

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA  
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

**PROPIEDADES ELECTROSTATICAS  
DE MOLECULAS DE INTERES FARMACOLOGICO**

*Lic. Andrés E. Goeta*



FACULTAD DE  
CIENCIAS EXACTAS  
BIBLIOTECA DEL DEPARTAMENTO  
DE FISICA

Trabajo de Tesis para optar al grado de

*Doctor en Física*

*El presente Trabajo de Tesis para optar al grado de Doctor en Física, fue desarrollado en el Laboratorio de Cristalografía del Departamento de Física de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata, bajo la dirección de la Prof. Dra. Graciela Punte y el Prof. Dr. Blas "Parva" Rivero.†*

*Al Parva.*

## **AGRADECIMIENTOS**

A pesar de la angustia por escribir esto su ausencia, quiero expresar sobre el papel la infinita deuda de gratitud que tengo con el Parva por todas sus enseñanzas, su paciencia y su constante buen humor que me hicieron desde el principio, allá lejos y hace tiempo, sentir al laboratorio como mi segunda casa.

A Graciela, no sólo por haberme dirigido para la realización de este trabajo sino también por todos los esfuerzos para lograr que mi formación profesional fuera la mejor posible,

Al Dr. Julio Marañón, que como director del PROFIMO siempre se preocupa para que sus miembros tengamos todas las facilidades para realizar nuestro trabajo del mejor modo posible,

Al Dr. Luis Bruno Blanch por toda la colaboración, sugerencias, material, cristales y buena disposición,

Al Dr. Raul Cachau, que aunque parezca mentira no conozco personalmente pero sin cuya colaboración y permanente disposición, correo electrónico mediante, hubiera sido imposible la concreción de esta tesis,

A Javier, Gustavo y Gerardo por toda la ayuda que me brindaron y por todos los buenos momentos que hemos compartido estos últimos cuatro años,

A la Prof. Dr. Judith Howard y al Dr. Roy Copley por su apoyo y constante aliento,

A mi esposa, por haber hecho mis objetivos los suyos, por su constante apoyo y aliento y por haberme acompañado permanentemente, incluyendo las noches en vela en el laboratorio,

A mis padres, por su incondicional apoyo y confianza desde que hace unos 16 años decidí que quería estudiar física, aunque ni ellos ni yo sabíamos lo que eso significaría,

Y por último debo agradecer a la Universidad Nacional de La Plata, al CONICET, al British Council y a la Fundación Antorchas por el apoyo económico brindado, que permitió la realización de este trabajo,

A los amigos y colegas que siempre brindaron su apoyo y sus palabras de aliento,

**GRACIAS**

## RESUMEN

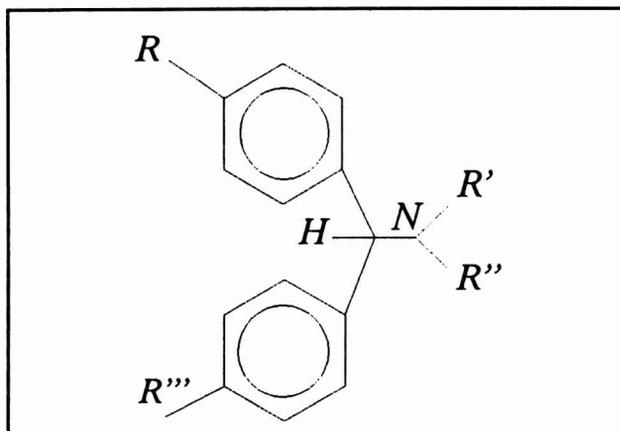
El diseño de fármacos se ha basado en gran medida en el estudio de la conformación de las moléculas de interés. Estas en general son moléculas pequeñas (de menos de 100 átomos) cuya acción farmacológica se lleva a cabo mediante la interacción con macromoléculas específicas (receptores).

La afinidad da cuenta de la facilidad con que se produce la interacción del fármaco con la superficie del receptor y se explica mediante el modelo "llave-cerradura", el cual supone que el receptor tiene la capacidad de reconocer a los agentes endógenos (o a compuestos similares) a través de requerimientos estéricos muy específicos. Este modelo ha constituido la base de la búsqueda de la relación estructura-actividad como primer paso para el entendimiento de los mecanismos de acción farmacológica y para el diseño de nuevos materiales.

Sin embargo, en la etapa de acercamiento al receptor el fármaco deberá ser reconocido por interacciones de más largo alcance (como por ej. las coulombianas) y en la etapa de unión las interacciones electrostáticas y contactos hidrofóbicos jugarán un papel importante en la afinidad fármaco-receptor. Por lo tanto, la determinación y análisis de la distribución de carga electrónica de los fármacos, que brinda información tanto sobre la contribución estérica como electrostática de los mismos, aparece como una forma adecuada de racionalizar la respuesta farmacológica de una familia de compuestos relacionados.

La cristalografía proporciona el medio para la obtención de la densidad electrónica a partir de un observable físico como es la intensidad de los rayos-x dispersados por un monocristal. Datos de difracción de rayos-X de muy buena calidad, alta resolución y obtenidos a baja temperatura permiten obtener la información experimental requerida para establecer las correlaciones mencionadas. En el caso de no disponerse de monocristales de la calidad adecuada para la realización de estos estudios es necesario recurrir a cálculos teóricos que se realizan, en general, sobre geometrías moleculares optimizadas. La elección del criterio para llegar a la geometría optimizada es de fundamental importancia para obtener resultados confiables. Los fármacos actúan, o deben ser transportados, en solución. Por lo tanto podría pensarse que la geometría optimizada en un medio isótropo (molécula libre, fase gaseosa) describirá mejor a la molécula activa. Sin embargo, en la mayor parte de los casos estudiados en la literatura, la conformación molecular en el entorno anisotrópico del cristal resulta mas adecuada para describir su capacidad de interactuar con el receptor.

La bencidrilamina ( $R=R'=R''=R'''=H$ ) y sus derivados, de fórmula general:



son inhibidores de los espasmos de la musculatura lisa inducidos por histamina.

Estudios existentes en la literatura encontraron una correlación parcial entre actividad y efecto hidrofóbico y entre actividad y densidad local de carga en el carbono del puente determinada a partir de cálculos de orbitales moleculares mediante el método de Hückel Extendido (EHMO).

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, el presente trabajo busca identificar los parámetros relevantes para el entendimiento de las diferencias existentes en la actividad farmacológica presentadas por los distintos derivados. A tal efecto, se combinaron varias aproximaciones experimentales y teóricas para la determinación y análisis de los parámetros estructurales y electrónicos en estos compuestos.

Se resolvieron, por difracción de rayos-x de monocristal, las estructuras moleculares de la bencidrilamina y de varios de sus derivados en la forma de clorohidratos, los cuales presentan distinto grado de actividad espasmolítica. El objetivo fue parametrizar los requerimientos estructurales de los compuestos activos e intentar establecer la dependencia de la actividad farmacológica con los efectos estéricos inducidos por los distintos sustituyentes.

Los resultados obtenidos mostraron diferencias conformacionales entre la bencidrilamina y los derivados más activos que indicarían que el sitio receptor necesita que el fármaco presente una conformación perpendicular deformada y que un aumento de la distancia del N al centro de los anillos aromáticos y un aumento del efecto hidrofóbico, dentro de un rango determinado, favorece el aumento de la actividad.

Todos los compuestos activos presentan puentes de hidrógeno intermoleculares que dan lugar a la formación de un catión bencidrilamonio. Además, en solución y al pH de la experiencia, se ha determinado que estos compuestos actúan como bases. Por lo tanto, para establecer la validez de la hipótesis de transferibilidad de la conformación de mínima energía

obtenida en estado sólido al medio líquido, en el que las moléculas deben ser transportadas, se encaró la optimización de la geometría, a partir de la cristalográfica, de la bencidrilamina y de derivados seleccionados (protonados y no protonados) utilizando métodos *ab-initio*.

Las conformaciones optimizadas para los derivados monosustituídos, mostraron que éstas diferían de la conformación cristalográfica. Por lo tanto, al no mantenerse los parámetros conformacionales de las geometrías en estado sólido, con los que se había podido relacionar la actividad, se debió encarar otro tipo de análisis que permitiera dar cuenta de la variación de la actividad farmacológica.

Partiendo del supuesto de que las moléculas que se unen a un dado sitio de un receptor deben tener propiedades electrostáticas similares, se decidió realizar estudios que permitieran obtener dichas propiedades.

Debido a las dificultades para la obtención de monocristales de la calidad adecuada para la realización de estos estudios a partir de difracción de rayos-X, fue necesario recurrir a cálculos teóricos. Para obtener información sobre la bondad de los resultados obtenidos de esa manera, se determinó, a partir de datos de difracción de rayos-X, la densidad electrónica de la molécula de benceno, el cual forma parte de las moléculas de interés. La comparación de los resultados experimentales y teóricos obtenidos en el benceno, justificó la determinación teórica de la densidad electrónica de carga de las distintas moléculas (cuyas conformaciones cristalográficas y/u optimizadas habían sido previamente establecidas) para poder efectuar el análisis de las propiedades electrostáticas .

Se determinaron las densidades electrónicas y las propiedades electrostáticas correspondientes a las geometrías cristalográficas y optimizadas. El análisis del potencial electrostático de las moléculas optimizadas en su forma no protonada, que son las que actúan en la biofase, mostró que éste presenta mínimos en la zona de los pares solitarios del N y de los anillos aromáticos y que la profundidad de los mismos varía con la actividad .

En base a los resultados obtenidos se pudo proponer un modelo para la actividad antagonista no competitiva de la histamina que presentan la bencidrilamina y sus derivados. Este modelo supone el reconocimiento de la molécula por el receptor *via* el potencial electrostático y la interacción fármaco-receptor a través de la formación de un puente H que comprende al N amínico e induce un cambio conformacional en la molécula que facilita el acople.

# INDICE

## CAPITULO I

### MOLECULAS DE INTERES BIOLOGICO: FARMACOS

Introducción .....	1
Acoplamiento fármaco receptor .....	3
ASPECTOS DINAMICOS - CONFORMACION ESENCIAL .....	3
FUERZAS INTERMOLECULARES QUE OPERAN EN LA INTERACCION	
FARMACO-RECEPTOR .....	4
Fundamentos de Farmacocinética .....	8
Membranas celulares. Transporte a través de las mismas. Canales iónicos ..	8
Actividad Biológica. Su medida. Curvas Dosis-Respuesta .....	10
Referencias .....	12

## CAPITULO II

### ESTUDIO DE LA DENSIDAD DE CARGA ELECTRONICA EN MOLECULAS Y CRISTALES

Modelo convencional para la determinación de estructuras moleculares ...	14
Factores que influyen en la determinación precisa de densidades	
electrónicas .....	16
Desarrollo de los modelos de densidad de carga electrónica .....	18
Análisis de la distribución de densidad electrónica $\rho(r)$ .....	19
Laplaciano de la distribución de densidad electrónica .....	25
Propiedades electrostáticas moleculares a partir de datos de difracción ...	27
DEFINICION DEL POTENCIAL ELECTROSTATICO .....	28
EL POTENCIAL ELECTROSTATICO A PARTIR DE LA SUMA DE FOURIER	
DE LOS FACTORES DE ESTRUCTURA .....	28
EVALUACION DEL POTENCIAL ELECTROSTATICO EN EL ESPACIO DIRECTO ..	29
UNIDADES .....	30
Referencias .....	30

## **CAPITULO III**

### **INTRODUCCION A LA SIMULACION COMPUTACIONAL**

Introducción .....	32
Métodos <i>Ab-Initio</i> .....	32
Referencias .....	39

## **CAPITULO IV**

### **ANTIISTAMINICOS. SU RELACION CON LAS BENCIDRILAMINAS.**

Histamina. Receptores, Agonistas y Antagonistas .....	41
Antihistamínicos .....	43
Relación estructura-actividad de antagonistas competitivos de la histamina	44
Antagonistas no competitivos: Derivados de la bencidrilamina .....	46
Referencias .....	47

## **CAPITULO V**

### **ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LA BENCIDRILAMINA Y SUS DERIVADOS**

Introducción .....	48
Compuestos estudiados .....	49
Conformaciones moleculares .....	49
Empaquetamientos cristalinos .....	53
Análisis de las conformaciones moleculares. Relación con la actividad biológica .....	63
Referencias .....	64

## **CAPITULO VI**

### **CONFORMACIONES DE MINIMA ENERGIA**

Introducción .....	65
--------------------	----

Moléculas analizadas .....	65
Optimización de los cationes .....	66
Optimización de las moléculas libres .....	67
Discusión .....	69
Referencias .....	70

## ***CAPITULO VII***

### **ESTUDIO TEORICO-EXPERIMENTAL DE LA DENSIDAD DE CARGA ELECTRONICA DE LA MOLECULA DE BENCENO. DERIVACION DE SUS PROPIEDADES ELECTROSTATICAS MOLECULARES.**

Introducción .....	72
Análisis de Densidad de Carga .....	73
Discusión .....	77
Referencias .....	81

## ***CAPITULO VIII***

### **PROPIEDADES ELECTROSTATICAS DE LAS BENCIDRILAMINAS**

Introducción .....	83
Cargas atómicas .....	83
Análisis topológico .....	86
Momentos dipolares y diferencias HOMO-LUMO .....	90
Potencial electrostático .....	91
Referencias .....	97

## ***CONCLUSIONES***

## ***APENDICE***

# CAPITULO I

## MOLECULAS DE INTERES BIOLOGICO: FARMACOS

### Introducción<sup>1,2,3</sup>

Los *fármacos* o principios activos, son sustancias puras químicamente definidas sintéticas o naturales que producen acciones biológicas (es decir, son capaces de modificar las condiciones de equilibrio de los sistemas vivos). Si su actividad biológica es útil con fines terapéuticos, éstos pueden dar lugar a *medicamentos*.

Se han dado numerosas clasificaciones de los fármacos. Una de ellas está relacionada con su especificidad estructural, otra, la tradicional, se basa en la acción terapéutica sobre órganos, síndromes patológicos o efectos idénticos. Finalmente se puede distinguir entre *agentes quimioterapéuticos*, que son los que se utilizan en defensa de microorganismos y parásitos alterando sus ciclos biológicos, y *agentes farmacodinámicos*, que son los que modulan las funciones fisiológicas. Dichas funciones se regulan por la acción de diversas biomoléculas tales como enzimas, hormonas, neurotransmisores, etc, cuya alteración puede corregirse mediante el empleo de sustancias externas al organismo (xenobióticas) que imiten o inhiban la acción de dichas biomoléculas o alteren su biosíntesis, liberación, almacenamiento, etc.

La acción de los *agentes farmacodinámicos* está basada en la existencia en los tejidos, de sitios selectivos con capacidad para acoplarse con moléculas naturales específicas. El acoplamiento conduce a lo que se denomina *respuesta* biológica. Los sitios de acoplamiento son macromoléculas semirígidas con una función biológica o bioquímica determinada. Dicha macromolécula puede ser una enzima o puede contener un *receptor*

De acuerdo con Ehrenpreis y colaboradores<sup>4</sup> se entiende por *receptor* a aquellos componentes de los tejidos que :

- a) Son macromoléculas que contienen sitios con propiedades de reconocimiento químico de moléculas naturales específicas (agentes endógenos, en general moléculas pequeñas, de menos de 100 átomos).
- b) la especificidad del sitio está genéticamente determinada así como la función de la macromolécula que lo contiene.
- c) La unión agente endógeno-receptor causa una perturbación específica en el receptor o su entorno que da lugar a la respuesta biológica.
- d) La iniciación de la respuesta descrita en c) no depende de la formación o ruptura de

## enlaces covalentes

Los receptores son, fundamentalmente, lipoproteínas embebidas en las membranas celulares, pero pueden ser también intracelulares o los propios ácidos nucleicos. Debe tenerse en cuenta que los receptores están continuamente recibiendo estímulos eléctricos y químicos a fin de controlar el transporte de moléculas al interior de las células y transformar regularmente unas moléculas en otras.

A los agentes endógenos que son transmisores de información se les llama *efectores* o *primeros mensajeros* y éstos en general poseen más de un tipo de receptor (usualmente dos). La respuesta biológica a un dado efector variará de acuerdo con el receptor con el cual interactúe. La función de los receptores es la de reconocer a sus efectores y transmitir las señales que estos imparten a la célula objetivo. La transmisión de la información a través de la membrana celular se logra principalmente de dos maneras:

- 1) Cambios conformacionales de las membranas receptoras que así modifican su permeabilidad a iones positivos o negativos (canales iónicos).
- 2) Promoción de la síntesis de otras moléculas transmisoras intracelulares (segundos mensajeros)

Existen moléculas orgánicas sintéticas, ausentes en los seres vivos, que inyectadas en los organismos ocupan los receptores de igual forma que los efectores naturales y producen la misma respuesta biológica que éstos. Tanto a las sustancias sintéticas como a los efectores naturales se les denomina genéricamente *agonistas*. En el caso de que la respuesta biológica producida por uno de estos agonistas sea menor que la máxima respuesta conocida (producida por otro agonista), éste será llamado *agonista parcial*. También existen moléculas orgánicas sintéticas que se unen al receptor pero no producen ningún tipo de respuesta biológica, o sea compiten con los agonistas por el receptor y bloquean el accionar de éstos. A estas sustancias se les llama *antagonistas*.

Teniendo en cuenta la descripción anterior podemos decir que los agentes farmacodinámicos son los agonistas y antagonistas, naturales y/o sintéticos. Dado que el efecto farmacodinámico es el resultado de la interacción entre el fármaco y macromoléculas biológicas, la sistematización del conocimiento tendiente al diseño de nuevos y mejores fármacos debe hacerse desde el punto de vista de los mecanismos de acción a nivel molecular.

La interacción fármaco-receptor depende en gran medida de la forma geométrica de la molécula de fármaco debido a que ésta debe encajar en el sitio de ligadura del receptor. La afinidad da cuenta de la facilidad con que se produce su acoplamiento con la superficie del receptor y se explica mediante el modelo "llave-cerradura", el cual supone que el receptor tiene la capacidad de reconocer a las sustancias endógenas activas (o a compuestos similares) a través de requerimientos estéricos muy específicos (selectividad estérica). Este modelo ha

constituído la base de la búsqueda de la relación estructura-actividad.<sup>5</sup>

En la etapa de acercamiento al receptor, el fármaco deberá ser reconocido por interacciones de más largo alcance (como por ej. las coulombianas) y en la etapa de unión las interacciones electrostáticas y los contactos hidrofóbicos jugarán un papel importante en su afinidad con el receptor. Esto implica que dicha afinidad depende no sólo de factores estéricos. Es decir la actividad biológica de un fármaco está relacionada con su estructura tridimensional así como con su estructura electrónica y con sus propiedades electrostáticas.

El conocimiento detallado de las interacciones *fármaco-receptor* permitiría conocer cómo y por qué actúa el fármaco y por lo tanto permitiría el diseño de otros más eficaces. La situación ideal para el diseño de fármacos sería el poseer el conocimiento detallado de la estructura tridimensional y la determinación de la distribución de carga del complejo fármaco-receptor. Esta forma de aproximación al problema está limitada por las dificultades para, y muchas veces la imposibilidad de, aislar dicho complejo. Otra forma de aproximación es a través del conocimiento de la estructura y distribución de carga del fármaco y del receptor por separado. En muchos casos la estructura del receptor es desconocida, por lo que de las dos partes involucradas en la interacción sólo una es conocida. En esta última situación y de acuerdo a lo dicho anteriormente, se tiene en cuenta que los distintos fármacos que producen el efecto requerido en un dado receptor deben tener similitudes químicas, estereoquímicas y electrostáticas entre ellos. En general existe un fragmento molecular común a todos y responsable de sus propiedades farmacodinámicas al que se llama farmacóforo.

De acuerdo con lo expresado anteriormente se puede concluir que el diseño racional de fármacos podría definirse como el conjunto de métodos usados para producir fármacos más potentes y selectivos por medio de cambios en el farmacóforo. Esos cambios podrían ser al azar pero también pueden ser cambios elegidos o predichos en función de un estudio detallado de las distintas propiedades (estructurales, electrónicas, etc) de un conjunto de fármacos que actúan sobre un dado receptor y de la relación entre estas propiedades con la actividad biológica resultante de la interacción con el receptor.

Por lo tanto, la determinación y análisis de la distribución de carga electrónica de los fármacos, que brinda información tanto sobre la contribución estérica como electrostática de los mismos, aparece como una forma adecuada de racionalizar la respuesta farmacológica de una familia de compuestos relacionados.

### **Acoplamiento fármaco receptor**

#### **ASPECTOS DINAMICOS - CONFORMACION ESENCIAL**

Como se ha dicho anteriormente, los efectores son pequeñas moléculas flexibles con posibilidad de adoptar diferentes conformaciones. En este terreno es donde los cálculos teóricos pueden aportar una ayuda considerable, ya que no siempre es posible contar con resultados experimentales.

La distinta respuesta biológica que produce un mismo transmisor al acoplarse a distintos receptores ha sido atribuida a la posibilidad de que en cada receptor, el transmisor interactúe con una conformación preferida o esencial, la cual no necesariamente tendría que ser una conformación de mínima energía, pero podría ser alcanzada con poco consumo de energía. Se puede suponer que el transmisor llega a la vecindad del receptor con una conformación de mínima energía y allí este último le provoca una perturbación que lleva al fármaco a la conformación adecuada para la formación del complejo fármaco-receptor.<sup>6</sup>

También podrían observarse distintas respuestas biológicas de dos enantiómeros que se acoplan al mismo receptor. Estas pueden interpretarse como debidas a diferencias en el acoplamiento, pero sólo si se supone que ambos enantiómeros tienen distribuciones análogas en el organismo y, en consecuencia, alcanzan concentraciones iguales en aquel. Esto no sucede siempre, ya que bastantes procesos de distribución y metabolismo son estereoselectivos o estereoespecíficos.<sup>7</sup>

Normalmente los transmisores tienen dos o más ángulos de torsión principales que permiten que por rotación alrededor de los enlaces respectivos se obtengan diferentes conformaciones. El estudio conformacional de un conjunto de fármacos que actúan sobre un receptor y su correlación con la actividad biológica permitiría, en principio, proponer cuáles serían las conformaciones esenciales que deberían tener futuros fármacos para su interacción con dicho receptor. Pero, como se dijo anteriormente, el fármaco puede sufrir transformaciones antes de llegar al sitio activo y eso es un problema a la hora de correlacionar conformación con actividad biológica. Lo ideal sería trabajar con fármacos 'conformacionalmente rígidos', pero es muy difícil obtener fármacos que mantengan su conformación hasta el momento de actuar con el receptor. Además, para obtener fármacos con diferentes conformaciones se introducen otros átomos o grupos de átomos que también modifican la estructura electrónica de las moléculas lo que también afecta la actividad biológica y dificulta un estudio comparativo. Por el otro lado existe también el peligro de que la rigidez de la molécula limite la posibilidad de que el fármaco sufra una modificación conformacional funcional necesaria para la interacción con el receptor.<sup>8</sup> De cualquier manera aún no existe una evidencia experimental que garantice que la conformación molecular del fármaco (agonista o antagonista) determine en forma concluyente su actividad biológica.

#### FUERZAS INTERMOLECULARES QUE OPERAN EN LA INTERACCION FARMACO-RECEPTOR

La unión del fármaco al receptor puede llevarse a cabo de manera reversible o

irreversible. En el segundo caso el enlace involucrado suele ser covalente, por lo que el desacople del complejo fármaco-receptor es lento o irreversible. Sin embargo esta unión debe durar, en general, sólo el tiempo necesario para producir el efecto deseado. O sea no debe ser una unión muy estable, sino por ejemplo, una dada por fuerzas intermoleculares débiles. Un enlace fuerte que dure más de lo estrictamente necesario usualmente produce distintas clases de envenenamientos o efectos colaterales no deseados. Para poder efectuar un análisis se recordarán los distintos tipos de interacciones moleculares.<sup>9,10</sup>

#### *Fuerzas de Intercambio o Repulsión:*

Dado que casi todas las moléculas estables poseen capas de electrones cerradas (o sea sus orbitales moleculares están doblemente ocupados), no pueden aceptar electrones de otras moléculas sin violar el principio de exclusión de Pauli. Por lo tanto, existe una barrera de potencial que se opone al acercamiento de otras moléculas a una distancia más corta que la suma de los radios de Van der Waals.

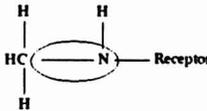
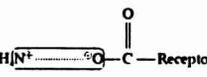
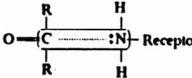
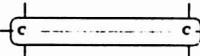
#### *Fuerzas Electroestáticas:*

En condiciones fisiológicas, las interacciones ión-ión son las más importantes entre las fuerzas de tipo electrostático, ya que se encuentran ionizados numerosos grupos funcionales como por ejemplo los restos de aminoácidos básicos o ácidos. La energía asociada a este tipo de enlace es de 5-10 Kcal/mol. Además, las moléculas pueden poseer varios tipos de multipolos eléctricos. Las interacciones que involucran cuadrupolos o momentos de orden superior son muy pequeñas y se descartan pero en cambio son muy frecuentes, debido a que actúan sobre cualquier molécula que presente enlaces polarizados, las atracciones ión-dipolo y las dipolo-dipolo. Respecto a estas últimas, se requiere una correcta orientación de los dipolos interactuantes para disminuir la energía por lo que en este sentido suelen llamarse fuerzas de orientación. Cuando un fármaco se 'pega' a un sitio del receptor, la atracción causada por las interacciones dipolares pueden ser considerables siempre y cuando las orientaciones de los dipolos del fármaco y el receptor sean las correctas o en otras palabras cuando el potencial electrostático generado por el fármaco sea complementario al potencial generado por el receptor en el sitio de acción.

#### *Transferencia de Carga:*

La transferencia de carga intermolecular o las interacciones donador-aceptor ocurren entre donadores de electrones (bases de Lewis) y aceptores de electrones (ácidos de Lewis). Las mismas dan lugar a ligaduras covalentes, algunas con carácter sólo parcial. Una ligadura covalente entre grupos altamente polarizables es descripta usualmente, dentro del formalismo HOMO-LUMO, como la formación de un orbital molecular debida a la donación de electrones desde el orbital molecular ocupado de más energía del donador hacia el de menor

energía desocupado del aceptor.

Tipo de Enlace	Fuerza del Enlace (Kcal/mol)	Ejemplo
Covalente	40 - 140	
Iónico (en solución)	5 - 10	
Hidrógeno	1 - 7	
Dipolo-Dipolo	1 - 7	
Hidrofóbico	1	
London	0.5 - 1	

**Tabla 1.1**

*Ligaduras de Hidrógeno:*

Este tipo de ligaduras ocurre cuando un átomo de hidrógeno se encuentra ligado a otros dos (o tal vez más) átomos. Esquemáticamente se escribe D-H...A en donde D es el donador del Hidrógeno y A el aceptor. En principio todos los átomos más electronegativos que el hidrógeno (C,N,O,F,S,Cl,Se, Br,I) pueden actuar como aceptores y/o donores a pesar que

los enlaces más fuertes están asociados con los más electronegativos (N,O,F,Cl). Podría suceder que la molécula del fármaco tuviera átomos de hidrógeno terminales unidos a átomos muy electronegativos o bien que dicha molécula poseyera un centro muy electronegativo y el H para la formación del puente fuera provisto por el receptor. Este tipo de ligaduras pueden ser divididas en:

**DEBILES** : se observan cuando alguno de los grupos Donor o Aceptor no puede alcanzar la geometría correcta por alguna razón estérica. Esto es porque para maximizar la interacción el ángulo D-H...A debe estar entre 160° y 180°. En estos casos es usual encontrar que el hidrógeno se liga a otro aceptor formando así una ligadura de hidrógeno bifurcada.

**MEDIAS** : es típica del agua, alcoholes, aminas, amidas y ácidos carboxílicos y determina las propiedades de muchos sistemas de interés biológico. Poseen una geometría bien definida: el grupo O-H...O tiende a ser lineal; la distancia D-H no se alarga apreciablemente respecto a la distancia en ausencia de la ligadura de hidrógeno; la distancia D---A es prácticamente idéntica a la suma de los radios de Van der Waals.

**MEDIAS-FUERTES** : se pueden pensar como derivadas de las anteriores reforzadas por la presencia de cargas positivas y/o negativas.

**MUY FUERTES** : están asociadas con la presencia de iones. Hay un alargamiento pronunciado de la distancia D-H y el protón se encuentra muy cerca de la posición central entre el Donor y el Aceptor. La distancia D--A es más corta que la suma de los radios de Van der Waals.

### *Interacciones Hidrofóbicas*

El enlace hidrofóbico está basado en la ganancia de entropía que tiene lugar cuando una región hidrofóbica de un fármaco se une a otra región análoga del receptor, liberando de esa manera las moléculas de agua que usualmente se encuentran rodeando a ambos. El enlace es del orden de 0.7 Kcal./mol por grupo -CH<sub>2</sub>- y 2.0 Kcal./mol por anillo bencénico.

### *Fuerzas de Dispersión de London*

Estas son fuerzas se observan en grupos no-polares y provienen de dipolos inducidos, que a su vez son causa de la polarización o deformación de las nubes electrónicas. A pesar de que los grupos no-polares no presentan un momento dipolar medible, el movimiento de los electrones alrededor de los núcleos provoca dipolos fluctuantes. Cuando estos dipolos, en dos grupos moleculares distintos, se acercan uno a otro (4 a 6 Å), se produce una polarización mutua de las nubes electrónicas y se forman dipolos complementarios. La fuerza que se genera es débil pero es atractiva. Para un enlace entre un par de grupos metilenos la contribución es del orden de 0.7 Kcal/mol

La Tabla 1.1 condensa la información sobre las posibles interacciones fármaco-receptor.

## **Fundamentos de Farmacocinética**

Para producir el efecto deseado, un fármaco debe llegar a su sitio de acción en una concentración adecuada, por lo tanto para determinar la posible efectividad del mismo será necesario considerar:

- 1) Su habilidad de ser transportado por el flujo sanguíneo.
- 2) Su capacidad de cruzar las membranas intermedias
- 3) Su propiedad de no ser fácilmente metabolizado antes de llegar a su objetivo final.

Para determinar los dos primeros puntos se utiliza un parámetro llamado lipofilidad. Esta es la propiedad de ser soluble en fases lipídicas más que en agua. La lipofilidad está relacionada con la posibilidad de que el fármaco pueda ser transportado por las proteínas presentes en la sangre y de que pueda atravesar las membranas biológicas que se interponen entre el punto de administración y el sitio de acción. La cantidad más usada para tabular la lipofilidad de un fármaco fue propuesta por Hansch<sup>11</sup> y es el "log P", en donde P es el coeficiente de partición octanol-agua de la sustancia.<sup>12,13</sup> Log P es una cantidad relacionada con la energía libre. El transporte de los fármacos se realiza a través de proteínas como la albúmina, globulina, lipoproteínas, etc. las cuales hacen de portadores para fármacos cuyas lipofilidades varían en un amplio espectro de log P. Por el contrario el cruce de un fármaco a través de una membrana ocurre para un rango limitado de lipofilidades, observándose en general que la velocidad de cruce se incrementa con log P hasta un cierto valor a partir del cual las moléculas se vuelven tan grandes que su coeficiente de difusión comienza a disminuir.

Respecto al tercer punto se puede decir que los fármacos pueden experimentar transformaciones, conformacionales o químicas, antes y después de llegar al sitio activo. En general, una transformación anterior al arribo al sitio activo es un factor negativo dado que causa una disminución de la concentración cerca del objetivo final, a pesar que se conoce que en ciertos casos los productos de estas transformaciones son tanto o más activos que el fármaco inicial. La transformación en algún momento posterior a la interacción con el receptor es la que interrumpirá la acción del fármaco y la que producirá la excreción de los residuos principalmente a través del hígado o los riñones.

### **Membranas celulares. Transporte a través de las mismas. Canales iónicos.<sup>14</sup>**

Los fármacos que actúan directamente sobre la membrana celular pueden modificar el transporte de iones a través de las mismas. Su acción puede ser directa, mediante la alteración de la estructura de la membrana o por interferencia con el sistema de transporte, o indirecta, como consecuencia de su unión a un receptor.

Las membranas están compuestas casi enteramente por dos clases de moléculas: proteínas y lípidos. Las primeras actúan como catalizadores biológicos y dan a la membrana sus propiedades funcionales. Las segundas son las que proveen las propiedades estructurales de las membranas. Los lípidos de las membranas poseen un extremo hidrofóbico, o insoluble en agua, y un extremo hidrofílico o soluble en agua. La región hidrofílica es descripta como polar debido a que puede transportar iones; la región hidrofóbica es no-polar. La estructura de la membrana está formada por una doble capa de lípidos con los extremos polares dirigidos hacia el entorno acuoso del medio extracelular mientras que los extremos no-polares están orientados hacia el interior de la membrana y son los que mantienen la estructura de ésta.

Cuanto más fluida es la membrana, mayor es su permeabilidad, estando la fluidez controlada por el tipo de ácido graso (saturado o insaturado) que forma parte de los lípidos y por la presencia o ausencia de colesterol. Como consecuencia, existen zonas de distinta permeabilidad. Un gran número de proteínas son receptores de distintos fármacos pero existen otras que se sitúan en el interior de las membranas. Existen, asimismo proteínas de transmembrana que pueden contener poros, son transportadoras de iones y moléculas pequeñas las cuales se transportan activamente y pueden operar a ambos lados de la membrana. Cuando los ligandos se unen a este tipo de proteínas, éstas sufren un cambio conformacional que abre un camino acuoso de difusión desde el lugar de enlace hasta la otra cara de la membrana. El ligando queda entonces libre, produciéndose nuevamente un cambio conformacional que devuelve la proteína a su estado inicial.

Las células excitables son sensibles a cambios físicos y químicos. Mantienen una distribución asimétrica de iones, especialmente de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Mg}^{+2}$  y  $\text{Cl}^-$ , que genera y mantiene un gradiente de potencial y permite la formación de corrientes eléctricas después de una estimulación. La capa lipídica representa la principal barrera al transporte de iones a través de la membrana celular. Si el mecanismo de transporte se descontrola se produce un efecto letal. Las corrientes iónicas pueden servir para generar o modular otras respuestas químicas o eléctricas, como la propagación del potencial de acción. Algunos iones pueden tener el papel adicional de mensajeros intracelulares, como es el caso del  $\text{Ca}^{+2}$ , que está implicado en la secreción glandular y la contracción muscular. A cada ión le corresponde un potencial de equilibrio en el cual se igualan los gradientes eléctricos y de concentración.

Los canales que están regulados exclusivamente por "señales eléctricas", que pueden proceder de la activación de un receptor, se conocen como "canales dependientes del potencial"; mientras que los que están directamente regulados por una "señal química", es decir por el enlace de un efector (o un fármaco) a un receptor de la superficie celular, se conocen como "canales dependientes del receptor". En el caso de que la interacción sea con un fármaco, éste puede promover la activación (agonista) o inhibición (antagonista) del canal, aunque esta interacción es compleja porque depende del estado abierto o cerrado del canal

en el momento en que el fármaco se enlaza al receptor.

### **Actividad Biológica. Su medida. Curvas Dosis-Respuesta.<sup>3,15,16</sup>**

El desarrollo de un fármaco comienza con el reconocimiento de que un efecto farmacológico particular puede ser útil terapéuticamente. Una vez que un compuesto potencialmente útil ha sido hallado, hace falta saber no sólo qué es lo que el fármaco hace sino también cuán bien lo hace. De esta manera se pueden realizar comparaciones que llevarán al descubrimiento de nuevas fármacos.

Un punto crucial en farmacología molecular es la correcta definición de la 'actividad biológica'. Por ejemplo, un fármaco podría ser mejor agonista que otro u otros dependiendo de una o varias de las siguientes razones:

- Si se ajustara mejor al receptor (mejor acoplamiento)
- Si luego de ligarse, fuera más apropiado para producir los cambios conformacionales requeridos en el receptor. (mayor eficacia)
- Si fuera metabolizado más lentamente hacia un compuesto menos activo.
- Si fuera metabolizado más rápidamente hacia un compuesto más activo.
- Si su transporte dentro del cuerpo fuera mejor.
- Si su habilidad para cruzar membranas biológicas que se le interpusieran fuera mayor.
- Si la cantidad de fármaco aceptada por el receptor fuera menor o mayor.

Se define a la *dosis* como la cantidad administrada de fármaco, o mejor aún la cantidad de fármaco en la vecindad del receptor o *biofase*. En las mediciones *in vivo* diversos eventos condicionan la relación entre la cantidad administrada de un fármaco y su cantidad presente en la biofase. Por el contrario en los experimentos *in vitro* usando tejido aislado, se puede lograr una buena estimación de la concentración del fármaco presente en la mencionada biofase. La medición de la *respuesta* consiste en la determinación de un fenómeno físico, tal como la variación de la presión sanguínea o la contracción de un músculo. Los resultados de estas mediciones se expresan en curvas de respuesta vs. dosis ó respuesta vs. log. dosis.

La obtención y análisis de las curvas dosis-respuesta juega un papel fundamental en la farmacología molecular y cualquier teoría a nivel molecular de la acción de los fármacos debe ser consistente con dichas curvas. La base de la interpretación de las curvas se apoya en la idea de que para producir una respuesta el fármaco debe interactuar con su receptor específico. En este acoplamiento dos factores son fundamentales:

1) La *afinidad* del fármaco por el sitio activo del receptor, la cual es una medida de la capacidad del fármaco (sea agonista o antagonista) de ligarse al receptor.

2) La *actividad intrínseca*<sup>17</sup> o capacidad del fármaco para inducir respuesta.

En las Figs. 1.1 y 1.2 se muestran curvas de respuesta vs. log dosis de dos fármacos. En la Fig. 1.1 los dos (A y B) poseen igual actividad intrínseca (igual respuesta máxima) pero diferente afinidad (la de A mayor que la de B), ya que se necesita mayor dosis de B para provocar la misma respuesta máxima que A. En la Fig. 1.2 los dos fármacos (C y D) poseen aproximadamente igual afinidad, ya que las dosis para inducir respuesta son similares, pero tienen diferente actividad intrínseca. En este caso como la respuesta máxima de C es mayor que la de D, este último es un agonista parcial.

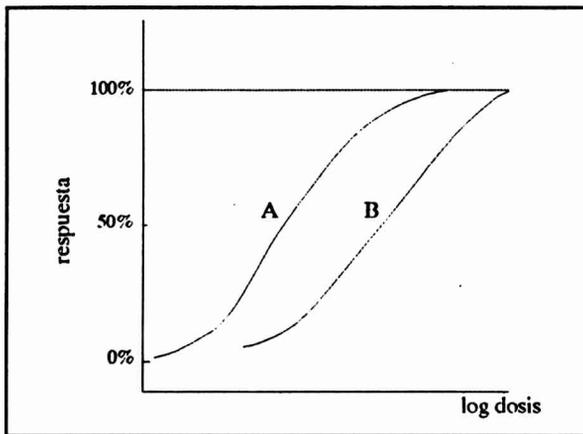


Figura 1.1

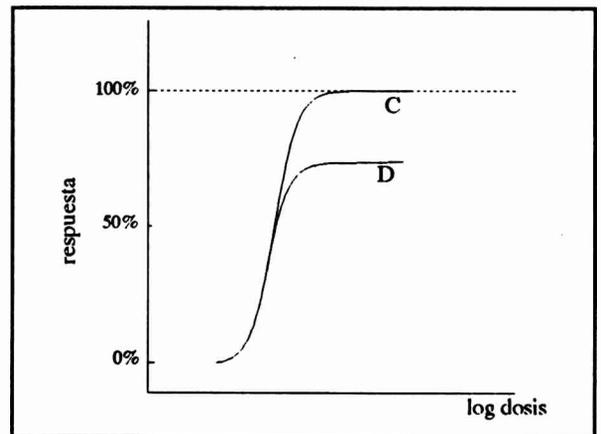


Figura 1.2

Los antagonistas tienen una elevada afinidad por el receptor pero no tienen actividad intrínseca ya que no producen respuesta. Si un antagonista B se administra junto con un agonista A, estos compiten por los sitios activos del receptor, y por lo tanto es necesaria una mayor dosis del agonista para provocar la respuesta máxima (Fig. 1.3). A este tipo de antagonismo se le llama *antagonismo competitivo*.

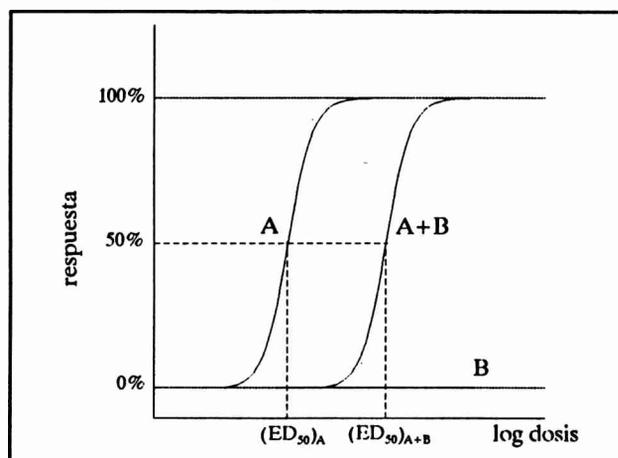


Figura 1.3

Otra forma de antagonismo se produce cuando el antagonista se acopla a un sitio distinto de aquel al cual se acopla el agonista. Al ligarse el antagonista, se produce una alteración de la conformación del sitio activo de tal manera que el agonista no puede ligarse a éste. Este tipo de antagonismo se llama *antagonismo no competitivo* porque agonista y antagonista no compiten entre sí por el sitio activo. El efecto de un antagonista no competitivo es el de reducir la respuesta máxima del agonista. (Fig. 1.2)

## Referencias

1. G. Gilli & P.A. Borea en: *The Application of Charge Density Research to Chemistry and Drug Design*, p. 241, Plenum Press, (1991) y referencias a partir de ésta.
2. C. Avendaño, *Introducción a la Química Farmacéutica*, McGraw-Hill, (1993) y referencias a partir de ésta.
3. W.O. Foye, *Principles of Medicinal Chemistry*, 3rd. ed., Lea & Febiger, (1989) y referencias a partir de ésta.
4. S. Ehrenpreis, J. Fleicher y T. Mittag. *Pharmacol. Rev.*, 21, 130, (1969).
5. F. Himmelwest, *The Collective Papers of Paul Ehrlich*, London, Pergamon Press, (1960).
6. L.B. Kier, *J. Med. Chem.*, 11, 441, (1968).
7. I.W. Mathison, W.E. Solomons, P.H. Morgan & R.R. Tidwell en: *Principles of Medicinal Chemistry*, Cap. 4, p. 49, y referencias a partir de ésta.
8. P.S. Portoghese, *J. Pharm. Sci.*, 60, 806, (1971).
9. A.I. Kitaigorodsky, *Molecular Crystals and Molecules*, Academic Press, New York, (1973).
10. J. Emsley, *Chem. Soc. Rev.*, 9, 91, (1980).
11. Hansch C. en: *Drug Design*, Vol. 1, E.J. Ariëns, ed., Academic Press, New York, (1971).
12. A.J. Leo, C. Hansch & D. Elkins, *Chem. Rev.*, 71, 525, (1971).

13. A.J. Leo, *Chem. Rev.*, 93, 1281, (1993).
14. C. Pedregal y C. Avendaño en: *Introducción a la Química Farmacéutica*, p. 337, McGraw-Hill, (1993).
15. E.A. Jáuregui, Tesis Doctoral, Fac. de Ciencias Exactas, UNLP, (1980) y referencias a partir de ésta.
16. M. Litter, *Farmacología*, p. 62, El Ateneo, (1980).
17. J.M. van Rossum & E.J. Ariëns, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 136, 385, (1982).

## CAPITULO II

### ESTUDIO DE LA DENSIDAD DE CARGA ELECTRONICA EN MOLECULAS Y CRISTALES

#### Modelo convencional para la determinación de estructuras moleculares

Se comenzará por considerar el modelo estructural usual que se usa para la determinación de geometrías moleculares por difracción de rayos-X. A partir de este modelo se describirán las modificaciones que permiten estudiar las uniones químicas y los distintos tipos de interacciones en la estructura molecular a través de la determinación y el análisis de la función densidad de carga  $\rho(\mathbf{r})$ .<sup>1,2,3</sup>

La determinación de la estructura molecular de un cristal, se basa en la relación existente entre el arreglo atómico y la intensidad  $I_H$  de un haz de rayos-X dispersado elásticamente según direcciones discretas  $\mathbf{H}=[h,k,l]$ . Los rayos-X son dispersados debido a su interacción con los electrones atómicos, produciéndose interferencia entre los rayos dispersados por las diferentes partes de cada átomo. De esta manera el poder dispersor de un átomo aislado dependerá básicamente de la cantidad de electrones atómicos y del ángulo de dispersión.<sup>4</sup> Para un arreglo periódico de varios átomos, se debe considerar la interferencia de las ondas dispersadas por los diferentes átomos. De esta manera se define al factor de estructura  $F_{hkl}$  como la dispersión en la dirección  $[hkl]$  debida a los átomos contenidos en una celda unidad :

$$F_{hkl} = F(\mathbf{H}) = \sum_n^{c.u.} f_n(hkl) e^{2\pi i(hx_n + ky_n + lz_n)} = \sum_n^{c.u.} f_n(\mathbf{H}) e^{2\pi i\mathbf{H}\mathbf{r}_n} \quad (2.1)$$

donde la suma se extiende a todos los átomos dentro de la celda unidad y  $x_n$ ,  $y_n$ ,  $z_n$  son las coordenadas fraccionarias del átomo  $n$ -ésimo. El poder dispersor atómico  $f_n$  representa la dispersión de los átomos en reposo y tiene una amplitud usualmente obtenida mediante cálculos autoconsistentes de Hartree-Fock.<sup>5</sup> Estos factores de dispersión son calculados suponiendo átomos aislados de densidad electrónica promediada esféricamente. Si se considera que los átomos se encuentran vibrando armónica y anisotrópicamente debido a los efectos de la temperatura, la ecuación 2.1 se transforma en:

$$F(\mathbf{H}) = \sum_n^{c.u.} f_n(\mathbf{H}) e^{2\pi i\mathbf{H}\mathbf{r}_n} \times e^{-\sum_{ij} h_i h_j \beta_n^{ij}} \quad (2.2)$$

La intensidad  $I_{hkl}$  de una reflexión en una dirección dada [hkl] puede ser medida y resulta ser, en la aproximación cinemática (aproximación probadamente válida para la mayoría de los cristales),<sup>4</sup> proporcional al cuadrado del factor de estructura  $F_{hkl}$ . Pero como puede observarse de las ecuaciones 2.1 y 2.2, el factor de estructura  $F_{hkl}$  es en general una cantidad compleja y por lo tanto no será inmediata la inversión de la serie 2.2 para obtener la expresión de la función densidad de carga:

$$\rho(\vec{r}) = \frac{1}{V} \sum_H F(H) e^{-2\pi H \cdot \vec{r}} \quad , \quad (2.3)$$

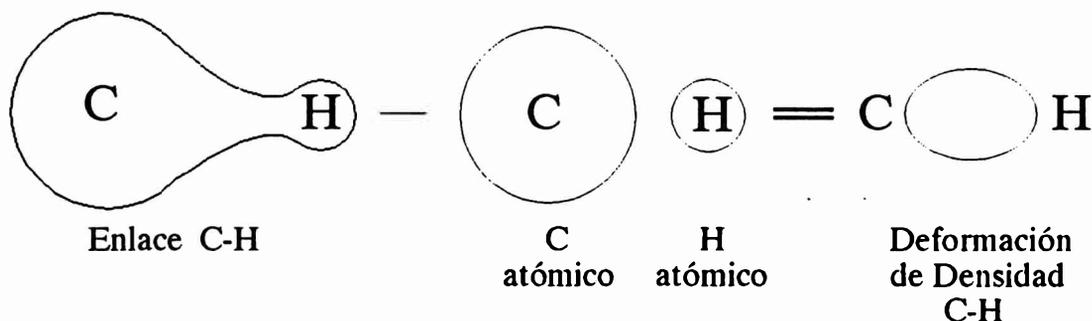
dado que del experimento sólo se pueden obtener los módulos y no las fases de los factores de estructura. Este problema es bien conocido en cristalografía y se lo llama el "problema de las fases". Existen básicamente dos maneras de obtener las fases de un conjunto de factores de estructura a partir del conocimiento de las intensidades. Estas son las técnicas de átomo pesado o Patterson y los métodos directos.<sup>4</sup> No se ampliará el tema aquí pero, dado que ambas técnicas permiten la obtención de fases a partir del conocimiento de intensidades, de lo antedicho surge que una vez que se mida un conjunto completo de reflexiones se podrán conocer en principio los respectivos factores de estructura y con ellos calcular la función densidad electrónica  $\rho$  en cualquier posición de la celda unidad usando la relación 2.3. O sea que la función densidad electrónica es la transformada de Fourier del patrón de difracción de rayos-X.

La función densidad electrónica puede expresarse también, en forma aproximada, como suma de las respectivas densidades atómicas que se obtienen al realizar la transformada de Fourier de los factores de dispersión atómicos  $f_n$  <sup>4</sup>:

$$\rho(\vec{r}) = \sum_n^{c.u.} \rho_n(\vec{r} - \vec{r}_n) * G(\vec{u}_n) \quad (2.4)$$

donde la suma se realiza sobre las densidades individuales de cada uno de los átomos de la celda unidad convolucionada con una función Gaussiana que describe la probabilidad de encontrar al átomo desplazado un valor  $u$  de su valor medio debido a las vibraciones térmicas. Se debe remarcar que la densidad expresada por 2.4 representa, en el modelo convencional, un arreglo de átomos esféricos que no interactúan entre sí, tal como serían si estuvieran aislados. Por lo tanto en caso de existir un solapamiento entre átomos vecinos, este solapamiento no sería debido a los efectos de los enlaces químicos. Es evidente que con este modelo no podemos representar las perturbaciones mutuas entre los átomos que originan dichos enlaces.

Si interesa "ver" los efectos de los enlaces químicos debería obtenerse un mapa de



**Fig. 2.1**

*deformación de densidad.*<sup>6</sup> Este se define como la diferencia entre la densidad electrónica total observada y la superposición de átomos esféricos localizados en las posiciones de los núcleos. (determinadas, por ejemplo, por difracción de neutrones) La densidad residual en tal mapa debería mostrar los efectos de los enlaces. Un diagrama esquemático de estos efectos se presenta en la Figura 2.1. Para usar este tipo de estudio es necesario disminuir el efecto de otros factores que tienden a oscurecer las características de interés.

### **Factores que influyen en la determinación precisa de densidades electrónicas.<sup>7</sup>**

Para la obtención de resultados confiables se deben tener en cuenta varios factores que influyen en la determinación precisa de densidades electrónicas. Básicamente estos son:

- la medición de intensidades de manera muy precisa a bajas temperaturas.
- las correcciones por absorción, extinción y dispersión térmica difusa.
- la escala de las intensidades.
- la asignación de fases a los factores de estructura, particularmente en el caso de estructuras no centrosimétricas en las cuales las fases se deben refinar.
- los errores de terminación de series en el cálculo de  $\rho(\mathbf{r})$ .
- la descripción correcta de los desplazamientos atómicos.
- la influencia del modelo elegido en el cálculo de las amplitudes de los factores de estructura.

Mientras que los primeros factores son de tipo experimental, el último es de tipo teórico. A ellos habría que agregarles los errores de tipo sistemático que puedan afectar las medidas especialmente los provenientes del aparato de medida utilizado. De lo antedicho es evidente que las distribuciones de carga no pueden ser obtenidas a partir de datos colectados de manera rutinaria.

Los aspectos mencionados no son los únicos pero si los más importantes y entre ellos la influencia del modelo elegido y la medición de datos a bajas temperaturas merecen mayores detalles:

1) En el refinamiento por cuadrados mínimos que se realiza para lograr el mejor acuerdo entre las intensidades medidas experimentalmente y las calculadas, las posiciones atómicas y parámetros térmicos del modelo de átomo esférico adoptarán valores tales que compensen otras características de la distribución de carga que no han sido tomadas en cuenta por el modelo. Por ejemplo, la densidad electrónica de un átomo de hidrógeno (o sea su único electrón) no estará centrada en la posición del núcleo sino que estará desplazada hacia el átomo con el cual se encuentra formando un enlace. De igual manera, un átomo de oxígeno podrá tener una densidad de pares aislados (pares de electrones que no se encuentran formando un enlace), pero esta se verá disminuida en el mapa diferencia si ha sido modelada por un parámetro térmico anisotrópico. Este problema se vuelve severo cuando la estructura no es centrosimétrica y, por lo tanto, los valores de las fases no están restringidos. Las verdaderas fases diferirán de aquellas obtenibles con el modelo del átomo independiente.

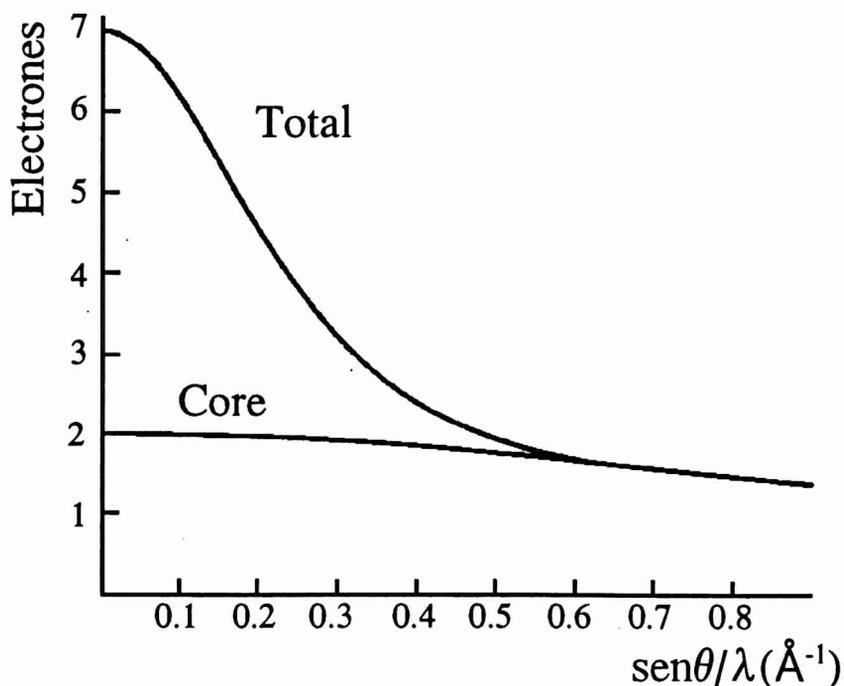


Fig. 2.2

2) Las vibraciones térmicas afectan el patrón de difracción produciendo un promediado de la densidad electrónica en un volumen atómico mayor y aumentando la intensidad del fondo a expensas de la intensidad en los picos de Bragg, lo que se reflejará también en la

densidad diferencia. Por lo tanto las alturas y las formas de la densidad de electrones de enlace dependerá de la temperatura a la que fueron colectados los datos.

Por lo tanto para obtener resultados precisos, los estudios de densidad de carga en cristales moleculares se realizan generalmente usando datos tomados a bajas temperaturas, de tal manera de reducir las amplitudes de dichas vibraciones térmicas y poder distinguirlas más fácilmente de los efectos de enlace. El uso de bajas temperaturas también incrementa las intensidades de Bragg, lo que se traduce en un aumento del número de reflexiones observadas y una mejora de la resolución lograda en la determinación estructural.

Debido a que las reflexiones que son medidas a valores grandes de  $\sin\theta/\lambda$  se verán muy poco afectadas por la difracción de los electrones de la capa de valencia (Figura 2.2), los datos de alta resolución permiten obtener valores más confiables de las posiciones atómicas y de los parámetros térmicos. Si se pudiera contar con datos de difracción de neutrones, se dispondría de una información más precisa de las posiciones atómicas y los parámetros térmicos puesto que los neutrones son indiferentes a la distribución de electrones de spines desapareados. Esto es especialmente importante para una mejor localización de los átomos de hidrógeno.

### **Desarrollo de los modelos de densidad de carga electrónica**

En general, los estudios de densidad de carga realizados durante las décadas del 70 y 80 se basaban en los métodos llamados X-X y X-N.<sup>1</sup> En el primero el mapa de densidad diferencia se obtiene como la diferencia entre la densidad de carga total y la calculada con factores de forma atómicos esféricos de Hartree-Fock y parámetros térmicos y posicionales de datos de rayos X de alta resolución. En el segundo se obtiene como la diferencia entre la densidad de carga total y la calculada con factores de forma atómicos esféricos de Hartree-Fock y parámetros térmicos y posicionales obtenidos a partir de difracción de neutrones.

Luego surgieron varios modelos llamados de "pseudoátomos rígidos",<sup>8,9,10</sup> donde un pseudoátomo se define como un átomo deformado por el entorno cristalino. Cada pseudoátomo está centrado en las posiciones de los núcleos y es rígido en el sentido de que la densidad electrónica atómica sigue las vibraciones térmicas del núcleo. Estos modelos introducen parámetros atómicos adicionales con la finalidad de describir los efectos de los enlaces químicos de una manera explícita. Se refinan parámetros de densidad de carga que dan cuenta de la población y de la contracción o expansión radial de la capa de valencia, o sea describen la transferencia de carga entre átomos o la no neutralidad, y parámetros de población dipolar, cuadrupolar, etc que modelan la no esfericidad atómica. Como el objetivo último es incorporar la densidad total en el modelo, un mapa diferencia final debería mostrar solamente fluctuaciones debidas a errores experimentales.

El modelo usado actualmente<sup>8</sup> considera que los pseudoátomos tienen tres componentes. Un núcleo (que no dispersa rayos-X), una densidad electrónica esférica invariante de las capas internas del átomo o carozo (ej.: capa K para los átomos con más de dos electrones), y una densidad electrónica de valencia que es la que se deforma cuando el átomo se introduce en un entorno cristalino o molecular. Por lo tanto, se puede expresar el factor de dispersión atómico del pseudoátomo en función de las últimas dos componentes como:

$$f_{at}(H) = P_c f_{core}(H) + P_{val} f_{val}(H/\kappa) + \sum_l \sum_{m=-l}^l P_{lm} f_{lm}(H) \quad (2.5)$$

Y realizando la transformada de Fourier, se halla la expresión para la densidad electrónica atómica:

$$\rho_{at}(\vec{r}) = P_c \rho_{core}(r) + P_{val} \kappa^3 \rho_{val}(\kappa' r) + \sum_l \sum_{m=-l}^l P_{lm} \kappa'^3 Y_{lm}(\theta, \phi) R_l(\kappa'' r) \quad (2.6)$$

Cuando decimos que la densidad de las capas internas o de carozo es invariante, estamos suponiendo que no se altera su distribución al formar uno o varios enlaces con otros átomos, por lo que su aporte a la distribución de carga es coincidente con el del modelo del átomo independiente. Los términos de deformación tienen la misma forma que se usa para describir las funciones de onda de los orbitales atómicos, pero su interpretación física es diferente porque representan deformaciones de la densidad de carga o distribuciones de probabilidad electrónica. Cada término es real y debe ser sumado a la densidad de carga del carozo con el signo correspondiente. La deformación monopolar posee simetría esférica y representa una carga neta del pseudoátomo. El incremento o la disminución de la carga neta dependerá del signo del coeficiente de población. Los demás términos multipolares causarán una deformación no esférica del pseudoátomo pero no contribuirán a la carga neta. El uso de armónicos esféricos para representar la deformación fue propuesto por Stewart<sup>10</sup> y el formalismo expuesto, que es el más usado en los últimos años, fue desarrollado por Hansen & Coppens.<sup>8</sup> Existen otro formalismo desarrollado por Hirshfeld<sup>9</sup> que es conceptualmente muy similar pero que usa las denominadas 'funciones de Hirshfeld', de forma  $r^n \cos^n \theta_k$ , para describir la deformación.

### Análisis de la distribución de densidad electrónica $\rho(r)$

Hasta ahora se ha descrito como se modela la densidad de carga observada a través de un formalismo como es el de la expansión multipolar de Hansen & Coppens.<sup>8</sup> Una vez realizado ese paso se determina la función  $\rho(r)$  que describe la distribución de densidad electrónica dentro de una celda unidad y por lo tanto su distribución en las moléculas que componen el material de estudio. De igual manera puede obtenerse una función  $\rho(r)$  teórica

a partir de cálculos *ab-initio* (ver Cap.3), en casos donde el experimento no es posible o en caso de querer comparar los resultados obtenidos por ambos métodos. Una vez que se cuenta con la función  $\rho(\mathbf{r})$  debe procederse a su análisis, el cual nos dará la base para definir de una manera estricta cuantomecánicamente hablando,<sup>11</sup> propiedades tales como:

- 1) Átomos en moléculas y enlaces químicos
- 2) Estructura molecular y cambios estructurales
- 3) Cuantitativamente las propiedades de átomos en moléculas y de los enlaces que estos forman.
- 4) Conceptos y modelos químicos
- 5) Cambios en la estructura molecular (reactividad química) relacionados con propiedades locales de la distribución de carga molecular.

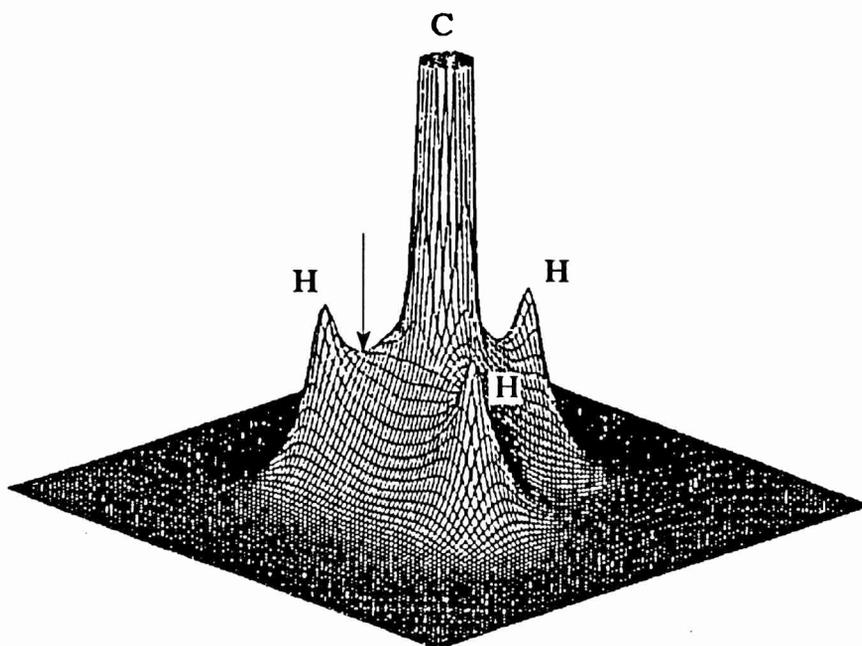


Fig. 2.3

Como puede verse de la Figura 2.3,  $\rho(\mathbf{r})$  presenta sus valores máximos en las posiciones nucleares, decreciendo exponencialmente y tendiendo a cero a medida que se aleja de ellas. Pero, los núcleos se ven conectados por una especie de puente de densidad electrónica máxima (DEM). Cualquier movimiento hacia los lados de la unión entre átomos significa un decaimiento abrupto en  $\rho(\mathbf{r})$ . Además existe un mínimo en el valor de  $\rho(\mathbf{r})$  a lo largo de la unión entre dos átomos. Ese mínimo, localizado en  $\mathbf{r}_b$  e indicado por una flecha en la Figura 2.3, es un punto de ensilladura de  $\rho(\mathbf{r})$  en tres dimensiones y está unívocamente

definido por la derivada primera y segunda de  $\rho(\mathbf{r})$  (es decir por el gradiente y el laplaciano de la densidad de carga). Los autovalores de la matriz del laplaciano de  $\rho(\mathbf{r})$  son las derivadas segundas de  $\rho(\mathbf{r})$  en tres direcciones perpendiculares en el espacio. Como tales sus signos darán la curvatura de esa función en esas tres direcciones. De lo antedicho y de la Figura 2.3 es claro que los dos primeros son positivos pues dan la curvatura a lo largo de dos ejes mutuamente perpendiculares a la dirección de enlace ( $\lambda_1$  y  $\lambda_2$ ) y el tercero es negativo y da la curvatura de  $\rho(\mathbf{r})$  a lo largo del enlace ( $\lambda_3$ ). Los puntos críticos de  $\rho(\mathbf{r})$  (o en otras palabras los puntos donde  $\nabla\rho(\mathbf{r})=0$ ) y entre ellos los puntos de ensilladura que se encuentran en los enlaces pueden ser especificados por medio del rango y el signo de la matriz de derivadas segundas o Hessiana. Para  $\lambda_i \neq 0$  ( $i=1,2,3$ ) el rango es 3 y el signo viene dado por  $s = \sum \lambda_i / |\lambda_i|$ , donde  $\lambda_i$  son los autovalores que se obtienen al diagonalizar la matriz Hessiana. Los diferentes tipos de puntos críticos se indican en la siguiente tabla:

Punto crítico	Núcleo	Enlace	Anillo	Jaula
Autovalores de la matriz Hessiana	$\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3 < 0$	$\lambda_1, \lambda_2 < 0$ $\lambda_3 > 0$	$\lambda_1 < 0$ $\lambda_2, \lambda_3 > 0$	$\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3 > 0$
Rango y signo	(3,-3)	(3,-1)	(3,+1)	(3,+3)
Descripción matemática	Máximo	Punto de ensilladura	Punto de ensilladura	Mínimo
Descripción topológica	Atractor 3-dimensional	Atractor 2-dimensional	Atractor 1-dimensional	Repulsor
Relevancia	Núcleo	Camino de enlace	Estructura de anillo	Estructura de jaula

El punto crítico localizado en  $\mathbf{r}_b$  tiene una importancia fundamental al considerar la definición mecano-cuántica de un átomo en una molécula, definición que obtendremos a partir del análisis de  $\nabla\rho(\mathbf{r})$ . El valor de  $\nabla\rho(\mathbf{r})$  en  $\mathbf{r}_b$  es igual a 0 por ser un punto crítico. El vector gradiente siempre apunta en dirección del máximo crecimiento de  $\rho(\mathbf{r})$  y es perpendicular a las líneas de contorno de  $\rho(\mathbf{r})$ . Si se evalúa  $\nabla\rho(\mathbf{r})$  en una sucesión continua de posiciones  $\mathbf{r}$  podrá trazarse un camino del gradiente y el conjunto de todos estos caminos definirá el campo vectorial gradiente de  $\rho(\mathbf{r})$ . Observando este campo vectorial en el plano de los núcleos se pueden distinguir 3 tipos de trayectorias. Las que terminan en los núcleos (I), las que comienzan en los puntos  $\mathbf{r}_b$  y terminan en los 2 núcleos próximos a él (II) y las que se originan en infinito y terminan en  $\mathbf{r}_b$  (III). Las segundas definen el camino de enlace entre dos núcleos y las terceras definen, en tres dimensiones, superficies límites que separan los átomos. No existen trayectorias que pasen a través de esas superficies  $S(\mathbf{r})$ , o sea el flujo de  $\nabla\rho(\mathbf{r})$  a través de  $S(\mathbf{r})$  es cero.

$$\nabla \rho(\vec{r}) \cdot \vec{n}(\vec{r}) = 0 \quad \vec{r} \in S(\vec{r}) \quad (2.7)$$

Por lo tanto las superficies  $S(\mathbf{r})$  particionan el espacio molecular en subespacios, cada uno de los cuales contiene exacta y solamente un núcleo. Estos subespacios definen los *subespacios atómicos* o átomos en moléculas. Con los átomos definidos de esta manera se puede ahora determinar o calcular las propiedades de los átomos en moléculas (volumen, carga, momentos, etc.).

De lo antedicho podemos ver que existe una correspondencia entre lo que normalmente se conoce como enlace químico por un lado y puntos de ensilladura, superficies de flujo cero y caminos DEM por el otro. Por lo tanto la existencia en  $\rho(\mathbf{r})$  de un punto crítico (3,-1) y un camino DEM pueden verse como condición necesaria para la existencia de un enlace. Aún así, no todo DEM representa un enlace covalente. Caminos DEM se encuentran también en complejos de van der Waals, enlaces de hidrógeno o interacciones iónicas,<sup>12</sup> o sea en todos los casos de interacciones de capa cerrada. Para ser capaces de definir unívocamente un enlace covalente y distinguirla de las anteriores se debe añadir una segunda condición, suficiente, que complemente la primera. De acuerdo al principio variacional, la distribución de carga molecular es tal que minimiza la energía. Los enlaces que se forman en el momento que un grupo de átomos se transforma en una molécula están íntimamente conectadas con una disminución de energía respecto a la de los átomos aislados. Por lo tanto, parece razonable dar una condición basada en argumentos energéticos. En enlaces covalentes, cuando dos átomos comparten sus electrones, el espacio que éstos pueden ocupar ha sido aumentado con respecto al que disponían en los átomos aislados. Como consecuencia los electrones se delocalizan y su incerteza en la posición se incrementa. Esto lleva a una disminución en la incerteza del momento, que como consecuencia lleva a una disminución en la energía cinética y por lo tanto a una estabilización de la molécula.<sup>11</sup> Definamos la densidad de energía total como:

$$H(\vec{r}) = G(\vec{r}) + V(\vec{r}) \quad , \quad (2.8)$$

donde  $G(\mathbf{r})$  es la energía cinética local y  $V(\mathbf{r})$  el potencial medio "sentido" por un electrón en un sistema de varias partículas. Si integramos  $H(\mathbf{r})$  sobre el volumen molecular total tendremos la energía electrónica molecular  $E$ :

$$E = \int H(\vec{r}) d\vec{r} = \int G(\vec{r}) d\vec{r} + \int V(\vec{r}) d\vec{r} = T + V \quad (2.9)$$

$G(\mathbf{r})$  es siempre positiva y  $V(\mathbf{r})$  es siempre negativa. El signo de  $H(\mathbf{r})$  determina si la acumulación de carga en un punto  $\mathbf{r}$  es estabilizadora ( $H(\mathbf{r}) < 0$ ) o desestabilizadora ( $H(\mathbf{r}) > 0$ ). Se encuentra bien determinado<sup>12</sup> que los enlaces covalentes están caracterizadas por un predominio de la densidad de energía potencial local  $V(\mathbf{r})$  en la región interatómica, reflejada por  $H(\mathbf{r}_b) < 0$ , mientras que para interacciones iónicas o de capa cerrada  $H(\mathbf{r}_b) > 0$ .

Ahora que se puede definir un enlace covalente, ¿cómo podemos describirla? y ¿qué información podemos extraer sobre ella del análisis de  $\rho(\mathbf{r})$ ? Por ejemplo del valor de  $\rho(\mathbf{r}_b)$  podemos determinar el orden del enlace, su posición puede servir como una medida de la polaridad, su anisotropía puede ser relacionada al carácter  $\pi$  de la unión y en caso de moléculas sujetas a esfuerzos, la curvatura del DEM actuará como una medida de ellos. Para una variedad de compuestos hidrocarbónicos con enlaces simples, dobles o triples, aromáticos o sujetos a esfuerzos se han encontrado relaciones entre las propiedades de  $\rho(\mathbf{r}_b)$  y las características de la interacción.<sup>11,13</sup>

El valor de  $\rho(\mathbf{r})$  en  $\mathbf{r}_b$  puede ser usado para definir el orden del enlace:

$$n = e^{[A(\rho(\bar{r}_b) - B)]} \quad , \quad (2.10)$$

donde las ctes. A y B se determinan asignando los órdenes 1, 2 y 3 al etano, etileno y acetileno respectivamente. Existen relaciones similares para pares de átomos que no sean C-C. Se ve que la fuerza de un enlace crece con la cantidad de carga existente en la superficie interatómica, controlada por su valor máximo  $\rho(\mathbf{r}_b)$ .

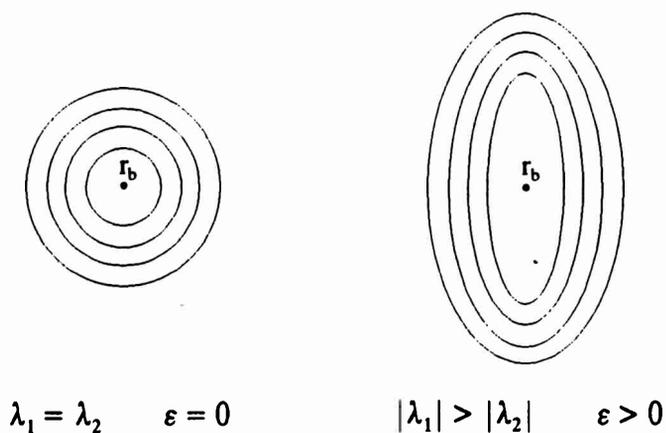
En caso de un enlace hetero polar el tamaño del átomo más electropositivo es más pequeño que aquel de su compañero debido a que a perdido parte de su carga. Como consecuencia el punto crítico  $\mathbf{r}_b$  se encuentra desplazado hacia el átomo más electropositivo. De aquí puede verse que la posición relativa de  $\mathbf{r}_b$  es una medida de la polaridad del enlace.

La distribución de densidad electrónica  $\rho(\mathbf{r}_b)$  en el plano perpendicular al enlace puede ser isotrópica o anisotrópica. La relación entre las curvaturas dirigidas a lo largo de ejes perpendiculares al enlace,  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$ , es una medida de esa anisotropía. En el caso de un enlace simple como en el etano, la distribución es isotrópica y  $\lambda_1 = \lambda_2$ . Pero podría ser que la carga estuviera preferencialmente acumulada en una dada dirección en el plano perpendicular al enlace, como por ejemplo en el caso de un enlace tipo  $\pi$ . En el caso del etileno la carga se extiende por arriba y debajo del plano molecular. Una visión de  $\rho(\mathbf{r})$  en el plano perpendicular al enlace, para los casos del etano y el etileno, sería la de la Figura 2.4.

Definiéndose la elipticidad de un enlace como:

$$\varepsilon = \frac{\lambda_1}{\lambda_2} - 1 \quad , \quad (2.11)$$

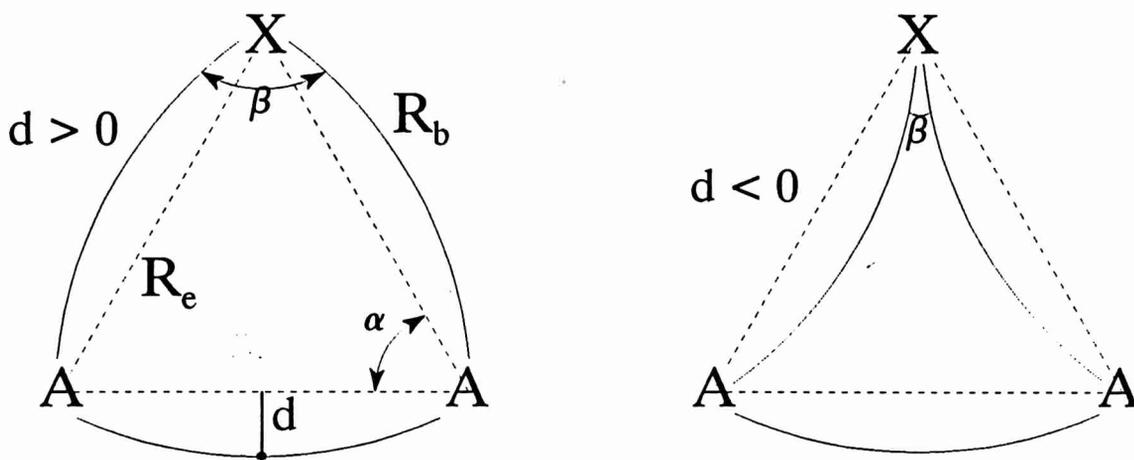
en donde  $\lambda_2$  es la curvatura de menor magnitud. La elipticidad de una enlace provee una medida de cuan preferencialmente la carga se encuentra acumulada en un dado plano. Las



**Fig. 2.4**

elipticidades en el etano y el etileno son 0.0 y 0.45 respectivamente, por lo que, de lo dicho anteriormente sobre el orden de un enlace C-C, podemos identificar a un enlace simple con  $\epsilon=0$  y a uno doble con  $\epsilon=0.45$ . Enlaces con órdenes intermedios como los del benceno tendrán valores intermedios de la elipticidad (Goeta et. al., 1994).

Otra característica interesante de un enlace es su grado de curvatura. En el caso de moléculas sometidas a esfuerzos, un enlace puede no coincidir con la línea de conexión interatómica. Puede estar curvado hacia dentro o hacia fuera, como lo muestra la Figura 2.5.



**Fig. 2.5**

El punto crítico  $r_b$  está desplazado de la línea de conexión interatómica una distancia

'd'. Este parámetro 'd' tiene signo positivo en el caso de enlaces curvados hacia afuera o convexos y negativo en caso de enlaces curvados hacia dentro o cóncavos. Para un enlace curvado la longitud del camino DEM  $R_b$  es mayor que la separación interatómica  $R_e$ . Similarmente el ángulo  $\beta$  entre caminos DEM es mayor, para enlaces convexos, y menor, para enlaces cóncavos, que el ángulo en caso de no existir curvatura. Por lo tanto el grado de curvatura viene dado por la relación  $R_b/R_e$ ,  $\beta$  y  $d$  y es importante para cuantificar el concepto de esfuerzo.

### Laplaciano de la distribución de densidad electrónica

Hasta ahora hemos definido, a partir del análisis de  $\rho(\mathbf{r})$ , átomos en moléculas, enlaces químicos y estructura molecular. Seguidamente se mostrará que a partir de  $\rho(\mathbf{r})$  también se puede obtener información, por ejemplo, sobre la estructura en capas de un átomo que permite la clasificación de electrones de capa interna, electrones de enlace y electrones de pares solitarios. Este tipo de información se extrae del análisis del laplaciano de  $\rho(\mathbf{r})$ .

Para el caso de una función escalar unidimensional  $f(x)$ , y tal como lo muestra la Fig. 2.6, el laplaciano de  $f(x)$  en un punto  $x_0$ , donde  $f'(x_0) = 0$ , provee una medida de la diferencia entre el valor de  $f(x)$  en  $x_0$  y el valor medio de  $f(x)$  en todos los puntos vecinos  $x_0 + \Delta x$ . Para  $\nabla^2 f(x_0) < 0$ ,  $f(x_0)$  es mayor que el valor medio de  $f(x)$  en los puntos vecinos y lo opuesto vale para  $\nabla^2 f(x_0) > 0$ .<sup>11</sup>

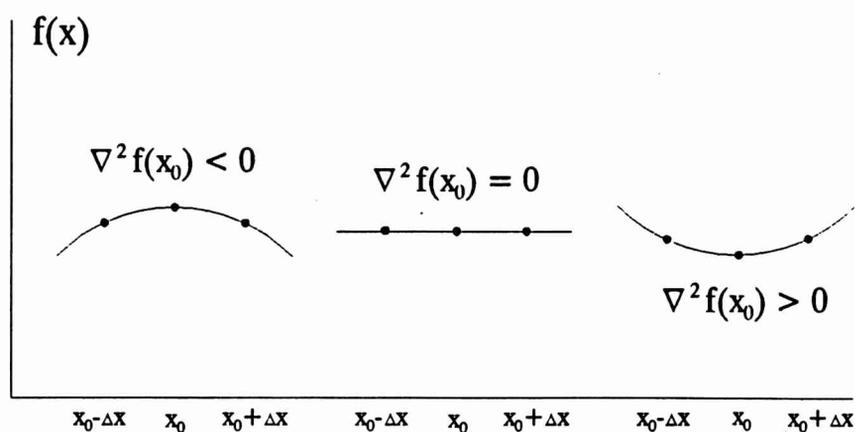
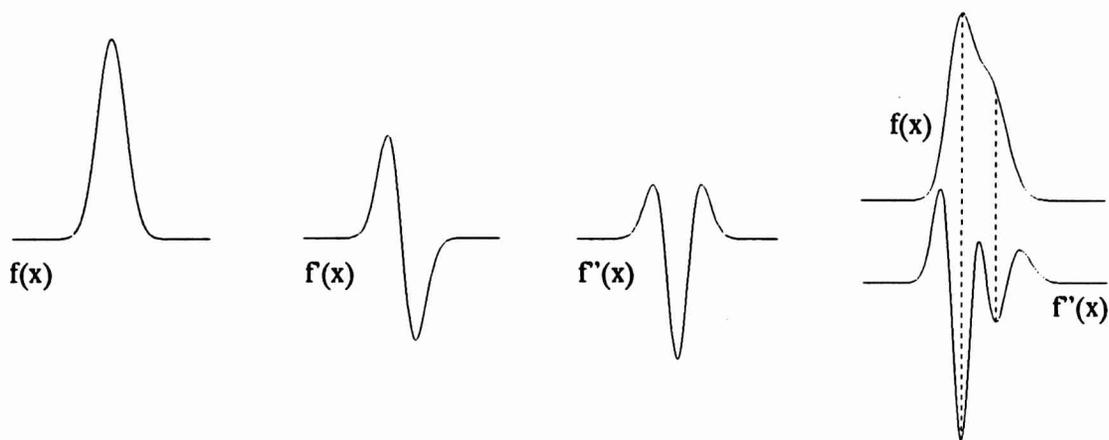


Fig. 2.6

Las propiedades del laplaciano son usadas para especificar el comportamiento local de  $f(\mathbf{r})$ . Un mínimo en  $f''(\mathbf{r})$  determina un máximo local en  $f(\mathbf{r})$  que usualmente es imposible distinguir en la función misma, como lo muestra la Figura 2.7.



**Fig. 2.7**

En el caso de la distribución de densidad de carga  $\rho(\mathbf{r})$ , su laplaciano determina la densidad lagrangiana  $L(\mathbf{r})$  de un sistema mecano-cuántico:<sup>12</sup>

$$L(\vec{r}) = -\frac{\hbar^2}{4m\nabla^2\rho(\vec{r})} \quad (2.12)$$

El teorema virial local ( $2G(\vec{r}) + V(\vec{r}) = -L(\vec{r})$ ) establece una conexión entre el laplaciano y las densidades de energía cinética y potencial.<sup>12</sup> Como  $G(\mathbf{r})$  es siempre positivo y  $V(\mathbf{r})$  es siempre negativo<sup>13</sup>, el signo del laplaciano de  $\rho(\mathbf{r})$  determina la magnitud relativa de los valores locales de las densidades de energía potencial y cinética. En las regiones donde  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$  la densidad de energía potencial es dominante y esto conlleva una concentración de carga negativa. Por el contrario si  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$  la densidad de energía cinética es predominante y esto causa una reducción de carga negativa.

Dado que la carga negativa se concentra en las regiones donde  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$ , llamaremos *concentración laplaciana* a  $-\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ , la que exhibe máximos paralelos a los máximos de  $\rho(\mathbf{r})$ . Debido a que la integral del Lagrangiano sobre todo el espacio, de un sistema cuántico aislado (por ejemplo: una molécula o un átomo) debe anularse<sup>12</sup>, la integral sobre el volumen atómico de  $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$  se anula. Esto significa que todas las fluctuaciones en  $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$  se dan de manera que las concentraciones o desconcentraciones locales de carga se cancelan unas a otras para una molécula o átomo. En el caso de un átomo, se encuentra que el laplaciano de  $\rho(\mathbf{r})$  presenta una estructura de capas de concentración y reducción de carga electrónica, capas que pueden ser asociadas con las capas que conocemos de la mecánica cuántica como K, L, M, etc. y reflejan el hecho de que los electrones pasan más tiempo en las capas de concentración de carga.<sup>17,18</sup> Incluso podemos hablar de la capa más externa como la capa de concentración de valencia y es esta la que se ve deformada cuando se pasa de la imagen de un átomo aislado a la de un átomo formando parte de una molécula y por lo tanto

formando enlaces químicos.

### **Propiedades electrostáticas moleculares a partir de datos de difracción**

Las propiedades de los pseudoátomos, tales como la carga neta, son dependientes del modelo y tienen un significado físico limitado. Esto se debe a que no existe un único criterio para particionar la molécula en pseudoátomos. Aún así, la obtención de distribuciones de carga experimentales contribuye significativamente al estudio de las interacciones moleculares. En mecánica molecular y en cálculos de energías cristalinas la interacción electrostática es usualmente aproximada por la interacción entre monopolos atómicos cuyas cargas son obtenidas a través de tratamientos teóricos de moléculas aisladas. Cargas atómicas netas obtenidas a partir de datos de difracción, tienen en cuenta que la molécula está en un ambiente cristalino y por lo tanto son más apropiadas que los valores para moléculas aisladas. Además, la densidad electrónica es generalmente mucho menor entre moléculas que entre átomos de una misma molécula. Por lo tanto cuando la distribución de carga es particionada en componentes moleculares, las propiedades de allí estimadas deberán ser correspondientemente menos dependientes del modelo. Por ejemplo, un momento dipolar molecular debería tener significado físico y ser comparable con valores obtenidos a partir de estimaciones mecanocuánticas o a partir de otros experimentos. Se debe señalar que el modelo de pseudoátomos tendrá en cuenta en los valores de sus parámetros los efectos de las interacciones intermoleculares incluyendo puentes de hidrógeno. Las propiedades de interés que pueden derivarse de los datos de difracción son:

- Distribución total de densidad electrónica
- Laplaciano de la densidad total
- Potencial electrostático
- Campo eléctrico
- Momentos dipolares, cuadrupolares, etc
- Energía electrostática de interacción

Entre ellas, el potencial electrostático molecular ha mostrado ser muy útil en el estudio de relaciones estructura-actividad biológica. El potencial electrostático en un punto del espacio se define como la energía requerida para acercar una unidad positiva de carga desde infinito hasta dicho punto. Dado que las fuerzas electrostáticas son de largo alcance, éstas determinan el camino de aproximación de un agente hacia la molécula sobre la cual va a actuar. Un agente nucleofílico, por ejemplo, se acercará primero a las regiones donde el potencial sea positivo y uno electrofílico a las regiones donde el potencial sea negativo. El potencial electrostático ha recibido una considerable atención debido a que se usa en el estudio de las interacciones intermoleculares, incluyendo aquellas que involucran biomoléculas.<sup>18</sup> Uno de sus roles más importantes lo presenta en el proceso de reconocimiento molecular, incluyendo las

interacciones droga-receptor.

Empleando datos de difracción de Rayos-X, existen dos métodos para el cálculo del potencial electrostático basados en la distribución de carga: directamente de los factores de estructura o indirectamente a partir de la densidad de carga experimental descrita por el formalismo multipolar. El primer método nos dará una descripción de la propiedad en el cristal como un todo, mientras que el segundo describirá una molécula separada o aislada del cristal.

#### DEFINICION DEL POTENCIAL ELECTROSTATICO

Para una distribución de carga  $\rho_{total}(\vec{r})$ , el potencial en un punto definido por el vector  $\vec{r}'$  viene dado por:<sup>20</sup>

$$\Phi(\vec{r}') = \int \frac{\rho_{total}(\vec{r})}{|\vec{r}-\vec{r}'|} d\vec{r} \quad (2.13)$$

Para un conjunto de núcleos positivos y una distribución continua de carga electrónica, se obtiene:

$$\Phi(\vec{r}') = \sum_M \frac{Z_M}{|\vec{R}_M-\vec{r}'|} - \int \frac{\rho_e(\vec{r})}{|\vec{r}-\vec{r}'|} d\vec{r} \quad , \quad (2.14)$$

donde  $Z_M$  es la carga del núcleo M localizado en la posición  $\vec{R}_M$ .

Dado que la primera contribución es positiva mientras que la segunda es negativa, el signo del potencial en un punto dependerá del predominio de los núcleos o de los electrones en ese punto particular. Un agente electrofílico será atraído fuertemente por las zonas con valores negativos de  $\Phi(\vec{r}')$  y repelido por las zonas positivas.

#### EL POTENCIAL ELECTROSTATICO A PARTIR DE LA SUMA DE FOURIER DE LOS FACTORES DE ESTRUCTURA

Dado que el potencial electrostático está directamente relacionado a la densidad de carga, no es sorprendente que como ella, pueda obtenerse a partir de la suma de Fourier de los factores de estructura.

La cantidad  $\frac{1}{|\vec{r}-\vec{r}'|}$  es la transformada de Fourier de  $\frac{1}{K^2}$  donde  $K = 2\pi S$  :

$$\frac{1}{|\vec{r}-\vec{r}'|} = \frac{1}{2\pi^2} \int \frac{1}{K^2} e^{-i\vec{K}(\vec{r}-\vec{r}')} d\vec{K} \quad , \quad (2.15)$$

lo que sustituyendo en la ecuación 2.13 resulta en:

$$\begin{aligned}
 \Phi(\vec{r}) &= \frac{1}{2\pi^2} \iint \frac{1}{K^2} \rho(\vec{r}') e^{-i\vec{K}(\vec{r}-\vec{r}')} d\vec{r}' d\vec{K} \\
 &= \frac{1}{2\pi^2} \int \frac{1}{K^2} [\int \rho(\vec{r}') e^{-i\vec{K}\vec{r}'} d\vec{r}'] e^{-i\vec{K}\vec{r}} d\vec{K} \\
 &= \frac{1}{2\pi^2} \int \frac{F(\vec{K})}{K^2} e^{-i\vec{K}\vec{r}} d\vec{K} ,
 \end{aligned} \tag{2.16}$$

que cuando se reemplazan las integrales por sumas sobre los puntos de la red recíproca  $\mathbf{H}$  se convierte en:

$$\Phi(\vec{r}) = -\frac{1}{\pi V} \sum_{\mathbf{H}} \frac{F(\vec{H})}{H^2} e^{-2\pi i \mathbf{H}\vec{r}} \tag{2.17}$$

Como los coeficientes de Fourier de la serie 2.17 contienen el factor  $1/H^2$ , la importancia de los factores de estructura de alto orden decrece con  $H$ . El término para el cual  $H=0$  representa el potencial medio en la celda unidad y, dado que es un término singular, existen extensas discusiones en la literatura sobre su evaluación.<sup>21</sup>

#### EVALUACION DEL POTENCIAL ELECTROSTATICO EN EL ESPACIO DIRECTO

Las propiedades electrostáticas de un grupo de átomos pueden ser derivadas directamente de los coeficientes de población multipolar aplicando el método desarrollado por Su y Coppens.<sup>22</sup> Este método permite separar la molécula del cristal, y por lo tanto examinar las propiedades electrostáticas en el entorno de ella, o sea en la región de interés para las interacciones intermoleculares evitando además el término singular en el origen que se presenta con el método anteriormente descrito.

Basándose en la ecuación 2.6 que da la densidad atómica multipolar y reescribiendo la expresión 2.14 como una función de las contribuciones atómicas:

$$\Phi(\vec{R}_p) = \sum_{M \neq p} \frac{Z_M}{|R_{MP}|} - \sum_M \int \frac{\rho_{e,M}(\vec{r}_M)}{|\vec{r}_p|} d\vec{r}_M , \tag{2.18}$$

se llega a una expresión del potencial electrostático en función de los parámetros de población multipolar.<sup>22</sup> La exclusión de  $M=P$  en 2.18 se aplica solamente cuando el punto  $P$  coincide con un núcleo.  $Z_M$  y  $R_M$  son la carga nuclear y el vector posición del átomo  $M$ , respectivamente, mientras que  $r_P$  y  $r_M$  son respectivamente los vectores posición desde  $P$  y desde  $M$  al punto  $r$  de tal manera de que  $r_P = r - R_P$  y  $r_M = r - R_M = r_P + R_P - R_M = r_P - R_{MP}$ . El subíndice  $M$  en la parte electrónica de la expresión 2.18 se refiere a las funciones densidad centradas en el átomo  $M$ .

## UNIDADES

Como  $\rho(r)$  se expresa en  $e.\text{\AA}^{-3}$ , y  $dr$  y  $|\bar{r}-\bar{r}'|$  tienen dimensiones de  $\text{\AA}^{-3}$  y  $\text{\AA}^{-1}$  respectivamente, la expresión 2.14 da el potencial en unidades de  $e.\text{\AA}^{-1}$ , lo que es igual a  $1.602 \times 10^{-9} \text{ C.m}^{-1}$ . Dos unidades más comunes en estudios moleculares son el  $\text{KJ/e.mol}$  y la  $\text{Kcal/e.mol}$ :  $1 e.\text{\AA}^{-1} = 1389 \text{ KJ/e.mol} = 322 \text{ Kcal/e.mol}$ .

El campo eléctrico (gradiente del potencial electrostático) y el gradiente del campo eléctrico pueden expresarse por desarrollos análogos al caso del potencial electrostático.

## Referencias

1. P. Coppens & M.B. Hall, Eds. *Electron Distributions and the Chemical Bond*, Plenum Press (1982).
2. G.A. Jeffrey & J.F. Piniella, Eds. *Application of Charge Density Research to Chemistry and Drug Design*, Plenum Press, New York, (1991).
3. Robert Blessing, Ed. *Studies of Electron Distributions in Molecules and Crystals*, Trans. of the Amer. Cryst. Assoc., Vol. 26 (1990)
4. C. Giacovazzo, Ed. *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press, (1992)
5. International Tables of Crystallography, Vol 4.
6. Philip Coppens. *J. of Chem Education*, 61, 9, (1984).
7. B.M. Craven & R.F. Stewart, *Electrostatic Properties of Crystals from Accurate*

*Diffraction Data* in "Studies of Electron Distributions in Molecules and Crystals",  
pag 43.

8. Niels K. Hansen & Philip Coppens, *Acta Cryst.* A34, 909-921, (1978).
9. F.L. Hirshfeld, *Isr. J. of Chem.* 16, 226, (1977).
10. R.F. Stewart, *J. Chem. Phys.* 51, 4569, (1969)
11. P.M. Morse & H. Feshbach, *Methods of Theoretical Physics*, McGraw-Hill, New York, Vol. 1, p. 6, (1953).
12. R.F.W. Bader & T.T. Nguyen-Dang, *Adv. Quantum Chem.*, 14, 63, (1981)
13. Richard F. Bader. *Atoms in Molecules, A Quantum Theory*. Oxford University Press, (1991).
14. D. Cremer & E. Kraka. *Croat. Chem. Acta* 57, 1259, (1984).
15. R.F.W. Bader, T.S. Slee, D. Cremer & E. Kraka. *J. Am. Chem. Soc.* 105, 5061, (1983).
16. A.E. Goeta & C.W. Lehmann. *Abstracts of the British Crystallographic Association Annual Meeting 1994*.
17. R.F.W. Bader & P.M. Bedall. *J. Chem. Phys.* 56, 3320, (1972).
18. R.F.W. Bader & H. Essén. *J. Chem. Phys.* 80, 1943, (1984).
19. *Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials*. P. Politzer & D.G. Truhlar, Ed. New York, London: Plenum Press, (1981).
20. J.D. Jackson, *Classical Electrodynamics*, New York: Wiley & Sons (1975)
21. Zhengwei Su, PhD Thesis, State University of New York at Buffalo, (1992).
22. Z. Su & P. Coppens, *Acta Cryst.*, A48, 188-197, (1992).

## CAPITULO III

### INTRODUCCION A LA SIMULACION COMPUTACIONAL

#### Introducción

Durante los últimos años y debido al rápido incremento en la velocidad y capacidad de almacenamiento de las computadoras las técnicas de simulación computacional han adquirido un lugar prominente dentro de todas las disciplinas científicas. Este desarrollo ha permitido simular con detalle atómico una variedad de procesos físicos y químicos. Más aún, la simulación computacional es una herramienta poderosa para predecir propiedades moleculares que son inaccesibles experimentalmente siempre y cuando se haya comprobado la confiabilidad de los modelos moleculares, campos de fuerzas y procedimientos computacionales por comparación directa de propiedades simuladas y obtenidas experimentalmente. Este es un camino hacia el diseño de sustancias o moléculas que posean propiedades específicas de utilidad en aplicaciones prácticas como por ejemplo diseño de drogas, ingeniería de proteínas o ciencia de materiales entre otros. Entre los métodos usados para el modelado de sistemas moleculares se encuentran los métodos *ab-initio*, que nos permiten obtener una distribución de carga en equilibrio; los cálculos de Mecánica Molecular, que nos dan una o unas pocas conformaciones moleculares de mínima energía; métodos de Dinámica Molecular, que proveen la posibilidad de relevar la parte del espacio configuracional que es accesible a un sistema molecular a una dada temperatura; etc. Estos y otros tipos de aproximaciones a la simulación computacional son herramientas muy poderosas en el campo de la física y química biomolecular. Los métodos *ab-initio* se basan solamente en la aplicación de las leyes de la mecánica cuántica y en los valores de un pequeño número de constantes físicas como la velocidad de la luz, las masas y las cargas de los electrones y los núcleos y la constante de Planck. En este capítulo daremos una breve introducción a la técnicas de simulación por cálculos *ab-initio*, la cual ha sido aplicada a los compuestos de nuestro interés.

#### Métodos *Ab-Initio*

Para un molécula o conjunto de átomos, la forma independiente del tiempo de la ecuación de Schrödinger es:<sup>1,2</sup>

$$\hat{H} \psi (\vec{R}_1, \dots, \vec{R}_N; \vec{r}_1, \dots, \vec{r}_N) = E \psi (\vec{R}_1, \dots, \vec{R}_N; \vec{r}_1, \dots, \vec{r}_N) , \quad (3.1)$$

en donde H es el operador Hamiltoniano,  $\Psi$  la función de onda total del sistema y E la energía

de éste.  $R_i$  representa las coordenadas nucleares y  $r_i$  la de los electrones. El Hamiltoniano  $H$  consistirá en contribuciones a la energía cinética por parte de los núcleos y de los electrones más contribuciones a la energía potencial provenientes de las interacciones coulombianas núcleo-núcleo, núcleo-electrón y electrón-electrón. Se deberán agregar otros términos si el sistema está inmerso en campos eléctricos o magnéticos. Las propiedades físicas del sistema pueden obtenerse del valor esperado del operador correspondiente:

$$\langle \hat{O} \rangle = \frac{\langle \psi | \hat{O} | \psi \rangle}{\langle \psi | \psi \rangle} \quad (3.2)$$

Pero, debido a que excepto para unos pocos sistemas, la ecuación de Schrödinger usando el Hamiltoniano completo es muy complicada para ser resuelta exactamente, deben usarse ciertas aproximaciones. La primera de ellas, llamada de Born-Oppenheimer,<sup>3</sup> consiste en la separación de los movimientos de los núcleos y los electrones. Esta aproximación se justifica en el hecho de que la masa de un núcleo es miles de veces mayor que la masa de un electrón. Por lo tanto, los núcleos se mueven muy lentamente respecto de los electrones y los electrones reaccionan esencialmente de manera instantánea a los cambios de las posiciones nucleares. Así, podemos suponer que el movimiento electrónico puede ser descrito como ocurriendo en un campo de núcleos fijos. De esta manera el Hamiltoniano puede descomponerse en una parte nuclear y otra electrónica y la función de onda total se expresará como el producto de una función de onda nuclear y una función de onda electrónica para posiciones fijas de los núcleos. La parte electrónica de este Hamiltoniano será:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_k \nabla_k^2 - \sum_i^{elec.} \sum_k^{nucleos} \frac{Z_k e^2}{\Delta r_{ik}} + \sum_{i,j < i}^{elec.} \frac{e^2}{\Delta r_{ij}}, \quad (3.3)$$

en donde el primer término es la contribución de los electrones a la energía cinética, el segundo término representa la atracción de los electrones y la carga nuclear y el tercero representa la repulsión electrostática. Debido a que el interés principal es la distribución de densidad electrónica, la función de onda obtenida a partir de este Hamiltoniano es la de mayor relevancia y en lo que sigue se obviará la parte nuclear.

La ecuación de Schrödinger electrónica es todavía muy complicada para la mayoría de los sistemas para ser resuelta de forma exacta, por lo tanto para hallar soluciones aproximadas se usa frecuentemente el principio variacional. Este dice que para cualquier función de onda  $\Xi$  (función de las coordenadas electrónicas, antisimétrica y normalizada), el valor esperado de la energía siempre será mayor que la energía correspondiente a la función de onda exacta que se hallaría de poder resolver la ecuación de Schrödinger. O sea:

$$E(\Xi) > E(\Psi) \quad \Xi \neq \Psi \quad (3.4)$$

En otras palabras la energía de la función de onda exacta sirve como límite inferior a las energías calculadas con cualquier otra función de onda, y la menor energía hallada será la mejor energía disponible. Desafortunadamente, la correspondiente función de onda no será necesariamente la mejor para calcular otras propiedades físicas como momentos dipolares, distribución de densidad electrónica, etc.

El método de Hartree-Fock es el más usado para este tipo de cálculos.<sup>4</sup> En él, las funciones de onda aproximadas se describen como determinantes de Slater:<sup>5</sup>

$$\Psi(\vec{r}) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \phi_1(\vec{r}_1)\alpha(1) & \phi_1(\vec{r}_1)\beta(1) & \phi_2(\vec{r}_1)\alpha(1) & \phi_2(\vec{r}_1)\beta(1) & \dots & \phi_{\frac{n}{2}}(\vec{r}_1)\alpha(1) & \phi_{\frac{n}{2}}(\vec{r}_1)\beta(1) \\ \phi_1(\vec{r}_2)\alpha(2) & \phi_1(\vec{r}_2)\beta(2) & \phi_2(\vec{r}_2)\alpha(2) & \phi_2(\vec{r}_2)\beta(2) & \dots & \phi_{\frac{n}{2}}(\vec{r}_2)\alpha(2) & \phi_{\frac{n}{2}}(\vec{r}_2)\beta(2) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \phi_1(\vec{r}_n)\alpha(n) & \phi_1(\vec{r}_n)\beta(n) & \phi_2(\vec{r}_n)\alpha(n) & \phi_2(\vec{r}_n)\beta(n) & \dots & \phi_{\frac{n}{2}}(\vec{r}_n)\alpha(n) & \phi_{\frac{n}{2}}(\vec{r}_n)\beta(n) \end{vmatrix} \quad (3.5)$$

en donde los  $\phi_i$  son un conjunto ortonormal de funciones llamados orbitales moleculares. Cada uno de ellos está multiplicado por una función de spin y al resultado de ese producto se lo llama orbital de spin. El uso de un determinante de Slater junto con el principio variacional, conduce a las llamadas ecuaciones de Hartree-Fock, las cuales pueden ser escritas como un conjunto de ecuaciones de un electrón:

$$f(j)\phi_i(j) = \epsilon_i\phi_i(j) , \quad (3.6)$$

en donde  $\epsilon_i$  son las energías de los orbitales y  $f(j)$  es un operador efectivo de un electrón, el operador de Fock:

$$f(j) = -\frac{1}{2}\nabla_j^2 - \sum_n \frac{Z_n}{|\vec{r}_j - \vec{R}_n|} + v^{HF}(j) \quad (3.7)$$

El término  $v^{HF}(j)$  es el potencial promedio que siente el electrón  $j$  debido a la presencia de los demás electrones. Por lo tanto la aproximación de HF reemplaza el problema de muchos electrones por un problema de un sólo electrón en un campo medio que describe la repulsión electrónica. Debido a la presencia de este campo medio en las ecuaciones, éstas no son lineales y deben ser resueltas de manera iterativa. Al procedimiento iterativo se lo denomina Método de Campo Autoconsistente (SCF). El resultado de un cálculo SCF es un conjunto de orbitales de spin, ortonormales, con energías  $\epsilon_i$ . Si el sistema posee  $n$  electrones, los  $n$  orbitales con energías más bajas serán los ocupados mientras que el resto estarán desocupados y se llamarán orbitales de spin virtuales. En principio, la resolución exacta de las ecuaciones de Hartree-Fock resulta

en un número infinito de orbitales. En la práctica, para realizar el procedimiento SCF, los orbitales moleculares se expresan como combinaciones lineales de un conjunto predefinido de funciones de un electrón, conocidas como funciones base:

$$\phi_i = \sum_{\mu=1}^N C_{\mu i} \chi_{\mu} \quad (3.8)$$

Esto permite convertir las ecuaciones diferenciales de Hartree-Fock en un conjunto de ecuaciones algebraicas:<sup>6,7</sup>

$$\sum_{\nu=1}^N (F_{\mu\nu} - \epsilon_i S_{\mu\nu}) c_{\nu i} = 0 \quad \mu = 1, 2, \dots, N, \quad (3.9)$$

en donde  $F_{\mu\nu}$  se denomina matriz de Fock y se define como:

$$F_{\mu\nu} = \int \chi_{\mu}^*(i) f(i) \chi_{\nu}(i) d\vec{r}_i, \quad (3.10)$$

$S_{\mu\nu}$  se llama matriz de overlap:

$$S_{\mu\nu} = \int \chi_{\mu}^*(i) \chi_{\nu}(i) d\vec{r}_i, \quad (3.11)$$

y la matriz diagonal  $\epsilon$ , con elementos  $\epsilon_i$ , contiene las energías orbitales.

La función distribución de densidad electrónica, o la probabilidad de encontrar un electrón en la posición  $\mathbf{r}_i$ , se define como:<sup>2</sup>

$$\rho(\vec{r}_i) = N \int \Psi^*(\vec{r}_1, s_1, \dots, \vec{r}_i, s_i, \dots, \vec{r}_N, s_N) \Psi(\vec{r}_1, s_1, \dots, \vec{r}_i, s_i, \dots, \vec{r}_N, s_N) ds_1 \dots ds_N d\vec{r}_1 \dots d\vec{r}_N, \quad (3.12)$$

por lo que la expresión para  $\rho(\mathbf{r})$  luego de obtener la función de onda por el método de Hartree-Fock será:

$$\rho(\vec{r}) = 2 \sum_i^{N/2} |\phi_i(\vec{r})|^2, \quad (3.13)$$

en donde se supusieron todos los orbitales doblemente ocupados. A su vez esta última ecuación puede expresarse como función de las funciones base  $\chi_{\mu}$ .

El método de Campo Autoconsistente usando la teoría de Hartree-Fock es el más elemental usado en cálculos *ab-initio*. Este es razonablemente útil al calcular estructuras de moléculas estables, sus energías y otras propiedades. Pero, la teoría de Hartree-Fock no incluye un tratamiento adecuado de la correlación entre el movimiento de los electrones en un sistema

molecular, especialmente la que surge entre electrones de diferente spin, por lo cual no incluye las contribuciones a la energía debido a la interacción entre cada uno de los electrones. Existen varios métodos para tratar esta interacción: la teoría perturbativa de Møller-Plesset (MP2, MP3, MP4, MP5),<sup>8</sup> la interacción de configuración (CI),<sup>4</sup> la interacción de configuración cuadrática (QCISD, QCISD(T), QCISD(TQ)), etc.<sup>4</sup>

El punto crítico a la hora de realizar cálculos de Hartree-Fock o cálculos *ab-initio* en general es el tamaño y la complejidad del conjunto de funciones base  $\chi_\mu$  o simplemente *base*. Cuanto más grande es una *base* mejor será la aproximación a los orbitales pues se imponen menos restricciones a la distribución espacial de los electrones. Desde el punto de vista de la mecánica cuántica, los electrones tienen una probabilidad finita de existir en cualquier punto del espacio, pero este límite correspondería a una *base* infinita. A pesar de ello, no existe un único criterio para elegir cuales y cuantas serán las mejores funciones base y además desde el punto de vista computacional es claro que existirá una limitación al número total de funciones base usadas en un cálculo.<sup>9,10,11,12</sup>

En general los programas de uso común para realizar cálculos *ab-initio*, tales como el GAUSSIAN92<sup>13</sup> y el GAMESS,<sup>14</sup> usan funciones bases del tipo Gaussiano,<sup>4</sup> que tienen la forma:

$$g(\alpha, \vec{r}) = c x^n y^m z^l e^{-\alpha r^2} , \quad (3.14)$$

y se denominan Gaussianas Primitivas. Combinaciones lineales de funciones Gaussianas Primitivas se usan para formar las bases y se denominan funciones Gaussianas Contraídas:

$$\chi_\mu = \sum_p d_{\mu p} g_p , \quad (3.15)$$

donde los coeficientes  $d_{\mu p}$  son constantes fijas para un dado conjunto base.

En los conjunto base mínimos existe una sola función variacional base, por ej. un GTO (Gaussian Type Orbital) contraído, por cada tipo de orbital atómico ocupado por electrones en el estado fundamental del átomo. (ejemplo: función S para el átomo de H). Como su nombre lo indica esta base contiene el mínimo número de funciones bases necesarias para cada átomo. Los conjuntos de base mínima usan orbitales atómicos de tamaño fijo.

Podemos incrementar una base mínima incrementando el número de funciones bases por átomo. Las bases conocidas como *Split Valence* o de valencia desdoblada tienen dos o más tamaños de funciones bases por cada orbital de valencia. El primer caso sería el de una *base doble Z* en la que existen dos funciones bases independientes y de distinto tamaño por cada orbital atómico (Ej.: dos funciones S para el H). Un ejemplo de dicha base sería el conjunto de Dunning-Huzinaga, conocido como D95.<sup>15</sup> Similarmente, *bases triple Z*, como la 6-311G, usan 3 tamaños de funciones para cada orbital.<sup>16</sup>

Las bases de valencia desdoblada permiten que los orbitales cambien de tamaño pero no que cambien de forma. Los conjuntos de bases polarizados incluyen esta característica al añadir orbitales de momento angular mayor que el necesario para representar los estados fundamentales de los átomos individuales. (Ej.: funciones P para el H). Se llaman de esa manera debido a que representan la polarización (o distorsión de la nube electrónica) de los átomos individuales en presencia de campos externos eléctricos. La importancia de incluir estas funciones radica en que los conjuntos base mínimos no reproducen la carga existente en las ligaduras interatómicas. Las funciones de polarización producen desplazamientos de la carga fuera del centro del átomo, o sea que hay una pérdida de simetría.

Cuando los electrones se encuentran relativamente lejos del núcleo como en el caso de moléculas con pares solitarios, aniones u otros sistemas con una significativa carga negativa, es importante añadir a la base *funciones difusas*. Esta son versiones de mayor tamaño de las funciones tipo *s* ó *p*. Permiten que los orbitales ocupen una región mayor del espacio.

Algunas de las bases más comunes son las siguientes:<sup>11</sup>

**6-31G:** cada orbital electrónico atómico dentro del carozo (core) está representado por una sola función gaussiana contraída que está escrita como una combinación lineal de 6 gaussianas. Los orbitales de valencia están representados por una función Gaussiana contraída, formada por 3 Gaussianas primitivas, y 1 función Gaussiana difusa. La letra G proviene de estar trabajando con funciones Gaussianas.

**6-31G\*:** Se añade a la anterior funciones de polarización para los átomos pesados o sea se tienen otras seis gaussianas primitivas tipo 'd' por cada átomo pesado (entendiéndose por ello ni H ni He).

**6-31G\*\*:** Se agregan funciones de polarización para los átomos de Hidrógeno o Helio consistentes en 3 funciones tipo 'p' por cada uno de ellos.. Se usan cuando los hidrógenos son los sitios de interés o cuando se quieren hacer cálculos precisos de energías.

**D95\*\*:** Se usan 4 funciones contraídas para representar el orbital *s*, las cuales son combinaciones lineales de 9 funciones Gaussianas primitivas y 3 funciones contraídas para la capa *p* que son combinaciones lineales de 5 Gaussianas primitivas. Se agregan funciones de polarización tipo 'p' y 'd' respectivamente.

Las bases previas han sido nombradas en orden de tamaño y flexibilidad, siendo la mayor y más flexible entre estas la D95\*\*, base que ha sido usada para los compuestos de interés en

este trabajo de tesis.

Hasta el momento se han considerado cálculos que investigan un sistema molecular que tiene una geometría específica. Usualmente, cambios estructurales en una molécula producen una alteración de su energía y demás propiedades. La manera en la que la energía de un sistema molecular varía debido a pequeños cambios estructurales está determinada por la hipersuperficie de energía potencial. Dentro de esa hipersuperficie se encontrarán puntos críticos, o sea máximos, mínimos o puntos de inflexión. Un mínimo en esa hipersuperficie es un punto tal que en cualquier dirección los demás puntos poseen una energía mayor y la geometría correspondiente es una geometría de equilibrio. Un mínimo podrá ser local o ser el mínimo global. Un punto que sea un máximo en una o varias direcciones y un mínimo en las demás es un punto de ensilladura y representa una estructura de transición que conecta estructuras en equilibrio.

Las optimizaciones de geometría tratan de localizar los mínimos en la hipersuperficie de energía potencial y de esa manera predecir las estructuras de equilibrio aunque también pueden localizar estructuras de transición. Tanto en los mínimos como en los puntos de ensilladura la primera derivada respecto de las coordenadas o gradiente de la energía potencial se hace cero, por lo que las fuerzas en ese punto son nulas. A estos puntos se los llama puntos estacionarios. Una optimización de geometría calcula la energía y su gradiente para una dada geometría inicial y luego determina cuán lejos y en qué dirección realizará el próximo paso. El gradiente indica la dirección en la hipersuperficie a lo largo de la cual la energía decrece más rápidamente. La mayoría de los algoritmos de optimización también calculan la segunda derivada de la energía que dan la curvatura de la superficie en ese punto y que provee información adicional para la determinación del próximo paso. En general una optimización habrá convergido cuando, esencialmente, las fuerzas y los desplazamientos originados por éstas alcancen un valor por debajo de algún otro valor predefinido.

Para obtener información cuantitativa de la distribución de densidad electrónica se pueden calcular diversas propiedades electrostáticas a partir de ésta, tales como cargas atómicas, momentos multipolares, potencial electrostático, etc.

En general, todos los programas que realizan cálculos *ab-initio* realizan lo que se denomina un análisis poblacional de Mulliken,<sup>17</sup> que da una partición de la carga total de la molécula en cargas atómicas. Las cargas atómicas, a diferencia de la densidad electrónica, no son observables mecano-cuánticos y no son predecibles unívocamente a partir de primeros principios. El análisis de Mulliken es uno de los tantos métodos de asignar cargas a los átomos, pero existen otros métodos y entre ellos varios que asignan cargas puntuales a los átomos de tal manera que éstas reproduzcan el potencial electrostático generado por la densidad de carga molecular.<sup>18,19,20,21</sup>

El momento dipolar es la primera derivada de la energía respecto a un campo eléctrico aplicado y es una medida de la asimetría de la carga molecular. El potencial electrostático molecular es una propiedad que ha mostrado ser muy útil en el estudio de relaciones estructura-actividad biológica y su evaluación se realiza usando la ecuación 2.14 en la cual se sustituye el valor de  $\rho_c(\mathbf{r})$  por el obtenido a partir de la función de onda, dado por la ecuación 3.13.

## Referencias

1. E. Schrödinger, *Ann. Physik*, 79, 361, (1926).
2. E.C. Kemble, *Fundamental Principles of Quantum Mechanics*, McGraw-Hill, New York, (1965).
3. M. Born & J.R. Oppenheimer, *Ann. Physik*, 84, 457, (1927).
4. W.J. Hehre, L. Radom, P.v.R. Schleyer & J.A. Pople, *Ab-Initio Molecular Orbital Theory*, Wiley & Sons, New York, (1986).
5. J.C. Slater, *Phys. Rev.*, 34, 1293, (1929); 35, 509, (1930).
6. C.C.J. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.*, 23, 69, (1951).
7. G.G. Hall, *Proc. Roy. Soc. (London)*, A205, 541, (1951).
8. C. Møller & M.S. Plesset, *Phys. Rev.*, 46, 618, (1934).
9. R. Ahlrichs & P.R. Taylor, *J. Chem. Phys*, 78, 315-324, (1981).
10. J. Almlof, T. Helgaker & P.R. Taylor, *J. Phys. Chem*, 92, 3029-3033, (1988).
11. J. Andzelm, M. Klobukowski, E. Radzio-Andzelm, Y. Sasaki, H. Tatewaki, *Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations*, (S. Huzinaga, Editor), Elsevier, Amsterdam, (1984).
12. T.H. Dunning, P.J. Hay, *Modern Theoretical Chemistry*, vol. 3. Ed. H.F. Schaefer III, pp. 1-28, Plenum Press, New York, (1977).
13. M.J. Frisch, G.W. Trucks, M. Head-Gordon, P.M.W Gill, M.W. Wong, J.B. Foresman, B.G. Johnson, H.B. Schlegel, M.A. Robb, E.S. Replogle, R. Gomperts, J.L. Andres, K.

- Raghavachari, J.S. Binkley, C. Gonzalez, R.L. Martin, D.J. Fox, D.J. Defrees, J. Baker, J.J.P. Stewart & J.A. Pople, *Gaussian 92*, Revision A, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1992.
14. M. Dupuis, D. Spangler & J.J. Wendoloski, *Gamess*, National Resource for Computations in Chemistry, Software Catalog, University of California, Berkeley, CA, (1980).
  15. S. Huzinaga, *J. Chem. Phys.*, 42, 1293, (1965).
  16. R. Krishnan, J.S. Binkley, R. Seeger & J.A.Pople, *J. Chem. Phys.*, 72, 650-654, (1980).
  17. R.S. Mulliken, *J. Chem. Phys.* 23,1833,1841,2338,2343, (1955).
  18. C.M. Breneman & K.B. Wiberg, *J. Comp. Chem.*, 11, 361, (1990).
  19. U.C. Singh & P.A. Kollman, *J. Comp. Chem*, 5, 129, (1984).
  20. A.E. Reed & F. Weinhold, *J. Amer. Chem. Soc.*, 102, 7211, (1980).
  21. S.L.Price & A. J. Stone, *Chem. Phys. Lett.* 98, 419, (1983).

## CAPITULO IV

### ANTIISTAMINICOS. SU RELACION CON LAS BENCIDRILAMINAS.

#### Histamina. Receptores, Agonistas y Antagonistas.

La histamina puede ser considerada como un derivado disustituído 1,2 del etano y a  $\text{pH} = 7.4$ , que es el típico de los medios extracelulares, y a  $37^\circ\text{C}$ , se encuentra fundamentalmente en la forma de monocatión:

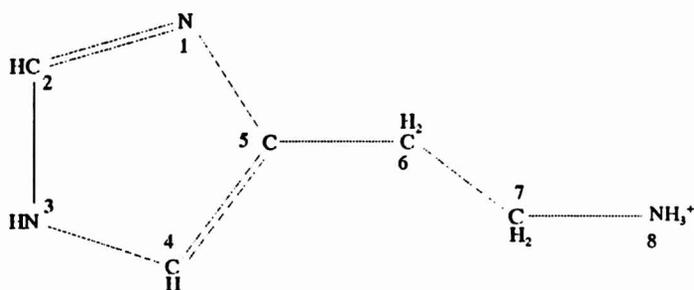


Figura 4.1: Histamina monocatión

Se encuentra distribuida en todo el organismo y es almacenada en forma inactiva en los mastocitos. Estos últimos se encuentran en todo el cuerpo pero concentrados en la interfase entre el organismo y su medio ambiente: piel, pulmones, intestinos, etc.

La histamina es liberada directamente en el tejido dañado por cortes, quemaduras, etc. pero las circunstancias más serias para la liberación de histamina son como parte de la respuesta alérgica. Esto sugiere que participa en la protección del organismo contra la invasión de materia extraña, no solamente de bacterias, sino también de polvo atmosférico, polen, caspa, etc., los cuales penetran por la nariz, pulmones y tejidos de la pared intestinal anormalmente permeables, generando la liberación de histamina y produciendo la respuesta alérgica.

Los efectos de la liberación de histamina son normalmente desagradables, y se distinguen de acuerdo al receptor al que se acople. Puede acoplarse a tres receptores conocidos como:  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_3$ . El reconocimiento de la existencia del último data de 1987.<sup>1</sup>

La interacción de la histamina con los receptores  $H_1$  produce:

- Contracción de la musculatura lisa: intestino, bronquios y útero, generando entre otros efectos dificultades para el pasaje de aire hacia los pulmones
- Dilatación de los tubos sanguíneos y caída de la presión sanguínea.
- Aumento de la permeabilidad capilar produciendo edemas y pérdida de suero sanguíneo.

La interacción con los receptores  $H_2$ :

- Estimulación de la secreción ácida del estómago.

Los receptores  $H_3$  son capaces de regular la síntesis y liberación de histamina a nivel cerebral y parecerían ser responsables de la transmisión nerviosa.

Los receptores  $H_1$  y  $H_2$  se encuentran, por ejemplo, en la musculatura lisa del íleon de cobayo y en el tejido de útero de rata respectivamente. La diferenciación de estos dos receptores se refleja en la actividad agonista de ciertos análogos de la histamina. Así la 4-Metilhistamina estimula selectivamente los receptores  $H_2$ , mientras que la 2-Metilhistamina es mucho menos activa en  $H_2$  que en  $H_1$ . La extrema sensibilidad en la actividad, por lo que aparentemente es un cambio estructural mínimo en el agonista, sugiere una diferencia en la naturaleza química de los receptores.

Una forma de clasificar farmacológicamente a los receptores de histamina es por medio de antagonistas (antihistamínicos) en su acción sobre distintos tejidos y especies. Por ejemplo, el Benadryl (Fig. 4.2) y el Neoantergan (Fig. 4.3), dos antihistamínicos muy conocidos, al actuar sobre tejido de íleon de cobayo y sobre bronquio humano antagonizan la acción de la histamina con valores de la actividad muy similares. Esto es una indicación de la homogeneidad de los receptores ( $H_1$ ) de histamina en estos tejidos. Pero se encuentra que estos antagonistas no antagonizan la secreción gástrica ácida (*in-vivo*) o la contracción

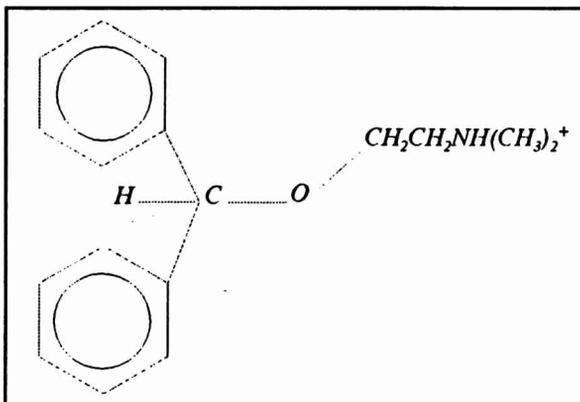


Figura 4.2: Difenilhidramina Monocación (Benadryl)

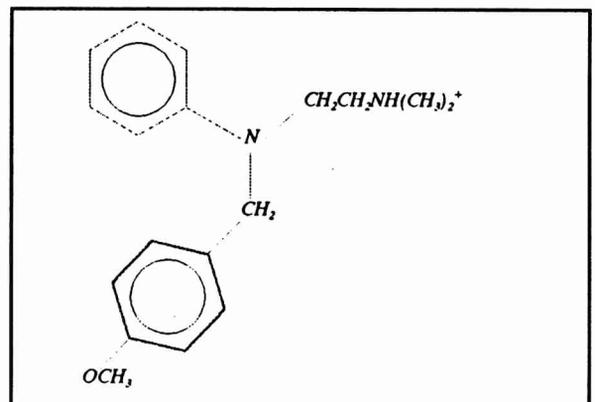


Figura 4.3: Mepiramina Monocación (Neoantergan)

del tejido de útero (*in-vitro*) en ratas, lo que indica la presencia de un receptor diferente ( $H_2$ ) en estos últimos.

## Antihistamínicos

Los antihistamínicos son sales de aminas oralmente activas que no se degradan apreciablemente en el tracto gastrointestinal<sup>2</sup>. Atraviesan el estómago, en su forma protonada, sin ser absorbidos y una vez que alcanzan el intestino delgado, el cual es alcalino, liberan el protón transformándose en bases. Estas son lipo-solubles y por lo tanto son absorbidas fácilmente por la pared intestinal. Una vez en la sangre, los antihistamínicos llegan hasta los diferentes tejidos ligándose a proteínas serosas, tales como la albúmina, que actúan como transportadores

A nivel molecular, los antihistamínicos bloquean la acción de la histamina por interacción con un receptor. A pesar de que altas concentraciones de ellos inhiben la liberación de histamina *in-vitro*, probablemente no actúen de igual manera *in-vivo*.

Como se dijo anteriormente, los sitios en los cuales los antihistamínicos bloquean competitivamente la interacción de la histamina en íleon de cobayo y bronquio humano se llaman receptores  $H_1$ . En este caso, se suele suponer que el antagonista, sin actividad intrínseca, se liga al mismo sitio al que se une la histamina. En realidad, dado que hasta el momento el receptor de la histamina no ha sido aislado, no se sabe si éste es simplemente un sitio activo en una proteína o si consiste de un conjunto de proteínas con iones y moléculas más pequeñas.

Luego de que la histamina actúa con el receptor, parecería que interactúa con membranas celulares produciendo un incremento de la permeabilidad de éstas a iones inorgánicos. El facilitar el ingreso del ión  $Ca^{+}$  explicaría el efecto estimulante de la histamina en la contracción de la musculatura lisa.<sup>3</sup>

Aún si el receptor pudiera ser relacionado al sitio activo de una enzima específica, sería posible que el agonista y sus antagonistas no actuaran en el mismo sitio de una proteína. Esos sitios podrían ser referidos como sitios alostéricos.<sup>4</sup> El enlace del antagonista en otro sitio podría causar una perturbación molecular pequeña y reversible en la proteína que cambiaría la naturaleza química y estructural del sitio activo al cual la histamina se liga. De esta manera, la histamina se vería impedida de ligarse a dicho sitio, o de ligarse no tendría actividad intrínseca alguna. El proceso alostérico descrito tendría que ser competitivamente reversible para explicar la correlación experimental y matemática entre histamina y

antihistamínicos, *in-vivo* e *in-vitro*.

### Relación estructura-actividad de antagonistas competitivos de la histamina.

En general, todo compuesto del tipo:

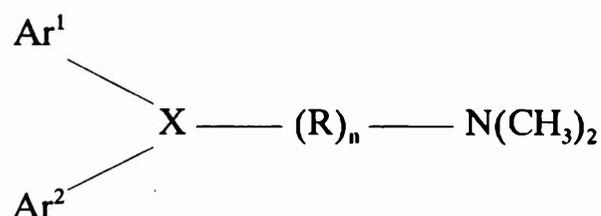


Figura 4.4

en donde  $\text{Ar}^1$  es un grupo fenilo;  $\text{Ar}^2$  un fenil, bencil, piridil o tenil; X un CO, C, o N;  $\text{R} = \text{CH}_2$  y n un número (usualmente 2) tal que la distancia entre los centros de los anillos aromáticos y el Nitrógeno alifático sea de entre 5 y 6 Å, será un antagonista competitivo de la histamina que mostrará actividad *in-vitro*.

La distancia de 5 a 6 Å es fácilmente alcanzable cuando el antihistamínico presenta una conformación *trans*. Otros antihistamínicos más rígidos muestran una distancia similar entre los anillos aromáticos y el nitrógeno alifático. Aún así, parecería que no existe un requerimiento estricto en la conformación de los compuestos *trans*-N-C-C-N para bloquear el receptor  $\text{H}_1$ . En realidad, el ángulo de torsión N-C-C-N podría tomar valores dentro de un rango que serían adecuados para la interacción antagonista-receptor.<sup>5</sup> Respecto a los anillos, en el caso de la difenilhidramina, éstos no deben ser coplanares para lograr la máxima actividad.

Si se supone que el grupo básico amino es necesario para un enlace del tipo iónico a un sitio aniónico en el receptor  $\text{H}_1$  (de la misma manera que el grupo amino parece necesario en la histamina para lograr una interacción), los anillos aromáticos de los antihistamínicos podrían ligarse a sitios fuera del receptor. En este caso pareciera que estos sitios son asimétricos, porque se observa una estereoselectividad en compuestos tales como la carbinoxamina, feniramina, clorofeniramina y bromofeniramina.

Para que un compuesto exhiba actividad antihistamínica estereoselectiva, el centro de asimetría debe localizarse en el carbono que forma el puente entre los dos anillos. En caso de ubicarse en el carbono al cual se encuentra ligado el grupo metilamino, no se observa ningún tipo de actividad estereoselectiva, en los antihistamínicos clásicos.<sup>6</sup> Por lo tanto parece

una hipótesis razonable el proponer que los sitios a los cuales se ligan los anillos son asimétricos. Se requieren más datos sobre configuraciones absolutas de otros compuestos activos antes de poder sacar más conclusiones. Además, se necesita evidencia que determine si estos requerimientos estructurales de los antihistamínicos son para acoplarse al sitio de la histamina o algún otro sitio (un sitio antihistamínico).

En otro tipo de análisis, Kutter y Hansch<sup>7</sup> realizaron un estudio matemático de una serie de difenilhidraminas sustituidas. Usaron análisis de regresión con el objetivo de separar las influencias estéricas, electrónicas e hidrofóbicas de los sustituyentes en el anillo aromático. A pesar de que la elección de los sustituyentes no permitió una clara separación de los efectos estéricos e hidrofóbicos, los resultados indicarían que la actividad se correlaciona mejor con las propiedades estéricas que con las hidrofóbicas. En general, sustituyentes en las posiciones orto y meta del anillo más sustituido parecen disminuir la actividad.

Los antihistamínicos y los anticolinérgicos son estructuralmente muy similares entre sí. Una comparación de actividades anticolinérgica y antihistamínica en una serie de compuestos<sup>8</sup> muestra que a pesar que los antihistamínicos antagonizan mucho mejor la histamina que la acetilcolina, también muestran actividad anticolinérgica. El efecto se produce también en sentido contrario para los anticolinérgicos, que presentan una menor actividad antihistamínica.

Los antihistamínicos prometacina y pirilamina poseen actividad anestésica local y nuevamente existe una similitud entre la estructuras de éstos con las estructuras de otros anestésicos locales. Inclusive la tripelenamina y la difenilhidramina se han usado como anestésicos locales durante extracciones dentales.<sup>9</sup> Este tipo de actividad no parece tener ningún paralelo con la actividad antihistamínica o anticolinérgica.

En general, los antagonistas de  $H_1$  poseen anillos arilo o heteroarilo de igual manera que los compuestos de nuestro interés, derivados de la bencidrilamina. Además, no están relacionados estructuralmente al anillo imidazol de la histamina, como si lo están los antagonistas del receptor  $H_2$ .<sup>10</sup> Los anillos arilo le confieren lipofilicidad a la molécula (coeficiente de reparto octanol-agua mayor que 1000) y probablemente contribuyen a la asociación con el receptor por un acoplamiento hidrofóbico. Además estos antihistamínicos se asemejan a la histamina en su cadena lateral, con un grupo (generalmente amonio) catiónico a pH fisiológico. Parecería que el receptor  $H_1$  es reconocido por el grupo amonio mientras que el  $H_2$  lo es por el anillo imidazol. En cada caso la naturaleza de la actividad (es decir agonista, antagonista o nada) está determinada por el resto de la molécula.

#### **Antagonistas no competitivos: Derivados de la bencidrilamina**

La bencidrilamina ( $R=R'=R''=R'''=H$ ) y sus derivados, de fórmula general:

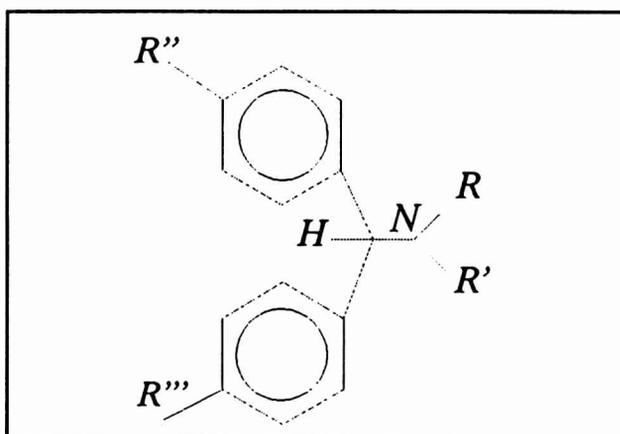


Figura 4.5

poseen efecto antiespasmolítico frente a la acción de histamina en íleon distal de cobayo<sup>11</sup> y frente a la acetilcolina en duodeno de ratas. Por lo tanto, en presencia de derivados de la bencidrilamina, la histamina se convierte en un agonista parcial. La N,N-dimetil (IV) y la N-metil (II), además, potencian el efecto de la adrenalina en conducto deferente de ratas.

Las respuestas de los agonistas en ausencia y presencia de los antagonistas sintetizados fueron registradas usando el método de las dosis acumulativas.<sup>12</sup> En el caso de la respuesta antihistamínica, segmentos de íleon de aproximadamente 3 cm de largo fueron suspendidos en cubas de 20ml a  $37 \pm 1^\circ$ , conteniendo solución Tyrode. Los segmentos se ligaron a una palanca inscriptora que de esa manera registraba las contracciones.<sup>11</sup>

Las curvas dosis-respuesta obtenidas muestran un efecto antiespasmódico de los derivados de la bencidrilamina del tipo no competitivo,<sup>11</sup> al contrario de lo observado en el Benadryl, Neqantergan u otros antagonistas competitivos que bloquean el receptor  $H_1$ .

Estudios existentes en la literatura sobre los derivados de la bencidrilamina encontraron una correlación parcial entre la actividad y el efecto hidrofóbico,<sup>13</sup> así como entre la actividad y la densidad local de carga en el carbono del puente determinada a partir de cálculos de orbitales moleculares mediante el método de Hückel Extendido (EHMO).<sup>14</sup> Dado que dichas relaciones no resultaron extrapolable al conjunto completo de compuestos sintetizados se decidió realizar, como primer paso, un estudio estructural, mediante difracción de rayos-X, de los distintos derivados obtenibles en forma de monocristales adecuados para ese tipo de estudio. La finalidad de este estudio, que se presenta en el próximo capítulo, es parametrizar los requerimientos estructurales de los compuestos activos e intentar establecer la dependencia de la actividad farmacológica con los efectos estéricos inducidos por los distintos sustituyentes.

## Referencias

1. D. G. Cooper, R. C. Joung, G. J. Durant, y C. R. Ganelli, "Histamine receptors", *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Vol. 3, Pergamon Press, 1990.
2. P. Naranjo & E. Naranjo, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 94, 383, (1953).
3. W.W. Douglas, in: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th ed., A.G. Gilman, L.S. Goodman, T.W. Rall & F. Murad, Eds., Macmillan Co., (1985). Chap. 26.
4. D.T. Witiak et al., *J. Med. Chem.*, 12, 754, (1969).
5. P.E. Hanna & A.E. Ahmed, *J. Med. Chem.*, 16, 963, (1973).
6. F.E. Roth, *Chemotherapia*, 3, 120, (1961).
7. E. Kutter & C. Hansch, *J. Med. Chem.*, 12, 647, (1969).
8. M.C Gerald, PhD. Thesis, Indiana University, (1968).
9. R.A. Meyer & W. Jakubowski, *J. Am. Dent. Assoc.*, 69, 32, (1964).
10. E.A. Jáuregui, Tesis Doctoral, Fac. de Cs. Exactas, Universidad Nacional de La Plata, (1980).
11. C.A. Grand, L.E. Bruno Blanch, A.G. de Vázquez, P. Lufrano y O.A.N. Baldini, *Acta Farm. Bonaerense*, 3 (1), 39-45, (1984).
12. J.M. van Rossum, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 143, 299, (1963).
13. L.E. Bruno Blanch, Tesis Doctoral, Fac. de Cs. Exactas, Universidad Nacional de La Plata, (1990).
14. G.L. Estiú, R.E. Cachau, E.A. Castro y L.E. Bruno Blanch, *IL FARMACO*, 45 (7,8), 889, (1990).

## **CAPITULO V**

### **ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LA BENCIDRILAMINA Y SUS DERIVADOS**

#### **Introducción**

El entendimiento de la actividad biológica de un fármaco requiere el conocimiento de la estructura tridimensional de las moléculas y de información sobre su flexibilidad conformacional e interacciones mutuas. El método más poderoso para determinar dicha estructura es la cristalografía de rayos-X. Los estudios rutinarios de difracción de rayos X proveen las dimensiones de moléculas pequeñas con una precisión menor a 0.01Å para las distancias de enlace, menor a 0.5° para los ángulos de enlace y menor a 5° para los ángulos de torsión. La conformación de una molécula (o de un fragmento particular) obtenidas a partir de datos de difracción está determinada por su energía interna y por las interacciones con el entorno. En el caso de los sólidos cristalinos constituidos por moléculas orgánicas las interacciones intramoleculares son en general muy fuertes, mientras que las intermoleculares suelen ser débiles y de corto alcance. Estas particularidades permiten suponer la validez de la hipótesis de transferibilidad de la conformación de la molécula en el sólido a la molécula libre o en solución. La validez de esta hipótesis ha posibilitado en muchos casos, fundamentalmente cuando se trata de moléculas rígidas, el estudio de la correlación de la estructura tridimensional en el sólido con la actividad biológica de fármacos, los cuales actúan en solución. Por otra parte debe tomarse en cuenta que las conformaciones energéticamente favorables en el entorno anisotrópico del cristal, parecen ser más adecuadas para describir la reactividad y la capacidad de ciertas moléculas de interactuar con receptores que las geometrías optimizadas en un medio isótropo (molécula libre o en solución).<sup>1</sup>

A los efectos de parametrizar los requerimientos estructurales de los compuestos activos se estudiaron, mediante difracción de rayos-X de monocristal, las estructuras moleculares de los clorohidratos, sales utilizadas para la determinación de actividad, de varios derivados con distinto tipo de sustituciones, que presentan mayor actividad que la bencidrilamina y de un precursor, cuya actividad es mucho menor.

## Compuestos estudiados

	R	R'	R''	R'''
I	H	H	H	H
II	H	H	Me	H
III	H	H	Et	H
IV	H	Me	Me	H
V	H	Me	COH	H
VI	Cl	Et	Et	Cl

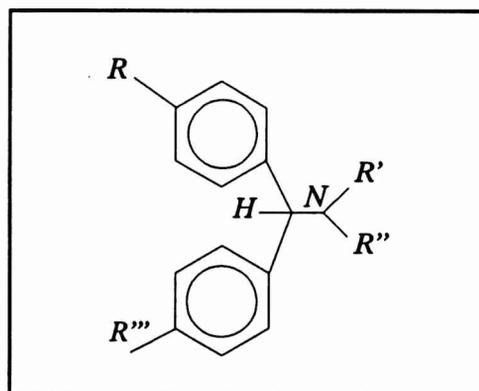


Figura 5.1

donde:

- I: Clorohidrato de Bencidrilamina.
- II: Clorohidrato de N-metilbencidrilamina.
- III: Clorohidrato de N-etilbencidrilamina.
- IV: Clorohidrato de N,N-dimetilbencidrilamina.
- V: N-formil-N-metilbencidrilamina. (precursor, no activo)
- VI: Clorohidrato de 4,4'-dicloro-N,N-dietilbencidrilamina.

(Todos los compuestos fueron sintetizados y cristalizados por el Dr. L. Bruno Blanch de la cátedra de Farmacología de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata.)

Las estructuras fueron resueltas, a partir de datos difractométricos, mediante la utilización de métodos directos y refinadas por cuadrados mínimos hasta obtener convergencia. Los parámetros referentes a la estructura cristalina se muestran en la Tabla 5.1 y los referentes a las distintas colecciones de datos y posterior resolución y refinamiento se muestran en la Tabla 5.2. Todos los experimentos fueron realizados a temperatura ambiente y en todos los casos se uso radiación  $K_{\alpha}$  de Mo ( $\lambda=0.71073 \text{ \AA}$ ).

## Conformaciones moleculares

De la inspección de la Tabla 5.1 surge que los compuestos II y III cristalizan en grupos polares, hecho que indica quiralidad molecular. En el caso de III las dos moléculas cristalográficamente inequivalentes corresponden a los dos enantiómeros presentes.

Las geometrías moleculares y la identificación atómica (de los átomos importantes

TABLA DE DATOS CRISTALINOS

	I	II	III	IV	V	VI
Fórmula	$C_{13}H_{13}N \cdot HCl$	$C_{14}H_{15}N \cdot HCl$	$(C_{15}H_{17}N)_2 \cdot (HCl)_2$	$C_{15}H_{17}N \cdot H_2O \cdot HCl$	$C_{15}H_{15}ON$	$C_{17}H_{19}Cl_2N \cdot HCl$
Sistema Cristalino	Monoclínico	Ortorrómico	Monoclínico	Ortorrómico	Ortorrómico	Monoclínico
Grupo Espacial	Cc	$P2_12_12_1$	$P2_1$	$Pna2_1$	$Pna2_1$	$P2_1/n$
Mr	218.71	233.74	495.54	247.77	225.28	332.7
a (Å)	21.474(4)	8.967(1)	9.584(5)	9.426(5)	13.392(2)	11.865(3)
b (Å)	5.523(3)	9.160(2)	9.060(3)	13.559(5)	15.119(2)	11.916(1)
c (Å)	20.161(2)	15.710(7)	15.879(4)	11.678(3)	6.106(1)	13.550(2)
$\beta$ (°)	98.24(1)	----	91.18(3)	----	----	112.97(2)
V (Å <sup>3</sup> )	2366(1)	1290(1)	1379(1)	1492.5(10)	1236.2(3)	1764(1)
Z	8	4	2	4	4	4
$D_x$ (g.cm <sup>-3</sup> )	1.228	1.20	1.19	1.1	1.21	1.252
N° de reflexiones para par. de red	25	22	25	24	63	23
Rango $\theta$ para par. de red	2.5 - 8.5	5 - 8	5 - 10	13 - 16	5 - 12	6 - 14
C. de Abs. (mm <sup>-1</sup> )	0.287	0.268	0.254	0.234	0.08	0.459

Tabla 5.1

**TABLA DE COLECCIONES DE DATOS Y REFINAMIENTOS**

	I	II	III	IV	V	VI
Difractómetro	Enraf Nonius CAD4	Enraf Nonius CAD4	Enraf Nonius CAD4	Rigaku AFC-6S	Siemens P4	Enraf Nonius CAD4
Rango angular ( $\theta'$ )	2 - 25	2 - 25	2 - 25	2 - 27	2 - 25	2 - 23
Rango en $hkl$	0,25 ; 0,6 ; -24,24	0,10 ; 0,10 ; 0,18	-11,11 ; 0,10 ; 0,18	0,15 ; 0,17 ; 0,12	-1,15 ; -1,17 ; -1,7	-14,14 ; 0,14 ; 0,16
N° de reflex. medidas	2391	1452	2699	1883	1793	2720
N° de reflex. indep.	1779	1222	2489	1883	1159	2566
N° de reflex. observadas	1117	927	2006	826	884	1457
Criterio para observadas	$I > 3\sigma$	$I > 3\sigma$	$I > 3\sigma$	$I > 2\sigma$	$I > 2\sigma$	$I > 3\sigma$
N° de parámetros refinados	140	153	323	163	154	198
R (%)	4.4	3.3	4.6	5.9	3.5	4.6
Rw (%)	4.5	3.8	4.4	5.3	3.9	4.7
S	1.91	1.19	1.12	1.21	1.12	1.16
Máximo shift/esd	0.001	0.002	0.005	0.005	0.0001	0.011
Densidad residual mínima	-0.17	-0.18	-0.30	-0.25	-0.16	-0.21
Densidad residual máxima	0.18	0.18	0.30	0.30	0.12	0.21

**Tabla 5.2**

dentro de la discusión conformacional) utilizada para cada compuesto se presentan en las Figuras 5.3 a 5.8. Las tablas de posiciones atómicas, parámetros térmicos, distancias y ángulos intramoleculares se incluyen en el Apéndice. El análisis de los valores de distancias y ángulos intramoleculares de todas las moléculas estudiadas indica que éstos están comprendidos dentro de los valores esperables para este tipo de enlaces. Las distancias, ángulos de enlace intramoleculares y ángulos dihedros que permiten describir las distintas conformaciones moleculares se presentan en la Tabla 5.3.

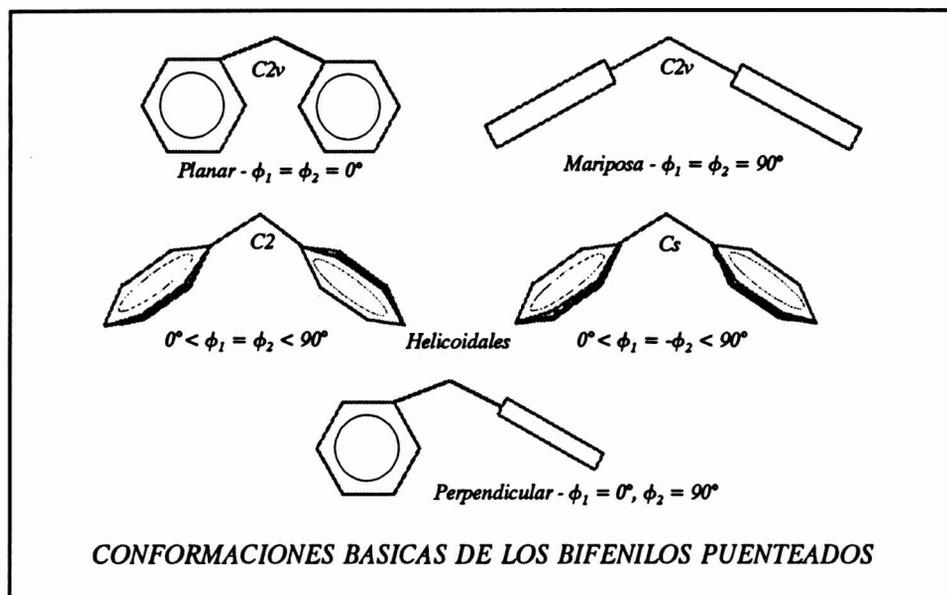
	Datos conformacionales							
	$\phi_1$	$\phi_2$	$C_1-C_p-C_2$	$\phi_{R1-R2}$	$N - \phi_1$	$N - \phi_2$	$pD'_2$	Log P
I	57.9(4)°	68.3(4)°	113.7(3)°	82.3(2)°	3.755	3.696	3.50(8)	3.01
II	56.4(3)°	83.3(3)°	113.2(3)°	72.3(2)°	3.754	3.739	4.12(9)	3.42
III-a	53.5(4)°	84.9(3)°	113.4(3)°	74.6(2)°	3.757	3.766	4.50(7)	3.76
III-b	69.7(4)°	83.1(3)°	112.3(3)°	74.8(2)°	3.763	3.768		
IV	55.7(6)°	87.3(6)°	111.6(5)°	76.5(3)°	3.729	3.796	4.20(3)	3.78
V	49.3(3)°	26.4(3)°	115.8(2)°	69.0(2)°	3.766	3.666	< 3	3.33
VI	63.2(4)°	77.2(4)°	112.5(4)°	71.1(2)°	3.742	3.812	4.20(3)	4.82

Tabla 5.3

Las diferencias observadas en algunas longitudes de enlace al pasar de un anillo a otro en una misma molécula, al pasar de una molécula a otra en el caso de III o al pasar de una molécula de un compuesto a una de otro pueden explicarse como debidas a las importantes vibraciones térmicas que pueden apreciarse a partir de los dibujos ORTEP de las geometrías moleculares (Figs. 5.3 a 5.8). El análisis de los empaquetamientos cristalinos (Figs. 5.9 a 5.14) y distancias intermoleculares indica que no existen interacciones intermoleculares fuertes que comprendan a los fenilos, los cuales pueden presentar libraciones alrededor del enlace con el carbono del puente, justificando los altos valores de los parámetros térmicos. Sin embargo la existencia de dos moléculas cristalográficamente inequivalentes en III indica que dichas interacciones no son totalmente despreciables.

En todos los compuestos los anillos son planos dentro del error experimental. El ángulo del puente para todas las moléculas, salvo en V, presenta un muy buen acuerdo con el mismo ángulo en el Difenilmetano<sup>2</sup>. La comparación de las diferentes conformaciones revela que, de acuerdo a la clasificación de Barnes et. al. para las conformaciones básicas del Difenilmetano<sup>2</sup> (Fig. 5.2), las distintas sustituciones no alteran la conformación helicoidal  $C_2$  en los casos de I y V mientras que si lo hacen en los demás casos. En estos últimos, las

conformaciones podrían clasificarse como helicoidales  $C_s$  distorsionadas aunque la proximidad en todas ellas, de uno de los ángulos formados entre los planos medios de los anillos y el plano del puente, a  $90^\circ$  hace que también puedan ser clasificadas como conformaciones perpendiculares distorsionadas.



**Figura 5.2**

### **Empaquetamientos cristalinos**

El análisis de los diferentes empaquetamientos muestra que en el caso de I (Fig. 5.9) el grupo amonio funciona como donador en tres enlaces de hidrógeno, involucrando a iones Cl como aceptores. La distancia N-Cl de estos tres enlaces es de  $3.17(1)\text{Å}$ ,  $3.25(1)\text{Å}$  y  $3.22(1)\text{Å}$  con un promedio de  $3.21(3)\text{Å}$ , en coincidencia con la distancia media encontrada por Fuller et. al.<sup>3</sup> de  $3.19\text{Å}$ . Los puentes de hidrógeno mencionados forman cadenas que se extienden a lo largo del eje **b**. Estas cadenas están constituidas por pares de moléculas doblemente enlazadas por medio de dos de los puentes anteriormente mencionados.<sup>4</sup>

En el caso de II (Fig. 5.10), debido a la presencia de un sustituyente amínico, el nitrógeno se encuentra formando enlaces de hidrógeno con sólo dos iones Cl. (distancias N-Cl de  $3.072(4)\text{Å}$  y  $3.089(4)\text{Å}$ ) Estos contactos intermoleculares son los responsables de la formación de cadenas infinitas a lo largo del eje **b**.

El diagrama del empaquetamiento de III (Fig. 5.11) muestra que, al igual que en los casos del I y II, se forman cadenas infinitas a lo largo del eje **b**.<sup>5</sup> Una diferencia en éste caso es que se tienen los dos enantiómeros presentes, observándose que ambos enantiómeros for-

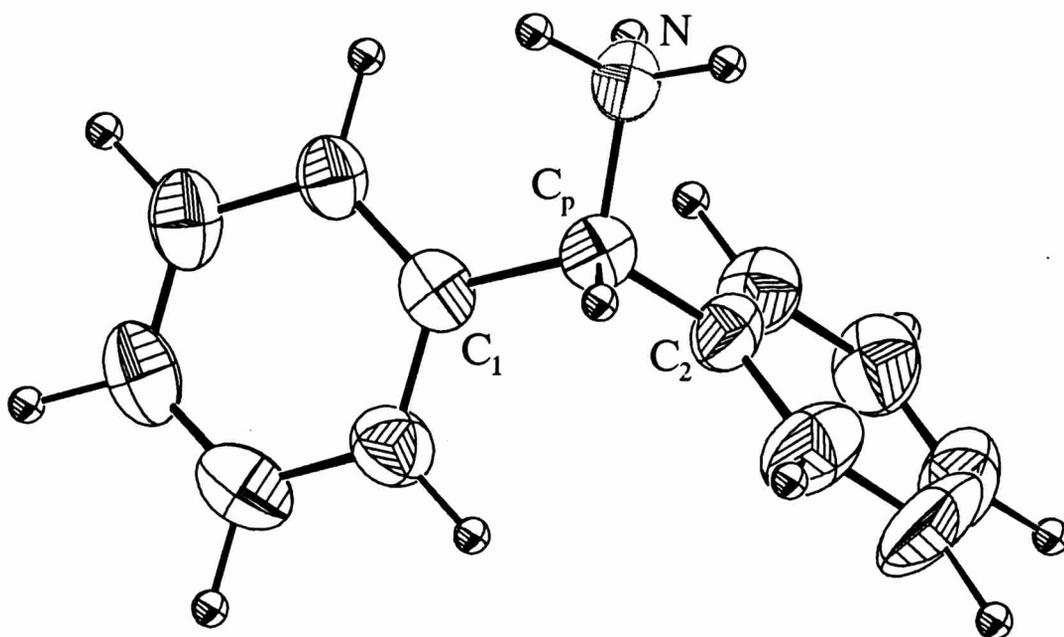


Figura 5.3: Dibujo ORTEP de I.

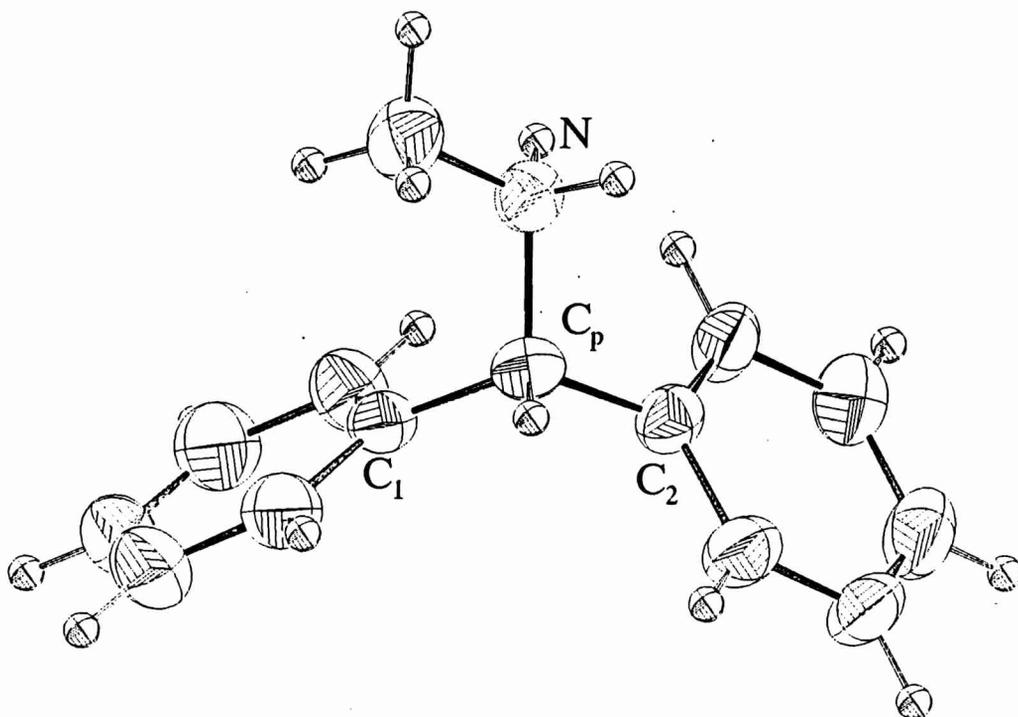
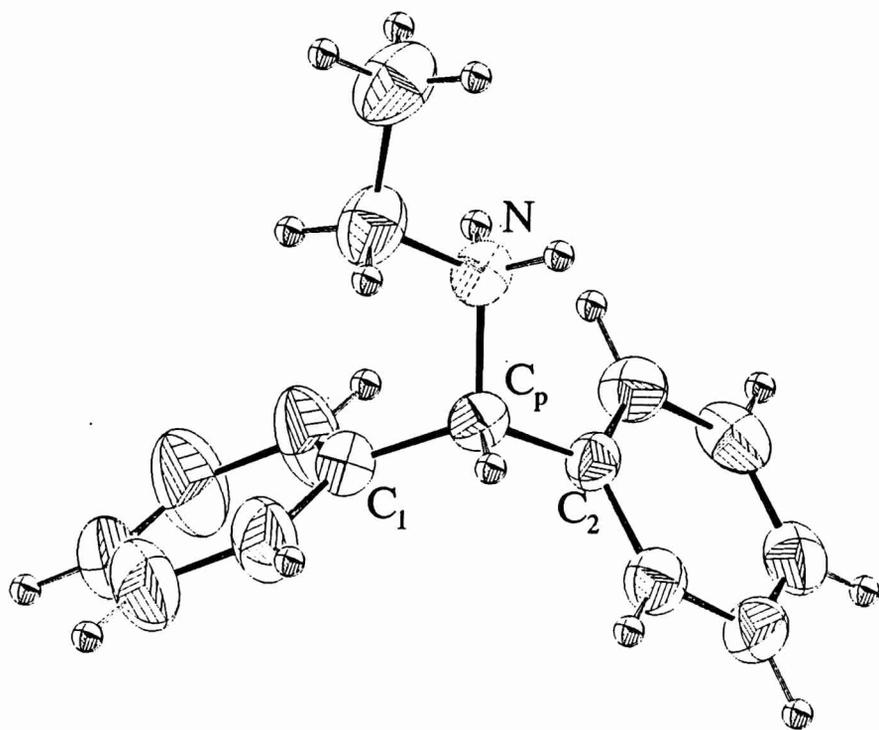
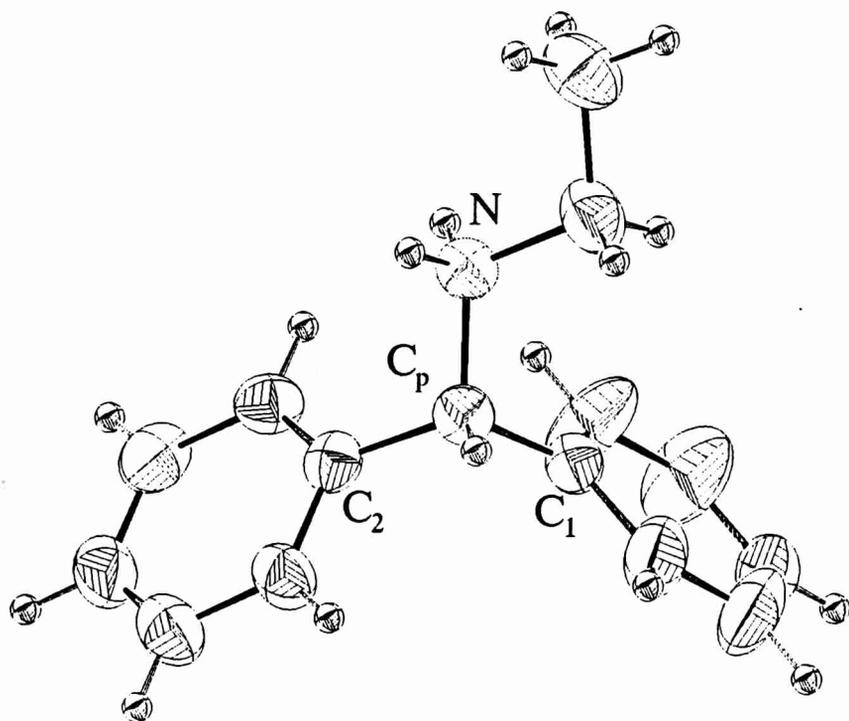


Figura 5.4: Dibujo ORTEP de II.



**Figura 5.5:** Dibujos ORTEP de los enantiómeros de III.

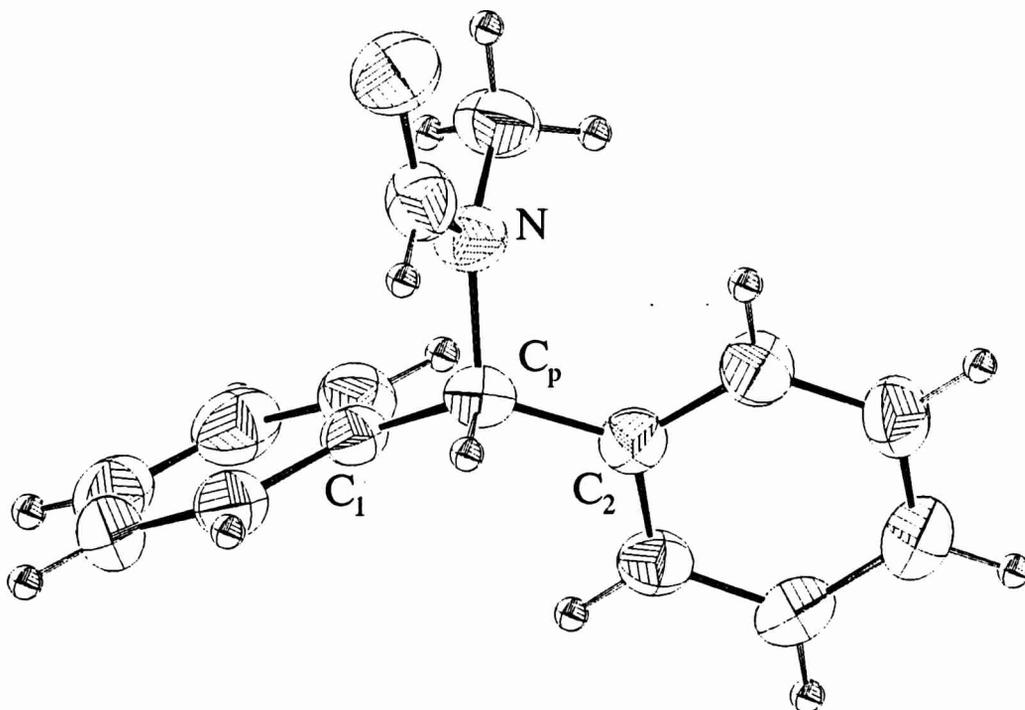


Figura 5.8: Dibujo ORTEP de VI.

man cadenas, con la peculiaridad de que los contactos intermoleculares se producen entre moléculas de un mismo enantiómero con otras relacionadas por simetría, pero no entre moléculas de los dos enantiómeros. La distancia de los dos enlaces de hidrógeno que forma el nitrógeno de cada uno de los enantiómeros son de 3.155(4)Å y 3.103(4)Å para uno de ellos y de 3.132(4)Å y 3.097(3)Å para el otro.

En los casos de los compuestos disustituídos en el nitrógeno amínico IV (Fig. 5.12) y VI (Fig.5.13), la disustitución no permite que exista más que un enlace de hidrógeno entre el N y un ión Cl, por lo tanto no sería esperable la existencia de ningún tipo de cadenas de moléculas. Para IV el contacto N (-H) ...Cl es de 3.105(6)Å y para VI es de 3.050(5)Å. Para este último se observa también un contacto intermolecular débil entre el carbono del puente y un ión Cl que puede ser interpretado como un enlace de hidrógeno débil.<sup>6,7,8</sup> (distancia C (-H) ...Cl = 3.607(4)Å)<sup>9</sup> Este débil contacto en el que la distancia C (-H) ...Cl es apenas mayor que la suma de los radios de Van der Waals (3.45Å),<sup>10</sup> da lugar a la formación de cadenas de moléculas a lo largo de la dirección [101].

Por último la Fig. 5.14 muestra el empaquetamiento de V. Como se ha visto de la Fig. 5.8, éste compuesto también está disustituído en el nitrógeno amínico pero las sustituciones difieren ampliamente en su posición relativa a los anillos respecto de los dos anteriores. Debido a que el tamaño del átomo de oxígeno no es mayor que el tamaño de un metilo, se

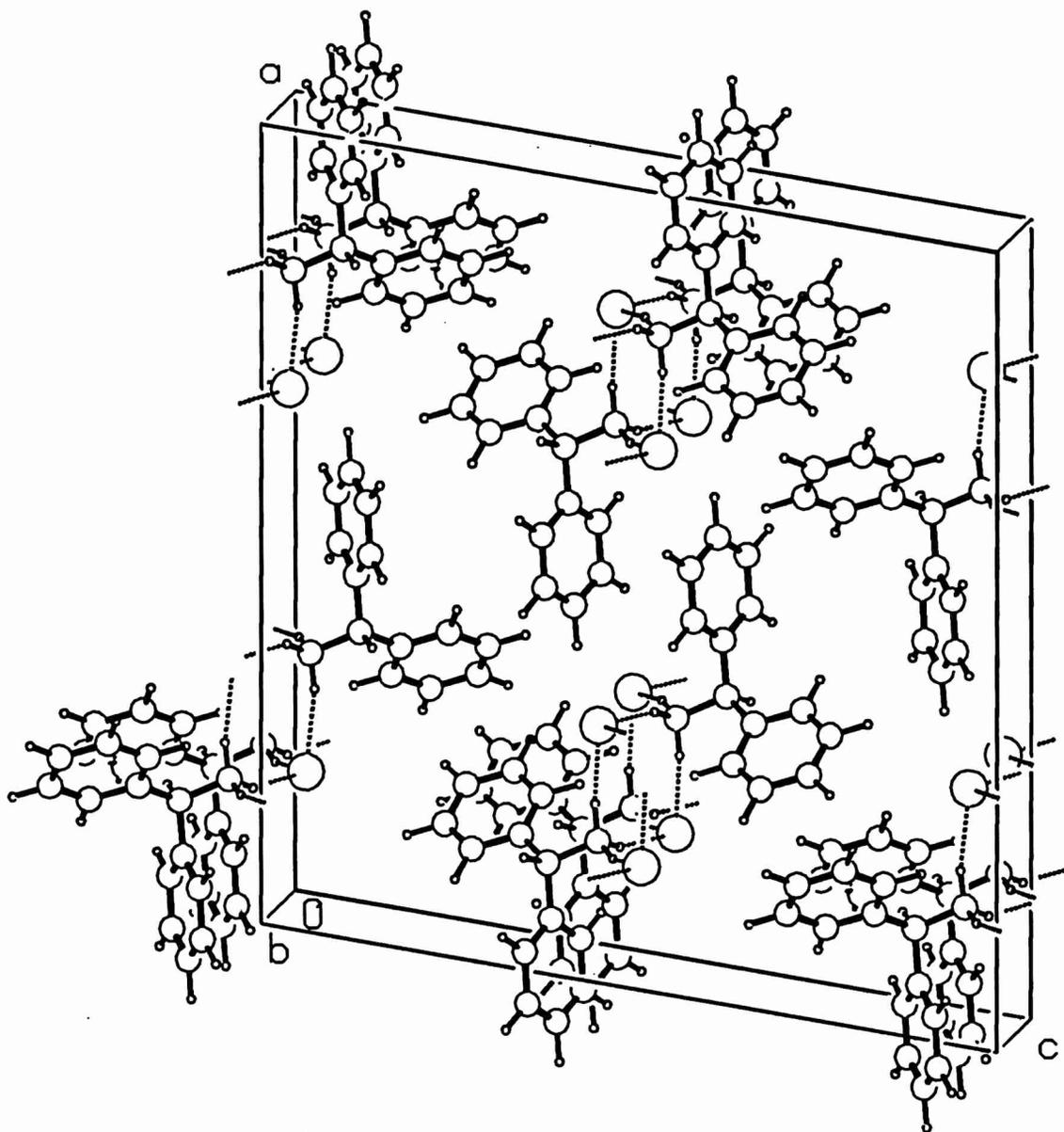


Figura 5.9: Empaquetamiento cristalino de I.

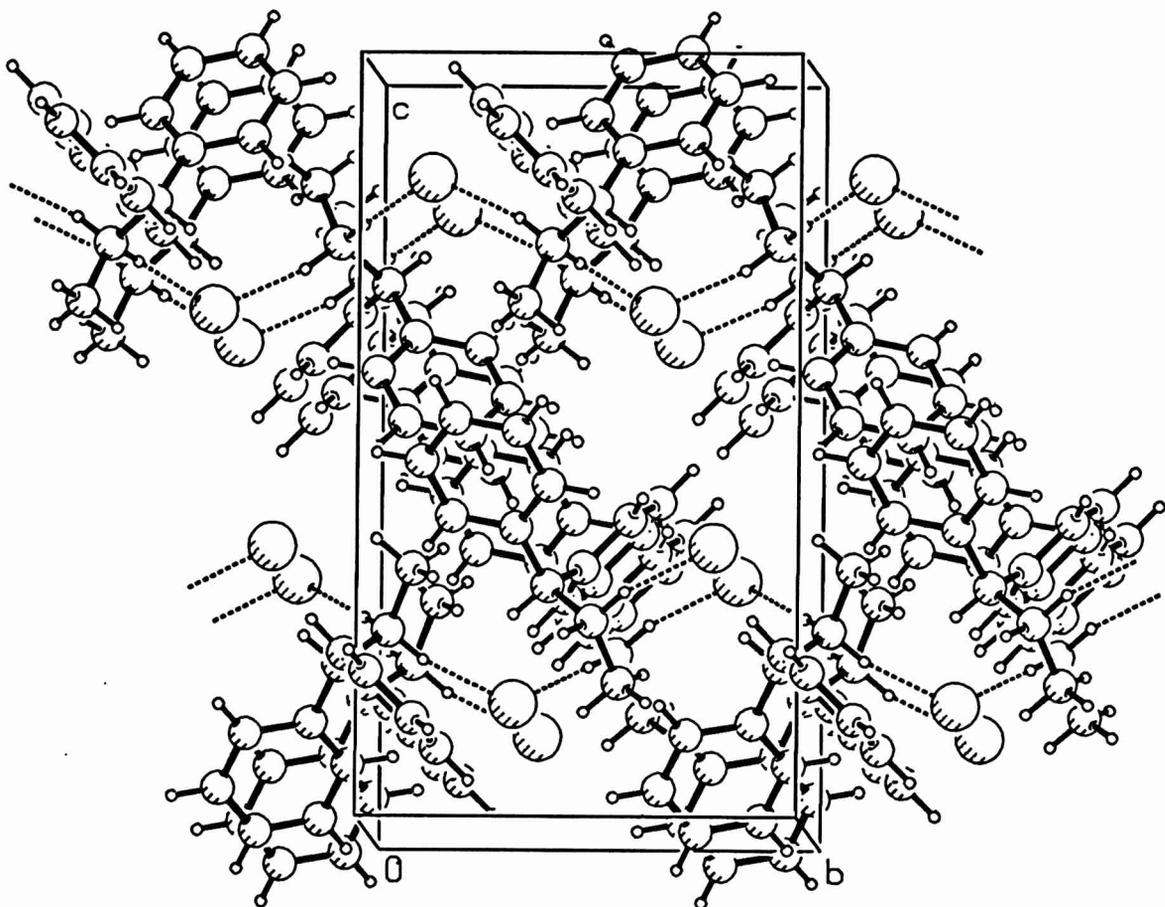


Figura 5.10: Empaquetamiento cristalino de II.

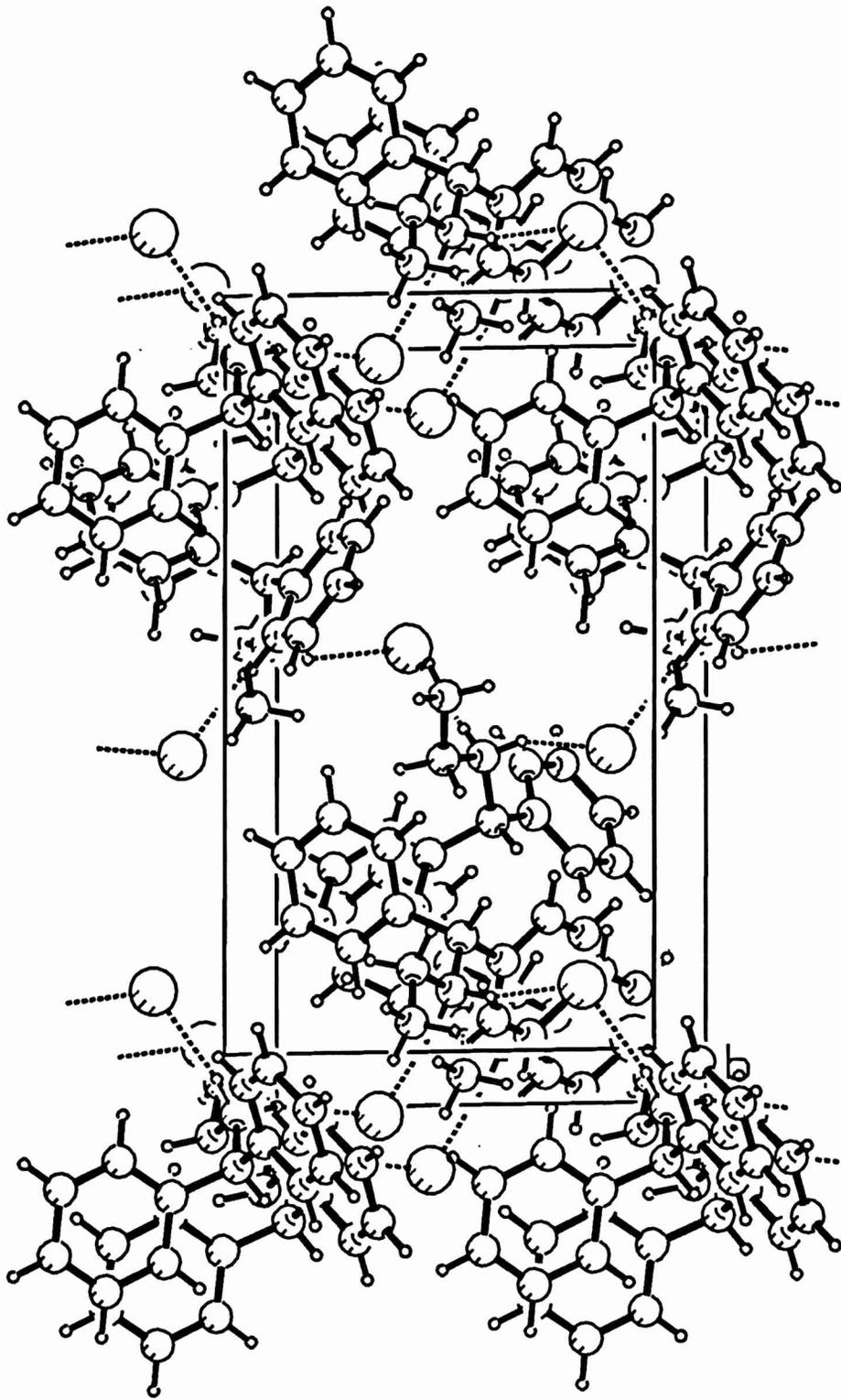


Figura 5.11: Empaquetamiento cristalino de III.

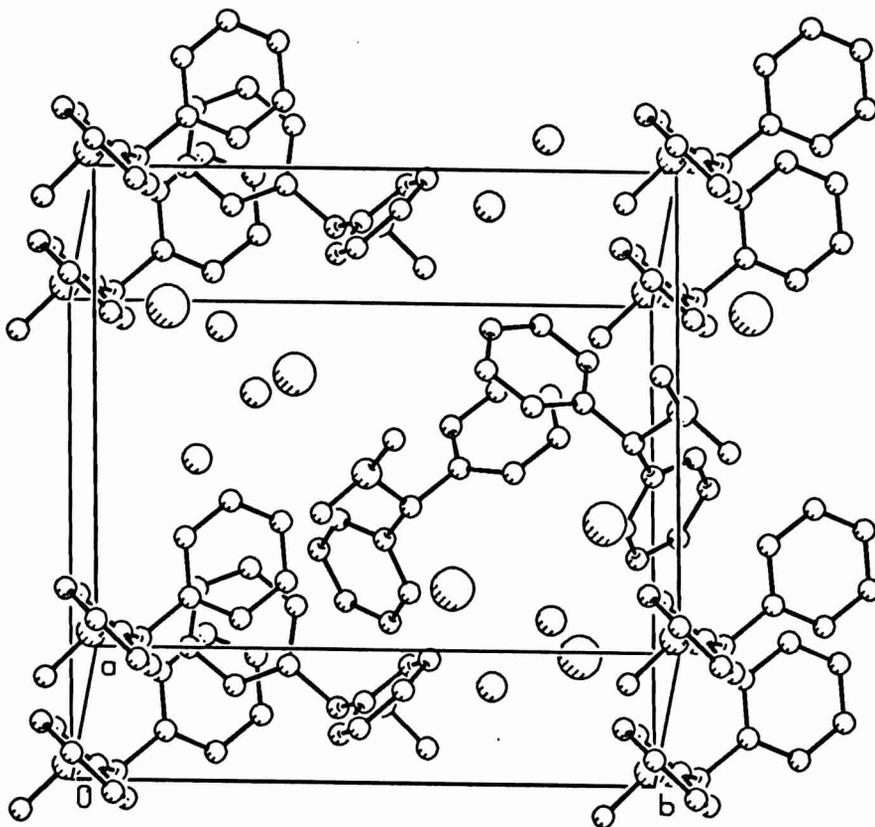
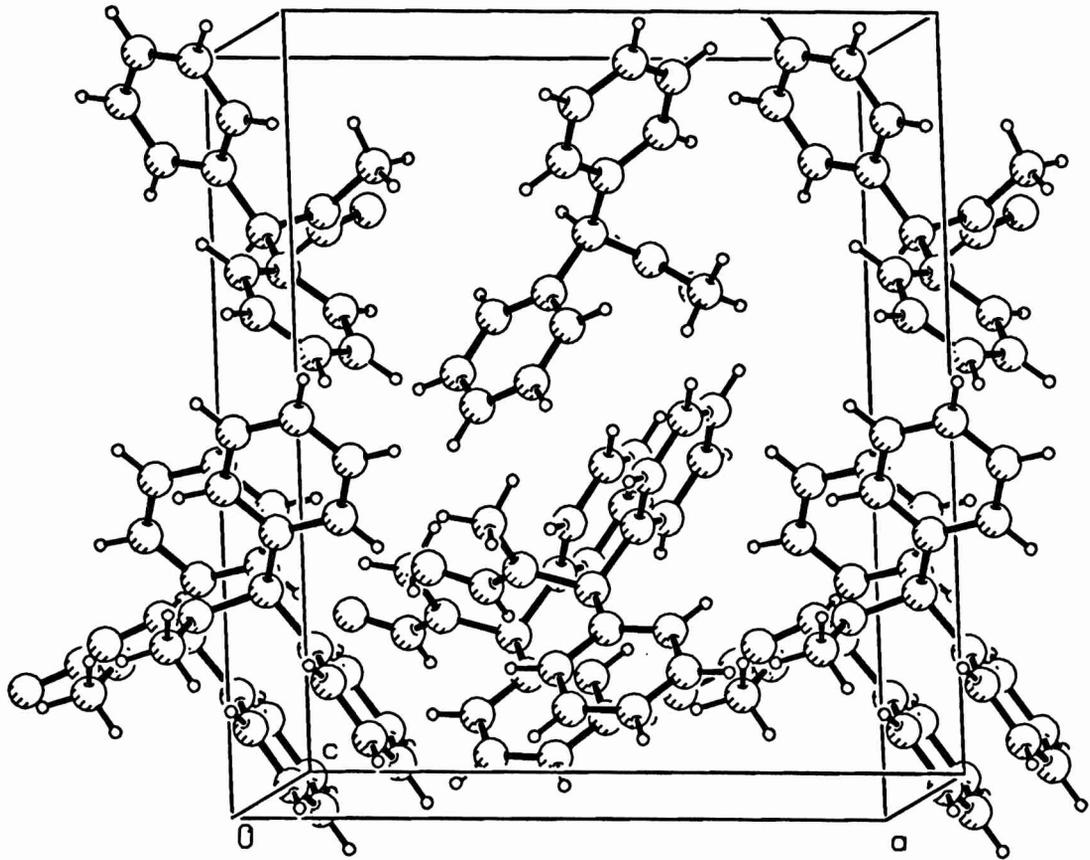
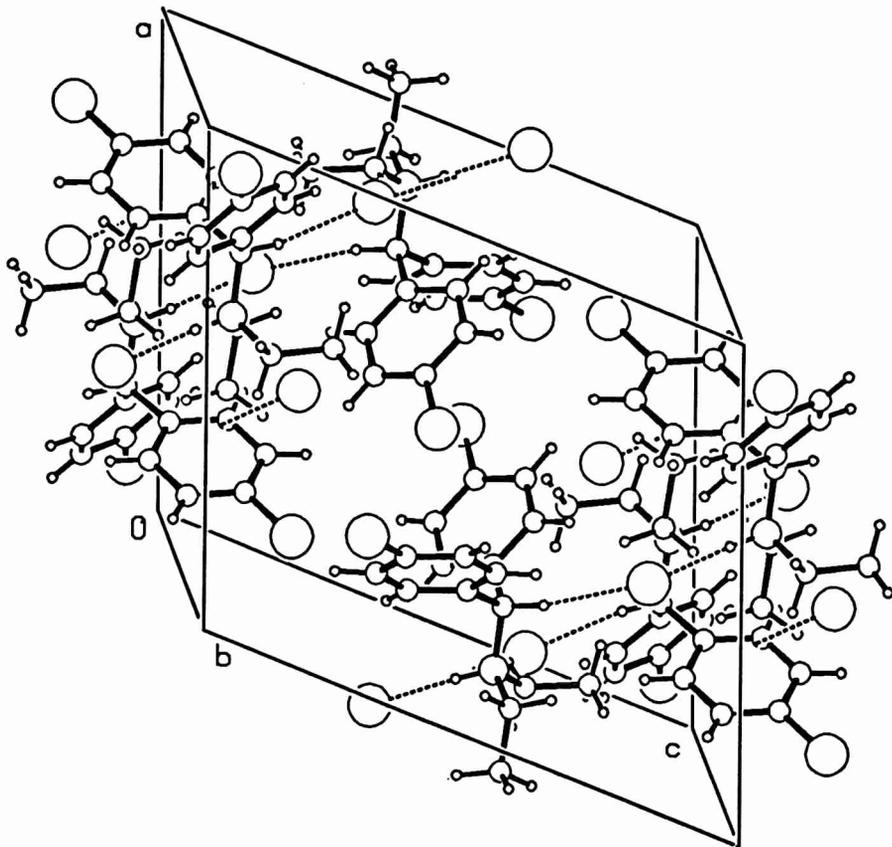


Figura 5.12: Empaquetamiento cristalino de IV.



**Figura 5.13:** Empaquetamiento cristalino de V.



**Figura 5.14:** Empaquetamiento cristalino de VI.

descarta de que esta conformación se deba a un efecto estérico. A pesar de la posibilidad del oxígeno terminal de formar puentes de hidrógeno, no se observa en este compuesto ningún tipo de contacto intermolecular menor que la suma de los radios de Van der Waals pero si se encuentra que existen dos contactos intramoleculares dignos de mención y que de acuerdo con diversos autores pueden interpretarse como puentes de hidrógeno.<sup>6,7,8</sup> Uno de ellos, entre el oxígeno y el carbono del metilo (distancia C (-H) ...O 2.770(4)Å) y el otro es entre el nitrógeno y uno de los carbonos de un fenilo (distancia C (-H)...N 2.881(4)). Ambos contactos ayudan a forzar la conformación adoptada por la molécula en sólido y a disminuyen la posibilidad de ésta de formar puentes intermoleculares.

### **Análisis de las conformaciones moleculares. Relación con la actividad biológica.**

En el capítulo I se describieron los requerimientos estructurales de los antagonistas competitivos de la histamina. Las curvas dosis-respuesta en el caso de las bencidrilaminas indican un antagonismo no competitivo, por consiguiente desconocemos los requerimientos de el/los sitios a los que se acoplan la bencidrilamina y sus derivados para dar lugar a su efecto antihistamínico.

En general cuando se desconoce la estructura del receptor existen diversas maneras de abordar el entendimiento de la diferencia en la respuesta farmacológica de compuestos con estructuras similares. En particular, debe decidirse cuáles son los parámetros a considerar. Al evaluar los parámetros estructurales disponibles para los compuestos que pudieron estudiarse por difracción de rayos-X de monocristal se encontró que la bencidrilamina y su precursor la N-formil-N-metil bencidrilamina presentan una conformación  $C_2$  (Barnes y colaboradores), con los átomos del puente situados de modo de apartarse poco de una simetría  $C_2$ . Simultáneamente todos los compuestos más activos presentan una conformación que podría clasificarse como  $C_s$  o perpendicular deformada. Además, como puede apreciarse en la Tabla 5.3, se observa un aumento de la distancia del N al centro de los anillos aromáticos al anillo del puente que parecería indicar que un compromiso entre el aumento de dicha distancia y el aumento del efecto hidrofóbico podría relacionarse con el aumento de la actividad. El compromiso proviene del hecho que un aumento excesivo del efecto hidrofóbico puede dificultar el transporte a través de la pared celular<sup>11</sup> Se puede suponer que los compuestos que presentan mayor efecto hidrofóbico no cumplirán con la tendencia general. Esto se observa en forma notoria en VI.

En el análisis de los parámetros que influyen en la determinación de la actividad biológica debe tenerse en cuenta que en todos los compuestos activos los puentes de hidrógeno intermoleculares dan lugar a la formación de un catión bencidrilamonio y que en solución, al pH de la experiencia se ha determinado<sup>12</sup> que estos compuestos actúan como

bases. Por lo tanto es importante establecer la validez de la hipótesis de transferibilidad de la conformación de mínima energía obtenida en estado sólido al medio líquido en el que las moléculas deben ser transportadas. Con este objetivo se encaró la optimización, a partir de las geometrías cristalográficas, de la geometría de la bencidrilamina y de derivados seleccionados (protonados y no protonados) utilizando métodos *ab-initio*. Los resultados de estos cálculos se presentan en el capítulo 6.

## Referencias

1. G. Klebe in: *Application of Charge Density Research to Chemistry and Drug Design*, G.A. Jeffrey & J.F. Piniella Eds., Plenum Press, New York, pag 291, (1991).
2. J. Barnes, J. Paton, J. Damewood, Jr., y K. Mislow. *J. Org. Chem.* 46, 4976 (1981) y referencias a partir de ésta.
3. W. Fuller, *J. Phys. Chem.*, 63, 1705, (1959).
4. A.E. Goeta, G. Punte y B.E. Rivero, *Acta Cryst.*, C49, 1996, (1993).
5. V. Castelletto, P. Dinardo, A. E. Goeta, G. Punte, G. Rigotti, B. E. Rivero, C. Grand y L. Bruno Blanch, Abstracts del XII Congreso Iberoamericano de Cristalografía, Toledo, España, (1992).
6. L. Turi and J.J. Dannenberg, *J. Phys. Chem.*, 99, 639-641, (1995).
7. G.R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.*, 24, 290, (1991).
8. Z. Berkovitch-Yellin & L. Leiserowitz. *Acta Cryst.*, B40, 159-165, (1984).
9. V. Castelletto, G. Punte, B.E. Rivero y L. Bruno Blanch, *Acta Cryst.*, C49, 1998, (1993).
10. A. Bondi, *J. Phys. Chem.*, 68, 441, (1984).
11. F. Manaut y R. Claramaunt en: *Introducción a la Química Farmacéutica*, C. Avendaño Ed., pag 86, McGraw-Hill, (1993).
12. L. Bruno Blanch, comunicación privada.

## **CAPITULO VI**

### **CONFORMACIONES DE MINIMA ENERGIA**

#### **Introducción**

Para poder obtener conclusiones de mayor validez sobre la relación entre la actividad y las propiedades electrostáticas y al mismo tiempo aportar al entendimiento de la influencia del volumen del sustituyente y de las sustituciones en la posición para del anillo aromático, se optimizaron las geometrías de la bencidrilamina y varios derivados monosustuidos en el grupo amino y en el fenilo. Las optimizaciones se realizaron por el método de gradientes analíticos<sup>1</sup> usando la serie de programas GAUSSIAN92.<sup>2</sup> La experiencia ha demostrado que los cálculos con conjuntos base mínimos dan muy poca densidad de carga en los enlaces, son inadecuados en la región nuclear y sobreestiman la densidad no ligante o de pares solitarios. La inclusión de funciones de polarización es necesaria dado que reflejan la polarización de un átomo en un entorno molecular. Es necesario tener en cuenta que si se incluyen funciones de polarización, se deben tener funciones similares en cada sitio atómico para que no se produzca una migración irreal de densidad electrónica. Para estudios de densidad de carga es muy importante elegir conjuntos base balanceados, dado que una buena función de onda debe describir aproximadamente igual la densidad en todas las regiones de interés.<sup>3</sup> En razón de lo antedicho y dentro de las posibles bases a elegir para realizar los cálculos, se utilizó tanto para las optimizaciones como para todos los cálculos de la función de onda por el método de SCF-HF, la base D95\*\*, descrita en el Cap. 3.

#### **Moléculas analizadas**

Las optimizaciones de geometrías se efectuaron sobre derivados que se seleccionaron de modo de poder determinar la influencia de los sustituyentes en la conformación adoptada por el catión y por la molécula libre y de minimizar el tiempo de cómputo. Debido a que en el caso de sustancias monosustuidas en el amino para el estudio de la molécula libre puede partirse de dos conformaciones iniciales diferentes de acuerdo a cuál de los H ligados al amino se considerase el responsable de la protonación se comenzó con la optimización de una de las moléculas de III a partir de las dos posibles conformaciones iniciales. Los resultados se presentan en la Tabla 6.1. A partir de ellos podemos ver que si se parte de la conformación con el hidrógeno amínico que apunta en dirección opuesta al hidrógeno del carbono del puente (tipo i) la conformación es C<sub>2</sub> deformada, mientras que si se parte de la conformación con el H más cercano al anillo 2 (tipo ii) la conformación es perpendicular deformada

(similar a la obtenida en estado sólido). Este resultado permitió extrapolar que los derivados disustituídos, en los cuales la protonación proviene de un H tipo (ii), no variarían apreciablemente su conformación al pasar del sólido a la solución. Esto último fue confirmado realizando una optimización parcial de los parámetros conformacionales de IV, (molécula libre) usando la base 4-31G\*. La comparación de la conformación en estado sólido (IV-a) y la obtenida en esta última optimización (IV-b) también se muestra en la Tabla 6.1.

	Datos conformacionales			
	$\phi_1$	$\phi_2$	$C_1 - C_P - C_2$	$\phi_{R1-R2}$
III-i	61.04°	34.17°	112.8°	80.8°
III-ii	85.40°	67.42°	111.5°	73.2°
IV-a	55.7°	87.3°	111.6°	76.5°
IV-b	73.2°	85.4°	111.3°	71.4°

Tabla 6.1

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores se estudiaron la molécula y el catión de I y II y la molécula y el catión de la *p*-Cl-bencidrilamina (VII) y de la *N*-butilbencidrilamina (VIII). El estudio de (VII) fue incluido por el interés en el entendimiento del efecto de este tipo de sustitución. Se conoce el substancial aumento de actividad antihistamínica en los derivados clorados en posición *para* de uno de los anillos aromáticos en los antihistamínicos competitivos, aumento para el cual no existe aún una clara explicación.<sup>4</sup>

### Optimización de los cationes

Se optimizaron las estructuras de los cationes de los compuestos I, II, VII y VIII. Las conformaciones iniciales a partir de las cuales se realizaron las optimizaciones fueron las de Rayos-X de I para el caso de I, VII y VIII y la de Rayos-X de II para el caso de II. Los valores de partida de distancias, ángulos y ángulos dihedros que hubo que agregar para las moléculas VII y VIII, fueron tomados en base a fragmentos similares encontrados en la literatura.<sup>5</sup> Los datos geométricos de interés y los datos conformacionales se presentan en las Tablas 6.2 y 6.3.

Todos las moléculas presentan una conformación helicoidal distorsionada aunque II y VIII están muy cerca de una geometría perpendicular.

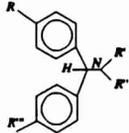
	Distancias y ángulos de interés (cationes optimizados)			
	I	II	VII	VIII
C - C (Av)	1.4087	1.4089	1.4081	1.4301
N - Cp	1.5381	1.5282	1.5382	1.5242
Cp - C <sub>R1</sub>	1.5193	1.5193	1.5187	1.5201
Cp - C <sub>R2</sub>	1.5156	1.5205	1.5152	1.5209
Cp - H	1.0805	1.0802	1.0804	1.0802
N - Cp - C <sub>R1</sub>	107.55	109.61	107.81	109.70
N - Cp - C <sub>R2</sub>	108.69	109.27	108.71	109.56
N - Cp - H	103.33	103.95	103.30	104.17
C <sub>R1</sub> - Cp - C <sub>R2</sub>	118.72	116.32	118.53	115.90
C <sub>R1</sub> - Cp - H	108.88	108.24	108.85	108.67
C <sub>R2</sub> - Cp - H	108.58	108.73	108.58	108.17

Tabla 6.2

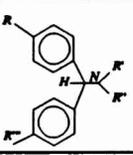
	Datos conformacionales (cationes optimizados)							
	$\phi_1$	$\phi_2$	C <sub>1</sub> - C <sub>P</sub> - C <sub>2</sub>	$\phi_{R1-R2}$	N - $\phi_1$	N - $\phi_2$	pD' <sub>2</sub>	Log P
I	23.7°	78.9°	118.7°	67.3°	3.660	3.714	3.50(8)	3.01
II	48.8°	87.9°	116.3°	69.1°	3.711	3.732	4.12(9)	3.42
VII	24.3°	79.2°	118.5°	67.7°	3.715	3.678	4.30(5)	3.53
VIII	49.5°	89.3°	115.9°	70.3°	3.712	3.736	4.52(8)	4.63

Tabla 6.3

### Optimización de las moléculas libres

Se optimizaron las geometrías de las bases de I, II, III, VII y VIII. Las conformaciones de partida fueron las de los cationes optimizados en el caso de I, II, VII y VIII y la conformación en estado sólido para III. En las Tablas 6.3 y 6.4 se presentan los resultados de las geometrías optimizadas de las moléculas libres. Además de las optimizaciones mencionadas, se realizaron otras de VII con el objetivo de: a) ver como afectaba en la

conformación de VII, el colocar un Cl en posición *para* en un anillo o en el otro y b) verificar que las geometrías alcanzadas correspondían a mínimos absolutos y no a mínimos locales.

	Distancias y ángulos de interés (moléculas libres)				
	I	II	VII	III	VIII
C - C (Av)	1.411	1.411	1.410	1.419	1.432
N - Cp	1.460	1.456	1.459	1.456	1.456
Cp - C <sub>R1</sub>	1.529	1.531	1.529	1.531	1.531
Cp - C <sub>R2</sub>	1.531	1.534	1.531	1.534	1.534
Cp - H	1.086	1.087	1.086	1.086	1.086
N - Cp - C <sub>R1</sub>	112.8	113.5	112.8	113.5	113.5
N - Cp - C <sub>R2</sub>	110.8	110.7	110.9	110.8	110.8
N - Cp - H	105.9	105.9	105.9	106.0	106.0
C <sub>R1</sub> - Cp - C <sub>R2</sub>	113.4	112.9	113.3	112.8	112.8
C <sub>R1</sub> - Cp - H	106.9	106.8	106.8	106.8	106.8
C <sub>R2</sub> - Cp - H	106.4	106.4	106.5	106.3	106.3

**Tabla 6.4**

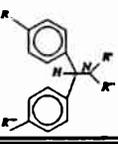
En el caso a) se realizaron optimizaciones parciales de ambas moléculas, usando la base 4-31G\*, de los parámetros conformacionales preponderantes. Se observó que las conformaciones eran iguales.

En el caso b) se realizó otra optimización de VII partiendo de la geometría de rayos-X de I, y se obtuvo el mismo resultado que partiendo de la geometría optimizada del catión de VII. Esto es una indicación de que las geometrías alcanzadas por todas las moléculas optimizadas corresponderían a mínimos absolutos en la superficie de energía potencial.

La comparación de las distancias y ángulos de interés de I y II, muestra que existe un mejor acuerdo entre los valores en estado sólido y los de las moléculas libres que entre los primeros y los cationes optimizados (Tabla 6.6).

	Datos conformacionales (moléculas libres)							
	$\phi_1$	$\phi_2$	$C_1 - C_P - C_2$	$\phi_{R_1-R_2}$	N - $\phi_1$	N - $\phi_2$	$pD'_2$	Log P
I	57.46°	35.71°	113.40°	79.26°	3.732	3.725	3.50(8)	3.01
II	61.46°	32.91°	112.92°	80.51°	3.750	3.723	4.12(9)	3.42
VII	56.89°	36.32°	113.28°	79.08°	3.738	3.725	4.30(5)	3.53
III	61.04°	34.17°	112.80°	80.80°	3.750	3.725	4.50(7)	3.76
VIII	60.94°	34.40°	112.76°	80.81°	3.750	3.726	4.52(8)	4.63

Tabla 6.5

	Comparación de los datos de interés de I y II*					
	I			II		
C - C (Av)	1.398	1.409	1.411	1.398	1.409	1.411
N - Cp	1.493(6)	1.538	1.460	1.512(5)	1.528	1.456
Cp - C <sub>R1</sub>	1.512(6)	1.519	1.529	1.521(5)	1.519	1.531
Cp - C <sub>R2</sub>	1.522(6)	1.516	1.531	1.514(5)	1.520	1.534
Cp - H	1.080(6)	1.080	1.086	0.96	1.080	1.087
N - Cp - C <sub>R1</sub>	110.5(3)	107.5	112.8	111.3(3)	109.6	113.5
N - Cp - C <sub>R2</sub>	111.9(3)	108.7	110.8	110.3(3)	109.3	110.7
N - Cp - H	108.9(4)	103.3	105.9	108.8	103.9	105.9
C <sub>R1</sub> - Cp - C <sub>R2</sub>	113.7(3)	118.7	113.4	113.2(3)	116.3	112.9
C <sub>R1</sub> - Cp - H	106.7(4)	108.9	106.9	106.0	108.7	106.8
C <sub>R2</sub> - Cp - H	104.6(4)	108.6	106.4	106.8	108.2	106.4

\* De izquierda a derecha: conformación de rayos-X, catión optimizado y molécula libre optimizada.

Tabla 6.6

## Discusión

Los clorohidratos de N-metilbencidrilamina (II) y N-etilbencidrilamina (III) cristalizan en grupos polares, por lo tanto, debemos suponer que los dos hidrógenos amínicos no son equivalentes. El análisis de las distancias y ángulos de enlace N-H...Cl, obtenidos de los

resultados cristalográficos, indicarían que los H más cercanos al anillo no proximal son los que dan lugar a la protonación y por consiguiente los que deberían perderse al producirse la desprotonación en solución. Esto implica que la conformación optimizada para los derivados monosustituídos, Tabla 6.5, diferiría de la conformación cristalográfica y por lo tanto no se mantendrían los parámetros conformacionales con los que se pudo relacionar la actividad en el capítulo V. Esto nos lleva a encarar otro enfoque del análisis de la variación de la actividad farmacológica en los derivados de la bencidrilamina.

Ha sido amplia y exitosamente utilizada en la literatura<sup>6</sup> la hipótesis de que las moléculas que se unen a un dado sitio de un receptor deben tener propiedades electrostáticas similares (incluyendo similitud en su capacidad de establecer puentes de hidrógeno).

Como se explicara en el capítulo 2, datos de difracción de rayos-X de muy buena calidad, alta resolución y obtenidos a baja temperatura permiten obtener la información experimental requerida para establecer las dichas propiedades. En el caso de no disponerse de monocristales de la calidad adecuada para la realización de estos estudios es necesario recurrir a cálculos teóricos. Los compuestos en estudio son de difícil cristalización, por lo tanto, aún no ha podido disponerse de cristales de calidad adecuada para la determinación experimental de densidad de carga de las moléculas de interés. Esto ha obligado a realizar el análisis de las propiedades electrostáticas a partir de cálculos teóricos. Para asegurarse de la bondad de los mismos y como primer paso se determinó, a partir de datos de difracción de rayos-X, la densidad electrónica de un fragmento constitutivo de todas las moléculas de interés: el benceno. A partir de la densidad electrónica experimental se obtuvieron las propiedades electrostáticas de la molécula. En el capítulo 7 se presentan estos resultados y la comparación con los obtenidos mediante cálculos teóricos *ab-initio*.

La comparación mostró un acuerdo aceptable que justifica la determinación teórica de la densidad electrónica de carga para poder efectuar el análisis de las propiedades electrostáticas de las distintas moléculas cuyas conformaciones cristalográficas y/u optimizadas habían sido previamente establecidas. Este análisis, que se presenta en el capítulo 8, apunta a verificar la existencia de similitudes y diferencias entre dichas propiedades principalmente en el caso de los compuestos cuya conformación optimizada no permitía relacionar los parámetros estructurales con la actividad.

## Referencias

1. H.B. Schlegel, J. Comp. Chem., 3 (2), 214, (1982).
2. Gaussian 92/DFT, Revision G.4, M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, P.M.W.

- Gill, B.G. Johnson, M.W. Wong, J.B. Foresman, M.A. Robb, M. Head-Gordon, E.S. Replogle, R. Gomperts, J.L. Andres, K. Raghavachari, J.S. Binkley, C. Gonzalez, R.L. Martin, D.J. Fox, D.J. Defrees, J. Baker, J.J.P. Stewart, and J.A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1993.
3. V.H. Smith, Jr. & I. Absar, *Isr. J. Chem.*, 16, 87, (1977).
  4. D. T. Witiak & R. C. Cavestri en: *Principles of Medicinal Chemistry*, W.O. Foye Ed., Lea & Febiger, pag. 413, (1989).
  5. Cambridge Structural Database (1994). Version 5.08 Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge, England.
  6. E. M. van der Wenden, S. L. Price, R.P. Apaya, A. P. Ijzerman y W Soudijn. *J. Comput. Aided Mol. Design*, 9, 44 (1995) y referencias a a partir de ésta.

## CAPITULO VII

### ESTUDIO TEORICO-EXPERIMENTAL DE LA DENSIDAD DE CARGA ELECTRONICA DE LA MOLECULA DE BENCENO. DERIVACION DE SUS PROPIEDADES ELECTROSTATICAS MOLECULARES.

#### Introducción

Como primer paso en el análisis de densidades de carga y en la obtención de propiedades electrostáticas moleculares se presenta a continuación un estudio de la molécula de benceno, parte constitutiva de las moléculas de interés farmacológico cuya actividad se pretende racionalizar en el presente trabajo. La utilidad de este estudio no solo radica en los resultados en si mismos sino también en lograr una estimación de la confiabilidad de las conclusiones que pueden obtenerse a partir de cálculos teóricos cuando no es posible obtener los datos experimentales.

A partir de datos experimentales de difracción de rayos-X de monocristal a 123 K, del benceno deuterado ( $C_6D_6$ ), se determinan las propiedades electrostáticas y se explora la influencia del campo cristalino en la deformación de densidad y el potencial electrostático de la molécula.<sup>1</sup> Los resultados se comparan con datos obtenidos a partir de cálculos teóricos *ab-initio*.<sup>1</sup>

Dado que el benceno cristaliza en el grupo ortorrómbico  $Pbca$ , con 4 moléculas por celda unidad (Fig. 7.1), las moléculas deben estar distorsionadas con respecto a la simetría  $D_{6h}$  de la molécula aislada. De hecho en el cristal las moléculas tienen simetría  $C_1$ . Estudios de monocristal de alta precisión con difracción de neutrones, del benceno deuterado a 15K y 123K muestran pequeñas distorsiones tipo silla<sup>2</sup>. El anillo de carbonos esta distorsionado de tal manera que dos átomos opuestos están  $\pm 0.0039(8)\text{Å}$  sobre y debajo del plano formado por los otros 4 átomos. Para los átomos de deuterio, la distorsión es más significativa  $\pm 0.0215(11)\text{Å}$ .

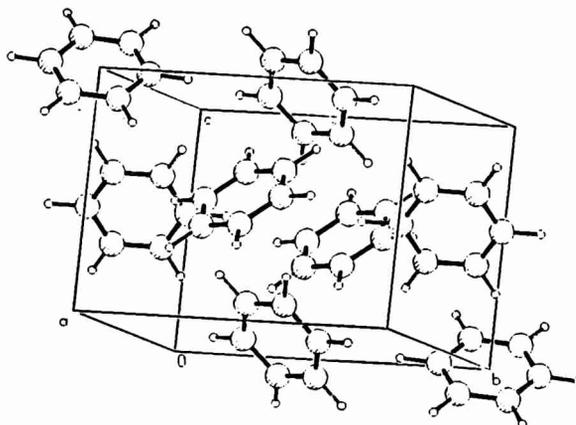


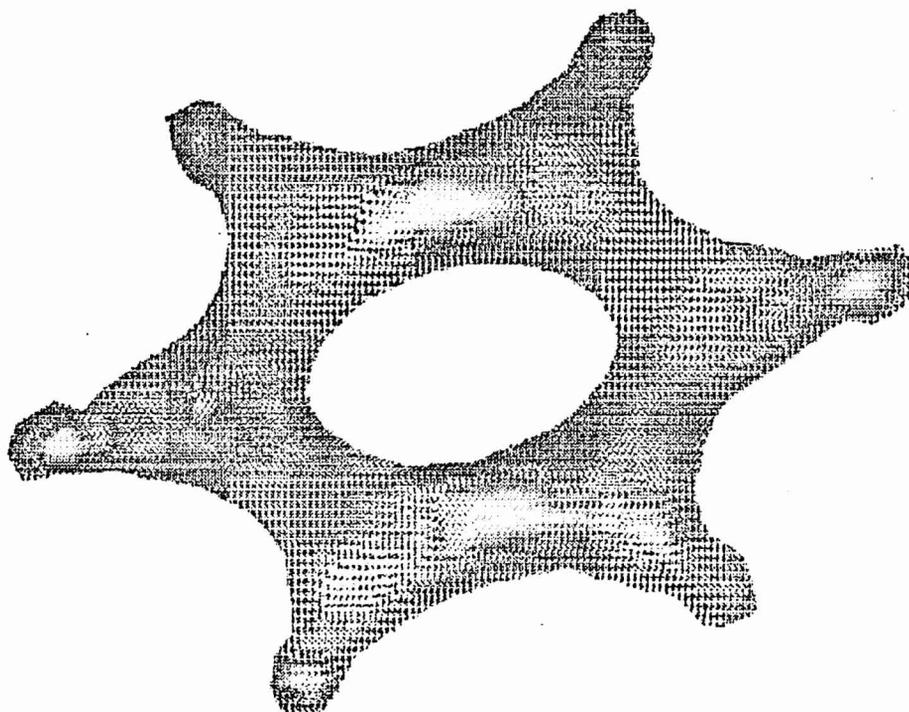
Figura 7.1: Empaquetamiento cristalino

## Análisis de Densidad de Carga

El análisis de la densidad de carga fue hecho usando datos colectados previamente<sup>3</sup>. La expansión multipolar de Hansen y Coppens<sup>4</sup> fue usada para particionar las densidades moleculares en pseudoátomos. El programa XD<sup>5</sup> se usó tanto para los refinamientos multipolares por cuadrados mínimos como para el cálculo de las distintas propiedades electrostáticas. Se realizaron distintos tipos de refinamientos multipolares, los cuales difieren en las variables refinadas:

- A) Las posiciones atómicas y los parámetros térmicos anisotrópicos fueron mantenidos fijos e iguales a los valores hallados por neutrones.
- B) Se liberaron los desplazamientos térmicos de los átomos de carbono.
- C) Se liberaron las posiciones atómicas y los parámetros térmicos de los carbonos.

En los 3 casos, de las 2336 reflexiones se usaron 1052 con  $I/\sigma(I) > 2$ . En todos los refinamientos se usaron funciones multipolares hasta el nivel octupolar para los átomos de carbono y hasta el nivel cuadrupolar para los átomos de hidrógeno. Los diferentes parámetros atómicos fueron refinados independientemente. Esto significa que no se impusieron condiciones de ligadura de ningún tipo. Se refinaron los valores de los parámetros  $\kappa'$  y  $\kappa''$  de los átomos de carbono. Los valores finales para los refinamientos A, B, C fueron respectivamente 1.04(1), 1.03(1) ; 0.98(1), 0.99(1) ; 0.98(1) , 0.98(1). Los valores correspondientes para los átomos de deuterio fueron fijados en 1.3. La Figura 7.2 muestra una isosuperficie de la densidad total. Los resultados de los distintos refinamientos se presentan en la Tabla 7.1. Los cálculos de las propiedades electrostáticas se realizaron en base a los resultados del refinamiento B.



**Figura 7.2:** Densidad electrónica total. Nivel de la Isosuperficie:  $1.5 \text{ e}/\text{Å}^3$

	R	R <sub>w</sub>	S	N' var.	N' ref/N' var.
A	3.24%	2.43%	1.35	78	13.5
B	3.04%	2.26%	1.26	96	11
C	2.98%	2.22%	1.24	105	10

**Tabla 7.1**

Se localizaron los puntos críticos (3,-1) en los enlaces químicos y se calcularon los valores de  $\rho(\mathbf{r})$ ,  $-\nabla^2\rho(\mathbf{r})$  y  $\epsilon$  en ellos. A partir de las posiciones atómicas obtenidas experimentalmente se realizó un cálculo *ab-initio* de alto nivel, incluyendo funciones de polarización y usando la base D95\*\*.<sup>6</sup> Para ello se usó la serie de programas GAUSSIAN92<sup>7</sup>. Para comparar, los puntos críticos fueron hallados directamente de la función de onda usando el programa EXTREME.<sup>8</sup> También se halló el punto crítico (3,-3) en el centro del anillo y se calcularon los valores  $\rho(\mathbf{r})$  y  $-\nabla^2\rho(\mathbf{r})$  en él. Los resultados se muestran en las Tabla 7.2 y 7.3.

Punto crítico (3,-3)		
	$\rho(\mathbf{r})$ (e/Å <sup>3</sup> )	$-\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ (e/Å <sup>5</sup> )
A	0.19(2)	3.2(2)
B	0.20(2)	3.4(2)
C	0.19(2)	3.5(2)
<i>ab-initio</i>	0.16	3.9

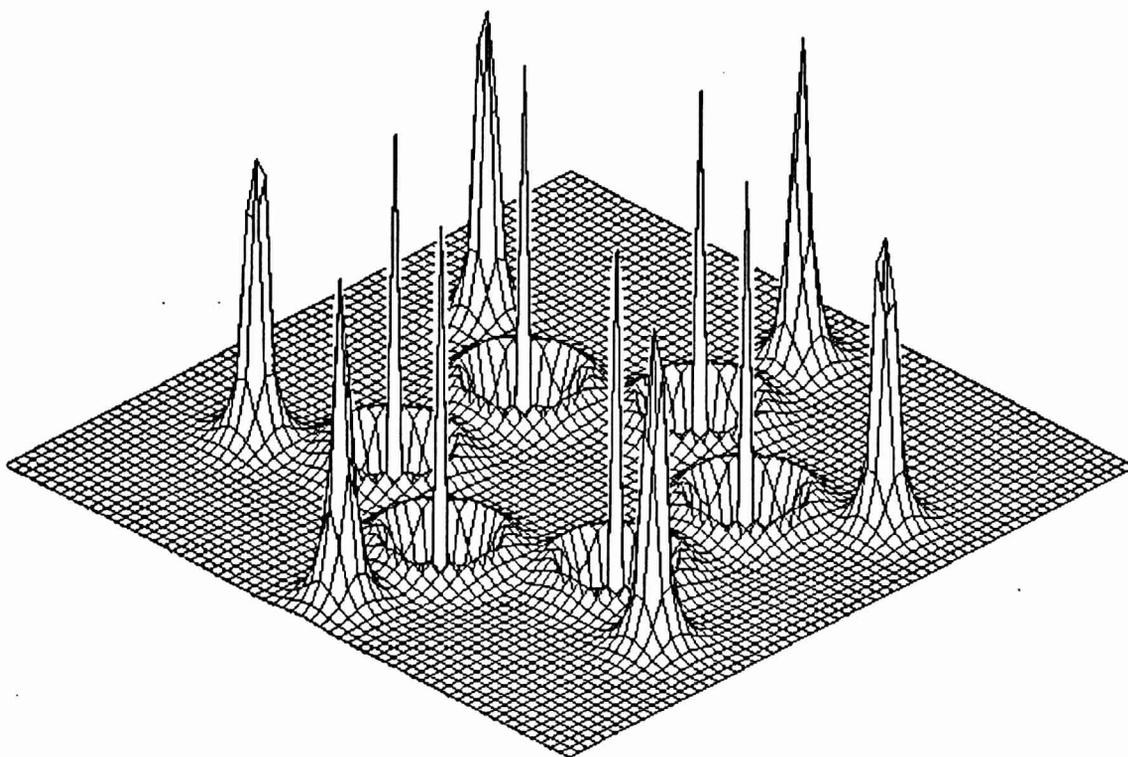
**Tabla 7.2**

Se puede tener una mejor visión de las características de la función  $\rho(\mathbf{r})$  por medio de un gráfico de  $-\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ . (Fig.7.3a y b) Como se explicó en el Cap. 2, este tipo de mapas revelan la concentración local de densidad de carga electrónica debida a la formación de los enlaces químicos y la estructura de capas electrónicas en los átomos.

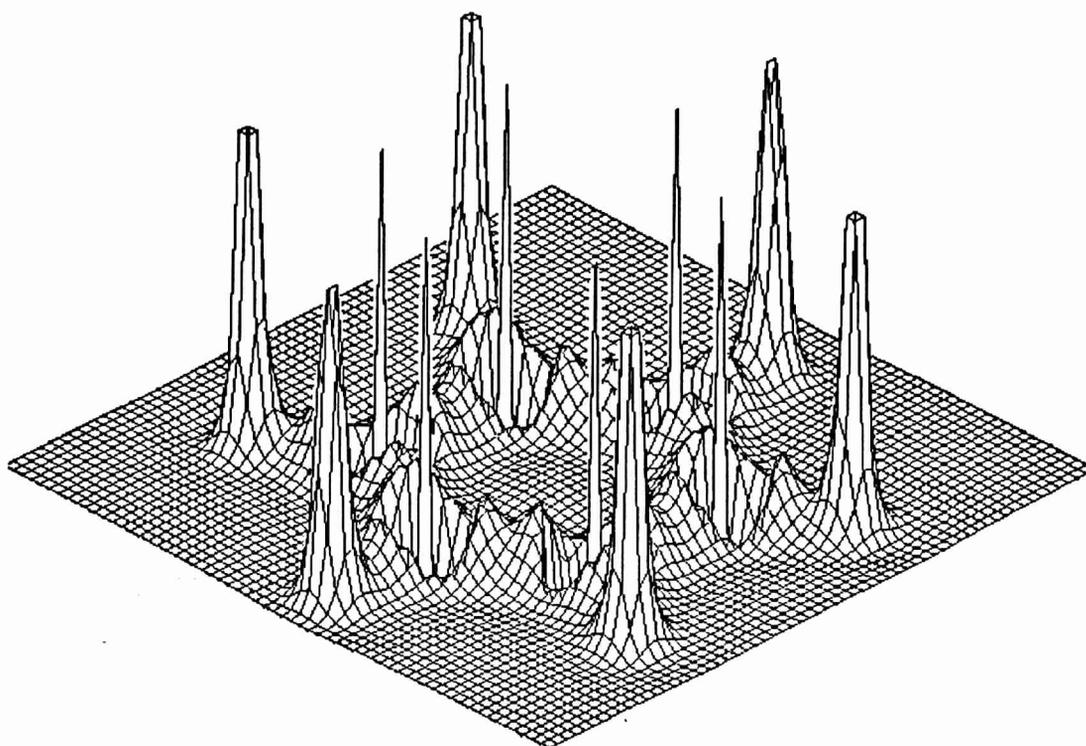
La Fig. 7.3a muestra un gráfico de  $-\nabla^2\rho(\mathbf{r})$  obtenido a partir del modelo de átomo independiente, usando las posiciones atómicas encontradas por difracción de neutrones. La Fig. 7.3b muestra el mismo tipo de gráfico obtenido a partir del modelo multipolar. Ambos tipos de mapas muestran la estructura de capas en los átomos de C y H. En el caso de los átomos de C se observa que los datos obtenidos del modelo de átomo independiente presentan una concentración de densidad electrónica perfectamente circular, la cual correspondería a la capa L. Al contrario, a partir del modelo multipolar, se observa que la capa L tiene cierta "estructura". Esta refleja el hecho de que los átomos han formado uniones covalentes entre sí, presentando máximos locales en las direcciones de enlace y mostrando los caminos de densidad electrónica máxima. En el caso de los átomos de hidrógeno, estos tienen una sola capa por lo que no se observan diferencias entre lo obtenido a partir de ambos modelos.

Puntos críticos (3,-1)						
Enlace		$\rho(r)$	$-\nabla^2\rho(r)$	$\epsilon$	d1	d2
C(1)-C(2)	A	2.13(3)	14.88(8)	0.23	0.679	0.715
	B	2.17(3)	20.16(9)	0.27	0.678	0.716
	C	2.17(3)	20.84(9)	0.28	0.687	0.705
	<i>ab-initio</i>	2.18	27.04	0.24	0.696	0.698
C(1)-C(3)	A	2.15(3)	15.07(8)	0.17	0.692	0.703
	B	2.15(3)	19.68(9)	0.21	0.664	0.732
	C	2.17(3)	20.32(8)	0.22	0.677	0.717
	<i>ab-initio</i>	2.17	26.99	0.24	0.697	0.698
C(2)-C(3)	A	2.18(3)	16.52(8)	0.15	0.703	0.690
	B	2.23(4)	21.66(9)	0.19	0.691	0.701
	C	2.24(5)	22.38(10)	0.19	0.686	0.706
	<i>ab-initio</i>	2.19	27.26	0.24	0.696	0.696
C(1)-D(1)	A	1.87(2)	14.27(9)	0.06	0.720	0.364
	B	1.82(2)	15.25(9)	0.06	0.725	0.358
	C	1.82(2)	15.42(9)	0.06	0.729	0.355
	<i>ab-initio</i>	1.97	28.05	0.02	0.667	0.417
C(2)-D(2)	A	1.80(2)	12.99(8)	0.06	0.703	0.382
	B	1.78(2)	14.61(8)	0.07	0.722	0.363
	C	1.78(2)	14.47(9)	0.07	0.734	0.353
	<i>ab-initio</i>	1.97	27.91	0.02	0.669	0.416
C(3)-D(3)	A	1.87(2)	15.84(9)	0.03	0.695	0.388
	B	1.82(3)	16.72(8)	0.05	0.696	0.387
	C	1.83(3)	16.77(8)	0.05	0.709	0.375
	<i>ab-initio</i>	1.98	28.17	0.02	0.666	0.417

Tabla 7.3



**Figura 7.3a**



**Figura 7.3b**

**Figura 7.3:**  $-\nabla^2\rho(\mathbf{r})$  para el modelo de átomo independiente (a) y el modelo multipolar (b). Las secciones son de  $6 \text{ \AA} \times 6 \text{ \AA}$ . Los máximos fueron truncados a  $300 \text{ e/\AA}^5$ .

## Discusión

No hay un apartamiento significativo de la simetría hexagonal en la densidad total (Fig. 7.4) o en la densidad de deformación de carga (Figura 7.5). Las poblaciones monopoles (cargas atómicas netas) son iguales dentro de las desviaciones standard (Tabla 7.4). Los datos teóricos obtenidos directamente de la función de onda muestran un buen acuerdo general con los experimentales, sin embargo, no se observa dicho acuerdo con las cargas calculadas usando el método de Bader et al.<sup>8</sup>

Cargas atómicas					
	A	B	C	Mulliken	Bader
C(1)	4.19(3)	4.26(3)	4.28(4)	4.12	3.97
C(2)	4.18(3)	4.25(3)	4.28(3)	4.12	3.98
C(3)	4.14(3)	4.22(3)	4.23(3)	4.12	3.97
D(1)	0.82(2)	0.75(2)	0.74(2)	0.88	1.03
D(2)	0.83(2)	0.74(2)	0.72(2)	0.88	1.02
D(3)	0.84(2)	0.78(2)	0.76(2)	0.88	1.03

Tabla 7.4

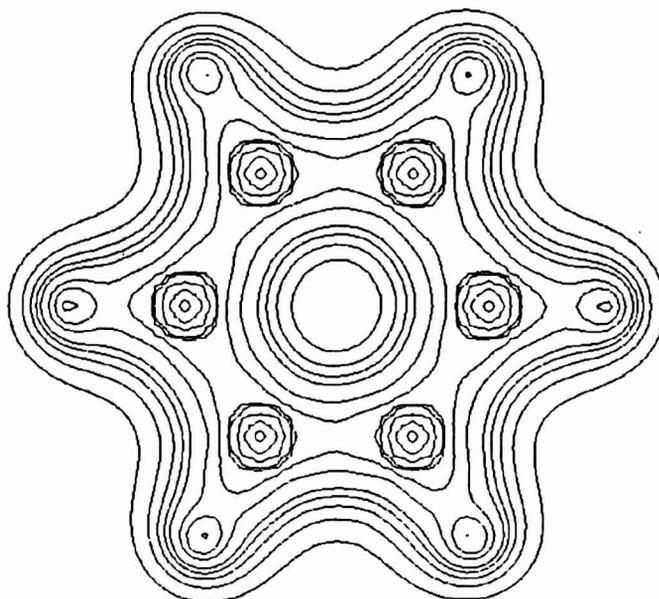
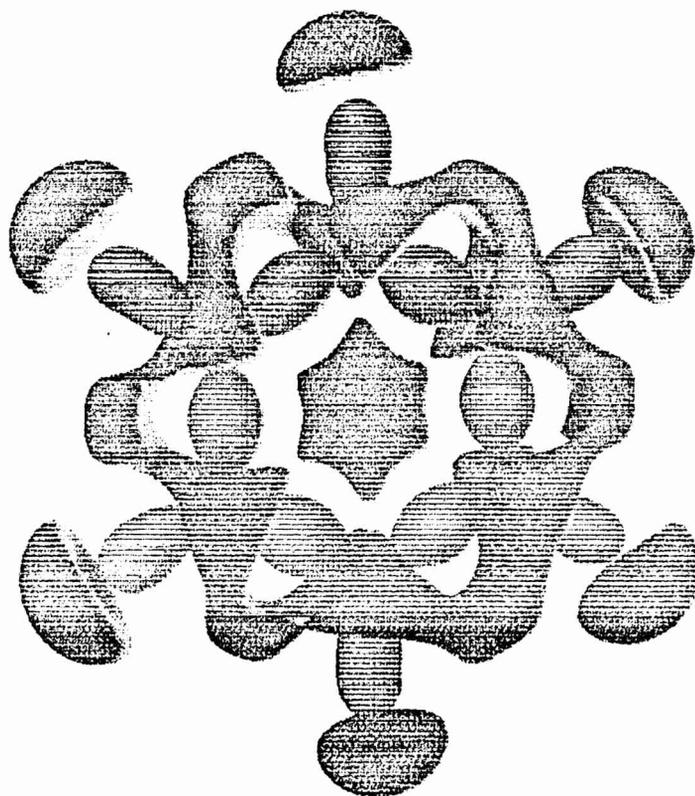


Figura 7.4: Densidad electrónica en el plano molecular.

Contornos: 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.5, 2, 3, 4, 10, 50, 400 e/Å<sup>3</sup>



**Figura 7.5:** Deformación de densidad electrónica. Isosuperficie roja:  $0.3 \text{ e}/\text{Å}^3$ .  
Isosuperficie azul:  $-0.05 \text{ e}/\text{Å}^3$

Tampoco se ve una diferencia significativa entre los parámetros posicionales y térmicos de los átomos de carbono en los distintos refinamientos, como lo muestra las Tablas 7.5 y 7.6 respectivamente. Los valores de arriba hacia abajo corresponden a las posiciones obtenidas por difracción de neutrones<sup>1</sup> y las obtenidas por difracción de Rayos-X respectivamente, para la Tabla 7.5. En el caso de la Tabla 7.6 los valores corresponden a los refinamientos A, B, y C.

Atomo	x	y	z
C(1)	-0.05996(10)	0.13994(8)	-0.00585(13)
	-0.0602(1)	0.1398(1)	-0.0059(1)
C(2)	-0.13780(11)	0.04457(8)	0.12635(12)
	-0.1376(1)	0.0447(1)	0.1262(1)
C(3)	-0.07701(10)	-0.09537(8)	0.13229(12)
	-0.0771(1)	-0.0952	0.1321(1)

**Tabla 7.5**

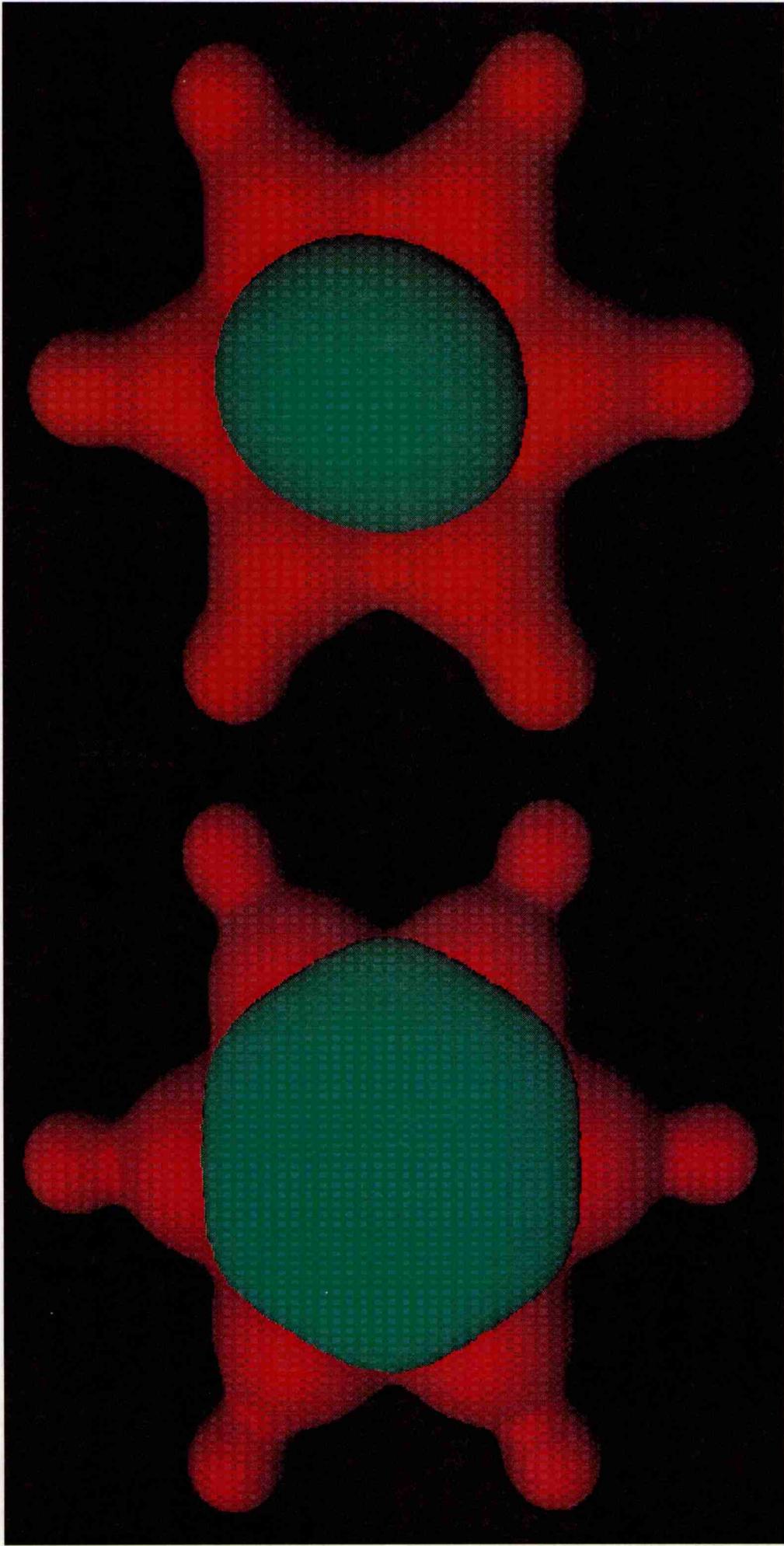
Atomo	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
C(1)	0.0232(3)	0.0200(3)	0.0262(3)	0.0017(3)	-0.0013(3)	-0.0012(3)
	0.0248(2)	0.0216(2)	0.0269(3)	0.0016(2)	-0.0009(2)	-0.0012(2)
	0.0249(2)	0.0216(2)	0.0270(3)	0.0017(2)	-0.0008(3)	-0.0012(2)
C(2)	0.218(3)	0.0255(3)	0.242(3)	0.0014(3)	0.0033(3)	-0.0016(3)
	0.0228(2)	0.0277(3)	0.0249(3)	0.0013(2)	0.0034(2)	-0.0017(2)
	0.0229(2)	0.0278(3)	0.0249(3)	0.0013(2)	0.0034(3)	-0.0018(2)
C(3)	0.230(3)	0.237(3)	0.233(3)	-0.0022(3)	0.0017(3)	0.0019(3)
	0.0248(2)	0.0250(3)	0.0247(3)	-0.0019(2)	0.0013(3)	0.0019(2)
	0.0242(2)	0.0250(2)	0.0248(2)	-0.0019(2)	0.0013(2)	0.0020(2)

**Tabla 7.6**

La densidad electrónica en los puntos críticos de los enlaces C-C y H-C no difiere en más de  $0.06 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$  entre los distintos datos experimentales y no más de  $0.2 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$  entre los datos experimentales y los extraídos de la función de onda. Las elipticidades muestran claramente el carácter aromático de las ligaduras C-C. La principal diferencia entre los datos experimentales y los teóricos es que los primeros están sujetos a los efectos del campo cristalino debido a que los átomos de hidrógeno en el cristal tienen un número de contactos con las moléculas vecinas mientras que los últimos no. No obstante, la función de onda fue calculada a partir de la geometría obtenida experimentalmente y no a partir de la geometría de la molécula libre, por lo que parte de la influencia del campo cristalino debería estar reflejada en los resultados teóricos.

El mapa de deformación de densidad (Fig. 7.5) muestra claramente la densidad electrónica entre átomos debida a la formación de enlaces covalentes entre ellos. Dado que el único electrón de cada átomo de hidrógeno se encuentra formando parte de su respectivo enlace con un átomo de carbono, el mapa de deformación revela la ausencia de carga alrededor de cada hidrógeno en dirección opuesta a cada enlace H-C.

Se calculó el potencial electrostático de la molécula tanto a partir de los datos experimentales como a partir de la función de onda. En el primer caso se usó el método de Su et. al.<sup>10</sup> implementado en el programa XD. La Figs. 7.6 y 7.7 muestran sendas representaciones gráficas de los resultados obtenidos en ambos casos. Se debe notar que el potencial electrostático se debe principalmente a las densidades monopolares. Para puntos a una distancia igual o mayor a  $3 \text{ \AA}$  de los núcleos, se justifica la aproximación de cargas puntuales. Las diferencias que se observan entre los resultados experimentales y teóricos reflejan la influencia del campo cristalino en los primeros, en particular se nota en ellos la pérdida de simetría hexagonal en el potencial electrostático negativo. Las expresiones analíticas del potencial electrostático sugieren que la principal fuente de error en los resultados provendrá de los parámetros de población multipolar, al menos en puntos que se



**Figura 7.7:** Potencial electrostático teórico.  
Isosuperficie roja: 1 e/Å  
Isosuperficie verde: -0.055 e/Å

**Figura 7.6:** Potencial electrostático experimental.  
Isosuperficie roja: 1 e/Å  
Isosuperficie verde: -0.01 e/Å

encuentren en la periferia de la molécula. Al calcular los mapas de contorno de las desviaciones standard estimadas a partir de las mismas para estos parámetros, se encuentra que los errores son mayores a medida que los puntos se acercan a los núcleos.<sup>11</sup>

## Referencias

1. A.E. Goeta & C.W. Lehmann, *British Crystallographic Association Abstracts*, Anual Meeting, (1994). Premio al mejor poster.
2. G.A. Jeffrey, J.R. Huble, R.K. McMullan, J.A. Pople. *Proc. R. Soc. London A* **414**, 47 (1987).
3. G.A. Jeffrey, J.R. Ruble, Y. Yeon, C.W. Lehmann. Unpublished Results (1988).
4. N. Hansen, P. Coppens. *Acta Cryst.* **A34**, 909 (1978).
5. XD: Computer Program Package for Multipole Refinement and Analysis of Electron Densities from Diffraction Data (Release May 95), Free University of Berlin, Germany, T. Koritsanszky, S.T Howard, Z. Su, P.R. Mallinson, T. Richter and N.K. Hansen.
6. D95 H-Cl (Dunning/Huzinaga full double zeta) T.H.Dunning and P.J.Hay, *Modern Theoretical Chemistry*, Plenum, New York, 1976, pp. 1-28 ch. 1.
7. GAUSSIAN 92, Revision A, M.J. Frisch, G.W. Trucks, M. Head-Gordon, P.M.W Gill, M.W. Wong, J.B. Foresman, B.G. Johnson, H.B. Schlegel, M.A. Robb, E.S. Replogle, R. Gomperts, J.L. Andres, K. Raghavachari, J.S. Binkley, C. Gonzalez, R.L. Martin, D.J. Fox, D.J. Defrees, J. Baker, J.J.P. Stewart & J.A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1992.
8. K.E. Laidig, McMaster University, Ontario, Canada, (1989), comunicación personal.
9. R.F.W. Bader. "Atoms in Molecules - A Quantum Theory", Oxford University Press, (1990)
10. Z. Su & P. Coppens, *Acta Cryst.*, **A48**, 188-197, (1992).
11. Z. Su & P. Coppens, *Z. Naturforsch.*, **48a**, 85-90, (1993).

## CAPITULO VIII

### PROPIEDADES ELECTROSTATICAS DE LAS BENCIDRILAMINAS

#### Introducción

En este capítulo se discuten los resultados obtenidos usando los métodos descritos en el Cap. 3. Todas las propiedades se evaluaron a partir de la funciones de onda halladas en el Cap. 6. Se comparan resultados de cargas atómicas, momentos dipolares y diferencias de energía HOMO-LUMO. Las cargas atómicas fueron calculadas usando los métodos de partición de Mulliken, Bader y CHelpG. Se comparan esencialmente las cargas de los átomos que forman el tetraedro del puente entre los anillos arilo. Se tienen fundadas razones para concentrar los esfuerzos en el examen de esa zona de las distintas moléculas, debido a la reactividad esperable de los átomos que la constituyen.<sup>1</sup> Se realizaron análisis topológicos de la misma zona usando los programas PROAIM<sup>2</sup> y EXTREME<sup>3</sup>. A partir de los resultados se discuten las propiedades de los puntos críticos de la distribución de densidad electrónica. Se evaluó el potencial electrostático para los compuestos sin protonar, comparándose los resultados de las diferentes moléculas.

#### Cargas atómicas

En las Tablas 8.1 a 8.7 se exponen los resultados de los cálculos de las cargas atómicas, en número de electrones, obtenidas por diferentes métodos. Se usaron los métodos de Mulliken<sup>4</sup> y Bader<sup>5</sup> y en el caso de las moléculas libres optimizadas también se usó el método CHelpG<sup>6</sup>. Las cargas de los átomos de los anillos (Mulliken) dan iguales valores que los de la molécula de benceno para los tres átomos más alejados del puente pero la influencia electrónica del resto de la molécula produce variaciones en los tres átomos más cercanos al puente. A pesar de que el método de Bader es dependiente de pequeños cambios en la posi-

	Cargas atómicas según Mulliken (estado sólido)						
	N	C <sub>P</sub>	H <sub>P</sub>	C <sub>R1</sub>	C <sub>R2</sub>	pD' <sub>2</sub>	Log P
V	-0.2799	-0.0350	0.1428	0.2651	0.2165	< 3	3.33
I	-0.4788	-0.1815	0.1862	0.3409	0.3810	3.50(8)	3.01
II	-0.3577	-0.1264	0.1679	0.2832	0.2962	4.12(9)	3.42
IV	-0.2717	-0.0806	0.1624	0.2741	0.2660	4.20(3)	3.78
VI	-0.3339	-0.0955	0.1551	0.2987	0.3028	4.20(3)	4.82
III-a	-0.3261	-0.1231	0.1692	0.2821	0.3056	4.50(7)	3.76
III-b	-0.3249	-0.1232	0.1613	0.3215	0.2829		

Tabla 8.1

ción de la frontera entre átomos, lo que puede resultar en cambios considerables en varios de los momentos, la experiencia ha mostrado<sup>7</sup> que las cargas atómicas calculadas con conjunto bases 6-31G\*\* o mayores, dan resultados consistentes. El método CHelpG consiste en un ajuste de cargas puntuales al potencial electrostático generado por la densidad de carga molecular.

	Cargas atómicas según Bader (estado sólido)						
	N	C <sub>p</sub>	H <sub>p</sub>	C <sub>R1</sub>	C <sub>R2</sub>	pD' <sub>2</sub>	Log P
I	-1.276	0.359	0.016	-0.107	-0.151	3.50(8)	3.01
II	-1.276	0.586	-0.022	-0.147	-0.162	4.12(9)	3.42
III-a	-1.295	0.581	-0.018	-0.141	-0.145	4.50(7)	3.76
III-b	-1.290	0.578	-0.020	-0.143	-0.152		

**Tabla 8.2**

El conocimiento de las cargas atómicas es importante para el análisis de las interacciones droga-receptor. La dependencia de la actividad con la carga de uno o de varios átomos sería una indicación de la importancia de dicho átomo como posible sitio activo en el proceso de interacción. El conocimiento de dicha dependencia permitiría realizar los cambios estructurales necesarios para modificar la actividad, en base a las características donoras oceptoras de los posibles sustituyentes a incluir.

	Cargas atómicas según Mulliken (cationes optimizados)						
	N	C <sub>p</sub>	H <sub>p</sub>	C <sub>R1</sub>	C <sub>R2</sub>	pD' <sub>2</sub>	Log P
I	-0.5171	-0.1456	0.1824	0.3203	0.2962	3.50(8)	3.01
II	-0.4090	-0.1205	0.1662	0.3194	0.3290	4.12(9)	3.42
VII	-0.5169	-0.1498	0.1847	0.3191	0.3067	4.30(5)	3.53
VIII	-0.4554	-0.0963	0.1649	0.3110	0.3321	4.52(8)	4.63

	Cargas atómicas según Bader (cationes optimizados)						
	N	C <sub>p</sub>	H <sub>p</sub>	C <sub>R1</sub>	C <sub>R2</sub>	pD' <sub>2</sub>	Log P
I	-1.218	0.327	0.006	-0.096	-0.098	3.50(8)	3.01
II	-1.259	0.359	-0.006	-0.107	-0.086	4.12(9)	3.42
VII	-1.219	0.331	0.008	0.098	-0.068	4.30(5)	3.53
VIII	-1.262	0.372	-0.007	-0.106	-0.085	4.52(8)	4.63

**Tablas 8.3 y 8.4**

En base a los resultados obtenidos a partir de la conformación en estado sólido, podría decirse (a pesar de los pocos puntos analizados) que existiría una relación entre las cargas de N y C<sub>p</sub> (Mulliken) y la actividad e hidrofobicidad para el caso de compuestos monosustituídos (I,II,III), como lo muestran los datos de la Tabla 8.1. Esto confirmaría, en el caso del C<sub>p</sub>, las predicciones hechas en base a cálculos de Hückel Extendido,<sup>8</sup> pero debe notarse que dichas predicciones fueron realizadas a partir de conformaciones optimizadas, mediante cálculos de Mecánica Molecular, de las moléculas libres y que los resultados obtenidos sobre dichas conformaciones optimizadas por métodos *ab-initio* (Tabla 8.5 a 8.7) no muestran la misma correlación, así como tampoco se observa correlación alguna entre las cargas de los cationes optimizados y la actividad o hidrofobicidad.

	Cargas atómicas según Mulliken (moléculas libres optimizadas)						
	N	C <sub>p</sub>	H <sub>p</sub>	C <sub>R1</sub>	C <sub>R2</sub>	pD' <sub>2</sub>	Log P
I	-0.6018	-0.0543	0.1209	0.2965	0.2558	3.50(8)	3.01
II	-0.4445	-0.0173	0.1153	0.2915	0.2507	4.12(9)	3.42
VII	-0.5995	-0.0586	0.1233	0.3133	0.2559	4.30(5)	3.53
III	-0.4605	-0.0182	0.1173	0.2948	0.2490	4.50(7)	3.76
VIII	-0.4697	-0.0201	0.1187	0.2941	0.2487	4.52(8)	4.63

	Cargas atómicas según Bader (moléculas libres optimizadas)						
	N	C <sub>p</sub>	H <sub>p</sub>	C <sub>R1</sub>	C <sub>R2</sub>	pD' <sub>2</sub>	Log P
I	-1.191	0.592	-0.055	-0.045	-0.073	3.50(8)	3.01
II	-1.248	0.593	-0.057	-0.034	-0.073	4.12(9)	3.42
VII	-1.192	0.599	-0.053	-0.015	-0.076	4.30(5)	3.53
III	-1.254	0.593	-0.057	-0.035	-0.073	4.50(7)	3.76
VIII	-1.254	0.593	-0.057	-0.034	-0.073	4.52(8)	4.63

	Cargas atómicas según CHelpG (moléculas libres optimizadas)						
	N	C <sub>p</sub>	H <sub>p</sub>	C <sub>R1</sub>	C <sub>R2</sub>	pD' <sub>2</sub>	Log P
I	-0.858	0.243	0.023	0.197	0.130	3.50(8)	3.01
II	-0.623	0.139	0.043	0.386	0.054	4.12(9)	3.42
VII	-0.879	0.269	0.023	0.188	0.112	4.30(5)	3.53
III	-0.666	0.005	0.065	0.401	0.148	4.50(7)	3.76
VIII	-0.646	0.061	0.054	0.421	0.096	4.52(8)	4.63

Tablas 8.5 a 8.7

## Análisis topológico

Los valores de  $\rho(\mathbf{r})$ ,  $-\nabla^2\rho(\mathbf{r})$  y  $\epsilon$  que se dan en las Tablas 8.11 a 8.19 son los valores de dichas funciones en los puntos críticos de los enlaces involucrados en el puente. Las distancias a los puntos críticos se expresan en Å, la densidad de carga en elec./Å<sup>3</sup> y el laplaciano de la densidad de carga en elec./Å<sup>5</sup>. Un análisis de los puntos críticos (3,-1) en los enlaces de los anillos, en todos los compuestos, dió como resultado valores muy similares a los hallados para la molécula de benceno. (Val. medios:  $\rho(\mathbf{r})=2.23$ ,  $-\nabla^2\rho(\mathbf{r})=28.4$  y  $\epsilon=0.23$ )

	Distancias de los átomos a los puntos críticos (estado sólido)									
	N - C <sub>P</sub>		C <sub>P</sub> - H <sub>P</sub>		C <sub>P</sub> - C <sub>R2</sub>		C <sub>P</sub> - C <sub>R1</sub>		pD' <sub>2</sub>	Log P
V	0.942	0.533	0.516	0.444	0.759	0.765	0.763	0.770	< 3	3.33
I	1.008	0.484	0.679	0.401	0.810	0.702	0.810	0.713	3.50(1)	3.01
II	1.010	0.502	0.528	0.432	0.806	0.716	0.804	0.711	4.12(9)	3.42
IV	1.004	0.508	0.524	0.436	0.792	0.713	0.803	0.718	4.20(3)	3.78
VI	0.999	0.518	0.566	0.425	0.792	0.709	0.796	0.726	4.20(3)	4.82
III-a	1.011	0.501	0.528	0.432	0.799	0.707	0.808	0.713	4.50(7)	3.76
III-b	1.009	0.496	0.527	0.434	0.808	0.712	0.805	0.717		

	Distancias de los átomos a los puntos críticos (cationes optimizados)									
	N - C <sub>P</sub>		C <sub>P</sub> - H <sub>P</sub>		C <sub>P</sub> - C <sub>R2</sub>		C <sub>P</sub> - C <sub>R1</sub>		pD' <sub>2</sub>	Log P
I	1.029	0.509	0.678	0.402	0.814	0.702	0.815	0.704	3.50(1)	3.01
II	1.015	0.513	0.674	0.406	0.807	0.714	0.808	0.711	4.12(9)	3.42
VII	1.029	0.509	0.678	0.402	0.816	0.700	0.811	0.707	4.30(5)	3.53
VIII	1.012	0.512	0.674	0.406	0.804	0.717	0.806	0.715	4.52(8)	4.63

	Distancias de los átomos a los puntos críticos (moléculas libres optimizadas)									
	N - C <sub>P</sub>		C <sub>P</sub> - H <sub>P</sub>		C <sub>P</sub> - C <sub>R2</sub>		C <sub>P</sub> - C <sub>R1</sub>		pD' <sub>2</sub>	Log P
I	0.911	0.549	0.663	0.422	0.757	0.775	0.738	0.790	3.50(1)	3.01
II	0.906	0.551	0.663	0.423	0.757	0.777	0.739	0.792	4.12(9)	3.42
VII	0.910	0.550	0.664	0.421	0.759	0.772	0.733	0.796	4.30(5)	3.53
III	0.906	0.551	0.663	0.423	0.756	0.777	0.739	0.792	4.50(7)	3.76
VIII	0.905	0.551	0.663	0.423	0.756	0.778	0.738	0.792	4.52(8)	4.63

Tablas 8.8 a 8.10

La variación de las distancias de los átomos a los puntos críticos es un índice de la polaridad de un enlace (Cap. 2). Los cambios que se observan en estas distancias entre las moléculas optimizadas protonadas y sin protonar, da una idea cabal de los cambios que se producen en la densidad de carga electrónica debido a la presencia o no, de una carga neta en una molécula. A pesar de ello, no se observa en los valores presentados en las Tablas 8.8 a 8.10 ninguna correlación entre éstas y la actividad.

	$\rho(r)$ (estado sólido)					
	N - C <sub>P</sub>	C <sub>P</sub> - H <sub>P</sub>	C <sub>P</sub> - C <sub>R2</sub>	C <sub>P</sub> - C <sub>R1</sub>	pD' <sub>2</sub>	Log P
V	1.707	2.578	1.741	1.768	< 3	3.33
I	1.539	2.058	1.761	1.801	3.50(1)	3.01
II	1.505	2.611	1.795	1.768	4.12(9)	3.42
IV	1.532	2.605	1.768	1.822	4.20(3)	3.78
VI	1.532	2.463	1.768	1.835	4.20(3)	4.82
III-a	1.505	2.611	1.822	1.761	4.50(7)	3.76
III-b	1.518	2.605	1.768	1.768		

	$\rho(r)$ (cationes optimizados)					
	N - C <sub>P</sub>	C <sub>P</sub> - H <sub>P</sub>	C <sub>P</sub> - C <sub>R2</sub>	C <sub>P</sub> - C <sub>R1</sub>	pD' <sub>2</sub>	Log P
I	1.390	2.065	1.788	1.775	3.50(1)	3.01
II	1.471	2.058	1.775	1.775	4.12(9)	3.42
VII	1.397	2.065	1.788	1.775	4.30(5)	3.53
VIII	1.485	2.058	1.775	1.775	4.52(8)	4.63

	$\rho(r)$ (moléculas libres optimizadas)					
	N - C <sub>P</sub>	C <sub>P</sub> - H <sub>P</sub>	C <sub>P</sub> - C <sub>R2</sub>	C <sub>P</sub> - C <sub>R1</sub>	pD' <sub>2</sub>	Log P
I	1.835	2.004	1.761	1.748	3.50(1)	3.01
II	1.862	1.997	1.754	1.734	4.12(9)	3.42
VII	1.842	2.004	1.761	1.748	4.30(5)	3.53
III	1.862	1.997	1.754	1.734	4.50(7)	3.76
VIII	1.862	1.997	1.754	1.734	4.52(8)	4.63

Tablas 8.11 a 8.13

Lo antedicho para las distancias se aplica también para las demás propiedades electrostáticas evaluadas en las posiciones de los puntos críticos. Existen diferencias electrónicas entre los cationes y las moléculas libres pero en general no se observa ninguna relación entre las propiedades antes mencionadas y la actividad o hidrofobicidad. Sólo es de destacar que para V, el compuesto menos activo, se ve un aumento considerable en  $\rho(r)$  y  $-\nabla^2\rho(r)$  lo que indica un enlace N-C<sub>p</sub> más fuerte que en los demás compuestos.

	$-\nabla^2\rho(r)$ (estado sólido)					
	N - C <sub>p</sub>	C <sub>p</sub> - H <sub>p</sub>	C <sub>p</sub> - C <sub>R2</sub>	C <sub>p</sub> - C <sub>R1</sub>	pD' <sub>2</sub>	Log P
V	15.953	42.004	19.014	18.411	< 3	3.33
I	6.940	30.581	18.990	19.760	3.50(1)	3.01
II	8.483	43.787	19.616	18.965	4.12(9)	3.42
IV	9.952	43.378	20.219	18.990	4.20(3)	3.78
VI	10.941	40.270	20.604	18.942	4.20(3)	4.82
III-a	8.290	43.763	20.267	18.965	4.50(7)	3.76
III-b	7.928	43.667	19.110	18.965		

	$-\nabla^2\rho(r)$ (cationes optimizados)					
	N - C <sub>p</sub>	C <sub>p</sub> - H <sub>p</sub>	C <sub>p</sub> - C <sub>R2</sub>	C <sub>p</sub> - C <sub>R1</sub>	pD' <sub>2</sub>	Log P
I	6.796	30.750	19.592	19.183	3.50(1)	3.01
II	9.206	30.437	19.254	19.158	4.12(9)	3.42
VII	6.916	30.774	19.568	19.183	4.30(5)	3.53
VIII	9.615	30.388	19.230	19.134	4.52(8)	4.63

	$-\nabla^2\rho(r)$ (moléculas libres optimizadas)					
	N - C <sub>p</sub>	C <sub>p</sub> - H <sub>p</sub>	C <sub>p</sub> - C <sub>R2</sub>	C <sub>p</sub> - C <sub>R1</sub>	pD' <sub>2</sub>	Log P
I	19.665	28.509	18.870	18.556	3.50(1)	3.01
II	20.050	28.292	18.870	18.363	4.12(9)	3.42
VII	19.761	28.557	18.821	18.556	4.30(5)	3.53
III	20.050	28.316	18.628	18.339	4.50(7)	3.76
VIII	20.050	28.316	18.628	18.339	4.52(8)	4.63

Tablas 8.14 a 8.16

	Elípticas ( $\epsilon$ ) (estado sólido)					
	N - C <sub>P</sub>	C <sub>P</sub> - H <sub>P</sub>	C <sub>P</sub> - C <sub>R2</sub>	C <sub>P</sub> - C <sub>R1</sub>	pD' <sub>2</sub>	Log P
V	0.025	0.053	0.006	0.072	< 3	3.33
I	0.016	0.046	0.066	0.036	3.50(1)	3.01
II	0.055	0.086	0.047	0.024	4.12(9)	3.42
IV	0.082	0.084	0.052	0.021	4.20(3)	3.78
VI	0.077	0.060	0.043	0.026	4.20(3)	4.82
III-a	0.065	0.087	0.048	0.018	4.50(7)	3.76
III-b	0.068	0.086	0.046	0.032		

	Elípticas ( $\epsilon$ ) (cationes optimizados)					
	N - C <sub>P</sub>	C <sub>P</sub> - H <sub>P</sub>	C <sub>P</sub> - C <sub>R2</sub>	C <sub>P</sub> - C <sub>R1</sub>	pD' <sub>2</sub>	Log P
I	0.030	0.040	0.049	0.033	3.50(1)	3.01
II	0.029	0.039	0.051	0.029	4.12(9)	3.42
VII	0.032	0.040	0.049	0.035	4.30(5)	3.76
VIII	0.030	0.038	0.051	0.028	4.52(8)	4.63

	Elípticas ( $\epsilon$ ) (moléculas libres optimizadas)					
	N - C <sub>P</sub>	C <sub>P</sub> - H <sub>P</sub>	C <sub>P</sub> - C <sub>R2</sub>	C <sub>P</sub> - C <sub>R1</sub>	pD' <sub>2</sub>	Log P
I	0.018	0.024	0.014	0.064	3.50(1)	3.01
II	0.027	0.022	0.017	0.064	4.12(9)	3.42
VII	0.017	0.024	0.014	0.064	4.30(5)	3.53
III	0.025	0.022	0.017	0.064	4.50(7)	3.76
VIII	0.025	0.022	0.016	0.064	4.52(8)	4.63

**Tablas 8.17 a 8.19**

El análisis de las propiedades electrostáticas puntuales de la densidad electrónica no mostró ninguna correlación entre éstas propiedades y la actividad o hidrofobicidad. Por lo tanto, se procedió a la evaluación y análisis de propiedades electrostáticas y electrónicas moleculares, las cuales se presentan a continuación.

## Momentos dipolares y diferencias HOMO-LUMO

La importancia del cálculo de los momentos dipolares moleculares radica en la posible relación existente entre éstos y la actividad biológica en caso de intervenir un mecanismo de acople o atracción de la droga hacia el receptor del tipo dipolo-dipolo. (Cap. 1) Los cálculos realizados en las moléculas en estado sólido, como cationes o libres no muestra ningún tipo de correlación de este tipo por lo que podría descartarse dicho mecanismo como parte importante en la interacción del fármaco con el receptor. Los valores de los momentos dipolares presentados en la Tablas 8.20 a 8.22 están expresados en Debye.

En caso de existir un proceso de transferencia de carga involucrado en el mecanismo de acción de los fármacos, la diferencia de energía ( $\Delta E$ ) entre el orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO) y el orbital molecular desocupado de menor energía (LUMO) debería ser un indicador de la actividad. Una disminución de  $\Delta E_{H-L}$  correspondiente a un aumento de actividad indicaría una activación de la molécula como parte del mecanismo de reacción, probablemente asociada a un cierto carácter donador de alguna parte constitutiva de la molécula del fármaco hacia el receptor, o alternativamente con una transferencia de carga intramolecular que resulta en la activación del sitio responsable de la interacción. Los valores correspondientes a las distintas conformaciones se presentan, en unidades de Kcal., en las Tablas 8.20 a 8.22. El análisis los resultados obtenidos para las conformaciones en estado sólido muestra que a pesar de no existir una relación lineal entre  $pD'_2$  y  $\Delta E_{H-L}$ , se observan variaciones al pasar de un compuesto a otro que indicarían que este tipo de mecanismo podría ser uno de los factores que contribuyen a regular el aumento de actividad. Este resultado se condice parcialmente con datos obtenidos a partir de cálculos de orbitales moleculares mediante el método de Hückel Extendido (EHMO).<sup>8</sup>

	Estado sólido			
	$\Delta E_{H-L}$	$\mu$	$pD'_2$	Log P
V	278.5	4.96	< 3	3.33
I	279.0	6.91	3.50(1)	3.01
II	271.1	7.02	4.12(9)	3.42
IV	268.5	6.89	4.20(3)	3.78
VI	260.2	10.50	4.20(3)	4.82
III-a	272.5	6.22	4.50(7)	3.76
III-b	270.6	6.34		

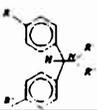
Tabla 8.20

El análisis de los resultados en el caso de las conformaciones de los cationes optimizados, muestra la misma tendencia pero, como se dijo en el Cap. 5, se puede suponer que los compuestos que presentan mayor efecto hidrofóbico no cumplirán con la tendencia general por estar dificultado su transporte a través de la pared celular.

	Cationes optimizados			
	$\Delta E_{H.L.}$	$\mu$	$pD'_2$	Log P
I	271.54	6.75	3.50(1)	3.01
II	269.9	6.61	4.12(9)	3.42
VII	265.2	9.86	4.30(5)	3.53
VIII	270.6	3.20	4.52(8)	4.63

**Tabla 8.21**

En el caso de las moléculas libres, los valores de  $\Delta E_{H.L.}$  son muy similares entre ellos. Esto se condice con un modelo que permitiría explicar el comportamiento de los compuestos en estudio partiendo del hecho de que las moléculas libres son las que se transportan, a pH fisiológico, en solución, hasta la zona de interacción con su receptor o membrana donde podrían interactuar formando un puente de hidrógeno (como en estado sólido) para lograr su acoplamiento.

	Moléculas libres optimizadas			
	$\Delta E_{H.L.}$	$\mu$	$pD'_2$	Log P
I	274.3	1.47	3.50(1)	3.01
II	274.3	1.26	4.12(9)	3.42
VII	269.4	0.82	4.30(5)	3.53
III	274.1	1.24	4.50(7)	3.76
VIII	274.1	1.25	4.52(8)	4.63

**Tabla 8.22**

### Potencial electrostático

La diferencia más importante entre la densidad electrónica de carga y el potencial electrostático, que hace del potencial electrostático una herramienta muy útil para determinar el comportamiento reactivo/activo molecular, es que este último describe el efecto, en un punto, de la molécula como un todo. Esto se debe a que es el resultado de integrar las contribuciones de todos los electrones y núcleos en dicho punto. La densidad electrónica, por su parte es una propiedad que depende de las contribuciones de los electrones y núcleos situados en ese punto en particular.

El signo del potencial electrostático en una región determinada del entorno molecular dependerá de si son dominantes las contribuciones nucleares o las electrónicas en dicha

región. En particular, un agente electrofílico se acercará primero a las regiones donde el potencial posea un mínimo. La relación no es tan directa en el caso de un nucleofílico, debido a la alta concentración de carga positiva en los núcleos, que determina que las regiones alrededor de un átomo libre neutro sean siempre positivas, en contraste con la carga difusa de los electrones. Las regiones de potencial negativo surgen cuando los átomos interactúan para formar una molécula. Estas regiones de potencial negativo usualmente están relacionadas con pares de electrones solitarios y electrones  $\pi$  de moléculas aromáticas. Se ha predicho y observado experimentalmente, en base a los valores del potencial electrostático, que las zonas de pares solitarios en N y/u O son preferidas a la hora de producirse una protonación.<sup>9,10</sup>

En base a lo dicho en los párrafos anteriores y debido a que no se halló una correlación directa entre actividad biológica y propiedades electrostáticas puntuales (cargas, propiedades en los puntos críticos) y/o electrónicas, se procedió al cálculo del potencial electrostático molecular de las moléculas libres. Estas últimas, como se dijo previamente (Cap. 5), son las que actúan en solución al pH de la experiencia y son, por lo tanto las que deberán ser 'reconocidas' por el receptor. Es a través de sus potenciales del fármaco y del receptor que las dos especies se 'ven' en primera instancia.

En las Figuras 8.1 a 8.3 se presentan isosuperficies, a distintos niveles, del potencial electrostático, positivo y negativo, de las moléculas libres. La Tabla 8.23 muestra los valores obtenidos para los mínimos del potencial en Kcal.mol<sup>-1</sup>/elec. En el caso de V, el primer mínimo ocurre en la zona de los pares solitarios del oxígeno, el segundo sobre el anillo izquierdo y el tercero sobre el anillo derecho (Ver Fig. 8.3). En los demás compuestos los mínimos se encuentran en la zona de los pares solitarios del nitrógeno amínico, sobre el anillo no proximal y debajo del anillo no proximal respectivamente.

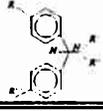
	Mínimos del potencial electrostático				
	1	2	3	pD' <sub>2</sub>	Log P
V	-75.05	-14.37	-14.18	< 3	3.33
I	-67.77	-22.46	-20.96	3.50(1)	3.01
II	-63.25	-22.78	-21.59	4.12(9)	3.42
VII	-63.69	-20.02	-18.26	4.30(5)	3.53
III	-62.75	-22.84	-21.71	4.50(7)	3.76
VIII	-62.12	-22.97	-21.84	4.52(8)	4.63

Tabla 8.23

Excluyendo el compuesto VII, se observa que, en la zona de los pares solitarios del nitrógeno, los mínimos de potencial aumentan su valor (se hacen menos negativos) a medida que aumenta la actividad. El salto más grande se observa en I respecto de los demás compuestos coincidiendo con la mayor diferencia en actividad. Por lo tanto parecería que la actividad está relacionada con la aproximación de un agente electrofílico al sitio del Nitrógeno, aunque el aumento del potencial electrostático en esa zona podría indicar que la

Isosuperficie Verde: 3.37 e/Å

Isosuperficie Amarilla: -0.27 e/Å

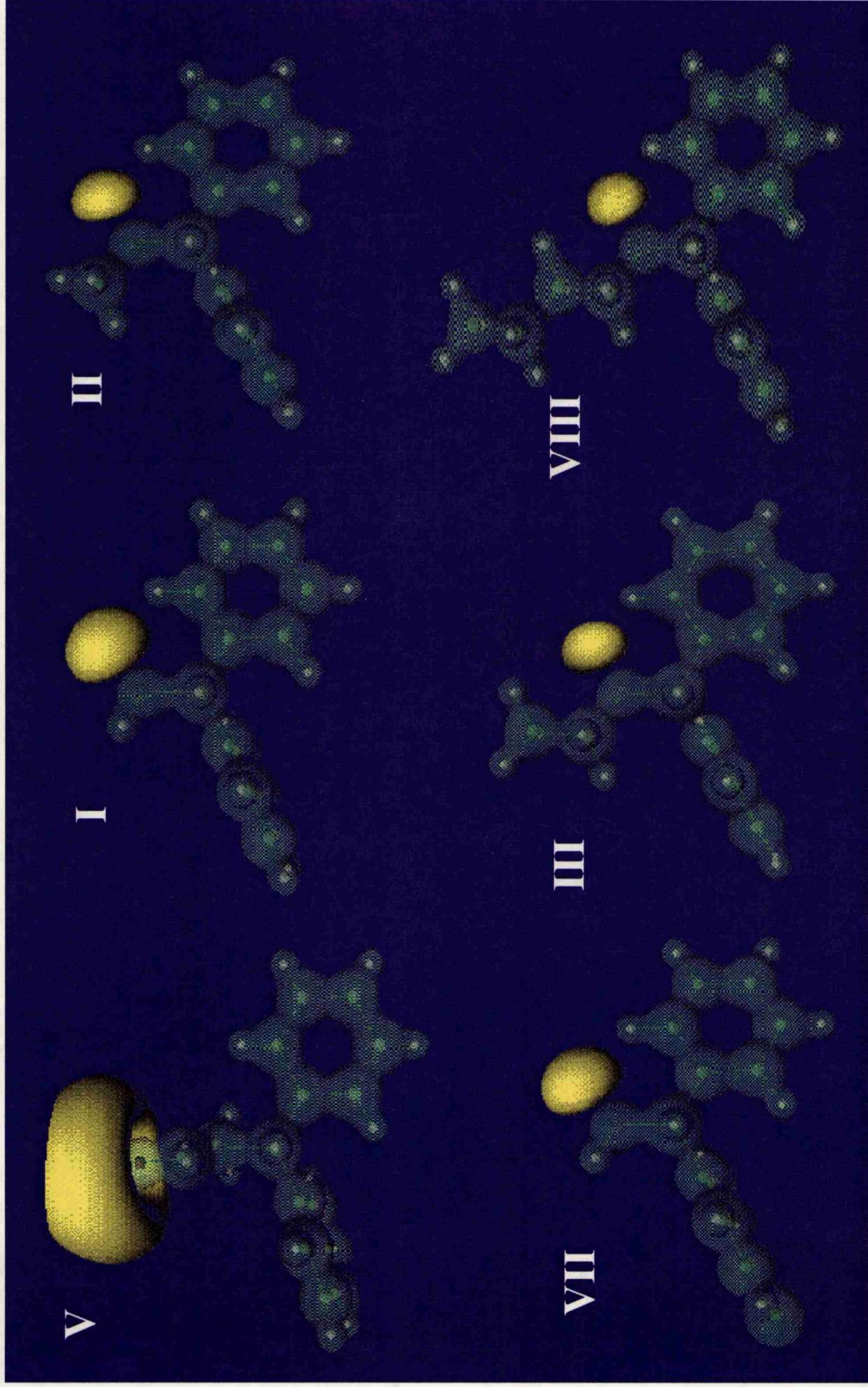


Figura 8.1: Potencial electrostático

Isosuperficie Verde: 3.37e/Å

Isosuperficie Amarilla: -0.20 e/Å

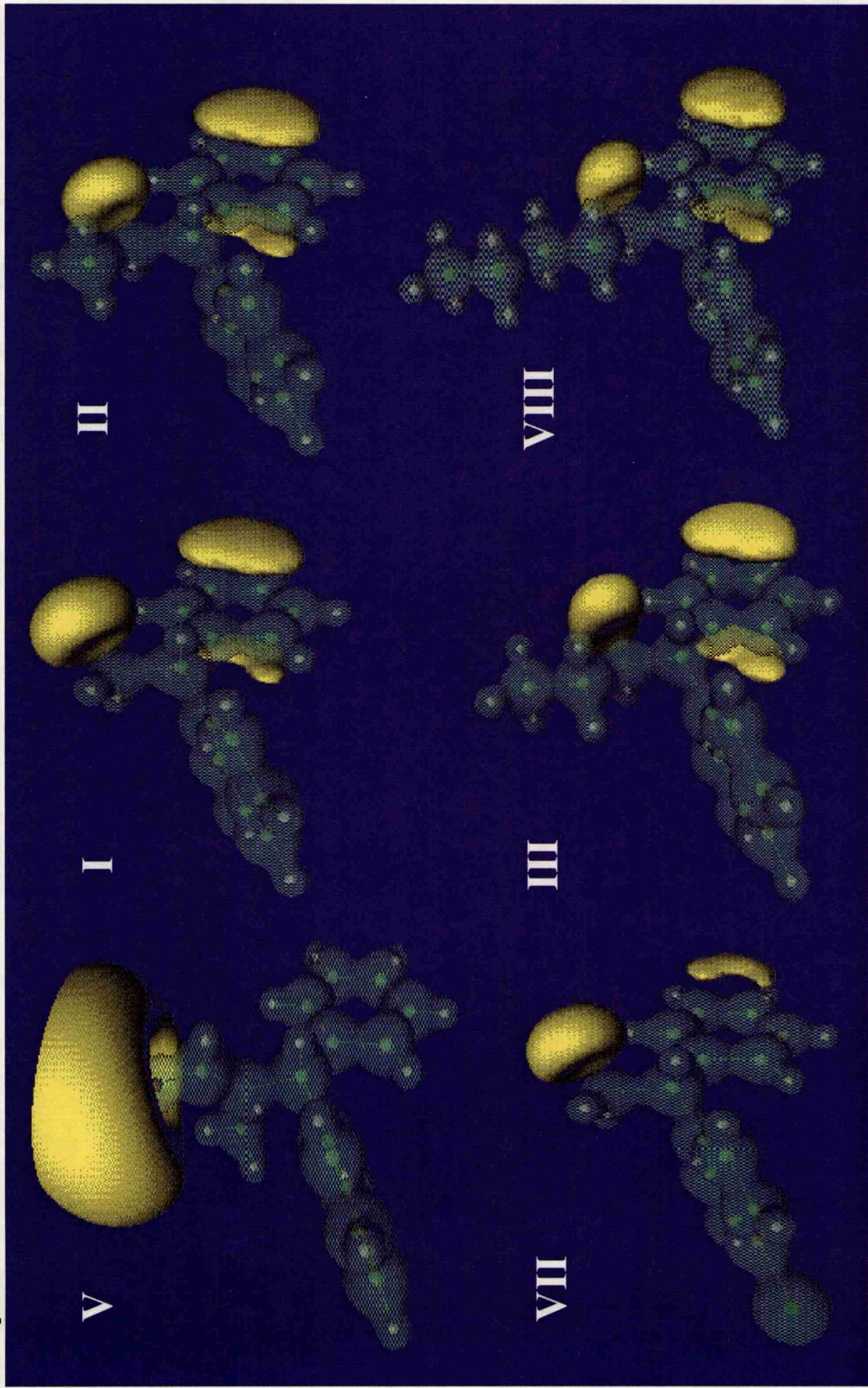


Figura 8.2: Potencial electrostático

Isosuperficie Verde: 3.37 e/Å

Isosuperficie Amarilla: -0.13 e/Å

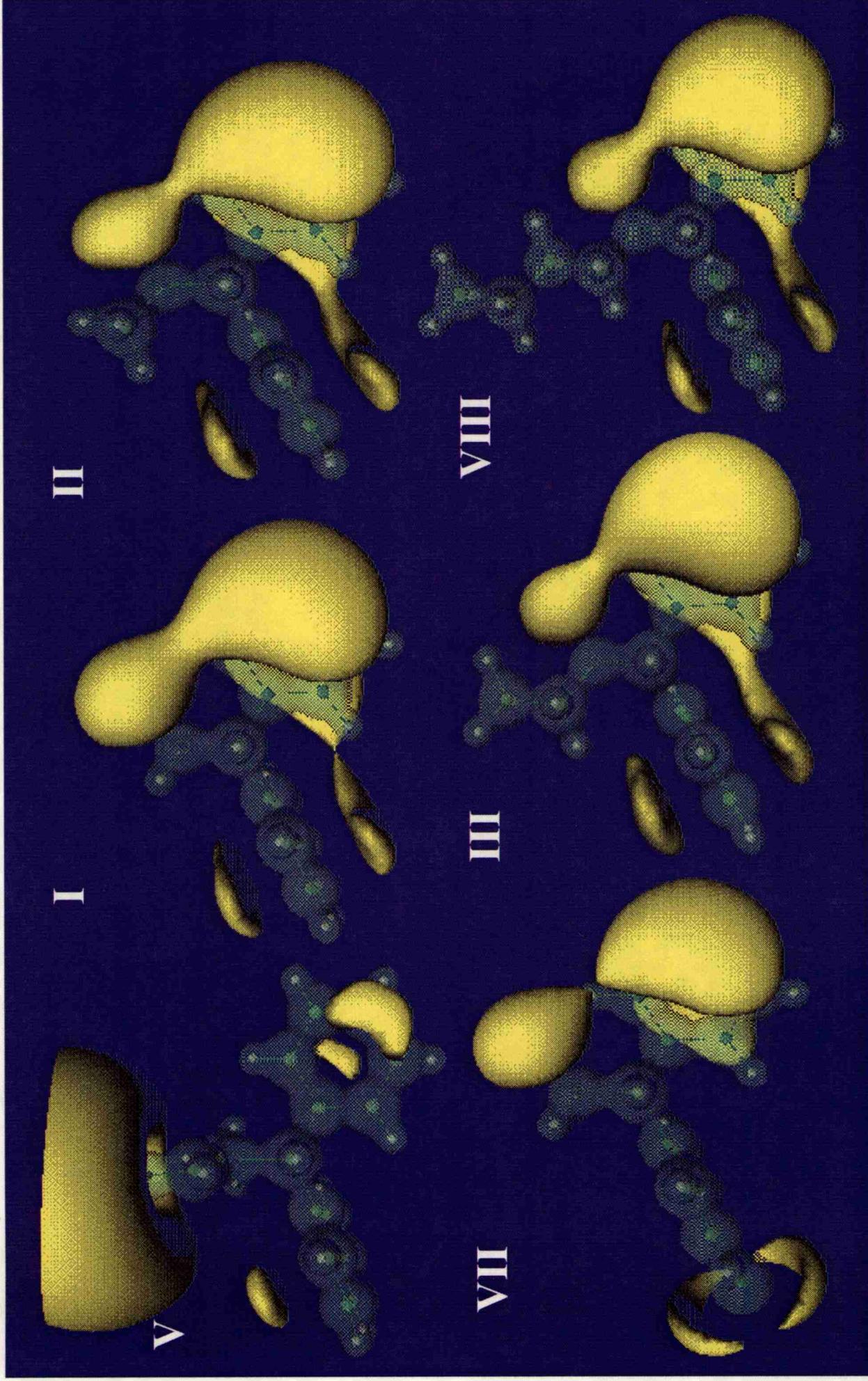


Figura 8.3: Potencial electrostático

Isosuperficie Verde: 3.37 e/Å

Isosuperficie Amarilla: -0.09 e/Å

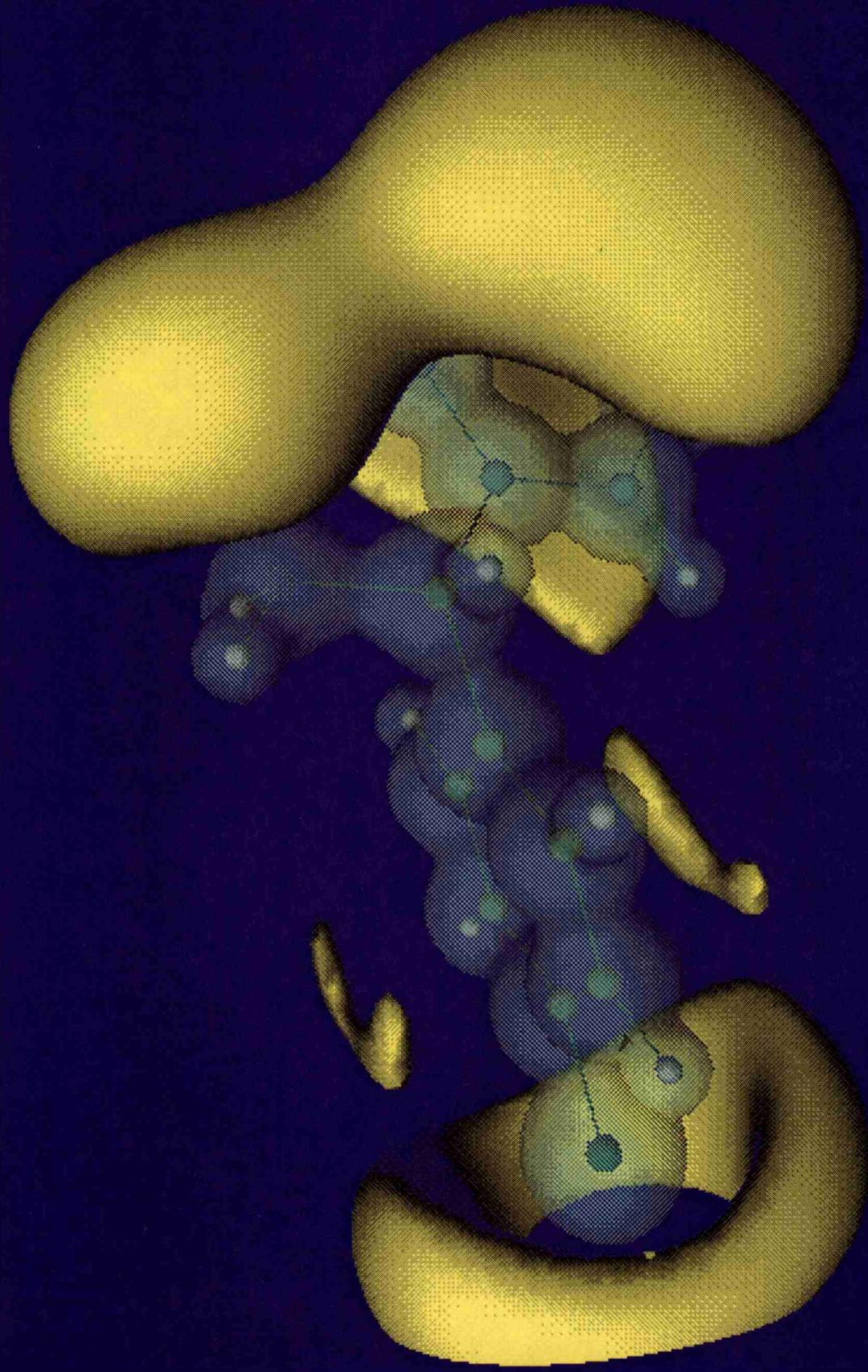


Figura 8.4: Potencial electrostático de VII.

interacción debe ser más débil (fármaco-receptor acoplados un menor tiempo). De esta manera también se explicaría porque V, posee una actividad mucho menor que los demás, dado que en ese caso el oxígeno y no el nitrógeno se 'pegaría' al sitio electrofílico. También se observa que los mínimos a los lados del anillo no proximal disminuyen su valor con el aumento de actividad, lo que sugeriría una interacción no con un sitio específico sino con una región electrofílica.

El compuesto VII parecería no responder al esquema anterior, aunque el análisis de los valores de la Tabla 8.23 muestra que el comportamiento general del potencial electrostático no se desvía apreciablemente de la tendencia general. En efecto, la inclusión de un Cl en posición *para* en la estructura de I, produce un efecto importante en el potencial electrostático en la zona de los pares solitarios del N, de tal manera que lleva el valor del mínimo a uno muy próximo al de los compuestos más activos. El ligero apartamiento de VII de los lineamientos del modelo propuesto en el párrafo anterior (aumento de la profundidad del potencial próximo al N y disminución de la profundidad de los mínimos) es debido a que la introducción del Cl en posición *para*, en el anillo proximal, produce también mínimos de potencial electrostático negativo alrededor del Cl, además de los coincidentes con los del resto de los compuestos activos. Dichos mínimos contribuirían con un acoplamiento electrofílico extra que probablemente induce una modificación apropiada en el receptor. Era por lo tanto de esperar que la inclusión de un Cl en *para* produzca aumento de actividad en otros derivados, esto puede apreciarse al comparar las actividades de la N-butilbencidrilamina (VIII) (4.52(8)) con la de la *p*-Cl-N-butilbencidrilamina (4.96(7)).

## Referencias

1. L. E. Bruno Blanch, Tesis Doctoral, Fac. de Ciencias Exactas, UNLP, (1990).
2. F.W. Biegler-König, R.F.W. Bader & T.H. Tang, J. Comp. Chem., 3, 317, (1982).
3. K.E. Laidig, McMaster University, Ontario, Canada, (1989), comunicación personal.
4. R.S. Mulliken, J. Chem. Phys., 23, 1833, 1841, 2338, 2343, (1955).
5. R.F.W. Bader. "Atoms in Molecules - A Quantum Theory", Oxford University Press, (1990).
6. R.F.W. Bader & H. Essén, J. Chem. Phys., 80, 1943, (1984).
7. C.M. Breneman & K.B. Wiberg, J. Comp. Chem., 11, 361, (1990).
8. G.L. Estiu, R.E. Cachau, E.A. Castro y L.E. Bruno Blanch, IL FARMACO, 45 (7,8), 889, (1990).
9. P. Politzer, L. Abrahamsen & P. Sjöberg, J. Am. Chem. Soc., 106, 855, (1984).
10. J.S. Murray & P. Politzer, Chem. Phys. Lett., 136, 283, (1987).

## CONCLUSIONES

Las investigaciones realizadas permitieron establecer algunos de los requerimientos de el/los sitios a los que se acoplan la bencidrilamina y sus derivados para dar lugar a la respuesta antiespasmódica.

Las diferencias conformacionales entre la bencidrilamina y su precursor poco activo (V), observadas a partir de los resultados cristalográficos, indicarían que el sitio receptor requiere para el acople que el fármaco presente una conformación perpendicular deformada. Pudo apreciarse, además, que un aumento de la distancia del N al centro de los anillos aromáticos y un aumento del efecto hidrofóbico, dentro de un rango determinado, favorece el aumento de la actividad.

Los clorohidratos de N-metilbencidrilamina (II) y N-etilbencidrilamina (III) cristalizan en grupos polares lo que podría implicar algún tipo de estereoselectividad en el receptor. La inactividad óptica de II, en solución, permitió concluir que el/los sitios receptores no presentan estereoselectividad. Varios antihistamínicos no clásicos que actúan sobre el sitio  $H_1$  son quirales, por lo que parecería que la estereoselectividad es un requerimiento asociado a dicho sitio histamínico.

El análisis del potencial electrostático calculado sobre las geometrías optimizadas de las moléculas en su forma no protonada, que son las que actúan en la biofase, mostró que éste presenta mínimos en la zona de los pares solitarios del N y en la de los anillos aromáticos que pudieron correlacionarse con la actividad. Esto significa que en el receptor debe existir algún sitio con capacidad para actuar como donador en un puente de hidrógeno. La zona de potencial electrostática negativa sobre y debajo de los planos de los anillos aromáticos, indica la presencia, en el receptor, de una zona electrofílica que contribuiría al acople con el fármaco.

El potencial electrostático sobre y debajo del anillo proximal posee mínimos menos profundos que los presentes en el anillo no proximal. Esto permite suponer que la unión del anillo proximal al receptor será mucho más débil, por ej. una contribución de tipo hidrofóbica. La inclusión de Cl como sustituyente en posición *para*, en el/los anillos no da lugar a efectos estéricos contraproducentes y puede suponerse que contribuye al enlace electrostático de los anillos con una región electrofílica. El aumento del volumen de la cadena alifática sustituyente en el amino parece favorecer una interacción hidrofóbica direccional dado que la disustitución no mejora la actividad.

De los resultados obtenidos puede proponerse que, ya que la bencidrilamina y sus derivados no actúan sobre los receptores  $H_1$ , la acción podría darse sobre sitios alostéricos que respondan a los requerimientos estructurales y electrostáticos mencionados en los párrafos anteriores. El acoplamiento a dichos sitios provocaría cambios estructurales y químicos en el sitio activo al cual la histamina normalmente se acopla impidiendo dicho acople o la manifestación del efecto. Un mecanismo de acción alternativo sería el acople a sitios que gobiernen o influyan la transferencia de iones  $Ca^{2+}$ .

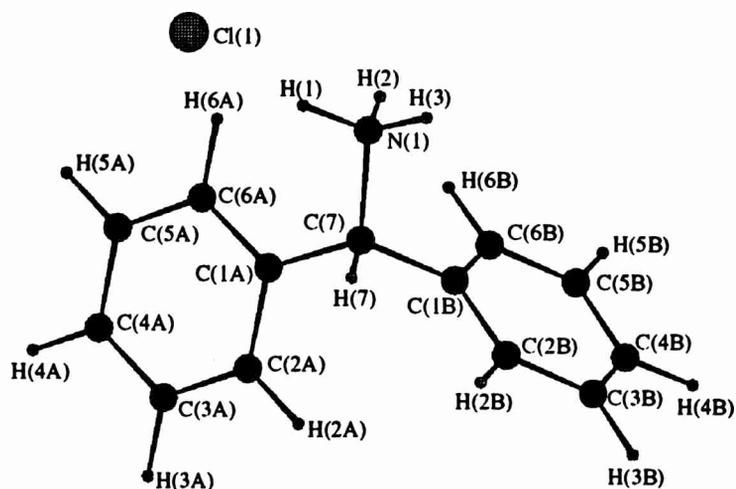
A partir de las consideraciones anteriores podemos proponer el siguiente modelo:

Las sales se disocian en solución y al pH fisiológico los cationes se desprotonan, las moléculas resultantes son transportadas a la superficie de la biofase. Allí son reconocidas por el receptor a través de su potencial electrostático. Al interactuar con el receptor, a través de un puente de hidrógeno, la molécula vuelve a protonarse adoptando la conformación más efectiva para el acople (similar a la cristalográfica). El acople fármaco-receptor modifica el sitio receptor de la histamina y/o los canales iónicos. Si esta última hipótesis es la correcta la modificación del canal debería ser de modo tal que quede inhibida la migración de iones  $Ca^{2+}$  hacia el interior de la célula, esta migración tiene lugar durante la contracción de la musculatura lisa como resultado de la acción del agente espasmogénico.

En el pasado se ha prestado poca atención a las propiedades del potencial electrostático como un factor indicador de actividad biológica. Durante los últimos años varios grupos de investigación se han abocado a la realización de este tipo de estudios. Los resultados obtenidos por estos grupos y los presentados aquí no son decisivos pero prometen un avance considerable en el conocimiento de las interacciones fármaco-receptor. El estudio realizado ha apuntado a la búsqueda de semejanzas/diferencias en las propiedades de moléculas aisladas sin considerar la influencia del receptor y/o del solvente. Aproximaciones de dinámica molecular, cálculos *ab-initio* de energías de interacción y cálculos *ab-initio* en presencia de moléculas de agua proveerían mayor información al respecto y se encuentran dentro de los planes de continuación de este trabajo.

# ***APENDICE***

## Clorohidrato de Bencidrilamina (I)



**Tabla 1.** Coordenadas fraccionarias y parámetros térmicos isotrópicos

Atomo	x/a	y/b	z/c	U(iso)
Cl(1)	0.3230(0)	0.0280(2)	0.4608(1)	0.0448(4)
N(1)	0.1759(1)	-0.0230(6)	0.4573(2)	0.042(1)
C(7)	0.1378(2)	-0.0150(7)	0.3893(2)	0.039(1)
C(1A)	0.1573(2)	-0.2116(7)	0.3435(2)	0.040(1)
C(2A)	0.1292(2)	-0.2119(9)	0.2773(2)	0.054(3)
C(3A)	0.1465(2)	-0.384(1)	0.2327(2)	0.064(3)
C(4A)	0.1920(2)	-0.5516(9)	0.2538(2)	0.060(3)
C(5A)	0.2201(2)	-0.5527(8)	0.3188(2)	0.054(3)
C(6A)	0.2031(2)	-0.3841(8)	0.3638(2)	0.044(1)
C(1B)	0.0683(2)	-0.0155(8)	0.3947(2)	0.044(1)
C(2B)	0.0310(2)	0.1722(9)	0.3672(3)	0.073(3)
C(3B)	-0.0337(3)	0.169(1)	0.3709(3)	0.098(4)
C(4B)	-0.0589(2)	-0.018(1)	0.4019(3)	0.086(3)
C(5B)	-0.0224(2)	-0.203(1)	0.4297(3)	0.068(3)
C(6B)	0.0410(2)	-0.2036(9)	0.4255(2)	0.053(3)
H(1)	0.2210(1)	-0.0403(6)	0.4522(2)	0.072(8)
H(2)	0.1656(1)	-0.1728(6)	0.4802(2)	0.072(8)
H(3)	0.1632(1)	0.1105(6)	0.4836(2)	0.072(8)
H(7)	0.1474(2)	0.1528(7)	0.3652(2)	0.05(1)
H(2A)	0.0936(2)	-0.0785(9)	0.2605(2)	0.091(5)

Atomo	x/a	y/b	z/c	U(iso)
H(3A)	0.1242(2)	-0.384(1)	0.1811(2)	0.091(5)
H(4A)	0.2058(2)	-0.6836(9)	0.2192(2)	0.091(5)
H(5A)	0.2559(2)	-0.6853(8)	0.3352(2)	0.091(5)
H(6A)	0.2252(2)	-0.3872(8)	0.4154(2)	0.091(5)
H(2B)	0.0517(2)	0.3220(9)	0.3437(3)	0.091(5)
H(3B)	-0.0646(3)	0.308(1)	0.3477(3)	0.091(5)
H(4B)	-0.1084(2)	-0.019(1)	0.4060(3)	0.091(5)
H(5B)	-0.0429(2)	-0.349(1)	0.4548(3)	0.091(5)
H(6B)	0.0704(2)	-0.3515(9)	0.4464(2)	0.091(5)

**Tabla 2.** Parámetros térmicos anisotrópicos

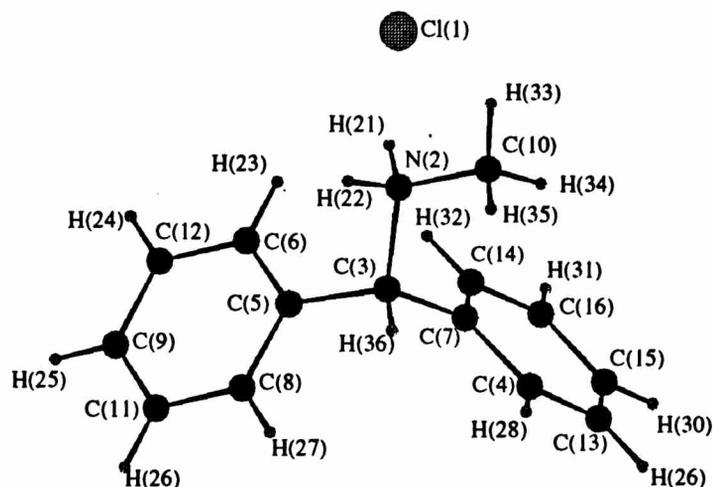
Atomo	U(11)	U(22)	U(33)	U(23)	U(13)	U(12)
Cl(1)	0.0393(5)	0.0398(6)	0.0560(6)	-0.0035(6)	0.0091(4)	-0.0046(6)
N(1)	0.035(2)	0.038(2)	0.052(2)	-0.011(2)	0.007(2)	-0.005(2)
C(7)	0.042(2)	0.029(2)	0.047(3)	0.000(2)	0.004(2)	-0.005(2)
C(1A)	0.045(2)	0.034(2)	0.043(3)	0.000(2)	0.012(2)	-0.013(2)
C(2A)	0.059(3)	0.053(3)	0.048(3)	-0.008(3)	0.003(2)	-0.003(3)
C(3A)	0.078(4)	0.068(4)	0.045(3)	-0.008(3)	0.004(3)	-0.013(3)
C(4A)	0.078(4)	0.046(3)	0.060(3)	-0.011(3)	0.029(3)	-0.008(3)
C(5A)	0.062(3)	0.044(3)	0.062(3)	-0.001(2)	0.028(3)	-0.001(2)
C(6A)	0.050(3)	0.040(2)	0.045(3)	-0.001(2)	0.016(2)	-0.002(2)
C(1B)	0.038(2)	0.037(3)	0.054(3)	-0.011(2)	0.000(2)	0.002(2)
C(2B)	0.067(3)	0.047(3)	0.098(4)	-0.002(3)	-0.010(3)	0.012(3)
C(3B)	0.064(4)	0.078(5)	0.141(6)	-0.012(4)	-0.021(4)	0.041(4)
C(4B)	0.044(3)	0.105(5)	0.105(5)	-0.045(5)	0.001(3)	0.010(4)
C(5B)	0.043(3)	0.082(4)	0.080(4)	-0.017(3)	0.014(3)	-0.015(3)
C(6B)	0.038(2)	0.056(3)	0.065(3)	-0.006(3)	0.006(2)	-0.009(2)

**Tabla 3.** Distancias y ángulos de enlaces

Atomos	Distancias	Atomos	Distancias
N(1) - C(7)	1.493(5)	C(1B) - C(6B)	1.383(7)
C(7) - C(1A)	1.522(6)	C(1B) - C(2B)	1.377(6)
C(7) - C(1B)	1.512(6)	C(6B) - C(5B)	1.376(6)
C(1A) - C(2A)	1.384(5)	C(5B) - C(4B)	1.359(8)
C(1A) - C(6A)	1.388(6)	C(4B) - C(3B)	1.359(9)
C(2A) - C(3A)	1.395(7)	C(3B) - C(2B)	1.402(8)
C(6A) - C(5A)	1.385(6)	Cl(1) - N(1)	3.162(2)
C(5A) - C(4A)	1.362(5)	Cl(1) - H(1)	2.2(1)
C(4A) - C(3A)	1.369(7)		

Atomos	Ángulos	Atomos	Ángulos
N(1) - C(7) - C(1A)	111.9(3)	C(1A) - C(2A) - C(3A)	120.2(4)
N(1) - C(7) - C(1B)	110.5(3)	C(1A) - C(6A) - C(5A)	120.7(4)
C(1A) - C(7) - C(1B)	113.7(3)	C(6A) - C(5A) - C(4A)	120.3(4)
C(7) - C(1A) - C(2A)	117.8(4)	C(5A) - C(4A) - C(3A)	120.0(4)
C(6B) - C(5B) - C(4B)	119.6(5)	C(2A) - C(3A) - C(4A)	120.3(4)
C(5B) - C(4B) - C(3B)	121.1(5)	C(7) - C(1B) - C(6B)	121.3(4)
C(4B) - C(3B) - C(2B)	119.8(5)	C(7) - C(1B) - C(2B)	119.5(4)
C(1B) - C(2B) - C(3B)	119.5(5)	C(6B) - C(1B) - C(2B)	119.1(4)
C(7) - C(1A) - C(6A)	123.7(3)	C(1B) - C(6B) - C(5B)	120.8(5)
C(2A) - C(1A) - C(6A)	118.4(4)		

## Clorohidrato de N-Metil-Bencidrilamina (II)



**Tabla 1.** Coordenadas fraccionarias y parámetros térmicos isotrópicos

Atomo	x/a	y/b	z/c	U(iso)
CL(1)	-0.4413(1)	0.3332(1)	-0.83333(7)	0.0550
N(2)	-0.3362(3)	0.0529(3)	-0.7418(2)	0.0389
C(3)	-0.2404(4)	-0.0522(4)	-0.7920(2)	0.0378
C(4)	0.0374(4)	-0.0260(4)	-0.7883(2)	0.0514
C(5)	-0.3300(4)	-0.1198(3)	-0.8635(2)	0.0377
C(6)	-0.4238(4)	-0.0407(4)	-0.9152(2)	0.0451
C(7)	-0.0973(4)	0.0203(4)	-0.8222(2)	0.0383
C(8)	-0.3110(4)	-0.2675(4)	-0.8796(3)	0.0476
C(9)	-0.4736(5)	-0.2523(5)	-0.9995(3)	0.0550
C(10)	-0.2637(5)	0.1106(5)	-0.6641(2)	0.0531
C(11)	-0.3818(5)	-0.3328(4)	-0.9482(3)	0.0511
C(12)	-0.4956(5)	-0.1067(5)	-0.9830(3)	0.0566
C(13)	0.1705(5)	0.0325(6)	-0.8170(3)	0.0639
C(14)	-0.0961(4)	0.1256(4)	-0.8843(3)	0.0511
C(15)	0.1700(5)	0.1381(5)	-0.8787(3)	0.0624
C(16)	0.0371(5)	0.1848(5)	-0.9124(3)	0.0621
H(21)	-0.377(4)	0.129(5)	-0.777(3)	0.07(1)
H(22)	-0.414(4)	-0.007(4)	-0.723(2)	0.05(1)
H(23)	-0.4396	0.0612	-0.9041	0.0557

Atomo	x/a	y/b	z/c	U(iso)
H(24)	-0.5610	-0.0505	-1.0186	0.0689
H(25)	-0.5225	-0.2975	-1.0470	0.0706
H(26)	-0.3665	-0.4346	-0.9596	0.0673
H(27)	-0.2484	-0.3249	-0.8431	0.0576
H(28)	0.0384	-0.0992	-0.7446	0.0633
H(29)	0.2633	-0.0009	-0.7936	0.0803
H(30)	0.2622	0.1793	-0.8984	0.0799
H(31)	0.0365	0.2588	-0.9557	0.0765
H(32)	-0.1885	0.1587	-0.9084	0.0616
H(33)	-0.3307	0.1761	-0.6356	0.0665
H(34)	-0.1744	0.1619	-0.6795	0.0665
H(35)	-0.2391	0.0311	-0.6268	0.0665
H(36)	-0.2102	-0.1307	-0.7554	0.0460

**Tabla 2.** Parámetros térmicos anisotrópicos

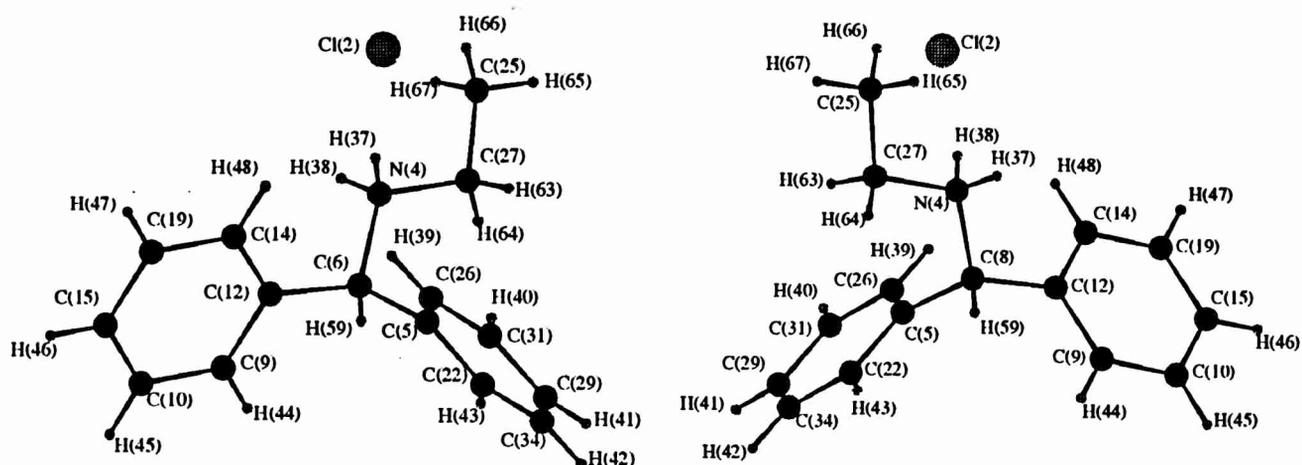
Atomo	U(11)	U(22)	U(33)	U(23)	U(13)	U(12)
CL(1)	0.0682(6)	0.0414(4)	0.0674(6)	-0.0014(5)	0.0076(6)	0.0176(5)
N(2)	0.042(2)	0.038(2)	0.038(2)	0.001(1)	0.005(2)	-0.005(2)
C(3)	0.042(2)	0.032(2)	0.042(2)	-0.001(2)	0.000(2)	0.007(2)
C(4)	0.051(2)	0.056(2)	0.051(2)	-0.008(2)	-0.010(2)	0.008(2)
C(5)	0.043(2)	0.032(2)	0.040(2)	-0.000(1)	0.005(2)	-0.005(2)
C(6)	0.051(2)	0.040(2)	0.049(2)	-0.007(2)	-0.009(2)	-0.006(2)
C(7)	0.038(2)	0.039(2)	0.040(2)	-0.007(2)	-0.001(2)	0.004(2)
C(8)	0.056(2)	0.035(2)	0.056(2)	-0.005(2)	0.006(2)	-0.001(2)
C(9)	0.063(3)	0.067(2)	0.048(2)	-0.017(2)	0.004(2)	-0.021(3)
C(10)	0.057(2)	0.069(2)	0.043(2)	-0.018(2)	0.001(2)	-0.009(2)
C(11)	0.065(2)	0.043(2)	0.064(2)	-0.021(2)	0.017(2)	-0.012(2)
C(12)	0.056(2)	0.059(2)	0.057(2)	-0.003(2)	-0.008(2)	-0.007(2)
C(13)	0.041(2)	0.082(3)	0.088(4)	-0.024(3)	-0.012(3)	0.010(2)
C(14)	0.046(2)	0.056(2)	0.053(2)	0.006(2)	-0.002(2)	0.002(2)
C(15)	0.045(2)	0.075(3)	0.088(3)	-0.029(3)	0.014(2)	-0.009(2)
C(16)	0.062(3)	0.057(2)	0.072(3)	0.004(2)	0.015(2)	-0.007(2)

**Tabla 3.** Distancias y ángulos de enlaces

<b>Atomos</b>	<b>Distancias</b>	<b>Atomos</b>	<b>Distancias</b>
N(2) - C(3)	1.513(4)	C(6) - C(12)	1.384(5)
N(2) - C(10)	1.480(5)	C(7) - C(14)	1.372(5)
C(3) - C(5)	1.513(5)	C(8) - C(11)	1.386(5)
C(3) - C(7)	1.521(5)	C(9) - C(11)	1.367(6)
C(4) - C(7)	1.387(5)	C(9) - C(12)	1.373(6)
C(4) - C(13)	1.383(6)	C(13) - C(15)	1.369(7)
C(5) - C(6)	1.375(5)	C(14) - C(16)	1.384(6)
C(5) - C(8)	1.387(5)	C(15) - C(16)	1.372(6)

<b>Atomos</b>	<b>Ángulos</b>	<b>Atomos</b>	<b>Ángulos</b>
C(3) - N(2) - C(10)	114.1(3)	C(3) - C(7) - C(14)	122.4(3)
N(2) - C(3) - C(5)	110.3(3)	C(4) - C(7) - C(14)	118.8(3)
N(2) - C(3) - C(7)	111.3(3)	C(5) - C(8) - C(11)	120.4(4)
C(5) - C(3) - C(7)	113.3(3)	C(11) - C(9) - C(12)	119.9(4)
C(7) - C(4) - C(13)	120.5(4)	C(3) - C(5) - C(6)	123.2(3)
C(3) - C(5) - C(8)	118.0(3)	C(6) - C(12) - C(9)	120.2(4)
C(6) - C(5) - C(8)	118.8(3)	C(4) - C(13) - C(15)	120.1(4)
C(5) - C(6) - C(12)	120.6(3)	C(7) - C(14) - C(16)	120.6(4)
C(3) - C(7) - C(4)	18.8(3)	C(13) - C(15) - C(16)	119.7(4)
C(14) - C(16) - C(15)	120.3(4)		

## Clorohidrato de N-Etil-Bencidrilamina (III)



**Tabla 1.** Coordenadas fraccionarias y parámetros térmicos isotrópicos

Atomo	x/a	y/b	z/c	U(iso)
CL(1)	-0.1120(1)	0.3468(1)	-0.07702(6)	0.0488
CL(2)	-0.3832(1)	-0.1471(1)	-0.57728(6)	0.0493
N(3)	0.0098(3)	0.0296(4)	-0.0817(2)	0.0385
N(4)	-0.4854(3)	0.0406(3)	-0.4248(2)	0.0394
C(5)	-0.3722(4)	-0.0979(4)	-0.3051(2)	0.0435
C(6)	0.1020(4)	0.0410(4)	-0.1570(2)	0.0391
C(7)	0.2376(3)	0.1208(4)	-0.1355(2)	0.0371
C(8)	-0.3936(3)	0.0520(4)	-0.3465(2)	0.0362
C(9)	-0.2082(4)	0.2290(4)	-0.3039(2)	0.0448
C(10)	-0.0795(4)	0.2980(5)	-0.3129(3)	0.0500
C(11)	0.2873(4)	0.2197(4)	-0.1951(3)	0.0457
C(12)	-0.2592(3)	0.1310(4)	-0.3642(2)	0.0348
C(13)	0.1266(4)	-0.1093(4)	-0.1968(2)	0.0410
C(14)	-0.1805(4)	0.1035(5)	-0.4343(2)	0.0459
C(15)	-0.0015(4)	0.2699(5)	-0.3828(3)	0.0495
C(16)	0.4940(4)	0.2582(5)	-0.1111(3)	0.0539
C(17)	-0.1265(4)	-0.0448(5)	-0.0994(3)	0.0544
C(18)	0.4147(4)	0.2875(5)	-0.1822(3)	0.0538
C(19)	-0.0519(4)	0.1721(5)	-0.4437(2)	0.0477

Atomo	x/a	y/b	z/c	U(iso)
C(20)	0.3171(4)	0.0891(5)	-0.0642(2)	0.0458
C(21)	0.4444(4)	0.1583(6)	-0.0518(3)	0.0522
C(22)	-0.4354(5)	-0.1255(5)	-0.2301(3)	0.0629
C(23)	0.0963(5)	-0.1293(6)	-0.2801(3)	0.0620
C(24)	-0.2181(4)	-0.0364(6)	-0.0238(3)	0.0605
C(25)	-0.7133(4)	-0.0207(6)	-0.4895(3)	0.0635
C(26)	-0.2851(6)	-0.2008(5)	-0.3371(3)	0.0645
C(27)	-0.6216(4)	-0.0354(5)	-0.4123(3)	0.0565
C(28)	0.1870(6)	-0.3745(6)	-0.2761(4)	0.0648
C(29)	-0.3240(7)	-0.3627(6)	-0.2219(4)	0.0730
C(30)	0.1289(7)	-0.2620(7)	-0.3194(3)	0.0762
C(31)	-0.2611(7)	-0.3333(6)	-0.2960(4)	0.0820
C(32)	0.1860(7)	-0.2245(6)	-0.1529(3)	0.0686
C(33)	0.2171(7)	-0.3569(6)	-0.1919(4)	0.0789
C(34)	-0.4106(8)	-0.2603(7)	-0.1895(4)	0.0812
H(35)	0.049(3)	-0.012(4)	-0.036(2)	0.04(1)
H(37)	-0.444(4)	-0.009(4)	-0.465(2)	0.05(1)
H(38)	-0.502(4)	0.133(3)	-0.443(2)	0.04(1)
H(36)	-0.011(4)	0.122(3)	-0.070(3)	0.05(1)
H(39)	-0.2393	-0.1813	-0.3892	0.0848
H(40)	-0.1998	-0.4050	-0.3200	0.1061
H(41)	-0.3074	-0.4544	-0.1930	0.0962
H(42)	-0.4561	-0.2805	-0.1375	0.1051
H(43)	-0.4959	-0.0534	-0.2057	0.0807
H(44)	-0.2625	0.2496	-0.2552	0.0538
H(45)	-0.0453	0.3650	-0.2704	0.0612
H(46)	0.0871	0.3175	-0.3895	0.0638
H(47)	0.0025	0.1517	-0.4924	0.0592
H(48)	-0.2147	0.0367	-0.4769	0.0552
H(49)	0.2328	0.2406	-0.2450	0.0556
H(50)	0.4482	0.3557	-0.2233	0.0657
H(51)	0.5825	0.3060	-0.1023	0.0680
H(52)	0.4993	0.1374	-0.0020	0.0642
H(53)	0.2841	0.0197	-0.0235	0.0554
H(54)	0.0521	-0.0516	-0.3119	0.0766
H(55)	0.1096	-0.2733	-0.3787	0.0995
H(56)	0.2072	-0.4660	-0.3037	0.0882
H(57)	0.2594	-0.4359	-0.1601	0.1048

Atomo	x/a	y/b	z/c	U(iso)
H(58)	0.2066	-0.2130	-0.0939	0.0907
H(59)	-0.4406	0.1126	-0.3064	0.0438
H(60)	0.0529	0.1000	-0.1982	0.0473
H(61)	-0.1725	0.0028	-0.1462	0.0660
H(62)	-0.1100	-0.1465	-0.1129	0.0660
H(63)	-0.6049	-0.1381	-0.4011	0.0680
H(64)	-0.6674	0.0083	-0.3652	0.0680
H(65)	-0.8004	-0.0702	-0.4805	0.0778
H(66)	-0.6679	-0.0646	-0.5367	0.0778
H(67)	-0.7305	0.0818	-0.5008	0.0778
H(68)	-0.3053	-0.0847	-0.0362	0.0733
H(69)	-0.2350	0.0652	-0.0102	0.0733
H(70)	-0.1725	-0.0842	0.0232	0.0733

**Tabla 2.** Parámetros térmicos anisotrópicos

Atomo	U(11)	U(22)	U(33)	U(23)	U(13)	U(12)
CL(1)	0.0589(5)	0.0429(4)	0.0479(5)	-0.0065(5)	-0.0033(4)	0.0069(5)
CL(2)	0.0550(5)	0.0451(5)	0.0511(5)	-0.0071(6)	0.0076(4)	-0.0070(5)
N(3)	0.034(1)	0.038(2)	0.045(2)	0.001(1)	0.002(1)	0.005(1)
N(4)	0.033(2)	0.036(2)	0.052(2)	-0.002(1)	-0.001(1)	0.003(1)
C(5)	0.047(2)	0.040(2)	0.045(2)	0.001(1)	-0.000(2)	-0.005(2)
C(6)	0.041(2)	0.037(2)	0.039(2)	0.005(1)	-0.001(1)	0.002(1)
C(7)	0.038(2)	0.034(2)	0.043(2)	-0.006(1)	0.002(1)	0.007(1)
C(8)	0.035(2)	0.035(2)	0.039(2)	-0.004(1)	0.001(1)	0.003(1)
C(9)	0.050(2)	0.038(2)	0.048(2)	-0.000(2)	0.001(2)	0.003(2)
C(10)	0.050(2)	0.047(2)	0.057(2)	0.003(2)	-0.011(2)	-0.006(2)
C(11)	0.051(2)	0.035(2)	0.056(2)	0.005(2)	0.007(2)	-0.003(2)
C(12)	0.035(2)	0.030(2)	0.040(2)	0.000(1)	-0.003(1)	-0.000(1)
C(13)	0.040(2)	0.042(2)	0.042(2)	-0.000(1)	0.000(1)	-0.004(1)
C(14)	0.038(2)	0.055(2)	0.047(2)	-0.001(2)	0.002(2)	-0.002(2)
C(15)	0.038(2)	0.059(2)	0.067(3)	0.024(2)	-0.013(2)	-0.005(2)
C(16)	0.042(2)	0.060(3)	0.074(3)	-0.019(2)	0.013(2)	-0.007(2)
C(17)	0.043(2)	0.054(2)	0.071(3)	-0.003(2)	0.004(2)	-0.007(2)
C(18)	0.050(2)	0.043(2)	0.076(3)	-0.002(2)	0.014(2)	-0.003(2)

Atomo	U(11)	U(22)	U(33)	U(23)	U(13)	U(12)
C(19)	0.036(2)	0.070(3)	0.047(2)	0.015(2)	0.004(2)	0.009(2)
C(20)	0.041(2)	0.054(2)	0.044(2)	0.002(2)	0.005(2)	0.005(2)
C(21)	0.035(2)	0.084(3)	0.052(2)	-0.015(2)	-0.003(2)	0.008(2)
C(22)	0.086(3)	0.062(3)	0.057(2)	0.007(2)	0.025(2)	-0.013(3)
C(23)	0.088(3)	0.057(3)	0.052(2)	-0.004(2)	-0.012(2)	-0.014(3)
C(24)	0.042(2)	0.064(3)	0.085(3)	0.008(3)	0.008(2)	0.001(2)
C(25)	0.042(2)	0.066(3)	0.098(4)	-0.011(3)	-0.012(2)	-0.001(2)
C(26)	0.101(4)	0.046(2)	0.075(3)	0.015(2)	0.033(3)	0.020(2)
C(27)	0.042(2)	0.055(2)	0.080(3)	0.000(2)	-0.001(2)	-0.006(2)
C(28)	0.093(3)	0.056(3)	0.076(3)	-0.029(3)	0.028(3)	-0.023(3)
C(29)	0.112(4)	0.056(3)	0.082(4)	0.027(3)	-0.022(3)	-0.023(3)
C(30)	0.141(5)	0.081(4)	0.050(3)	-0.022(3)	-0.007(3)	-0.030(4)
C(31)	0.120(4)	0.056(3)	0.103(4)	0.026(3)	0.012(4)	0.026(4)
C(32)	0.131(5)	0.065(3)	0.051(3)	-0.016(2)	-0.012(3)	0.040(3)
C(33)	0.139(5)	0.055(3)	0.087(4)	-0.023(3)	0.002(4)	0.033(3)
C(34)	0.135(5)	0.078(4)	0.064(3)	0.018(3)	0.019(3)	-0.027(4)

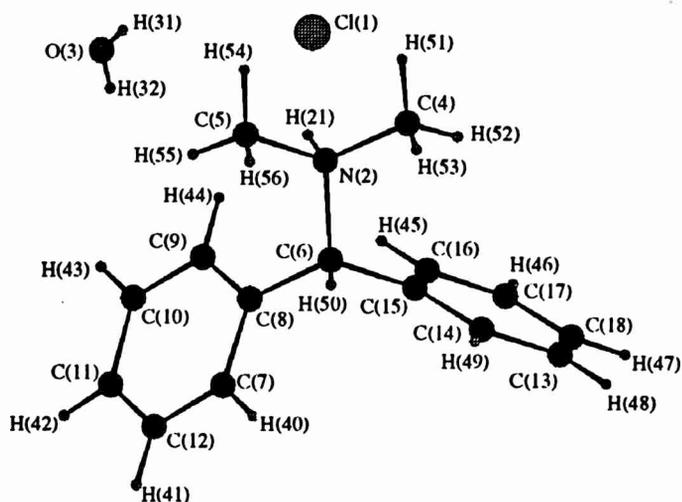
**Tabla 3.** Distancias y ángulos de enlaces

Atomos	Distancias	Atomos	Distancias
N(3) - C(6)	1.506(5)	C(13) - C(32)	1.373(6)
N(3) - C(17)	1.491(5)	C(14) - C(19)	1.391(6)
N(4) - C(8)	1.511(5)	C(15) - C(19)	1.391(7)
N(4) - C(27)	1.493(5)	C(16) - C(18)	1.374(7)
C(5) - C(8)	1.521(5)	C(16) - C(21)	1.396(7)
C(5) - C(22)	1.372(6)	C(17) - C(24)	1.503(6)
C(5) - C(26)	1.357(6)	C(20) - C(21)	1.382(6)
C(6) - C(7)	1.520(5)	C(22) - C(34)	1.398(8)
C(6) - C(13)	1.521(5)	C(23) - C(30)	1.393(8)
C(7) - C(11)	1.393(5)	C(25) - C(27)	1.500(7)
C(7) - C(20)	1.383(5)	C(26) - C(31)	1.384(7)
C(8) - C(12)	1.505(5)	C(28) - C(30)	1.344(9)
C(9) - C(10)	1.393(5)	C(28) - C(33)	1.372(8)
C(9) - C(12)	1.387(5)	C(29) - C(31)	1.360(8)
C(10) - C(15)	1.374(6)	C(29) - C(34)	1.353(9)

<b>Atomos</b>	<b>Distancias</b>	<b>Atomos</b>	<b>Distancias</b>
C(11) - C(18)	1.378(6)	C(12) - C(14)	1.381(5)
C(13) - C(23)	1.360(6)		

<b>Atomos</b>	<b>Angulos</b>	<b>Atomos</b>	<b>Angulos</b>
C(6) - N(3) - C(17)	114.0(3)	C(6) - C(13) - C(32)	122.4(3)
C(8) - N(4) - C(27)	114.7(3)	C(23) - C(13) - C(32)	118.1(4)
C(8) - C(5) - C(22)	118.7(4)	C(12) - C(14) - C(19)	120.4(4)
C(8) - C(5) - C(26)	122.0(3)	C(10) - C(15) - C(19)	119.5(3)
C(22) - C(5) - C(26)	119.1(4)	C(18) - C(16) - C(21)	119.2(4)
N(3) - C(6) - C(7)	111.6(3)	N(3) - C(17) - C(24)	110.5(4)
N(3) - C(6) - C(13)	111.6(3)	C(11) - C(18) - C(16)	120.6(4)
C(7) - C(6) - C(13)	112.3(3)	C(14) - C(19) - C(15)	120.4(3)
C(6) - C(7) - C(11)	117.1(3)	C(7) - C(20) - C(21)	119.5(4)
C(6) - C(7) - C(20)	122.6(3)	C(16) - C(21) - C(20)	120.7(4)
C(11) - C(7) - C(20)	120.0(3)	C(5) - C(22) - C(34)	119.0(5)
N(4) - C(8) - C(5)	111.4(3)	C(13) - C(23) - C(30)	120.4(5)
N(4) - C(8) - C(12)	111.5(3)	C(5) - C(26) - C(31)	121.1(5)
N(4) - C(27) - C(25)	110.5(4)	C(5) - C(8) - C(12)	113.4(3)
C(10) - C(9) - C(12)	121.2(3)	C(30) - C(28) - C(33)	119.2(5)
C(9) - C(10) - C(15)	119.8(4)	C(31) - C(29) - C(34)	118.7(5)
C(7) - C(11) - C(18)	120.0(4)	C(23) - C(30) - C(28)	121.3(5)
C(8) - C(12) - C(9)	117.8(3)	C(26) - C(31) - C(29)	120.4(5)
C(8) - C(12) - C(14)	123.3(3)	C(13) - C(32) - C(33)	121.5(5)
C(9) - C(12) - C(14)	118.8(3)	C(28) - C(33) - C(32)	119.5(6)
C(6) - C(13) - C(23)	119.5(4)	C(22) - C(34) - C(29)	121.6(5)

## Clorohidrato de N,N-Dimetil-Bencidrilamina (IV)



**Tabla 1.** Coordenadas fraccionarias y parámetros térmicos isotrópicos

Atomo	x/a	y/b	z/c	U(iso)
CL(1)	0.6025(2)	0.6307(1)	1.2385(2)	0.0625
N(2)	0.5453(5)	0.5097(4)	1.0175(4)	0.0400
O(3)	0.8101(9)	0.7898(5)	1.1174(6)	0.1046
C(4)	0.4031(7)	0.4684(5)	1.0499(6)	0.0559
C(5)	0.5272(8)	0.5889(6)	0.9280(6)	0.0555
C(6)	0.6463(6)	0.4303(4)	0.9771(5)	0.0386
C(7)	0.8674(7)	0.4233(5)	0.8603(6)	0.0447
C(8)	0.7917(6)	0.4691(4)	0.9488(5)	0.0373
C(9)	0.8589(6)	0.5447(5)	1.0072(6)	0.0467
C(10)	0.9951(7)	0.5733(5)	0.9821(6)	0.0537
C(11)	1.0694(7)	0.5243(7)	0.8974(7)	0.0596
C(12)	1.0035(9)	0.4511(7)	0.8353(6)	0.0539
C(13)	0.5970(9)	0.1778(5)	1.1126(8)	0.0636
C(14)	0.5916(8)	0.2556(5)	1.0355(5)	0.0526
C(15)	0.6535(6)	0.3451(4)	1.0616(5)	0.0397
C(16)	0.7196(7)	0.3559(4)	1.1665(5)	0.0440
C(17)	0.7242(8)	0.2771(5)	1.2428(6)	0.0531
C(18)	0.6638(8)	0.1891(5)	1.2167(6)	0.0500
H(21)	0.5843(5)	0.5472(4)	1.0675(4)	0.0120
H(31)	0.7246(9)	0.7835(5)	1.0950(6)	0.1632

Atomo	x/a	y/b	z/c	U(iso)
H(32)	0.8809(9)	0.7576(5)	1.1429(6)	0.1375
H(40)	0.8232	0.3718	0.8167	0.0575
H(41)	1.0535	0.4193	0.7739	0.0817
H(42)	1.1664	0.5411	0.8819	0.0776
H(43)	1.0383	0.6269	1.0230	0.0687
H(44)	0.8086	0.5782	1.0671	0.0571
H(45)	0.7624	0.4178	1.1867	0.0543
H(46)	0.7711	0.2852	1.3152	0.0647
H(47)	0.6675	0.1353	1.2702	0.0622
H(48)	0.5540	0.1158	1.0932	0.0790
H(49)	0.5443	0.2471	0.9634	0.0654
H(50)	0.6084	0.4062	0.9061	0.0472
H(51)	0.3423	0.5209	1.0750	0.0674
H(52)	0.4146	0.4215	1.1108	0.0674
H(53)	0.3615	0.4364	0.9847	0.0674
H(54)	0.4627	0.6382	0.9558	0.0703
H(55)	0.6175	0.6187	0.9122	0.0703
H(56)	0.4900	0.5602	0.8592	0.0703

**Tabla 2.** Parámetros térmicos anisotrópicos

Atomo	U(11)	U(22)	U(33)	U(23)	U(13)	U(12)
CL(1)	0.079(1)	0.075(1)	0.0481(8)	-0.010(1)	0.020(1)	-0.011(1)
N(2)	0.042(3)	0.047(3)	0.034(3)	0.009(2)	-0.002(2)	-0.005(2)
O(3)	0.128(6)	0.089(4)	0.111(5)	0.001(4)	0.021(5)	-0.026(4)
C(4)	0.050(4)	0.066(4)	0.053(4)	-0.001(4)	-0.005(4)	0.005(3)
C(5)	0.074(5)	0.057(4)	0.047(4)	0.012(3)	-0.005(4)	0.019(4)
C(6)	0.053(4)	0.045(3)	0.026(3)	-0.006(3)	-0.005(3)	0.001(3)
C(7)	0.060(5)	0.053(4)	0.035(3)	0.015(3)	0.006(3)	0.016(3)
C(8)	0.049(4)	0.038(3)	0.031(3)	0.003(3)	-0.006(3)	0.009(3)
C(9)	0.049(4)	0.045(3)	0.049(4)	0.011(3)	-0.001(3)	-0.002(3)
C(10)	0.062(5)	0.054(4)	0.057(4)	0.018(4)	-0.004(4)	-0.016(3)
C(11)	0.057(5)	0.086(6)	0.055(4)	0.032(5)	0.001(4)	0.004(4)
C(12)	0.079(6)	0.093(6)	0.043(4)	0.030(5)	0.032(4)	0.040(5)
C(13)	0.078(6)	0.041(4)	0.089(6)	0.005(5)	0.005(5)	-0.017(4)
C(14)	0.074(4)	0.056(4)	0.039(4)	-0.005(4)	-0.012(4)	-0.011(4)

Atomo	U(11)	U(22)	U(33)	U(23)	U(13)	U(12)
C(15)	0.044(4)	0.044(4)	0.033(3)	-0.001(3)	-0.003(3)	-0.006(3)
C(16)	0.065(5)	0.036(3)	0.040(3)	0.008(3)	-0.007(3)	-0.009(3)
C(17)	0.073(5)	0.054(4)	0.040(3)	0.004(4)	-0.010(4)	-0.007(3)
C(18)	0.077(5)	0.044(4)	0.041(4)	0.012(3)	0.007(3)	0.001(3)

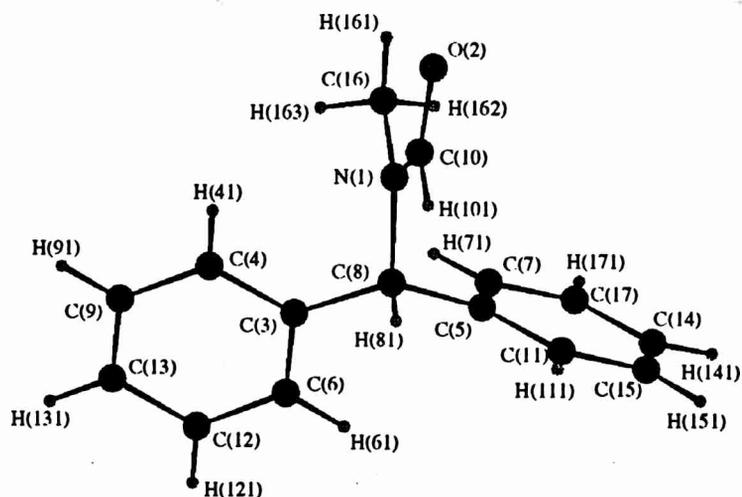
**Tabla 3.** Distancias y ángulos de enlaces

Atomos	Distancias	Atomos	Distancias
N(2) - C(4)	1.501(8)	C(10) - C(11)	1.38(1)
N(2) - C(5)	1.508(8)	C(11) - C(12)	1.38(1)
N(2) - C(6)	1.512(8)	C(13) - C(14)	1.39(1)
C(6) - C(8)	1.505(8)	C(13) - C(18)	1.38(1)
C(6) - C(15)	1.521(9)	C(14) - C(15)	1.381(9)
C(7) - C(8)	1.400(9)	C(15) - C(16)	1.382(9)
C(7) - C(12)	1.37(1)	C(16) - C(17)	1.392(9)
C(8) - C(9)	1.384(9)	C(17) - C(18)	1.357(9)
C(9) - C(10)	1.373(9)		

Atomos	Ángulos	Atomos	Ángulos
C(4) - N(2) - C(5)	109.9(5)	C(9) - C(10) - C(11)	119.4(7)
C(4) - N(2) - C(6)	112.1(4)	C(10) - C(11) - C(12)	119.6(6)
C(5) - N(2) - C(6)	111.2(5)	C(7) - C(12) - C(11)	120.6(7)
N(2) - C(6) - C(8)	113.2(4)	C(14) - C(13) - C(18)	120.3(6)
N(2) - C(6) - C(15)	111.5(5)	C(13) - C(14) - C(15)	120.6(6)
C(8) - C(6) - C(15)	111.6(5)	C(6) - C(15) - C(14)	120.4(5)
C(8) - C(7) - C(12)	120.8(7)	C(6) - C(15) - C(16)	121.0(5)
C(6) - C(8) - C(7)	118.1(5)	C(14) - C(15) - C(16)	118.7(6)
C(6) - C(8) - C(9)	124.5(5)	C(15) - C(16) - C(17)	120.0(6)
C(7) - C(8) - C(9)	117.3(5)	C(16) - C(17) - C(18)	121.2(6)
C(8) - C(9) - C(10)	122.1(6)	C(13) - C(18) - C(17)	119.1(6)

## N-Formil-N-Metil Bencidrilamina (V)



**Tabla 1.** Coordenadas fraccionarias y parámetros térmicos isotrópicos

Atomo	x/a	y/b	z/c	U(iso)
N(1)	0.8615(2)	0.2188(2)	-0.2317(4)	0.0415
O(2)	0.7568(2)	0.1989(2)	-0.5219(4)	0.0624
C(3)	0.9571(2)	0.3125(2)	0.0330(5)	0.0364
C(4)	0.8744(2)	0.3676(2)	0.0616(6)	0.0469
C(5)	1.0307(2)	0.1687(2)	-0.1315(5)	0.0372
C(6)	1.0378(2)	0.3237(2)	0.1732(6)	0.0419
C(7)	1.0266(2)	0.1143(2)	0.0525(6)	0.0486
C(8)	0.9615(2)	0.2487(2)	-0.1598(5)	0.0390
C(9)	0.8735(2)	0.4309(2)	0.2242(6)	0.0514
C(10)	0.8340(2)	0.2286(2)	-0.4399(6)	0.0480
C(11)	1.0960(2)	0.1477(2)	-0.2992(6)	0.0477
C(12)	1.0370(2)	0.3875(2)	0.3352(6)	0.0468
C(13)	0.9542(3)	0.4416(2)	0.3624(6)	0.0532
C(14)	1.1494(2)	0.0181(2)	-0.1049(8)	0.0576
C(15)	1.1559(2)	0.0721(2)	-0.2836(7)	0.0582
C(16)	0.7983(2)	0.1684(2)	-0.0839(6)	0.0530
C(17)	1.0853(3)	0.0392(2)	0.0634(8)	0.0571
H(41)	0.8176	0.3613	-0.0329	0.0574
H(61)	1.0954	0.2864	0.1571	0.0509

Atomo	x/a	y/b	z/c	U(iso)
H(71)	0.9829	0.1290	0.1719	0.0586
H(81)	0.9888	0.2844	-0.2753	0.0471
H(91)	0.8159	0.4680	0.2415	0.0628
H(101)	0.8779	0.2614	-0.5340	0.0580
H(111)	1.1002	0.1849	-0.4261	0.0580
H(121)	1.0939	0.3944	0.4293	0.0578
H(131)	0.9530	0.4858	0.4753	0.0645
H(141)	1.1895	-0.0345	-0.0967	0.0720
H(151)	1.2018	0.0582	-0.3992	0.0743
H(161)	0.7365	0.1544	-0.1557	0.0647
H(162)	0.8317	0.1146	-0.0433	0.0647
H(163)	0.7850	0.2027	0.0451	0.0647
H(171)	1.0813	0.0014	0.1895	0.0701

**Tabla 2.** Parámetros térmicos anisotrópicos

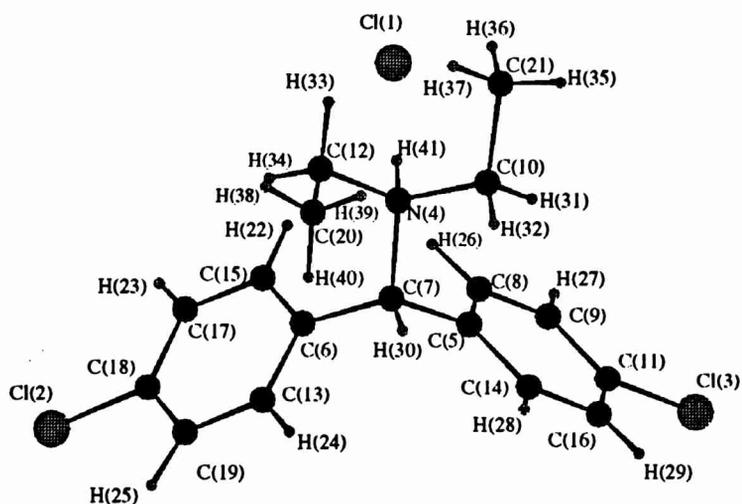
Atomo	U(11)	U(22)	U(33)	U(23)	U(13)	U(12)
N(1)	0.040(1)	0.049(1)	0.037(1)	-0.001(1)	-0.004(1)	-0.004(1)
O(2)	0.062(1)	0.082(2)	0.056(2)	-0.012(1)	-0.018(1)	-0.005(1)
C(3)	0.041(1)	0.036(1)	0.035(2)	0.004(1)	0.002(1)	-0.004(1)
C(4)	0.045(2)	0.047(2)	0.051(2)	0.000(2)	-0.009(2)	0.007(1)
C(5)	0.034(1)	0.042(1)	0.038(2)	-0.005(2)	-0.002(1)	-0.006(1)
C(6)	0.040(2)	0.041(1)	0.046(2)	0.007(1)	-0.000(1)	-0.004(1)
C(7)	0.045(2)	0.048(2)	0.054(2)	0.006(2)	0.002(2)	-0.001(1)
C(8)	0.035(1)	0.042(1)	0.041(2)	0.004(1)	-0.001(1)	-0.003(1)
C(9)	0.053(2)	0.045(2)	0.059(2)	-0.006(2)	0.001(2)	0.010(1)
C(10)	0.049(2)	0.056(2)	0.041(2)	-0.005(2)	-0.002(2)	0.005(1)
C(11)	0.043(2)	0.053(2)	0.049(2)	-0.006(2)	0.001(1)	-0.007(1)
C(12)	0.052(2)	0.045(1)	0.048(2)	0.000(2)	-0.009(2)	-0.011(1)
C(13)	0.065(2)	0.046(2)	0.052(2)	-0.008(2)	-0.001(2)	-0.002(1)
C(14)	0.049(2)	0.045(2)	0.097(3)	-0.012(2)	-0.021(2)	0.004(1)
C(15)	0.044(2)	0.066(2)	0.081(3)	-0.029(2)	0.005(2)	0.002(2)
C(16)	0.043(2)	0.070(2)	0.053(2)	-0.000(2)	0.005(2)	-0.011(2)
C(17)	0.058(2)	0.045(2)	0.075(3)	0.007(2)	-0.015(2)	-0.004(1)

**Tabla 3.** Distancias y ángulos de enlaces

<b>Atomos</b>	<b>Distancias</b>	<b>Atomos</b>	<b>Distancias</b>
N(1) - C(8)	1.480(4)	C(5) - C(8)	1.533(4)
N(1) - C(10)	1.332(4)	C(5) - C(11)	1.383(4)
N(1) - C(16)	1.454(4)	C(6) - C(12)	1.382(5)
O(2) - C(10)	1.233(4)	C(7) - C(17)	1.383(4)
C(3) - C(4)	1.396(4)	C(9) - C(13)	1.380(5)
C(3) - C(6)	1.390(4)	C(11) - C(15)	1.399(5)
C(3) - C(8)	1.523(4)	C(12) - C(13)	1.388(4)
C(4) - C(9)	1.379(5)	C(14) - C(15)	1.366(6)
C(5) - C(7)	1.393(5)	C(14) - C(17)	1.377(6)

<b>Atomos</b>	<b>Ángulos</b>	<b>Atomos</b>	<b>Ángulos</b>
C(8) - N(1) - C(10)	120.0(3)	N(1) - C(8) - C(3)	112.8(2)
C(8) - N(1) - C(16)	120.2(2)	N(1) - C(8) - C(5)	109.8(2)
C(10) - N(1) - C(16)	119.3(3)	C(3) - C(8) - C(5)	115.8(2)
C(4) - C(3) - C(6)	117.8(3)	C(4) - C(9) - C(13)	121.0(3)
C(4) - C(3) - C(8)	120.4(3)	N(1) - C(10) - O(2)	125.4(3)
C(6) - C(3) - C(8)	121.5(2)	C(5) - C(11) - C(15)	120.0(3)
C(3) - C(4) - C(9)	120.7(3)	C(6) - C(12) - C(13)	120.3(3)
C(7) - C(5) - C(8)	122.2(3)	C(9) - C(13) - C(12)	118.8(3)
C(7) - C(5) - C(11)	119.1(3)	C(15) - C(14) - C(17)	119.8(3)
C(8) - C(5) - C(11)	118.6(3)	C(11) - C(15) - C(14)	120.4(4)
C(3) - C(6) - C(12)	121.3(3)	C(7) - C(17) - C(14)	120.6(4)
C(5) - C(7) - C(17)	120.1(3)		

## Clorohidrato de 4,4'-dicloro-N,N-Dietil-Bencidrilamina (VI)



**Tabla 1.** Coordenadas fraccionarias y parámetros térmicos isotrópicos

Atomo	x/a	y/b	z/c	U(iso)
CL(1)	0.5820(1)	0.1617(1)	1.15826(9)	0.0634
CL(2)	0.0269(1)	-0.2061(1)	0.9581(1)	0.0865
CL(3)	0.1693(2)	0.5683(1)	1.2011(1)	0.0874
N(4)	0.4000(3)	0.2224(3)	0.9338(3)	0.0487
C(5)	0.2462(3)	0.3116(3)	0.9926(3)	0.0434
C(6)	0.2161(4)	0.1119(3)	0.9279(3)	0.0434
C(7)	0.2663(4)	0.2251(4)	0.9184(3)	0.0444
C(8)	0.2960(4)	0.3005(4)	1.1029(3)	0.0528
C(9)	0.2720(4)	0.3786(4)	1.1672(4)	0.0551
C(10)	0.4400(5)	0.3383(4)	0.9132(5)	0.0582
C(11)	0.1982(4)	0.4683(4)	1.1209(4)	0.0542
C(12)	0.4268(5)	0.1331(4)	0.8676(4)	0.0554
C(13)	0.1037(4)	0.0818(4)	0.8496(4)	0.0583
C(14)	0.1723(4)	0.4013(4)	0.9481(4)	0.0514
C(15)	0.2702(4)	0.0403(4)	1.0139(4)	0.0540
C(16)	0.1479(4)	0.4803(4)	1.0123(4)	0.0594
C(17)	0.2129(5)	-0.0578(4)	1.0215(4)	0.0610

Atomo	x/a	y/b	z/c	U(iso)
C(18)	0.1007(4)	-0.0847(4)	0.9449(4)	0.0526
C(19)	0.0462(5)	-0.0164(4)	0.8575(5)	0.0678
C(20)	0.3667(8)	0.1492(7)	0.7494(5)	0.0846
C(21)	0.5738(5)	0.3427(7)	0.9309(7)	0.0805
H(22)	0.346(4)	0.058(3)	1.065(3)	0.06(1)
H(23)	0.244(3)	-0.104(3)	1.078(3)	0.04(1)
H(24)	0.067(5)	0.130(4)	0.788(4)	0.09(2)
H(25)	-0.030(5)	-0.045(5)	0.807(5)	0.11(2)
H(26)	0.348(3)	0.231(3)	1.135(3)	0.05(1)
H(27)	0.303(4)	0.370(4)	1.244(4)	0.07(1)
H(28)	0.140(3)	0.412(3)	0.874(3)	0.05(1)
H(29)	0.103(4)	0.541(4)	0.981(3)	0.06(1)
H(30)	0.226(3)	0.256(3)	0.845(3)	0.05(1)
H(31)	0.426(4)	0.386(4)	0.964(4)	0.08(2)
H(32)	0.386(4)	0.364(4)	0.839(4)	0.07(1)
H(33)	0.517(4)	0.133(4)	0.892(3)	0.07(1)
H(34)	0.405(4)	0.063(4)	0.893(4)	0.08(2)
H(35)	0.587(5)	0.421(5)	0.922(4)	0.09(2)
H(36)	0.622(5)	0.314(5)	1.009(5)	0.12(2)
H(37)	0.588(6)	0.293(5)	0.868(5)	0.13(2)
H(38)	0.392(6)	0.093(6)	0.717(5)	0.12(2)
H(39)	0.398(6)	0.213(6)	0.728(6)	0.15(3)
H(40)	0.279(6)	0.153(6)	0.729(5)	0.14(3)
H(41)	0.452(6)	0.204(5)	1.003(5)	0.12(2)

**Tabla 2.** Parámetros térmicos anisotrópicos

Atomo	U(11)	U(22)	U(33)	U(23)	U(13)	U(12)
CL(1)	0.0618(7)	0.0696(8)	0.0510(7)	-0.0037(6)	0.0061(5)	0.0002(6)
CL(2)	0.096(1)	0.0668(9)	0.152(1)	-0.0142(9)	0.074(1)	-0.0247(8)
CL(3)	0.121(1)	0.111(1)	0.0701(9)	-0.0198(8)	0.0367(8)	0.041(1)
N(4)	0.045(2)	0.051(2)	0.051(2)	-0.003(2)	0.020(2)	-0.002(2)
C(5)	0.042(2)	0.049(3)	0.044(2)	-0.000(2)	0.021(2)	-0.000(2)
C(6)	0.044(2)	0.042(2)	0.044(2)	-0.001(2)	0.017(2)	-0.002(2)
C(7)	0.041(3)	0.049(3)	0.042(3)	0.003(2)	0.014(2)	0.003(2)

Atom	U(11)	U(22)	U(33)	U(23)	U(13)	U(12)
C(8)	0.051(3)	0.059(3)	0.048(3)	0.004(2)	0.018(2)	0.009(2)
C(9)	0.056(3)	0.078(4)	0.040(3)	0.002(2)	0.020(2)	0.006(3)
C(10)	0.060(3)	0.052(3)	0.081(4)	-0.004(3)	0.040(3)	-0.007(3)
C(11)	0.053(3)	0.070(3)	0.058(3)	-0.015(2)	0.031(2)	0.002(3)
C(12)	0.051(3)	0.064(4)	0.060(3)	-0.009(2)	0.027(2)	0.002(2)
C(13)	0.055(3)	0.057(3)	0.056(3)	-0.006(2)	0.010(2)	-0.001(2)
C(14)	0.053(3)	0.057(3)	0.045(3)	0.003(2)	0.019(2)	0.005(2)
C(15)	0.044(3)	0.056(3)	0.063(3)	0.000(2)	0.020(2)	-0.005(2)
C(16)	0.059(3)	0.066(3)	0.060(3)	0.003(3)	0.026(2)	0.015(3)
C(17)	0.065(3)	0.057(3)	0.070(3)	0.012(3)	0.032(3)	0.003(3)
C(18)	0.053(3)	0.049(3)	0.090(4)	-0.014(3)	0.045(3)	-0.013(2)
C(19)	0.058(3)	0.062(4)	0.083(4)	-0.012(3)	0.017(3)	-0.014(3)
C(20)	0.121(7)	0.095(5)	0.064(4)	-0.014(4)	0.043(4)	0.014(5)
C(21)	0.066(4)	0.086(5)	0.118(6)	0.003(4)	0.044(4)	-0.021(3)

**Tabla 3.** Distancias y ángulos de enlaces

Atomos	Distancias	Atomos	Distancias
CL(2) - C(18)	1.736(4)	C(8) - C(9)	1.380(6)
CL(3) - C(11)	1.735(4)	C(9) - C(11)	1.369(6)
N(4) - C(7)	1.517(5)	C(10) - C(21)	1.511(7)
N(4) - C(10)	1.521(6)	C(11) - C(16)	1.363(6)
N(4) - C(12)	1.503(5)	C(12) - C(20)	1.490(8)
C(5) - C(7)	1.522(5)	C(13) - C(19)	1.381(7)
C(5) - C(8)	1.383(5)	C(14) - C(16)	1.387(6)
C(5) - C(14)	1.365(5)	C(15) - C(17)	1.376(6)
C(6) - C(7)	1.501(5)	C(6) - C(13)	1.388(6)
C(6) - C(15)	1.384(6)	C(18) - C(19)	1.372(7)

Atomos	Ángulos	Atomos	Ángulos
C(7) - N(4) - C(10)	109.8(3)	N(4) - C(10) - C(21)	112.7(5)
C(7) - N(4) - C(12)	112.7(3)	CL(3) - C(11) - C(9)	119.8(3)
C(10) - N(4) - C(12)	112.3(4)	CL(3) - C(11) - C(16)	119.6(4)

Atomos			Angulos	Atomos			Angulos
C(7)	- C(5)	-C(8)	122.6(4)	C(9)	- C(11)	- C(16)	120.6(4)
C(7)	- C(5)	-C(14)	118.5(4)	N(4)	- C(12)	- C(20)	115.2(5)
C(8)	- C(5)	-C(14)	118.8(4)	C(6)	- C(13)	- C(19)	121.1(5)
C(7)	- C(6)	-C(13)	117.5(4)	C(5)	- C(14)	- C(16)	120.7(4)
C(7)	- C(6)	-C(15)	123.9(4)	C(6)	- C(15)	- C(17)	120.4(5)
C(13)	- C(6)	-C(15)	118.4(4)	C(11)	- C(16)	- C(14)	119.7(5)
N(4)	- C(7)	-C(5)	110.4(3)	C(15)	- C(17)	- C(18)	120.3(5)
N(4)	- C(7)	-C(6)	113.4(3)	CL(2)	- C(18)	- C(17)	119.8(4)
C(5)	- C(7)	-C(6)	112.4(3)	CL(2)	- C(18)	- C(19)	119.8(4)
C(5)	- C(8)	-C(9)	120.8(4)	C(17)	- C(18)	- C(19)	120.5(5)
C(8)	- C(9)	-C(11)	119.4(4)	C(13)	- C(19)	- C(18)	119.3(5)