

Universidad de Los Andes  
Facultad de Ciencias  
Departamento de Química  
Grupo de Procesos Dinámicos en Química

***Caracterización teórica de una serie de moléculas  
orgánicas y aplicación de una metodología para la  
determinación de su centro activo***

Br. Gabriel Antonio Rojas Luengo, C.I. V-20.433.004

Tutor: Dr. Rafael A. Almeida M.

Mérida, Junio 2015

*A Luz y a Leonor,  
dos madres incansables.*

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

## **Agradecimientos**

Agradezco a la ilustre Universidad de Los Andes, por permitirme tomar el conocimiento necesario y obtener este logro.

A mi tutor, Rafael Almeida, y al profesor Luis Rincón, sin cuya guía no hubiese podido concluir este proyecto.

A Luis Eduardo Seijas, cuyos consejos fueron de gran ayuda.

A todos los miembros del grupo de Procesos Dinámicos en Química, que hicieron mi estadía allí muy amena y agradable

Agradezco enormemente a mi familia por todo el apoyo y la paciencia que han tenido durante toda mi carrera, a mi mamá, Luz Elena, y a mi hermano Marcel, que fueron críticos en cada uno de los aspectos de este trabajo. A mi madrina Leonor, incansable trabajadora que siempre está en búsqueda de mi bienestar.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## Resumen

El presente trabajo emplea una metodología denominada Similaridad Molecular Cuántica Topológica (QTMS), basada en la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (QTAIM), para buscar una correlación entre la actividad biológica de una serie de compuestos orgánicos, y sus características o descriptores cuánticos, en el marco de una relación cuantitativa estructura-actividad (QSAR). Se optimizaron las moléculas para obtener una geometría adecuada para la construcción de la densidad electrónica, y así medir las propiedades en puntos topológicos de interés, denominados puntos críticos de enlace (BCP). Con ellos se construyó un espacio donde cada enlace es representado por sus propiedades en los puntos críticos de enlaces. Por último, se empleó una regresión lineal para buscar correlaciones entre la actividad biológica y algunos descriptores como la densidad electrónica, Laplaciano de la densidad electrónica y elipticidad, buscando los de mejor coeficiente de correlación  $r^2$  y coeficiente de validación cruzada  $q^2$ . Los resultados con mejor correlación sugieren que el sitio activo de la molécula está contenido en el anillo pirazolónico, con particular interés en los enlaces nitrógeno-nitrógeno y carbono-nitrógeno insaturado, buscando la mayor localización de los electrones en el sitio activo.

**Palabras clave:** *QTMS, QTAIM, actividad biológica, descriptores cuánticos, QSAR, BCP, correlación, validación cruzada.*

## Abstract

The present work uses a methodology, namely Quantum Topological Molecular Similarity (QTMS), based on the Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM), to search for correlations between biological activity of a series of organic compounds, and their characteristics or quantum descriptors, in the framework of a quantitative structure-activity relationship (QSAR). Molecules were optimized to obtain an adequate geometry to build the electronic density, and then measure properties in target topological points, called bond critical points (BCP). With them, a space where every bond is represented by its properties in the bond critical point was built. Finally, a linear regression was used to find correlation between the biological activity and some descriptors, such as the electronic density, the Laplacian of the electronic density and the ellipticity, looking for the best correlation coefficient  $r^2$  and the best cross-validation coefficient  $q^2$ . Linear fit results suggest that molecule's active site is within the pirazolonic ring, particular attention must be paid to nitrogen-nitrogen bond and unsaturated carbon-nitrogen bond, aiming to greatest electron localization in active site.

**Key words:** *QTMS, QTAIM, biological activity, quantum descriptors, QSAR, BCP, correlations, cross-validation.*

## Índice

	Pág.
CAPÍTULO I. EL PROBLEMA	1
Introducción	1
Planteamiento del Problema	1
Hipótesis	3
Objetivos:	3
• General	3
• Específicos	3
CAPÍTULO II. FUNDAMENTOS TEÓRICOS	4
Teoría de Átomos en Moléculas	4
• Topología de la Densidad Electrónica	4
• Forma de los Átomos en las Moléculas	6
• Camino de Enlace y Grafos Moleculares	6
• Partición Atómica de Propiedades Moleculares	7
• Superficie Nodal en el Laplaciano como Superficie Reactiva de una Molécula	7
• Propiedades de Enlace	8
• Propiedades Atómicas	8
• Uso de las Propiedades en los Puntos Críticos de Enlace	9
Relación Cuantitativa Estructura-Actividad (QSAR)	10
• Métodos	11
• Uso de Técnicas <i>In Silico</i>	12
Descriptores	12
• Descriptores Clásicos de QSARs	13
• Descriptores Computacionales en 1D, 2D y 3D	14
• Descriptores de Propiedades Locales de Superficie Molecular y Descriptores Químico-cuánticos	14
Antecedentes	15
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA	17
Teoría del Funcional de la Densidad	17
Conjuntos Base	21
Similaridad Molecular Cuántica Topológica	21
• Optimización del Conjunto de Moléculas	22
• Construcción del Espacio de Puntos Críticos de Enlace	23
• Herramientas Estadísticas	24
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y ANÁLISIS	26
Optimización Geométrica	26
Espacio de Puntos Críticos de Enlace	39
Correlación de los Puntos Críticos de Enlace y Actividad Biológica	49
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	52
Referencias	53

## Índice de Figuras

	Pág.
Figura 2.1. Representación de superficies de flujo cero, las líneas de gradiente y la densidad electrónica del trifluoruro de boro.	6
Figura 2.2 Representación de cuencas atómicas ejemplificando el volumen atómico de la 4-amino-6-metilsulfanil-3-hexanona.	9
Figura 4.1 Moléculas 1, 2 y 3 optimizadas	27
Figura 4.2 Moléculas 4, 5 y 6 optimizadas	28
Figura 4.3 Moléculas 7, 8a y 8b optimizadas	29
Figura 4.4 Moléculas 9A, 9B y 10 optimizadas	30
Figura 4.5. Representación lateral (izquierda) de un ángulo diedro, y representación frontal (derecha) de un ángulo diedro.	35
Figura 4.6. Representación en el espacio de los puntos críticos de enlace correspondientes a algunos enlaces comunes entre el conjunto de moléculas estudiadas. Benceno (en caso de más de anillo bencénico se toma el que está unido al nitrógeno); C <sub>ar</sub> -N (Carbono aromático enlazado a nitrógeno), C-N <sub>t</sub> (Carbono enlazado a nitrógeno formando dobles enlaces o triples enlaces), OC-N (nitrógeno enlazado a carbonilo).	40
Figura 4.7. Moléculas enumeradas 1, 2 y 3 (fila superior) y 4, 5 y 6 (fila inferior)	41
Figura 4.8. Moléculas enumeradas 7, 8a y 8b (fila superior) y 9A, 9B y 10 (fila inferior)	41
Figura 4.9 Gráficas de las actividades de los compuestos de las series en función los descriptores seleccionados en los puntos críticos de enlace.	51

www.bdigital.ula.ve

## Índice de Tablas

	Pág.
Tabla 1.1. Conjunto de moléculas orgánicas sintetizadas por Peña, 2012 y empleadas en los ensayos para la determinación de actividad biológica en términos de concentración mínima inhibitoria (CMI) frente a <i>Staphylococcus aureus</i>	2
Tabla 4.1. Energías absolutas y relativas de las estructuras optimizadas.	26
Tabla 4.2. Resultados de distancias de enlace [Å] y ángulos de enlace para la molécula 1	31
Tabla 4.3. Resultados de distancias de enlace [Å] y ángulos de enlace para la molécula 2.	31
Tabla 4.4. Resultados de distancias de enlace [Å] y ángulos de enlace para la molécula 3.	32
Tabla 4.5. Resultados de distancias de enlace [Å] y ángulos de enlace para la molécula 4.	33
Tabla 4.6. Resultados de distancias de enlace [Å] y ángulos de enlace para la molécula 5.	33
Tabla 4.7. Resultados de distancias de enlace [Å], ángulos de enlace y ángulos diedro para la molécula 6.	35
Tabla 4.8. Resultados de distancias de enlace [Å], ángulos de enlace y ángulos diedro para la molécula 7.	36
Tabla 4.9. Resultados de distancias de enlace [Å], ángulos de enlace y ángulos diedro para la molécula 8a.	37
Tabla 4.10. Resultados de distancias de enlace [Å], ángulos de enlace y ángulos diedro para la molécula 8b.	37
Tabla 4.11. Resultados de distancias de enlace [Å], ángulos de enlace y ángulos diedro para la molécula 9A.	38
Tabla 4.12. Resultados de distancias de enlace [Å], ángulos de enlace y ángulos diedro para la molécula 9B.	38
Tabla 4.13. Resultados de distancias de enlace [Å] y ángulos de enlace para la molécula 10.	39
Tabla 4.14. Recopilación de propiedades de los puntos críticos de la molécula 1	42
Tabla 4.15. Recopilación de propiedades de los puntos críticos de la molécula 2	42
Tabla 4.16. Recopilación de propiedades de los puntos críticos de la molécula 3	43
Tabla 4.17. Recopilación de propiedades de los puntos críticos de la molécula 4	43
Tabla 4.18. Recopilación de propiedades de los puntos críticos de la molécula 5	44
Tabla 4.19. Recopilación de propiedades de los puntos críticos de la molécula 6	45
Tabla 4.20. Recopilación de propiedades de los puntos críticos de la molécula 7	45
Tabla 4.21. Recopilación de propiedades de los puntos críticos de la molécula 8a	46
Tabla 4.22. Recopilación de propiedades de los puntos críticos de la molécula 8b	46
Tabla 4.23. Recopilación de propiedades de los puntos críticos de la molécula 9A	47
Tabla 4.24. Recopilación de propiedades de los puntos críticos de la molécula 9B	47
Tabla 4.25. Recopilación de propiedades de los puntos críticos de la molécula 10	48
Tabla 4.26. Resumen de los datos de puntos críticos para los enlaces en los que se han encontrado variaciones significativas del descriptor elipticidad	48
Tabla 4.27. Resumen de los datos de puntos críticos para los enlaces en los que se han encontrado variaciones significativas del descriptor densidad electrónica	49
Tabla 4.28. Resumen de los datos de puntos críticos para los enlaces en los que se han encontrado variaciones significativas del descriptor Laplaciano	49
Tabla 4.29. Resultados, para varias series, de las correlaciones entre la actividad biológica y varios descriptores	50

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

# CAPÍTULO I. EL PROBLEMA

## Introducción

Antes que alguna droga salga al mercado, las compañías de fármacos deben asegurar su calidad, seguridad y eficacia. Con este fin, se les aplican una serie de pruebas, lo que hace que el desarrollo de nuevos fármacos sea un proceso largo y costoso (Adams y Brantner, 2006). Este conjunto de pruebas inherentemente conlleva un riesgo de fracaso en el desarrollo de la droga y con ellos un aumento en los costos y en los períodos de comercialización. Se estima que sólo el 11% de los fármacos que culminan la fase de desarrollo son aprobados por los entes reguladores estadounidenses y europeos. En el año 2000, se encontró que el 10% de los fallos durante el desarrollo de fármacos se deben a mala farmacocinética y biodisponibilidad, mientras que en fase clínica, el 30% de los fallos es por falta de eficacia y otro 30% por toxicidad o problemas con seguridad clínica (Kola y Landis, 2004). Claramente, sería útil poder predecir estos fallos antes de que los fármacos alcanzasen la fase clínica. Es por ello que en la búsqueda de nuevos candidatos a fármacos, existe la necesidad de procedimientos eficaces y robustos que permitan la comparación de sus características con aquellas reportadas en bases de datos y con librerías virtuales de moléculas con actividades o propiedades conocidas (Tropsha y Golbraikh, 2010). Numerosos métodos, como *in vitro*, *in vivo*, o *in silico*, se están empleando en etapas tempranas del desarrollo de drogas para filtrar potenciales fracasos. Un ejemplo de un método *in silico* son los modelos de relación cuantitativa estructura-actividad (QSAR por sus siglas en inglés), que pueden ser usados para entender el mecanismo de acción de los fármacos, el diseño de nuevos compuestos, y la búsqueda en librerías químicas (Andricopulo et al., 2008; Schwaighofer et al., 2009; Valerio, 2009; Yap et al., 2006). El desarrollo del modelaje por QSAR provee un conjunto de medios efectivos para explorar y entender la relación entre la estructura química y la acción biológica de los compuestos, lo que ha contribuido al desarrollo de candidatos a drogas novedosas, algunas inclusive aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos (Jorgensen, 2004).

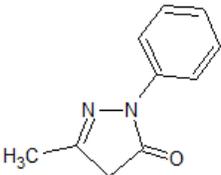
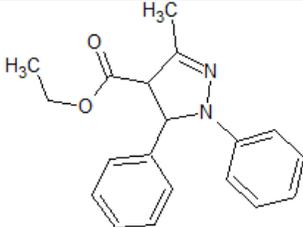
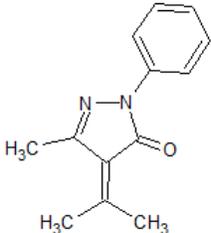
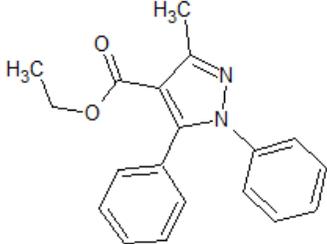
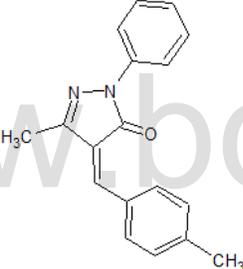
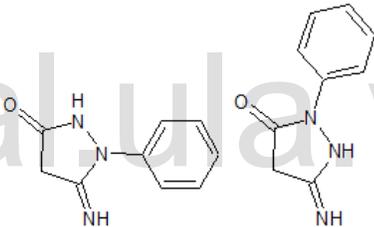
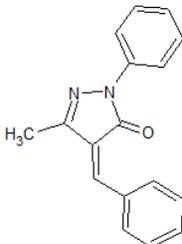
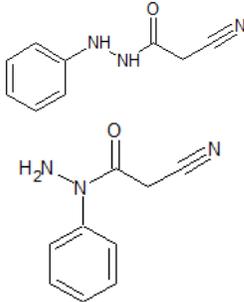
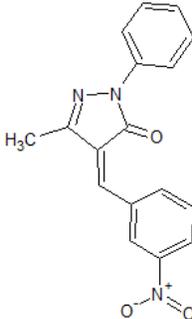
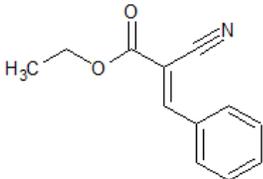
La actividad biológica de cualquier ligando está determinada por propiedades intrínsecas, calculables teóricamente a partir de la obtención de sus características fundamentales, como también por propiedades extrínsecas, referentes a la naturaleza del receptor y a la manera en cómo el ligando interactúa con dicho receptor. La química teórica permite realizar una descripción mecanico-cuántica del ligando y una descripción dinámica del sistema en solución. En el caso que la estructura del receptor sea determinada experimentalmente, se podría, como es el caso del diseño de drogas basadas en estructura, calcular las propiedades extrínsecas. No obstante, en la mayoría de los casos, las estructuras de los blancos a fármacos no son conocidas experimentalmente, lo que dificulta la obtención de su actividad (Van Drie, 2004). En este contexto, el modelaje molecular y el uso de descriptores químicos, geométricos y cuánticos, han sido empleados en la metodología de relación estructura-actividad para cuantificar las relaciones, establecer patrones, aún aquellos que no son fácilmente reconocibles, y obtener información sobre los sitios de mayor importancia en la actividad biológica de la molécula.

## Planteamiento del Problema

Recientes estudios sobre un conjunto de moléculas orgánicas, mostradas en la Tabla 1.1, sintetizadas en el laboratorio de Productos Naturales y Resonancia Magnética Nuclear (Peña, 2012), bajo la dirección de la profesora Sonia Koteich y del profesor Alí Bahsas, han producido una data de actividad biológica (compuestos bactericidas, bacteriostáticos y fungicidas) sobre un grupo de microorganismos: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Candida glabrata* y *Candida krusei*. Los resultados obtenidos para la actividad muestran que éstas no siguen el patrón esperado al cambiar la estructura y funcionalidad de la serie estudiada. Se esperaba una mayor actividad para aquellas moléculas con grupos que poseen un anillo de cinco

miembros con dos nitrógenos (pirazolonas), mientras los resultados demuestran lo contrario. Esto sugiere que no existe certeza en la identificación del centro activo de estas moléculas, lo que es de vital importancia para describir su actividad biológica.

Tabla 1.1. Conjunto de moléculas orgánicas sintetizadas por Peña, 2012 y empleadas en los ensayos para la determinación de actividad biológica en términos de concentración mínima inhibitoria (CMI) frente a *Staphylococcus aureus*

#	Estructura	CMI	#	Estructura	CMI
1		125	6		250
2		>1000	7		1000
3		250	8a y 8b		62,5
4		125	9A y 9B		62,5
5		250	10		62,5

En este trabajo se realiza una caracterización, empleando métodos de química cuántica, de cada una de las moléculas. Dentro de esta caracterización, entre los descriptores geométricos se

calcularon las distancias y los ángulos de enlace; mientras que entre los descriptores cuánticos se incluyen la densidad electrónica y su Laplaciano. A partir de estos descriptores, se exploraron métodos que permitieron sugerir el centro activo de las moléculas involucrado en su actividad biológica.

## **Hipótesis**

Mediante el análisis de la actividad biológica en función de descriptores geométricos y cuánticos es posible proponer el centro activo de un conjunto de moléculas.

## **Objetivos**

### **General**

Explorar la posibilidad de determinar el centro activo de una serie de moléculas orgánicas, empleando técnicas de Química Teórica.

### **Específicos**

- Optimizar los parámetros geométricos de un conjunto de moléculas que presentan actividad biológica.
- Obtener las funciones de onda asociadas a las estructuras optimizadas del conjunto de estudio.
- Calcular los descriptores cuánticos en los fragmentos estructurales comunes del conjunto de moléculas.
- Explorar las posibles correlaciones entre los descriptores geométricos y cuánticos con las actividades biológicas.

## CAPÍTULO II. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

### Teoría de Átomos en Moléculas

La observación de que algunas propiedades atribuidas a átomos y a grupos funcionales son transferibles de una molécula a otra ha jugado un papel importante en el desarrollo de la Química. Esta observación provee una base para un esquema aditivo de las propiedades de los grupos y ejemplo de esto son las contribuciones de grupos funcionales a las propiedades espectroscópicas y termodinámicas de las moléculas. La teoría de Átomos y Moléculas (AIM, por sus siglas en inglés), desarrollada por Richard F. W. Bader y sus colaboradores, se fundamenta en observables cuánticos, como la densidad electrónica  $\rho(\mathbf{r})$ , para explicar las bases electrónicas para esta transferibilidad de propiedades observada empíricamente.

### Topología de la Densidad Electrónica

La forma o topología de la densidad electrónica es dominada por las fuerzas atractivas de los núcleos, imponiéndole su principal característica: la presencia de un pronunciado máximo local en la posición de cada núcleo. Una consecuencia del predominio de esta interacción nuclear en la distribución de la densidad electrónica es la asociación del átomo con los límites de una región del espacio, en la que existe un balance de las fuerzas que los núcleos vecinos ejercen sobre los electrones.

En un “punto crítico” (CP, por sus siglas en inglés) de la densidad electrónica, su gradiente,  $\nabla\rho$ , se anula:

$$\nabla\rho = \mathbf{i} \frac{d\rho}{dx} + \mathbf{j} \frac{d\rho}{dy} + \mathbf{k} \frac{d\rho}{dz} \rightarrow \begin{cases} = \vec{\mathbf{0}} & (\text{en puntos críticos y en } \infty) \\ \neq \vec{\mathbf{0}} & (\text{en cualquier otro punto}) \end{cases}$$

Aquí,  $i$ ,  $j$  y  $k$  son los vectores unitarios a lo largo de las direcciones  $x$ ,  $y$ ,  $z$ . Nótese que al ser estos vectores unitarios linealmente independientes, el vector  $\nabla\rho$  idéntico a cero significa que cada una de las derivadas individuales apareciendo como sumandos en el gradiente  $\nabla\rho$ , se anulan. El gradiente de una función escalar, como  $\rho(\mathbf{r})$ , en un punto del espacio es un vector dirigido en la dirección en la que  $\rho(\mathbf{r})$  sufre el mayor incremento, cuya magnitud es igual a la tasa de incremento en esa dirección. El máximo en la posición de los núcleos constituye un tipo de CP, denominado punto crítico nuclear (NCP).

La “matriz Hessiana”, formada por las segundas derivadas evaluadas en el punto crítico  $\mathbf{r}_c$ :

$$\mathbf{A}(\mathbf{r}_c) = \left( \begin{array}{ccc} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \end{array} \right)_{\mathbf{r}=\mathbf{r}_c}$$

permite discriminar entre mínimos locales, máximos locales o puntos de silla. Por ser la densidad una función real, continua y continuamente diferenciable, la matriz Hessiana es real y simétrica y por lo tanto diagonalizable. La diagonalización de  $\mathbf{A}(\mathbf{r}_c)$  es equivalente a resolver la ecuación de autovalores:  $\mathbf{A}\mathbf{U} = \Lambda\mathbf{U}$ , donde  $\mathbf{U}$  es la matriz cuadrada, cuya  $i$ -ésima columna,  $\mathbf{u}_i$ , es el  $i$ -ésimo

autovector de  $\mathbf{A}(\mathbf{r}_c)$  y  $\Lambda$  es una matriz diagonal, cuyo elemento  $\lambda_i$  es el  $i$ -ésimo autovalor de  $\mathbf{A}(\mathbf{r}_c)$ :  $\mathbf{U}^{-1}\mathbf{A}\mathbf{U} = \Lambda$ , esto es la transformación de similaridad de la Hessiana a su forma diagonal,

$$\Lambda = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x'^2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y'^2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z'^2} \end{pmatrix}_{\mathbf{r}'=\mathbf{r}_c} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}$$

en donde los autovalores  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  y  $\lambda_3$  representan las curvaturas de la densidad respecto a los tres ejes principales  $x'$ ,  $y'$ ,  $z'$ .

Una importante propiedad de la Hessiana es que su traza, la suma de los elementos de la diagonal, es invariante respecto a rotaciones del sistema de coordenadas. La traza de la Hessiana es conocida como el Laplaciano,  $\nabla^2$  y en el caso de la densidad viene dado por:

$$\nabla^2 \rho(\mathbf{r}) = (\nabla \cdot \nabla) \rho(\mathbf{r}) = \frac{\partial^2 \rho(\mathbf{r})}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \rho(\mathbf{r})}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \rho(\mathbf{r})}{\partial z^2}$$

Los puntos críticos están clasificados de acuerdo a su *rango* ( $\omega$ ) y al resultado la suma algebraica de los signos de las curvaturas, llamada su *firma* ( $\sigma$ ) y se simbolizan  $(\omega, \sigma)$ . El rango es el número de curvaturas de  $\rho$  diferentes de cero en el punto crítico. Un punto crítico con  $\omega < 3$  es matemáticamente inestable, y desaparecerá o se bifurcará bajo pequeñas perturbaciones de la densidad causadas por el movimiento nuclear. La presencia de tales CP (con rango menor a tres) indica un cambio en la topología de la densidad y, por tanto, un cambio en la estructura molecular. Las distribuciones de carga estables o en equilibrio corresponden a  $\omega = 3$ .

Hay cuatro tipos de puntos críticos estables, con tres autovalores distintos de cero, que se pueden asociar a elementos de la estructura química:

- $(3, -3)$  corresponde a un máximo local de  $\rho$ , con tres curvaturas negativas: *punto crítico nuclear* (NCP).
- $(3, -1)$  corresponde a un máximo de  $\rho$  en el plano definido por dos de los autovalores, dos curvaturas negativas, y a un mínimo en la dirección del tercero, perpendicular a dicho plano, con curvatura positiva: *punto crítico de enlace* (BCP).
- $(3, +1)$  corresponde a un mínimo de  $\rho$  en el plano definido por dos de los autovalores, dos curvaturas positivas y a un máximo, con curvatura negativa, a lo largo del tercer eje, perpendicular a ese plano: *punto crítico de anillo* (RCP)
- $(3, +3)$  corresponde a un mínimo local de  $\rho$ , con tres curvaturas positivas: *punto crítico de caja* (CCP).

El número y tipo de puntos críticos que pueden coexistir en una molécula o en un cristal satisface estrictamente la siguiente relación topológica:

$$n_{NCP} - n_{BCP} + n_{RCP} - n_{CCP} = \begin{cases} 1 & (\text{moléculas aisladas}) \\ 0 & (\text{cristales infinitos}) \end{cases}$$

donde  $n$  denota el número de CP de los tipos indicado por el subíndice. La primera igualdad, que aplica a sistemas aislados finitos, tales como moléculas, es conocida como la relación de Poincaré-Hopf (Bader, 1994). La segunda igualdad, conocida como la ecuación de Morse, se aplica a sistemas periódicos (Coppens, 1997). El conjunto  $\{n_{NCP}, n_{BCP}, n_{RCP}, n_{CCP}\}$  para un sistema dado se conoce como su "conjunto característico".



camino de enlace, localizado en el punto de intercepción con la superficie de flujo cero que separa a los dos átomos enlazados y que corresponde al mínimo valor de la densidad electrónica a lo largo del camino de enlace, existe un punto crítico de enlace (BCP). El camino de enlace es un indicador presente en cualquier tipo de enlaces químicos. La colección de caminos de enlace, con sus puntos críticos, uniendo a los núcleos de los átomos enlazados entre sí en su geometría de equilibrio se conoce como *grafo molecular*. Tal como se ilustra en la figura 2.1, el grafo molecular provee una definición no ambigua de la “estructura molecular” y por tanto puede ser usado para localizar cambios en la estructura a lo largo del camino de reacción.

## Partición Atómica de Propiedades Moleculares

La partición del espacio molecular en cuencas atómicas disyuntas permite la partición de propiedades electrónicas en contribuciones atómicas. De este modo, si  $\langle \hat{O} \rangle_{molécula}$  es el valor promedio del observable  $O$ , representado por el operador  $\hat{O}$ , promediado sobre todo el espacio molecular, su valor está dado por la suma de los valores promedios de este operador,  $O(\Omega_i)$ , promediado sobre todos los  $M$  átomos,  $\Omega_i$ , en la molécula o en el cristal:

$$\langle \hat{O} \rangle_{molécula} = \sum_i^M O(\Omega_i)$$

De este modo, cualquier propiedad molecular  $O$  puede ser escrita como una suma de contribuciones atómicas, obtenidas promediando el operador apropiado sobre el volumen del átomo.

## Superficie Nodal en el Laplaciano como Superficie Reactiva de una Molécula

Como el Laplaciano es una segunda derivada, su signo indica las regiones de concentración o dispersión de carga electrónica local con respecto a la vecindad inmediata. Por lo tanto, en los puntos donde  $\nabla^2 \rho(\mathbf{r}) > 0$ , la densidad está localmente dispersa y expandida, relativo a su distribución promedio; mientras donde  $\nabla^2 \rho(\mathbf{r}) < 0$ , la densidad está localmente concentrada, fuertemente unida y comprimida, relativo a su distribución promedio.

El Laplaciano reproduce la estructura de capas esféricas para átomos aislados en términos de capas alternantes de concentración de cargas seguidas de capas de dispersión de carga. (Sagar et al., 1988; Shi y Boyd, 1988). Los nodos esféricos en el Laplaciano son regiones que delimitan la dispersión o la concentración de la densidad. La capa exterior de concentración de carga, que es seguida de una capa de dispersión que se extiende al infinito, es denominada la capa de valencia de concentración de carga (VSCC). Cuando un átomo está involucrado en un enlace, la simetría esférica de la VSCC se rompe. Una reacción química corresponde a la combinación de un “bulto” en la VSCC de una base con el “hueco” de la VSCC de un ácido.

Átomos unidos covalentemente tienen una concentración de carga enlazante en la región entre sus núcleos. Además de la concentración de carga enlazante, los pares solitarios están asociados con concentraciones de carga no enlazantes. Estas observaciones reflejan una relación indirecta entre el Laplaciano de la densidad electrónica y el Laplaciano de la densidad del par condicional cuando los electrones tienden a estar localizados (Bader y Heard, 1999). El Laplaciano de la densidad es caracterizado por una topología muy nutrida que provee una base para el modelo de geometría molecular de la teoría de repulsión de pares de electrones de valencia (Gillespie, 1991).

## Propiedades de Enlace

Una superficie de flujo cero está definida por un conjunto particular de trayectorias de  $\nabla\rho(\mathbf{r})$  las cuales terminan en el punto crítico de enlace (BCP). Entre estas trayectorias, dos de ellas, originadas en el BCP, terminan en los núcleos químicamente enlazados, a este par de trayectorias se le denomina camino de enlace. De acuerdo a la teoría de AIM, las interacciones químicas, “las propiedades de enlace”, pueden ser caracterizadas y clasificadas de acuerdo a las propiedades de la densidad electrónica en el BCP. Así, empíricamente, se ha propuesto que el orden de enlace (BO) depende de la densidad electrónica en el BCP ( $\rho_b$ ):  $BO = e^{A(\rho_b - B)}$ ; donde  $A$  y  $B$  son constantes que dependen de la naturaleza de los átomos enlazados (Bader, 1994). La distancia de un núcleo  $C$  al BCP se denomina el “radio enlazado” del átomo  $C$ ,  $r_b(\mathbf{C})$ . Si el camino de enlace coincide con el eje internuclear, la suma de los dos radios enlazados, denominada longitud del camino de enlace, equivale a la longitud de enlace. Sin embargo, si el camino de enlace es curvo, o químicamente tenso, la longitud del camino de enlace excederá la longitud de enlace. Como habíamos discutido anteriormente, el Laplaciano en el BCP es la suma de tres curvaturas de la densidad en el punto crítico, donde las dos curvaturas perpendiculares al camino de enlace,  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$ , son negativas (por convención  $|\lambda_1| > |\lambda_2|$ ), mientras que la tercera,  $\lambda_3$ , a lo largo del camino de reacción, es positiva. Las curvaturas negativas miden la extensión a la cual la densidad está concentrada a lo largo del camino de enlace, y la curvatura positiva mide la extensión a la cual se dispersa y se concentra hacia las cuencas atómicas individuales. La elipticidad del enlace ( $\varepsilon$ ) mide la extensión a la cual la densidad está preferentemente acumulada en un plano dado que contiene el camino de enlace. La elipticidad se define como:  $\varepsilon = (\lambda_1/\lambda_2) - 1$  donde  $|\lambda_1| \geq |\lambda_2|$ . Si  $\lambda_1 = \lambda_2$ , entonces  $\varepsilon = 0$ , y el enlace es simétricamente cilíndrico. Para el doble enlace la elipticidad alcanza un máximo. Para el triple enlace, el enlace recupera su geometría cilíndrica y la elipticidad decrece.

## Propiedades Atómicas

La población total de electrones dentro de una cuenca atómica  $\Omega$ , identificada con un átomo en una molécula, se calcula a partir de la densidad electrónica de acuerdo a:

$$N(\Omega) = \int_{\Omega} \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$$

La carga atómica será la diferencia entre la población electrónica  $N(\Omega)$  y el número atómico asociado con el núcleo dentro de  $\Omega$ ,  $Z_{\Omega}$ :

$$q(\Omega) = Z_{\Omega} - N(\Omega)$$

El volumen atómico está definido como el espacio limitado por la intersección de la o las superficies de flujo cero ligando al átomo del interior de la molécula y una dada capa de isodensidad exterior. Si uno de los átomos está al exterior de la molécula, uno de los lados de la cuenca atómica se extiende a infinito, por lo que se tomará como límite externo una capa de isodensidad exterior con un valor constante de  $\rho(\mathbf{r})$ . Usualmente se escoge  $\rho(\mathbf{r}) = 0,001 au$  como superficie exterior limitante por dos razones: recobra muy de cerca los volúmenes experimentales de van der Waals en fase gaseosa; y encierra más del 99% de la población electrónica de esa molécula (Bader, 1994).

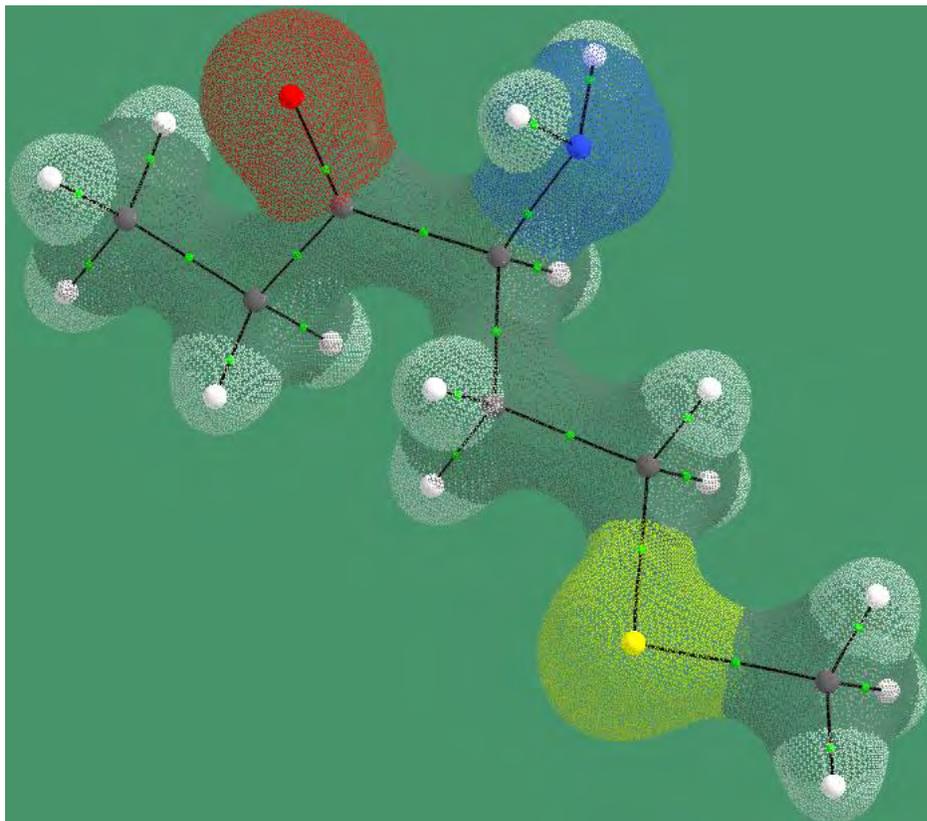


Figura 2.2 Representación de cuencas atómicas ejemplificando el volumen atómico de la 4-amino-6-metilsulfanil-3-hexanona. Fuente: AIMAll, 2015

### Uso de las Propiedades en los Puntos Crítico de Enlace

Se ha encontrado que las propiedades de los enlaces, derivadas a partir de la teoría AIM están correlacionadas con propiedades moleculares medidas experimentales. Así, por ejemplo, se ha mostrado que la densidad electrónica en el BCP,  $\rho_b$ , está fuertemente relacionada con las energías de enlace, y por tanto provee una medida del orden de enlace (Bader, 1994; Boyd y Choi, 1986); se ha encontrado que las características de las interacciones  $\pi$ - $\pi$  en dímeros del benceno y en interacciones entre moléculas de ADN están altamente correlacionadas a los datos del BCP y a los del puntos críticos de caja de las interacciones  $\pi$  de monómeros.

Popelier y sus colaboradores han construido un espacio vectorial a partir de propiedades del BCP (Popelier, 1999; O'Brien y Popelier, 1999; O'Brien y Popelier, 2001; O'Brien y Popelier, 2002; Popelier et al., 2002). Este espacio es usado para medir la similaridad entre moléculas: mientras menor sea la distancia entre dos moléculas en este espacio, más similares son entre ellas. La cuantificación de la similaridad molecular a través de este método tiene varias ventajas:

- Es rápido, ya que no requiere integraciones espaciales, sólo es necesario conocer la densidad de cada molécula en los BCP.
- No está dominado por los valores de la densidad en los máximos nucleares, enfatiza su valor en las regiones del enlace químico de una molécula.
- No requiere alineaciones moleculares, para lo que no existe una metodología simple o única.

Los autores han reportado la predicción exitosa de varias propiedades moleculares para varias series de moléculas.

## Relación Cuantitativa Estructura-Actividad (QSAR)

Partiendo de la hipótesis de que las propiedades estructurales o químicas de una molécula, o de una parte de ella, determinan las características de su participación en un proceso biológico o bioquímico, no sólo sería posible entender cómo la estructura molecular determina la interacción con un sistema biológico, sino que además se podría establecer relaciones que permitiesen predecir las moléculas, con similares propiedades estructurales, capaces de participar en interacciones de la misma naturaleza. Esta premisa ha probado ser el fundamento para el desarrollo de relaciones Estructura-Reactividad y de modelos de carácter predictivo (Cronin, 2010). Esto es, si para una serie de compuestos es posible obtener una *relación cuantitativa* entre sus propiedades químicas (como la *estructura*) y sus efectos en una interacción biológica o bioquímica (como la *actividad*), se estaría generando una *relación cuantitativa estructura-actividad* o QSAR (por sus siglas en inglés). Un desarrollo de QSAR comprende generalmente tres partes: la obtención de los valores de la *actividad* a ser modelada o predicha, la de las propiedades químicas a ser usadas y un método para formular el modelo o las relaciones.

Los estudios QSAR han sido usados en una gran variedad de problemas. Estos estudios *in silico* se han empleados para:

- Predecir actividad biológica y propiedades fisicoquímicas
- Comprender los mecanismos de acción en una serie de compuestos.

Adicionalmente, el desarrollo de estos modelos ha permitido:

- Ahorro en los costos de desarrollo de productos.
- Reducción o reemplazo (Kovatchev et al., 2009) de pruebas dolorosas, largas y costosas con animales.
- Promover alternativas, enmarcadas dentro de la química verde, y reducir el número de ensayos no exitosos, lo que incrementa la eficiencia y reduce los desechos.

Hay un gran número de aplicaciones de estos modelos en la industria, la academia y las agencias (reguladoras) gubernamentales (Puzyn, Leszczynski y Cronin, Eds., 2010). Algunas de ellas (Jorgensen, 2004) se enumeran a continuación:

- Identificación racional de nuevos compuestos con actividad farmacológica, antibiótica o pesticida.
- Optimización de actividad farmacológica, antibiótica o pesticida.
- Diseño racional de otros productos, tales como agentes tensoactivos, perfumes, tintas y de química fina.
- Identificación de compuestos peligrosos en etapas iniciales del desarrollo de productos o en el inventario de productos existentes.
- Predicción de la toxicidad en humanos a través de exposición deliberada, ocasional y ocupacional.
- Predicción de toxicidad en especies del medioambiente.
- Selección de compuesto con propiedades farmacocinéticas óptimas, con estabilidad y disponibilidad en sistemas biológicos.
- Predicción de una variedad de propiedades fisicoquímicas de moléculas
- Predicción del destino de las moléculas que son liberadas al medioambiente.
- Racionalización y predicción de efectos combinados de moléculas, ya sea en mezclas o formulaciones.

La clave del papel de la tecnología *in silico* es que las predicciones se pueden realizar solamente sobre la estructura molecular.

## Métodos

Los métodos para predicción de propiedades requieren dos tipos de datos o de información: el efecto a ser modelado y los descriptores de los compuestos. Además, es necesario usar apropiadamente un conjunto de técnicas que permitan formular las relaciones entre estos dos tipos de datos. Una relación estructura-actividad puede ser formada sólo por extremos categóricos, activo/no-activo, tóxico/no-tóxico, etc. La formación de estas relaciones estructura-actividad es apropiado para uso cualitativo (sí/no, activo/inactivo, presencia de toxicidad/ausencia de toxicidad, entre otros) y en este caso, un fragmento molecular o subestructura es asociada con el efecto considerado.

Por otra parte, una relación cuantitativa estructura-actividad también se puede basar en un conjunto de valores, en principio continuos, como los de la actividad (X), en función de uno o más descriptores (Y). Si se conoce que un compuesto provoca cierto efecto, el mecanismo de acción es establecido y la parte estructural responsable del efecto es reconocida, ese fragmento estructural puede ser extraído para desarrollar dicha relación. A mayor número de compuestos con el mismo determinante estructural que se demuestre produzcan el mismo efecto, mayor será la confianza en esta "alerta" estructural. En general, para desarrollar una QSAR, se necesita un número significativo de datos para producir una relación confiable. Una pregunta común es "¿cuántos compuestos son necesarios para desarrollar una QSAR?"; sin embargo, no hay una respuesta simple y directa. Generalmente se considera que entre cinco y diez compuestos son requeridos por cada descriptor en una QSAR (Topliss y Costello, 1972; Schultz et al., 2003). De acuerdo a esto, una regresión de un descriptor basada en QSAR, aplicada sólo con cinco compuestos es posible, pero sería muy sensible a problemas de distribución y rango de los datos. Idealmente, muchos más compuestos son requeridos para obtener unas QSARs estadísticamente más robustas, aunque en lo referente a cantidad de datos, algunas técnicas de modelado son considerablemente más exigentes que los análisis por regresión. Generalmente se considera que los requerimientos para un buen modelo son los siguientes:

- Idealmente, *los datos a modelar*. deben ser de alta calidad, lo que significa que son confiables y consistentes. La definición de calidad de datos es subjetiva, y probablemente distinta para cada efecto, característica o propiedad. Por lo tanto, el modelador o usuario debe determinar si los datos son obtenidos de manera estándar, por un protocolo reconocido, o si son tomados por uno o múltiples laboratorios. Datos de baja calidad pueden ser usados en modelos, pero sus limitaciones deben ser claramente entendidas, al igual que sus implicaciones en el modelo (Cronin, 2010). Por lo tanto, para usar exitosamente una QSAR se debe tener acceso a los datos usados y, además, una completa descripción de los mismos.

- Usualmente el QSAR, para la interpretación del modelo, se acompaña con el uso de algún tipo de estadística. Idealmente el modelo debe mostrar buenos ajustes estadísticos entre el efecto a ser modelado y los descriptores de un compuesto. Ahora bien, es importante asegurar que los ajustes estadísticos del modelo no vayan más allá del error experimental de los datos a ser modelados. Se debe ser cuidadoso al comparar coeficientes de correlación entre diferentes conjuntos de datos. Para desarrollar un modelo cuantitativo significativo, se requiere idealmente un rango significativo de valores del efecto.

- *Las moléculas sobre las cuales se están haciendo las predicciones deben estar dentro del dominio de aplicabilidad del modelo*. La definición de dominio de aplicabilidad variará para diferentes tipos de modelo, características y efectos. El dominio de aplicabilidad del modelo es el espacio químico, estructural, molecular, biológico y/o mecanístico del conjunto de datos del modelo. El usuario de un modelo debe asegurar que la molécula bajo consideración está dentro del dominio del modelo, y establecer de este modo, cuánta confianza puede tener en el valor predicho.

- *Una QSAR debe ser simple, transparente, interpretable y mecanísticamente relevante.* Un modelo simple tendrá un número pequeño de descriptores para formar la relación con los datos del efecto. La transparencia usualmente depende del modelado en sí mismo, así, un análisis por regresión lineal generalmente es considerado como altamente transparente, ya que el algoritmo está disponible y las predicciones pueden hacerse fácilmente. Por otra parte, las técnicas de modelado no-lineal y multi-variable, generalmente se consideran que tienen poca transparencia (Cronin, 2010). La relevancia mecanística de un modelo es más difícil de definir. Algunos conjuntos de datos se basan en un solo mecanismo de acción bien definido y entendido. Otros modelos comprenden datos cuyo mecanismo no se conoce o que poseen varios mecanismos. También existe diferencia entre mecanismos biológicos y fisicoquímicos. Aunque, a priori, no se debe excluir un modelo en el que se desconozca su mecanismo o existan múltiples mecanismos, un modelo con fuertes bases mecanísticas provee una mejor capacidad de entendimiento del modelo, y de los descriptores que son relevantes para el mecanismo, lo que ayuda en la selección previa de los descriptores. En las QSAR aparecen un rango de modelos, desde los más simples a los altamente complejos y multi-variable. Los requerimientos de simplicidad de un modelo son altamente dependientes del contexto y aplicación del modelo. Un modelo simple se preferirá siempre que pruebe tener un rendimiento comparable a aquellos más complejos y de multi-variables.

### Uso de Técnicas *In Silico*

A medida que aumenta el poder computacional y las plataformas de hardware se han vuelto más sofisticadas, también han aumentado las posibilidades de producción de algoritmos. Además, a través del uso de internet, el acceso a diferentes tipos de softwares también se ha hecho mucho más conveniente. A raíz de esto, para entender y formar relaciones entre los efectos de una molécula y su estructura existe una gran disponibilidad de algoritmos de libre acceso, muchos de ellos aplicables a QSAR.

Las técnicas *in silico* se han aplicado en el estudio de nuevos problemas. Entre las áreas donde los estudios *in silico* juegan un papel importante se tiene:

- Habilidad para reaccionar ante nuevas enfermedades (Cooper et al., 1993) y ante nuevos problemas toxicológicos (Cronin y Madden, 2010).
- Modelaje de nuevos problemas, sin que los químicos produzcan impactos en el medioambiente.
- Detección de temas, problemas y oportunidades nuevas y de campos emergentes, como la nanotecnología, propiedades de cristales, diseño de formulaciones, entre otros.
- Integración con tecnologías, nuevas o emergentes, para mejorar las áreas del diseño molecular.

### Descriptores

Definir cómo un compuesto se relaciona con otro ha sido tema de debate por mucho tiempo, pero ha sido la detección de que pequeños cambios en la estructura pueden originar cambios en la actividad medida, lo que ha impulsado los estudios QSAR. La mirada de descriptores químicos disponibles es diversa, pueden surgir de la constitución química, de la topología, de la conformación, de teorías estructurales, como la teoría de grafos, de propiedades electrónicas, incluyendo interpretaciones de la densidad electrónica, entre otras. La escogencia de alguno de estos enfoques para cálculo de descriptores, necesariamente sólo toma en cuenta una parte de toda la información molecular, lo que inherentemente limita la precisión definitiva de la QSAR construida a partir de ellos. Existen miles de descriptores disponibles en paquetes de software académicos y comerciales, lo que

claramente evidencia las muy distintas y variadas formas de cuantificar una estructura química y de escoger adecuadamente los descriptores en cada problema.

## Descriptores Clásicos de QSARs

Detrás del concepto de QSAR, los primeros descriptores fisicoquímicos fueron aquellos introducidos por Hammett, ampliamente usados y modificados en los años 50's y principios de los 60's del siglo pasado. Hammett observó experimentalmente que el  $pK_a$  del ácido benzoico y el del ácido fenilacético en solución acuosa estaban linealmente acoplados y la dependencia variaba según los sustituyentes y de una constante de proporcionalidad dictada por el solvente y la temperatura. Esto le sirvió como punto de partida para proponer relaciones lineales de energía libre en función de constantes de equilibrios (o de velocidad) para algunas reacciones en equilibrio con reactantes aromáticos, sustituidos en la posición meta o para, tomando como referencia la ionización del ácido benzoico. La ecuación de Hammett es:

$$\log K/K_0 = \sigma\rho$$

donde  $K$  es la constante del equilibrio considerado y  $K_0$  es la constante de equilibrio de referencia, donde el grupo sustituyente R es hidrógeno,  $\sigma$  es la constante del sustituyente, que describe el efecto del grupo R, y  $\rho$  es la constante de reacción, característica de un tipo particular de reacción y no del sustituyente considerado (Hammett, 1937). Alteraciones sistemáticas de los grupos R permiten cuantificar los efectos de los sustituyentes en la acidez, reactividad, etc. Para tomar en cuenta los efectos estéricos y de campo de los *orto* sustituyentes, Taft introduce en la ecuación el factor de susceptibilidad,  $\delta$ :

$$\log K/K_{CH_3} = \sigma^*\rho^* + \delta E_s$$

En este caso,  $E_s$  es la constante del efecto estérico del sustituyente y la reacción de referencia fija R como el grupo metil (Taft, 1952). En un esfuerzo por aplicar este tipo de fórmulas al diseño de drogas, Hansch introdujo el parámetro de lipofilicidad,  $\pi$ , proponiendo la ecuación de QSARs:

$$\log 1/C = -k\pi + k'\pi^2 + \sigma\rho + k''$$

donde C es la concentración de la droga necesaria para alcanzar la actividad biológica deseada, y  $k$ ,  $k'\rho$  y  $k''$ , son coeficientes de regresión de un ajuste de los datos experimentales (Hansch et al., 1963). Para aproximar la partición molecular en la interfaz acuosa-membrana *in vivo*, el parámetro de lipofilicidad  $\pi$  representa la diferencia entre la constante de partición molecular,  $P$ , en el equilibrio entre agua y 1-octanol, para una molécula sustituida con R y otra donde R = H:

$$\pi_R = \log P_R - \log P_H$$

A medida que se extendió el uso de las QSARs, el término *Análisis de Hansch* se tomó como usar la ecuación de regresión múltiple anterior para describir cuantitativamente las relaciones entre la actividad biológica y los parámetros globales o de los sustituyentes de una serie de compuestos. Los aspectos fundamentales del *Análisis de Hansch* (Fernández, 2011), pueden formalizarse en base a una serie de suposiciones, conocidas como el paradigma de Hansch, que establecen:

- La actividad biológica es función de la estructura del fármaco.
- La estructura del fármaco depende de ciertas propiedades fisicoquímicas globales como la hidrofobicidad, refractividad molar, y solubilidad entre otras; y de ciertas propiedades locales, como las cargas atómicas y el volumen en determinadas posiciones de la molécula.
- Las propiedades globales y locales pueden ser cuantificadas mediante ciertos parámetros.

- Siempre existe una función que relaciona los cambios de actividad biológica con los cambios en las propiedades fisicoquímicas globales y locales.

## Descriptores Computacionales en 1D, 2D y 3D

Los descriptores químicos pueden ser pensados como caracterizaciones numéricas de las estructuras moleculares, encontradas a partir de determinaciones experimentales. Kier *et al* extendieron este concepto más allá de los descriptores experimentales y de su subsecuente parametrización e introdujeron el concepto de los descriptores como caracterizaciones matemáticas de la estructura molecular (Kier et al., 1975). Como su contraparte experimental, hay gran diversidad de descriptores matemáticos con un amplio rango de complejidad. Así, descriptores en una dimensión, basados en el conteo de átomos y secuencias lineales, son rápidas para calcular y por tanto (históricamente) valiosas en procesos de alto ingreso de datos, siendo usados como filtros en las primeras etapas del diseño de drogas (Dearden, 2007). Ligeramente más complicados son los descriptores 2D, que codifican la topología del grafo molecular. Conteo de enlaces, medidas de ramificación y representaciones teóricas de grafos de la estructura molecular son descriptores comunes de este tipo. Dentro de este tipo, las representaciones en dos dimensiones de los ambientes atómicos locales son reconocidas como descriptores por fragmento (Zefirov y Palyulin, 2002). Típicamente los descriptores 2D son calculados en conjuntos, ellos codifican la presencia o ausencia de patrones estructurales específicos en las moléculas bajo estudio. Algunos criterios son usados en la clasificación: dimensionalidad (longitud definida o longitud variable) y resolución (binario o no binario). Descriptores de longitud definida tienen la misma dimensionalidad para cada molécula (por ejemplo el número de ocurrencias de un número finito de fragmentos predefinidos), mientras que los descriptores de longitud variable capturan patrones de diversidad más grandes que pueden existir en una molécula pero no en otra. Descriptores binarios, usualmente denominados huellas dactilares, sólo codifican la presencia o ausencia de una dada ocurrencia o característica, mientras que los descriptores no binarios implican el conteo de una dada ocurrencia o característica, o de las invarianzas del grafo molecular, y son expresados en términos de números reales. (Nikolova y Jaworska, 2003).

Los descriptores 3D contienen información conformacional. Su uso puede ser ilustrado en la idea de representar el enlace sustrato-enzima, vía farmacóforos, “*por encaje*” o por “*ajuste inducido*”, que contienen las características esenciales responsables de la actividad biológica de un fármaco. Así una huella dactilar molecular en representación 3D de lo farmacóforos, indicaría la presencia o ausencia de un grupo de átomos que definen esas características esenciales, como por ejemplo, aromaticidad, lipofilicidad, donante/aceptor de enlaces de hidrógeno, entre otras (Nettles et al., 2006).

## Descriptores de Propiedades Locales de Superficie Molecular y Descriptores Químico-cuánticos

Clark *et al.* han argumentado que los descriptores basado en las propiedades locales de una superficie molecular, como la accesibilidad del solvente o las representaciones de la polaridad, son más propensos a generar “plataformas similares”, donde diferentes plataformas moleculares lleven a la misma propiedad global, lo que aumenta la aplicabilidad de los modelos de QSAR (Clark, 2004). Descriptores de este tipo son útiles para el modelado de propiedades ADMET (adsorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad) crucial para el descubrimiento de drogas *in-silico*. (Dearden, 2007; Liu et al., 2001).

Por otra parte, la densidad electrónica de un sistema contiene toda la información molecular (Mezey, 1999), por lo que, en principio, la representación de la densidad electrónica es potencialmente útil en el modelaje por QSAR. Actualmente, cálculos mecánico-cuánticos de

moléculas similares a la parte activa de los fármacos pueden ser realizados rutinariamente, por lo que descriptores químico-cuánticos derivados de la distribución de la densidad electrónica han sido aplicados. Breneman *et al.* han creado descriptores derivados de la densidad electrónica aplicables al uso de metodologías de “alto ingreso” y en biomoléculas grandes (Breneman *et al.*, 1995; Whitehead *et al.*, 2003). Entre estos, los descriptores RECON emplean el enfoque de “átomos en moléculas” para permitir un cálculo rápido de las propiedades electrónicas moleculares a partir de los valores de la densidad de carga en fragmentos atómicos calculados a partir de teorías *ab initio*. Estos fragmentos atómicos satisfacen la partición de Bader y, por consecuencia, son aditivos y aproximadamente transferibles de una molécula a otra. El tiempo de cálculo de los descriptores RECON escala linealmente con el tamaño de la base de datos y el de las moléculas. Existen otro tipo de descriptores, llamados PEST (*property-encoded surface translator*) que emplean cálculos *ab initio* tanto de la densidad como de las cargas, lo que genera representaciones más precisas de las propiedades derivadas de la densidad, requiriendo mayor tiempo de cálculo. Para la obtención de estos descriptores se emplea un algoritmo (*ray-bouncing algorithm*) para tomar muestras de una propiedad, codificada sobre una representación de la superficie 3D molecular; generando histogramas de la superficie 3D molecular.

## Antecedentes

Hammett, y posteriormente los trabajos realizados por Taft, establecen una conexión directa y cuantificable entre las propiedades de una molécula y su estructura (Hammett, 1937; Taft, 1952) a través de relaciones lineales de energía libre. Estas relaciones son universales, por lo que la ecuación de Hammett puede ser usada para estimar las constantes de equilibrio con diferentes sustituyentes en el anillo, cuyas constantes  $\sigma$  son conocidas (Jaffé, 1953)

Hansch y colaboradores fueron los primeros en establecer una metodología de trabajo, con una base matemática y fisicoquímica, para cuantificar las relaciones estructura-actividad (Hansch *et al.*, 1962; Hansch *et al.*, 1963; Hansch y Fujita, 1964) y los aspectos fundamentales de su metodología (Fernández, 2011) es denominada “Análisis de Hansch”.

En 1980, Carbó y colaboradores asumieron que moléculas similares, desde el punto de vista cuántico, deben tener distribuciones electrónicas similares, y propusieron que  $\epsilon_{AB} = \int V |\rho_A - \rho_B|^2 dV$  constituye una medida de comparación entre dos moléculas A y B. El cálculo de  $\epsilon_{AB}$  requiere rotar y trasladar las moléculas A y B, de modo de maximizar el valor de la integral  $\int V \rho_A \rho_B dV$ . Este índice ha captado considerable atención (Sola *et al.*, 1994); no obstante, presenta una serie de inconvenientes (Popelier, 1999) resumidos a continuación.

- El índice es costoso de calcular para funciones de onda *ab-initio* de razonable calidad (al menos HF/6-31G\*), ya que debe ser calculado para cada una del par de moléculas comparadas. Para remediar esto, se desarrolló un método para aproximar  $\rho$  por ajuste con funciones Gaussianas esféricas (Hodgkin y Richards, 1986).
- Las dos moléculas a ser comparadas tienen que ser superpuestas para maximizar el índice. Esto es un procedimiento computacionalmente muy costoso, que produce múltiples máximos (no deseados) y que depende del método escogido para la correspondencia molecular (Dean, 1990).
- No está claro si basta que la comparación sea hecha en pequeñas regiones o debe ser realizada sobre toda la molécula. Para superar esta dificultad, un método con fragmentos de densidades arbitrarias y no únicas ha sido presentado (Lee y Smithline, 1994).
- La medida está severamente sesgada por contribuciones de la densidad de los electrones del core, que no participan en la interacción. Esto ha llevado a la introducción de medidas de similaridad de las densidades de los electrones de valencia (Bowen-Jenkins y Richards, 1986), a la consideración del apantallamiento la carga electrónica del core (Richard y Rabinowitz,

1987), y a introducir índices basados en el potencial y el campo electrostático (Hodgkin y Richards, 1987).

Alternativamente, se han introducido métodos basados en el potencial electrostático (Richards y Hodgkin, 1988), la densidad de momentum (Cooper et al., 1993) o sólo en la “forma” tridimensional de la distribución electrónica (Walker et al., 1991).

En un intento por formular un índice de similaridad molecular rápido, confiable y útil, libre de los problemas antes mencionados, Popelier y colaboradores hacen uso de la teoría de Átomos en Moléculas de Bader para representar la estructura electrónica de las moléculas de una forma compacta y operan directamente sobre ella para realizar las medidas de similaridad. La metodología propuesta es denominada Similaridad Molecular Cuántica Topológica (QTMS). Popelier y colaboradores, han logrado reproducir, en el marco de Hammett, la secuencia de acidez, determinada por las constantes  $\sigma$  de un conjunto de moléculas orgánicas, y determinar el centro común de reacción de dichas moléculas (Popelier, 1999). También, para un conjunto de 57 moléculas, con 731 puntos críticos, examinan la dependencia de las propiedades de dicha representación con las longitudes de equilibrio para una variedad y tipos de enlaces (y de puntos críticos de enlace). Los patrones obtenidos les permiten concluir que sólo a partir de la longitud de enlace, no es posible predecir las propiedades de los BCP (O'Brien y Popelier, 1999). Posteriormente, para cinco conjuntos de sistemas carboxílicos, la metodología es combinada con la técnica estadística de regresión de mínimos cuadrados parciales (PLS), logrando superar problemas tradicionalmente presentes en el cálculo de índices de similaridad y además son capaces de sugerir el fragmento molecular que contiene el centro activo responsable de la QSAR (O'Brien y Popelier, 2001). En otro estudio, aplican QTMS-PLS para una QSAR de la actividad antitumoral de quince (*E*)-1-fenilbut-1-en-3-onas, logrando indicar la región de la molécula que contiene el centro activo que se sugiere es responsable del modo de actividad de una adición de Michael (O'Brien y Popelier, 2002). También aplican su metodología para predecir tres diferentes actividades de un compuesto relevante ecológicamente, las dibenzodioxinas policloradas (PCDDs, en inglés), encontrando que el centro activo se concentra cerca de los enlaces C-Cl laterales (Popelier et al., 2002).

En 2006, aparece un artículo de revisión (Popelier y Smith, 2006) sobre las aplicaciones de los métodos basados en principios de química cuántica, para el diseño de fármacos. Ahí se muestra como las herramientas de química computacional permiten la caracterización de la estructura, dinámica y cálculos de energía, en interacciones ligando-fármaco. Estos estudios reafirman el paradigma familiar del diseño de fármacos, que la actividad farmacológica del ligando es debida al arreglo espacial y la naturaleza electrónica de sus átomos (Popelier, 2010). En los últimos trabajos en que se aplica la metodología QTMS, los modelos de QSAR se usan para estudiar la toxicidad de aldehídos a la especie *Tetrahymena pyriformis*. En este trabajo se calculan coeficientes de partición agua-lípido y descriptores cuánticos, a diferentes niveles de teoría, para 77 aldehídos aromáticos, y éstos, junto a PLS, son usados para predecir la toxicidad (Kar et al., 2010).

En el grupo de Procesos Dinámicos de la Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, se realizó una tesis doctoral, en la que se aplica la metodología QTMS. En esta tesis se presenta el desarrollo y validación de cuatro herramientas computacionales, que en su conjunto, tienen como objetivo generar modelos matemáticos para cuantificar la correlación existente entre la actividad biológica de un conjunto de fármacos y sus propiedades fisicoquímicas o estructurales. Estos modelos generados se basan en dos aproximaciones diferentes: la similitud molecular y el análisis comparativo de campos moleculares. En ella, también se presenta el análisis y generación de modelos de correlación estructura y actividad biológica para una serie de compuestos derivados del benzofurano con actividad antifúngica, por inhibición de la enzima N-miristoiltransferasa presente en hongos (Fernández, 2011).

## CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

### Teoría del Funcional de la Densidad

Toda la información sobre un sistema molecular está contenida en la función de onda,  $\Psi$ . Esta función es la solución de la ecuación de Schrödinger:

$$H\Psi_n = E_n\Psi_n.$$

En esta ecuación,  $H$  es el operador Hamiltoniano,  $\Psi_n$  son sus *autofunciones* y  $E_n$  son sus *autovalores*, es decir, la energía asociada con el estado  $n$ . El operador Hamiltoniano depende de la energía cinética de los núcleos y de los electrones, y de los potenciales de interacción entre ellos. Esta ecuación de Schrödinger involucra grados de libertad nucleares y electrónicos, lo que hace que no tenga soluciones analíticas, por lo que algunas aproximaciones son necesarias. La primera de ellas es debida a *Born y Oppenheimer*, quienes tomando en cuenta la diferencia de masa entre los núcleos y los electrones ( $M > 2000m$ , donde  $m$  es la masa del electrón y  $M$  la del núcleo), despreciaron la energía cinética de los núcleos respecto a la de los electrones, situación que equivale a considerar los núcleos como fijos y al término de interacción entre ellos como constante. Con base en esto, la ecuación de Schrödinger sólo dependerá de las coordenadas electrónicas, quedando como:

$$\left[ \frac{\hbar^2}{2m} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^N V_{ex}(\mathbf{r}_i) + \sum_{i=1}^N \sum_{j<i}^N U(\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_j) \right] \Psi_n = E_n \Psi_n$$

Los tres términos en el corchete definen, respectivamente, la energía cinética de los electrones, la energía de interacción entre electrones y núcleos, y la energía de interacción entre los electrones. Éste es conocido como el Hamiltoniano electrónico,  $\{\Psi_n\}$  es el conjunto de funciones de onda electrónicas, dependiente de las coordenadas espaciales de cada uno de los  $N$  electrones,  $\Psi = \Psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)$ , y  $\{E_n\}$  es el conjunto de energía electrónicas.

En general, para resolver la ecuación de Schrödinger electrónica es necesario emplear métodos aproximados. El más usado considera que cada electrón está sujeto al campo de los núcleos y del resto de los electrones, lo que permite aproximar la función de onda total como el producto antisimetrizado de funciones de onda de un electrón, conocidas como orbitales (Szabo y Ostlund, 1996),  $\Psi = A\{\Psi_1(\mathbf{r}_1)\Psi_2(\mathbf{r}_2), \dots, \Psi_N(\mathbf{r}_N)\}$ . Esto es conocido como el *Método de Hartree-Fock*. Este método permite separar la ecuación de  $N$  electrones en  $N$  ecuaciones acopladas de un electrón, cuyas soluciones son los orbitales o funciones de onda electrónicas individuales,  $\Psi_i(\mathbf{r})$ , definidas anteriormente. La resolución de este sistema para un dado electrón requiere conocer simultáneamente los orbitales asociados a todos los demás electrones, los que en principio no son conocidos, de ahí que la solución del sistema de ecuaciones de Schrödinger sea un problema complejo que requiere la aplicación de métodos numéricos exigentes. Como vimos, el *Método de Hartree-Fock* sólo toma en cuenta el campo promedio del resto de los  $N-1$  electrones, más no considera la interacción o correlación Coulómbica entre los  $N$  electrones, conocida como *correlación electrónica*. La inclusión de la correlación es muy importante para describir sistemas supramoleculares, reacciones químicas, entre otros. Algunos métodos han sido desarrollados para incluir estos efectos en la descripción de los sistemas químicos, no obstante, estos son matemáticamente complejos y requieren un poder de cálculo aún mucho mayor que el exigido por el *Método de Hartree-Fock*, lo que dificulta su aplicabilidad para la mayoría de los sistemas, entre ellos, los considerados en este trabajo, por lo que teorías alternativas han debido ser desarrolladas.

La función de onda no es un objeto medible. Ahora bien, la función  $\Psi^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)\Psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)$ , donde el asterisco indica el complejo conjugado de  $\Psi$ , representa la densidad de probabilidad de localizar simultáneamente al electrón 1 en  $\mathbf{r}_1$ , al electrón 2 en  $\mathbf{r}_2$ , y así sucesivamente hasta el electrón N en  $\mathbf{r}_N$ . A partir de esta función se puede definir la probabilidad,  $\rho(\mathbf{r})$ , de localizar un electrón en un punto  $\mathbf{r}$ . Esta probabilidad es igual a:

$$\rho(\mathbf{r}) = \int \Psi^*(\mathbf{r}, \dots, \mathbf{r}_N)\Psi(\mathbf{r}, \dots, \mathbf{r}_N)d\mathbf{r}_2 \dots d\mathbf{r}_N$$

La función  $\rho(\mathbf{r})$  mide la probabilidad que cualquiera de los  $N$  electrones esté localizado en  $\mathbf{r}$ , entre  $\mathbf{r}$  y  $\mathbf{r} + d\mathbf{r}$ , como consecuencia de que los electrones son indistinguibles, la densidad  $\rho(\mathbf{r})$  está normalizada al número de electrones del sistema:

$$\int \rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} = N$$

Para el caso de capa llena, en que la función de onda total está dada por el producto antisimetrizado de orbitales individuales, la densidad viene dada por:

$$\rho(\mathbf{r}) = 2 \sum_i \Psi_i^*(\mathbf{r})\Psi_i(\mathbf{r})$$

El factor 2 aparece porque para los sistemas de capa llena, cada orbital está ocupado por dos electrones de spines opuestos

El uso de la función densidad en mecánica cuántica se encuentra sustentada en dos teoremas demostrados por Kohn y Hohenberg (Hohenberg y Kohn, 1964), y en la posterior derivación, por Kohn y Sham (Kohn y Sham, 1965), de un método que permite la formulación de un conjunto de ecuaciones para calcular la función  $\rho(\mathbf{r})$ . Antes de continuar, definamos un funcional como un objeto matemático, que involucra operar sobre una función para rendir como resultado un número, real en nuestro caso. Como ejemplo tenemos el funcional  $F$ , dado por:

$$F[f] = \int_{-1}^1 f(x) dx$$

Los teoremas de Hohenberg y Kohn establecen:

- a) *La energía del estado fundamental de un sistema molecular es un funcional único de la densidad electrónica.*
- b) *Dado un potencial externo, éste sólo tendrá asociada una única densidad electrónica para el estado fundamental del sistema electrónico.*

Así, de acuerdo a los resultados de Hohenberg y Kohn, la energía,  $E$ , puede ser expresado como  $E[\rho(\mathbf{r})]$ . El Hamiltoniano es caracterizado por el potencial externo y éste define unívocamente la densidad. A su vez, la densidad depende de la función de onda, que contiene toda la información sobre el sistema, por lo que cualquier observable puede ser escrito también como un funcional de la densidad. Se tendrá, por tanto, que:

$$E[\rho] = \langle \Psi_i | K + V_{ee} | \Psi_i \rangle + \int V_{ex}(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r}$$

El primer término depende del funcional  $F = K + V_{ee}$ , idéntico para todos los sistemas electrónicos, de ahí que el teorema de Hohenberg-Kohn prueba rigurosamente que el funcional de la

energía existe y viene dado por un funcional universal  $F$  y por el potencial externo; sin embargo, desafortunadamente no define al funcional  $F$ . También, como consecuencia del teorema, se tiene que *la densidad electrónica que minimiza la energía del total es la densidad electrónica que corresponde a la solución del estado fundamental de la ecuación de Schrödinger*. Si la forma del funcional “universal” fuese conocida, entonces podríamos variar la densidad electrónica hasta que la energía sea minimizada.

Hohenberg y Kohn probaron teoremas de existencia; no obstante, en ellos no se plantea una forma práctica de calcular la densidad, ni el funcional  $F$ . Por esta razón, posteriormente Kohn y Sham propusieron una metodología que permite implementar el cálculo de  $\rho$ . Para ello introdujeron un sistema hipotético de electrones no interactuantes, cuya densidad es idéntica a la del sistema real. Por tratarse de un sistema de  $N$  partículas no interactuantes, su función de onda exacta vendrá dada por el producto antisimetrizado de orbitales monoelectrónicos,  $\Psi_i(\mathbf{r})$ , tal que  $\rho(\mathbf{r}) = 2 \sum_i^N \Psi_i^*(\mathbf{r})\Psi_i(\mathbf{r})$ , corresponde a la densidad del sistema interactuante. Para este sistema hipotético, la energía cinética total será la suma de las energías cinéticas de cada una de las partículas,

$$K = -\frac{\hbar^2}{2m} \sum_i \int \Psi_i^* \nabla^2 \Psi_i d^3r$$

lo que no es el caso para el sistema real. Por otra parte, en el sistema real los electrones interactuarán a través del potencial Coulómbico y del Principio de Exclusión de Pauli. Si la interacción Coulómbica la dividimos en una contribución de campo medio,

$$\frac{e^2}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d^3r d^3r'$$

llamada la energía de Hartree,  $E_H$ , y otra debido a la correlación detallada, se puede agrupar esta última contribución, la debido al Principio de Exclusión de Pauli y la parte no aditiva de la energía cinética, en un término llamado la *energía de intercambio-correlación*,  $E_{xc}$ . De este modo la *energía exacta* del sistema hipotético, idéntica a la del sistema real vendrá dada por:

$$E[\rho] = -\frac{\hbar^2}{2m} \sum_i \int \Psi_i^* \nabla^2 \Psi_i d^3r + \int V_{ex}(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d^3r + \frac{e^2}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d^3r d^3r' + E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$$

Esta energía es formalmente exacta; sin embargo, el funcional de *intercambio-correlación*,  $E_{xc}$ , no es conocido. En su metodología, Kohn y Sham definieron el potencial de este sistema hipotético,  $V_S$ , como la derivada funcional respecto a la densidad de los tres últimos términos de la derecha en la ecuación anterior:  $V_S = V_{ex} + V_H + V_{XC}$ . Así,

$$V_H(\mathbf{r}) = e^2 \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d^3r'$$

$$V_{XC}(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_{XC}(\mathbf{r})}{\delta \rho(\mathbf{r})}$$

y  $V_{ex}$  representa la interacción entre el electrón y los núcleos atómicos que forman la molécula. Así, las ecuaciones de Kohn-Sham para cada uno de los orbitales  $\Psi_i(\mathbf{r})$ , tienen la forma:

$$\left[ \frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V_{ex}(\mathbf{r}) + V_H(\mathbf{r}) + V_{XC}(\mathbf{r}) \right] \Psi_i(\mathbf{r}) = \varepsilon_i \Psi_i(\mathbf{r})$$

Estas ecuaciones sólo involucran potenciales locales, por lo que requieren menos esfuerzo computacional que las ecuaciones de Hartree-Fock, con las que guardan similitud formal desde el punto de vista matemático. Al igual que para las ecuaciones de Hartree-Fock, para resolver las ecuaciones de Kohn-Sham necesitamos el potencial  $V_S$ , lo que requiere la densidad electrónica y para esto debemos conocer las funciones de onda monoeléctricas, las que son las soluciones de las ecuaciones de Kohn-Sham. Esta situación cíclica representa un problema, el cual puede ser tratado de una forma iterativa, conocido como el *método auto-consistente*, con el siguiente algoritmo:

1. Definir una densidad electrónica inicial de prueba,  $\rho(\mathbf{r})$ .
2. Resolver las ecuaciones de Kohn-Sham usando la densidad electrónica de prueba para encontrar las funciones de onda monoeléctricas,  $\Psi_i(\mathbf{r})$ .
3. Calcular la densidad electrónica definida por las funciones de onda monoeléctricas de Kohn-Sham del paso 2,  $\rho_{KS}(\mathbf{r}) = 2 \sum_i \Psi_i^*(\mathbf{r})\Psi_i(\mathbf{r})$ .
4. Comparar la densidad electrónica calculada,  $\rho_{KS}(\mathbf{r})$ , con la densidad electrónica usada para resolver las ecuaciones de Kohn-Sham,  $\rho(\mathbf{r})$ . Si estas dos densidades son iguales, ésta corresponderá a la densidad electrónica, por tanto del estado fundamental, la que será usada para calcular la energía total. Si las dos densidades son diferentes, entonces la densidad electrónica de prueba pasa a ser la densidad electrónica obtenida de las ecuaciones de Kohn-Sham y todo el proceso se repite desde el paso 2.

Como mencionamos anteriormente, si el potencial  $V_S$  fuese conocido, las soluciones de las ecuaciones de Kohn-Sham serían exactas. Sin embargo, este no es el caso, ya que  $V_{xc}$  no es conocido. El desarrollo de estos potenciales es uno de los tópicos más activos de investigación en este campo. La aproximación más simple considera válidos de manera local los resultados correspondientes a un gas uniforme de electrones (HEG, por sus siglas en inglés): en cada posición el potencial de intercambio-correlación es aproximado por el correspondiente al HEG con la densidad electrónica observada para la posición  $\mathbf{r}$ ,  $V_{XC}(\mathbf{r}) = V_{XC}^{gas\ electrónico}[\rho(\mathbf{r})]$ . Para el HEG, el funcional de intercambio es derivado de manera exacta, mientras el de correlación se conoce en forma aproximada. Esta aproximación se denomina la *aproximación local de la densidad* (LDA, por sus siglas en inglés). Se ha demostrado que los errores debido a la contribución de intercambio compensan aproximadamente a los de la correlación, por lo que la aproximación da mejores resultados que los esperados. Extensiones de la LDA usan la densidad electrónica local y su gradiente, lo que se conoce como la *aproximación del gradiente generalizado* (GGA, por sus siglas en inglés). En la literatura han sido propuestos varios funcionales GGA, dos de los más usados son el *de Perdew-Wang* (PW91) y el *de Perdew-Burke-Ernzerhof* (PBE). Los funcionales meta-GGA incluyen además de la densidad electrónica y de su gradiente, el Laplaciano de la densidad electrónica  $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ . Un ejemplo de este tipo de funcionales no-empíricos es el de *Tao-Perdew-Staroverov-Scuseria* (TPSS). Los funcionales hyper-GGA incluyen un resultado *ab initio* de los cálculos de Hartree-Fock, que generan la *energía de intercambio*, que es escrita en términos de orbitales de Kohn-Sham, generando un funcional no-local:

$$E^{intercambio}(\mathbf{r}) = \frac{1}{2\rho(\mathbf{r})} \int d^3r' \frac{|\sum_{estados\ ocupados} \varphi_i^*(\mathbf{r}')\varphi_i(\mathbf{r})|^2}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|}$$

Existe otro tipo de funcionales que incorporan la energía de intercambio, conocidos como *funcionales híbridos*. Estos funcionales describen el intercambio mediante una contribución del intercambio ab-initio y de un funcional GGA. El funcional más empleado de esta familia es el usado en este trabajo: el funcional de intercambio de Becke con 3 parámetros y el de Lee-Yang-Parr para la correlación (B3LYP), que puede ser escrito como:

$$V_{XC}^{B3LYP} = V_{XC}^{LDA} + \alpha_1(E^{intercambio} - V_X^{LDA}) + \alpha_2(V_X^{B88} - V_X^{LDA}) + \alpha_3(V_C^{LYP} - V_C^{LDA})$$

donde  $V_X^{B88}$  es el funcional de intercambio Becke 88,  $V_C^{LYP}$  es el funcional de correlación de Lee-Yang-Parr, y  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y  $\alpha_3$  son tres parámetros numéricos. Los tres parámetros fueron escogidos empíricamente para optimizar el rendimiento del funcional para un conjunto de prueba bastante amplio de propiedades moleculares (longitudes de enlace, energías de formación, entre otras). El funcional B3LYP, y otros funcionales similares, han sido exitosos en la predicción de las propiedades de moléculas pequeñas (Sholl y Steckel, 2009).

## Conjuntos Base

En general, los orbitales moleculares que aparecen en la ecuación de Kohn-Sham son escritos como combinación lineal de funciones centradas sobre los átomos. Este conjunto es conocido como *conjunto base*, y las funciones que lo constituyen son llamadas *funciones base*. Usualmente se emplean dos tipos de *funciones base*: funciones de Slater y Gaussianas.

Las bases más simples, llamadas bases mínimas, tienen una sola función base sobre cada átomo. Estas bases no rinden buenos resultados, por lo que usualmente más de una función se emplea en cada átomo. En estas bases, se representan a los electrones internos, o del *core*, por una combinación lineal de Gaussianas primitivas, mientras los electrones de valencia se representan por varias funciones cada una formada por varias Gaussianas. Estas bases son conocidas como *split valence* y toman en cuenta el hecho que los electrones de valencia de los átomos son los principales responsables del enlace químico. En las *bases de Pople* (Ditchfield et al., 1971) se usa la notación M-XYZg. En este caso, M representa el número de funciones Gaussianas primitivas que describen cada orbital atómico del core, mientras que X, Y, Z son las funciones que representan cada uno de los orbitales de valencia, la primera compuesta de una combinación lineal de X funciones Gaussianas primitivas, y la segunda de Y Gaussianas primitivas y así sucesivamente. Los conjuntos base que tienen dos funciones base para cada orbital de valencia son llamados conjuntos base de valencia doble-zeta, las de tres son las triple-zeta, las de cuatro son cuádruple-zeta (empleando el símbolo griego zeta,  $\zeta$ ). Algunos ejemplos de estas bases son la 3-21G, 3-21G, 4-21G, 4-31G, 6-21G, 6-31G, 6-311G, entre otras.

También existen funciones que toman en cuenta la deformación que los orbitales sufren al formarse la molécula, éstas son llamadas *funciones de polarización*. Los asteriscos se emplean en la notación *de Pople* para indicar que los átomos pesados (de litio en adelante) contienen estas funciones. Si estas funciones también se usan en los conjunto base para átomos livianos (hidrógeno y helio) se emplean dos asteriscos. También se emplean funciones base que representan la extensión espacial de los orbitales al formarse la molécula. Estas son conocidas como funciones de difusión y se representan por un +, dos en el caso que también se incluyan para orbitales de átomos livianos.

## Similaridad Molecular Cuántica Topológica

Popelier y colaboradores propusieron una metodología que permite cuantificar la similitud entre dos moléculas. Bajo esta metodología, una molécula se caracteriza de acuerdo a los valores de algunas o de todas las propiedades de sus puntos críticos de enlaces y/o de algunos de sus parámetros geométricos. En este contexto a cada molécula le corresponden un conjunto de valores,  $\{X_i\}$ , los que definen un vector,  $(X_1, X_2, X_3, \dots, X_n)$ , perteneciente a un espacio vectorial, denominado "Espacio de Puntos Crítico de Enlace" (BCP *Space*, en inglés). En este espacio se puede medir la distancia Euclidiana entre cualquier par,  $\mathbf{X}$  e  $\mathbf{Y}$ , de esos vectores:

$$d_{XY} = \sqrt{(X_1 - Y_1)^2 + (X_2 - Y_2)^2 + \dots + (X_n - Y_n)^2}$$

Ahora bien, cada uno de estos vectores resume las propiedades de los enlaces que forman la molécula, por lo que, mientras menor sea la distancia entre esos vectores, mayor será la similitud entre las moléculas que representan, por lo que este método constituye una herramienta para analizar la similitud entre moléculas: Similitud Cuántica Topológica Química (QTMS) (Popelier, 1999).

De manera general, un análisis por QTMS consta de tres pasos:

- Optimización del Conjunto de Moléculas:

En esta primera parte se requiere la obtención de la geometría correspondiente al mínimo de la superficie de energía potencial del sistema molecular bajo estudio, esto es, se debe determinar la geometría más estable energéticamente. Para lograr esto es necesario calcular las funciones de onda electrónicas a lo largo del “camino” o de los pasos de minimización, lo que involucra la realización, en cada uno de esos pasos, de un ciclo de autoconsistencia para la energía y la función de onda, hasta alcanzar una configuración molecular, asociada con el mínimo de energía: geometría óptima (O’Brien y Popelier, 2001). El resultado de esta optimización permite la completa caracterización geométrica del sistema molecular generando un conjunto de descriptores geométricos de la molécula: distancias y ángulos de enlaces, ángulos torcionales, distancias interatómicas, etc. Ésta es la etapa que requiere el mayor esfuerzo computacional y la cantidad de tiempo consumido depende fuertemente del nivel de cálculo empleado.

- Determinación de los Puntos Críticos de Enlace:

Una vez obtenidas la función de onda correspondientes a la geometría optimizada del sistema de interés, ésta es utilizada para generar la densidad electrónica, su gradiente y su Laplaciano. A partir de esto se realiza un análisis de AIM, determinando y caracterizando, entre otras cosas, los puntos críticos de la densidad electrónica. El resultado de este análisis constituye un conjunto de descriptores topológicos: densidad en el punto crítico,  $\rho_b$ , su Laplaciano,  $\nabla^2\rho_b$ , su elipticidad,  $\epsilon_b$ , entre otros. A partir de éstos, y de los descriptores geométricos, se generarán los vectores que definen topológicamente a las moléculas, es decir forman una “huella dactilar cuántica discreta”.

- Análisis Estadístico:

En este paso se aplican los análisis estadísticos considerados de importancia, que permiten analizar e interpretar la información contenida en los vectores generados a través de los pasos anteriores del estudio y correlacionarla con los datos de actividad medidos. El principal método suele ser la regresión lineal, que permite explorar si los datos en el espacio de puntos críticos de enlace están correlacionados con los de la actividad biológica o propiedades experimentalmente determinadas. En los estudios realizados por Popelier y colaboradores se emplea además de ésta, otras técnicas estadísticas complejas: el análisis por mínimos cuadrados parciales y el de componentes principales (PLS y PC por sus siglas en inglés, respectivamente). A través de estas técnicas es posible evaluar la calidad y validez del modelo y reducir el número de variables, lo que evita redundancia y facilita así la interpretación de los resultados (Popelier y Smith, 2006).

## **Optimización del Conjunto de Moléculas**

Como se mencionó anteriormente, la optimización geométrica implica la localización del mínimo sobre la hipersuperficie de energía potencial correspondiente a la molécula y la determinación de la geometría molecular asociada con ese mínimo. Con este objetivo, se construye una geometría de entrada que, de acuerdo a la información disponible o a la intuición, se aproxime a la estructura de mínima energía. Luego, las posiciones de los núcleos se cambian sistemáticamente siguiendo el camino de máxima pendiente, empleando un algoritmo de minimización que cambia la geometría

molecular, hasta alcanzar un punto estacionario, el cual se debe confirmar que corresponda a un mínimo en la superficie de energía potencial (Lewars, 2011)

En este trabajo, el conjunto de moléculas estudiadas fue optimizada empleando el paquete de programas Gaussian '03 (Frisch et al. 2004), usando para ello una estación de trabajo con un procesador Intel® Xeon™ CPU de 8 núcleos a 3,20 GHz y con 4 GB de memoria RAM. En el archivo de entrada del programa se especifica la geometría inicial de la molécula a optimizar, en forma de z-matriz, así como los parámetros de optimización: nivel de cálculo, cálculo de frecuencias del espectro infrarrojo, flexibilidad de la simetría estructural, entre otros. Como mencionamos anteriormente, esta es la etapa de cálculo que requiere más tiempo de cálculo, el cual puede alcanzar, en el equipo especificado, unas 24 horas para la optimización de cada molécula.

Las funciones de onda moleculares se determinaron y las geometrías se optimizaron a nivel DFT, empleando el funcional híbrido B3LYP, el cual consiste del funcional de Becke con tres parámetros para el intercambio (Becke, 1993), y del funcional de Lee, Yang y Parr para la correlación (Lee et al., 1988). En el cálculo se emplea un conjunto base triple- $\zeta$ , que para describir los electrones internos utiliza una función formada por una combinación lineal de seis Gaussianas primitivas, y los electrones de valencia son descritos por tres funciones (la primera es una combinación lineal de tres Gaussianas primitivas y las otras formadas por una Gaussiana primitiva). La base también incluye funciones de polarización (indicadas por un asterisco), lo que implica que para átomos pesados se incluyen un conjunto de orbitales d, que modelan la polarizabilidad de los átomos: DFT-B3LYP/6-311G\*. Los cálculos a este nivel conducen a geometrías de equilibrio bastante cercanas a las reportadas experimentalmente. En todas las optimizaciones se fijaron valores de corte para la convergencia de la fuerza y de la desviación cuadrática media de la fuerza, de 0,0000450 u.a. y 0,000300 u.a., respectivamente. Adicionalmente, para todas las moléculas se realizó un cálculo de frecuencias para asegurarse que la geometría obtenida corresponda a un mínimo en la superficie de energía potencial, lo que implica que no se encuentren frecuencias imaginarias asociadas con el mínimo.

### Construcción del Espacio de Puntos Críticos de Enlace

La determinación de los puntos críticos de enlace se hizo empleando las funciones de onda obtenidas de la optimización geométrica del conjunto de moléculas. Estas funciones se emplearon como entrada para el paquete computacional AIMPAC, el que genera la densidad electrónica de cada una de las moléculas, y a partir de ellas determinar sus propiedades topológicas.

En este trabajo, como descriptores en el contexto del método de Popelier, se emplearon tres propiedades topológicas de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace (BCP). Éstos son, los valores de la densidad electrónica,  $\rho_b$ , del Laplaciano de la densidad electrónica,  $\nabla^2\rho_b$ , y de la elipticidad,  $\varepsilon_b$ . Estos valores formarán vectores que definirán puntos en un espacio tridimensional (la dimensión es igual al número de descriptores), y la distancia euclidiana entre ellos será calculada a partir de (Popelier, 1999):

$$d_{ij}(\rho_b, \nabla^2\rho_b, \varepsilon_b) = \sqrt{(\rho_{b,i} - \rho_{b,j})^2 + (\nabla^2\rho_{b,i} - \nabla^2\rho_{b,j})^2 + (\varepsilon_{b,i} - \varepsilon_{b,j})^2}$$

Para determinar la similaridad molecular, se considera un punto  $i$  asociado con un BCP de la molécula A, y un punto  $j$  asociado con otro de la molécula B y se suma sobre todas las distancias  $d_{ij}$  entre los vectores correspondientes a los BCP de los sitios estructuralmente similares en las moléculas, o de los que se sospechen que están relacionados con el efecto a estudiar:

$$d(A, B) = \sum_{i \in A} \sum_{j \in B} d_{ij}$$

Mientras más cercano a cero sea la distancia, mayor será, en el contexto de la similaridad molecular cuántica topológica, la similitud entre las moléculas A y B.

Los cálculos de la similaridad molecular se hacen empleando el programa Fortran “qtms”, desarrollado por el profesor Luis Rincón. Este programa utiliza los valores de las propiedades en los puntos críticos de enlace, junto con los datos experimentales de la actividad biológica para calcular la correlación entre ellos. Es esta etapa las exigencias computacionales no son muy elevadas, por lo que no se requiere una máquina particularmente poderosa y la ejecución de los cálculos consume mucho menos tiempo que los del paso anterior.

## Herramientas Estadísticas

Los resultados del paso anterior se emplean en un análisis de QSAR, en este contexto, el método estadístico más empleado es la regresión lineal simple. La regresión lineal se basa en encontrar los valores de la pendiente y del intercepto de una recta que minimice la suma del cuadrado de la diferencia entre los valores predichos por la recta y los valores experimentales. Se denomina simple, ya que en esta relación funcional existe sólo una variable independiente:

$$y = mx + c$$

donde,

$$m = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \langle x \rangle)(y_i - \langle y \rangle)}{\sum_{i=1}^N (x_i - \langle x \rangle)^2}$$

Y

$$c = \langle y \rangle - m\langle x \rangle.$$

Aquí,  $N$  el número de medidas, y  $\langle x \rangle$  e  $\langle y \rangle$  son, respectivamente, los promedios de las variables independiente y dependiente. En el caso de las QSARs, las variables independientes representan los descriptores, mientras que las variables dependientes son los efectos a modelar, como la actividad biológica.

La recta obtenida, resultado del ajuste lineal, permite realizar ciertos análisis respecto a la correlación entre los datos suministrados, la validez del método, y el alcance del mismo. Una de las formas de estimar la “calidad” de la regresión, es a través del cuadrado del *coeficiente de correlación*,  $r^2$ , el cual se define como:

$$r^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^N (y_i - y_{calc,i})^2}{\sum_{i=1}^N (y_i - \langle y \rangle)^2}$$

En esta expresión,  $y_i$  son los valores experimentales para un dado  $x$ , e  $y_{calc,i}$  es el valor correspondiente de la recta para ese punto. El parámetro  $r^2$  puede tener valores entre cero y uno, e indica la proporción de variación en la variable dependiente mediante la regresión. Mientras más cercano a uno, mejor serán las predicciones de los valores experimentales hechas por el ajuste lineal.

Para verificar la validez del ajuste, y evaluar el poder de predicción del método se emplea una validación cruzada o *cross-validation*. Éste método implica la remoción de algunos valores del conjunto inicial, para construir la regresión con los datos remanentes, y luego aplicar dicha regresión para predecir los valores que han sido excluidos (Leach y Gillet, 2007). La forma más simple de hacer validación cruzada es a través del método conocido como “dejar-uno-afuera” (LOO, por las siglas de su nombre en inglés, *leave-one-out*) donde sólo se remueve un valor. Repetir este proceso para cada uno de los valores del conjunto a modelar conlleva a un  $r^2$  de validación cruzada, o  $q^2$ . Este método produce coeficientes de correlación,  $q^2$ , menores o iguales al valor  $r^2$  de la serie que se está validando (O'Brien y Popelier, 2001). La forma de calcular  $q^2$  es muy parecida a la de  $r^2$ , sólo se sustituyen los  $y_{calc,i}$  por  $y_{pred,i}$ , esto es, por los puntos predichos por los subconjuntos:

$$q^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^N (y_i - y_{pred,i})^2}{\sum_{i=1}^N (y_i - \langle y \rangle)^2}$$

Estas pruebas estadísticas se realizan sobre los datos obtenidos por el programa “qtms”, y como ya se ha mencionado, esta etapa tampoco consume demasiado tiempo de cómputo en comparación con el requerido en el primer paso.

www.bdigital.ula.ve

## CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y ANÁLISIS

### Optimización Geométrica

Las energías correspondientes a las estructuras optimizadas de cada uno de los compuestos considerados se reportan en la Tabla 4.1. Ahí se presentan la energía absoluta ( $\epsilon_{\text{DFT}}$ ) y la energía relativa ( $\epsilon_r$ ), referida al compuesto con menor magnitud de energía absoluta (compuesto 1).

Tabla 4.1. Energías absolutas y relativas de las estructuras optimizadas.

Compuesto	$\epsilon_{\text{DFT}}$	$\epsilon_r$
1	-571,9305	0,0000
2	-688,6792	-116,7488
3	-880,4608	-308,5303
4	-841,1342	-269,2037
5	-1.045,6903	-473,7598
6	-996,2259	-424,2954
7	-995,0445	-423,1140
8 <sup>a</sup>	-587,9545	-16,0240
8b	-587,9579	-16,0275
9 <sup>a</sup>	-587,9536	-16,0231
9B	-587,9512	-16,0207
10	-669,2460	-97,3155

Las energías absolutas no son prácticas a la hora de hacer observaciones, por lo que usualmente se emplean las energías relativas. Se obtiene que los compuestos de mayor actividad (aquellos con CMI más bajo) poseen energías cercanas a las del compuesto de referencia, excepto el compuesto 10, que posee una energía similar a la del compuesto 2. En general se obtiene que estas energías no están correlacionadas directamente con las actividades biológicas (dadas en la Tabla 1.1).

Los gráficos a continuación muestran las geometrías optimizadas de cada una de las moléculas. En ellos se indica la numeración de los átomos, que será empleada para los cálculos computacionales y usada en las tablas de resultados para distancias de enlace y ángulos de enlace.

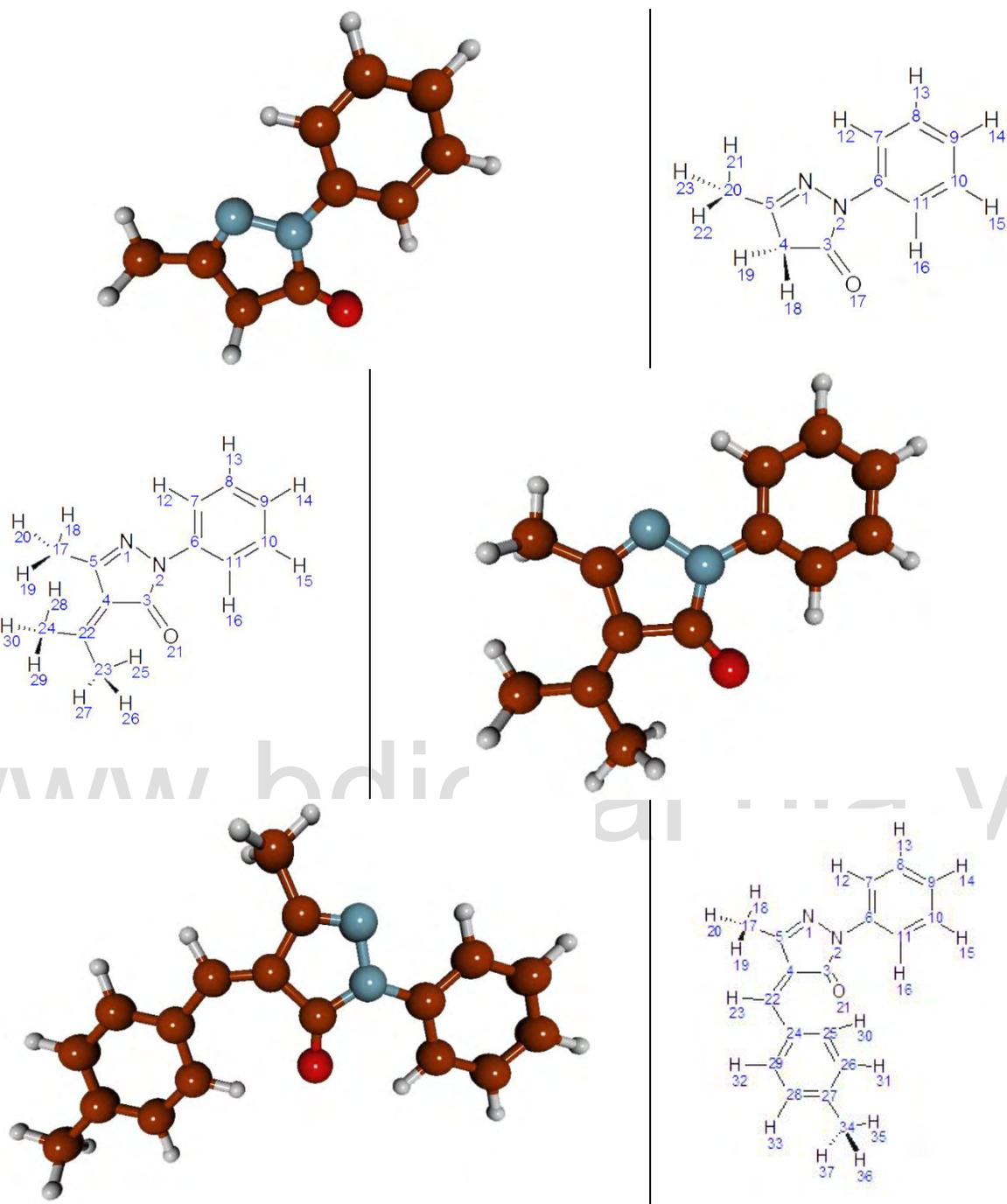


Figura 4.1. Moléculas 1, 2 y 3 optimizadas.

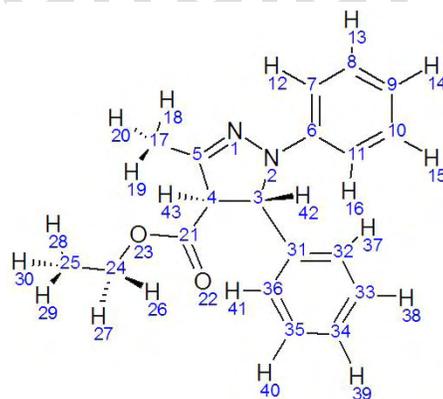
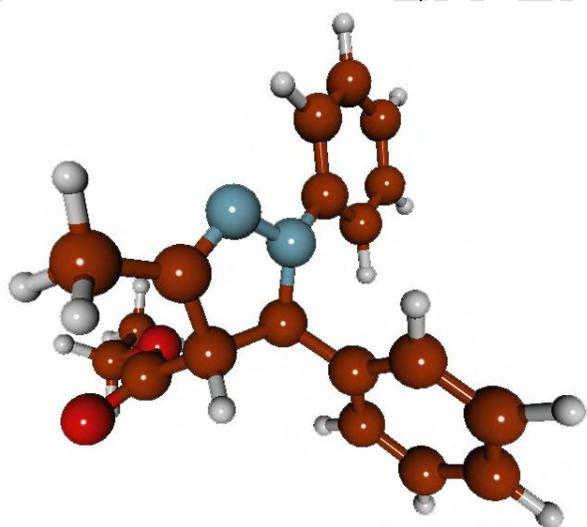
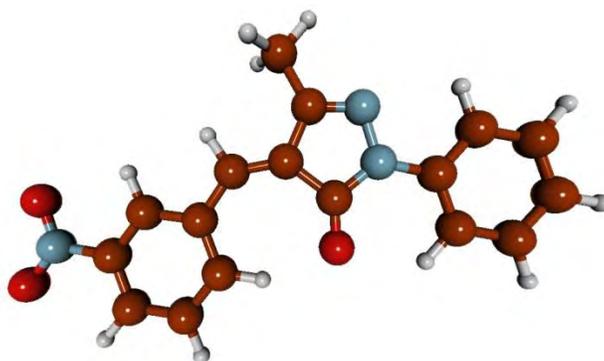
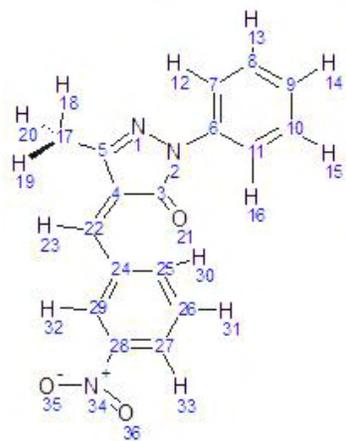
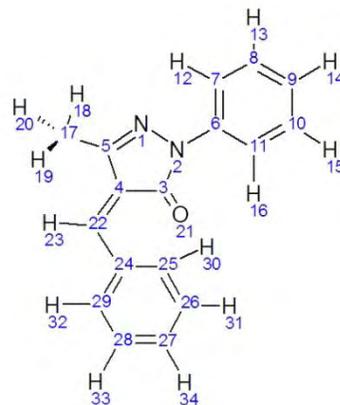
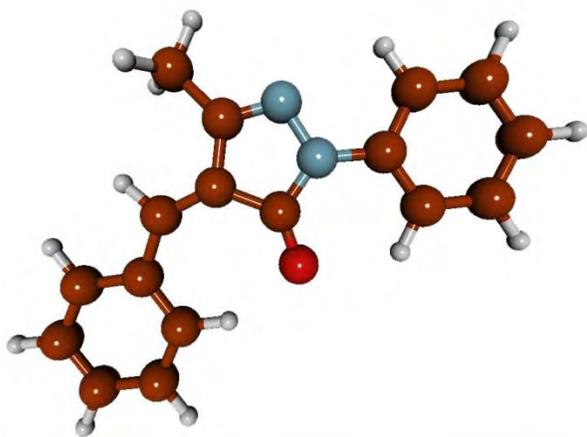


Figura 4.2. Moléculas 4, 5 y 6 optimizadas.

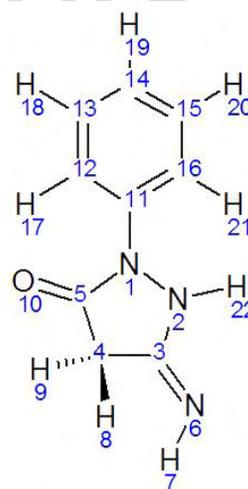
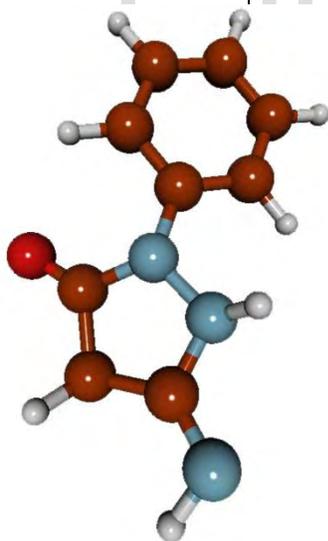
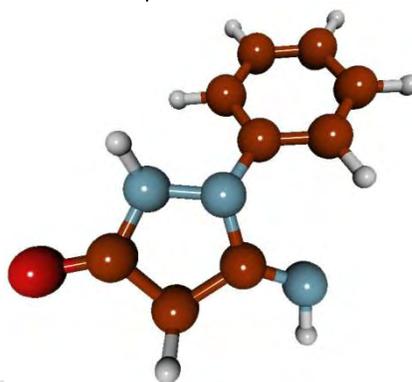
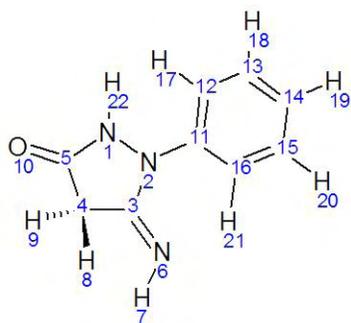
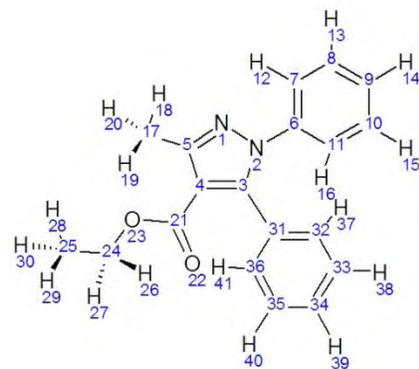
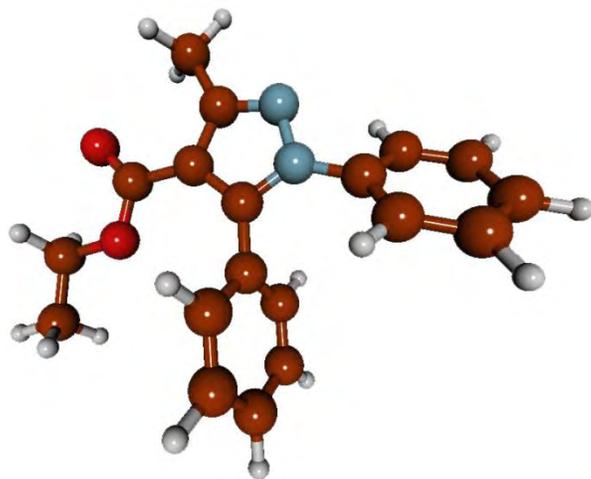


Figura 4.3. Moléculas 7, 8a y 8b optimizadas.

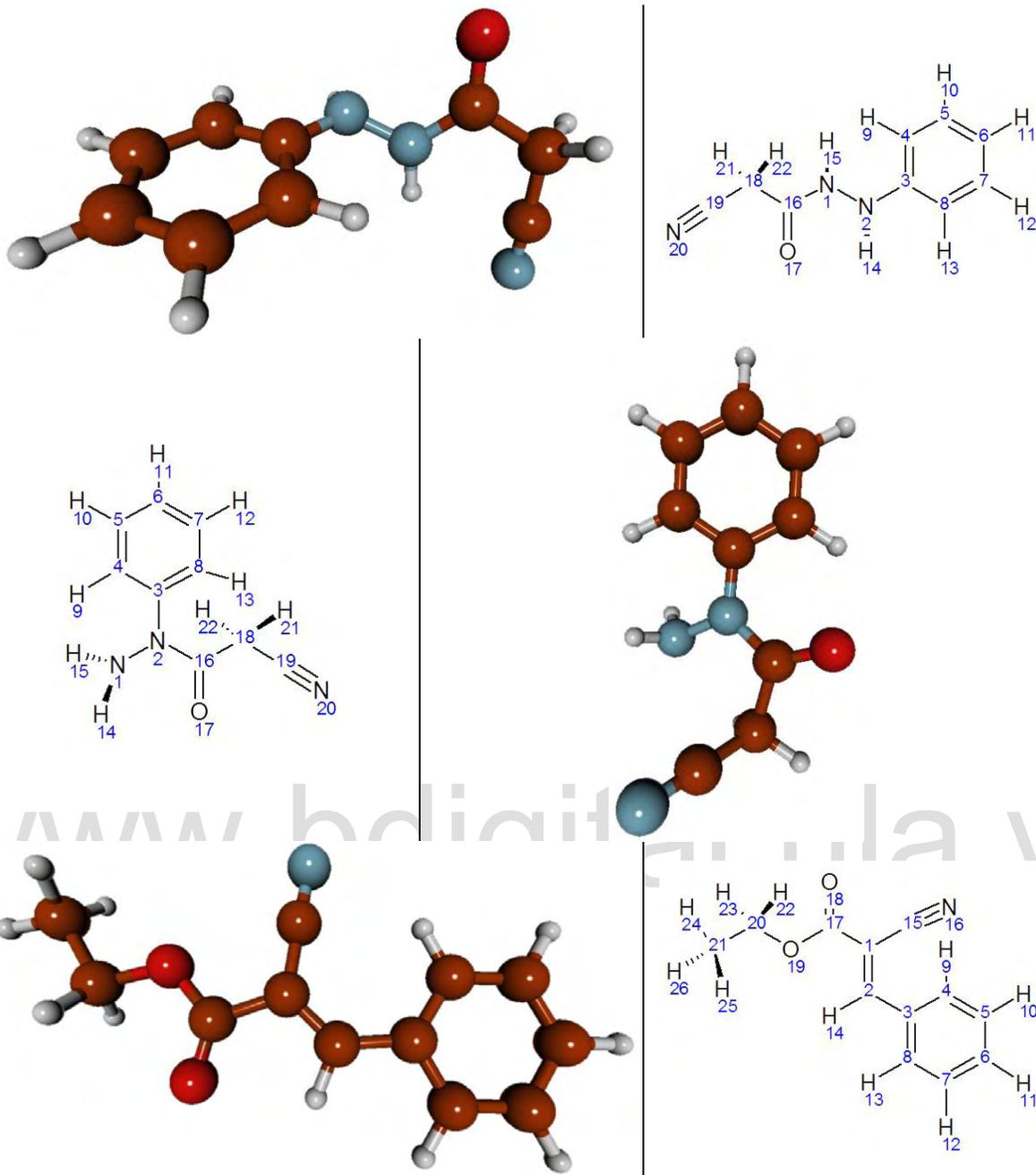


Figura 4.4. Moléculas 9A, 9B y 10 optimizadas.

En las tablas a continuación, para todos los compuestos estudiados, se presentan los resultados para las distancias y ángulos de enlace calculados, así como los promedios obtenidos mediante una búsqueda exhaustiva en más de 40000 compuestos que presentaran fragmentos similares, a través de la base de datos de la *Cambridge Structural Data base* (CSD V 5.35) con el programa Mogul 1.6.1, ambos de la *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC).

Tabla 4.2. Resultados de distancias de enlace [Å] y ángulos de enlace para la molécula 1.

Distancias			Ángulos		
Átomos	<i>Ab initio</i>	CSD	Átomos	<i>Ab initio</i>	CSD
C <sub>8</sub> -C <sub>7</sub>	1,391	1,384	C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	119,086	119,885
C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	1,393	1,376	C <sub>9</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>7</sub>	120,765	120,216
C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	1,392	1,384	C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	121,105	120,216
C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	1,392	1,376	C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	119,761	119,141
C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub>	1,401	1,388	C <sub>8</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub>	119,850	119,702
C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub>	1,402	1,388	C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub>	119,432	119,702
O <sub>17</sub> -C <sub>3</sub>	1,210	1,226	C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub>	119,306	119,735
C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub>	1,419	1,426	C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub>	120,932	119,735
N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	1,401	1,385	C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	118,674	118,682
C <sub>20</sub> -C <sub>5</sub>	1,491	1,494	C <sub>20</sub> -C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	121,812	121,778
C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	1,283	1,280	C <sub>20</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub>	125,848	123,539
C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	1,526	1,500	C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	128,921	128,873
C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	1,394	1,379	C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	112,340	114,560
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1,499	1,414	C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub>	108,953	107,951
			O <sub>17</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	127,841	128,454
			C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	112,405	112,819
			C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	104,347	104,983
			O <sub>17</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	127,812	126,447
			C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	101,955	102,495

Se obtiene que la estructura optimizada es muy cercana a la planaridad y que las distancias y ángulos de enlace calculados son cercanos a los promedios de las distancias y ángulos de enlace correspondientes a las estructuras cristalográficas reportadas. Estas tendencias se repiten para los resultados de la mayoría de las moléculas del conjunto.

Tabla 4.3. Resultados de distancias de enlace [Å] y ángulos de enlace para la molécula 2.

Distancias			Ángulos		
Átomos	<i>Ab initio</i>	CSD	Átomos	<i>Ab initio</i>	CSD
C <sub>8</sub> -C <sub>7</sub>	1,390	1,384	C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	119,033	119,885
C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	1,393	1,376	C <sub>9</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>7</sub>	120,769	120,216
C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	1,392	1,384	C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	121,139	120,216
C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	1,392	1,376	C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>11</sub>	119,662	119,141
C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub>	1,401	1,388	C <sub>8</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub>	119,926	119,702
C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub>	1,402	1,388	C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub>	119,471	119,702
O <sub>21</sub> -C <sub>3</sub>	1,220	1,227	C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub>	119,190	119,735
C <sub>17</sub> -C <sub>5</sub>	1,497	1,495	C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub>	121,148	119,735
C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub>	1,418	1,426	C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	118,969	118,682
N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	1,389	1,385	C <sub>17</sub> -C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	118,317	119,190
C <sub>23</sub> -C <sub>22</sub>	1,501	1,504	C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub>	109,076	105,799
C <sub>24</sub> -C <sub>22</sub>	1,507	1,504	C <sub>17</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub>	130,547	130,000
C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	1,295	1,317	C <sub>23</sub> -C <sub>22</sub> -C <sub>24</sub>	114,364	114,404
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1,465	1,429	C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	111,136	111,574
C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	1,495	1,455	O <sub>21</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	129,054	130,308

C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	1,394	1,377	C <sub>23</sub> -C <sub>22</sub> -C <sub>3</sub>	124,210	122,960
C <sub>22</sub> -C <sub>3</sub>	1,357	1,347	C <sub>24</sub> -C <sub>22</sub> -C <sub>3</sub>	121,426	122,960
			C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	111,833	111,979
			O <sub>21</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	126,905	125,900
			C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	129,198	129,165
			C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	104,041	104,897
			C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	103,914	105,183
			C <sub>22</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	132,771	129,517
			C <sub>22</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	123,315	124,162

Tabla 4.4. Resultados de distancias de enlace [Å] y ángulos de enlace para la molécula 3.

Distancias			Ángulos		
Átomos	<i>Ab initio</i>	CSD	Átomos	<i>Ab initio</i>	CSD
C <sub>8</sub> -C <sub>7</sub>	1,390	1,384	C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	119,019	119,885
C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	1,393	1,376	C <sub>9</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>7</sub>	120,778	120,216
C <sub>28</sub> -C <sub>29</sub>	1,387	1,383	C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	121,151	120,216
C <sub>25</sub> -C <sub>26</sub>	1,386	1,383	C <sub>34</sub> -C <sub>27</sub> -C <sub>28</sub>	121,418	120,926
C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	1,392	1,384	C <sub>34</sub> -C <sub>27</sub> -C <sub>26</sub>	120,632	120,926
C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	1,392	1,376	C <sub>29</sub> -C <sub>28</sub> -C <sub>27</sub>	120,770	121,381
C <sub>28</sub> -C <sub>27</sub>	1,399	1,383	C <sub>25</sub> -C <sub>26</sub> -C <sub>27</sub>	121,861	121,381
C <sub>26</sub> -C <sub>27</sub>	1,402	1,383	C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	119,601	119,141
C <sub>34</sub> -C <sub>27</sub>	1,507	1,507	C <sub>28</sub> -C <sub>27</sub> -C <sub>26</sub>	117,950	118,142
C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub>	1,402	1,388	C <sub>8</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub>	119,953	119,702
C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub>	1,402	1,388	C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub>	119,497	119,702
C <sub>29</sub> -C <sub>24</sub>	1,410	1,390	C <sub>25</sub> -C <sub>24</sub> -C <sub>29</sub>	117,647	117,643
C <sub>25</sub> -C <sub>24</sub>	1,412	1,390	C <sub>28</sub> -C <sub>29</sub> -C <sub>24</sub>	121,463	121,288
O <sub>21</sub> -C <sub>3</sub>	1,222	1,227	C <sub>26</sub> -C <sub>25</sub> -C <sub>24</sub>	120,309	121,288
C <sub>24</sub> -C <sub>22</sub>	1,450	1,465	C <sub>29</sub> -C <sub>24</sub> -C <sub>22</sub>	116,794	121,223
C <sub>17</sub> -C <sub>5</sub>	1,494	1,495	C <sub>25</sub> -C <sub>24</sub> -C <sub>22</sub>	125,559	121,223
C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub>	1,418	1,426	C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub>	119,008	119,735
N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	1,394	1,385	C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub>	121,391	119,735
C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	1,293	1,317	C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	118,603	118,682
C <sub>22</sub> -C <sub>3</sub>	1,361	1,347	C <sub>17</sub> -C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	120,747	119,190
C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	1,394	1,377	C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub>	108,045	105,799
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1,459	1,422	C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	112,338	111,979
C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	1,492	1,459	O <sub>21</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	125,945	125,900
			C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	129,059	129,165
			C <sub>17</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub>	127,307	127,941
			C <sub>24</sub> -C <sub>22</sub> -C <sub>4</sub>	134,795	131,811
			C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	111,945	111,704
			O <sub>21</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	130,358	129,844
			C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	103,697	104,174
			C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	103,974	104,821
			C <sub>22</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	132,388	126,399
			C <sub>22</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	123,638	123,673

Tabla 4.5. Resultados de distancias de enlace [Å] y ángulos de enlace para la molécula 4.

Distancias			Ángulos		
Átomos	<i>Ab initio</i>	CSD	Átomos	<i>Ab initio</i>	CSD
C <sub>8</sub> -C <sub>7</sub>	1,390	1,384	C <sub>27</sub> -C <sub>28</sub> -C <sub>29</sub>	119,715	120,216
C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	1,393	1,376	C <sub>27</sub> -C <sub>26</sub> -C <sub>25</sub>	120,798	120,216
C <sub>27</sub> -C <sub>28</sub>	1,395	1,376	C <sub>28</sub> -C <sub>27</sub> -C <sub>26</sub>	119,825	119,885
C <sub>28</sub> -C <sub>29</sub>	1,387	1,384	C <sub>10</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>8</sub>	119,025	119,885
C <sub>26</sub> -C <sub>27</sub>	1,395	1,376	C <sub>9</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>7</sub>	120,779	120,216
C <sub>25</sub> -C <sub>26</sub>	1,389	1,384	C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	121,145	120,216
C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	1,392	1,384	C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	119,620	119,141
C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	1,392	1,376	C <sub>8</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub>	119,940	119,702
C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub>	1,402	1,388	C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub>	119,491	119,702
C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub>	1,402	1,388	C <sub>25</sub> -C <sub>24</sub> -C <sub>29</sub>	118,214	117,643
C <sub>29</sub> -C <sub>24</sub>	1,412	1,390	C <sub>28</sub> -C <sub>29</sub> -C <sub>24</sub>	121,293	120,645
C <sub>25</sub> -C <sub>24</sub>	1,410	1,390	C <sub>26</sub> -C <sub>25</sub> -C <sub>24</sub>	120,154	120,645
O <sub>21</sub> -C <sub>3</sub>	1,222	1,227	C <sub>29</sub> -C <sub>24</sub> -C <sub>22</sub>	116,525	121,223
C <sub>24</sub> -C <sub>22</sub>	1,453	1,465	C <sub>25</sub> -C <sub>24</sub> -C <sub>22</sub>	125,261	121,223
C <sub>17</sub> -C <sub>5</sub>	1,494	1,495	C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub>	118,995	119,735
C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub>	1,419	1,426	C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub>	121,385	119,735
N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	1,395	1,385	C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	118,609	118,682
C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	1,293	1,317	C <sub>17</sub> -C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	120,782	119,190
C <sub>22</sub> -C <sub>3</sub>	1,360	1,347	C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub>	108,110	105,799
C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	1,393	1,377	C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	112,346	111,979
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1,460	1,422	O <sub>21</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	125,975	125,900
C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	1,494	1,459	C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	129,046	129,165
			C <sub>17</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub>	127,304	127,941
			C <sub>24</sub> -C <sub>22</sub> -C <sub>4</sub>	134,806	131,811
			C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	111,914	111,704
			O <sub>21</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	130,330	129,844
			C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	103,695	104,174
			C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	103,935	104,821
			C <sub>22</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	132,493	126,399
			C <sub>22</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	123,572	123,673

Tabla 4.6. Resultados de distancias de enlace [Å] y ángulos de enlace para la molécula 5.

Distancias			Ángulos		
Átomos	<i>Ab initio</i>	CSD	Átomos	<i>Ab initio</i>	CSD
C <sub>8</sub> -C <sub>7</sub>	1,390	1,384	C <sub>10</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>8</sub>	119,079	119,885
C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	1,393	1,376	C <sub>9</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>7</sub>	120,756	120,216
C <sub>26</sub> -C <sub>27</sub>	1,391	1,384	C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	121,116	120,216
C <sub>26</sub> -C <sub>25</sub>	1,392	1,384	C <sub>25</sub> -C <sub>26</sub> -C <sub>27</sub>	121,043	120,232
C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	1,392	1,384	C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>11</sub>	119,730	119,141
C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	1,392	1,376	C <sub>8</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub>	119,883	119,702
C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub>	1,401	1,388	C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub>	119,437	119,702
C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub>	1,401	1,388	C <sub>26</sub> -C <sub>25</sub> -C <sub>24</sub>	120,512	120,645

C <sub>25</sub> -C <sub>24</sub>	1,411	1,390	C <sub>25</sub> -C <sub>24</sub> -C <sub>22</sub>	125,492	121,223
O <sub>21</sub> -C <sub>3</sub>	1,222	1,227	C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub>	118,935	119,735
C <sub>29</sub> -C <sub>24</sub>	1,407	1,395	C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub>	121,335	119,735
C <sub>24</sub> -C <sub>22</sub>	1,457	1,465	C <sub>25</sub> -C <sub>24</sub> -C <sub>29</sub>	118,265	118,691
C <sub>17</sub> -C <sub>5</sub>	1,494	1,495	C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	118,574	118,682
C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub>	1,421	1,426	C <sub>17</sub> -C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	120,992	119,190
N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	1,395	1,385	C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub>	108,333	105,799
C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	1,292	1,317	C <sub>29</sub> -C <sub>24</sub> -C <sub>22</sub>	116,242	120,846
C <sub>22</sub> -C <sub>3</sub>	1,357	1,347	C <sub>27</sub> -C <sub>28</sub> -C <sub>29</sub>	122,017	119,715
C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	1,389	1,377	C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	112,329	111,979
C <sub>27</sub> -C <sub>28</sub>	1,391	1,380	O <sub>21</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	126,247	125,900
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1,461	1,422	C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	129,095	129,165
C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	1,497	1,459	C <sub>17</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub>	127,295	127,941
C <sub>29</sub> -C <sub>28</sub>	1,384	1,383	C <sub>24</sub> -C <sub>22</sub> -C <sub>4</sub>	134,353	131,811
C <sub>28</sub> -N <sub>34</sub>	1,481	1,459	C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	111,713	111,704
N <sub>34</sub> -O <sub>35</sub>	1,223	1,223	C <sub>24</sub> -C <sub>29</sub> -C <sub>28</sub>	119,950	118,943
N <sub>34</sub> -O <sub>36</sub>	1,222	1,223	C <sub>26</sub> -C <sub>27</sub> -C <sub>28</sub>	118,213	118,759
			O <sub>21</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	130,020	129,844
			C <sub>29</sub> -C <sub>28</sub> -N <sub>34</sub>	118,814	118,910
			C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	103,733	104,174
			C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	103,891	104,821
			O <sub>35</sub> -N <sub>34</sub> -C <sub>28</sub>	117,580	119,179
			O <sub>36</sub> -N <sub>34</sub> -C <sub>28</sub>	117,424	119,179
			C <sub>22</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	132,459	126,399
			C <sub>27</sub> -C <sub>28</sub> -N <sub>34</sub>	119,169	119,082
			C <sub>22</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	123,649	123,673
			O <sub>35</sub> -N <sub>34</sub> -O <sub>36</sub>	124,996	121,553

Como se puede observar en la figura 4.2 y 4.3, para los siguientes compuestos se obtiene una separación de la planaridad, por lo que es necesario la inclusión de los *ángulos diedro* entre el plano del anillo pirazolónico y el de los sustituyentes. Los *ángulos diedro* son una medida de la rotación de un plano respecto a otro. Si se toma un enlace  $b_2$  entre dos átomos  $x$  e  $y$ , el ángulo diedro  $\Phi$  será aquel formado entre el enlace  $b_1$ , formado con alguno de los sustituyentes de  $x$ ,  $w$  en la figura 4.5, con el enlace  $b_3$ , formado con uno de los sustituyentes de  $y$ ,  $z$  en la figura 4.5, y se denota como el ángulo diedro  $w-x-y-z$ . Los ángulos diedro van de  $-180^\circ$  a  $180^\circ$ . La forma correcta de medir es ir del enlace  $b_1$  al  $b_3$ , si es en sentido horario es positivo el ángulo, mientras que si va en sentido antihorario, éste será negativo.

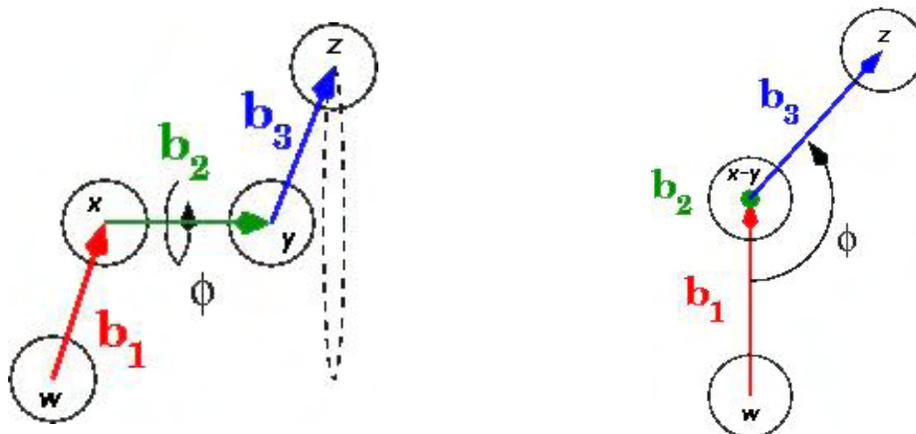


Figura 4.5. Representación lateral (izquierda) de un ángulo diedro, y representación frontal (derecha) de un ángulo diedro.

Tabla 4.7. Resultados de distancias de enlace [Å], ángulos de enlace y ángulos diedro para la molécula 6.

Distancias			Ángulos		
Átomos	<i>Ab initio</i>	CSD	Átomos	<i>Ab initio</i>	CSD
C <sub>8</sub> -C <sub>7</sub>	1,389	1,384	C <sub>34</sub> -C <sub>35</sub> -C <sub>36</sub>	120,019	120,216
C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	1,395	1,376	C <sub>34</sub> -C <sub>33</sub> -C <sub>32</sub>	120,291	120,216
C <sub>34</sub> -C <sub>35</sub>	1,393	1,376	C <sub>33</sub> -C <sub>34</sub> -C <sub>35</sub>	119,629	119,885
C <sub>35</sub> -C <sub>36</sub>	1,393	1,384	C <sub>10</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>8</sub>	118,765	119,885
C <sub>33</sub> -C <sub>34</sub>	1,394	1,376	C <sub>9</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>7</sub>	121,123	120,216
C <sub>33</sub> -C <sub>32</sub>	1,393	1,384	C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	120,986	120,216
C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	1,392	1,384	C <sub>35</sub> -C <sub>36</sub> -C <sub>31</sub>	120,671	120,631
C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	1,392	1,376	C <sub>33</sub> -C <sub>32</sub> -C <sub>31</sub>	120,425	120,631
C <sub>36</sub> -C <sub>31</sub>	1,398	1,386	C <sub>32</sub> -C <sub>31</sub> -C <sub>36</sub>	118,964	118,312
C <sub>32</sub> -C <sub>31</sub>	1,397	1,386	C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>11</sub>	118,821	119,141
C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub>	1,406	1,388	C <sub>8</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub>	120,109	119,702
C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub>	1,405	1,388	C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub>	120,194	119,702
C <sub>25</sub> -C <sub>24</sub>	1,513	1,460	O <sub>23</sub> -C <sub>24</sub> -C <sub>25</sub>	107,543	108,414
O <sub>23</sub> -C <sub>24</sub>	1,452	1,463	C <sub>36</sub> -C <sub>31</sub> -C <sub>3</sub>	119,595	120,745
O <sub>22</sub> -C <sub>21</sub>	1,206	1,207	C <sub>32</sub> -C <sub>31</sub> -C <sub>3</sub>	121,387	120,745
O <sub>23</sub> -C <sub>21</sub>	1,344	1,329	O <sub>23</sub> -C <sub>21</sub> -O <sub>22</sub>	124,004	124,066
C <sub>31</sub> -C <sub>3</sub>	1,521	1,514	C <sub>24</sub> -O <sub>23</sub> -C <sub>21</sub>	116,375	116,653
C <sub>4</sub> -C <sub>21</sub>	1,525	1,516	O <sub>22</sub> -C <sub>21</sub> -C <sub>4</sub>	122,889	124,545
C <sub>17</sub> -C <sub>5</sub>	1,492	1,498	C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub>	120,708	120,398
C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub>	1,398	1,402	C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub>	120,466	120,398
N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	1,372	1,378	O <sub>23</sub> -C <sub>21</sub> -C <sub>4</sub>	113,066	110,986
C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	1,280	1,294	C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	119,725	119,286
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1,529	1,503	C <sub>17</sub> -C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	123,005	119,576
C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	1,478	1,475	C <sub>21</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	110,196	112,223
C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	1,556	1,550	C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub>	110,560	107,661
<b>Ángulos diedro</b>			C <sub>31</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	112,429	113,517
N <sub>1</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>21</sub>		-123,137	C <sub>31</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	113,587	113,242
C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>21</sub> -O <sub>23</sub>		95,598	C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	101,922	101,285

C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>31</sub>	120,078	C <sub>17</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub>	124,152	124,998
C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>31</sub> -C <sub>36</sub>	92,638	C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	112,651	111,156
C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>6</sub>	-158,990	C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	124,570	124,542
N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	7,570	C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	101,998	102,165
		C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>21</sub>	117,649	112,697
		C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	112,810	113,675

Tabla 4.8. Resultados de distancias de enlace [Å], ángulos de enlace y ángulos diedro para la molécula 7.

Distancias			Ángulos		
Átomos	<i>Ab initio</i>	CSD	Átomos	<i>Ab initio</i>	CSD
C <sub>8</sub> -C <sub>7</sub>	1,384	1,391	C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	119,604	119,885
C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	1,376	1,394	C <sub>34</sub> -C <sub>35</sub> -C <sub>36</sub>	120,198	120,216
C <sub>34</sub> -C <sub>35</sub>	1,376	1,394	C <sub>34</sub> -C <sub>33</sub> -C <sub>32</sub>	120,131	120,216
C <sub>35</sub> -C <sub>36</sub>	1,384	1,391	C <sub>35</sub> -C <sub>34</sub> -C <sub>33</sub>	119,724	119,885
C <sub>33</sub> -C <sub>34</sub>	1,376	1,393	C <sub>9</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>7</sub>	120,400	120,216
C <sub>33</sub> -C <sub>32</sub>	1,384	1,392	C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	120,506	120,216
C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	1,384	1,392	C <sub>35</sub> -C <sub>36</sub> -C <sub>31</sub>	120,444	120,352
C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	1,376	1,393	C <sub>33</sub> -C <sub>32</sub> -C <sub>31</sub>	120,500	120,352
C <sub>36</sub> -C <sub>31</sub>	1,389	1,400	C <sub>32</sub> -C <sub>31</sub> -C <sub>36</sub>	120,279	118,598
C <sub>32</sub> -C <sub>31</sub>	1,389	1,400	C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>11</sub>	120,279	119,141
C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub>	1,388	1,396	C <sub>8</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub>	119,666	119,702
C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub>	1,388	1,395	C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub>	119,533	119,702
C <sub>25</sub> -C <sub>24</sub>	1,460	1,514	O <sub>23</sub> -C <sub>24</sub> -C <sub>25</sub>	107,650	108,414
O <sub>22</sub> -C <sub>21</sub>	1,211	1,213	O <sub>23</sub> -C <sub>21</sub> -O <sub>22</sub>	122,727	123,282
O <sub>23</sub> -C <sub>24</sub>	1,463	1,445	C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub>	118,393	119,735
O <sub>23</sub> -C <sub>21</sub>	1,334	1,352	C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub>	121,302	119,735
C <sub>17</sub> -C <sub>5</sub>	1,495	1,495	C <sub>24</sub> -O <sub>23</sub> -C <sub>21</sub>	115,846	116,549
C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub>	1,426	1,429	C <sub>36</sub> -C <sub>31</sub> -C <sub>3</sub>	120,752	120,530
N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	1,385	1,365	C <sub>32</sub> -C <sub>31</sub> -C <sub>3</sub>	120,245	120,530
C <sub>4</sub> -C <sub>21</sub>	1,481	1,468	O <sub>22</sub> -C <sub>21</sub> -C <sub>4</sub>	123,790	124,579
C <sub>31</sub> -C <sub>3</sub>	1,479	1,479	C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	117,723	118,682
C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	1,317	1,320	C <sub>17</sub> -C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	120,205	119,190
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1,429	1,428	C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub>	105,998	105,799
C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	1,385	1,398	O <sub>23</sub> -C <sub>21</sub> -C <sub>4</sub>	113,481	112,115
C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	1,364	1,368	C <sub>17</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub>	129,045	130,000
<b>Ángulos diedro</b>			C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	110,750	111,574
N <sub>1</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>21</sub>	-176,646		C <sub>31</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	131,464	129,499
C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>21</sub> -O <sub>23</sub>	175,646		C <sub>6</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	129,994	129,555
C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>31</sub>	-176,543		C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	112,278	112,292
C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>31</sub> -C <sub>36</sub>	-65,148		C <sub>31</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	122,904	123,749
C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>6</sub>	178,617		C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>21</sub>	130,697	126,638
N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	-40,418		C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	105,562	106,044
			C <sub>21</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	123,784	128,536
			C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	105,409	106,062

De igual manera como consecuencia de la disposición de los sustituyentes en casos que existan restricciones espaciales (impedimento estérico) o en casos de repulsión o atracción electrónica notable, los siguientes compuestos presentan una notable desviación de la planaridad.

Tabla 4.9. Resultados de distancias de enlace [Å], ángulos de enlace y ángulos diedro para la molécula 8a.

Distancias			Ángulos		
Átomos	<i>Ab initio</i>	CSD	Átomos	<i>Ab initio</i>	CSD
C <sub>13</sub> -C <sub>12</sub>	1,392	1,384	C <sub>15</sub> -C <sub>14</sub> -C <sub>13</sub>	119,108	119,885
C <sub>13</sub> -C <sub>14</sub>	1,392	1,376	C <sub>14</sub> -C <sub>13</sub> -C <sub>12</sub>	120,655	120,216
C <sub>15</sub> -C <sub>16</sub>	1,391	1,384	C <sub>14</sub> -C <sub>15</sub> -C <sub>16</sub>	121,154	120,216
C <sub>14</sub> -C <sub>15</sub>	1,394	1,376	C <sub>16</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>12</sub>	119,573	119,141
C <sub>12</sub> -C <sub>11</sub>	1,402	1,388	C <sub>13</sub> -C <sub>12</sub> -C <sub>11</sub>	120,005	119,702
C <sub>16</sub> -C <sub>11</sub>	1,403	1,388	C <sub>15</sub> -C <sub>16</sub> -C <sub>11</sub>	119,503	119,702
O <sub>10</sub> -C <sub>5</sub>	1,206	1,228	C <sub>12</sub> -C <sub>11</sub> -N <sub>2</sub>	120,042	119,828
C <sub>11</sub> -N <sub>2</sub>	1,417	1,420	C <sub>16</sub> -C <sub>11</sub> -N <sub>2</sub>	120,355	119,828
N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	1,423	1,385	C <sub>11</sub> -N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	117,376	120,641
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1,519	1,502	O <sub>10</sub> -C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	124,941	125,275
C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	1,386	1,333	O <sub>10</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub>	128,943	127,120
C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	1,401	1,377	C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	106,101	107,668
C <sub>3</sub> -N <sub>6</sub>	1,272	1,267	C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	106,712	109,858
C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	1,519	1,455	C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	104,752	102,556
<b>Ángulos diedro</b>			C <sub>11</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	127,521	127,977
C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>11</sub>		166,027	C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub>	111,045	113,961
N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>16</sub>		169,167	C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	109,816	110,165
			C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>6</sub>	130,131	130,448
			N <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>6</sub>	123,150	124,651

Tabla 4.10. Resultados de distancias de enlace [Å], ángulos de enlace y ángulos diedro para la molécula 8b.

Distancias			Ángulos		
Átomos	<i>Ab initio</i>	CSD	Átomos	<i>Ab initio</i>	CSD
C <sub>13</sub> -C <sub>12</sub>	1,390	1,384	C <sub>15</sub> -C <sub>14</sub> -C <sub>13</sub>	119,232	119,885
C <sub>13</sub> -C <sub>14</sub>	1,394	1,376	C <sub>14</sub> -C <sub>13</sub> -C <sub>12</sub>	121,056	120,216
C <sub>15</sub> -C <sub>16</sub>	1,392	1,384	C <sub>14</sub> -C <sub>15</sub> -C <sub>16</sub>	120,639	120,216
C <sub>14</sub> -C <sub>15</sub>	1,392	1,376	C <sub>12</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>16</sub>	119,851	119,141
C <sub>12</sub> -C <sub>11</sub>	1,402	1,388	C <sub>13</sub> -C <sub>12</sub> -C <sub>11</sub>	119,395	119,702
C <sub>16</sub> -C <sub>11</sub>	1,401	1,388	C <sub>15</sub> -C <sub>16</sub> -C <sub>11</sub>	119,825	119,702
O <sub>10</sub> -C <sub>5</sub>	1,210	1,226	C <sub>12</sub> -C <sub>11</sub> -N <sub>1</sub>	120,316	119,828
C <sub>11</sub> -N <sub>1</sub>	1,416	1,420	C <sub>16</sub> -C <sub>11</sub> -N <sub>1</sub>	119,823	119,828
N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	1,429	1,385	C <sub>11</sub> -N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub>	118,207	120,641
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1,525	1,500	C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	106,676	107,772
C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	1,386	1,386	O <sub>10</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub>	127,131	128,454
C <sub>3</sub> -N <sub>6</sub>	1,267	1,267	O <sub>10</sub> -C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	126,520	124,547
C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	1,409	1,332	C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	104,302	102,553

C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	1,510	1,455	C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	106,314	105,256
<b>Ángulos diedro</b>			C <sub>11</sub> -N <sub>1</sub> -C <sub>5</sub>	127,599	129,163
C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub> -C <sub>11</sub>	-175,373		C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	108,292	108,056
N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>16</sub>	-168,984		C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub>	111,509	111,800
			C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>6</sub>	132,818	127,111

Tabla 4.11. Resultados de distancias de enlace [Å], ángulos de enlace y ángulos diedro para la molécula 9A.

Distancias			Ángulos		
Átomos	<i>Ab initio</i>	CSD	Átomos	<i>Ab initio</i>	CSD
C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub>	1,393	1,384	C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	119,024	119,885
C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	1,392	1,376	C <sub>6</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub>	120,959	120,216
C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	1,389	1,384	C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	120,628	120,216
C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	1,395	1,376	C <sub>8</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	119,218	119,054
C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	1,399	1,388	C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	119,904	119,719
C <sub>8</sub> -C <sub>3</sub>	1,402	1,388	C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>3</sub>	120,267	119,719
O <sub>17</sub> -C <sub>16</sub>	1,206	1,228	C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	122,054	120,523
C <sub>19</sub> -N <sub>20</sub>	1,153	1,137	C <sub>8</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	118,697	120,523
C <sub>19</sub> -C <sub>18</sub>	1,457	1,453	C <sub>18</sub> -C <sub>19</sub> -N <sub>20</sub>	177,713	177,555
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1,406	1,396	O <sub>17</sub> -C <sub>16</sub> -N <sub>1</sub>	125,732	122,616
C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	1,380	1,391	C <sub>16</sub> -N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub>	120,824	119,982
N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	1,369	1,342	C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	118,822	116,845
C <sub>16</sub> -N <sub>1</sub>	1,549	1,517	C <sub>19</sub> -C <sub>18</sub> -C <sub>16</sub>	117,137	111,587
C <sub>18</sub> -C <sub>16</sub>	1,393	1,384	O <sub>17</sub> -C <sub>16</sub> -C <sub>18</sub>	119,264	122,000
<b>Ángulos diedro</b>			C <sub>18</sub> -C <sub>16</sub> -N <sub>1</sub>	114,999	115,012
C <sub>16</sub> -N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	-121,316				
N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	22,641				

Tabla 4.12. Resultados de distancias de enlace [Å], ángulos de enlace y ángulos diedro para la molécula 9B.

Distancias			Ángulos		
Átomos	<i>Ab initio</i>	CSD	Átomos	<i>Ab initio</i>	CSD
C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	1,391	1,384	C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>5</sub>	118,979	119,885
C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub>	1,393	1,376	C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	121,262	120,216
C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub>	1,392	1,384	C <sub>6</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub>	120,483	120,216
C <sub>6</sub> -C <sub>5</sub>	1,391	1,376	C <sub>8</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	118,903	119,141
C <sub>8</sub> -C <sub>3</sub>	1,403	1,388	C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>3</sub>	119,768	119,702
C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	1,401	1,388	C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	120,603	119,702
O <sub>17</sub> -C <sub>16</sub>	1,211	1,226	C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	122,299	119,569
C <sub>19</sub> -N <sub>20</sub>	1,153	1,137	C <sub>8</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	118,775	119,569
N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	1,408	1,408	C <sub>18</sub> -C <sub>19</sub> -N <sub>20</sub>	178,776	177,555
C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>	1,435	1,426	O <sub>17</sub> -C <sub>16</sub> -N <sub>2</sub>	124,346	120,304
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1,458	1,453	C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub> -N <sub>1</sub>	119,556	117,451
C <sub>18</sub> -C <sub>19</sub>	1,386	1,425	C <sub>19</sub> -C <sub>18</sub> -C <sub>16</sub>	113,165	111,006
C <sub>16</sub> -N <sub>2</sub>	1,545	1,523	O <sub>17</sub> -C <sub>16</sub> -C <sub>18</sub>	120,108	121,198

C <sub>18</sub> -C <sub>16</sub>	1,391	1,384	C <sub>3</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>16</sub>	115,546	116,148
<b>Ángulos diedro</b>			C <sub>16</sub> -N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub>	124,583	124,120
C <sub>18</sub> -C <sub>16</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	177,416				
N <sub>2</sub> -C <sub>16</sub> -C <sub>18</sub> -C <sub>19</sub>	-66,103				

Se obtiene que el último compuesto no presenta desviación apreciable de la planaridad, por lo que se obvian los ángulos diedro en la siguiente Tabla.

Tabla 4.13. Resultados de distancias de enlace [Å] y ángulos de enlace para la molécula 10.

Distancias			Ángulos		
Átomos	<i>Ab initio</i>	CSD	Átomos	<i>Ab initio</i>	CSD
C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	1,394	1,376	C <sub>6</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub>	120,584	120,216
C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	1,396	1,376	C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	119,782	120,216
C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub>	1,388	1,384	C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>5</sub>	119,843	119,885
C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	1,388	1,384	C <sub>8</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	118,191	117,643
C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	1,409	1,390	O <sub>19</sub> -C <sub>20</sub> -C <sub>21</sub>	107,343	108,414
C <sub>8</sub> -C <sub>3</sub>	1,410	1,390	C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	120,378	120,645
C <sub>21</sub> -C <sub>20</sub>	1,513	1,460	C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>3</sub>	121,223	120,645
O <sub>18</sub> -C <sub>17</sub>	1,208	1,211	C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>2</sub>	125,065	121,223
C <sub>15</sub> -N <sub>16</sub>	1,156	1,143	C <sub>8</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>2</sub>	116,745	121,223
O <sub>19</sub> -C <sub>20</sub>	1,450	1,463	O <sub>19</sub> -C <sub>17</sub> -O <sub>18</sub>	124,464	123,282
O <sub>19</sub> -C <sub>17</sub>	1,340	1,334	C <sub>20</sub> -O <sub>19</sub> -C <sub>17</sub>	116,546	116,549
C <sub>3</sub> -C <sub>2</sub>	1,454	1,465	C <sub>1</sub> -C <sub>15</sub> -N <sub>16</sub>	179,649	177,704
C <sub>15</sub> -C <sub>1</sub>	1,424	1,429	C <sub>2</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>15</sub>	125,021	123,432
C <sub>2</sub> -C <sub>1</sub>	1,357	1,349	C <sub>3</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>1</sub>	132,397	131,279
C <sub>1</sub> -C <sub>17</sub>	1,500	1,484	O <sub>18</sub> -C <sub>17</sub> -C <sub>1</sub>	124,143	123,791
			C <sub>15</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>17</sub>	117,966	117,336
			O <sub>19</sub> -C <sub>17</sub> -C <sub>1</sub>	111,393	111,758
			C <sub>2</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>17</sub>	117,023	118,867

Antes de continuar quisiéramos mencionar que, luego de su síntesis y purificación, los compuestos considerados se encuentran en forma de aceites (Peña, 2012), por lo que no es posible obtener las medidas cristalográficas correspondientes, de ahí que como patrón de comparación sea necesario tomar como referencia el ya mencionado promedio de las magnitudes medidas en estructuras cristalográficas. También quisiéramos recalcar que es notoria la cercanía que para todos los casos existe entre las distancias de enlace y los ángulos de enlace, respecto a aquellos reportados para los promedios de las mismas magnitudes en estructuras cristalográficas.

### Espacio de Puntos Críticos de Enlace

La figura 4.6 muestra una representación espacial del espacio formado por los tres descriptores empleados en el estudio: la densidad electrónica,  $\rho(\mathbf{r})$ , (eje X), el Laplaciano de la densidad electrónica,  $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ , (eje Y) y la elipticidad,  $\varepsilon$ , (eje Z).

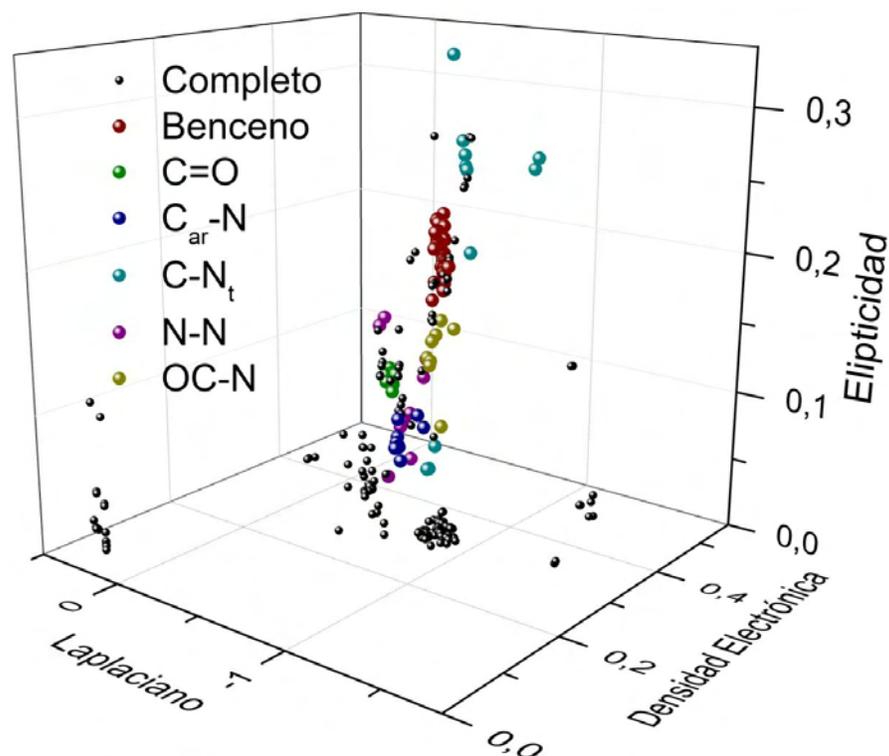


Figura 4.6. Representación en el espacio de los puntos críticos de enlace correspondientes a algunos enlaces comunes entre el conjunto de moléculas estudiadas. Benceno (en caso de más de anillo bencénico se toma el que está unido al nitrógeno);  $C_{ar}-N$  (Carbono aromático enlazado a nitrógeno),  $C-N_t$  (Carbono enlazado a nitrógeno formando dobles enlaces o triples enlaces),  $OC-N$  (nitrógeno enlazado a carbonilo).

Los puntos de este espacio corresponden a los enlaces analizados en este trabajo. Para un enlace dado, puntos dispersos, como en el caso del carbono-nitrógeno ( $C-N_t$ ), indican variaciones significativas entre molécula y molécula y podrían ser buenos candidatos a mostrar correlaciones con respecto a la actividad biológica, al contrario en los casos en que los puntos en el espacio de los BCP se encuentran aglomerados, los resultados caracterizando sus puntos críticos de enlace presentan valores similares para las diferentes moléculas, por lo que probablemente no exhibirán variaciones significativas con la actividad. De la figura 4.6 se observa que los puntos correspondientes a las series de  $N-N$ ,  $C-N_t$  y  $OC-N$  se encuentran más dispersos, por lo que se hará especial énfasis en ellos al momento de realizar la regresión lineal. Sin embargo, para la serie del benceno y del  $C_{ar}-N$ , sus puntos se observan mucho más concentradas en una región del espacio de los BCP, por lo que se podría esperar que estos enlaces no estén relacionados con el centro activo de la molécula.

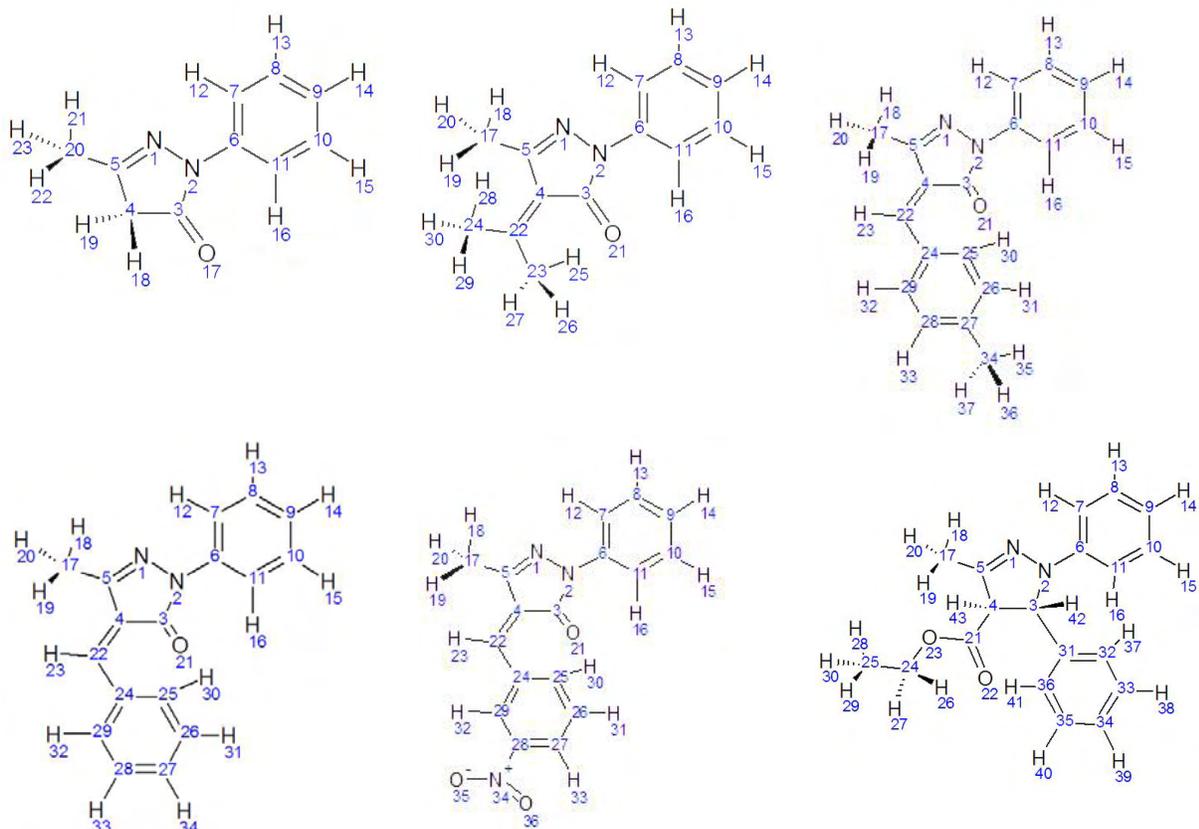


Figura 4.7. Moléculas enumeradas 1, 2 y 3 (fila superior) y 4, 5 y 6 (fila inferior)

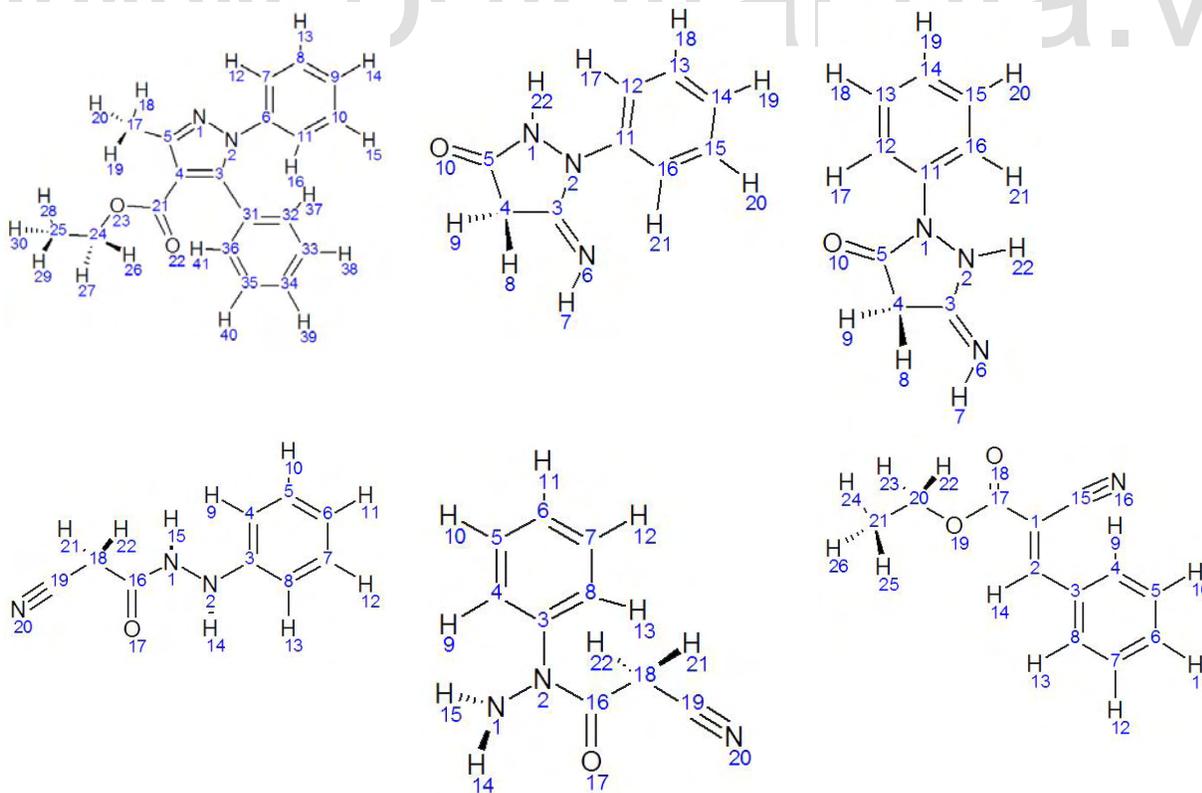


Figura 4.8. Moléculas enumeradas 7, 8a y 8b (fila superior) y 9A, 9B y 10 (fila inferior)

Para las moléculas estudiadas, las tablas mostradas a continuación recopilan las propiedades de los BCPs (elipticidad, densidad electrónica, y el Laplaciano de la densidad electrónica) para todos los enlaces de interés. La numeración correspondiente a los átomos es mostrada en las figuras 4.7 y 4.8.

Tabla 4.14. Recopilación de propiedades de los puntos críticos de la molécula 1.

#	Tipo	Átomos	$\epsilon$	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$
1	BCP	N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub>	0,07247	0,32841	-0,55097
2	BCP	N <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	0,13006	0,29900	-0,80970
3	BCP	C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	0,07208	0,24989	-0,57711
4	BCP	C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	0,04139	0,25796	-0,60953
5	BCP	C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	0,27574	0,37624	-0,75545
6	BCP	N <sub>2</sub> -C <sub>6</sub>	0,07152	0,27494	-0,69871
7	BCP	C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	0,22040	0,30488	-0,83743
8	BCP	C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	0,20750	0,30889	-0,85622
9	BCP	C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	0,19817	0,30839	-0,85673
10	BCP	C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	0,19858	0,30889	-0,85923
11	BCP	C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	0,20353	0,30803	-0,85226
12	BCP	C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub>	0,21785	0,30384	-0,83353
13	BCP	C <sub>3</sub> -O <sub>17</sub>	0,08609	0,41199	-0,19585
14	BCP	C <sub>5</sub> -C <sub>20</sub>	0,04737	0,25746	-0,62072
15	RCP	C <sub>6</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub>	----	0,02103	0,15936
16	RCP	N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>4</sub>	----	0,04555	0,33489

Tabla 4.15. Recopilación de propiedades de los puntos críticos de la molécula 2.

#	Tipo	Átomos	$\epsilon$	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$
1	BCP	N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub>	0,08207	0,33682	-0,57989
2	BCP	N <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	0,13329	0,29935	-0,81378
3	BCP	C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	0,14018	0,26457	-0,64665
4	BCP	C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	0,11914	0,27182	-0,66954
5	BCP	C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	0,26748	0,36796	-0,79170
6	BCP	N <sub>2</sub> -C <sub>6</sub>	0,07215	0,27629	-0,70831
7	BCP	C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	0,21917	0,30490	-0,83778
8	BCP	C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	0,20811	0,30893	-0,85628
9	BCP	C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	0,19870	0,30832	-0,85620
10	BCP	C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	0,19942	0,30874	-0,85813
11	BCP	C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	0,20408	0,30803	-0,85215
12	BCP	C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub>	0,21739	0,30384	-0,83387
13	BCP	C <sub>5</sub> -C <sub>17</sub>	0,04360	0,25419	-0,60526
14	BCP	C <sub>3</sub> -O <sub>21</sub>	0,07755	0,40343	-0,25677
15	BCP	C <sub>4</sub> -C <sub>22</sub>	0,28448	0,32832	-0,94116
16	BCP	C <sub>22</sub> -C <sub>23</sub>	0,04024	0,25113	-0,58676
17	BCP	C <sub>22</sub> -C <sub>24</sub>	0,03997	0,25402	-0,60096
18	RCP	C <sub>6</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub>	----	0,02103	0,15931
19	RCP	N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>4</sub>	----	0,04679	0,34414

Tabla 4.16. Recopilación de propiedades de los puntos críticos de la molécula 3.

#	Tipo	Átomos	$\epsilon$	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$
1	BCP	N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub>	0,07962	0,33260	-0,56142
2	BCP	N <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	0,14718	0,29996	-0,81902
3	BCP	C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	0,13282	0,26447	-0,64713
4	BCP	C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	0,13048	0,27790	-0,70258
5	BCP	C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	0,25724	0,36977	-0,79740
6	BCP	N <sub>2</sub> -C <sub>6</sub>	0,07278	0,27593	-0,70732
7	BCP	C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	0,21838	0,30463	-0,83647
8	BCP	C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	0,20812	0,30909	-0,85719
9	BCP	C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	0,19831	0,30825	-0,85591
10	BCP	C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	0,19953	0,30896	-0,85937
11	BCP	C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	0,20387	0,30794	-0,85165
12	BCP	C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub>	0,21716	0,30369	-0,83297
13	BCP	C <sub>5</sub> -C <sub>17</sub>	0,04146	0,25573	-0,61303
14	BCP	C <sub>3</sub> -O <sub>21</sub>	0,08384	0,40134	-0,26875
15	BCP	C <sub>4</sub> -C <sub>22</sub>	0,25178	0,32315	-0,91833
16	BCP	C <sub>22</sub> -C <sub>24</sub>	0,10731	0,27824	-0,72146
17	BCP	C <sub>24</sub> -C <sub>25</sub>	0,18719	0,30130	-0,82187
18	BCP	C <sub>25</sub> -C <sub>26</sub>	0,20526	0,31236	-0,87705
19	BCP	C <sub>26</sub> -C <sub>27</sub>	0,19659	0,30693	-0,84873
20	BCP	C <sub>27</sub> -C <sub>28</sub>	0,18514	0,30548	-0,84318
21	BCP	C <sub>28</sub> -C <sub>29</sub>	0,19950	0,31281	-0,87865
22	BCP	C <sub>29</sub> -C <sub>24</sub>	0,16259	0,29937	-0,81716
23	BCP	C <sub>27</sub> -C <sub>34</sub>	0,03588	0,25065	-0,58760
24	RCP	C <sub>6</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub>	----	0,02102	0,15928
25	RCP	N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>4</sub>	----	0,04706	0,34555
26	RCP	C <sub>24</sub> -C <sub>26</sub> -C <sub>28</sub>	----	0,02107	0,15850

Tabla 4.17. Recopilación de propiedades de los puntos críticos de la molécula 4.

#	Tipo	Átomos	$\epsilon$	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$
1	BCP	N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub>	0,07906	0,33259	-0,56171
2	BCP	N <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	0,14772	0,30043	-0,82127
3	BCP	C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	0,13015	0,26380	-0,64434
4	BCP	C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	0,12843	0,27758	-0,70144
5	BCP	C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	0,25787	0,37000	-0,79475
6	BCP	N <sub>2</sub> -C <sub>6</sub>	0,07246	0,27552	-0,70442
7	BCP	C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	0,21862	0,30469	-0,83679
8	BCP	C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	0,20795	0,30910	-0,85728
9	BCP	C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	0,19811	0,30828	-0,85616
10	BCP	C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	0,19930	0,30899	-0,85963
11	BCP	C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	0,20373	0,30795	-0,85176
12	BCP	C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub>	0,21738	0,30373	-0,83313
13	BCP	C <sub>5</sub> -C <sub>17</sub>	0,04144	0,25575	-0,61311
14	BCP	C <sub>3</sub> -O <sub>21</sub>	0,08414	0,40171	-0,26554

15	BCP	C <sub>4</sub> -C <sub>22</sub>	0,25315	0,32387	-0,92177
16	BCP	C <sub>22</sub> -C <sub>24</sub>	0,10254	0,27704	-0,71647
17	BCP	C <sub>24</sub> -C <sub>25</sub>	0,16590	0,30013	-0,81999
18	BCP	C <sub>25</sub> -C <sub>26</sub>	0,19058	0,31124	-0,87276
19	BCP	C <sub>26</sub> -C <sub>27</sub>	0,18330	0,30822	-0,85938
20	BCP	C <sub>27</sub> -C <sub>28</sub>	0,18595	0,30803	-0,85783
21	BCP	C <sub>28</sub> -C <sub>29</sub>	0,20304	0,31230	-0,87699
22	BCP	C <sub>29</sub> -C <sub>24</sub>	0,18575	0,30044	-0,81720
23	RCP	C <sub>6</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub>	----	0,02103	0,15932
24	RCP	N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>4</sub>	----	0,04701	0,34523
25	RCP	C <sub>24</sub> -C <sub>26</sub> -C <sub>28</sub>	----	0,02107	0,15924

Tabla 4.18. Recopilación de propiedades de los puntos críticos de la molécula 5.

#	Tipo	Átomos	$\epsilon$	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$
1	BCP	N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub>	0,07700	0,33236	-0,56173
2	BCP	N <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	0,15179	0,30299	-0,83221
3	BCP	C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	0,12356	0,26249	-0,63919
4	BCP	C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	0,12247	0,27699	-0,69981
5	BCP	C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	0,25947	0,37051	-0,78789
6	BCP	N <sub>2</sub> -C <sub>6</sub>	0,07127	0,27381	-0,69232
7	BCP	C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	0,21947	0,30487	-0,83767
8	BCP	C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	0,20703	0,30916	-0,85786
9	BCP	C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	0,19710	0,30842	-0,85719
10	BCP	C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	0,19839	0,30911	-0,86055
11	BCP	C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	0,20326	0,30796	-0,85197
12	BCP	C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub>	0,21863	0,30389	-0,83377
13	BCP	C <sub>5</sub> -C <sub>17</sub>	0,04119	0,25582	-0,61355
14	BCP	C <sub>3</sub> -O <sub>21</sub>	0,08429	0,40167	-0,26290
15	BCP	C <sub>4</sub> -C <sub>22</sub>	0,25829	0,32572	-0,93085
16	BCP	C <sub>22</sub> -C <sub>24</sub>	0,09857	0,27514	-0,70776
17	BCP	C <sub>24</sub> -C <sub>25</sub>	0,16067	0,30045	-0,82252
18	BCP	C <sub>25</sub> -C <sub>26</sub>	0,18225	0,31073	-0,87167
19	BCP	C <sub>26</sub> -C <sub>27</sub>	0,18380	0,30928	-0,86453
20	BCP	C <sub>27</sub> -C <sub>28</sub>	0,19959	0,31153	-0,87908
21	BCP	C <sub>28</sub> -C <sub>29</sub>	0,21687	0,31539	-0,89601
22	BCP	C <sub>29</sub> -C <sub>24</sub>	0,18790	0,30254	-0,82786
23	BCP	C <sub>28</sub> -N <sub>34</sub>	0,12444	0,25602	-0,66092
24	BCP	N <sub>34</sub> -O <sub>35</sub>	0,10687	0,50143	-1,05468
25	BCP	N <sub>34</sub> -O <sub>36</sub>	0,10708	0,50257	-1,06067
26	RCP	C <sub>6</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub>	----	0,02104	0,15942
27	RCP	N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>4</sub>	----	0,04701	0,34514
28	RCP	C <sub>24</sub> -C <sub>26</sub> -C <sub>28</sub>	----	0,02129	0,15954

Tabla 4.19. Recopilación de propiedades de los puntos críticos de la molécula 6.

#	Tipo	Átomos	$\epsilon$	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$
1	BCP	N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub>	0,10840	0,34884	-0,62347
2	BCP	N <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	0,07217	0,25374	-0,61639
3	BCP	C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	0,01071	0,23254	-0,49112
4	BCP	C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	0,05900	0,24076	-0,51987
5	BCP	C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	0,33313	0,37575	-0,69711
6	BCP	N <sub>2</sub> -C <sub>6</sub>	0,09457	0,29043	-0,77031
7	BCP	C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	0,21100	0,30154	-0,82167
8	BCP	C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	0,21708	0,30967	-0,85791
9	BCP	C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	0,19894	0,30677	-0,84755
10	BCP	C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	0,20656	0,30875	-0,85659
11	BCP	C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	0,21434	0,30724	-0,84487
12	BCP	C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub>	0,22222	0,30249	-0,82416
13	BCP	C <sub>5</sub> -C <sub>17</sub>	0,05476	0,25615	-0,61197
14	BCP	C <sub>4</sub> -C <sub>21</sub>	0,08100	0,24904	-0,58002
15	BCP	C <sub>21</sub> -O <sub>22</sub>	0,08598	0,41769	-0,16614
16	BCP	C <sub>21</sub> -O <sub>23</sub>	0,00791	0,30225	-0,46156
17	BCP	O <sub>23</sub> -C <sub>24</sub>	0,05878	0,22865	-0,32224
18	BCP	C <sub>24</sub> -C <sub>25</sub>	0,03885	0,25065	-0,58808
19	BCP	C <sub>3</sub> -C <sub>31</sub>	0,05464	0,24909	-0,57854
20	BCP	C <sub>31</sub> -C <sub>32</sub>	0,20266	0,30663	-0,84205
21	BCP	C <sub>32</sub> -C <sub>33</sub>	0,19591	0,30831	-0,85530
22	BCP	C <sub>33</sub> -C <sub>34</sub>	0,19522	0,30831	-0,85675
23	BCP	C <sub>34</sub> -C <sub>35</sub>	0,19654	0,30841	-0,85699
24	BCP	C <sub>35</sub> -C <sub>36</sub>	0,19940	0,30804	-0,85323
25	BCP	C <sub>36</sub> -C <sub>31</sub>	0,20891	0,30616	-0,83854
26	RCP	C <sub>6</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub>	----	0,02091	0,15823
27	RCP	N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>4</sub>	----	0,04351	0,31069
28	RCP	C <sub>31</sub> -C <sub>33</sub> -C <sub>35</sub>	----	0,02135	0,16100

Tabla 4.20. Recopilación de propiedades de los puntos críticos de la molécula 7.

#	Tipo	Átomos	$\epsilon$	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$
1	BCP	N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub>	0,12128	0,35339	-0,62364
2	BCP	N <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	0,19942	0,30622	-0,67352
3	BCP	C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	0,28555	0,30473	-0,80926
4	BCP	C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	0,20847	0,29102	-0,74950
5	BCP	C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	0,20341	0,35286	-0,87334
6	BCP	N <sub>2</sub> -C <sub>6</sub>	0,06312	0,27336	-0,72608
7	BCP	C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	0,22658	0,30844	-0,85658
8	BCP	C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	0,20209	0,30926	-0,85987
9	BCP	C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	0,19496	0,30801	-0,85500
10	BCP	C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	0,19764	0,30869	-0,85809
11	BCP	C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	0,20308	0,30800	-0,85226

12	BCP	C <sub>11</sub> -C <sub>6</sub>	0,23462	0,30823	-0,85334
13	BCP	C <sub>5</sub> -C <sub>17</sub>	0,04462	0,25512	-0,61294
14	BCP	C <sub>4</sub> -C <sub>21</sub>	0,15599	0,27426	-0,71101
15	BCP	C <sub>21</sub> -O <sub>22</sub>	0,08937	0,41296	-0,24487
16	BCP	C <sub>21</sub> -O <sub>23</sub>	0,01143	0,29829	-0,50426
17	BCP	O <sub>23</sub> -C <sub>24</sub>	0,05930	0,23326	-0,34549
18	BCP	C <sub>24</sub> -C <sub>25</sub>	0,04046	0,25020	-0,58578
19	BCP	C <sub>3</sub> -C <sub>31</sub>	0,05297	0,26470	-0,66723
20	BCP	C <sub>31</sub> -C <sub>32</sub>	0,21509	0,30475	-0,83173
21	BCP	C <sub>32</sub> -C <sub>33</sub>	0,19903	0,30882	-0,85824
22	BCP	C <sub>33</sub> -C <sub>34</sub>	0,19518	0,30859	-0,85822
23	BCP	C <sub>34</sub> -C <sub>35</sub>	0,19336	0,30791	-0,85490
24	BCP	C <sub>35</sub> -C <sub>36</sub>	0,20176	0,30925	-0,85977
25	BCP	C <sub>36</sub> -C <sub>31</sub>	0,21111	0,30516	-0,83582
26	RCP	C <sub>6</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub>	----	0,02112	0,16016
27	RCP	N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>4</sub>	----	0,05306	0,38655
28	RCP	C <sub>31</sub> -C <sub>33</sub> -C <sub>35</sub>	----	0,02123	0,16026

Tabla 4.21. Recopilación de propiedades de los puntos críticos de la molécula 8a.

#	Tipo	Átomos	$\epsilon$	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$
1	BCP	N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub>	0,15415	0,31154	-0,50597
2	BCP	N <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	0,12675	0,29201	-0,78675
3	BCP	C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	0,05065	0,25095	-0,58322
4	BCP	C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	0,06210	0,25292	-0,59398
5	BCP	C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	0,08683	0,30610	-0,85899
6	BCP	C <sub>3</sub> -N <sub>6</sub>	0,26926	0,39134	-1,12965
7	BCP	C <sub>5</sub> -O <sub>10</sub>	0,08060	0,41634	-0,17784
8	BCP	N <sub>2</sub> -C <sub>11</sub>	0,07902	0,27597	-0,69873
9	BCP	C <sub>11</sub> -C <sub>12</sub>	0,23004	0,30384	-0,82766
10	BCP	C <sub>12</sub> -C <sub>13</sub>	0,20809	0,30771	-0,84924
11	BCP	C <sub>13</sub> -C <sub>14</sub>	0,20140	0,30912	-0,86001
12	BCP	C <sub>14</sub> -C <sub>15</sub>	0,19565	0,30809	-0,85554
13	BCP	C <sub>15</sub> -C <sub>16</sub>	0,20552	0,30896	-0,85684
14	BCP	C <sub>16</sub> -C <sub>11</sub>	0,21399	0,30350	-0,83321
15	RCP	C <sub>11</sub> -C <sub>13</sub> -C <sub>15</sub>	----	0,02099	0,15898
16	RCP	N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>4</sub>	----	0,04017	0,29991

Tabla 4.22. Recopilación de propiedades de los puntos críticos de la molécula 8b.

#	Tipo	Átomos	$\epsilon$	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$
1	BCP	N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub>	0,14823	0,30766	-0,48892
2	BCP	N <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	0,08095	0,29557	-0,84917
3	BCP	C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	0,04509	0,25425	-0,59892
4	BCP	C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	0,07167	0,25029	-0,58022
5	BCP	C <sub>5</sub> -N <sub>1</sub>	0,13463	0,30087	-0,79046
6	BCP	C <sub>3</sub> -N <sub>6</sub>	0,26114	0,39429	-1,10274

7	BCP	C <sub>5</sub> -O <sub>10</sub>	0,08899	0,41298	-0,21120
8	BCP	N <sub>1</sub> -C <sub>11</sub>	0,07480	0,27601	-0,69302
9	BCP	C <sub>11</sub> -C <sub>12</sub>	0,22847	0,30471	-0,83357
10	BCP	C <sub>12</sub> -C <sub>13</sub>	0,20583	0,30784	-0,85071
11	BCP	C <sub>13</sub> -C <sub>14</sub>	0,20027	0,30919	-0,86054
12	RCP	C <sub>14</sub> -C <sub>15</sub>	0,19453	0,30806	-0,85563
13	RCP	C <sub>15</sub> -C <sub>16</sub>	0,20612	0,30918	-0,85805
14	BCP	C <sub>16</sub> -C <sub>11</sub>	0,21643	0,30365	-0,83362
15	RCP	C <sub>11</sub> -C <sub>13</sub> -C <sub>15</sub>	----	0,02099	0,15918
16	RCP	N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>4</sub>	----	0,04039	0,29959

Tabla 4.23. Recopilación de propiedades de los puntos críticos de la molécula 9A.

#	Tipo	Átomos	$\epsilon$	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$
1	BCP	N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub>	0,04865	0,33594	-0,58977
2	BCP	N <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	0,08733	0,28964	-0,80934
3	BCP	C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	0,22284	0,30535	-0,83892
4	BCP	C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	0,20944	0,30708	-0,84512
5	BCP	C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	0,20431	0,30878	-0,85704
6	BCP	C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	0,19910	0,30705	-0,84910
7	BCP	C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	0,21839	0,30912	-0,85420
8	BCP	C <sub>8</sub> -C <sub>3</sub>	0,21953	0,30429	-0,83449
9	BCP	N <sub>1</sub> -C <sub>16</sub>	0,15605	0,31477	-0,89902
10	BCP	C <sub>16</sub> -O <sub>17</sub>	0,08129	0,41835	-0,19753
11	BCP	C <sub>16</sub> -C <sub>18</sub>	0,08132	0,23540	-0,51184
12	BCP	C <sub>18</sub> -C <sub>19</sub>	0,00850	0,26248	-0,66503
13	BCP	C <sub>19</sub> -N <sub>20</sub>	0,00297	0,47962	-0,26180
14	RCP	C <sub>3</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>7</sub>	----	0,02099	0,15917

Tabla 4.24. Recopilación de propiedades de los puntos críticos de la molécula 9B.

#	Tipo	Átomos	$\epsilon$	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$
1	BCP	N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub>	0,03563	0,31784	-0,51029
2	BCP	N <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	0,09341	0,27054	-0,71859
3	BCP	C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	0,23127	0,30466	-0,83190
4	BCP	C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	0,20646	0,30781	-0,84984
5	BCP	C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	0,19947	0,30986	-0,86498
6	BCP	C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	0,19340	0,30897	-0,86127
7	BCP	C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	0,20206	0,30886	-0,85688
8	BCP	C <sub>8</sub> -C <sub>3</sub>	0,21296	0,30282	-0,82806
9	BCP	N <sub>2</sub> -C <sub>16</sub>	0,16210	0,30458	-0,85609
10	BCP	C <sub>16</sub> -O <sub>17</sub>	0,09303	0,41328	-0,20689
11	BCP	C <sub>16</sub> -C <sub>18</sub>	0,04332	0,23848	-0,52837
12	BCP	C <sub>18</sub> -C <sub>19</sub>	0,01725	0,26215	-0,66436
13	BCP	C <sub>19</sub> -N <sub>20</sub>	0,00218	0,47936	-0,24885
14	RCP	C <sub>3</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>7</sub>	----	0,02106	0,15926

Tabla 4.25. Recopilación de propiedades de los puntos críticos de la molécula 10.

#	Tipo	Átomos	$\epsilon$	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$
1	BCP	C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	0,28516	0,32693	-0,93393
2	BCP	C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	0,09609	0,27689	-0,71821
3	BCP	C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	0,17597	0,30042	-0,81863
4	BCP	C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	0,19850	0,31152	-0,87222
5	BCP	C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	0,18257	0,30787	-0,85783
6	BCP	C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	0,18752	0,30869	-0,86107
7	BCP	C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	0,19881	0,31170	-0,87475
8	BCP	C <sub>8</sub> -C <sub>3</sub>	0,18834	0,30190	-0,82496
9	BCP	C <sub>1</sub> -C <sub>15</sub>	0,08874	0,28134	-0,76223
10	BCP	C <sub>15</sub> -N <sub>16</sub>	0,02310	0,47745	-0,30307
11	BCP	C <sub>1</sub> -C <sub>17</sub>	0,15524	0,26017	-0,63353
12	BCP	C <sub>17</sub> -O <sub>18</sub>	0,08100	0,41649	-0,19926
13	BCP	C <sub>17</sub> -O <sub>19</sub>	0,01449	0,30672	-0,48361
14	BCP	O <sub>19</sub> -C <sub>20</sub>	0,05740	0,22892	-0,31182
15	BCP	C <sub>20</sub> -C <sub>21</sub>	0,03937	0,25066	-0,58841
16	RCP	C <sub>3</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>7</sub>	----	0,02106	0,15939

A manera de ejemplo, en la Tabla 4.26 se presentan los resultados de la elipticidad en el punto crítico para los enlaces C=O, C<sub>ar</sub>-N (Carbono aromático enlazado a nitrógeno), C-N<sub>t</sub> (Carbono enlazado a nitrógeno formando dobles enlaces o triples enlaces), N-N y OC-N (nitrógeno enlazado a carbonilo). Es interesante observar que para estas series existen diferencias significativas entre los valores de la elipticidad de las moléculas, para cada uno de los enlaces considerados.

Tabla 4.26. Resumen de los datos de puntos críticos para los enlaces en los que se han encontrado variaciones significativas del descriptor elipticidad.

Compuesto	C=O	C <sub>ar</sub> -N	C-N <sub>t</sub>	N-N	OC-N
1	0,08609	0,07152	0,27574	0,07247	0,13006
2	0,07755	0,07215	0,26748	0,08207	0,13329
3	0,08384	0,07278	0,25724	0,07962	0,14718
4	0,08414	0,07246	0,25787	0,07906	0,14772
5	0,08429	0,07127	0,25947	0,07700	0,15179
6	0,08598	0,09457	0,33313	0,10840	----
7	0,08937	0,06312	0,20341	0,12128	----
8a	0,08060	0,07902	0,26926	0,15415	0,12675
8b	0,08899	0,07480	0,26114	0,14823	0,13463
9A	0,08129	0,08733	0,00297	0,04865	0,15605
9B	0,09303	0,09341	0,00218	0,03563	0,16210
10	0,08100	----	0,02310	----	----

Tabla 4.27. Resumen de los datos de puntos críticos para los enlaces en los que se han encontrado variaciones significativas del descriptor densidad electrónica

Compuesto	C=O	Car-N	C-Nt	N-N	OC-N
1	0,41199	0,27494	0,37624	0,32841	0,29900
2	0,40343	0,27629	0,36796	0,33682	0,29935
3	0,40134	0,27593	0,36977	0,33260	0,29996
4	0,40171	0,27552	0,37000	0,33259	0,30043
5	0,40167	0,27381	0,37051	0,33236	0,30299
6	0,41769	0,29043	0,37575	0,34884	----
7	0,41296	0,27336	0,35286	0,35339	----
8a	0,41634	0,27597	0,39134	0,31154	0,30610
8b	0,41298	0,27601	0,39429	0,30766	0,30087
9A	0,41835	0,28964	0,47962	0,33594	0,31477
9B	0,41328	0,27054	0,47936	0,31784	0,30458
10	0,41649	----	0,47745	----	----

Tabla 4.28. Resumen de los datos de puntos críticos para los enlaces en los que se han encontrado variaciones significativas del descriptor Laplaciano.

Compuesto	C=O	Car-N	C-Nt	N-N	OC-N
1	-0,19585	-0,69871	-0,75545	-0,55097	-0,80970
2	-0,25677	-0,70831	-0,79170	-0,57989	-0,81378
3	-0,26875	-0,70732	-0,79740	-0,56142	-0,81902
4	-0,26554	-0,70442	-0,79475	-0,56171	-0,82127
5	-0,26290	-0,69232	-0,78789	-0,56173	-0,83221
6	-0,16614	-0,77031	-0,69711	-0,62347	----
7	-0,24487	-0,72608	-0,87334	-0,62364	----
8a	-0,17784	-0,69873	-1,12965	-0,50597	-0,85899
8b	-0,21120	-0,69302	-1,10274	-0,48892	-0,79046
9A	-0,19753	-0,80934	-0,26180	-0,58977	-0,89902
9B	-0,20689	-0,71859	-0,24885	-0,51029	-0,85609
10	-0,19926	----	-0,30307	----	----

### Correlación de los Puntos Críticos de Enlace y Actividad Biológica

Con el fin de modular las variaciones en los valores de la actividad, se exploró la posible correlación entre el negativo del logaritmo de la actividad biológica ( $-\log(AB)$ ) y cada uno de los descriptores cuánticos considerados. Para esto, se consideraron diferentes referencias, respecto a las que se calcularon los valores de los descriptores, esto es, se buscó el mejor valor de referencia, de modo que el descriptor rinda los mejores resultados de  $r^2$  y  $q^2$  (por encima de 0,5). Se encontró que, en la mayoría de los casos, los mejores resultados se obtuvieron tomando como referencia los casos correspondientes a los valores extremos en la actividad: los compuestos más activos (compuestos 8, 9 y 10), o los menos activos (compuestos 2 y 7).

La tabla 4.29 muestra algunos de los resultados obtenidos para varias series, con los descriptores, para los que, en cada caso se obtuvieron las mejores correlaciones.

Tabla 4.29. Resultados, para varias series, de las correlaciones entre la actividad biológica y varios descriptores.

#	Serie	Excluidos	Ref.	Descriptor	$r^2$	$q^2$
1	Benceno	Ninguno	7	$\nabla^2\rho(\mathbf{r})$	0,398	0,188
2	Benceno	2	7	$\nabla^2\rho(\mathbf{r})$	0,481	0,004
3	Benceno	7	2	$\nabla^2\rho(\mathbf{r})$	0,265	-0,101
4	C=O	Ninguno	10	$\nabla^2\rho(\mathbf{r})$	0,457	0,234
5	C=O	9 y 11	10	$\nabla^2\rho(\mathbf{r})$	0,381	0,104
6	C=O	2, 9 y 11	10	$\nabla^2\rho(\mathbf{r})$	0,344	0,004
7	C <sub>ar</sub> -N	10	9A	$\epsilon$	0,482	0,281
8	C-N <sub>t</sub>	Ninguno	2	$\nabla^2\rho(\mathbf{r})$	0,529	0,368
9	C-N <sub>t</sub>	8 <sup>a</sup> y 8b	10	$\rho(\mathbf{r})$	0,621	0,471
10	C-N <sub>t</sub>	2, 4, 6, 9A, 9B y 10	7	$\rho(\mathbf{r})$	0,967	0,905
11	N-N	10	8a	$\rho(\mathbf{r})$	0,561	0,398
12	N-N	2, 4, 6, 9A y 10	8a	$\rho(\mathbf{r})$	0,967	0,943
13	N-N	2, 4, 6, 9A y 10	8a	$\nabla^2\rho(\mathbf{r})$	0,966	0,946
14	OC-N	6, 7 y 10	2	$\nabla^2\rho(\mathbf{r})$	0,429	-0,252
15	RCP Benceno	Ninguno	8a	$\nabla^2\rho(\mathbf{r})$	0,452	0,333
16	RCP Pirazolona	9A, 9B y 10	8b	$\rho(\mathbf{r})$	0,633	0,516
17	RCP Pirazolona	2, 4, 6, 9A, 9B y 10	8b	$\rho(\mathbf{r})$	0,975	0,948

La serie benceno se compone del anillo aromático, presente en todas las estructuras que, a excepción del compuesto 10, está unido a un nitrógeno. Los resultados muestran que esta serie no presenta buena correlación con ninguno de los descriptores empleados (siendo el mejor de ellos el Laplaciano de  $\rho(\mathbf{r})$ ). En este caso se probaron todas las posibles referencias y se excluyeron los datos claramente fuera de la tendencia del resto de los valores (*outliers*). Excluyendo al compuesto 2 el valor de  $r^2$  mejora, pero el poder predictivo del ajuste se pierde, al disminuir  $q^2$ .

En la serie del doble enlace carbono oxígeno (C=O) se consideraron todos los compuestos, en algunos casos el grupo C=O se encuentra dentro del ciclo de cinco miembros, formando cetonas, y en otros, fuera del ciclo, formando ésteres. De esta forma exploraremos si el grupo C=O participa en el centro activo, indiferente de su posición en el compuesto. En este caso, aún para el mejor descriptor, el Laplaciano de  $\rho(\mathbf{r})$ , tampoco se obtiene correlación apreciable, encontrándose que la correlación empeora a medida que se extraen datos que pudiesen “mejorar” la progresión lineal.

En el caso del enlace entre el carbono bencénico y el nitrógeno (que existe en todos los compuestos a excepción del 10), la mejor correlación existe para la elipticidad. Sin embargo, como se puede observar en la figura 4a, aun para este descriptor, no existe correlación apreciable entre los datos, y tampoco se aprecia una forma de mejorar la correlación.

La siguiente serie, está formado por los enlaces insaturados carbono-nitrógeno, presentes en cada uno de los compuesto. Para el Laplaciano de  $\rho(\mathbf{r})$ , se obtuvo una correlación baja, sin que se pudiera mejorar la correlación. Al considerar la densidad electrónica, la correlación mejora. Si se excluyen los compuestos con los enlaces C-N algo distintos a los de los otros: compuestos 2, 4, 6, 9A, 9B y 10, se obtiene una correlación excelente, mostrada en la figura 4b, esta mejora se hace particularmente apreciable con la exclusión de los compuestos 2, 4, y 6. En estos tres compuestos existe mayor *deslocalización* electrónica a través de este enlace, lo que llevaría a pensar que a mayor localización electrónica en los enlaces que participan en el centro activo, más activa será la molécula. De la correlación también se remueven los compuestos de la serie que poseen la misma actividad

biológica que los compuestos 8a y 8b, pero que su estructura difiere sustancialmente de las de ellos, por lo que tienden a alterar la correlación.

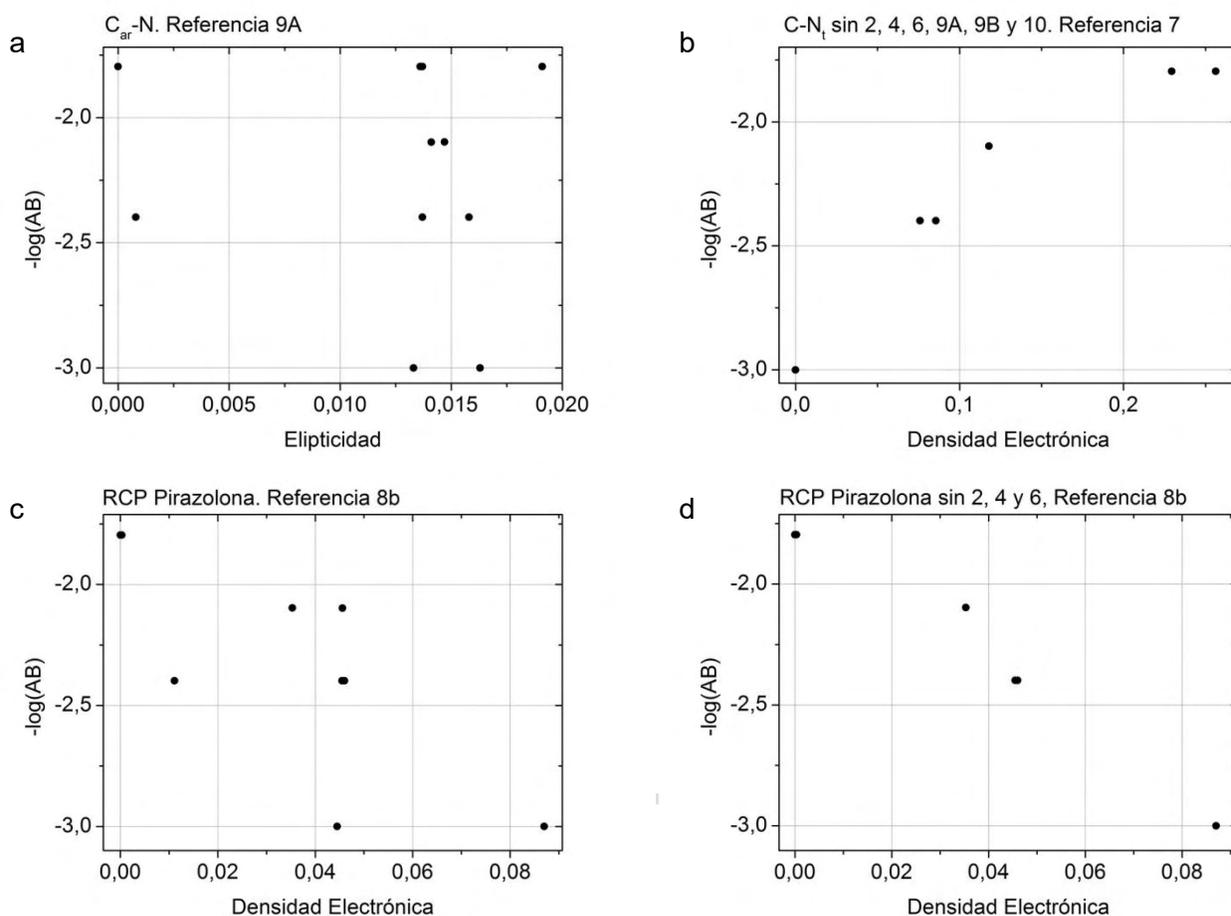


Figura 4.9 Gráficas de las actividades de los compuestos de las series en función los descriptores seleccionados en los puntos críticos de enlace.

Para los enlaces nitrógeno-nitrógeno, una vez que se eliminaron los compuestos 2, 4, 6 y 9A (el 10 no posee dicho enlace), se obtuvo muy buena correlación respecto a la densidad electrónica y su Laplaciano, lo que sugiere que este enlace es particularmente influyente en la actividad biológica. Nuevamente, la mejora de la correlación con la remoción de estos compuestos sugiere que la eficiencia del centro activo mejora con la localización electrónica en este enlace, como anteriormente se discutió.

Para los descriptores considerados, los enlaces carbono-nitrógeno del grupo amida (OC-N), no rindieron ninguna correlación favorable. Lo mismo sucede al intentar correlacionar los puntos críticos de anillo (RCP) del benceno. No obstante, al considerar los puntos críticos del anillo de cinco miembros, donde participan los dos nitrógenos, se obtienen buena correlación, figura 4c, que nuevamente mejora apreciablemente al sacar los compuestos 2, 4 y 6, como se puede observar en la figura 4d. Esto nos señala que la posición de sitio activo debe estar conectada con alguno de los miembros del anillo, particularmente con el enlace nitrógeno-nitrógeno.

Para ningún caso se logró obtener correlación alguna entre la actividad biológica y la elipticidad. Esto podría sugerir que la insaturación y la localización electrónica juegan un papel importante en la actividad de la serie de moléculas estudiadas en este trabajo. Es interesante mencionar que para los casos en que se logró buena correlación, esto sucedía independientemente de la molécula escogida como referencia.

## CAPITULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los resultados de las correlaciones entre la actividad biológica con cada uno de los descriptores cuánticos empleados, sugieren que en el centro activo de la molécula intervienen enlaces nitrógeno-nitrógeno y carbono-nitrógeno. Además los resultados llevan a pensar que la actividad mejora cuando estos enlaces presentan insaturaciones que permite que exista localización electrónica sobre esos enlaces. Los patrones estructurales benceno, carbono-oxígeno con doble enlace, y carbono-nitrógeno de enlace sencillo no parecen estar relacionados con la actividad de las moléculas estudiadas.

Entre los descriptores utilizados el de menor utilidad en el estudio fue la elipticidad. Esto podría indicar la ausencia de un plano preferencial en la interacción en el sitio activo, siendo la concentración o localización de la densidad electrónica sobre ciertos enlaces de las moléculas lo que pareciera ser de mayor importancia, reafirmando la idea de la importancia de las insaturaciones, las que no necesariamente deban estrictamente ser dobles o triples enlaces, pero que sus características deberían ser investigadas en el futuro.

Se recomienda la recolección de un conjunto de datos de actividad biológica más precisos y con mayor rango, además de la inclusión de un mayor número de moléculas en el conjunto de construcción del modelo, lo que puede llevar a precisar las posibles correlaciones entre la actividad biológica, y otros descriptores cuánticos, como la función de localización electrónica o el índice de deslocalización.

Finalmente, sería interesante generar un conjunto de *validación*, para los que se prediga la actividad de alguno de los compuestos de dicho conjunto mediante el modelo y se compruebe la efectividad de dicha predicción con medidas experimentales.

www.bdigital.ula.ve

## Referencias

- Adams, C. P. y Brantner, V. V. "Estimating The Cost Of New Drug Development: Is It Really \$802 Million?" *Health Aff* **25**, 420–428 (2006).
- Andricopulo, A., Guido, R. y Oliva, G. "Virtual Screening and Its Integration with Modern Drug Design Technologies". *Current Medicinal Chemistry* **15**, 37–46 (2008).
- Bader, R.F.W. "A Bond Path: A Universal Indicator of Bonded Interactions". *J. Phys. Chem. A*, **102**, 7314–7323 (1998).
- Bader, R.F.W. "Atoms in Molecules: A Quantum Theory", The International Series of Monographs on Chemistry. Clarendon Press; Oxford University Press, Oxford [England] : New York, 1994.
- Bader, R.F.W., Heard, G.L. "The mapping of the conditional pair density onto the electron density". *The Journal of Chemical Physics*, **111**, 8789–8798 (1999).
- Bowen-Jenkins, P.E., Richards, W.G. "Molecular similarity in terms of valence electron density". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 133–135 (1986).
- Boyd, R.J., Choi, S.C. "Hydrogen bonding between nitriles and hydrogen halides and the topological properties of molecular charge distributions". *Chemical Physics Letters*, **129**, 62–65 (1986)
- Breneman, C.M., Thompson, T.R., Rhem, M., Dung, M. "Electron density modeling of large systems using the transferable atom equivalent method". *Computers & Chemistry, Third Conference on Computers in Chemistry*, **19**, 161–179 (1995)
- Carbó, R., Leyda, L., Arnau, M. "How similar is a molecule to another? An electron density measure of similarity between two molecular structures". *Int. J. Quantum Chem.* **17**, 1185–1189 (1980).
- Clark, T. "QSAR and QSPR based solely on surface properties?" *Journal of Molecular Graphics and Modelling, Bioactive Discovery in the New Millennium*, **22**, 519–525 (2004).
- Cohen, L. "Representable local kinetic energy". *The Journal of Chemical Physics*, **80**, 4277–4279 (1984)
- Cohen, L. "Local kinetic energy in quantum mechanics". *The Journal of Chemical Physics*, **70**, 788–789 (1979).
- Cooper, D.L., Mort, K.A., Allan, N.L., Kinchington, D., McGuigan, C. "Molecular similarity of anti-HIV phospholipids". *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 12615–12616 (1993).
- Coppens, P. "X-ray charge densities and chemical bonding", International Union of Crystallography texts on crystallography. International Union of Crystallography ; Oxford University Press, [Chester, England] : Oxford ; New York, 1997.
- Cronin, M. T. "Quantitative Structure–Activity Relationships (QSARs)" en *Recent Advances in QSAR Studies*. (T. Puzyn, J. Leszczynski, y M. T. Cronin, Eds.). Dordrecht: Springer Netherlands (2010). Pp. 3-11.
- Cronin, M. T. D., & Madden, J. "In silico toxicology principles and applications". Cambridge: Royal Society of Chemistry (2010).
- Dean, P.M. en *Concepts and applications of molecular similarity* (Johnson, M. y Maggiora, G., Eds.). Wiley, New York, 1990. Pp. 211.
- Dearden, J.C. "In silico prediction of ADMET properties: how far have we come?" *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, **3**, 635–639 (2007).
- Fernández, Á. "Desarrollo de Herramientas de Modelaje Molecular para el Diseño de Fármacos. Ejemplos de Aplicación en Compuestos Antifúngicos". Universidad de Los Andes, Mérida – Venezuela, 2011.
- Gaussian 03, Revision C.02, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.

- Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; and Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- Gillespie, R.J. "The VSEPR model of molecular geometry". Allyn and Bacon, Boston, 1991.
  - Hammett, L.P. "The Effect of Structure upon the Reactions of Organic Compounds. Benzene Derivatives". *J. Am. Chem. Soc.* **59**, 96–103 (1937).
  - Hansch, C., Fujita, T. "p-σ-π Analysis. A Method for the Correlation of Biological Activity and Chemical Structure". *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1616–1626 (1964).
  - Hansch, C., Maloney, P.P., Fujita, T., Muir, R.M. "Correlation of Biological Activity of Phenoxyacetic Acids with Hammett Substituent Constants and Partition Coefficients". *Nature*, **194**, 178–180 (1962)
  - Hansch, C., Muir, R.M., Fujita, T., Maloney, P.P., Geiger, F., Streich, M. "The Correlation of Biological Activity of Plant Growth Regulators and Chloromycetin Derivatives with Hammett Constants and Partition Coefficients". *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2817–2824 (1963).
  - Hodgkin, E.E., Richards, W.G. "Molecular similarity based on electrostatic potential and electric field". *Int. J. Quantum Chem.*, **32**, 105–110 (1987).
  - Hodgkin, E.E., Richards, W.G. "A semi-empirical method for calculating molecular similarity". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1342–1344 (1986)
  - Jaffé, H.H. "A Reëxamination of the Hammett Equation". *Chem. Rev.*, **53**, 191–261 (1953).
  - Jorgensen, W. L. "The many roles of computation in drug discovery". *Science*, **303**, 5665, 1813–1818 (2004).
  - Kar, S., Harding, A.P., Roy, K., Popelier, P.L.A. "QSAR with quantum topological molecular similarity indices: toxicity of aromatic aldehydes to *Tetrahymenapyriformis*". *SAR and QSAR in Environmental Research*, **21**, 149–168 (2010)
  - Keith, Todd – AIMAll [Documento www], 2015. URL <http://aim.tkgristmill.com/> (Accesado: 29/03/2015).
  - Kier, L.B., Hall, L.H., Murray, W.J., Randi, M. "Molecular connectivity I: Relationship to nonspecific local anesthesia". *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1971–1974 (1975).
  - Kola, I. y Landis, J. "Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates?" *Nat Rev Drug Discov*, **3**, 711–716 (2004).
  - Kovatchev, B. P., Breton, M., Man, C. D., y Cobelli, C. "In silico preclinical trials: a proof of concept in closed-loop control of type 1 diabetes". *Journal of Diabetes Science and Technology*, **3**, 1, 44–55 (2009).
  - Krein, M., Huang, T.-W., Morkowchuk, L., Agrafiotis, D.K., Breneman, C.M., *Developing Best Practices for Descriptor-Based Property Prediction: Appropriate Matching of Datasets, Descriptors, Methods, and Expectations*, en: Dehmer, thias, Varmuza, K., Bonchev, D. (Eds.), "Statistical Modelling of Molecular Descriptors in QSAR/QSPR". Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2012, pp. 33–64.
  - Lee, C., Smithline, S. "An Approach to Molecular Similarity using Density Functional Theory". *J. Phys. Chem.* **98**, 1135–1138 (1994).
  - Lewars, E. G. "Computational Chemistry". Dordrecht: Springer Netherlands, (2011). Pp. 22-23.
  - Liu, R., Sun, H., So, S.-S. "Development of Quantitative Structure–Property Relationship Models for Early ADME Evaluation in Drug Discovery. 2. Blood-Brain Barrier Penetration". *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **41**, 1623–1632 (2001).
  - Matta, C.F., Boyd, R.J. "The quantum theory of atoms in molecules: from solid state to DNA and drug design". Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
  - Mezey, P.G. "The holographic electron density theorem and quantum similarity measures". *Molecular Physics*, **96**, 169–178 (1999).
  - Nettles, J.H., Jenkins, J.L., Bender, A., Deng, Z., Davies, J.W., Glick, M. "Bridging Chemical and Biological Space: "Target Fishing" Using 2D and 3D Molecular Descriptors". *J. Med. Chem.*, **49**, 6802–6810 (2006).
  - Nikolova, N., Jaworska, J. "Approaches to Measure Chemical Similarity – a Review". *QSAR Comb. Sci.*, **22**, 1006–1026 (2003).

- O'Brien, S.E., Popelier, P.L. "Quantum molecular similarity. Part 2: The relation between properties in BCP space and bond length". *Can. J. Chem.*, **77**, 28–36.
- O'Brien, S.E., Popelier, P.L.A. "Quantum topological molecular similarity. Part 4. A QSAR study of cell growth inhibitory properties of substituted (E)-1-phenylbut-1-en-3-ones". *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2**, 478–483 (2002).
- O'Brien, S.E., Popelier, P.L.A. "Quantum Molecular Similarity. 3. QTMS Descriptors". *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **41**, 764–775 (2001).
- Pastor, M., Cruciani, G., McLay, I., Pickett, S., Clementi, S. "GRid-INdependent Descriptors (GRIND): A Novel Class of Alignment-Independent Three-Dimensional Molecular Descriptors". *J. Med. Chem.*, **43**, 3233–3243 (2000).
- Peña, Vicente. *Síntesis y estudio espectroscópico de derivados de pirazonas*. Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida- Venezuela. 2012.
- Popelier, P.L.A. "Quantum Biochemistry". Wiley-VCH, Weinheim, 2010.
- Popelier, P.L.A. "Quantum Molecular Similarity. 1. BCP Space". *J. Phys. Chem. A*, **103**, 2883–2890 (1999).
- Popelier, P.L.A., Chaudry, U.A., Smith, P.J. "Quantum topological molecular similarity. Part 5. Further development with an application to the toxicity of polychlorinated dibenzo-p-dioxins(PCDDs)". *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2**, 1231–1237 (2002).
- Popelier, P.L.A., Smith, P.J. "QSAR models based on quantum topological molecular similarity". *European Journal of Medicinal Chemistry*, **41**, 862–873 (2006).
- Puzyn, T., Leszczynski, J., Cronin, M.T. (Eds.) "Recent Advances in QSAR Studies". Springer Netherlands, Dordrecht, 2010.
- Richard, A.M., Rabinowitz, J.R. "Modified molecular charge similarity indices for choosing molecular analogues". *Int. J. Quantum Chem.*, **31**, 309–323 (1987).
- Richards, W.G., Hodgkin, E.E. "Molecular Similarity". *Chem. Brit.*, **24**, 1141–1144 (1988).
- Sagar, R.P., Ku, A.C.T., Jr, V.H.S., Simas, A.M. "The Laplacian of the charge density and its relationship to the shell structure of atoms and ions". *The Journal of Chemical Physics*, **88**, 4367–4374 (1988).
- Schultz, T.W., Netzeva, T.I., Cronin, M.T.D. "Selection of data sets for QSARs: Analyses of *tetrahymena* toxicity from aromatic compounds". *SAR and QSAR in Environmental Research*, **14**, 59–81 (2003).
- Schwaighofer, A., Schroeter, T., Mika, S. y Blanchard, G. "How Wrong Can We Get? A Review of Machine Learning Approaches and Error Bars". *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, **12**, 453–468 (2009).
- Shi, Z., Boyd, R.J. "The shell structure of atoms and the Laplacian of the charge density". *The Journal of Chemical Physics*, **88**, 4375–4377 (1988).
- Sola, M., Mestres, J., Carbó, R., Duran, M. "Use of ab Initio Quantum Molecular Similarities as an Interpretative Tool for the Study of Chemical Reactions". *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 5909–5915 (1994).
- Taft, R.W. "Polar and Steric Substituent Constants for Aliphatic and o-Benzoate Groups from Rates of Esterification and Hydrolysis of Esters". *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3120–3128 (1952).
- Tropsha, A. y Golbraikh, A. "Predictive Quantitative Structure-Activity Relationships Modeling" en *Handbbook of Chemoinformatics Algorithms*, (Faulon, J.-L. y Bender, A., Eds.) Londres: Taylor and Francis Group, LLC (2010). Pp. 173-210.
- Topliss, J.G., Costello, R.J. "Chance correlations in structure-activity studies using multiple regression analysis". *J. Med. Chem.*, **15**, 1066–1068 (1972).
- Valerio, L. G. "In silico toxicology for the pharmaceutical sciences". *Toxicology and applied pharmacology* **241**, 356–70 (2009).
- Van Drie, J. H. "Pharmacophore Discovery: A Critical Review" en *Computational Medicinal Chemistry fo Drug Discovery*. (P. Bultinck, H. De Winter, W. Langenaeker, & J. P. Tollenaere, Eds.). New York: Marcel Dekker, Inc. (2004). Pp. 437-460.
- Walker, P.D., Arteca, G.A., Mezey, P.G. "A complete shape characterization for molecular charge densities represented by Gaussian-type functions". *J. Comput. Chem.*, **12**, 220–230 (1991).

- Whitehead, C.E., Breneman, C.M., Sukumar, N., Ryan, M.D. "Transferable atom equivalent multicentered multipole expansion method". *J. Comput. Chem.*, **24**, 512–529 (2003).
- Yap, C. W., Xue, Y., Li, Z. R. y Chen, Y. Z. "Application of support vector machines to in silico prediction of cytochrome p450 enzyme substrates and inhibitors". *Curr Top Med Chem* **6**, 1593–1607 (2006).
- Zefirov, N.S., Palyulin, V.A. "Fragmental Approach in QSPR". *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **42**, 1112–1122 (2002).

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)