



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

" APLICACION DE METODOS SEMIEMPIRICOS  
EN QUIMICA ORGANICA, ESTUDIO TEORICO Y  
EXPERIMENTAL PARA ANALOGOS DEL NIP. 200"

TESIS QUE PARA RECIBIR EL TITULO DE:  
LICENCIADO EN QUIMICA  
PRESENTA  
BEATRIZ MA. DEL ROCIO ARTEAGA PINEDA

ASESORADA POR:  
M.C. LORENZO JOSUE ALFARO LOPEZ

SAN LUIS POTOSI, S.L.P., JULIO DE 1994



T

QD412

.S1

A7

C.1



1080077140



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

" APLICACION DE METODOS SEMIEMPIRICOS  
EN QUIMICA ORGANICA. ESTUDIO TEORICO Y  
EXPERIMENTAL PARA ANALOGOS DEL NIP-200 "

TESIS QUE PARA RECIBIR EL TITULO DE:

*LICENCIADO EN QUIMICA*

PRESENTA:

*BEATRIZ MA. DEL ROCIO ARTEAGA PINEDA*

ASESORADA POR:

*M.C. LORENZO JOSUE ALFARO LOPEZ*

SAN LUIS POTOSI, S.L.P. JULIO DE 1994.



T  
QD 412  
.51  
A7



*NO HUBIERA SIDO POSIBLE LOGRAR ESTA  
CARRERA SI MIS PADRES NO ME HUBIESEN  
APOYADO, ES POR ESTO, QUE CON PROFUNDO  
AMOR DEDICO ESTE TRABAJO A SU MEMORIA.*

*Su hija:  
Betty*



## AGRADECIMIENTOS

A **Dios**

porque "Él mismo me dio la verdadera ciencia de las cosas existentes; para que yo conozca la constitución del mundo, y las virtudes de los elementos." (Sab.7,17).

A mi madre

**Ma. del Socorro Pineda de Arteaga**

por la inmensidad de su amor.

A mi padre

**José Miguel Arteaga Salas**

por enseñarme la sencillez de la verdadera grandeza.

A mis tíos

**Enrique Arteaga Salas, Abro. y Ma. de los Angeles Salas**

a mis hermanos:

**Juan Miguel**

**Jorge Enrique**

**Luis Carsicio**

**Eugenia Luz María**

**Ma. Fabiola**

**José Gabriel**

**Ma. del Rosario**

**Rosaura de los Angeles**

**Francisco Javier**

**María Lucía**

**Cecilia Adriana**

y a mis cuñados y sobrinos...por ser el seno en el que encuentro comprensión y compañía, con quienes comparto satisfacciones y enfrento problemas en forma solidaria y generosa.

A mi maestra que también ha sido amiga

**Dra. Lucía E. Valle Aguilera**

por su afecto y cariño únicos.

A mi asesor

**M.C. Lorenzo Josué Alfaro U.**

por participarme de sus conocimientos.

A todos los que me demostraron amistad leal, sincera y desinteresada, que estuvieron conmigo cuando fue necesario con un acto de afecto, de comprensión y aún de sacrificio y con quienes existirá por siempre el lazo invisible que une a los verdaderos **amigos**.



*Agradecimiento especial al Dr. Roberto Martínez por su colaboración a la realización de esta tesis y al personal académico del Laboratorio 1-2 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, así como también al Q. Marco M. González y personal académico del Laboratorio de Síntesis Orgánica del Centro de Investigación y Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Químicas de San Luis Potosí.*

*Esta tesis se realizó en el Laboratorio de Síntesis Orgánica del Centro de Investigación y Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, bajo la dirección del M.C. Lorenzo Josué Alfaro López y con el apoyo C93-FAI-04-7.37.*

# CONTENIDO.

RESUMEN.

ÍNDICE DE COMPUESTOS.

*a*

ÍNDICE DE CONFORMACIONES.

*b*

CAPÍTULO

PÁGINA

1. INTRODUCCIÓN

1

2. ANTECEDENTES

7

2.1. MÉTODOS TEÓRICOS DE ANÁLISIS CONFORMACIONAL

9

2.2. MÉTODOS DE MECÁNICA CUÁNTICA

9

2.3. MÉTODOS DE MECÁNICA MOLECULAR

16

2.4. COMPARACIÓN ENTRE MÉTODOS DE MECÁNICA  
MOLECULAR Y MECÁNICA CUÁNTICA.

19

2.5. COMPARACIÓN ENTRE LOS DIFERENTES MÉTODOS  
SEMIEMPÍRICOS.

20

3. PARÁMETROS FISICOQUÍMICOS.

21

3.1. POTENCIAL DE IONIZACIÓN.

21

3.2. AFINIDAD ELECTRÓNICA.

21

3.3. CALOR DE FORMACIÓN.

22

3.4. MOMENTO DIPOLAR.

22

3.5. POTENCIAL ELECTROSTÁTICO.

23

4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS (Parte teórica).

24

4.1. ENERGÍA TOTAL.

24

4.2. CALOR FINAL DE FORMACIÓN.

25

4.3. ENERGÍA ELECTRÓNICA.

25

4.4. ENERGÍA DE REPULSIÓN NÚCLEO-NÚCLEO.

26

4.5. ENERGÍAS DE HOMO Y LUMO.

26

4.6. MOMENTO DIPOLAR.

26

4.7. CÁLCULO DE POBLACIONES. LEY DE DISTRIBUCIÓN  
DE BOLTZMANN.

27

4.8. BARRERAS ROTACIONALES.

29

4.9. CONTRIBUCIONES ATÓMICAS A LA CONSTRUCCIÓN  
DEL ORBITAL MOLECULAR.

34

4.10. POTENCIAL ELECTROSTÁTICO.

35

<b>5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS (Parte Experimental).</b>	<b>38</b>
<b>5.1. DISCUSIÓN ESPECTROSCÓPICA.</b>	<b>42</b>
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>51</b>
<b>7. ANEXO 1.</b>	
<b>7.1. TABLA DE PARÁMETROS FISICOQUÍMICOS.</b>	<b>52</b>
<b>7.2. TABLA DE CONTRIBUCIONES ATÓMICAS.</b>	<b>53</b>
<b>7.3. GRÁFICAS DE HOMO Y LUMO.</b>	
<b>7.3.1. GRÁFICA DEL HOMO PARA EL NIP-200.</b>	<b>54</b>
<b>7.3.2. GRÁFICA DEL LUMO PARA EL NIP-200.</b>	<b>55</b>
<b>7.3.3. GRÁFICA DEL HOMO PARA EL ANÁLOGO II.</b>	<b>56</b>
<b>7.3.4. GRÁFICA DEL LUMO PARA EL ANÁLOGO II.</b>	<b>57</b>
<b>8. ANEXO 2.</b>	
<b>8.1. PARÁMETROS GEOMÉTRICOS.</b>	
<b>8.1.1. TABLA DE PARÁMETROS GEOMÉTRICOS PARA EL NIP-200.</b>	<b>58</b>
<b>8.1.2. TABLA DE PARÁMETROS GEOMÉTRICOS PARA EL ANÁLOGO I.</b>	<b>58</b>
<b>8.1.3. TABLA DE PARÁMETROS GEOMÉTRICOS PARA EL ANÁLOGO II.</b>	<b>59</b>
<b>8.1.4. TABLA DE PARÁMENROS GEOMÉTRICOS PARA EL ANÁLOGO III.</b>	<b>59</b>
<b>8.1.5. TABLA DE PARÁMETROS GEOMÉTRICOS PARA EL ANÁLOGO IV.</b>	<b>60</b>
<b>9. ESPECTROS.</b>	<b>61</b>
<b>10. REFERENCIAS.</b>	<b>73</b>

## RESUMEN.

Durante los últimos años se han realizado numerosos estudios sobre compuestos azufrados, ya que estos han tenido relevancia, entre otras cosas, como compuestos biológicamente activos los cuales pueden ser utilizados como insecticidas, antimicrobianos, etc. Estos pueden ser de origen natural como algunos de los componentes del ajo y de la cebolla, o bien, de origen sintético, como lo es el compuesto conocido como NIP-200, un nuevo y eficaz agente antiaterosclerótico patentado por firmas japonesas.

En este trabajo se realizó el análisis teórico conformacional del NIP-200, así como de 4 de sus análogos en distintas conformaciones extremas, construidas al colocar diferentes grupos sustituyentes en las posiciones 3, 4, 5 y 6 del anillo tiadiazínico. De esta forma, con base al criterio de mínima energía y comparando los resultados del método semiempírico de orbitales moleculares AM1 producidos para cada compuesto como: geometría molecular, energía total, electrónica y de repulsión nuclear, energías de HOMO y LUMO, calor de formación, potencial electrostático y órdenes de enlace, se observó que en cuanto a características electrónicas, el análogo **IIA** es el que presenta mayores posibilidades de mostrar cierta actividad biológica similar al NIP-200. Sin embargo, en cuanto al parámetro conformacional el análogo **ID**, resultó ser más similar al NIP-200 en su conformación de mínima energía.

Se realizó también el cálculo de poblaciones a partir de la Ley de Distribución de Boltzmann para todos los análogos propuestos, así como seis barreras rotacionales para el NIP-200 y los análogos **ID** y **IIA**. En las barreras rotacionales se encuentra un nuevo mínimo local para el análogo **IIA**.

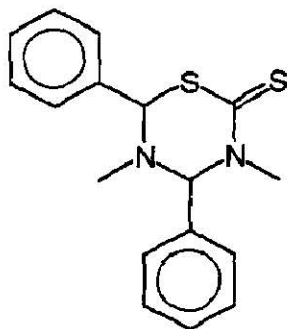
Al llevar a cabo los ensayos de preparación del compuesto **IIA**, mediante diferentes condiciones de reacción, se obtuvo la difeniltiourea en moderados rendimientos.

Para explicar el mecanismo de reacción de la difeniltiourea, se llevaron a cabo experimentos cruzados con anilinas sustituidas y se encontró a partir del análisis por espectrometría de masas del producto, que se obtienen tioureas simétricas como asimétricas.

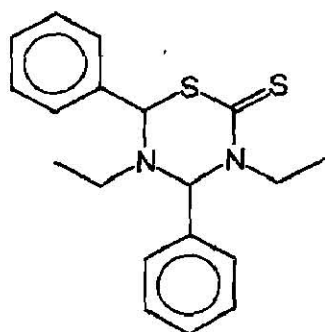
Se propone un posible mecanismo de reacción para explicar su formación.

Finalmente, queda abierta la posibilidad para otras vías sintéticas para la obtención del compuesto **IIA**.

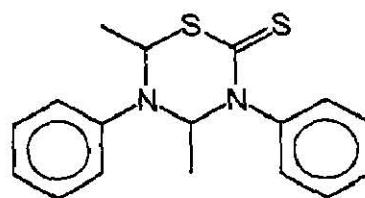
Indice de compuestos.



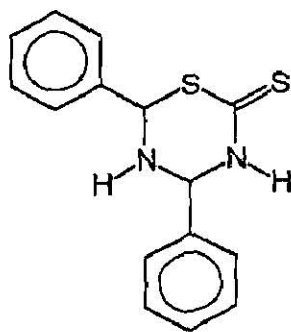
NIP-200



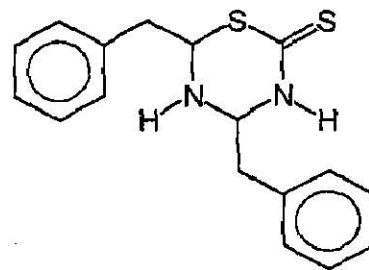
I



II



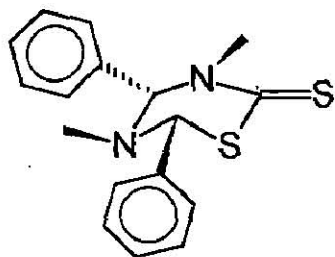
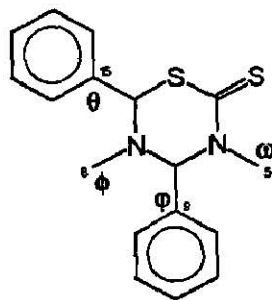
III



IV

# Indice de Conformaciones.

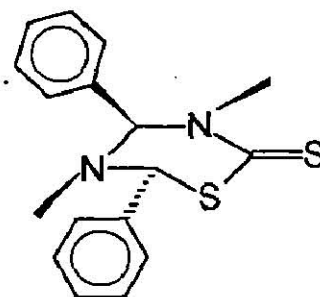
Conformaciones estudiadas para el NIP-200, con sus respectivos valores de ángulos diedros.



A

$$\begin{aligned} \omega &= 169.51^\circ & \varphi &= -141.38^\circ \\ \phi &= 176.97^\circ & \theta &= -94.42^\circ \end{aligned}$$

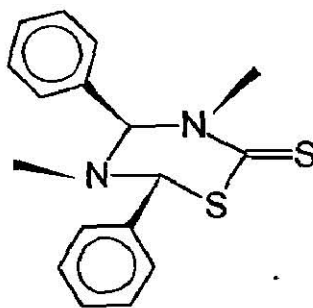
$$Et = -74362.69 \text{ Kcal/mol}$$



B

$$\begin{aligned} \omega &= 169.51^\circ & \varphi &= 103.47^\circ \\ \phi &= 176.97^\circ & \theta &= 150.53^\circ \end{aligned}$$

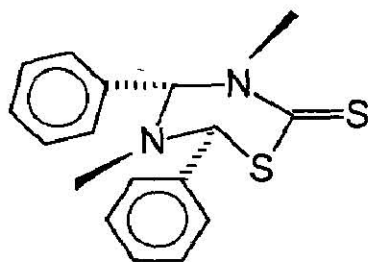
$$Et = -74235.63 \text{ Kcal/mol}$$



C

$$\begin{aligned} \omega &= 169.51^\circ & \varphi &= 103.47^\circ \\ \phi &= 176.97^\circ & \theta &= -94.42^\circ \end{aligned}$$

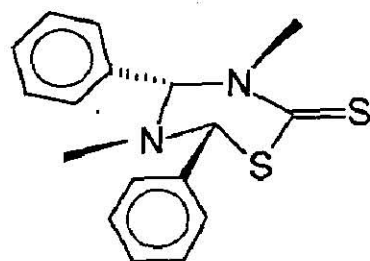
$$Et = -74249.51 \text{ Kcal/mol}$$



D

$$\begin{aligned} \omega &= 169.51^\circ & \varphi &= -141.38^\circ \\ \phi &= 176.97^\circ & \theta &= 150.53^\circ \end{aligned}$$

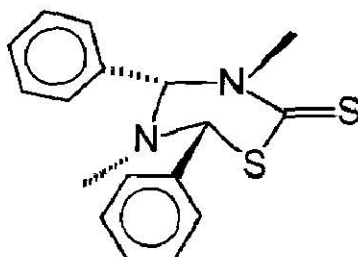
$$Et = -74269.20 \text{ Kcal/mol}$$



E

$$\begin{aligned} \omega &= -160.00^\circ & \varphi &= -141.38^\circ \\ \phi &= 176.97^\circ & \theta &= -94.42^\circ \end{aligned}$$

$$Et = -74357.34 \text{ Kcal/mol}$$



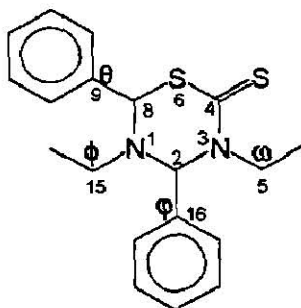
F

$$\begin{aligned} \omega &= -169.51^\circ & \varphi &= -141.38^\circ \\ \phi &= 260.00^\circ & \theta &= -94.42^\circ \end{aligned}$$

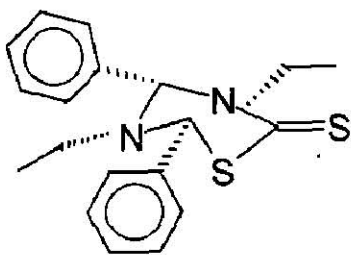
$$Et = -74336.77 \text{ Kcal/mol}$$



Conformaciones estudiadas para el análogo I, con sus respectivos valores de ángulos diedros.



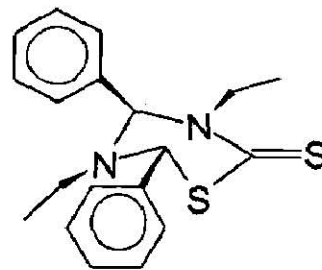
$$\begin{aligned} \omega &= \text{C}_5\text{-N}_3\text{-C}_2\text{-N}_1 \\ \theta &= \text{C}_9\text{-C}_8\text{-S}_6\text{-C}_4 \\ \phi &= \text{C}_{15}\text{-N}_1\text{-C}_2\text{-N}_3 \\ \varphi &= \text{C}_{16}\text{-C}_2\text{-N}_3\text{-C}_4 \end{aligned}$$



A

$$\begin{aligned} \omega &= 156.09^\circ & \phi &= 176.32^\circ \\ \theta &= 155.26^\circ & \varphi &= 119.53^\circ \end{aligned}$$

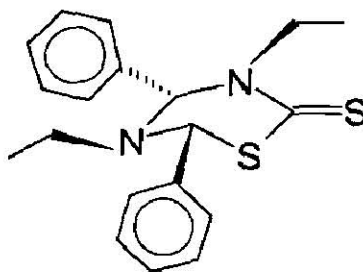
$$\text{Et} = -81527.94 \text{ Kcal/mol}$$



B

$$\begin{aligned} \omega &= 167.96^\circ & \phi &= 176.32^\circ \\ \theta &= -84.59^\circ & \varphi &= 130.00^\circ \end{aligned}$$

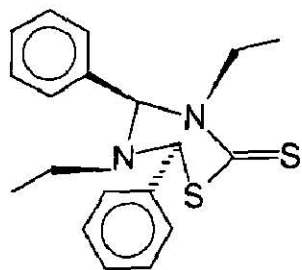
$$\text{Et} = -80917.29 \text{ Kcal/mol}$$



C

$$\begin{aligned} \omega &= 170.34^\circ & \phi &= 187.76^\circ \\ \theta &= -99.89^\circ & \varphi &= -139.48^\circ \end{aligned}$$

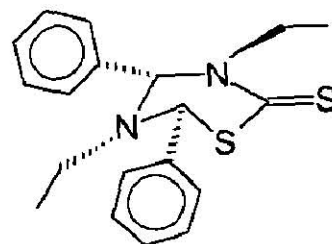
$$\text{Et} = -81542.14 \text{ Kcal/mol}$$



D

$\omega = 250.00^\circ$        $\phi = 178.69^\circ$   
 $\theta = 160.51^\circ$        $\psi = -122.80^\circ$

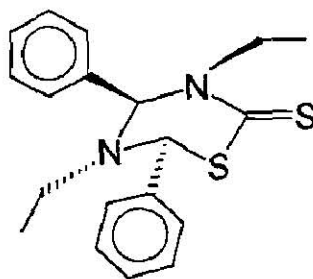
Et = -81543.60 Kcal/mol



E

$\omega = 151.60^\circ$        $\phi = 245.09^\circ$   
 $\theta = 165.08^\circ$        $\psi = 116.46^\circ$

Et = -81321.04 Kcal/mol

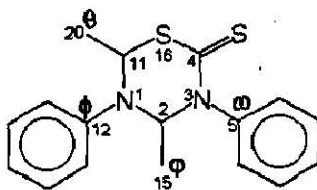


F

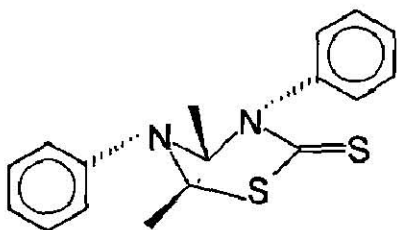
$\omega = 250.00^\circ$        $\phi = 250.00^\circ$   
 $\theta = 160.00^\circ$        $\psi = -122.80^\circ$

Et = -81526.92 Kcal/mol

Conformaciones estudiadas para el análogo II, con sus respectivos valores de ángulos diedros.



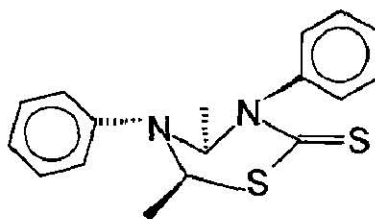
$\omega = \text{C}_5\text{-N}_3\text{-C}_2\text{-N}_1$   
 $\phi = \text{C}_2\text{-N}_1\text{-C}_2\text{-N}_3$   
 $\varphi = \text{C}_{15}\text{-C}_2\text{-N}_3\text{-C}_4$   
 $\theta = \text{C}_{20}\text{-C}_{11}\text{-N}_1\text{-C}_2$



A

$\omega = -160.11^\circ$        $\varphi = 167.05^\circ$   
 $\phi = 193.07^\circ$        $\theta = 99.17^\circ$

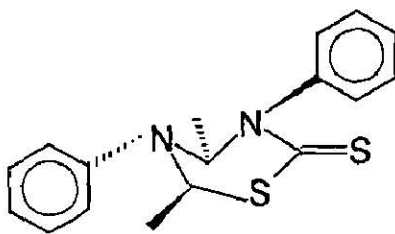
Et = -74306.70 Kcal/mol



B

$\omega = -160.11^\circ$        $\varphi = -120.00^\circ$   
 $\phi = 193.07^\circ$        $\theta = -140.56^\circ$

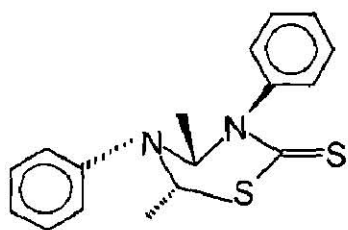
Et = -69643.10 Kcal/mol



C

$\omega = -160.11^\circ$        $\varphi = -120.00^\circ$   
 $\phi = 193.07^\circ$        $\theta = 193.07^\circ$

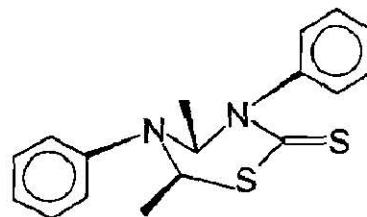
Et = -74275.82 Kcal/mol



D

$$\begin{aligned} \omega &= -160.11^\circ & \phi &= 167.05^\circ \\ \psi &= 193.07^\circ & \theta &= -140.56^\circ \end{aligned}$$

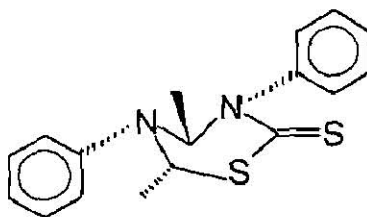
$$Et = -74286.01 \text{ Kcal/mol}$$



E

$$\begin{aligned} \omega &= -160.11^\circ & \phi &= 167.05^\circ \\ \psi &= 120.00^\circ & \theta &= 99.17^\circ \end{aligned}$$

$$Et = -74114.79 \text{ Kcal/mol}$$

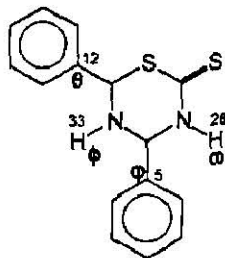


F

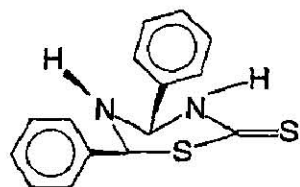
$$\begin{aligned} \omega &= -160.11^\circ & \phi &= -120.005^\circ \\ \psi &= 193.07^\circ & \theta &= -140.56^\circ \end{aligned}$$

$$Et = -74277.02 \text{ Kcal/mol}$$

Conformaciones estudiadas para el análogo III, con sus respectivos valores de ángulos diedros.



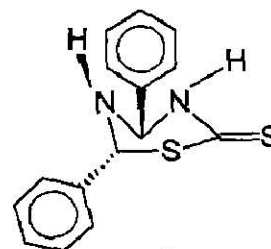
$\varphi = C_5-C_2-N_3-C_4$   
 $\theta = O_2-C_1-N_1-C_2$   
 $\omega = H_{28}-N_3-C_2-N_1$   
 $\phi = H_{33}-N_1-C_2-N_3$



A

$\varphi = 152.74^\circ$      $\omega = -148.52^\circ$   
 $\theta = -186.13^\circ$      $\phi = 74.77^\circ$

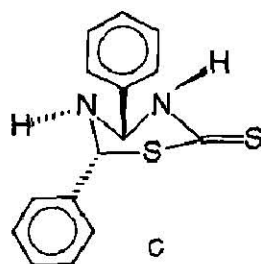
Et = -67210.01 Kcal/mol



B

$\varphi = 152.74^\circ$      $\omega = -148.52^\circ$   
 $\theta = -57.50^\circ$      $\phi = 74.77^\circ$

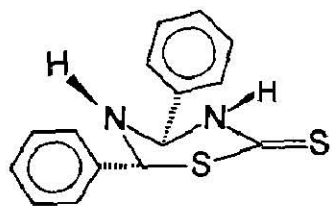
Et = -67207.77 Kcal/mol



C

$\varphi = 152.74^\circ$      $\omega = -148.52^\circ$   
 $\theta = -186.13^\circ$      $\phi = 250.00^\circ$

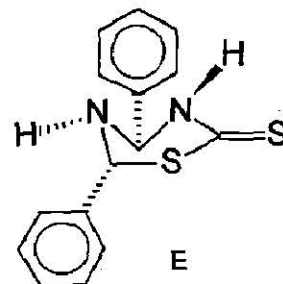
Et = -67206.30 Kcal/mol



D

$$\begin{aligned} \varphi &= -90.41^\circ & \omega &= -148.52^\circ \\ \theta &= -186.13^\circ & \phi &= 74.77^\circ \end{aligned}$$

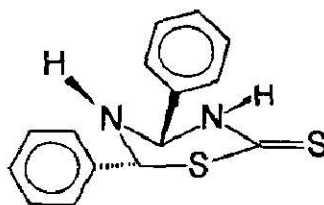
$$\text{Et} = -66919.98 \text{ Kcal/mol}$$



E

$$\begin{aligned} \varphi &= -104.28^\circ & \omega &= -148.52^\circ \\ \theta &= -186.13^\circ & \phi &= 74.77^\circ \end{aligned}$$

$$\text{Et} = -66919.29 \text{ Kcal/mol}$$

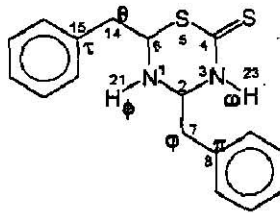


F

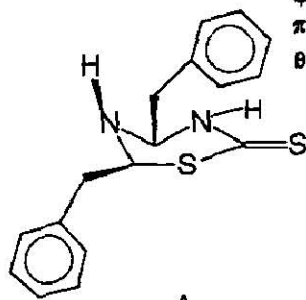
$$\begin{aligned} \varphi &= 140.10^\circ & \omega &= -144.19^\circ \\ \theta &= -69.81^\circ & \phi &= 90.00^\circ \end{aligned}$$

$$\text{Et} = -67202.97 \text{ Kcal/mol}$$

Conformaciones estudiadas para el análogo IV, con sus respectivos valores de ángulos diedros.



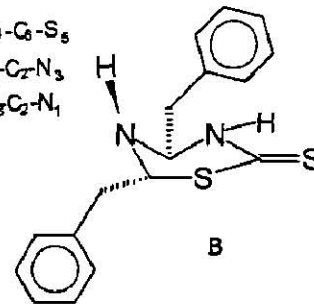
$\varphi = \text{C}_2\text{-N}_1\text{-C}_2\text{-N}_3$        $\tau = \text{C}_{15}\text{-C}_4\text{-C}_6\text{-S}_2$   
 $\pi = \text{C}_6\text{-C}_7\text{-C}_2\text{-N}_3$        $\phi = \text{H}_{21}\text{-N}_1\text{-C}_2\text{-N}_3$   
 $\theta = \text{C}_4\text{-C}_6\text{-S}_2\text{-C}_4$        $\omega = \text{H}_{23}\text{-N}_3\text{-C}_2\text{-N}_1$



A

$\varphi = 149.06^\circ$        $\omega = -156.37^\circ$   
 $\theta = -154.58^\circ$        $\pi = 58.71^\circ$   
 $\phi = 76.77^\circ$        $\tau = -75.98^\circ$

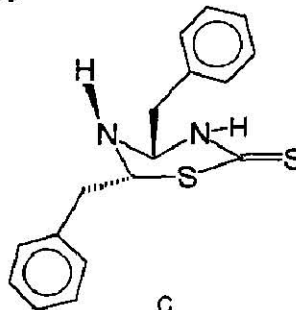
Et = -74398.09 Kcal/mol



B

$\varphi = -95.15^\circ$        $\omega = -156.37^\circ$   
 $\theta = 89.30^\circ$        $\pi = 200.00^\circ$   
 $\phi = 76.77^\circ$        $\tau = 70.00^\circ$

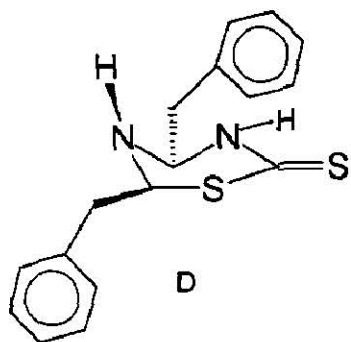
Et = -73483.85 Kcal/mol



C

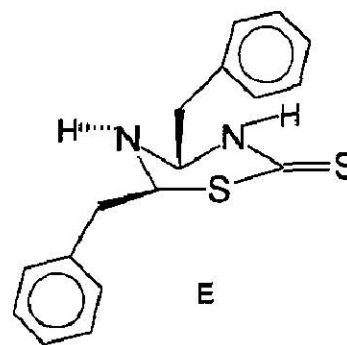
$\varphi = 149.06^\circ$        $\omega = -156.37^\circ$   
 $\theta = 89.30^\circ$        $\pi = 58.71^\circ$   
 $\phi = 76.77^\circ$        $\tau = 70.00^\circ$

Et = -74044.60 Kcal/mol



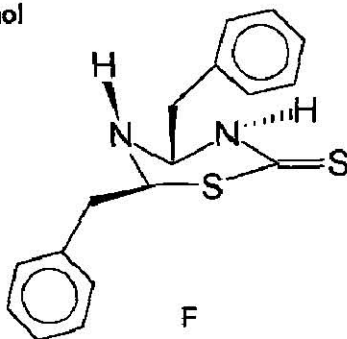
$$\begin{aligned} \varphi &= -95.15^\circ & \omega &= -156.37^\circ \\ \theta &= -154.58^\circ & \pi &= 200.00^\circ \\ \phi &= 76.77^\circ & \tau &= -75.98^\circ \end{aligned}$$

$$Et = -73928.24 \text{ Kcal/mol}$$



$$\begin{aligned} \varphi &= 149.06^\circ & \omega &= -156.37^\circ \\ \theta &= -154.58^\circ & \pi &= 58.71^\circ \\ \phi &= 260.00^\circ & \tau &= -75.98^\circ \end{aligned}$$

$$Et = -74246.54 \text{ Kcal/mol}$$



$$\begin{aligned} \varphi &= 149.06^\circ & \omega &= 250.00^\circ \\ \theta &= 89.30^\circ & \pi &= 58.71^\circ \\ \phi &= 76.77^\circ & \tau &= 70.00^\circ \end{aligned}$$

$$Et = -74331.51 \text{ Kcal/mol}$$



## 1. INTRODUCCIÓN.

En los últimos años se han hecho estudios de una gran variedad de compuestos azufrados tanto de origen sintético como natural.<sup>1</sup> Está ampliamente descrita la actividad biológica de algunos de estos compuestos, como por ejemplo, los metabolitos extraídos del ajo y de la cebolla como precursores del aroma y del sabor. Sin embargo, su importancia no radica ahí, sino más bien en los efectos biológicos que producen en el organismo; por ejemplo, en el ajo, el ácido 2-propensulfénico<sup>1\*</sup> (Fig. 1) se transforma en alicina, un tiosulfinato con propiedades antibióticas.

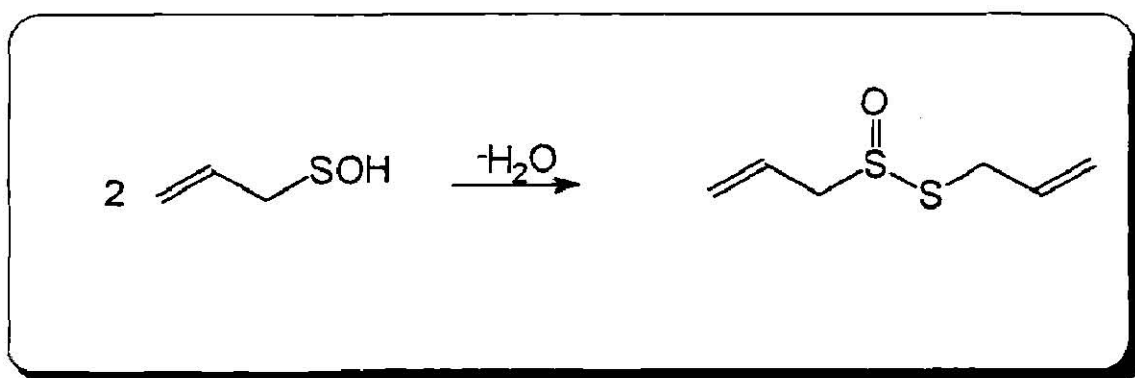


Fig. 1 Transformación del ácido 2-propensulfénico en alicina.

Asimismo, en la cebolla el ácido 1-propensulfénico origina la sulfina S-oxi (Z)-propanetial, el cual es el factor lacrimógeno (FL) (Fig. 2).

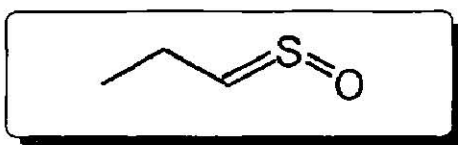


Fig. 2 Factor lacrimógeno (FL) de la cebolla.

<sup>1\*</sup> Reactividad, aislamiento y nomenclatura de estos compuestos se encuentran reportados en el artículo de F.A. Davis, R.L. Billmers, L.A. Jenkins, *J. Org. Chem.*, **51**, 1033-1040, (1986).

Sin embargo, la aplicación más importante de estas plantas (liliáceas) en la historia de la medicina, ha sido la actividad fisiológica de sus metabolitos secundarios como son: prevención del cáncer, actividad antimicrobial, actividad de atracción-repulsión de insectos y animales, propiedades lacrimógenas, efectos en el metabolismo de lípidos, etc. De estas propiedades es particularmente notable la actividad antiaterosclerótica del ajo. Dichas propiedades pueden ser debidas a alguno de los distintos compuestos azufrados que se presentan en el ajo (Fig. 3) y la cebolla.

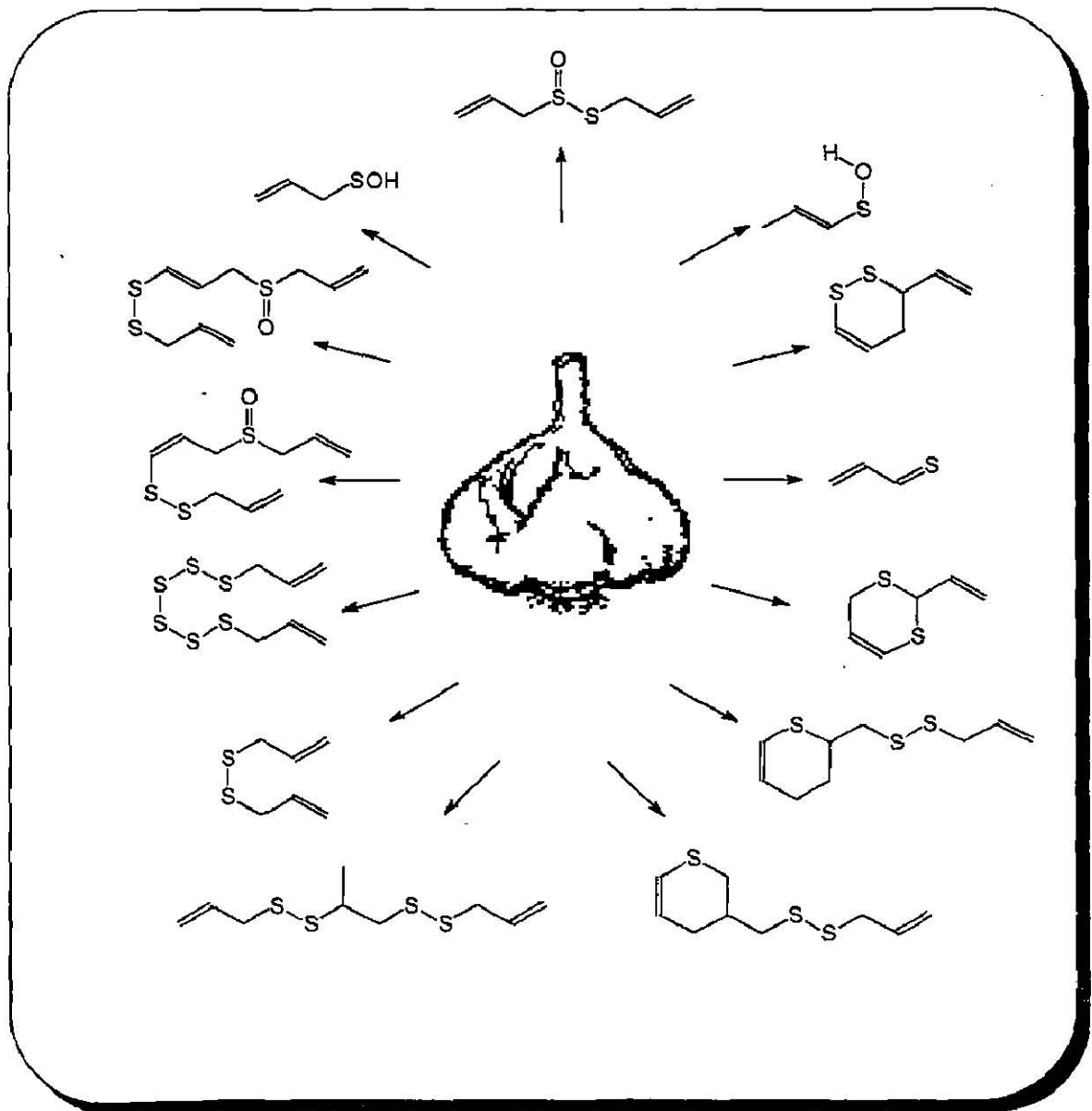


Fig. 3 Algunos compuestos azufrados presentes en el ajo.

Del mismo modo, estos compuestos también han servido para el desarrollo de diferentes campos de la química, por ejemplo el estudio de compuestos con quiralidad en el átomo de azufre así como otras características estereoquímicas relacionadas con la presencia de este elemento, como nuevos heterociclos organosulfurados con notables propiedades espectroscópicas, reacciones red-ox involucrando el azufre como radical,<sup>2</sup> azufre estabilizando carbocationes, reacciones pericíclicas, transposiciones<sup>3</sup> y combinaciones de utilidad en síntesis orgánica.<sup>4,5</sup>

Un compuesto farmacológico de este tipo y relativamente nuevo obtenido en laboratorio, es el llamado NIP-200 (3,5-dimetil-4,6-difenil-tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tiona), un potente agente antiaterosclerótico patentado por firmas japonesas. (Fig.4).

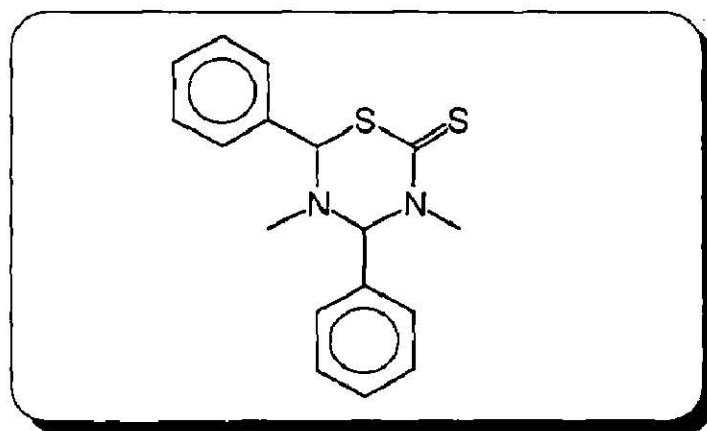


Fig. 4 NIP-200.

Es conveniente recordar que la aterosclerosis es un proceso patológico lento, que provoca lesiones que endurecen y aumentan el grosor de la pared arterial, y que tales lesiones se clasifican en estrías grasas, placas fibrosas y lesiones complicadas.<sup>6</sup> La lesión más temprana de la aterosclerosis es la estría grasa que se caracteriza por un cúmulo de células de músculo liso llena de lípidos, macrófagos (células espumosas) y tejido fibroso. Habitualmente obstruye en menor grado y no produce síntomas. Una zona elevada palpable, conocida como placa fibrosa, representa la lesión más característica de la aterosclerosis. Por otro lado, cuando la lesión se complica formándose una placa fibrosa y

calcificada, entonces la oclusión gradual, la estenosis y la función inadecuada son el resultado del engrosamiento de la lesión y la formación de un trombo.

El NIP-200 (Fig.4), ha sido estudiado en modelos experimentales de 1% de colesterol en dietas para conejos, e indicaron que éste previno el engrosamiento íntimo, proliferación de fibras elásticas y necrosis untuosa, así como el progreso de la aterosclerosis sin afectar el colesterol total del suero.<sup>7</sup> Los resultados anteriores indicaron que el aumento en el metabolismo de lipoproteínas en la pared arterial y la prevención de la migración y proliferación de las células del músculo liso arterial pueden ser factores importantes en el progreso de la aterosclerosis.

Por otro lado, la química medicinal cuenta actualmente con una poderosa herramienta para el estudio de nuevos compuestos biológicamente activos al aplicar técnicas computacionales como el modelaje y diseño molecular. Dichos métodos pueden reducir el número de compuestos a ser sintetizados, mediante un estudio previo del modelo molecular, ya que se puede proponer un producto que tenga aplicaciones biológicas, sin la necesidad de sintetizar numerosos compuestos para después hacer las pruebas, sino delinear un patrón específico basado en los resultados teóricos de cálculos por computadora. Además, teniendo en cuenta que algunas propiedades moleculares son, en un momento dado, responsables de la actividad biológica de un fármaco,<sup>8</sup> resulta racional el cálculo teórico de dichos parámetros, previo a la síntesis y pruebas biológicas de una gran serie de compuestos, ahorrando así el tiempo y presupuesto que eran invertidos en los tradicionales métodos de prueba y error.<sup>9</sup> De esta forma, la aplicación de métodos computacionales químicos al diseño de fármacos junto a una serie de ensayos biológicos que se han realizado, han demostrado que la actividad biológica de una serie de compuestos en ocasiones está asociada a alguno de sus parámetros fisicoquímicos, como se demuestra en los estudios de QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship).<sup>10</sup> Sin embargo, dichos análisis requieren la acción interdisciplinaria de diferentes grupos y sobre todo de grandes recursos económicos para su realización.

Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es que mediante el uso de paquetes computacionales que puedan ser ejecutados en una computadora personal (PC) de capacidad media y trabajando desde un punto de partida absolutamente teórico, tratar de predecir la posible actividad de un compuesto análogo a uno de actividad farmacológica probada, esperando encontrar alguna ventaja de tipo biológico o sintético sobre dicho compuesto comercial. En este estudio se pretende encontrar algún análogo del NIP-200 (Fig. 5) cuyas características conformacionales y electrónicas sean similares a las presentadas por este último, siguiendo el criterio de mínima energía y utilizando para ello los métodos de Mecánica Molecular MM2<sup>11</sup> y Semiempíricos de Orbitales Moleculares AM1,<sup>12</sup> utilizando para tal fin la siguiente paquetería: PCModel 4.0,<sup>13</sup> MOPAC 6.0<sup>14</sup> y Hyperchem 2.0.<sup>15</sup>

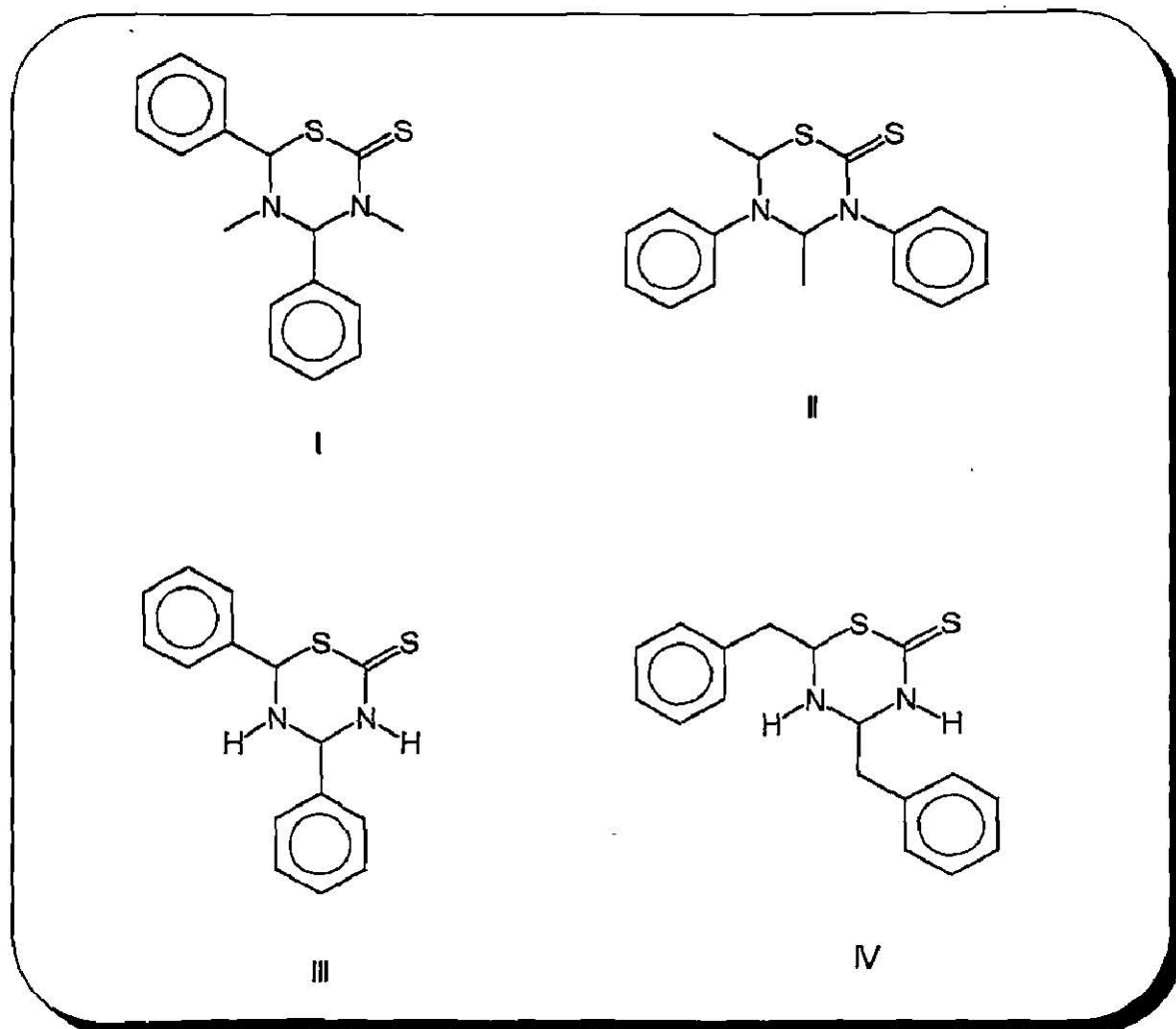


Fig. 5 Análogos del NIP-200.

Una vez seleccionado el análogo más conveniente, se propondrá una ruta de síntesis para el mismo y se tratará de obtener en el laboratorio para sus posteriores ensayos biológicos.

Cabe mencionar que, sin duda, los métodos de orbitales moleculares nos ayudan a tener una mayor comprensión de los eventos o aspectos químicos asociados con moléculas de interés biológico, sin embargo, esta herramienta de investigación debe usarse con prudencia, teniendo en cuenta que el proceso biológico no ocurre en un estado conservativo ni en un matraz de reacción, sino en un ambiente complejo (biofase) el cual puede alterar, en ciertos casos, las características conformacionales o electrónicas de la molécula a grados más allá de lo que se alcanza a predecir con los niveles de cómputo utilizados.

## 2. ANTECEDENTES.

El estudio conformacional de un compuesto potencialmente activo resulta importante puesto que se ha observado que su interacción con el sitio receptor en el organismo se lleva a cabo en un arreglo que involucre la mínima energía total.<sup>16</sup>

Existen tres tipos de análisis conformacional, los cuales se llevan a cabo en los distintos estados de agregación: en el estado gas (cálculos teóricos) se aplican métodos de Mecánica Molecular<sup>11</sup> y Semiempíricos de Orbitales Moleculares<sup>17</sup> para estudiar los cambios conformacionales sin ninguna interacción de tipo externo. Este estudio resulta ventajoso puesto que la molécula sin posible interferencia adopta la conformación preferida que supuestamente debe interactuar con el sitio receptor.

En el estado sólido se aplican estudios de rayos X, sin embargo éstos presentan el inconveniente de que la energía de empaquetamiento del cristal puede afectar la estructura conformacional de la molécula, aunque se ha observado que en algunos estudios el conformero predicho por los métodos teóricos sí correlaciona con la estructura observada por difracción de rayos X.<sup>18</sup>

Asimismo, en los estudios conformacionales por Resonancia Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H, la molécula puede presentar ciertas interacciones con el disolvente, lo cual también altera el arreglo molecular. A menudo, las dos técnicas anteriores coinciden con la existencia de un mismo conformero; sin embargo, esto no siempre es el caso, por ejemplo en solución los conformeros *gauche* y *trans* de la dopamina existen en proporción casi equivalente, mientras que en estado sólido la dopamina existe únicamente en conformación *trans*.<sup>19</sup>

Como se puede observar ambas técnicas experimentales -RMN y rayos X- tratan situaciones *a posteriori*, es decir, primero se tienen que sintetizar los compuestos para después realizar su estudio conformacional.

Actualmente, el proceso de diseño de nuevas drogas se puede llevar a cabo por dos rutas: en una de ellas, la estructura del sitio receptor es conocida (rayos X) y por lo tanto la interacción entre la droga y el sitio receptor puede ser modelada y calculada construyendo así compuestos que "embonen" exactamente en dicho sitio.

Desafortunadamente sólo una mínima cantidad de estructuras biológicas (sitios receptores) están completamente caracterizados, y muchas de éstas no son de relevancia directa para la industria farmacéutica.<sup>8</sup>

Por otro lado, cuando el receptor o estructura enzimática es desconocida, lo cual ocurre en la mayoría de los casos, se recurre a la segunda clase de método que resulta más indirecto, el cual utiliza los métodos teóricos antes mencionados para conocer las propiedades conformacionales y fisicoquímicas de los fármacos o ligandos, y entonces poder hacer inferencias acerca de la estructura de sus sitios de interacción en la biofase, en otras palabras se trata de conocer "la fisonomía de una persona, a través de la fotografía de su pareja".

Asimismo, el desarrollo de los métodos semiempíricos ha permitido también el estudio de varios parámetros; p.ej. obtener valores de energía para equilibrios químicos comparando el calor final de formación de reactivos y productos,<sup>20</sup> así como las energías de diferentes intermediarios -difíciles de estudiar en forma experimental- para el estudio de mecanismos de reacción que incluyen aspectos de estereoselectividad, regioespecificidad, algunos tipos de transposiciones y reacciones fotoquímicas.<sup>21</sup> Se puede decir que casi la totalidad de las reacciones fundamentales de química orgánica,<sup>22</sup> ya han sido estudiadas, -incluyendo adición nucleofílica a grupos carbonilo,<sup>23</sup> la adición de Michael,<sup>24</sup> la reacción de Diels-Alder<sup>25</sup> -por algún método teórico en diferentes niveles de aproximación,<sup>26</sup> con cálculos basados en campos de fuerza o métodos *ab-initio*.<sup>27</sup>

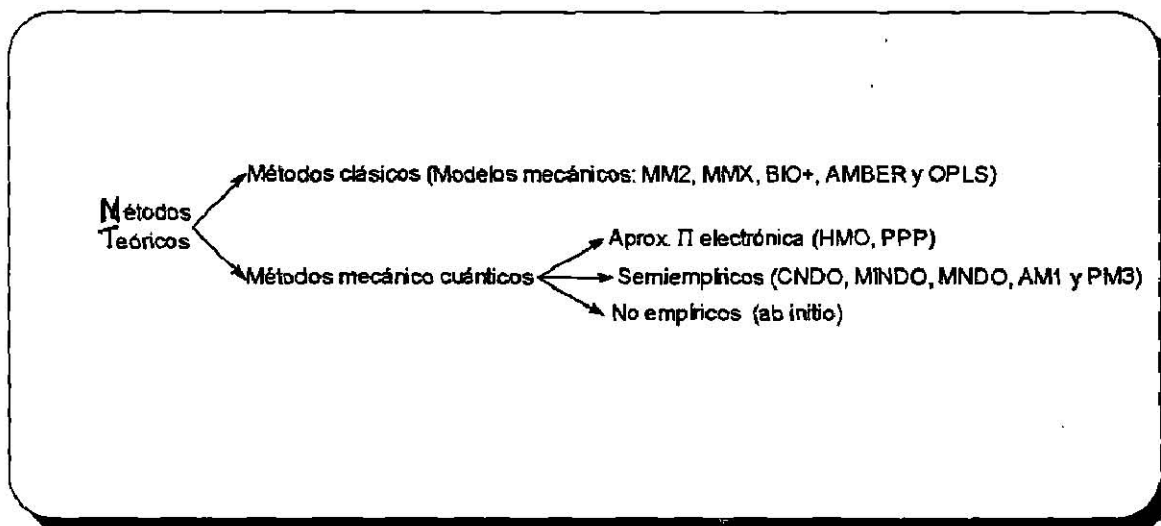
Existe también otro tipo de estudios más complejos en donde se pueden analizar las consecuencias de solvatación e influencia de la temperatura en sistemas macromoleculares. Dichos métodos son conocidos como Dinámica Molecular y se aplican a compuestos tales como ácidos nucleicos y/o proteínas.<sup>28</sup>

A continuación se presentan brevemente las bases teóricas y matemáticas en las cuales se apoyan los métodos utilizados en el presente estudio.



## 2.1. MÉTODOS TEÓRICOS DE ANÁLISIS CONFORMACIONAL.

El siguiente esquema muestra una clasificación de los métodos teóricos según el origen de los parámetros que emplean para su desarrollo:



Esquema 1 Clasificación de los métodos teóricos según el origen de sus parámetros.

## 2.2. MÉTODOS DE MECÁNICA CUÁNTICA.

El objetivo de una teoría de estructura molecular es la interpretación de las leyes físicas que rigen la estructura química de las moléculas y sus interacciones. Estas leyes se comprenden a través de la teoría cuántica y la ecuación de Schrödinger, de cuya resolución se puede obtener toda la información mecánica del sistema.

Sin embargo, por la dificultad que esto implica, aún en ambientes computacionales es necesario recurrir a métodos aproximados, de los cuales, los más empleados son: la Teoría de Enlace de Valencia y la Teoría del Orbital Molecular.<sup>29</sup> La primera fue creada por Heitler y London y desarrollada por Pauling. La segunda, basada en los primeros estudios de espectroscopía de bandas de moléculas diatómicas, es muy útil para interpretar algunas propiedades moleculares como momento dipolar, espectro de absorción y resonancia magnética nuclear y electrónica.

La teoría del orbital molecular describe en forma precisa la estructura electrónica en moléculas monoeléctricas y para las polielectricas ofrece una aproximación bastante aceptable; sin embargo, en muchos problemas físicos y químicos, un conocimiento cualitativo o semicuantitativo de la forma de los orbitales moleculares es suficiente.

Los métodos basados en dicha teoría, se fundamentan en esquemas desarrollados con algunos datos experimentales relacionados con los átomos y modelos de sistemas moleculares que son introducidos como parámetros y de aquí que se les da el nombre de métodos semiempíricos. En algunas ocasiones, las longitudes y ángulos de enlace son tomados de valores estándar<sup>30</sup> o de compuestos similares.<sup>31</sup>

Según la mecánica clásica, la energía se conserva y está dada por la suma de la energía cinética ( $T$ ) y la potencial ( $V$ ):

$$T+V = E \quad (1)$$

Para niveles subatómicos Schrödinger sugiere que la manera apropiada para describir el comportamiento ondulatorio de las partículas es necesario sustituir las funciones de energía  $T$  y  $V$  proponiendo así una ecuación de onda de la forma:

$$[T+V] \Psi = E\Psi \quad (2)$$

donde  $\Psi$  es la solución de la ecuación de Schrödinger conocida como función de onda que describe el movimiento en el espacio de cada partícula del sistema dentro del campo de fuerza que está especificado por el operador de energía potencial  $V$  y puede escribirse como:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (3)$$

donde  $\hat{H}$  es el Hamiltoniano molecular,  $\Psi$  es la función de onda para todas las partículas de la molécula y  $E$  es la energía total del sistema. El Hamiltoniano molecular está conformado por los siguientes componentes: la energía de núcleo ( $N$ ) y electrones ( $E$ ),

repulsión núcleo-núcleo ( $NN$ ) y electrón-electrón ( $EE$ ) y la atracción entre núcleo y electrones ( $NE$ ):

$$\hat{H} = (E \text{ cin.})N + (E \text{ cin. elect.})E + (E \text{ rep.})NN + (E \text{ rep.})EE + (E \text{ atrac.})NE \quad (4)$$

Sabiendo que el núcleo tiene mucha más masa que los electrones, en un espacio de tiempo corto, cuando el movimiento de un núcleo es insignificante, los electrones se están moviendo tan rápido que su distribución es continua. Esto lleva a la suposiciones de que las distribuciones del electrón dependen solamente de las posiciones relativas al núcleo y no de sus velocidades, la cual se conoce como la aproximación de Born-Oppenheimer,<sup>32</sup> permitiendo así dos importantes simplificaciones del Hamiltoniano molecular ( $\hat{H}$ ), que son: separar los términos de energía cinética molecular y de repulsión núcleo-núcleo y considerar únicamente la parte de Hamiltoniano que depende de la posición, pero no del momento de los núcleos. De esta manera, el término de energía cinética molecular desaparece de la ecuación (4):

$$\hat{H} = (E \text{ cin.})N + (\text{rep.})NN + (\text{rep.})EE + (\text{atracción})NE \quad (5)$$

Como la repulsión  $NN$  es constante para una configuración fija de átomos, este término también desaparece. El Hamiltoniano es ahora puramente electrónico:

$$\hat{H}_{elec.} = (E \text{ cin.})E + (\text{rep.})EE + (\text{atracción})NE \quad (6)$$

Sustituyendo (6) en la ecuación (3) se obtiene la ecuación de valores propios exclusivamente en términos electrónicos.

$$\hat{H}_{elec.} \Psi_{elec.} = E_{elec.} \Psi_{elec.} \quad (7)$$

Por otra parte, para que una función de onda monoelectrónica satisfaga la ecuación de Schrödinger, conviene introducir una condición de normalización para la cual es necesario que:

$$\int \Psi^2 d\tau = 1 \quad (8)$$

para la cual  $d\tau$  es el elemento de volumen para el electrón.  $\Psi^2 d\tau$  representa la probabilidad de encontrar al electrón en una fracción de volumen  $d\tau$ . Esta condición representa que la probabilidad de que el electrón se localice en cualquier lugar es igual a la unidad. Cuando la función de onda está constituida por numerosas partículas  $\Psi_i$ , le corresponde la condición de normalización:

$$\int \dots \int \Psi^2(1,2,\dots) d\tau_1 d\tau_2 \dots = 1 \quad (9)$$

Otra de las propiedades de la función de onda es que sus dos diferentes soluciones  $\Psi_i$  y  $\Psi_j$  son mutuamente ortogonales, esto es:

$$\int \Psi_i \Psi_j d\tau = 0 \quad (10)$$

Generalmente una función de onda  $\Psi$  puede ser muy complicada y para este caso particular, la probabilidad se denota como:

$$|\Psi|^2 \text{ ó } \Psi^* \Psi \quad (11)$$

en la que el asterisco indica la función compleja conjugada de la función.

En el tratamiento de Schrödinger las funciones clásicas de energía cinética y potencial se reemplazan por operadores lineales. De este modo todos los parámetros físicos observables  $M$  -y muchas cantidades afines- pueden ser caracterizadas por un operador lineal  $M$ .

Así, para el caso específico de la energía del sistema, el valor es estimado por el operador Hamiltoniano ( $H$ ):

$$E_i = \int \Psi^* \hat{H} \Psi_i d\tau \quad (12)$$

y así entonces el momento dipolar del sistema, es el valor calculado por el operador momento dipolar, etc.

Después de definir la energía del sistema (ec. 12), el procedimiento a seguir en los métodos teóricos (semiempíricos y *ab-initio*) de orbitales moleculares es resolver la ecuación diferencial de Schrödinger independiente del tiempo.

Una de las formas para obtener lo anterior, es mediante el uso de la aproximación del orbital molecular, que representa la función de onda electrónica total, considerando que ésta puede expresarse como un producto normalizado de funciones de onda monoeléctricas antisimétricas (espín-orbital) y que dependen de las coordenadas espaciales y del espín del electrón. Esto se representa mediante el determinante de Slater:

$$\Psi (1,2,\dots) = 1/(n!)^{1/2} |\Psi_{1(1)} \Psi_{1(2)} \dots \Psi_{n(2n-1)} \Psi_{n(2n)}| \quad (13)$$

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

Para obtener la función de onda molecular comúnmente se aplica la aproximación CLOA-OM (Combinación Lineal de Orbitales Atómicos-Orbital Molecular), donde los orbitales moleculares se desarrollan como una combinación lineal de orbitales atómicos:

$$\Psi_{p(1)} = 1/(Np) \sum C_k^p \phi_k(1) \quad (14)$$

$\phi_k$  representa los orbitales atómicos como funciones base linealmente independientes y  $C_k^p$  son los coeficientes de participación de los mismos (eigenvectors). Obtener la función de

onda para el sistema es obtener los coeficientes  $Ck^p$  del desarrollo, que se obtiene al establecer un límite superior para la energía en el estado basal.

Para obtener los orbitales moleculares de más baja energía (mejor combinación lineal) se emplea el método H-F (Hartree- Fock) que da una función de onda por medio de un proceso iterativo SCF (Self Consistent Field) que también es aplicado en orbitales de espín antisimétrico.

Con la aplicación de éstos métodos se obtiene la ecuación para la obtención de la energía total de la molécula con capa llena:

$$E = \sum_{a < b} \sum Z_a Z_b / R_{ab} + \sum_{kl} P_{kl} \hat{H}_{kl} + 1/2 \sum_{klmn} P_{kl} P_{mn} (\langle kl/mn \rangle - 1/2 \langle km / ln \rangle) \quad (15)$$

de donde pueden obtenerse términos de repulsión nuclear  $Z_a Z_b$ , monoelectrónicos  $\hat{H}_{kl}$ , de distribución electrónica  $P_{kl}$  y la población electrónica total en la zona de interpenetración  $P_{mn}$ , además de los términos bielectrónicos (método *ab-initio*), o bien, utilizar estos últimos términos bielectrónicos en forma aproximada (métodos semiempíricos) y en la cual  $\langle kl / mn \rangle$  es la integral de repulsión coulombica entre dos electrones ubicados en ambas regiones de traslape y  $\langle km / ln \rangle$  es la integral de intercambio.

Usando el método variacional la energía total es minimizada respecto cada uno de los coeficientes del desarrollo  $Ck^p$ , mediante:

$$\delta E / \delta Ck^p = 0 \quad \text{para cada índice } k \text{ y } p \quad (16)$$

obteniéndose una serie de ecuaciones lineales homogéneas para cada índice  $k$ :

$$dE / dE Ck^p = \sum C_{lp} [ F_{kl} - E_p S_{kl} ] \quad (17)$$

1

donde  $S_{kl}$  es la integral de traslape.

La ecuación (17) tendrá una solución no trivial sólo si cumple con el determinante secular:

$$| F_{kl} - E_p S_{kl} | = 0 \quad (18)$$

en el cual  $F_{kl}$  son los elementos de la matriz de Fock que forman parte de la ecuación de Rothann-Hall.<sup>33</sup>

$$F_{kl} = \hat{H}_{kl} + \sum \sum P_{mn} (\langle k| / mn \rangle - 1/2 \langle km / ln \rangle) \quad (19)$$

cuyos términos ya fueron descritos en la página 14.

Lo anterior constituye la base de todos los métodos de orbitales moleculares, tanto semiempíricos como *ab-initio*, y su solución o diagonalización da la energía  $E_p$  para cada orbital molecular que al sustituirse en la serie de ecuaciones lineales (ec. 17) se obtienen los coeficientes  $C_k^p$  y los términos de distribución electrónica  $P_{kl}$  están dados por:

$$P_{kl} = 2 \sum C_k^p C_l^p \quad (20)$$

Como puede observarse, para resolver el determinante secular (ec. 18) es necesario conocer los elementos de la matriz de Fock ( $F_{kl}$ ), que a su vez están en función de los coeficientes desconocidos  $C_n$  y  $C_m$  a través de  $P_{mn}$ .

Una manera de resolver esta situación es mediante el uso del método de Hartree que supone una distribución de carga inicial, que implica que el movimiento de un electrón en el campo de los núcleos y de los demás electrones se pueda reemplazar, en forma aproximada, por el movimiento de un electrón en dicho campo y la distribución de carga promedio de los otros electrones. De esta manera, es posible calcular una primera serie de valores  $P_{mn}$ , para obtener los elementos de la matriz de Fock y finalmente resolver el determinante secular y el primer valor de  $E_0$ . El proceso se repite iterativamente hasta que los valores de  $P_{mn}$  obtenidos de un ciclo, dentro de los límites, sean iguales a los utilizados en el ciclo anterior, es decir se alcanza la autoconsistencia.

### 2.3. MECÁNICA MOLECULAR.

La Mecánica Molecular considera una molécula como una colección de átomos que están unidos por fuerzas elásticas o armónicas. Estas fuerzas pueden estar descritas por funciones de energía potencial como longitudes y ángulos de enlace, ángulos torsionales y algunas interacciones no enlazantes. La combinación de estas funciones de energía potencial es el campo de fuerza,<sup>34</sup> y la energía  $E$  de la molécula en el mismo, surge de desviaciones de la semejanza estructural ideal, la cual puede estar aproximada por una suma de contribuciones de energía:

$$E = E_s + E_b + E_w + E_{nb} \dots \quad (21)$$

$E$  es llamada algunas veces la energía "estérica", y es la diferencia de energía entre la molécula real y su molécula hipotética donde todos los valores estructurales como longitudes y ángulos de enlace son exactamente sus valores ideales o naturales,  $E_s$  es la energía que existe en un enlace alargado o comprimido de su longitud de enlace natural,  $E_b$  es la energía dada por los ángulos de enlace desviados de su valor natural (parametrizado),  $E_w$  es la energía torsional debida a la torcedura de enlaces y  $E_{nb}$  es la energía de interacciones no-enlazantes. De esta forma, el comportamiento de alargado o comprimido de un enlace es aproximado muchas veces a un oscilador armónico y puede ser calculado usando la Ley de Hook:

$$E_s = 1/2 Kr (r - r_0)^2 \quad (22)$$

El enlazamiento entre dos átomos es semejante a un resorte conectando dos masas. Por lo tanto, usando esta analogía, la ecuación (22) da la energía potencial del sistema de masas  $E_s$  y la fuerza constante del resorte  $Kr$ . El equilibrio y distancias desplazadas del enlace en un átomo son  $r_0$  y  $r$ . Ambos,  $Kr$  y  $r_0$ , son los parámetros del campo de fuerza y constantes para un par específico de átomos conectados por un cierto resorte. En la ecuación (21), la energía de flexión está relacionada con:



$$E_b = \sum 1/2 K_{\Theta} (\Theta - \Theta_0)^2 \quad (23)$$

en donde  $\Theta$  es el ángulo de valencia.

Al calcular el alargamiento o compresión de un enlace y el giro de los ángulos, son empleadas series de potencias como la serie de Taylor:

$$Y(x) = \sum_{n=0} a_n X^n \quad (24)$$

Cuando las moléculas presentan poca tensión en sus enlaces y la diferencia de energía para sus conformaciones eclipsada y alternada, debe incluirse un término que involucre la torsión con el ángulo diedro. Esto se logra mediante la ecuación:

$$E_w = 1/2 V_0 (1 - \cos 3\tau) \quad (25)$$

Donde  $E_w$  es la energía torsional,  $V_0$  es una constante de fuerza y  $\tau$  corresponde al ángulo diedro en cuestión. Sin embargo, en el caso de moléculas cíclicas con deformación de ángulos, la energía torsional se calcula con la serie de Fourier, que es la expresión matemática más común para describir los cambios de energía debido al ángulo torsional:

$$E_w = \sum [ 1/2 V_1 (1 + \cos w) + 1/2 V_2 (1 - \cos 2w) + 1/2 V_3 (1 + \cos 3w) + \dots ] \quad (26)$$

en la que  $V_1, V_2, \dots$ , son parámetros que se escogen de acuerdo a valores experimentales.

El cuarto término de la ecuación (21) es el término de la energía potencial relacionando con las interacciones no enlazadas de átomos como una función de la distancia entre el núcleo. Como dos átomos están involucrados, hay una atracción usual debido a las fuerzas de dispersión de London y una repulsión de van der Waals. Un par de las funciones de energía potencial más comunes que describen este comportamiento son los potenciales de Lennard-Jones y el de Buckingham:

$$V_{LJ} = A/r^{12} - B/r^6 \quad (27)$$

$$V_{buck} = A' \exp(B'/r) - C/r^6 \quad (28)$$

Cualquiera de estas dos funciones representativas puede ser usada; la forma exacta de la función potencial no es demasiado crítica y puede calcularse mediante la ecuación de Hill:

$$E_{nb} = \sum E^* [ -C_1 (r^*/r)^6 + C_2 \exp(-C_3 r/r^*) ] \quad (29)$$

en donde los términos  $C$  son constantes universales y  $E^*$  y  $r^*$  son parámetros que dependen del tipo de átomos involucrados;  $E^*$  representa parámetros energéticos y  $r^*$  es el parámetro que expresa la suma de los radios de van der Waals de los átomos interactuantes, y  $r$  es la distancia interatómica mínima.

La energía antienlazante entre pares de átomos no unidos, se conoce como interacciones de van der Waals en donde el término de atracción es el resultado de la correlación electrónica para la cual es inversamente proporcional a la sexta potencia de la distancia que separa a los átomos.

Si hay otros mecanismos de interacción intramolecular afectando la energía, tales como repulsiones electrostáticas (Coulómbicas) o enlace por puente de hidrógeno, éstas también pueden ser agregadas al campo de fuerza. Un ejemplo de éstas es la interacción dipolo-dipolo cuya energía se calcula mediante la ecuación:

$$E_{dip} = \mu_i \mu_j / D r_{ij}^3 \quad (30)$$

en la que  $D$  es la constante dieléctrica del disolvente.

En general, no hay reglas estrictas concernientes a cuántos o qué tipos de funciones de energía potencial deben usarse, ya que se han desarrollado muchos diferentes métodos de Mecánica Molecular,<sup>35</sup> y esto depende principalmente del tamaño y tipo de molécula en estudio. Asimismo, es importante reconocer que  $E$  es solamente una medida de tensión

intramolecular relativa a una situación hipotética, por sí misma,  $E$  no tiene significado físico, ya que los términos componentes de la ecuación (21) pueden cambiarse dependiendo de su forma funcional y de la selección de parámetros ya que la suma de parámetros es lo que importa. Así, diferencias en energía dadas por diversas geometrías en la misma molécula son propias para la comparación de propiedades físicas observables experimentalmente como barreras rotacionales. De esta forma, una vez que el campo de fuerza ha sido construido y los parámetros son apropiados, una prueba geométrica resulta específica en términos de coordenadas atómicas al introducir los datos y calcular así una energía estérica inicial. A continuación, usando uno de los varios gradientes utilizados<sup>36</sup> o métodos analíticos, la energía es optimizada (minimizada) y la energía de tensión inherente es dada como la más pequeña posible y propagada así en todo el sistema.

#### 2.4. COMPARACIÓN ENTRE LOS MÉTODOS DE MECÁNICA MOLECULAR Y CUÁNTICA.

La filosofía básica de la Mecánica Molecular se apoya en el hecho de que el campo de fuerza es un modelo computacional, hecho para describir la superficie potencial de todos los grados de libertad internos de una molécula. Estrictamente hablando, cada molécula tiene su propio campo de fuerza. Afortunadamente la interpolación y en algunos casos la extrapolación de datos existentes ha sido exitosa, esto es, que un enlace específico se mantendrá con las mismas características en cualquier posición de la molécula. En los métodos clásicos la energía del sistema se describe en función de parámetros de fuerza como son alargamiento y flexión de enlace, incluyendo términos de atracción-repulsión de Lennard-Jones.

Por otro lado, el objetivo de los métodos mecánico-cuánticos es resolver la ecuación de Schrödinger para evaluar la función de onda  $\Psi$  que produce, de acuerdo al operador lineal utilizado, las características físicas o químicas del sistema. Estos métodos resultan importantes para el estudio de mecanismos de reacción<sup>37</sup> ya que al involucrar la parte electrónica del sistema, se pueden predecir formación y/o ruptura de enlaces.

En la práctica, empleando la tecnología actual, los métodos de Mecánica Molecular pueden ser aplicados a miles de átomos, los métodos semiempíricos a cientos y los *ab initio* a decenas de átomos.

## 2.5. COMPARACIÓN ENTRE LOS DIFERENTES MÉTODOS SEMIEMPIRICOS.

La ventaja en los métodos semiempíricos, a diferencia de los *ab-initio*, es la velocidad en su implementación en una computadora omitiendo muchas de las integrales sugeridas en la matriz de Fock (ec. 19).

Por un lado, los métodos NDO (Neglect of Differential Overlap)<sup>38</sup> suprimen algunas, pero no todas las interacciones electrón-electrón. Dichos métodos utilizan la aproximación de Hartree-Fock para resolver la ecuación de Schrödinger. Asimismo, el método CNDO<sup>39</sup> (Complete Neglect of Differential Overlap), introducido por Pople y sus colaboradores en 1965, es el más simple de los métodos NDO, ya que la repulsión electrónica en diferentes orbitales depende solamente de la naturaleza de los átomos involucrados. Una de sus desventajas es que omite casi todas las integrales y no se pueden calcular diferencias entre estados de multiplicidad que surgen de la misma configuración electrónica.

Por último, el modelo INDO<sup>40</sup> (Intermediate Neglect of Differential Overlap) contiene los mismos términos de CNDO. sin embargo corrige algunas fallas, p ej., INDO intercambia integrales entre electrones en el mismo átomo involucrando así estados de espín.

En 1975 Dewar y colaboradores introdujeron el modelo MINDO; este modelo fue desarrollado para reproducir diversas propiedades experimentales como geometrías moleculares, calores de formación, momento dipolar y potencial de ionización; tanto INDO como MINDO son implementaciones diferentes de la misma aproximación.

En 1983 el primer programa MOPAC fue desarrollado conteniendo los modelos MINDO y MNDO:<sup>41</sup> este paquete puede llevar a cabo optimización de geometría, localización de estado de transición, gradientes de minimización y cálculos de frecuencia vibracional. En éste se incluye, a partir de la versión 6.0,<sup>14</sup> el nuevo Hamiltoniano AM1 (Austin Model 1) el cual supera las deficiencias presentadas por MNDO, principalmente al evitar reproducir repulsiones interatómicas falsas, generalmente observadas fuera de las distancias químicas de enlace, principalmente más allá de las distancias de van der Waals.

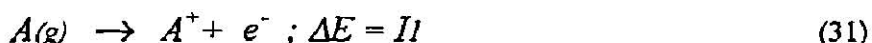
### 3. PARÁMETROS FÍSICOQUÍMICOS.

Además de las coordenadas internas producidas por el método mecánico-cuántico AM1, también se obtiene una serie de parámetros fisicoquímicos los cuales, en un momento dado, pueden explicar la posible actividad biológica producida por dichos compuestos. Por lo tanto es conveniente recordar algunos detalles importantes de cada una de estas propiedades.

**3.1. POTENCIAL DE IONIZACIÓN.** La energía requerida para producir la ionización desde el estado normal o base se denomina potencial de ionización, y usualmente se expresa en electrón voltios, eV<sup>2\*</sup>. En el caso de átomo de hidrógeno sólo está presente un potencial de ionización, es decir,  $I = 13,60$  eV. Sin embargo, en los átomos que contienen diversos electrones externos existirá un potencial de ionización por cada electrón, y la magnitud de este potencial aumentará con cada electrón removido.

La energía de ionización es uno de los parámetros más importantes de un átomo. La mayor o menor facilidad con la que un átomo neutro puede perder un electrón es un factor que habla, aunque parcialmente de su mucha o poca reactividad frente a otras especies. Su definición formal sería la siguiente:

En el proceso



donde el electrón que sale es el menos ligado al átomo  $A$ , la energía desarrollada se define como energía de ionización.<sup>42</sup> Asimismo, el teorema de Koopmans expone que la primera energía de ionización de una molécula es proporcional al valor de la energía (con signo contrario) del orbital más alto ocupado (Highest Occupied Molecular Orbital).<sup>43</sup>

**3.2. AFINIDAD ELECTRÓNICA.** La energía de ionización de un ión negativo recibe el nombre de afinidad electrónica, AE del átomo neutro. La afinidad electrónica es la energía que se requiere en la reacción:<sup>44</sup>

---

<sup>2\*</sup> 1 eV =  $1.61210 \times 10^{-12}$  ergios por partícula = 23,061 cal mol<sup>-1</sup>



La determinación experimental de esta propiedad electrónica se realiza mediante la técnica conocida como Espectroscopía de Fotoeliminación Electrónica por Laser (EFEL).<sup>42</sup>

**3.3. CALOR DE FORMACIÓN.** El cambio térmico involucrado en la formación de 1 mol de una sustancia a partir de los elementos se llama calor de formación de la sustancia.

Las entalpías de formación se miden directamente o se calculan de otros datos termoquímicos por aplicación de la Ley de Hess. El cambio de entalpía para una reacción puede calcularse de las entalpías de formación de los compuestos involucrados en la reacción.

**3.4. MOMENTO DIPOLAR.** Es el producto de la magnitud de la carga por la distancia que separa dos cargas iguales con signos opuestos. El momento dipolar eléctrico,  $\mu^{\rightarrow}$ , se define como un vector que se dirige de la carga negativa a la positiva (dipolo eléctrico), con magnitud igual a:

$$\mu^{\rightarrow} = qd \quad (33)$$

Resulta convencional y muy útil considerar un momento dipolar molecular como una propiedad aditiva,<sup>45</sup> es decir, se asignan momentos dipolares individuales a cada enlace, con lo cual la suma resulta vectorial. En el caso de moléculas diatómicas, el momento de enlace es exactamente el momento dipolar medio de la molécula. Cuando la carga se expresa en coulombios y la distancia en metros, el momento dipolar se obtiene en unidades del sistema internacional, esto es, en *Cm*. Cuando *q* se expresa en unidades electrostáticas, *ues* y la distancia *d* en centímetros, el momento dipolar  $\mu$  se obtiene en *ues-cm*. Un debye se define como:<sup>42</sup>

$$1D = 1 \times 10^{-18} \text{ ues-cm.} \quad (34)$$

**3.5. POTENCIAL ELECTROSTÁTICO.** La distribución electrónica rige el potencial electrostático de las moléculas, describiendo así la energía de interacción de un sistema molecular con un punto positivo de carga. El potencial electrostático es útil para encontrar sitios de reactividad en una molécula: especies cargadas positivamente tienden a atacar donde el potencial electrostático es fuertemente negativo (ataque electrofílico). Los resultados del potencial electrostático pueden ser usados para predecir posiciones iniciales de ataque de protones (u otros iones) durante una reacción. Por definición, el potencial electrostático es calculado usando la siguiente expresión:

$$V(r) = \sum_A \frac{Z_A}{|R_A - r|} - \int \frac{\rho(r')}{|r' - r|} dr' \quad (35)$$

El punto  $r$  es la posición de una carga positiva.  $Z_A$  es la carga nuclear en el átomo  $A$  localizado en la posición  $R_A$ . La función  $\rho(r')$  es la densidad electrónica. En la ecuación anterior, el primer término representa la contribución del núcleo al potencial electrostático y el segundo término es la contribución electrónica.

## 4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

### (Parte Teórica)

Empleando programas de química computacional, como PCModel 4.0<sup>13</sup> para mecánica molecular y el paquete de métodos semiempíricos de orbitales moleculares MOPAC 6.0,<sup>14</sup> se construyeron y optimizaron las estructuras del NIP-200 y cuatro de sus análogos (índice de compuestos), calculando para cada uno de ellos las coordenadas internas obtenidas de parámetros establecidos en la subrutina MM2 del programa PCModel 4.0 las cuales, posteriormente, se minimizaron exhaustivamente hasta una conformación relajada -estérica y electrónicamente-, utilizando el método mecánico-cuántico AM1. De esta forma, mediante los parámetros geométricos obtenidos y con el fin de encontrar otro probable mínimo local (un posible mínimo global) de energía en dichos compuestos se realizaron, con la ayuda de modelos Dreiding, modificaciones en los grupos sustituyentes del anillo tiadiazínico, cambiando las orientaciones de éstos utilizando, para este fin, únicamente criterios de tipo estérico, obteniéndose así cinco conformaciones extremas para el NIP-200 y cuatro para cada uno de los análogos estudiados. Los conformeros de mínima energía corresponden a los indicados como **ID**, **IIA**, **IIIA**, **IVA**, y para el NIP-200 la conformación de mínima energía es la **A** (ver índice de conformaciones).

A continuación se analizan cada uno de los parámetros fisicoquímicos y geométricos obtenidos con el método semiempírico, con el objeto de encontrar cual de los análogos presenta mayor similitud al NIP-200, en relación a dichas propiedades.

#### 4.1. ENERGÍA TOTAL.

Del análisis de los resultados anteriores se observó que para el NIP-200 el conformero que presentó la mínima energía fue el denominado **A**, para el cual la energía total es de -74362.69 Kcal/mol, en la que puede observarse que la posición de los fenilos es *trans*.

De los parámetros obtenidos para el análogo **I**, la conformación de mínima energía es la **D** y es la menor que se obtuvo de todos los análogos en todas sus conformaciones (treinta en total) a la que le corresponde un valor de -81543.60 Kcal/mol. Este análogo sí presenta la



misma conformación que el NIP-200 (grupos fenilo en posición *trans*), por lo que es posible que este compuesto llegase a poseer cierta actividad biológica similar al NIP-200.

Por otro lado, el análogo que presenta mayor semejanza con el NIP-200, en cuanto a este parámetro, es el **II** en su conformación **A**, cuya energía total es -74306.70 Kcal/mol, sin embargo la posición de los grupos fenilo en esta conformación es *cis*.

Al analizar los resultados del análogo **IIIA**, éste muestra su conformación de mínima energía (CME), diferente a la del NIP-200 y sus datos fisicoquímicos obtenidos, están más alejados (mayor diferencia) del mencionado compuesto. Asimismo, es preciso mencionar también que el análogo **IV** en su conformación **A** presenta una energía total relativamente cercana a la mostrada por el NIP-200 ( $\Delta E_t = 35.4$  Kcal/mol), sin embargo los resultados de los otros parámetros son muy distintos a los del NIP-200.

Los valores de energía para todos los análogos estudiados y para el NIP-200 en su CME, se presentan en la tabla de resultados de parámetros fisicoquímicos. (anexo 1).

#### 4.2. CALOR FINAL DE FORMACIÓN.

Comparando los resultados obtenidos de calor final de formación ( $\Delta H_f$ ) para el NIP-200 es de 109.269 Kcal; para el análogo **ID** es de 101.766; el de **IIA** de 165.272 Kcal y para **IVA** de 73.867 Kcal, siendo las diferencias<sup>3\*</sup> respecto al NIP-200, para **ID** de 7.502 Kcal; con **IIA**, de 56.003 Kcal; y para **IVA**, una diferencia de 35.402 Kcal. Por lo tanto, el análogo **ID** tiene un valor de calor final de formación más cercano al del NIP-200.

#### 4.3. ENERGÍA ELECTRÓNICA.

En el análisis de los resultados de energía electrónica el NIP-200 tiene un valor de -560352.997 Kcal/mol y las diferencias con los análogos **ID**, **IIA** y **IVA** son 98406.63 Kcal/mol; 6363.697 Kcal/mol y 37186.611 Kcal/mol, respectivamente. De esta forma, en cuanto a energía electrónica, el más semejante (menor diferencia en valor absoluto) al NIP-200, es el análogo **IIA**.

---

<sup>3\*</sup> Todas las diferencias entre el NIP-200 y los diferentes análogos son valores absolutos.

#### 4.4. ENERGÍA DE REPULSIÓN NÚCLEO-NÚCLEO.

En el parámetro de energía de repulsión núcleo-núcleo, el NIP-200 tiene un valor de 485986.648 Kcal/mol y en comparación con los otros análogos, las diferencias son 91225.376 Kcal/mol; 6307.682 Kcal/mol y 37222.01 Kcal/mol para **ID**, **IIA** y **IVA** respectivamente. Siendo entonces el más cercano al NIP-200, el análogo **IIA**.

#### 4.5. ENERGÍAS DE HOMO Y LUMO.

Comparando los datos de la energía del orbital más alto ocupado (Highest Occupied Molecular Orbital, HOMO), tenemos que para el NIP-200 el valor es de -193.21 Kcal/mol y las diferencias con los análogos son de 2.54 Kcal/mol respecto a **ID**; 0.55 Kcal/mol con **IIA** y 3.00 al compararlo con **IVA**, por lo que las características de reactividad más semejantes con el NIP-200 corresponden al análogo **IIA**.

Si se analizan los valores de energía del orbital más bajo desocupado (Lowest Unoccupied Molecular Orbital, LUMO), el NIP-200 tiene -8.03 Kcal/mol y las diferencias son de 2.42, 4.94 y 1.24 Kcal/mol, que corresponden a **ID**, **IIA** y **IVA**, y para este caso el análogo **IVA**, es el más cercano al NIP-200.

#### 4.6. MOMENTO DIPOLAR.

El dipolo o momento dipolar nos da el valor de 6.441 D para el NIP-200, y las diferencias con los análogos **ID**, **IIA** y **IVA** son 0.22, 1.638 y 1.198 D, respectivamente.

Como puede observarse, no existe ningún análogo que presente todas las características electrónicas producidas por el cálculo, semejantes a las del NIP-200.

Sin embargo, con base al análisis de parámetros obtenidos para cada análogo se selecciona sólo uno de ellos como compuesto potencialmente activo, y se postula que éste sea el análogo **II** en su conformación **A**. Por otro lado, es necesario mencionar nuevamente que este compuesto en su conformación de mínima energía no tiene la misma configuración tridimensional que el NIP-200 y que la selección está basada únicamente en la semejanza (menor diferencia absoluta) de algunos de sus parámetros fisicoquímicos más importantes.

Por lo tanto, de acuerdo a lo anterior, las posibilidades de presentar cierta actividad biológica similar al NIP-200 son muy pobres para el análogo **III** en cualquiera de las seis conformaciones estudiadas.

Resumiendo, las características encontradas para cada análogo en su conformación de mínima energía se tiene que:

a).- El análogo **ID** es el que presenta menor energía de los cuatro análogos en sus diferentes conformaciones, incluso menor energía que el compuesto modelo y además presenta la misma orientación de los grupos sustituyentes sobre el nitrógeno.

b).- El análogo **IIA** semeja al NIP-200 en resultados de energía total, energía electrónica y energía del HOMO.

c).- Para el análogo **IIIA** no existen semejanzas ni en resultados, ni en conformación con el compuesto biológicamente activo.

d).- El análogo **IVA** es cercano al NIP-200 en cuanto a energía total, pero sin embargo, su CME no corresponde a la presentada por éste.

#### **4.7. CÁLCULO DE POBLACIONES. LEY DE DISTRIBUCIÓN DE BOLTZMANN.**

Dado que la mayoría de las moléculas no son rígidas, ya que adoptan diferentes posiciones conformacionales debido a los enlaces  $\sigma$  que giran libremente en cadenas abiertas y a los ángulos torsionales en moléculas cíclicas, es posible que una molécula se encuentre en mayor o menor proporción de cierto conformero debido a la preferencia concedida por ese estado energético. De este modo, la molécula se encontrará en la conformación que requiera menor energía, generándose un posible equilibrio conformacional entre dichos arreglos. Un método estadístico para conocer el movimiento de las moléculas es el que emplea la ecuación cinética de Boltzmann.<sup>46</sup>

Dicho método estadístico se aplicó a los diferentes conformeros de cada análogo con el fin de establecer la posibilidad de que por el movimiento de las moléculas, éstas existan en una proporción considerable respecto a aquella que presenta la mínima energía. Para calcular el mencionado equilibrio, se emplea la siguiente ecuación:

$$N_1 = \frac{e^{-(E_1-E_2)/RT}}{e^{-(E_1-E_2)/RT} + 1} \quad (35)$$

donde  $N_i$  representa la fracción de la existencia de esa conformación a determinado valor de energía  $E_i$ ,  $R$  es la constante universal de los gases y  $T$  la temperatura en grados Kelvin. Los resultados obtenidos a 25°C se muestran en las siguientes tablas (a):

Conf/Anál.	A	B	C	D	E	F
NIP-200	100	*	*	*	*	*

Conf/Anál.	A	B	C	D	E	F
I	*	*	7.98	92.02	*	*

Conf/Anál.	A	B	C	D	E	F
II	100	*	*	*	*	*

Conf/Anál.	A	B	C	D	E	F
III	97.69	2.32	0.19	*	*	*

Conf/Anál.	A	B	C	D	E	F
IV	100	*	*	*	*	*

Tabla a. Tablas de resultados de las Distribuciones de Boltzmann para cada análogo y sus respectivas conformaciones estudiadas.

Cabe mencionar que en los cuadros donde aparece \*, el conformero correspondiente presenta una población despreciable.

En estas tablas se puede apreciar, que para el NIP-200 existe un 100% de probabilidad de que la molécula se encuentre en la conformación (A), ocurriendo de igual manera para los análogos II y IV en su respectiva conformación A. Para el análogo I la conformación de

mínima energía es la **D** y según los resultados de distribución ésta presenta un 92.02% de probabilidad de que la molécula se encuentre en esa conformación, sin embargo se observa que en este caso se presenta un cierto equilibrio con el conformero **C** en proporción del 7.98%.

Un caso similar es presentado por el análogo **III** en el que existe equilibrio de la CME (97.69%) con las conformaciones **B** y **C** (2.32 y 0.19% respectivamente).

Ya que se ha postulado que la molécula de un fármaco se encuentra en una conformación que representa una mínima energía al momento de interactuar con algún sitio receptor en la biofase, resulta muy importante, especialmente si la molécula que se estudia representa una posible actividad biológica, conocer qué grado de flexibilidad conformacional puede presentar una droga, para poder ser selectiva hacia un sitio específico.

De esta forma, del análisis anterior podemos observar que el NIP-200 puede clasificarse como una molécula rígida, así como los análogos **II** y **IV**. Concluyendo así que el análogo **II** se ve nuevamente apoyado en otro parámetro, como un potencial agonista del NIP-200.

#### **4.8. BARRERAS ROTACIONALES.**

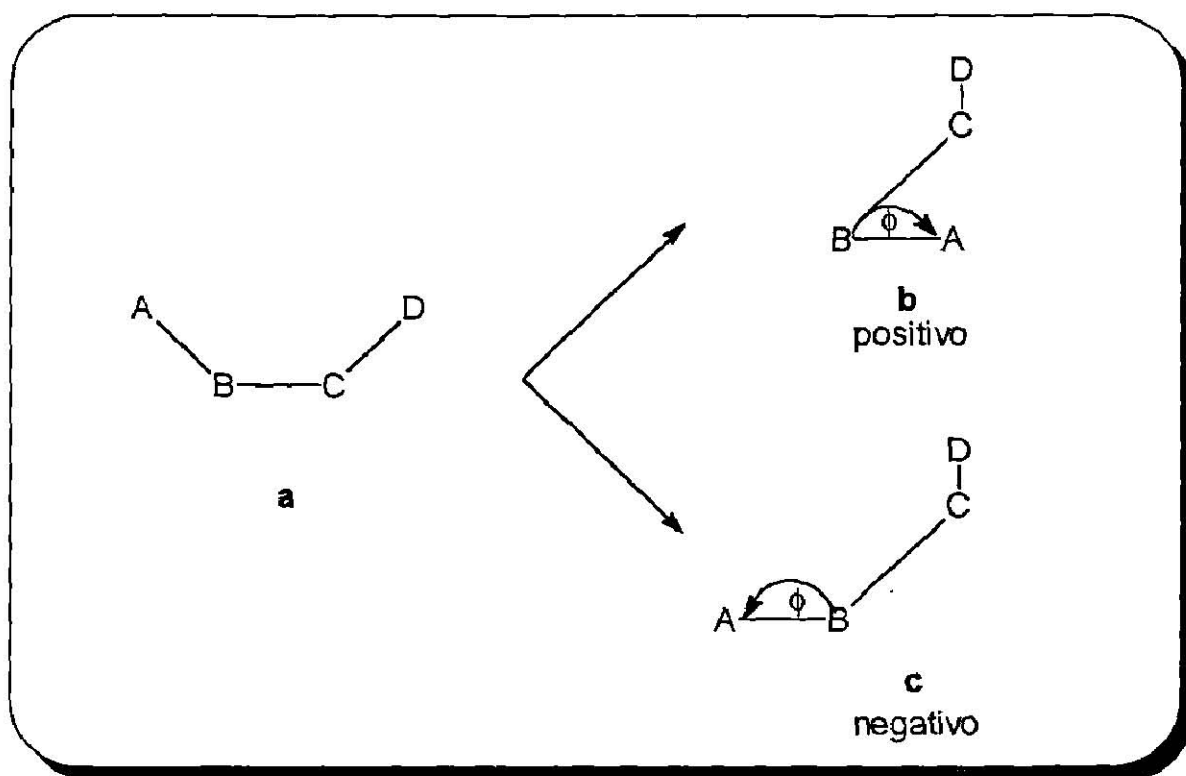
Como se mencionó anteriormente las coordenadas internas (matriz *Z*) de la molécula obtenida con el programa MOPAC 6.0 utilizando el Hamiltoniano AM1, contienen las longitudes de los enlaces en °A, los ángulos de valencia y ángulos diedros, que corresponden a la estructura geométrica de mínima energía, que representa la estructura relajada en cuanto a repulsiones estéricas y electrónicas. Sin embargo, esos conformeros representan sólo un punto dentro de la curva de energía potencial, ya que lo que hace el método es encontrar un mínimo gradiente al derivar la energía de la molécula con respecto a cada una de las coordenadas de la molécula (*x*, *y*, *z*), pero sin alejarse considerablemente de la estructura con la cual comenzó el proceso iterativo.

Por lo tanto, las geometrías obtenidas de esta forma no se pueden considerar como mínimos globales del sistema.

De esta forma, para llegar a conocer dicho mínimo global lo que se hizo fue una serie de barreras rotacionales tanto para el NIP-200 como para el análogo propuesto, al modificar

sistemáticamente un determinado ángulo diedro y graficar esa serie de valores con los correspondientes  $\Delta E$  obtenidos de dicho cambio.

En este punto resulta conveniente definir el mencionado parámetro geométrico; un ángulo diedro es aquel que se forma tomando como referencia cuatro átomos (dos planos) que están eclipsados cuando tienen un ángulo diedro de  $0^\circ$  (esquema 2 a). Cuando un átomo se gira a favor o en contra de las manecillas del reloj adquirirá un valor de ángulo diedro positivo (esquema 2 b) para el primer caso y negativo para el segundo (esquema 2 c), aunque en su defecto, se dé el valor del ángulo complementario. P ej. un ángulo de  $20^\circ$  es igual a un ángulo de  $-340^\circ$ .



Esquema 2. Exposición gráfica de la convención para describir la posición de un átomo dado en una molécula.

De esta manera se llevó a cabo el barrido conformacional, suponiendo desde luego que la rotación de los anillos aromáticos, no representan grandes cambios energéticos.

En la Fig. 6 se muestra la numeración dada para el compuesto NIP-200 y los análogos de mínima energía, la cual muestra la conectividad entre ellos y los valores iniciales de sus ángulos diedros que serán modificados en la aplicación de las barreras rotacionales.

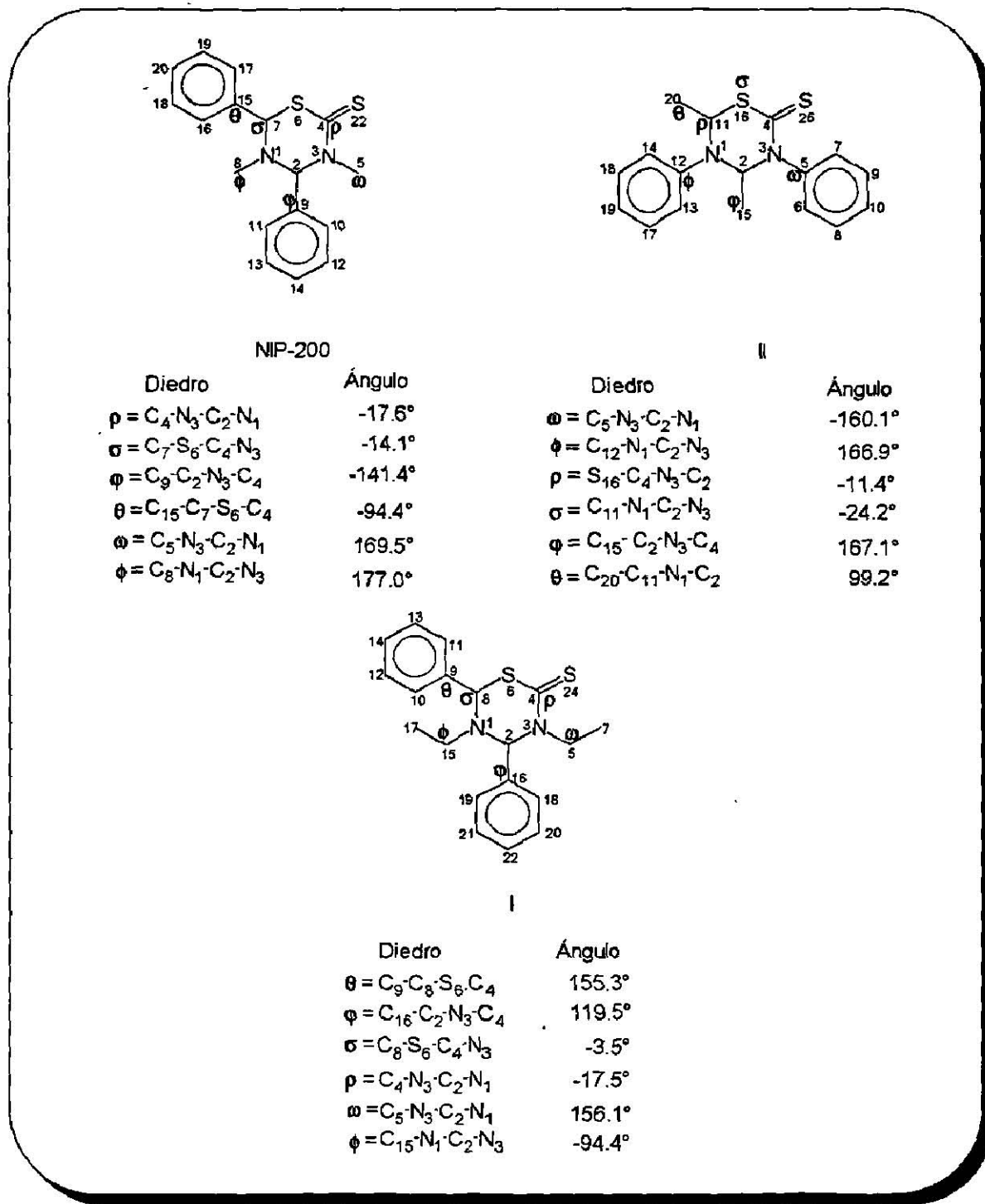


Fig. 6 Numeración de átomos pesados y valores de diedros correspondientes al NIP-200 y análogos I y II en sus CME.

Se incluye también en este análisis el análogo **I** ya que es el que presenta la mínima energía de todas las conformaciones estudiadas, además de que los grupos sustituyentes en C8 y C2, se encuentran en la misma disposición que el NIP-200.

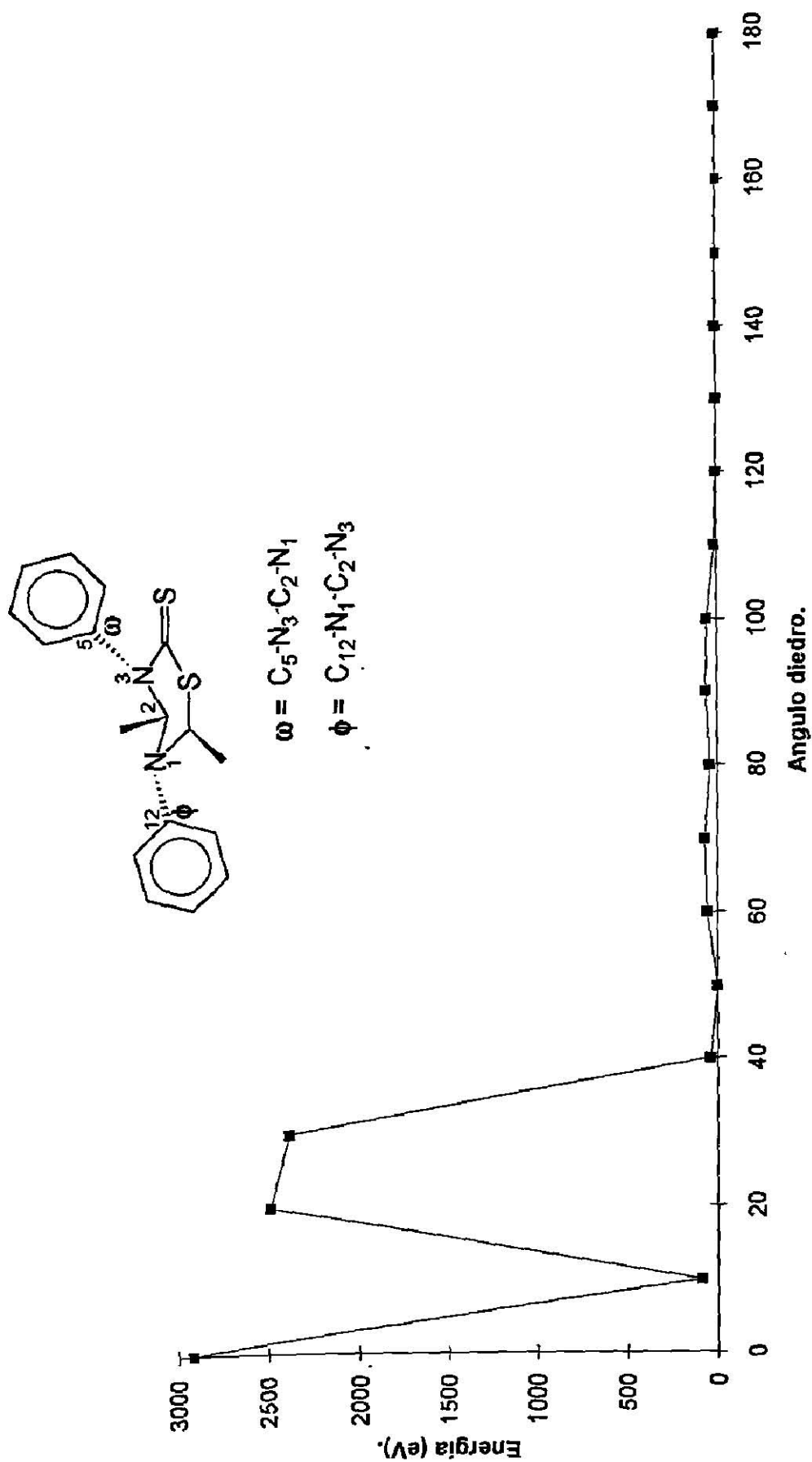
La aplicación de las barreras rotacionales se realizó para el NIP-200 y los análogos **I** y **II**, procediéndose de la manera siguiente:

El NIP-200 tiene un diedro formado por C9-C2-N3-C4 ( $\varphi$ ) cuyo valor (Fig. anterior) es de  $-141.4^\circ$ , en su CME. A esta cadena de átomos se le aplicó una barrera rotacional graficando los valores de  $\Delta E$  de energía contra la variación diedral desde 0 hasta  $180^\circ$  en intervalos de diez en diez. En este caso se no observó ningún otro mínimo local. De la misma forma se modificaron los diedros  $\varphi$  y  $\theta$  de uno por uno, y después simultáneamente y a los diedros formados por  $\omega$  y  $\phi$  simultáneamente. Por otro lado, al anillo tiadiazínico se le aplicaron los siguientes cambios en los diedros  $\rho$  y  $\sigma$  por separado variando para tal efecto los ángulos de cinco en cinco grados desde  $-30$  hasta  $30^\circ$ . En ninguno de los casos anteriores se presentó la existencia de otro mínimo local.

El proceso de las barreras rotacionales se aplicó también para los análogos **I** y **II**. Para el caso del análogo **I**, los diedros modificados fueron  $\theta$  y  $\varphi$  en forma individual y en simultánea así como los diedros definidos por  $\omega$  y  $\phi$  ambos con incrementos de 10 en  $10^\circ$  desde 0 hasta  $180^\circ$  y los del anillo tiadiazínico en forma individual para  $\rho$  y  $\sigma$  de  $-30$  hasta  $30^\circ$ . Igual que en el caso anterior, no hubo otro mínimo local al obtenido anteriormente.

Al análogo **II** en su conformación **A**, (que se propone, según el análisis, como potencialmente activo), se le aplicó el mismo procedimiento anterior para los diedros de los grupos sustituyentes, definidos por las cadenas  $\omega$  y  $\phi$  y en forma simultánea para los grupos metilo definidos por los diedros  $\varphi$  y  $\theta$  desde 0 hasta  $180^\circ$ , y los correspondientes al anillo tiadiazínico definidos por:  $\rho$  y  $\sigma$  individualmente variando los ángulos de cinco en cinco de  $-30$  a  $30^\circ$ . En el primer caso se presentó un nuevo mínimo global al obtener la energía ( $-122531.39$  Kcal/mol) correspondiente al valor de  $10^\circ$  para los diedros de los fenilos ( $\omega$  y  $\phi$ ), los cambios de energía se muestran en la gráfica 1. La diferencia entre la conformación de mínima energía y el nuevo mínimo encontrado es de  $48221.0283$  Kcal/mol.





Gráfica 1. Barrera rotacional para el análogo IIa. Diedros  $C_5-N_3-C_2-N_1$  y  $C_{12}-N_1-C_2-N_3$

Como puede observarse en la gráfica 1, el mayor gasto energético ocurre al cambiar del ángulo de 0 a 10° y de 10 a 20°, es entre estos valores donde se puede proponer la existencia del mínimo global energético para dichos sustituyentes. Por otro lado, a partir de 50 hasta 180°, los cambios de energía son mínimos, de lo que se concluye que la molécula, en este rango de valores presenta un mayor espacio - flexibilidad- conformacional.

En cuanto a los valores de longitud de enlace y ángulo de valencia entre los diferentes compuestos, no se observó ningún cambio considerable debido a que se trata de parámetros establecidos y no existe, en este caso, ningún efecto estereoelectrónico que lo modifique,<sup>47</sup> por lo tanto, las diferencias son mínimas.

Del análisis de parámetros geométricos se concluye que la conformación -dada por los ángulos diedros- del NIP-200 es igual a la del análogo I, pero diferente a la del análogo II, que sin embargo, como se dijo anteriormente presenta mayor semejanza en los parámetros fisicoquímicos más importantes.

En las tablas del anexo 2 se presentan los parámetros geométricos más importantes de los átomos pesados de las estructuras en su conformación de mínima energía para el NIP-200 y los análogos estudiados.

#### **4.9. CONTRIBUCIONES ATÓMICAS A LA CONSTRUCCIÓN DEL ORBITAL MOLECULAR.**

Otro de los parámetros obtenidos a partir de la función de onda optimizada es la contribución de cada orbital atómico a los orbitales moleculares, conocidos como orbitales frontera y que están relacionados con la electrofilicidad (LUMO) y nucleofilicidad (HOMO) de la molécula.

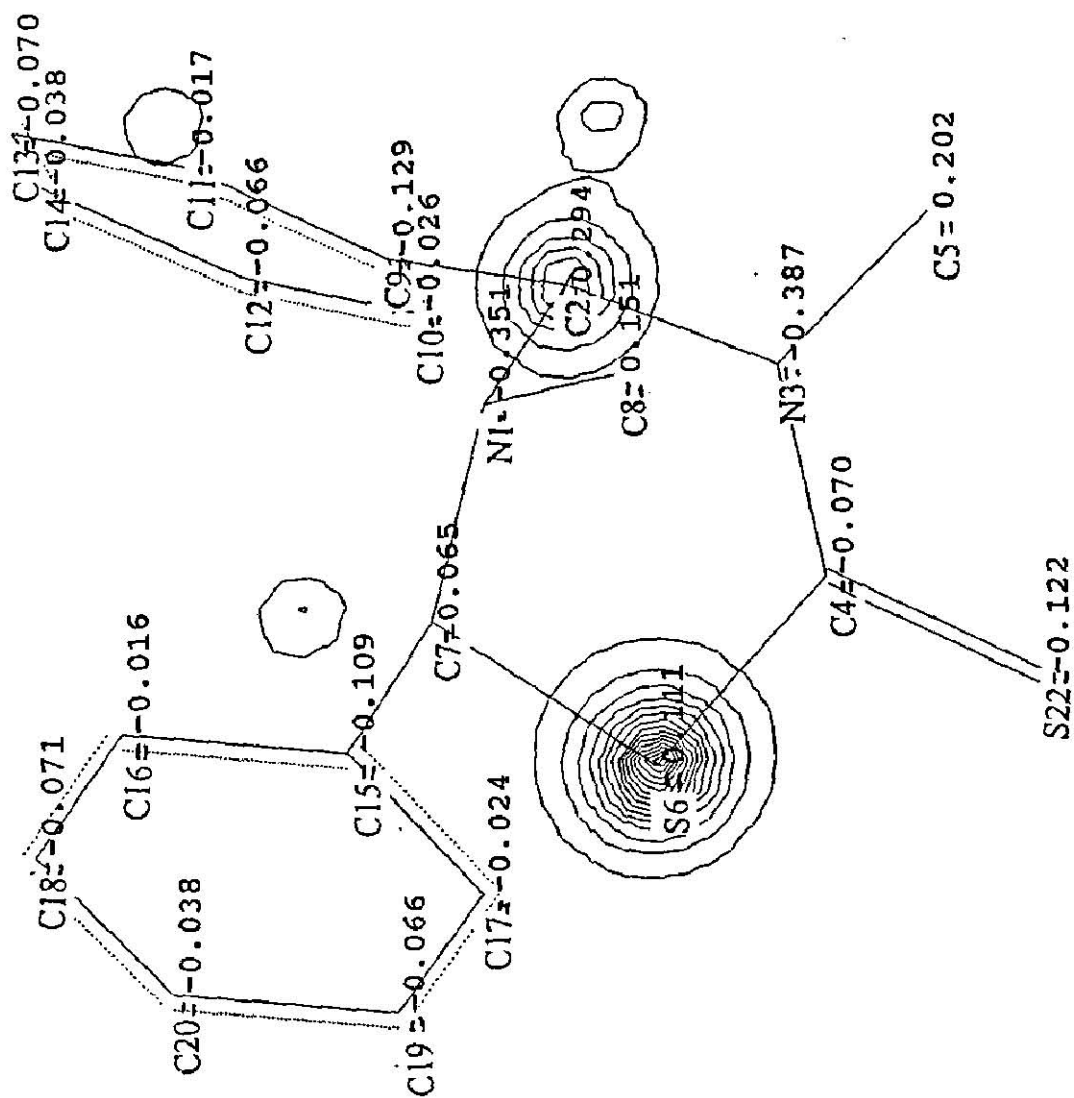
Para el NIP-200 se encontró que el orbital atómico que más contribuye a la formación del orbital molecular más alto ocupado es el que está formado por el orbital atómico p en el plano x del azufre 22 y el que más contribuye a la formación del orbital más bajo desocupado es el orbital atómico p en el plano z del carbono 4.

Para el análogo II las contribuciones corresponden al orbital px del azufre 26 para el HOMO y pz del carbono 4 como el que más contribuye para la construcción del LUMO. Lo anterior puede observarse claramente en las gráficas de dichas propiedades para el NIP-200 y el análogo IIA (anexo 1, págs. 54-57).

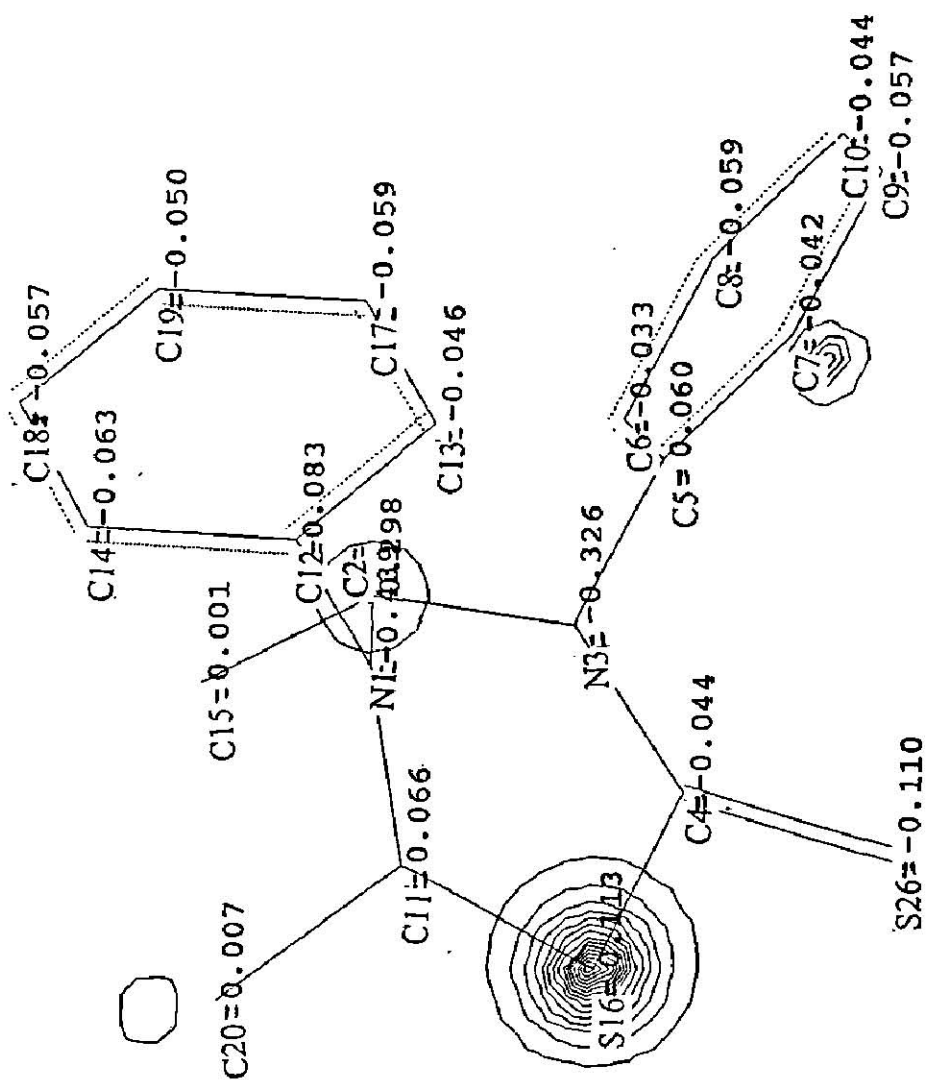
#### **4.10. POTENCIAL ELECTROSTÁTICO.**

Otro de los parámetros calculados y que está relacionado con la reactividad de una molécula con un sitio receptor es el potencial electrostático, que señala las regiones donde una molécula presenta zonas positivas o negativas. En las gráficas del potencial electrostático se presentan las cargas atómicas, en las cuales, como se observa, no siempre corresponden a los átomos que van a ser más reactivos, nucleofílica o electrofílicamente.

En la gráfica 2a que corresponde al NIP-200, se puede apreciar cómo las zonas positivas son ubicadas alrededor de los átomos de S6 y C2, mientras que para el análogo IIA, en la gráfica 2b, las zonas positivas se presentan en los átomos de S16 y C2, principalmente, con lo cual se concluye que los sitios reactivos en ambas moléculas son semejantes.



Gráf. 2a. Potencial electrostático para el NIP-200.



Gráf. 2b. Potencial electrostático para el análogo IIIa.

## 5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS. (Parte experimental)

Como ya hemos mencionado, el análogo II es el que se propone como el compuesto que puede presentar una actividad biológica similar al NIP-200, de acuerdo a los parámetros discutidos anteriormente. Por lo tanto, se sugiere la siguiente secuencia de reacciones (Fig. 7) para llevar a cabo su preparación:

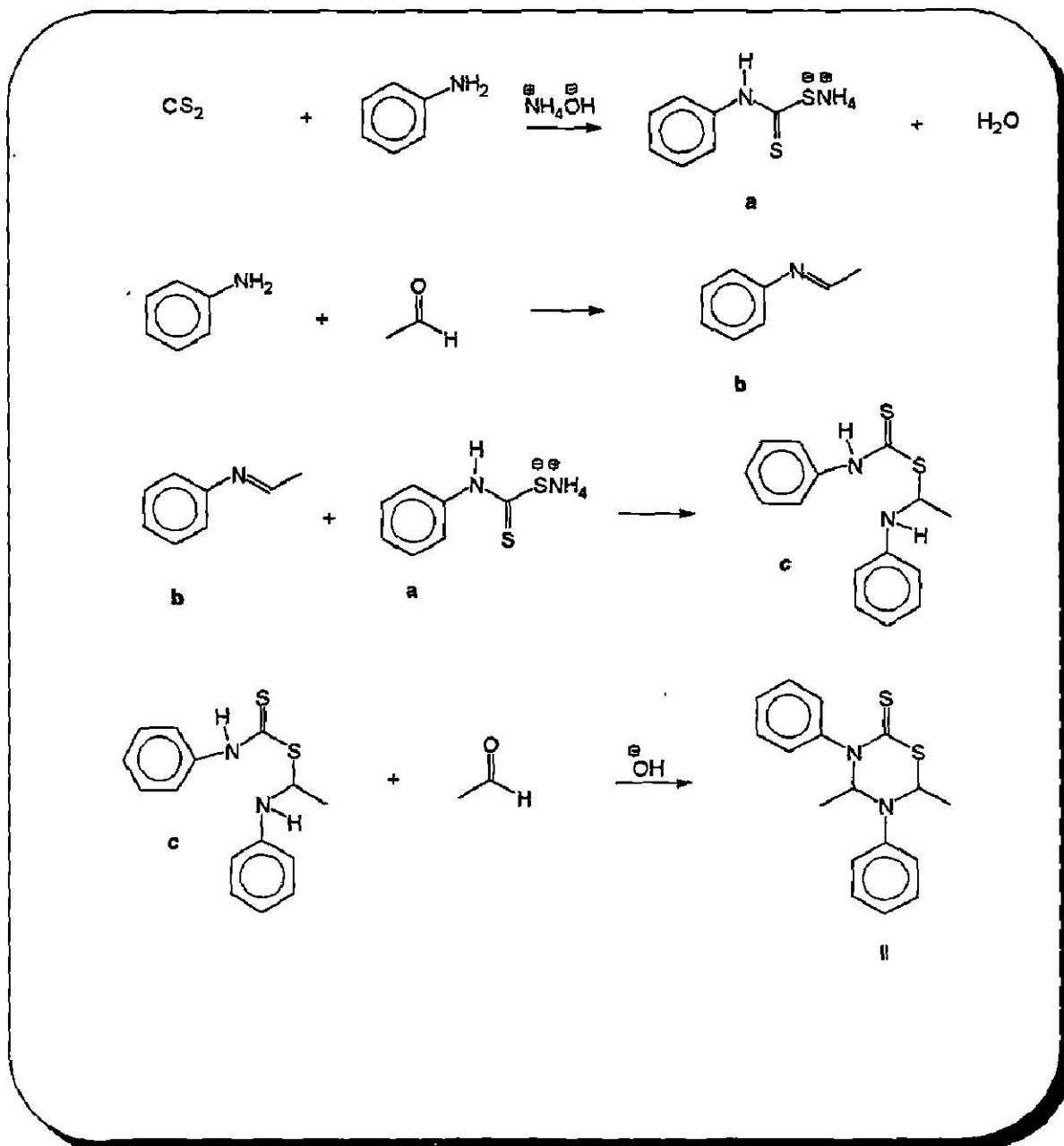


Fig. 7 Secuencia de reacciones para la obtención del análogo II.

A continuación se describe el proceso experimental, paso por paso, que se siguió en la mencionada secuencia de reacciones.

La primera reacción consistió en la formación del fenilditiocarbamato de amonio (compuesto **a**, Fig. 8) :

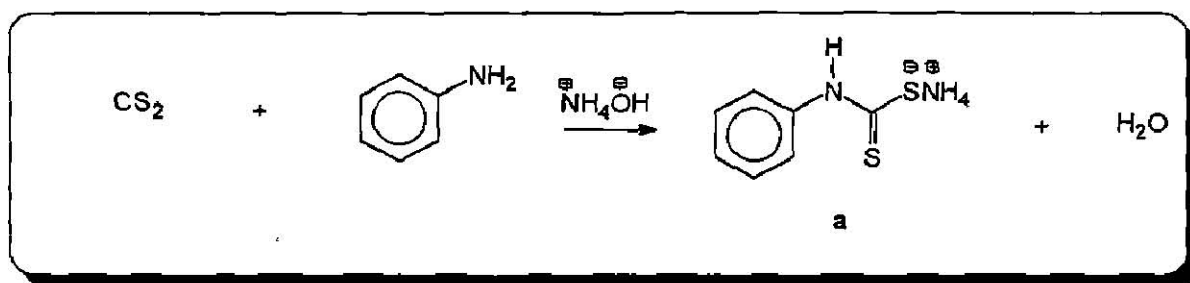


Fig. 8 Obtención del fenilditiocarbamato de amonio.

En un matraz de dos bocas de capacidad de 50 ml, se colocaron 0.5 ml ( $8.31 \times 10^{-3}$  moles) de disulfuro de carbono ( $\text{CS}_2$ ), y se le adicionó la misma cantidad molar de hidróxido de amonio ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Se fijó el matraz sobre un baño de hielo y se agitó suavemente. Se agregaron 0.8 ml de anilina lentamente, la agitación se continuó por 30 min. más y se formó entonces un sólido amarillo canario, que se secó a vacío. El punto de fusión de este compuesto es de  $112^\circ\text{C}$ , obteniéndose un rendimiento del 75.0%.

Por otro lado, dado el bajo punto de ebullición e inestabilidad del acetaldehído ( $21^\circ\text{C}$ ), se hizo necesaria su preparación *in situ* para reaccionar con **a**, lo cual se llevó a cabo mediante la oxidación del etanol (Fig. 9) con dicromato de potasio:

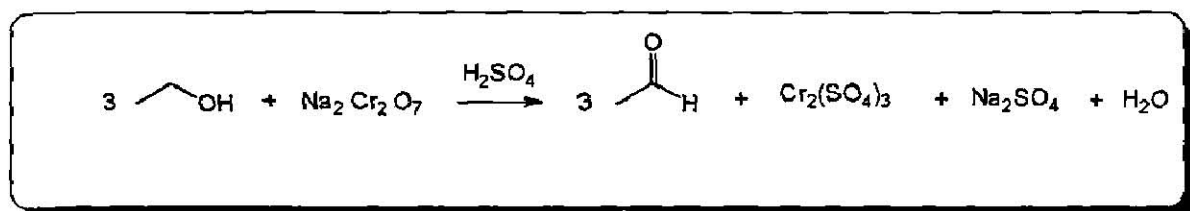


Fig. 9 Preparación del acetaldehído por oxidación del etanol.

En un matraz de dos bocas de 100 ml., provisto de un embudo de adición y un sistema de destilación, se colocaron 5 ml de etanol (0.085 moles). La mezcla oxidante preparada previamente con 8.44 gramos de dicromato de sodio, 22.2 ml de agua y 6 ml de ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) conc., se agregó lentamente, de tal forma que la temperatura se mantuviera entre 45 y 50°C. Esta temperatura se alcanzó con la sola adición de la mezcla oxidante. El acetaldehído destilado se colectó en un matraz sumergido en baño de hielo. Es importante mantener la temperatura ya que el este se trimeriza (paraldehído) o se polimeriza (paraformaldehído).<sup>48</sup> El producto se obtiene con un rendimiento del 40 %.

En el primer ensayo para obtener el análogo II se preparó el acetaldehído, de tal forma que éste, al destilarse, se recibiera sobre el mismo matraz de la reacción siguiente, el cual contenía las cantidades estequiométricas de anilina y ditiocarbamato. En este ensayo, no se obtuvieron resultados satisfactorios ya que las placas de cromatografía en capa fina (ccf) revelaban gran cantidad de compuestos (materia prima y productos nuevos) lo cual hizo muy difícil su separación por cromatografía.

Por lo tanto, se intentó preparar en forma independiente el compuesto b (Fig. 10) y caracterizarlo, efectuándose de la siguiente forma:

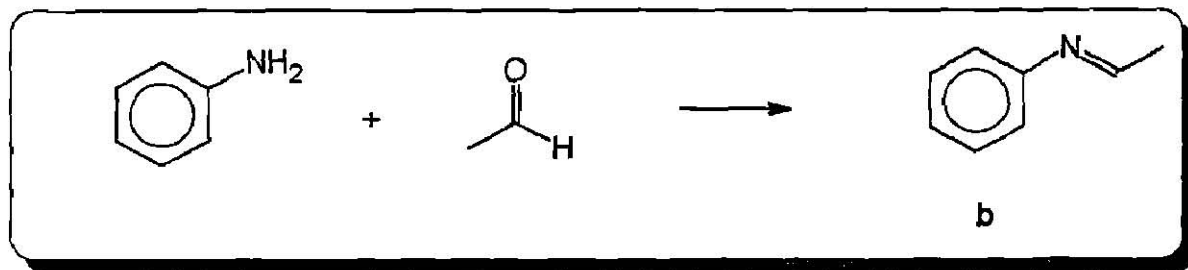


Fig. 10 Obtención de la imina (b).

Se colocó 1 ml (0.01 mol) de anilina en un matraz de una boca de 25 ml en baño de hielo y utilizando un septum y una jeringa, se fue adicionando lentamente 1ml del aldehído (0.01mol). Se observó la formación de una emulsión rojiza, pero al cabo de poco tiempo (30 minutos), la solución se torna de color amarillo y al seguirlo por ccf, se observó solamente la anilina. Por lo tanto, se decidió invertir el orden de adición, colocando nuevamente la reacción en baño de hielo.



En este caso, se apreció un cambio en la reacción a los 15 min. Se agregaron 0.2 g de KOH para sustraer el agua de condensación (mínima) y se dejó reposar durante 1 hora. Se forma una solución rojiza y la ccf del crudo de reacción mostró la presencia de dos manchas con  $R_f$  muy similar, al eluir con un sistema 8:2 hexano-acetato de etilo. Se trató de purificar la mezcla empleando columna cromatográfica así como placa preparativa en diferentes mezclas de disolventes, sin embargo, en ninguno de los casos se logró la separación. Como consecuencia, se decidió utilizarla directamente para el siguiente paso (Fig.11), ya que el espectro de infrarrojo (IR) para la mezcla nos indica únicamente la presencia de bandas debidas al grupo imina ( $C=N$ ), así como los protones sobre carbonos  $sp^3$  y  $sp^2$  (espectro I.R. 1).

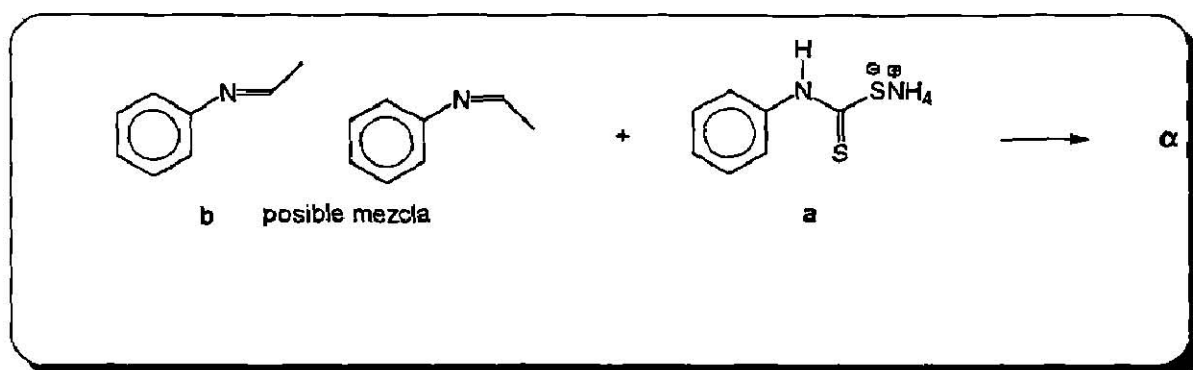


Fig.11 Reacción de la imina (b) con el fenilditiocarbamato de amonio (a).

La reacción se llevó a cabo en un baño de hielo. Se agregaron 2.045 g de fenilditiocarbamato de amonio, que corresponden a la relación molar 1:1 con la posible imina, teóricamente formada. Se dejó en agitación durante 3 horas y la ccf no mostró cambio alguno. La mezcla de reacción presentó una coloración amarilla. Posteriormente, se suspendió la agitación y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 24 hrs. Terminado este tiempo, comenzó la cristalización y la formación de pequeñas placas. Se filtraron los cristales y se lavaron con una mezcla de hexano-acetato de etilo 9:1, a los cuales, mediante una ccf en un sistema 8:2 del mismo par de disolventes, revelaron la aparición de un solo producto puro cuyo punto de fusión es de 156-157°C.

### 5.1. DISCUSIÓN ESPECTROSCÓPICA DEL COMPUESTO OBTENIDO ( $\alpha$ ).

Los puntos de fusión se midieron en un aparato para punto de fusión Sybron-Thermolyne, modelo No. MP-12600 y no están corregidos.

Los espectros de IR se determinaron en un espectrómetro Nicolet 205 FT-IR en pastillas de bromuro de potasio, para los sólidos y en ventana de NaCl para los compuestos líquidos.

Los espectros de RMN para  $^1\text{H}$  se determinaron en un espectrómetro Varian EM-200 a 200 MHz utilizando DMSO- $d_6$  y D $_2$ O como disolventes y TMS como referencia interna.

Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Hewlett-Packard 59859-A a 70 eV por inducción directa.

Las separaciones cromatográficas se realizaron con sílica gel 60 Merck de 35-70 mallas ASTM, para la técnica de columna cromatográfica y sílica gel 60-F254 Merck para placas preparativas de 20x20 cm y 2 mm de espesor.

Todos los reactivos utilizados son de procedencia comercial Aldrich.

Los disolventes fueron destilados antes de emplearse.

En nuestros ensayos, este compuesto ( $\alpha$ ) se obtiene con un rendimiento de 42.6%.

En el espectro de IR, se observa una banda correspondiente a aminas secundarias en 3208  $\text{cm}^{-1}$  y las correspondientes a los grupos aromáticos de 3012 y 3036  $\text{cm}^{-1}$ ; asimismo se observan bandas en la región de 1340- 1130  $\text{cm}^{-1}$  las cuales se asignan al grupo N-CS-N. (espectro I.R. 2). La banda que se encuentra en 1551.8  $\text{cm}^{-1}$  corresponde al enlace de C=S.

Por otra parte, el espectro de resonancia magnética nuclear para protones, (RMN de  $^1\text{H}$ ) para dicho compuesto (R.M.N. 2), muestra tres señales para protones aromáticos: en 7.1 ppm como una señal de triplete tripleteado, que integra para dos protones, y por lo tanto, asignada a los protones que se encuentran en posición *para*. En 7.31 ppm aparece un triplete con constantes de acoplamiento *orto* y que integra para cuatro protones asignados a los correspondientes en posición *meta*. Por último, en esta región, a campo más bajo se encuentra una señal de doblete dobleteado en 7.5 ppm y que se atribuye a los protones *orto* al sustituyente. Asimismo, se observa un singulete en 9.9 ppm y que integra para dos protones asignados a los hidrógenos de la tioamida.

Finalmente, mediante el estudio de espectrometría de masas (EM, espectro E.M. 2), se observa un ión molecular en  $m/z$  228 y fragmentos significativos en  $m/z$  77, 93 y 135 (ver patrón de fragmentación, Fig. 19).

A partir del análisis anterior, se propuso la siguiente estructura (Fig. 12) para el compuesto obtenido en nuestra reacción, la cual fue comprobada al realizar una revisión bibliográfica, encontrando así los espectros de IR<sup>49</sup> y RMN<sup>1</sup>H<sup>50</sup> del compuesto obtenido.

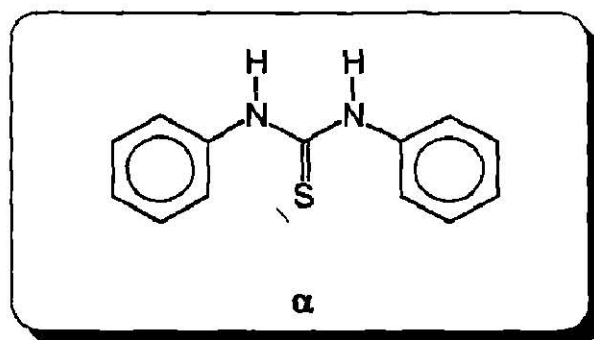


Fig. 12. Difenthiourea ( $\alpha$ ).

Cabe mencionar que en este último no se aprecia la diferencia entre los protones aromáticos, sino que aparecen en una sola señal que integra para diez protones en una determinación a 60 MHz, y el punto de fusión reportado para dicho compuesto es de 154.5-155.5°C.

Conociendo lo anterior y con el propósito de entender el por qué de la formación de esta tiourea en nuestra reacción, se realizó una detallada investigación bibliográfica con el objeto de conocer los métodos de preparación más utilizados, así como los mecanismos de reacción que explican la generación de este tipo de compuestos. En dicha revisión se encontró que uno de los métodos más económicos para la preparación de tioureas simétricas está basado en la reacción de aminas primarias con disulfuro de carbono<sup>51</sup> en la que se propone la posibilidad de un intermediario (fenilditiocarbamato de amonio,  $\alpha$ ), el cual genera *in situ* el isotiocianato correspondiente. Esta reacción requiere la intervención de algunos catalizadores como azufre elemental, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, iones hidroxilo, yoduro y piridina y es aplicable para la obtención de tioureas cíclicas.<sup>52</sup>

Por otro lado, se encontró que la estabilidad del ditiocarbamato en medio acuoso depende principalmente del pH del medio. Recientemente se han realizado muchos trabajos enfocados a describir las condiciones y mecanismos mediante los cuales ocurren dichos procesos de descomposición.

Cuando el ditiocarbamato se encuentra en medio ácido débil ocurre un rearrreglo intramolecular en el cual hay eliminación del ión bisulfuro de hidrógeno. Takami y colaboradores,<sup>53</sup> afirman que la descomposición de ditiocarbamatos monosustituídos ocurren también en medio alcalino con la eliminación del mismo ión, incluso en medio fuertemente alcalino (Fig. 13):

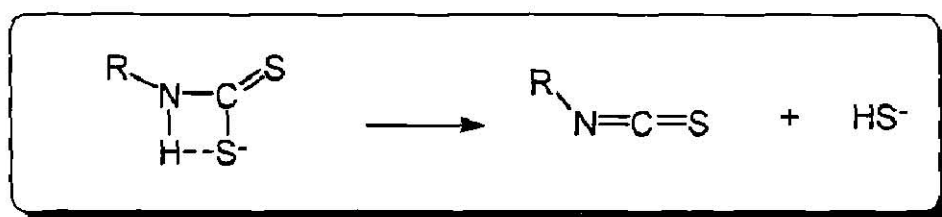


Fig. 13 Descomposición del ditiocarbamato en isotiocianato, con desprendimiento del ión bisulfuro.

Lo anterior es contrario a la proposición de Joris<sup>54</sup> y col. quienes postulan que la descomposición a  $\text{pH} \geq 11$  ocurre por la participación del dianión (Fig. 14):

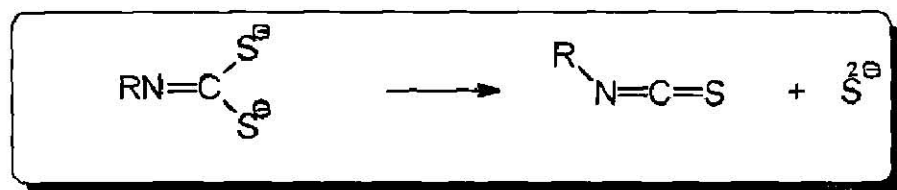


Fig. 14 Descomposición del ditiocarbamato con la participación del dianión.

Asimismo, Joris propone que a valores bajos de pH la descomposición involucra la participación de 2 moles de a (Fig. 15), pero es determinada por la cantidad de oxígeno en el medio:

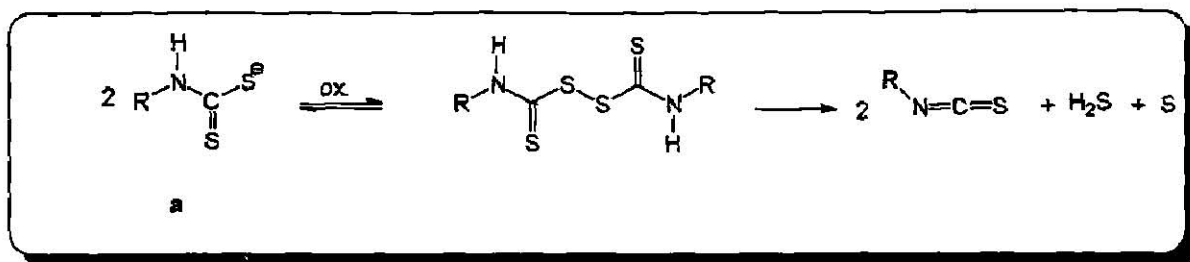


Fig. 15 Descomposición del ditiocarbamato en valores bajos de pH, según Joris.

Esto demuestra cómo el mismo ditiocarbamato se descompone para generar un producto de polaridad contraria, el cual ahora presenta carácter electrofílico y puede ser atacado por nucleófilos como por ejemplo anilina, tal y como sucede en nuestra reacción.

Por otro lado, con el objeto de investigar si el mismo ditiocarbamato no se descomponía también en una mol de CS<sub>2</sub> y anilina (Fig. 16) y por lo tanto que esta última fuera la que actúa como nucleófilo frente al isotiocianato producido en el mismo medio, se realizó la misma reacción en una serie de experimentos cruzados empleando anilinas sustituidas como: p-bromoanilina, p-toluidina y p-fluoroanilina.

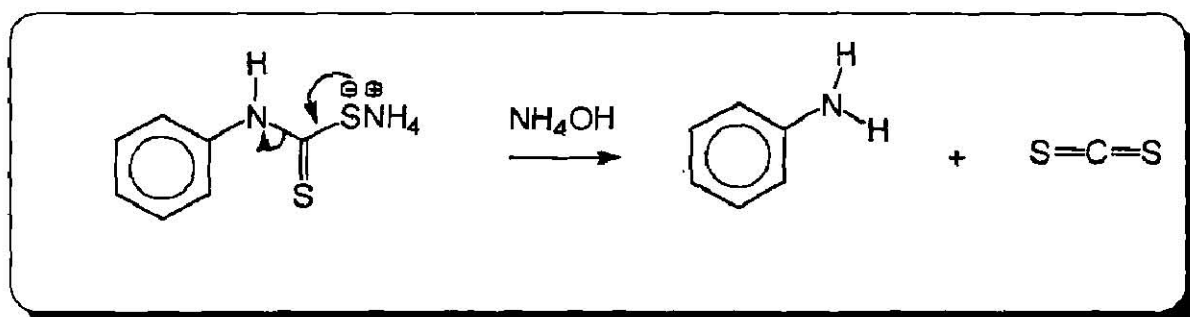


Fig. 16 Descomposición del ditiocarbamato en anilina y bisulfuro.

Evidentemente sólo se esperaba encontrar únicamente las tioureas asimétricas, es decir, aquellos productos de la reacción del isotiocianato con la correspondiente anilina sustituida, o las simétricas no sustituidas lo cual nos daría la prueba que la anilina producida *in situ* es la misma que ataca al isotiocianato, como se indica en (fig. 17):

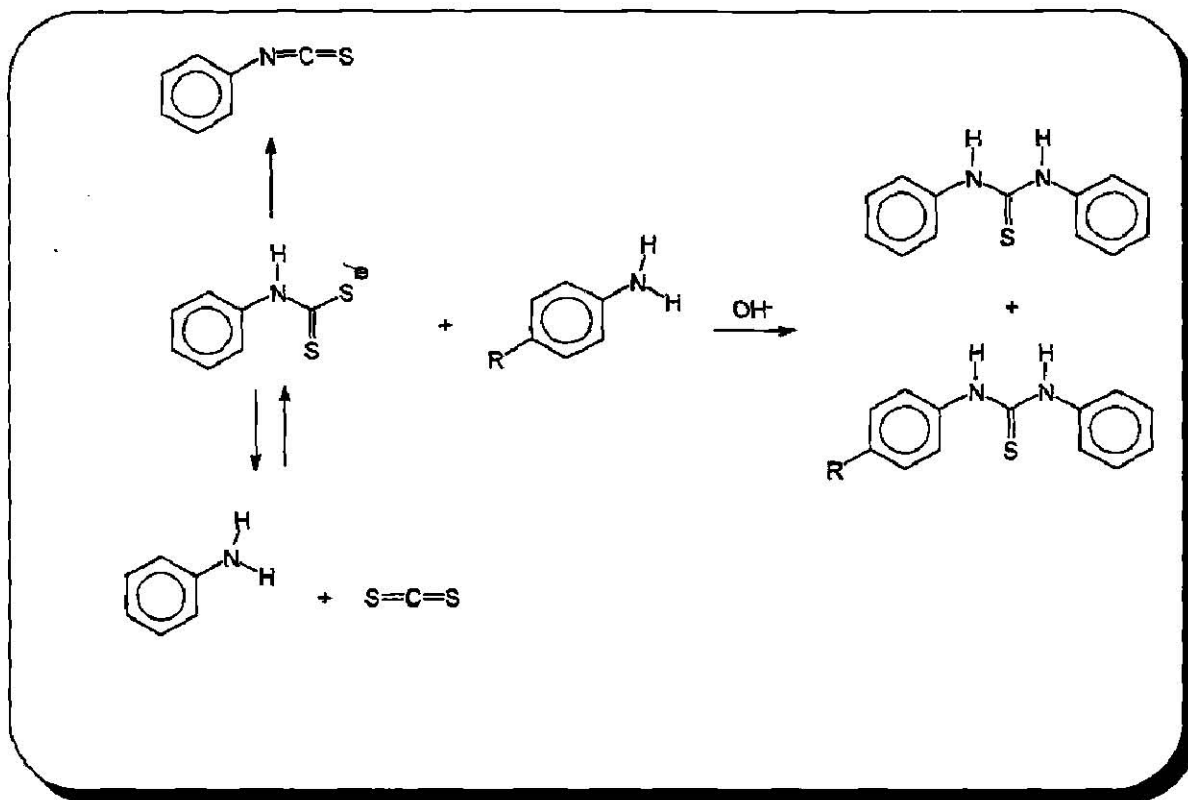


Fig. 17 Obtención de tiourea simétrica no sustituida y asimétrica.

En los espectros de IR para los tres derivados se presentan las mismas bandas características que la difeniltiourea; la diferenciación más notable está en la región de menor número de onda, en donde se presentan bandas menores de  $700\text{ cm}^{-1}$  para el espectro de la anilina sustituida con bromo (I.R. 3) y otras en  $1075\text{-}1070\text{ cm}^{-1}$  que corresponden al enlace  $\text{Br-C}$ . En el espectro de la toluidina (I.R. 4), la diferencia está en las bandas comprendidas entre  $1300$  y  $1000\text{ cm}^{-1}$  que corresponden a los enlaces  $\text{C-H}$  y para la anilina marcada con flúor, la diferenciación está en las bandas comprendidas entre  $1400\text{-}100\text{ cm}^{-1}$  que indican los enlaces  $\text{C-F}$  (espectro I.R. 5). Por otra parte, la banda que corresponde al enlace  $\text{C=S}$  normalmente se encuentra en  $1550$  para la no sustituida ( $\alpha$ ), pero en nuestro caso, en los espectros de IR mencionados, se encuentran en  $1548.3\text{ cm}^{-1}$ ,  $1554.4\text{ cm}^{-1}$  y  $1552\text{ cm}^{-1}$  para las anilinas sustituidas con bromo, metilo y flúor respectivamente.

En cuanto al espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para el derivado metilado, éste indica claramente un patrón de acoplamiento  $\text{A}_2\text{B}_2$ , en zona de patrones aromáticos entre  $7.0$  y  $7.5\text{ ppm}$ , así

como la señal correspondiente a los protones sobre N en 9.7 ppm que integra para dos protones y que desaparece al intercambiar con D<sub>2</sub>O y por lo tanto asignada a los protones de la tiourea. Asimismo en 2.25 ppm aparece el singulete correspondiente a los protones metílicos cuya señal integra para 6 protones (espectro RMN 4). La aparición de este único patrón de acoplamiento (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>) para los protones aromáticos, se puede razonar en términos de peso estadístico de dichos protones, ya que si se está analizando la mezcla de tioureas β y γ, éstos existen en proporción 3:1.

Asimismo, cabe mencionar que este último análisis no se pudo llevar a cabo para los otros dos derivados ya que resultaron ser insolubles en los solventes utilizados en este tipo de estudios.

Sin embargo, a partir del análisis de los datos de espectrometría de masas para dichos productos, se observan en sus espectros los iones moleculares en m/z 306 para la prueba con anilina bromada; m/z 242 para la anilina metilada y m/z de 246 para el ensayo con anilina fluorada, así como los picos en m/z 386, m/z 256 y m/z 264, respectivamente. Con este análisis resultó evidente que en la muestra analizada por impacto electrónico existe una mezcla de ambos compuestos tanto simétrico (γ), como no simétrico (β) sustituidos (Fig. 18), como se indica en los espectros E.M. 3, E.M. 4 y E.M. 5 respectivamente.

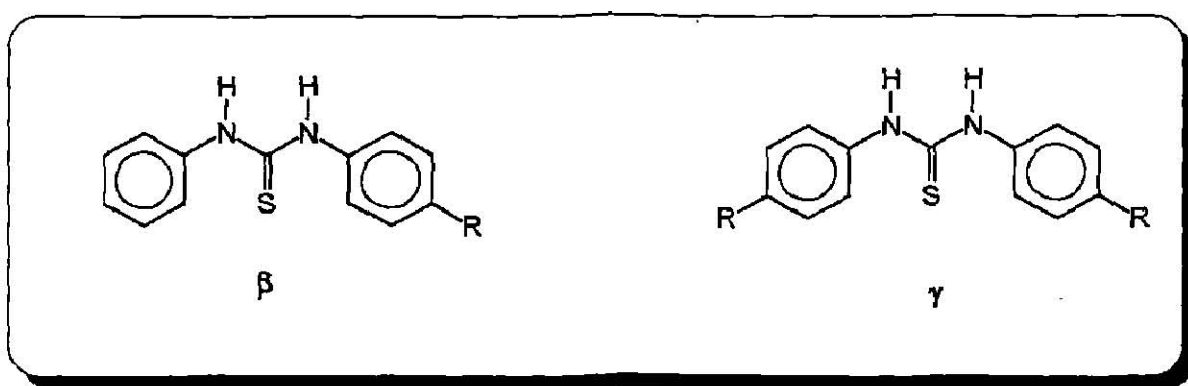


Fig. 18 Formación de tiourea asimétrica (β) y simétrica disustituida (γ).

Asimismo, el patrón de fragmentación (Fig. 19) justifica la presencia de los picos más importantes en dichos espectros.

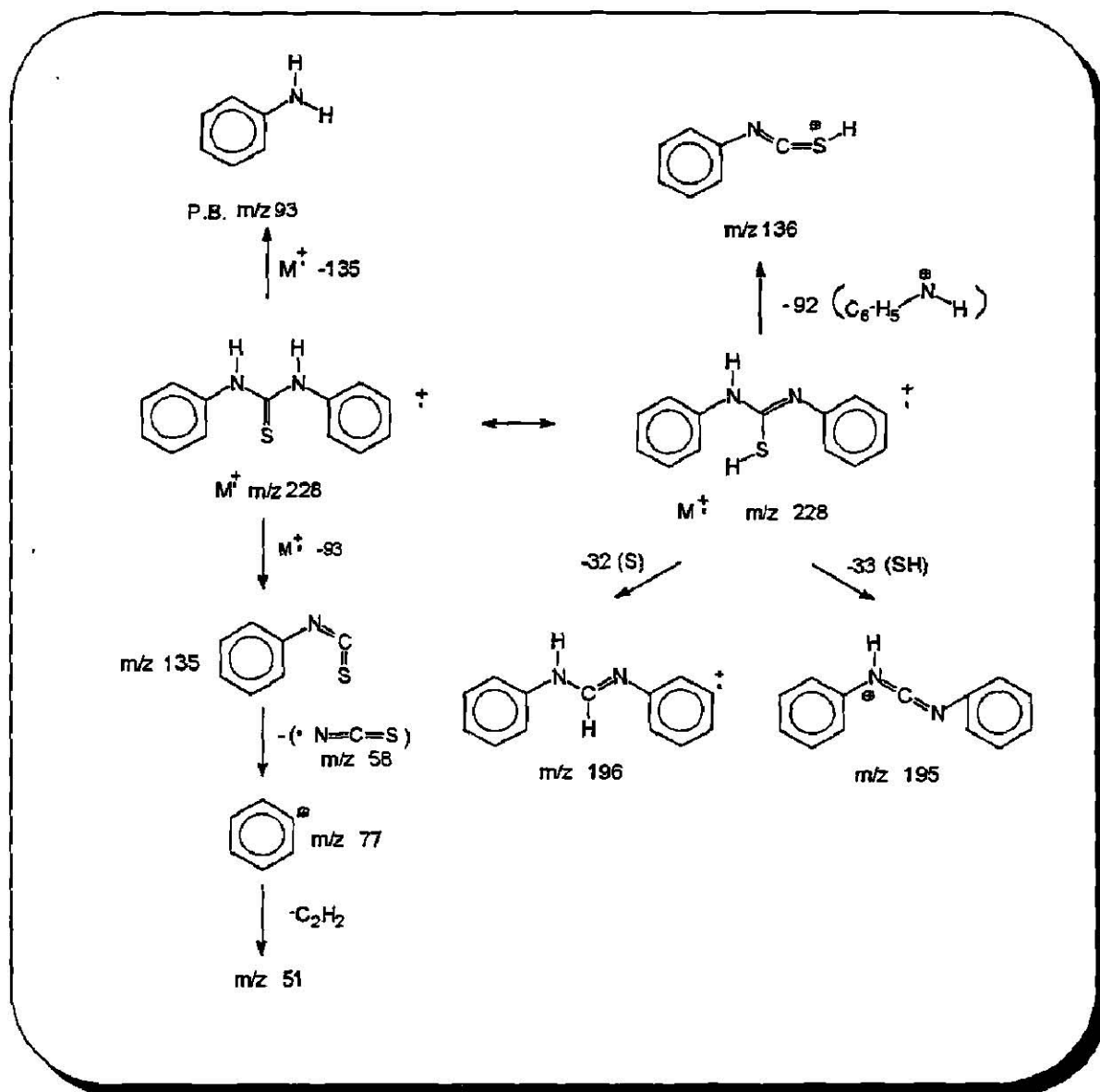


Fig. 19 Patrón de fragmentación.

Por otro lado, en la tabla b (pág. 49) se presentan los picos más importantes, así como su abundancia relativa, obtenida por impacto electrónico, para cada uno de los derivados analizados. Como se puede observar, los datos espectroscópicos anteriores nos dan la pauta para pensar en que efectivamente se están obteniendo las tioureas de estructura  $\beta$ , pero teniendo en cuenta los datos de espectrometría de masas, también en dicha mezcla se presentan las de estructura  $\gamma$ .



Fragment. /Sustit.	M <sup>+</sup>	% M <sup>+</sup>	M <sup>+</sup> -(92+R)	M <sup>+</sup> -(134+R)	M <sup>+</sup> -(32)	M <sup>+</sup> -(33)	m/z 134+R-58	m/z 135-58	m/z	m/z
H α	228	57.5	12.5	100.0	2.5	10.0	46.8	46.8	16.25	21.25
Br β	306	7.5	38.75	100.0	5.0	2.5	12.5	47.4	3.75	2.5
Br γ	386	1.0	15.0	45.0	1.25	1.25	12.5	-	-	-
CH <sub>3</sub> β	242	5.0	6.25	25.0	1.25	1.25	49.5	34.6	13.75	21.25
CH <sub>3</sub> γ	256	12.5	5.0	100.0	1.25	5.0	49.5	-	-	-
F β	246	46.4	20.0	87.8	0.5	11.25	27.5	48.9	25.0	5.0
F γ	264	1.4	20.0	100.0	-	0.5	27.5	-	-	-

Tabla b. Abundancia relativa de los principales fragmentos en la espectrometría de masas para los compuestos obtenidos.

\* ver patrón de fragmentación y espectros de masas.

La formación de los compuestos simétricos sustituidos ( $\gamma$ ), se puede explicar a partir de la reacción de aminólisis que *in situ* pudiera presentar la tiourea asimétrica sustituida ( $\beta$ ), con una mol de la correspondiente anilina sustituida (Fig. 20):

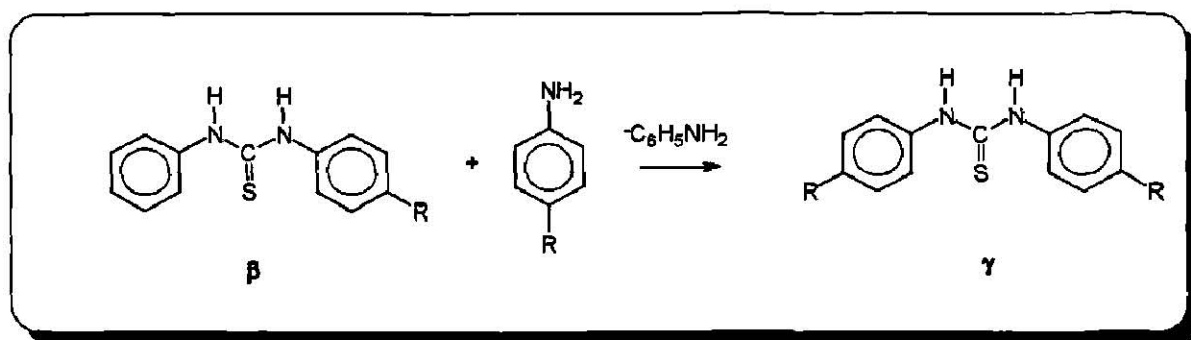


Fig. 20 Obtención de tioureas simétricas disustituidas, mediante el mecanismo de aminólisis.

Cabe mencionar que este tipo de reacciones en donde una mol de anilina sale como nucleófilo no ha sido reportado a la fecha, teniéndose únicamente referencia de la misma en tioureas en donde uno de los sustituyentes (grupo saliente) sobre N es un anillo de imidazol (Fig. 21).<sup>55</sup>

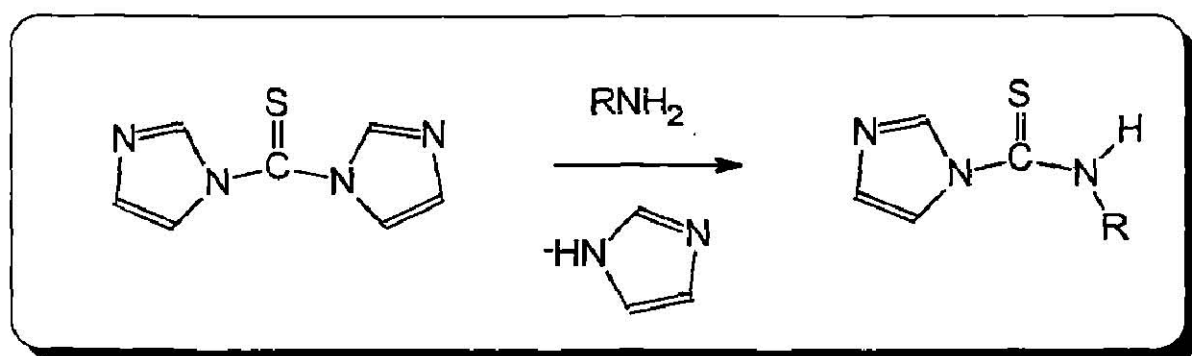


Fig.21 Aminólisis sobre grupo imidazol.

Por lo tanto se propone a esta sencilla reacción, como método de obtención de tioureas de estructura  $\beta$  y  $\gamma$ , no obstante, señalando claramente la inconveniencia en cuanto a la dificultad de la separación de los productos de reacción, lo cual queda como argumento de investigación para trabajos posteriores.

## 6. CONCLUSIONES.

- 1.- Mediante el resultado de los cálculos teóricos, se predice que el análogo **II** en su conformación **A** puede tener actividad biológica similar a la del NIP-200 por la semejanza entre ambos en cuanto a sus parámetros fisicoquímicos más importantes.
- 2.- Si en el mecanismo de acción de los agentes antiateroscleróticos es importante la rigidez conformacional de los mismos, se propone al análogo **ID** como potencial agonista del NIP-200.
- 3.- La ruta de preparación del compuesto **IIA**, en diferentes condiciones experimentales, da como producto la difeniltiourea ( $\alpha$ ).
- 4.- Al realizar experimentos cruzados con diferentes anilinas sustituidas, con objeto de conocer un posible mecanismo de reacción, se obtienen la tioureas  $\beta$  y  $\gamma$ .
- 5.- Se concluye que los compuestos  $\gamma$ , son producto de una reacción de aminólisis, no reportada hasta la fecha en este tipo de tioureas.
- 6.- Se observa que la ruta para la síntesis del análogo **II** se debe modificar de tal forma que el equivalente sintético del fragmento H-C-metilo, sea diferente al acetaldehído, ya que probablemente la inestabilidad de éste influya en la reacción de hidrólisis o descomposición del ditiocarbamato.

## **7. ANEXO 1.**

**7.1. PARÁMETROS FISICOQUÍMICOS.**

**7.2. CONTRIBUCIONES ATÓMICAS.**

**7.3. GRÁFICAS DE HOMO Y LUMO.**

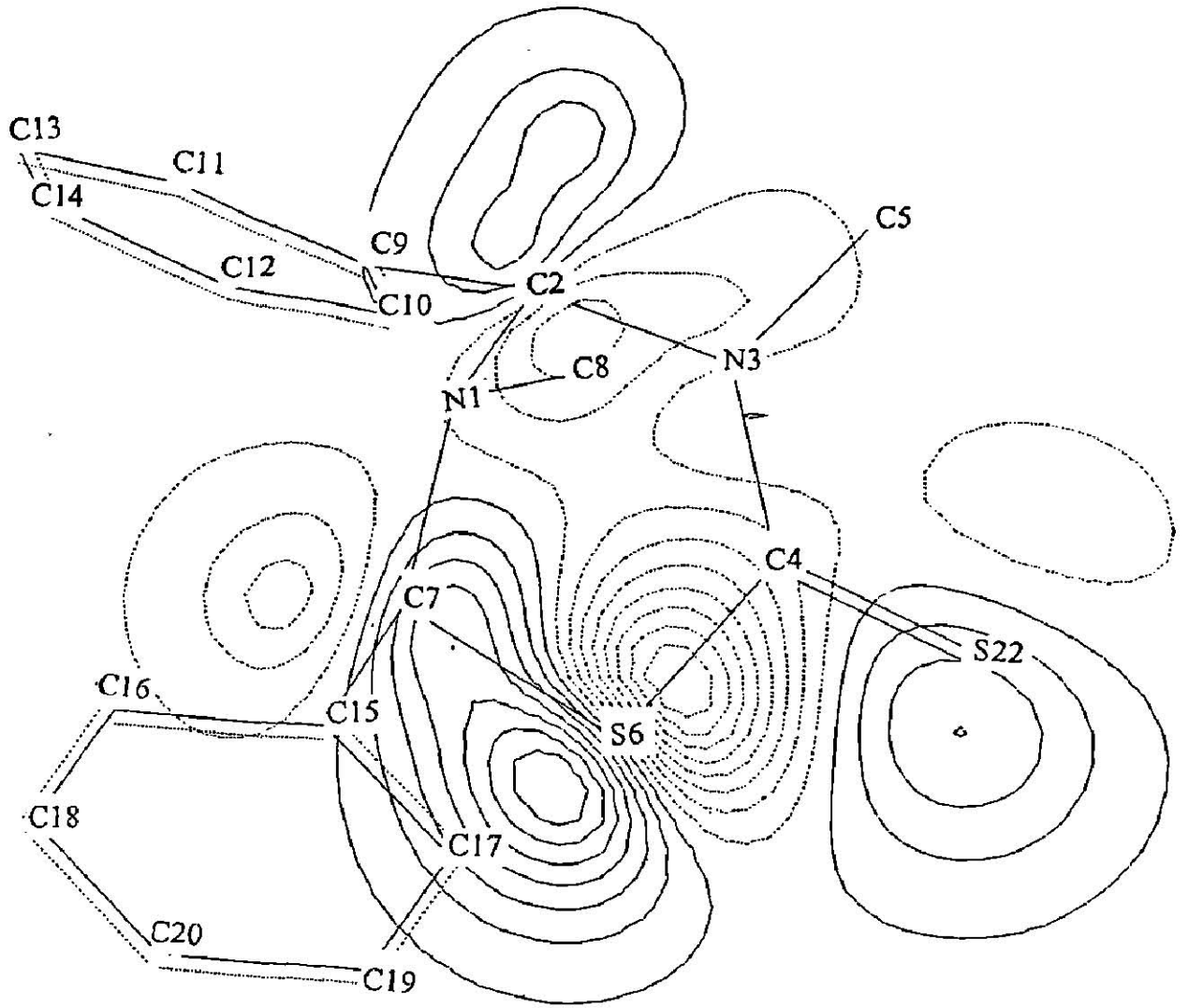
Derivado en su CME	$\Delta H$ form. (Kcal)	E. Total (eV)	E. Electrónica (eV)	E. Repulsión N-N (eV)	Energía del HOMO (eV)	Energía del LUMO (eV)	Dipolo (Debyes)
NIP-200 A	109.269	-3224.748	-24298.587	21073.839	-8.378	-0.348	6.441
ID	101.767	-3536.149	-28565.794	25029.645	-8.268	-0.243	6.661
IIA	165.272	-3222.320	-24022.638	20800.319	-8.354	-0.562	4.803
IIIA	88.565	-2914.571	-19373.286	16458.715	-8.547	-0.396	5.679
IVA	73.867	-3226.283	-22686.064	19459.781	-8.508	-0.294	5.243

7.L. Tabla de resultados de parámetros fisicoquímicos para el NIP-200 y sus análogos en la Conformación de Mínima Energía (CME).

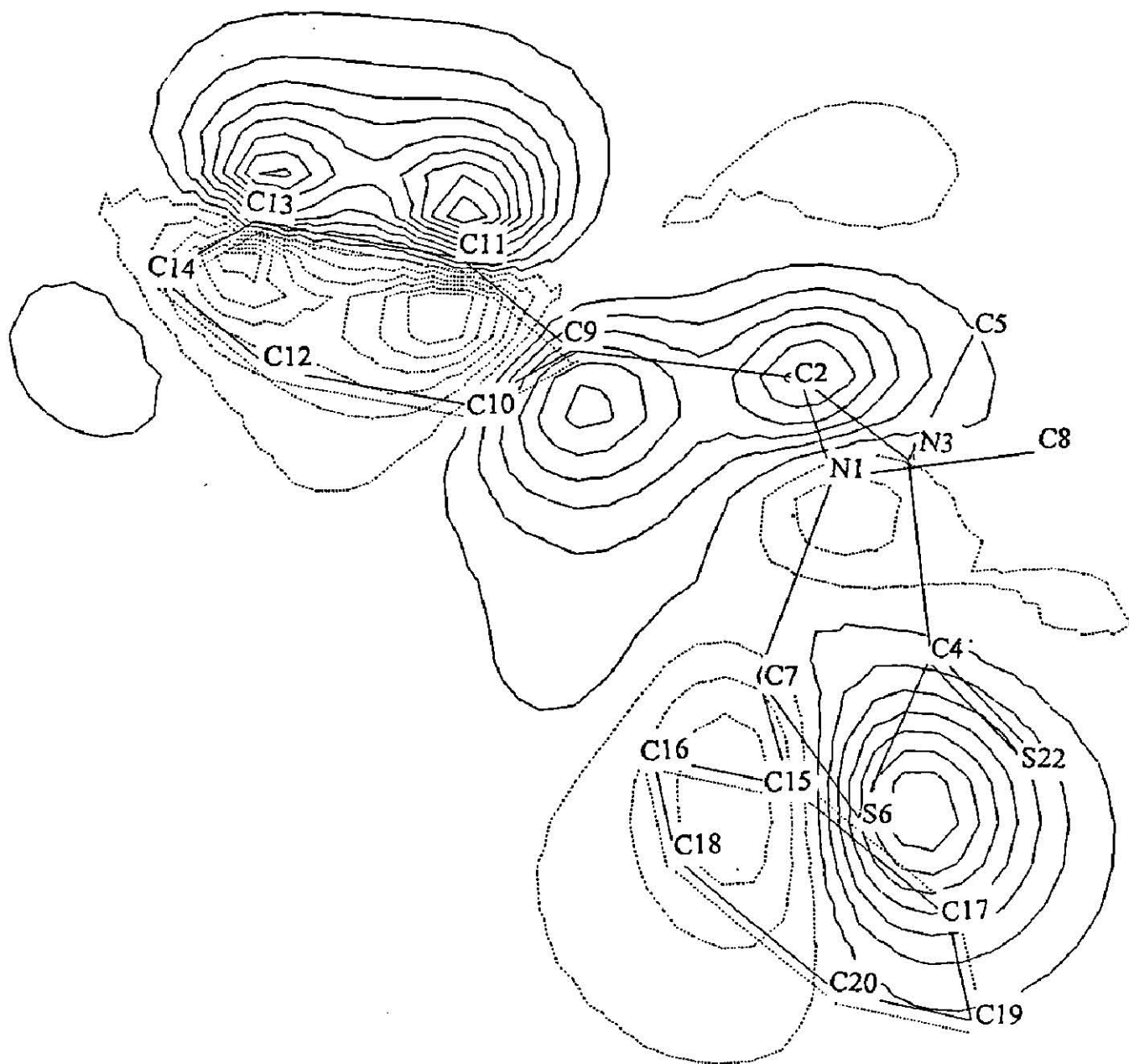
\* Ver índice de conformaciones.

7.2. Tabla de orbitales atómicos que más contribuyen a la construcción del orbital molecular para el NIP-200 y sus análogos en su Conformación de Mínima Energía (CME).

Análogo en su CME	Orbital at. que más contribuye al HOMO	Orbital at. que más contribuye al LUMO
NIP-200 A	S(22)px = 0.63615	C(4)pz = 0.59229
ID	S(24)px = 0.70882	C(4)pz = 0.60848
IIA	S(26)px = 0.72496	C(4)pz = -0.55135
IIIA	S(25)px = 0.71854	C(4)px = 0.34533
IVA	S(24)px = 0.72362	C(4)pz = 0.62930

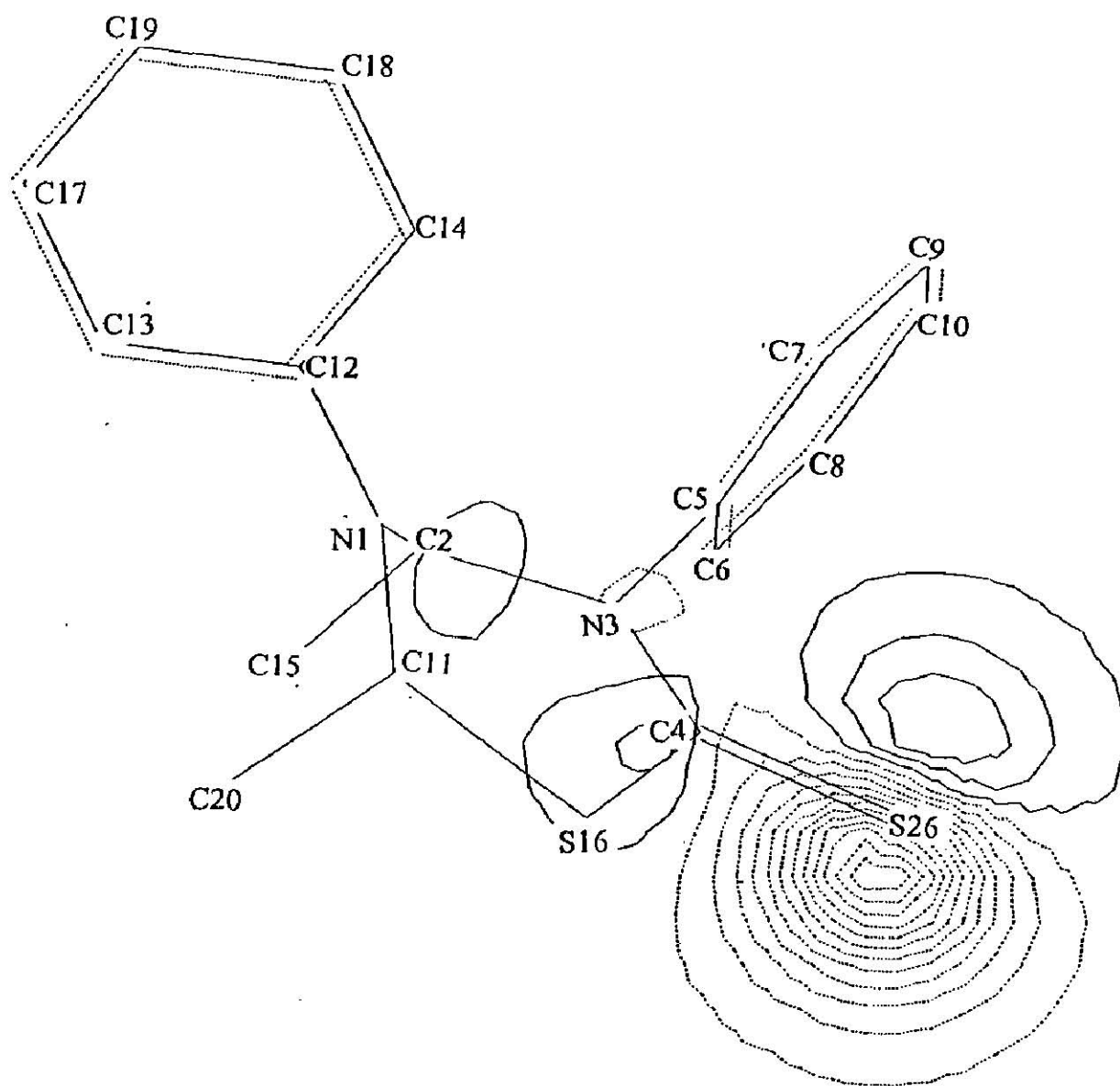


73.1. Gráfica del IIOMO para el NIP-200.

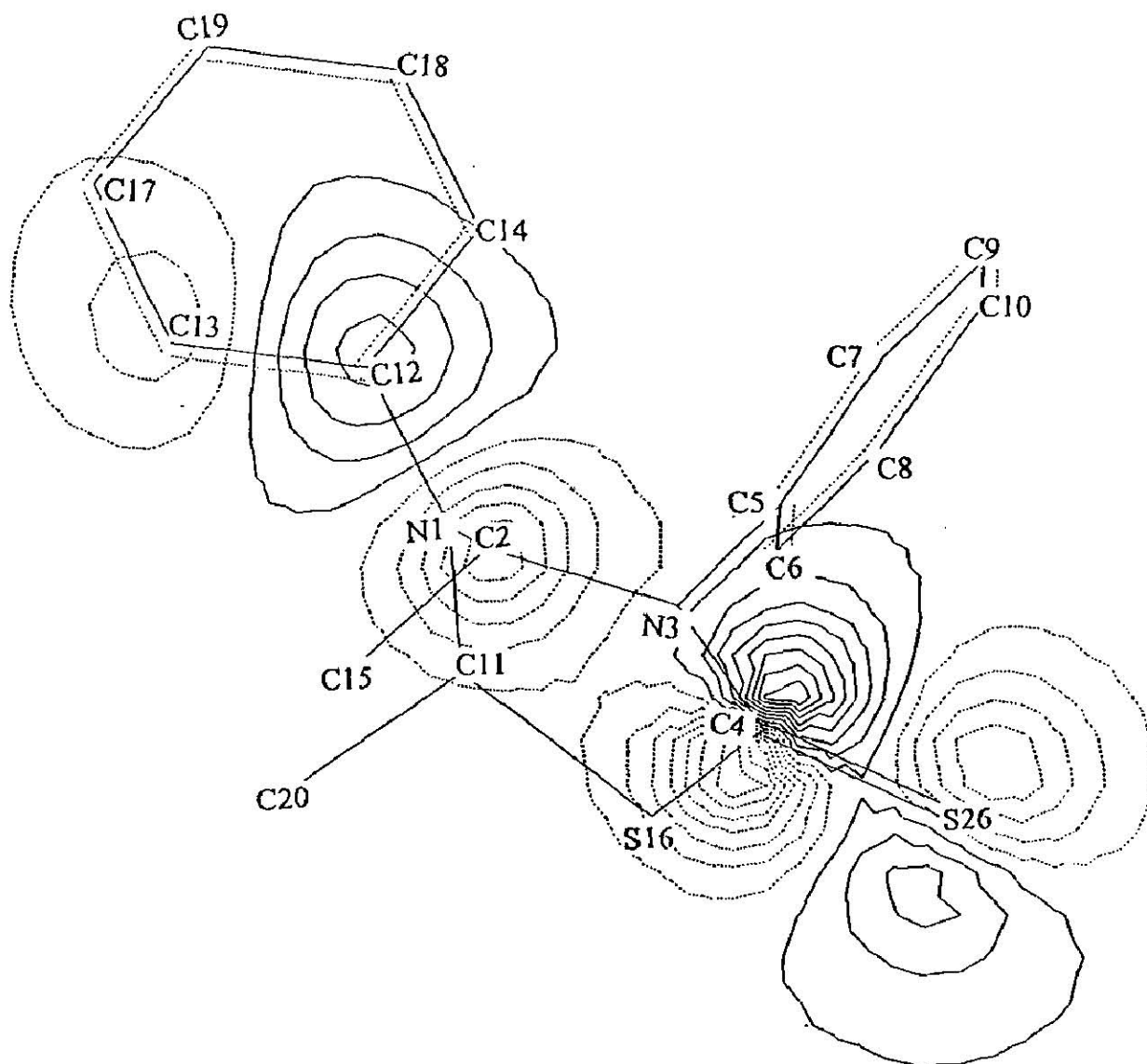


7.3.2. Gráfica del LUMO para el NIP-200.





7.3.3. Gráfica del HOMO para el análogo II.



73.4. Gráfica del 11.UMO para el análogo II.

## **8. ANEXO 2.**

### **8.1. PARÁMETROS GEOMÉTRICOS.**

Cad. de Atomos (NIP-200)	Longitud de Enlace (° A)	Angulo de Valencia	Angulo Diedro
C2-N1	1.48116	-----	-----
N3-C2-N1	1.47807	116.67583	-----
C4-N3-C2-N1	1.36294	125.44937	-17.56241
S6-C4-N3-C2	1.69924	120.98670	4.30943
C7-S6-C4-N3	1.78640	106.33154	-14.07617
S22-C4-N3-C2	1.58632	127.64174	-178.98258
C5-N3-C2-N1	1.44439	114.32292	169.50970
C8-N1-C2-N3	1.45028	111.45128	176.96994
C9-C2-N3-C4	1.52906	109.30960	-141.37858
C15-C7-S6-C4	1.50057	111.36294	-94.41578

8.1.1. Tabla de Parámetros geométricos obtenidos por AM1 para el NIP-200 en su CME.\*

Cad. de Atomos (I)	Longitud de Enlace (° A)	Angulo de Valencia	Angulo Diedro
C2-N1	1.47297	-----	-----
N3-C2-N1	1.47285	116.83788	-----
C4-N3-C2-N1	1.35564	123.69628	-17.46200
S6-C4-N3-C2	1.67925	125.02386	-2.62272
C8-S6-C4-N3	1.80956	104.47218	-3.48866
S24-C4-N3-C2	1.61106	126.44808	177.63133
C5-N3-C2-N1	1.45638	116.38384	156.09025
C9-C8-S6-C4	1.49761	102.67109	155.26490
C15-N1-C2-N3	1.46105	110.38255	178.06409
C16-C2-N3-C4	1.52792	110.74645	119.53088

8.1.2. Tabla de Parámetros geométricos obtenidos por AM1 para el análogo I en su CME.\*

Cad. de Atomos (II)	Longitud de Enlace (°A)	Angulo de Valencia	Angulo Diedro
C2-N1	1.47537	-----	-----
N3-C2-N1	1.48087	120.79975	-----
C4-N3-C2-N1	1.39059	121.81665	45.57482
C11-N1-C2-N3	1.42971	118.49969	-24.17522
S16-C4-N3-C2	1.71977	115.52227	-11.42129
S26-C4-N3-C2	1.55696	130.18439	165.86302
C5-N3-C2-N1	1.44368	116.04359	-160.11386
C12-N1-C2-N3	1.42073	116.07623	166.92903
C15-C2-N3-C4	1.54852	106.69465	167.05352
C20-C11-N1-C2	1.53525	111.40276	99.16972

8.1.3. Tabla de Parámetros geométrico obtenidos por AM1 para el análogo II en su CME.\*

Cad. de Atomos (III)	Longitud de Enlace (°A)	Angulo de Valencia	Angulo Diedro
C2-N1	1.46170	-----	-----
N3-C2-N1	1.47173	117.25544	-----
C4-N3-C2-N1	1.36086	124.93314	26.88193
S13-C11-N1-C2	1.82757	114.39717	52.52566
C11-N1-C2-N3	1.44104	113.48269	-54.91370
S25-C4-N3-C2	1.57916	125.59215	180.45477
C5-C2-N3-C4	1.52212	109.78401	152.74396
C12-C11-N1-C2	1.49637	114.31303	-186.13282
H26-N3-C2-N1	0.99807	116.59125	-148.51962
H33-N1-C2-N3	1.00284	112.75610	74.77207

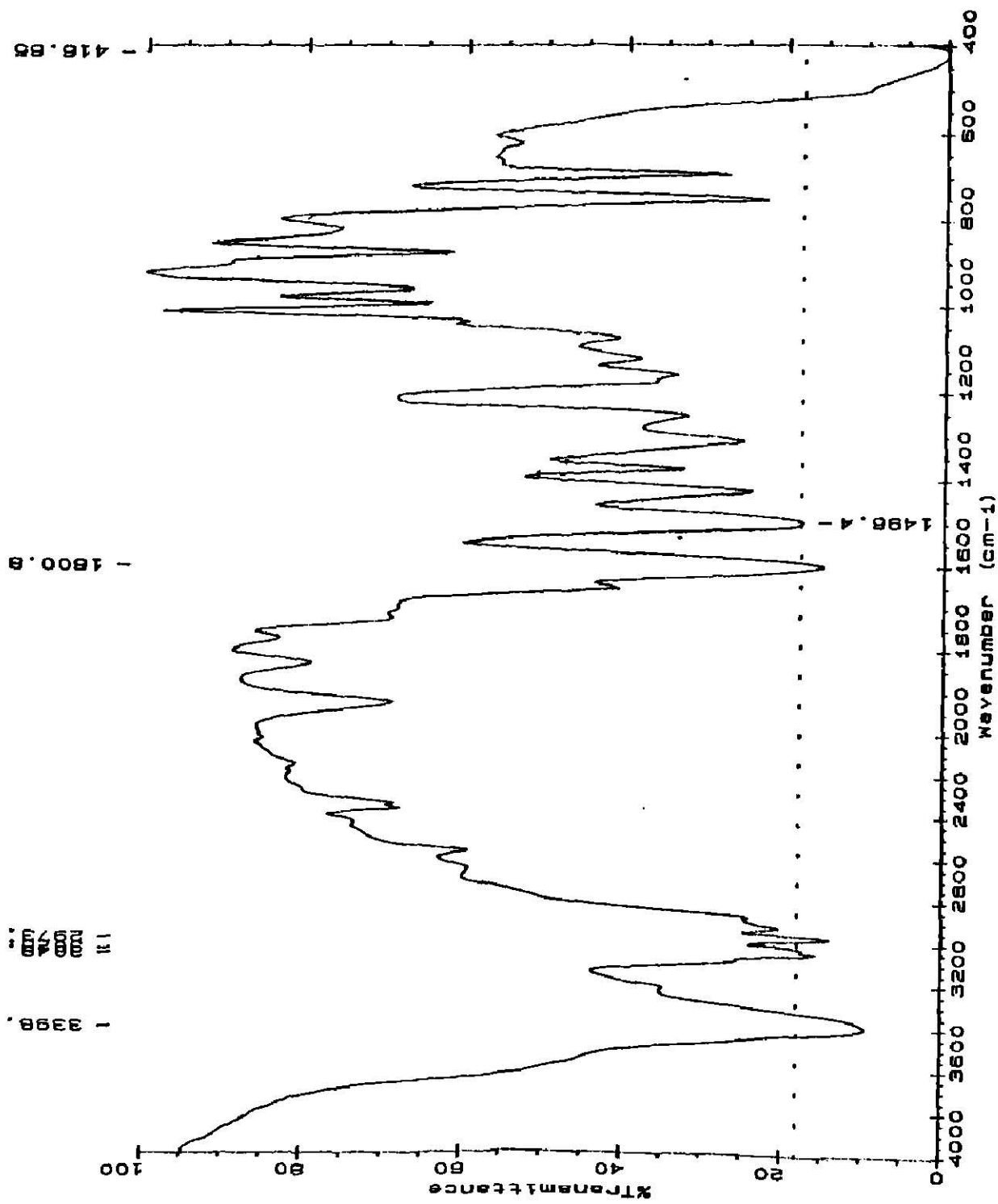
8.1.4. Tabla de Parámetros geométricos obtenidos por AM1 para el análogo III en su CME.\*

Cad. de Atomos (IV)	Longitud de Enlace (° A)	Angulo de Valencia	Angulo Diedro
C2-N1	1.45814	-----	-----
N3-C2-N1	1.74155	116.97393	-----
C4-N3-C2-N1	1.35535	124.65354	22.72902
S5-C4-N3-C2	1.71616	122.47568	0.06707
C6-S6-C4-N3	1.81347	104.42246	3.15627
S24-C4-N3-C2	1.58401	125.32595	180.95157
C7-C2-N3-C4	1.55873	110.03000	149.05982
C14-C6-S5-C4	1.53281	106.35525	-154.58336
H21-N1-C2-N3	1.00379	111.88390	76.76604
H23-N3-C2-N1	0.99955	116.57752	-156.36604

8.15. Tabla de Parámetros geométricos obtenidos por AM1 para el análogo IV en su CME.\*

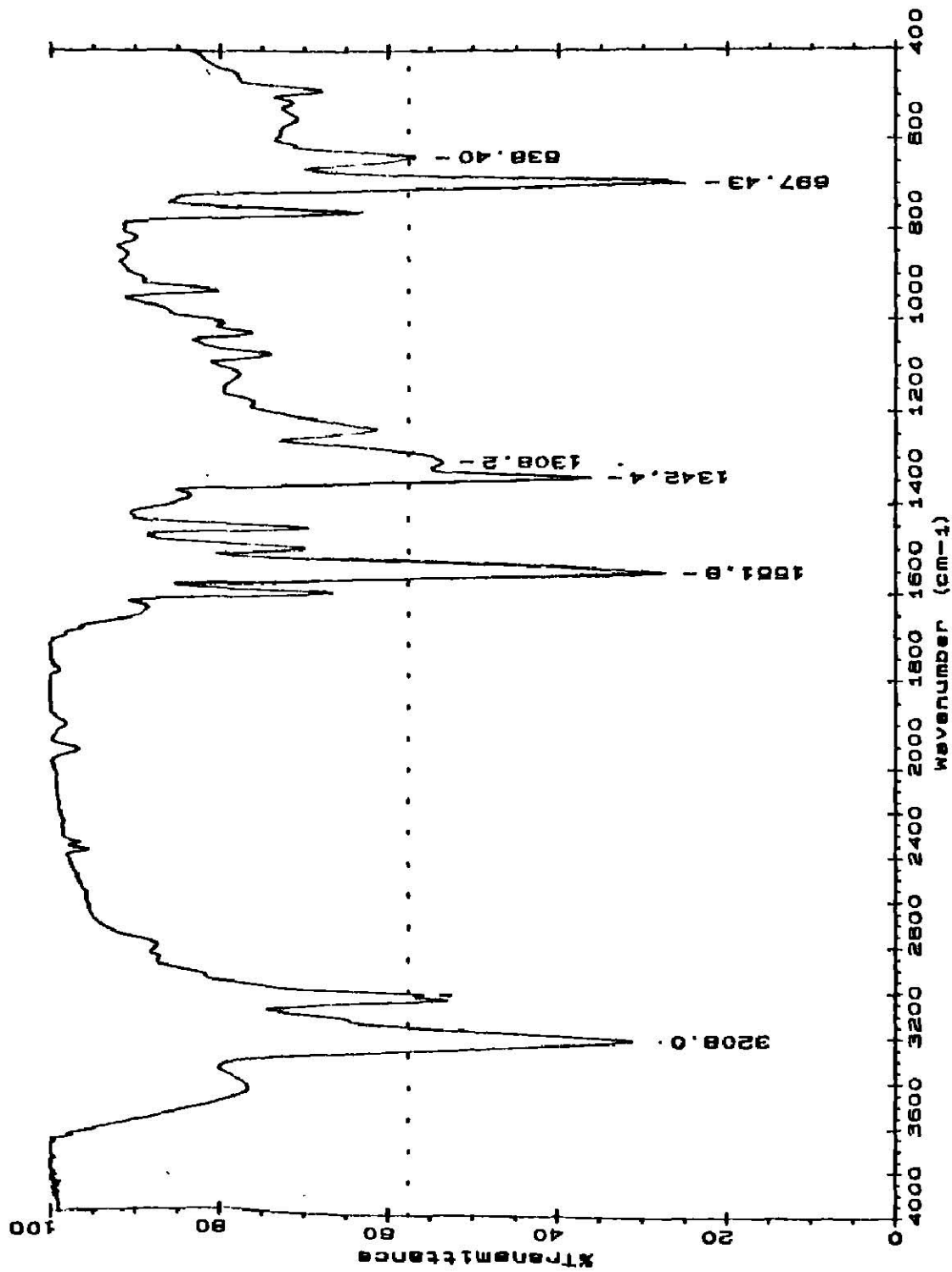
\* Ver índice de compuestos e índice de conformaciones.

## **8. ESPECTROS.**

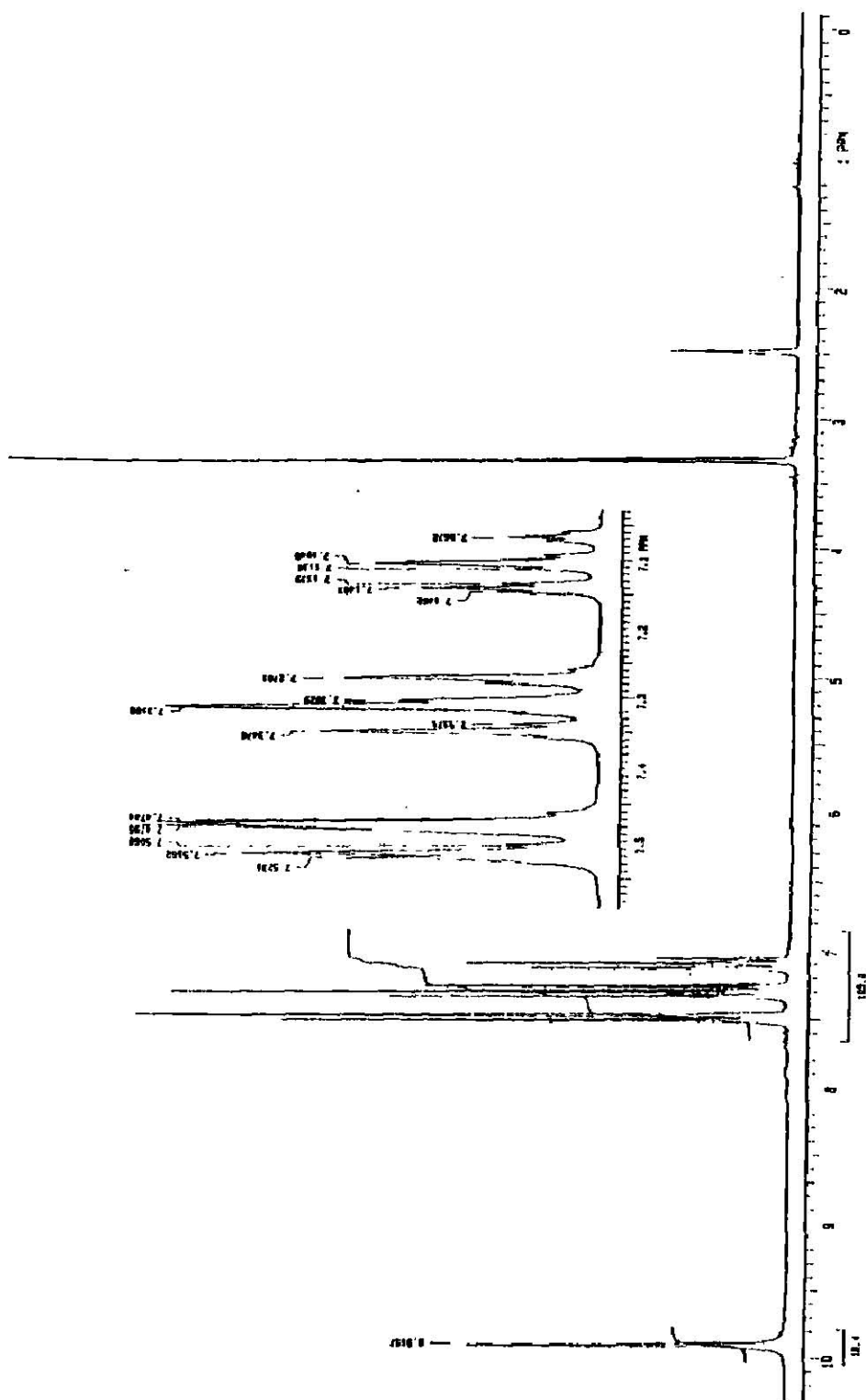


I.R. 1 Compuesto b, posible imina.

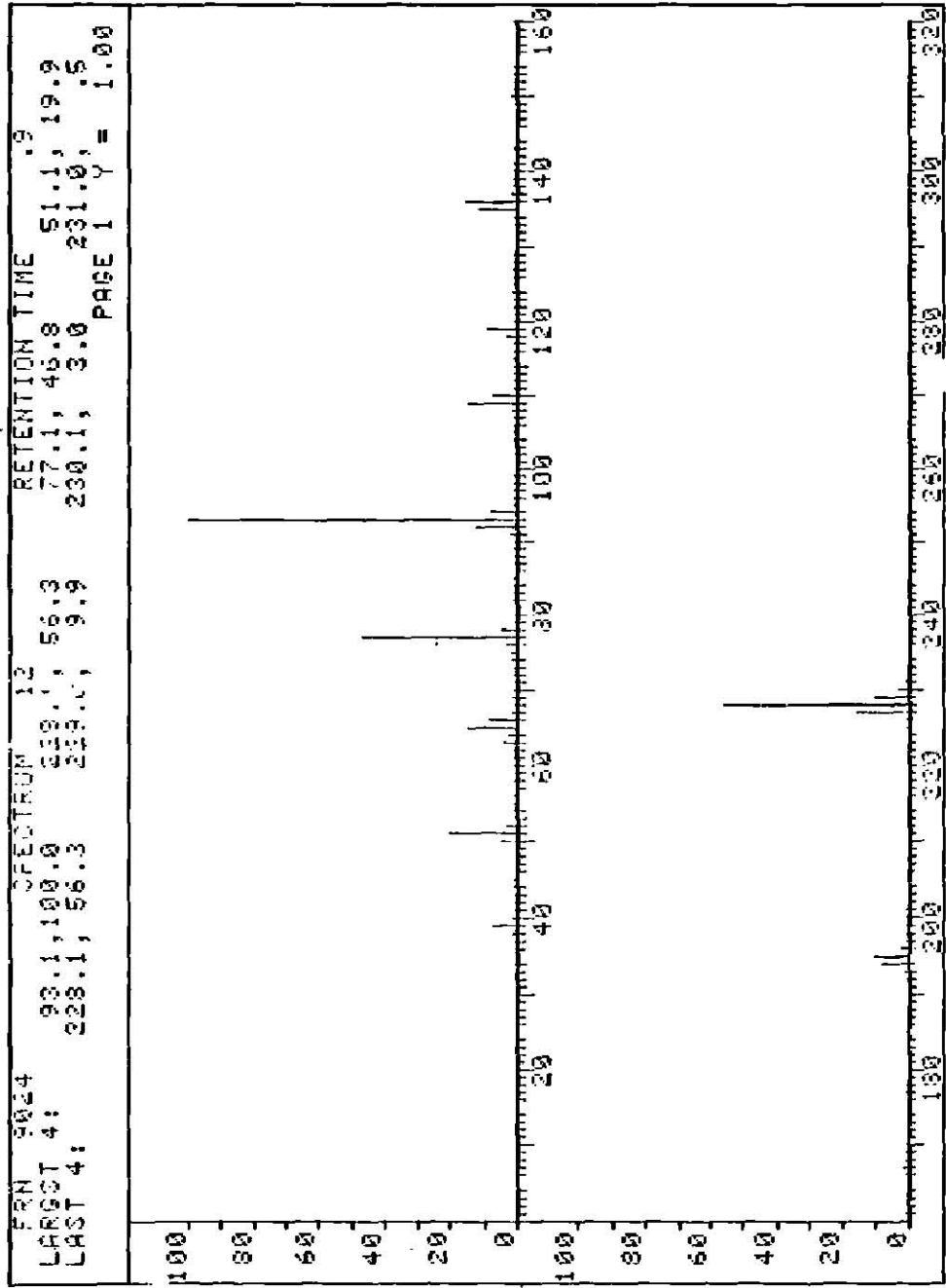




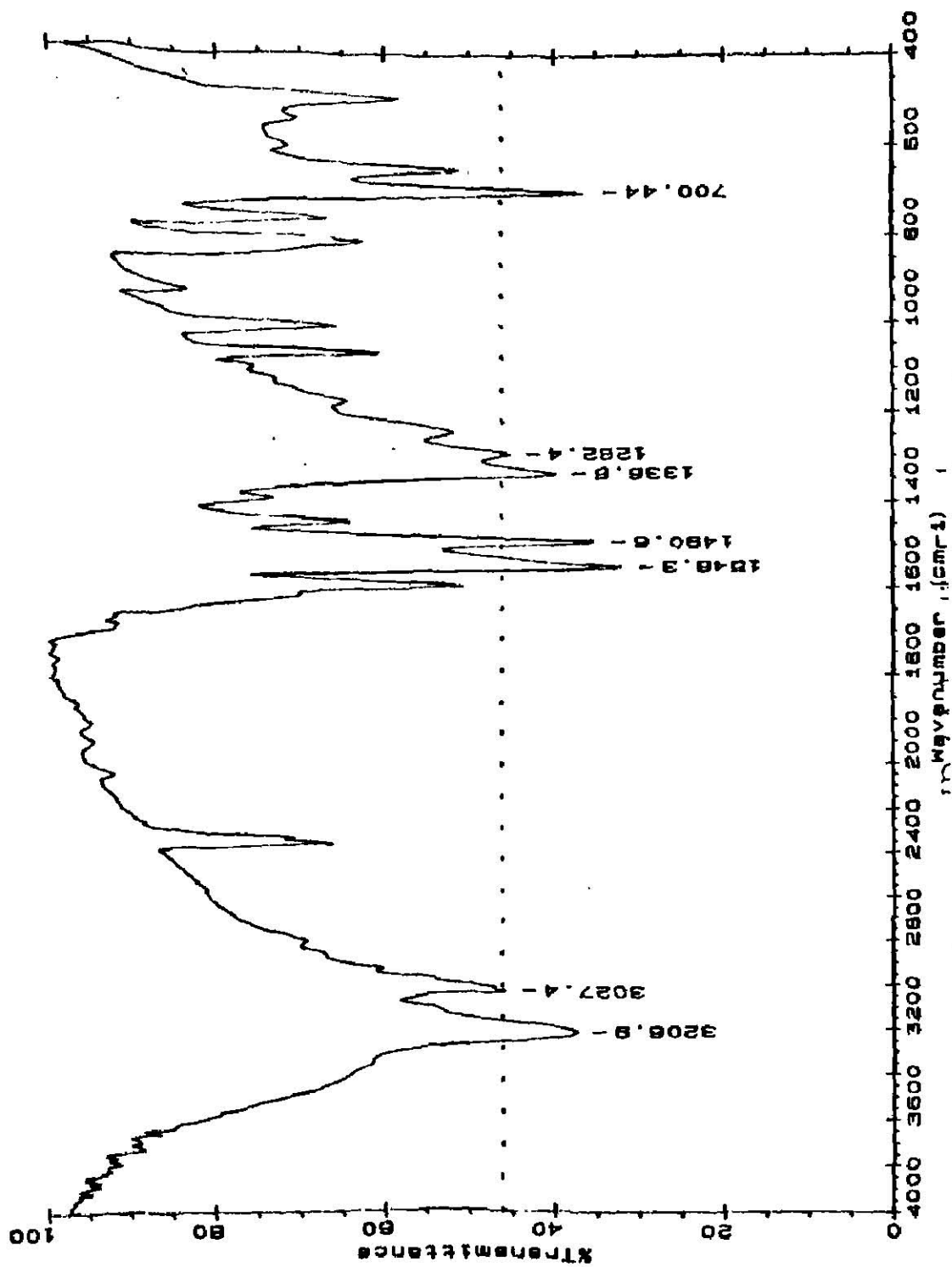
I.R.2. Difenitiorca. ( $\alpha$ ).



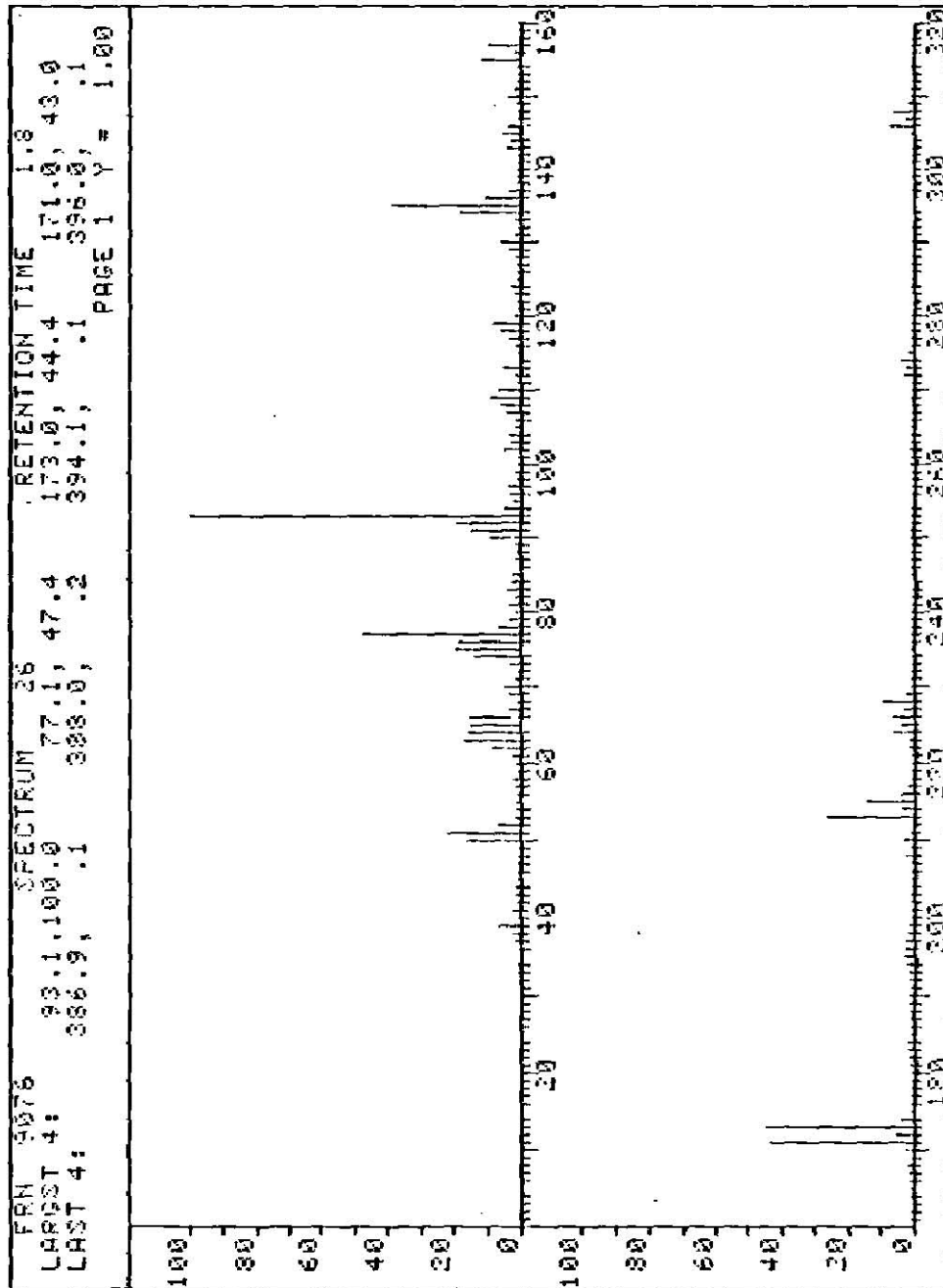
R.M.N. 2. Difennilourca (α).



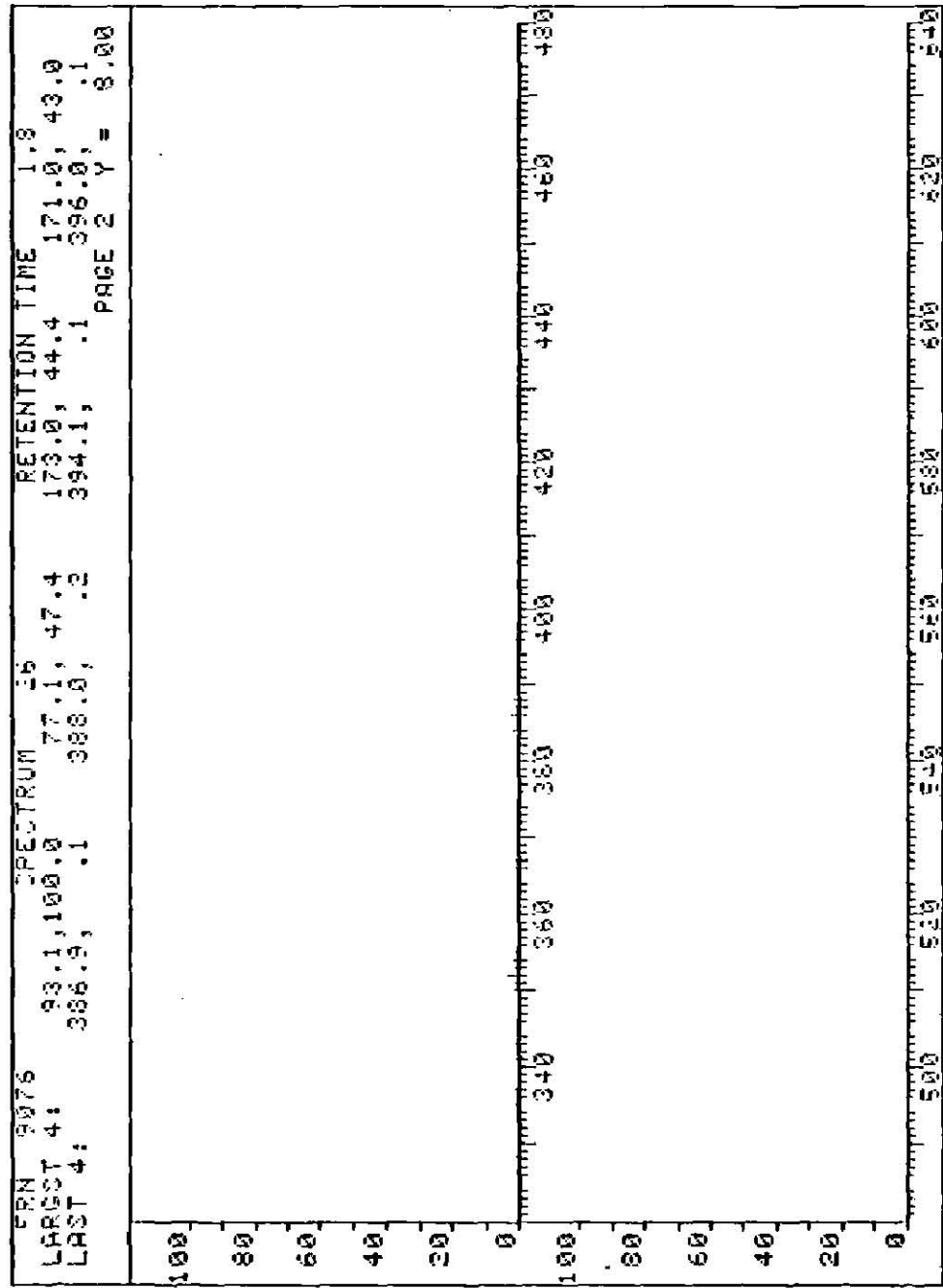
E.M. 2. Difemilourca ( $\alpha$ ).



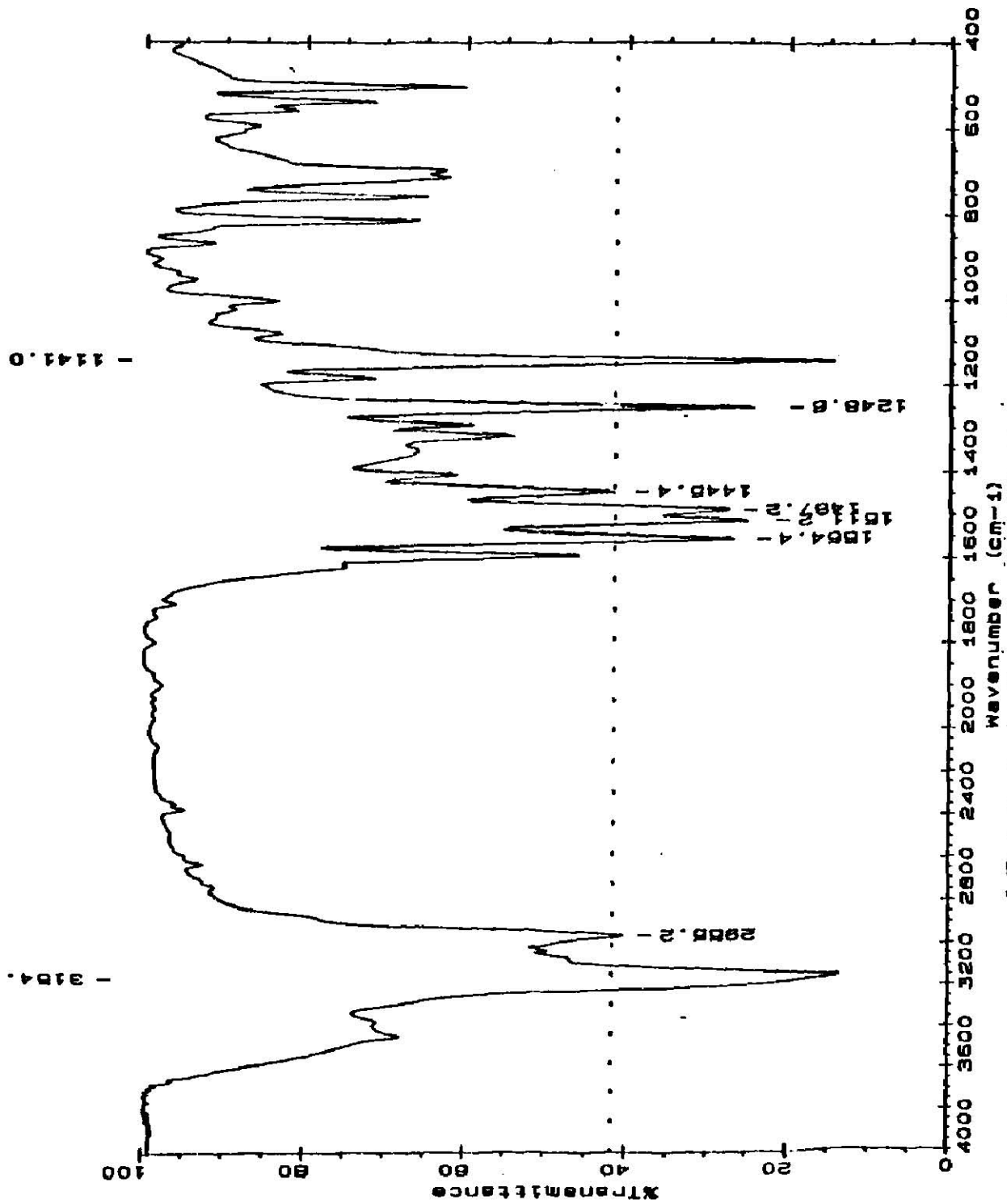
I. R. 3. Derivados  $\beta$  y  $\gamma$  (mezcla), sustituidos con bromo.



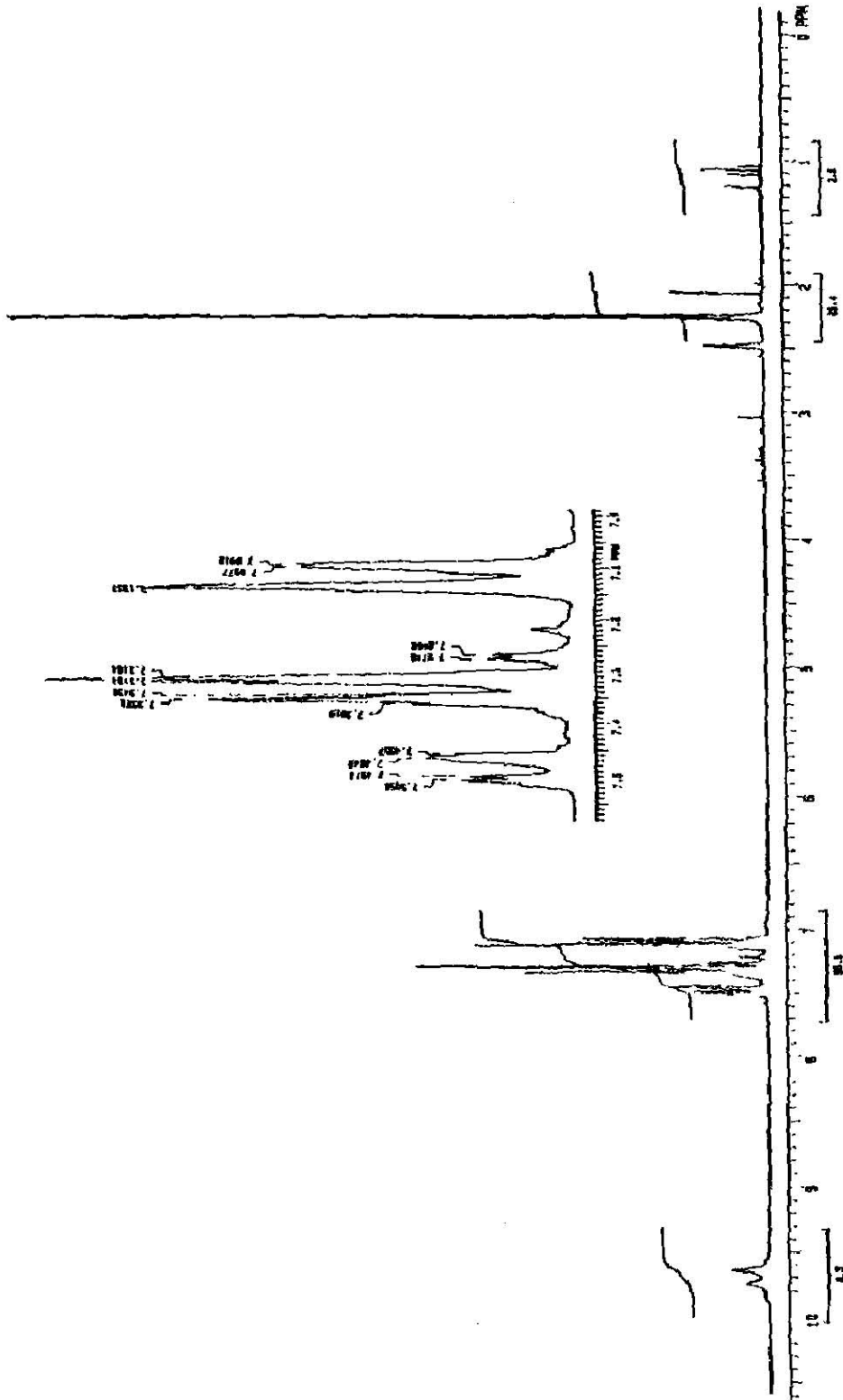
E. M. 3a. Derivados  $\beta$  y  $\gamma$  (mezcla), sustituidos con bromo.



E. M. 3b. Derivados  $\beta$  y  $\gamma$  (mezcla), sustituidos con bromo.

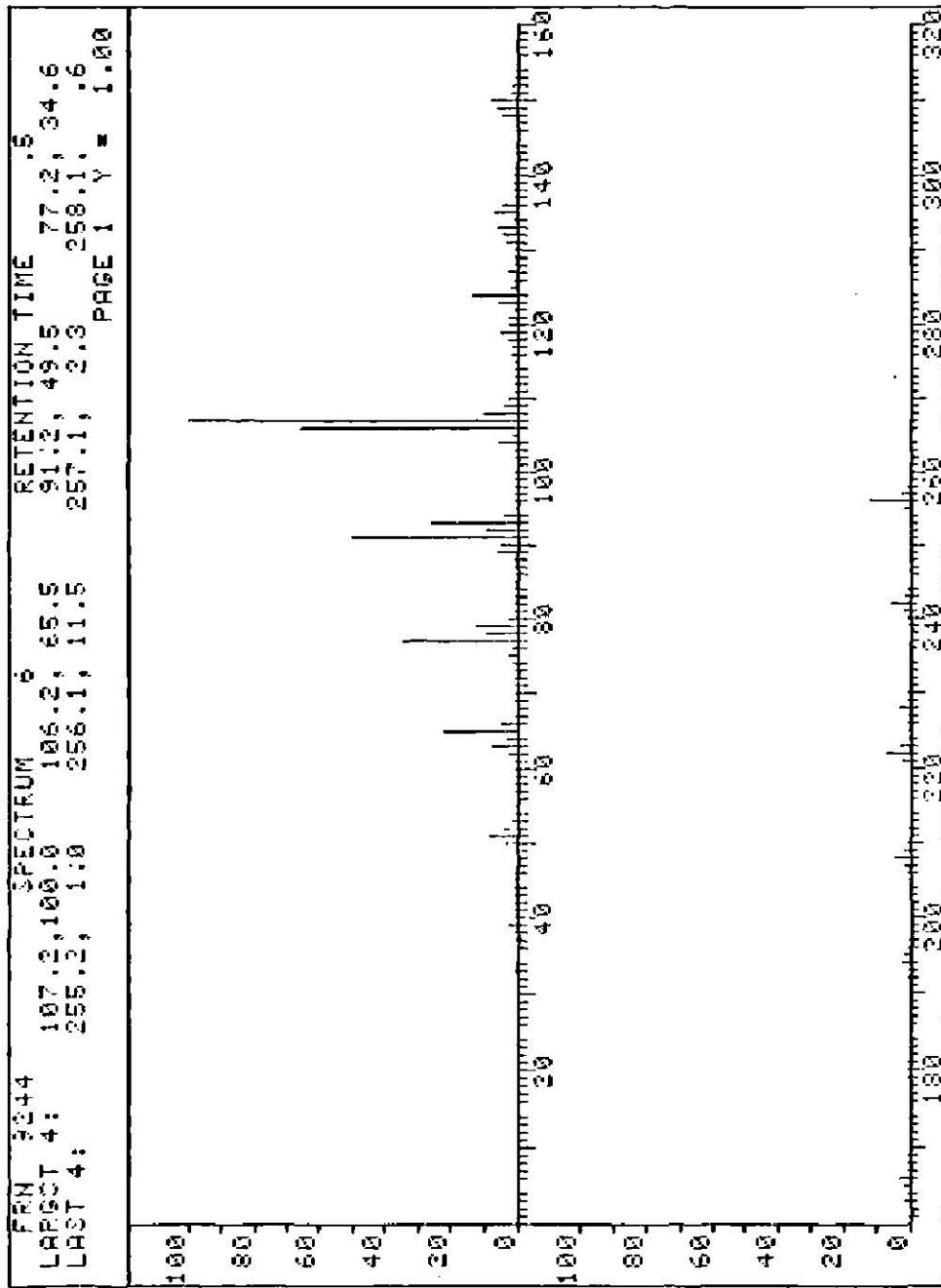


I. R. 4. Derivados  $\beta$  y  $\gamma$  (mezcla), sustituidos con metilo.

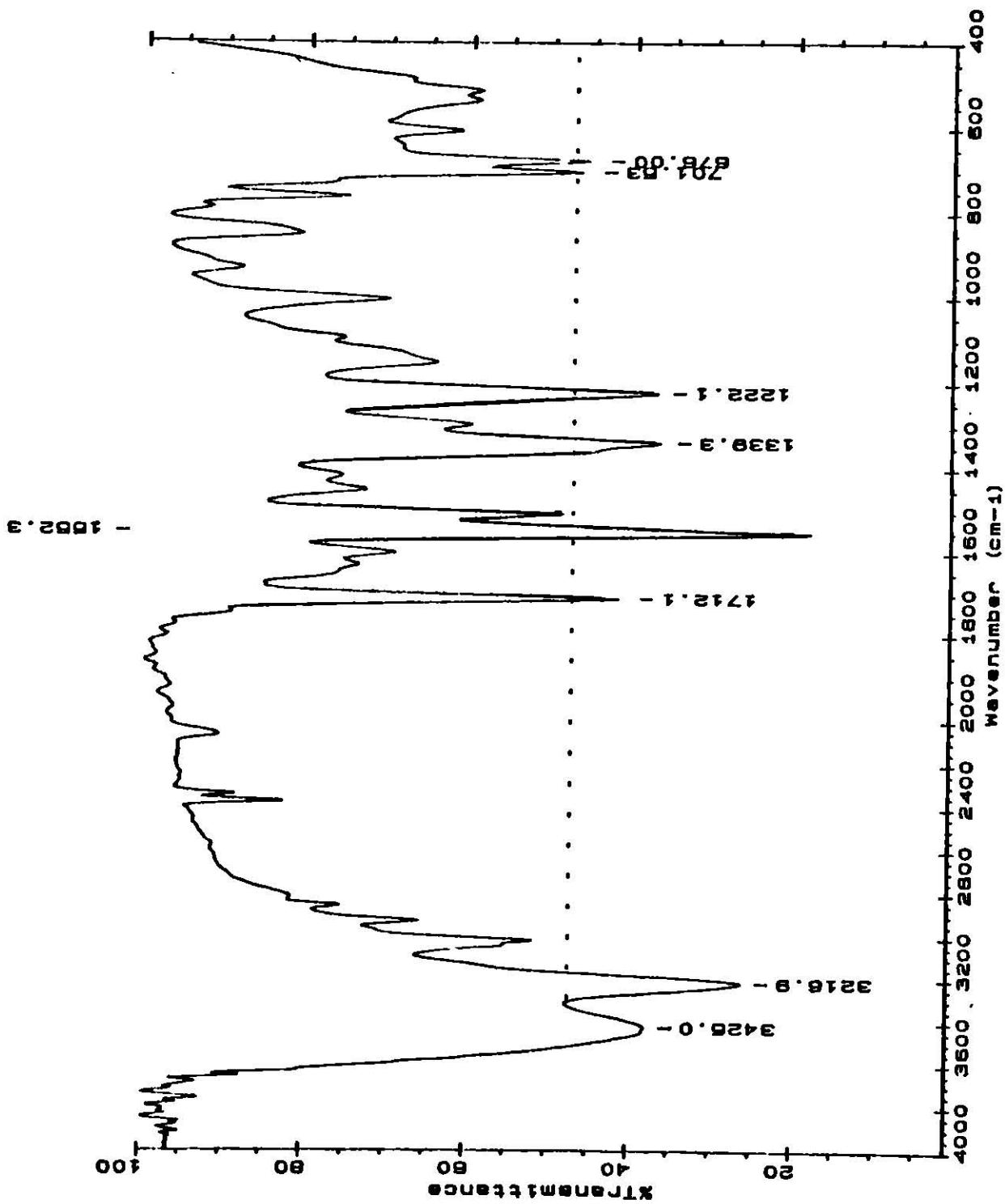


R.M.N. 4. Derivados  $\beta$  y  $\gamma$  (mezcla), sustituidos con metilo.

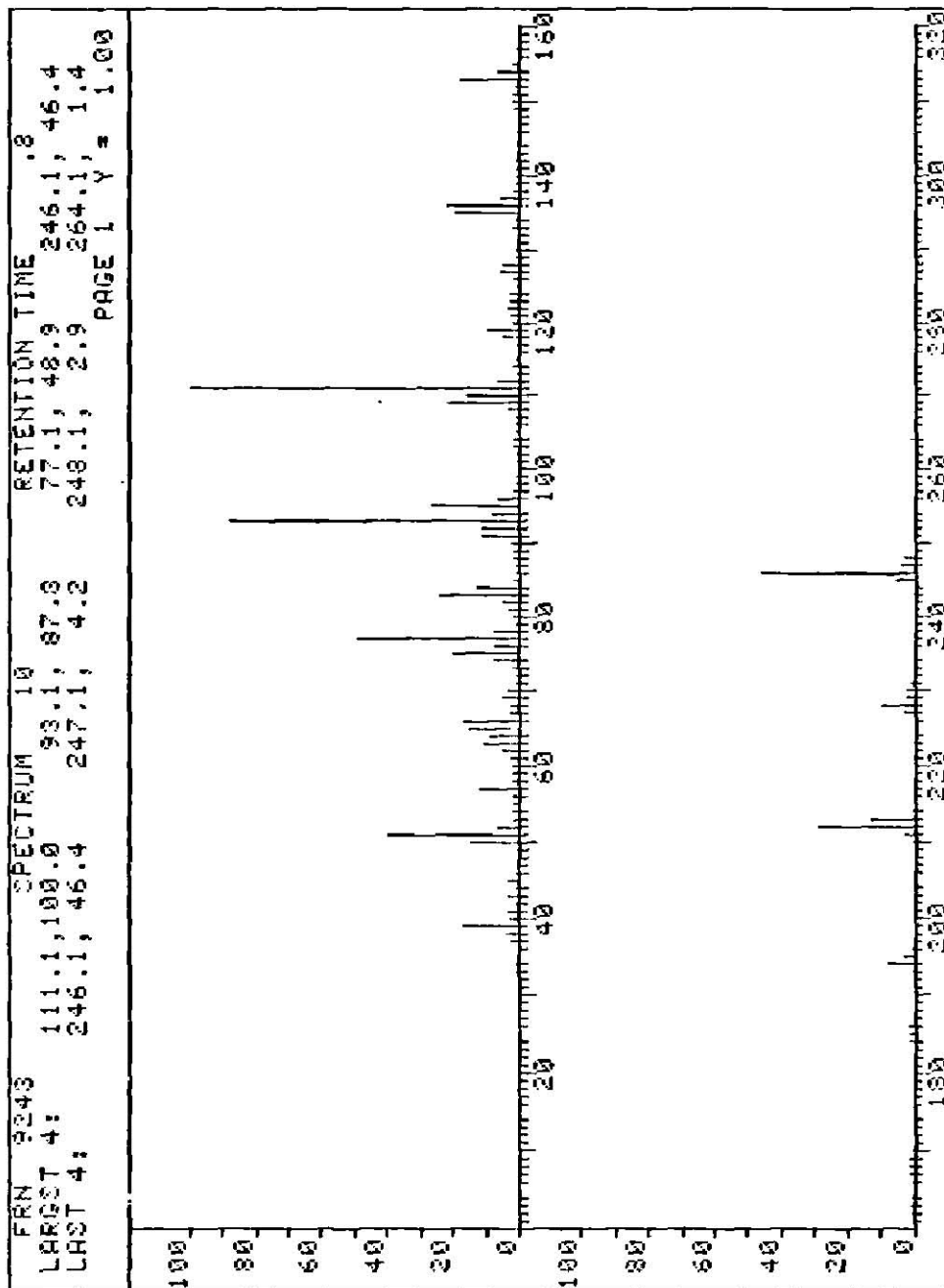




E. M. 4. Derivados  $\beta$  y  $\gamma$  (mezcla), sustituidos con metilo.



I. R. 5. Derivados  $\beta$  y  $\gamma$  (mezcla), sustituidos con fluor.



E. M. 5. Derivados  $\beta$  y  $\gamma$  (mezcla), sustituidos con fluor.

## 10. REFERENCIAS.

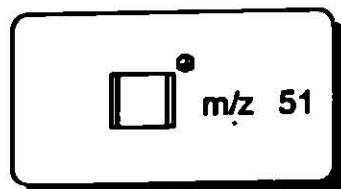
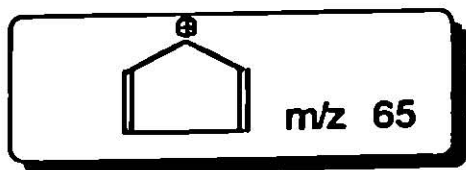
- 1.- E. Block; *Angew. Chem Int. Ed. Engl.*, **31**, 1135 , (1992).
- 2.- M. Price and H. Tsunawaki; *J. Org. Chem* **28**, 1867, (1963).
- 3.- S. Nokami, N. Kunieda and N. Kinoshita; *Tetrahedron Lett.* 2841, (1975).
- 4.- L. Kice; *J. Org. Chem.*, **28**, 957, (1963).
- 5.- E. Block; " Reactions of Organosulfur Compounds", *Academic Press, New York.* (1978).
- 6.- E.L. Bierman. "Atherosclerosis and Other Forms of Atherosclerosis." In Harrison's Principles of Internal Medicine. 11th Ed., Braunwald, E. Isselbacher, K.J. Petersdorf, R.G. Wilson, J.D. Martin. J.B. Fauci, A.S. (eds.). New York; McGraw Hill, 1987, 1014-1024.
- 7.- M. Sakashita, S. Nakayama, M. Kitahara, N. Tsurusoe, K. Oguchi; *Nippon Yakurigaku Zasshi - Folia Pharmacologica Japonica.* **99(1)**: 37-43, (1992 Jan.).
- 8.- F. Blaney, *Chemistry & Industry.* 791 (1990 Dec.).
- 9.- "Drug Design", Edited by E.J. Ariens. Vol. I, Academic Press, New York (1971).
- 10.- C. Hansch; *Acc. Chem. Res.*, **2**, 232, (1969).  
     "Quantitative Structure-Activity Relationship of Drugs". Edited by John G. Topliss, Academic Press, (1983).
- 11.- J.T. Sprague, J.C. Tai, Y. Yuh, N.L. Allinger; *J. Comp. Chem.*, **8**, 581. (1987).
- 12.- M.J.S. Dewar, E.G. Zoebisch and J.J.P. Stewart; *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902, (1985).
- 13.- Serena Software, Box 3076 Bloomington, IN 47402-3076.
- 14.- J.J.P. Stewart, *QCPE Bull.*, **9**, 10 (1989).
- 15.- Hyperchem 2.0, Autodesk, Inc., (1992).
- 16.- I. Pettersson, T. Liljerfors; *J. Med. Chem.*, **35**, 2355-2363, (1992).
- 17.- a). W. Thiel; *Tetrahedron*, **44**, 7390, (1988).  
     b). R.S. Glass. "Conformational Analysis of Seven and Higher Membered Heterocycles Rings". Chap. 1 pag.15. Ed. Pergamon Press., 1992.

- 18.- "X Ray Crystallographic and Drug Action", cap. 5, pag. 83, Edited by A.S. Horn and C.J. De Ranter; Oxford University Press, (1984).
- 19.- T.M. Bustard, R.S. Egan; *Tetrahedron*, **27**, 4457 (1971).
- 20.- J.J.P. Stewart; *J. Computer - Aided Mol. Design.*, **4**, 1, (1990).
- 21.- Y.D. Wu, K.N. Houk; *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 908, (1987).
- 22.- W.J. Hehre, C.F. Pau, S.D. Kahn, R.F. Hout, Jr., M.M. Franel; "Molecular Modeling Computer-Aided Descriptions of Molecular Structure and Reactivity", Wiley, New York.
- 23.- N.T. Anh; *Top. Curr. Chem.*, **88** 145-162, (1980).
- 24.- S.D. Kahn, K.D. Dodds, W.J. Hehre; *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4602, (1988).
- 25.- K.N. Houk, Yi Li and J.D. Evanseck; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **31**, 682, (1992).
- 26.- D.B. Boyd. "Reviews in Computational Chemistry", K.B. Lipkowitz and D.B. Boyd, Eds., VCH Publishers, New York 1990, pp. 231-354.
- 27.- J. Simmon; *J. Phys. Chem.*, **95**, 1017, (1991)
- 28.- W.F. van Gunstern, H.J.C. Berendsen; *Angew. Chem. Int., Ed. Engl.*, **29**, 992, (1990).
- 29.- W.A. Goddard and L.B. Harding; *Ann. Rev. Phys. Chem.*, **29**, 363 (1978).
- 30.- L.E. Sutton (Ed.) "Tables of Interatomic Distances and Configurations in Molecules and Ions." Special publication of the *Chemical Society*, London, Vol **11**, (1958); supplement, Vol. **18** (1965).
- 31.- O. Kennard, et al. "Molecular Structures and Dimensions". International Union of Crystallography, Chester.
- 32.- M. Born, J.R. Oppenheimer; *Ann. Phys., Leipzig*, **84**, 457, (1927).
- 33.- J.A. Pople; D.L. Beveridge; "Aproximate Molecular Orbital Theory" McGraw Hill, New York, 1970.
- 34.- D.B. Boyd, K.B. Lipkowitz., *Journal of Chemical Education*, **59**, 269 (1982).
- 35.- W.H. Press, et.al. Numerical Recipes. "The art of Scientific Computing." Cambridge University Press, **10**, (1986).
- 36.- J.J.P. Stewart; *J. Comp. Chem.* **10**, 209, (1989). *Ibid*, **10**, 221, (1989).
- 37.- K.N. Houk, H.Y. Duh, Y.D. Wu, S.R. Moses., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2754, (1982).
- 38.- J.A. Pople, D.P. Santry and G.A. Segal; *J. Chem. Phys.*, **43**, S129 (1965).
- 39.- J. A. Pople and G.A. Segal; *J. Chem. Phys.*, **43**, S136 (1965).

- 40.- J. Pople, D Beveridge, P.A. Dobosh; *J. Chem. Phys.*, 47, 2026, (1967).
- 41.- M.J.S. Dewar; W. Thiel; *J. Am. Chem. Soc.* 99, 4899, (1977).
- 42.- D.Cruz-Garriz; J.A. Chamizo; A. Garriz; "Estructura atómica. Un enfoque químico." Ed. Addison Wesley Iberoamericana, U.S.A. 1991. cap. 4, pág. 275.
- 43.- T. Koopmans; *Physica (Utretch)* 1, 104 ( 1933).
- 44.-W.G. Breck; R.J.C. Brown; J.D. McCowan; "Química para Ciencia e Ingeniería". Comp. Ed. Continental, S.A. de C.V. México, 1987.Cap. 10, pág. 238.
- 45.- "Dipole Moments in Organic Chemistry" G. Thieme Publishers, Stuttgart, 1985.
- 46.- K.E. Miller and D.H. Rich; *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 8351, (1989).
- 47.- J. Alfaro. Tesis de Maestría, UNAM, México, D.F., 1992.
- 48.- J. March; "Advanced Organic Chemistry" Third Edition, Ed. Wiley-Interscience, U.S.A. 1985.
- 49.- Sadtler-Grating Spectra. 554K (IR); Philadelphia, Pa., U.S.A.
- 50.- Sadtler-Grating Spectra 1220M (N.M.R.); Philadelphia, Pa., U.S.A.
- 51.-V.V. Mozolis and S.P. Iokubaitite; *Russ. Chem. Rev.*, 11, 12, (1973).
- 52.- D.C. Schroeder; *Chem. Rev.*, 55, 181, (1955).
- 53.- F. Takami, S. Wakahara and T. Maeda; *Chem. Letters*, 409, (1972).
- F. Takami, K. Tokuyama, S. Wakahara, and T. Maeda; *Chem. Farm. Bull.*, 21, 1311, (Japan, 1973).
- 54.- S.J. Joris, K.I. Aspila, and C.L. Chakrabarti; *Analyt. Chem.*, 42, 647, (1970).
- 55.- H.A. Staab and G. Walther; *Annalen*, 657, 104, (1962).

### FE DE ERRATA.

1. En la tabla b de la página 49, los fragmentos correspondientes a la relación  $m/z$  65 y 51 son atribuidos a las siguientes estructuras:



omitidas en el patrón de fragmentación de las difeniltioureas, en la figura 19, página 48.

