



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

"VALIDACIÓN DE ALGUNOS MÉTODOS TEÓRICOS POR DIFRACCIÓN DE  
RAYOS-X"

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

P R E S E N T A :

**SOTERO SÁNCHEZ IVÁN**

ASESORES: DR. ENRIQUE R. ÁNGELES ANGUIANO.

DRA. ANA MARÍA VELÁZQUEZ SÁNCHEZ.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE  
EXAMENES PROFESIONALES

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
PRESENTE

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

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

"Validación de Algunos Métodos Teóricos por Difracción  
de Rayos-X"

que presenta el pasante: Iván Sotero Sánchez

con número de cuenta: 09932357-2 para obtener el título de :  
Químico Farmacéutico Biólogo

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 30 de octubre de 2008.

PRESIDENTE	<u>Dra. Ana María Velázquez Sánchez</u>	
VOCAL	<u>QFB. Brígida del Carmen Camacho</u>	
SECRETARIO	<u>Dra. Inés Nicolás Vázquez</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>MD. Alberto Ramírez Murcia</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>Dr. Roberto Díaz Torres</u>	

## **AGRADECIMIENTOS.**

A Dios, a mis padres Juan Sotero y Josefina Ruiz que con su cariño, sus consejos, su humildad y su apoyo incondicional me dieron una carrera profesional y me enseñaron que no importando las adversidades en la vida, con fe y trabajo se puede salir adelante. También le agradezco a mi familia: Germán, Ciri, Juan, Germán Antonio y Montse; Antonio, Beatriz, Toñín, Omar, Itzel y Christian; Ma. de la Luz, Sandro y Yadira; la ayuda que me brindaron en todos los sentidos.

Mi más profundo agradecimiento a mis tutores, al Dr. Enrique Ángeles que sus enseñanzas tanto en el salón de clases como en el laboratorio me ayuden a ser un gran profesional; a la Dra. Ana María Velázquez que con su trabajo diario es un claro ejemplo a seguir; además por la dirección, apoyo y tiempo para la realización de esta tesis.

Agradezco sinceramente a Paty y a Raquel por la compañía, el cariño y el apoyo que me brindaron en todo momento.

A Viviana, por los ratos libres, los “razonamientos”, las risas compartidas y por su amistad.

Por último, y no por ser de menor importancia sino todo lo contrario, se ha dicho que en la escuela es el segundo hogar y como en todo hogar hay una familia, en esta facultad también tuve una familia: *La Comunidad de la Baraja*, más que unos amigos son mis hermanos; les dedico esta tesis por estar conmigo en las buenas y en las malas, en las juergas y resacas; en general por todas las experiencias vividas dentro y fuera de la facultad, porque fueron parte importante dentro de mi formación académica y personal. A todos ustedes: Alvin, Potter, Quetza, Joel, Ara, Gusano, Cecy, Edgar, Dana, Flaca, Neutrón, Jazz, Christian, Jazmín, Aline, Chango, Jaimie, Daniel, Lucy, Mariana, Marcos, Eva, Roy, Jess, Pablo, Ricky, Chema, Rocío, Isela, Largo, Mona y Doña Olivia.

P.D. También agradezco a todos los amigos que hice en la facultad: Nayeli, Vane, Marisol, Elvia, Jimmy, a mi “hermano” José, etc., etc.

*Todas las teorías son legítimas y  
ninguna tiene importancia.  
Lo que importa  
es lo que se hace con ellas.*

***Jorge Luis Borges.***

*Aquella teoría  
que no encuentre aplicación práctica en la vida,  
es una acrobacia del pensamiento.*

***Albert Einstein.***

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	3
1. ANTECEDENTES	4
1.1 Enfermedades Cardiovasculares	4
1.1.1 Arritmia	5
1.1.2 Hipertensión	5
2. QUÍMICA COMPUTACIONAL	6
2.1 Métodos Semiempíricos	7
2.2 Métodos Hartree-Fock	11
2.3 Programas Computacionales	16
2.3.1 Spartan	16
2.3.2 NWChem	17

3.	PROPIEDADES QUE CARACTERIZAN LA ESTRUCTURA MOLECULAR	19
3.1	Longitud de Enlace	19
3.2	Ángulos de Enlace	19
3.3	Ángulos Diedros	20
3.4	Difracción de Rayos X	20
4.	CHANGROLINA COMO ANTIARRÍTMICO	22
4.1	Estudios de Fármacos con efectos Antihipertensivos y Antiarrítmicos en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán	23
5.	METODOLOGÍA	24
5.1	Cálculos en Spartan	24
5.2	Cálculos en NWChem	26
5.3	Comparación de los Parámetros Teóricos y Experimentales	27

6.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	29
6.1	Resultados de las optimizaciones geométricas empleando los métodos semiempíricos	29
6.2	Resultados de las optimizaciones geométricas empleando los métodos <i>ab initio</i> Hartree-Fock 631-G	31
6.3	Validación del Método Teórico	33
	CONCLUSIONES	40
	REFERENCIAS	41
	ANEXO 1	45
	ANEXO 2	48



## **INTRODUCCIÓN.**

Las enfermedades cardiovasculares son un problema de salud mundial. Dentro de ellas figura la hipertensión arterial. Este término médico se emplea para referirse al aumento de la presión arterial sistólica, de la presión arterial diastólica o ambas. La hipertensión arterial es una enfermedad silenciosa ya que la mayoría de las personas que la padecen lo ignoran. La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2002) reporta que el 1.7% de la población mundial padece esta enfermedad.

La hipertensión es un factor de riesgo importante para otras enfermedades cardiovasculares tales como enfermedades coronarias, enfermedades en vasos y arterias, neurisma aórtico, accidentes vasculares cerebrales, etc. Las arritmias cardíacas son factores de riesgo de los accidentes vasculares cerebrales, los cuales fueron causas de muerte de 5.5 millones de personas de un total de 16.7 millones en 2002 en todo el mundo. El término médico arritmia se emplea para referirse a trastornos del ritmo cardíaco. Éstos pueden deberse a una condición congénita, adquiridos o pueden desarrollarse si parte del tejido muscular del corazón (miocardio) se irrita o se daña.

En el Laboratorio de Química Medicinal de la FES Cuautitlán se han sintetizado mas de 50 Compuestos denominados serie LQM 300 que han demostrado tener actividad antihipertensiva y/o antiarrítmica. Para el diseño por computadora de nuevos fármacos es necesario conocer las propiedades fisicoquímicas de cada compuesto para acceder a técnicas de QSAR y QSAR-3D por lo que primero necesitamos estudiar teórica y experimentalmente dichos compuestos. Experimentalmente la caracterización se lleva a cabo desde el punto de vista físico y espectroscópico.

Teóricamente es necesario estudiar todos los compuestos empleando los diferentes métodos de la química cuántica para obtener descriptores estructurales que posteriormente permitan encontrar la relación de éstos con la actividad biológica evaluada experimentalmente.

Por lo tanto, en este trabajo se aplicarán los métodos semiempíricos y de *ab initio* para establecer las propiedades fisicoquímicas y estructurales para iniciar el estudio de los compuestos.

En particular, el programa Spartan se empleará para los niveles de teoría semiempíricos y *ab initio* utilizando los métodos PM3 y Hartree-Fock (HF) con el conjunto de funciones base 6-31G respectivamente y el programa NWChem para el nivel de teoría *ab initio*.

Después de tener algunos descriptores estructurales de la optimización geométrica se compararon con los valores de longitud de enlace y ángulo de enlace, obtenidos en la Difracción de Rayos X de los compuestos para decidir que método cuántico describe mejor los sistemas en estudio y poder entonces validar éste para seguir caracterizando con él las series de entrenamiento y prueba de los compuestos LQM 300.

## **OBJETIVO GENERAL.**

Llevar a cabo un estudio teórico para la determinación de parámetros geométricos, mediante la optimización de la geometría de un grupo de moléculas de la serie LQM-300, de la LQM-301 a la LQM-324, que han mostrado actividad antihipertensiva y/o antiarrítmica y validar los métodos de química cuántica utilizando resultados obtenidos previamente de la estructura de la difracción de Rayos X.

## **OBJETIVOS PARTICULARES.**

- Modelar las moléculas con actividad farmacológica en el programa Spartan para tener una estructura inicial.
- Optimizar la geometría de las moléculas empleando el método semiempírico PM3 para obtener las geometrías optimizadas de los compuestos en estudio.
- Optimizar la geometría empleando el método Hartree-Fock con un conjunto de base 6-31G para obtener sus coordenadas geométricas.
- Determinar los parámetros geométricos, longitud de enlace, ángulo de enlace y ángulo diedro para obtener los descriptores los cuales se emplearán en el desarrollo de QSAR.
- Comparar los datos de longitud de enlace y ángulo de enlace obtenidos en las optimizaciones geométricas con los datos experimentales obtenidos por difracción de rayos X.
- Encontrar el método teórico que mejor describe los sistemas estudiados para validar el método.

## **1. ANTECEDENTES.**

### **1.1 Enfermedades Cardiovasculares.**

Las enfermedades cardiovasculares son un problema de salud mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2002, reportó como principales causas de mortalidad en el mundo: enfermedades isquémicas del corazón 12.4%, enfermedades de accidentes cerebro vasculares 9.2%, hipertensión arterial 1.7% (OMS a, b).

En Estados Unidos, la FDA en abril del 2006, publicó que 65 millones de adultos (1 de cada 3) padecen de hipertensión arterial (FDA, 2006).

En México, la Secretaría de Salud indicó que en el año 2005 algunas de las causas de mortalidad y el porcentaje de la población fallecida fueron: enfermedades isquémicas del corazón con el 10.8%, enfermedades cerebro vasculares con el 5.5% y enfermedades de hipertensión arterial con el 2.6% (SSA, 2005).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) considera necesario un enfoque de salud pública que haga hincapié en el control de la hipertensión arterial. En la región, las enfermedades cardiovasculares son la causa mas frecuente de defunción y discapacidad, tanto en los hombres como en las mujeres.

La prevención eficaz de las enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades no transmisibles exige que se luche contra los factores de riesgos primarios, como el hábito de fumar, los malos hábitos alimentarios y la falta de actividad física.

Las prospectivas para el futuro indican que el porcentaje de muertes totales por enfermedades cardiovasculares para los años 2010, 2020 y 2030 serán 30.8%, 31.5% y 32.5% respectivamente (OMS, c), estos datos refuerzan la propuesta de seguir contribuyendo con conocimientos en la investigación en este campo.

### **1.1.1 Arritmia.**

Las arritmias cardíacas son trastornos del ritmo cardíaco que pueden ser debidos a un aumento (taquiarritmia) o a una disminución (bradiarritmia) anormal de la frecuencia cardíaca, acompañados, o no, de irregularidad del ritmo (Velázquez, P. Lorenzo, 2005), que incluye:

- Arritmia sinusal; que es la variación cíclica fisiológica de la frecuencia cardíaca que guarda relación con impulsos vagales al nodo sinoauricular; suele ocurrir en niños y en ancianos, y no necesita tratamiento.
- Arritmia continua; es la irregularidad de la fuerza, la calidad y la sucesión del pulso que se convierte en fenómeno permanente.

### **1.1.2 Hipertensión.**

La hipertensión arterial se define como el aumento de la presión arterial. La presión arterial es el producto del gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica.

La hipertensión genera cambios patológicos en la vasculatura e hipertrofia del ventrículo izquierdo del corazón, por tanto, es la principal causa de apoplejía, que produce enfermedad coronaria con infarto de miocardio, insuficiencias cardíaca y renal, aneurisma disecante de la aorta y muerte repentina de origen cardíaco (Oates y Brown, 2001).

Se han puesto varios requisitos para el umbral, que varían desde 140 mm. Hg. la sistólica y 90 mm Hg. la diastólica, hasta incluso 200 mm Hg. para la sistólica y 110 mm Hg. para la diastólica.

La hipertensión puede no tener causa conocida (hipertensión esencial o idiopática) o guardar relación con otra enfermedad primaria, como trastornos del SNC, enfermedades endocrinas y vasculares (OPS, 2000).

## 2. QUÍMICA COMPUTACIONAL.

La química computacional es una rama de la química teórica cuyos principales objetivos son crear aproximaciones matemáticas eficientes y programas computacionales que calculen las propiedades de las moléculas (tales como la energía total, el momento dipolar, frecuencias vibracionales, reactividad, otras diversas cantidades espectroscópicas y secciones cruzadas por la colisión de las moléculas con diversos proyectiles atómicos y subatómicos) y aplicar estos programas a objetos químicos concretos.

Los cálculos de la mecánica molecular y los cálculos químicos cuánticos juegan un papel importante para la vida creciente en la química moderna. Tradicionalmente, ello ha servido para proporcionar la información sobre las estructuras, las estabilidades relativas, y otras propiedades de moléculas aisladas. Debido a su inherente simplicidad, los cálculos de la mecánica molecular en las moléculas complejas, se ha extendido ampliamente a lo largo de la comunidad química (CELCAC, 2008).

Los cálculos cuantitativos proporcionan la información sobre las geometrías de los estados de transición y sobre los mecanismos de reacción en general, los modelos cualitativos para sistemas que son demasiado grandes. Finalmente, el químico cuántico, con los cálculos puede proporcionar la información para complementar los datos experimentales.

Los programas usados en química computacional están basados en muchos métodos químico-cuánticos diferentes que resuelven la ecuación molecular de Schrödinger asociada con el Hamiltoniano molecular (ver Anexo 2) (CELCAC, 2008). Las aproximaciones hechas en estos casos, como sea, son matemáticas por naturaleza, como usar una forma funcional más simple u obtener una solución aproximada para una ecuación diferencial complicada.

Los desafíos que se plantean a un químico computacional dedicado al modelado molecular consisten en caracterizar y predecir la estructura y estabilidad del sistema químico, estimar las diferencias energéticas entre distintos estados, y explicar, mecanismos y procesos químicos generales a nivel atómico y molecular. El propósito último (en cuanto a la aplicación práctica) es tratar de eliminar costosos experimentos en términos económicos y de tiempo (Nicolás, et al., 2006).

Los procedimientos de manipulación de la geometría molecular permiten estudiar las diferentes conformaciones de un sistema, y al acoplarse con los métodos de cálculo permite el estudio de las propiedades moleculares dependientes de la conformación. Así, por ejemplo, puede estudiarse la dependencia de la energía con los ángulos de torsión de una determinada molécula (Cuevas, G y Cortés, F, 2003).

Para calcular las propiedades de un sistema molecular se requiere de una estructura bien definida. Los cálculos de propiedades requieren a menudo que las estructuras utilizadas tengan la energía mas baja posible, aunque a menudo nos interesa estudiar la manera en que una de dichas conformaciones se transforma en otra. Esto es importante porque nos permite entender el por qué de determinadas propiedades macroscópicas.

Los aspectos recién señalados forman parte del concepto de manipulación de la geometría molecular. Entre las muchas aplicaciones, más o menos evidentes, que requieren ésta podemos citar el estudio del acoplamiento entre una molécula receptora y un fármaco, un procedimiento frecuente en farmacología molecular denominado acoplamiento molecular.

Por otro lado, el desarrollo de nuevos compuestos terapéuticos constituye una de las principales áreas de investigación de la industria farmacéutica, y los métodos teóricos, como es la similitud molecular, tienen un papel muy importante en el diseño de nuevos fármacos con actividad biológica (Velázquez, Ana María, 2007).

Las aproximaciones para calcular las propiedades moleculares utilizadas son: los métodos semiempíricos, los métodos *ab initio*, métodos DFT (acrónimo usado en el idioma inglés para referirse Teoría de Funcionales de Densidad) y métodos PosHartree-Fock.

## **2.1 Métodos Semiempíricos.**

Existen grandes dificultades para utilizar métodos *ab initio* en el estudio de moléculas o sistemas de tamaño mediano y grande, por lo que se desarrollaron otros métodos aproximados, los semiempíricos para tratar estos sistemas grandes.

Para moléculas poliatómicas, la presencia de varios núcleos hace más pesados los cálculos mecanocuánticos que es el caso de las moléculas diatómicas. Además, la función de onda

electrónica de una molécula diatómica es una función de un parámetro solamente: la distancia internuclear. En contraste, la función de onda electrónica de una molécula poliatómica depende de varios parámetros: las distancias de enlace, ángulos de enlace, y ángulos diedros de rotación en torno a enlaces simples (estos ángulos definen la conformación molecular). Un tratamiento teórico completo de una molécula poliatómica incluye el cálculo de la función de onda electrónica para un intervalo de cada uno de estos parámetros. Las distancias y ángulos de enlace de equilibrio se obtienen como aquellos valores que minimizan la energía electrónica incluyendo la repulsión nuclear (Spartan, 1998).

Los métodos mecanocuánticos moleculares semiempíricos usan un Hamiltoniano más simple que el Hamiltoniano molecular correcto, y emplean parámetros cuyos valores se ajustan para concordar con los datos experimentales.

El esquema general de los métodos semiempíricos se deriva del esquema de los métodos *ab initio* (ver Anexo 2), pero cuando se resuelve la matriz de Fock ciertos elementos se desprecian y se relacionan con parámetros empíricos o semiempíricos. Posteriormente se calculan los valores de estos parámetros para que los resultados teóricos predigan correctamente ciertos valores experimentales tales como geometrías moleculares, momentos dipolares, calores de formación, etc. Este proceso se denomina *parametrización del método* (Sadlej, J., 1985).

Todos estos métodos semiempíricos se caracterizan por la consideración de diversas simplificaciones en el operador de Fock y en la adición de ciertos parámetros. Primero, reduce el problema del tamaño; restringe sólo a tratar a los electrones de valencia (se considera que los electrones asociados con la "capa interna" son parte de un "core" fijo). Luego, la base de datos se restringe a una representación mínima. Para los elementos del grupo principal, esto comprende solo para la función tipo s y un grupo de funciones del tipo p, e.g., 2s, 2p<sub>x</sub>, 2p<sub>y</sub>, 2p<sub>z</sub> para un elemento de la primera fila, y para los metales de transición, un grupo de funciones del tipo d, una función s y un grupo de funciones p, e.g., 3d<sub>x<sup>2</sup>-y<sup>2</sup></sub>, 3d<sub>z<sup>2</sup></sub>, 3d<sub>xy</sub>, 3d<sub>xz</sub>, 3d<sub>yz</sub>, 4s, 4p<sub>x</sub>, 4p<sub>y</sub>, 4p<sub>z</sub> para metales de transición de la primera fila (Spartan, 1998).

Los orbitales moleculares (OM) canónicos de una molécula orgánica insaturada plana se pueden dividir en OM  $\sigma$  y  $\pi$ , según que el valor propio para la reflexión en el plano molecular sea +1 ó -1, respectivamente. Los primeros métodos semiempíricos para compuestos orgánicos



conjugados planos trataban los electrones  $\pi$  separadamente de los electrones  $\sigma$  (Levine, Ira N., 2000).

Se introducen las aproximaciones adicionales para llevar más allá que simplifique el cálculo global, y más pretenciosamente para mantener armada la introducción de parámetros empíricos. Salvo los modelos para metales de transición, la parametrización semiempírica esta basado en reproducir una gran variedad de datos experimentales. Los parámetros PM3 para metales de transición sólo son basados en reproducir las geometrías de equilibrio. AM1 y PM3 planean incorporar las mismas aproximaciones pero difieren en su parametrización.

Los principales métodos de orbitales moleculares semiempíricos son:

a) *Método de Hückel extendido*. Es un método de OM semiempíricos de un electrón para moléculas no planares, y se inicia con el tratamiento por separado de los electrones de valencia: el Hamiltoniano de los electrones de valencia se toma como la suma de los hamiltonianos monoeléctronicos.

b) *Supresión completa del solapamiento diferencial (CNDO)*. En este método se ignoran algunas integrales usadas en tratamientos *ab initio*, como medida de simplificación de cálculo, y se utiliza una base mínima de orbitales atómicos de valencia de Slater. Las aproximaciones usadas son:

1. Todas las integrales de interpenetración que involucran diferentes orbitales atómicos son iguales a cero.
2. Todas las nubes de carga de diferentes orbitales atómicos se ignoran, con lo cual se eliminan más integrales multicéntricas bielectrónicas.
3. Todas las integrales bicéntricas bielectrónicas entre pares de átomos son iguales.
4. Todas las integrales electrón-core por par de átomos son iguales.
5. Las integrales de resonancia son proporcionales a la integral de interpenetración.

c) *Supresión intermedia del solapamiento diferencial (INDO)*. El método de INDO es una mejora a la CNDO. El solapamiento diferencial entre orbitales atómicos del mismo átomo no se desprecia en las integrales de repulsión electrónica de un centro ( $rs/tu$ ) donde las funciones orbitales están centradas en el mismo átomo, pero sí se desprecia en las integrales de repulsión electrónica de dos centros. De esta forma se desprecian menos integrales bielectrónicas que en la CNDO (Pople, J. A., et al., 1967).

d) *Supresión del solapamiento diferencial diatómico (NDDO)*. Los métodos anteriores no reproducen las repulsiones entre los pares de electrones libres, y por ello surge el método de NDDO, para considerar todas las interacciones excepto las que provienen de interpenetraciones diferenciales de dos átomos. En la NDDO todas las integrales bielectrónicas bicéntricas involucran intercambios en la nube de pares de orbitales.

e) *Supresión intermedia del solapamiento diferencial modificado (MINDO)*. La MINDO/3 es el resultado final de una serie de modificaciones al método de INDO, siendo la diferencia más importante el origen de los parámetros; por ejemplo, en lugar de usar datos de espectros atómicos se define  $U_{rs}$  como una integral bielectrónica ajustable. La forma básica de la matriz de Fock para MINDO/3 es:

$$F_{rs} = U_{rs} - \sum_{A \neq B} Z_B \gamma_{AB} + \sum_r^A (P_{rr} G_{rs} - \frac{1}{2} P_{rs} H_{rs}) + \sum_{B \neq A} P_{BB} \gamma_{AB}$$

y

$$F_{rs} = \beta_{ab} S_{rs} - \frac{1}{2} P_{rs} \gamma_{AB}$$

Siendo  $G_{kl}$  la integral monocéntrica bielectrónica del tipo (ss, rr), es decir la integral de repulsión de Coulomb, y  $H_{kl}$  la correspondiente integral de intercambio (rs, rs). Cuando  $s=1$  se tiene que  $G_{rs} = H_{rs} \gamma_{AB}$  son las integrales de repulsión bicéntricas. Es más adecuado para tratar heteroátomos y también para describir carbocationes (Bingham, R. C., et al., 1975).

f) *Supresión del solapamiento diatómico modificado (MNDO)*. La MINDO/3 no puede representar las interacciones pares libres- pares libres, por lo cual es ineficiente para moléculas que las contengan, y con ello se creó la MNDO (Dewar, M. J. S., et al., 1977). Los parámetros utilizados en la MNDO fueron obtenidos a partir de datos experimentales de 34 compuestos. Estos fueron optimizados y se observó que reproducían los calores de formación, el momento dipolar, el potencial de ionización y la geometría molecular. El mayor problema que presenta la MNDO es no predecir los puentes de hidrógeno, importantes en moléculas de interés biológico y en mecanismos de reacción.

g) *Modelo Austin 1 (AMI)*. Este nuevo método basado en la aproximación NNDO fue creado para que sea aplicable a sustancias de interés biológico para lo cual debería de predecir la existencia de puentes de hidrógeno. En este nuevo método se mantienen idénticas al anterior todas las aproximaciones y ecuaciones excepto la ecuación que expresa la interacción core-core, por lo que el término de repulsión en AMI queda de la forma:

$$E_{AB} = Z_A Z_B (S_A S_A S_B S_B) + \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \sum_i^A [a_i A_i^{bi(A)[R_{AB}-\alpha(A)]^2} + a_i(B)_i^{bi(B)[R_{AB}-\alpha(B)]^2}]$$

(Dewar, M. J. S., et al., 1985).

h) *Método Parametrizado 3 (PM3)*. Es una variación que toma algunas integrales como parámetros a optimizar y utiliza funciones gaussianas como orbitales atómicos (Stewart, J. J. P., 1989).

Una gran limitación en los métodos semiempíricos es que solo pueden ser utilizados para sistemas cuyos parámetros han sido desarrollados para todos los átomos que lo componen. Tampoco incluyen en buena forma las interacciones asociadas con los hidrógenos, por lo que son muy pobres para describir estructuras de transición.

## 2.2 Métodos de Hartree-Fock.

El método del campo autoconsistente (SCF) de Hartree aproxima la función de onda atómica como un producto de orbitales espaciales monoeléctricos, y proporciona los mejores orbitales posibles de este tipo mediante un cálculo iterativo, en el que se supone que cada electrón

se mueve en el campo producido por el núcleo y una nube de carga hipotética debida a los otros electrones.

Es decir, el método de Hartree-Fock, aproxima la función de onda como un producto antisimetrizado (determinante o determinantes de Slater) de espín-orbitales monoelectrónicos y proporciona los mejores orbitales incluidos en los espín-orbitales (ver Anexo 2). Los cálculos de Hartree-Fock se hacen generalmente desarrollando cada orbital como una combinación lineal de funciones de base y resolviendo iterativamente las ecuaciones de Hartree-Fock. Los orbitales de tipo Slater se usan con frecuencia como funciones de base en cálculos atómicos. La diferencia entre la energía no relativa exacta y la energía de Hartree-Fock es la energía de correlación del átomo (o molécula).

Para ir más allá de la aproximación de Hartree-Fock y aproximarnos a la energía y la función de onda exactas podemos usar la interacción de configuraciones (CI), que consiste en expresar  $\psi$  como una combinación lineal de funciones correspondientes a varias configuraciones electrónicas (Levine, Ira N, 2001).

Los principios de los cálculos SCF moleculares son esencialmente, los mismos que para los cálculos SCF atómicos.

La función de onda Hartree-Fock molecular se escribe como un producto antisimetrizado (determinante de Slater) de espín-orbitales, siendo cada espín-orbital el producto de un orbital espacial  $\psi_i$  y una función de espín ( $\alpha$  o  $\beta$ ) (Levine, Ira N, 2001).

Por razones prácticas, Hartree-Fock hace uso de una función base del tipo Gaussiana. Éstos se relacionan para exigir soluciones del átomo de hidrógeno, y comprende un polinomio en las coordenadas Cartesianas (x, y, z) seguido por un exponencial  $r^2$ . Varias series de la función Gaussiana se han empleado reiterativamente, principalmente las funciones base, conjunto de base mínima (STO-3G) y la de valencia dividida (3-21G, 6-31G y 6-311G). Éstos pueden complementarse por una base polarizada y/o por funciones difusas (Wavefunction, Inc., 1998).

Una forma de clasificar las funciones base, se muestra en la Tabla 1:

**Tabla 1. Clasificación de las funciones base (Cuevas, G y Cortés, F, 2003).**

<i>Denominación</i>	<i>Características</i>
Base mínima (MBS)	Contiene exactamente el número necesario de funciones para representar los orbitales atómicos de los átomos en las moléculas (p. ej., 1 para el H, 5 para C, O, etc.).
Base Doble Zeta (DZ)	Contiene exactamente dos veces el número de funciones de la MBS (para el H, p. ej., contiene dos funciones <i>1s</i> ).
Base "Split- Valence" (DZV)	Es una MBS para los electrones de <i>core</i> de un átomo y un DZ para los electrones de la capa de valencia (p. ej., para el carbono tendrá una única función contraída para representar el orbital <i>1s</i> y dos contraídas para representar cada uno de los orbitales <i>2s</i> y <i>2p</i> ).
Base extendida	Contiene cualquier número mayor que dos funciones para cada orbital atómico. Los ejemplos incluyen la Triple Zeta (TZ) y Cuádruple Zeta (QZ).

---

<p>Base DZ con Polarización (DZP)</p>	<p>Incluye una base DZ para los orbitales atómicos de <i>core</i> y de valencia e incluye funciones de polarización, es decir, funciones que no están ocupadas en el estado fundamental del átomo considerado, pero que permiten la polarización de la densidad electrónica hacia las zonas del enlace en la molécula. Estas funciones tienen momento angular superior en uno a la de la última función de la capa de valencia (funciones <math>2p</math> para el H, <math>3d</math> para los elementos de la primera fila, etc.)</p>
<p>Bases con funciones difusas</p>	<p>Estas bases están construidas como las bases normales, pero incluyen funciones con <i>el mismo número angular que las ocupadas</i>, sólo que con exponentes varias veces más pequeños que los necesarios para representar el átomo neutro. Estas funciones son llamadas difusas porque se extienden a zonas lejanas al núcleo. Sirven para representar la densidad electrónica en aniones, complejos débiles y estados excitados de moléculas.</p>
<p>STO-NG</p>	<p>Son MBS con N gaussianas en combinaciones fijas para cada una de las funciones de la base. En desuso (p. ej.: STO-3G).</p>

---

3-21G, 6-31G	<p>Son DZV con tres o seis funciones primitivas en cada una de las funciones de la MBS que describen el <i>core</i> de los átomos y dos o tres primitivas en la primera de las dos contraídas en la DZ de valencia.</p>
3-21G*, 3-21G(*), 6-31G*, 6-31G(d)	<p>Igual que la anterior pero incluyendo funciones de polarización en los átomos de la primera fila (pero no en los hidrógenos) cuando el asterisco está sin paréntesis o aparece como (d). El asterisco entre paréntesis indica que se usan funciones de polarización desde el Na hacia arriba.</p>
6-31G**, 6-31G (d,p), 6-31G (2d,2p)	<p>Igual que la anterior, pero incluyendo también funciones de polarización en los hidrógenos (segundo asterisco). Cuando se incluyen varias funciones de polarización (en lugar de sólo una) se indica como (nd,mp) con n y m el número de funciones de polarización <i>d</i> y <i>p</i>.</p>
6-311++G, (3df,3pd)	<p>Indica una MBS de seis componentes para el <i>core</i>, tres funciones contraídas a partir de cinco primitivas para cada número angular en la capa de valencia, funciones difusas <i>sp</i> en los átomos de la primera fila (el primer +), funciones difusas en los H (segundo+), tres funciones de polarización <i>d</i> y una <i>f</i> en los átomos de la primera fila y tres funciones de polarización <i>p</i> y una <i>d</i> en los hidrógenos.</p>

Algunas limitaciones de los modelos de Hartree-Fock es que no consideran adecuadamente las energías de reacción para la formación y ruptura de un enlace, y tampoco describe los compuestos organometálicos, además no explica las geometrías de los metales de transición, ya que no describe completamente el acoplamiento en el movimiento de electrones ("correlación de electrones"). Finalmente, debe tomarse en cuenta que el costo computacional aumenta con incrementar el tamaño de la molécula, y normalmente no es práctico para las moléculas con más de 100 átomos.

## **2.3 Programas Computacionales**

### **2.3.1 Spartan.**

Spartan comprende en una serie de módulos independientes conectada herméticamente con una interface gráfica funcional del usuario, bastante simple y ordenado. No sólo se diseño para reducir el trabajo pesado y la posibilidad asociada a un error personal en el momento de introducir los datos, sino también para guiar la interpretación de los rendimientos.

La interface se ve quizás mejor como una ventana interactiva e intuitiva en un rango lleno de técnicas modernas computacionales.

Incluso en la interface hay constructores para moléculas orgánicas, inorgánicas, organometálicos, polipéptidos y polinucleótidos, además de crear listas de moléculas sustituidas, y un procedimiento para suponer estados de transición.

La interfase de Spartan también proporciona el ingreso a los métodos computacionales, como los modelos de la mecánica molecular, semiempíricos, modelos orbitales moleculares de Hartree-Fock y los modelos funcionales de la densidad.

Mientras la química cuántica es muy sofisticada que puede hacer rendir los resultados de forma excelente, con respecto a los modelos químicos que necesitan más tiempo para la aplicación en cada cálculo y normalmente será necesario tratar con menos tratamientos. La interfase de Spartan se facilita mezclando y juntando las diferencias de la mecánica molecular y de los modelos de química cuántica. Los resultados de un modelo pueden pasarse fácilmente para el análisis extenso con otro modelo mejorado.



Se exige que los modelos químico-cuánticos consideren las geometrías de los estados de transición así como, obtener las energías de reacción (termodinámicas) y energías de activación (cinética química). El más simple de éstos, los modelos orbitales moleculares semiempíricos, puede ser aplicado a sistemas de uno a doscientos átomos.

El modelo de orbitales moleculares de Hartree-Fock sigue siendo un soporte principal en las técnicas de química cuántica, en particular, para equilibrios y para la determinación de estructuras de estados de transición y para comparaciones termoquímicas. Los modelos disponibles en Spartan pueden aplicarse a moléculas con cincuenta a cien átomos.

Spartan proporciona una variedad de herramientas gráficas para ayudar a los químicos a interpretar los resultados de los cálculos realizados en mecánicas moleculares y químico-cuánticas, así como los análisis de aproximación. Con Spartan no sólo se puede realizar modelos estructurales comunes, incluso se puede hacer modelos estructurales apropiados para biopolímeros, además de orbitales moleculares, densidades electrónicas y de spin, potenciales de ionización y potenciales electrostáticos, eso se puede demostrar con las superficies. Se ha implantado en Spartan la habilidad de distinguir las regiones accesibles e inaccesibles en una densidad de superficies (Spartan, Tutorial, 2006).

### **2.3.2 Northwest Computational Chemistry (NWChem).**

NWChem es un paquete de química computacional diseñado para funcionar con una computadora de alto rendimiento. Las capacidades del programa, incluyen el cálculo de energías electrónicas moleculares y de pendientes analíticas que usa la teoría del campo auto-consistente (SCF) de Hartree-Fock y la teoría de la densidad funcional Gaussian (DFT). Para todos los métodos, la optimización de la geometría se puede determinar con los mínimos de energía y los estados de transición. Las capacidades de la dinámica molecular clásica mantienen la simulación de macromoléculas y soluciones, incluso el cómputo usa una variedad de campos de fuerza para las energías libres.

NWChem es escalable y en forma análoga puede tratar grandes problemas eficazmente ya que tiene ambas habilidades; además se ha perfeccionado para realizar cálculos a moléculas grandes.

NWChem es un programa que consiste en módulos independientes que realizan varias funciones. Algunos ejemplos son: la energía del campo auto-consistente (SCF) y la energía de la teoría funcional de la densidad (DFT). Los módulos independientes de NWChem sólo pueden compartir los datos a través de una base de datos del disco duro que es similar a un archivo de control Gaussian. Esto permite que en los módulos se puedan compartir los datos, o tener acceso a una parte de los archivos que contienen los datos.

Los datos son compartidos entre los módulos de NWChem por medio de una base de datos. Se guardan tres tipos principales de información en la base de datos: (1) las series de datos, (2) los nombres de archivos que contienen los datos, y (3) los complementos. Las series se guardan directamente en la base de datos, y contiene la información siguiente:

1. El nombre de la serie que es una cadena de caracteres de ASCII (por ejemplo, “energías de referencia”).
2. El tipo de los datos en la serie (es decir, real, entero, lógico, o carácter).
3. El número (N) de artículos de los datos en la serie (Nota: Una escala se guarda como una serie en unidad de longitud).
4. Los N artículos de datos del tipo especificado.  
(NWChem User Documentation).

### **3. PROPIEDADES QUE CARACTERIZAN LA ESTRUCTURA MOLECULAR.**

Para determinar la conformación más estable de una molécula dada, se debe considerar idealmente todas las combinaciones posibles de ángulos de enlace, ángulos diedros e incluso longitudes de enlace, y establecer que combinación origina el contenido energético más bajo (Morrison, T. Robert, 1998).

#### **3.1 Longitudes de enlace.**

La distancia entre los núcleos de dos átomos enlazados entre sí se llama longitud de enlace. Es un parámetro estructural que nos ayuda a determinar la forma global de una molécula. Las longitudes de enlace son también cruciales por lo que respecta a la acción de las enzimas, ya que solo si una molécula tiene el tamaño adecuado (lo cual implica que tenga las longitudes de enlace adecuadas), encajará en el centro activo de la molécula enzimática. Las longitudes de enlace se pueden determinar en forma experimental, mediante espectroscopía o difracción de rayos X.

En relación a los denominados enlaces de hidrógeno se puede comentar que el enlace ni es covalente, ni iónico ni metálico, sino es una fuerza entre moléculas adyacentes. El puente de hidrógeno se genera cuando un átomo de hidrógeno forma un puente entre dos átomos muy electronegativos. A medida que el átomo que se enlaza con el hidrógeno se hace más electronegativo, el puente de hidrógeno entre las moléculas se hace más importante; ya que los puntos de fusión y ebullición van aumentando (Spencer, James, 2000; Atkins, Peter, 1998).

#### **3.2 Ángulos de enlace.**

Para indicar con mayor precisión la forma de las moléculas se indica los ángulos de enlace, los cuales están formados por las líneas que unen los núcleos de los átomos que la forman; para definir un ángulo de enlace se debe ubicar un mínimo de tres átomos.

Así como son importantes las longitudes de enlace, también lo son los ángulos de enlace; ya que definen precisamente el tamaño y la forma de la molécula (Brown, Theodore, 1998).

### 3.3 Ángulos diedros.

Estos ángulos definen la conformación molecular. Para una sucesión de cuatro átomos A, B, C, D, el ángulo diedro  $\omega$  (ABCD de ángulo de torsión) se define como el ángulo entre las direcciones BA y CD en la proyección hacia abajo de BC o como el ángulo entre los normales a los planos ABC y BCD (Figura 1). Por convención,  $\omega$  se considera positivo si el sentido de rotación de BA al CD, viendo hacia abajo a BC es en el sentido de las manecillas del reloj; es negativo si el sentido es contrario a las manecillas del reloj. Un valor es positivo de manera que la secuencia de átomos ABCD el  $\omega$  forma una hélice dextrógiro. Note que si el  $\omega$  (ABCD) es positivo, entonces de este modo es  $\omega$  (DCBA) si es en el sentido de las manecillas del reloj es dextrógiro y queda dextrógiro cuando da vuelta retrocediendo hacia al frente (Dunitz, Jack, 1995).

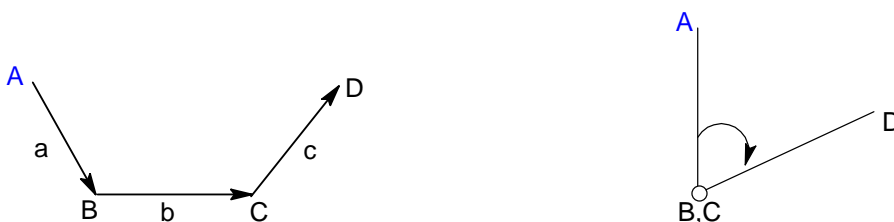


Figura 1. Definición de ángulo diedro.

### 3.4 Difracción de Rayos X.

En 1895 W. K. Roentgen, científico alemán, descubrió una radiación, desconocida hasta entonces y que denominó rayos X, capaz de penetrar en los cuerpos opacos. Las aplicaciones de los rayos X en el campo de la Medicina son de todos conocidos, radiografías, tomografías, etc., pero su uso también se ha extendido a otras áreas como la detección de microfracturas en metales o en el análisis de obras de arte.

La difracción es un fenómeno característico de las ondas, que consiste en la dispersión de las ondas cuando se interaccionan con un objeto ordenado (Figura 2). Ocurre en todo tipo de ondas, desde las sonoras, hasta las ondas electromagnéticas como la luz, y también los rayos X.

Los rayos X tienen longitudes de onda similares a las distancias interatómicas en los materiales cristalinos, por lo que podemos utilizar la difracción de rayos X como método para explorar la naturaleza de la estructura molecular.

Con los rayos X, se puede determinar cómo se enlazan los átomos y la fortaleza de los distintos enlaces; es decir, la estructura molecular de cualquier compuesto.

La difracción de rayos X, además de la RMN, es un método que permite determinar de modo exacto la estructura molecular de cualquier producto, ya sea un fármaco, un compuesto inorgánico, un mineral, una proteína o incluso un virus (ICMA, 2008).

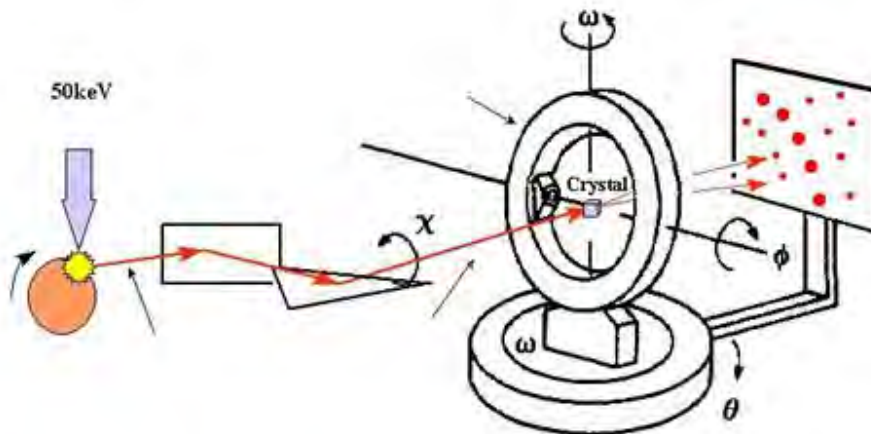


Figura 2. Funcionamiento de un Difractómetro de Rayos X.

#### 4. CHANGROLINA COMO ANTIARRÍTMICO.

Stout y su grupo de investigación llevaron a cabo el estudio de la changrolina como un antiarrítmico efectivo. Para el análisis de la actividad biológica dividieron la estructura en tres regiones, como se muestra en la Figura 3.

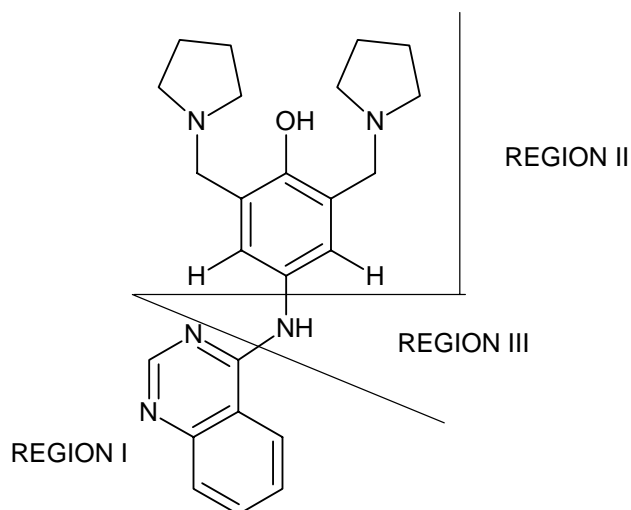


Figura 3. Regiones de la changrolina.

La región I, denominada heteroaromática, consiste en la estructura de quinazolina, la región II llamada aromática, posee el esqueleto de 2,6-bis(pirrolidín-1-il-metil)fenol y la región III reconocida como la región de unión entre las dos anteriores. Su investigación consistió en modificar sistemáticamente cada una de ellas para determinar que parte de la molécula era necesaria para mostrar la actividad antiarrítmica (Stout, et al., 1983).

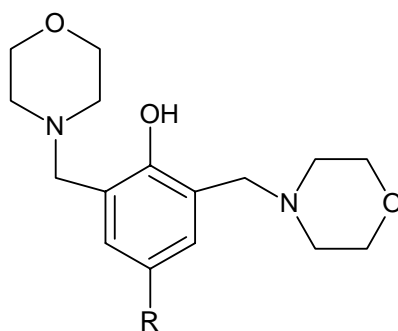
Las conclusiones obtenidas fueron: que en la región I, la quinazolina puede remplazarse por una gran variedad de heterociclos sin perder la actividad antiarrítmica. En la II, el esqueleto de 2,6-bis(pirrolidín-1-il-metil)fenol tetrasustituido presentó la mejor actividad y sin éste la actividad es nula y en la III, si se incluyen grupos carbonilos la actividad aumenta y la toxicidad disminuye (Stout, et al., 1985).

Glówka y colaboradores, retoman esta investigación y concluyen entre otras cosas que: existe un puente de hidrógeno intramolecular entre el grupo hidroxilo del fenol y el nitrógeno no protonado de uno de los anillos pirrolidínicos lo que le proporciona una estabilidad a la molécula

y le permite actuar como monoamina, característica que se encontró en otros antiarrítmicos (Glówka, et al., 1991).

#### 4.1 Estudios de Fármacos con Efectos Antihipertensivos y Antiarrítmicos en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

El grupo de Química Medicinal de la FESC retoma las investigaciones mencionadas anteriormente, proponiendo el estudio de compuestos, análogos a la changrolina, planteando cambios en los grupos pirrolidínicos por morfolina, tiomorfolina y piperidina. Inicialmente en el laboratorio se realizaron la síntesis y caracterización de siete compuestos derivados del 2,6-bis(morfolín-il-metil)fenol con diferentes sustituyentes en R, para construir una serie de entrenamiento. La figura 4 muestra los compuestos que fueron sintetizados.



R= DHP, t<sup>+</sup>butil, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>, CN

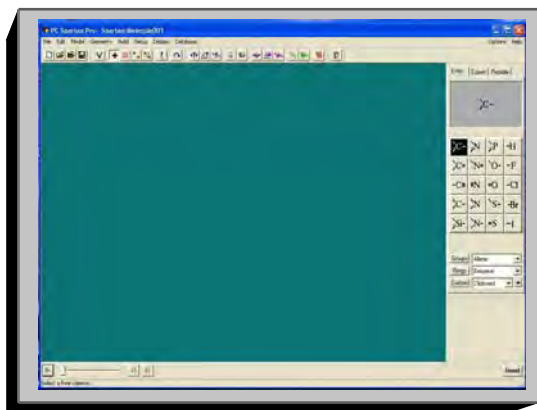
**Figura 4. Primeros compuestos sintetizados.**

Estos compuestos mostraron tener no solo actividad antiarrítmica sino también actividad antihipertensiva en el modelo de rata anestesiada normotensa (Martínez, I., 2003), por lo que, dados estos resultados, los estudios fueron empleados modificando la estructura química de la serie LQM-300.

## 5. METODOLOGÍA.

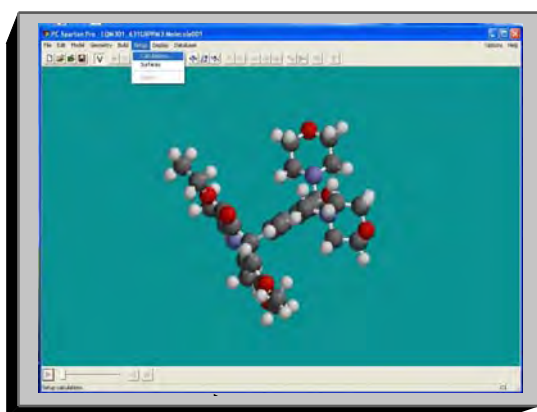
### 5.1 Cálculos en Spartan.

En el diagrama 5.1.1 se muestra la metodología empleada para realizar los cálculos empleando el método semiempírico PM3 en el programa Spartan 1.0.5 (Spartan, 2000).

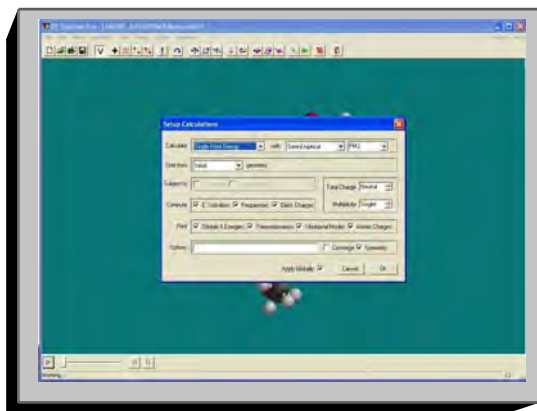


Abrir el programa Spartan y dibujar las moléculas.

Minimizar la molécula dibujada.

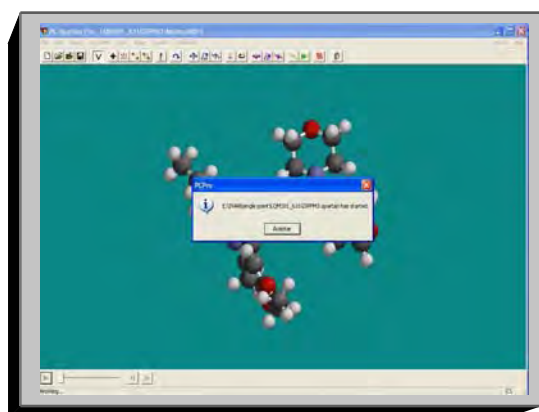


En la barra de herramientas, en setup se da clic en calculations...



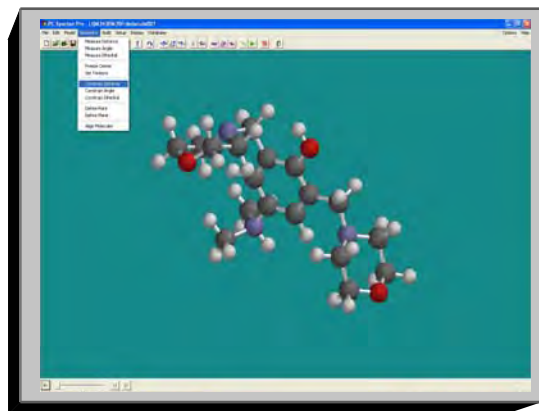
...aparece un cuadro en donde se especifica el tipo de cálculo a realizar, en este caso PM3 y se acepta.





Una vez terminado el cálculo, Spartan manda un cuadro de finalizado.

Después, se procede a determinar los parámetros a evaluar...



...como son: longitud de enlace, ángulo de enlace y ángulos diedros.

Esto se hace dando clic en la barra de herramientas, en Geometry, y después en los respectivos parámetros...

...seleccionando los átomos que se van a evaluar.

**Diagrama 5.1.1. Metodología empleado para realizar la optimización en Spartan.**

## 5.2 Cálculos en NWChem.

Para realizar los cálculos en el programa NWChem 4.5 empleando el método de HF-6-31G, se toma la estructura optimizada de cada una de las moléculas con PM3 y se transfiere a Chem Office para cambiar la extensión del archivo.

El diagrama 5.2.1 muestra la metodología general empleada para llevar a cabo los cálculos en NWChem.

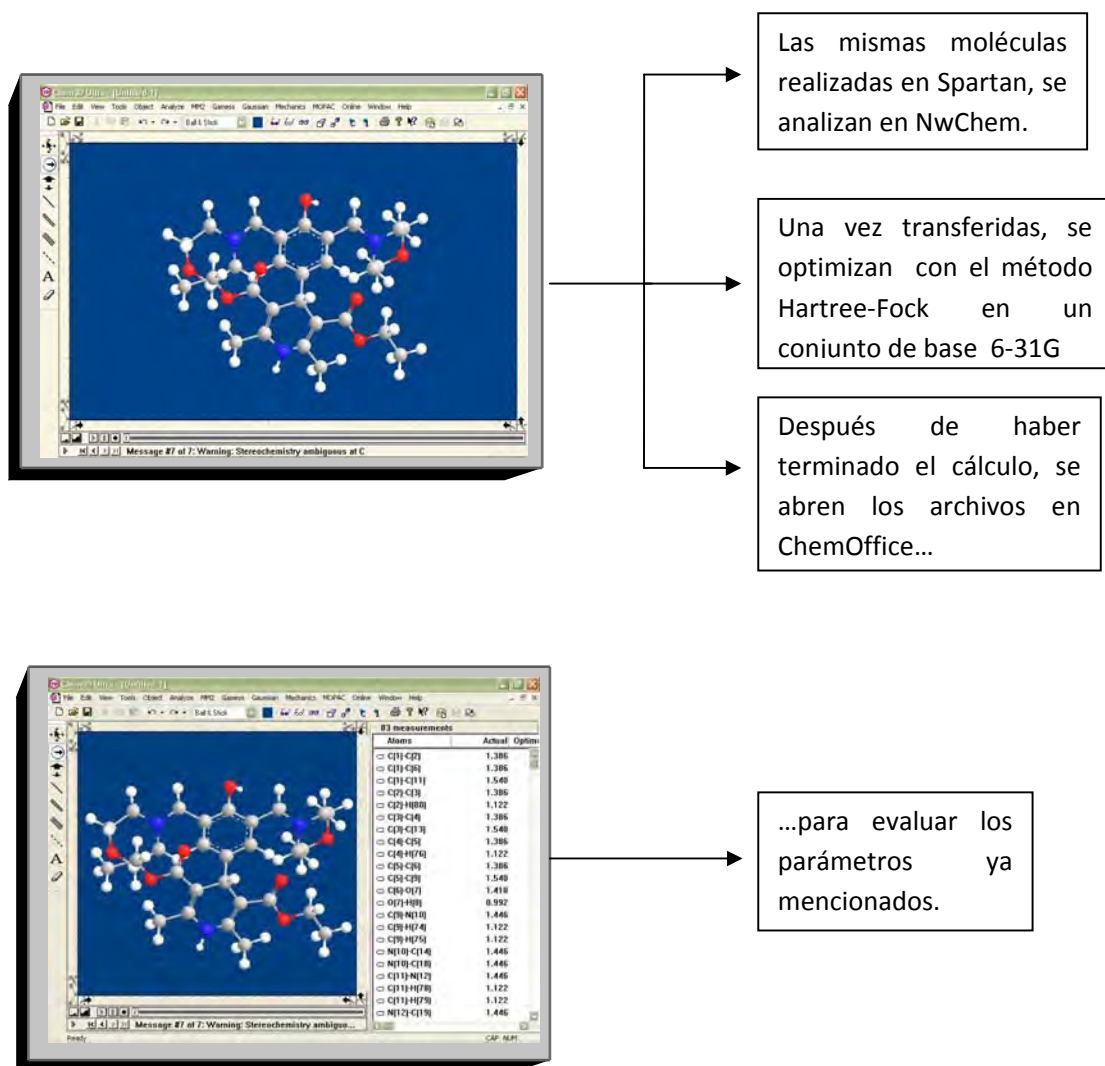


Diagrama 5.2.1. Metodología empleado para realizar la optimización en Chem Office.

Posteriormente en NWChem se crea un archivo de entrada en donde se introduce el título del trabajo, la orden de inicio o de reinicio con el nombre de la molécula, la memoria total empleada para el cálculo, la dirección en donde se encuentra el archivo de entrada y ahí mismo pondrá el de salida cuando concluya los cálculos, señalar la geometría en formato \*.cc1, indicar con end que termina la geometría, dejar un espacio y escribir el conjunto de base para cada orbital atómico de los átomos que constituyen la molécula, decir que se terminó de escribir las funciones de base con end, enseñar el nivel de teoría (por ejemplo scf para métodos *ab initio*), mostrar el estado de la molécula, los vectores de entrada y los de salida en un archivo del tipo \*.movecs, apuntar el número de ciclos que realizará el cálculo, y escribir end para referir que se terminó de programar esa parte, dejar un espacio y denotar la tarea a realizar (por ejemplo: task scf optimize). (Straatsma et al., 2003, Atkins, 1997, Karelson, 2000, Andrés y Beltrán, (Eds.), 2000, NWChem, 2004).

El análisis de las estructuras consistió en medir las distancias de enlace, los ángulos de enlace y los ángulos diedros para cada una. Las distancias y los ángulos de enlace se emplearon también para la validación del método teórico comparando con los datos obtenidos por Rayos X. Además para validar los métodos de cálculo se tomó en cuenta la distancia intermolecular entre el hidrógeno del grupo hidroxilo y el nitrógeno de la morfolina o tiomorfolina, en cada caso.

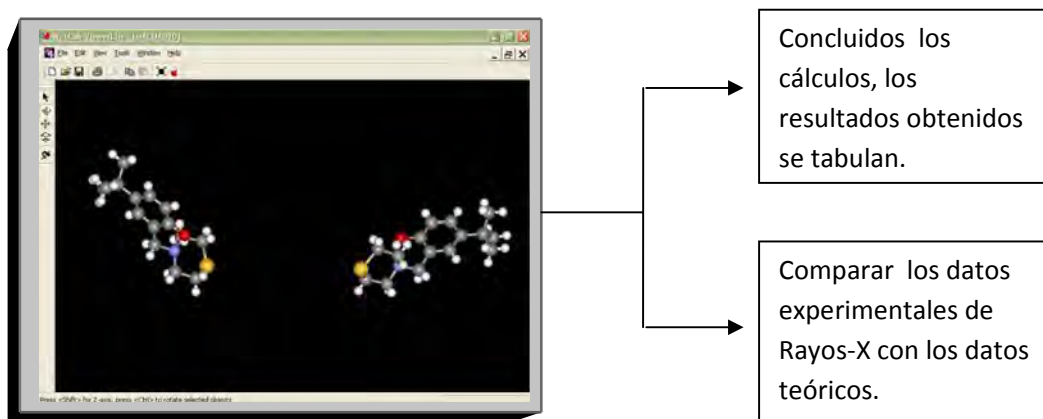
### **5.3 Comparación de los Parámetros Teóricos y Experimentales.**

El análisis estructural de los compuestos LQM – 309, LQM-318, LQM-321 y LQM –324 se llevó a cabo por el Ing. Marco Antonio Leyva Ramírez en el laboratorio de rayos X del CINVESTAV bajo la dirección de la Dra. María de Jesús Rosales.

El difractómetro usado fue un Enraf-Nonius CCD, la radiación y longitud de onda aplicada fue MoK $\alpha$  con  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ , tipo de barrido de hemisferio, temperatura 293.0 K, rango de  $2\theta$  para la recolección de datos de 8.24 a 54.90°, 6439 reflexiones colectadas, 3488 (Rint= 0.0200) reflexiones independientes, el programa empleado para la solución de la estructura es el SHELXS-97 (Sheldrick 1990) y el método de refinamiento fue Full-matrix Least- Squares on F<sup>2</sup>.

Los datos obtenidos se compararon con los teóricos como se mencionó anteriormente.

La metodología general para comparar los parámetros teóricos experimentales se muestra en el diagrama 5.3.1.



**Diagrama 5.3.1. Metodología para comparar los resultados de los métodos teóricos con el experimental.**

## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

### 6.1 Resultados de las optimizaciones geométricas empleando los métodos semiempíricos.

La Tabla 2 muestra los resultados de los datos geométricos de las 24 moléculas en estudio optimizadas estructuralmente, empleando el método semiempírico PM3 y en la Tabla 3 se muestran algunos descriptores obtenidos después de la optimización.

En las tablas 2 y 4 no aparecen resultados para el compuesto LQM-315 debido a que el hidroxilo del fenol no forma el puente de hidrógeno con el nitrógeno, ya que la morfolina no está cerca para formar dicho puente.

**Tabla 2. Datos geométricos obtenidos mediante PM3. Evaluación del puente de hidrógeno.**

LQM	Distancia (N-H) (OH) (Å)	Ángulo CCN (°)	Ángulo de torsión CCNC (°)	Ángulo de torsión CCNC2 (°)
301	3.235	116.15	55.51	-73.91
302	1.847	111.46	-156.37	77.44
303	3.335	111.37	-66.96	166.17
304	3.425	111.67	-64.38	168.84
305	3.29	111.07	-66.58	166.52
306	3.281	110.82	-68.62	164.32
307	3.284	110.87	-67.87	165.07
308	1.849	111.51	156.05	-76.67
309	3.192	116.01	61.38	-68.36
310	3.384	111.4	-166.08	67
311	3.636	111.78	-59.61	172.91
312	3.272	110.46	-71.52	161.18
313	3.296	110.96	-67.36	165.8
314	3.185	116.04	61.59	-68.53
315	NE	NE	NE	NE
316	3.195	116.52	61.9	-67.99
317	1.852	111.49	152.61	-76.18
318	2.556	111.92	170.76	-57.85
319	2.517	111.77	59.72	-168.93
320	3.309	116.4	73.04	-57.91
321	3.319	111.71	-63.15	169.47
322	3.493	112.03	-63.14	169.19
323	3.339	116.01	55.27	-76.16
324	2.482	111.44	64.23	-164.24

**Tabla 3. Descriptores teóricos de las estructuras optimizadas.**

LQM	$\Delta H_f$ (kcal/mol)	Momento Dipolo (Debye)	Peso	Área (Å <sup>2</sup> )	Volumen (Å <sup>3</sup> )	HOMO (eV)	LUMO (eV)
301	-259.710441	4.647	543.66	618.14	624.48	-8.7018097	-0.04178106
302	-135.397045	2.696	426.56	497.13	497.74	-8.92205832	0.16956486
303	-174.317671	2.3	525.69	606.23	611.27	-8.79213329	0.10318707
304	-85.2824482	1.217	294.35	323.09	308.99	-8.99141117	0.21843524
305	-125.24162	2.936	348.49	428	422.72	-8.76453691	0.26998208
306	-94.3745055	2.817	371.27	375.23	368.64	-9.16593339	-0.14778244
307	-108.595007	2.787	326.82	369.76	362.46	-8.95133084	-0.09017696
308	-63.5831208	2.077	193.25	241.96	229.23	-9.09619416	0.1977942
309	-102.41637	2.55	292.38	351.53	344.52	-9.05381731	0.10786999
310	-145.676118	0.523	308.38	360.67	353.88	-8.34227036	0.16005926
311	-189.277927	3.883	324.38	370.3	364.71	-8.96924863	0.0840103
312	-111.537192	5.768	337.38	382.7	375.69	-9.38353448	-0.89570341
313	-139.234334	3.481	322.4	384.1	375.85	-8.6866755	0.04666333
314	-67.206745	4.104	317.39	376.72	368.75	-9.2192922	-0.39642358
315	-141.371801	3.388	265.31	322.19	305.92	-9.16387631	-0.6914978
316	-84.3265475	1.322	235.33	303.44	290.49	-8.85986443	0.22162629
317	-27.9632848	1.237	243.76	269.47	259.04	-8.99289412	-0.13526997
318	-43.9703207	1.18	265.42	329.07	320.79	-8.94122233	0.13909913
319	-41.150019	3.133	380.62	444.9	445.64	-8.780667	0.12825083
320	-49.4004426	3.414	458.69	518.3	523.49	-8.80046772	0.04844814
321	-49.4862262	2.274	573.89	609.2	643.43	-8.77170131	-0.03138116
322	-102.623012	5.146	356.51	383.01	387.64	-8.81209999	-0.03727729
323	-64.1066108	4.3	340.51	376.13	377.35	-8.79525156	0.02576689
324	-30.9054966	5.375	254.31	284.36	273.67	-9.1423532	-1.10721925

## 6.2 Resultados de las optimizaciones geométricas empleando los métodos *ab initio* de

### Hartree-Fock 6-31G.

En la Tabla 4 se muestran los resultados de los datos geométricos de las mismas moléculas en estudio optimizadas estructuralmente empleando el método Hartree-Fock y el conjunto de base 6-31G.

**Tabla 4. Datos geométricos obtenidos con el método HF 6-31G. Evaluación del puente de hidrógeno.**

LQM	Distancia (N-H) (OH) (Å)	Ángulo CCN (°)	Ángulo de torsión CCNC (°)	Ángulo de torsión CCNC2 (°)
301	1.954	113.4562	-65.607	164.9867
302	1.974	113.283	-164.2502	66.2773
303	1.958	113.3652	65.8264	-164.7829
304	4.028	112.4983	-75.3163	149.6864
305	1.958	113.3925	-164.5488	66.0226
306	1.939	113.2383	-66.9487	163.7144
307	1.937	113.2404	-67.1042	163.5667
308	1.974	113.2751	-164.376	66.1066
309	1.949	113.3987	-164.5586	65.9775
310	1.985	113.1843	-163.7285	66.8244
311	1.967	113.0078	-163.9533	66.9422
312	1.896	113.2196	-162.9644	68.0122
313	1.963	113.2248	-164.1941	66.3584
314	1.917	113.2734	-163.4289	67.4135
315	NE	NE	NE	NE
316	1.971	113.3889	-164.5949	65.9324
317	1.963	113.2311	-161.9553	67.3647
318	1.986	113.3488	-163.1753	66.0548
319	1.966	113.4791	-163.2529	66.1471
320	1.96	113.5524	-163.1163	66.3288
321	1.961	113.5495	66.0769	-163.3958
322	1.97	113.1087	67.8517	-162.0485
323	1.972	113.3468	66.6434	-162.8409
324	1.92	113.205	-161.1723	68.4981

La Tabla 5 muestra algunos descriptores de las estructuras optimizadas.

**Tabla 5. Descriptores teóricos obtenidos con el método HF 6-31G.**

LQM	$\Delta H_f$ (kcal/mol)	Momento Dipolo (Debye)	Peso	Área (Å <sup>2</sup> )	Volumen (Å <sup>3</sup> )	HOMO (eV)	LUMO (eV)
301	-1141.6	2.764	543.66	451.46	465.25	-8.48516096	-0.0130802307
302	-812.56	0.459	426.56	498.11	495.39	-8.92323379	0.2046750620
303	-919.75	3.024	525.69	604.85	607.78	-8.85435984	0.2738014410
304	-297.58	1.492	249.35	232.5	227.38	-8.47941965	0.8737656150
305	-395.9	1.805	348.49	308.89	310.72	-8.47941965	0.8737656150
306	-278.26	2.705	371.27	380.48	367.88	-9.10498843	-0.1088957260
307	-320.33	2.385	326.82	375.69	361.95	-8.72606197	-0.0063694828
308	-194.8	1.428	193.25	178.99	170.27	-9.50357956	1.0350656800
309	-293.12	1.909	292.38	257.67	254.82	-8.49100567	0.8395041440
310	-470.43	0.091	308.38	254.76	253.71	-8.64215722	0.6393269760
311	-647.74	2.821	324.38	373.85	362.83	-8.91710882	0.2067325460
312	-541.52	5.713	337.38	387.09	374.41	-9.56615440	-1.0261775300
313	-457.45	1.486	322.4	281.93	279.09	-8.41242591	0.7411446190
314	-160.35	4.089	317.39	274.83	271.9	-8.73419776	0.4656131660
315	-476.82	3.787	251.28	212.93	203.51	-8.53023160	0.7088297510
316	-259.02	1.268	221.3	199.81	191.47	-9.34504594	1.0985406200
317	-44.75	1.367	243.76	213.21	206.29	-9.14212736	-0.3017746820
318	-120.32	1.083	265.42	234.78	232.69	-9.03794843	-0.6597984200
319	-41.38	2.592	380.62	313.56	320.11	-8.65014063	-0.7354721510
320	-85.36	1.522	458.69	362.83	377.62	-8.47042946	-0.7029570170
321	-6.42	2.167	573.89	414.86	456.88	-8.73021422	-0.7565960900
322	-293.22	3.019	356.51	284.34	287.41	-8.45574967	-0.5558126840
323	-115.91	2.449	340.51	273.4	275.19	-8.46807036	-0.6477087450
324	-265.94	4.413	254.31	190.98	185.04	-9.31624415	-1.5745376700



### 6.3 Validación del Método Teórico.

La Figura 4 muestra la estructura obtenida por Rayos X del compuesto LQM-309.

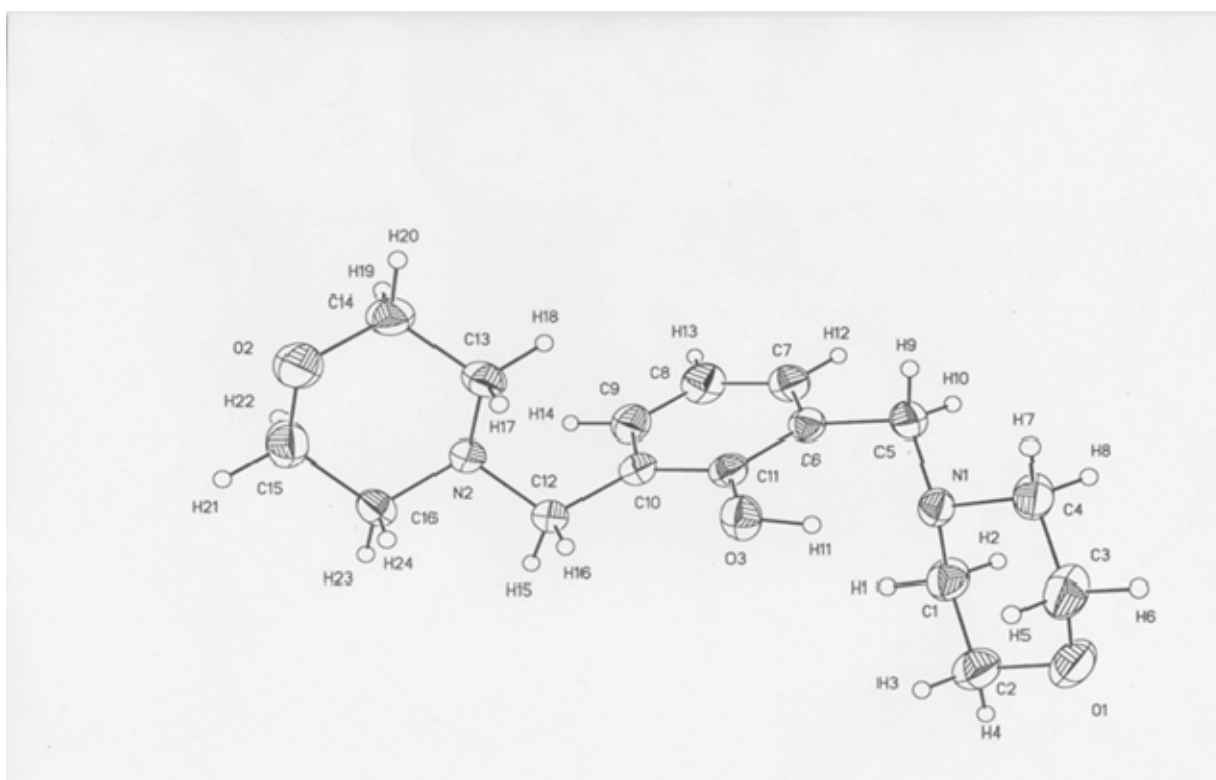


Figura 4. Resultado del análisis por difracción de Rayos X del compuesto LQM-309.

En la Tabla 6 se encuentran los datos del cristal y los parámetros de colección del espectro de difracción de Rayos X.

**Tabla 6. Datos del cristal y de los parámetros de colección.**

Compuesto	LQM - 309		
Fórmula química	$C_{16}H_{24}N_2O_3$	Peso fórmula	292.37
Tamaño del cristal (mm)	0.18x0.29x0.31	Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P 2_{1/a}$	a, (Å)	9.5129(2)
b, (Å)	11.4782(2)	c, (Å)	14.5450(3)
		V (Å <sup>3</sup> )	1579.57(5)
Z	4	$\rho$ (calc) (mg/m <sup>3</sup> )	1.229
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	0.085	F (000)	632
Intervalo de los índices	$0 \leq h \leq 11, 0 \leq k \leq 14, -18 \leq l \leq 18$	2 $\theta$ (°)	54.9
T (K)	293(2)	Reflex. colectadas	3488
Reflex. únicas	3488	Reflex. Observadas (4 $\sigma$ )	2807
R (int.)	0.0000	Número de variables	287
GOOF	1.036	R final (4 $\sigma$ )	0.0457
wR2 final	0.1104	Largo del pico de respuesta (e/Å <sup>3</sup> )	0.195

En la Figura 5 se muestran las estructuras resultado del análisis de rayos X, de los compuesto LQM-309 y LQM-321, se ocultaron los átomos de hidrógeno para visualizar mejor las posiciones *trans* de los heterociclos respecto al plano de fenol.

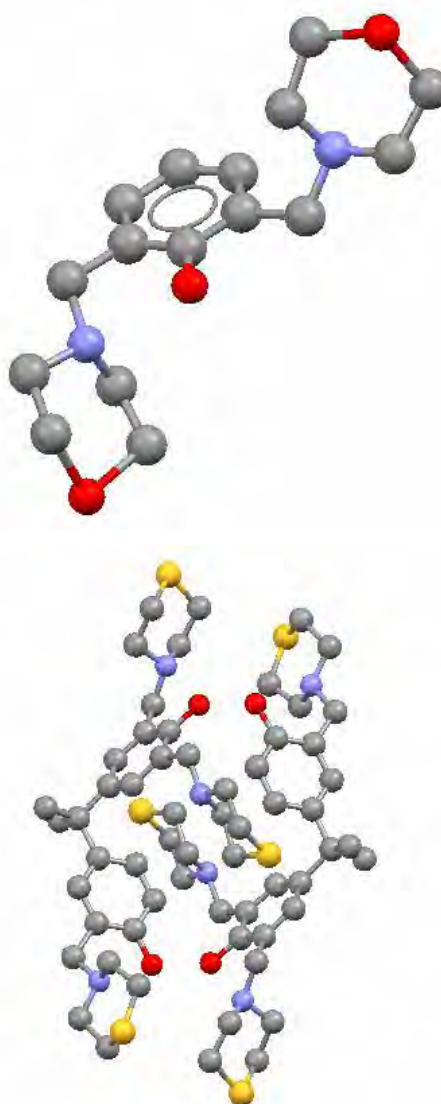


Figura 5. Estructuras resultado del análisis de rayos X, LQM-309 y LQM-321.

Para validar el método teórico se determinaron los valores absolutos de las diferencias entre las distancias y los ángulos de enlace de los métodos de cálculo y las obtenidas por difracción de rayos-X de las moléculas LQM-309, LQM-318, LQM-321 y LQM-324.

En las tablas siguientes se muestran las comparaciones de longitud y ángulo de enlace entre los métodos teóricos y experimentales, para así determinar el modelo que mejor describa lo obtenido por Difracción de Rayos X.

**Tabla 6. Comparación de las longitudes de enlace teóricas y experimentales.**

Longitud de enlace (Å)						
MOLÉCULA	EXPERIMENTAL	HF 6-31G	DIFERENCIA	EXPERIMENTAL	PM3	DIFERENCIA
LQM309	H1-N1=1.77	H1-N1= 1.949	0.0179	H1-N1=1.77	H1-N1=3.192	1.422
LQM318	H1-N1=1.96	H1-N1= 1.986	0.026	H1-N1=1.96	H1-N1=2.556	0.596
LQM321	H1-N1=2.01	H1-N1=1.961	0.049	H1-N1=2.01	H1-N1=3.319	1.309
LQM324	H1-N1=1.76	H1-N1= 1.920	0.16	H1-N1=1.76	H1-N1=2.482	0.722
Promedio			0.063225			1.01225
Desv. Std.			0.06584782			0.41370873

En la Tabla 6 se observa que para la longitud de enlace la evaluación de los valores de la desviación estándar son de 0.06585 y 0.41371 para los métodos HF 6-31G y PM3 respectivamente, lo que indica que el método HF 6-31G describe mejor este parámetro en los sistemas estudiados.

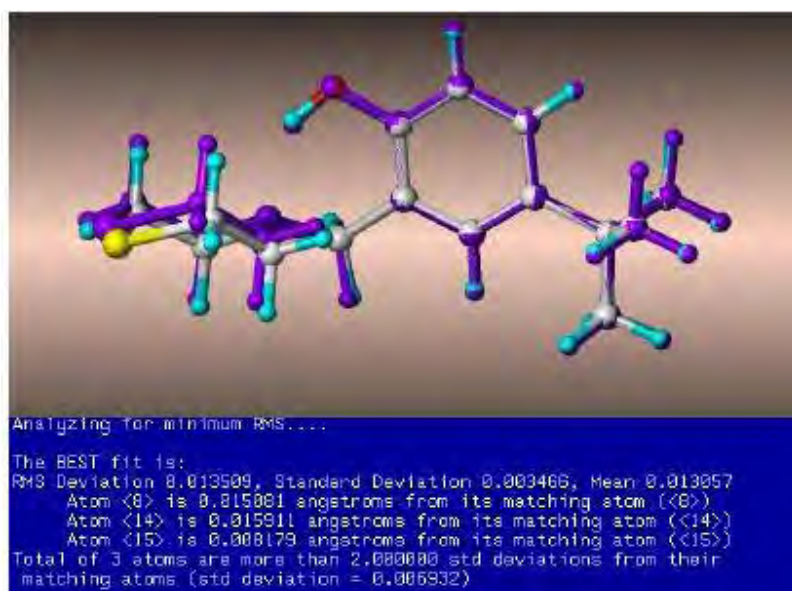
**Tabla 7. Comparación de los ángulos de enlace teórica y experimental.**

Ángulo de enlace (°)						
MOLÉCULA	EXPERIMENTAL	HF 6-31G	DIFERENCIA	EXPERIMENTAL	PM3	DIFERENCIA
LQM309	C6-C5-N1=112.8	C6-C5-N1=113.3987	0.5987	C6-C5-N1=112.8	C6-C5-N1=116.01	3.21
LQM318	C6-C5-N1=113.5	C6-C5-N1=113.3488	0.1512	C6-C5-N1=113.5	C6-C5-N1=111.92	1.58
LQM321	C6-C5-N1=113.5	C6-C5-N1=113.5495	0.0495	C6-C5-N1=113.5	C6-C5-N1=116.4	2.9
LQM324	C6-C5-N1=111.9	C6-C5-N1=113.2050	1.305	C6-C5-N1=111.9	C6-C5-N1=111.44	0.46
Promedio			0.5261			2.0375
Desv. Std.			0.57144657			1.26707998

En la Tabla 7 se observa que para los ángulos de enlace la evaluación de los valores de la desviación estándar son de 0.57145 y 1.26708 para los métodos HF 6-31G y PM3 respectivamente, lo que indica que el método HF 6-31G describe mejor este parámetro en los sistemas estudiados.

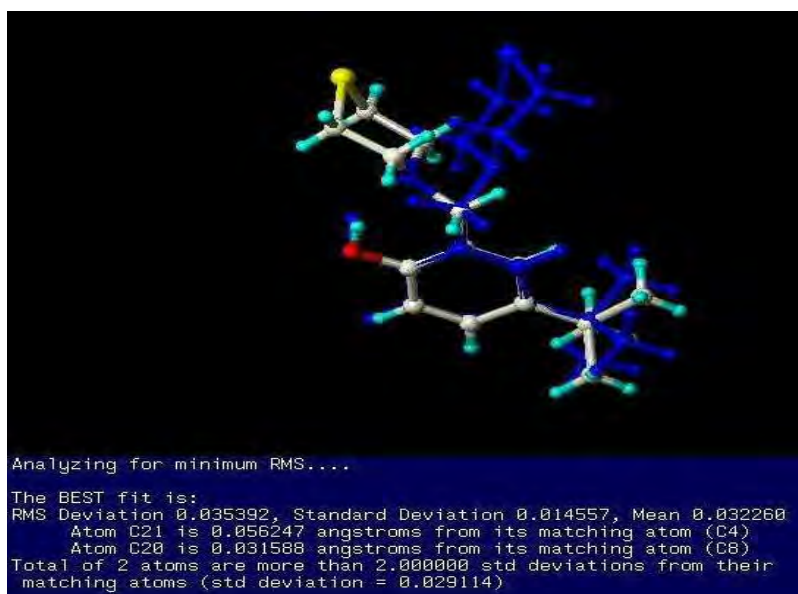
Los enlaces y ángulos seleccionados para la validación, se eligieron debido a la importancia que tienen en la actividad farmacológica (Glówka et al., 1991).

Otra forma de validar los métodos teóricos consiste en sobreponer las estructuras obtenidas tanto en difracción de rayos X del compuesto LQM-318 como de la geometría optimizada y evaluar la desviación estándar de la sobreposición empleando el programa matching sybyl.



**Figura 6. Comparación de la estructura obtenida por el método HF (6-31G) con la estructura obtenida por análisis rayos X del LQM-318**

En la Figura 6 se muestra el empalme (“fitting”) de la estructura resultante del análisis de la difracción de rayos X con la estructura optimizada obtenida por el método Hartree-Fock empleando la función de base 6-31G, la desviación estándar evaluada en porcentaje es del 0.6932% (Velázquez, Ana María, 2007).



**Figura 7. Comparación de la estructura obtenida por el método PM3 con la estructura obtenida por análisis rayos X del LQM-318.**

En la Figura 7 se muestra que la desviación estándar para la sobreposición de la estructura obtenida en la difracción de rayos X y la geometría optimizada por el método PM3 es de 2.9114%.

De la misma manera que obteniendo las diferencias de longitud y ángulos de enlace, se puede afirmar que el método teórico que mejor describe la estructura, de los compuestos en estudio, encontrada por difracción de rayos X es el *ab initio* que empleó la función de base 6-31G.

También fue importante evaluar el tiempo de máquina empleado, pues aunque el tiempo es mayor para el método HF 6-31G la precisión de la optimización es mayor como se comentó anteriormente. Estos tiempos se muestran en la Tabla 8.

**Tabla 8. Tiempos de máquina en los cálculos teóricos.**

Compuesto	Tiempo de máquina PM3 (s)	Tiempo de máquina HF 6-31G (s)
LQM301	282	13874.7
LQM302	210	12790.9
LQM303	330	43963.6
LQM304	60	1689.5
LQM305	114	20653.4
LQM306	96	12586.6
LQM307	90	17978.2
LQM308	30	5798.8
LQM309	72	6156.5
LQM310	78	18525.8
LQM311	102	19642.8
LQM312	102	9299.6
LQM313	84	15301.5
LQM314	78	9210.5
LQM315	48	7571.1
LQM316	42	914.9
LQM317	30	41847.9
LQM318	60	1841.1
LQM319	120	5196.7
LQM320	168	54510.0
LQM321	276	25663.1
LQM322	84	18394.2
LQM323	78	15041.2
LQM324	36	1174.2

Como se observa, el tiempo empleado para el cálculo PM3 es mucho menor, pero las optimizaciones geométricas no describen con precisión las estructuras de los sistemas en estudio.

## CONCLUSIONES.

- Se modelaron y optimizaron el grupo de moléculas LQM-301 a LQM-324 con actividad cardiovascular empleando los métodos semiempírico PM3 y Hartree-Fock con el conjunto de base 6-31G en los programas Spartan y NWChem respectivamente.
- Al determinar los parámetros geométricos, longitud de enlace y ángulo de enlace en el estudio teórico se compararon con los datos de los mismos parámetros experimentales obtenidos por difracción de rayos X.
- El método *ab initio* Hartree-Fock 6-31G es el que mejor describe las estructuras de los compuestos en estudio, ya que el valor de la desviación estándar, respecto a los valores experimentales, es menor que el obtenido con los cálculos en donde se empleó el método semiempírico PM3.
- Se recomienda efectuar las optimizaciones geométricas empleando métodos con niveles de teoría superiores para confirmar y validar el método teórico que describa mejor las estructuras en estudio.



## REFERENCIAS.

- Andrés, J., Beltrán, J. (Eds.). 2000. *Química Teórica y Computacional*. (3ra ed.). Publicacions de la Universitat Jaume I. D. L. Castellón, págs. 417 – 532.
- Atkins, Peter. 1998. *Química: Moléculas, Materia y Cambio*. Barcelona, España. Omega. págs. 316, 332-334.
- Atkins, P. W. and Friedman, R. S. 1997. *Molecular Quantum Mechanics*. (3ra ed.). New York, Oxford University Press, págs. 240 – 318.
- Bingham, R. C.; Dewar, M. J. S.; Lo, D. H. “Ground states of molecules. XXV. MINDO/3. Improved version of the MINDO semiempirical SCF-MO method”. 1975. *Journal of the American Chemical Society*, 97(6), págs. 1285-1293.
- Brown, Theodore L. *Química: La ciencia central*. México. Prentice-Hall. p 321.
- Castellan, Gilbert W. 1998. *Fisicoquímica*. (2ª ed.). México, D.F. Addison Wesley. p 492.
- CELCAC. <http://quantum.cecalc.ula.ve/espanol/index.html/2008>
- Cuevas, G. y Cortés, F. 2003. *Introducción a la química computacional*. (1ª ed.). México, D.F. Fondo de Cultura Económica. págs. 17, 51, 71-72.
- Dewar, M. J. S., Thiel, W. “Ground states of molecules. 38. The MNDO method. Approximations and parameters”. 1977. *Journal of the American Chemical Society*, 99(15), págs. 4899-4907.
- Dewar, M. J. S., et al. “Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1 : A new general purpose quantum mechanical molecular model”. 1985. *Journal of the American Chemical Society*, 107, págs. 3902-3909.
- Dunitz, Jack. 1995. *X-Ray Analysis and the Structure of Organic Molecules*. (2a. Reimp.). Cornell University Pres. London, U.K. págs. 240-242.
- FDA. Food and Drug Administration. En [http://nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Hbp/HBP\\_Links.html](http://nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Hbp/HBP_Links.html). The seventh Report on the

joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7), NIH Publication No. 03-5233, consultado en febrero 2008.

Font, María. 2007. *Introducción a la Modelización Molecular*. Sección de Modelización Molecular. Dpto. Química Orgánica y Farmacéutica. Universidad de Navarra. p 8.

Glówka, M. L., Dargie, R. L and Cooding, P. W. 1991. Spatial Requirements of the Na Channel Binding Site for Class I Antiarrhythmics As Derived from the Crystal Structures of 4-Substituted 2,6-bis(1-pyrrolidinylmethyl)phenols. *J. Med. Chem.* 34, págs. 2678 – 2684.

Instituto de Ciencia de Materiales de Aragón (ICMA). Consejo superior de Investigaciones Científicas (CSIC). <http://www.unizar.es/icma/>

Karelson M. 2000. *Molecular Descriptors in QSAR/QSPR*. New York. Wiley – Interscience, pp. 1 – 415.

Levine, Ira N. 2001. *Química Cuántica*. España. (5ª ed.). Madrid. Prentice-Hall. págs. 1, 335, 415, 603.

Martínez, I. 2003. *Análisis Conformacional Teórico y Síntesis de derivados 4-sustituidos-2,6-bis (4-morfolínmetil) fenoles con potencial actividad antiarrítmica*. Tesis Maestría. FESC.

Morrison, T. Robert. 1998. *Química Orgánica*. (5ª ed.). Pearson. p. 439.

Nicolás, Vázquez María Inés, et al. 2006. *Algunos aspectos básicos de la química computacional*. Universidad Nacional Autónoma de México. Comité Editorial. págs. 12, 35-37.

NWChem User Documentation. Release 4.5. 2004. Molecular Sciences Software Group. W.R. Wiley Environmental Molecular Sciences Laboratory. Pacific Northwest National Laboratory. P.O. Box 999, Richland, WA 99352.

Oates, J. A and Brown, N. I. 2001. Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension. En Hardman, J. G and Limbird, L. E. Editors. Goodman Gilman A. Consulting Editor. *Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th edition. New York. McGraw-Hill. págs. 871 – 900.

OMS. Organización Mundial de la Salud 2005: En (a) <http://3.who.int>, (b) [http://nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Hbp/HBP\\_Links.html](http://nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Hbp/HBP_Links.html), (c) [http://3.who.int/cvd\\_atas\\_25\\_future.pdf](http://3.who.int/cvd_atas_25_future.pdf).

Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. 42ava. Directing Council. Acta resumida de la octava reunión. Washington, D.C., 25-29 de septiembre 2000.

Pople, J. A., Beveridge, D. L., Dobosh, P. A. "Approximate selfconsistent molecular-orbital theory. V. Intermediate neglect of differential overlap". 1967. *Journal of Chemical Physics*, 47(6), págs. 2026-2033.

Sadlej, J. 1985. *Semi-empirical Methods of Quantum Chemistry*. Ellis Horwood Limited. Chichester.

Spartan. *A Brief Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*. 1998. Wavefunction, Inc. 18401 Von Karman Avenue, Suite 370 Irvine, CA 92612 U.S.A.

Spartan. *Tutorial and User's Guide*. 2000. Wavefunction, Inc. 18401 Von Karman Avenue, Suite 370 Irvine, CA 92612 U.S.A.

Spencer, James. 2000. *Química: Estructura y Dinámica*. (1ª ed.). México. Continental. págs. 153, 154, 175, 349, 350.

SSA. Secretaría de Salud. México, 2005. En: [www.salud.gob.mx](http://www.salud.gob.mx).

Stewart, J. J. P. "Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method". 1989. *Journal of Computational Chemistry*, 10(2), págs. 209-220.

Stout, D. M., Matier, W. L., Barcelon-Y, C., Reynolds, R. D and Brown, B. S. 1983. Synthesis and Antiarrhythmic and Parasympatholytic Properties of Substituted Phenols. 1. Heteroarylamine Derivates. *J. Med. Chem.* 26, págs. 808 – 813.

Stout, D. M., Matier, W. L., Barcelon-Y, C., Reynolds, R. D and Brown, B. S. 1985. Synthesis and Antiarrhythmic and Parasympatholytic Properties of Substituted Phenols. 3. Modifications to the Linkage Region (Region 3). *J. Med. Chem.* 28, págs. 295 – 298.

Straatsma, T. P., Apra, E., Windus, T. L., Dupuis, M., Bylaska, E. J., Jong, S. W. De., Hirata, D. M., Smith, A., Hackler, M. T., Pollack, L., Harrison, R. J., Nieplocha, J., Tipparaju, V., Krishnan, M., Brown, E., Cisneros, G., Fann, G. I., Fruchtl, H., Garza, J., Hirao, K., Kendall, R., Nichols, J. A., Tsemekhman, K., Valiev, M., Wolinski, K., Ancheli, J., Bernholdt, D., Borowski, P., Clark, T. A., Clerc, D., Darchsel, H., Deegan, M., Dyall, K., Elwood, D., Glendening, E., Gutowski, M., Hess, A., Jaffe, J., Johnson, B., Ju, J., Kobayashi, R., Kutteh, R., Lin, Z., Littlefield, R., Long, X., Meng, B., Nakajima, T., Niu, S., Rosing, M., Sandrone, G., Stave, M., Taylor, H., Thomas, G., van Lenthe, J., Wong, A and Zhang, Z. 2003. "NWChem. A Computational Chemistry Package for Parallel Computers. Version 4.5". Pacific Northwest National Laboratory, Richland, Washington 99352-0999, USA.

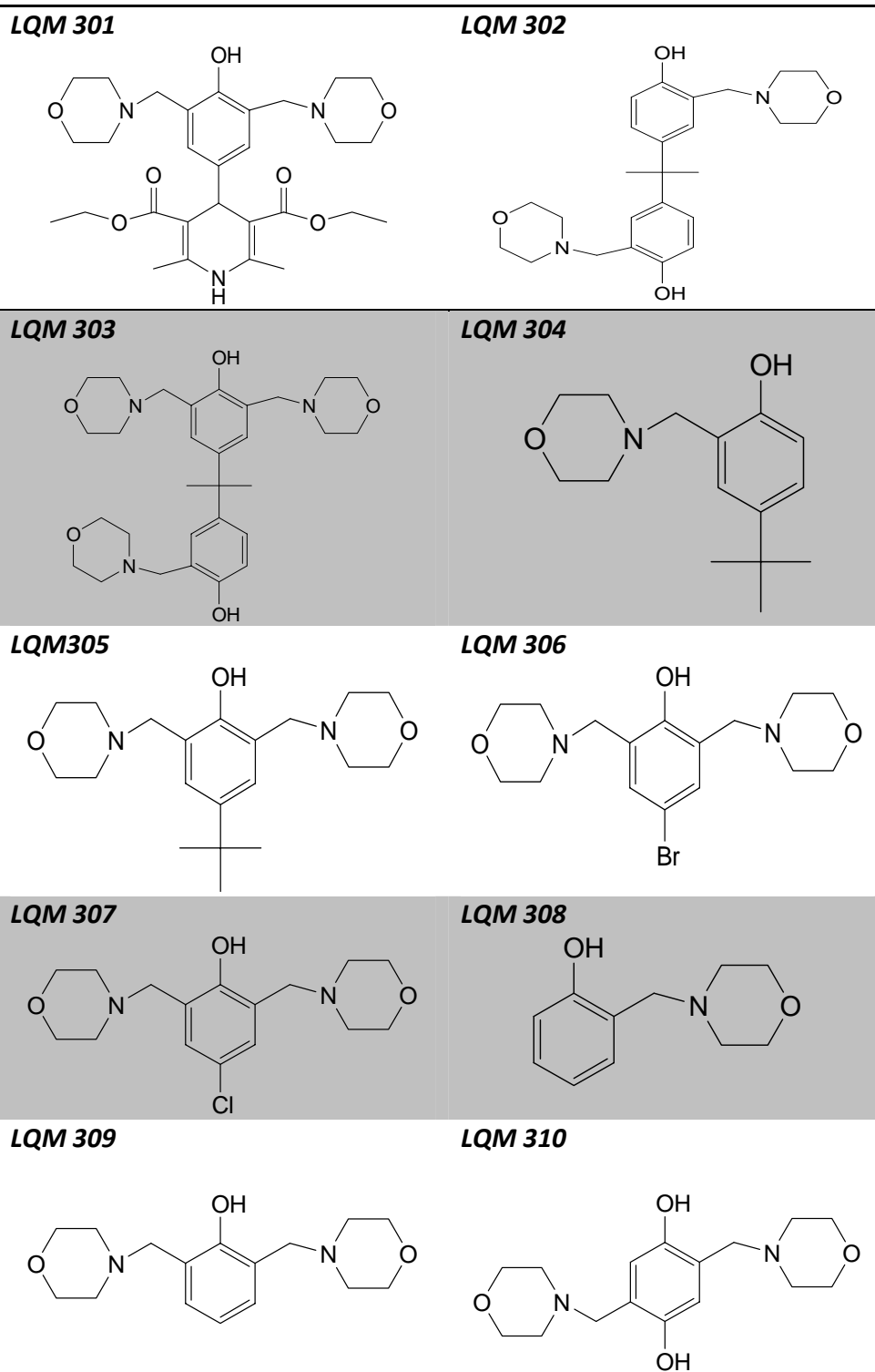
Velázquez, P. Lorenzo. 2005. *Farmacología Básica y Clínica*. (17<sup>a</sup> ed., 1<sup>a</sup> reimp.). España. Médica Panamericana. p. 377.

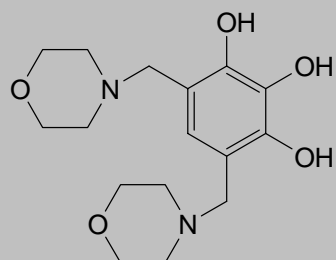
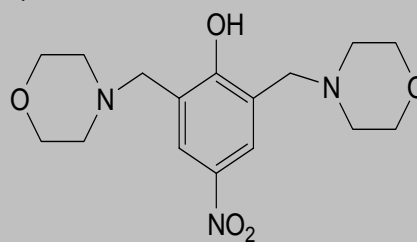
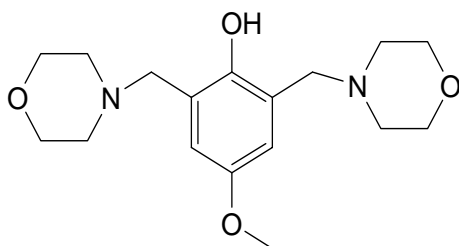
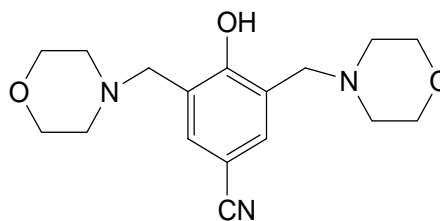
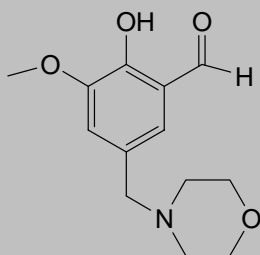
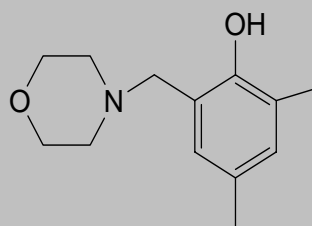
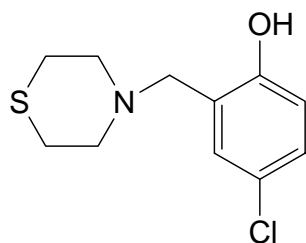
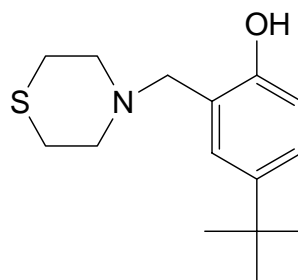
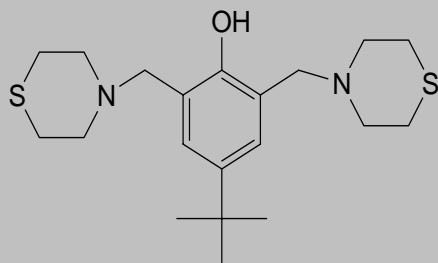
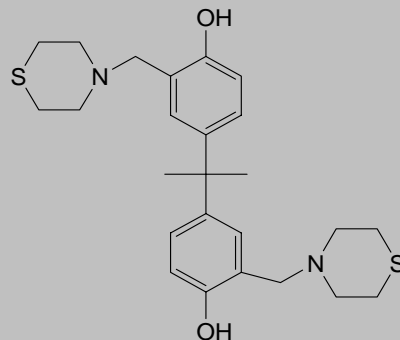
Velázquez, S. Ana María. 2007. *Diseño asistido por computadora, síntesis y actividad antihipertensiva de derivados morfolínicos de fenol*. Tesis Doctorado. FESC.

Velázquez, A. Ma., Torres, L. A., Díaz, G., Ramírez, A., Hernández, R., Santillán, H., Martínez, L., Martínez, I., Díaz-Barriga, S., Ábrego, V., Balboa, M. A., Camacho, B., López Castañares, R., Dueñas-González, A., Cabrera, G and Ángeles, E. 2006. A novel one pot, solvent free Mannich Synthesis of methylpiperidinyl phenols, methylphenylmorpholinyl phenols and methylthiophenylmorpholinyl phenols using infrared light irradiation. ARKIVOC. (ii), págs. 150 – 161.

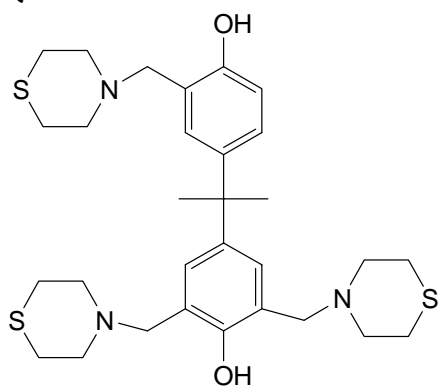
ANEXO 1

Tabla A1. Estructura de los compuestos en estudio.

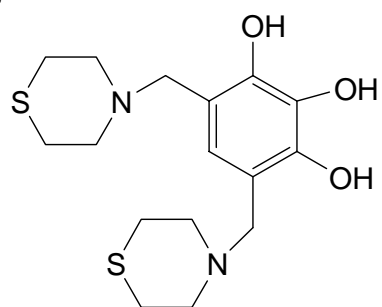


**LQM 311****LQM 312****LQM 313****LQM 314****LQM 315****LQM 316****LQM 317****LQM 318****LQM 319****LQM 320**

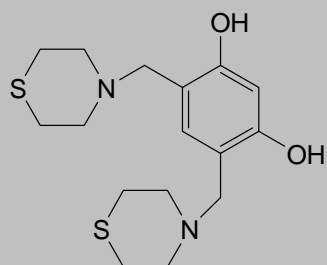
**LQM 321**



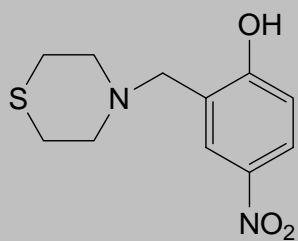
**LQM 322**



**LQM 323**



**LQM 324**



## ANEXO 2.

### ECUACIÓN DE SCHRÖDINGER.

A finales del siglo XVII Isaac Newton descubrió la *mecánica clásica*, las leyes del movimiento de los objetos macroscópicos. A principios del siglo XX, los físicos encontraron que la mecánica clásica no describe correctamente el comportamiento de partículas tan pequeñas como los electrones y los núcleos de los átomos y moléculas. El comportamiento de estas partículas está regido por un conjunto de leyes denominado *mecánica cuántica* (Levine, Ira N, 2001).

Para los químicos es importante calcular la energía de un sistema (molécula y/o) y para lograrlo utilizan la química cuántica mediante la ecuación de Schrödinger, cuya notación más sencilla es la siguiente:

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

Donde:

$\hat{H}$ = es el operador Hamiltoniano, definido como la suma de los operadores de energía cinética y de energía potencial.

$\Psi$ = es la función de onda del sistema.

$E$ = es la energía asociada al sistema (se relaciona con la energía asociada al operador Hamiltoniano).

(Font, María, 2007.)

La ecuación de Schrödinger abrió el camino para un análisis matemático sistemático de todos los fenómenos atómicos y moleculares. Es, por tanto, la base para cualquier análisis moderno de la estructura atómica y molecular (Castellan, Gilbert, 1998).

Para las ecuaciones Hartree-Fock, se obtienen al sustituir un determinante de Slater en la ecuación de Schrödinger, donde el Hamiltoniano exacto es sustituido por el operador de Fock:



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

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. El Hamiltoniano y la función de onda verdaderos involucran las coordenadas de todos los electrones, mientras que el operador Hartree-Fock (HF), operador de un electrón, involucra las coordenadas de un solo electrón (Cuevas, G y Cortés, F, 2003).

Sin embargo, el operador de HF tiene términos adicionales, ya que la expresión Hartree-Fock para la energía total del átomo contiene integrales de intercambio  $K_j$ , además de las integrales de Coulomb  $J_j$ .

$$\hat{F}(i) = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_a \frac{Z_a}{R_a - r_i} + \sum_j^N (J_j - K_j)$$

Los términos uno y dos del segundo miembro describen el movimiento del electrón  $i$  en el campo de todos los núcleos.

La función de onda de Hartree-Fock es un determinante de Slater de espín-orbitales  $\phi_j$ , por tanto el método Hartree-Fock tratará de minimizar la energía con la búsqueda de los orbitales  $\phi_j$ .

$$\hat{F}(i)\phi(i) = \varepsilon_i\phi(i)$$

Donde  $F$  representa el operador de Hartree-Fock, es el Hamiltoniano de Hartree-Fock efectivo y  $\varepsilon_i$  representa el valor propio, es la energía orbital del espín-orbital (Cuevas, G y Cortés, F, 2003).

Por último; los métodos semiempíricos están basados en el método de Hartree-Fock. El costo computacional se realizar un cálculo HF crece con el número de funciones de base a la cuarta potencia. Los métodos semiempíricos, por el contrario, minimizan este costo al reducir el número de integrales a calcular, ya que se introducen algunas simplificaciones como:

1. Considerar sólo los electrones de valencia y no los de capas internas o *core*.

2. Se utilizan sólo conjuntos de base mínima, así como el número mínimo de funciones necesarias, para representar a los electrones.
3. Se realizan aproximaciones para simplificar el número de integrales de traslape y repulsión interelectrónica por resolver.

(Cuevas, G y Cortés, F, 2003).

Los orbitales moleculares (OM) canónicos de una molécula orgánica insaturada plana se pueden dividir en OM  $\sigma$  y  $\pi$ , según que el valor propio para la reflexión en el plano molecular sea +1 ó -1, respectivamente. Los primeros métodos semiempíricos para compuestos orgánicos conjugados planos trataban los electrones  $\pi$  separadamente de los electrones  $\sigma$  (Levine, Ira N., 2000).

En la aproximación de electrones  $\pi$ , los electrones  $n_\pi$  son tratados en forma separada incorporando los efectos de los electrones  $\sigma$  y del núcleo en una parte del Hamiltoniano de los electrones  $\pi$  ( $H_\pi$ ).

$$H_\pi = \sum_{i=1}^{n_\pi} h_{\pi}(i) + \sum_{i=1}^{n_\pi} \sum_{j>i}^{n_\pi} \frac{1}{r_{ij}}$$

Donde

$$h_{\pi} = -\frac{1}{2}V_i^2 + V(i)$$

y  $V(i)$  es la energía potencial del electrón  $i$ ésimo en el campo producido por el núcleo y los electrones  $\sigma$ .

*“Lector, adiós, riqueza y placer; si mis habladurías te han proporcionado todo esto, ponme en un agradable rincón de tu gabinete; si te he aburrido, recibe mis excusas y arrójame al fuego.”*

*Marqués de Sade.*