



640 - 156



INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL.

ESCUELA SUPERIOR DE INGENIERIA QUIMICA E
INDUSTRIAS EXTRACTIVAS.

DEPARTAMENTO DE INGENIERIA QUIMICA.

TESIS

INHIBIDORES DE LA AChE: ESTUDIO TEÓRICO

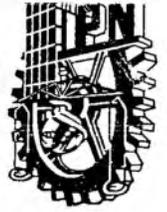
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE INGENIERO QUIMICO
INDUSTRIAL PRESENTA:

SOLIS LOZA CLAUDIA NEFTALI.



INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL

ESCUELA SUPERIOR DE INGENIERIA QUIMICA E INDUSTRIAS EXTRACTIVAS



DEPARTAMENTO DE PRÁCTICAS, VISITAS Y TITULACIÓN

T-033-05

México, D. F., a 29 de marzo del 2005.

A la C Pasante:

Claudia Neftalí Solís Loza

Boleta.
97070920

Carrera.
IQI

Generación.
2000-2004

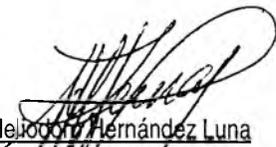
Calle Cebada # 2
Col. Ampliación San Agustín
Municipio: Chimalhuacan
Estado de México

Mediante el presente se hace de su conocimiento que este Departamento acepta que el C. **Dr. Cesar A. Flores Sandoval** sea orientador en el Tema que propone usted desarrollar como prueba escrita en la opcion; **Tesis Individual** con el título y contenido siguientes:

“Inhibidores de la Ache: estudio teórico”

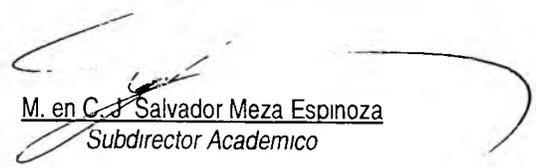
Resumen.
Introducción.
I.- Antecedentes.
II.- Procedimiento computacional.
III.- Resultados y discusión.
Conclusiones.
Bibliografía.
Apéndices.

Se concede un plazo máximo de un año, a partir de esta fecha, para presentarlo a revisión por el Jurado asignado.


M. en C. Helodoro Hernández Luna
Presidente de Academia


Dr. Cesar A. Flores Sandoval
Profesor Director u Orientador
Ced. Prof. 2642903


M. en C. Blanca Zamora Celis
Jefa del Depto. de Prácticas
Visitas y Titulación


M. en C. Salvador Meza Espinoza
Subdirector Academico



INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL

ESCUELA SUPERIOR DE INGENIERIA QUIMICA E INDUSTRIAS EXTRACTIVAS



DEPARTAMENTO DE PRÁCTICAS, VISITAS Y TITULACIÓN

México, D. F., 27 de mayo del 2005.

T-033-05

C. Claudia Neftalí Solís Loza

Boleta:
97070920

Carrera:
IQI

Generación:
2000-2004

Presente.

Los suscritos tenemos el agrado de informar a Usted, que habiendo procedido a revisar el borrador de la modalidad de titulación correspondiente, denominado:

“Inhibidores de la Ache: estudio teórico”

encontramos que el citado **TRABAJO DE TESIS INDIVIDUAL**, reúne los requisitos para autorizar el Examen Profesional y **PROCEDER A SU IMPRESIÓN** según el caso, debiendo tomar en consideración las indicaciones y correcciones que al respecto se le hicieron.

Atentamente

JURADO

Ing. Sergio Hernández Garrido
Presidente

M. en C. J. Trinidad Ávila Salazar
Vocal

Dr. Cesar A. Flores Sandoval
Secretario

ÍNDICE

	Página
RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	5
GLOSARIO	8
1 ANTECEDENTES	11
1.1 Acetilcolinesterasa	11
1.2 Cálculos teóricos	11
1.3 Análisis poblacional	28
1.4 Puntos críticos de la densidad de craga	36
1.5 Descripción de reactividad local y global	37
1.6 Funciones de Fukui	37
1.7 Teoría de orbitales frontera (HOMO-LUMO)	41
2 PROCEDIMIENTO COMPUTACIONAL	45
3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	52
3.1. Parámetros geométricos	52
3.2. Conformación del ciclo de cinco miembros	66
3.3 Carga atómica	70
3.4 Orbitales frontera (HOMO-LUMO)	72
3.5 Valores en el punto crítico	87
3.6 Blandura local	92
CONCLUSIONES	105
BIBLIOGRAFÍA	107
Apéndice A: Longitud de enlace	111

ÍNDICE

	Página
Apéndice B: Ángulo de torsión	117
Apéndice C: Ángulo diedro	131

SOLO LECTURA

RESUMEN

Debido al auge de la química aplicada en la medicina, en el desarrollo de nuevos fármacos, como lo es la acetilcolinesterasa, un paliativo en la enfermedad del Alzheimer, es importante plantear una ruta sintética que permita obtener fármacos con buenos rendimientos, para ello es muy útil un estudio teórico computacional de los derivados de los ácidos aril succínico y maleico, los cuales funcionan como potentes inhibidores de la reacción en cadena de la acetilcolinesterasa, entonces para llevar acabo este estudio se han empleado en primera instancia cálculos tales como: mecánica molecular, métodos semiempíricos, así como cálculos *ab initio*, o DFT, para llegar mediante ellos a la estructura de mínima energía, de cada uno de los compuestos estudiados, en la obtención de esta estructura se han empleado diversos algoritmos matemáticos de minimización de funciones de muchas variables como los son distancias de enlace y ángulos de enlace en la molécula, (valores que se muestran en los apéndices de este trabajo) entonces debido a la gran cantidad de aproximaciones realizadas el método de Huckel es muy útil en este aspecto.

Cuando se ha obtenido la estructura de mínima energía se procede a predecir la densidad de carga mediante análisis poblacionales, también se determinan puntos críticos, tales como densidad electrónica, el valor de Laplaciano y la elipticidad.

Para llevar cabo la descripción de la teoría de los orbitales frontera se han empleado reacciones ácido- base, Diels – Alder, etc., expresada en una función de

onda electrónica. En el caso de los valores de la blandura local s_K^+ y s_K^- , sirven para identificar los sitios susceptibles a un ataque ya sea electrófilico o nucleófilico.

A través del estudio realizado se puede ver que los compuestos estudiados poseen un grupo electrodonador, así como también se observa que el incremento de la cadena del sistema imídico provoca un desplazamiento de los protones de C10', lo que provoca una mayor protección desde el punto de vista de densidad electrónica. Los valores de s_K^+ / s_K^- muestran que el carbono del grupo carbonilo son más factibles a ser atacados por una especie nucleofílica, para los compuestos **3** y **4** fue el átomo C7, mientras que para **2** y **5** fue el átomo C2, valores que se corroboran con el valor del Laplaciano. En el caso de los compuestos **4** y **6** son los átomos de nitrógeno los más propensos a sufrir ataques electrofílicos. De esta forma podemos tener un panorama general de cómo se comportarán estos compuestos ante la enzima denominada acetilcolinesterasa.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la química aplicada a la medicina ha tomado un auge muy importante en el tratamiento de enfermedades, como el cáncer, Alzheimer, SIDA, entre otras, debido a que el desarrollo de nuevos fármacos es un tópico de gran interés a nivel mundial, el plantear una ruta de síntesis que permita obtener fármacos con alta pureza y altos rendimientos es de gran importancia. Una vez que se obtiene un compuesto que funcionará como fármaco, las pruebas biológicas en laboratorio permiten modificar la estructura con respecto a su actividad biológica, toxicológica, etc. En este punto, no sólo la parte experimental juega un papel importante en la obtención de nuevos fármacos, sino que también, la parte de cálculos teóricos tiene un papel importante en este proceso.

El empleo de cálculos teóricos, aunado con los datos experimentales, permitirán establecer las modificaciones estructurales en el fármaco; así como el de proponer diversas moléculas que puedan funcionar de manera efectiva, de acuerdo a la interacción que presente el fármaco con el fragmento biológico (enzima). En este sentido, se han empleado varios programas computacionales (Docking,^[1-4] AutoDock,^[5-7] etc.) con el fin de saber la interacción del compuesto con la enzima.

Sin embargo, para poder emplear estos programas, los cuales calculan las interacciones a un nivel de mecánica molecular, es necesario optimizar la estructura del compuesto, así como identificar los sitios reactivos dentro de la molécula. De esta manera, la minimización de la estructura se puede llevar a cabo

a niveles semiempíricos ó cuánticos, tales como *ab initio* ó DFT (teoría de funcionales de la densidad), el nivel computacional a utilizar, es un factor muy importante para obtener una estructura conformacional lo más cercana a la realidad, considerando que los cálculos se efectúan en fase gaseosa. Sin embargo, al incrementar el nivel computacional el costo tiempo-máquina incrementa considerablemente.

Desde hace algunos años, los cálculos teóricos DFT han demostrado tener certeza en la optimización geométrica de un compuesto orgánico. Por tal motivo, se decidió llevar a cabo un estudio teórico empleando cálculos DFT de derivados del ácido arilsuccínico y arilmaléico, los cuales son potentes inhibidores de la actividad de la acetilcolinesterasa. Para este cálculo, se utilizó un funcional híbrido del tipo B3LYP, y una base 6-31G++(d,p). Se obtuvieron parámetros de reactividad tales como los valores de las propiedades del punto crítico (densidad, Laplaciano y elipticidades), orbitales frontera HOMO-LUMO y valores de la blandura local.

Conformacionalmente, se observaron modificaciones en el arreglo espacial de los fragmentos del éster y amídico con respecto al anillo aromático, lo cual depende de la longitud de este último fragmento. Así, el fragmento del éster se localiza en el plano del anillo aromático, sin embargo, al incrementar la parte de la cadena del ácido amídico, ambos fragmentos están fuera del plano del anillo aromático. Para el caso de la blandura, los valores de s_k^+/s_k^- muestran que el carbono de los

grupos carbonilo, es el más factible a ser atacado por una especie nucleofílica. Con respecto a la protonación (un alto valor de s_k^-/s_k^+) ocurren principalmente en el átomo O7'.

SOLO LECTURA

GLOSARIO.

AIM: Teoría de átomos en moléculas.

AMBER: (del inglés Assisted Model Building and Energy Refinement) Programa asistente en la construcción de modelos y refinamiento de energía.

AM1: Modelo de Austin 1, método aproximado semiempírico, utilizado en el estudio de las propiedades de moléculas o sistemas moleculares.

AutoDock: Es un conjunto de programas diseñados para predecir la forma en que moléculas pequeñas, como substratos o candidatos a drogas, se unen a un receptor con una estructura 3D conocida.

B3LYP: Es una función híbrida que define el cambio de una función lineal combinada local de Hartree–Fock y el termino del gradiente corregido.

CLOA: combinación lineal de orbitales moleculares.

CNDO: Solapamiento diferencial de completo abandono, (por sus siglas en inglés Complete Neglect of Differential Overlap), método aproximado semiempírico, utilizado en el estudio de las propiedades de moléculas o sistemas moleculares.

DFT. Teoría de Funcionales de la Densidad

DOCK: Este programa es un procedimiento de ensamblaje de una molécula en un sitio receptor.

DREIDING: Es un campo de fuerza genérico donde las constantes de fuerza generales y parámetros de la geometría dependen de consideraciones de hibridación en lugar de las constantes de fuerza individuales y parámetros de la geometría para cada combinación de átomos en un enlace, ángulo de enlace o ángulo diedro.

Hartree–Fock: Esta teoría representa la energía de canje de un átomo en una molécula.

MINDO: Solapamiento diatómico de abandono modificado (por sus siglas en inglés), método aproximado semiempírico, utilizado en el estudio de las propiedades de moléculas o sistemas moleculares.

MNDO: Programa de cálculo semiempírico. Implementa los siguientes métodos: MNDOC, MNDO/d, AM1, PM3, MINDO/3, CNDO/2, las funciones de onda para RHF y UHF, además de tratamientos de correlación.

NAOs: Orbitales atómicos de enlace, (NAOs por sus siglas en inglés).

NBO: Análisis de orbitales de enlace natural, (NBO por sus siglas en inglés).

NHOs: orbitales híbridos de enlace, (NHOs por sus siglas en inglés).

OM: Orbital molecular.

Paul Dirac: Incorpora a los conceptos de la teoría cuántica los requerimientos de la teoría especial de la relatividad para así llegar a dar una descripción completa del electrón.

PM3: Modelo de parametrización 3, método aproximado semiempírico, utilizado en el estudio de las propiedades de moléculas o sistemas moleculares.

Thomas Fermi: Es un método semiclásico para incorporar la interacción entre electrones en el cálculo de sus niveles de energía.

UFF: El Campo de Fuerza Universal, (del inglés Universe Force Field), es un juego de formas funcionales simples así como de parámetros usados para modelar estructuras, así como movimiento e interacciones de moléculas. Los parámetros se definen empíricamente o combinando parámetros atómicos

ZDO: Solapamiento diferencial nulo, (por sus siglas en inglés Zero Differential Overlap), método aproximado semiempírico, utilizado en el estudio de las propiedades de moléculas o sistemas moleculares.

1 ANTECEDENTES

1.1 Acetilcolinesterasa.

La acetilcolinesterasa (AChE) juega un papel importante en la hidrólisis de la acetilcolina, un neurotransmisor del sistema nervioso central. Por muchos años, el interés primordial en la inhibición de la AChE, ha sido prominente en el diseño de drogas para el tratamiento paliativo del Alzheimer.^[8,9] A pesar de los diversos análisis de relación actividad-estructura, también como estudios cinéticos y computacionales realizados en el mecanismo de inhibición de la AChE,^[10] el compuesto ideal todavía no existe.^[1]

Estudios posteriores revelan que los inhibidores de la AChE de estructura simple, tales como las arilamidas y arilimidias derivados del ácido succínico y maléico, son buenos inhibidores de la enzima.^[11,12] Por lo tanto, la inhibición de la actividad de la AChE depende de los efectos electrónicos y de la geometría de los inhibidores.

1.2 Cálculos teóricos.

Los cálculos teóricos han sido utilizados ampliamente en diversas áreas de investigación; con respecto al área de la química orgánica, los cálculos teóricos se han empleado principalmente para la optimización de una estructura en particular. La optimización puede realizarse a diferentes niveles de teoría, tales como:

- Mecánica molecular.^[13]
- Semiempíricos.^[14]

-
- *Ab initio*^[15] y teoría de funcionales de la densidad DFT (por sus siglas en inglés).^[16,17]

El nivel computacional y matemático ha decrecentando el cálculo de mecánica molecular e incrementando el *ab initio* ó DFT. La utilización de cierto nivel teórico para el cálculo dependerá principalmente de las necesidades del investigador, así como de la exactitud requerida para el estudio en cuestión.

A continuación se da una breve explicación de cada uno de los niveles teóricos, algunos temas y definiciones pueden ser muy complejos, por lo tanto, con respecto a este trabajo de investigación, lo realmente importante de estos métodos computacionales no son las bases de estos, sino la información que se obtiene de ellos.

1.2.1 Mecánica molecular.

Es una aproximación matemática para tratar de reproducir estructuras moleculares, energías de potencial y otros parámetros moleculares. Este método de cálculo se basa en la física clásica, en la cual los átomos se tratan como partículas newtonianas que interactúan a través de una función de energía potencial. La energía depende de las longitudes de los enlaces, de los ángulos de enlace, de la torsión angular y de interacciones de no-enlace, tales como fuerzas de Van der Waals, interacciones electrostáticas y enlaces de hidrógeno.

En contraste con los métodos cuánticos, la mecánica molecular se usa para calcular propiedades moleculares como lo son las geometrías, barreras rotacionales y estabilidad relativa de conformeros. Debido a que los cálculos son rápidos y eficientes, la mecánica molecular puede usarse para estudiar sistemas de cientos de átomos. Así, la mecánica molecular da una excelente aproximación para la búsqueda en el espacio conformacional, aunque se debe tener en cuenta que la conformación activa de una molécula puede no detectarse debido a que no siempre es un mínimo en la hipersuperficie (superficie de potencial), por lo que siempre hay que examinar todas las conformaciones potencialmente accesibles.

Cada método de mecánica molecular está caracterizado por:

- A. Un campo de fuerza (FF, Force Field, por sus siglas en inglés) particular, compuesto por un conjunto de ecuaciones que define como varía el potencial con respecto a la posición de los átomos en la molécula.
- B. Una serie de átomos tipo, que definen las características de un elemento en un contexto químico específico. Por ejemplo, el átomo de carbono en un carbonilo se trata de diferente forma a un átomo de carbono con hibridación sp^3 . Por lo tanto, el tipo de átomo depende de su hibridación, carga atómica y de los átomos a los que se encuentra enlazado.
- C. Uno o más conjuntos de parámetros que ajustan las ecuaciones y tipos de átomos a los datos experimentales (parametrización). Estos parámetros están definidos como *constantes de fuerza*, las cuales dan los valores utilizados en las ecuaciones que relacionan las características atómicas con

las componentes de energía y los datos estructurales, como longitudes y ángulos de enlace.

Los cálculos de mecánica molecular no consideran los electrones de un sistema molecular explícitamente. Los efectos electrónicos se encuentran implícitos en los campos de fuerza. Esto hace que la mecánica molecular sea muy eficiente computacionalmente, y pueda ser utilizada para hacer cálculos en moléculas muy grandes del orden de 10^3 átomos. Sin embargo, se encuentra limitado, debido a que no todos los FF pueden ser usados para los sistemas de interés; y por otro lado, los efectos electrónicos no son los predominantes, por lo que no se pueden hacer estudios sobre procesos que involucren formación o rompimiento de enlaces, por ejemplo, la obtención de los orbitales frontera HOMO-LUMO. Además, las propiedades moleculares que dependan del ambiente electrónico no son reproducibles. Los métodos de mecánica molecular más empleados son: AMBER,^[18] DREIDING,^[19] y UFF.^[20]

1.2.2 Métodos semiempíricos.

Son métodos de parametrización de orbitales moleculares. Como es lógico, al aumentar el número de núcleos, es mayor el número de funciones de base precisas para construir los orbitales moleculares y por lo tanto, el cálculo es más complejo que en el caso de mecánica molecular.

Los métodos semiempíricos no calculan todas las integrales electrónicas, sino que aproximan un mayor o menor número de integrales, por medio de ajustes a datos

experimentales (potenciales de ionización, afinidades electrónicas), o bien por ajustes a cálculos teóricos parciales.

Estos métodos utilizan parámetros derivados de resultados experimentales para simplificar los cálculos. El más antiguo de los métodos semiempíricos es el propuesto por Hückel.^[21] Actualmente, los métodos semiempíricos más difundidos son los conocidos con las siglas MNDO,^[21] MINDO,^[21,22] Austin Model 1 (AM1)^[23,24] y Parameterized Model 3 (PM3).^[25,26]

En el método de Hückel, todas las integrales de solapamiento S (también conocidas como integrales de traslape) son despreciadas, y las restantes se expresan en función de dos parámetros α y β . El método de Hückel es un método en el cual es posible separar el Hamiltoniano (operador matemático que incluye los términos de energía cinética y potencial, estos se describirán posteriormente) en Hamiltonianos monoelectrónicos, ya que los términos de repulsión interelectrónica son despreciados. Las consecuencias de esa aproximación son:

- El método de Hückel no requiere de un tratamiento autoconsistente, es decir, basta con resolver el problema de autovalores una sola vez.
- La energía total es la suma de las energías de orbitales.

La aproximación en la que se basan los métodos semiempíricos más elaborados se conoce como ZDO.^[27] Esta aproximación es menos severa que la realizada en el método de Hückel, y se basa en suponer el producto de dos orbitales atómicos

igual a cero en todo el espacio, siempre y cuando los orbitales pertenezcan a átomos diferentes. El hecho es que el producto de las funciones se toma igual a cero es el origen de la denominación diferencial, que distingue esta aproximación de aquella en la cual la integral de solapamiento es cero (aproximación utilizada en el método de Hückel), ya que el diferencial de una integral es la función. En la aproximación ZDO se eliminan una gran cantidad de integrales, y las restantes se estiman a partir de diversas formas, siempre a partir de datos experimentales.

Entre los métodos que utilizan la aproximación ZDO se incluyen el método CNDO (por sus siglas en inglés, solapamiento diferencial de abandono completo)^[27] y el MINDO (por sus siglas en inglés, solapamiento modificado diferencial de abandono completo). En los métodos MINDO el número de integrales despreciadas es menor y las restantes integrales son estimadas.

Más recientemente se han desarrollado parametrizaciones más exactas, como la conocida con la sigla AM1. Este tipo de metodologías produce resultados muy buenos en sistemas orgánicos principalmente, para la predicción de energías de formación, distribución de cargas (momentos dipolares, polarizabilidades, etc.), parámetros geométricos, etc. Existen también parametrizaciones realizadas para compuestos conteniendo metales de transición, como la conocida con la sigla ZINDO.

En los métodos semiempíricos se utiliza siempre una base mínima, ya que al haber introducido información empírica es necesario utilizar siempre la misma

base para obtener resultados consistentes, y el empleo de bases minimales ya que reducen el tiempo de cálculo.

1.2.3 Cálculos *Ab initio*.

Los cálculos *Ab initio* se realizan aplicando las fórmulas de la termodinámica estadística y de la mecánica cuántica, que constan de tres etapas:

1. Aproximación a la estructura molecular.
2. Optimización para encontrar la geometría de mínima energía.
3. Cálculo de las frecuencias de vibración.

En la primera etapa se puede hacer uso de distintas técnicas semiempíricas. En la segunda y en la tercera se debe trabajar con el mismo modelo (método + base empleada).

La ecuación de Schrödinger (ecuación 1),^[28] juega un papel muy importante en este tipo de cálculos, como lo son las leyes de Newton y de la conservación de la energía en la mecánica clásica. Esta es una ecuación de onda en términos de una función de onda (Ψ), la cual predice analíticamente y precisa la probabilidad de un evento. La función de onda Ψ se expresa en función de las coordenadas de una partícula específica (x,y,z), y también del tiempo t . En la ecuación 1 el operador Hamiltoniano (H), contiene los términos de energía cinética (T) y potencial (V) (ecuación 2).

Sin embargo, es importante mencionar que este tipo de cálculos solo resuelven de manera exacta la ecuación de Schrödinger para átomos pequeños, ^[28] tales como el átomo de hidrógeno.

$$H\Psi = E\Psi \quad \text{Ecuación 1}$$

$$(T + V) \Psi = E\Psi \quad \text{Ecuación 2}$$

Debido a que solamente se puede obtener la energía exacta para sistemas pequeños, en los cálculos *ab initio* se lleva a cabo diversas aproximaciones y consideraciones con el fin de obtener la menor energía posible para moléculas poliatómicas; sin embargo, esta energía siempre será mayor a la energía exacta del sistema.

1.2.3.1 El método de Hartree-Fock.

El método de Hartree-Fock (HF) ó método de campo autoconsistente, se basa en la aproximación de orbital. Esta aproximación supone a la función de onda (Ψ) para un sistema de N electrones como un producto antisimetrizado (determinante de Slater) de N orbitales monoelectrónicos.

$$\Psi(X_1, X_2, X_3, \dots, X_N) = A[X_1(X_1)X_1(X_2) \dots X_1(X_N)] \quad \text{Ecuación 3}$$

Reemplazando en la ecuación de Schrödinger y aplicando el principio variacional se obtienen las ecuaciones de Hartree-Fock:

$$\left[H_{\text{core}} + 2 \sum_j J_j(1) - \sum_j K_j(1) \right] \psi_i(1) = \epsilon_i \psi_i(1) \quad i = 1, N_{\text{electrones}} \quad \text{Ecuación 4}$$

donde:

$$J_j(1) = \int dT_2 \psi_j^*(2) \psi_j(2) \frac{1}{r_{12}} \quad \text{Ecuación 5}$$

se conoce como el operador de Coulomb, y

$$K_j(1) \psi_j(1) = \int dT_2 \psi_j^*(2) \psi_j(2) \frac{1}{r_{12}} \psi_j(1) \quad \text{Ecuación 6}$$

se conoce como operador de intercambio; H_{core} contiene los términos de energía cinética y atracciones nucleares.

La energía total esta dada por:

$$E = \sum_{ij} [2\epsilon_j - 2J_{ij} + K_{ij}] \quad \text{Ecuación 7}$$

donde la integral de Coulomb se define como:

$$J_{ij} = \int \psi_i(1) J_j(1) \psi_j(1) dT_1 \quad \text{Ecuación 8}$$

y la integral de intercambio como:

$$K_{ij} = \int \psi_i^*(1) K_j(1) \psi_j(1) dT_1 \quad \text{Ecuación 9}$$

Es importante notar lo siguiente:

- Las ecuaciones de Hartree-Fock son ecuaciones de autovalores que determinan los orbitales moleculares, es decir, son ecuaciones monoeléctricas. Esto significa que el problema de resolver la ecuación de Schrödinger dentro de la aproximación de HF equivale a resolver problemas monoeléctricos.
- Las ecuaciones de HF son ecuaciones diferenciales acopladas, es decir, para una Ψ_i , el operador de HF depende de las soluciones de las restantes ecuaciones de HF(Ψ_j). Esto se observa en la dependencia de los operadores de Coulomb y de intercambio con los restantes orbitales moleculares. Este hecho implica que la resolución de las mismas deba realizarse mediante un procedimiento autoconsistente, es decir, partiendo de un conjunto de orbitales moleculares, resolviendo las ecuaciones, e iterando hasta no observar cambios.
- La energía total *no* es igual a la suma de los autovalores de las ecuaciones de HF. Esto se debe al hecho de que en la aproximación de HF las

interacciones entre electrones se hallan consideradas por las integrales de Coulomb y de intercambio.

- Prácticamente, para resolver las ecuaciones de HF los orbitales moleculares se expresan como combinación lineal de orbitales atómicos (método OM-CLOA), y el procedimiento se simplifica ya que es necesario obtener solamente los coeficientes de la combinación lineal. Esto se realiza computacionalmente, debido a que se requiere el cálculo de numerosas integrales. El conjunto de funciones utilizadas se conoce como conjunto de base. Los conjuntos de funciones de base se denotan frecuentemente en la literatura científica con siglas (STO-3G, 6-31G, etc.). Aquellos en los cuales se toma una única función para cada orbital atómico (OA) ocupado se denominan conjuntos de base mínimas.
- El método de Hartree-Fock es Equivalente a la aproximación de orbital, el concepto de conjugación electrónica esta también ligado al uso de la aproximación de orbital.
- Mejorando la base utilizada (aumentando el número de funciones de base), por el principio variacional, deben mejorar la calidad de los resultados obtenidos (una energía más baja). Sin embargo, el límite de base infinita, llamado límite de Hartree-Fock, no es igual al valor exacto de la energía, porque se ha utilizado la aproximación orbital.

-
- La diferencia de energía: $E_{\text{exacta}} - E_{\text{HF}}$, donde E_{HF} es la energía límite de HF, se conoce con el nombre de energía de correlación. Existen numerosas metodologías para encontrar esta energía, todas ellas se denominan metodologías post-HF. La más utilizada es la MP2,^[23] que utiliza la teoría de perturbaciones.

1.2.4 Teoría de funcional de la densidad.

La teoría de funcionales de la densidad (DFT por sus siglas en inglés), es una teoría de la estructura electrónica que está escrita en términos de la distribución de densidad electrónica. Esto contrasta con los métodos tradicionales en mecánica cuántica, los cuales se basan en funciones de ondas polielectrónicas.

1.2.4.1 Descripción.

Un funcional es una función de funciones, por ejemplo, en $g[\tilde{f}(x)]$, g depende de $\tilde{f}(x)$. La densidad electrónica (ρ) en una molécula es una función de $\rho(x,y,z)$. Diferentes distribuciones electrónicas tienen diferentes energías, así que podremos expresar la energía como un funcional $E[\rho(x,y,z)]$. Si conocemos el funcional que relaciona la energía con la densidad electrónica, podremos encontrar el estado fundamental del sistema, ya que será aquella distribución electrónica que corresponda a la menor energía.

La DFT moderna es una teoría exacta en principio, aunque en la práctica hay que hacer varias aproximaciones. En muchos casos, la DFT da resultados satisfactorios (al compararlos con los datos experimentales, o con métodos de

mecánica cuántica más precisos) a un costo computacional relativamente bajo comparado con cálculos *ab initio* del tipo MP2.

La DFT era muy popular para cálculos de física del estado sólido desde los años 70. Sin embargo, se consideraba que no era lo bastante precisa para la química cuántica hasta los 90's, cuando se refinaron en gran medida las aproximaciones usadas en la teoría. Ahora la DFT es un método fundamental para los cálculos de estructura electrónica en ambos campos.

1.2.4.2 Primeros modelos computacionales de DFT.

La primera teoría de funcionales de la densidad fue desarrollada por Thomas y Fermi en los años 20's; en donde calcularon la energía de un átomo, representando su energía cinética como un funcional de su densidad electrónica, y combinaron esto con las expresiones clásicas de las interacciones núcleo-electrón y electrón-electrón, que también se pueden representar en términos de densidad electrónica.

Aunque este fue un primer paso importante, la precisión de la ecuación de Thomas-Fermi se encontraba limitada, debido a que no representaba la energía de intercambio de un átomo, la cual fue predicha por la teoría de Hartree-Fock. Paul Dirac añadió un funcional de energía de intercambio.

Sin embargo, la teoría de Thomas-Fermi-Dirac siguió siendo imprecisa para la mayoría de las aplicaciones, por la dificultad de representar la energía cinética con

un funcional de densidad, y porque no considera la correlación electrónica en absoluto.

1.2.4.3 Teoría de Kohn-Sham.

El método de la DFT fue sometido a un tratamiento riguroso por Hohenberg y Kohn^[16] cuando probaron que en principio es posible calcular todas las propiedades moleculares exactamente sólo conociendo la densidad electrónica. Kohn y Sham presentaron una aproximación ingeniosa al funcional de la energía cinética en lo que mejoró sensiblemente la precisión de la DFT.^[17] Sin embargo, este paso adelante se hizo con la finalidad de reintroducir el concepto de orbital de métodos de función de ondas. De esta manera, la DFT de Kohn-Sham ya no está únicamente construida a partir de funcionales de densidad explícitos, aunque tiene el beneficio de ser una teoría exacta en principio.

El principal problema con la teoría de Kohn-Sham es que no se conocen los funcionales exactos del intercambio y correlación. Sin embargo, existen aproximaciones que permiten el cálculo de ciertas cantidades físicas con precisión. La aproximación más comúnmente usada es la de densidad local, según la cual el funcional sólo depende de la densidad en las coordenadas en las que se evalúa el funcional. Las aproximaciones de *gradiente generalizado* también son locales, pero también tienen en cuenta el gradiente de la densidad en las coordenadas en las que se evalúa el funcional. Con esta última aproximación se han logrado resultados muy buenos para geometrías moleculares y energías del

estado fundamental. Se han hecho muchas mejoras incrementales a la DFT, desarrollando mejores representaciones de los funcionales.

1.2.4.4 Sólidos y gases de DFT.

En la práctica, la teoría de Kohn-Sham se puede aplicar de formas distintas, dependiendo de lo que se investigue. Una de ellas es en estado sólido, donde se usan bases de onda plana con condiciones de contorno periódicas. Además, se pone un gran énfasis en mantener la consistencia con el modelo idealizado de *gas electrónico uniforme*, que exhibe un comportamiento similar al del sólido infinito.

De esta manera, fenómenos químicos que han sido explicados desde el punto de vista experimental, donde los cálculos teóricos han servido para corroborar y explicar desde un punto de vista físico, la parte experimental. Por otro lado, la teoría de funcionales de la densidad (DFT) ha sido empleada para entender e interrelacionar conceptos químicos tales como electronegatividad, potencial químico,^[29] potencial de ionización y afinidad electrónica con el potencial químico.^[30] Así la DFT se ha empleado para obtener descriptores de reactividad local,^[31] por ejemplo, la dureza local, blandura local y funciones de Fukui (FF).^[32]

1.2.5. Predicción de geometrías y modos normales de vibración de compuestos orgánicos.

Una vez elegido un método de estructura electrónica, se puede predecir la estructura de una molécula, metodología que se conoce como optimización de la geometría. La optimización de la geometría es simplemente la determinación de la

estructura molecular en la cual la energía obtenida mediante el cálculo de estructura electrónica sea mínima. Para encontrar este mínimo se emplean distintos algoritmos matemáticos de minimización de funciones de muchas variables (en este caso las distancias de enlace y ángulos de enlace de la molécula). Debido a la gran cantidad de aproximaciones realizadas, el método de Hückel no permite realizar predicciones de estructuras moleculares. Los métodos semiempíricos son muy eficientes para moléculas orgánicas, siendo los errores cometidos del orden de 0.01 Å en distancias de enlace y 1-2 grados en ángulos.

Los modos normales de vibración se pueden determinar mediante el cálculo de la matriz Hessiana. Esta matriz contiene las segundas derivadas de la energía molecular (calculada con algún método de estructura electrónica) con respecto a las coordenadas moleculares.

De la diagonalización de la matriz Hessiana se obtienen:

- Los modos normales; que son combinaciones de las coordenadas atómicas que permiten describir de una manera sencilla el movimiento vibracional de la molécula, ya que la energía potencial asociada con las vibraciones se puede descomponer como una suma de términos armónicos, uno por cada modo normal.
- Las frecuencias de vibración, asociadas con cada modo normal. Estas frecuencias de vibración pueden asignarse a las frecuencias observadas en espectros IR y/o Raman. Utilizando las frecuencias de vibración es también

posible obtener la energía vibracional a 0 K, denominada energía de punto cero (ZPE).

$$ZPE = \sum_i \frac{1}{2} \hbar \omega_i \quad \text{Ecuación 10}$$

donde la suma es sobre todos los modos normales asociados a vibraciones.

1.2.6 Predicción de la densidad de carga (Cargas atómicas de átomos).

La densidad de carga en un determinado punto del espacio es la carga por unidad de volumen en ese punto. El producto de la densidad de carga por el elemento de volumen es la carga total dentro del elemento de volumen.

En un cálculo de orbitales moleculares OM (ya sea HF o semiempírico), la densidad de carga esta dada por la siguiente expresión:

$$\rho(r) = \sum [X_i(r)]^2 \quad \text{Ecuación 11}$$

La densidad de carga esta relacionada con la reactividad química de una molécula, pero como se trata de una función tridimensional, resulta más sencillo definir densidades de carga atómicas, también conocidas como cargas parciales (carga por átomo), aproximando la distribución compleja de cargas por una más sencilla en la cual cada átomo tiene una carga parcial (obviamente ficticia).

1.3 Análisis poblacional.

Un objetivo frecuente de estudio en la química cuántica, es la determinación de la configuración electrónica y la carga neta asociada con cada átomo en una molécula poliatómica. La información concerniente a las distribuciones de carga atómica es importante en una interpretación de la función de onda (Ψ), conduciendo a una interpretación significativa, y en una capacidad para dibujar analogías entre diferentes fenómenos químicos.

Además, los químicos se encuentran interesados en propiedades químicas, las cuales son en el sentido de la mecánica cuántica *no observables*, tales como cargas parciales, ordenes de enlace, etc. El cálculo de estas propiedades plantea el problema de cómo la densidad electrónica calculada debe estar distribuida en la molécula.

1.3.1 Análisis poblacional de Mulliken.

La carga atómica en un átomo se puede calcular como la suma de las contribuciones de los orbitales atómicos del átomo en los orbitales moleculares ocupados y de su carga nuclear. Este tipo de análisis se conoce como análisis poblacional de Mulliken, ya que fue R. Mulliken quien introdujo la idea. Mediante los análisis poblacionales se puede obtener información a cerca de la reactividad molecular en forma muy sencilla. Es preciso tener en cuenta que el valor absoluto de estas cargas no es relevante, no obstante lo cual pueden ser utilizadas en forma comparativa.^[3]

En este sentido, el análisis poblacional de Mulliken es un método en que los electrones de una molécula de n electrones en poblaciones netas n_r para las funciones de base χ_r , y en poblaciones de solapamiento n_{r-s} para todos los posibles pares de funciones de base.

Para la serie de funciones de base $\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_b$, cada OM φ_i tiene la forma:

$$\varphi_i = \sum_s c_{si} \chi_s = c_{1i} \chi_1 + c_{2i} \chi_2 + \dots + c_{bi} \chi_b \quad \text{Ecuación 12}$$

Sean n_i los electrones del OM φ_i ($n_i = 1, 1, 2$), y $n_{r,i}$ y $n_{r-s,i}$, las contribuciones de los electrones del OM φ_i a las poblaciones netas en χ_r y las de solapamiento entre χ_r y χ_s , respectivamente; por lo que se tiene:

$$n_{r,i} = n_i c_{ri}^2 \quad \text{Ecuación 13}$$

$$n_{r-s,i} = n_i (2c_{ri}c_{si}S_{rs}) \quad \text{Ecuación 14}$$

donde S es la integral de solapamiento (no confundir con la blandura global, la cual se verá posteriormente). Sumando para todos los OM ocupados, obtenemos la población neta de Mulliken, n_r , en χ_r , y la población de solapamiento, n_{r-s} , para el χ_r y χ_s , como:

$$n_r = \sum_i n_{r,i} \quad \text{Ecuación 15}$$

$$n_{r-s} = \sum_I n_{r-s,I} \quad \text{Ecuación 16}$$

El análisis poblacional de Mulliken tiene el problema que proporciona cargas que varían erráticamente conforme se mejora la base. Los mejores valores se obtienen a partir del análisis de población natural.

1.3.2 Análisis poblacional natural (NPA).

El análisis de orbitales de enlace natural (NBO por sus siglas en inglés) se originó como una técnica para el estudio de efectos de hibridación, covalentes y no-covalentes en funciones de ondas poliatómicas. El análisis NBO se basa en un método para transformar óptimamente una función de onda dada en una forma localizada, correspondiendo al esquema de la estructura de Lewis de un centro (pares libres) y dos centros (enlaces). En el análisis NBO, el conjunto de bases de orbitales atómicos de partida se transforma vía orbitales atómicos naturales e híbridos en orbitales de enlace naturales.



Éstos orbitales de enlace (NBOs) corresponden al diagrama de Lewis, en el cual un enlace con dos centros y un par libre se encuentran localizados. El NBO para una enlace σ localizado (φ_{AB}) entre los átomos A y B se forma a partir de los orbitales híbridos ortogonales h_A y h_B (orbitales híbridos naturales):

$$\varphi_{AB} = c_A h_A + c_B h_B$$

Ecuación 17

Mientras que, los NHOs están a su vez compuestos de un conjunto de orbitales atómicos de capa-efectiva (NAOs), optimizado para la función de onda escogida.

La representación energéticamente favorecida de Lewis y los efectos no-covalentes (no-Lewis) pueden ser numéricamente determinados. La energía total esta dada por:

$$E = E_{(\text{Lewis})} + E_{(\text{no-Lewis})}$$

Ecuación 18

donde, la contribuciones no-covalentes son típicamente menores al 1% de la contribución de $E_{(\text{Lewis})}$:

$$E_{(\text{no-Lewis})} < 1\% E_{(\text{Lewis})}$$

Ecuación 19

Por lo tanto, los φ_{AB} -NBOs llenos de la "estructura natural de Lewis" son factibles para describir los efectos covalentes dentro de una molécula. La generación de orbitales de enlaces también conduce a que sean desocupados y que pueden ser empleados para describir efectos no-covalentes (por ejemplo la hiperconjugación).

Los orbitales más importantes de éstos son los φ^*_{AB} de antienlaces:

$$\varphi^*_{AB} = c_A h_A - c_B h_B \quad \text{Ecuación 20}$$

Los NBOs de antienlace no deben confundirse con el OM virtual de la teoría de Hartree-Fock de campo autoconsistente (HF-SCF). Los MOs virtuales están estrictamente desocupados, y por lo tanto no juegan ningún papel en la función de onda o en cualquier propiedad observable, mientras que los antienlaces generalmente exhiben ocupaciones de cero, y sus contribuciones conducen a una reducción de la energía y a un cambio en la forma de la función de onda.

Los orbitales parcialmente ocupados (φ^*_{AB}) conducen a diferencias del esquema ideal de Lewis y así, a una pequeña corrección no-covalente en el modelo de enlaces covalentes localizados. Como se había señalado anteriormente, las correcciones al esquema tipo Lewis son usualmente tan pequeñas que se aproximan de una manera simple, por segundas expresiones de orden de perturbación. Por este acercamiento de perturbación, la interacción donador-aceptor que involucra un orbital lleno φ (donador) y a un orbital vacío de antienlace φ^* (aceptador) puede describirse cuantitativamente, y la disminución de energía se da por:

$$\Delta_{\varphi\varphi^*} E^{(2)} = -2 \frac{((\varphi F \varphi^*))^2}{\epsilon_{\varphi^*} - \epsilon_{\varphi}} \quad \text{Ecuación 21}$$

Las interacciones donador-aceptor perturbativas, donde se implica al orbital lleno φ y un orbital vacío φ^* , conlleva a una reducción de la energía en el orbital ocupado. Estas interacciones donador-aceptador no-covalentes (efectos de deslocalización) no deben ser confundidos con interacciones HOMO-LUMO. Si la densidad electrónica de un orbital de enlace, o de un par libre, se dona dentro de un orbital de antienlace, esto se refiere a una interacción donador-aceptor intramolecular (también hiperconjugación, efectos anoméricos, etc.).

El papel de los antienlaces puede ser visto como generación de orbitales moleculares localizados (OML) de NBOs (enlace y antienlace) los cuales, a su vez, están ocupado por exactamente dos electrones:

$$\varphi_{AB}^{LMO} = \varphi_{AB} + \lambda \varphi_{CD}^* \quad \text{Ecuación 22}$$

Aquí, las pequeñas contribuciones de los antienlaces representan la deslocalización del orbital de enlace, φ_{AB} ; idealmente, una estructura de Lewis estrictamente localizada, sobre los orbitales antienlazantes debido a las interacciones no-covalentes e hiperconjugativa. Así, los OMs localizados ofrecen una descripción directa de deslocalización.

1.3.3 Comparación entre el análisis NPA y el análisis poblacional de Mulliken.

Los NAOs ortogonales ($\{\phi^\alpha\}$, índice nuclear $\alpha = 1 \dots M$, siendo M el número de orbitales) proporciona la base para un mejor "análisis poblacional natural", el cual corrige muchas de las deficiencias del muy conocido análisis poblacional de Mulliken. La población natural, q_i^α , del orbital, ϕ_i^α , en un átomo α , es simplemente un elemento de la diagonal de la matriz de densidad en la base de NAO:

$$q_i^\alpha = \langle \phi_i^\alpha | \underline{\Gamma} | \phi_i^\alpha \rangle \quad \text{Ecuación 23}$$

El operador de densidad de una partícula $\underline{\Gamma}$, el cual depende de las dos variables de orbital 1 y $1'$ (que se indican en la ecuación 24), que esta dado por:

$$\underline{\Gamma}(1' | 1') = N \int \Psi(1,2,\dots,N) \Psi^*(1,2,\dots,N) dx_2 \dots dx_N \quad \text{Ecuación 24}$$

estas poblaciones, q_i^α , automáticamente satisfacen el principio de Pauli ($0 \leq q_i^\alpha \leq 2$) y da una población atómica q^α cuando se suma todo q_i^α :

$$q^\alpha = \sum_i q_i^\alpha \quad \text{Ecuación 25}$$

El número total de electrones se da entonces por N^{el} :

$$N^{el} = \sum_{\alpha=1}^M q^\alpha \quad \text{Ecuación 26}$$

de estos valores de población, la transferencia de carga, cargas parciales, etc. puede derivarse.

Al comparar el análisis NPA con el análisis poblacional de Mulliken (MPA), se puede mostrar que:

- Las poblaciones de Mulliken pueden tener valores negativos, los cuales no poseen un significado físico.
- Las poblaciones de Mulliken son indebidamente sensible a la base.
- Las poblaciones de Mulliken parecen dar un cuadro físico irrazonable de la distribución de carga en compuestos que tienen un significativo carácter iónico.

El NPA es una verdadera alternativa al convencional MPA (el cual emplea una base no-ortogonal). La población en NPA representa la ocupación del OAs. Como los OAs son ortogonales, todas las poblaciones siempre son positivas, y la suma da exactamente el número total de electrones.

Además, el NPA parece exhibir una estabilidad numérica mejorada y da una descripción mejor de la distribución electrónica en compuestos con alto carácter iónico (no sobrestima el carácter en un enlace covalente). También, la dependencia a la base es mucho más pequeño que para el MPA.

1.4 Puntos críticos de la densidad de carga.

Un átomo puede definirse como una región del espacio real limitada por superficies, esto debido a que hay un flujo cero en la pendiente del campo de densidad electrónica (ρ). Una superficie interatómica se define por un juego de trayectorias que terminan en un punto donde la pendiente del vector de ρ es $\nabla\rho = 0$; así, una superficie interatómica satisface el estado de flujo cero, condición de estado límite como se muestra en la ecuación 27;

$$\nabla\rho(\mathbf{r}_s) \cdot \mathbf{n}(\mathbf{r}_s) = 0 \quad \text{Ecuación 27}$$

donde $\mathbf{n}(\mathbf{r}_s)$ es un vector normal a la superficie \mathbf{r}_s . Un átomo es un elector de algún sistema más grande, es un sistema abierto sujeto a flujos de carga y momento a través de una superficie limitada. Los puntos críticos pueden ser clasificados según la curvatura de la densidad electrónica, atendiendo a su línea (número cero) y firma (número positivo menos número negativo). Existen cuatro diferentes puntos críticos de densidad electrónica clasificados por la línea r y la firma s , que son: 3,-3 (núcleo), 3,-1 (enlace), 3,+1 (anillo) y 3,+3 (caja). La atracción de un punto crítico dado es creada por las líneas del campo que se mueven siguiendo la pendiente de la densidad electrónica hacia arriba hasta alcanzar ese punto. De una manera similar, la repulsión se forma siguiendo las líneas de campo que se extiende hacia abajo $\nabla\rho$.

1.5 Descripciones de reactividad local y global basados en conceptos de ácidos y bases duras y blandas.

La definición analítica de dureza global de una especie química, fue propuesta primero por Parr y Pearson.^[31] La dureza global (η) se define cómo:

$$\eta = \frac{1}{2} [\partial^2 E / \partial N^2]_{v(r)} \quad \text{Ecuación 28}$$

donde E es la energía total, N el número de electrones de la especie química y $v(r)$ es el potencial externo. En una aproximación de la diferencia finita con la consideración de que la energía varía exponencialmente con el número de electrones, la ecuación 28 puede escribirse como:

$$\eta = (I - A)/2 \quad \text{Ecuación 29}$$

donde I y A son la primera ionización de potencial vertical y la afinidad electrónica de las especies químicas, respectivamente. La blandura global (S) mantiene una relación inversa con la dureza global (η), se define como:

$$S = 1/(2\eta) = 1/(I - A) \quad \text{Ecuación 30}$$

1.6 Funciones de Fukui.

La reactividad química en la teoría de la densidad de electrón-frontera implementada por Fukui,^[33] explica la importancia del orbital molecular ocupado

más alto (HOMO) y del orbital molecular desocupado más bajo (LUMO). En las reacciones químicas. Parr y Yang se ha demostrado que mucha de la reactividad química en la teoría de la densidad de electrón-frontera puede relacionarse con DFT.^[32] Un átomo con la mayor función de Fukui (FF) es altamente reactivo en comparación con otros átomos en la molécula, que poseen un menor valor de FF. De esta manera, en las reacciones químicas la función de Fukui y la blandura local son cantidades locales de gran interés desde el punto de vista químico. Así, la función $f(\mathbf{r})$ (función de Fukui) puede definirse como:

$$f(\mathbf{r}) = (\partial\rho(\mathbf{r})/\partial N)_{v(\mathbf{r})} \quad \text{Ecuación 31}$$

donde $\rho(\mathbf{r})$ es la densidad electrónica. La $\rho(\mathbf{r})$ mide la sensibilidad de un potencial químico a una perturbación externa en un punto particular. Así, $f(\mathbf{r})$ da indirectamente la reactividad de un sitio en partícula y, por lo tanto, actúa como un índice de la reactividad. El parámetro de la blandura local se define como:

$$s(\mathbf{r}) = f(\mathbf{r}) S = (\partial\mu/\partial v(\mathbf{r}))_N S \quad \text{Ecuación 32}$$

donde $f(\mathbf{r})$ es la FF introducida por Parr y Yang,^[32] S es la blandura global, μ es el potencial químico, identificado como el elemento negativo de la electronegatividad definido por Lczkowski y Margrave.^[34]

Considerando que el factor $\rho(\mathbf{r})$ es una función discontinua de N , se pueden definir tres tipos diferentes de $f(\mathbf{r})$ para cualquier átomo o molécula correspondiendo a un ataque nucleofílico, electrófilico y radical como sigue:

$$f^+(\mathbf{r}) = (\partial\rho(\mathbf{r})/\partial N) \text{ cuando gobierna un ataque nucleofílico} \quad \text{Ecuación 33}$$

$$f^-(\mathbf{r}) = (\partial\rho(\mathbf{r})/\partial N) \text{ cuando gobierna un ataque electrofílico} \quad \text{Ecuación 34}$$

$$f^0(\mathbf{r}) = (\partial\rho(\mathbf{r})/\partial N) \text{ cuando gobierna un ataque de radical} \quad \text{Ecuación 35}$$

Sin embargo, la evaluación de este valor de $f(\mathbf{r})$ es complicado. Yang y Mortier comenzaron un procedimiento más simple para calcular f_k (función condensada de Fukui), una alternativa para $f(\mathbf{r})$, basada en el análisis poblacional de Mulliken (MPA) y la aproximación de la diferencia finita de la ecuación 31. En una aproximación de la diferencia finita, para un sistema de N electrones, el valor de f_k se expresa como:

$$f^+(\mathbf{r}) = \rho_k(N_0+1) - \rho_k(N_0) \text{ para un ataque nucleofílico} \quad \text{Ecuación 36}$$

$$f^-(\mathbf{r}) = \rho_k(N_0) - \rho_k(N_0-1) \text{ para un ataque electrofílico} \quad \text{Ecuación 37}$$

$$f^0(\mathbf{r}) = \frac{1}{2} [\rho_k(N_0+1) - \rho_k(N_0-1)] \text{ para un ataque radical} \quad \text{Ecuación 38}$$

donde $\rho_k(N_0)$, $\rho_k(N_0-1)$, y $\rho_k(N_0+1)$ representan la población electrónica en el átomo k para los sistemas de electrones N_0 , N_0-1 , y N_0+1 , respectivamente.

Además, las tres aproximaciones de los índices electrónicos $f(\mathbf{r})$, cuando son multiplicadas por S , proporcionan tres diferentes suavidades locales para cualquier partícula atómica (k) que puede escribirse así:

$$s_k^+ = [\rho_k(N_0+1) - \rho_k(N_0)]S \quad \text{Ecuación 39}$$

$$s_k^- = [\rho_k(N_0) - \rho_k(N_0-1)]S \quad \text{Ecuación 40}$$

$$s_k^+ = \frac{1}{2} [\rho_k(N_0+1) - \rho_k(N_0-1)]S \quad \text{Ecuación 41}$$

Sin embargo, Roy encontró que en algunos casos al reproducir s_k^+ y s_k^- experimentalmente falla, lo cual se ha observado en compuestos carbonílicos, alifáticos y aromáticos.^[35] Por consiguiente, ellos proponen dos nuevas reactividades locales descritas como nucleofilicidad relativa (s_k^-/s_k^+) y electrofilicidad relativa (s_k^+/s_k^-). Así, el sistema que tiene la más alta proporción de s_k^-/s_k^+ es el sitio más probable de ser atacado por un electrófilo (E^+), mientras que el sitio que tiene la más alta proporción de s_k^+/s_k^- es el sitio con mayor probabilidad de ser atacado por un nucleófilo (Nu^-). Para cualquier sitio si $s_k^+/s_k^- > s_k^-/s_k^+$ entonces el electrofilico tiene un lugar preferente, y si fuera lo contrario el lugar preferido será el nucleofílico. De esa manera, las descripciones de s_k^+/s_k^- y s_k^-/s_k^+ ofrecen mejor información sobre la selectividad de los compuestos aromáticos, alifáticos y carbonílicos. Sin embargo, surge un problema en los casos donde s_k^+/s_k^- y s_k^-/s_k^+ tengan un valor negativo. En tales casos aunque el numerador tenga el valor positivo más alto su proporción se vuelve negativa debido a que el valor negativo del denominador es más grande. La

importancia física de esto es que, aunque el valor individual de s_k^+ o s_k^- sugiere el sitio que es preferido para un ataque nucleofílico o electrofílico, su proporción sugiere lo opuesto, creando así una clasificación contradictoria.

1.7 Teoría de orbitales frontera (HOMO-LUMO).

La teoría de orbitales moleculares se ha empleado para explicar reacciones orgánicas, tales como: reacciones ácido-base de Lewis, Diels-Alder, pericíclicas, etc.^[36] En esta teoría lo que se hace es expresar la función de onda electrónica como el producto de orbitales moleculares:

$$\Psi_{eb} = \varphi_1 \alpha \varphi_1 \beta \dots \varphi_2 \alpha \varphi_2 \beta \dots \varphi_n \alpha \varphi_n \beta \quad \text{Ecuación 42}$$

donde cada orbital molecular es, a su vez, una combinación lineal de orbitales atómicos centrados sobre cada átomo (aproximación CLOA, combinación lineal de orbitales atómicos):

$$\varphi = c_{11} 1s_A + c_{12} 2s_A + c_{13} 2p_{xA} + \dots + c_{14} 1s_B + c_{15} 2s_B + c_{16} 2p_{xB} + \dots \quad \text{Ecuación 43}$$

Dentro de la teoría de orbitales moleculares la resolución de la ecuación electrónica de Schrödinger supone calcular, no sólo la energía global de la molécula, sino también de los orbitales moleculares a partir de los cuales se construye la función de onda electrónica.^[2]

Por otro lado, se sabe que la formación de moléculas implica la interacción entre orbitales atómicos. De esta manera, las reacciones homolíticas consideran la interacción de dos orbitales atómicos o moleculares semillenos, mientras que las reacciones heterolíticas son un ejemplo de interacciones entre orbitales atómicos o moleculares llenos y orbitales atómicos o moleculares vacíos (ejemplo de una reacción ácido-base de Lewis). En la figura 1 y 2 se muestran los diagramas que representan la interacción de orbitales para una reacción homolítica y heterolítica, respectivamente.

Como puede observarse en ambas figuras, la interacción de estos orbitales atómicos genera dos orbitales moleculares. Uno de estos orbitales moleculares posee una mayor energía que los atómicos, el cual se denomina orbital de antienlace (σ^* ó π^*); mientras que el orbital molecular de menor energía se denomina orbital de enlace (σ ó π).

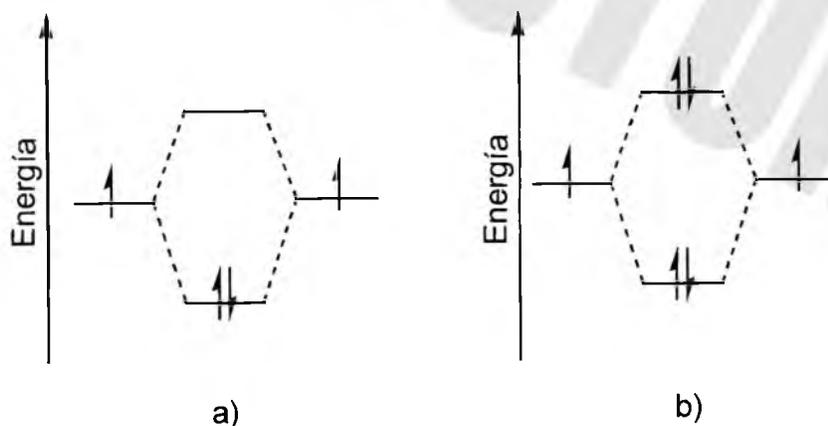


Figura 1. Diagrama de energía que muestra la interacción de orbitales para una reacción homolítica. a) Sistema estable; b) Sistema inestable.

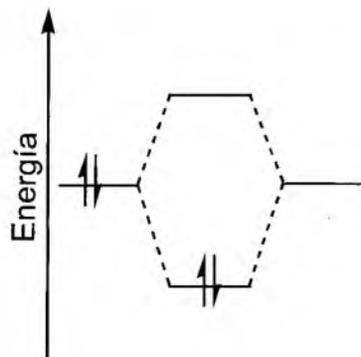


Figura 2. Diagrama de energía que muestra la interacción de orbitales para una reacción heterolítica.

Un ejemplo de una reacción homolítica es la formación de la molécula de hidrógeno. Esta se forma para la interacción de dos átomos de hidrógeno cada uno con un electrón en el orbital $1s$. Debido a que la interacción es entre dos orbitales atómicos de igual energía, se dice que estos orbitales son degenerados (ver figura 1a). Una vez formado el orbital de enlace y antienlace, los electrones deben de colocarse primeramente en el orbital molecular de menor energía, esto es, en el orbital de enlace, y posteriormente llenar, dependiendo de la cantidad de electrones que se tenga en el sistema el orbital de antienlace. Es importante mencionar que en cada orbital molecular ya sea de enlace o antienlace debe conservar el principio de exclusión de Pauling. Para la molécula de hidrógeno, puede verse que los electrones quedan en el orbital de enlace, lo que conlleva a tener una molécula estable, debido a que la energía del orbital de enlace es menor a la energía de los orbitales atómicos. Si existieran electrones en el orbital de antienlace, la molécula que se pretende formar sería inestable, debido a que posee más energía que en estado atómico, por lo que no se lleva a cabo la formación de esta molécula. Un ejemplo para lo descrito anteriormente, es la

formación de helio molecular. En este caso cada orbital atómico $1s$ se encuentra llenos (ver figura 1b), por lo que, tanto el orbital de enlace y antienlace se encuentran llenos. Como se mencionó anteriormente, el orbital de mayor energía que se encuentra lleno es el de antienlace; así, la molécula es inestable, y por lo tanto no se forma.

Muchas de las reacciones en química orgánica implican reacciones heterolíticas. En este caso un orbital atómico posee electrones libres, mientras que el otro orbital atómico se encuentra vacío (interacción ácido-base de Lewis). Al igual que para el caso de la interacción en reacciones homolíticas, aquí también se forman dos orbitales moleculares (ver figura 2). El llenado de los orbitales moleculares comienza de igual manera por el orbital de enlace. Desde el punto de vista de teoría de orbitales, esta interacción puede explicarse mediante la teoría de orbitales frontera. Esta teoría describe la interacción entre el orbital lleno de mayor energía, denominado HOMO (orbital molecular ocupado), con el orbital vacío de menor energía, denominado LUMO (orbital molecular desocupado). La fuerza en la interacción entre estos dos orbitales dependerá de la diferencia energética (denominada *gap*) de estos; así una interacción alta implicará un *gap* pequeño, mientras que una interacción pequeña implicará un *gap* grande.

2 PROCEDIMIENTO COMPUTACIONAL

Para poder llevar a cabo los cálculos teóricos se empleó un servidor Origin-2000 SGI con procesadores R-1200. Se utilizó el programa Gaussian 98, en el cual se encuentra implementado el método DFT.^[37] La metodología que se utilizó para la obtención de la estructura de mínima energía se describe a continuación:

1. Como primer punto llevó a cabo una optimización de la estructura mediante cálculos de mecánica molecular.
2. Posteriormente la estructura obtenida se sometió a cálculos semiempíricos del tipo AM1.
3. Por último, la estructura obtenida por AM1 se empleó como punto de partida para correr los cálculos con la teoría de funcionales de la densidad, mediante el empleo de un funcional híbrido del tipo B3LYP.^[38]

El funcional B3LYP es una función híbrida que define el cambio de una función lineal combinada local de Hartree–Fock y el término del gradiente corregido. Esta función tiene la forma $A \cdot E_x^{\text{slater}} + (1-A) \cdot E_x^{\text{HF}} + B \cdot \Delta E_x^{\text{Becke}} + E_c^{\text{VWN}} + C \cdot \Delta E_c^{\text{non-local}}$, donde la correlación no-local está dada por la expresión LYP, y VWN es una función III.^[39] Las constantes A, B y C son determinadas por Becke.^[38,40,41] VWN se usa para proporcionar el exceso en la correlación local requerida, desde el LYP que contiene un término local esencial equivalente a un VWN. En todos los cálculos se usó como base la 6-31G++(d,p).^[42-44]

El análisis de enlace orbital natural (NBO) se llevó a cabo con la versión 4.0 que se incluye en el Gaussian 98.^[37,45-50] El método de átomos en moléculas (AIM)^[51] se encuentra implementado en el software Gaussian 98, y se empleó para calcular las propiedades del punto crítico (*cps*), tales como: Densidad (ρ), Laplacianos ($\nabla^2\rho$), y elípticidad (ϵ).

Las cargas atómicas no son quantum mecánicas observables, y el inconveniente del análisis poblacional de Mulliken (MPA) en los cálculos de cargas en las moléculas predominante iónicas es bien conocido.^[52] El MPA se basa en la densidad de una partícula matriz definida sobre el estándar no ortogonal del orbital atómico base.^[53] Por otro lado, en el análisis del esquema de población natural (NPA), el orbital atómico no ortogonal se transforma en un ortonormal por un peso ocupacional en un procedimiento simétrico de ortogonización.^[54] En este caso, los orbitales están altamente ocupados, conservando fuertemente su forma, mientras que los orbitales despreciablemente ocupados pueden girar libremente para tomar la forma ortogonal. Esta propiedad vuelve al NPA insensible a la base, mientras el MPA es muy sensible a la misma. Los valores de s_k^+ y s_k^- han sido calculados haciendo uso de la carga total en los esquemas MPA y NPA.

-
3. Guardar el archivo con extensión *.pcm, para posteriormente abrirlo en **WEBLAB** y guardarlo como un archivo de extensión *.xyz.

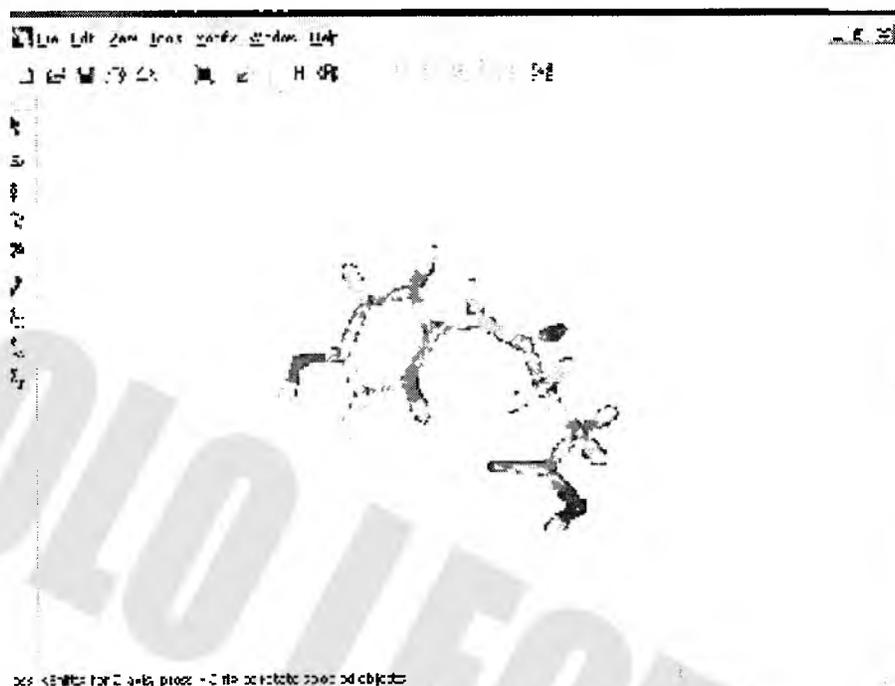


Figura 4. Programa **WEBLAB** para la optimización de las estructuras a un nivel de mecánica molecular.

-
4. Abrir el archivo en el programa en **DIAMOND** con extensión *.xyz y guardarlo como un archivo de extensión *.PDB.

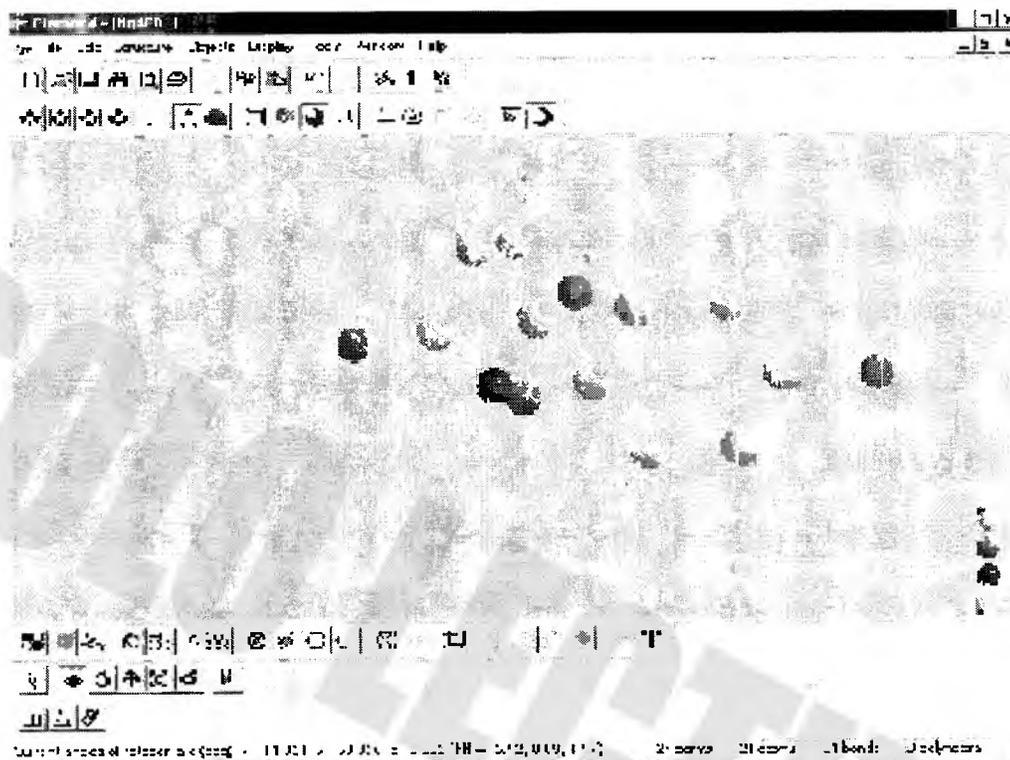


Figura 5. Programa **DIAMOND** para la optimización de las estructuras a un nivel de mecánica molecular.

5. Transferir el archivo al programa **Gaussian** (sistema UNIX), y cambiarle la extensión a *.pdb.

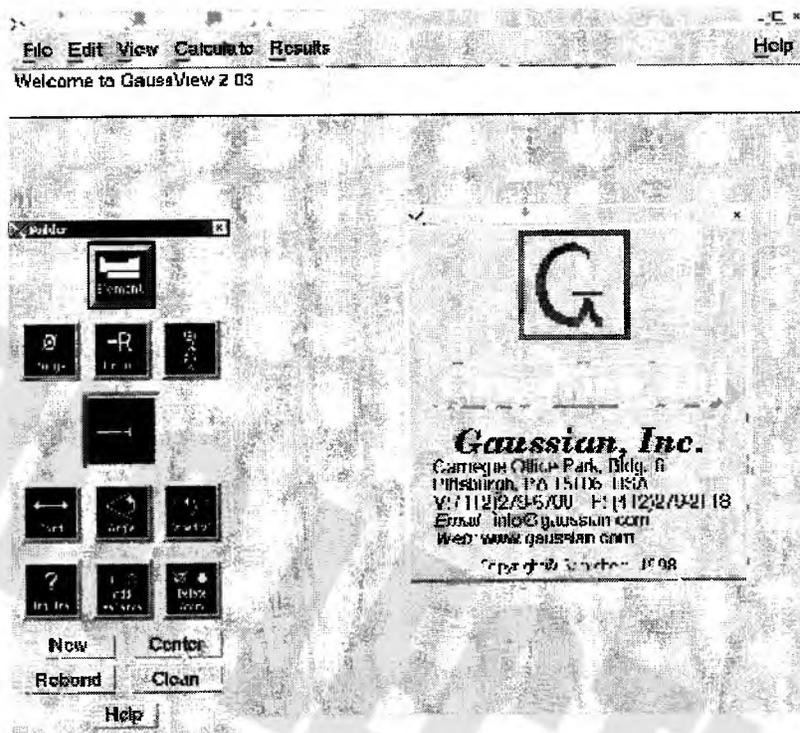


Figura 6. Programa **Gaussian** para la optimización de las estructuras a un nivel de mecánica molecular.

-
6. Guardar el archivo con extensión *.com. Para transferir de la PC al programa **CRAY**.

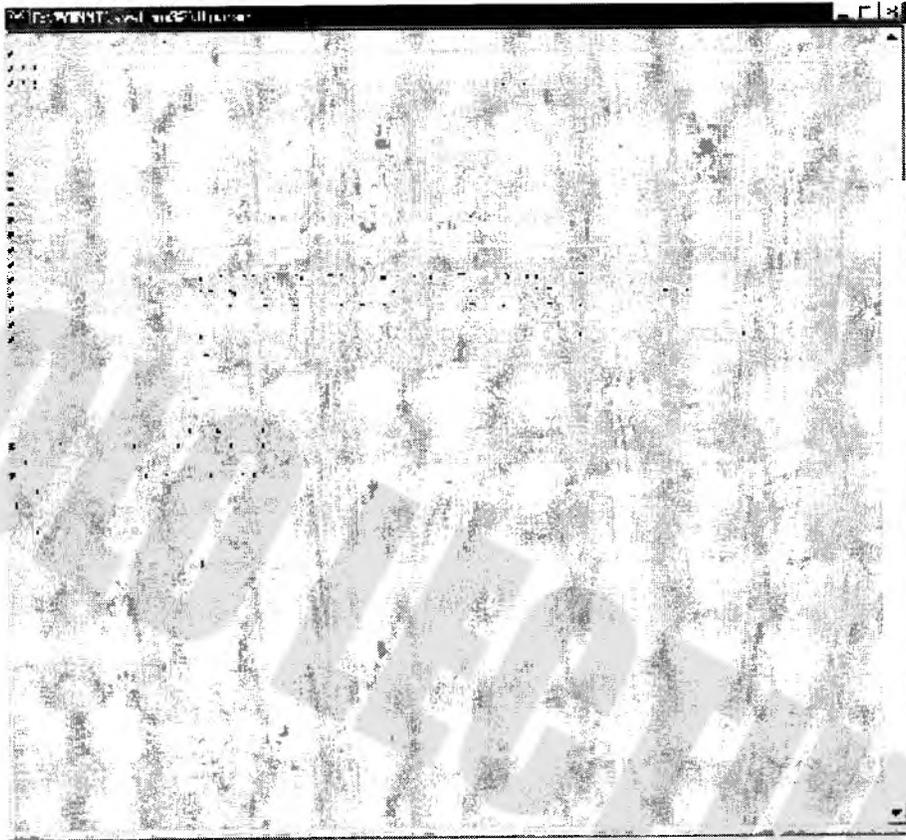


Figura 7. Programa **CRAY** para la optimización de las estructuras a un nivel de mecánica molecular.

7. El archivo de salida se obtiene con extensión *.log.

RESULTADOS Y DISCUSIONES

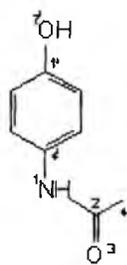
En este trabajo se llevó a cabo un estudio teórico de derivados del ácido arilsuccínico y del ácido arilmaléico. A continuación se presentan los resultados obtenidos.

3.1 Parámetros geométricos de los compuestos analizados.

En este punto, la estructura de los compuestos estudiados en este trabajo se muestran en las figuras 8 y 9. Los compuestos **3-10** se han sintetizados anteriormente; y estos mostraron ser buenos inhibidores de la AChE.^[11]

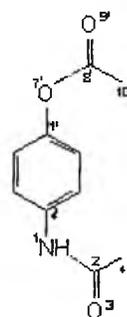
Como puede observarse en las figuras 8 y 9, estos compuestos poseen dos grupos electrodonadores orientados en posición *para*. Estos grupos electrodonadores se localizan en los carbonos C1' y C4' del anillo aromático. En todos los casos el carbono C1' se encuentra directamente enlazado a un átomo de oxígeno (O7'), mientras que en el caso del átomo C4', este se encuentra enlazado a un átomo de nitrógeno (N1). Cabe mencionar que sólo se consideraron compuestos en una relación *para*, debido a que estos mostraron una mejor actividad como inhibidores, que aquellos compuestos que se encuentran en una relación *orto* ó *meta*.^[11]

El compuesto **2** es un derivado O-acetilado del paracetamol (**1**), ambos compuestos se emplearon como referencia. Cuatro de los compuestos son derivados del ácido succínico (**3, 5, 7 y 9**), mientras que los otros cuatro son derivados del ácido maléico (**4, 6, 8 y 10**).



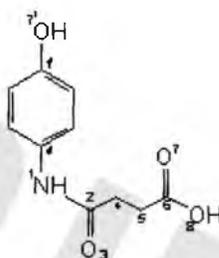
1

N-acetil-4-hidroxianilina



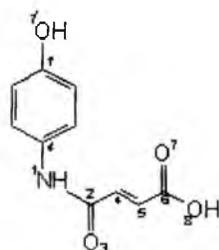
2

N-acetil-4-metilcarboniloxianilina



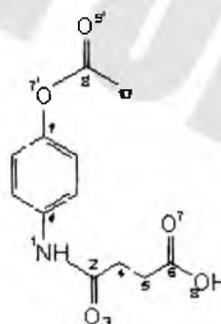
3

Ácido 4'-hidroxisuccianílico



4

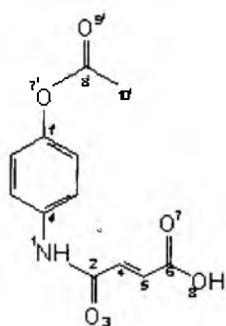
Ácido 4'-hidromaleílico



5

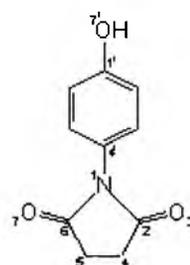
Ácido 4'-metilcarboniloxisuccianílico

Figura 8. Estructura de los compuestos 1-5.



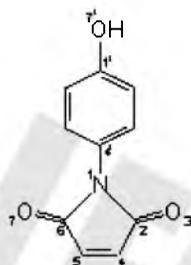
6

Ácido 4'-metilcarboniloximaleilico



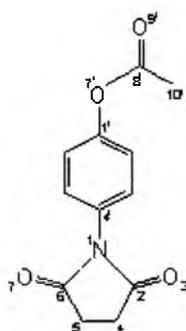
7

4'-hidroxisuccinimida



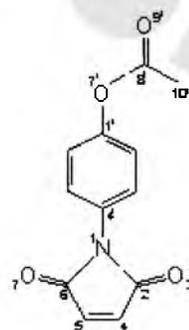
8

4'-hidroximaleimida



9

4'-metilcarniloxisuccinimida



10

4'-metilcarboximaleimida

Figura 9. Estructura de los compuestos 6-10.

Como se mencionó anteriormente, se llevó a cabo la optimización de la estructura de los compuestos **1-10**, obteniendo así los valores de mínima energía para los compuestos **1-10** los cuales se enlistan en la tabla 1; mientras que los parámetros conformacionales de las estructuras optimizadas se muestran en la tabla 2. La geometría optimizada obtenida por cálculos DFT para **1-10** se muestra en las figuras 10 a 19. La estructura del compuesto **9** que se obtuvo por DFT fue similar a la estructura de rayos-X reportada previamente,^[4] por lo que se puede decir que los cálculos teóricos se aproximan grandemente a lo observado experimentalmente.^[4]

Los espectros de frecuencia vibracional IR, se calcularon para cada compuestos a partir de las estructuras optimizadas, con el fin de llevar a cabo una corroboración de la estructura optimizada. Los valores teóricos compaginan bastante bien con los experimentales; por lo que se puede considerar que la estructura teórica es muy similar a la experimental.

Tabla 1. Valores de energía para los compuestos 1-10.

Compuesto	Energía (Hartrees)
1	-515.49
2	-668.15
3	-743.32
4	-742.14
5	-896.03
6	-894.79
7	-666.94
8	-665.71
9	-819.60
10	-818.36

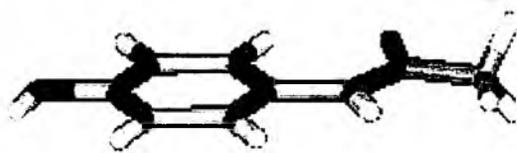


Figura 10. Estructura de mínima energía para la **N-acetil-4-hidroxianilina.**

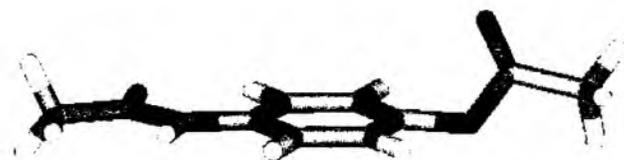


Figura 11. Estructura de mínima energía para la
N-acetil-4-metilcarboniloxianilina.



Figura 12. Estructura de mínima energía para el **Ácido 4'-hidroxisuccinilico.**

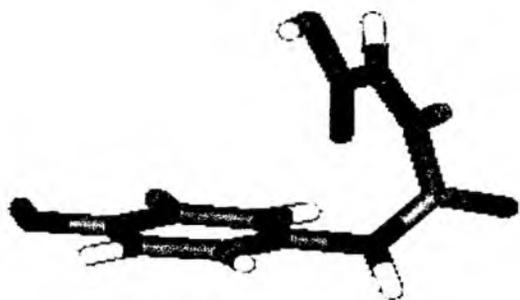


Figura 13. Estructura de mínima energía para el Ácido 4'-hidromaleílico.



Figura 14. Estructura de mínima energía para el
Ácido 4'-metilcarbonoxisuccinico.

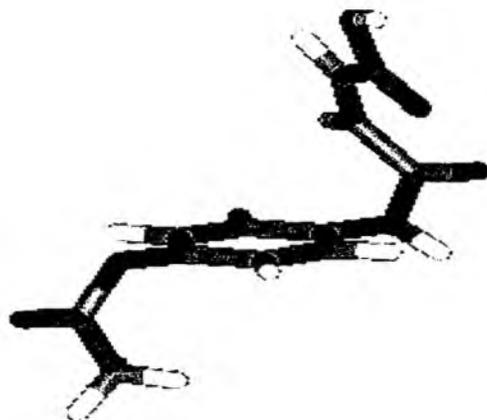


Figura 15. Estructura de mínima energía para el
Ácido 4'-metilcarboniloximaleílico.



Figura 16. Estructura de mínima energía para la 4'-hidroxisuccinimida.

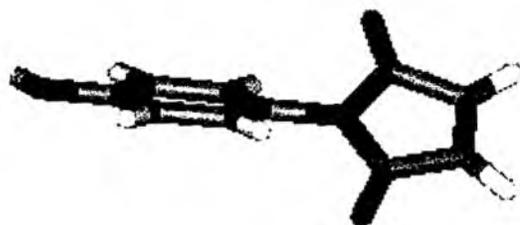


Figura 17. Estructura de mínima energía para la 4'-hidroximaleimida.



Figura 18. Estructura de mínima energía para la 4'-metilcarboxisuccinimida.



Figura 19. Estructura de mínima energía para la 4'-metilcarboximaleimida.

Con respecto a los fragmentos C1'-O7'-C8'-O9', el ángulo diedro es casi de 0° en el compuesto 2, por lo que este fragmento se localiza en el plano del anillo aromático (ver tabla 2). Esta localización de este fragmento provoca una alta

deslocalización electrónica entre el anillo aromático y el sistema éster. Esto se verá con mayor profundidad posteriormente.

Por otro lado, cuando la longitud de la cadena del sistema amídico incrementa, como en el caso de los compuestos **5** y **6**, el fragmento C1'-O7'-C8'-O9' se encuentra casi perpendicular al plano del anillo aromático, lo cual puede ser debido a efectos estéricos entre los fragmentos amídico y éster. Este movimiento del fragmento tipo éster conduce a que la distancia interatómica C1'-C10' para los compuestos **5** y **6** sea de 2.82 Å, quedando ahora el carbono C10' casi enfrente del átomo C1'. Por tal motivo, el átomo C10' se encuentra en la región de densidad electrónica del anillo aromático, lo cual provoca un desplazamiento de los protones del átomo C10' a frecuencias bajas (mayor protección desde el punto de vista de densidad electrónica) en el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H en comparación con el compuesto **2**, en donde el átomo C10' se encuentra a frecuencias más altas (se encuentra en la zona de desprotección electrónica).

Ahora, considerando el enlace N1-H en los compuestos **1** y **2**, este se localiza casi en el plano del anillo aromático; sin embargo cuando la longitud de la cadena en la parte del sistema amídico aumenta como en el caso de los compuestos **3-6**, el enlace N1-H se encuentra fuera del plano del anillo aromático, como puede apreciarse en la tabla 2 y en las figuras 12-15. Esta desviación se debe principalmente a efectos estéricos.

Otro ángulo diedro que cambia con el incremento de la longitud de la cadena del grupo amídico es el del fragmento H-N1-C2-O3. En los compuesto **1** y **2** el ángulo es de aproximadamente 179°, mientras que en los compuestos **3-6** el ángulo es aproximadamente de 2° a 13°.

Por otro lado, en los compuestos **3** y **5** se hizo una proyección tipo Newman a través del enlace C4-C5. En ambos casos se observó que el enlace C5-C6 se encuentra en una posición *gauche* con respecto el enlace C4-C2, como se muestra en la figura 20. Sin embargo, la orientación del grupo carbonílico C6-O7 es diferente en los compuestos **3** y **5**. Esta variación se debe principalmente a la presencia del fragmento tipo éster en O7' en el compuesto **5**, el cual provoca un mayor impedimento estérico entre el fragmento amídico y éster. Otro punto que es importante señalar en el compuesto **3**, es la presencia de un puente de hidrógeno intramolecular entre O7 y H(C3'), en donde la distancia interatómica O7-H(C3') fue de 2.45 Å. Este puente de hidrógeno no se observó en el compuesto **5**, en donde la distancia interatómica O7-H(C3') fue de 4.75 Å.



Compuesto 3



Compuesto 5

Figura 20. Proyección Newman a través del enlace C4-C5.

Los valores de los parámetros geométricos de cada uno de los compuestos se muestran en los apéndices A al C del presente trabajo.

Tabla 2. Parámetros conformacionales de estructuras optimizadas para 1-10.

Fragmento	Ángulo diedro (°)									
	Compuesto									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C2'-C1'-O7'-C8'	----	49.1	----	----	92.1	92.8	----	----	42.3	42.6
C1'-O7'-C8'-C10'	----	179.6	----	----	0.3	-0.13	----	----	179.3	179.2
C1'-O7'-C8'-O9'	----	-0.4	----	----	-179.8	179.9	----	----	-0.6	-0.7
C3'-C4'-N1-C2	180.0	1.4	128.1	-115.3	50.6	56.3	42.4	41.0	41.5	38.9
C3'-C4'-N1-H	0.0	1.4	-60.5	49.9	34.3	36.7	----	----	----	----
C4'-N1-C2-C4	-180.0	-179.3	-14.5	-8.0	-4.9	175.9	----	----	----	----
C2-C4-C5-C6	----	----	-71.9	-7.3	-69.8	-7.27	-1.3	0.0	-1.6	-1.3
H-N1-C2-O3	-180.0	-179.8	1.9	10.8	8.4	12.6	----	----	----	----
O3-C2-C4-C5	----	----	----	71.0	----	68.7	----	----	----	----
C6-N1-C2-C4	----	----	----	----	----	----	0.2	-1.3	0.3	-0.1
C2-N1-C5-C4	----	----	----	----	----	----	1.2	0.8	1.5	0.2

Tabla 3. Longitudes de enlace para 1-10.

Enlace	Distancia interatómica (Å)									
	Compuesto									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C1'-O7'	1.37	1.39	1.37	1.37	1.39	1.39	1.36	1.37	1.39	1.39
O7'-C8'	---	1.37	---	---	1.38	1.38	---	---	1.37	1.37
C4'-N1	1.41	1.41	1.43	1.42	1.41	1.42	1.43	1.43	1.43	1.43
N1-H	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	---	---	---	---
C1'-C10'	---	3.69	---	---	2.82	2.81	---	---	3.69	3.68

3.2 Conformación del anillo de cinco miembros.

Con respecto al ciclo de cinco miembros, se sabe que el ciclopentano se encuentra principalmente en dos conformaciones: la sobre (*E*) y la media-silla (*MS*), siendo esta última más estable que la primera por aproximadamente 2.4 Kcal./mol; como puede observarse en el diagrama de energía de la figura 21.^[55] El proceso de interconversión de una conformación a la otra se denomina *pseudorotación* (*P*). El circuito de *pseudorotación* para un ciclo de cinco miembros se muestra en la figura 22. Como puede observarse en la figura 22, se tienen 10 conformaciones tipo sobre y 10 conformaciones tipo media-silla en un ciclo completo de rotación.^[55]

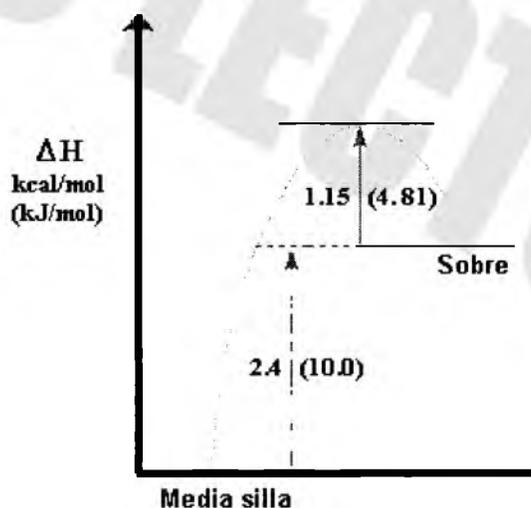


Figura 21. Diagrama de energía de las conformaciones de un ciclo de cinco miembros.

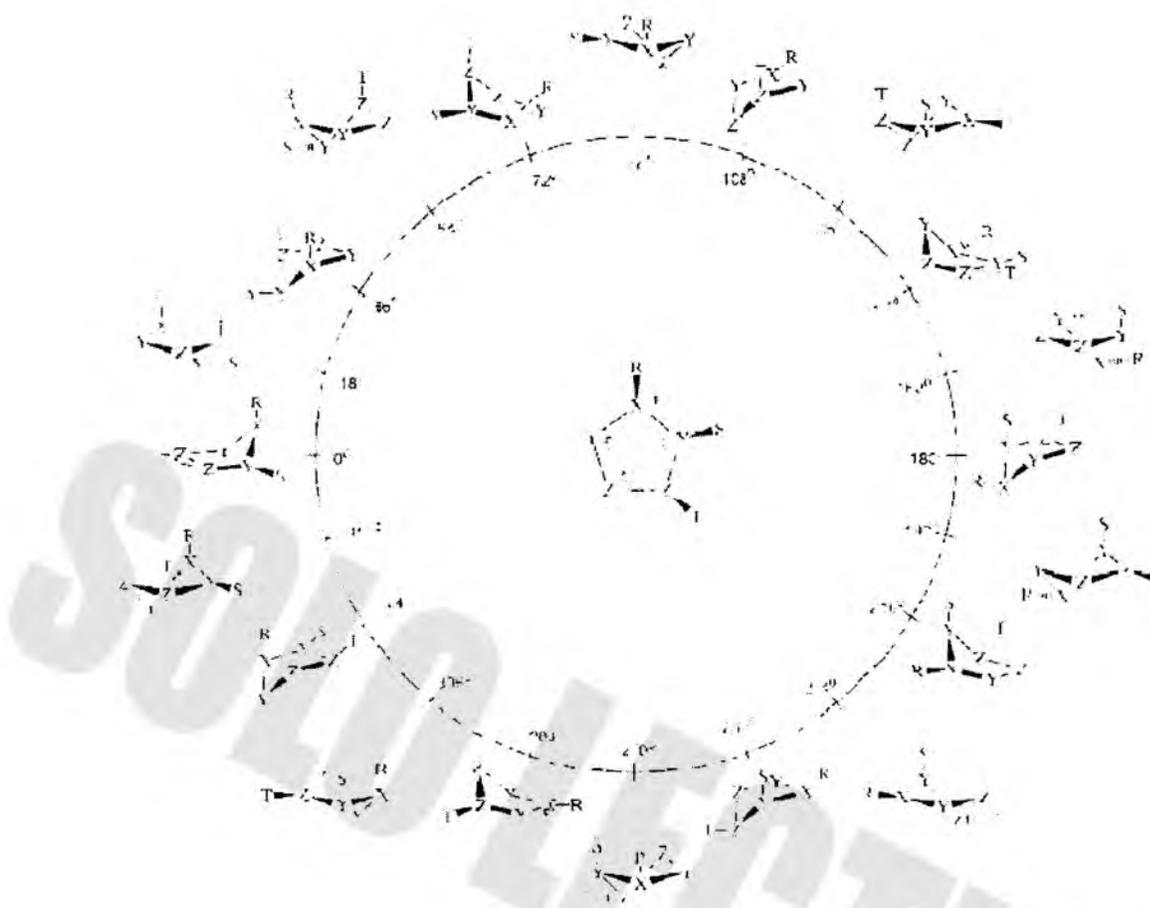
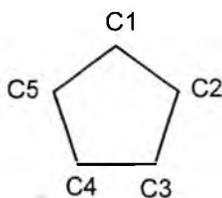


Figura 22. Circuito de *pseudorotación* en los ciclos de cinco miembros.

Una tercera conformación es la tipo planar (*Pl*), la cual es aproximadamente 4.9 Kcal./mol menos estable que la conformación *MS*; esta mayor energía en este conformación se debe principalmente a que en la estructura *Pl* se tiene un eclipsamiento total de los átomos de hidrógeno. Este eclipsamiento conduce a un incremento en la energía del sistema; por lo que esta conformación es la menos preferida para el ciclopentano.

El valor de los ángulos diedros para las conformaciones *E*, *MS* y *PI* es diferente, por lo cual dependiendo del valor de estos uno puede discernir que tipo de conformación posee el anillo. En la tabla 4 se enlistan los valores de los ángulos diedros para cada una de las conformaciones mencionadas anteriormente.

Tabla 4. Valores de los ángulos diedros para las conformaciones sobre (*E*), media-silla (*MS*) y planar (*PI*) en un ciclo de cinco miembros.



Fragmento	Angulo (°)		
	<i>E</i>	<i>MS</i>	<i>PI</i>
C5-C1-C2-C3	45	0	0
C1-C2-C3-C4	25	25	0
C2-C3-C4-C5	0	25	0
C3-C4-C5-C1	25	45	0
C4-C5-C1-C2	45	45	0

De esta manera, considerando al ciclo de cinco miembros para los compuestos **7-10**, cuyos valores de sus ángulos diedros se enlistan en la tabla 5. Como puede observarse de la tabla 5, la conformación del ciclo de cinco miembros para estos compuestos es casi planar. Esto se debe principalmente a la presencia del sistema imídico y a la alta conjugación que existe entre el par de electrones del

átomo de nitrógeno y los grupos carbonílicos C2-O3 y C6-O7, lo cual provoca una alta planaridad de este fragmento. La planaridad del sistema es mayor para los compuestos **8** y **10**, debido a la presencia del doble enlace en C4 y C5, lo cual conduce a tener un sistema altamente conjugado. Para el caso de los compuestos **7** y **9**, se puede observar que el ciclo de cinco miembros se encuentra ligeramente menos plano debido a que se tiene un enlace simple entre los carbonos C4 y C5; por lo que la movilidad del sistema es un poco mayor en este enlace; sin embargo, esta movilidad se encuentra algo restringida por la planaridad del fragmento C2-N1-C6. El ángulo diedro en los compuestos **7** y **9** para los hidrógenos metilénicos H-C4-C5-H, considerando que los hidrógenos se encuentran del mismo lado, es de 1.8° y 2.1°, respectivamente. Como puede observarse, los hidrógenos casi se encuentran eclipsados, lo cual conlleva a un incremento de la energía del sistema debido a efectos electrónicos repulsivos de no-enlace. Considerando la conformación eclipsada del etano, cada eclipsamiento de átomos de hidrógeno es de aproximadamente de 1 Kcal./mol; por lo tanto, en los compuestos **7** y **9** existe un doble eclipsamiento por lo que este efecto contribuye aproximadamente en 2 Kcal./mol en la energía del sistema. Sin embargo, en estos compuestos sigue predominando el efecto de deslocalización electrónica del sistema imídico con respecto al efecto repulsivo debido al eclipsamiento. Además, debido a este efecto de conjugación en el fragmento imídico, el fenómeno de *pseudorotación* en el ciclo de cinco miembros no se llevará a cabo, debido a que como se mencionó anteriormente, el efecto de deslocalización electrónica provoca que no exista gran movilidad en los enlaces simples del ciclo de cinco miembros.

Tabla 5. Valores del ángulo diedro para el ciclo de cinco miembros.

Fragmento	Ángulo diedro (°)			
	Compuesto			
	7	8	9	10
C6-N1-C2-C4	0.2	-1.3	0.3	-0.1
N1-C2-C4-C5	1.2	0.8	1.5	0.2
C2-C4-C5-C6	1.3	0.0	1.6	-0.2
C4-C5-C6-N1	1.0	-0.8	1.2	0.1
C5-C6-N1-C2	0.6	1.3	0.8	0.0

3.3 Carga atómica.

Los valores de la carga atómica y la carga natural atómica se obtuvieron mediante el análisis poblacional de Mulliken (MPA) y del análisis de población natural (NPA), respectivamente. Estos valores son mostrados en la tabla 6 y 7. La carga atómica del átomo de nitrógeno en los compuestos **4** y **6** es más baja que en los compuestos **3** y **5**, lo cual se debe a la deslocalización electrónica presente en los compuestos **4** y **6** entre los enlaces C2-N1 y C4-C5, en donde la interacción $\pi_{C4-C5}-\sigma_{C2-N1}^*$ mostró un valor de 4 Kcal./mol mayor que en los compuestos **3** y **5**. Sin embargo, la carga atómica del átomo de nitrógeno en los compuestos **8** y **10** es más alto que en los compuestos **7** y **9**, esto se debe a que en los compuestos **8** y **10** existe una mayor deslocalización electrónica, del análisis NBO se observó que

las interacciones del tipo $\pi_{C4-5}-\pi^*_{C2-O3}$ y $\pi_{C4-C5}-\pi^*_{C6-O7}$ en los compuestos **8** y **9** son aproximadamente 14 Kcal./mol mayores que para **7** y **9**.

Del análisis NBO se observó que la interacción $n_{N1}-\pi_{C4'-C3'}$ para los compuestos **1** y **2** es aproximadamente 18 Kcal./mol mayor que para los compuestos **3-10**, lo cual se debe al hecho de que en los compuestos **1** y **2** el enlace N1-H está casi en el plano del anillo aromático, lo cual conlleva a que el orbital p del nitrógeno se encuentre casi alineado con los orbitales p del anillo aromático, y por lo tanto, se tiene una mayor interacción electrónica. En este punto, debido a esta deslocalización electrónica del anillo aromático con el par de electrones del nitrógeno, se tiene un sistema antiaromático tipo Möbius.

Para el caso de los compuestos **3-10**, la interacción par de electrones del nitrógeno con los orbitales p del anillo aromático disminuye debido al hecho de que al estar el enlace N1-H fuera del plano del anillo aromático, el orbital p del nitrógeno no se encuentra en el mismo plano de los orbitales p del anillo aromático, y por lo tanto disminuye la deslocalización electrónica. En este caso, el sistema se consideraría en mayor proporción como aromático tipo Hückel, sin embargo, existe una pequeña parte de sistema antiaromático tipo Möbius.

Por otro lado el ángulo diedro del fragmento C2-O3-C4-C5 en los compuestos **4** y **6** forman un ángulo de 74.0° y 68.7° , respectivamente; lo que implica que las interacciones entre el grupo carbonílico y el doble enlace son muy pequeñas, esto

debido a que los orbitales p del grupo carbonílico y del doble enlace no se encuentran en el mismo plano, y por lo tanto, la deslocalización electrónica entre estos sistemas es baja. En este sentido se observó para los compuestos **4** y **6** que la interacción $\pi_{C4-C5}-\pi_{C2-O3}^*$ es de 2.92 y 3.38 Kcal./mol, respectivamente; mientras que la interacción $\pi_{C2-O3}-\pi_{C4-C5}^*$ mostró un valor menor a 1 Kcal./mol.

Cabe mencionar que el doble enlace en los compuestos **4** y **6** presentan una alta interacción con el grupo carbonilo C6-O7, en donde el valor de la interacción es de 19.0 y 18.6 Kcal./mol, respectivamente. En este caso, la alineación de los orbitales p tanto del doble enlace como del carbonilo C6-O7 es mejor, lo que produce un sistema conjugado deslocalizado.

En este sentido uno esperaría tener un sistema altamente conjugado C2-O3-C4-C5-C6-O7; sin embargo, los efectos estéricos en este fragmento provocan que esa deslocalización sólo se lleve a cabo en el fragmento C4-C5-C6-O7.

3.4 Orbitales frontera (HOMO-LUMO).

El conocimiento de estos orbitales moleculares frontera es importante, debido a que nos dan la densidad electrónica del orbital molecular de mayor energía ocupado (HOMO), y la densidad electrónica del orbital molecular de menor energía desocupado (LUMO). En una reacción química, reaccionan el HOMO de un átomo con el LUMO de otro átomo. Entre menor sea la diferencia energética (*gap*) HOMO-LUMO la interacción entre estos dos orbitales es mayor. En los

átomos donde no aparece densidad, significa que muy difícilmente que estos puedan interactuar como HOMO ó LUMO en una reacción química.

SOLO LECTURA

Tabla 6. Valores de las cargas atómicas obtenidas por un análisis poblacional de Mulliken (MPA).

Átomo	Compuesto									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C1'	0.3424	-0.1438	0.3354	0.3352	0.3009	0.3287	0.3389	0.3376	0.3283	0.3269
C4'	0.3029	0.3209	-0.1525	0.2403	0.2937	0.3398	0.2567	0.2675	0.2694	0.2815
O7'	-0.5716	-0.5193	-0.5581	-0.5568	-0.4986	-0.4858	-0.5569	-0.5575	-0.5152	-0.5154
N1	-0.6114	-0.6232	-0.6136	-0.5901	-0.6210	-0.5724	-0.5844	-0.6269	-0.5876	-0.6306
H	0.2561	0.2593	0.2698	0.2715	0.2712	0.2686	----	----	----	----

Tabla 7. Valores de las cargas atómicas naturales obtenidas por un análisis poblacional natural (NPA).

Átomo	Compuesto									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C1'	0.3133	0.2806	0.3259	0.3276	0.2756	0.2780	0.3309	0.3285	0.2998	0.2962
C4'	0.1269	0.1479	0.1008	0.1050	0.1420	0.1385	0.1041	0.1101	0.1258	0.1309
O7'	-0.6949	-0.5446	-0.6924	-0.6913	-0.5410	-0.5414	-0.6915	-0.6913	-0.5427	-0.5485
N1	-0.6302	-0.6311	-0.6611	-0.6491	-0.6533	-0.6437	-0.4883	-0.5107	-0.4906	-0.5114
H	0.4204	0.4202	0.4328	0.4353	0.4357	0.4379	----	----	----	----

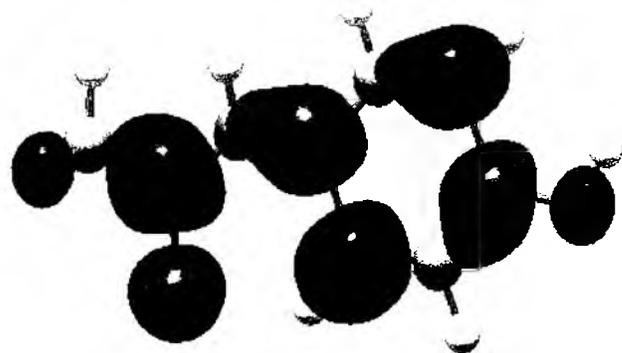
Por tal motivo, se decidió llevar a cabo el cálculo para obtener los orbitales frontera para todos los compuestos. La obtención de los orbitales moleculares frontera debe hacerse a partir de las estructuras minimizadas, mediante un cálculo de punto simple, el cual calcula solamente la energía del sistema, sin efectuar alguna variación en la geometría.

En las figuras 23 a 32 se muestran los orbitales HOMO y LUMO para los compuestos 1-10. Para el compuesto 1, la **N-acetil-4-hidroxianilina**, se puede observar que el HOMO y LUMO se encuentran dispersos sobre toda la molécula. En el compuesto 2, la **N-acetil-4-metilcarbonilixianilina**, se observa que el HOMO se encuentra localizado principalmente sobre los carbonos C2', C3', C5' y C6' del anillo aromático, por lo que puede apreciarse perfectamente el efecto donador de los átomos O7' y N1 hacia el anillo aromático, activando las posiciones *orto* con respecto a cada uno de ellos.

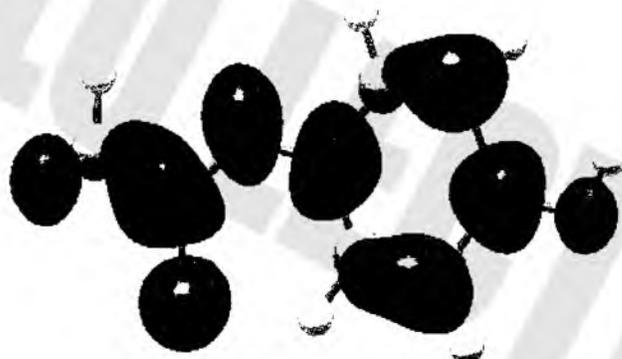
Por lo tanto, si se llevará a cabo alguna reacción de sustitución electrofílica aromática, cualquiera de estos átomos sería factible a sufrir un ataque electrofílico. El LUMO para 2 se encuentra principalmente en la región del fragmento del éster y parte del fragmento amídico. En el anillo aromático sólo se observa de manera ligera densidad electrónica en C1', C3', C4' y C5'.

Para el compuesto **3**, el **Ácido 4'-hidroxisuccianílico**, al igual que en el caso de **2**, el HOMO se encuentra sobre el anillo aromático. En el LUMO, la densidad electrónica se encuentra principalmente en el fragmento fenólico y en el grupo carbonilo C2-O3. En **4**, la **4'-hidroximaleimida**, el HOMO se encuentra en el anillo aromático, y a diferencia de **3**, también se localiza en el grupo carbonilo C2-O3.

Como puede apreciarse, la introducción de un doble enlace en C4-C5, provoca que la densidad del HOMO se disperse en más átomos (C2 y O3). Para el caso del LUMO en **4**, la densidad electrónica se encuentra dispersa en toda la molécula; puede apreciarse también densidad electrónica en C4 y C5, situación que no se observó **3**, la presencia del doble enlace en estos átomos.

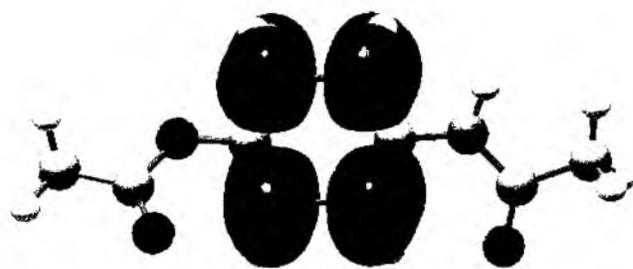


HOMO

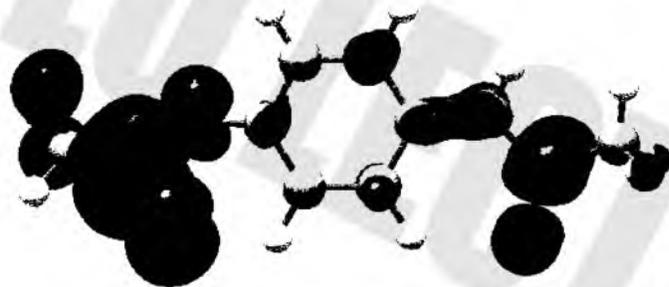


LUMO

Figura 23. Orbitales frontera para la N-acetil-4-hidroxianilina.

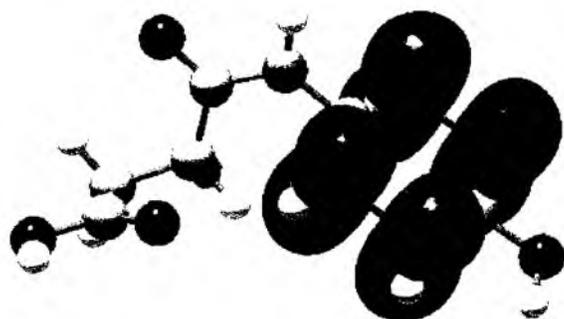


HOMO



LUMO

Figura 24. Orbitales frontera para la N-acetil-4-metilcarbonilixianilina.



HOMO



LUMO

Figura 25. Orbitales frontera para el Ácido 4'-hidroxisuccinámico.



HOMO

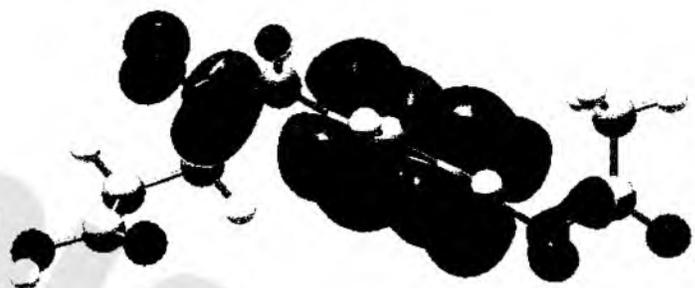


LUMO

Figura 26. Orbitales frontera para la 4'-hidroximaleimida.

El HOMO en los compuestos **5**, el **Ácido 4'-metilcarboniloxisuccinilico** y **6**, el **Ácido 4'-metilcarboniloximaleico** se encuentra principalmente sobre el anillo aromático y en el carbonilo C2-O3, puede observarse una pequeña región de densidad electrónica en el átomo O7'. El LUMO se localiza exclusivamente en la región del fragmento del éster. En este punto es importante mencionar que el

incremento de la cadena del sistema amídico provoca que la densidad electrónica del LUMO se encuentre exclusivamente en la región del fragmento éster.



HOMO



LUMO

Figura 27. Orbitales frontera para el Ácido 4'-metilcarboniloxisuccianílico.



HOMO

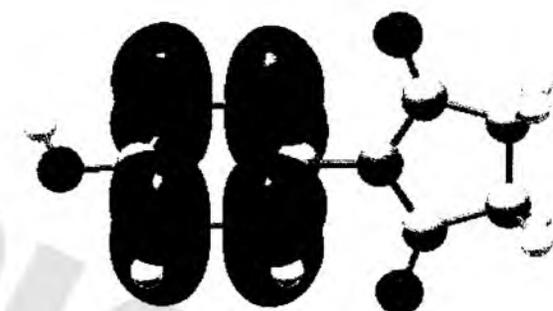


LUMO

Figura 28. Orbitales frontera para el **Ácido 4'-metilcarboniloximaleico**.

En el compuesto **7**, la **4'-hidroxisuccinimida**, el HOMO se encuentra en el anillo aromático, mientras que el LUMO se encuentra disperso en toda la molécula. Para el compuesto **8**, la **4'-hidroximaleimida**, la introducción de un doble en los carbonos C4-C5 provocó que el HOMO se localice en toda la molécula, sin

embargo, se puede observa que existe mayor concentración en el ciclo de cinco miembros, que en anillo aromático.

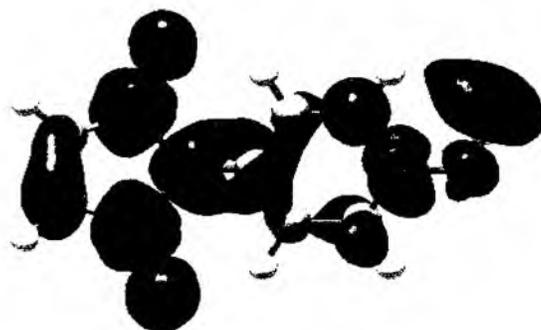


HOMO

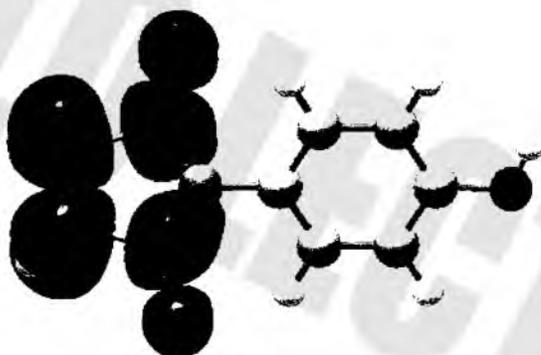


LUMO

Figura 29. Orbitales frontera para la 4'-hidroxisuccinimida.



HOMO



LUMO

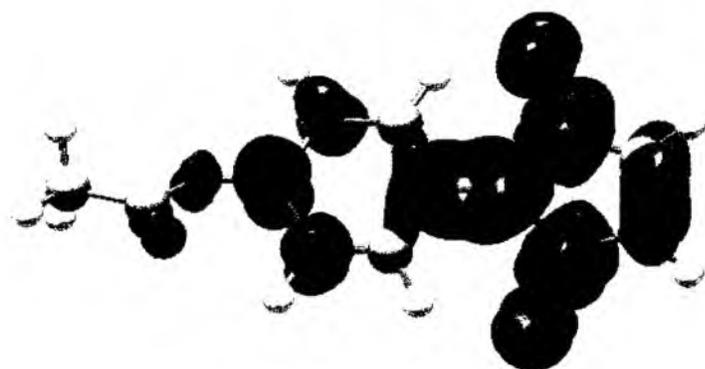
Figura 30. Orbitales frontera para la 4'-hidroximaleimida.

El HOMO para el compuesto **9**, la 4'-metilcarbonilosisuccinimida, se encuentra localizado principalmente en la región del fragmento del éster y en los grupos carbonílicos del sistema imídico. Sin embargo, para el compuesto **10** la 4'-metilcarboniloximaleimida, el HOMO se localiza principalmente sobre el ciclo de

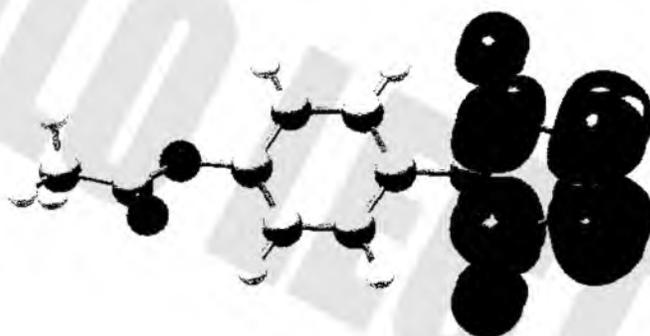
cinco miembros, y en anillo aromático, disminuyendo considerablemente la densidad sobre el fragmento del éster. Por otro lado, el LUMO para el compuesto **9** se encuentra sobre toda la molécula, mientras que para el compuesto **10**, este se localiza sobre el ciclo de cinco miembros. Por tal motivo, la introducción del doble enlace en C4-C5 provoca que la región del HOMO y LUMO cambié drásticamente y por lo tanto, los sitios reactivos en la molécula.



Figura 31. Orbitales frontera para la 4'-metilcarbonilosisuccinimida.



HOMO



LUMO

Figura 32. Orbitales frontera para la 4'-metilcarboniloximaleimida.

4.5 Valores en el punto crítico.

La propiedad del Laplaciano de densidad electrónica se emplea para determinar regiones de concentración y reducción de la densidad de carga electrónica, formado una base para la clasificación de las interacciones atómicas. Las interacciones atómicas se clasifican generalmente en dos categorías: interacciones abiertas e interacciones de capa cerrada. Las interacciones de

compartición, tales como los enlaces covalentes y polares, son causadas por una concentración de densidad de carga hacia la línea de interacción que une los núcleos. Para estas interacciones la carga electrónica se concentra en la región internuclear, y por lo tanto, $\nabla^2\rho < 0$. Las interacciones de capa cerrada, tales como enlaces iónicos y fuerzas de Van der Waal's, son gobernadas por la concentración de densidad de carga hacia cada uno de los núcleo interactuando. En el último caso, la carga electrónica concentrada en la superficie interatómica, y por lo tanto, $\nabla^2\rho > 0$.^[56] $\nabla^2\rho$ es muy sensible a la deslocalización electrónica. El Laplaciano de los puntos críticos de los enlaces C-O indica un incremento en el carácter iónico del enlace. Al calcular los valores en el punto crítico se observó que en **3** y **4** el enlace C6-O7 es más electrofílico que el enlace C2-O3 (ver tabla 8); sin embargo el valor de $\nabla^2\rho$ para el enlace C6-O7 en **4** es más bajo que en **3**, lo cual es debido a la conjugación con el doble enlace C4-C5. Además, en **5** y **6** hay tres enlaces C=O, entre los cuales el enlace C8'-C9' es el más electrofílico de todos. El compuesto **3** tiene dos enlaces C=O, en donde se observó el mismo comportamiento que en **5** y **6**. El valor del Laplaciano para el enlace C8'-O9' en **9** y **10** (ver tabla 9) es más pequeño que en **5** y **6**, por consiguiente es un grupo carbonílico menos electrofílico, lo cual puede ser debido al hecho de que en **9** y **10** la interacción $n_{O7} \rightarrow \pi^*_{C8'-O9'}$ es de aproximadamente 3 Kcal./mol más alta que en **5** y **6**, y por lo tanto existe una mayor densidad electrónica sobre el átomo C8.

Tabla 8. Propiedades de los puntos críticos para los compuestos 1-6.

Compuesto	Enlace	ρ	$\nabla^2\rho$	ϵ
1	C1'-O7'	0.284	-0.348	0.006
	C4'-N1	0.284	-0.829	0.083
	N1-H	0.348	-1.843	0.053
	C2-O3	0.403	0.036	0.103
2	C1'-O7'	0.261	-0.329	0.009
	C8'-O9	0.419	0.230	0.123
	C4'-N1	0.287	-0.846	0.069
	N1-H	0.348	-1.840	0.053
	C2-O3	0.405	0.051	0.104
3	C1'-O7'	0.286	-0.345	0.004
	C4'-N1	0.279	-0.836	0.051
	N1-H	0.341	-1.810	0.053
	C2-N1	0.315	-0.990	0.125
	C2-O3	0.402	-0.026	0.088
	C6-O7	0.411	0.134	0.098

Continuación **Tabla 8**. Propiedades de los puntos críticos para los compuestos **1-6**

Compuesto	Enlace	ρ	$\nabla^2\rho$	ϵ
4	C1'-O7'	0.286	-0.346	0.005
	C4'-N1	0.280	-0.841	0.052
	N1-H	0.342	-1.810	0.052
	C2-N1	0.319	-0.102	0.146
	C2-O3	0.405	0.035	0.107
	C6-O7	0.412	0.105	0.109
5	C1'-O7'	0.269	-0.399	0.028
	C8'-O9'	0.424	0.243	0.140
	C4'-N1	0.287	-0.887	0.069
	N1-H	0.343	-0.182	0.052
	C2-N1	0.308	-0.969	0.107
	C2-O3	0.405	0.055	0.093
	C6-O7	0.414	0.168	0.104
6	C1'-O7'	0.269	-0.399	0.024
	C8'-O9'	0.423	0.242	0.140
	C4'-N1	0.286	-0.877	0.062
	N1-H	0.342	-1.820	0.051
	C2-N1	0.315	-0.101	0.136
	C2-O3	0.406	-0.049	0.111
	C6-O7	0.417	0.106	0.110

Tabla 9. Propiedades pertinentes a los puntos críticos de enlace, en la densidad electrónica de los compuestos **7-10** por B3LYP/6-31G++(d,p).

Compuesto	Enlace	ρ	$\nabla^2\rho$	ϵ
7	C1'-O7'	0.286	-0.342	0.007
	C4'-N1	0.271	-0.775	0.060
	C2-O3	0.413	0.166	0.096
	C6-O7	0.413	0.163	0.096
8	C1'-O7'	0.286	-0.344	0.005
	C4'-N1	0.272	-0.746	0.059
	C2-O3	0.412	0.163	0.101
	C6-O7	0.412	0.161	0.101
9	C1'-O7'	0.267	-0.623	0.009
	C8'-O9'	0.430	0.001	0.125
	C4'-N1	0.274	-0.813	0.059
	C2-O3	0.425	-0.064	0.104
	C6-O7	0.425	-0.065	0.104
10	C1'-O7'	0.267	-0.622	0.011
	C8'-O9'	0.430	-0.001	0.124
	C4'-N	0.275	-0.825	0.062
	C2-O3	0.424	-0.070	0.109
	C6-O7	0.424	-0.071	0.109

En la sección de parámetros geométricos se mencionó que en el compuesto **3** existe la formación de un puente de hidrógeno intramolecular, el cual se observó a partir de los valores del Laplaciano. Así, este puente de hidrógeno tiene un valor de 0.0313; además del análisis NBO se observó que esta interacción es de 1.25 Kcal./mol. Por tal motivo, el átomo H(C3') en **3** tiene una carga atómica de 0.1394, mientras que el mismo átomo en **5** posee una carga atómica de 0.1054.

Por otro lado, la elipticidad (ϵ) de un enlace es una propiedad topológica de la densidad de carga, asociada al entendimiento de que la carga se acumula preferentemente dentro de un enlace en una molécula.^[56] En términos de un modelo orbital de estructura electrónica, la elipticidad proporciona una medición del carácter π de un enlace. Considerando sólo los compuestos con cadena lineal (**1-6**), el par libre de electrones del átomo de nitrógeno se encuentra en resonancia con el enlace C2-O3. Sin embargo, el valor de la elipticidad del enlace C2-N1 en **4** y **6** es un poco mayor que para **3** y **5**, lo cual puede ser debido a que la interacción $\pi_{C4-C5} - \pi_{C2-N1}^*$ en **4** y **6** es de aproximadamente 4 Kcal./mol mayor que en **3** y **5**, lo que provoca que el enlace C2-N1 tenga un mayor carácter π . Esto se corroboró al calcular los ordenes de enlace, los cuales se enlistan en la tabla 10.

3.6 Blandura local.

Como se había mencionado anteriormente, el obtener los valores de blandura local s_k^+ y s_k^- , nos permite identificar en una molécula, los sitios susceptibles a sufrir un ataque electrofílico ó nucleofílico. Sin embargo, considerando lo descrito

por Roy,^[35] en este trabajo se consideró obtener los descriptores de electrofilicidad relativa (s_k^+/s_k^-) y nucleofilicidad relativa (s_k^-/s_k^+). Debe recordarse que el sitio que tenga el valor más alto de s_k^+/s_k^- es el más probable a ser atacado por un nucleófilo (Nu^-), mientras que el sitio que tenga el valor más alto de s_k^-/s_k^+ es el más factible a ser atacado por un electrófilo (El^+). En este último punto, debe entenderse el ataque por un electrófilo, como el sitio más nucleofílico en la molécula que pueda captar un electrófilo, considerando, que siempre el ataque va de la especie nucleofílica hacia la especie electrofílica deficiente de electrones.

Para el cálculo de las blanduras locales se emplearon las ecuaciones 39 y 40; mientras que los valores de la carga atómica que se emplean para estas ecuaciones se obtuvieron mediante un análisis MPA y NPA. El motivo de llevar a cabo un análisis MPA, es poder establecer una comparación con los valores obtenidos por NPA.

3.6.1 Valores s_k^+/s_k^- .

Dentro de la estructura de los compuestos **1-10**, los átomos de carbono de los grupos carbonílicos son especies electrofílicas, por lo tanto, son centros que son susceptibles a sufrir un ataque por especies nucleofílicas. En los compuestos **2, 3-6, 9 y 10** la quimoselectividad de los grupos carbonílicos va a ser diferente, lo cual se debe, a que cada grupo carbonílico tiene diferente ambiente químico. En el compuesto **7**, puede considerarse que el ambiente químico de los grupos carbonílicos C2 y C6 es muy similar, por lo que en este caso la quimoselectividad

no se observa en este punto, además que se tiene un compuesto con alta simetría.

Los valores de s_k^+/s_k^- obtenidos por MPA y NPA para **1-10** que se enlistan en las tablas 11 y 12. Del análisis MPA se observó que para **3, 4, 7, 8 y 10** el átomo C6 es el que posee los valores más altos de s_k^+/s_k^- , los cuales fueron de 8.29 y 24.66, respectivamente; mientras que para **1, 2, 5 y 9** el átomo C2 presentó el mayor valor de s_k^+/s_k^- . En el caso del compuesto **6** el átomo C8' es el sitio más factible a se atacado por un nucleófilo.

Mediante el análisis NPA se encontró que el valor mayor de s_k^+/s_k^- era en los átomos C1' o C4' (estos valores no son mostrados); sin embargo, para que pueda llevarse a cabo el ataque de un Nu^- sobre el anillo aromático en una reacción tipo sustitución nucleofílica aromática,^[57] el anillo aromático debe encontrarse desactivado, además de tener un átomo de halógeno para poder ser eliminado. Debido a que el anillo aromático posee dos grupos electrodonadores, y por lo tanto, activan al anillo aromático para poder llevarse a cabo alguna reacción del tipo sustitución electrofílica aromática, un ataque nucleofílico sobre el anillo aromático es imposible. Sin embargo, desde el punto de vista de reactividad molécula-sitio activo de la enzima, puede llevarse a cabo una interacción π - π de los átomos C1' y C4' con el sitio activo de la molécula; lo cual ha sido observado en estudios anteriores.^[57]

Considerando sólo los carbonos de grupos carbonílicos, como en el caso del análisis MPA, de la tabla 12 se observa, que para **2** y **6** el ataque se lleva a cabo principalmente en el átomo C8'; mientras que el átomo C6 es el que presenta los valores más altos de s_k^+/s_k^- para **3**, **4** y **5**. En este punto para el compuesto **3**, también puede llevarse un ataque nucleofílico en el átomo C2, debido a que tiene un valor muy cercano al obtenido en C6. Para los compuesto que presentan el ciclo imídico de cinco miembros, tanto C2 como C6 presentan valores muy cercanos, por lo que ambos átomos son los sitios más probables a sufrir un ataque nucleofílico.

Como puede observarse de las tablas 11 y 12, existe algunas diferencias entre los valores obtenidos por MPA y NPA; esta diferencia debe ser atribuida al procedimiento matemático que se emplea en cada método. Sin embargo, es importante mencionar, que los valores obtenidos por un análisis MPA se ven más afectados por el tipo de base empleados, cuestión que no se observa en un análisis de NPA. Por lo tanto, los valores de NPA deben de considerarse como una mejor aproximación de la descripción de la reactividad que los obtenidos por MPA.

Una vez identificados los carbonos de grupos carbonílicos más susceptibles a sufrir un ataque nucleofílico, se debe describir la cara heterotópica (*Re* ó *Si*) del grupo carbonílico más factible a ser atacada. Este acercamiento preferencial del nucleófilo al carbono sp^2 , esta regido principalmente por efectos electrónicos de

no-enlace (impedimento estérico). Esto es, el nucleófilo se acercará por el lado donde se presente menor interacción electrónica, o sea menor impedimento estérico; generando de manera selectiva un enantiómero más que el otro (reacción enantioselectiva).

En la tabla 13 se menciona la cara heterotópica preferida para la aproximación del nucleófilo hacia el carbono de carbonílico. Sin embargo, aún cuando en la tabla 13 sólo se está indicando la cara heterotópica donde se presenta menor impedimento estérico entre el nucleófilo y los átomos adyacentes al grupo carbonílico; se tendrá también un ataque por la cara donde se presente mayor impedimento estérico, sólo que este proceso se dará en menor proporción. En algunos casos, el ataque por ambas caras es indistinto, lo que puede generar una mezcla racémica como producto.

3.6.2 Valores s_k^-/s_k^+ .

La protonación podría ocurrir en el anillo debido a que los átomos C2', C3', C5' y C6' se encuentran activados, debido a la presencia de los grupos electrodonadores en C1' y C4'. Sin embargo, de acuerdo a los valores obtenidos para s_k^-/s_k^+ , los cuales se muestran en las tablas 14 y 15, se observó que los heteroátomos son los más factibles a sufrir una protonación, debido a que poseen un pares de electrones libres, lo cual los hace sitios más reactivos. En este sentido, se sabe que un átomo de nitrógeno es más nucleofílico que un átomo de oxígeno.^[58] Sin embargo, de acuerdo a los valores de s_k^-/s_k^+ obtenidos por MPA,

la protonación en **1**, **2**, **3**, **5**, **7**, **8** y **10** ocurre principalmente en el átomo O7'. Es importante mencionar que en el compuesto **3** se observó un valor de s_k^+/s_k^- para el átomo C4' de 135.16. Una protonación en el carbono *ipso* C4' sería poco probable, debido a que de acuerdo al mecanismo de reacción de una sustitución electrofílica aromática (SEA, ver Figura 33),^[59] la recuperación de la aromaticidad debe ser mediante la pérdida del protón del carbono donde el electrófilo se enlaza, situación que en este caso es improbable, debido a que el grupo que debe ser eliminado debería ser el fragmento amídico.

La recuperación de la aromaticidad es muy importante, debido a que un sistema aromático desde el punto de vista energético es más estable que un dieno no-conjugado. Por lo que en este caso, este valor debe considerarse como nulo, ya que este no presenta una secuencia lógica con respecto a lo conocido en una reacción SEA.

Para los compuestos **4** y **6** el ataque electrofílico se lleva a cabo principalmente en el átomo de nitrógeno. Finalmente, el compuesto **9** es el más factible para sufrir una protonación en el átomo O3.

En el caso de los valores de s_k^-/s_k^+ obtenidos por NPA, se puede observar que los compuestos **1**, **2**, **5** y **7-10** es más factible que el átomo de nitrógeno sea protonado; mientras que para los compuestos la protonación en **3**, **4** y **6** es más factible en el átomo O3.

Como puede observarse en los valores obtenidos de NPA, estos difieren de los valores obtenidos por MPA, lo cual puede deberse a la metodología empleada para calcular las cargas atómicas.

Con respecto a esto, como se mencionó anteriormente, un átomo de nitrógeno se protona con mayor facilidad que un átomo de oxígeno,^[58] lo cual se debe a la facilidad que tiene este átomo para compartir su par libre de electrones. Como se mencionó anteriormente, un análisis por MPA es más sensible al tipo de base empleado, por lo que en este punto, también se considera a los resultados obtenidos por NPA como una mejor representación de los descriptores de reactividad.

Tabla 10. Ordenes de enlace para los compuestos 1-10.

Átomo	Compuesto									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C1'-O7'	0.340	0.255	0.340	0.341	0.254	0.255	0.301	0.299	0.261	0.259
C4'-N1	0.336	0.335	0.298	0.302	0.310	0.306	0.340	0.341	0.300	0.301
N1-H	0.380	0.382	0.388	0.388	0.387	0.389	----	----	----	----
C2-N1	0.355	0.354	0.388	0.398	0.380	0.390	0.314	0.333	0.313	0.330

Tabla 11. Valores de s_k^+/s_k^- obtenidos por MPA.

Átomo	s_k^+/s_k^-									
	Compuesto									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C8'	---	0.042	---	---	0.439	3.305	---	---	0.015	0.041
C2	7.879	8.020	0.747	0.814	3.342	0.593	7.277	6.429	0.196	6.184
C6	---	---	8.289	24.659	1.019	0.138	7.499	6.956	0.193	6.461

Tabla 12. Valores de s_k^+/s_k^- obtenidos por NPA.

Átomo	s_k^+/s_k^-									
	Compuesto									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C8'	----	0.907	----	----	0.956	0.970	----	----	1.037	0.149
C2	0.850	0.818	0.916	0.892	0.841	0.866	0.828	0.908	1.232	0.232
C6	----	----	0.922	1.960	0.994	0.931	0.826	0.907	1.229	0.232

Tabla 13. Caras heterotópicas preferidas para 1-10.

Compuesto	MPA		NPA	
	Átomo	Cara	Átomo	Cara
1	C2	Indiferente	C2	Indiferente
2	C2	Indiferente	C8'	Indiferente
3	C6	Re	C6	Re
4	C6	Re	C6	Re
5	C2	Si	C6	Si
6	C8'	Indiferente	C6	Re
7	C2/C6	Indiferente	C2/C6	Indiferente
8	C2/C6	Indiferente	C2/C6	Indiferente
9	C2/C6	Indiferente	C2/C6	Indiferente
10	C2/C6	Indiferente	C2/C6	Indiferente

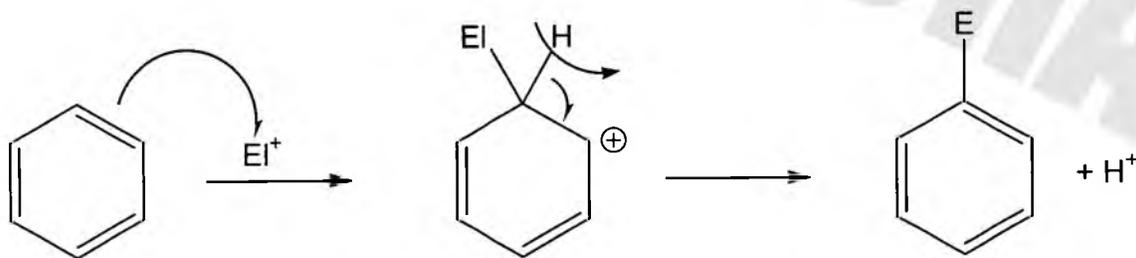


Figura 33. Mecanismo de sustitución electrofílica aromática (SEA).

Tabla 14. Valores de s_k^-/s_k^+ obtenidos por MPA.

Átomo	s_k^-/s_k^+									
	Compuesto									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
O7'	2.610	2.440	2.942	3.943	3.344	1.175	3.680	4.581	1.947	8.425
N1	0.400	0.315	0.165	5.548	0.299	1.494	0.406	0.493	0.613	0.442
O3	1.095	1.125	2.218	1.787	1.324	1.474	0.529	0.350	9.609	0.364
O7	---	---	0.243	0.019	0.784	0.311	0.517	0.358	0.311	4.389
O8	---	---	0.501	0.526	1.336	0.326	---	---	---	---

Tabla 15. Valores de s_k^-/s_k^+ obtenidos por NPA.

Átomo	s_k^-/s_k^+									
	Compuesto									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
O7'	1.500	1.309	1.441	1.408	1.172	1.174	1.495	1.4714	1.328	1.293
N1	1.580	1.654	1.424	1.426	1.628	1.579	1.508	1.528	1.619	1.614
O3	1.502	1.346	1.514	1.607	1.559	1.612	1.193	1.116	1.252	1.129
O7	----	----	0.967	1.015	1.052	1.026	1.184	1.115	1.099	1.154
O8	----	----	1.068	1.064	1.049	1.066	----	----	----	----

CONCLUSIONES

El estudio teórico de los inhibidores de la acetilcolinesterasa descritos en este trabajo, condujo a un mejor entendimiento desde el punto de vista estructural y de reactividad de dichos inhibidores.

En el aspecto estructural, la geometría de cada compuesto depende en gran medida del tamaño del sustituyente en C1' y C4'; sin embargo, el efecto se ve más acentuado cuando el sustituyente en C4' aumenta de tamaño. Estas modificaciones estructurales se deben principalmente al impedimento estérico que provocan los sustituyentes en los carbonos C1' y C4'.

Los efectos electrónicos debido a sistemas conjugados, juegan también un papel importante en la conformación de mínima energía que se obtiene. Es importante mencionar, que se observó en este trabajo, que existen enlaces que teóricamente deberían de presentar una alta conjugación, por ejemplo el fragmento N1-C2-O3; sin embargo, esta conjugación no es tan eficiente como se esperaría. La disminución de la conjugación de este sistema se debe a factores geométricos.

Además de los parámetros geométricos, se obtuvieron también diversos parámetros de reactividad, los cuales están enfocados principalmente a los átomos susceptibles a sufrir un ataque nucleofílico ó electrofílico.

Así, el ataque de una especie nucleofílica se lleva a cabo principalmente sobre el átomo de carbono de los grupos carbonilo; mientras que el ataque de una especie electrofílica se efectúa principalmente, sobre el átomo de nitrógeno O7'.

Los parámetros geométricos se obtuvieron a partir de dos análisis poblacionales diferentes, MPA y NPA. Por tal motivo, se observó que existe algunas diferencia en los valores obtenidos por estos análisis; sin embargo, el análisis NPA ha mostrado dar valores más reales que el MPA. El motivo de efectuar el análisis MPA fue llevar a cabo una comparación con el análisis NPA.

Cabe mencionar, que algunos datos obtenidos en este trabajo pueden variar con respecto a los datos experimentales; lo cual puede deberse al nivel de cálculo empleado, además de que los cálculos se llevan a cabo en fase gaseosa. Este último punto es muy importante, debido a que está omitiendo en este estudio factores relacionados con la interacción con otras moléculas, lo cual puede afectar grandemente la conformación obtenida.

Por último, los estudios teóricos dentro de la química orgánica y el área biológica, son de gran ayuda, ya que con el uso de estos se puede proponer diversos compuestos los cuales pueden actuar de mejor manera sobre la enzima, y de esta manera, tener un sistema más eficiente.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] B.K. Shoichet, I.D. Kuntz, *J. Mol. Biol.*, 221(1991) 327.
- [2] R. Sowdhamini, N. Srinivasan, B. Shoichet, D.V. Santi, C. Ramakrishnan, P. Balaram, *Protein Engin.*, 3 (1989) 95.
- [3] E.C. Meng, B.K. Shoichet, I.D. Kuntz, *J. Comp Chem* , 13 (1992) 505.
- [4] B.K. Shoichet, D.L. Bodian, I.D. Kuntz, *J Comp. Chem.*, 13 (1992) 380.
- [5] G.M. Morris, D.S. Goodsell, R.S. Halliday, R. Huey, W.E. Hart, R.K. Belew, A.J. Olson, *J Comp. Chem.*, 19 (1988) 1639.
- [6] G.M. Morris, D.S. Goodsell, R. Huey, A.J. Olson, *J. Comp. Aided Mol. Design*, 10 (1996) 293.
- [7] D.S. Goodsell, A.J. Olson, *Proteins: Str. Func. Genet.*, 8 (1990) 195.
- [8] D.M. Quinn, *Chem. Rev* , 87 (1987) 955.
- [9] E. Giacobni, *Cholinesterase and cholinesterase inhibitors*, Martín Dunita Ltd, London, 2000.
- [10] D.M. Quinn, S.H. Feaster, H.K. Nair. Baker, Z. Radic y P. Taylor, *J. Am. Chem. Soc* , 122 (2000) 2975.
- [11] J. Trujillo-Ferrara, I. Vázquez Espinosa, R. Santillán, N. Farfán y H. Höpfl., *Eur. J. Pharm. Sci.*, 18 (2003) 313.
- [12] J. Trujillo-Ferrara, L. Montoya Canoa, M. Espinosa-Fonseca, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19 (2003) 1825.
- [13] I.N. Levine, *Química Cuántica*, 5ª Edición, Prentice Hall, (2001) pp. 638.
- [14] I.N. Levine, *Química Cuántica*, 5ª Edición, Prentice Hall, (2001) pp. 603.
- [15] I.N. Levine, *Química Cuántica*, 5ª Edición, Prentice Hall, (2001) pp. 467.

-
- [16] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Review*, 136 (1964) B864.
- [17] W. Kohn, L.J. Sham, *Phys. Review*, 140 (1965) A1133.
- [18] W.D. Cornell, P. Cieplak, C.I. Bayly, I.R. Gould, K.M. Merz Jr., D.M. Ferguson, D.C. Spellmeyer, T. Fox, J.W. Caldwell, P.A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.*, 117 (1995) 5179.
- [19] S.L. Mayo, B.D. Olafson, W.A. Goddard, *J. Phys. Chem.*, 94 (1990) 8897.
- [20] A.K. Rappé, C.J. Casewit, K.S. Colwell, W.A. Goddard III, W.M. Skiff, *J. Am. Chem. Soc.*, 114 (1992) 10024.
- [21] M.J.S. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (1977) 4899.
- [22] R.C. Bingham, M. Dewar, *J. Am. Chem. Soc.*, 95 (1975) 1285.
- [23] M. Dejar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (1977) 4499.
- [24] L.P. Davis, *J. Comp. Chem.*, 2 (1981) 433.
- [25] J.J.P. Stewart, *J. Comp. Chem.*, 10 (1989) 209.
- [26] J.J.P. Stewart, *J. Comp. Chem.*, 10 (1989) 221.
- [27] G. Segal, J. Pople, *J. Chem. Phys.*, 44 (1966) 3289.
- [28] I.N. Levine, *Química Cuántica*, 5ª Edición, Prentice Hall, pp. 7.
- [29] R.G. Parr, R.A. Donnelly, M. Levy, W.E. Palke, *J. Chem. Phys.*, 68(1978) 3801.
- [30] J.P. Perdew, R.G. Parr, M. Levy, J.L. Balduz, *Phys. Rev. Lett.*, 49 (1982) 1691.
- [31] R.G. Parr, R.G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, 105 (1983) 7512.
- [32] R.G. Parr, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, 106 (1984) 4049.
- [33] K. Fukui, *Science*, 218 (1982) 747.
- [34] R. P. Iczkowski, J. L. Margrave, *J. Am. Chem. Soc.*, 83 (1961) 3547.

-
- [35] R.K. Roy, S. Krishnamurti, P. Geerlings, S. Pal, *J Phys Chem.*, 102 (1998) 3746.
- [36] I.N. Levine, *Química Cuántica*, 5ª Edición, Prentice Hall, pp. 657.
- [37] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, V.G. Zakrzewski, J.A. Montgomery Jr., R.E. Stratmann, J.C. Burant, S. Dapprich, J.M. Millam, A.D. Daniels, K.N. Kudin, M.C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G.A. Peterson, P.Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J. Cioslowski, J.V. Ortiz, A. G. Baboul, B.B. Stefanov, G. Lui, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, J.L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E.S. Replogle, J.A. People, *Gaussian 98*, Revision A.9, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA 1998.
- [38] A.D. Becke, *J Chem. Phys.*, 98 (1993) 5648.
- [39] S.H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.*, 58 (1980) 1200.
- [40] J.A. Pople, H. Head-Gordon, D.J. Fox, K. Raghavachari, L.A. Curtiss, *J. Chem Phys.*, 90 (1989) 5622.
- [41] L.A. Curtiss, C. Jones, G.W. Trucks, K. Raghavachari, J.A. People, *J. Chem Phys.*, 93 (1990) 2537.
- [42] G.A. Petersson, A. Bennett, T.G. Tensfeldt, M.A. Al-Laham, W.A. Shirley, J. Mantzaris, *J. Chem. Phys.*, 89 (1988) 2193.
- [43] T. Clark, J. Chandrasekhar, G.W. Spitznagel, P. Schleyer, *J. Comp. Chem*, 4 (1983) 294.

-
- [44] M.J. Frisch, J.A. People, J.S. Binkley, *J. Chem. Phys.*, 80 (1984) 3265.
- [45] J.E. Carpenter, F. Weirhol, *J. Mol. Struct.*, 169 (1988) 41.
- [46] J.P. Foster, F. Weinhold, *J. Am. Chem. Soc.*, 102 (1980) 7211.
- [47] A.E. Reed, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, 78 (1983) 4066.
- [48] A.E. Reed, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, 78 (1983) 1736.
- [49] A.E. Reed, R.B. Weinstock, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, 83 (1985) 735.
- [50] A.E. Reed, L.A. Curtiss, F. Weinhold, *J. Chem. Rev.*, 88 (1988) 899.
- [51] R.F.W. Bader, *Atoms in molecules: A Quantum Theory*, Oxford Univ. Press, Oxford, 1990.
- [52] A.B. Sannigrahi, P.K. Nandi, P.von R. Schleyer, *Chem. Phys Lett.*, 204 (1993) 73.
- [53] R.S. Mulliken, *J. Chem. Phys.*, 23 (1955) 1833.
- [54] A.E. Reed, R.B. Weinstock, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, 83 (1985) 735.
- [56] R.F.W. Bader, P.J. MacDougall, C.D.H. Lau, *J. Am. Chem. Soc.*, 106 (1984) 1594.
- [57] F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms*, Tercera Edición, Plenum Press, pp. 579.
- [58] F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms*, Tercera Edición, Plenum Press, pp. 284.
- [59] F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms*, Tercera Edición, Plenum Press, pp. 539.

APÉNDICE A

Longitudes de enlace.

Tabla 16. Valores de longitudes de enlace para el compuesto 1.

Enlace	Longitud de enlace (Å)
H7'-O7'	0.97
O7'-C1'	1.37
C4'-N1	1.41
N1-H	1.01
N1-C2	1.37
O3-C2	1.22
C2-C4	1.52
C4-H4a	1.09

Tabla 17. Valores de longitudes de enlace para el compuesto 2.

Enlace	Longitud de enlace (Å)
C10'-H10'a	1.09
C10'-C8'	1.51
C8'-O9'	1.21
C8'-O7'	1.37
O7'-C1'	1.40
C4'-N1	1.41
N1-H	1.01
C2-N1	1.38
C2-O3	1.22
C2-C4	1.52
C4-H4a	1.09

Tabla 18. Valores de longitudes de enlace para el compuesto 3.

Enlace	Longitud de enlace (Å)
H7'-O7'	0.97
O7'-C1	1.37
C4'-N1	1.43
N1-H	1.01
C2-N1	1.37
C2-O3	1.23
C2-C4	1.53
C4-C5	1.53
C5-C6	1.51
C6-O7	1.21
C6-O8	1.35
O8-H8	0.97

Tabla 19. Valores de longitudes de enlace para el compuesto 4.

Enlace	Longitud de enlace (Å)
O7'-H7'	0.97
O7'-C1'	1.37
C4'-N1	1.42
N1-H	1.01
C2-N1	1.37
C2-O3	1.22
C2-C4	1.51
C4-C5	1.34
C5-C6	1.48
C6-O7	1.22
C6-O8	1.36
O8-H8	0.97

Tabla 20. Valores de longitudes de enlace para el compuesto 5.

Enlace	Longitud de enlace (Å)
C10'-H10a'	1.09
C10'-C8'	1.51
C8'-O9'	1.20
C8'-O7'	1.38
O7'-C1'	1.39
C1'-C6'	1.39
C4'-N1	1.41
N1-H	1.01
C2-N1	1.38
C2-O3	1.22
C2-C4	1.53
C4-C5	1.53
C6-O7	1.21
C6-O8	1.35
O8-H8	0.97

Tabla 21. Valores de longitudes de enlace para el compuesto 6.

Enlace	Longitud de enlace (Å)
H8-O8	0.97
O8-C6	1.35
C6-O7	1.22
C6-C5	1.48
C5-C4	1.34
C4-C2	1.51
C2-O3	1.22
C2-N1	1.37
N1-H	1.01
N1-C4'	1.42
C4'-C3'	1.40
C4'-C5'	1.40

Tabla 21. Valores de longitudes de enlace para el compuesto 6.(continuación)

Enlace	Longitud de enlace (Å)
C1'-O7'	1.39
O7'-C8'	1.38
C8'-O9'	1.20
C8'-C10'	1.51
C10'-H10'a	1.09

Tabla 22. Valores de longitudes de enlace para el compuesto 7.

Enlace	Longitud de enlace (Å)
O7'-H7'	0.97
O7'-C1'	1.37
C4'-N1	1.43
N1-C6	1.41
C6-O7	1.21
C6-C5	1.52
C5-C4	1.53
C4-C2	1.52
C2-O3	1.21
C2-N1	1.41

Tabla 23. Valores de longitudes de enlace para el compuesto 8.

Enlace	Longitud de enlace (Å)
C4-H4	1.08
C4-C2	1.50
C4-C5	1.33
C2-O3	1.21
C2-N1	1.41
C5-H5	1.08
C5-C6	1.50
C6-O7	1.21
C6-N1	1.41

Tabla 23. Valores de longitudes de enlace para el compuesto **8.**(continuación)

Enlace	Longitud de enlace (Å)
N1-C4'	1.43
C1'-O7'	1.37
H7'-O7'	0.97

Tabla 24. Valores de longitudes de enlace para el compuesto **9.**

Enlace	Longitud de enlace (Å)
C4-C5	1.53
C5-C6	1.52
C6-O7	1.21
C6-N1	1.41
C4-C2	1.52
C2-O3	1.21
C2-N1	1.41
N1-C4'	1.43
C1'-O7'	1.39
O7'-C8'	1.37
C8'-O9'	1.21
C8'-C10'	1.51
C10'-H10'a	1.09

Tabla 25. Valores de longitudes de enlace para el compuesto **10.**

Enlace	Longitud de enlace (Å)
C5-H5	1.08
C5-C6	1.50
C5-C4	1.33
C6-O7	1.21
C6-N1	1.41
C4-H3	1.08
C4-C2	1.50
C2-O3	1.21
C2-N1	1.41

Tabla 25. Valores de longitudes de enlace para el compuesto **10**.(continuación)

Enlace	Longitud de enlace (Å)
N1-C4'	1.43
C1'-O7'	1.39
O7'-C8'	1.37
C8'-O9'	1.21
C8'-C10'	1.51
C10'-H10'a	1.09

SOLO LECTURA

APÉNDICE B

Ángulos de torsión.

Tabla 26. Valores de ángulos de enlace para el compuesto 1.

Fragmento	Ángulo (°)
H7'-O7'-C1'	109.0
O7'-C1'-C6'	123.1
O7'-C1'-C2'	117.5
H6'-C1'-C6'	119.9
C5'-C1'-C6'	121.0
C1'-C2'-H2'	119.2
C1'-C2'-C3'	119.8
C6'-C5'-H6'	119.1
C6'-C5'-H5'	120.9
C6'-C5'-C4'	119.9
H5'-C5'-C4'	119.4
C5'-C4'-N1	123.5
C5'-C4'-C3'	118.9
H2'-C2'-C3'	119.1
C2'-C3'-H3'	121.1
C2'-C3'-C4'	119.7
H'3-C3'-C4'	117.6
C3'-C4'-N1	114.9
C4'-N1-H	128.8
C4'-N1-C2	116.3
H-N1-C2	124.2
N1-C2-O3	114.5
N1-C2-C4	121.3
O3-C2-C4	108.6
C2-C4-H4a	108.6
C2-C4-H4b	114.4
C2-C4-H4c	107.3
C4-H4a-H4c	108.9

Tabla 27. Valores de ángulos de enlace para el compuesto 2.

Fragmento	Ángulo (°)
C4-H4b-H4c	108.8
C4-H4a-H4c	109.0
C4-H4a-H4b	107.3
H4c-C4-C2	114.4
H4b-C4-C2	108.6
H4a-C4-C2	108.5
C4-C2-O3	121.4
C4-C2-N1	114.4
C2-O3-N1	124.1
C2-N1-H	116.2
C2-N1-C4'	128.9
N1-H-C4'	114.9
N1-C4'-C3'	117.4
N1-C4'-C5'	123.4
C4'-C3'-H3'	120.0
C4'-C3'-C2'	120.6
C4'-C5'-H5'	119.3
C4'-C5'-C6'	120.0
C4'-C3'-C5'	119.2
C3'-H3'-C2'	119.4
C2'-C3'-H2'	120.9
C2'-C3'-C1'	119.6
C2'-H2'-C1'	119.4
C2'-C1'-O7'	116.2
C2'-C1'-C6'	120.5
C1'-O7'-C8'	120.8
C1'-C6'-H6'	120.2
C1'-C6'-C5'	119.6
C6'-H5'-C5'	120.7
C6'-C5'-C1'	120.0

Tabla 27. Valores de ángulos de enlace para el compuesto 2. (continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
C6'-C5'-H6'	119.7
C6'-C1'-O7'	123.2
O7'-C8'-O9'	124.5
O7'-C8'-C10'	109.5
C8'-O9'-C10'	126.0
C8'-C10'-H10' ^c	110.1
C8'-C10'-H10' ^a	109.3
C8'-C10'-H10' ^b	110.0
C10'-H10' ^c -H10' ^a	110.1
C10'-H10' ^a -H10' ^b	110.0
C10'-H10' ^c -H10' ^b	107.3

Tabla 28. Valores de ángulos de enlace para el compuesto 3.

Fragmento	Ángulo (°)
H7'-O7'-C1'	109.1
O7'-C1'-C2'	122.8
O7'-C1'-C6'	117.4
C1'-C2'-H(C2')	120.0
C1'-C2'-C3'	120.3
C1'-C6'-H6'	119.0
C1'-C6'-C5'	119.8
C2'-H2'-C3'	119.7
C2'-C3'-C4'	120.4
C3'-H(C3')-C4'	120.2
C3'-C4'-N1	119.4
C3'-C4'-C5'	121.3
C6'-H6'-C5'	119.2
C6'-C5'-H5'	121.2
C6'-C5'-C4'	119.9
C5'-C4'-N1	119.3

Tabla 28. Valores de ángulos de enlace para el compuesto 3. (continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
C4'-N1-H	119.4
C4'-N1-C2	117.6
H-N1-C2	129.9
H-N1-C2	112.0
N1-C2-O3	120.5
N1-C2-C4	118.4
C2-O3-C4	121.0
C2-C4-H4b	106.2
C2-C4-H4a	112.3
C4-H4a-H4b	107.1
C4-H4b-C5	109.0
C4-H4a-C5	111.3
C4-H5a-C5	109.9
C4-C5-H5b	111.5
C4-C5-C6	112.4
C5-H5a-H5b	107.1
C5-H5a-C6	107.8
C5-H5b-C6	108.0
C5-O7-C6	126.1
C5-O8-C6	111.7
C6-O7-O8	122.2
C6-O8-H8	106.2

Tabla 29. Valores de ángulos de enlace para el compuesto 4.

Fragmento	Ángulo (°)
H7'-O7'-C1'	109.2
O7'-C1'-C6'	122.8
O7'-C1'-C2'	117.4
C1'-C6'-H6'	120.1

Tabla 29. Valores de ángulos de enlace para el compuesto 4.(continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
C1'-C6'-C5'	120.0
C1'-C2'-H2'	118.9
C1'-C2'-C3'	119.9
H6'-C6'-C5'	119.9
C6'-C5'-H5'	119.9
C6'-C5'-C4'	120.5
C6'-C1'-C2'	119.8
H5'-C5'-C4'	119.6
C5'-C4'-N1	120.6
C5'-C4'-C3'	119.2
H2'-C2'-C3'	121.2
C2'-C3'-H3'	120.2
C2'-C3'-C4'	120.6
H3'-C3'-C4'	119.2
C3'-C4'-N1	120.2
C4'-N1-H	118.1
H-N1-C2	112.6
C4'-N1-C2	127.8
N1-C2-O3	122.5
N1-C2-C4	118.8
O3-C2-C4	118.5
C2-C4-H4	113.9
C2-C4-C5	127.0
H(C4)-C4-C5	118.4
C4-C5-H(C5)	120.3
C4-C5-C6	123.4
H5-C5-C6	116.3
C5-C6-O7	126.5
C5-C6-O8	111.1
O7-C6-O8	122.5
C6-O8-H8	106.0

Tabla 30. Valores de ángulos de enlace para el compuesto 5.

Fragmento	Ángulo (°)
H10'c-C10'-C8'	111.1
H10'c-C10'-H10'b	107.1
H10'c-C10'-H10'a	109.8
H10'b-C10'-C8'	111.1
H10'b-C10'-H10'a	109.8
H10'a-C10'-C8'	108.0
C10'-C8'-O9'	124.7
C10'-C8'-O7'	117.3
C8'-O9'-O7'	118.0
C8'-O7'-C1'	122.2
C1'-C2'-H2'	119.5
C1'-C2'-C3'	119.6
C1'-C6'-H6'	119.4
C1'-C6'-C5'	119.8
C2'-H2'-C3'	120.8
C2'-C3'-H3'	119.9
C2'-C3'-C4'	120.7
C3'-H3'-C4'	119.4
C3'-C4'-N1	118.8
C3'-C4'-C5'	119.0
C6'-H6'-C5'	120.7
C6'-C5'-H5'	119.6
C6'-C5'-C4'	120.4
C5'-H5'-C4'	120.0
C5'-C4'-N1	122.1
C4'-N1-H	116.6
C4'-N1-C2	131.1
C1'-C2'-C6'	120.4
N1-H-C2	111.1
N1-C2-O3	119.4

Tabla 30. Valores de ángulos de enlace para el compuesto 5. (continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
N1-C2-C4	118.8
C2-O3-C4	121.8
C2-C4-H4a	110.6
C2-C4-H4b	108.4
C2-C4-C5	110.5
C4-H4a-C5	110.7
C4-H4a-H4b	107.4
C4-H4b-C18	109.1
C4-C5-H5b	110.6
C4-C5-H5a	111.0
C4-C5-C6	111.7
C5-H5a-H5b	107.2
C5-H5a-C6	108.1
C5-H5b-C6	108.1
C5-C6-O7	125.6
C5-C6-O8	111.6
C6-O7-O8	122.7
C6-O8-H8	106.2

Tabla 31. Valores de ángulos de enlace para el compuesto 6.

Fragmento	Ángulo (°)
H10'c-C10'-H10'b	107.1
H10'c-C10'-H10'a	109.8
H10'c-C10'-C8'	111.0
H10'b-C10'-C8'	111.1
H10'a-C10'-C8'	108.0
C10'-C8'-O9'	124.7
C10'-C8'-O7'	117.3
O9'-C8'-O7'	118.0

Tabla 31. Valores de ángulos de enlace para el compuesto **6**.(continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
C8'-O7'-C1'	122.3
O7'-C1'-C6'	119.6
O7'-C1'-C2'	119.7
C1'-C6'-H6'	119.5
C1'-C6'-C5'	119.7
C6'-C1'-C2'	120.6
C1'-C2'-H2'	119.5
C1'-C2'-C3'	119.6
C6'-H6'-C5'	120.9
C6'-H5'-C5'	119.9
C6'-C5'-C4'	120.3
C2'-H2'-C3'	120.9
C2'-C3'-H3'	120.2
C2'-C3'-C4'	120.4
C3'-H3'-C4'	119.4
C3'-C4'-C5'	119.4
C5'-H5'-C4'	119.8
C4'-N1-H	117.4
C4'-N1-C2	128.8
N1-H-C2	111.8
N1-C2-O3	121.7
N1-C2-C4	119.7
C2-O3-C4	118.5
C2-H4-C4	113.8
C2-C4-C5	127.0
C4-H4-C5	118.6
C4-C5-H5	120.3
C4-C5-C6	123.4
C5-H5-C6	116.3
C5-C6-O7	126.3

Tabla 31. Valores de ángulos de enlace para el compuesto 6.(continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
C5-C6-O8	111.0
C6-O7-O8	122.7
C6-O8-H8	106.2

Tabla 32. Valores de ángulos de enlace para el compuesto 7.

Fragmento	Ángulo (°)
O7'-H7'-C1'	109.2
O7'-C1'-C2'	122.8
O7'-C1'-C6'	117.5
C1'-C2'-H2'	120.1
C1'-C3'-C2'	120.2
C1'-C6'-H6'	119.0
C1'-C5'-C6'	120.1
C1'-C2'-C6'	119.7
C2'-H2'-C3'	119.7
C2'-C3'-H3'	119.9
C3'-C2'-C4'	120.0
C3'-H3'-C4'	120.1
C3'-C4'-N1	120.1
C3'-C4'-C5'	119.8
C6'-H6'-C5'	120.9
C5'-C6'-H5'	119.9
C5'-C6'-C4'	120.2
C5'-H5'-C4'	119.9
C5'-C4'-N1	120.1
C4'-N1-C6	123.7
C4'-N1-C2	123.6
N1-C6-O7	125.3
N1-C6-C5	108.2
N1-C6-O3	125.3

Tabla 32. Valores de ángulos de enlace para el compuesto 7.(continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
N1-C6-C4	108.2
C6-O7-C5	126.5
C6-C5-H5a	108.6
C6-C5-H5b	108.3
C6-C5-C4	105.5
C5-H5a-H5b	106.9
C5-H5a-C4	113.6
C5-H5a-C4	113.6
C5-C4-H4a	113.6
C5-C4-H4b	113.8
C5-C4-C2	105.5
C4-H4a-C2	108.3
C4-H4b-C2	108.6
C4-H4a-H4b	106.9
C4-C2-O3	126.5

Tabla 33. Valores de ángulos de enlace para el compuesto 8.

Fragmento	Ángulo (°)
C4-H4-C2	121.4
C4-H4-C5	129.7
C4-C2-O3	127.3
C4-C2-N1	106.2
C4-C5-H5	129.7
C4-C5-C6	121.4
C4-C2-C5	108.9
C2-O3-N1	126.5
C2-N1-C4'	125.2
C2-N1-C6	109.7
C5-H5-C6	121.4
C5-C6-O7	127.3

Tabla 33. Valores de ángulos de enlace para el compuesto **8**. (continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
C5-C6-N	106.3
C6-O7-N	126.5
C6-N1-C4'	125.1
N1-C4'-C5'	120.2
N1-C4'-C3'	120.1
C4'-C5'-H5'	119.9
C4'-C6'-C5'	120.2
C4'-C2'-C3'	120.0
C4'-C3'-H3'	120.1
C4'-C3'-C5'	119.7
C6'-H5'-C5'	119.9
C6'-C5'-H6'	120.9
C6'-C5'-C1'	120.1
C6'-H6'-C1'	119.0
C6'-C1'-O7'	117.5
C6'-C1'-C2'	119.37
C3'-H3'-C2'	119.9
C2'-C3'-H2'	119.6
C2'-C3'-C1'	120.2
C2'-H2'-C1'	120.1
C2'-C1'-O7'	122.8
C1'-O7'-H7'	109.2

Tabla 34. Valores de ángulos de enlace para el compuesto **9**.

Fragmento	Ángulo (°)
H5a-C5-H5b	106.9
H5b-C5-C6	108.6
H5b-C5-C4	113.8
H5a-C5-C6	108.3
C5-C6-O7	126.5

Tabla 34. Valores de ángulos de enlace para el compuesto **9**. (continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
C5-C6-N1	108.1
C5-C4-C2	105.5
C5-C4-H4a	113.6
C5-C4-H4b	113.8
C6-O7-N1	125.3
C6-N1-C4'	123.6
C2-C6-N1	112.7
H4a-C4-C2	108.3
H4b-C4-C2	108.5
C4-C2-O3	126.5
C4-C2-N1	108.1
N1-C4'-C3'	120.0
N1-C4'-C5'	120.0
C5-C6-C4	105.5
C4'-C3'-H3'	120.2
C4'-C2'-C3'	119.7
C4'-C5'-H5'	120.0
C4'-C6'-C5'	120.4
C2'-C3'-H3'	120.1
C2'-C3'-H2'	120.8
C2'-C3'-C1'	120.8
C3'-C4'-C5'	120.8
C6'-H5'-C5'	119.6
C6'-C5'-H6'	120.2
C6'-C5'-C1'	119.1
C6'-H6'-C1'	120.6
C6'-C1'-O7'	123.6
C2'-H3'-C1'	119.2
C1'-C2'-O7'	115.5
C2'-C1'-C6'	120.8
C1'-O7'-C8'	121.8

Tabla 34. Valores de ángulos de enlace para el compuesto 9. (continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
O7'-C8'-O9'	124.6
O7'-C8'-C10'	109.4
C8'-O9'-C10'	126.0
C8'-C10'-H10'a	109.3
C8'-C10'-H10'c	110.0
C8'-C10'-H10'b	110.0
C10'-H10'c-H10'a	110.0
C10'-H10'b-H10'c	107.3
C10-H10'b-H10'a	110.1

Tabla 35. Valores de ángulos de enlace para el compuesto 10.

Fragmento	Ángulo (°)
C5-H5-C6	121.4
C5-H5-C4	129.7
C5-C6-O7	127.3
C5-C6-N1	106.3
C5-C4-H4	129.7
C5-C4-C2	108.9
C5-C6-C4	108.9
C5-O7-N1	126.5
C6-N1-C4'	125.2
C6-N1-C2	109.6
C4-H4-C2	121.4
C4-C2-O3	127.3
C4-C2-N1	106.3
C2-O3-N1	126.5
C2-N1-C4'	125.2
N1-C4'-C5'	120.1
N1-C4'-C3'	120.0
C4'-C3'-H3'	120.2

Tabla 35. Valores de ángulos de enlace para el compuesto **10**. (continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
C4'-C3'-C2'	119.7
C4'-C5'-H5'	1203.0
C4'-C6'-C5'	120.4
C4'-C3'-C5'	119.9
C2'-H3'-C3'	120.1
C2'-C3'-H2'	120.8
C2'-C3'-C1'	120.0
C2'-H2'-C1'	119.2
C2'-C1'-O7'	115.6
C2'-C1'-C6'	120.7
C6'-H5'-C5'	119.6
C6'-C5'-H6'	120.2
C6'-C5'-C1'	119.2
C6'-H6'-C1'	120.6
C6'-C1'-O7'	123.6
C1'-O7'-C8'	121.7
O7'-C8'-O9'	124.6
O7'-C8'-C10'	109.4
C8'-O9'-C10'	126.0
C8'-C10'-H10'a	109.3
C8'-C10'-H10'b	110.0
C8'-C10'-H20'c	110.0
C8'-H10'c-H10'a	110.0
C8'-H10'c-H10'b	107.3
C8'-H10'b-H10'a	110.1

APÉNDICE C

Ángulo diedro.

Tabla 36. Valores de ángulos diedros para el compuesto 1.

Fragmento	Ángulo (°)
H7'-O7'-C1'-C2'	-180.0
H7'-O7'-C1'-C6'	0.0
O7'-C1'-C2'-H2'	0.0
O7'-C1'-C2'-C3'	180.0
O7'-C1'-C6'-H6'	0.0
O7'-C1'-C5'-C6'	-180.0
C1'-C2'-H2'-C3'	0.0
C1'-C2'-C3'-H3'	-180.0
C1'-C2'-C3'-C4'	0.0
C1'-C6'-H6'-C5'	0.0
C1'-C5'-C6'-H5'	180.0
C1'-C5'-C6'-C4'	0.0
H2'-C2'-C3'-H3'	0.0
H2'-C2'-C3'-C4'	180.0
C2'-C3'-H3'-C4'	0.0
C2'-C3'-C4'-C5'	0.0
C2'-C3'-C4'-N1	-180.0
C2'-C1'-C6'-O7'	0.0
H3'-C3'-C4'-C5'	180.0
H3'-C3'-C4'-N1	0.0
C3'-C4'-C5'-C6'	0.0
C3'-C4'-N1-H1	0.0
C3'-C4'-N1-C2	180.0
H6'-C5'-C6'-H5'	0.0
H6'-C5'-C6'-C4'	180.0
C5'-C6'-H5'-C4'	180.0
C5'-C6'-C4'-N1	180.0
H5'-C5'-C4'-N1	0.0

Tabla 36. Valores de ángulos diedros para el compuesto 1. (continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
H5'-C5'-C4'-C3'	180.0
C5'-C4'-N1-H1	180.0
C5'-C4'-N1-C2	0.0
C5'-C6'-C1'-C2'	0.0
C6'-C1'-C2'-C3'	0.0
C6'-C1'-C2'-H2'	180.0
C4'-N1-H1-C2	0.0
C4'-N1-C2-O3	0.0
C4'-N1-C2-C4	-180.0
C5'-C4'-C3'-N1	0.0
H1-N1-C2-C4	0.0
N1-H1-C2-O3	-180.0
N1-C2-O3-C4	0.0
N1-C2-C4-H4c	-0.1
N1-C2-C4-H4a	-121.9
N1-C2-C4-H4b	121.8
O3-C2-C4-H4c	179.9
O3-C2-C4-H4b	-58.2
O3-C2-C4-H4a	58.1
C2-C4-H4b-H4a	41.2
C2-C4-H4b-H4c	30.8
C2-C4-H4a-H4c	30.8
C4-H4a-H4b-H4c	36.3

Tabla 37. Valores de ángulos diedros para el compuesto **2**.

Fragmento	Ángulo (°)
H4a-C4-C2-O3	53.7
H4a-C4-C2-N1	-126.6
H4a-C4-H4c-C2	33.5
H4a-C4-H4b-C2	41.3
H4a-C4-H4b-H4c	37.1
H4c-C4-C2-N1	-4.7
H4c-C4-C2-N1	117.0
H4c-C4-C2-O3	175.7
H4b-C4-C2-O3	-62.6
H4c-C4-H4b-C2	-33.5
C4-C2-O3-N1	-0.2
C4-C2-N1-H1	0.6
C4-C2-N1-C4'	-179.3
O3-C2-N1-H1	-179.8
O3-C2-N1-C4'	0.3
C2-N1-H1-C4'	-0.1
C2-N1-C4'-C3'	-178.7
C2-N1-C4'-C5'	1.3
H1-N1-C4'-C3'	1.4
H1-N1-C4'-C5'	-178.6
N1-C4'-C3'-H3'	0.3
N17'-C4'-C2'-C3'	-179.7
N1-C4'-C5'-H5'	-0.2
N1-C4'-C5'-C6'	179.9
N1-C3'-C4'-C5'	0.0
C4'-C3'-H3'-C2'	0.0
C4'-C2'-C3'-H2'	-179.8
C1'-C2'-C3'-C4'	-0.1
C4'-C5'-H5'-C6'	-0.1
C1'-C5'-C6'-H6'	-179.6

Tabla 37. Valores de ángulos diedros para el compuesto **2**. (continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
C1'-C5'-C6'-C4'	-0.3
H3'-C2'-C3'-H2'	0.2
H3'-C2'-C3'-C1'	179.9
C2'-C3'-H2'-C1'	-0.2
C2'-C3'-C1'-O7'	-176.2
C2'-C3'-C1'-C6'	-0.2
H2'-C2'-C1'-O7'	3.5
H2'-C2'-C1'-C6'	-179.5
C2'-C1'-O7'-C8'	-135.1
C2'-C1'-C6'-H6'	179.7
C2'-C1'-C5'-C6'	0.4
H5'-C5'-C6'-H6'	0.6
H5'-C5'-C6'-C1'	179.9
C5'-C6'-H6'-C1'	-179.3
C5'-C6'-C1'-O7'	176.1
H6'-C6'-C1'-O7'	-4.6
C6'-C1'-O7'-C8'	49.1
C2'-C6'-C1'-O7'	2.4
C1'-O7'-C8'-O9'	-0.4
C1'-O7'-C8'-C10'	179.6
O7'-C8'-O9'-C10'	-180.0
O7'-C8'-C10'-H10'a	-179.9
O7'-C8'-C10'-H10'b	59.2
O7'-C8'-C10'-H10'c	-58.9
O9'-C8'-C10'-H10'a	0.1
O9'-C8'-C10'-H10'b	-120.8
O9'-C8'-C10'-H10'c	121.1
C8'-C10'-H10'b-H10'c	-34.3
C8'-C10'-H10'b-H10'a	39.0
C8'-C10'-H10'a-H10'c	-32.7

Tabla 38. Valores de ángulos diedros para el compuesto 3.

Fragmento	Ángulo (°)
H7'-O7'-C1'-C6'	179.5
H7'-O7'-C1'-C2'	-0.4
O7'-C1'-C6'-H6'	0.0
O7'-C1'-C6'-C5'	179.4
O7'-C1'-C2'-H2'	0.5
O7'-C1'-C2'-C3'	179.3
C1'-C6'-H6'-C5'	0.4
C1'-C5'-C6'-H5'	-178.9
C1'-C5'-C6'-C4'	1.0
C1'-C2'-H2'-C3'	178.8
C1'-C2'-C3'-H3'	-178.6
C1'-C2'-C3'-C4'	1.8
H6'-C6'-C5'-H5'	0.4
H6'-C6'-C5'-C4'	-179.7
H6'-C6'-C1'-C2'	180.0
C6'-C5'-H5'-C4'	0.1
C6'-C5'-C4'-N1	177.3
C6'-C5'-C4'-C3'	0.1
H5'-C5'-C4'-N1	-2.8
H5'-C5'-C4'-C3'	-180.0
C5'-C4'-N1-H1	-2.8
C5'-C4'-N1-C2	128.1
C5'-C4'-C3'-H3'	178.9
C5'-C4'-C3'-C2'	-1.5
H2'-C2'-C3'-H3'	0.1
H2'-C2'-C3'-C4'	-179.5
C2'-C3'-H3'-C4'	0.2
C2'-C3'-C4'-N1	-178.6
H5'-C3'-C4'-N1	0.2
C3'-C4'-N1-H1	116.6

Tabla 38. Valores de ángulos diedros para el compuesto **3**. (continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
C3'-C4'-N1-C2	-54.8
C4'-N1-H1-C2	4.7
C4'-N1-C2-O3	169.9
C4'-N1-C2-C4	-14.5
H1-N1-C2-O3	-1.9
H1-N1-C2-C4	173.7
N1-C2-O3-C4	175.5
N1-C2-C4-H4b	-92.0
N1-C2-C4-H4a	24.7
N1-C2-C4-C5	149.9
O3-C2-C4-H4b	83.6
O3-C2-C4-H4a	-159.7
O3-C2-C4-C5	-34.6
C2-C4-H4a-H4b	33.5
C2-C4-C5-H5a	-48.1
C2-C4-C5-H5b	166.7
C2-C4-C5-C6	-71.9
H4b-C4-H4a-C5	171.6
H4b-C4-C5-H5a	-98.4
H4b-C4-C5-H5b	50.2
H4b-C4-C5-C6	171.6
H4a-C4-C5-H5a	-173.8
H4a-C4-C5-H5b	-67.6
H4a-C4-C5-C6	53.8
C4-C5-H5a-H5b	121.2
C4-C5-H5a-C6	31.1
C4-C5-H5b-C6	-123.4
C4-C5-C6-O8	177.8
C4-C5-C6-O7	-2.6
H5a-C5-H5b-C6	42.1

Tabla 38. Valores de ángulos diedros para el compuesto 3. (continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
H5a-C5-C6-O7	-123.8
H5a-C5-C6-O8	56.6
H5b-C5-C6-O7	120.9
H5b-C5-C6-O8	-58.8
C5-C6-O7-O8	0.2
C5-C6-O8-H8	-179.4
C6-O7-O8-H8	0.9

Tabla 39. Valores de ángulos diedros para el compuesto 4.

Fragmento	Ángulo (°)
H7'-O7'-C1'-C6'	0.0
H7'-O7'-C1'-C2'	-179.8
O7'-C1'-C6'-H6'	-0.5
O7'-C1'-C6'-C5'	-179.2
O7'-C1'-C2'-H2'	-0.3
O7'-C1'-C2'-C3'	-179.4
C1'-C6'-H6'-C5'	-0.7
C1'-C5'-C6'-H5'	177.6
C1'-C5'-C6'-C4'	-1.6
C1'-C2'-H2'-C3'	0.6
C1'-C2'-C3'-H5'	177.6
C1'-C2'-C3'-C4'	-1.1
H6'-C6'-C5'-H5'	-1.1
H6'-C6'-C5'-,C4'	179.7
C6'-C5'-H5'-C4'	0.5
C6'-C5'-C4'-C3'	1.2
C6'-C5'-C4'-N1	179.3
H5'-C5'-C4'-N1	0.0
H5'-C5'-C4'-C3'	-178.0
C5'-C4'-N1-H1	-128.2

Tabla 39. Valores de ángulos diedros para el compuesto **4**. (continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
C5'-C4'-N1-C2	66.6
C5'-C4'-C3'-H3'	-178.6
C5'-C4'-C3'-C2'	0.2
H2'-C2'-C3'-H3'	-1.4
H2'-C2'-C3'-C4'	179.8
C2'-C3'-H3'-C4'	-0.7
C2'-C3'-C4'-N1	-177.9
H3'-C3'-C4'-N1	3.3
C3'-C4'-N1-H1	49.9
C3'-C4'-N1-C2	-115.3
C5'-C4'-C3'-N1	1.1
C4'-N1-H1-C2	8.2
C4'-N1-C2-O3	176.7
C4'-N1-C2-C4	-8.0
H1-N1-C2-O3	10.8
H1-N1-C2-C4	-173.9
N1-C2-O3-C4	2.9
N1-C2-C4-H4	-104.5
N1-C2-C4-C5	84.9
O3-C2-C4-H4	71.0
O3-C2-C4-C5	-99.6
C2-C4-H4-C5	-5.0
C2-C4-C5-H5	171.8
C2-C4-C5-C6	-7.3
H4-C4-C5-H5	1.6
H4-C4-C5-C6	-177.5
C4-C5-H5-C6	0.5
C4-C5-C6-O7	-0.5
C4-C5-C6-O8	179.3
H5-C5-C6-O7	-179.7

Tabla 39. Valores de ángulos diedros para el compuesto **4**. (continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
H5-C5-C6-O8	0.1
C5-C6-O7-O8	0.1
C5-C6-O8-H8	-179.6
O7-C6-O8-H8	0.3

Tabla 40. Valores de ángulos diedros para el compuesto **5**.

Fragmento	Ángulo (°)
H10'c-C10'-H10'b-H10'a	35.1
H10'c-C10'-H10'b-C8'	-37.6
H10'c-C10'-H10'a-C8'	33.8
H10'c-C10'-C8'-O9'	-120.6
H10'c-C10'-C8'-O7'	59.4
H10'b-C10'-H10'a-C8'	-39.2
H10'b-C10'-C8'-O9'	120.3
H10'b-C10'-C8'-O7'	-59.7
H10'a-C10'-C8'-O9'	-0.1
H10'a-C10'-C8'-O7'	179.8
C10'-C8'-O9'-O7'	-0.0
C10'-C8'-O7'-C1'	0.2
O9'-C8'-O7'-C1'	-179.8
C8'-O7'-C1'-C6'	92.1
C8'-O7'-C1'-C2'	-92.0
O7'-C1'-C6'-H6'	-3.6
O7'-C1'-C6'-C5'	177.2
O7'-C1'-C2'-H2'	2.5
O7'-C1'-C2'-C3'	-175.9
C1'-C6'-H6'-C5'	-0.4
C1'-C6'-C5'-H5'	176.9
C1'-C6'-C5'-C4'	-2.0
C1'-C2'-H2'-C3'	-1.0

Tabla 40. Valores de ángulos diedros para el compuesto **5**. (continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
C1'-C2'-C3'-H3'	178.3
C1'-C2'-C3'-C4'	-0.5
H6'-C6'-C5'-H5'	-2.3
H6'-C6'-C5'-C4'	178.7
C6'-C5'-H5'-C4'	-0.6
C3'-C5'-C4'-N1	-177.3
C6'-C5'-C4'-C3'	1.6
H5'-C5'-C4'-N1	0.0
H5'-C5'-C4'-C3'	-177.4
C5'-C4'-N1-H1	-143.1
C5'-C4'-N1-C2	50.6
C5'-C4'-C3'-H3'	-179.1
C5'-C4'-C3'-C2'	-0.3
H2'-C2'-C3'-H3'	-0.1
H2'-C2'-C3'-C4'	-178.9
C2'-C3'-H3'-C4'	-0.6
C2'-C3'-C4'-N1	-177.7
H3'-C3'-C4'-N1	3.4
C3'-C4'-N1-H1	34.3
C3'-C4'-N1-C2	-132.1
C4'-N1-H1-C2	-7.3
C4'-N1-C2-O3	175.3
C4'-N1-C2-C4	-4.9
H1-N1-C2-O3	8.4
H1-N1-C2-C4	-171.8
N1-C2-O3-C4	0.1
N1-C2-C4-H4b	84.3
N1-C2-C4-H4a	33.2
N1-C2-C4-C5	156.1
O3-C2-C4-H4b	95.4

Tabla 40. Valores de ángulos diedros para el compuesto **5**. (continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
O3-C2-C4-H4a	-147.1
O3-C2-C4-C5	-24.2
C2-C4-H4a-H4b	34.1
C2-C4-H4b-C5	-120.4
C2-C4-H4a-C5	-35.9
C2-C4-C5-H5a	169.6
C2-C4-C5-H5b	50.7
C2-C4-C5-C6	-69.7
H4a-C4-H4b-C5	39.3
H4a-C4-C5-H5a	-67.6
H4a-C4-C5-H5b	173.5
H4a-C4-C5-C6	53.1
H4b-C4-C5-H5a	50.4
H4b-C4-C5-H5b	-68.4
H4b-C4-C5-C6	171.1
C4-C5-H5a-H5b	38.0
C4-C5-H5a-C6	-35.5
C4-C5-H5b-C6	30.5
C4-C5-C6-O7	117.6
C4-C5-C6-O8	-61.7
H5a-C5-H5b-C6	35.8
H5a-C5-C6-O7	117.6
H5a-C5-C6-O8	-61.7
H5b-C5-C6-O8	54.0
H5b-C5-C6-O7	-126.7

Tabla 41. Valores de ángulos diedros para el compuesto **6**.

Fragmento	Ángulo (°)
H10'c-C10,-H10'b-H10'a	-119.2
H10'c-C10,-H10'b-C8'	-37.6
H10'c-C10'-C8'-O9'	-119.7
H10'c-C10,-C8'-O7'	60.3
H10'b-C10'-C8'-O9'	121.2
H10'b-C10'-C8'-O7'	-58.8
H10'a-C10'-C8'-O9'	0.7
H10'a-C10'-C8'-O7'	-179.3
H10'a-H10'b-C10'-C9'	32.4
C10'-C8'-O9'-O7'	0.0
C10'-C8'-O7'-C1'	-0.1
O9'-C8'-O7'-C1'	179.9
C8'-O7'-C1'-C6'	92.8
C8'-O7'-C1'-C2'	-91.3
O7'-C1'-C6'-H6'	-3.5
O7'-C1'-C6'-C5'	177.2
O7'-C1'-C5'-H2'	2.4
O7'-C1'-C2'-C3'	-175.9
O7'-C1'-C2'-C6'	2.4
C1'-C6'-H6'-C5'	-179.3
C1'-C6'-C5'-H5'	177.3
C1'-C6'-C5'-C4'	-2.0
H6'-C6'-C5'-H5'	178.7
H6'-C6'-C5'-C4'	0.4
C6'-C5'-H5'-C4'	179.2
C6'-C5'-C4'-N1	1.3
H5'-C5'-C4'-N1	-0.1
H5'-C5'-C4'-C3'	-178.0
C5'-C4'-N1-H1	-141.2
C5'-C4'-N1-C2	56.3

Tabla 41. Valores de ángulos diedros para el compuesto **6**. (continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
C5'-C4'-C3'-C2'	0.1
C5'-C4'-N1-C3'	-1.2
H2'-C2'-C3'-H3'	-0.6
H2'-C2'-C3'-C4'	-179.0
C1'-C2'-H2'-C3'	-1.0
C1'-C2'-C3'-H3'	177.6
C1'-C2'-C3'-C4'	-0.7
C2'-C3'-H3'-C4'	1.0
C2'-C3'-C4'-N1	-177.9
H3'-C3'-C4'-C5'	-178.3
H3'-C3'-C4'-N1	3.8
C3'-C4'-N1-H1	36.7
C3'-C4'-N1-C2	-125.8
C4'-N1-H1-C2	-9.6
C4'-N1-C2-O3	175.9
C4'-N1-C2-C4	-8.0
H1-N1-C2-O3	12.6
H1-N1-C2-C4	-171.3
N1-C2-O3-C4	2.1
N1-C2-C4-H4	-107.5
N1-C2-C4-C5	82.2
O3-C2-C4-H4	68.7
O3-C2-C4-C5	-101.6
C2-C4-H4-C5	-5.2
C2-C4-C5-H5	171.7
C2-C4-C5-C6	-7.3
H4-C4-C5-H5	1.8
H4-C4-C5-C6	-177.2
C4-C5-H5-C6	0.5
C4-C5-C6-O7	-0.3

Tabla 41. Valores de ángulos diedros para el compuesto 6. (continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
C4-C5-C6-O8	179.5
H5-C5-C6-O7	-179.4
H5-C5-C6-O8	0.5
C5-C6-O7-O8	0.1
C5-C6-O8-H8	-179.7
C6-O7-O8-H8	0.1

Tabla 42. Valores de ángulos diedros para el compuesto 7.

Fragmento	Ángulo (°)
H7'-O7'-C1'-C2'	0.0
H7'-O7'-C1'-C6'	-180.0
O7'-C1'-C2'-H2'	0.1
O7'-C1'-C2'-C3'	-179.8
O7'-C1'-C6'-H6'	0.1
O7'-C1'-C6'-C5'	-179.7
O7'-C1'-C6'-C2'	0.0
C1'-C2'-H2'-C3'	-0.1
C1'-C2'-C3'-H3'	-19.4
C1'-C2'-C3'-C4'	-0.5
H2'-C2'-C3'-H3'	0.7
H2'-C2'-C3'-C4'	179.6
C2'-C3'-H3'-C4'	0.7
C2'-C3'-C4'-C5'	0.3
C2'-C3'-C4'-N1	-179.6
C6'-H6'-C5'-H5'	0.7
C6'-H6'-C5'-C4'	179.7
C5'-C6'-H5'-C4'	-0.6
C4'-C5'-C6'-N1	-179.9
C5'-C6'-C4'-C3'	0.3
H5'-C5'-C4'-N1	-0.9

Tabla 42. Valores de ángulos diedros para el compuesto **7**. (continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
H5'-C5'-C4'-C3'	179.2
C5'-C4'-N1-C6	-137.5
C5'-C4'-N1-C2	42.5
C5'-C4'-C2'-C3'	0.3
H3'-C3'-C4'-N1	-0.7
H3'-C3'-C4'C5'	179.1
C3'-C4'-N1-C6	42.3
C3'-C4'-N1-C2	-137.6
C4'-N1-C6-O7	-0.9
C4'-N1-C6-C5	179.4
C4'-N1-C2-O3	-0.4
C4'-N1-C2-C4	179.4
N1-C6-O7-C5	-0.1
N1-C6-C5-H5a	123.6
N1-C6-C5-H5b	-120.7
N1-C6-C5-C4	1.2
O7-C6-C5-H5a	-56.2
O7-C6-C5-H5b	59.5
O7-C6-C5-C4	-178.5
C6-C5-H5a-H5b	-41.5
C6-C5-H5a-C4	-29.0
C6-C5-H5b-C4	37.7
C6-C5-C4-H4a	117.1
C6-C5-C4-H4b	-120.2
C6-C5-C4-C2	-1.3
H5a-C5-H5b-C4	-31.6
H5a-C5-C4-H4a	-1.8
H5a-C5-C4-H4b	120.8
H5a-C5-C4-C2	-120.3
H5b-C5-C4-H4a	-124.4

Tabla 42. Valores de ángulos diedros para el compuesto **7**. (continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
H5b-C5-C4-H4b	-1.8
H5b-C5-C4-C2	117.1
C5-C4-H4a-H4b	31.5
C5-C4-H4a-C2	37.7
C5-C4-H4b-C2	-40.4
C5-C4-C2-O3	-178.8
C5-C4-C2-N1	1.0
H4a-C4-H4a-C2	-35.7
H4a-C4-C2-O3	-59.2
H4a-C4-C2-N1	-120.9
H4b-C4-C2-O3	-56.5
H4b-C4-C2-N1	123.3
C4-C2-O3-N1	-0.1

Tabla 43. Valores de ángulos diedros para el compuesto **8**.

Fragmento	Ángulo (°)
H7'-O7'-C1'-C6'	-180.0
H7'-O7'-C1'-C2'	0.0
O7'-C1'-C6'-C2'	0.0
O7'-C1'-C6'-H6'	0.1
O7'-C1'-C6'-C5'	-179.5
O7'-C1'-C2'-H2'	0.0
O7'-C1'-C2'-C3'	-179.6
C1'-C6'-H6'-C5'	0.3
C1'-C5'-C6'-H5'	-179.9
C1'-C5'-C6'-C4'	-0.9
C1'-C2'-H2'-C3'	0.2
C1'-C2'-C3'-H3'	-179.8
C1'-C2'-C3'-C4'	-0.9
H6'-C5'-C6'-H5'	0.6

Tabla 43. Valores de ángulos diedros para el compuesto **8**. (continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
H6'-C5'-C6'-C4'	179.5
C5'-C6'-H5'-C4'	-0.5
C5'-C6'-C4'-N1	-179.7
C5'-C6'-C4'-C3'	0.5
H5'-C5'-C4'-N1	-0.7
H5'-C5'-C4'-C3'	179.4
C5'-C4'-C3'-H3'	179.4
C5'-C4'-C3'-C2'	0.5
C5'-C4'-N1-C2	41.0
C5'-C4'-N1-C6	-139.0
H2'-C2'-C3'-H3'	0.5
H2'-C2'-C3'-C4'	179.4
C2'-C3'-H3'-C4'	0.7
C2'-C3'-C4'-N1	-179.4
H3'-C3'-C4'-N1	-0.5
C3'-C4'-N1-C2	-139.1
C3'-C4'-N1-C6	40.9
C4'-C3'-C5'-N1	0.1
C4'-N1-C2-C6	0.0
C4'-N1-C2-O3	-0.2
C4'-N1-C2-C4	-179.9
C4'-N1-C6-O7	-0.6
C4'-N1-C6-C5	179.8
N1-C2-O3-C4	-0.2
N1-C2-C4-H4	-179.9
N1-C2-C4-C5	0.1
N1-C6-O7-C5	-0.2
N1-C6-O7-H5	-179.8
N1-C6-C5-C4	0.2
O3-C2-C4-H4	0.4

Tabla 43. Valores de ángulos diedros para el compuesto **8**. (continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
O3-C2-C4-C5	-179.6
C2-C4-H4-C5	0.0
C2-C4-H4-C5	179.9
C2-C4-H5-C5	-0.1
H4-C4-C5-H5	-0.2
H4-C4-C5-C6	179.8
C4-C5-H5-C6	0.0
C4-C5-C6-O7	-179.4
C4-C5-C6-N1	0.2
H5-C5-C6-O7	0.6
H5-C5-C6-N1	-179.8
C5-C6-O7-N1	-0.2
C5-C6-N1-C2	-0.1
O7-C6-N1-C2	179.5
C6-N1-C2-O3	179.7
C6-N1-C2-C4	0.0

Tabla 44. Valores de ángulos diedros para el compuesto **9**.

Fragmento	Ángulo (°)
H4a-H4b-C4-C2	41.5
H4a-C4-C2-O3	59.3
H4a-C4-C2-N1	-120.7
H4b-C4-C2-O3	-56.4
H4b-C4-C2-N1	123.5
H4b-C4-H4a-C5	-33.9
H4b-C4-C5-H5a	-2.1
H4b-C4-C5-H5b	120.5
H4b-C4-C5-C6	-120.5
H4a-C4-C5-H5b	-2.1
H4a-C4-C5-H5a	-124.7
H4a-C4-C5-C6	116.8
C4-C2-O3-N1	0.0

Tabla 44. Valores de ángulos diedros para el compuesto **9**. (continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
C4-C2-N1-C4'	179.7
C4-C2-N1-C6	-0.3
C4-C5-H5a-H5b	-33.9
C4-C5-H5a-C6	37.7
C4-C5-H5b-C6	117.2
C4-C5-C6-O7	-178.4
C4-C5-C6-N1	1.5
O3-C2-N1-C4'	-0.3
O3-C2-N1-C6	179.7
C2-N1-C4'-C5'	41.5
C2-N1-C4'-C3'	-138.5
C2-N1-C4'-C6	0.0
C2-N1-C6-O7	179.1
C2-N1-C6-C5	-0.8
H5a-H5b-C5-C6	41.5
H5b-C5-C6-O7	-56.0
H5b-C5-C6-N1	123.9
H5a-C5-C6-O7	59.7
H5a-C5-C6-N1	-120.4
C5-C6-O7-N1	0.1
C5-C6-N1-C4'	179.2
O7-C6-N1-C4'	-0.9
C6-N1-C4'-C5'	-138.5
C6-N1-C4'-C3'	41.5
N1-C4'-C3'-C5'	0.0
N1-C4'-C5'-H5'	-1.0
N1-C4'-C5'-C6'	-179.8
N1-C4'-C3'-H3'	-0.7
N1-C4'-C3'-C2'	-179.5
C4'-C5'-H5'-C6'	-0.6
C4'-C5'-C6'-H6'	-179.7
C4'-C5'-C6'-C1'	-0.8
H5'-C5'-C6'-H6'	1.4
H5'-C5'-C6'-C1'	-179.7
C5'-C6'-H6'-C1'	-0.6

Tabla 44. Valores de ángulos diedros para el compuesto **9**. (continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
C5'-C6'-C1'-O7'	176.7
C5'-C6'-C1'-C2'	0.8
H6'-C6'-C1'-O7'	-4.4
H6'-C6'-C1'-C2'	179.7
C6'-C1'-O7'-C8'	42.3
C6'-C1'-C2'-H2'	179.5
C6'-C1'-C2'-C3'	-0.1
H3'-C2'-C3'-H2'	1.0
H3'-C2'-C3'-C1'	-179.4
C4'-C3'-H3'-C2'	0.7
C4'-C2'-C3'-H2'	179.9
C4'-C2'-C3'-C1'	-0.5
C2'-C3'-H2'-C1'	0.3
C2'-C3'-C1'-O7'	-176.3
H2'-C2'-C1'-O7'	3.3
C2'-C3'-C4'-C5'	0.5
C3'-C4'-C5'-C6'	0.2
H3'-C3'-C4'-C5'	179.4
H5'-C5'-C4'-C3'	179.0
C6'-C2'-C1'-O7'	-2.3
C1'-O7'-C8'-O9'	-0.6
C1'-O7'-C8'-C10'	179.2
O7'-C8'-O9'-C10'	-0.6
O7'-C8'-C10'-H10'a	-60.0
O7'-C8'-C10'-H10'b	60.0
O7'-C8'-C10'-H10'c	180.0
O9'-C8'-C10'-H10'a	119.1
O9'-C8'-C10'-H10'b	-120.9
O9'-C8'-C10'-H10'c	-0.9
C8'-C10'-H10'a-H10'b	-40.4
C8'-C10'-H10'a-H10'c	40.4
C8'-C10'-H10'b-H10'c	-32.9
C10'-H10'a-H10'b-H10'c	35.3

Tabla 45. Valores de ángulos diedros para el compuesto **10**.

Fragmento	Ángulo (°)
H10'a-H10'b-H10'c-C10'	-36.3
H10'a-H10'b-C10'-C8'	-32.7
H10'a-H10'c-C10'-C8'	-38.9
H10'b-H10'c-C10'-C8'	-34.4
H10'a-C10'-C8'-O7'	179.1
H10'a-C10'-C8'-O9'	-1.1
H10'b-C10'-C8'-O7'	58.0
H10'b-C10'-C8'-O9'	-122.1
H10'c-C10'-C8'-O7'	-60.0
H10'c-C10'-C8'-O9'	119.8
C10'-C8'-O9'-O7'	-0.1
C10'-C8'-O7'-C1'	179.2
O9'-C8'-O7'-C1'	-0.7
C8'-O7'-C1'-C2'	-141.3
C8'-O7'-C1'-C6'	42.6
O7'-C1'-C2'-C6'	-2.1
O7'-C1'-C2'-H2'	3.2
O7'-C1'-C2'-C3'	-176.1
O7'-C1'-C6'-H6'	-4.5
O7'-C1'-C6'-C5'	176.8
C1'-C2'-H2'-C3'	-0.4
C1'-C2'-C3'-H3'	-179.8
C1'-C2'-C3'-C4'	-0.9
C1'-C6'-H6'-C5'	-178.7
C1'-C5'-C6'-H5'	179.9
C1'-C5'-C6'-C4'	-1.2
H2'-C2'-C3'-H3'	0.9
H2'-C2'-C3'-C4'	179.8
C2'-C3'-H3'-C4'	0.7
C2'-C3'-C4'-N1	-179.3

Tabla 45. Valores de ángulos diedros para el compuesto **10**. (continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
C2'-C3'-C4'-C5'	0.7
H3'-C3'-C4'-N1	-0.4
H3'-C3'-C4'-C5'	179.6
C3'-C4'-N1-C6	38.9
C3'-C4'-N1-C2	-141.3
C3'-C4'-C5'-H5'	179.3
C3'-C4'-C5'-C6'	0.4
C5'-H6'-C6'-H5'	1.2
H6'-C5'-C6'-C4'	-179.9
C5'-C6'-H5'-C4'	-0.6
C5'-C6'-C4'-N1	-179.6
C6'-C1'-C2'-C3'	0.1
C2'-C1'-C5'-C6'	0.9
C2'-C3'-C1'-C6'	0.1
H5'-C5'-C4'-N1	-0.7
C5'-C4'-N1-C6	-141.2
C5'-C4'-N1-C2	38.6
C4'-N1-C6-C2	0.1
C4'-N1-C6-O7	-0.6
C4'-N1-C6-C5	179.7
C4'-N1-C2-O3	0.1
C4'-N1-C2-C4	-179.8
N1-C6-O7-C5	-0.2
N1-C6-C5-H5	-179.8
N1-C6-C5-C4	0.2
O7-C6-C5-H5	0.5
O7-C6-C5-C4	179.5
C6-C5-H5-C4	0.0
C6-C5-C4-H4	179.8
C6-C5-C4-C2	-0.2

Tabla 45. Valores de ángulos diedros para el compuesto **10**. (continuación)

Fragmento	Ángulo (°)
H5-C5-C4-H4	-0.2
H5-C5-C4-C2	179.8
C5-C4-H4-C2	0.0
C5-C4-C2-O3	-179.8
C5-C4-C2-N1	0.1
H4-C4-C2-O3	0.3
H4-C4-C2-N1	-179.9
C4-C2-O3-N1	0.1
C4-C2-N1-C6	0.1
O3-C2-N1-C6	179.9
C2-N1-C6-C5	-0.2
C2-N1-C6-O7	179.6
