



UNIVERSIDAD AUTONOMA
DE SAN LUIS POTOSI

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

ANALISIS TEORICO CONFORMACIONAL DE
ANALOGOS DE LA DIBENZOTIENA Y PREPARACION
DEL COMPUESTO ENERGETICAMENTE
MAS FAVORABLE.

T E S I S
QUE PARA RECIBIR EL TITULO DE
LICENCIADO EN QUIMICA
P R E S E N T A :
IRMA IDALIA RANGEL SALAS

ASESORADA POR

M.C. LORENZO JOSUE ALFARO LOPEZ

SAN LUIS POTOSI, S.L.P.

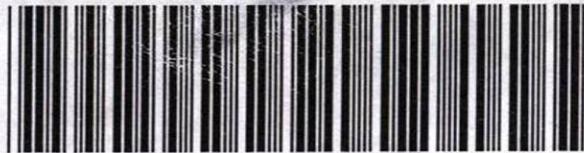
JULIO, 1994

TL

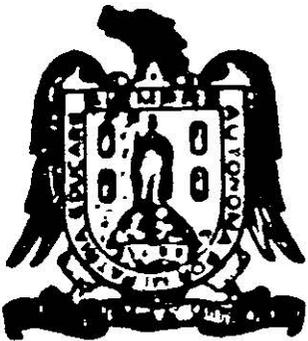
QD262

R65

c.1



1080076436



**UNIVERSIDAD AUTONOMA
DE SAN LUIS POTOSI**

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

**ANALISIS TEORICO CONFORMACIONAL DE
ANALOGOS DE LA DIBENZOTIENA Y PREPARACION
DEL COMPUESTO ENERGETICAMENTE
MAS FAVORABLE.**

T E S I S
QUE PARA RECIBIR EL TITULO DE
LICENCIADO EN QUIMICA
P R E S E N T A :
IRMA IDALIA RANGEL SALAS

ASESORADA POR

M.C. LORENZO JOSUE ALFARO LOPEZ

0 6
0 7

UNIVERSIDAD DEL FRÍAS
UANL
FONDO
TESIS LICENCIATURA

DEDICO ESTA TESIS ...

Con mucho cariño a mis padres

Benito Rangel Vargas

Irma Salas de Rangel

porque gracias a su apoyo, comprensión y cariño he podido realizar una de mis metas más anheladas.

A mis hermanos, Juan, Benito, Rossy, Mayte, Brenda y Aldo, de quienes siempre he recibido todo el apoyo que he necesitado a lo largo de toda mi vida.

Con todo mi corazón a mis sobrinos, Benny, Elaine, Juanito, Coqui, Humberto, Ulises, Luz Elena y Daniela.

A mi abuelita, mis tíos y primos con cariño.

Al M.C. L. Josué Alfaro López quien me ha dado toda su comprensión, ayuda, paciencia y amistad.

A todos mis amigos, en especial a Lupita, Martha, Margarita y Betty, con quienes he compartido alegrías y sinsabores en toda nuestra carrera.

AGRADECIMIENTOS:

Al M.C. L. Josué Alfaro López por todos los conocimientos compartidos y porque con su ejemplo ha sembrado en mí el amor a la investigación.

A la Dra. Lucía E. Valle Aguilera por todo el apoyo que he recibido de su parte.

Al Dr. Roberto Martínez del Instituto de Química, UNAM, por su gran ayuda en la realización de esta tesis.

A todo el personal del laboratorio 1-2 del Instituto de Química, UNAM y en especial a Simón Hernández Ortega del departamento de Rayos X.

Al Q. Héctor Mendoza Candelaria y Q. Marco Martín González Chávez por la obtención de los espectros de IR y por su ayuda en el trabajo experimental.

A la Biblioteca, y en general al Instituto de Química de la UNAM.

Al Centro de Investigación y Estudios de Posgrado y a la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP.

Esta tesis se desarrolló en el laboratorio de Síntesis Orgánica del Centro de Investigación y Estudios de Posgrado de la Facultad de Ciencias Químicas, UASLP, bajo la dirección del M.C. Lorenzo Josué Alfaro López, en colaboración con el Dr. Roberto Martínez del Instituto de Química, UNAM y con el apoyo económico otorgado por los proyectos FOMES-93 y C93-FAI-02-5.14.

**ANALISIS TEORICO CONFORMACIONAL DE ANALOGOS DE LA
DIBENZOTIONA Y PREPARACION DEL COMPUESTO ENERGETICAMENTE
MAS FAVORABLE.**

CONTENIDO.

| | |
|--|-----------|
| I. Resumen. | a |
| II. Indice de Compuestos y Conformaciones. | b |
| III. Glosario. | c |
| IV. Introducción. | 1 |
| V. Antecedentes. | 5 |
| V.a Métodos Teóricos de Análisis Conformacional. | 5 |
| V.b Mecánica Molecular. | 7 |
| V.c Métodos Mecánico-Cuánticos. MNDO y su modificación AM1. | 9 |
| V.d Diferencias entre Mecánica Molecular y Mecánica Cuántica. | 16 |
| V.e Definición de Parámetros fisicoquímicos. | 17 |
| V.f Biocidas Industriales y sus aplicaciones. | 22 |
| V.g Actividad biológica de la Dibenzotona y formación del Isotiocianato. | 23 |
| VI. Discusión y Resultados de la Parte Teórica. | 25 |
| VI.a Comparación de las Propiedades Fisicoquímicas. | 26 |
| -Energía Total | |
| -Energía Electrónica | |
| -Energía de Repulsión Estérica | |
| -Calor de Formación | |
| -Potencial de Ionización | |
| -Energía del LUMO | |
| -Momento Dipolar | |
| -Orden de Enlace | |
| -Orbitales Atómicos que contribuyen más al HOMO y al LUMO. | |
| -Densidades Electrónicas. | |
| -Potencial Electrostático. | |

| | |
|---|----|
| VI.b Comparación de los Parámetros Geométricos. | 33 |
| VI.c Ley de Distribución de Boltzmann y Cálculo de Poblaciones. | 33 |
| VI.d Barreras Rotacionales. | 36 |
| VII. Predicción del compuesto potencialmente activo. | 41 |
| VIII. Discusión y Resultados de la Parte Experimental. | 42 |
| VIII.a Metodología general. | 42 |
| VIII.b Métodos experimentales. | 43 |
| VIII.c Discusión Espectroscópica. | 47 |
| VIII.d Planteamiento del mecanismo de formación del compuesto II. | 55 |
| VIII.e Planteamiento del mecanismo de formación de fenetiltiourea(VI), como subproducto. | 56 |
| IX. Conclusiones. | 57 |
| X. Espectros. | 58 |
| XI. Anexo-1: Propiedades Fisicoquímicas. | 64 |
| Anexo-2: Ordenes de Enlace del anillo A. | 70 |
| Anexo-3: Parámetros Geométricos. | 71 |
| Anexo-4: Densidades Electrónicas. | 74 |
| XII. Bibliografía. | 75 |

I. RESUMEN.

Se realizó el estudio teórico conformacional de la Dibenzotiona (I), un potente agente fungicida patentado por la firma alemana Rieche, y de sus análogos II, III, IV y V usando el método de mecánica molecular MM2 y con la geometría obtenida se realizó la minimización exhaustiva mediante el método semiempírico de orbitales moleculares AM1, esto con el fin de encontrar cuál de dichos análogos presentaría los parámetros tanto geométricos como electrónicos semejantes a los de la Dibenzotiona y por ende una probable actividad biológica.

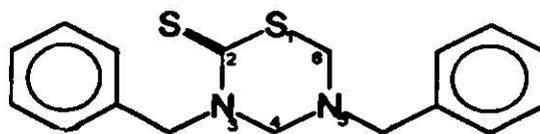
El estudio teórico conformacional se llevó a cabo para la Dibenzotiona y sus análogos (diferentes grupos sustituyentes en las posiciones 3 y 5 del anillo tiadiazínico) en sus diferentes conformaciones extremas. De esta forma, siguiendo el criterio de mínima energía y comparando los resultados del cálculo obtenidos para cada compuesto (geometría molecular, energía total, electrónica, de repulsión nuclear, calor de formación, potencial de ionización, energías de HOMO y LUMO y orden de enlace), se llegó a la conclusión de que el análogo sustituido con grupos fenetilo en las posiciones 3 y 5 del anillo tiadiazínico (II.d) tiene mayores posibilidades de presentar actividad biológica similar a la Dibenzotiona (Ic).

Se realizó también el análisis de poblaciones para cada uno de los compuestos a partir de la Ley de Distribución de Boltzmann y 4 barreras rotacionales para la Dibenzotiona y el compuesto II.d. Por otro lado, y de acuerdo a una publicación alemana el compuesto II.d propuesto en este trabajo, efectivamente presenta una actividad biológica similar a la dibenzotiona. Lo cual apoya de alguna forma la utilidad, en este caso, de este tipo de métodos para el diseño de nuevas drogas.

Posteriormente, se llevó a cabo la preparación del compuesto II.d, ensayando 4 diferentes condiciones experimentales, y su caracterización por medio de métodos espectroscópicos (IR, RMN¹H y E.M.). En varios de los métodos experimentales realizados con el fin de obtener el compuesto II.d, se obtuvo como subproducto la difenetiltiurea(VI), el cual fué separado por técnicas cromatográficas y caracterizado por las técnicas espectroscópicas antes mencionadas.

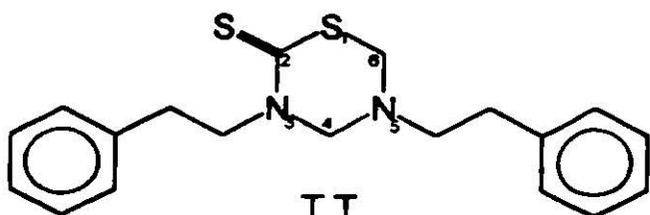
Por último, se realizó la comparación entre las conformaciones obtenidas en los diferentes estados de agregación molecular (sólido, líquido y gas) para el compuesto **II.d**, a partir de las cuales, se observa que las conformaciones si son congruentes entre sí.

II. INDICE DE COMPUESTOS Y CONFORMACIONES EXTREMAS ESTUDIADAS.

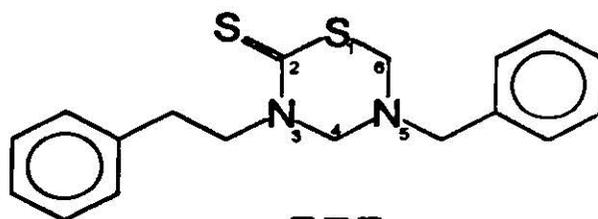


I

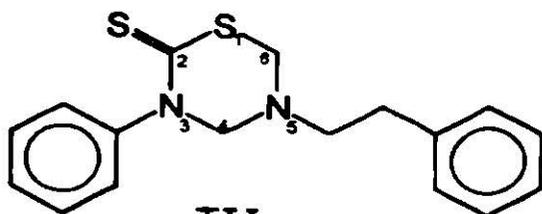
(DIBENZOTIONA)



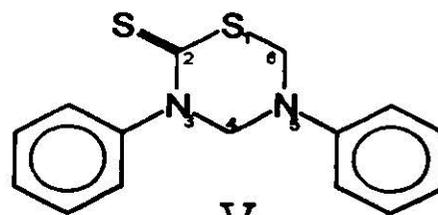
II



III

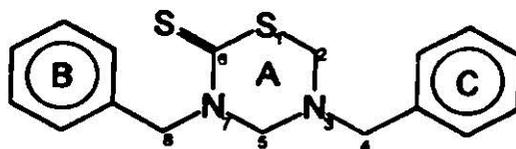


IV



V

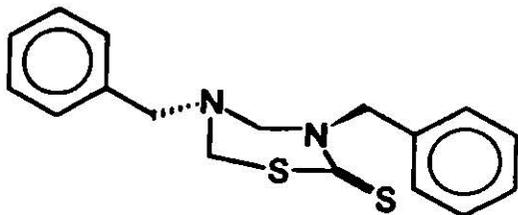
Nota: Numeración en el anillo tiadiazínico según las reglas de IUPAC.



Siendo:

$$C_4-N_1-C_2-S_1 = \theta$$

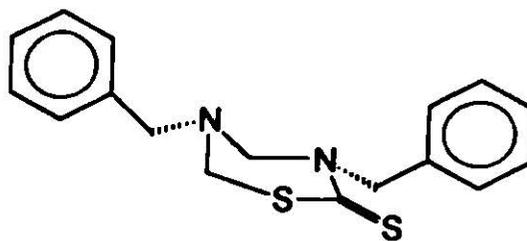
$$C_5-N_2-C_6-S_2 = \gamma$$



I.a

$$\theta = 89, \gamma = 174$$

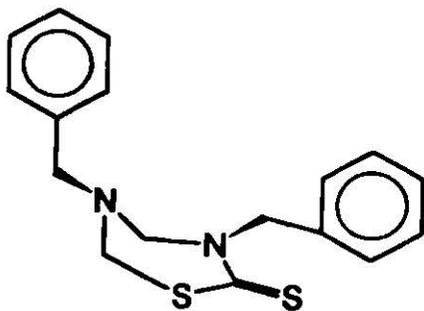
$$E_{Tot.} = -74205.8 \text{ Kcal/mol}$$



I.b

$$\theta = 89, \gamma = 234$$

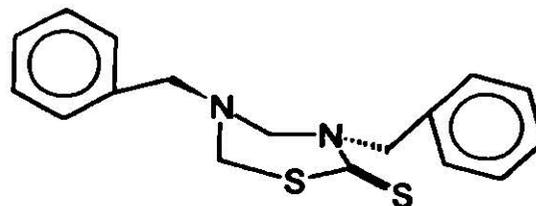
$$E_{Tot.} = -74101.6 \text{ Kcal/mol}$$



I.c

$$\theta = 180, \gamma = 174$$

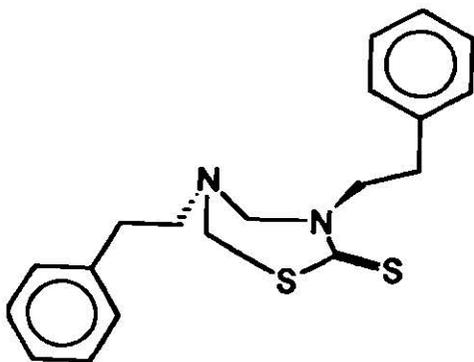
$$E_{Tot.} = -74253.9 \text{ Kcal/mol}$$



I.d

$$\theta = 180, \gamma = 234$$

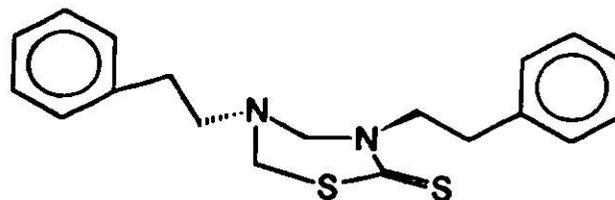
$$E_{Tot.} = -74152.7 \text{ Kcal/mol}$$



II.a

$$\theta = 83, \gamma = 103$$

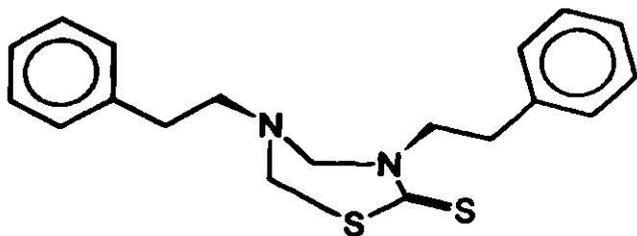
$$E_{Tot.} = -81493.3 \text{ Kcal/mol}$$



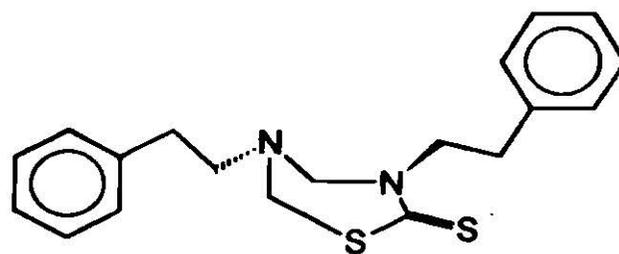
II.b

$$\theta = 83, \gamma = 170$$

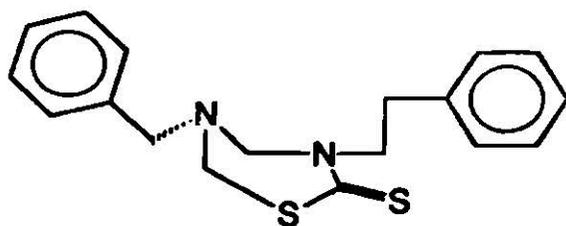
$$E_{Tot.} = -81494.4 \text{ Kcal/mol}$$



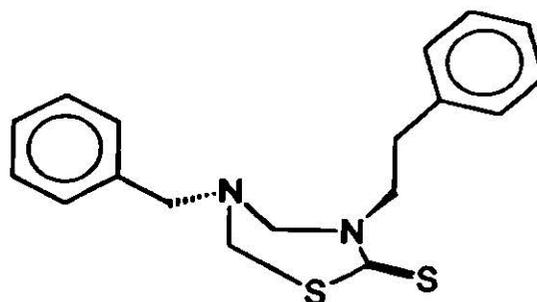
II.c
 $\theta = 150, \gamma = 103$
 $E_{\text{Tot.}} = -81498.1 \text{ Kcal/mol}$



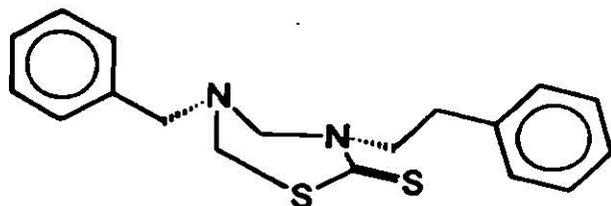
II.d
 $\theta = 150, \gamma = 170$
 $E_{\text{Tot.}} = -81499.2 \text{ Kcal/mol}$



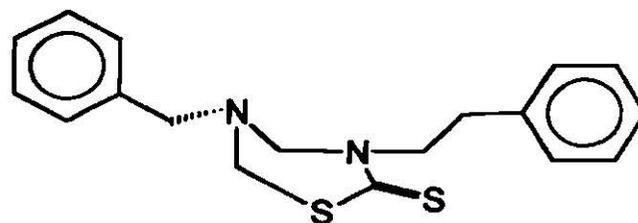
III.a
 $\theta = 173, \gamma = 183$
 $E_{\text{Tot.}} = -77956.7 \text{ Kcal/mol}$



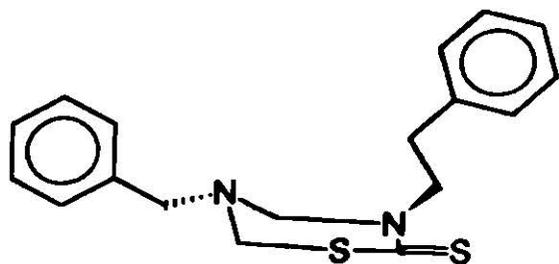
III.b
 $\theta = 173, \gamma = 215$
 $E_{\text{Tot.}} = -77944.6 \text{ Kcal/mol}$



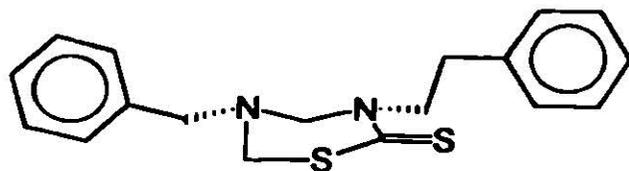
III.c
 $\theta = 173, \gamma = 150$
 $E_{\text{Tot.}} = -77953.8 \text{ Kcal/mol}$



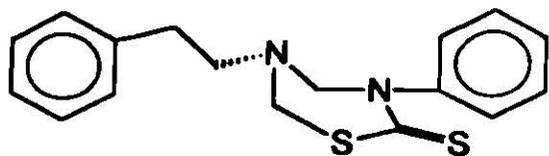
III.d
 $\theta = 200, \gamma = 183$
 $E_{\text{Tot.}} = -77937.1 \text{ Kcal/mol}$



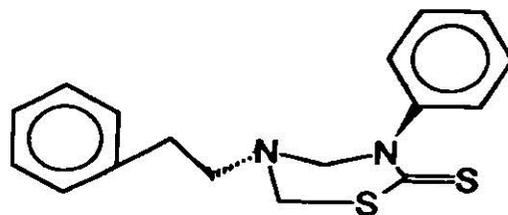
III.e
 $\theta = 200, \gamma = 215$
 $E_{\text{Tot.}} = -77924.6 \text{ Kcal/mol}$



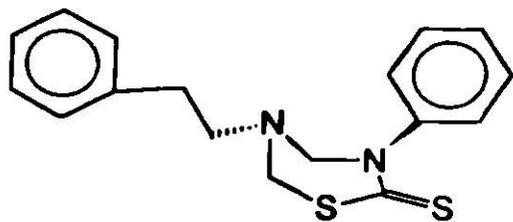
III.f
 $\theta = 200, \gamma = 150$
 $E_{\text{Tot.}} = -77934.2 \text{ Kcal/mol}$



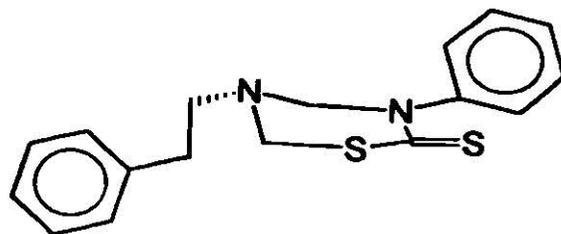
IV.a
 $\theta = 171, \gamma = 188$
 $E_{\text{Tot.}} = -74359.3 \text{ Kcal/mol}$



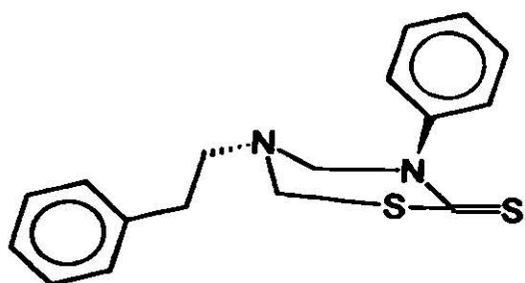
IV.b
 $\theta = 171, \gamma = 220$
 $E_{\text{Tot.}} = -74349.7 \text{ Kcal/mol}$



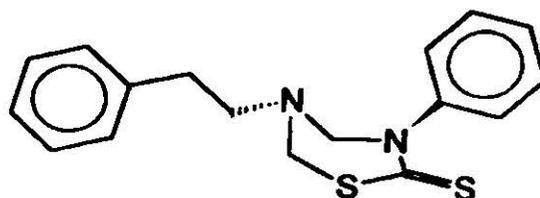
IV.c
 $\theta = 171, \gamma = 155$
 $E_{\text{Tot.}} = -74357.3 \text{ Kcal/mol}$



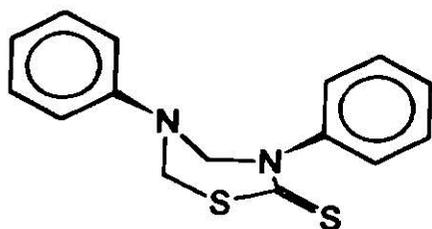
IV.d
 $\theta = 200, \gamma = 188$
 $E_{\text{Tot.}} = -74319.8 \text{ Kcal/mol}$



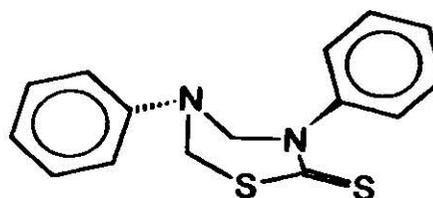
IV.e
 $\theta = 200, \gamma = 220$
 $E_{\text{Tot.}} = -74309.9 \text{ Kcal/mol}$



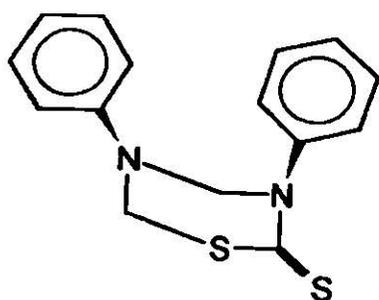
IV.f
 $\theta = 200, \gamma = 155$
 $E_{\text{Tot.}} = -74317.7 \text{ Kcal/mol}$



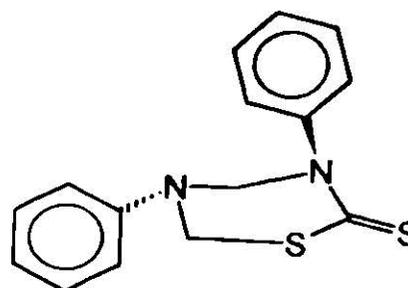
V.a
 $\theta = 190, \gamma = 200$
 $E_{\text{Tot.}} = -67117.6 \text{ Kcal/mol}$



V.b
 $\theta = 70, \gamma = 200$
 $E_{\text{Tot.}} = -67038.3 \text{ Kcal/mol}$



V.c
 $\theta = 190, \gamma = 80$
 $E_{\text{Tot.}} = -66895.8 \text{ Kcal/mol}$



V.d
 $\theta = 70, \gamma = 80$
 $E_{\text{Tot.}} = -66883.1 \text{ Kcal/mol}$

Nota:

- Por encima del plano
- Por debajo del plano
- En el plano

III. GLOSARIO.

- MNDO.-** Modified Neglect of Diatomic Overlap.
- AM1.-**Austin Model 1.
- HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital).-** Orbital Molecular de más alta energía ocupado.
- LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital).-** Orbital Molecular de más baja energía desocupado.
- MM2 (Molecular Mechanics 2).-** Mecánica Molecular 2.
- IR.-** Espectroscopía de Absorción en el Infrarojo.
- RMN¹H.-** Resonancia Magnética Nuclear de protón.
- E.M.-** Espectrometría de Masas.
- Log p.-** Coeficiente de partición octanol-agua.
- pK.-** Constante de acidez.
- V_{vdw}-**Volúmenes de Van der Waals.
- SA.-** Superficies accesibles al disolvente.
- ΔG.-** Diferencia de Energía libre de Gibbs.
- ΔH.-** Entalpía.
- QSAR.-** Quantitative Structure-Activity Relationship.
- MMX (Molecular Mechanics X).-**Mecánica Molecular X.
- MMP (Molecular Mechanics P).-**Mecánica Molecular P.
- AMBER.-** Assisted Model Building and Energy Refinement.
- BIO+.-** Una implementación del Método CHARMM.
- CHARMM.-** Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics.
- OPLS.-** Optimized Potentials for Liquid Simulations.
- HMO.-** Huckel Molecular Orbital.
- CNDO.-** Complete Neglect of Differential Overlap.
- INDO.-** Intermediate Neglect of Differential Overlap.
- MINDO.-** Modified INDO.
- PM3.-** Parametric Model 3.

NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap).-Métodos que desprecian la diferencial de interpenetración.

ZDO (Zero Differential Overlap).- Métodos con diferencial de interpenetración cero.

MO-LCAO (Molecular Orbital-Linear Combination of Atomic Orbitals) .- **CLOA-OM** (Combinación lineal de Orbitales Atómicos-Orbital Molecular).

SCF(Self Consistent Field).- Campo autoconsistente.

LPES(Laser Fotodetachment Electron Spectroscopy).- **EFEL**(Espectroscopía de Fotoeliminación Electrónica por láser).

CME.- Conformación o Confórmero de Mínima Energía.

ΔE .- Diferencia de Energía.

CCF.- Cromatografía en Capa Fina.

DMSO.- Dimetilsulfóxido.

IR: **d**=débil, **m**=media, **f**=fuerte.

TMS.- Tetrametilsilano.

δ (ppm).- Desplazamiento en partes por millón.

m/z.- Relación masa/carga.

P.B. Pico base.

M^+ . Ion molecular.

IV. INTRODUCCION.

Como se muestra en el siguiente esquema la actividad biológica de un compuesto puede ser la manifestación de alguna propiedad molecular en cualquier estado (a, b, c, d) desde el sitio de su introducción al sistema biológico hasta su destino final.¹

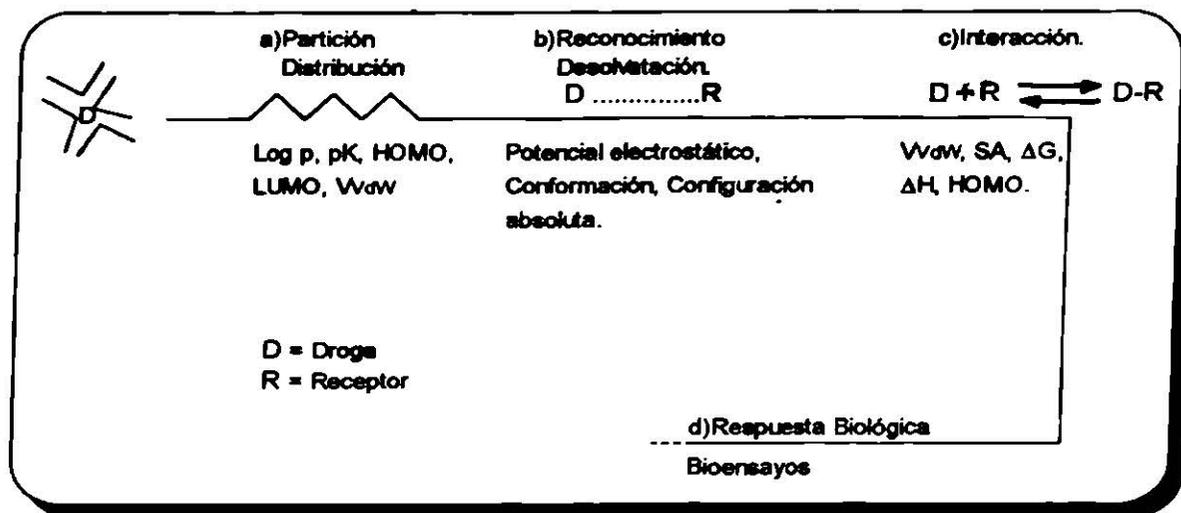


Figura 1.- Los diferentes estados por los que atraviesa un fármaco en un sistema biológico y los parámetros fisicoquímicos involucrados en ellos.

La química computacional es una nueva disciplina que ha avanzado paralelamente con el poder de la computación. Como otras disciplinas químicas, ésta usa ciertas herramientas matemáticas para explicar los fenómenos químicos que sufre una molécula a través de cálculos mecánico-cuánticos (en cualquiera de sus niveles de aproximación) y de mecánica molecular.²

Con los cuales se pueden estudiar, por ejemplo, los siguientes puntos:

- 1) Examinar, evaluar y comparar estructuras moleculares complejas.
- 2) Modificar las estructuras y estudiar las consecuencias energéticas de tales cambios.
- 3) Realizar análisis conformacionales de sistemas flexibles.
- 4) Construir macromoléculas o estructuras supermoleculares.
- 5) Sobreponer moléculas a macromoléculas.

6) Analizar las propiedades de las cavidades receptoras en la macromolécula y examinar las interacciones intermoleculares.

Por otro lado, si se considera que el costo de introducción de un nuevo fármaco en el mercado puede hoy en día ascender a decenas de millones de dólares, entonces cualquier técnica que pueda racionalizar el proceso de diseño del fármaco, y de este modo reducir el número de compuestos a ser sintetizados es, por lo tanto, altamente deseable. De esta forma, un completo entendimiento de algunas de las propiedades moleculares responsables, en cierto momento, de la actividad biológica resulta necesario para el diseño racional de fármacos. Uno puede, por lo tanto, predecir con bases teóricas aquellos compuestos que presentarán la actividad deseada antes de que éstos sean sintetizados, al calcular algunas propiedades fisicoquímicas importantes, que en un momento dado son responsables de su actividad biológica (fig. 1). Por estas razones, las más importantes compañías farmacéuticas tienen grupos dedicados al campo de modelaje molecular.³

Por otro lado, una gran proporción del modelaje molecular está asociado con el estudio de flexibilidad conformacional en las moléculas de fármacos, lo cual tiene aplicación en el entendimiento de que las moléculas de un fármaco tienden a adoptar cierta forma energéticamente favorable antes de interactuar con el sitio receptor en el organismo.⁴

Sin embargo, en la mayoría de estos estudios -diseño de fármacos-, particularmente los llamados QSAR,⁵ se debe comenzar con una serie de compuestos previamente sintetizados y ensayados biológicamente, lo cual implica una gran infraestructura computacional y la acción interdisciplinaria de distintas áreas actuando simultáneamente. Evidentemente los resultados de dichos estudios están fuera de discusión, sin embargo, surge la inquietud de posiblemente encontrar, para algunos casos, un camino más directo y el cual comience a partir de conceptos puramente teóricos los cuales podrían ser

comprobados posteriormente en el laboratorio, pero reduciendo considerablemente tiempo y presupuesto en la búsqueda de nuevos fármacos.

La Dibenzotiona (I), también llamada Sulbentine, Afungin, Fungiplex, Mecal, Mycoplex, Noticin o Refungine⁶ es un agente fungicida y antibacteriano patentado por la firma alemana Rieche.⁷ Su nombre químico es 3,5-Dibenziltetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tiona.

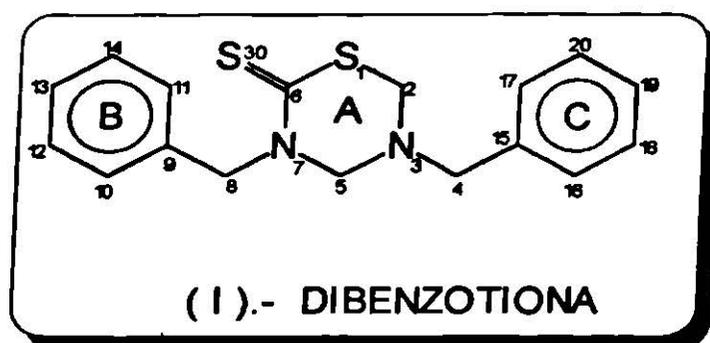


Figura 2.- Dibenzotiona ó Sulbentine. (numeración dada por MOPAC 6.0).

Dicho compuesto es usualmente aplicado en un 3% en forma de ungüento, gel, tintura o barniz de uñas o en un 1% en forma de polvo para el tratamiento de infecciones de hongos en la piel y en las uñas; los supositorios que contienen 20 mg son usados en el tratamiento de infecciones micóticas ano-genitales.⁸ Por otro lado, para dicho compuesto no se ha reportado, hasta la fecha,⁹ algún estudio sobre su análisis teórico conformacional, por lo cual pensamos resulta apropiado el presente trabajo.

De esta forma, el objetivo del presente trabajo es realizar el análisis teórico conformacional de la Dibenzotiona (I) y de sus análogos (fig. 3), por medio de métodos de mecánica molecular y semiempíricos de orbitales moleculares contenidos en los paquetes PCModel 4.0¹⁰, MOPAC 6.0¹¹ y HyperChem 2.0¹² los cuales pueden ser ejecutados en equipo de cómputo de fácil adquisición. Posteriormente, con base a criterios de mínima energía y a la comparación de los parámetros energéticos

conformacionales y electrónicos, obtenidos con dichos métodos, tratar de proponer cuál de los mencionados análogos presenta mayor similitud al compuesto (I).

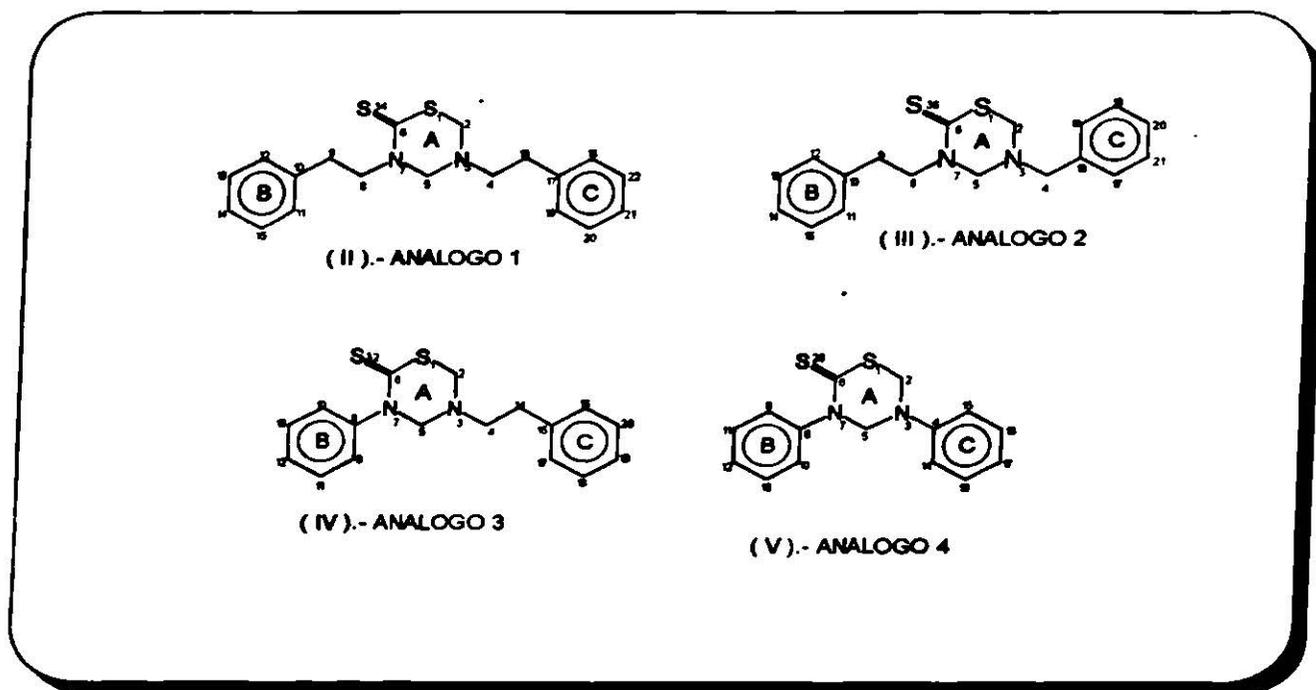


Figura 3.- Análogos de la Dibenzotiazona estudiados en este trabajo.

Para después llevar a cabo la síntesis de dicho compuesto, el cual podría presentar una posible actividad biológica. Logrando con ello un método más directo para el diseño de drogas.

Asimismo, se compararon las conformaciones que para dicho análogo, se obtienen tanto en el estado gas (métodos teóricos de análisis conformacional) como en otros estados de agregación (RMN¹H y Rayos-X), para conocer el grado de correlación que mantienen, en este caso particular, el método semiempírico utilizado (AM1), con las otras mediciones experimentales de análisis conformacional.

V. ANTECEDENTES.

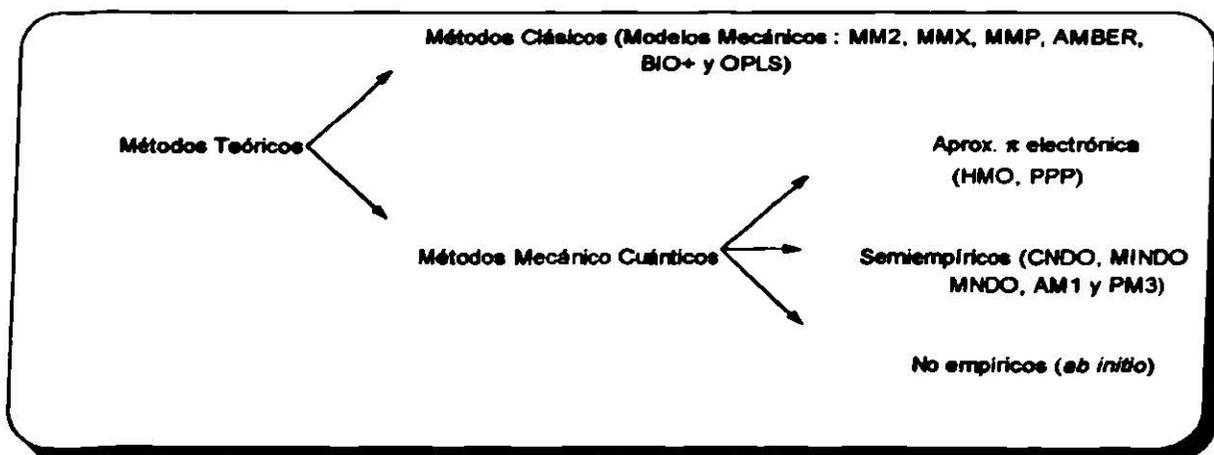
V.a Métodos Teóricos de Análisis Conformacional.

La información obtenida a partir de los métodos semiempíricos de orbitales moleculares puede ser usada para investigar muchos aspectos termodinámicos y cinéticos en un proceso químico. Así como también la determinación de cargas atómicas y energías de orbitales frontera en el estudio de reactividad de sistemas moleculares.¹³

Una aplicación común del cálculo directo de energía molecular es el estudio de mecanismos de reacción orgánicos.¹⁴ También se puede investigar las energías de diferentes intermediarios de reacción, los cuales en ocasiones son especies difícilmente estudiadas en forma experimental.¹⁵

Por otro lado, los métodos teóricos pueden calcular una gran cantidad de datos numéricos, los cuales pueden ser electrónicos, geométricos o energéticos en naturaleza, y pueden tener, en un momento dado, cierta relación con la actividad biológica de una molécula.¹⁶

Una clasificación de los métodos teóricos utilizados para realizar análisis conformacional y cálculo de estructura electrónica se presenta a continuación, de acuerdo al esquema y al origen de los parámetros en que se basan (esq. 1).



Esquema 1.- Métodos Teóricos de Análisis Conformacional.

En los métodos de mecánica molecular originalmente desarrollados por Allinger,¹⁷ la energía del sistema se describe en función de fuerzas clásicas, como son alargamiento y flexión de enlace y en los términos de atracción-repulsión de Lennard-Jones. Estos cálculos son muy rápidos, ya que no emplean muchos recursos computacionales, sin embargo, tienen usos limitados debido a la naturaleza empírica de sus parámetros.

En los métodos mecánico cuánticos, se resuelve la ecuación de Schrödinger (ec. 8) para encontrar la función de onda (Ψ), la cual contiene la información física y química del sistema.

Por último, en los métodos *ab initio*, los cálculos mecánico cuánticos se realizan partiendo de los orbitales atómicos aproximados por funciones de Slater¹⁸ ó Gaussianas,¹⁹ determinando las integrales involucradas y calculando la energía por operación del hamiltoniano completo.

Estos métodos proporcionan las geometrías y las energías más aceptables en una molécula, pero son los que necesitan más recursos computacionales.

Algunos elementos del Hamiltoniano multielectrónico (ec. 12) que se involucra en los cálculos semiempíricos, no se evalúan numéricamente, sino que se realizan ciertas aproximaciones en los elementos de la matriz de Fock (ec. 23). Esto constituye la diferencia entre éstos métodos y los anteriores.

Por otro lado, los métodos semiempíricos se pueden dividir en dos grupos principales:

- 1) Métodos de interpenetración máxima.
- 2) Métodos que desprecian la diferencial de interpenetración (NDDO) o métodos con diferencial de interpenetración cero (ZDO).

Dos de los métodos NDDO más populares son los que se conocen como CNDO²⁰ (Complete Neglect of Differential Overlap) y MNDO²¹ (Modified Neglect of Diatomic Overlap).

En resumen, el método semiempírico elegido para un cálculo depende de varios factores particulares para cada molécula y sobre todo de que tipo de información es la más importante para el investigador, y en cierta forma cuál de ellas representa un interés

secundario. Es decir, en general dichos métodos teóricos son incompletos en cuanto a grado de confiabilidad. En la actualidad existen más y cada día mejores métodos, los cuales van mejorando día a día sus rangos de precisión, el trabajo de Thiel²² presenta un completo resumen de lo que cada uno de dichos métodos ofrece y también cuales son sus principales ventajas y desventajas.

A continuación se presenta una breve explicación de las bases teóricas y matemáticas en las cuales descansan los métodos computacionales que se emplearon en el presente estudio.

V.b Mecánica Molecular.

Los métodos de Mecánica Molecular utilizan ecuaciones de Mecánica Clásica para describir la energía potencial superficial y las propiedades físicas de las moléculas. Una molécula es definida como una colección de átomos, vistos desde un punto de vista clásico de bolas y resortes, los cuales interactúan entre sí por simples funciones analíticas.²³ Dicha descripción es llamada campo de fuerza, el cual es la suma de los componentes individuales del potencial, como alargamiento (V_r), flexión de enlace (V_θ), ángulo torsional (V_{tor}), potenciales de van der Waals (V_{vdw}), e interacciones dipolo-dipolo (V_{d-d}). (ec. 1)

El campo de fuerza para ese sistema entonces queda definido como la suma de dichos componentes, para posteriormente minimizar la energía total utilizando el método modificado de Newton-Raphson.²⁴

$$E = V_r + V_\theta + V_{vdw} + V_{tor} + V_{d-d} + \text{términos cruzados} \quad (1)$$

donde V_r y V_θ son las energías de alargamiento y de flexión, las cuales están relacionadas con sus componentes de fuerza clásica del oscilador armónico:

$$V_r = \sum 0.5 K_r (r - r_0)^2 \quad r = \text{long. de enlace} \quad (2)$$

$$V_\theta = \sum 0.5 K_\theta (\theta - \theta_0)^2 \quad \theta = \text{ángulo de valencia} \quad (3)$$

A continuación, se hace uso de la serie de Taylor (ec. 4), para calcular el alargamiento de enlace y la flexión del ángulo:

$$Y_{(x)} = \sum_{n=0} a_n X^n \quad (4)$$

Donde V_{vdw} es la energía del sistema correspondiente a los potenciales de Van der Waals entre los pares de átomos que no están unidos entre sí, ni a un átomo en común. Por otro lado, el término de atracción es inversamente proporcional a la sexta potencia de la distancia entre los átomos.

Este término se calcula con la función de Hill:

$$V_{vdw} = \mathcal{E} \left(C_1 (r^*/r)^6 + C_2 \exp(-C_3 r/r^*) \right) \quad (5)$$

Donde:

\mathcal{E} = parámetros de energía

C_1 , C_2 y C_3 = constantes universales

r^* = suma de los radios de Van der Waals de los átomos que interactúan

r = distancia interatómica mínima

En el caso de moléculas que presentan poca tensión en los enlaces como los hidrocarburos alifáticos y que por lo tanto muestran mínimas diferencias entre sus conformaciones alternada y eclipsada, se tiene que incluir un término en el cálculo que esté relacionado con el ángulo diedro. Dicho término se incluye mediante la siguiente ecuación:

$$V_{tor} = \frac{V_0}{2} (1 - \cos 3\tau) \quad (6)$$

donde V_{tor} es la energía de torsión, V_0 es una constante de fuerza y τ es el valor del ángulo diedro estudiado.

La ecuación anterior no es válida para moléculas cíclicas con deformación de ángulos. En este caso, el término se calcula a través de una serie de Fourier tomándose

también en cuenta funciones compuestas denominadas términos cruzados, por ejemplo, la energía de alargamiento-flexión (V_{re}).

Por último, el término V_{d-d} es la energía de interacción dipolo-dipolo y es de carácter electrostático.

$$V_{dp} = \frac{\mu_i \mu_j}{D r_{ij}^3} \quad (7)$$

donde D es la constante dieléctrica del disolvente.

V.c Métodos Mecánico-Cuánticos. MNDO y su modificación AM1.

La aplicación de la mecánica cuántica es probablemente una de las más rápidas áreas de crecimiento de la química computacional. Asimismo, ésta puede usarse para calcular propiedades como energías de orbitales, densidades electrónicas, momentos dipolares y propiedades red-ox.²⁵

Los principales métodos aproximados considerados en la mecánica cuántica son la teoría de enlace de valencia y la teoría de orbital molecular.²⁶

La primera fue originada por Heitler y London y desarrollada experimentalmente por Pauling, por otro lado la teoría de orbital molecular tiene sus orígenes en las primeras investigaciones hechas por Hund, Mulliken, Lennard-Jones y Slater en espectroscopía de bandas de moléculas diatómicas. Esta última, ha servido para describir muchos aspectos de la estructura molecular y varias de sus propiedades, tales como el momento dipolar, el espectro de absorción y la resonancia magnética nuclear y electrónica. Así como también, una descripción precisa de la estructura electrónica únicamente para moléculas monoeléctricas, sin embargo para moléculas polielectricas nos da una descripción bastante aproximada.

Las teorías de orbital molecular aproximadas se basan en esquemas desarrollados con la estructura matemática de la computación, algunos datos experimentales acerca de los átomos y prototipos de sistemas moleculares son usados para estimar valores que se introducen como parámetros. Por esta razón estos métodos son conocidos como semiempíricos.

De acuerdo con la mecánica clásica, en un sistema conservativo, la energía de un sistema de partículas interactuantes, es la suma de la energía cinética T y la energía potencial V . $T + V = E$

Sin embargo, Schrödinger²⁷ sugiere que la manera apropiada para describir el carácter ondulatorio de las partículas es sustituir las funciones de energía T y V por los operadores lineales \hat{T} y \hat{V} , planteando una ecuación de onda de la siguiente forma:

$$(T + V)\Psi = E\Psi \quad (8)$$

La función Ψ es la solución de la ecuación de Schrödinger y es llamada función de onda, ésta debe describir el movimiento espacial de todas las partículas del sistema moviéndose en el campo de fuerza especificado por el operador de energía potencial V siendo E la energía. La ecuación (8) se puede escribir de la siguiente forma:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (9)$$

donde H es el hamiltoniano: $\hat{H} = T + V$.

Para una molécula con N núcleos y n electrones, el hamiltoniano se expresa como sigue:

$$\begin{aligned} \hat{H}(1,2,\dots,N;1,2,\dots,n) = & -\frac{\hbar^2}{8\pi^2} \sum_A^N \mu_A^{-1} \nabla_A^2 + \sum_{A<B} e^2 Z_A Z_B r_{AB}^{-1} \\ & - \frac{\hbar^2}{8\pi^2 m} \sum_P \nabla_P^2 - \sum_{A,P} \sum e^2 Z_A r_{AP}^{-1} + \sum_{P<Q} e^2 r_{PQ}^{-1} \end{aligned} \quad (10)$$

donde μ_A es la masa del núcleo A ; m y e son la masa y la carga del electrón, respectivamente; Z_A es la carga del núcleo A ; \hbar es la constante de Planck y r_{ij} es la distancia entre las partículas i y j . Las sumas involucran índices A y B para los núcleos atómicos e índices p y q para los electrones.

De acuerdo con la nomenclatura usual de las ecuaciones diferenciales de este tipo, (9), las energías E_i se conocen como los valores propios del operador \hat{H} y las correspondientes funciones de onda Ψ_i se llaman funciones propias de este operador.

$$\hat{H}\Psi_i = E_i \Psi_i \quad (11)$$

Como se sabe, la ecuación de Schrödinger(9), sólo se puede resolver de manera total para sistemas monoeléctricos, por lo tanto, se tiene que recurrir a métodos aproximados para el estudio de sistemas polielectricos o moleculares, en los cuales se utiliza la aproximación de Born-Oppenheimer,²⁸ la que consiste en separar del hamiltoniano total (ec. 10) los términos de energía cinética nuclear y de repulsión núcleo-núcleo y considerar únicamente la parte del hamiltoniano que depende de la posición, pero no del momento de los núcleos.

Esta aproximación es razonable dado que las masas de los núcleos son varios miles de veces más grandes que la de los electrones lo cual hace despreciable la energía cinética de estos en relación a los electrones. Podemos escribir entonces el operador hamiltoniano electrónico de la siguiente manera:

$$\hat{H}^{el} = -\frac{\hbar^2}{8\pi^2m} \sum_p \nabla_p^2 - \sum_{A, P} \sum e^2 Z_A r_{AP}^{-1} + \sum_{P < Q} e^2 r_{PQ}^{-1} \quad (12)$$

y la ecuación de Schrödinger quedaría entonces:

$$\hat{H}^{el}(1,2,\dots,n) \Psi^{el}(1,2,\dots,n) = E \Psi^{el}(1,2,\dots,n) \quad (13)$$

en la que Ψ^{el} es la función de onda electrónica y describe el movimiento de los electrones en el campo producido por los núcleos. Entonces, la energía total del sistema es:

$$E_t = E + \sum_{A < B} e^2 Z_A Z_B r_{AB}^{-1} \quad (14)$$

para la cual E es la energía electrónica y el segundo término es la energía electrostática de repulsión internuclear.

Asimismo, para que una función de onda monoeléctronica satisfaga la ecuación de Schrödinger se requiere este normalizada:

$$\int \Psi_1^2 d\tau_1 = 1 \quad (15)$$

para la cual $d\tau$ es el elemento de volumen para el electrón, $\Psi^2 d\tau$ es interpretada en mecánica cuántica como la probabilidad de encontrar al electrón en un pequeño elemento de volumen $d\tau$. La condición de normalización indica entonces que la probabilidad de que el electrón se encuentre en cualquier lugar, alrededor de dicho diferencial de volumen, es la unidad.

Otra propiedad que debe cumplir la función de onda es que dos soluciones diferentes Ψ_i y Ψ_j sean mutuamente ortogonales, es decir:

$$\int \Psi_i \Psi_j d\tau = 0 \quad (16)$$

El siguiente paso es resolver la ecuación diferencial de Schrödinger independiente del tiempo, esto se puede lograr usando la aproximación del orbital molecular que representa la función de onda electrónica total, expresada como un producto normalizado de funciones de onda monoeléctronicas antisimétricas (espín-orbital). Dichas funciones dependen de las coordenadas espaciales y del espín del electrón. A este tipo de representación, se le conoce como determinante de Slater.

$$\Psi_{(1,2,\dots,n)} = 1/(n!)^{1/2} / \Psi_1(1) \Psi_1(2) \dots \Psi_n(2n-1) \Psi_n(2n) / \quad (17)$$

donde $\Psi_1(1)$ y $\Psi_1(2)$ son orbitales con espines electrónicos opuestos y $1/(n!)^{1/2}$ es la constante de normalización para el caso de sistemas con capa llena y n electrones.

Para encontrar la óptima función de onda molecular se aplica la aproximación conocida como CLOA-OM, en la que los orbitales moleculares se desarrollan como una combinación lineal de orbitales atómicos.

$$\Psi_{p(1)} = 1/(N_p) \sum C_k^p \phi_{k(i)} \quad (18)$$

en donde ϕ_k son los orbitales atómicos y C_k^p los coeficientes de partición de los mismos. Por consiguiente el problema se reduce a obtener los valores de estos coeficientes, lo que se logra aplicando el método de variaciones, en el cual se establece (supone) un límite superior para la energía en el estado fundamental.

De esta forma, para conocer los orbitales moleculares de más baja energía, es decir la mejor combinación lineal, se utiliza el método de Hartree-Fock (H-F), con el cual se obtiene la función de onda H-F a través de un proceso iterativo SCF aplicado en orbitales de espín antisimétrico como los de Slater.

Así se llega a la expresión de la energía total de la molécula con capa llena:

$$E = \sum_a \sum_b \frac{Z_a Z_b}{R_{ab}} + \sum_k P_{kl} H_{kl} + 1/2 \sum_{klmn} P_{kl} P_{mn} (\langle kl/mn \rangle - 1/2 \langle km/ln \rangle) \quad (19)$$

a partir de la cual, pueden calcularse los términos de repulsión nuclear, así como los términos monoeléctricos H_{kl} y bielectrónicos \langle / \rangle (Métodos *ab initio*), o usar éstos -bielectrónicos- de forma aproximada (Métodos semiempíricos).

Después, usando el método variacional se minimiza la energía total con respecto a cada uno de los coeficientes del desarrollo C_k^p , haciendo:

$$\frac{\delta E_p}{\delta C_k^p} = 0 \quad \text{para cada índice } k \text{ y } p \quad (20)$$

De esta expresión se obtiene una serie de ecuaciones lineales homogéneas (ec. 21) para cada índice k , la cual tendrá una solución no trivial sólo si cumple con el determinante secular (ec. 22).

$$\frac{dE}{dC_k^p} = \sum_l C_l^p [F_{kl} - E^p S_{kl}] \quad (21)$$

$$[F_{kl} - E^p S_{kl}] = 0 \quad (22)$$

En donde los elementos de la matriz de Fock, F_{kl} forman parte de la ecuación de Rothann-Hall.²⁹

$$F_{kl} = H_{kl} + \sum \sum P_{mn} (\langle kl/mn \rangle - 1/2 \langle km/ln \rangle) \quad (23)$$

El desarrollo anterior es el fundamento de todos los métodos de orbitales moleculares, tanto semiempíricos como *ab initio* y su solución da la energía E^p de cada orbital molecular, las que se sustituyen en la serie de ecuaciones lineales (ec. 21) para obtener los coeficientes C_k^p y los términos de distribución electrónica P_{kl} dados por la siguiente ecuación:

$$P_{kl} = 2 \sum C_k^p C_l^p \quad (24)$$

asimismo, en la ecuación 23, H_{kl} es el operador Hamiltoniano, el cual reproduce la energía cinética y de atracción nuclear de un electrón situado en la zona de interpenetración k-l, P_{mn} es la población electrónica total en la zona de interpenetración de los orbitales atómicos k y l, $\langle kl/mn \rangle$ es la integral de repulsión coulombica entre dos electrones situados en ambas regiones de traslape y $\langle km/ln \rangle$ es la integral de intercambio.

Por lo tanto, para resolver el determinante secular (ec. 22) se debe hacer la evaluación de los elementos de la matriz de Fock (F_{kl}), los cuales están en función de coeficientes desconocidos C_n y C_m a través de P_{mn} . Una forma de resolver esto es usar el método de Hartree el cual supone una distribución de carga inicial. Es decir, que el movimiento de un electrón en el campo de los núcleos y otros electrones se puede reemplazar de manera aproximada por el movimiento de un electrón en ese campo y la distribución de carga promedio de los otros electrones.

De esta manera es posible calcular una primera serie de valores P_{mn} , con los cuales se determinan los elementos de la matriz de Fock (ec. 23) y se resuelve el determinante secular (ec. 22). Lo anterior nos arroja valores de E_0 , que sirven para determinar los coeficientes C_p , y éstos se usan para obtener una nueva serie de valores de P_{mn} . El

proceso se repite iterativamente hasta que los valores de P_{mn} obtenidos de un ciclo, sean iguales a los usados en el ciclo anterior, con lo que se alcanza la autoconsistencia.

En resumen, se puede decir que la diferencia básica entre los métodos semiempíricos y los *ab initio*,³⁰ es que en los últimos se calculan todos los términos implicados en F_{kl} (ec. 23), mientras que en los semiempíricos se realizan aproximaciones en algunos de dichos términos (integrales de intercambio y de repulsión).

Como otros métodos semiempíricos, MNDO nació por la necesidad de superar errores sistemáticos encontrados en modelos previos. Este método, toma en cuenta la direccionalidad y anisotropía de los orbitales atómicos al calcular las integrales de repulsión, lo que trajo como consecuencia una mejor reproducción de los efectos de repulsión entre pares electrónicos libres.

Sin embargo, MNDO también presenta algunas fallas, particularmente en reproducir puentes de Hidrógeno y en los calores de formación, los cuales resultan ser demasiado positivos para moléculas estéricamente impedidas y muy negativo para sistemas con anillos de 4 miembros.

Por lo general, las fallas principales de MNDO tienen una causa común, y es la tendencia a sobreestimar las repulsiones entre átomos que se encuentran separados por más de su distancia de Van der Waals. Después de varios años de esfuerzo, se han desarrollado algunos métodos en los cuales han sido resueltas dichas deficiencias.

Uno de estos métodos se conoce como AM1,³¹ el cual está basado en el esquema NDDO. Este nuevo método soluciona dichos problemas modificando la función de repulsión del core, obteniendo:

$$E_{AB} = Z_A Z_B \langle S_A S_A / S_B S_B \rangle + \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \sum_i [a_i(A) \exp. - b_i(A)(R_{AB} - C_i(A))^2 + a_i(B) \exp. - b_i(B)(R_{AB} - C_i(B))^2] \quad (25)$$

Dicha función se modificó asignando a cada átomo un número de funciones gaussianas esféricas,³² lo cual intenta imitar los efectos de correlación a grandes distancias, dando así una forma óptima a la función. Esta modificación representa probablemente la mejor que se ha realizado utilizando la aproximación de NDDO como base.

Actualmente, 17 elementos han sido incluidos en los parámetros base de AM1, y son: F, Cl, Br, I, Si, Al, P, S, B, Zn, Hg, C, O, H, N y Ge.

V.d Diferencias entre Mecánica Molecular y Mecánica Cuántica.

La mayor distinción entre la Mecánica Molecular y la Mecánica Cuántica aplicadas al estudio de estructuras moleculares es que la primera no considera los electrones en la molécula explícitamente. La Mecánica Molecular trata a los átomos y sus electrones asociados como unidades interconectadas por las funciones potenciales que hemos descrito. La ventaja de un cálculo de Mecánica Molecular es que es rápido, la energía es obtenida como una simple suma de términos para cada juego de coordenadas atómicas y no son requeridas diagonalizaciones de matriz. Por otro lado, la Mecánica Cuántica está mucho más enfocada hacia la distribución tridimensional de los electrones alrededor del núcleo. Generalmente, los cálculos Mecánico-Cuánticos liberan la posición del núcleo (Aproximación de Born-Oppenheimer) de la estructura de la cual se desea conocer su función de onda electrónica. Por lo tanto, la principal diferencia radica en que con los últimos sí se puede predecir y estudiar formación y ruptura de enlaces lo cual los hace adecuados para la investigación de mecanismos de reacción.³³

En resumen, para moléculas de menos de 10 átomos, de menos de 100 átomos y de 100 átomos en adelante es conveniente utilizar respectivamente los siguientes métodos: ab initio, semiempíricos y mecánica molecular.

V.e Definición de Parámetros Físicoquímicos.

El método semiempírico de orbitales moleculares AM1 aparte de los parámetros geométricos que definen la conformación de los compuestos estudiados, produce también, a partir de la función de onda óptima, datos físicoquímicos como: momento dipolar, potencial de ionización, afinidad electrónica, calor de formación y potencial electrostático para el compuesto estudiado, los cuales pueden en cierto momento correlacionar de alguna forma con la actividad biológica de la molécula.^{34,35}

La idea de que la estructura química de un fármaco puede ser correlacionada con la respuesta biológica que produce es muy antigua. En 1870, Crum-Brown y Fraser postularon que la respuesta biológica (RB) era función de la estructura química (C) del fármaco, esto es, $RB = f(C)$. Sin embargo, fué hasta 1960 cuando se trató de establecer cuantitativamente las relaciones estructura actividad (QSAR⁵). Estos estudios se hacen con el fin de diseñar fármacos más potentes y más específicos. Se han desarrollado varias ecuaciones matemáticas que correlacionan la estructura química con la actividad farmacológica. En estas ecuaciones han sido considerados más de 80 parámetros que representan las propiedades físicoquímicas de un fármaco. Dichos parámetros pueden ser clasificados dentro de cuatro categorías: solubilidad, electrónicos empíricos, electrónicos no empíricos y estéricos.

Los parámetros físicoquímicos producidos por AM1 se encuentran dentro de los parámetros electrónicos no empíricos, los cuales están relacionados a orbitales π , energías electrónicas y varios otros índices electrónicos. Esto es debido a que los electrones π deslocalizados son responsables en la mayor parte de las propiedades físicoquímicas de las moléculas. Los principales parámetros de esta clase pueden ser asignados a uno de los siguientes tres factores:

1. Parámetros energéticos que representan la capacidad de donar o aceptar electrones π : afinidad electrónica, energía del lowest unoccupied molecular orbital (LUMO), potencial de ionización, energía del highest occupied molecular orbital (HOMO), energía de carga transferida, energía de deslocalización o de resonancia, etc.

2. **Parámetros energéticos** que representan la reactividad de una parte de la molécula: energía de localización electrofílica, energía de localización nucleofílica, energía de localización de radicales.

3. **Parámetros estructurales:** carga electrónica neta, superdeslocalización electrofílica, superdeslocalización nucleofílica y momentos dipolares.

A continuación se describirá brevemente cada uno de ellos.

*** Calor de Formación(ΔH_f).**

El calor de formación estándar de un compuesto es la entalpía de reacción de los elementos en sus estados estándar para formar el compuesto a 1 atm. de presión. El estado estándar de un elemento es el estado físico y la forma estable en que se encuentra a 1 atm. de presión y normalmente está dado a 25°C de temperatura. La entalpía de formación de cada elemento en su forma más estable es arbitrariamente asignado con un valor de cero.

En algunos casos es posible determinar directamente el calor de formación de un compuesto realizando la reacción de formación en un calorímetro y midiendo los efectos caloríficos producidos. Sin embargo, la mayoría de las reacciones de formación son inadecuadas para mediciones calorimétricas, y por lo tanto estos calores de formación deben determinarse por métodos indirectos. Existe un método de aplicación general si el compuesto arde con facilidad para formar productos definidos: El calor de formación de un compuesto puede calcularse por el valor medido del calor de combustión del compuesto. Si se conocen los calores de formación de todas las demás sustancias comprendidas en la reacción de combustión, el problema está resuelto, pero si no se conoce alguno, entonces debe encontrarse una reacción calorimétrica para tal sustancia y así sucesivamente, hasta poder calcular el calor de formación del compuesto con la ayuda de la Ley de Hess.

Un valor negativo del ΔH_f de un compuesto, significa que libera energía en su formación y que, por lo tanto, es más estable que sus elementos. Por el contrario, si el

valor es positivo, significa que necesita cierta energía para poder formarse y que es menos estable que los elementos puros.

* Potencial de Ionización.-

El potencial de ionización es la medida de la fuerza con la cual un electrón está ligado a un átomo. Esto es equivalente a la energía requerida para remover un electrón de un valor dado de n a $n = \infty$.

El primer potencial de ionización de un átomo es la energía requerida para extraer un electrón del átomo hasta una distancia infinita.



Por otro lado, el teorema de Koopmans³⁶ establece que el primer potencial de ionización de una molécula es aproximado al valor negativo de la energía del HOMO (highest occupied molecular orbital).

Como esta cantidad es generalmente negativa, el potencial de ionización es un número positivo que puede aproximarse al potencial de ionización observado. De este modo, el potencial de ionización puede calcularse tomando el valor negativo de la E_{HOMO} y viceversa.

Experimentalmente, el potencial de ionización se puede obtener mediante la técnica llamada espectroscopía fotoelectrónica.³⁷

* Afinidad Electrónica.-

Formalmente, la afinidad electrónica -generalmente positiva- se define como la diferencia de energías totales del átomo A y de su ión negativo A^- en sus estados basales:

$$AE_A = E_{\text{total}}(A) - E_{\text{total}}(A^-) \quad (26)$$

Una de las técnicas empleadas para determinar experimentalmente la afinidad electrónica recibe el nombre de espectroscopía de fotoeliminación electrónica por láser, o por sus siglas en inglés LPES³⁸ y consiste en la fotoionización del ión A^- :



La fuente de luz es un rayo láser, cuya frecuencia(fija) es tal que la energía de los fotones supera a la afinidad electrónica por determinar.

La energía del fotón, $h\nu$, logra ionizar el ión negativo y da al electrón una energía cinética residual con la que alcanza el detector.

* Momento Dipolar.-

El momento dipolar molecular, μ , es la suma vectorial de los momentos de enlace de una molécula. Dado que la adición vectorial engloba no sólo las magnitudes sino también las direcciones de los momentos de enlace, el momento dipolar es una medida de la polaridad de la molécula en conjunto. La medición de los momentos dipolares puede resultar de ayuda para determinar la geometría molecular de un compuesto.

En cualquier molécula, si un átomo tiene una gran tendencia a atraer electrones más que otro al cual está unido (más electronegativo), el resultado será una distribución de carga asimétrica.

Para un sistema de cargas, el momento dipolar está definido como:

$$\vec{\mu} = \sum q_i \vec{r}_i \quad (27)$$

donde la flecha indica una cantidad vectorial.

* Densidad Electrónica.-

La probabilidad de encontrar cualquier electrón en un pequeño elemento de volumen, $d\tau$, ha sido definida como $[\psi]^2 d\tau$. En la aproximación LCAO-Hückel, la función de onda ϕ_i , para cada orbital atómico en cualquier orbital molecular, se asume que es la misma y su contribución a la función de onda del orbital molecular, es estimado por una constante, C_i . La probabilidad de encontrar un electrón en la región del espacio asociada con el orbital atómico ϕ_i es luego C_i^2 . La probabilidad puede ser expresada en términos de una carga fraccional o densidad electrónica, q , en el átomo r , basada en nuestro concepto de probabilidad de carga de la distribución del electrón en su dominio.

De esta forma, la densidad electrónica en el átomo r en el i -ésimo orbital molecular es: $q_r^i = 2C_i^2$, y ya que hay dos electrones en un orbital molecular lleno, la densidad total

en el átomo r es entonces la suma de las densidades electrónicas en el átomo r para todos los orbitales moleculares ocupados.

$$q_r = \sum_{ioc} 2C_r^2 \quad (28)$$

* Potencial Electrostático.-

La distribución electrónica es lo que define el potencial electrostático de una molécula. Este último, describe la interacción de energía de un sistema molecular con una carga puntual positiva y es muy usado para encontrar sitios de reacción en una molécula: las especies cargadas positivamente tienden a atacar el sitio donde el potencial electrostático es fuertemente negativo (ataque electrofílico).

El clásico potencial electrostático para cargas puntuales q_i es la energía potencial en la posición R :

$$V = \sum \frac{q_i}{|R - r_i|} \quad (29)$$

Para una molécula con una distribución de carga electrónica continua y cargas nucleares puntuales, la expresión se transforma en:

$$V = \sum \frac{Z_A}{|R - R_A|} - \int \frac{|\Psi|^2}{|R - r|} d\tau \quad (30)$$

* Orden de Enlace.-

El concepto de orden de enlace fue introducido por Coulson en 1939.³⁹ El orden de enlace en cualquier orbital molecular entre los átomos r y s es:

$$p_{rs}^i = C_r C_s \quad (31)$$

por tanto, el orden de enlace entre dos átomos como un resultado de la contribución de todos los orbitales moleculares ocupados, es:

$$p_{rs} = \sum_{ioec} 2C_r C_s \quad (32)$$

Esta cantidad está asociada con la fortaleza de un enlace π . El enlace entre átomos adyacentes con grandes coeficientes de signo igual es fuertemente π enlazante. Cuando cambian los signos de los coeficientes entre átomos, el orden de enlace es negativo, algo típico de un nodo en un sitio no enlazante. Por lo tanto a menor orden de enlace más caracter de no enlace -debilidad- tendrá dicha unión.

V.f Biocidas Industriales y sus aplicaciones.

Los compuestos heterocíclicos con nitrógeno y azufre comprenden una de las más importantes clases de biocidas (fig. 4); los agentes antimicrobianos como las tiadiazinas,⁴⁰ las isotiazolinas⁴¹ y los benzimidazoles⁴² pertenecen a esta clase. Todos ellos son de gran interés en el reemplazo de los fungicidas y antimohos de mercurio tóxicos usados en la industria de la pintura.^{43,44} Estos compuestos son extensamente usados, aunque cada uno puede ser identificado con un uso final específico. Por ejemplo, la tiadiazina (1) es usada principalmente como un fluiditivo en molinos de papel y como preservativo para el tinte de los pigmentos, la isotiazolina (2) tiene baja toxicidad, buena estabilidad térmica y es usada como preservativo para pinturas de látex. El benzimidazol (3) y la isotiazolinona (4), son ambos usados como antimohos en pinturas de látex, el compuesto (4) es particularmente efectivo cuando es usado simultáneamente con óxido de zinc. Aunque el 2-mercaptobenzotiazol (5) exhibe propiedades fungicidas, es usualmente empleado como sinergista con los biocidas tiocarbámicos.

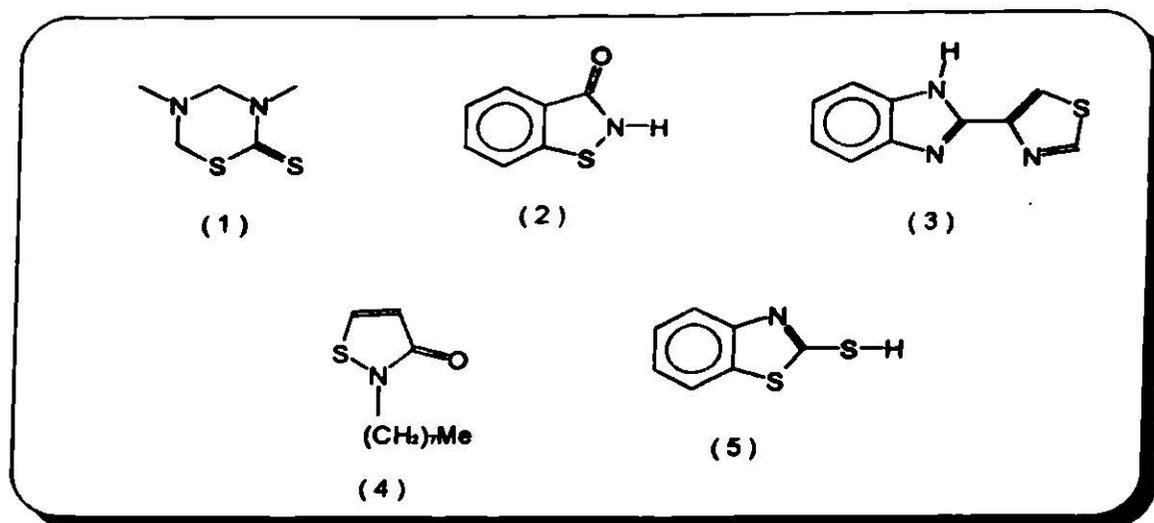
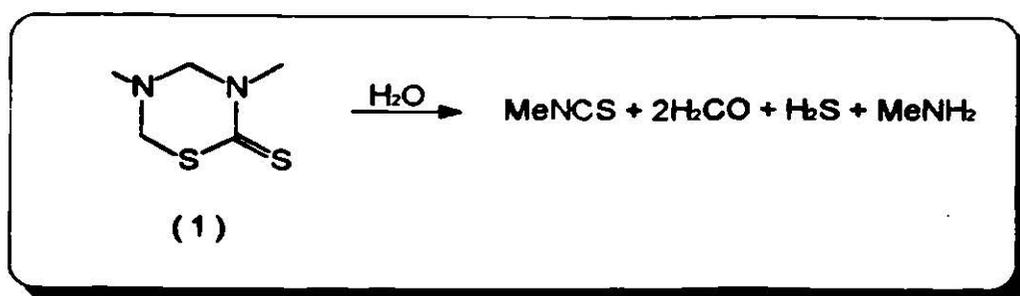


Figura 4.- Algunos biocidas industriales importantes.

V.g Actividad biológica de la Dibenzotioina y formación del isotiocianato.

Para ser efectivo, un biocida debe entrar perfectamente en el sitio de acción.^{45,46} Las más importantes actividades metabólicas tienen lugar dentro de la célula y generalmente se asume que es ahí donde la mayoría de los biocidas son activos. Los constituyentes de la célula proveen muchos sitios potenciales para las interacciones que pueden interferir con la actividad enzimática y el metabolismo normal de la célula, siendo la membrana semipermeable la barrera a través de la cual los biocidas deben pasar para introducirse en la célula.

Por otro lado, se ha postulado que la actividad biocida de las tiadiazinas está probablemente también relacionada con la producción del isotiocianato correspondiente por hidrólisis dentro de la célula⁴⁷ (esq. 2). Asimismo, los isotiocianatos son conocidos por tener propiedades fungicidas,⁴⁸ lo cual es quizá debido a su reacción con grupos sulfhidrilo para formar ditiocarbamatos. Cabe mencionar que estos últimos (fungicidas), fueron los primeros tipos de droga a las cuales se les estudió su acción mediante cálculos de orbital molecular.⁴⁹



Esquema 2.- Formación de isotiocianato.

El compuesto que da origen a este estudio, la Dibenzotiona (I), se ha descrito como una sustancia potencialmente productora de isotiocianato, y ya se han estudiado sus efectos antimicrobianos, resultando ser efectiva contra infecciones experimentales en ratón por *Streptococcus pyogenes* y *Pasteurella multocida* con dosis máxima de 200 mg/Kg.⁵⁰

Se ha ensayado también la actividad antimicrobiana y ascaricida de este compuesto in vitro en comparación con algunos aralquil y arilisotiocianatos, resultando ser activa contra *Staphilococcus aureus*, *Staphilococcus pyogenes*, *Staphilococcus albus*, *Proteus vulgaris*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Trichophyton gypseum*, *Epidermophyton*, *Aspergillus niger* y *Trichomonas vaginalis*.⁵¹

Asimismo, el interés por encontrar nuevos agentes fungicidas de actividad biológica similar o mejor a la Dibenzotiona ha llevado a la síntesis y prueba experimental de más de 100 derivados de este tipo de compuestos con núcleo tiadiazínico.⁵²

Sin embargo, y a pesar de la extensión de dichos estudios, resulta evidente que habiendo tenido en cuenta algunas características fisicoquímicas de este tipo de compuestos, previo a una síntesis, se pudo haber inferido ciertas ventajas entre cada uno de ellos, tomando en consideración dichos parámetros, obtenidos a partir de métodos semiempíricos de Orbitales Moleculares. Lo cual se pudo reflejar en un ahorro de recursos al realizar la búsqueda de un compuesto de similar actividad biológica a partir de datos puramente teóricos, sin la necesidad de ensayar tal número de compuestos en forma experimental.

Esto es precisamente lo que se intentó en el presente trabajo, para 4 análogos de la Dibenzotiona (I). Los resultados del estudio teórico son presentados a continuación.

VI. DISCUSION Y RESULTADOS DE LA PARTE TEORICA.

El estudio de mecánica molecular se realizó mediante el método MM2 incluido en el paquete computacional PCModel 4.0.¹⁰

Con dicho método se lleva a cabo, la minimización de la energía total, obteniéndose una conformación de mínima energía. Así, se obtiene una matriz optimizada, la cual contiene la descripción geométrica entre los átomos, es decir longitudes de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros. Con dicha matriz se realiza la minimización exhaustiva de cada conformero por medio de un cálculo semiempírico de orbitales moleculares AM1 contenido en el paquete MOPAC 6.0.¹¹

Lo anterior, se hizo para la Dibenzotiona y cada uno de sus 4 análogos.

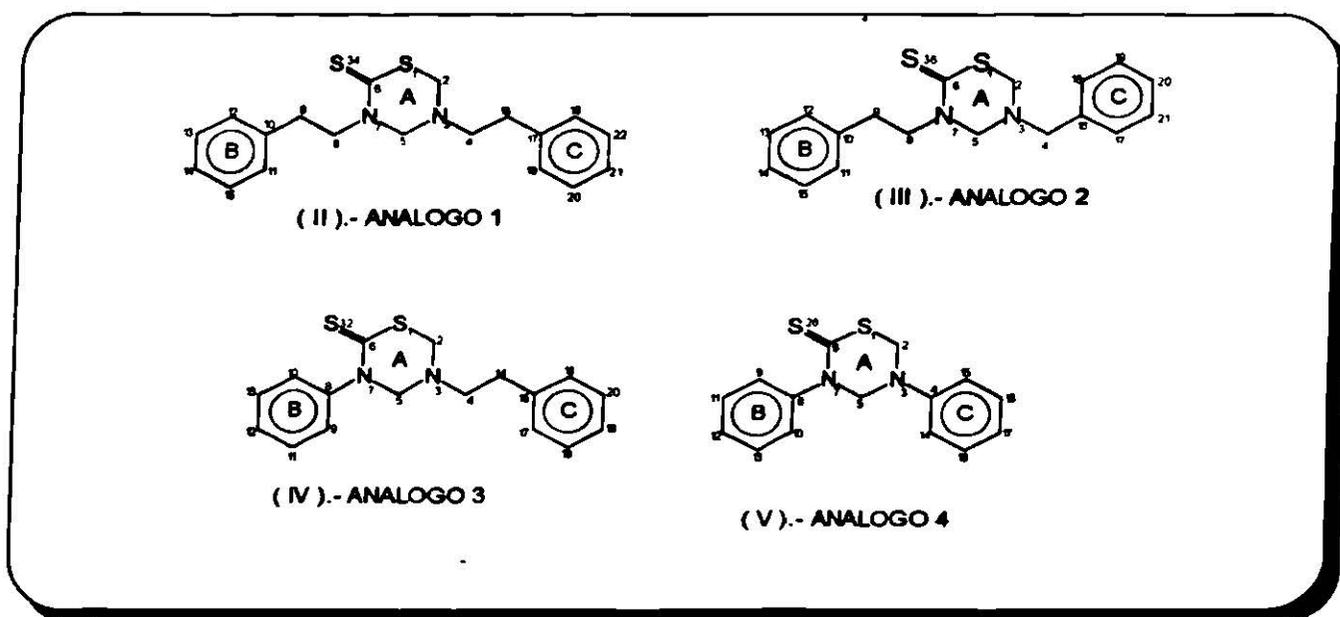


Figura 5.- Compuestos análogos de la dibenzotiona estudiados.

Del resultado de este primer cálculo, se obtiene una matriz optimizada tanto electrónica como estéricamente (de geometría relajada), a partir de la cual, con la ayuda de modelos Dreiding modificando los ángulos diedros correspondientes a los sustituyentes en la posiciones 3 y 7, y tomando en cuenta principalmente interacciones de tipo estérico, se obtuvieron los conformeros extremos para cada uno de los compuestos análogos a la Dibenzotiona (ver índice de conformeros).

Los ángulos diedros que se modificaron en cada compuesto son: $C_8-N_7-C_6-S_1(\gamma)$ y $C_4-N_3-C_2-S_1(\theta)$ con diferentes valores en cada caso.

En total, se obtuvieron 24 conformeros a estudiar, incluyendo los de la Dibenzotona (ver índice de conformeros), a los cuales se les aplicó un cálculo semiempírico de orbitales moleculares AM1. De los resultados de este cálculo, se hizo un análisis siguiendo el criterio de mínima energía, así como una comparación de los parámetros fisicoquímicos producidos por el método cuántico con el propósito de saber cual de dichos análogos presentaba un arreglo espacial de mínima energía, así como otras características fisicoquímicas, igual a lo mostrado por el compuesto (I).

VI.a Comparación de las Propiedades Fisicoquímicas.

A continuación se comparan los parámetros fisicoquímicos obtenidos para estos conformeros, observando lo siguiente para cada uno de ellos (ver anexo-1):

-ENERGIA TOTAL.

Se observa que el análogo que presenta menor energía total en todos sus conformeros es el II aún por debajo del valor de energía de I en su CME (-74253.96 Kcal/mol), esto significa que el análogo II en todos sus conformeros es el más estable. Por otro lado, el análogo más inestable de todos es el V en sus diferentes conformeros. Si se compara el valor de la energía total de I en su CME con el de los análogos, se observa que el valor más parecido lo presenta IV.a (-74359.27 Kcal/mol).

-ENERGIA ELECTRONICA.

Al analizar y comparar los valores de Energía Electrónica para cada compuesto en su conformero de mínima energía, se observa que I.c presenta un valor de -549168.13 Kcal/mol, el análogo II.d presenta el menor valor de energía (-601451.61 Kcal/mol) y el V.a presenta la mayor energía (-458022.79 Kcal/mol). Por otro lado, el análogo que tiene mayor similitud a la Dibenzotona en cuanto a este parámetro es el III.a (-566980.60 Kcal/mol).

-ENERGIA DE REPULSION ESTERICA (Core-Core).

En base a las comparaciones entre estos valores, se pueden hacer las siguientes observaciones: La Dibenzotona en su CME (I.c), presenta un valor de 474914.24 Kcal/mol y el valor más parecido a éste es el de III.a (489023.96 Kcal/mol). El mínimo valor lo presenta V.a (390905.05 Kcal/mol) y el máximo es el de II.d (519952.50 Kcal/mol).

Como se puede apreciar, los valores de E_T , E_{elec} , y E_{rep} resultan congruentes con lo mostrado en el índice de conformaciones, ya que generalmente los conformeros con los sustituyentes en N_3 y N_3 que presentan una disposición trans, es decir, menores repulsiones tanto estéricas como electrónicas, resultan ser evidentemente los arreglos de mínima energía.

-CALOR DE FORMACION.

Después de realizar la comparación entre los valores de ΔH_f para los compuestos en sus CME, se observa que: la Dibenzotona presenta el valor más alto (217.994 Kcal/mol) y el valor más similar a éste lo presenta V.a (180.918 Kcal/mol), mientras que el valor más bajo es el de III.a (101.919 Kcal/mol). Algo muy importante a observar es que todos los valores son positivos, lo que significa que todos los compuestos analizados son menos estables que sus elementos y por lo tanto, requieren cierta energía para poder formarse (a partir de sus elementos).

-POTENCIAL DE IONIZACION. ($-E_{HOMO}$)

Analizando y comparando los valores de potencial de ionización para los compuestos en sus CME, se pueden hacer las siguientes observaciones: el valor perteneciente a I.c es el más bajo (7.736 eV), el más parecido a éste es el de V.a (8.266 eV) y el valor más alto es el de IV.a (8.470 eV). Como ya se explicó, estos valores corresponden a la energía requerida para extraer un electrón de un átomo, por lo tanto, I.c es el compuesto que más fácilmente se ioniza ó cede electrones, por el contrario de V.a.

-ENERGIA DEL LUMO.

De acuerdo a estos valores y a la comparación hecha entre ellos, se puede observar lo siguiente: El valor de **Lc** es el mayor que se tiene (-0.178 eV) y el más cercano a éste es el de **III.a** (-0.334 eV) aunque existe mucha diferencia entre los dos. Los demás valores también son más bajos, siendo el mínimo el de **V.a** (-0.683 eV).

-MOMENTO DIPOLAR.

Analizando los valores de Momento Dipolar de los compuestos en sus CME, se observa lo siguiente: el valor mayor es para **Lc** (6.602 D), lo cual significa que posee mayor asimetría de carga y por lo tanto mayor polaridad que los 4 análogos. El compuesto menos polar es el **V.a**, que tiene un valor de 5.101 D. Por otro lado, el valor más similar al de **Lc** es el del análogo **IV.a**(6.396 D).

-ORDEN DE ENLACE.

Analizando primero el mecanismo de formación del isotiocianato (esq. 2), se observa que los enlaces involucrados en éste son $S_1-C_6(A)$, $C_5-N_7(B)$ y $C_6-N_7(C)$, del anillo tiadiazínico. Los dos primeros enlaces (A y B) se rompen y el tercero (C) se fortalece para formar uno doble, esto significa que los valores para los enlaces A y B deben ser menores de 1 y para el enlace C, mayores. Si analizamos ahora los valores de orden de enlace por separado, se pueden hacer las siguientes observaciones: para el enlace (A), la Dibenzotona, (**Lc**) presenta un valor de 0.999, mientras que los demás análogos tienen valores arriba de 1; **III.a** tiene el mayor valor (1.076) y el valor más cercano al de **Lc** es el que presenta **V.a** (1.031). En el enlace (B), todos los valores están por debajo de 1, siendo el valor menor para **V.a**(0.901), el valor más alto es el de **Lc**(0.928) y el más parecido a éste es el **II.d**(0.921). Por último, en el enlace (C), todos los valores son mayores que 1, siendo el valor más bajo el de **II.d**(1.112), el máximo valor es el que presenta **III.a**(1.193) y el más parecido al de la Dibenzotona es el de **IV.a**(1.167). (Ver anexo-2).

Por lo tanto, se puede concluir que todos los análogos excepto en lo que respecta al enlace A, presentan valores que de acuerdo al mecanismo de ruptura (esq.2), son muy

apropiados y se puede decir por lo tanto, que posiblemente todos los análogos podrían en cierto modo formar el isotiocianato correspondiente por hidrólisis intracelular.

-ORBITALES ATOMICOS QUE CONTRIBUYEN MAS AL HOMO Y AL LUMO.

Se hizo una comparación de los resultados de la Dibenzotiona (I) y de sus análogos en su conformación de mínima energía, y se observó que en todos los casos, el orbital que contribuye más al HOMO es el Py del azufre de la tiona($S_{T_{\text{tione}}}$). En cuanto al orbital que contribuye más al LUMO, para la Dibenzotiona es el Px del C_6 y en los análogos es el Pz del mismo átomo(ver anexo-1). Lo anterior, se puede apreciar en las gráficas de HOMO y LUMO(ver figuras, anexo-1), para el compuesto I y el compuesto II en sus CME.

-DENSIDADES ELECTRONICAS.

En la fig. del anexo-4, se presentan las densidades electrónicas de los átomos pesados de los compuestos I.c y II.d. Los valores correspondientes a los átomos del anillo tiadiazínico, en ambos casos, son muy parecidos y estan de acuerdo a los valores esperados para dichos átomos segun su electronegatividad.

-POTENCIAL ELECTROSTATICO.

Como ya lo hemos mencionado, el potencial electrostático nos sirve para encontrar los sitios de reacción - zonas electrófilicas ó nucleofílicas- en una molécula, describiendo así la posible interacción de energía del sistema con centros de carga externos. Sin embargo, los valores más negativos de potencial electrostático no necesariamente están adyacentes al átomo más negativo. Esto nos da una idea de la utilidad del potencial electrostático comparado con simples cargas atómicas(densidad electrónica) en la predicción de la reactividad de un compuesto. En la fig. 6 se aprecian los sitios de reacción en la molécula de I.c. Se observa que todos los sitios de reacción presentes en la molécula corresponden a zonas positivas, las cuales se encuentran en: el S de la tiona, el

S que constituye el anillo tiadiazínico, y las posiciones ipso, orto y meta en los anillos B y C respectivamente. Las zonas más positivas son las dos primeras.

En la fig. 7 se pueden apreciar los sitios de reacción presentes en la molécula del compuesto II.d. Se observa, al igual que en el caso anterior, que todos los sitios de reacción son zonas positivas, pero en este caso, existe un mayor número de ellas. Se pueden observar zonas positivas en los átomos de N₃, N₇, C₂ y C₅ del anillo tiadiazínico, así como en las posiciones ipso, orto e ipso, orto; meta en los anillos B y C respectivamente. También se observan zonas ligeramente positivas en los átomos de S y C de la tiona. Las zonas más positivas se localizan en el anillo aromático B. Lo anterior nos indica que evidentemente existe una mayor similitud, entre estos 2 compuestos, en cuanto a las características electrostáticas de los anillos aromáticos. Lo cual resulta importante si se postula que la interacción de estos grupos -no polares- con los correspondientes en la membrana celular, es un factor importante en la actividad biológica de estos compuestos.

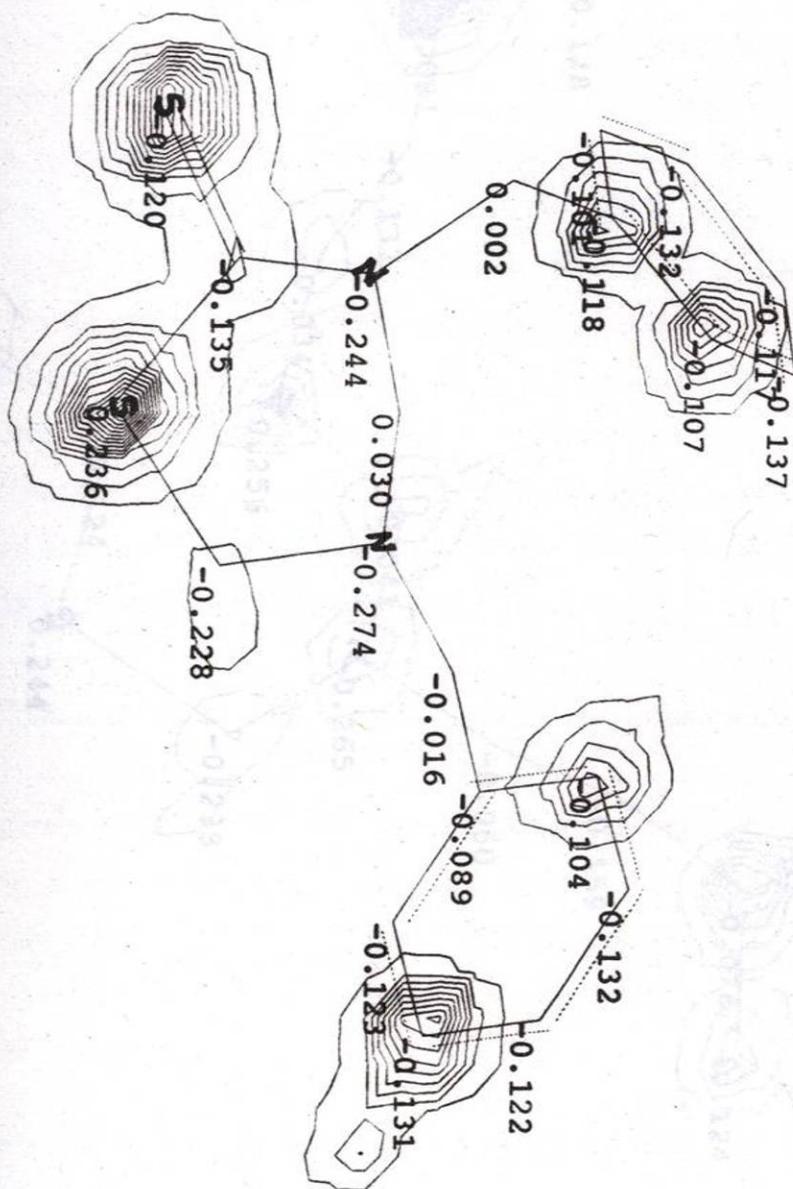


Figura 6.- Potencial electrostático y densidad de carga del compuesto I.C. La línea continúa indica la zona positiva y la línea punteada indica la zona negativa.

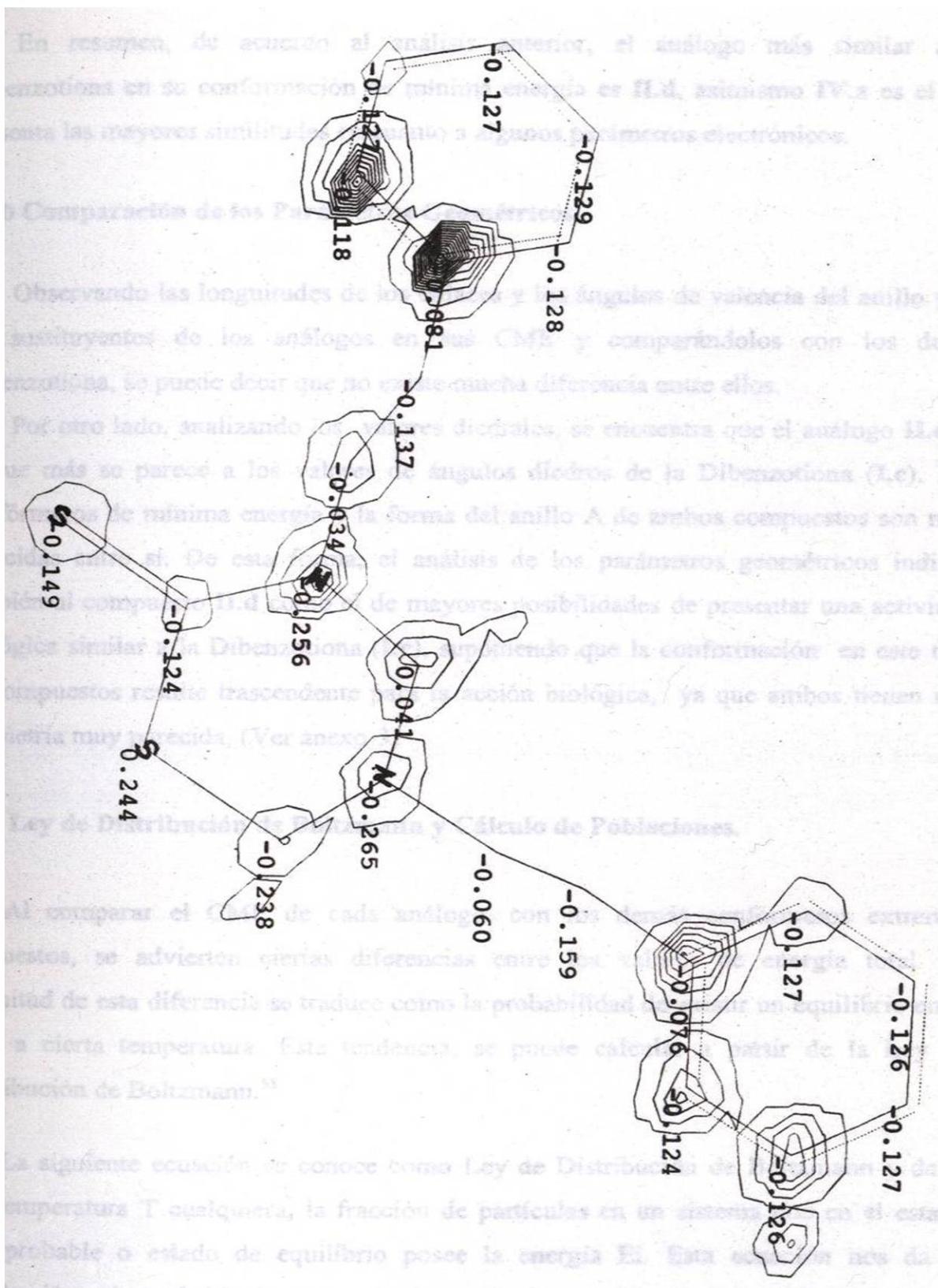


Figura 7.- Potencial electrostático y densidad de carga del compuesto II.d. La línea continua indica la zona positiva y la línea punteada indica la zona negativa.

En resumen, de acuerdo al análisis anterior, el análogo más similar a la Dibenzotiona en su conformación de mínima energía es **II.d**, asimismo **IV.a** es el que presenta las mayores similitudes en cuanto a algunos parámetros electrónicos.

VI.b Comparación de los Parámetros Geométricos.

Observando las longitudes de los enlaces y los ángulos de valencia del anillo y de los sustituyentes de los análogos en sus CME y comparándolos con los de la Dibenzotiona, se puede decir que no existe mucha diferencia entre ellos.

Por otro lado, analizando los valores diedrales, se encuentra que el análogo **II.d** es el que más se parece a los valores de ángulos diedros de la Dibenzotiona (**I.c**). Los confórmeros de mínima energía y la forma del anillo A de ambos compuestos son muy parecidas entre sí. De esta forma, el análisis de los parámetros geométricos indican también al compuesto **II.d** como el de mayores posibilidades de presentar una actividad biológica similar a la Dibenzotiona (**I.c**), suponiendo que la conformación en este tipo de compuestos resulte trascendente para la acción biológica, ya que ambos tienen una geometría muy parecida. (Ver anexo-3)

VI.c Ley de Distribución de Boltzmann y Cálculo de Poblaciones.

Al comparar el CME de cada análogo, con los demás confórmeros extremos propuestos, se advierten ciertas diferencias entre los valores de energía total. La magnitud de esta diferencia se traduce como la probabilidad de existir un equilibrio entre ellos a cierta temperatura. Esta tendencia, se puede calcular a partir de la Ley de Distribución de Boltzmann.⁵³

La siguiente ecuación se conoce como Ley de Distribución de Boltzmann y da, a una temperatura T cualquiera, la fracción de partículas en un sistema que en el estado más probable o estado de equilibrio posee la energía E_i . Esta ecuación nos da la distribución más probable de partículas de un sistema entre todos los niveles de energía disponibles. (ec. 33)

$$\frac{N_1}{N} = \frac{e^{-E_1/kT}}{\sum e^{-E_i/kT}} \quad (33)$$

donde N es el número de partículas, T es la temperatura, N_1 es el nivel energético, E_i es la energía y k es la constante de Boltzmann.

La relación del número de partículas en un estado cualquiera E_i , relativo a otro de energía E_0 , se deduce a partir de la ecuación:

$$\frac{N_1}{N} = \frac{g_1 e^{-E_1/kT}}{\sum g_i e^{-E_i/kT}} \quad (34)$$

en la que se ha dado cierto peso estadístico a cada nivel, (g_i), quedando

$$\frac{N_1}{N_0} = \frac{g_1 e^{-E_1/kT}}{g_0 e^{-E_0/kT}} \quad (35)$$

$$\frac{N_1}{N_0} = \frac{g_1}{g_0} e^{-(E_1-E_0)/kT} \quad (36)$$

Haciendo el arreglo para la aplicación que le queremos dar a dicha Ley, y teniendo en cuenta que

$$N_1 + N_0 = 1 \quad (37)$$

resulta la siguiente ecuación:

$$\frac{N_1}{N_0} = e^{-(E_1-E_0)/RT} \quad (38)$$

donde:
$$N_1 = \frac{e^{-(E_1-E_0)/RT}}{e^{-(E_1-E_0)/RT} + 1}$$

$$N_0 = 1 - N_1$$

$$R = 1.986 \text{ cal} \cdot \text{K/mol}$$

$$T = 298 \text{ }^\circ\text{K}$$

Esta última ecuación fué usada para calcular los valores de N_1 y N_0 . N_1 corresponde a la población del conformero de mínima energía y N_0 es la población del conformero con el cual se hace la comparación.

| Conformero/ Compuesto | a | b | c | d | e | f |
|--------------------------|----------|---|----------|---------|---|---|
| I | * | * | 100.000% | * | - | - |
| II | * | * | 14.232% | 85.768% | - | - |
| III | 99.298% | * | 0.702% | * | * | * |
| IV | 96.738% | * | 3.262% | * | * | * |
| V | 100.000% | * | * | * | - | - |

* Valores que indican una probabilidad de existencia muy pequeña en equilibrio con el conformero más estable.

Tabla I

Como se observa en la tabla 1, el compuesto (I) sólo tiene un conformero estable, el cual no presenta equilibrio con ningún otro. Lo mismo se observa en V. Por otro lado, II en su conformero de mínima energía (II.d) y otro de sus conformeros extremos (II.c) observan una competencia en la probabilidad de existir en el equilibrio (85.77% y 14.23% respectivamente). Los otros análogos también presentan cierto equilibrio (mínimo) entre sus conformeros de mínima energía y otra de sus conformeros, (III: 99.3 y 0.7%; IV: 96.7 y 3.3%).

Se observa entonces, que el análogo que presenta mayor restricción conformacional (igual a I) es el V, mientras que el análogo que presenta mayor flexibilidad conformacional es el II.d. Esto marca cierto grado de incertidumbre en cuanto a predecir cual de todos los aspectos teóricos aquí analizados presentará en realidad un verdadero efecto sobre la actividad biológica, pues como se ha observado no existe una total correlación entre ellos, es decir un análogo que sea unánimemente marcado en el aspecto tanto electrónico como conformacional, como el de mayor posibilidad farmacológica. Sin embargo, se propone de acuerdo a los resultados de energía total, energía electrónica, órdenes de enlace y parámetros geométricos que el análogo II.d resulta el más conveniente para su síntesis y pruebas biológicas. A pesar, como se menciono antes, de tener una mayor flexibilidad conformacional respecto a la Dibenzotiona.

VLd Barreras Rotacionales.

Las CME encontradas para I y II, son únicamente un punto dentro de la gráfica de energía potencial de dichos compuestos. Por lo tanto, para tratar de encontrar un mínimo global, se realizaron cuatro barreras rotacionales para cada uno. En las cuales se lleva a cabo un barrido de conformaciones al variar sistemáticamente un ángulo diedro definido. Y posteriormente, se grafican los resultados para una mejor interpretación. En las gráficas, se tiene como abcisa o variable independiente el ángulo diedro y como ordenada o variable dependiente la diferencia de Energía en electronVolts.

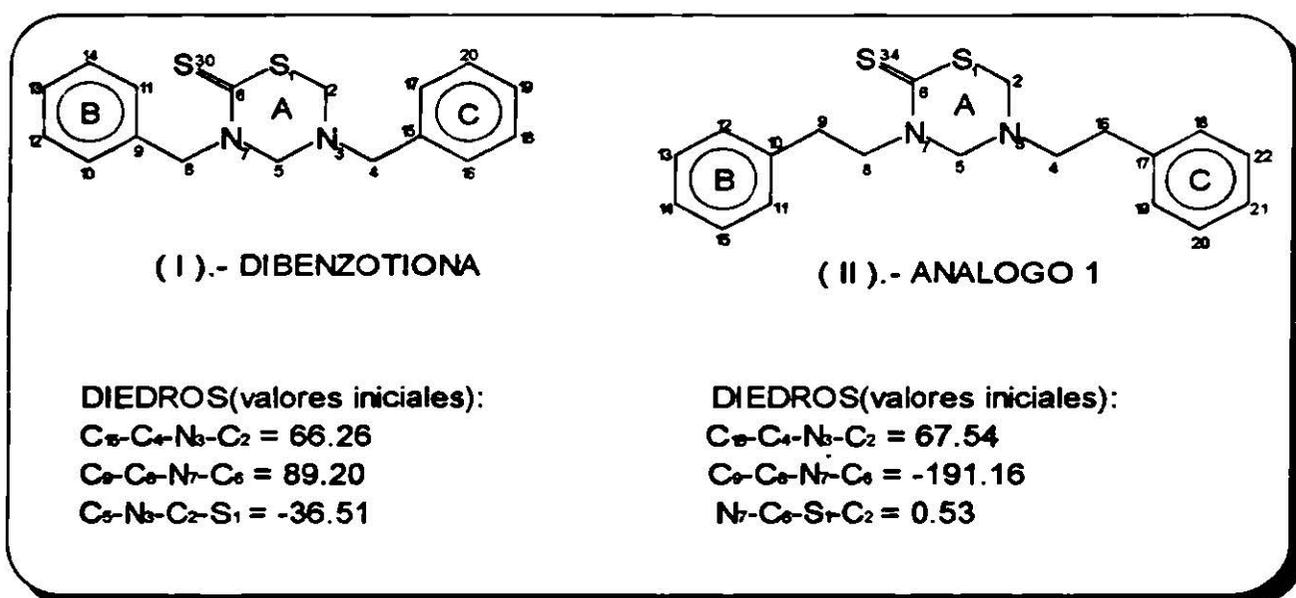


Figura 8.- Estructuras y valores originales de los diedros involucrados en las barreras rotacionales.

En el caso de (I), los valores originales de los ángulos diedros en su CME eran, para las siguientes cadenas de átomos $C_{15}-C_4-N_3-C_2$, 66.26° ; $C_9-C_8-N_7-C_6$, 89.20° y para $C_5-N_3-C_2-S_1$, -36.51° , de esta forma las barreras rotacionales se realizaron como sigue: para el primer ángulo diedro, empezó de 0° aumentando 10° hasta 180° , lo mismo para el segundo diedro; en la tercera barrera se rotaron los dos primeros ángulos diedros simultáneamente y con movimiento conrotatorio de 0 hasta 180 aumentando en 10° y en la cuarta barrera se rotó el diedro desde -45 a 45 aumentando en 5° .

En la barrera rotacional realizada simultáneamente para dos diedros,(fig. 9) se encontró un mínimo local a 80° . En la gráfica se puede apreciar que existe un ΔE entre los valores de 70° y 80° (9.9 Kcal/mol) y 80° y 90° (0.2 Kcal/mol). Dichos valores de ΔE -aunque son muy pequeños- son los responsables de que un compuesto tenga preferencia por estar en cierta conformación.

También se encontró otro mínimo local en la barrera efectuada dentro del anillo ($C_5-N_3-C_2-S_1$)(fig.10) en un valor de -40° para el ángulo diedro. En la gráfica correspondiente se observa que en este caso, los valores de ΔE son también muy pequeños: 6.8 Kcal/mol entre -45° y -40° y 1.3 Kcal/mol entre -40° y -35° .

En las otras barreras realizadas no se encontró otro mínimo local.

Por otro lado, los valores originales de los diedros en la CME de II eran: $C_{16}-C_4-N_3-C_2$, 67.54° ; $C_9-C_8-N_7-C_6$, -191.16° ; $N_7-C_6-S_1-C_2$, 0.53° , realizando las barreras como sigue: el primer y el segundo diedro se variaron de 0 a 180 aumentando de 10° , obteniendo las dos primeras barreras, la tercera se realizó rotando ambos diedros simultáneamente, con movimiento conrotatorio, desde 0 aumentando en 10 hasta 180° y la última se obtuvo variando el tercer diedro de -15 aumentando en 5° hasta 15° .

En la barrera realizada simultáneamente para dos diedros(fig. 11), se encontraron dos mínimos locales, uno a 10° y otro a 120° . En la figura se aprecia que el mínimo más representativo es el que se encuentra a 10° , ya que los valores de ΔE son mayores que en el otro caso: 0.2 Kcal/mol entre 0° y 10° ; 42.5 Kcal/mol entre 10° y 20° ; 3.7 Kcal/mol entre 110° y 120° , así como 11.7 Kcal/mol entre 120° y 130° .

De la misma forma, en las demás barreras no se encontró otro mínimo global.

Por lo tanto podemos concluir que la afirmación hecha anteriormente, de acuerdo al análisis de poblaciones, el compuesto con mayor flexibilidad conformacional es efectivamente el II.d. Lo cual se comprobó en esta última parte, al encontrar otros dos mínimos globales para dicho análogo.

Barrera rotacional para I.o Diedros C9-C8-N7-C6 Y C15-C4-N3-C2

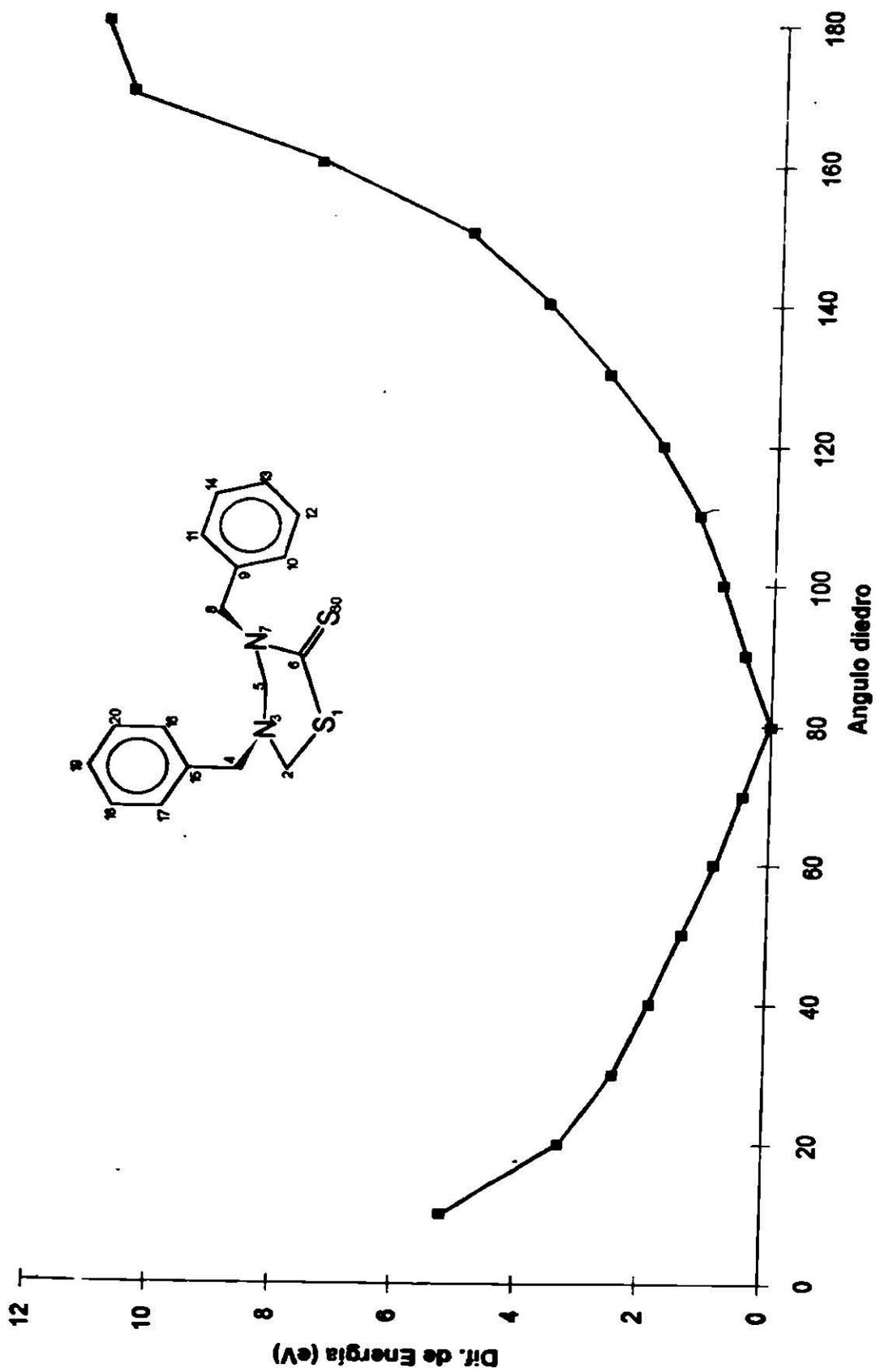


Figura 9

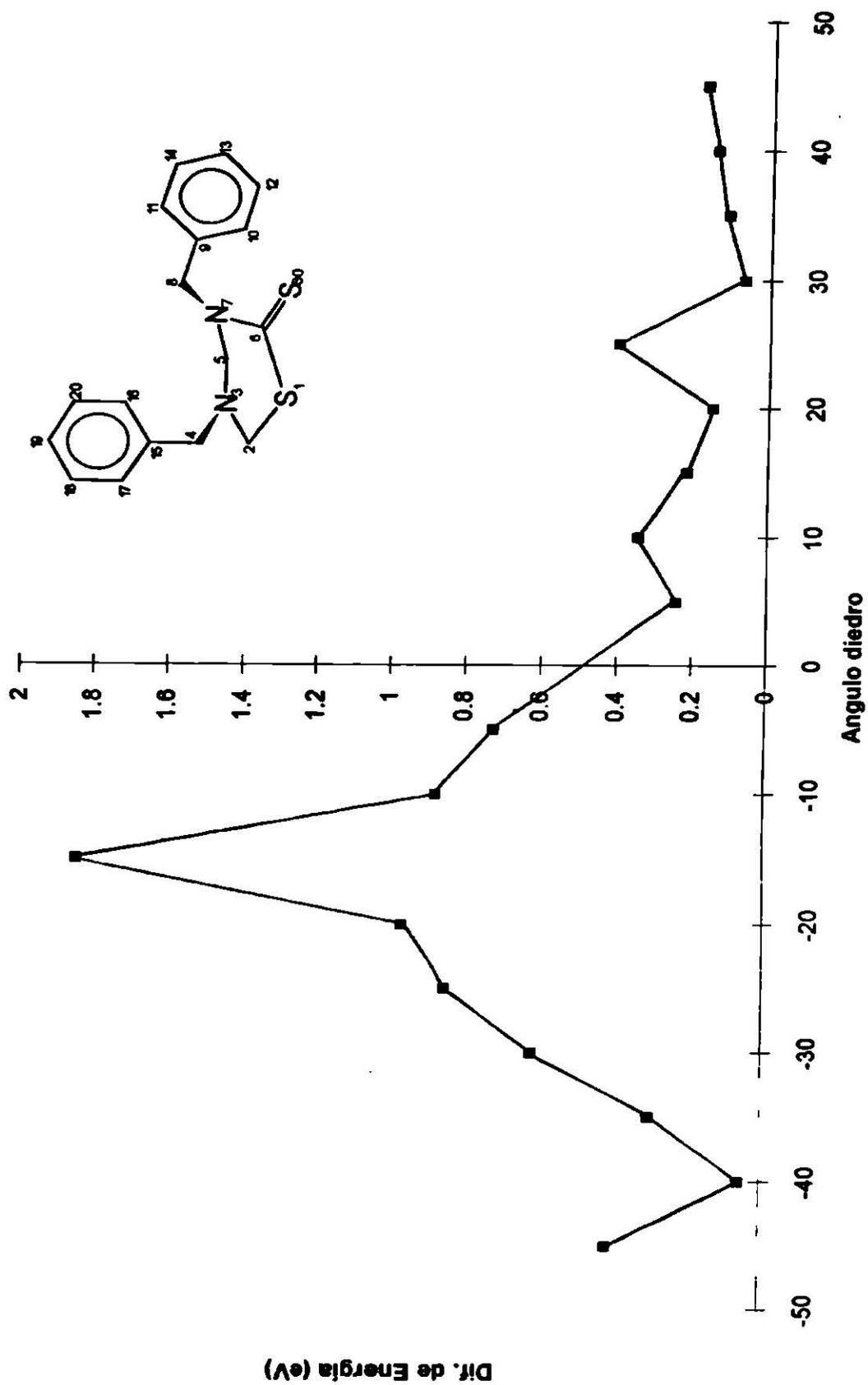
Barrera rotacional para I.c Diedro C5-N3-C2-81

Figura 10

Barrera rotacional para II.d Diedros C9-C8-N7-C6 y C16-C4-N3-C2

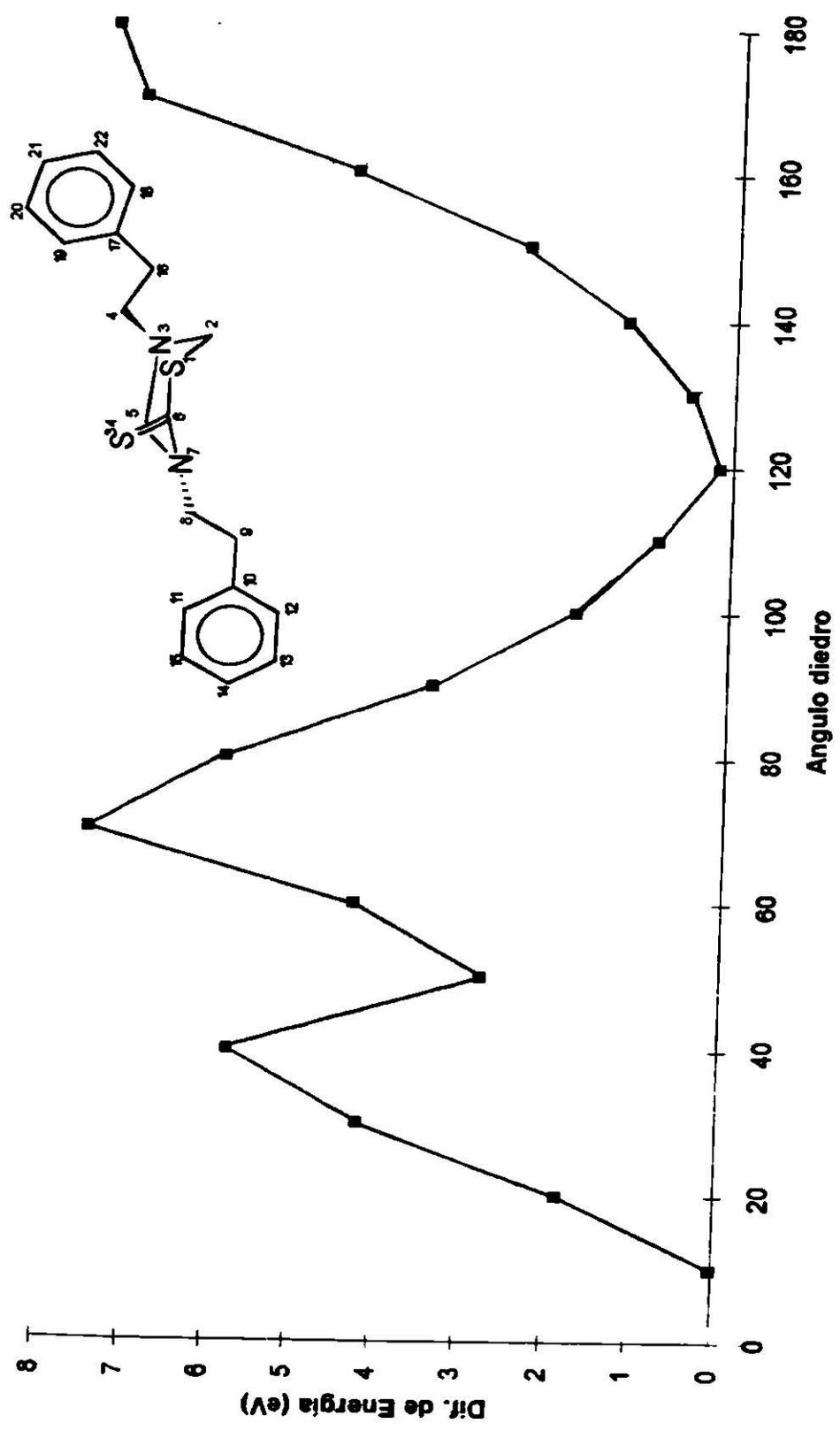


Figura 11

VII. PREDICCIÓN DEL COMPUESTO POTENCIALMENTE ACTIVO.

Como ya se ha mencionado en este trabajo, la actividad biológica de las tiadiazinas está muy relacionada con la formación de isotiocianato dentro de la célula, por lo que, para hacer la predicción del compuesto potencialmente activo, se tomará en cuenta principalmente los parámetros que pueden estar involucrados en dicho aspecto y que son en este caso los de tipo electrónico. De acuerdo a estos parámetros, previamente analizados, el compuesto que tiene más posibilidades de presentar la misma actividad biológica que la Dibenzothona es el **II** en su conformero **d**. Por otro lado, se ha mencionado que para ser efectivo, un biocida debe entrar perfectamente en el sitio de acción. Por lo tanto, y de acuerdo a esto, el aspecto conformacional, podría ser muy importante en el mecanismo de acción de estos compuestos. De esta manera se propone a **II.d** como un posible compuesto análogo a la Dibenzothona en cuanto a actividad biológica. Sin embargo, como se vió antes, también queda abierta la posibilidad de estudiar las características del compuesto **IV.a** (el cual presenta una diferencia entre sus CME, de 105.4 Kcal/mol con respecto a **I.c**).

VIII. DISCUSION Y RESULTADOS DE LA PARTE EXPERIMENTAL.

Basados en los resultados del estudio teórico, se concluye que el compuesto II.d presentará posiblemente una similar actividad biológica que la presentada por la Dibenzotiona, por lo que en esta parte se discutirán los aspectos de la preparación y caracterización de dicho compuesto.

VIII.a Metodología General.

En los ensayos realizados, las materias primas para las condensaciones fueron: formaldehído (CH_2O), fenetilamina ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}$) y fenetilditiocarbamato de amonio ($\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{S}_2$), este último fue preparado a partir de fenetilamina, disulfuro de carbono (CS_2) e hidróxido de amonio (NH_4OH) mediante una técnica reportada en la literatura,⁵⁴ con la cual se obtiene un rendimiento de 49.8%.

Todos los reactivos usados son de grado analítico de la firma Aldrich y los disolventes fueron adquiridos en Productos Químicos Monterrey S.A. y destilados para su uso.

Los ensayos se realizaron -en forma general- de la siguiente manera: Se disuelve el fenetilditiocarbamato de amonio y se pasa a un matraz de 2 bocas provisto de agitador magnético, se añade el formaldehído, se deja reaccionar por unos minutos y posteriormente se agrega la fenetilamina, se ajusta la temperatura y se deja reaccionar el tiempo que sea necesario -se sigue por CCF-. Transcurrido el tiempo la reacción se para, se separan los productos por técnicas físicas o cromatográficas y se caracterizan por Espectroscopía de Absorción en el Infrarrojo(IR), Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN ^1H) y Espectrometría de Masas (EM).

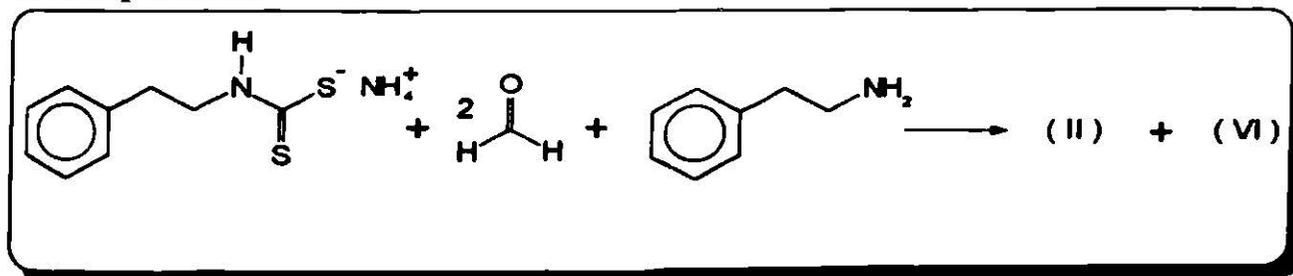
Los puntos de fusión (no corregidos) se midieron en un aparato para puntos de fusión de la marca Sybron-Thermolyne Modelo No. MP-12600.

Los espectros de IR se realizaron en un espectrómetro Nicolet 205 FT-IR en pastilla de KBr. Los espectros de RMN¹H se obtuvieron a 200 MHz en un espectrómetro Varian Modelo FT-80, utilizando disolventes deuterados y los desplazamientos químicos se reportan en ppm a partir del TMS. Para indicar la multiplicidad de las señales, se utilizan las abreviaturas: (s) singulete, (sa) singulete ancho, (da) doblete ancho, (t) triplete, (m) multiplete. Los espectros de Masas se realizaron mediante la técnica de impacto electrónico en un espectrómetro cuadrupolo Hewlett-Packard 5985A. La estructura de Rayos X del compuesto II, se obtuvo en un difractor Nicolet R3m de cuatro círculos con intervalo angular de $3.0 < 2\theta < 110$ utilizando un cristal de $0.48 \times 0.18 \times 0.16$ mm irradiado con radiación monocromática. Dimensiones de la celda unitaria: Monoclínico, $a=24.471(5)$ Å, $b=6.849(3)$ Å, $c=22.944(5)$ Å, $\alpha=90^\circ$, $\beta=97.6(5)^\circ$, $\gamma=90^\circ$, $V=3811(2)$ Å³, $F(0,0,0)=1456$, $z=8$, $\rho_{\text{calc}}=1.194\text{mg/cm}^3$, grupo espacial: C2/c.

VIIIb Métodos experimentales.

Vorschlang von Huisgen,⁵⁵ propone que un posible mecanismo que explica la formación de anillos tiadiazínicos, del tipo de la Dibenzotiana, involucra una reacción de cicloadición dipolar-1,4. Por lo tanto, con el propósito de mejorar los rendimientos se realizaron varios ensayos utilizando disolventes de polaridad más alta, que pudieran estabilizar a los aductos de esta reacción, así como diferentes tiempos y temperaturas. De esta forma, con el fin de encontrar cuáles eran las condiciones más favorables para llevar a cabo la preparación del compuesto II, se realizaron los ensayos que se describen a continuación.

En el siguiente esquema se presenta la reacción llevada a cabo para la preparación del compuesto II.



Esquema 3.- Reacción general.

En total, se hicieron 4 ensayos, los cuales se describen a continuación:

1.- REACCION EN DMSO, A 0°C POR 3 HORAS. En un matraz de 2 bocas de 50 ml se colocó 1gr. (4.67 mmol) de ditiocarbamato de amonio, se disolvió en 10 ml de dimetilsulfóxido(DMSO) usando un agitador magnético y posteriormente se le añadió 9.34 mmol de formaldehído en forma de solución conteniendo 35 a 40%. Esta mezcla se dejó en agitación por 15 minutos y después se añadió 0.6ml (4.67 mmol) de fenetilamina gota a gota desde un embudo de adición. Por último se agregó 0.4 ml de una solución al 20% de hidróxido de sodio. La reacción se mantuvo en agitación, aproximadamente a 0°C (usando una mezcla hielo-sal) por 3 hrs. y se siguió por Cromatografía en Capa Fina(CCF), observándose desde los primeros 30 min. la aparición de una mancha diferente a la de los reactivos, la cual fué incrementando en intensidad y se fué abriendo para dar otras manchas. Transcurrido este tiempo, el crudo de reacción se filtró a vacío. Después de 4 días, la solución empezó a cristalizar en forma de finas agujas. Para purificar el producto se intentó una recristalización en diclorometano, pero después de 2 días no se obtuvieron los cristales, por lo que se realizó una separación cromatográfica, usando una mezcla hexano-acetato de etilo 1:1. De este ensayo se obtuvo el producto VI con un rendimiento de 4.28%. El compuesto VI se caracterizó mediante las técnicas mencionadas anteriormente.

2.- REACCION EN DMSO, A 0°C POR 10 HORAS. La reacción se realizó con las mismas cantidades de reactivos, el mismo orden de adición y en el mismo disolvente que la primera. Se mantuvo en agitación, aproximadamente a 0°C (usando una mezcla hielo-sal) por 10 hrs. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a vacío. El filtrado, que presentó un color amarillo, se calentó a una temperatura de 60°C aproximadamente, la reacción se siguió por CCF, observandose la aparición de varias manchas diferentes a las que se observan de los reactivos. Pero en un descontrol del termostato, la temperatura se elevó hasta 120°C y la mezcla de reacción se volvió color naranja oscuro y la CCF reveló una mancha muy intensa y algo impura. Posteriormente, se realizó una separación cromatográfica en mezcla hexano-acetato de etilo 1:1.

De esta reacción se obtuvo nuevamente el producto VI, pero ahora con un rendimiento de 10.7%. P.f= 89°C (Lit.⁵⁶ 94-95°C).

3.- REACCION EN ETANOL, A 50°C POR 10 HORAS. Esta reacción se realizó usando las mismas cantidades de reactivos y el mismo orden de adición de las dos primeras, sólo se cambió el disolvente, que en este caso fue etanol. La reacción se mantuvo en agitación, aproximadamente a 50°C por 10 hrs. Se siguió la reacción por CCF, revelando desde un principio la formación de 3 manchas diferentes, una de las cuales fue aumentando en intensidad y, por el contrario de las reacciones anteriores, no aparecieron otras manchas. Al cabo de este tiempo, el crudo de reacción se concentró y se realizó una separación cromatográfica en columna eluyendo con una mezcla hexano-acetato de etilo 1:1, de la cual se obtuvieron dos fracciones impuras. Una de ellas se purificó por medio de una placa preparativa de sílica gel y la otra por una separación cromatográfica en columna utilizando una mezcla hexano-acetato de etilo 70:30, como eluyente. De la primera se obtuvo el producto VI con un rendimiento de 9.1% y de la segunda se obtuvo el producto II con un rendimiento de 6.5%. El compuesto II se caracterizó por las técnicas antes mencionadas.

4.- REACCION EN ETANOL, A 50°C POR 6 HORAS. En un matraz de 2 bocas de 50 ml se colocó 200 mgr(0.9345 mmol) de ditiocarbamato de amonio, se disolvió en 5 ml de etanol usando un agitador magnético y posteriormente se le añadió 1.869 mmol de formaldehído en forma de solución al 40%. Esta mezcla se dejó en agitación por 15 minutos y después se añadió 0.12 ml (0.9345 mmol) de fenetilamina gota a gota desde un embudo de adición. Por último se agregó 0.4 ml de una solución al 10% de hidróxido de sodio. La reacción se mantuvo en agitación, aproximadamente a 50°C por 6 hrs. Transcurrido este tiempo, el crudo de reacción se filtra y se obtiene el producto II, el cual presenta una cristalización en forma de agujas, es soluble en acetona y cloroformo y de acuerdo a la CCF es un compuesto puro. Presenta un Pf. = 108-109°C(Lit.⁵² 108-109°C). El rendimiento obtenido es de 22.5 %.

Además de los anteriores ensayos, se preparó el compuesto **II** mediante un método de síntesis general para tetrahidro-1,3,5-tiadiazin-2-tionas reportado en la literatura,⁵⁷ con el cual se obtuvo un rendimiento de 83%.

CARACTERÍSTICAS ESPECTROSCÓPICAS PARA **II** Y **VI**.

Las características espectroscópicas del compuesto **II** son las siguientes:

IR. cm^{-1} : 3000(d, C-H arom.), 1550(d, C=S), 1500(m, S=C-N), 1455, 1380(f, C=C arom.), 1330(m, S=C-N), 1107(d, S=C-N).

RMN¹H(TMS) δ (ppm): 2.75(2H,t), 2.93(2H,t), 3.06(2H,t), 4.08(2H,s), 4.14(2H,t), 4.34(2H,s), 7.35(10H, m).

EM. m/z:[M]⁺.342, [M+2] 344, 309, 179, 146, 132, 105, 104, P.B.91, 77, 42.

El compuesto **VI** presenta las siguientes características espectroscópicas:

IR. cm^{-1} : 3250(m, N-H), 3000(d, C-H arom.), 1600 y 1450(C=C arom.), 1546(f, C=S) 1450(m, S=C-N), 1345(m, S=C-N), 1280(m, S=C-N).

RMN¹H (TMS) δ (ppm): 2.85(4H,t), 3.6(4H,da), 5.78(2H,sa), 7.25(10H,m)

EM. m/z: [M]⁺.284, 193, 180, 163, 105, P.B.104, 91, 89, 77, 65, 51, 39.

VIII.c Discusión Espectroscópica.

El espectro de IR del compuesto II (ver espectro 1) muestra una banda débil a 3000 cm^{-1} que corresponde al estiramiento C-H aromático y combinación, en la región de 2000 a 1660 aparecen varias bandas correspondientes a los sobretonos de deformación C-H aromático fuera del plano, se observa también una banda débil en 1550 que corresponde al enlace C=S, luego se observa una banda media en 1500 correspondiente a la banda de tioamida II, aparecen también las bandas de 1455 y 1380 que corresponden a la vibración C=C aromático, después aparece una banda media en 1330 correspondiente a la banda de la tioamida III y en 1107 una banda débil que corresponde a la banda tioamida I.

Por otro lado, el espectro de RMN¹H muestra 3 tripletes con desplazamientos muy similares (2.75, 2.93 y 3.06 ppm) con integración de 2 protones para cada una de las señales, luego aparece una señal simple en 4.08 ppm con integral de 2 y en 4.14 una señal triple que integra para 2, se observa también en 4.34 ppm una señal simple con integral de 2 y una señal múltiple en 7.35 ppm que integra para 10 protones (espectro 2).

Por último, el espectro de masas (espectro 3) muestra el siguiente patrón de fragmentación (esquema 4) :

En el cual se muestran las pérdidas importantes de 163 (Ph-CH₂-CH₂-NCS), 33(SH), así como los reordenamientos que explican la formación de los picos más abundantes los cuales se presentan en la siguiente tabla.

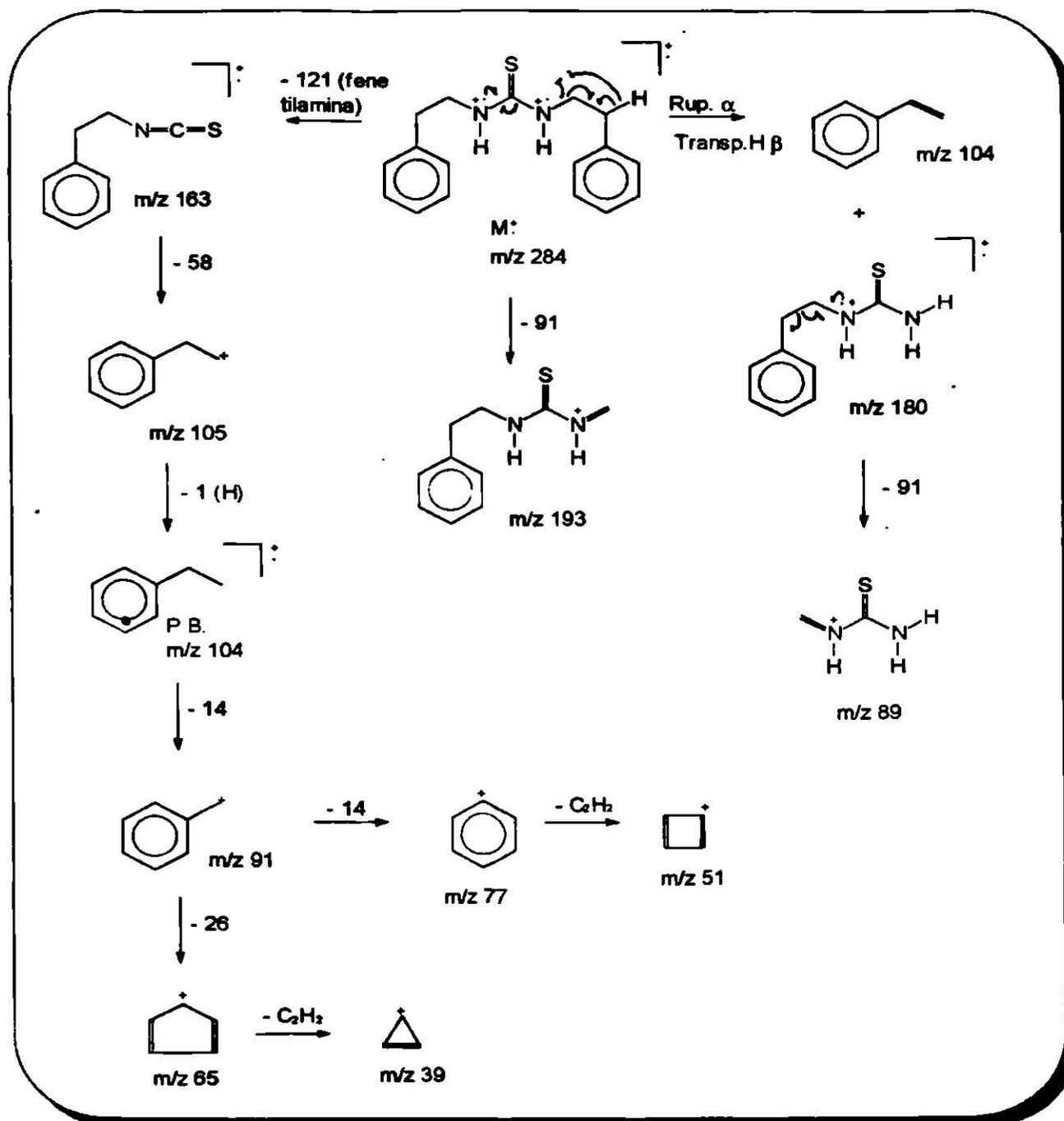
| Especie iónica | m/z | Intensidad relativa |
|------------------|-----|---------------------|
| [M] ⁺ | 342 | 23.0 |
| [M - 33] | 309 | 30.0 |
| [M - 163] | 179 | 22.0 |
| [M - 196] | 146 | 32.0 |
| [M - 210] | 132 | 21.0 |
| [M - 237] | 105 | 80.5 |
| [M - 238] | 104 | 95.8 |
| [M - 251] | 91 | 100.0 |
| [M - 265] | 77 | 56.3 |
| [M - 300] | 42 | 28.0 |

Tabla 2.- Fragmentos más importantes para el compuesto II por I.E.

En el caso del compuesto VI, el espectro de IR (espectro 4) muestra una banda media en 3250 cm⁻¹ que corresponde a la vibración de estiramiento N-H, luego se observa en 3000 una banda débil debida al estiramiento C-H aromático y combinación, también se observan los sobretonos de deformación C-H aromático fuera del plano en la región de 2000 a 1660, aparecen después las bandas de 1600 y 1450 debidas a la vibración C=C aromático, se observa también una banda fuerte en 1546 correspondiente al enlace C=S, después se observa en 1450 una banda media que corresponde a la banda tioamida II, luego una banda media en 1345 correspondiente a la banda tioamida III y en 1280 aparece una banda media que es la banda tioamida I.

El espectro de RMN¹H (espectro 5), presenta una señal triple en 2.85 ppm con integral para 4 protones, también se observa un doblete ancho (da) en 3.6 ppm que integra para 4, además muestra un singulete ancho (sa) en 5.78 que integra para 2 protones y una señal múltiple en 7.25 ppm que integra para 10 protones.

Por otro lado, el espectro de masas (espectro 6) presenta el siguiente patrón de fragmentación:



Esquema 5.- Patrón de fragmentación para el compuesto VI

congruente con lo observado por RMN¹H, en el sentido de que se puede apreciar que la diferente orientación de los grupos fenetilo, provoca que los metilenos de cada uno de dichos grupos se encuentren ubicados en diferentes ambientes magnéticos, con lo cual se explican los diferentes desplazamientos(δ) para éstos en RMN¹H. Sin embargo, en el análisis por difracción de Rayos X se aprecia como en la estructura cristalina el fenetilo sobre N₃ se encuentra en una disposición totalmente axial, aún a pesar de las repulsiones estéricas que se podrían esperar entre los anillos aromáticos.

Es decir, si comparamos los valores de ángulos diedros C₄-N₃-C₂-S₁(θ), C₈-N₇-C₆-S₁(γ) y C₁₆-C₄-N₃-C₂ y C₉-C₈-N₇-C₆(δ) obtenidos por el método AM1 -después de las barreras rotacionales- y los que se obtienen por la difracción de rayos X, se puede observar en la tabla 4 que la mayor correlación entre ambos se presenta para el ángulo γ . En el caso del ángulo θ , como se mencionó anteriormente, en los rayos X la orientación del grupo es axial, sin embargo el método semiempírico postula que dicho ángulo se encuentra en una disposición más bien ecuatorial como se observa en la figura 12.

| Valores de Rayos X | | | | Valores de AM1 | | |
|--------------------|----------|----------|----------|----------------|----------|----------|
| δ | γ | θ | Comp. II | θ | γ | δ |
| 71.4 y 86.4 | 180 | 68 | - | 150 | 170 | 10 ó 120 |

Tabla 4

Asimismo, las cadenas de átomos que corresponden a los ángulos δ , según el análisis de difracción, se presentan en 71.4 y 86.4 respectivamente, sin embargo con AM1, como se mencionó anteriormente se encontraron dos mínimos que se podrían decir globales en 10 y 120° al variar simultáneamente dichos ángulos.

Lo anterior nos muestra claramente, la conveniencia de estudiar en más de un estado de agregación, los posibles conformeros de mínima energía que puede presentar un sistema molecular. Ya que es un hecho que la molécula de un fármaco al momento de actuar en la biofase, se encuentra en lo que se ha llamado un 4o. estado de agregación en el que influyen, iones, grasas, aminoácidos, etc., por lo cual resulta importante conocer el comportamiento conformacional de una potencial droga en más de un estado físico.⁵⁸

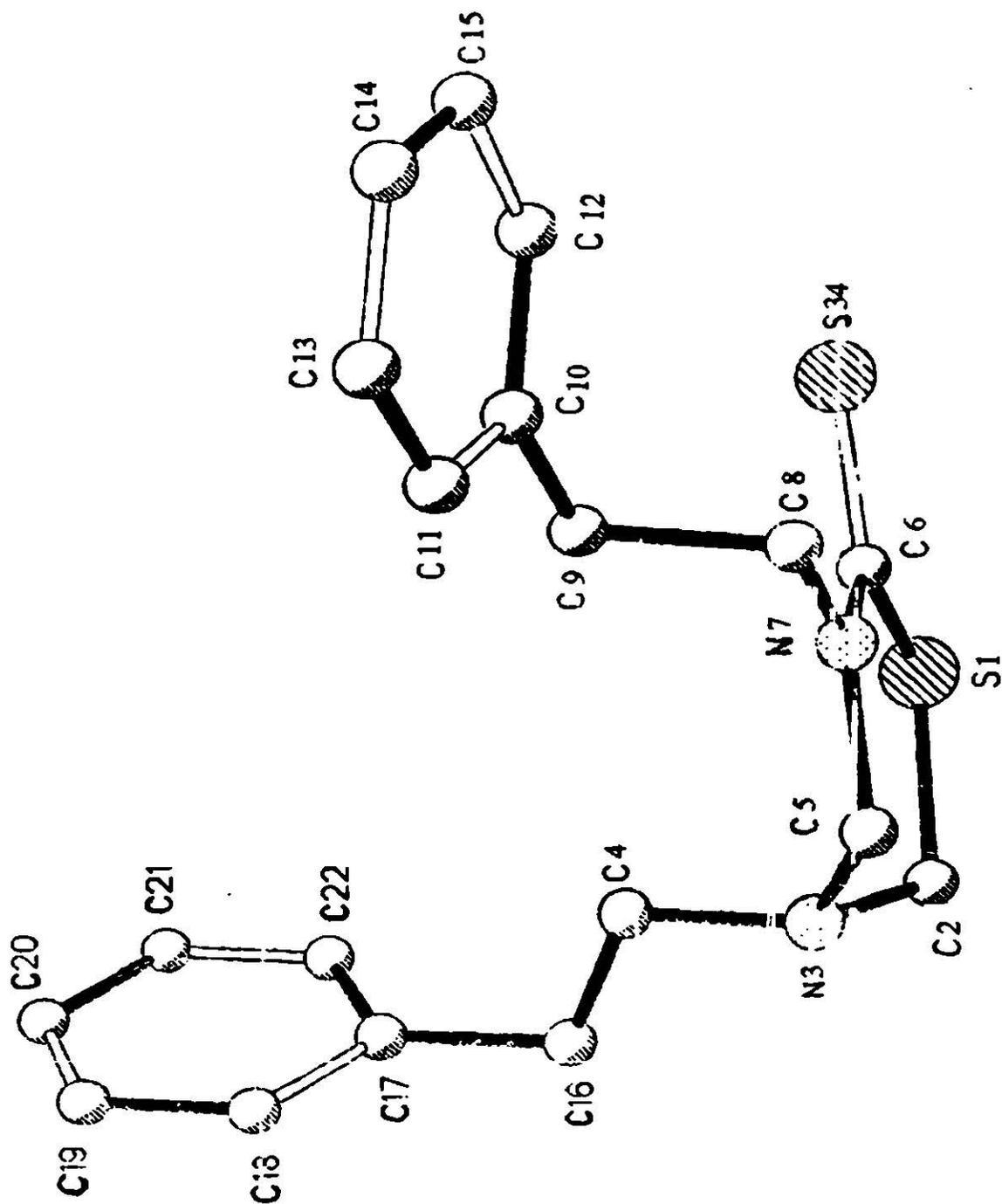


Figura 12.-Estructura del compuesto II obtenida por difracción de Rayos X.

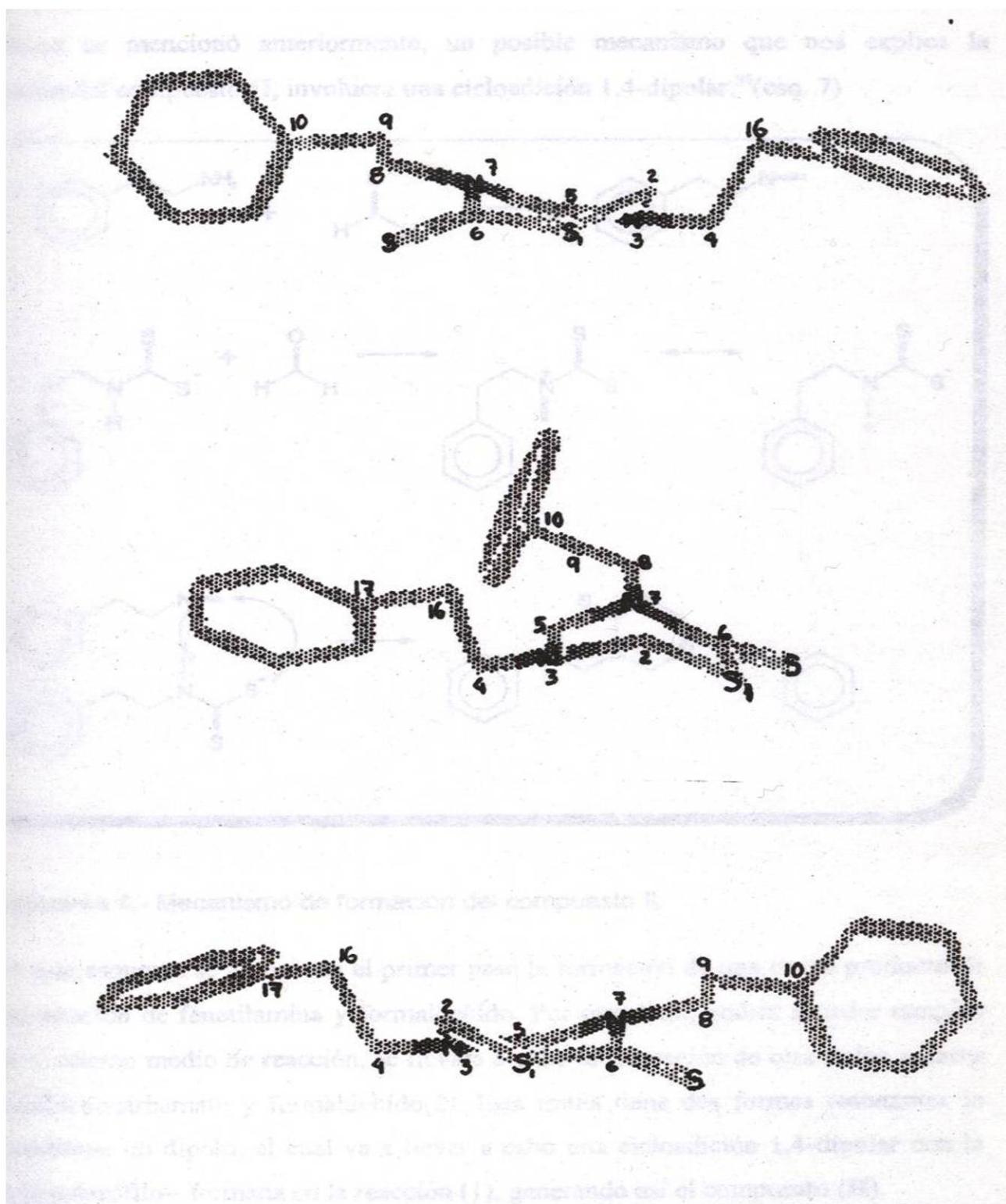
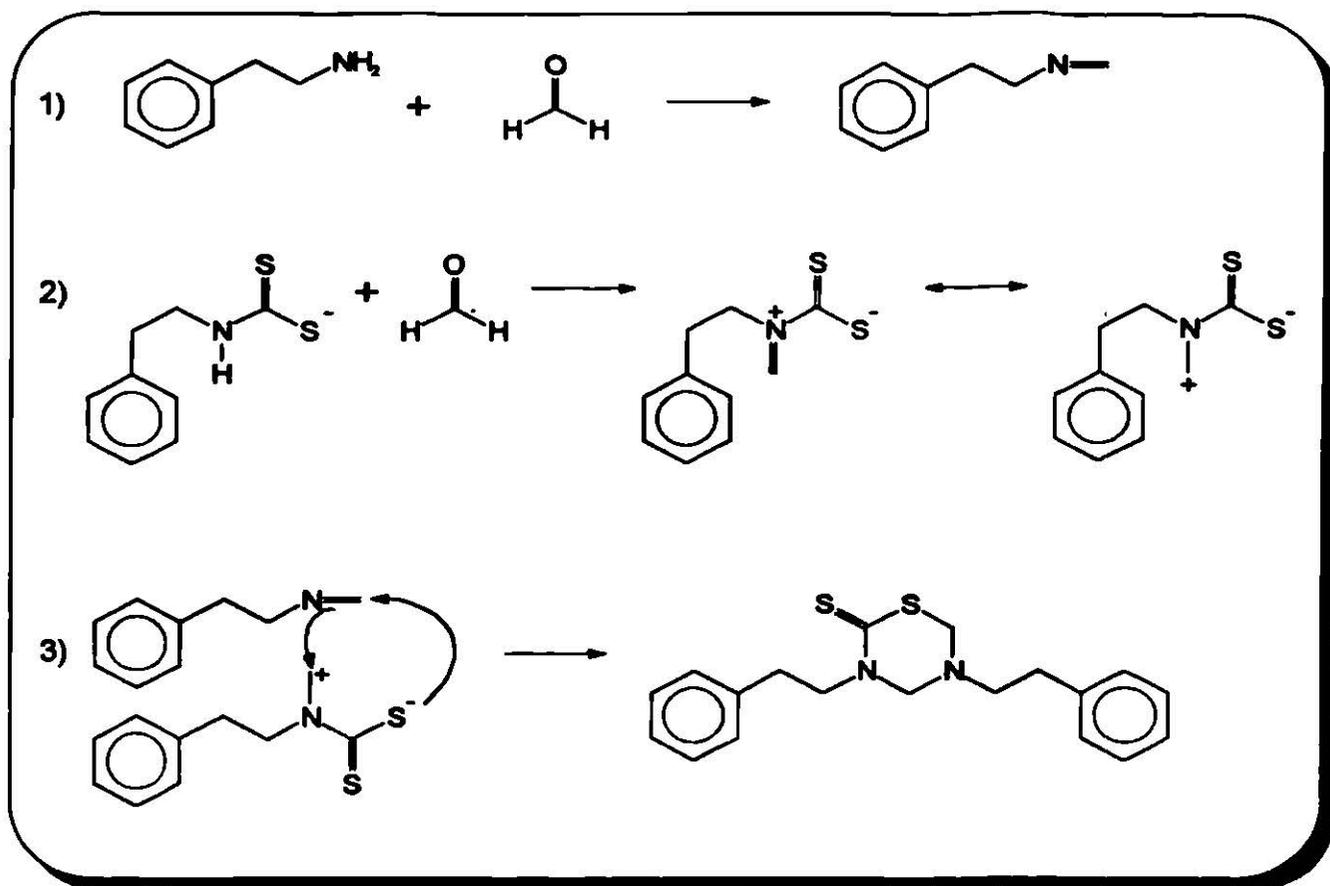


Figura 13.- Estructura del compuesto II.d en varias perspectivas obtenida por PCModel4.0, en base al cálculo de AM1 realizado en MOPAC6.0 En las cuales se puede apreciar la disposición pseudotrans de los grupos fenetilo.

VIII.d Planteamiento del mecanismo de formación del compuesto II.

Como se mencionó anteriormente, un posible mecanismo que nos explica la formación del compuesto II, involucra una cicloadición 1,4-dipolar.⁵⁵(esq. 7)

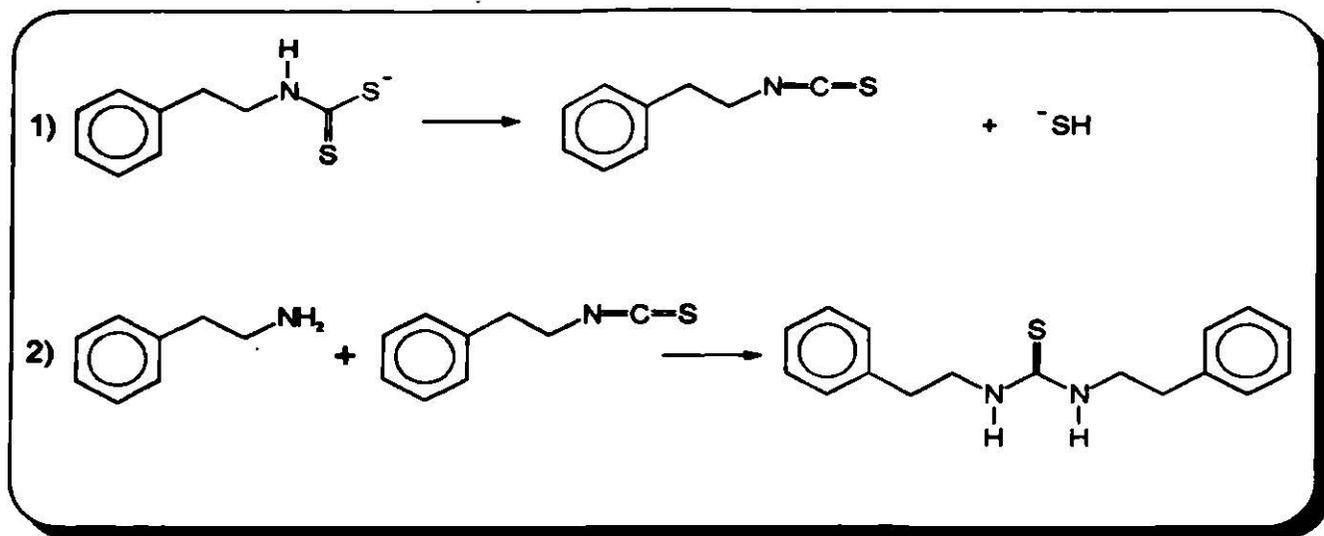


Esquema 6.- Mecanismo de formación del compuesto II.

En este esquema se aprecia en el primer paso la formación de una imina producto de la condensación de fenetilamina y formaldehído. Por otro lado, podría suceder también que en el mismo medio de reacción, se llevara a cabo la formación de otra imina a partir de feniltiocarbamato y formaldehído(2). Esta imina tiene dos formas resonantes lo que constituye un dipolo, el cual va a llevar a cabo una cicloadición 1,4-dipolar con la imina -dipolarófilo- formada en la reacción (1), generando así el compuesto (II).

VIII.e. Planteamiento del mecanismo de formación de la difenetiltiourea (VI), como subproducto.

Por otro lado, la formación del compuesto VI se puede explicar por la descomposición de una de las materias primas (el fenetilditiocarbamato de amonio). El posible mecanismo se observa en el siguiente esquema.



Esquema 7.- Mecanismo de formación del compuesto VI.

Los aniones ditiocarbamato N-monosustituídos, generados fácilmente por reacción de las aminas primarias con disulfuro de carbono en condiciones básicas,⁵⁴ pueden descomponerse a isotiocyanatos por reacción con una variedad de reactivos y condiciones.^{59,60}

En el esquema 7 se observa en el primer paso la formación de isotiocianato, el cual se obtiene por hidrólisis del fenetilditiocarbamato de amonio. Posteriormente se realiza un ataque nucleofílico de la fenetilamina presente, sobre el átomo de carbono sp^2 del grupo isotiocianato y luego una neutralización de carga con el protón resultante de la amina.⁶¹

IX. CONCLUSIONES.

1.- Los resultados del estudio teórico conformacional predicen al compuesto **II** como potencialmente activo. Posteriormente, se encontró un trabajo en una revista⁵² no distribuida en México en la cual se describe que dicho compuesto, efectivamente, es activo frente a una gran variedad de microorganismos y de la misma manera, se corrobora la predicción, en base al cálculo teórico, en el sentido de que los otros análogos no manifestarán las mismas características farmacológicas de la Dibenzotiona.

2.- Se concluye que en este caso particular, se pudo llevar a cabo la predicción de un compuesto biológicamente activo a partir de datos puramente teóricos, obtenidos con recursos computacionales de capacidad media.

3.- Si la actividad biológica de la Dibenzotiona depende de algún modo de su flexibilidad conformacional, se postula al compuesto **IV** como otro posible análogo activo.

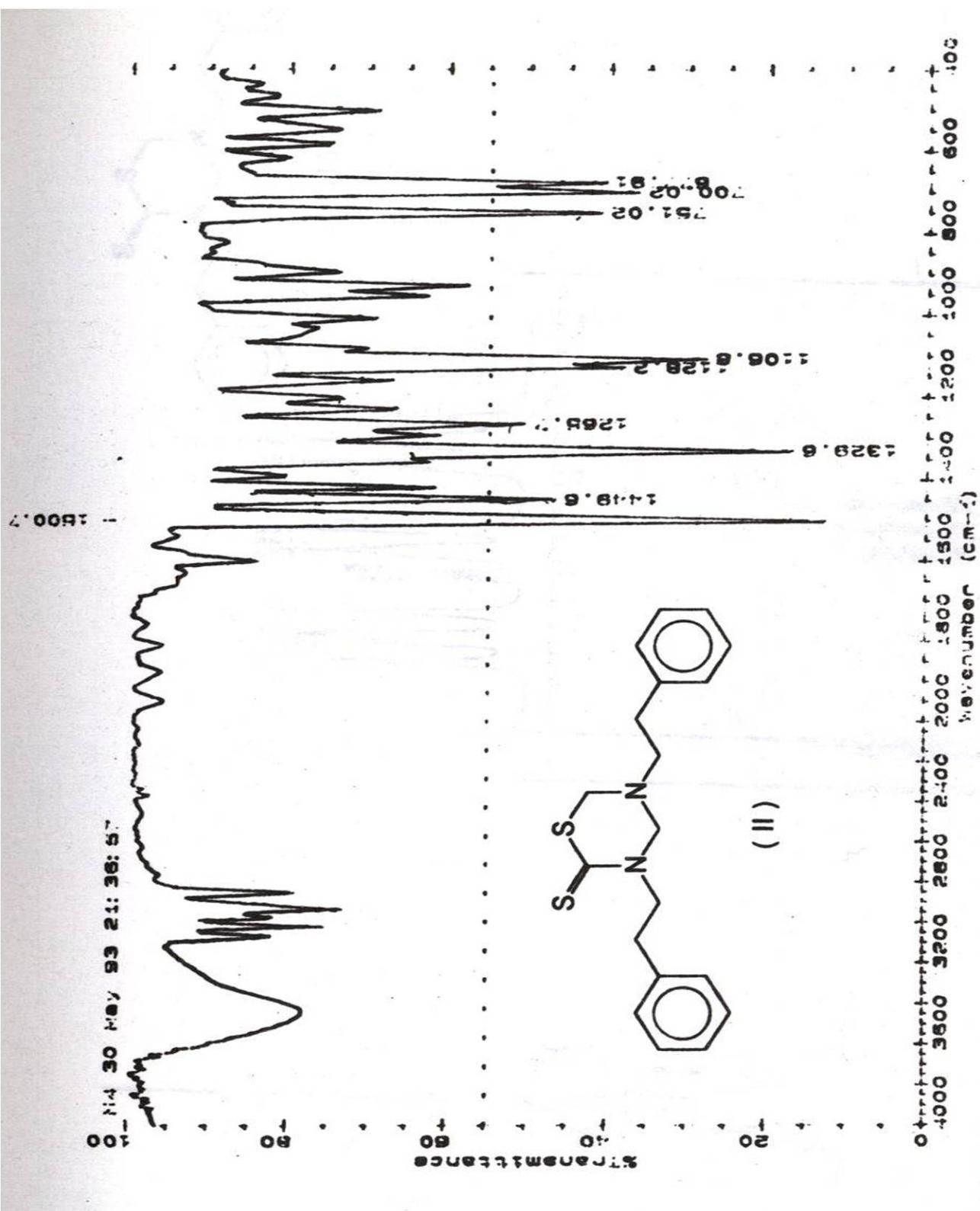
4.- Se ha encontrado que la conformación de mínima energía obtenida por el método semiempírico de orbitales moleculares AM1 para el compuesto **II**, resulta en cierta forma congruente con la conformación que se establece a partir del espectro de RMN¹H y que está en un 70% de acuerdo a lo obtenido por difracción de rayos X.

5.- Al realizar una revisión bibliográfica se encontró -en el catálogo Sadtler- el espectro de RMN¹H para el compuesto **II**, sin embargo en dicho espectro no se aprecian las características conformacionales que distinguen entre sí a los metilenos de los fenilos, por lo tanto se presenta el espectro de RMN¹H de **II** obtenido en este trabajo, como una mejor descripción de dichas características para este compuesto.

6.- A partir de los diferentes ensayos que se realizaron, se observó que las mejores condiciones para la obtención del compuesto **II**, son las usadas en el ensayo 4 (reacción en etanol a 50°C por 6 hrs y usando NaOH al 10%), ya que se obtiene el compuesto puro y con rendimiento más alto que en los demás ensayos.

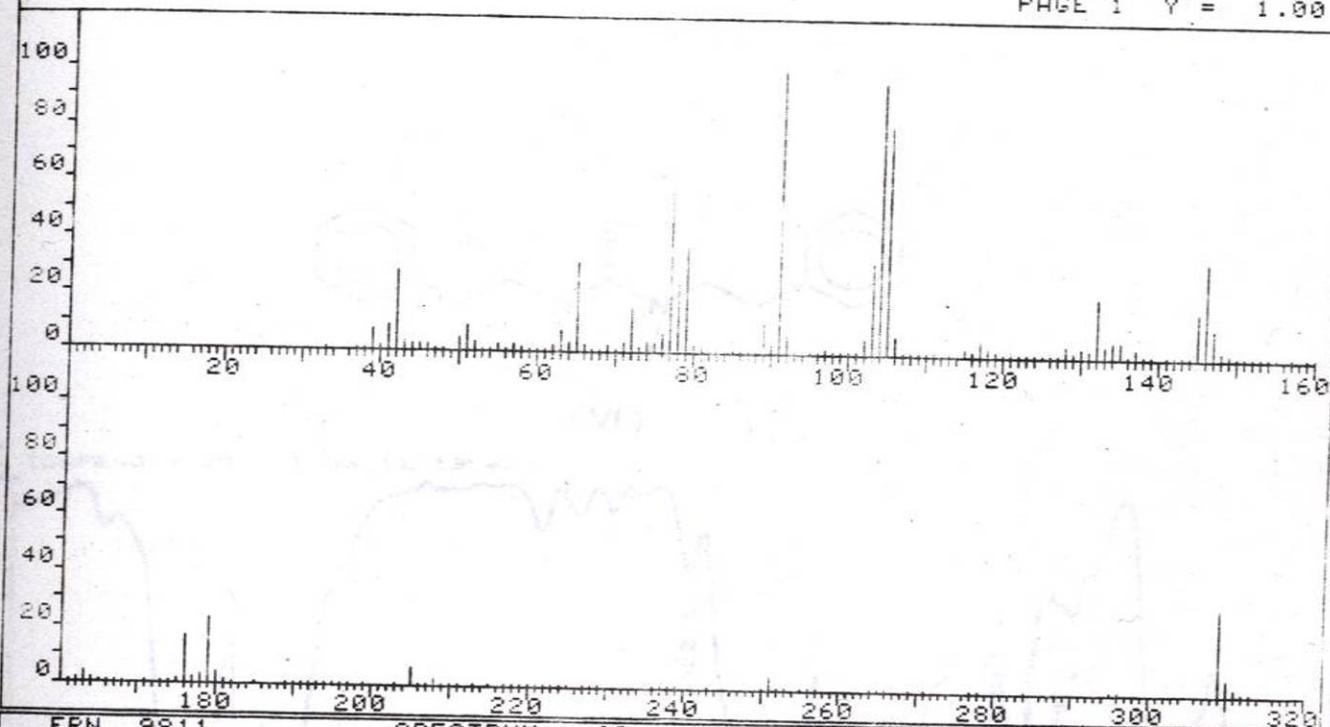
7.- La alta polaridad de un medio de reacción como DMSO, no permite la formación de **II** y sin embargo facilita la descomposición del fenetilditiocarbamato para la obtención de **VI**.

X- ESPECTROS

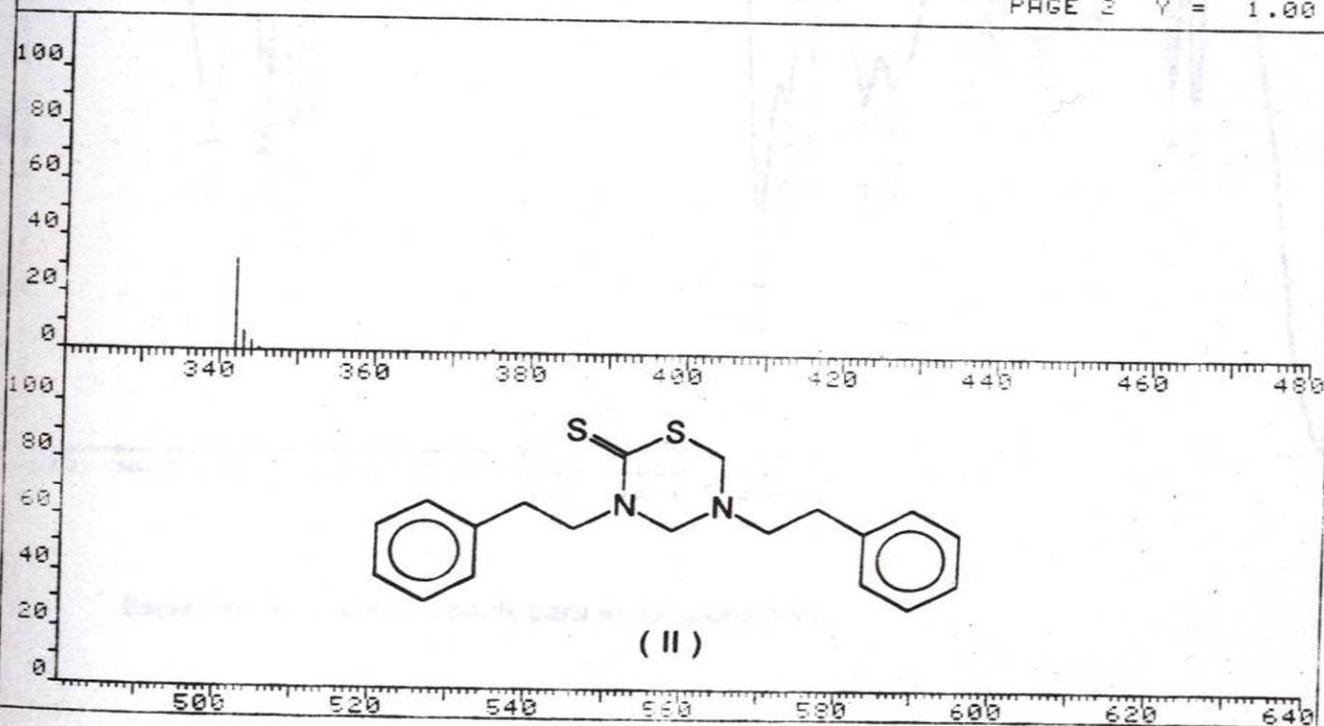


Espectro 1.- Espectro de IR para el compuesto II.

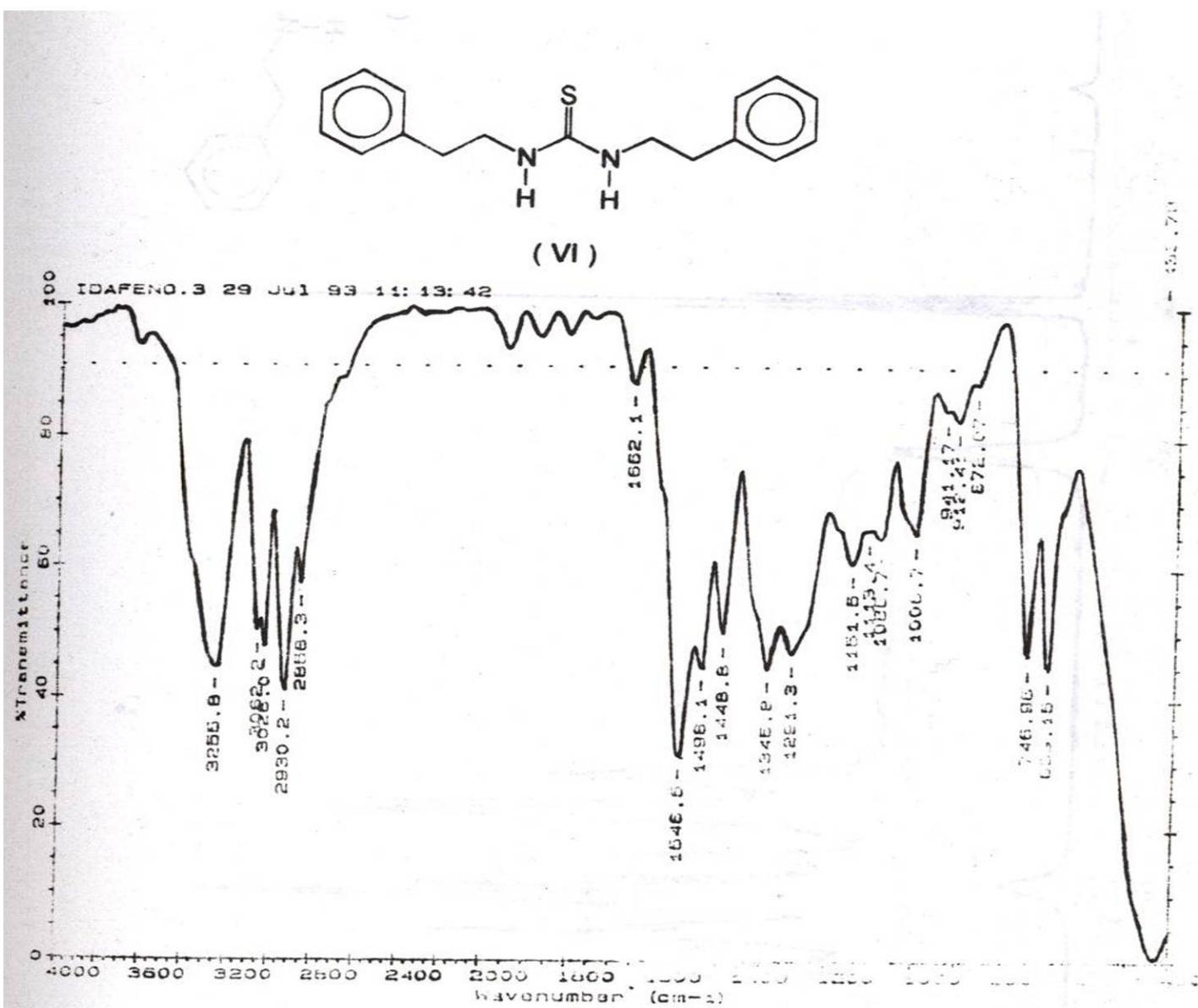
FRN 9811 SPECTRUM 60 RETENTION TIME 2.4
 LARGST 4: 91.3, 100.0 104.2, 95.8 105.3, 80.5 77.2, 56.3
 LAST 4: 343.3, 6.7 344.3, 3.8 345.4, .6 375.2, .2
 PAGE 1 Y = 1.00



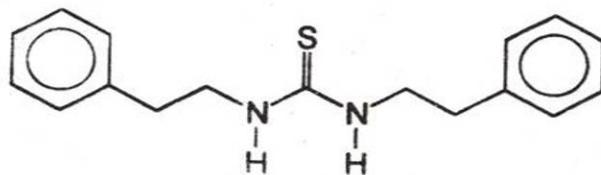
FRN 9811 SPECTRUM 60 RETENTION TIME 2.4
 LARGST 4: 91.3, 100.0 104.2, 95.8 105.3, 80.5 77.2, 56.3
 LAST 4: 343.3, 6.7 344.3, 3.8 345.4, .6 375.2, .2
 PAGE 2 Y = 1.00



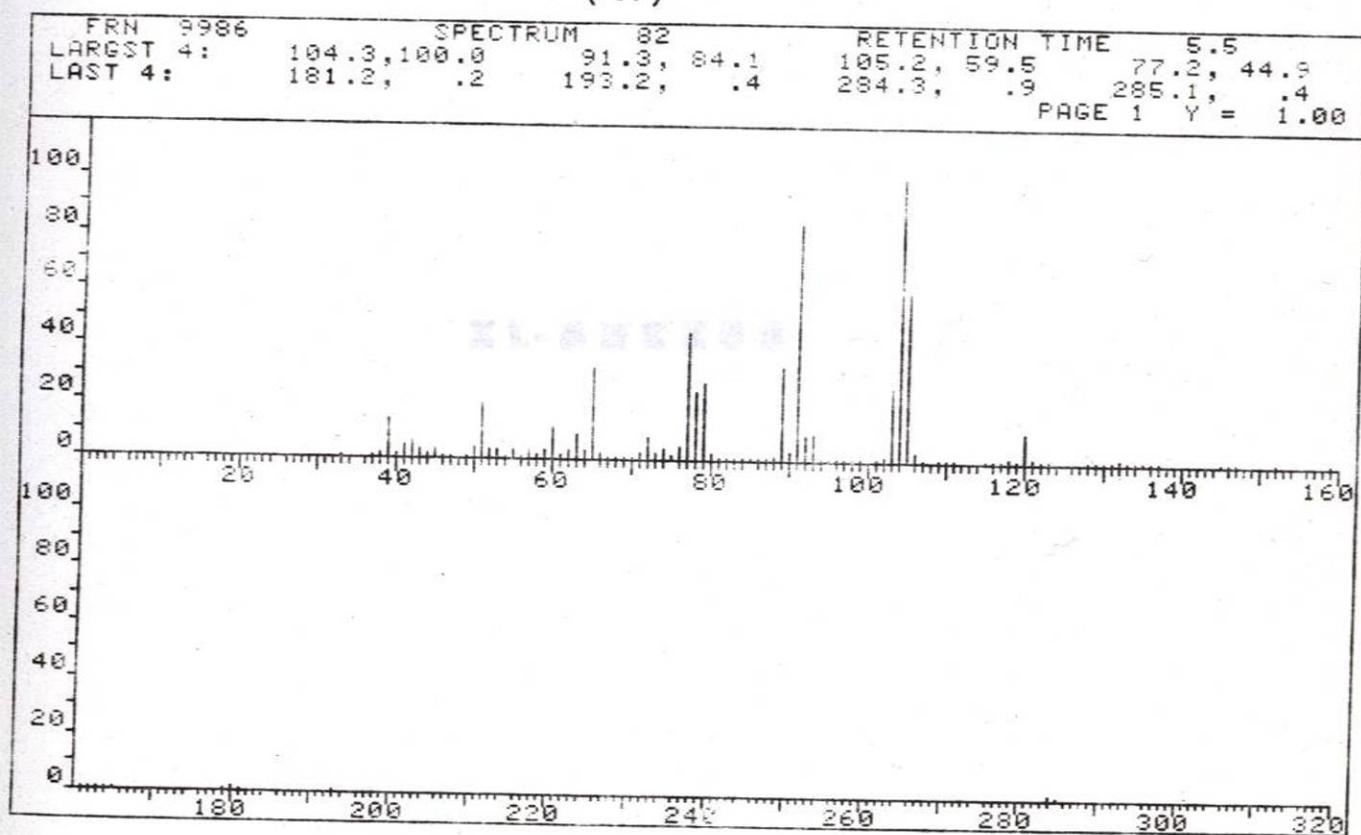
Espectro 3.- Espectro de Masas para el compuesto II.



Espectro 4.- Espectro de IR para el compuesto VI.



(VI)



Espectro 6.- Espectro de Masas para el compuesto vi.

XL-ANEXOS

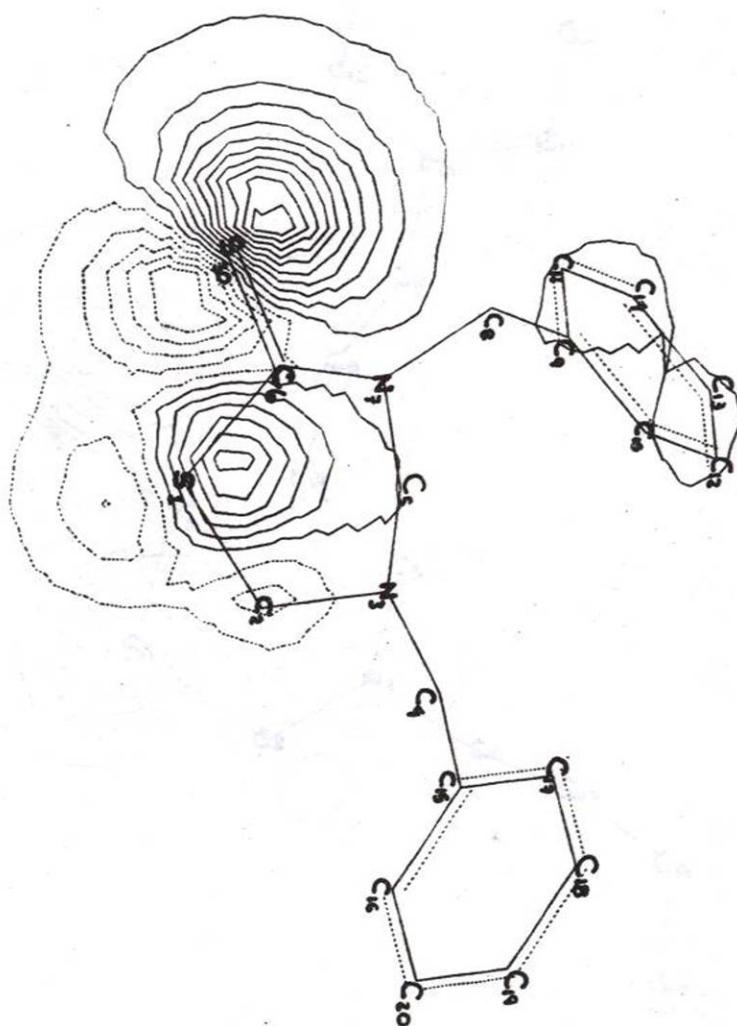
ANEXO-1 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS

| Análogos en su CME | ΔH_f (kcal) | E Total (ev) | E Elect. (ev) | E rep. core-core (ev) | Pot. ionizac. | E LUMO | Dipolo (Debyes) |
|--------------------|---------------------|--------------|---------------|-----------------------|---------------|--------|-----------------|
| I.c | 217.994 | -3220.033 | -23814.75 | 20594.718 | 7.736 | -0.178 | 6.602 |
| II.d | 146.167 | -3534.223 | -26082.03 | 22547.810 | 8.466 | -0.428 | 5.562 |
| III.a | 101.919 | -3380.604 | -24587.19 | 21206.590 | 8.393 | -0.334 | 6.191 |
| IV.a | 112.682 | -3224.600 | -22780.40 | 19555.801 | 8.470 | -0.382 | 6.396 |
| V.a | 180.918 | -2910.566 | -19862.22 | 16951.650 | 8.266 | -0.683 | 5.101 |

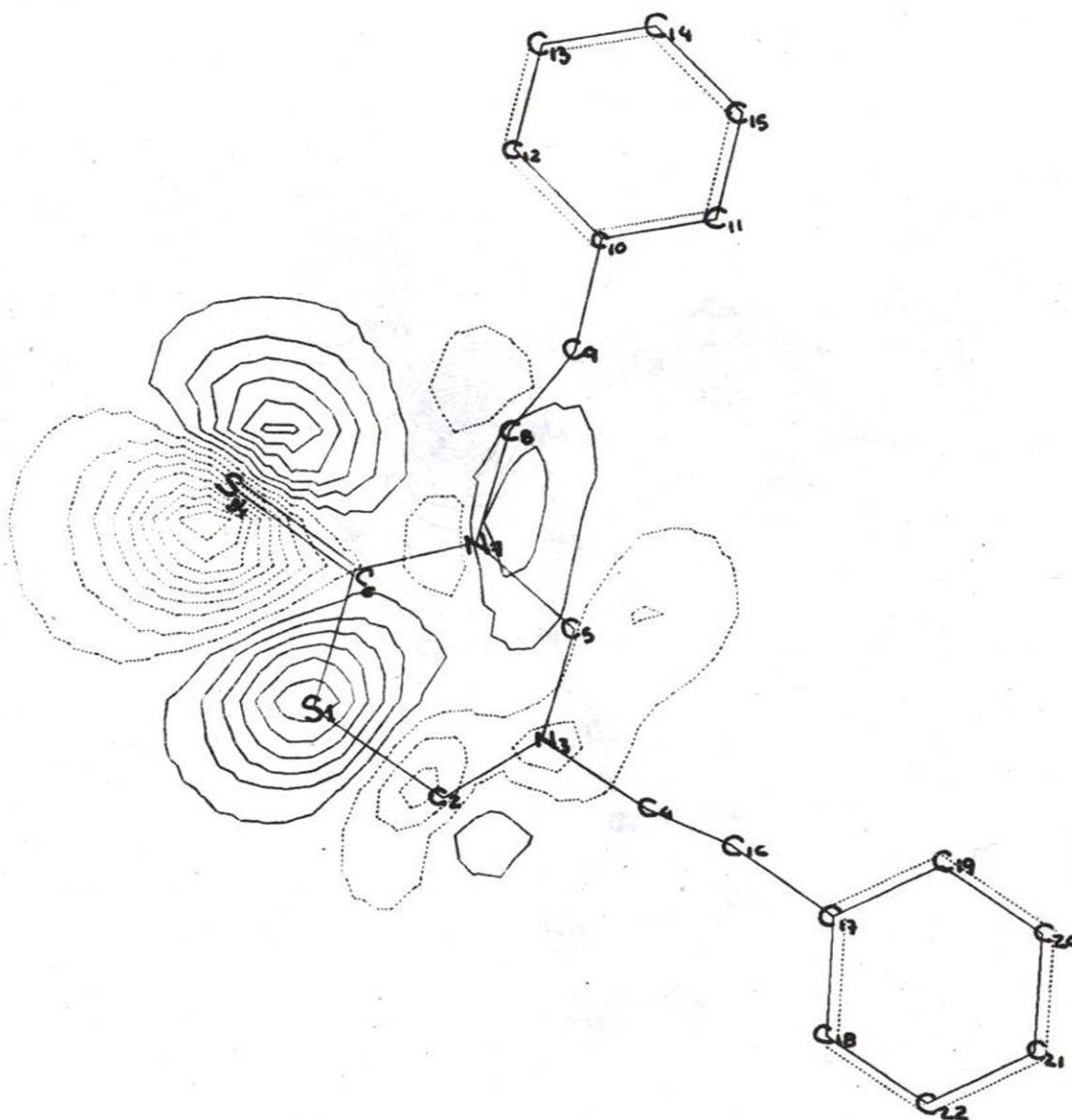
Parámetros fisicoquímicos para la Dibenzotona y sus análogos en sus C.M.E.

| Análogos en su C.M.E. | Atomo y orbital de más contribución al HOMO | Atomo y orbital de más contribución al LUMO |
|-----------------------|---|---|
| I.c | S ₍₃₀₎ PY 0.43830 | C ₍₆₎ PX 0.46595 |
| II.d | S ₍₃₄₎ PY -0.73610 | C ₍₆₎ PZ 0.56435 |
| III.a | S ₍₃₆₎ PY -0.65090 | C ₍₆₎ PZ 0.65242 |
| IV.a | S ₍₃₂₎ PY -0.75324 | C ₍₆₎ PZ 0.59548 |
| V.a | S ₍₂₆₎ PY -0.59471 | C ₍₆₎ PZ 0.45653 |

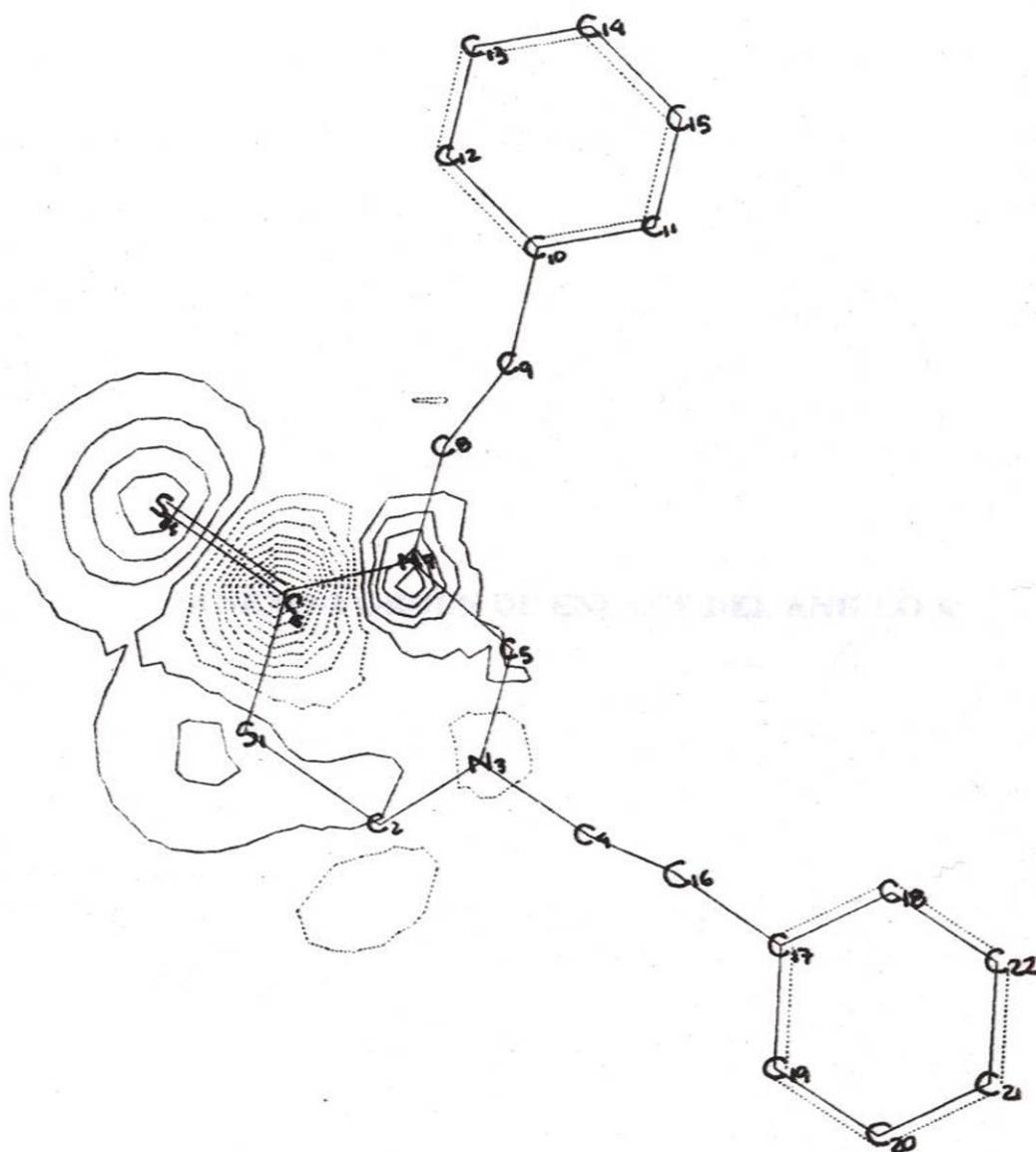
Coefficientes de los Orbitales Atómicos que más contribuyen al HOMO y al LUMO.



Gráfica del HOMO para el compuesto 1c. La línea continua indica una zona positiva y la línea punteada indica una zona negativa.



Gráfica del HOMO para el compuesto II.d. La línea continua indica una zona positiva y la línea punteada indica una zona negativa.



Gráfica del LUMO para el compuesto II.d. La línea continua indica una zona positiva y la línea punteada indica una zona negativa.

ANEXO-2 ORDEN DE ENLACE DEL ANILLO A

Orden de enlace del anillo A para la Dibenzotona y 4 de sus análogos en sus CME.

| Enlace/ Comp. | $S_{(1)}-C_{(2)}$ | $C_{(2)}-N_{(3)}$ | $N_{(3)}-C_{(4)}$ | $N_{(3)}-C_{(5)}$ | $S_{(1)}-C_{(6)}$ | $C_{(5)}-N_{(7)}$ | $C_{(6)}-N_{(7)}$ | $N_{(7)}-C_{(8)}$ | $C_{(6)}=S$ |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------|
| I.c | 0.979 | 0.963 | 0.935 | 0.886 | 0.999 | 0.928 | 1.156 | 0.918 | 1.625 |
| II.d | 0.958 | 0.955 | 0.930 | 0.931 | 1.068 | 0.922 | 1.102 | 0.918 | 1.627 |
| III.a | 0.938 | 0.981 | 0.952 | 0.964 | 1.076 | 0.922 | 1.193 | 0.917 | 1.532 |
| IV.a | 0.937 | 0.979 | 0.963 | 0.962 | 1.062 | 0.911 | 1.168 | 0.941 | 1.571 |
| V.a | 0.962 | 0.947 | 1.005 | 0.923 | 1.031 | 0.902 | 1.129 | 0.960 | 1.629 |

| Cadena de átomos | Long. de enlace (Å) | Angulo de valencia | Angulo dihedro |
|---|---------------------|--------------------|----------------|
| S ₍₁₎ -C ₍₂₎ | 1.82429 | ----- | ----- |
| S ₍₁₎ -C ₍₂₎ -N ₍₃₎ | 1.44478 | 114.07392 | ----- |
| S ₍₁₎ -C ₍₂₎ -N ₍₃₎ -C ₍₄₎ | 1.45947 | 114.49365 | 180.00000 |
| S ₍₁₎ -C ₍₂₎ -N ₍₃₎ -C ₍₅₎ | 1.48253 | 111.00731 | -36.51517 |
| N ₍₃₎ -C ₍₂₎ -S ₍₁₎ -C ₍₆₎ | 1.74953 | 92.65055 | 68.04867 |
| C ₍₂₎ -S ₍₁₎ -C ₍₆₎ -N ₍₇₎ | 1.37346 | 115.11644 | -42.37166 |
| S ₍₁₎ -C ₍₆₎ -N ₍₇₎ -C ₍₈₎ | 1.45151 | 122.02450 | 174.37803 |
| C ₍₂₎ -S ₍₁₎ -C ₍₆₎ -S ₍₃₀₎ | 1.56883 | 118.08179 | 138.36325 |

Parámetros geométricos para la Dibenzotona en su CME(I.c).

| Cadena de átomos | Long. de enlace (Å) | Angulo de valencia | Angulo dihedro |
|---|---------------------|--------------------|----------------|
| S ₍₁₎ -C ₍₂₎ | 1.77229 | ----- | ----- |
| S ₍₁₎ -C ₍₂₎ -N ₍₃₎ | 1.44288 | 116.15954 | ----- |
| S ₍₁₎ -C ₍₂₎ -N ₍₃₎ -C ₍₄₎ | 1.45574 | 114.86848 | 150.00000 |
| S ₍₁₎ -C ₍₂₎ -N ₍₃₎ -C ₍₅₎ | 1.47671 | 113.96041 | -48.74505 |
| N ₍₃₎ -C ₍₂₎ -S ₍₁₎ -C ₍₆₎ | 1.71933 | 102.23557 | 44.19990 |
| C ₍₂₎ -S ₍₁₎ -C ₍₆₎ -N ₍₇₎ | 1.41197 | 118.04653 | 0.53196 |
| S ₍₁₎ -C ₍₆₎ -N ₍₇₎ -C ₍₈₎ | 1.46132 | 113.28553 | 170.00000 |
| C ₍₂₎ -S ₍₁₎ -C ₍₆₎ -S ₍₃₄₎ | 1.55011 | 115.14293 | -180.89906 |

Parámetros geométricos para el análogo 1 en su CME (II.d).

ANEXO-3 PARAMETROS GEOMETRICOS

| Cadena de átomos | Long. de enlace (Å) | Angulo de valencia | Angulo dihedro |
|---|---------------------|--------------------|----------------|
| S ₍₁₎ -C ₍₂₎ | 1.79728 | ----- | ----- |
| S ₍₁₎ -C ₍₂₎ -N ₍₃₎ | 1.44464 | 114.57910 | ----- |
| S ₍₁₎ -C ₍₂₎ -N ₍₃₎ -C ₍₄₎ | 1.46128 | 113.78235 | 173.63989 |
| S ₍₁₎ -C ₍₂₎ -N ₍₃₎ -C ₍₅₎ | 1.46869 | 111.25376 | -59.53137 |
| N ₍₃₎ -C ₍₂₎ -S ₍₁₎ -C ₍₆₎ | 1.71194 | 102.44641 | 23.41360 |
| C ₍₂₎ -S ₍₁₎ -C ₍₆₎ -N ₍₇₎ | 1.36380 | 123.84499 | 11.04652 |
| S ₍₁₎ -C ₍₆₎ -N ₍₇₎ -C ₍₈₎ | 1.45153 | 120.64633 | 183.36316 |
| C ₍₂₎ -S ₍₁₎ -C ₍₆₎ -S ₍₃₆₎ | 1.59239 | 109.65398 | -173.30075 |

Parámetros geométricos para el análogo 2 en su CME(III.a).

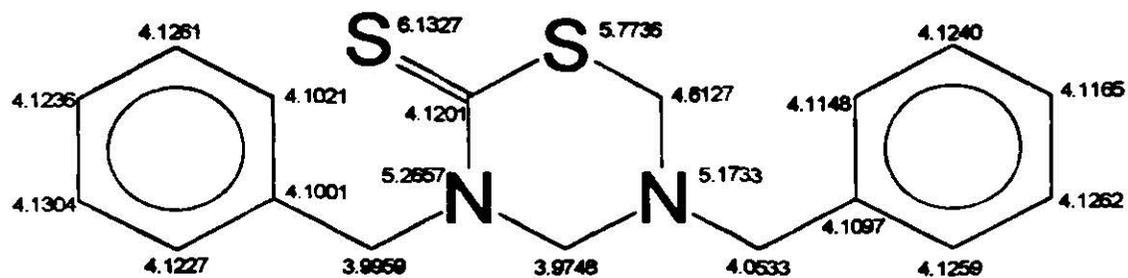
| Cadena de átomos | Long. de enlace (Å) | Angulo de valencia | Angulo dihedro |
|---|---------------------|--------------------|----------------|
| S ₍₁₎ -C ₍₂₎ | 1.77505 | ----- | ----- |
| S ₍₁₎ -C ₍₂₎ -N ₍₃₎ | 1.44568 | 112.19950 | ----- |
| S ₍₁₎ -C ₍₂₎ -N ₍₃₎ -C ₍₄₎ | 1.45049 | 114.50502 | 171.31656 |
| S ₍₁₎ -C ₍₂₎ -N ₍₃₎ -C ₍₅₎ | 1.47191 | 111.49962 | -58.93482 |
| N ₍₃₎ -C ₍₂₎ -S ₍₁₎ -C ₍₆₎ | 1.70667 | 106.65441 | 27.91326 |
| C ₍₂₎ -S ₍₁₎ -C ₍₆₎ -N ₍₇₎ | 1.36814 | 121.34278 | 0.86666 |
| S ₍₁₎ -C ₍₆₎ -N ₍₇₎ -C ₍₈₎ | 1.42820 | 121.32458 | 188.72561 |
| C ₍₂₎ -S ₍₁₎ -C ₍₆₎ -S ₍₃₂₎ | 1.57827 | 109.92177 | -180.05864 |

Parámetros geométricos para el análogo 3 en su CME(IV.a).

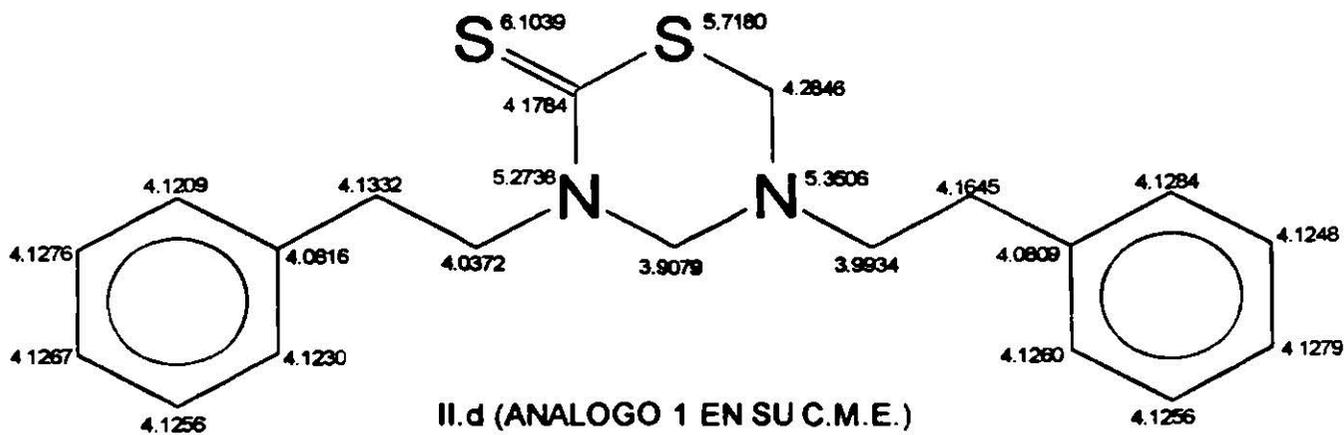
| Cadena de átomos | Long. de enlace (Å) | Angulo de valencia | Angulo dihedro |
|---|---------------------|--------------------|----------------|
| S ₍₁₎ -C ₍₂₎ | 1.78191 | ----- | ----- |
| S ₍₁₎ -C ₍₂₎ -N ₍₃₎ | 1.44300 | 113.70508 | ----- |
| S ₍₁₎ -C ₍₂₎ -N ₍₃₎ -C ₍₄₎ | 1.41772 | 117.63042 | 189.59999 |
| S ₍₁₎ -C ₍₂₎ -N ₍₃₎ -C ₍₅₎ | 1.46310 | 114.11697 | -26.41120 |
| N ₍₃₎ -C ₍₂₎ -S ₍₁₎ -C ₍₆₎ | 1.72948 | 102.65591 | 53.75555 |
| C ₍₂₎ -S ₍₁₎ -C ₍₆₎ -N ₍₇₎ | 1.37892 | 114.34118 | -27.71479 |
| S ₍₁₎ -C ₍₆₎ -N ₍₇₎ -C ₍₈₎ | 1.41941 | 123.58764 | -199.20795 |
| C ₍₂₎ -S ₍₁₎ -C ₍₆₎ -S ₍₂₆₎ | 1.56230 | 114.86384 | 154.16446 |

Parámetros geométricos para el análogo 4 en su CME(V.a).

ANEXO-4 DENSIDADES ELECTRONICAS



I.c (DIBENZOTIONA EN SU C.M.E.)



II.d (ANALOGO 1 EN SU C.M.E.)

XII. BIBLIOGRAFIA

- 1.- H. Tollenare; "Trends in Medicinal Chemistry '88", P. 46, Edited by H. Van Der Goot, G. Domany y L. Pallos; Elsevier, (1989).
- 2.- A. Dearing; *J. Computer-Aided Molecular Design*, **2**, 179-189, (1988).
- 3.- Frank Blaney; *Chemistry & Industry*, P. 791, (1990).
- 4.- Frank Blaney; *Chemistry & Industry*, P. 792, (1990).
- 5.- a) C. Hansch; *Acc. Chem. Res.*, **2**, 232, (1969).
b) S.P. Gupta; *Chem. Rev.*, **87**, 1183, (1987).
- 6.- J. Elks y C.R. Ganellin; "Dictionary of Drugs", P. 1125.
- 7.- A. Rieche, et al; *Arch. Prarm.* (Weinheim, Ger.), **293**, 957, (1960).
- 8.- a) Martindale; "The Extra Pharmacopoeia", 28/29 Eds., 1982/1989, Pharmaceutical Press, London.
b) L. Ziprkowski; *Derm. Int.*, **4**, 169, (1965) per *Abstr. Hyg.*, **48**, 313, (1968).
- 9.- Chem. Abstr., **116** al **57** (1992-1962).
- 10.- Serena Software, Box 3076 Bloomington, IN 47402-3076.
- 11.- J.J.P. Stewart; *QCPE Bull.*, **9**, 10, (1989).
- 12.- HyperChem 2.0, Autodesk, Inc., (1992).
- 13.- G. Giunchi and L. Barino; *Gazz. Chim. Ital.*, **110**, 395, (1980).
- 14.- a) M. Newcomb, D.P. Curran; *Acc. Chem. Res.*, **21**, 206, (1988).
b) E.C. Ashby; *ibid.*, **21**, 414, (1988).
c) J.K. Kochi; *Angew. Chem.*, **100**, 1331, (1988).
d) J.K. Kochi; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **27**, 1227, (1988).
- 15.- M.C. Zerner, "Proceedings of the Workshops on Computational Methods for Molecular Structure Determinations: Theory and Technique", August 13-24, 1979, National Resource for Computation in Chemistry Proceeding No. 8 Lawrence Berkeley Laboratory, Berkeley, CA, (1979).
- 16.- Frank Blaney; *Chemistry & Industry*, P. 791, (1990).
- 17.- a) N.L. Allinger; *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 8127, (1977).
b) QCPE 395, Bloomington, Indiana.
- 18.- J. C. Slater; *Phys. Rev.*, **36**, 57, (1930).

- 19.- P.M. Pitzry, W.M. Lipscomb; *J. Chem. Phys.*, **39**, 1995, (1965).
- 20.- J. A. Pople, D.P. Santry y G. A. Segal; *J. Chem. Phys.*, **43**, 5129, (1965).
- 21.- M.J.S. Dewar y W. Thiel; *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4899, (1977).
- 22.- W. Thiel; *Tetrahedron*, **44**, 7393, (1988).
- 23.- D.B. Boyd and K.B. Lipkowitz; *J. Chem. Educ.*, **59**(4), 269, (1982).
- 24.- R. W. Counts; *QCPE Bull.*, **4**, 91, (1984).
- 25.- Frank Blaney; *Chemistry & Industry*, P. 792, (1990).
- 26.- W.A. Goddard, L.B. Harding; *Ann. Rev. Phys. Chem.*, **29**, 363, (1978).
- 27.- E. Schrödinger; *Ann. d. Phys.*, **79**, 361, (1964).
- 28.- M. Born y J.R. Oppenheimer; *Ann. d. Phys.*, Leipzig, **84**, 457, (1927).
- 29.- J. A. Pople y D. L. Beveridge; "Aproximate Molecular Orbital Theory", Mc Graw-Hill, New York, (1970).
- 30.- J. Simmon; *J. Phys. Chem.*, **95**, 1017, (1991).
- 31.- M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch y J. J. P. Stewart; *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902, (1985).
- 32.- M. J. S. Dewar, W. Thiel; *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4899, (1977).
- 33.- G. Giunchi, y L. Barino; *Gazz. Chim. Ital.*, **110**, 395, (1980).
- 34.- A. Goldstein, L. Aronow y S. M. Ralman; "Principles of Drug Action: The Basis of Pharmacology" Cap. 1, Wiley Int. Ed., (1974).
- 35.- K. H. Sabhi-Razzak y K. H. Hamid; *J. Pharm. Sci.*, **69**, 796, (1980).
- 36.- T. Koopmans; *Physica*, **1**, 104, (1933).
- 37.- a) H. Bock y P. D. Mollere; *J. Chem. Educ.*, **51**, 506, (1974).
b) Baker, Brundle y Thompson; *Chem. Soc. Rev.*, **1**, 355, (1972).
- 38.- D. Cruz-Garriz; J.A. Chamizo; A. Garriz; *Estructura Atómica, Un Enfoque Químico*, 694, Addison-Wesley Iberoamericana, Wilmington, Delaware, (1987).
- 39.- C.A. Coulson; *Proc. Roy. Soc.*, Ser. **A169**, 413, (1939).
- 40.- "Technical Bulletin" No. SP-120, "Troysan 142", (1965).
- 41.- Chem. Abstr., **72**, 111459, (1972).
- 42.- Chem. Abstr., **56**, 15517, (1962).
- 43.- S. Wing; *Polym. Paint. Colour J.*, **169**, 4007, (1979).
- 44.- P. Makar; *Modern Paint and Contings*, **71**, 40, (1981).

- 45.- H.D. Sisler y E.O. Cox; "Plant Patology", ed. por J.G. Horsfall y A.E. Dimond, Academic Press, New York, (1960), cap. 13.
- 46.- L.P. Miller; "Fungicides", ed. por D.C. Torgeson, Academic Press, New York, (1969), cap. 9, vol. 2.
- 47.- A.R. Katritzky y CH.W. Rees; "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", vol. 3, 1st. Ed., (1984).
- 48.- R.G. Owens; "Fungicides", ed. por D.C. Torgeson, Academic Press, New York, (1969), cap. 5, vol. 2.
- 49.- N. Fukui, A. Imamura, C. Nagata; *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **33**, 122, (1959).
- 50.- T. Zsolnai; *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, **21(1)**, 121, (1971).
- 51.- T. Zsolnai; *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, **19(4)**, 558, (1969).
- 52.- M. Schorr, W. Dürckheimer, P. Klatt, G. Lämmeler, G. Neemann, E. Schrinner; *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, **19(11)**, 1807, (1969).
- 53.- a) *Int. J. Quantum Chem.*, **29**, 553, (1986).
b) K.E. Miller and D.H. Rich; *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8351, (1989).
c) *J. Org. Chem.*, **57**, 3000, (1992).
- 54.- a) M. Bögemann; S. Petersen; O.E. Schultz and H. Söll; "Methoden der Organischen Chemie", ed. por E. Müller, Houben-Weyl, Berlin, (1955), vol. IX, p.823.
b) W. Walter and K.D. Bode; *Angew. Chem.*, **79**, 285, (1967).
- 55.- Huisgen, R., Vortrag "Heterocyclen-Synthesen mit 1,4-dipolaren Cycloadditionen" I. Dtsch. Symposium über heterocyclische Chemie, Stuttgart, (1966).
- 56.- *Chem. Abstr.*, **52**, 17686, (1958), [U.S. 2840610, June 24, 1958].
- 57.- P.B. Talukdar; *J. Indian Chem. Soc.*, **44**, 17, (1967).
- 58.- G.M. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2344, (1979).
- 59.- a) J. E. Hodgkins, W.P. Reeves; *J. Org. Chem.*, **29**, 3098, (1964).
b) G.J.M. Van der Kerk, C.W. Pluygers, G. de Vries; *Org. Synth.*, **45**, 19, (1965).
- 60.- M. Bögemann; S. Petersen; O.E. Schultz and H. Söll; "Methoden der Organischen Chemie", ed. por E. Müller, Houben-Weyl, Berlin, (1955), vol. IX, p.867.
- 61.- D.C. Schroeder, *Chem. Rev.*, **55**, 181, (1955).

