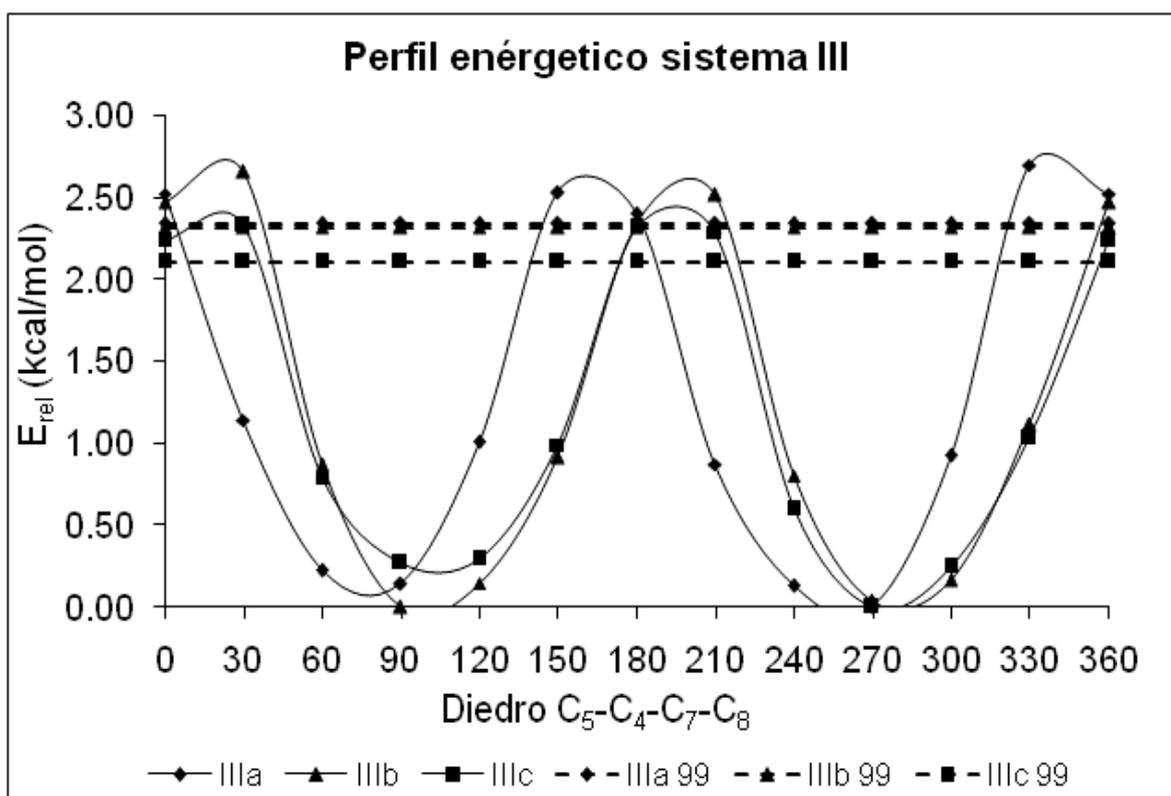
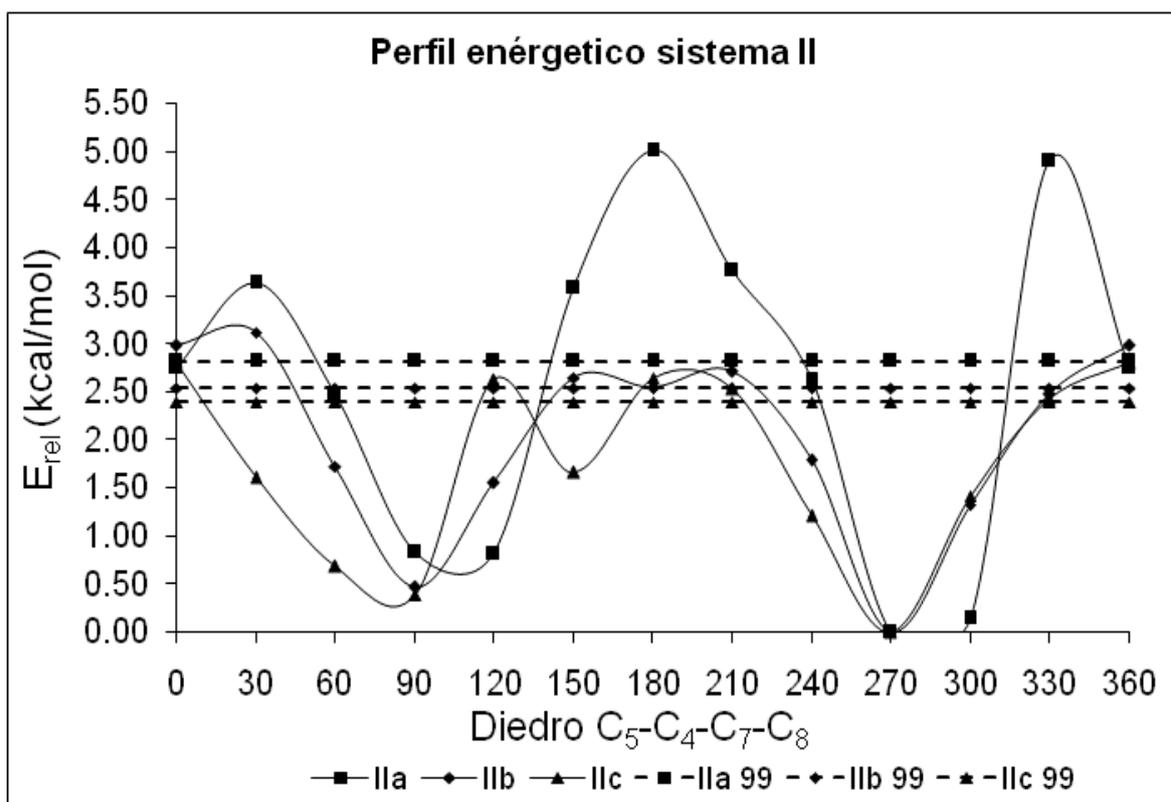


Gráfico 2.- Curvas de energía potencial con el nivel de energía E_{99} (representado por líneas punteadas y descrito en las series con un “99” al final) para los sistemas **IV**, **V** y **VI**. Cada curva está identificada por un símbolo, cada símbolo representa a un estereoisómero. Los estereoisómeros por debajo de la línea punteada con el mismo símbolo, representa al 99% de la población molecular a 37°C.

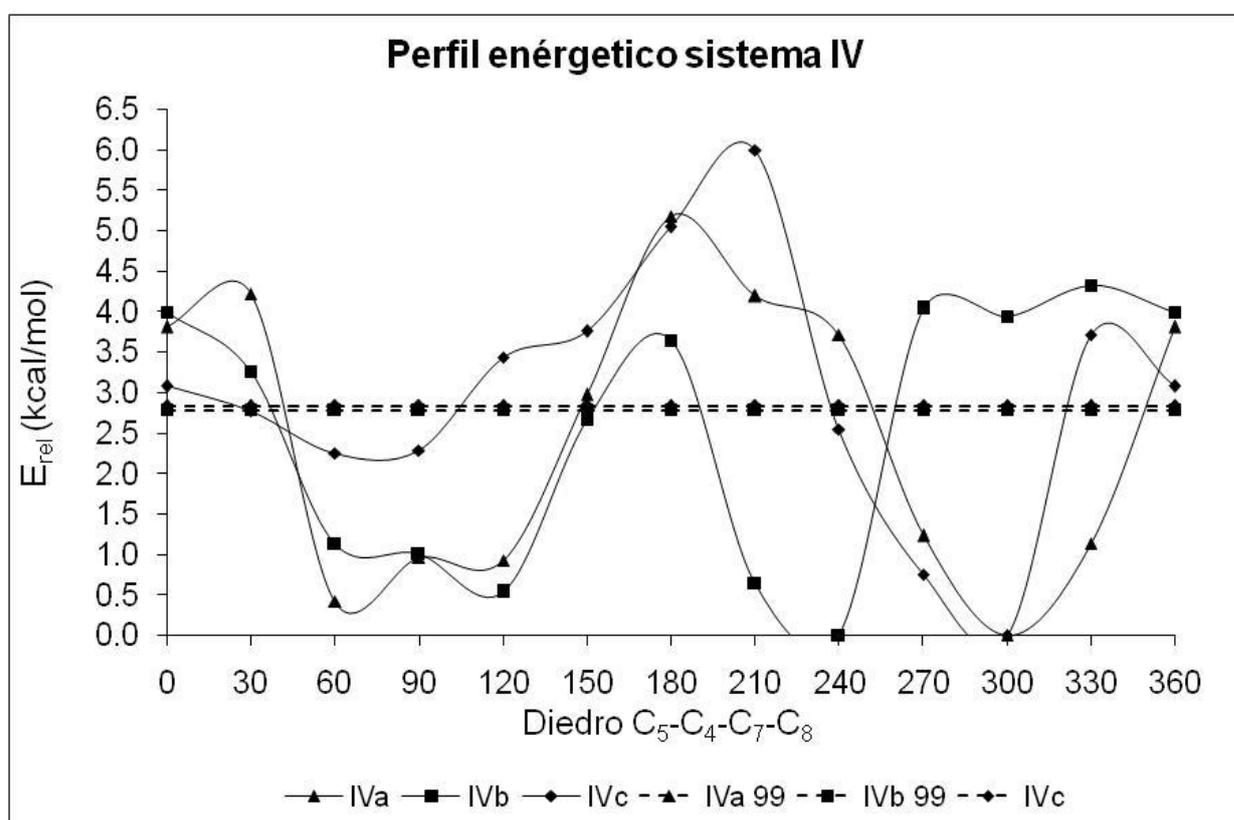
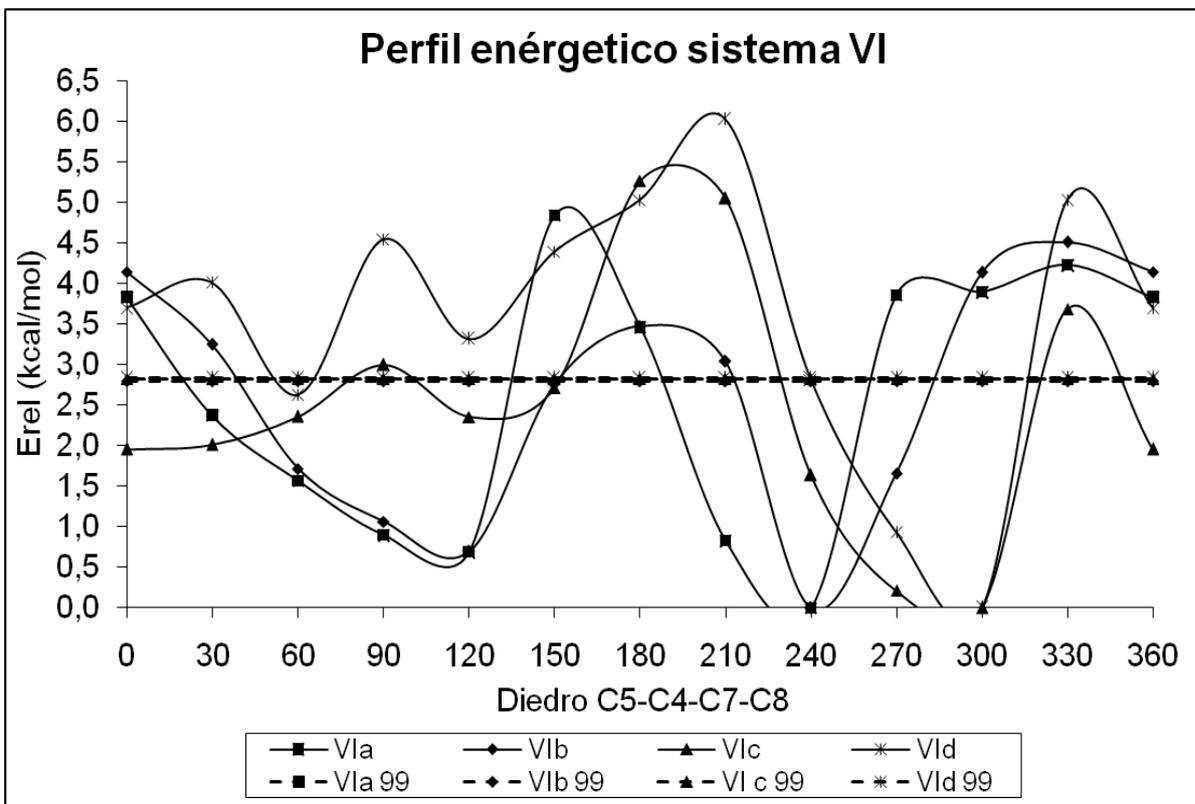
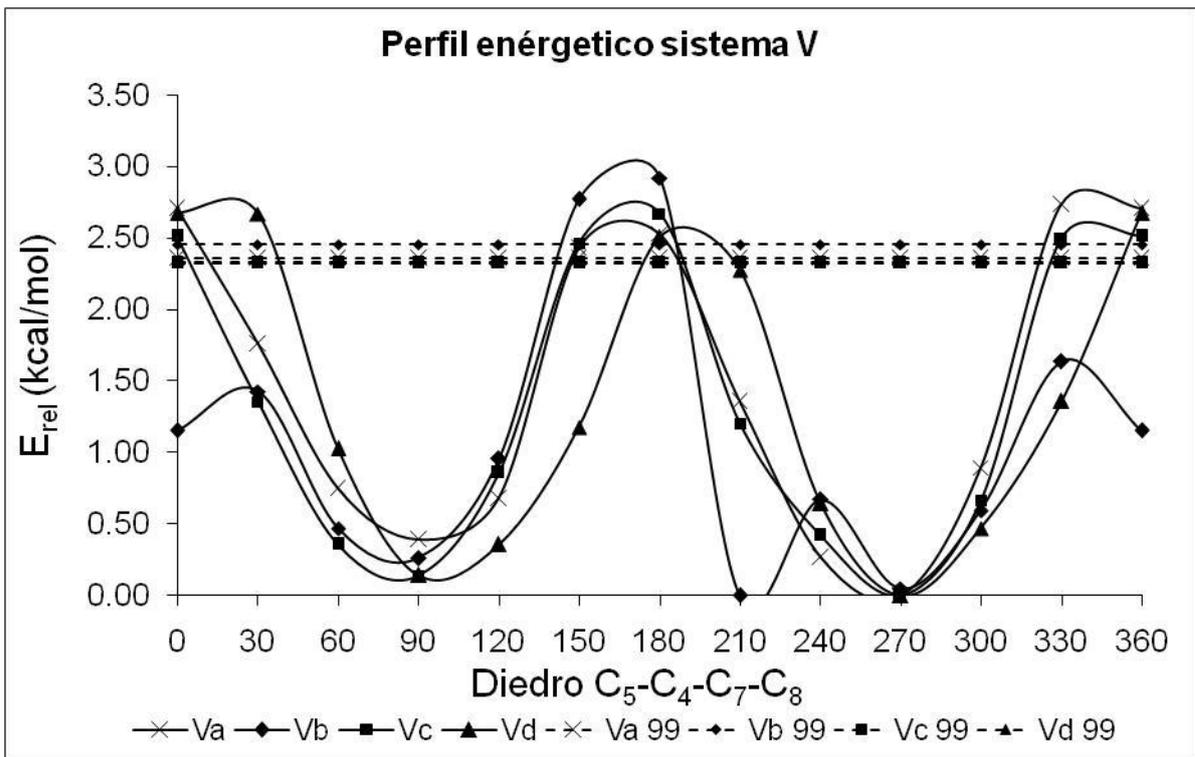


Grafico 2.- Continuación



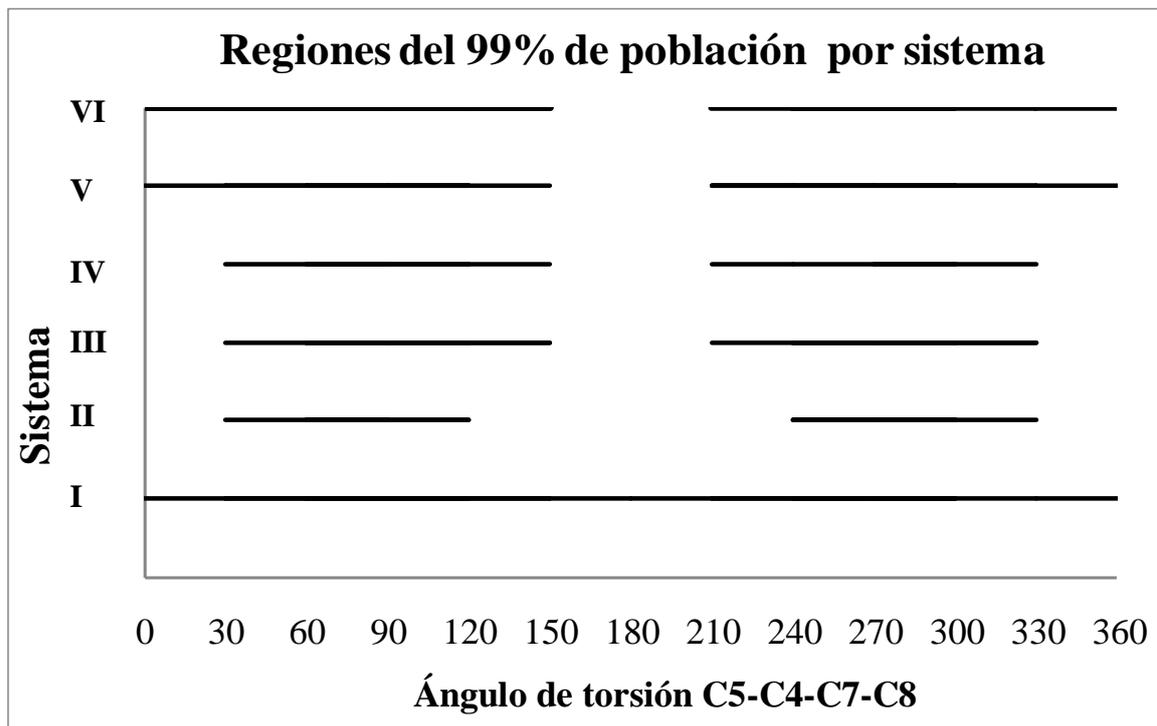
Estos mapas siguen la tendencia general ocurrida cuando un ángulo diedro es rotado alrededor de su propio eje en una circunferencia completa, mostrando dos mínimos energéticos y un máximo, al representar estos valores de mínimos de energía potencial, se obtiene entonces que estos valores de energía corresponden a los confórmeros más estables dentro de la población molecular.

De acuerdo a lo anterior, al conocer cuáles son las geometrías más estables para cada estereoisómero, existe la posibilidad de suponer que estas conformaciones sean las que podrían representar una cierta actividad biológica, sin embargo, para aumentar la probabilidad de encontrar teóricamente la o las estructuras con estas tendencias, se procede a analizar al 99% de la población molecular, de acuerdo a la aproximación propuesta por Richards⁶³ (Farnell *et al.*⁶⁴ utilizaron una aproximación semejante para prever la conformación con actividad para una serie de compuestos H1 agonistas), el 99% de la población de las moléculas bajo estudio está constituida por los confórmeros que en los mapas de potencial se encuentran por debajo de las líneas horizontales punteadas.

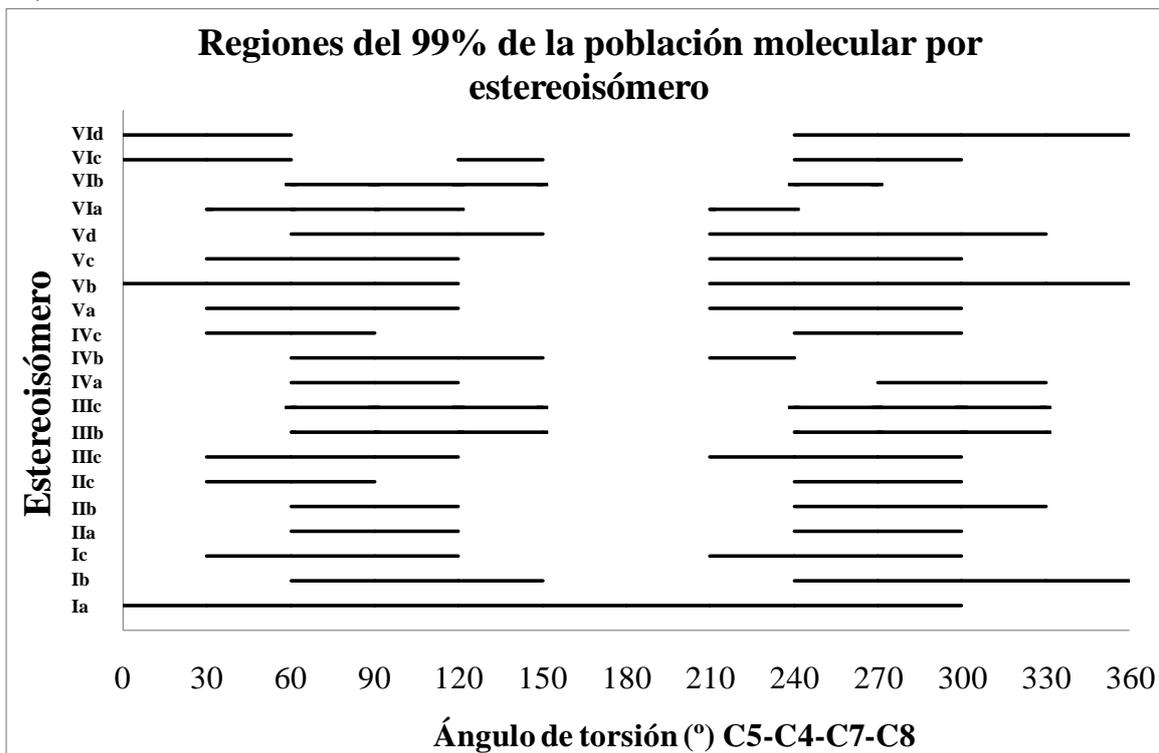
En los siguientes gráficos (**3a-3b**) se muestran las regiones en las que cada sistema presenta el 99% de su población molecular (**3a**). A su vez en el gráfico **3b** se pueden observar las regiones en la rotación del diedro estudiado en las que se encuentra el 99% de la población molecular para cada estereoisómero a condiciones de temperatura corporal.

Gráfico 3.- Mapa de las regiones conformacionales permitidas para todos los estereoisómeros de las moléculas de *bis*-Biginelli (**3b**) y un resumen de estas regiones considerándose por sistemas (**3a**). Se puede observar un aumento en la frecuencia en las regiones de 60°-120° y de 250°-300°. Estas son las regiones en las que las conformaciones pueden presentar una posible actividad biológica (B3LYP/6-31G).

3a)



3b)



Es así, que el 99% de la población molecular del sistema **I** se presenta a lo largo de los 360° de la rotación del ángulo diedro C₅-C₄-C₇-C₈, sin embargo, esto ocasionado por la diversidad de conformaciones estables que presenta el estereoisómero **Ia**, ya que en los otros dos estereoisómeros (**Ib** y **Ic**) el intervalo de presencia no es tan grande, y se limita solo a los intervalos de 30-150° y 210-360°. Esto debido probablemente a la repulsión originada por el acercamiento de los átomos de hidrógeno unidos a C₄ y C_{4'} con los átomos de hidrógeno del anillo bencénico, lo que origina que las geometrías en donde este acercamiento es demasiado, es decir los grupos G se encuentren eclipsados, sean inestables y por ende, improbables. Para el estereoisómero **Ia**, dichos átomos de hidrógeno se encuentran alternados y por lo tanto se nulifica el acercamiento.

Esta frecuencia de la población en estos intervalos de giro del diedro, puede ser explicada para el sistema **I** por las ocupaciones espaciales que presenta, debido a que las formas en las que se acomodan estas moléculas obedece a la posición espacial adecuada para evitar efectos estéricos, además, como es un sistema en *para*, estas orientaciones presentan menor impedimento estérico por el alejamiento de los grupos G entre si y con respecto al segundo anillo de DHPM y por lo tanto la región en la que pueden encontrarse el 99% de los conformeros es más amplia.

En los casos de los sistemas **III** y **V**, se observa que las conformaciones predominantes al 99% son también las que presentan un menor efecto estérico, generalmente donde los grupos G de cada anillo de DHPM se encuentran en lados contrarios, es decir *anti*. Por ende, las regiones en las que es posible encontrar solo el 1% de la población total molecular están caracterizadas por las conformaciones en la que dichos grupos se eclipsan o se encuentran demasiado juntos, provocando una repulsión electrónica y por consiguiente una inestabilidad en el sistema.

Tabla 13.- Longitudes de enlace obtenidas con TFD B3LYP/6-31G^x

Est (E _{min})	Distancias de enlaces													
	N ₁ -C ₂	C ₂ -N ₃	N ₃ -C ₄	N ₁ -H ₁	C ₂ -O ₂	N ₃ -H ₃	C ₄ -H ₄	N ₁ '-C ₂ '	C ₂ '-N ₃ '	N ₃ '-C ₄ '	N ₁ '-H ₁ '	C ₂ '-O ₂ '	N ₃ '-H ₃ '	C ₄ '-H ₄ '
I a	1.404	1.364	1.481	1.009	1.249	1.010	1.095	1.403	1.364	1.482	1.009	1.249	1.010	1.095
I b	1.404	1.363	1.478	1.009	1.249	1.010	1.095	1.404	1.363	1.477	1.009	1.249	1.010	1.094
I c	1.405	1.364	1.473	1.009	1.249	1.010	1.094	1.403	1.364	1.482	1.009	1.249	1.010	1.094
II a	1.403	1.365	1.472	1.009	1.249	1.010	1.094	1.399	1.364	1.486	1.009	1.253	1.010	1.093
II b	1.402	1.364	1.472	1.009	1.249	1.010	1.096	1.402	1.360	1.491	1.009	1.254	1.015	1.093
II c	1.402	1.364	1.470	1.009	1.249	1.010	1.096	1.402	1.360	1.489	1.009	1.254	1.013	1.093
III a	1.405	1.363	1.474	1.009	1.249	1.010	1.094	1.405	1.363	1.476	1.009	1.249	1.010	1.094
III b	1.405	1.363	1.474	1.009	1.249	1.010	1.094	1.404	1.363	1.478	1.009	1.249	1.010	1.095
III c	1.405	1.364	1.474	1.009	1.249	1.010	1.094	1.405	1.363	1.475	1.009	1.249	1.010	1.094
IV a	1.397	1.363	1.483	1.009	1.253	1.010	1.092	1.402	1.365	1.470	1.009	1.249	1.009	1.093
IV b	1.397	1.363	1.482	1.009	1.253	1.010	1.092	1.404	1.365	1.470	1.009	1.249	1.009	1.094
IV c	1.393	1.367	1.489	1.014	1.258	1.010	1.090	1.396	1.368	1.475	1.015	1.257	1.010	1.091
V a	1.405	1.364	1.473	1.009	1.249	1.010	1.094	1.402	1.364	1.481	1.009	1.249	1.010	1.094
V b	1.403	1.363	1.484	1.009	1.248	1.010	1.094	1.403	1.364	1.480	1.009	1.249	1.010	1.094
V c	1.405	1.364	1.473	1.009	1.249	1.010	1.094	1.403	1.363	1.481	1.009	1.249	1.010	1.093
V d	1.405	1.364	1.473	1.009	1.249	1.010	1.094	1.403	1.363	1.481	1.009	1.249	1.010	1.093
VI a	1.399	1.364	1.483	1.009	1.253	1.010	1.093	1.404	1.365	1.470	1.009	1.249	1.009	1.094
VI b	1.397	1.364	1.482	1.009	1.253	1.010	1.092	1.404	1.365	1.470	1.009	1.249	1.009	1.094
VI c	1.393	1.367	1.488	1.014	1.258	1.010	1.090	1.395	1.368	1.476	1.016	1.257	1.010	1.090
VI d	1.405	1.365	1.470	1.009	1.249	1.009	1.095	1.400	1.362	1.478	1.009	1.253	1.010	1.094

^x Distancias de los enlaces (en Å) dentro de los anillos de DHPM en los ésteres de *bis*-Biginelli. Obsérvese la influencia de la posición del sustituyente sobre algunas distancias.

Tabla 14.- Ángulos de enlace obtenidos con TFD B3LYP/6-31G^x

Est (E _{min})	Ángulos de enlace											
	C ₂ -N ₁ -C ₆	N ₁ -C ₂ -N ₃	C ₂ -N ₃ -C ₄	N ₃ -C ₄ -C ₅	O ₂ -C ₂ -N ₃	N ₃ -H ₃ -C ₂	C ₂ '-N ₁ '-C ₆ '	N ₁ '-C ₂ '-N ₃ '	C ₂ '-N ₃ '-C ₄ '	N ₃ '-C ₄ '-C ₅ '	O ₂ '-C ₂ '-N ₃ '	H ₃ '-N ₃ '-C ₂ '
I a	125.13	114.40	126.98	109.83	124.73	114.76	125.13	114.42	127.00	109.83	124.67	114.71
I b	125.36	114.30	126.34	109.92	124.89	115.02	125.34	114.28	126.26	109.86	124.88	115.01
I c	125.23	114.14	125.65	109.58	124.94	115.17	125.07	114.35	126.57	109.60	124.72	114.75
II a	125.28	114.27	125.79	109.85	124.72	115.09	125.09	114.34	125.25	109.25	124.48	114.69
II b	125.57	114.36	126.66	110.35	124.69	114.92	125.25	114.27	124.39	109.95	125.11	114.81
II c	125.58	114.31	126.44	110.39	124.70	114.99	125.12	114.18	124.18	109.67	125.05	114.86
III a	125.23	114.08	125.38	109.42	125.02	115.21	125.27	114.22	126.08	109.63	124.94	115.07
III b	125.23	114.06	125.44	109.47	124.99	115.22	125.37	114.30	126.38	109.86	124.88	114.97
III c	125.21	114.06	125.42	109.42	125.02	115.18	125.28	114.21	125.97	109.65	124.94	115.06
IV a	125.31	114.16	125.22	109.46	124.54	114.94	125.35	113.85	124.84	109.79	124.86	115.39
IV b	125.32	114.13	125.17	109.46	124.50	114.97	125.19	113.93	124.45	109.30	124.97	115.42
IV c	125.04	114.16	122.65	108.58	124.49	114.89	124.81	113.94	121.69	107.87	124.53	115.94
V a	125.20	114.09	125.42	109.47	124.99	115.19	125.29	114.17	126.66	109.93	124.73	114.87
V b	125.28	114.10	126.41	109.90	124.86	114.82	125.28	114.17	126.58	109.98	124.79	114.88
V c	125.22	114.14	125.64	109.55	124.94	115.16	125.26	114.14	126.49	109.89	124.77	114.85
V d	125.21	114.12	125.57	109.52	124.95	115.18	125.25	114.14	126.46	109.87	124.78	114.86
VI a	125.11	114.36	125.51	109.21	124.49	114.82	125.18	114.04	124.86	109.43	124.88	115.33
VI b	125.29	114.16	125.17	109.48	124.49	114.94	125.18	113.95	124.37	109.28	124.95	115.50
VI c	125.06	114.14	122.65	108.65	124.47	114.91	124.61	113.90	121.74	107.78	124.45	115.85
VI d	125.02	113.65	123.58	109.03	125.12	115.71	125.35	114.27	125.13	109.34	124.60	115.10

^x Valores en grados (°) de los ángulos de enlace de los anillos de DHPM, para cada uno de los conformeros más estables para cada estereoisómero, al ser optimizadas con TFD.

Tabla 15.- Ángulos diedro optimizados (°) con TFD B3LYP/6-31G^x

Est (E _{min})	N ₁ -C ₂ -N ₃ -C ₄	C ₂ -N ₃ -C ₄ -C ₅	N ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	N ₁ -C ₂ -N ₃ -H ₃	C ₄ -N ₃ -C ₂ -O ₂	O ₂ -C ₂ -N ₃ -H ₃	C ₆ -N ₁ -C ₂ -N ₃
I a	9.7	-19.7	16.2	180.0	-171.6	-1.3	5.9
I b	-11.0	23.1	-19.4	-180.0	170.3	1.3	-7.3
I c	12.6	-28.1	24.1	-178.5	-168.6	0.3	9.7
II a	-11.9	26.2	-22.4	178.3	169.4	-0.4	-9.0
II b	9.3	-20.5	17.8	-179.0	-171.9	-0.1	6.9
II c	-9.9	22.0	-19.0	178.5	171.3	-0.3	-7.3
III a	13.4	-29.6	25.4	-178.9	-167.8	-0.2	10.0
III b	-12.9	29.3	-25.5	178.8	168.4	0.1	-10.3
III c	-13.0	29.4	-25.6	179.1	168.4	0.4	-10.4
IV a	17.7	-30.2	22.7	-179.8	-164.1	-1.6	4.4
IV b	-17.6	30.5	-23.4	179.6	164.2	1.4	-4.8
IV c	-26.7	40.0	-29.0	179.7	154.3	-0.3	-2.2
V a	12.7	-29.2	25.6	-178.9	-168.5	-0.1	10.6
V b	-13.0	23.6	-17.8	-180.0	168.9	1.9	-5.4
V c	12.6	-28.1	24.2	-178.5	-168.7	0.2	9.8
V d	-12.9	28.6	-24.6	178.5	168.4	-0.2	-9.9
VI a	-17.1	28.9	-22.0	179.7	164.9	1.6	-4.1
VI b	17.6	-30.4	23.1	-179.7	-164.2	-1.5	4.8
VI c	25.5	-40.0	28.9	-179.5	-154.4	0.5	2.4
VI d	17.0	-37.7	32.2	-175.9	-164.9	2.3	12.9

^x Obsérvese que en todos los casos los anillos de DHPM no son planos, y que además, la falta de planaridad arroja una conformación de pseudo-bote, y esta se incrementa al existir interacciones intramoleculares.

Tabla 15.- Ángulos diedro optimizados (°) con TFD B3LYP/6-31G (Continuación)*

Est (E_{\min})	$N_1'-C_2'-N_3'-C_4'$	$C_2'-N_3'-C_4'-C_5'$	$N_3'-C_4'-C_5'-C_6'$	$N_1'-C_2'-N_3'-H_3'$	$C_4'-N_3'-C_2'-O_2'$	$O_2'-C_2'-N_3'-H_3'$	$C_6'-N_1'-C_2'-N_3'$
I a	10.1	-19.3	15.4	179.8	-171.3	-1.5	5.0
I b	-11.1	23.8	-20.3	179.9	170.1	1.1	-7.7
I c	-11.9	22.9	-18.3	-179.9	169.7	1.7	-5.9
II a	18.7	-29.6	21.5	179.9	-163.4	-2.2	2.5
II b	19.3	-31.3	22.4	176.5	-162.7	-5.5	3.6
II c	-19.6	33.2	-24.2	-177.4	162.5	4.8	-5.0
III a	11.2	-25.5	22.3	-179.5	-170.0	-0.8	9.1
III b	-11.1	23.1	-19.3	-180.0	170.1	1.2	-7.0
III c	11.7	-26.0	22.5	-179.6	-169.6	-0.9	9.0
IV a	-14.3	31.8	-26.9	177.5	167.1	-1.1	-11.0
IV b	15.3	-33.7	29.0	-177.1	-166.2	1.4	11.2
IV c	-21.3	44.2	-37.6	177.7	157.8	-3.2	-12.1
V a	11.1	-22.3	18.0	179.7	-170.2	-1.6	6.4
V b	-11.0	22.5	-18.3	-179.9	170.3	1.5	-6.9
V c	-12.0	23.4	-18.6	-179.9	169.6	1.6	-6.4
V d	12.0	-23.6	18.9	179.9	-169.5	-1.6	6.6
VI a	14.4	-31.8	27.3	-177.2	-167.1	1.3	10.7
VI b	-15.2	33.9	-29.4	177.1	166.3	-1.5	-11.5
VI c	21.6	-44.5	37.4	-177.7	-157.6	3.2	12.1
VI d	-16.0	30.3	-24.7	179.5	165.6	1.0	-6.7

* Obsérvese que en todos los casos los anillos de DHPM no son planos, y que además, la falta de planaridad arroja una conformación de pseudobote, y esta se incrementa al existir interacciones intramoleculares.

Parámetros geométricos y conformación de los anillos

De acuerdo a los valores de ángulos de enlace, obtenidos para los diferentes estereoisómeros, éstas corresponden a hibridaciones sp^3 y sp^2 (109.5° y 120° respectivamente³¹), las cuales concuerdan con el tipo de enlace presente entre los átomos que dan conectividad en el anillo de DHPM.

Con respecto a los valores de los ángulos diedros determinados en los anillos de DHPM, se verificaron las desviaciones de la planaridad, considerando un ángulo diedro de hasta 30° , se observó que la conformación del anillo de DHPM tiende a ser más parecida a la del bote torcido en donde el sustituyente se encuentra en posición *meta*. Los resultados arrojan que no existe un solo sistema en donde este comportamiento de la conformación de bote torcido no se presente. Estos resultados son congruentes con lo indicado por Hofmann y Cimiraglia⁶⁵ en su trabajo de 1988, donde se menciona la existencia de estas conformaciones de pseudobote, los valores de ángulos de enlace, distancias de enlace y ángulos diedros, de los anillos de DHPM, se pueden observar en las tablas **13-15**.

Un comportamiento particular en los estereoisómeros con sustituyente en posición *meta*, es la existencia de posibles interacciones de tipo puentes de hidrógeno no convencionales. Estas interacciones pueden ser tanto del tipo C-H...O=C, como del tipo N-H...O=C, es sabido que para que ocurra una interacción del tipo puente de hidrógeno es necesaria la participación de un heteroátomo apropiado (F>O>N>>>S) como aceptor y un donador de H, el cual también es un átomo electronegativo, comúnmente del tipo O-H...O (interacción fuerte)⁶⁶, sin embargo como se menciona anteriormente, existen interacciones débiles de puentes de hidrógeno que no necesariamente necesitan la presencia de dos heteroátomos electronegativos para una interacción, en estos casos uno de los átomos, que actúe como el donador de protón puede ser el átomo de carbono.

Ejemplos de estas interacciones no convencionales en moléculas del tipo DHPM fueron reportados por Qing Zhu⁶⁷ y colaboradores en el año 2005, en este caso se demuestran interacciones a nivel intermolecular e intramolecular, del tipo C-H...O=C. Concluyendo en su trabajo la existencia de estas interacciones no convencionales solo con la determinación de algunos parámetros geométricos de las conformaciones obtenidas.

Los estereoisómeros con sustituyente en posición *meta*, mostraron otro tipo de interacción, la del tipo N-H...O=C (interacción fuerte), las cuales, han sido descritas para moléculas orgánicas (aunque no específicamente para las DHPM o algún antagonista de Ca²⁺) por Xi Tian, et al.⁶⁸, ellos indicaron interacciones de puente de hidrógeno intramoleculares en la prolina, que al igual que los sistemas en estudio presentan un sustituyente EtO y un anillo con NH, concluyendo la existencia de esta interacción como factor condicionante de la geometría final. En nuestro caso, este tipo de interacciones se presentan cuando los sustituyentes R de cada anillo de DMPM se encuentran demasiado cerca, y este tipo de interacciones son para estabilizar el conformero, los datos de estas interacciones se presentan en la tabla 16.

Considerando algunos parámetros geométricos como distancia de enlace entre H-X, X...A y ángulos de enlace entre X-H...A se podría establecer que las interacciones encontradas podrían corresponder al tipo puente de hidrógeno. Las distancias determinadas (de las respectivas geometrías optimizadas que muestran interacciones C-H...O) muestran entre H...O una distancia de entre 2.40-2.79 Å, en todos los casos estos valores son congruentes con el criterio general para la consideración de la existencia de puentes de hidrógeno débiles que tienen un intervalo de 2.00 a 2.80 Å según Desirajú⁶⁹, así también, los ángulos formados por los tres átomos participantes en la interacción (C-H...O) se encuentran dentro de los valores establecidos en el mismo criterio que son de de 110-180°, ya que los teóricos optimizados son de 135 a 179°.

Así mismo, es factible suponer que dentro de una misma molécula se presenten dos interacciones de puente de hidrógeno, como en el caso del sistema **VIc**, donde en ambos anillos de DHPM de la molécula, N_1 y $N_{1'}$, presentan interacciones con O_2 y $O_{2'}$, como se muestra en la figura **20**. De acuerdo a la tabla **16**, las interacciones existentes para el conformero de menor energía de este estereoisómero, son dos del tipo $N-H\cdots O=C$, donde las distancias encontradas entre los átomos de H y el átomo de O es de 2.326 y 2.265 Å, así como las distancias entre el átomo de N y el átomo de H son de 3.00 y 3.03 Å, aunado a la formación de un ángulo entre $N-H\cdots O$ en ambos casos de 122.9° y de 131.38°.

En conjunto con la “pérdida de la planaridad” del anillo bencénico de este estereoisómero **VIc**, los parámetros geométricos descritos con anterioridad nos demuestran que en realidad existe la presencia de estas dos interacciones intramoleculares. Interacciones de este tipo son comunes en las DHPM a nivel intra e intermolecular (al momento de formar cristales y por ende al agruparse sus moléculas), según Qing Zhu, *et al*⁶⁷. Por el tamaño de las moléculas estudiadas y la flexibilidad que presentan estas, las interacciones intramoleculares de este tipo son posibles.

Tabla 16.- Interacciones intramoleculares encontradas*

Conf (E _{min})	Interacción	Distancias					Ángulo de la interacción				Diedro Fenilo					
		H-A			D-A		C-H...O=C	N-H...O=C	C-H...O-C	7-8-9-10	8-9-10-11	9-10-11-12	10-11-12-7	11-12-7-8	12-7-8-9	
		C-H...O=C	N-H...O=C	C-H...O-C	C-O	N-O										
Ia 60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.07	-0.30	0.39	-0.11	-0.27	0.36	
Ib 270	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.10	-0.54	0.36	0.45	-1.08	0.91	
Ic 270	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.18	0.07	-0.06	-0.20	0.44	-0.43	
IIa 270	C-H...O=C	2.430	-	-	3.520	-	174.19	-	-	-3.63	1.16	1.25	-1.26	-1.14	3.62	
IIb 270	N-H...O=C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	C-H...O=C	2.463	2.526	-	3.556	3.452	176.71	151.60	-	6.80	-1.40	-3.42	3.01	2.22	-7.20	
IIc 270	N-H...O=C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	C-H...O=C	2.452	2.642	-	3.546	3.549	176.93	149.04	-	-6.10	0.78	3.20	-1.98	-3.18	7.30	
IIIa 270	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.17	0.08	-0.06	0.13	-0.21	0.23	
IIIb 270	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.06	0.19	-0.32	0.34	-0.21	0.07	
IIIc 270	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.25	-0.09	0.04	0.35	-0.68	0.63	
IVa 120	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.26	-0.21	-0.02	0.21	-0.16	-0.08	
IVa 240	C-H...O=C	2.328	-	-	3.360	-	158.64	-	-	0.09	-0.06	0.07	-0.10	0.12	-0.12	
IVb 300	C-H...O-C	-	-	2.814	3.833	-	-	-	155.61	0.11	-0.49	0.38	0.13	-0.51	0.39	
IVc 60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.44	0.48	-0.09	-0.33	0.37	0.02	
IVc 300	C-H...O=C	2.352	-	-	3.387	-	158.21	-	-	0.01	0.05	-0.01	-0.08	0.14	-0.11	
Va 270	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.16	0.00	-0.03	0.23	-0.39	0.36	
Vb 270	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.07	-0.33	0.32	0.08	-0.47	0.46	
Vc 270	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.12	-0.23	0.14	0.30	-0.64	0.56	
Vd 270	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.16	0.20	-0.13	-0.29	0.63	-0.57	
VIa 120	C-H ₈ ...O ₁₄ -C	-	-	-	3.278	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	C ₁₅ -H...O _{5b} =C	2.338	2.403	-	2.446	3.228	-	144.41	-	132.71	-1.79	0.33	0.62	-0.14	-1.28	2.26
	C ₁₅ -H...O _{5b} =C	-	-	-	-	3.490	-	173.07	-	-	-	-	-	-	-	-
VIa 240	C-H...O=C	2.370	-	-	3.458	-	-	173.54	-	-2.28	0.65	0.89	-0.84	-0.75	2.33	
VIb 240	C-H...O=C	2.364	-	-	3.450	-	172.14	-	-	2.36	-0.83	-0.76	0.87	0.61	-2.25	
VIc 120	N-H...O ₁₃ =C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	C-H...O ₁₃ =C	2.796	2.498	-	3.659	3.108	135.37	118.30	-	-4.52	1.14	1.89	-1.66	-1.59	4.73	
VIc 270	N-H...O=C	-	2.304	-	-	3.051	-	129.39	-	-4.37	0.91	2.25	-2.10	-1.21	4.50	
	N-H...O=C	-	2.424	-	-	3.069	-	120.86	-	-	-	-	-	-	-	
VIc 300	N-H...O=C	-	2.326	-	-	3.000	-	122.90	-	5.42	-1.66	-2.34	2.74	0.87	-5.04	
	N-H...O=C	-	2.265	-	-	3.033	-	131.38	-	-	-	-	-	-	-	
VIId 300	C-H...O=C	2.390	-	-	3.469	-	168.44	-	-	0.80	-0.32	-0.42	0.68	-0.20	-0.54	
VIIa 270	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.16	-0.06	0.18	-0.08	-0.14	0.26	
VIIb 60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.26	0.17	-0.46	0.31	0.13	-0.41	

* Con sustituyente en posición *meta*, se presentan los conformeros de menor energía. Se listan todos los estereoisómeros con la idea de comparar la planaridad del fenilo. Se da la longitud (Å) entre el H y el aceptor, entre el Donador y el Aceptor, el ángulo (°) de interacción y los ángulos diedros (°) del arilo, ya que al presentarse alguna interacción, el arilo pierde planaridad. Se listan también los conformeros que forman mesetas en las curvas de energía potencial obtenidos con TFD

A continuación en las figuras 15-20, se muestran las respectivas conformaciones de mínima energía para cada estereoisómero.

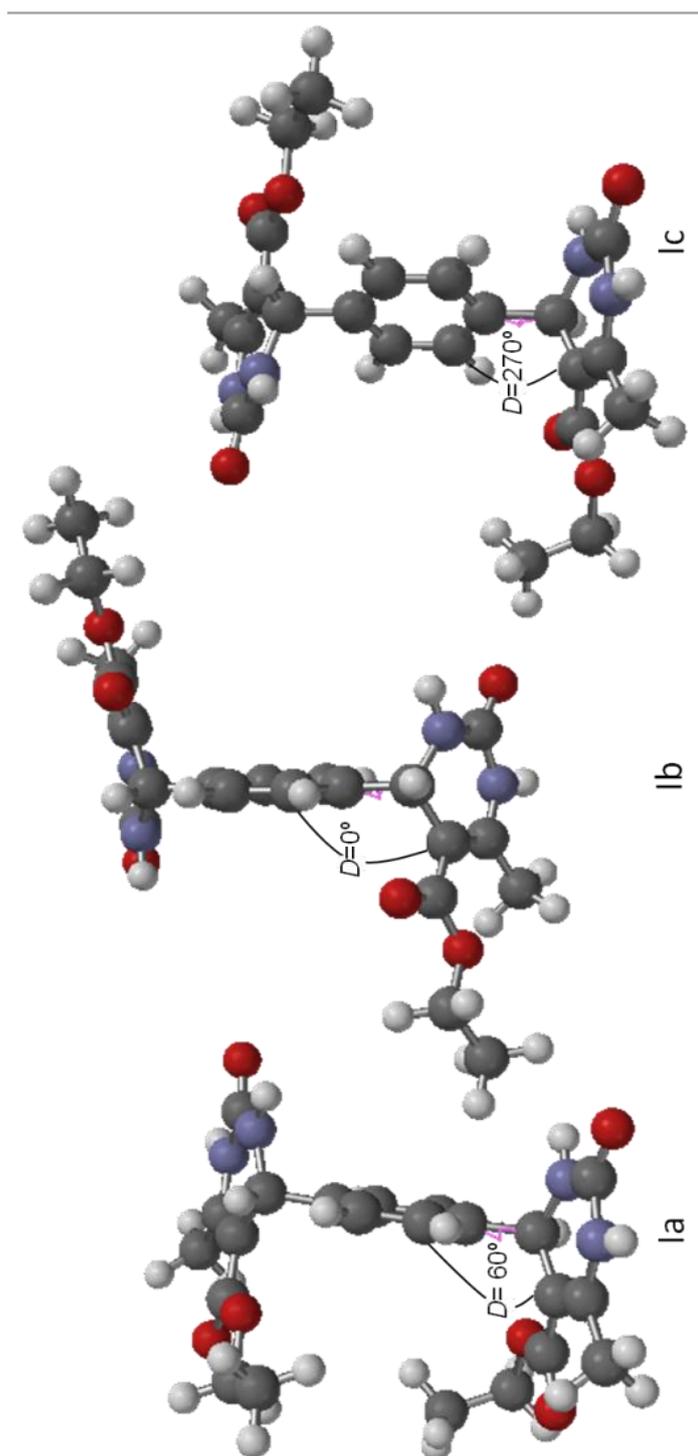


Figura 15.- Conformeros de menor energía en el sistema I, obsérvese que al existir un sustituyente en posición *para*, los acercamientos entre los grupos R de cada anillo de DHPM son casi inexistentes.

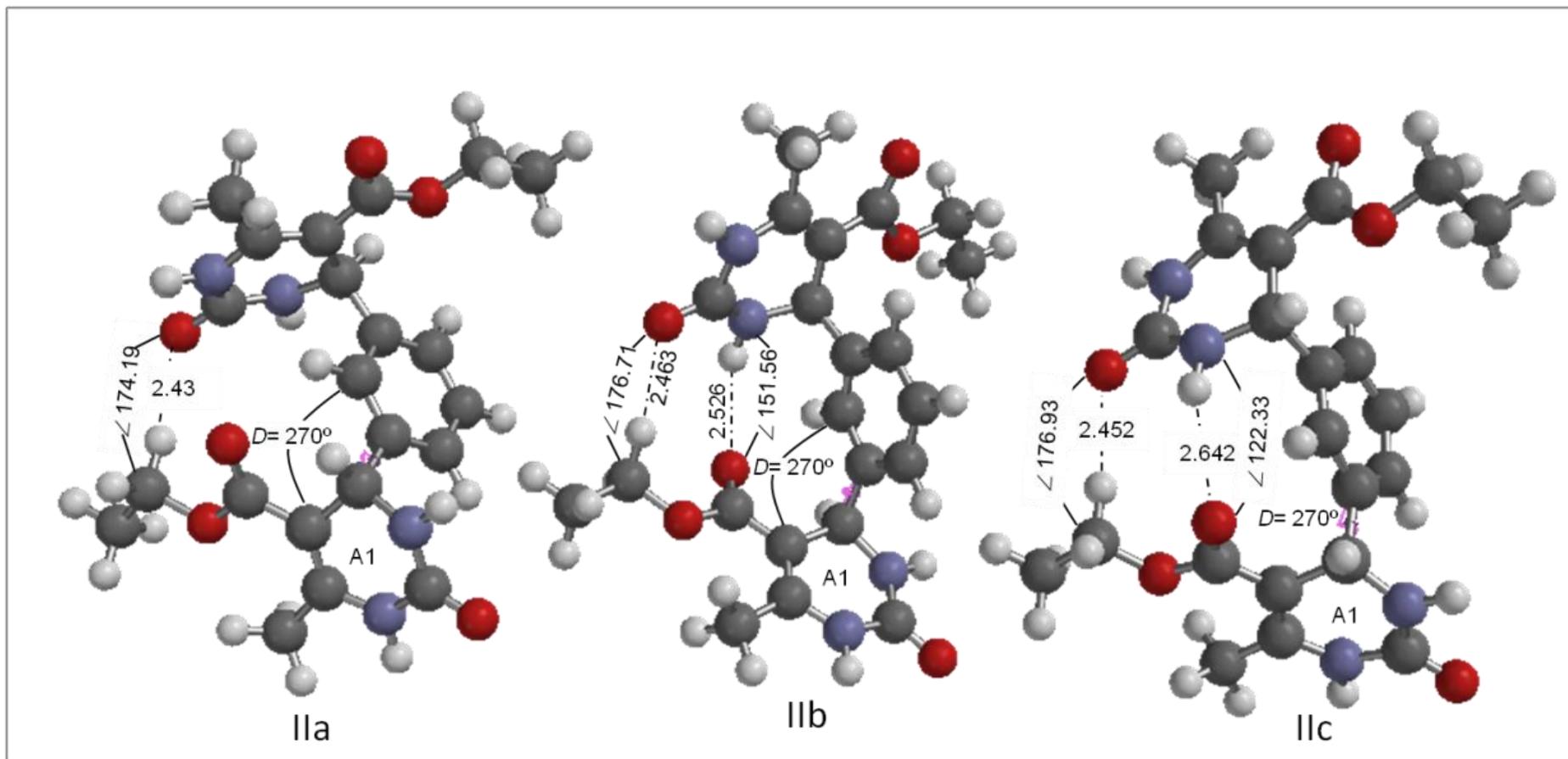


Figura 16.- Conformeros de menor energía de cada estereoisómero en el sistema **II**, en los tres estereoisómeros existen interacciones, esto por el acercamiento causado por el sustituyente del fenilo en posición meta.

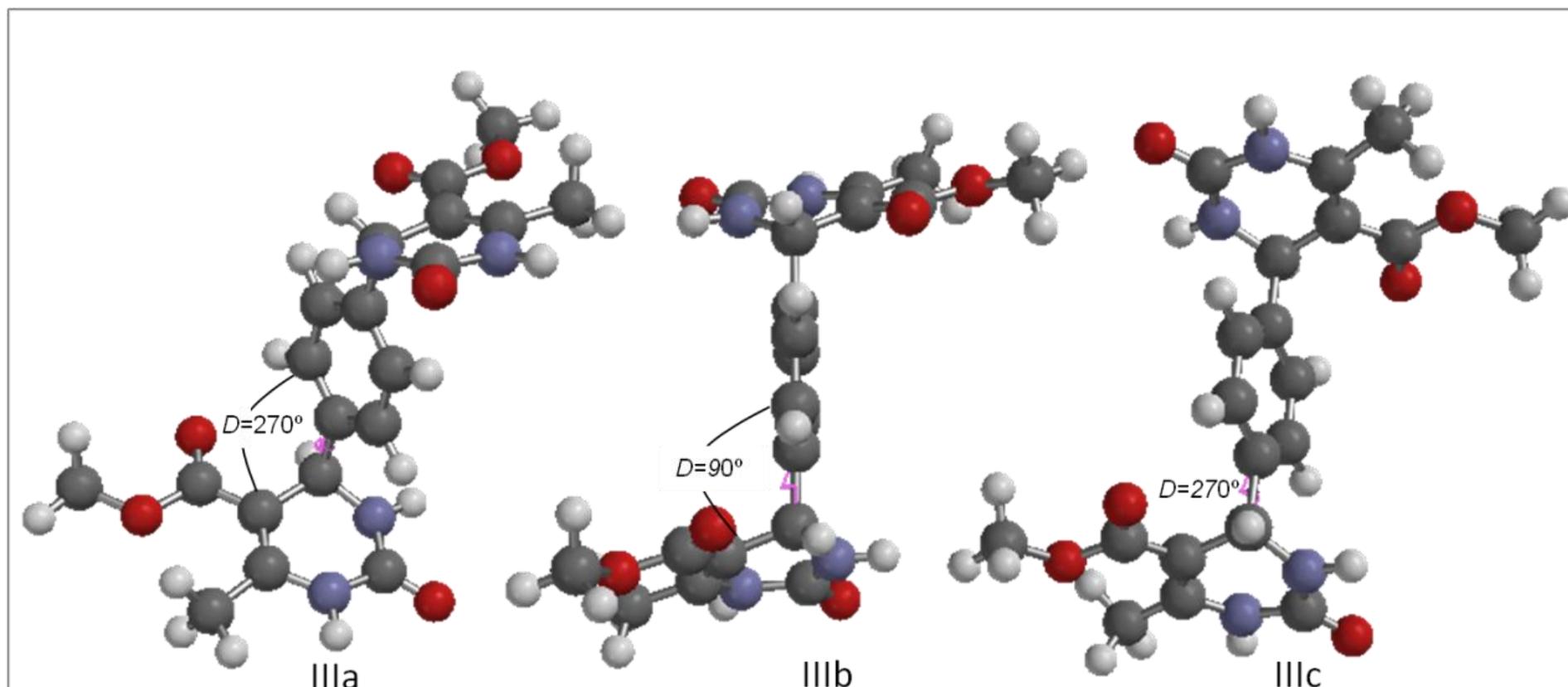


Figura 17.- Confórmeros de menor energía para cada estereoisómero del sistema **III**, obsérvese que al existir un sustituyente en posición para, los acercamientos entre los grupos R de cada anillo de DHPM son casi inexistentes.

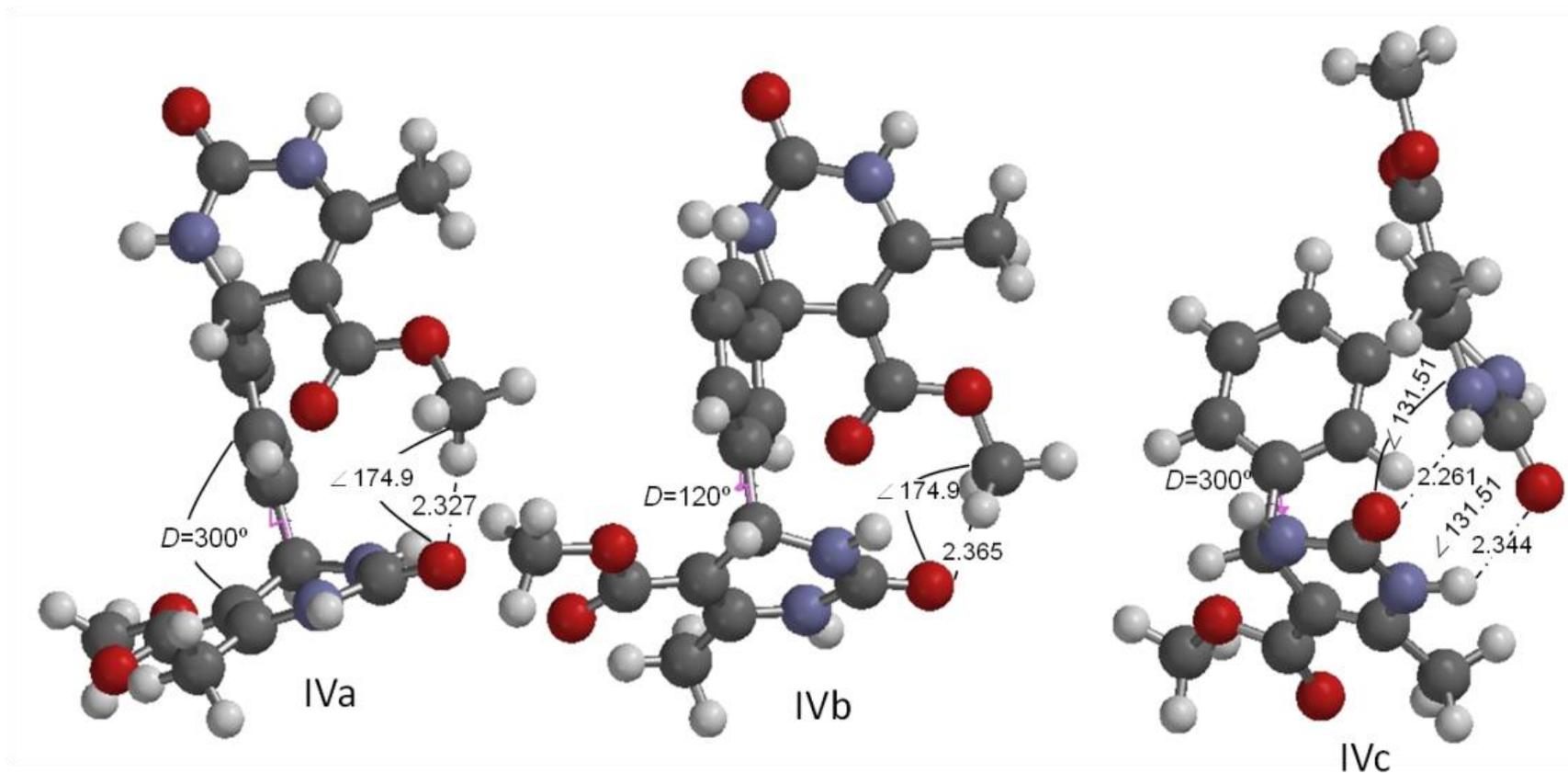


Figura 18.- Confórmeros de menor energía para cada estereoisómero en el sistema IV, en los tres estereoisómeros existen interacciones, esto por el acercamiento causado por el sustituyente del fenilo en posición meta. Es notoria la pérdida de la planaridad en el fenilo, ocasionado por las interacciones intramoleculares.

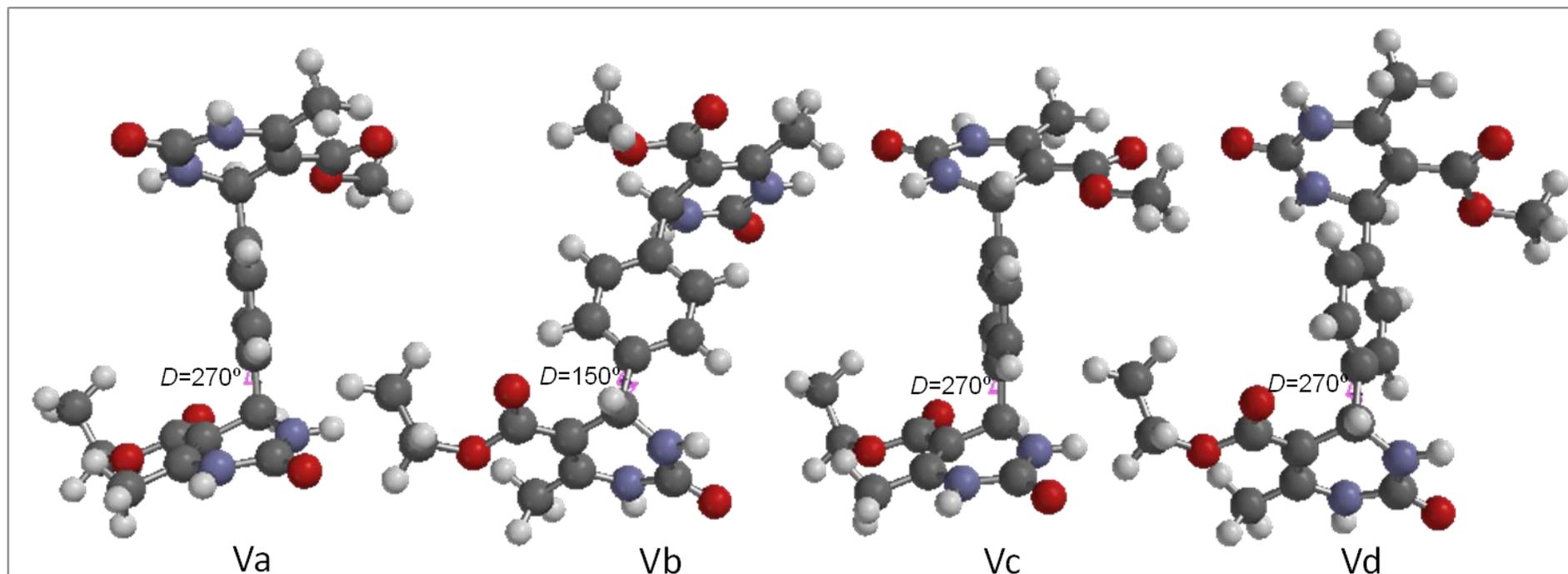


Figura 19.- Conformeros de menor energía para cada estereoisómero en el sistema **V**, obsérvese que al existir un sustituyente en posición para, los acercamientos entre los grupos R de cada anillo de DHPM son casi inexistentes.

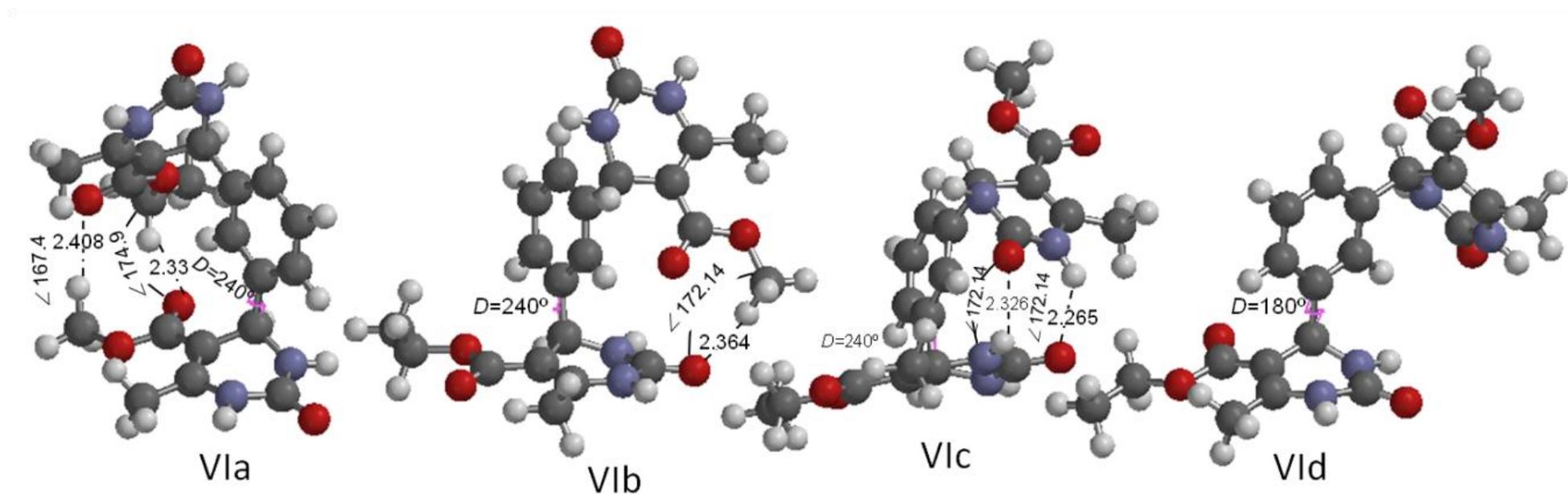


Figura 20 Conformeros de menor energía para cada estereoisómero en el sistema **VI**, en tres de los cuatro estereoisómeros existen interacciones, esto por el acercamiento causado por el sustituyente del fenilo en posición meta. Es notoria la pérdida de la planaridad en el fenilo, ocasionado por dichas interacciones. Cabe observar la, desviación es mayor en donde se presentan interacciones del tipo N-H...O.

Otro aspecto a considerar es la pérdida de la planaridad del fenilo, ya que en todos los casos donde este se desvía del plano por más de 2.5° , se observa la presencia de las interacciones del tipo puente de hidrógeno intramoleculares, presentándose una mayor desviación en aquellos casos donde las interacciones intramoleculares son del tipo N-H...O (tabla 16), mientras que dicha desviación disminuye cuando las interacciones son del tipo C-H...O, esto asociado a la fuerza de la interacción, si se considera que las interacciones del tipo C-H...O, corresponden a interacciones mucho más débiles que las de tipo N-H...O según Desirajú⁶⁹, al ser el átomo de nitrógeno, más electronegativo que el carbono, la interacción formada de puente de hidrógeno tiende a ser mucho más fuerte, de hecho el mismo Desirajú considera en su clasificación de los puentes de hidrógeno como a enlaces débiles a los del tipo C=O...H-C, mientras que los del tipo NH...O=C entran dentro de la clase de enlaces fuertes.

Considerando lo anterior, se puede deducir que el tipo y el número de interacciones intramoleculares presentadas por cada estereoisómero condiciona a la planaridad del fenilo de la molécula, condicionada la planaridad principalmente a la fuerza de dichas interacciones, obteniéndose moléculas flexibles.

Parámetros electrónicos

Otros parámetros calculados en este trabajo son algunos de tipo electrónico, como el orbital molecular de más alta energía, HOMO; el orbital molecular de más baja energía, LUMO; el GAP, que es la diferencia energética entre HOMO y LUMO; la energía de ionización, I; la afinidad electrónica, A; el potencial químico, μ , la electronegatividad, χ ; la dureza, S y la blandura, η , estas propiedades se determinaron con un nivel de teoría B3LYP/6-31G (d,p), debido a las posibles interacciones intramoleculares presentes en los sistemas, porque esta base ya considera orbitales para hidrógeno. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 17, El HOMO y el LUMO fueron las propiedades que más variación

mostraron. Los valores de HUMO fueron mayores siempre en los casos donde existen las interacciones intramoleculares, por otra parte, en el caso del LUMO ocurre como es de esperarse lo contrario, en el mismo contexto, al observar la ocupación de estos orbitales, coincide por lo reportado por Rovnyak¹⁹, que indica que la parte de la molécula que influye sobre la actividad biológica es el sustituyente sobre C₅.

Por ende, al ser el GAP, la diferencia energética entre el HOMO y el LUMO, los valores mayores de este se encuentran en los estereoisómeros que presentan interacciones intramoleculares, es decir, los que presentan sustituyentes en posición *meta*.

En el caso de la energía de ionización, básicamente ocurre algo similar, disminuyendo los valores de este parámetro al existir o presentarse en las estructuras posibles interacciones intramoleculares. En general, el valor menor está dado por el sistema **III**, y el mayor por el sistema **V**, lo que nos indica que el sistema **III**, específicamente el estereoisómero **IIIb**, es una molécula que fácilmente puede formar un catión, esto respecto a las energías observadas de los diferentes sistemas. Caso contrario ocurre con la afinidad electrónica, A, la cual presenta como a la molécula con mayor facilidad de formar un anión al estereoisómero **Vb**.

Cabe mencionar que la magnitud de los dos parámetros mencionados con anterioridad varía de manera condicionada también por el número y la magnitud de las interacciones intramoleculares. Siendo los valores menores de A, I, y HUMO para los conformeros que presentan más de una interacción, o interacciones del tipo N-H...O=C.

Tabla 17.- Parámetros electrónicos calculados con B3LYP/6-31G (d,p).^x

Est	Conf	HOMO	LUMO	GAP	I	A	χ	η	S	μ
Ia	60	-6.25	-1.39	4.86	6.25	1.39	3.87	2.45	0.4082	3.82
Ia	330	-6.29	-1.44	4.85	6.29	1.44	3.865	2.425	0.4124	3.865
Ib	0	-6.16	-1.35	4.81	6.16	1.35	3.755	2.405	0.4158	3.755
Ib	210	-6.17	-1.31	4.86	6.17	1.31	3.74	2.43	0.4115	3.74
Ic	270	-6.16	-1.41	4.75	6.16	1.41	3.785	2.375	0.4211	3.785
Ic	180	-6.26	-1.39	4.87	6.26	1.39	3.825	2.435	0.4107	3.825
IIa	270	-6.14	-1.25	4.89	6.14	1.25	3.695	2.445	0.4090	3.695
IIa	180	-6.19	-1.34	4.85	6.19	1.34	3.765	2.425	0.4124	3.765
IIb	270	-6.25	-1.37	4.88	6.25	1.37	3.81	2.44	0.4098	3.81
IIb	30	-6.31	-1.38	4.93	6.31	1.38	3.845	2.465	0.4057	3.845
IIc	270	-6.25	-1.34	4.91	6.25	1.34	3.795	2.455	0.4073	3.795
IIc	0	-6.21	-1.44	4.77	6.21	1.44	3.825	2.385	0.4193	3.825
IIIa	270	-6.17	-1.39	4.78	6.17	1.39	3.78	2.39	0.4184	3.78
IIIa	330	-6.2	-1.36	4.84	6.2	1.36	3.78	2.42	0.4132	3.78
IIIb	90	-6.17	-1.39	4.78	6.17	1.39	3.78	2.39	0.4184	3.78
IIIb	30	-6.2	-1.36	4.84	6.2	1.36	3.78	2.42	0.4132	3.78
IIIc	270	-6.16	-1.39	4.77	6.16	1.39	3.775	2.385	0.4193	3.775
IIIc	330	-6.23	-1.38	4.85	6.23	1.38	3.805	2.425	0.4124	3.805
IVa	300	-6.23	-1.37	4.86	6.23	1.37	3.8	2.43	0.4115	3.8
IVa	180	-6.27	-1.4	4.87	6.27	1.4	3.835	2.435	0.4107	3.835
IVb	240	-6.19	-1.35	4.84	6.19	1.35	3.77	2.42	0.4132	3.77
IVb	330	-6.29	-1.41	4.88	6.29	1.41	3.85	2.44	0.4098	3.85
IVc	300	-6.2	-1.43	4.77	6.2	1.43	3.815	2.385	0.4193	3.815
IVc	210	-6.22	-1.54	4.68	6.22	1.54	3.88	2.34	0.4274	3.88
Va	270	-6.23	-1.43	4.8	6.23	1.43	3.83	2.4	0.4167	3.83
Va	330	-6.25	-1.43	4.82	6.25	1.43	3.84	2.41	0.4149	3.84
Vb	210	-6.32	-1.45	4.87	6.32	1.45	3.885	2.435	0.4107	3.885
Vb	180	-6.27	-1.39	4.88	6.27	1.39	3.83	2.44	0.4098	3.83
Vc	270	-6.23	-1.42	4.81	6.23	1.42	3.825	2.405	0.4158	3.825
Vc	180	-6.28	-1.39	4.89	6.28	1.39	3.835	2.445	0.4090	3.835
Vd	270	-6.22	-1.42	4.8	6.22	1.42	3.82	2.4	0.4167	3.82
Vd	0	-6.28	-1.39	4.89	6.28	1.39	3.835	2.445	0.4090	3.835
VIa	240	-6.14	-1.28	4.86	6.14	1.28	3.71	2.43	0.4115	3.71
VIa	150	-6.21	-1.38	4.83	6.21	1.38	3.795	2.415	0.4141	3.795
VIb	240	-6.18	-1.32	4.86	6.18	1.32	3.75	2.43	0.4115	3.75
VIb	330	-6.25	-1.4	4.85	6.25	1.4	3.825	2.425	0.4124	3.825
VIc	300	-6.21	-1.41	4.8	6.21	1.41	3.81	2.4	0.4167	3.81
VIc	180	-6.34	-1.41	4.93	6.34	1.41	3.875	2.465	0.4057	3.875
VIId	180	-6.25	-1.36	4.89	6.25	1.36	3.805	2.445	0.4090	3.805

^x Parámetros electrónicos descritos para los conformeros de menor y de mayor energía para cada estereoisómero, nótese el cambio en estos en aquellos donde se presentan interacciones intramoleculares. Todo reportado en eV.

Cabe mencionar que los intervalos de energía entre los diferentes estereoisómeros de un sistema, como se muestra en la tabla 18, son diferentes. Esta fue determinada como la diferencia entre la energía del conformero más estable y la del conformero menos estable de cada estereoisómero es diferente, en la tabla se indica cómo ΔE . Se observa que esta diferencia de energía es mucho mayor en aquellos estereoisómeros en los que la geometría más estable es aquella que presenta interacciones del tipo puente de hidrógeno, obteniéndose una diferencia de energía entre el conformero más estable y el menos estable de 4-5 Kcal mol⁻¹, mientras que, en los casos en los que la geometría está condicionada solo por la ocupación espacial, la ΔE , no es mayor a 3 kcal/mol.

En el caso de las ΔE entre estereoisómeros de un mismo sistema, obtenida por la diferencia energética entre el más estable y el menos estable del sistema (36 conformeros en total), arroja un comportamiento similar, ya que se presenta una ΔE para el caso de los sistemas que no presentan interacciones intramoleculares de 3-4.5 kcal mol⁻¹, mientras que los sistemas que presentan interacciones presentan valores de 5-6.5 kcal mol⁻¹.

La diferencia de las ΔE , obtenidas, está originada porque al girar el diedro estudiado en una circunferencia total, hay conformeros en los que al realizar determinado giro, los grupos G de la molécula quedan muy separados, evitando cualquier tipo de interacción no convencional, mientras que de igual forma hay ocasiones en las que aunque se realicen determinado número de giros, los grupos quedan lo suficientemente cerca como para estabilizarse por medio de puentes de hidrogeno no convencionales.

Es así, que básicamente, esta mayor magnitud de ΔE en los sistemas con sustituyentes en posición *meta*, es debida a la existencia o no existencia de interacciones del tipo puente de hidrógeno, representando la presencia de esta interacción una diferencia energética de casi 3 kcal mol^{-1} . En los casos en el que el sustituyente se encuentra en posición *para*, al no estar condicionada la geometría por este tipo de interacciones, la ΔE total de cada estereoisómero representa no más de 1 kcal mol^{-1} .

Tabla18.- Diferencias energéticas encontradas entre los máximos y los mínimos energéticos para cada estereoisómero, y entre los sistemas.

Sistema	$\Delta E(\text{kcal/mol})$				$\Delta E(\text{kcal/mol})$ total por sistema
	Estereoisómero				
	a	b	c	d	
I	2.41573	2.60397	2.79221	-	4.54283
II	4.90048	3.11849	2.79848	-	5.01342
III	2.69809	2.66044	2.32789	-	2.69809
IV	4.22282	4.32949	5.99854	-	5.99854
V	2.74201	2.92398	2.67299	2.67927	3.02437
VI	4.84411	4.51146	5.26441	4.10988	6.50679

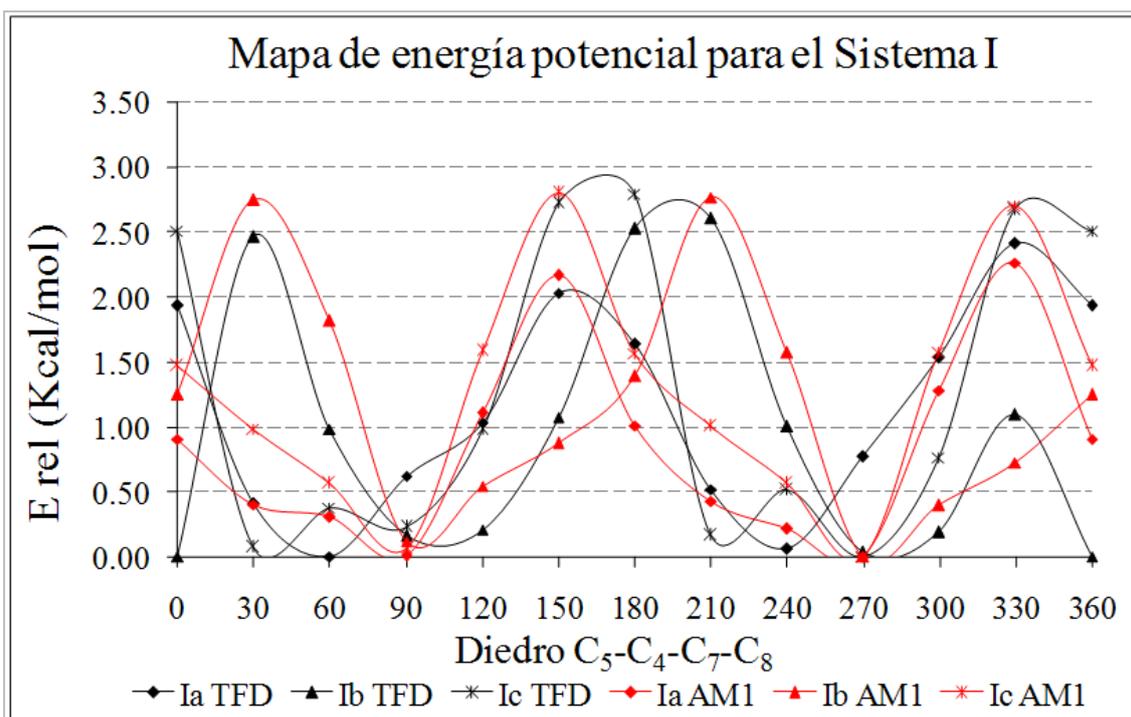
Comparación entre AM1 y TFD

Por último, el análisis conformacional se realizó tanto a nivel de TFD como Semiempírico, y la discusión representa la interpretación de los resultados obtenidos por ambos niveles de teoría. Sin embargo, se puede establecer claramente, que el nivel de AM1, no permite establecer con claridad la existencia de las interacciones intramoleculares encontradas con TFD, además de que la planaridad del fenilo y la conformación de los anillos de DHPM no describe en su totalidad la conformación de bote, contrario a lo obtenido con TFD.

Sin embargo, para el caso de los valores de energía, AM1 resultó muy eficiente en comparación con TFD en las moléculas con sustituyente en para, sin embargo, hubo mucha variación con respecto a lo obtenido en el caso de los sistemas con sustituyente en meta. Probablemente debido a las interacciones intramoleculares.

Finalmente a continuación se muestran los mapas de energía potencial comparativos (entre métodos) para cada sistema (Gráficos 3-4):

Gráfico 3.- Se observan los mapas de energía potencial construidos para el sistema I, II y III tanto con AM1 como con TFD.



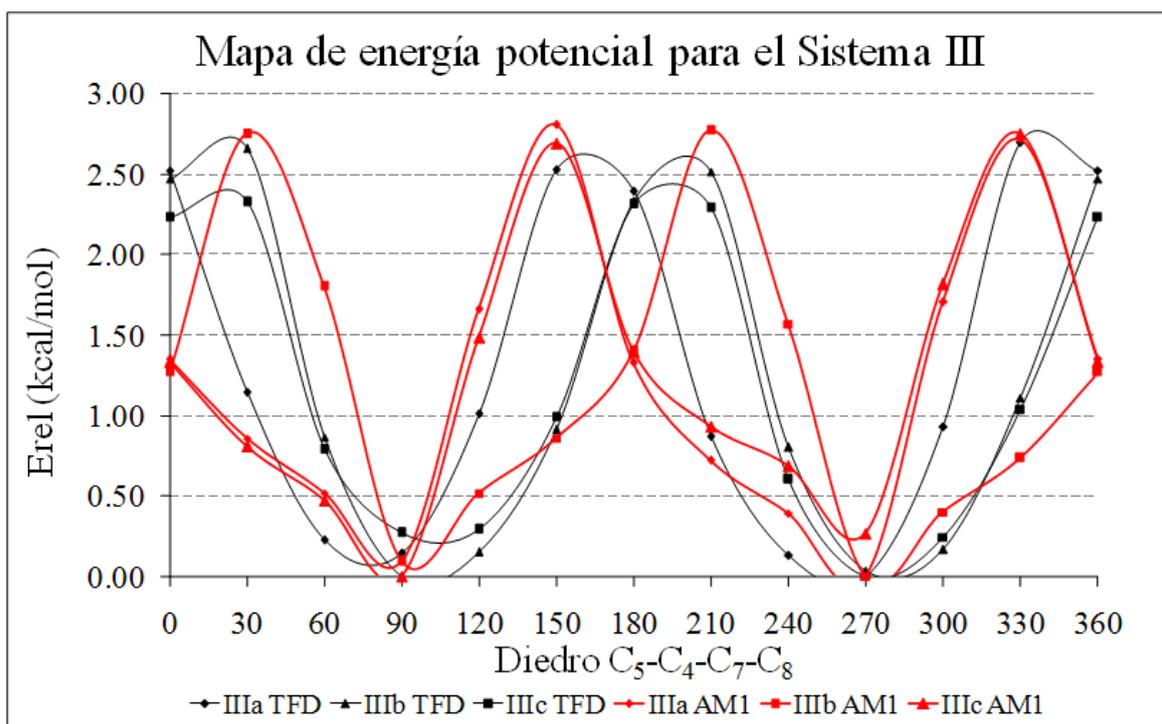
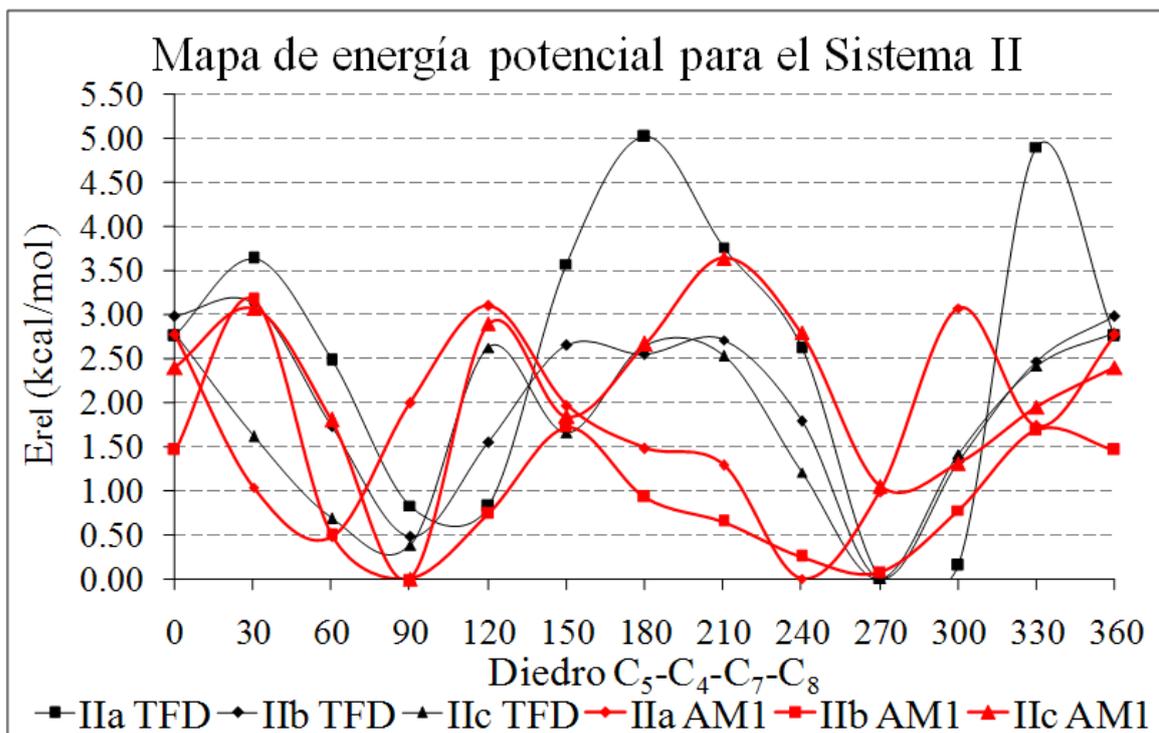
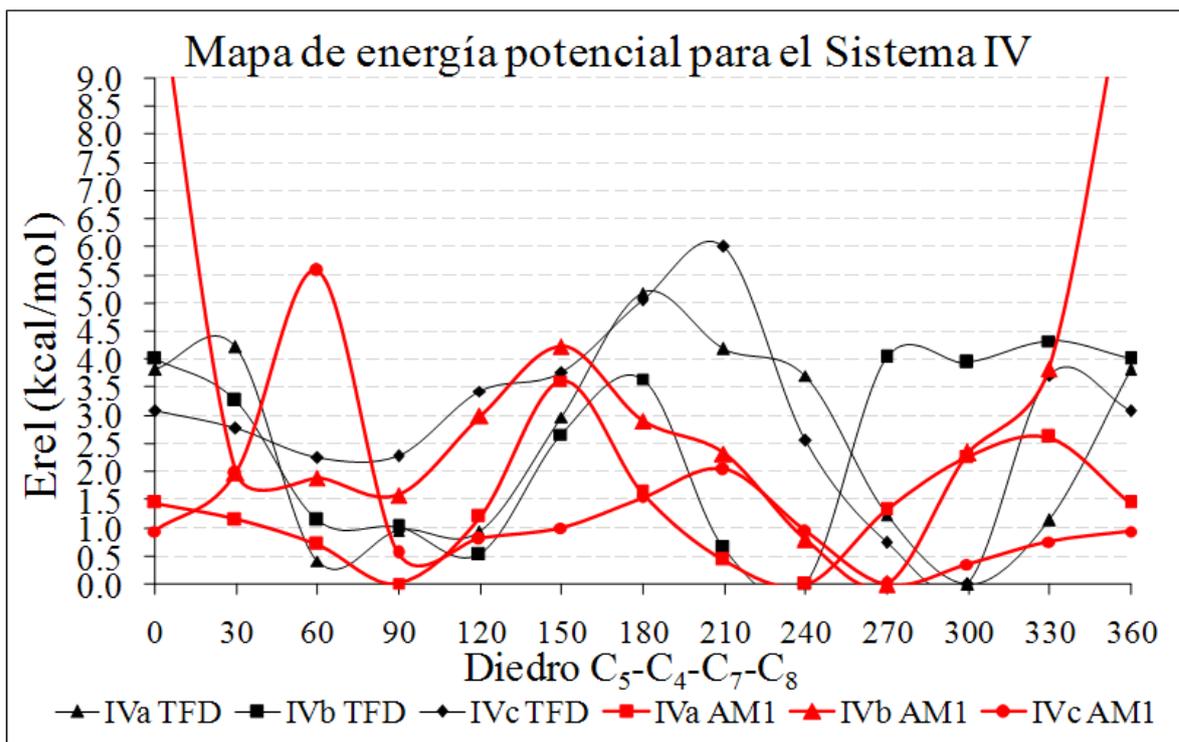
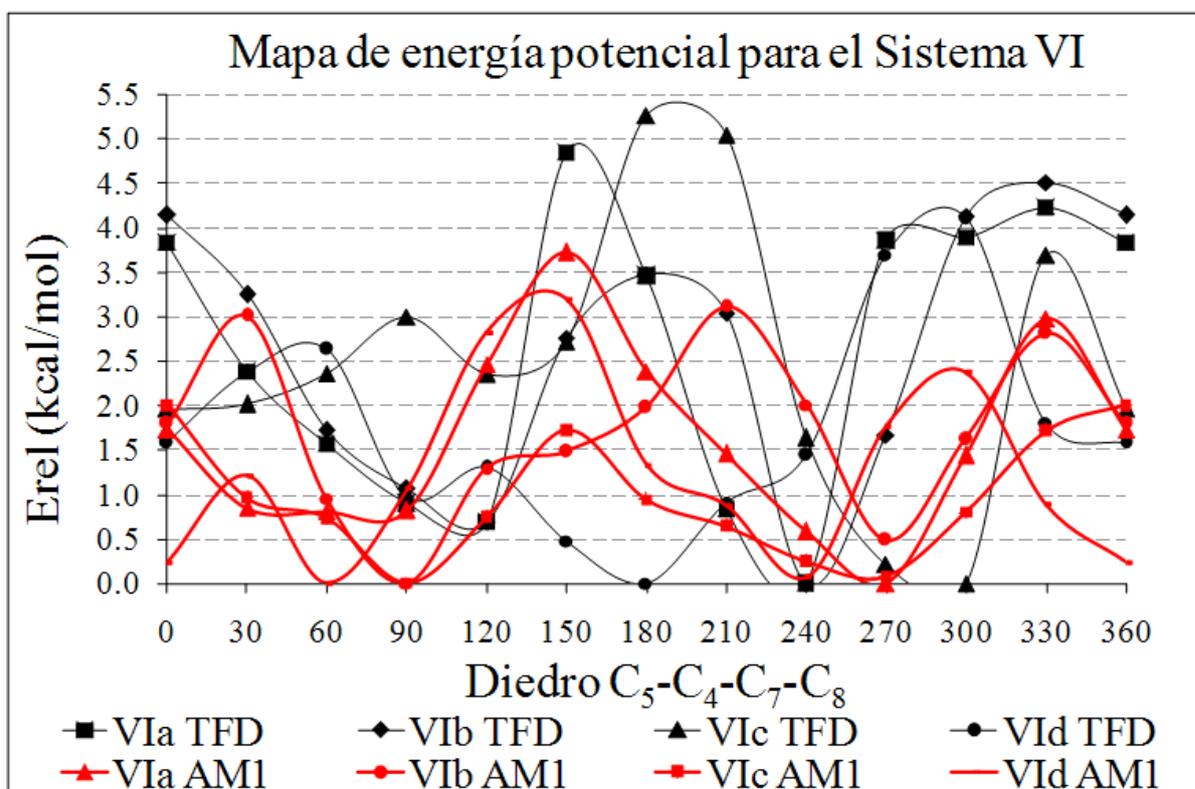
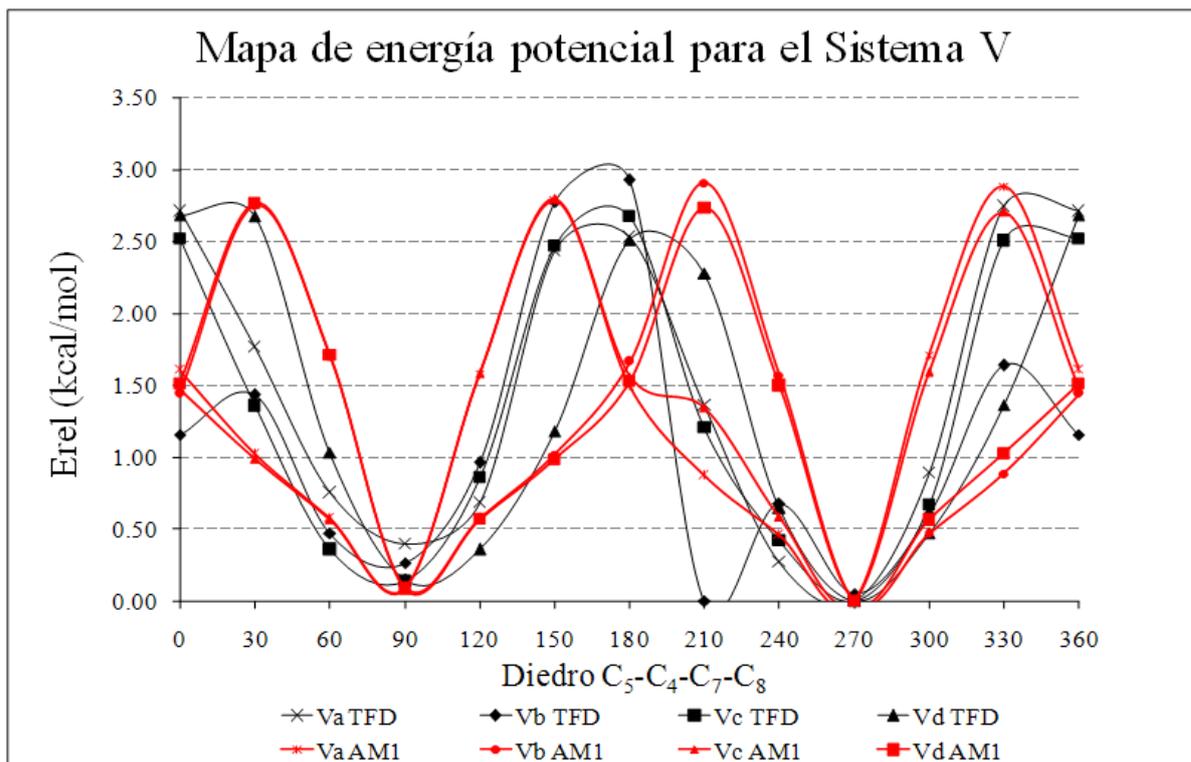


Gráfico 4.- Se observan los mapas de energía potencial construidos para los sistemas IV, V y VI tanto con AM1 como con TFD.





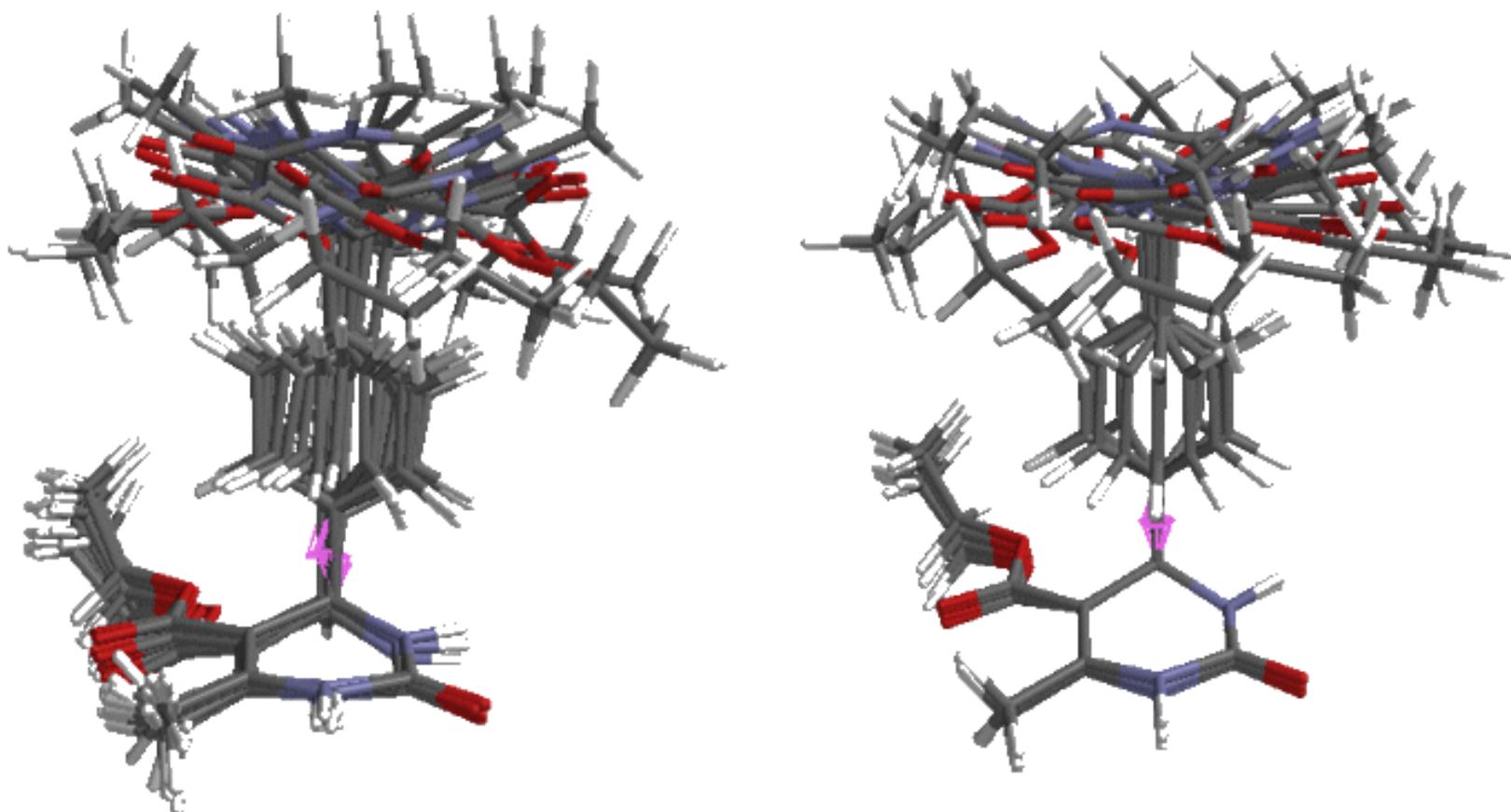


Figura 21.- En esta imagen se muestra una superposición de todos los conformeros optimizados del sistema **I**, se pueden observar las modificaciones ocasionadas principalmente en la planaridad de los anillos de DHPM. Del lado izquierdo las optimizaciones se realizaron con TFD, mientras que la figura de la derecha muestra la optimización con AM1. Obsérvese la mayor variabilidad en TFD. En todos los estereoisómeros de los todos los sistemas ocurre lo mismo.

Figura 22.- En esta imagen se muestran los contornos del HOMO para las estructuras de mínima energía para los tres estereoisómeros de los sistemas **I** y **III**, calculados con B3LYP/6-31G

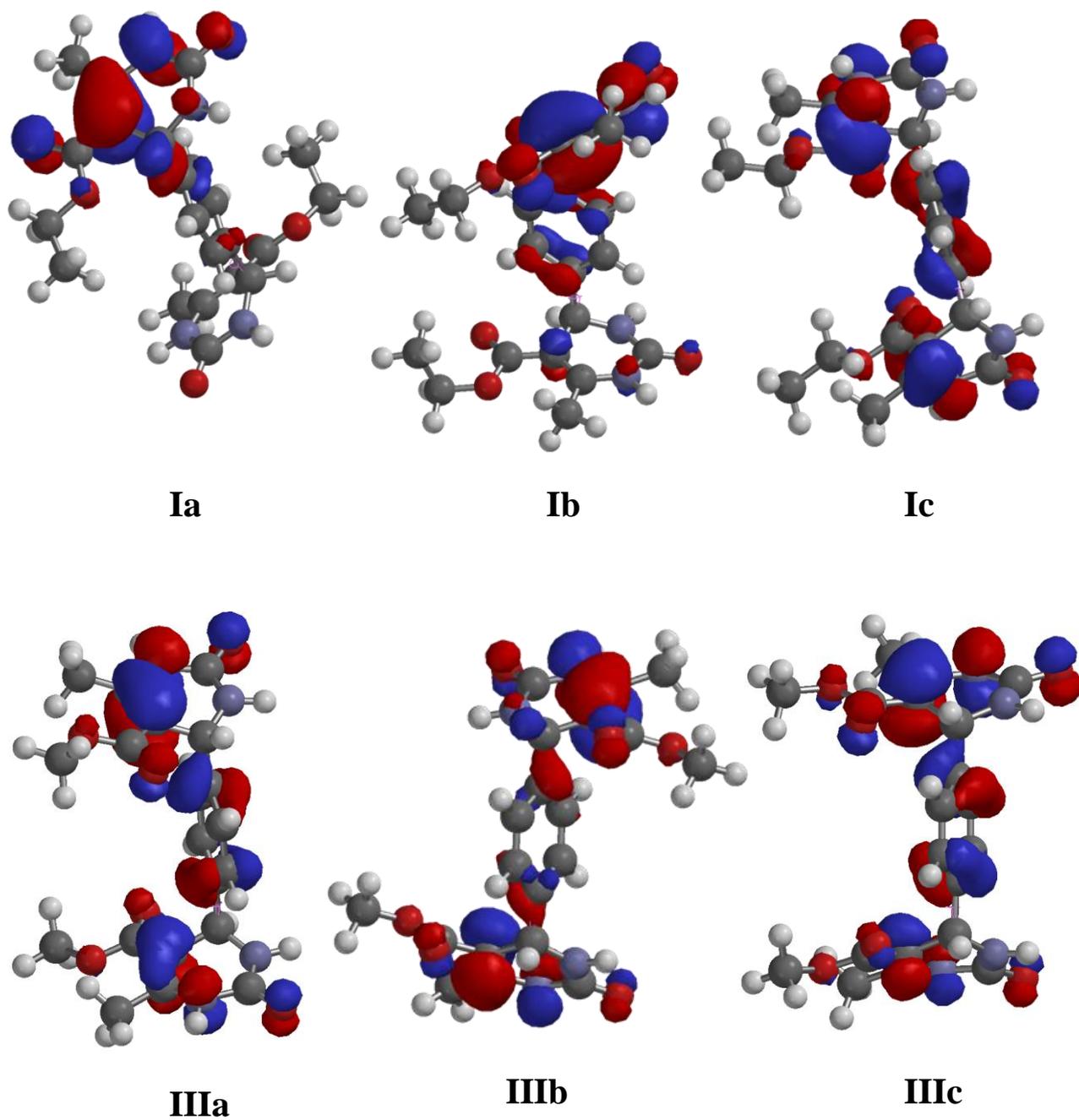


Figura 23.- En esta imagen se muestran los contornos del HOMO para las estructuras de mínima energía para los tres estereoisómeros del sistema **II** calculados con B3LYP/6-31G

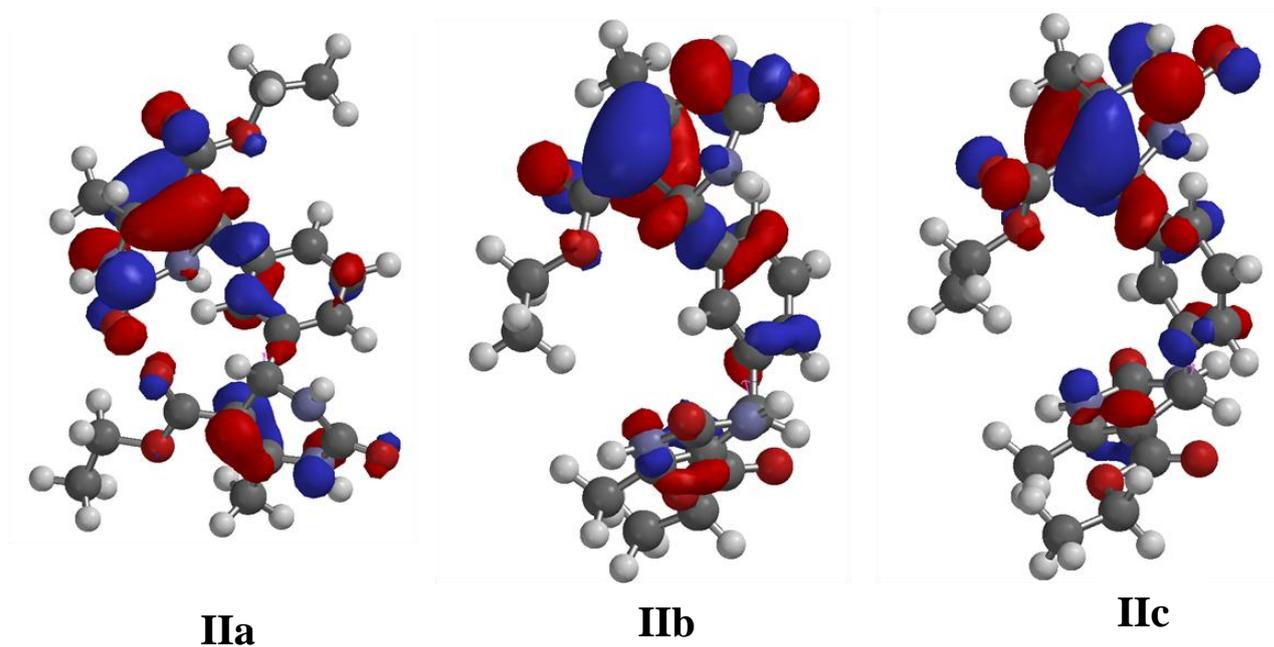


Figura 24.- En esta imagen se muestran los contornos del HOMO para las estructuras de mínima energía para los tres estereoisómeros del sistema **IV**, calculados con B3LYP/6-31G

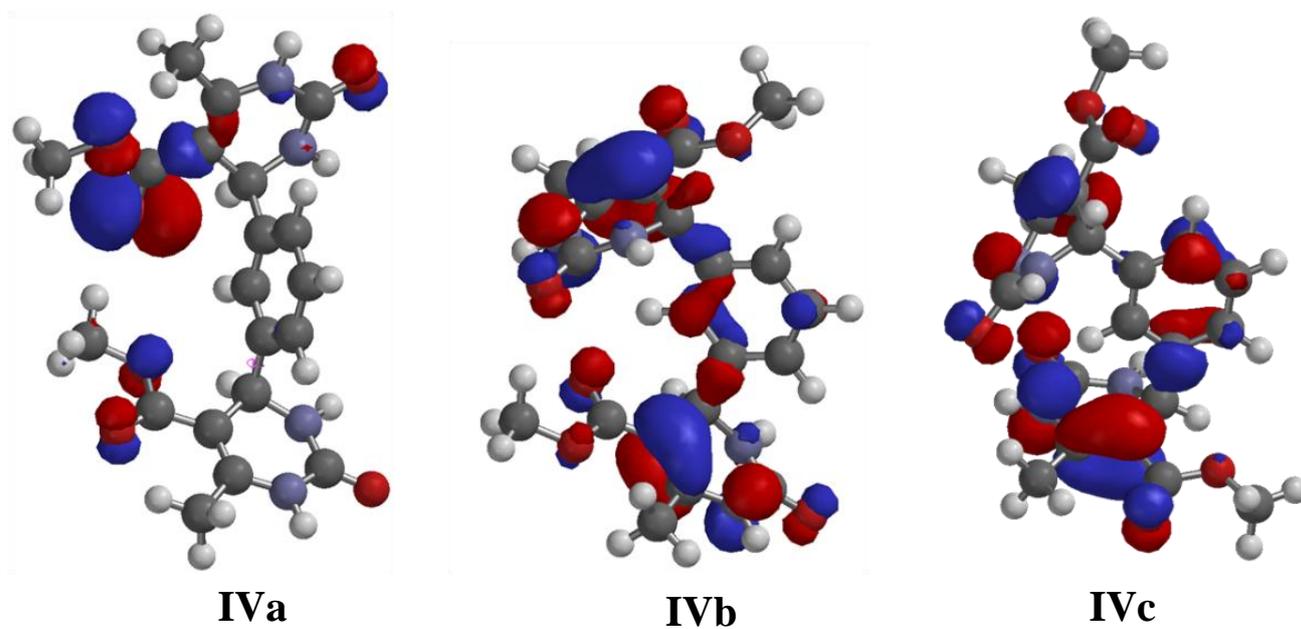


Figura 25.- En esta imagen se muestran los contornos del LUMO para las estructuras de mínima energía para los tres estereoisómeros del sistema **I**, calculados con B3LYP/6-31G

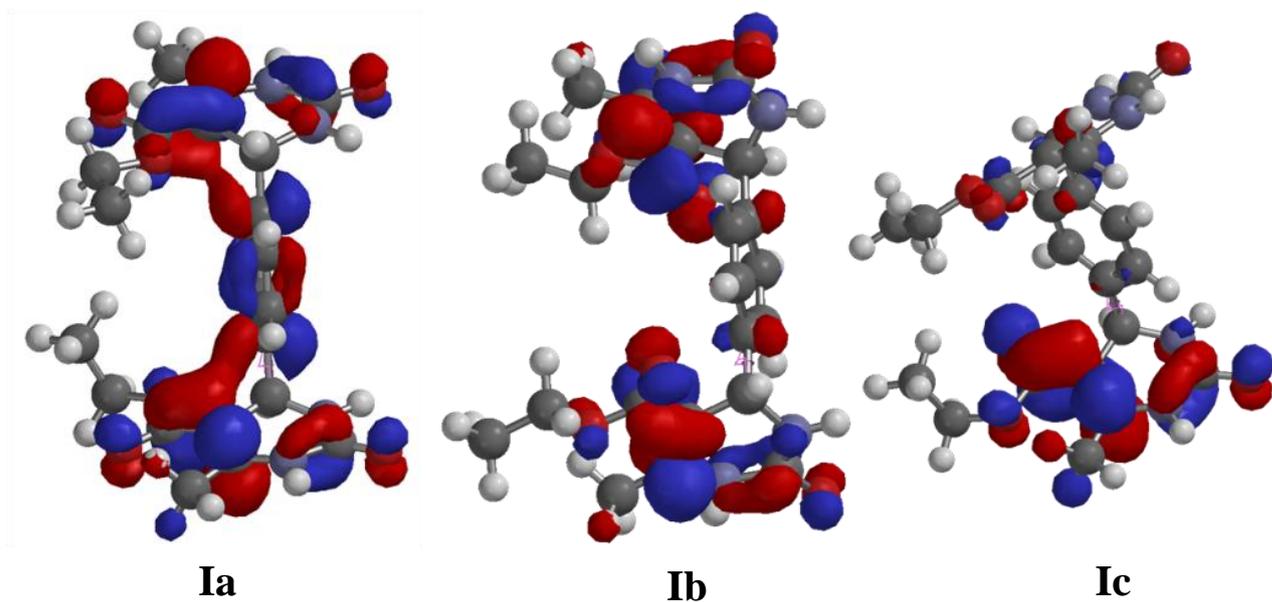
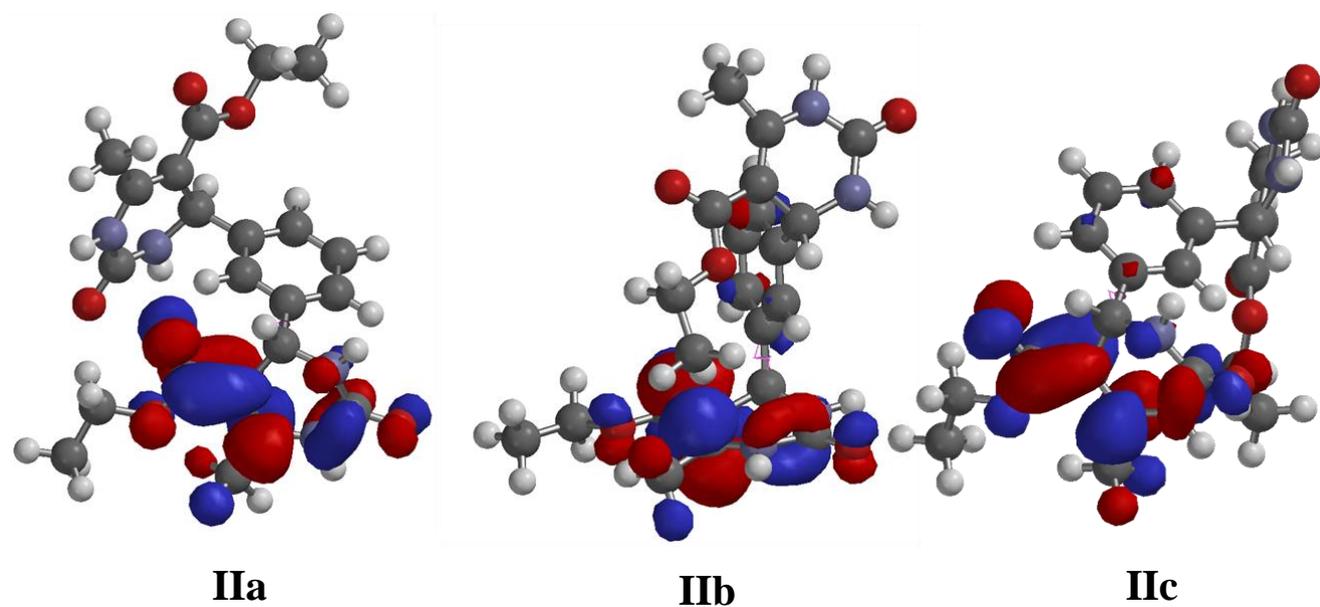


Figura 26.- En esta imagen se muestran los contornos del LUMO para las estructuras de mínima energía para los tres estereoisómeros del sistema **II**, calculados con B3LYP/6-31G**



9. CONCLUSIONES

- ✓ Se realizó satisfactoriamente el análisis conformacional tanto a nivel semiempírico como de TFD de una serie de compuestos del tipo ésteres de *bis*-Biginelli, obteniendo mapas de energía potencial de cada estereoisómero para cada compuesto, esto considerando la restricción del ángulo diedro $C_4C_5C_7C_8$.
- ✓ Se encontró que para los compuestos de tipo ésteres de *bis*-Biginelli con grupos R iguales, existen 3 posibles estereoisómeros, debido a la presencia en la molécula de un plano de simetría sobre uno de sus lados, mientras que los compuestos con grupos R diferentes, presentan cuatro posibles estereoisómeros dependiendo de la posición de los anillos de DHPM con respecto a C_4 y C_4' .
- ✓ Los compuestos del tipo *bis*-Biginelli, presentan en una primera distribución de conformeros a nivel de mecánica molecular, cierta recurrencia a las configuraciones en los grupos R hacia las combinaciones *trans-trans*, *cis-trans*, *trans-cis*, y en mucho menor grado a la combinación *cis-cis*.
- ✓ El 99% de la población molecular para los compuestos del tipo *bis*-Biginelli, con sustituyente en posición *para*, se encuentra entre las medidas del diedro establecidas entre $60-120^\circ$ y $240-300^\circ$, considerando que existe el 99% de probabilidad de que la conformación con actividad biológica se encuentre dentro de estos intervalos.
- ✓ El 99% de la población molecular para los compuestos del tipo *bis*-Biginelli, con sustituyente en posición *meta*, se encuentra entre las medidas del diedro establecidas entre los intervalos de $30-90^\circ$ y $270-300^\circ$, por lo que con un 99% de probabilidad la conformación con actividad biológica se encuentra en estos intervalos.

- ✓ Se encontró que en los ésteres del tipo *bis*-Biginelli, con sustituyente fenilo en posición *meta*, la estabilidad del sistema y de la molécula viene dada por la existencia de interacciones intramoleculares del tipo puente de hidrógeno, estableciéndose del tipo convencional, $N-H \cdots O=C$, y del tipo no convencional, $C=O \cdots H-C$.
- ✓ En los compuestos con sustituyente en posición *meta* donde se encontraron interacciones intramoleculares, estas interacciones condicionaron en mayor o en menor grado la planaridad de los anillos de las moléculas, especialmente del anillo bencénico, siendo un factor determinante en la conformación y geometría final.
- ✓ Al comparar los niveles de teoría, AM1 y B3LYP/6-31G, encontramos que el nivel de TFD proporciona mayor exactitud para la determinación de las estructuras, debido a la refinación de las conformaciones de los anillos, sin embargo, para determinar la energías relativas, no existe diferencia significativa entre ambos métodos.
- ✓ La importancia de realizar este análisis conformacional, radica principalmente en la obtención de una serie de geometrías, estructuras y conformaciones para una serie de nuevas moléculas del tipo *bis*-Biginelli, lo que en un futuro puede resultar de bastante utilidad en la descripción del mecanismo de acción y la intensidad del efecto farmacológico de cada una de estas moléculas. Así, como el hecho de conocer la conformación más estable y la que define la actividad biológica.

10. REFERENCIAS

REFERENCIAS

1. Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.*, **23**, 1893, 360-416
2. Hinkel, L. y Hey, D. *Rec. Trav. Chim.* **48**, 1929, 1280-1286
3. Folkers, K.; Harwood, H. J. y Johnson, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **54**, 1932, 3751-3758
4. Folkers, K y Johnson, T. B., *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 1933, 3784-3791
5. Mamaev, P. y Dubovenko, D. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **115**, 1970, 541-545
6. Hentrich, W.; Schepss, W. I. G. y Farbenind D. R. P. *Dtsch. Chem. Ges.* **66**, 1930, 547-557
7. McKinstry, D. W. y Reading, E. H. *J. Franklin Institute.* **237**, 1944, 422-431
8. Atwal, K. S.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A. y O'Reilly, B. C. *J. Med Chem.* **34**, 1991, 806-811
9. Matsuda, T. y Hirao, I. *Nipón Kagaku Zasshi*, **86**, 1965, 1195.
10. Goldman, S. y Stoltefuss, J.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **30**, 1991, 1559.
11. Atwal, Rovnyak, G.C.; Schwartz, J.; Moreland, S.; Hedberg, A.; Gougoutas, J.Z. y Floyd, D.M.; *J. Med. Chem.*, **33**, 1990, 1510.
12. Kocheharov, A. *Cell Calcium.* **33**, 2003, 145-162
13. Hurst, E.W. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **98**, 1962, 275.
14. Hurst, E.W.; Hull, R. *J. Med. Pharm. Chem.*, **3**, 1961, 215.
15. Kumsars, K.; Velená, A.; Duburs, G.; Uldriķis, J. y Zidermane, A. *Biokhimiya*, **36**, 1971, 1201.
16. Kato, T. *Japn. Kokai Tokio Koho JP.* **59**, 1984, 190-197
17. Sadananman, Y.S.; Shetty, M.M.; Diwan, P.V. *Eur. J. Med. Chem.* **27**, 1992, 87-93
18. Ertan, M.; Balkan, A.; Sarac, S.; Uma, S.; Ruebseman, K. y Renaud, J.F. *Arzneim. Forsch.* **41**, 1991, 725-731
19. Rovnyak, G. C.; Kimball, S. D.; Beyer, B.; Cucinotta, G.; DiMarco, J. D.; Gougoutas, J.; Hedberg, A.; Malley, M.; McCarthy, J. P.; Zhang, R. y Moreland, S. *J. Med. Chem.* **38**, 1995, 119-129.
20. Shishkin, O. y Antonov, D. *J. Mol. Struc.* **385**, 1996 55-63

21. Barrow, J.C.; Nantermet, P.G.; Selnick, H.G.; Glass, K.L.; Rittle, K.E.; Gilbert, K.F.; Steele, T.G.; Homnick, C.F.; Freidenger, R.M.; Ramson, R.W; King, P.; Reiss, D.; Broten, T.P. y Schorn, T.W.; *J. Med. Chem.* **324**, 1993, 847-852
22. Kaplan, N. *Hipertensión, Boletín oficial de la Sociedad Chilena de la hipertensión.*, **7** (2) 1998, Artículo 2. Disponible en la red.
23. Guadalajara, J F.; Fernández, C.; González, S.; Gutiérrez, E.; Huerta, D.; Varela, J. y Vidaurri, A. (1995) *Cardiología*. Parte A. Libro 1. Programa de actualización y desarrollo académico para el médico en general. Academia Nacional de Medicina. México.
24. http://whqlibdoc.who.int/whr/2002/WHR_2002_spa.pdf
25. Hipertensión Arterial en México: Resultados de la encuesta nacional de salud (ENSA) 2000. *Archivos de Cardiología de México*. **72** (1) 2002. 71-84
26. Murray C. y López A. *Lancet*, **349**, 1997, 1269-1276
27. Eichner, J.; Kuller, L.H.; Orchard, T.J.; Grandits, G.A.; McCallum, L.M.; Ferrell, R.E. y Neaton, J.D., *Am J Cardiol.* **71** (2) 1993, 160-165.
28. Opie, H. y Gersh, B.J. , (2001). *Drug for the Heart*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, USA
29. Grover, G. J.; Dzwonczyk, S.; McMullen, D. M.; Normadinam, C. S.; Sleph, P. G. y Moreland, S. J. J. *Cardiovasc. Pharmacol.* **26**, 1995, 289-294.
30. McMurry, J. (2004) *Química Orgánica*. 6ª Ed. Thomson. México.
31. Hoffman, R. V. (2004) *Organic Chemistry: An intermediate text*. Wiley Interscience. New Jersey. Cap 6.
32. <http://www.telecable.es/personales/albatros1/quimica/isomeria/conforma.htm>
33. Nicolás, V.; Marín, E.; Castro, F. y Miranda, R. (2007) *Algunos Aspectos Básicos de la química computacional*. UNAM-Cuautitlán.
34. Leach, A. (2001) *Molecular Modelling: Principles and applications*. Pearson Education. England. P. 4-16
35. Lipkowitz, K. y Boyd D., (1990) *Reviews in Computational Chemistry*, VCH Publishers Inc. Nueva York.
36. Jensen, F., (1999) *Introduction to Computational Chemistry*. Ed. Wiley & Sons, NY, USA. Cap. 2-6

37. Cuevas, G. y Cortés, F. (2003) *Introducción a la química computacional*. FCE. México
38. Lowe, D. *Pros. Camb. Phil. Soc.* **24**, 1928, 89
39. Levine, I. (2001) *Química Cuántica*. 5^a ed. Prentice Hall. 216-304
40. Bingham R.C.; Dewar, M.J.S.; Lo, D.H. *J. Am. Chem. Soc.* **97** (6), 1975, 1285-1293
41. Dewar, M.J.S. y Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.* **99** (15), 1977, 4899-4917
42. Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F. y Stewart J.J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 1985, 3902-3909.
43. Stewart, J. J. *Comput. Chem.* **10** (2), 1989, 209-220
44. Geerlings, P.; De Prof., F. y Langeneaker, W. *Chem. Rev.* **103**, 2003, 1793-1873
45. Hohenberg, P. y Kohn, W. *Phys. Rev.* **136**, 1964, B864-B871
46. Khon, W. y Sham, L.J. *Phys. Rev.* **140** (4A), A1133-A1138
47. Becke, A.D. *Phys. Rev.* **38** (6), 1988, 3098-3100
48. Becke, A.D. *J. Chem. Phys.* **46** (11), 1992, 6671-6687
49. Becke, A.D. *J. Phys. Chem.* **98** (7), 1993, 5648-5652
50. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. *Phys. Rev. B.* **37** (2), 1988, 785-789
51. Becke, A.D. *J. Phys. Chem.* **98** (2), 1993, 1372-1377
52. Harris, J. *Phys. Rev. A.* **29** (4), 1984, 1848-1659
53. Vosko, S.; Wilk, L. y Nussair, M. *Can. J. Phys.* **58**, 1980, 1200-1211
54. Roothan, C. *Reviews of Modern Physics.* **23**(2), 1995, 69-89
55. Stephens, P.; Devlin, F.; Chabalowski, C. y Frisch, M. *J. Phys. Chem.* **98** (45), 1994, 11623-11627
56. Deppmeier, B.J.; Driessen, A.J.; Hehre, T.S.; Hehre, W.J.; Johnson, J.A.; Klunzinger, P.E.; Leonard, J.M.; Pham, I.N.; Pietro, W.J.; Jianguo Yu.; Kong, J.; White, C.A.; Krylov, A.I.; Sherrill, C.D.; Adamson, R.D.; Furlani, T.R.; Lee, M.S.; Lee, A.M.; Gwaltney, S.R.; Adams, T.R.; Ochsenfeld, C.; Gilbert, A.T.B.; Kedziora, G.S.; Rassolov, V.A.; Maurice, D. R.; Nair, N.; Shao, Y.; Besley, N.A.; Maslen, P.E.; Dombroski, J.P.; Dachsel, H.; Zhang, W.M.; Korambath, P. P.; Baker, J.; Byrd, E.F. C.; Van Voorhis, T.; Oumi, M.; Hirata, S.; Hsu, C.P.; Ishikawa, N.; Florian, J.; Warshel, A.; Johnson, B.G.; Gill, P.M.W.; Head-Gordon, y M. Pople J.A. Spartan '02, Wavefunction Inc., Irvine CA.

57. 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, 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.
58. Uray, G.; Verdino, P.; Belag, F.; Kappe, O. y Fabian, W. *J. Org. Chem.* **66**, 2001, 6685-6694.
59. Fabian, W. y Kappe, O. *Tetrahedron* **53** (8), 1997, 2803-2816.
60. Kappe, C. O. *Tetrahedron*, **49**, 1993, 6937-6963
61. Rovnyak, G.C.; Atwal, K.S.; Hedberg, A.; Kimball, S.D.; Moreland, S.; Gougoutas, J.Z.; O'Really, B.C.; Schwartz, B.C. y Malley, M. F. *J. Med. Chem.*, **35**, 1992, 3254.
62. Coser, A.; Korolkovas, A. y Takahata, Y. *J. of Mol. Struc.* **303**, 1994, 255-263
63. Richards, E. G. (1983) *Quantum Pharmacology*. 2ª Edición, Butterworths. Londres.
64. Farnell, L.; Richards, W. G. y Ganellin, C. R.; *J. Med. Chem.* **18**, 1975, 662
65. Hofmann, H. y Cimiraglia, R. *FEBS letters*. **241** 1-2, 1988, 38-40
66. Desiraju, G. R. *Acc. Chem. Res.* **29**, 1996, 441-496
67. Qing Zhu, X.; Shuang, J.; Pei, J. *Tetrahedron letters*. **46**, 2005, 877-879
68. Xi Tian, S.; y Yang, J. *Angew Chem Int.* **45**, 2006, 2069-2072
69. Desiraju, G. R. (1999) *The Weak Hydrogen Bond: in structural chemistry and biology*. OXFORD University press. P. 11-115.
70. Noguéz, O.; García, A.; Ibarra, C.; Cabrera, A. y Miranda, R.. *Chemistry Letters*, **in press**, 2007,.

71. Pliego, R.; Ramírez, E.; Miranda, R.; Villalobos, Delgado, F.; Osnaya, R. y Trujillo, J.. *Medicinal Chemistry*, 2006, 527-534
72. Gong, L. y Hamet, P. *Am J Hyp.* **9** (4) 1:1996, 192A
73. Grover, G. J.; Dzwonczyk, S.; McMullen, D. M.; Normadinam, C. S.; Sleph, P. G. y Moreland, S. J. J. *Cardiovasc. Pharmacol.* **26**, 1995, 289-294.
74. Hehre, W. J.; (2001) *A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*, Wavefunction, Irvine.
75. Triggle, D. J. y Padmanabhan, S. *Chemtracts: Org. Chem.* **8**, 1995, 191-196.
76. Hemmatennejad, B.; Miri, R.; Safarpour, M.; Knoshneviszadeh, M. y Edraki, N. *J. of Mol. Struc. (Theochem)*. **717**, 2005, 139-152