



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE PUEBLA**

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

TESIS

**“CARACTERIZACIÓN MEDIANTE DFT, DE LA REACTIVIDAD
INTRÍNSECA DE COMPUESTOS DE LA 1,4-DIHIDROPIRIDINA”**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN QUÍMICA**

**PRESENTA:
PAOLA JUÁREZ FARFÁN**

**DIRECTORA DE TESIS:
DRA. MARÍA LUISA ROXANA LICONA IBARRA**

**ASESOR:
DR. CARLOS TEPECH CARRILLO**

PUEBLA, PUE.

SEPTIEMBRE 2022

ÍNDICE

ÍNDICE	1
1. INTRODUCCIÓN	2
2. ANTECEDENTES.....	3
2.1. Dihidropiridinas	5
2.1.1 Nifedipina (NF).....	8
2.1.2 Nitrendipina (NT).....	8
2.1.3 Nisoldipina (NS)	9
2.1.4 Nimodipina (NM).....	10
2.1.5. Nicardipina NC	11
2.1.6. Felodipino FD	12
2.1.7. Amlodipino AM.....	13
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
4. JUSTIFICACIÓN	14
5. OBJETIVOS	15
6. METODOLOGÍA.....	16
6.1 Orbitales Frontera.	16
6.2.- Propiedades Globales.	17
6.3.- Propiedades locales.	18
7. RESULTADOS Y DISCUSION	19
8. CONCLUSIONES.....	28
9. BIBLIOGRAFÍA.....	30
APÉNDICE A. Teoría de Funcionales de da Densidad DFT. [16].....	32

1. INTRODUCCIÓN

Los derivados de 1,4 dihidropiridina (1,4-DHP), introducidos en la década de 1970 y cuya primera síntesis se remonta a 1882 [1], se han utilizado como agentes terapéuticos para el tratamiento de la hipertensión, angina de pecho y otras enfermedades cardiovasculares [1]. Las 1,4-DHP actúan como moduladores de las actividades agonista-antagonistas de los canales de calcio [1], como agentes neuroprotectores, broncodilatadores, antitumorales, y hepatoprotectores. [1, 2] La estructura química de los derivados basados en la unidad de dihidropiridina con un sustituyente nitro o clorofenilo en la posición 4 determina muchas de sus propiedades como son: alta fotosensibilidad, solubilidad, higroscopicidad, biodisponibilidad, entre otras. Existen un gran número de estudios experimentales sobre la síntesis y caracterización de las 1,4-DHPs, no así para el caso de estudios teóricos basados en la Química Teórica y computacional, las cuales nos permiten tener información sobre la estructura electrónica de las especies químicas y esta a su vez nos ayude a explicar procesos químicos o bioquímicos.

El objetivo de este trabajo de tesis es estudiarlas siete 1,4-DHPs más utilizadas: nifedipina (NF), nisoldipina (NS), nitrendipina (NT), nimodipina (NM) y nicardipina (NC), amlodipino (AL) y felodipina (FD). El estudio es en torno a las diferencias estructurales y electrónicas, con el fin de determinar la relación de la estructura con las propiedades químicas. Lo anterior, a partir de cálculos teóricos basados en la teoría de funcionales de la densidad (DFT) que nos permite relacionar a la química cuántica con los conceptos de la química experimental.

En el primer capítulo, de esta tesis, se describen algunas de las propiedades hasta ahora reportadas de las 1,4-DHP, así como algunos de los usos que se les da actualmente en la industria y se describen también algunos de los trabajos experimentales y estudios teóricos reportados en la literatura, los cuales sirven como base del presente trabajo. En el segundo capítulo se describe la metodología, así como también los conceptos básicos de la Teoría de los Orbitales Frontera y su relación con indicadores globales de reactividad como, potencial químico (μ), dureza química (η) e índice de electrofilicidad (ω), así como indicadores locales de reactividad conocidos como funciones de Fukui f^+ y f^- . Posteriormente se discuten los resultados obtenidos de la estructura geométrica y electrónica, así como las isosuperficies de los orbitales

HOMO y LUMO para las diferentes estructuras de 1,4-DHP estudiadas. Las conclusiones generales son presentadas al final de la tesis.

2. ANTECEDENTES

En la actualidad se conocen múltiples fármacos que, si bien gozan de un mecanismo de acción común, como es bloquear los canales de Ca^{2+} , a nivel cardíaco y en la fibra lisa vascular y no vascular, poseen estructuras químicas muy diversas (Figura 1). Estos fármacos son denominados bloqueadores de los canales de Ca^{2+} , o simplemente antagonistas del calcio. [2]

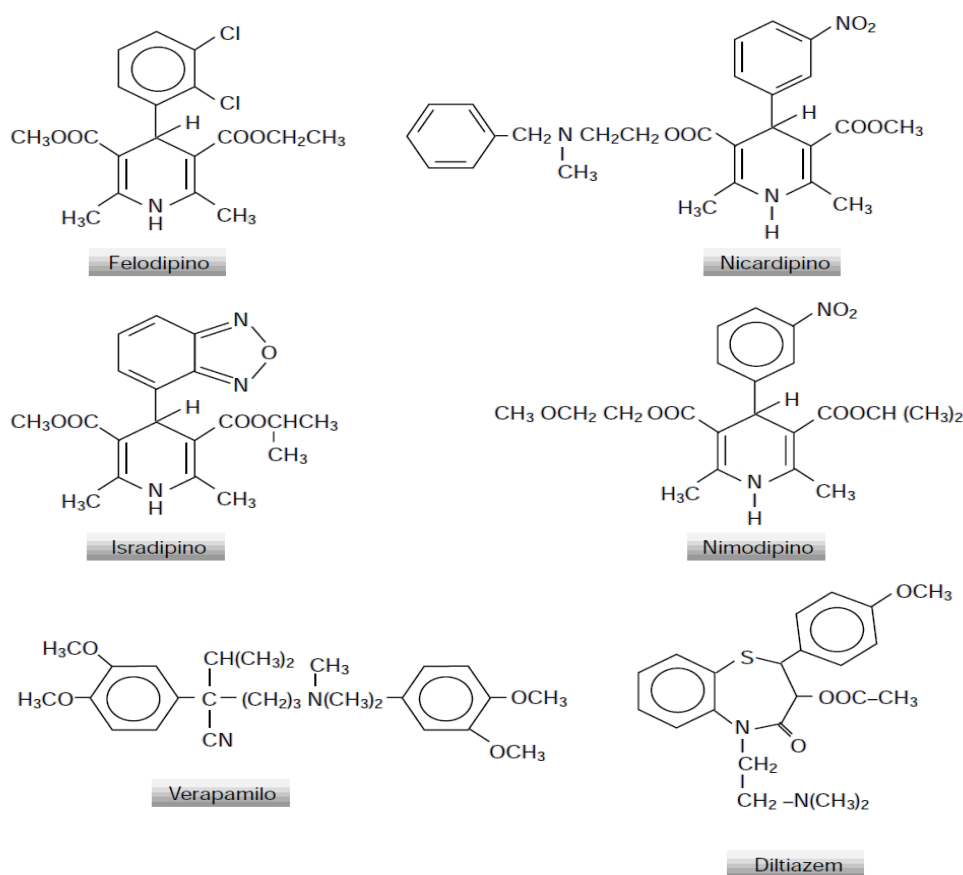


Figura 1. Estructura química de algunos antagonistas del calcio, bloqueantes de los canales de Ca^{2+} de subtipo L, representativos de los derivados de 1,4-dihidropiridinas: nifedipino, amlodipino, felodipino, nicardipino, isradipino y nimodipino. Bencilalquilaminas: verapamilo. Y benzotiazepinas: diltiazem.

Existen tres grupos fundamentales de bloqueadores de Ca^{2+} (BCC): las 1,4-dihidropiridinas cuyo cabeza de serie es el nifedipino, las bencilalquilaminas cuyo prototipo es el verapamilo y las benzotiazepinas cuyo representante es el

diltiazem. Existen otras entidades químicas (p. ej., la piperazina y la flunarizina), que bloquean otros canales de Ca^{2+} . [3]

Los BCC, son medicamentos que actúan mediante el bloqueo de la corriente de calcio hacia el interior de la célula y afectan particularmente a las células donde la entrada de calcio es relativamente más importante. Sin embargo, las diferencias en la especificidad tisular significan que no todos los BCC tienen propiedades antiarrítmicas. El principal uso de los BCC es en el tratamiento de la angina de pecho y de la hipertensión.

Estos fármacos actúan por inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje de tipo L del músculo liso y del corazón (receptores encargados de la dilatación), dilatan las arterias coronarias y arterias periféricas, pero no las venas, también disminuyen la contractilidad cardíaca (efecto inotrópico negativo). La dilatación de las arterias coronarias aumenta el suministro de oxígeno del miocardio. Las dihidropiridinas, que suelen usarse en angina e hipertensión, bloquean de preferencia los canales de calcio en el músculo liso vascular (Figura 2); sus efectos electrofisiológicos cardíacos, como aceleración de la frecuencia cardíaca, resultan sobre todo de la activación simpática secundaria con vasodilatación periférica. Con estos medicamentos, por lo general se torna lenta la frecuencia cardíaca. [3-6]

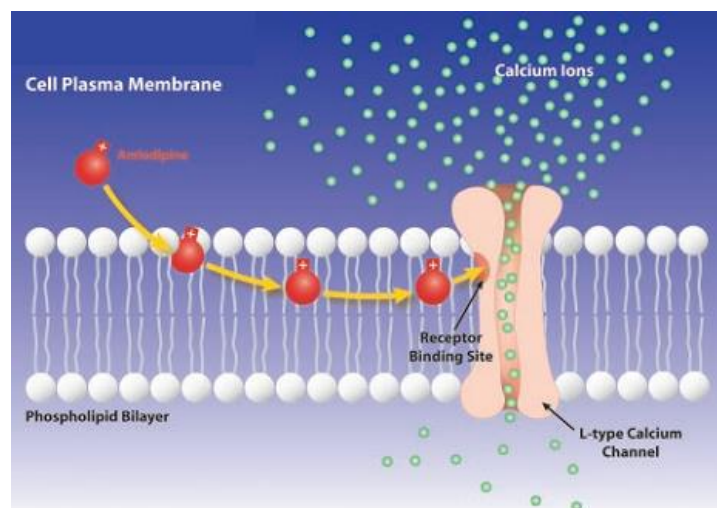


Figura 2. Mecanismo de acción de las DHP. [3]

El receptor de los BCC actúa de manera importante en lo que corresponde a la contracción muscular, en donde, tras ser activado por un potencial de acción, y sufrir un

cambio conformacional, produce lo que se conoce como *acoplamiento mecánico*, es decir, produciendo un cambio conformacional en otro tipo de canal ubicado en el espesor de la membrana del retículo sarcoplásmico de la fibra muscular, estos canales (llamados canales de Ryanodina) permiten la salida de calcio del retículo hacia el sarcoplasma de la fibra lo que produce finalmente la contracción muscular. El control de la contracción del músculo liso ocurre por el calcio intracelular, mediante el flujo de calcio hacia el interior de la célula se produce una contracción del músculo liso, el cual puede ser interrumpido por bloqueadores de los canales de calcio.

Los BCC son muy diferentes entre sí ya que es una familia de fármacos extensa y heterogénea. Sus principales diferencias están expresadas por sus efectos clínicos y sus mecanismos de acción. Pueden ser dihidropiridinas y no dihidropiridinas. Los primeros tienen mayor selectividad vascular y los segundos mayor selectividad miocárdica e inhibición del sistema de conducción. [4]

Los antagonistas del calcio comprenden tres grupos químicos, todos ellos se unen al canal de Ca^{2+} de tipo L, pero cada clase se une a diferentes sitios del mismo canal:

1. Fenilalquilaminas: verapamilo es el único fármaco de este grupo, que se une al sitio de unión V.
2. Benzotiazepinas: diltiazem se une al sitio de unión D en el canal de Ca^{2+} de tipo L. Se muestra efectos cardiovasculares similares a las de verapamilo.
3. Dihidropiridinas: el agente prototipo de este grupo es la nifedipina, una dihidropiridina de primera generación que se une al sitio de unión N. Los agentes de segunda generación incluyen isradipina, nicardipina y felodipino. El Amlodipino se considera una dihidropiridina tercera generación.

2.1. Dihidropiridinas

La dihidropiridina (DHP) es el nombre de una molécula basada en la piridina y conocidas en farmacología como bloqueadores de los canales de calcio tipo L, sensibles al voltaje ubicados principalmente en las fibras musculares del ser humano. Las dihidropiridinas de segunda generación como felodipino y nicardipino, así como el

amlodipino, que poseen mayor selectividad vascular, producen menor efecto inotrópico negativo (que el corazón lata con menos fuerza) que el nifedipino. [5] Los BCC dihidropiridínicos, se asocian a los beta-bloqueadores, los cuales amortiguan el aumento de la frecuencia cardíaca.

Todas las DHPs actualmente aprobadas para el uso en el hombre, a excepción de nifedipina y lacidipina, son moléculas quirales. Las 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHP), contienen un anillo heterocíclico, el cual es muy factible a varias sustituciones en diferentes posiciones. Estas moléculas se unen al canal de calcio de tipo L y actúan como una molécula guía multifuncional para las diversas actividades cardiovasculares que incluyen antihipertensivos, antianginosos, vasodilatadores y depresores cardíacos [6].

Estructura química. Las 1,4-DHPs se forman principalmente por un anillo aromático de seis miembros que contiene un átomo de nitrógeno (N) en la primera posición, y está saturado en la primera y cuarta posición (Figura 3). [7], el anillo heterocíclico es la característica común para diversas actividades farmacológicas tales como antihipertensivo, antianginoso [8], antitumoral, actividad antiinflamatoria, actividad antituberculosa [9], actividad analgésica [10], antitrombótica [11]. Las 1,4-DHPs muestran acción mediante la unión al canal de tipo N [12], lo cual hace que presenten otras actividades como la vasodilatación [13], anticonvulsivo, efecto protector de estrés, actividad depresora cardiovascular, entre otros. [13]

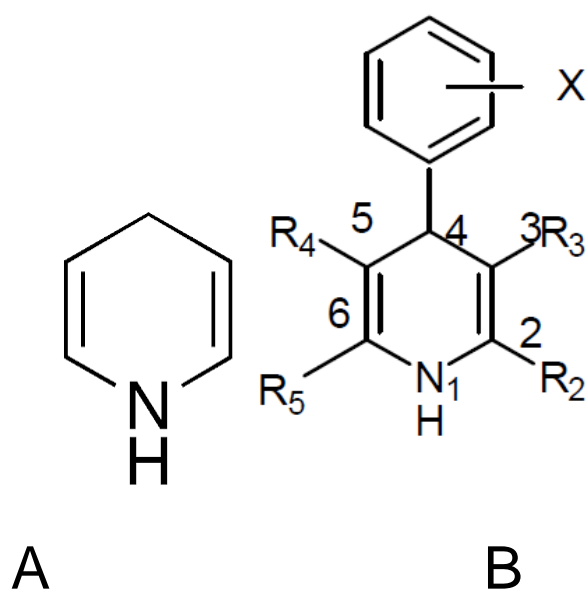


Figura3. Estructuras de A.- 1,4-Dihidropiridina y de B.-los derivados de la 1,4-Dihidropiridina

El presente trabajo se enfoca en el estudio de diferentes moléculas derivadas del 1,4-DHP, cinco de las cuales contienen un sustituyente nitrofenílico: nifedipina (NF), nisoldipina (NS), nitrendipina (NT), nimodipina (NM) y nicardipina (NC), mientras que las otras dos tienen un sustituyente clorofenílico: amlodipino (AL) con un átomo de cloro y felodipino (FD) con dos átomos de cloro (Figura4).

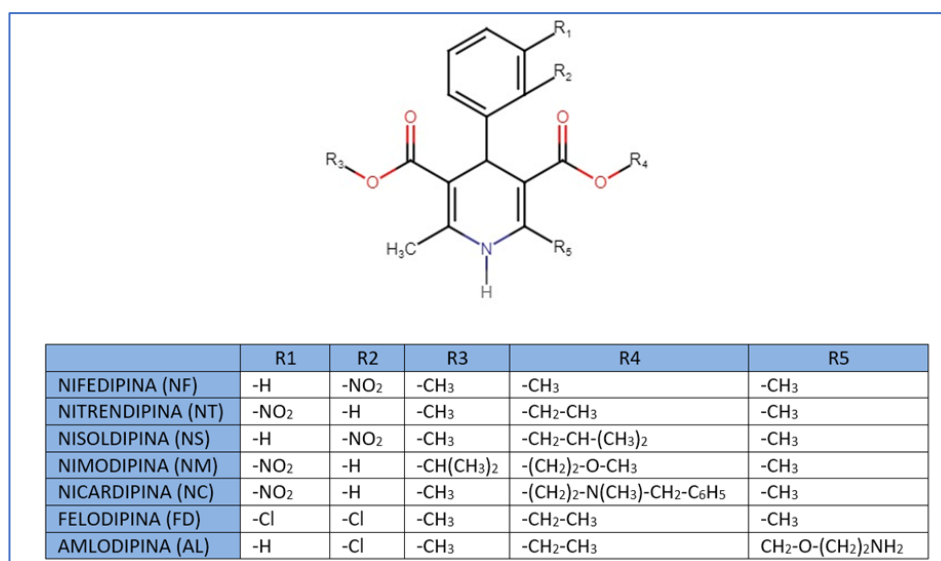


Figura 4. Derivados de la 1,4 Dihidropiridina [7].

En la tabla 1 se resumen algunas características y propiedades de las 1,4-DHP objeto de este estudio.

	Fórmula	Punto de fusión °C	LogP	Solubilidad mg/L	Biodisponibilidad %
NIFEDIPINA NF	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₆	147-148	2.2	5.9	45-68
NITRENDIPINA NT	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₆	156-160	2.4	14	40
NISOLDIPINA NS	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₆	148-152	3.1	5.8	40-50
NIMODIPINA NM	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₇	125	3.05	0.012	13
NICARDIPINA NC	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₆	136-138	3.82	2.2	32
FELODIPINA FD	C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ NO ₄	145	3.86	19.7	95
AMLODIPINA AL	C ₂₀ H ₂₅ ClN ₂ O ₅	199-201	3	75.3	64-90

Tabla 1. Propiedades de los derivados de la 1,4-dihidropiridina: NF, NT, NS, NM, NC, FD y AL

2.1.1 Nifedipina (NF)

De acuerdo a la IUPAC el nombre de la nifedipina es: dimetil 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato. La nifedipina (Figura 5) es un bloqueador de los canales de calcio de primera generación que se usa para tratar la hipertensión y la angina de pecho. La terapia con nifedipina se asocia con una baja tasa de elevaciones de las enzimas séricas y se ha relacionado con varios casos de lesión hepática aguda clínicamente aparente. La nifedipina inhibe la entrada transmembrana de iones de calcio extracelulares en las células del músculo liso miocárdico y vascular, provocando la dilatación de las principales arterias coronarias y sistémicas y disminuyendo la contractilidad miocárdica. Este agente también inhibe la glicoproteína P de la bomba de salida del fármaco que se sobreexpresa en algunos tumores resistentes a múltiples fármacos y puede mejorar la eficacia de algunos agentes antineoplásicos.[13]

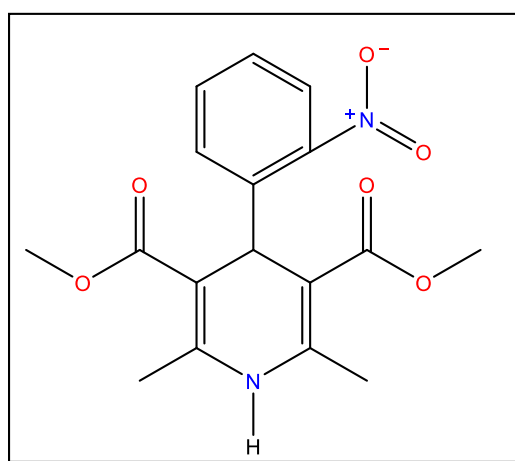


Figura 5. Estructura química de la Nifedipina (C₁₇H₁₈N₂O₆)

2.1.2 Nitrendipina (NT)

La nitrendipina o 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo (nombre IUPAC) es una 1,4-dihidropiridina sustituida por grupos metilo en las posiciones 2 y 6, un grupo 3-nitrofenilo en la posición 4, un grupo etoxicarbonilo en la posición 3 y un grupo metoxicarbonilo en la posición 5 (Figura 6). Es un bloqueador de canales de calcio con marcada acción vasodilatadora utilizado en el tratamiento de la hipertensión, actúa como agente vasodilatador y geroprotector. Se diferencia de otros bloqueadores de los canales de calcio en que no reduce la tasa de filtración glomerular y es levemente natriurético, en lugar de retentivo de sodio.[8]

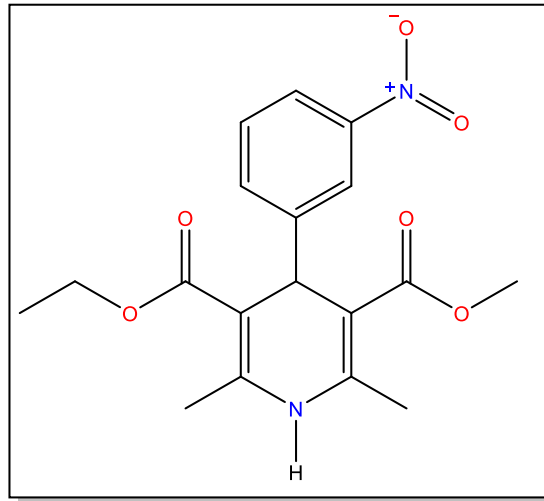


Figura 6. Estructura química de la Nitrendipina ($C_{18}H_{20}N_2O_6$)

2.1.3 Nisoldipina (NS)

El 2-metilpropil 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de metilo o nisoldipina (NM) es una dihidropiridina que está sustituida por grupos metilo en las posiciones 2 y 6, un grupo metoxycarbonilo en la posición 3, un grupo o-nitrofenilo en la posición 4 y un grupo isobutoxicarbonilo en la posición 5 (figura 7). El racemato, se usa en el tratamiento de la hipertensión y la angina de pecho. [15]

La nisoldipina es un bloqueador de los canales de calcio de segunda generación y un agente antihipertensivo de uso común. La terapia con nisoldipina se asocia con una tasa baja de elevaciones de las enzimas séricas, pero no se ha relacionado específicamente con casos de lesión hepática aguda aparente clínica. Actúa principalmente sobre las células del músculo liso vascular al estabilizar los canales de calcio de tipo L dependientes de voltaje en su conformación inactiva. Al inhibir la entrada de calcio en las células del músculo liso, la nisoldipina previene la contracción del músculo liso dependiente del calcio y la posterior vasoconstricción.

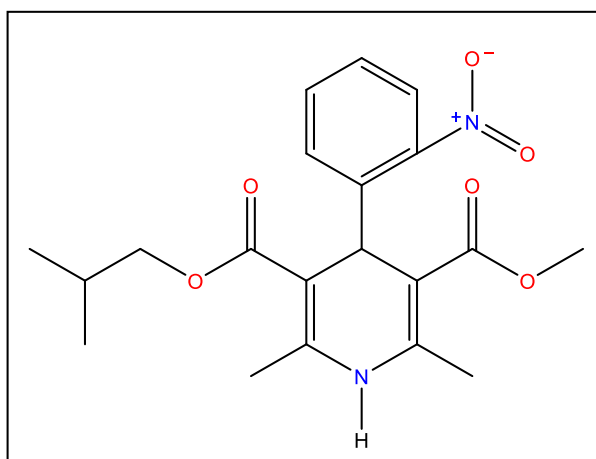


Figura 7. Estructura química de la Nisoldipina ($C_{20}H_{24}N_2O_6$)

2.1.4 Nimodipina (NM)

La Nimodipina (Nombre IUPAC: 3-*O*-(2-metoxietilo) 5-*O*-propan-2-il 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato) con fórmula molecular $C_{21}H_{26}N_2O_7$ (Figura 8) es un bloqueador de los canales de calcio de segunda generación que se utiliza en el tratamiento del vasoespasmio cerebral después de una hemorragia subaracnoidea. La NM no se usa ampliamente y no se le ha implicado en causar daño hepático agudo clínicamente aparente. La nimodipina es una 1,4-dihidropiridina que está sustituida por grupos metilo en las posiciones 2 y 6, un grupo (2-metoxietoxi) carbonilo en la posición 3, un grupo *m*-nitrofenilo en la posición 4 y un grupo isopropoxycarbonilo en la posición 5. Es bloqueador de los canales de calcio tipo L, actúa particularmente sobre la circulación cerebral y se usa tanto por vía oral como intravenosa para la prevención y el tratamiento de la hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma intracraneal. Tiene un papel como agente antihipertensivo, bloqueador de los canales de calcio, agente vasodilatador y fármaco cardiovascular. Es una dihidropiridina, un compuesto C-nitro, un diéster, un miembro de ácidos dicarboxílicos y derivados O-sustituidos, un éster 2-metoxietílico y un éster isopropílico.

Actúa principalmente sobre las células del músculo liso vascular al estabilizar los canales de calcio de tipo L dependientes de voltaje en su conformación inactiva. Al inhibir la entrada de calcio en las células del músculo liso, la nimodipina previene la contracción del músculo liso dependiente del calcio y la posterior vasoconstricción. En comparación con otros agentes bloqueantes de los canales de calcio, la nimodipina muestra mayores efectos sobre la circulación cerebral que sobre la circulación

periférica. Se usa como complemento para mejorar el resultado neurológico después de una hemorragia subaracnoidea por rotura de un aneurisma intracraneal.[7]

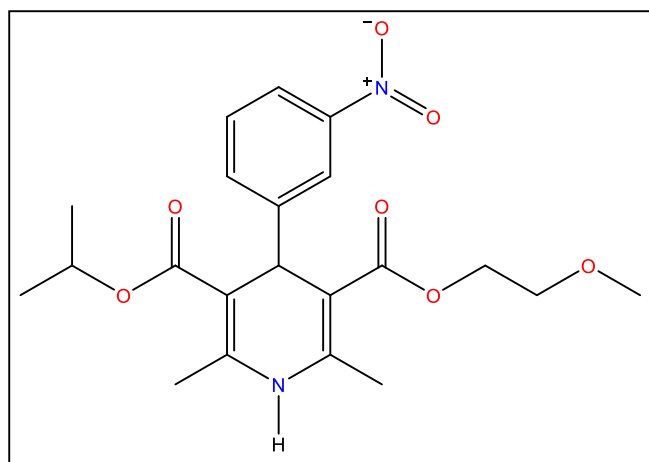


Figura 8. Estructura química de la Nimodipina $C_{21}H_{26}N_2O_7$

2.1.5. Nicardipina NC

La Nicardipina NC, se muestra en la figura 9, (Nombre IUPAC: 5- O -[2-[bencil(metil)amino]etil] 3- O -metil 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato) es un bloqueador de los canales de calcio de segunda generación que se utiliza en el tratamiento de la hipertensión y la angina de pecho estable. La terapia con nicardipino se ha asociado con una tasa baja de elevaciones transitorias de las enzimas séricas, pero no se ha relacionado de manera convincente con casos de daño hepático clínicamente aparente con ictericia. [8]

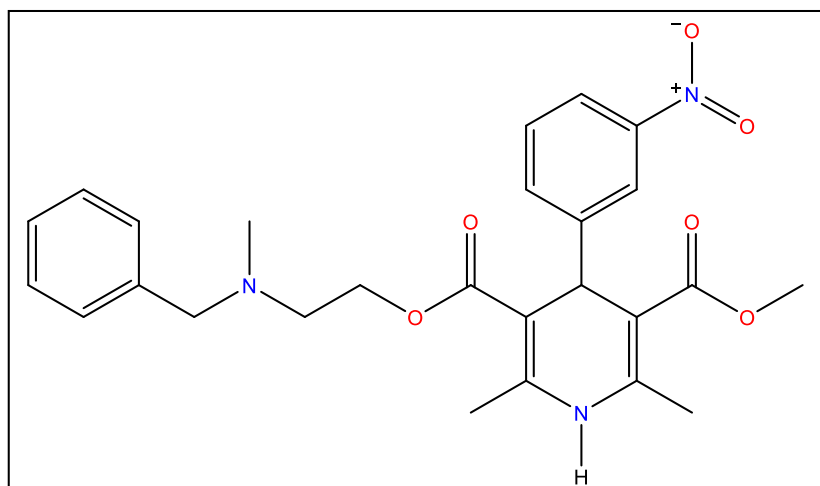


Figura 9. Estructura química de la Nicardipina $C_{26}H_{29}N_2O_6$

2.1.6. Felodipino FD

El Felodipino (Figura 10) es un antagonista de calcio de dihidropiridina ampliamente utilizado como un fármaco antihipertensivo potente. Sin embargo, la biodisponibilidad oral del felodipino es muy baja (Tabla 1). Se metaboliza extensamente en el intestino y el hígado, y se excreta casi completamente en forma de metabolitos. Alrededor del 70% de cada dosis se excreta en la orina, y el resto aparece en las heces. Además, dado que el felodipino es pobremente soluble en agua, la disolución puede ser el proceso limitante de la velocidad para la absorción de la droga [9]. De acuerdo con el Esquema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS), el felodipino pertenece a la clase II, es decir, es prácticamente insoluble en agua, pero tiene una buena permeabilidad y es completamente absorbido en el tracto gastrointestinal. [10]

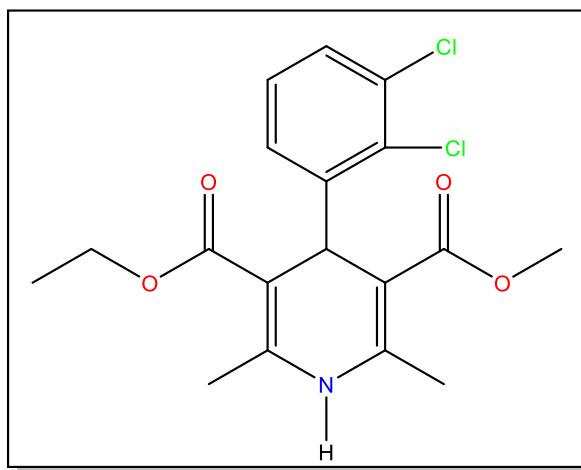


Figura 10. Estructura química del Felodipino, $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$.

2.1.7. Amlodipino AM

El amlodipino (figura 11) y sus sales, son bloqueadores de los canales de calcio de acción prolongada y son útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. El amlodipino se comercializa en su forma racémica en la mayoría de los mercados principales. Durante el estudio sistemático de isómeros quirales de amlodipino con respecto a su actividad biológica, fue claramente evidente que el isómero-S de besilato de amlodipino (AMB) tenía un mejor perfil terapéutico que la correspondiente isómero-R. Se ha demostrado que sólo el isómero *S*-(-) de amlodipino estaba teniendo la actividad bloqueante de los canales de calcio, mientras que el correspondiente isómero *R*-(+) tenían poco o ninguna actividad de bloqueo de los canales de calcio. [11]

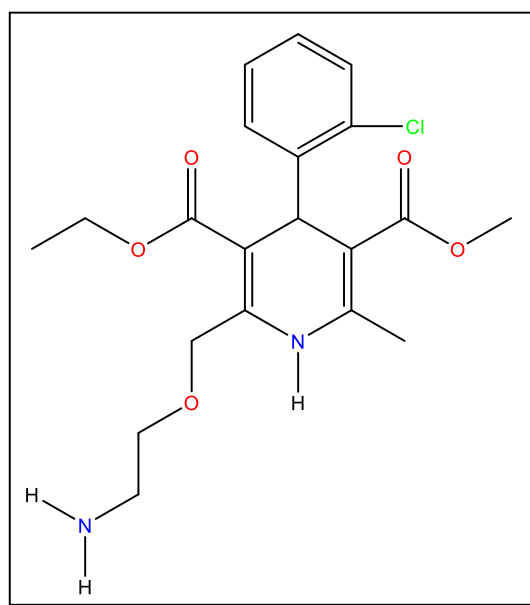


Figura 11. Estructura química del Amlodipino $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen una gran cantidad de estudios experimentales sobre los derivados de la 1,4-DHP, sobre su síntesis y caracterización, sin embargo, no es así para el caso de estudios teóricos mediante la Química Cuántica y la Computacional. Tales de estudios teóricos son de gran utilidad para la comprensión de propiedades moleculares y de la interacción de las moléculas con otras especies químicas lo que permitiría contribuir a mejorar las propiedades

4. JUSTIFICACIÓN

Los estudios teóricos de compuestos bioactivos nos permiten obtener una visión más profunda sobre su acción y por lo tanto ayudar en el diseño de nuevos compuestos con efectos terapéuticos. El conocimiento de las propiedades físicoquímicas y los sitios de reacción de las 1,4-DHP proporcionan una visión más profunda de su acción probable. Los sitios activos de un sistema se pueden conseguir en una primera aproximación con los orbitales frontera HOMO y LUMO. Los descriptores locales, tales como las funciones de Fukui f^+ y f^- , son descriptores muy útiles en la comprensión de sitios para los ataques electrofílicos y reacciones nucleofílicas.

5. OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar la diferencia con relación a la reactividad de los compuestos de la familia de la 1.4-dihidropiridina: amlodipino (AL), felodipino (FD), nifedipina (NF), nisoldipina (NS), nitrendipina (NT), nimodipina (NM) y nicardipina (NC)

Objetivos específicos

- Determinar las estructuras de mínima energía de: Amlodipino (AL), felodipino (FD), nifedipina (NF), nisoldipina (NS), nitrendipina (NT), nimodipina (NM) y nicardipina (NC)
- En cada una de las especies de estudio, identificar los orbitales frontera HOMO y LUMO
- Cuantificar los índices globales de reactividad: potencial químico electrónico (μ), dureza molecular (η), electrofilicidad (ω) y los descriptores locales: funciones de Fukui f^+ y f^- para cada uno de los sistemas de estudio.

6. METODOLOGÍA

La teoría de funcionales de la densidad DFT (DensityFunctionalTheory) (Ver apéndice A) [16] ha dado un marco teórico para racionalizar algunos de los conceptos empíricos tales como la electronegatividad [17], dureza [18] y blandura [19] y ha proporcionado algunos nuevos como la electrofilicidad [20] y funciones de Fukui [21, 2]. El estudio de estos parámetros de la reactividad en la DFT es un campo activo, que es ampliamente utilizado para obtener una mejor comprensión de la reactividad química de átomos, moléculas, *clusters*, y sólidos.

6.1 Orbitales Frontera.

Una de las aplicaciones más importantes de la Teoría de Orbitales Moleculares (TOM) se relaciona con la explicación de las propiedades de sistemas moleculares a partir de sus estructuras electrónicas. Esto es importante sobre todo en lo que se refiere a la reactividad química. A partir de modelos sencillos y cualitativos de la TOM se puede obtener mucha información valiosa con relación a la espontaneidad y a la forma en que ocurren las reacciones.

Todas las especies químicas, átomos, iones y moléculas tienen orbitales periféricos que son determinantes en sus propiedades químicas. El orbital ocupado de más alta energía se denomina **HOMO** (**H**ighest**O**ccupied**M**olecular **O**rbital) y el orbital desocupado de más baja energía **LUMO** (**L**owest**U**noccupied**M**olecular **O**rbital).

Los orbitales frontera son los que interactúan con los orbitales de otra especie durante el curso de una reacción. El tipo de interacción y sus consecuencias dependen principalmente de la naturaleza de dichos orbitales, es decir su energía, forma, simetría y la condición enlazante de los mismos. En tanto, las consecuencias de la interacción se refieren al tipo de reacción, mecanismo que se sigue, barreras de activación y productos finales.

La interacción de los orbitales frontera puede conducir a la formación de nuevos orbitales moleculares en la especie resultante. Dicha especie puede ser el producto final de la reacción o un producto intermediario a través del cual se transita hacia los productos finales.

Por otro lado, según la definición de Lewis, una base es aquella sustancia que dona un par de electrones en tanto que un ácido los acepta. Dicho par de electrones se comparte formándose un nuevo enlace covalente y una nueva especie llamada complejo ácido-base $A + B = A-B$ el par de electrones que puede donar la base B está en el HOMO, entonces la formación del complejo A-B depende de la posibilidad del LUMO de A para hacer efectiva la interacción de los orbitales frontera.

6.2.-Propiedades Globales.

En DFT el potencial químico es una propiedad global que caracteriza la tendencia de los electrones a escapar desde un sistema en equilibrio y está relacionado con la electronegatividad de Mulliken a través de la expresión $\eta = -\chi$. [24] La dureza η puede ser entendida como una resistencia a la transferencia de carga del sistema, [23] ambos μ y η son propiedades globales del sistema. En muchas aplicaciones numéricas, μ y η son calculados con el potencial de ionización (I) y la electroafinidad (A), [25] la siguiente es una versión aproximada de las ecuaciones 1, y son extensamente usadas, están basadas sobre la aproximación de diferencias finitas de tres puntos y el teorema de Koopmans [26].

$$\mu \approx -\frac{1}{2}(I + A) \approx \frac{1}{2}(\epsilon_L + \epsilon_H) \quad \dots(1)$$

$$\eta \approx \frac{1}{2}(I - A) \approx \frac{1}{2}(\epsilon_L - \epsilon_H) \quad \dots (2)$$

Donde ϵ_H y ϵ_L son las energías de los orbitales moleculares frontera HOMO y LUMO. El índice de electrofilicidad ω puede ser determinado a partir de μ y η como: [27]

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad \dots (3)$$

ω representa la energía de estabilización del sistema cuando es saturado por electrones que provienen de los alrededores es una propiedad global del sistema y mide la resistencia impuesta por este al cambio en su distribución electrónica

6.3.-Propiedades locales.

La variación de energía con respecto al potencial externo da información local, depende de la posición (\mathbf{r}), por lo tanto, es definido como un índice de selectividad. Los descriptores locales, como la Función de Fukui (FF) [29] y blandura local [19] son propiedades que explican la selectividad de una región de una molécula.

Fukui [29] desarrolló las llamadas Funciones de Fukui f^+ , f^- y f^0 relacionando los conceptos de la Teoría de Funcionales de la Densidad DFT con la Teoría de los Orbitales Frontera. En un punto \mathbf{r} , $f^+(\mathbf{r})$ mide la reactividad para un ataque nucleofílico, $f^-(\mathbf{r})$ mide la reactividad para un ataque electrofílico y $f^0(\mathbf{r})$ describe un ataque por un radical y se obtiene como el promedio aritmético de $f^+(\mathbf{r})$ y $f^-(\mathbf{r})$. La cuantificación de las funciones es posible a través de las siguientes ecuaciones:

$$f_k^+ = [q_k(N + 1) - q_k(N)] \quad \dots(4)$$

$$f_k^- = [q_k(N) - q_k(N - 1)] \quad \dots (5)$$

$$f_k^0 = \frac{1}{2}[q_k(N + 1) - q_k(N - 1)] \quad \dots(6)$$

donde $q_k(N)$ denota la población electrónica del átomo k del sistema de referencia. En un modelo de aproximación de orbital condensado (AOC) la FF condensada considera solamente la contribución de orbitales frontera sobre un átomo [27].

$$f_k^+ = q_k^L \quad \dots(7)$$

$$f_k^- = q_k^H \quad \dots (8)$$

$$f_k^0 = \frac{1}{2}[f_k^+ + f_k^-] = \frac{1}{2}[q_k^L + q_k^H] \quad \dots(9)$$

donde q_k^L y q_k^H representan las poblaciones electrónicas sobre el átomo k asociado a los orbitales HOMO y LUMO.

El esquema de trabajo desarrollado para esta tesis se presenta a continuación:

- A. Revisión bibliográfica
- B. Búsqueda de las estructuras en bancos de datos
- C. Uso del programa computacional DMol3 para determinar:
 - a. La Estructura de las moléculas
 - b. La Optimización de la geometría
 - c. La Determinación de la Energía total y los orbitales frontera HOMO y LUMO.
 - d. La cuantificación de los índices de reactividad globales y locales.

7. RESULTADOS Y DISCUSION

El objetivo de este trabajo de investigación se centra en estudiar las diferencias estructurales y electrónicas de compuestos derivados de la 1,4-Dihidropiridina, con el fin de determinar la diferencia e influencia de la estructura en las propiedades químicas. Lo anterior, a partir de cálculos teóricos basados en la teoría de funcionales de la densidad (DFT).

Para cumplir con el objetivo de este proyecto de tesis, se llevó a cabo el cálculo de la estructura geométrica y electrónica de las moléculas de: Nicardipina, Nifedipina, Nitrendipina, Nisoldipina, Nimodipina, Amlodipino y Felodipino, para lo cual se utilizó el programa computacional *Dmol³*, que emplea la Teoría de Funcionales de la Densidad para sus cálculos. A partir de las estructuras químicas encontradas en los bancos de datos (Tabla 2), se determinaron las estructuras de mínima energía (Figura 12). En la tabla 3 se presentan las energías moleculares de cada una de estas estructuras, así como las energías de los orbitales frontera HOMO (ϵ_H) y LUMO (ϵ_L) con los cuales se obtuvieron los índices de reactividad global: potencial químico (μ), dureza química (η) y electrofilicidad (ω), cuyos valores también se encuentran en la tabla 3.

Los indicadores globales de reactividad son propiedades electrónicas intrínsecas del sistema e indican su disponibilidad para que ocurra un cambio químico. El potencial químico mide la tendencia de escape de los electrones del sistema en equilibrio, de manera que los electrones fluyen desde regiones de alto potencial químico hacia regiones de bajo potencial químico, este flujo ocurrirá hasta que μ sea constante a través de todo el sistema. La dureza química puede ser vista como la resistencia de un sistema a la transferencia de carga, en consecuencia, permite caracterizar la estabilidad de los sistemas en estudio. El índice de electrofilicidad es una medida de la estabilización energética del sistema cuando se satura de electrones que provienen del medio externo, es decir, mide la tendencia de un sistema a captar electrones.

Las 1,4-DHP presentan valores cercanos de μ , los valores de potencial químico (Tabla 2) tiene valores crecientes en el siguiente orden: AL<FD<NF<NS<NC<NT<NM, encontrándose que la nimodipina y amlodipino presentan los valores más alto y bajo de μ , respectivamente. A mayor valor de potencial químico menor es la estabilidad del sistema, lo que nos indica que la molécula con mayor capacidad reactiva es la del NM y el que reaccionaría en menor proporción sería la del AL.

Los valores de dureza molecular η (Tabla 2) muestran la siguiente relación de orden FD>NM>AL>NT>NF>NS>NC (este orden se obtuvo con la metodología usada en este estudio). La dureza molecular da una aproximación a la reactividad a través del Principio de Máxima Dureza (PMD), el cual indica que los sistemas más reactivos poseen una dureza baja y los sistemas menos reactivos presentan una dureza alta [30]. La dureza molecular es una propiedad muy estable, por lo tanto, muy conveniente para clasificar la reactividad intrínseca de las 1,4-DHP, de donde se observa que NC presenta la reactividad más alta y el FD tiene la reactividad más baja para los sistemas estudiados.

Por otro lado, la electrofilicidad ω da una idea de la energía de estabilización cuando el sistema adquiere electrones del entorno hasta saturarse. Este concepto da una buena predicción de la reactividad, cuando una molécula presenta una oportunidad de sustitución electrofílica. También es posible usar la electrofilia desde un punto de vista inverso, para caracterizar la nucleofilicidad, por lo tanto, un valor bajo de electrofilia

indica una alta nucleofilicidad.[30]En la Tabla 2 se muestran los valores de ω en el siguiente orden: FD<AL<NF<NM<NS<NT<NC, donde el felodipino presenta el valor más bajo y el nicardipino el valor más alto de la serie. Por otro lado, el felodipino y amlodipino poseen valores ω cercanos lo que da cuenta de la naturaleza química semejante, el Amlodipino tiene un valor de ω bajo, siendo el átomo de nitrógeno el responsable en modificar la reactividad de esta molécula, disminuyendo su poder electrofílico. De igual forma los compuestos NF, NM, NS, NT y NC poseen valores cercanos de ω .

	ENERGIA (eV)	ϵ_H(eV)	ϵ_L(eV)	μ	η	ω
NC	-43830.7012	-5.017	-2.882	3.9495	1.0675	7.3061
NS	-36107.2352	-4.943	-2.690	3.8165	1.1265	6.4650
NF	-32925.3570	-4.715	-2.421	3.5680	1.1470	5.5495
NT	-33986.0698	-5.128	-2.818	3.9730	1.1550	6.8332
AL	-46572.4350	-4.428	-1.971	3.1995	1.2285	4.1664
NM	-39198.1318	-5.299	-2.650	3.9745	1.3245	5.9633
FD	-53390.0787	-4.666	-1.855	3.2605	1.4055	3.7819

Tabla 2. Energía molecular, Índices de reactividad: potencial químico (μ), dureza (η), Índice de electrofilicidad (ω) de los derivados de la 1,4-DHP.

Una vez obtenidas las estructuras de equilibrio de todas las moléculas se procedió a calcular su estructura electrónica y se caracterizaron las superficies de los orbitales HOMO (Fig. 13) y LUMO (Figs. 14 y 15).

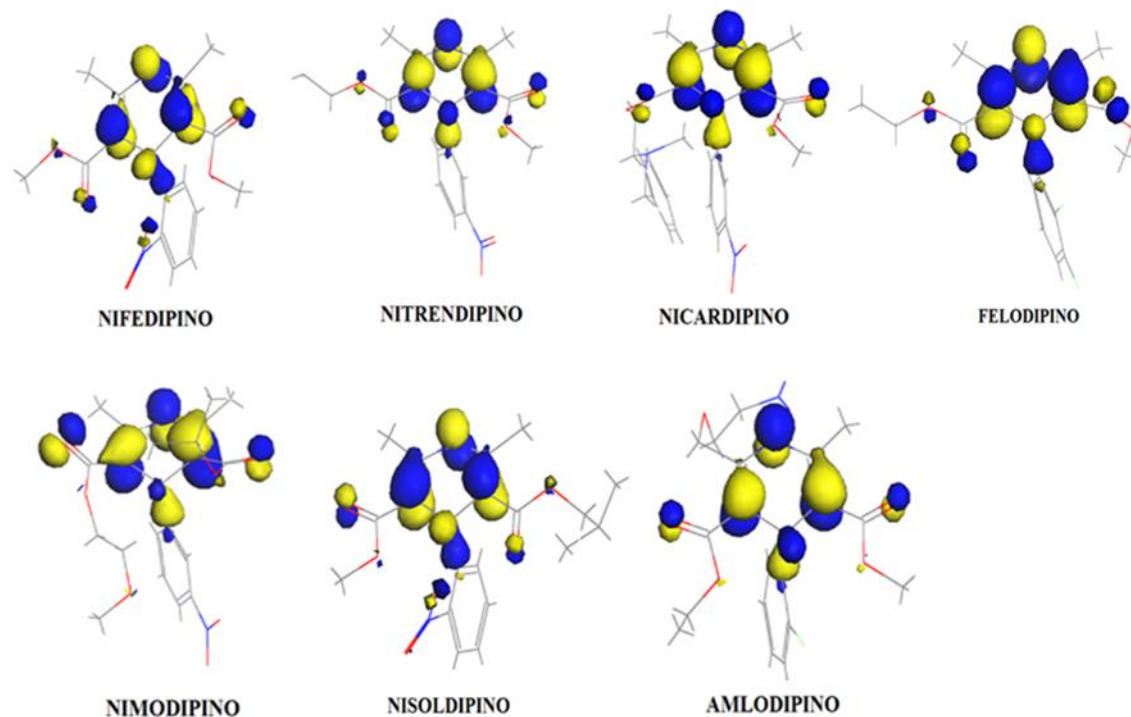


Figura 13. Orbitales HOMO de las moléculas de NF, NT, NC, NM, NS, AM y FL.

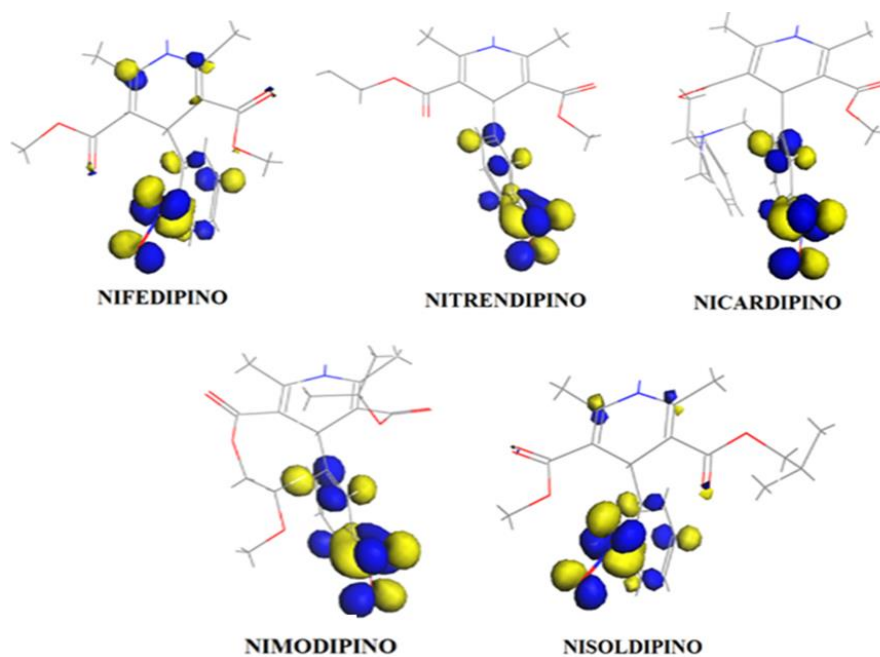


Figura 14. Orbitales LUMO de las moléculas de NF, NT, NC, NM y NS.

Según la Teoría de Lewis, una base es aquella especie química que dona electrones en tanto que un ácido los acepta. Dichos electrones se comparten formándose nuevos enlaces covalentes y una nueva especie llamada producto de adición o complejo

ácido-base. En este contexto se puede observar que en el caso de los compuestos derivados 1,4-DHP los sitios básicos corresponden precisamente a los dobles enlaces del anillo piridínico, así como a los átomos N1 y C4, y en menor medida en los átomos de oxígeno de los grupos carbonilos. Los sitios ácidos en ambos casos se encuentran en los átomos C3, C9, C5, C21, así como en los átomos C2 y C6, con pequeñas contribuciones de los átomos O10 y O23.

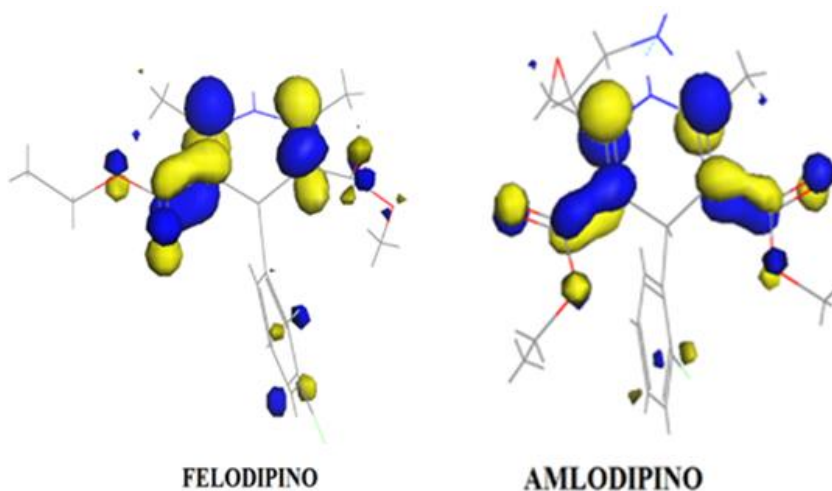


Figura 15. Orbitales LUMO de las moléculas de AM y FL.

Por otra parte, es posible identificar los sitios activos de las sustancias en estudio a través de indicadores locales de reactividad. En este trabajo se adopta como indicador local la Función de Fukui. Este indicador representa la sensibilidad del potencial químico debido a una perturbación externa. Básicamente representa el cambio de la densidad electrónica cuando el número de electrones cambia, cuando el sistema recibe o entrega electrones se define la capacidad electrofílica o nucleofílica de la especie química. Los valores de la función de Fukui localizada f^- y f^+ más altos de los átomos de las moléculas derivadas de la 1,4-DHP son indicados en la tabla 2 y 3 respectivamente.

En las tablas 2 y 3 se presentan los 10 valores más altos de la Función de Fukui, por átomo, para el ataque electrofílico f^- y para el ataque nucleofílico f^+ . En este caso, para establecer un criterio de selectividad para las moléculas de estudio, la función de Fukui es una buena herramienta para medir la reactividad local. Los valores de las funciones de Fukui presentan un comportamiento similar en los sistemas moleculares 1,4-DHP.

Funciones de Fukui, para un ataqueelectrofílicof-													
NF		NM		NC		NT		NS		AL		FD	
átomo	f^-	átomo	f^-	átomo	f^-	átomo	f^-	átomo	f^-	átomo	f^-	átomo	f^-
N (2)	0.072	O (17)	0.092	C (6)	0.076	C (5)	0.079	C (12)	0.074	N (2)	0.075	N (2)	0.078
C (5)	0.070	C (6)	0.067	N (2)	0.075	N (1)	0.074	N (7)	0.070	C (6)	0.075	C (5)	0.071
C (6)	0.070	N (2)	0.066	C (5)	0.057	C (3)	0.070	C (10)	0.066	C (5)	0.071	C (6)	0.070
O (16)	0.057	O (16)	0.066	O (16)	0.056	O (25)	0.059	O (3)	0.059	O (16)	0.061	O (17)	0.070
O (17)	0.043	C (5)	0.055	O (17)	0.053	O (23)	0.051	O (1)	0.041	O (17)	0.057	O (18)	0.057
O (40)	0.043	C (3)	0.039	H (27)	0.037	C (6)	0.039	C (13)	0.038	Cl (42)	0.04	Cl (44)	0.050
C (3)	0.036	H (1)	0.030	C (3)	0.036	H (27)	0.036	O (6)	0.037	H (27)	0.035	C (3)	0.046
C (4)	0.034	O (47)	0.029	H (1)	0.034	H (45)	0.035	H (29)	0.034	C (3)	0.034	H (1)	0.035
H (27)	0.034	C (8)	0.027	C (4)	0.030	O (22)	0.034	H (30)	0.033	C (4)	0.030	Cl (43)	0.032
H (1)	0.033	C (4)	0.025	O (41)	0.030	C (2)	0.033	C (9)	0.031	C (31)	0.025	C (4)	0.031

Tabla 3. Índices de Fukui para un ataque electrofílico f^- . La numeración de los átomos es acorde a la que se especifica en la figura 12.

Funciones de Fukui, para un ataquenucleofílicof+													
NF		NM		NCO		NT		NS		AL		FD	
átomo	f^+	átomo	f^+	átomo	f^+	átomo	f^+	átomo	f^+	átomo	f^+	átomo	f^+
O (40)	0.123	O (47)	0.168	O (41)	0.173	O (22)	0.176	O (6)	0.128	O (17)	0.064	C (4)	0.068
O (39)	0.106	O (48)	0.166	O (42)	0.166	O (21)	0.171	O (5)	0.126	C (4)	0.062	O (18)	0.065
N (38)	0.072	N (46)	0.108	N (40)	0.114	N (20)	0.118	N (8)	0.084	O (16)	0.056	Cl (44)	0.051
C (33)	0.056	C (32)	0.072	C (34)	0.067	C (12)	0.074	C (16)	0.055	C (3)	0.055	O (17)	0.050
O (16)	0.039	C (29)	0.044	C (29)	0.042	C (10)	0.044	C (17)	0.037	C (5)	0.042	C (8)	0.046
C (4)	0.038	C (31)	0.042	C (31)	0.040	C (8)	0.043	O (3)	0.035	C (8)	0.042	C (3)	0.045
C (31)	0.038	C (27)	0.040	C (33)	0.039	C (11)	0.042	C (18)	0.033	C (6)	0.040	Cl (43)	0.044

C (30) 0.034	H (35) 0.034	C (28) 0.032	H (31) 0.035	H (32) 0.031	C (7) 0.036	C (5) 0.043
H (36) 0.031	C (26) 0.031	H (32) 0.025	C (7) 0.033	C (13) 0.029	Cl (42) 0.036	C (6) 0.041
C (3) 0.028	H (34) 0.031	H (37) 0.025	H (30) 0.032	H (33) 0.028	C (31) 0.032	O (20) 0.038

Tabla 4. Índices de Fukui para un ataque electrofílico f^+ . La numeración de los átomos es acorde a la que se especifica en la figura 12.

En el caso de la *delanifedipina*, como se observa en las tablas 2 y 3 (la numeración está de acuerdo a la figura 12), los átomos con mayor valor de f^- son: N2 > C5 > C6 > O16 > O17 > O40 > C3 > C4 > H27, el átomo N2 y C5 presentan la más alta reactividad para un ataque electrofílico, en el caso de la función f^+ el orden de los átomos con valores de mayor a menor son: O40 > O39 > N38 > C33 > O16 > C4 > C31 > C30 > H36 > C3, el átomo O40 y O39 presentan la más alta reactividad para un ataque nucleofílico.

Como se observa en las tablas 2 y 3, para la *animodipina* los valores de la función f^- por átomo tienen el siguiente orden decreciente: O17 > C6 > N2 > O16 > C5 > C3 > H1 > O47 > C8, donde el átomo O17 y C6 presentan la más alta reactividad para un ataque electrofílico, en el caso de la función f^+ el orden de los átomos con valores de mayor a menor son: O47 > O48 > N46 > C32 > C29 > C31 > C27 > H35 > C26 > H34, el átomo O47 y O48 presentan la más alta reactividad para un ataque nucleofílico.

Para la *nicardipina* los valores de la función f^- por átomo tienen el siguiente orden decreciente: C6 > N2 > C5 > O16 > O17 > H27 > C3 > H1 > C4, donde el átomo C6 y N2 presentan la más alta reactividad para un ataque electrofílico, en el caso de la función f^+ el orden de los átomos con valores de mayor a menor son: O41 > O42 > N40 > C34 > C29 > C31 > C33 > C28 > H32 > H37, el átomo O41 y O42 presentan la más alta reactividad para un ataque nucleofílico, como se observa en las tablas 2 y 3 junto con la figura 12.

En el caso de la *nitrendipina*, como se observa en las tablas 2 y 3 (la numeración está de acuerdo a la figura 12), los átomos con mayor valor de f^- son: C5 > N1 > C3 > O25 > O23 > C6 > H27 > H45 > O22, donde los átomos N2 y C5 presentan la más alta reactividad para un ataque electrofílico, en el caso de la función f^+ el orden de los átomos con valores decrecientes son: O22 > O21 > N20 > C12 > C10 > C8 > C11 > H31 > C7,

donde los átomos O22 y O21 presentan la más alta reactividad para un ataque nucleofílico.

Para la nisoldipina los valores de la función f^- por átomo tienen el siguiente orden decreciente: C12 > N7 > C10 > O3 > O1 > C13 > O6 > H29 > H30, donde el átomo C12 y N7 presentan la más alta reactividad para un ataque electrofílico, en el caso de la función f^+ el orden de los átomos con valores de mayor a menor son: O6 > O5 > N8 > C16 > C17 > O3 > C18, los átomos O6 y O5 presentan la más alta reactividad para un ataque nucleofílico, como se observa en las tablas 2 y 3 junto con la figura 12.

En el caso del amlodipino, como se observa en las tablas 2 y 3, los átomos con mayor valor de f^+ son: O17 > C4 > O16 > C3 > C5 > C8 > C6 > C7 > CL42, los átomos O17 y C4 presentan la más alta reactividad para un ataque nucleofílico, en el caso de la función f^- el orden de los átomos con valores de mayor a menor son: N2 >> C6 > C5 > O16 > O17 > CL42 > H27 > C3 > C4, los átomos N2 y C6 presentan la más alta reactividad para un ataque electrofílico.

Para el felodipino, de acuerdo con la tabla 2 y 3 así como con la figura 6, los valores más altos para la función de Fukui f^+ están sobre los siguientes átomos y en el orden decreciente C4 > O18 > CL44 > O17 > C8 > C3 > CL43 > C5 > C6 > O20. En este caso, los átomos C8 y O18 presentan la más alta reactividad para un ataque nucleofílico. De igual forma para la función f^- los átomos con mayor valor son: N2 > C5 > C6 > O17 > O18 > CL44 > C3 > H1 > CL43 > C4, por lo tanto, los átomos N2 y C5 presentan la más alta reactividad para un ataque electrofílico.

En el caso de la FF que indica los sitios susceptibles a ataques electrofílicos (f^-), para todos los compuestos, se ubican principalmente en el átomo de N y los átomos de C en las posiciones 5 y 6 del anillo piridínico, así como en los oxígenos de los grupos carbonilos. Las FF que marcan las posiciones susceptibles a ataques del tipo nucleofílico (f^+), en los compuestos NC, NS, NT, NF y NM se ubica principalmente en los átomos del grupo $-\text{NO}_2$ del anillo nitrobenzénico, y dentro del este anillo, las posiciones *orto* y *para* en los compuestos NC, NT y NM, las posiciones *meta* y *para* en el NS y en el NF la posición *para*, respecto al grupo $-\text{NO}_2$.

Para los compuestos FD y AL, los sitios con mayor f^+ se encuentran en los átomos N, C3 y C4 del anillo piridínico, así como en los oxígenos de los grupos carbonilo, también en el átomo de Cl44 en el FD.

8. CONCLUSIONES

En este trabajo de investigación se estudiaron las diferencias estructurales, los orbitales frontera HOMO y LUMO y los índices de reactividad de compuestos de la familia 1,4-Dihidropiridina. Con el fin de determinar la diferencia e influencia de la estructura en las propiedades químicas de los compuestos. Tomando en cuenta estos objetivos, se llegó a las siguientes conclusiones:

1. Se obtuvieron favorablemente las estructuras moleculares de mínima energía y se calcularon las estructuras electrónicas de las 1,4-DHPs, nifedipina (NF), nisoldipina (NS), nitrendipina (NT), nimodipina (NM) y nicardipina (NC), amlodipina (AL), felodipina (FD).
2. El HOMO para las siete moléculas pertenecen a los orbitales del O, C y N, del anillo piridínico y de los grupos carbonilos principalmente. El LUMO está asociado con los orbitales C y O del grupo nitrobenzilo para NC, NS, NF, NT y NM, sin embargo, para FL y AM el HOMO tiene contribuciones de los orbitales O, C del anillo piridínico y de los grupos carbonilo.
3. Con relación a los valores de potencial químico μ , la nimodipina presenta el valor más alto y el amlodipino el valor más bajo. Dado que, a mayor valor de potencial químico menor es la estabilidad del sistema, entonces la molécula con mayor capacidad reactiva es la nimodipina y el menos susceptible a reaccionar es el amlodipino.
4. De acuerdo a los valores de la dureza molecular η con la siguiente relación de orden $FD > NM > AL > NT > NF > NS > NC$, siendo entonces en felodipino e más estable.
5. La electrofilicidad ω da una buena predicción de la reactividad, cuando una molécula presenta una oportunidad de sustitución electrofílica, así, en las 1,4-DHps se obtuvo el siguiente orden: $FD < AL < NF < NM < NS < NT < NC$, donde el

felodipino presenta el valor más bajo y el nicardipino el valor más alto de la serie. Por otro lado, el felodipino y amlodipino poseen valores ω cercanos lo que da cuenta de la naturaleza química semejante, el Amlodipino tiene un valor de ω bajo, siendo el átomo de nitrógeno el responsable en modificar la reactividad de esta molécula, disminuyendo su poder electrofílico. De igual forma los compuestos NF, NM, NS, NT y NC poseen valores cercanos de ω .

6. En el caso de la Función de Fukui f^- que indica los sitios susceptibles a ataques electrofílicos, para todos los compuestos, se ubican principalmente en el átomo de N y los átomos de C en las posiciones 5 y 6 del anillo piridinico, así como en los oxígenos de los grupos carbonilos.
7. Las Funciones de Fukui que marcan las posiciones susceptibles a ataques del tipo electrofílico f^+ , en los compuestos NC, NS, NT, NF y NM se ubica principalmente en los átomos del grupo $-\text{NO}_2$ del anillo nitrobenzilico, y dentro del este anillo, las posiciones orto y para en los compuestos NC, NT y NM, las posiciones meta y para en el NS y en el NF la posición para, respecto al grupo $-\text{NO}_2$.
8. Para los compuestos FD y AL, los sitios con mayor f^+ se encuentran en los átomos N, C3 y C4 del anillo piridínico, así como en los Os de los grupos carbonilo, también en el átomo de Cl44 en el FD.
9. Tanto para el AL y FD, los átomos de O de los grupos carbonilo tienen la posibilidad de sufrir un ataque tanto electrofílico como nucleofílico, a esta cualidad se conoce como anfoterismo.
10. La variación en la reactividad en del amlodipino y felodipino con relación a las demás especies es debida a la presencia de los átomos de cloro.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Y. Sawada, H. Kayakiri, Y. Abe, T. Mizutani, N. Inamura, M. Asano, C.Hatori,I. Aramori, T. Oku, and H. Tanaka, *J. Med. Chem*, 47, **2004**, 2853-2863.
2. Gasser, R. *Angiology*, **41**, 36–43, (1990).
3. Judith M. Rollinger, Artur Burger. *J. Pharm. Sci.*, **90**(7), 949-959, (2001).
4. Vishal Koradia, Heidi Lopez de Diego, Karla Frydenvang, Michiel Ringkjøbing-Elema, Anette Müllertz, Andrew D. Bond yJukkaRantanen. *Cryst. Growth Des.*, **10**(12), 5279-5290, (2010).
5. Rollinger, J.; Burger, A. *Therm. Anal. Calorim.*, **68** (2), 361–372, (2002).
6. Dong-Han Won, Min-Soo Kim, Sibeum Lee, Jeong-Sook Park, Sung-Joo Hwang. *Int. J. Pharm.*, 301, 199–208, (2005).
7. Salazar M., Peralta C., Pastor F. J., Tratado de Psicofarmacología (2º Edición), Buenos Aires; Madrid; Ed. Medica Panamericana, 2009, pp 409.
8. Goodman Gilman, Alfred; Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker. Goodman y Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (11ª edición), México: The McGraw-Hill. (2006). pp. 914.
9. McVan, B. (1995). Índice de medicamentos. México D.F.: El manual moderno.
10. Opie, L.H. (1992). Antagonistas de los canales del calcio: uso y eficacia comparativa en la hipertensión arterial y en las arritmias supraventriculares. Indicaciones menores. *Empleo clínico de los fármacos antagonistas de los canales del calcio* (Boston: Parke-Davis): pp. 123 – 181.
11. David J. Triggle. *Biochem. Pharm.*, 74, 1–9, (2007).
12. Bernard Loev, Marjorie M. Goodman, Kenneth M. Snader, Ralph Tedeschi, and Edward Macko. *J. Med. Chem.*, 17(9), 956-965, (1974).

13. Gerald A. Wächter, Matt C. Davis, Arnold R. Martin, and Scott G. Franzblau. *J. Med. Chem.*, 41, 2436-2438, (1998).
14. S. Gullapalli, P. Ramarao. *Neuropharmacology*, 42, 467–475, (2002).
15. David J. Triggle. *Eur. J. Pharm.*, 375, 311–325, (1999).
16. M. C. Payne, M. P. Teter, D. C. Allan, T. A. Arias, J. D. Joannopoulos. *Rev. Mod. Phys.*, (1992), 64, 1045.
17. R. G. Parr, D. A. Donnelly, M. Levy, W. E. Palke, *J. Chem. Phys.*, 68, 3801 (1978)
18. R. G. Parr, R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* 105, 7512 (1983)
19. W. Yang, R. G. Parr, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 82, 6723 (1985)
20. R. G. Parr, L. vonSzentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* 121, 1922 (1999)
21. K. Fukui, *Science*, 218, 747 (1987)
22. R. G. Parr, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* 106, 4049 (1984)
23. R. G. Pearson. *J. Chem. Sci.*, 117 (5), (2005), 369–377.
24. R.S.J. Mülliken. *Chem. Phys.*, 2: 782, (1934).
25. R. G. Parr and W. Yang. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford Univ. Press, Oxford, 1989.
26. T. A. Koopmans, *Physica*, 1, 104 (1933).
27. M. Galván P. Pérez R. Contreras, P. Fuentealba. *Chem. Phys. Lett.*, 304: 405, (1999)
28. R. G. Parr, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* 106, 4049 (1984)
29. K. Fukui. *Science*, 217: 747, (1982), 22,23
30. Lee, E. H.; Byrn, S. R.; Carvajal, M. T. *Pharm. Res.*, 23, 2375–2380, (2006).

APÉNDICE A. Teoría de Funcionales de la Densidad DFT. [16]

Para conocer las propiedades de un sistema cuántico, es necesario resolver la ecuación de Schrödinger correspondiente:

$$\hat{H}\Psi(r_1, r_2, \dots, r_{N_e}, R_1, R_2, \dots, R_{N_I}) = E\Psi(r_1, r_2, \dots, r_{N_e}, R_1, R_2, \dots, R_{N_I}) \quad \dots \text{ (A.1)}$$

Donde \hat{H} es el hamiltoniano del sistema, Ψ es la función de onda de muchos cuerpos, r_i es la posición del electrón i , R_I la posición del ion I y E es la energía total. En el hamiltoniano se considera por la energía cinética y potencial, las cuales deben estar definidas para todos los cuerpos que constituyen sistema. El hamiltoniano exacto es:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^{N_e} \nabla_i^2 - \sum_{i=1, I=1}^{N_e, N_I} \frac{Z_I e^2}{|r_i - R_I|} + \sum_{i=1 \neq j}^{N_e} \frac{e^2}{|r_i - r_j|} - \sum_{I=1}^{N_I} \frac{\hbar^2}{2M_I} \nabla_I^2 + \sum_{I=1 \neq J}^{N_I} \frac{Z_I Z_J e^2}{|R_I - R_J|} \dots \text{ (A.2)}$$

Donde r_i representa la posición de los electrones de masa m_e , y R_I la posición de los iones de masa M_I y carga eZ_I . La solución analítica exacta de esta ecuación es desconocida incluso para átomos o moléculas muy sencillas, por lo que es necesario considerar algunas aproximaciones. Actualmente, existen métodos capaces de obtener buenos resultados. Mientras que los primeros métodos semi-empíricos, desarrollados en los inicios de la mecánica cuántica, únicamente proporcionaban un mejor entendimiento de los experimentos. Actualmente existen métodos más exactos basados en primeros principios capaces de predecir comportamientos en sistemas diversos tanto físicos como químicos.

La aproximación de Born-Oppenheimer

La primera aproximación realizada para la solución de la ecuación de Schrödinger es la aproximación de Born-Oppenheimer. Esta aproximación supone que debido a que los núcleos son mucho más pesados que los electrones, el movimiento de los primeros es muy lento comparado con el de los segundos, por lo tanto, los electrones se adaptan instantáneamente a cualquier posición de los núcleos. Esta aproximación simplifica los cálculos teóricos al permitir la separación de las variables fijando la posición de los núcleos y resolviendo únicamente la ecuación electrónica en el estado base. Después se calcula la energía del sistema en esta configuración y se resuelve para

el movimiento de los núcleos. La ecuación electrónica describe el movimiento de los electrones dentro del campo de los núcleos fijos, por lo tanto, la energía electrónica es función de la posición de los núcleos, cuya representación genera una superficie de energía potencial denominada así porque los núcleos, a partir de la aproximación de Born-Oppenheimer, se mueven según la superficie de energía potencial obtenida resolviendo la parte electrónica.

Ignorando la energía cinética nuclear, el hamiltoniano fundamental para la teoría de la estructura electrónica se puede escribir como:

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}_{ext} + \hat{V}_{int} + \hat{E}_{II} \quad \dots(\text{A.3})$$

Donde \hat{T} es el término de la energía cinética, \hat{V}_{ext} es el potencial externo sobre los electrones debido a los núcleos, \hat{V}_{int} es la interacción electrón-electrón:

El término E_{II} es la interacción clásica entre núcleos y cualquier otro término de interacción que contribuya a la energía total del sistema, pero que no esté relacionado con el problema de describir los electrones.

Método de aproximación de Hartree-Fock

Otro método de aproximación es el propuesto por Hartree y Fock. Hartree propuso un método aproximado para resolver el problema del Hamiltoniano electrónico de muchos cuerpos que después fue perfeccionado por Fock. En esta aproximación Hartree considera que cada electrón se mueve en un campo promedio producido por el resto de los electrones y el núcleo, que a su vez contribuye a crear el campo efectivo para el resto de los electrones. Se supone que los electrones no interactúan y que la función de onda del sistema de los N_e electrones puede describirse como el producto de las funciones de onda de partículas independientes:

$$\Psi(r_1, r_2, \dots, r_{N_e}) = \varphi(r_1), \varphi(r_2), \dots, \varphi(r_{N_e}) \quad \dots (\text{A.4})$$

La falla más importante del método de Hartree es que no se toma en cuenta el *principio de exclusión de Pauli*, es decir, *la función de onda debeser antisimétrica respecto al cambio de coordenadas*. Esto lo corrigió Fock representando a la función de onda mediante un determinante de Slater donde los orbitales moleculares son ortogonales y normalizados. Dichos orbitales se obtienen variando las contribuciones de

los orbitales moleculares en el determinante de Slater hasta obtener un mínimo para la energía del sistema.

Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

El problema más difícil de cualquier cálculo de estructura electrónica es describir correctamente los efectos de la interacción electrón-electrón. Los electrones se repelen unos a otros debido a la interacción de Coulomb. La energía de Coulomb de un sistema de electrones puede reproducirse manteniendo a los electrones espacialmente separados, pero esto tiene un costo ya que se altera la función de onda debido a la energía cinética que poseen los electrones. Por otro lado, la función de onda de un sistema de muchos electrones debe ser antisimétrica bajo el intercambio de dos electrones, debido a que son fermiones.

La antisimetría de la función de onda produce una separación espacial entre los electrones que tienen el mismo espín y esto reduce la energía de Coulomb del sistema. La reducción de la energía de un sistema electrónico debido a la antisimetría de la función de onda es llamada *Energía de Intercambio*. Para incluir la energía de intercambio en el cálculo de la energía total se puede utilizar la aproximación de Hartree-Fock. Por lo tanto, la energía de Coulomb de un sistema electrónico se reduce al incrementar la energía cinética de los electrones para mantenerlos espacialmente separados. La diferencia entre la energía de muchos cuerpos de un sistema electrónico y la energía calculada en la aproximación de Hartree-Fock es llamada *Energía de Correlación*. Es extremadamente difícil calcular la energía de correlación de un sistema electrónico y un método útil que la describe es la Teoría de Funcionales de la Densidad.

Teoremas de DFT

La teoría de funcionales de la densidad fue desarrollada por Hohenberg y Kohn en 1964 y por Kohn y Sham en 1965. Ellos mostraron que la energía total de un gas electrónico (incluso en la presencia de un potencial estático externo) es un funcional único de la densidad electrónica. Además, mostraron que el valor mínimo del funcional de energía total es la energía del estado base del sistema y la densidad que conduce a este valor mínimo corresponde exactamente a la densidad del estado base de una sola partícula. Su teoría se fundamenta en los siguientes dos teoremas:

Teorema 1: En cualquier sistema de partículas interactuantes sometidas a un potencial externo $V_{ext}(r)$, este potencial es determinado inequívocamente, excepto por una constante, por la densidad $\rho(r)$ de las partículas en el estado fundamental. Por lo tanto, todas las propiedades del sistema son completamente determinadas por la densidad del estado base $\rho(r)$. Es decir:

$$E[\rho(r)] = \int \rho(r)V_{ext}(r) d^3r + F_{HK}[\rho(r)] \quad \dots (A.5)$$

Donde el último término es igual a la suma de las energías cinética, de interacción Coulombiana y de correlación e intercambio.

$$F_{HK}[\rho(r)] = T[\rho] + E_{Coul}[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad \dots(A.6)$$

Teorema 2: Puede definirse un funcional universal para la energía $E[\rho]$ en términos de la densidad $\rho(r)$, el cual es válido para cualquier potencial externo $\hat{V}_{ext}(r)$. Para cualquier $\hat{V}_{ext}(r)$, la energía exacta del estado base del sistema es el mínimo global de su correspondiente funcional, y la densidad $\rho(r)$ que minimiza el funcional es la densidad del estado base $\rho_0(r)$.

Ecuaciones de Kohn y Sham.

En DFT la energía total E de un sistema de electrones interactuando se puede escribir como un funcional de la densidad de electrones $\rho(r)$ como:

$$E[\rho] = T[\rho(r)] + \int d^3r V(r)\rho(r) + \frac{e^2}{2} \int d^3r \int d^3r' \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} + E_{xc}[\rho(r)] \quad \dots(A.7)$$

Donde $V(r)$ es el potencial externo que experimentan los electrones debido a los iones, $T[\rho(r)]$ es la energía cinética de los electrones no interactuantes y $E_{xc}[\rho(r)]$ es la energía de correlación e intercambio. En la aproximación de Kohn y Sham la densidad electrónica está dada en términos de las funciones de onda ortogonales $\phi_i(r)$, de los electrones del sistema de la siguiente forma:

$$\rho(r) = \sum_i^N |\phi_i(r)|^2 \quad \dots (A.8)$$

Con esta aproximación, Kohn y Sham demostraron que es posible resolver el problema de muchos cuerpos por medio de un conjunto de ecuaciones autoconsistentes

de un solo electrón sometido a un potencial efectivo V_{eff} producido por el resto de los electrones, de tal modo que sólo se requiere resolver las ecuaciones de Kohn y Sham:

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V(r) + V_H(r) + V_{xc}(r) \right] \phi_i(r) = \epsilon_i \phi_i(r) \quad \dots(\text{A.9})$$

Donde ϕ_i es la función de onda del estado electrónico i , ϵ_i es el valor propio, y V_H es el potencial Coulombiano de los electrones dado por:

$$V_H(r) = e^2 \int d^3r' \frac{\rho(r')}{|r-r'|} \quad \dots(\text{A.10})$$

Mientras que el potencial de correlación e intercambio $V_{xc}(r)$, está dado como la derivada del funcional de la energía E_{xc} con respecto a $\rho(r)$:

$$V_{xc}(r) = \frac{\delta E_{xc}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \quad \dots(\text{A.11})$$

Para calcular la estructura electrónica del sistema dentro de DFT se necesita conocer la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$, pues a partir de $\rho(\mathbf{r})$ se encuentra la forma del potencial efectivo V_{eff} necesario para construir las ecuaciones de Kohn y Sham, lo que nos lleva a un problema autoconsistente. Este problema se resuelve al suponer una densidad electrónica inicial de prueba, una vez que se construya el potencial, se procede a la solución de la ecuación (A.9) de forma iterativa en un ciclo autoconsistente hasta alcanzar la convergencia.

Funcionales de correlación e intercambio

La aproximación de Kohn y Sham permite resolver el problema de muchos cuerpos con un conjunto de ecuaciones independientes. Al mismo tiempo separa explícitamente los términos de la energía cinética y de la energía de correlación e intercambio. El funcional exacto de la energía de correlación e intercambio E_{xc} es desconocido por lo que se han hecho algunas aproximaciones con el fin de calcularlo; las más usadas son la de Densidad Local (LDA) y la del Gradiente Generalizado (GGA).

Aproximación de la Densidad Local

Kohn y Sham propusieron la Aproximación de Densidad Local (LDA), en la cual, la energía de correlación e intercambio es simplemente una integral sobre todo el

espacio de la densidad de energía de correlación e intercambio de cada punto, donde se supone que es la misma que la de un gas electrónico homogéneo con esa densidad.

Por lo tanto, LDA asume que la energía de intercambio y correlación E_{xc} es puramente local. LDA aproxima la densidad de energía real a una densidad local de energía constante. Esta aproximación falla en situaciones en donde la densidad experimenta cambios rápidos, en general proporciona una buena descripción de las propiedades del estado base tales como energías de cohesión y la densidad de carga de los electrones de valencia. Sin embargo, brinda resultados muy pobres para las energías de excitación. Por ejemplo, típicamente subestima la banda prohibida fundamental. También, en principio, LDA ignora las correcciones a la energía de correlación e intercambio en un cierto punto r producida por las inhomogeneidades de la carga electrónica.

Conjunto de Funciones Base

Para resolver las ecuaciones de Kohn y Sham es necesario representar los orbitales mediante un conjunto de funciones base apropiadas. Un conjunto de funciones base es una descripción matemática de los orbitales en un sistema molecular; los conjuntos base más grandes constituyen una aproximación más exacta de los orbitales, esto por imponer pocas restricciones sobre las posiciones de los electrones en el espacio. En realidad, la mecánica cuántica predice que un electrón tiene una probabilidad finita de existir en alguna parte del espacio, esto corresponde a una expansión infinita del conjunto base.