

ESTUDIO CONFORMACIONAL Y ELECTRONICO DE LAMIVUDINA (3TC)

N.G. FIDANZA⁽¹⁾; M.A. ZAMORA⁽²⁾, F.D. SUVIRE⁽²⁾; G.L. SOSA⁽¹⁾, R.M. LOBAYAN⁽¹⁾; R.D. ENRIZ⁽²⁾ y N.M. PERUCHENA⁽¹⁾

RESUMEN: En este trabajo se ha realizado un estudio conformacional y electrónico de la molécula lamivudina, 3TC, o *cis*-1-[2'-hidroximetil-5'-(1,3-oxatiolanyl)] citosina. Para el estudio conformacional se analizó la superficie de energía potencial obtenida a partir de la rotación alrededor del enlace C-N (φ_1) y el enlace C-CH₂(OH) (φ_2), que conecta el grupo hidroximetil al anillo de cinco eslabones. Las conformaciones de mínima energía obtenidas en el barrido exploratorio AM1 fueron totalmente optimizadas a los niveles RHF/3-21G y DFT/B3LYP/6-31G. El estudio electrónico se llevó a cabo, utilizando cálculos de Potenciales Electrostáticos Moleculares y el análisis topológico de la densidad de carga basado en la teoría de Átomos en Moléculas de Bader (usando un conjunto base mixto: 6-311++G** sobre los átomos involucrados en interacciones de enlace de hidrógeno y 3-21G en los átomos restantes).

ABSTRACT: We report here an conformational and electronic study of 3TC (*cis*-1-[2'-hidroximetil-5'-(1,3-oxatiolanyl)] citosine. The conformational energy surface obtained varying the torsional angles around C-N (φ_1) and C-CH₂(OH) (φ_2) was evaluated. The most relevant conformations obtained were confirmed using *ab initio* (RHF/3-21G) and DFT (B3LYP/6-311++G**) calculations. The topological analysis of the electronic charge density, using the Theory of Atoms in Molecules(AIM) developed by Bader, are presented. In this study a mixed-bases set was used. Thus 6-311++G** basis set on the atoms involved in the hydrogen bonding interactions and 3-21G basis set on the rest were employed. Molecular Electrostatic Potential calculations for the relevant conformations were also carried out.

Palabras claves: análisis conformacional, Átomos en Moléculas (AIM), densidad de carga, *ab initio*, AM1, enlace de hidrógeno, Potencial Electrostático Molecular, análogo de nucleósido, análisis topológico, puntos críticos

Keywords: Conformational analysis, Atoms in Molecules (AIM), charge density, *ab initio*, hydrogen bond, AM1, Molecular Electrostatic Potential, Density Functional Theory.

INTRODUCCIÓN

Para que una droga cumpla su efecto farmacológico, es necesario que en su fase farmacodinámica exista una complementaridad estereo-electrónica entre el ligando y su receptor biológico. Sin embargo, para evaluar esta complementariedad es necesario conocer *a priori* el comportamiento conformacional y electrónico tanto del ligando, como del receptor. Resulta entonces evidente que conocer los ordenamientos espaciales de los grupos relevantes en el proceso de reconocimiento droga-receptor es un requisito esencial para entender el mecanismo de acción de un compuesto a nivel molecular.

(1) Area Química-física. Fac. de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura Univ. Nacional del Nordeste. Avda. Libertad 5460. 3400 Corrientes, Argentina. nfidanza@exa.unne.edu.ar

(2) Depto. de Química – Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia – Univ. Nacional de San Luis, San Luis.

La *cis*-1-[2'-hidroximetil-5'-(1,3-oxatiolanil)] citosina (Lamivudina o 3TC) (Fig. 1) es un potente inhibidor de la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (Weiss, 1993) y es utilizado con muy buenos resultados en el tratamiento clínico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (De Clerg, 1987, 1990; Barre-Sinouso, *et al.*, 1993) y de otras enfermedades relacionadas.

Recientemente se ha realizado un estudio del 3TC donde se analizaron las interacciones de enlaces de hidrógeno que determinan el comportamiento conformacional de la molécula (Fidanza *et al.*, 2001). Sin embargo, hasta el momento se conoce poco acerca de los requerimientos estructurales del 3TC y sus análogos, al menos a nivel de teoría *ab initio* y en particular en lo que respecta a los requerimientos estereoelectrónicos para que se produzca la respuesta biológica. Por ello en este trabajo se presenta un estudio de los aspectos más relevantes del comportamiento conformacional y electrónico del 3TC. En particular, se focaliza la atención sobre aquellas conformaciones que podrían estar involucradas en el proceso de formación del Complejo Droga-Receptor (Koch y Popelier 1995).

Para el análisis conformacional se realizaron cálculos con métodos semiempíricos, *ab initio* (RHF y DFT). La estructura electrónica se ha estudiado mediante el análisis de los mapas de potencial electrostático y mediante la Teoría de Átomos en Moléculas desarrollada por Bader (Bader, 1990).

MÉTODO DE CÁLCULO

En una primera etapa se realizó un barrido exploratorio de la hipersuperficie conformacional completa del 3TC con cálculos AM1. Las conformaciones obtenidas como mínimos en este primer barrido fueron optimizadas posteriormente con métodos *ab initio* (RHF/3-21G) y DFT (B3LYP/6-31G). Los cálculos se realizaron con el programa GAUSSIAN 98 (versión 1998).

Para estudiar la estructura electrónica del 3TC se utilizaron dos aproximaciones diferentes. Un estudio cualitativo basado en el análisis de los mapas de Potencial Electroestático Molecular (PEM) y un estudio cuantitativo basado en el análisis topológico de la densidad de carga electrónica.

Los potenciales electrostáticos moleculares se calcularon con el programa SPARTAN 8.0 (PC Spartan), al nivel RHF/3-21G.

Para analizar la topología de la densidad de carga electrónica (Teoría de Átomos en Moléculas de Bader), se realizó una búsqueda de los puntos críticos de enlace (pc) ó puntos críticos (3,-1), (puntos, donde la función densidad electrónica $\rho(r)$ es un mínimo a lo largo del camino de enlace y un máximo en las otras dos direcciones) y se calcularon las propiedades locales. Este análisis se hizo con los programas del paquete AIM-PAC (Biegler-König, 1982), sobre funciones obtenidas con un conjunto base mixto: 6-311++G** sobre los átomos que podrían formar enlaces de hidrógeno y una base 3-21G sobre los átomos restantes.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Cuando se quieren estudiar los factores que pueden influir sobre la actividad biológica de un determinado sistema molecular, inmediatamente surge el siguiente interrogante, ¿existe alguna conformación particular de la molécula que sea esencial para unirse a la enzima?. Los cálculos teóricos pueden darnos una respuesta. Esto requiere analizar todas las posibilidades conformacionales de la molécula en cuestión. Ahora bien, el 3TC es una molécula muy flexible que puede adoptar una variedad de conformaciones dinámicamente interconvertibles entre sí. Es por ello que resulta imprescindible definir el ordenamiento espacial del 3TC en términos de conformaciones "biológicamente relevantes", entendiendo por tales, aquellas conformaciones que tienen la adecuada disposición espacial de los grupos de unión con su receptor y que le permitan desarrollar su rol biológico. Sin embargo, debe señalarse que la conformación "activa" no siempre es la forma de menor energía, incluso, es posible que ni siquiera sea un mínimo, salvo en las proximidades del receptor.

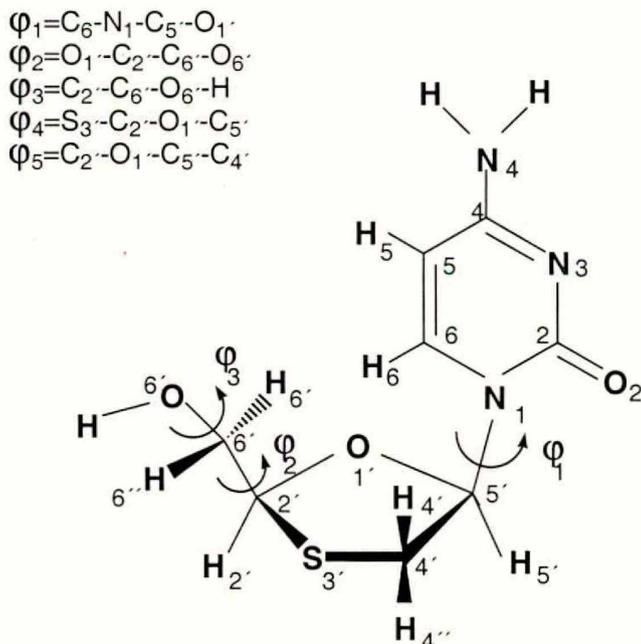


Fig. 1: 3TC en conformación anti, con la numeración atómica correspondiente. Se indican los ángulos diedros relevantes para este trabajo.

Dado que las distintas posibilidades conformacionales del 3TC se definen en función de los tres ángulos torsionales: φ_1 , φ_2 y φ_3 (ver Fig. 1), la expresión completa de la hypersuperficie de energía potencial (HSEP) viene dada por:

$$E = E(\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3) \quad (1)$$

Para esta situación, las reglas del Análisis Conformacional Multidimensional (ACMD) (Csizmadia, 1989; Angyan *et al.*, 1987) predicen tres posiciones teóricas de mínima energía (ver esquema de la Fig. 2). Estas corresponden a $\varphi_3 \cong 60$ (gauche +), $\varphi_3 \cong 180$ (anti) y $\varphi_3 \cong 300$ (gauche -), donde φ_3 determina el ordenamiento espacial del átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo. Teniendo en cuenta que las conformaciones con $\varphi_3 \cong 60$ han sido señaladas como "biológicamente relevantes" para nucleósidos estructuralmente relacionados al 3TC (Koch y Popelier, 1995), el problema conformacional puede reducirse a una Superficie de Energía potencial (SEP) del tipo: $E = E(\varphi_1, \varphi_2)$ manteniendo φ_3 en valores próximos a 60° (gauche +).

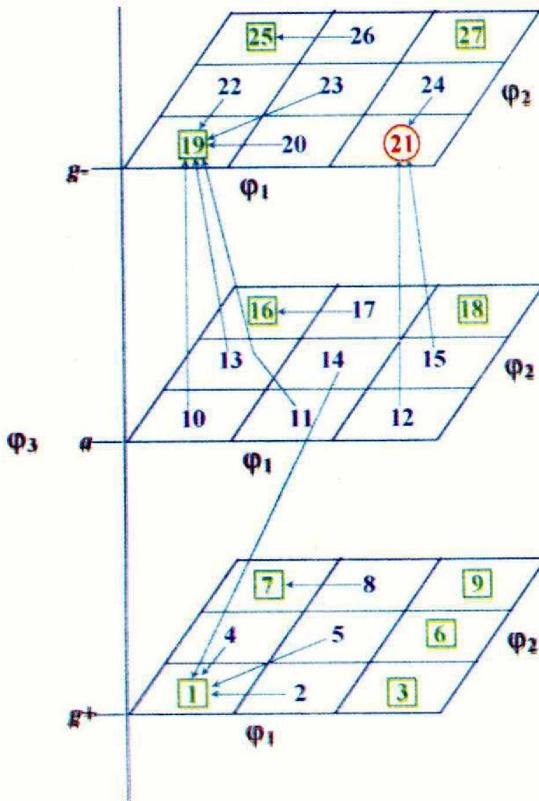


Fig. 2: Corrimiento conformacional durante la optimización de la hipersuperficie de energía potencial HSEP-3D: $E = E(\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3)$. El mínimo global se muestra con un círculo rojo, los mínimos locales con un cuadro verde y las conformaciones aniquiladas con un número sin marcar.

Análisis de la HSEP-3D

La expresión completa de la HSEP-3D (ec.1), según la cual la energía es función de los tres ángulos torsionales: φ_1 , φ_2 y φ_3 , puede ser particionada en tres SEP del tipo:

$$E^{\varphi_3=g^+} = E(\varphi_1, \varphi_2) \quad (3)$$

$$E^{\varphi_3=a} = E(\varphi_1, \varphi_2) \quad (4)$$

$$E^{\varphi_3=g^-} = E(\varphi_1, \varphi_2) \quad (5)$$

Donde cada ecuación representa una SEP-2D en la que el grupo OH está cambiando continuamente para una orientación particular de φ_3 . Así para los tres mínimos "ideales" (por ejemplo $\varphi_3 = \{g^+, a, g^-\}$) el problema conformacional puede analizarse en forma separada.

En las figuras 3, 4 y 5 se muestran las tres SEP obtenidas mediante un barrido de φ_1 vs. φ_2 , manteniendo φ_3 en: $\cong 60^\circ(g^+)$, $\cong 180^\circ(a)$ y $\cong 300^\circ(g^-)$, respectivamente, y sin restricciones en los demás parámetros geométricos. Estas figuras permiten visualizar rápidamente, el comportamiento conformacional de una molécula cuando, como ocurre en este caso, sus ordenamientos espaciales son gobernados principalmente por dos rotaciones. Así, la observación de las mismas sugiere cinco conformaciones de mínima energía para la superficie con φ_3 en g^+ , dos conformaciones para la superficie con φ_3 en a y cuatro conformaciones para la superficie con φ_3 en g^- . Es importante señalar que todas estas formas fueron confirmadas mediante cálculos con optimización de todos los parámetros geométricos.

En la tabla 1 se muestran los resultados obtenidos en la optimización completa a nivel AM1. Cómo puede verse, de las 27 conformaciones teóricas predichas por las reglas del ACMD, sólo 11 fueron obtenidas a éste nivel de cálculo. Las 16 formas restantes son "aniquiladas" para alcanzar alguno de los 11 mínimos indicados entre paréntesis (ver también Fig. 2).

Dado que, como se señaló anteriormente, aquellas disposiciones espaciales con $\varphi_3 \cong 60^\circ$ fueron propuestas como las formas aptas para el reconocimiento del receptor, estas formas fueron seleccionadas posteriormente para realizar un análisis conformacional a niveles más altos de teoría. En la tabla 2 se muestran los parámetros geométricos relevantes obtenidos a nivel ab initio, RHF/3-21G y DFT(B3LYP/6-31G). También se incluyen en esta tabla las energías relativas al mínimo global.

Un hecho importante de destacar, es la gran similitud que guardan los resultados a estos dos niveles de cálculo. Así, en ambos casos se obtienen, cinco mínimos locales (1, 3, 4, 6 y 7) y el mismo mínimo global (9). Las disposiciones espaciales que adoptan los ángulos torsionales son similares, y además, en ambos casos se obtiene el mismo ordenamiento energético que indica las preferencias conformacionales del 3TC

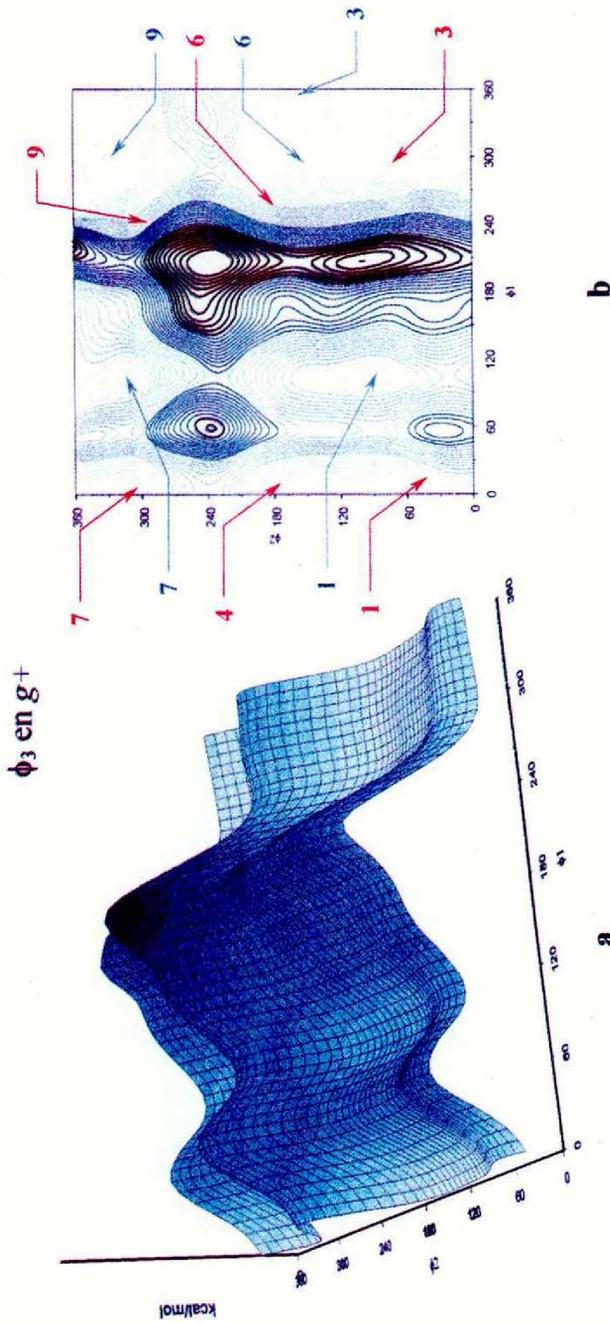


Fig. 3: Superficie de energía potencial SEP $E_{\phi_3 = g^+} = E(\phi_1, \phi_2)$ obtenida mediante cálculos AM1 variando ϕ_1 vs. ϕ_2 cada 15° .
 a) Vista tridimensional de la SEP. Los mínimos se marcan en tonos claros y los máximos en tonos oscuros.
 b) Diagrama de contorno. Los mínimos obtenidos por cálculos AM1 se marcan en azul y los mínimos obtenidos mediante cálculos *ab initio* HF/3-21G y DFT (B3LYP/6-31G) se marcan en rojo.

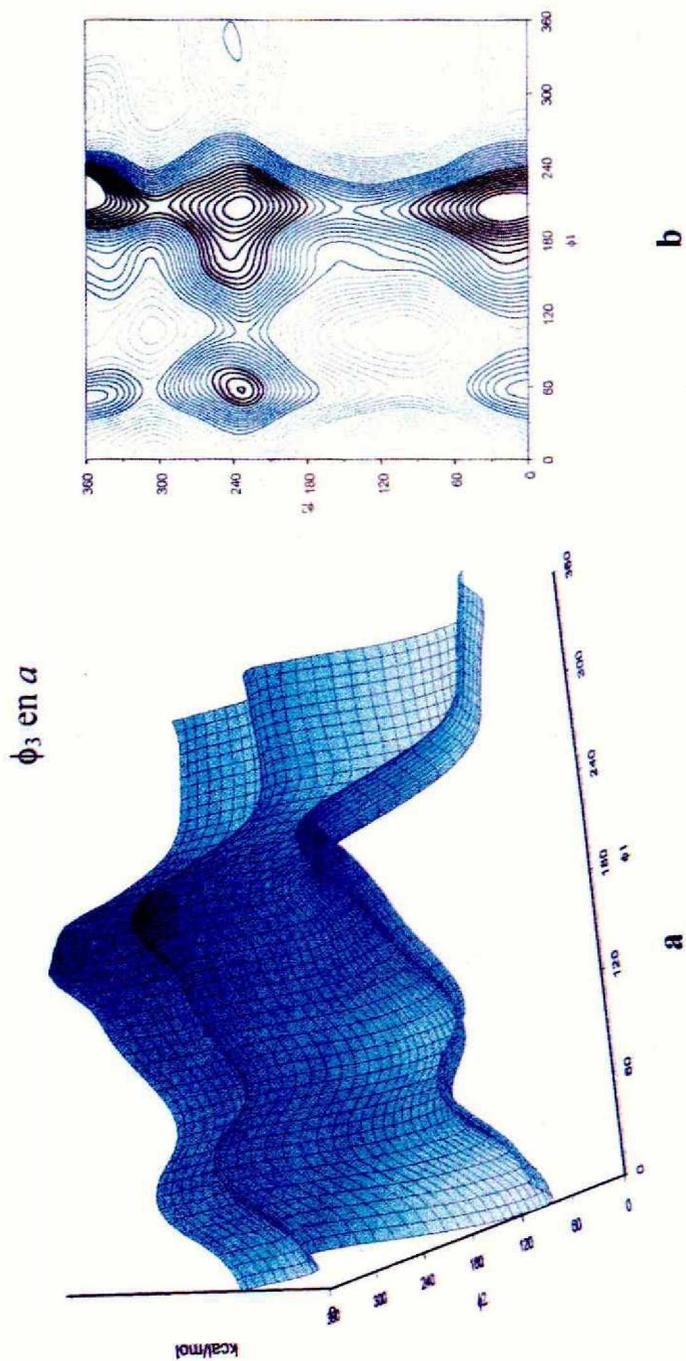


Fig. 4: Superficie de energía potencial SEP $E_{\phi_3} = a = E(\phi_1, \phi_2)$ obtenida mediante cálculos AM 1 variando ϕ_1 vs. ϕ_2 cada 15° .
 a) Vista tridimensional de la SEP. Los mínimos se marcan en tonos claros y los máximos en tonos oscuros.
 b) Diagrama de contorno.

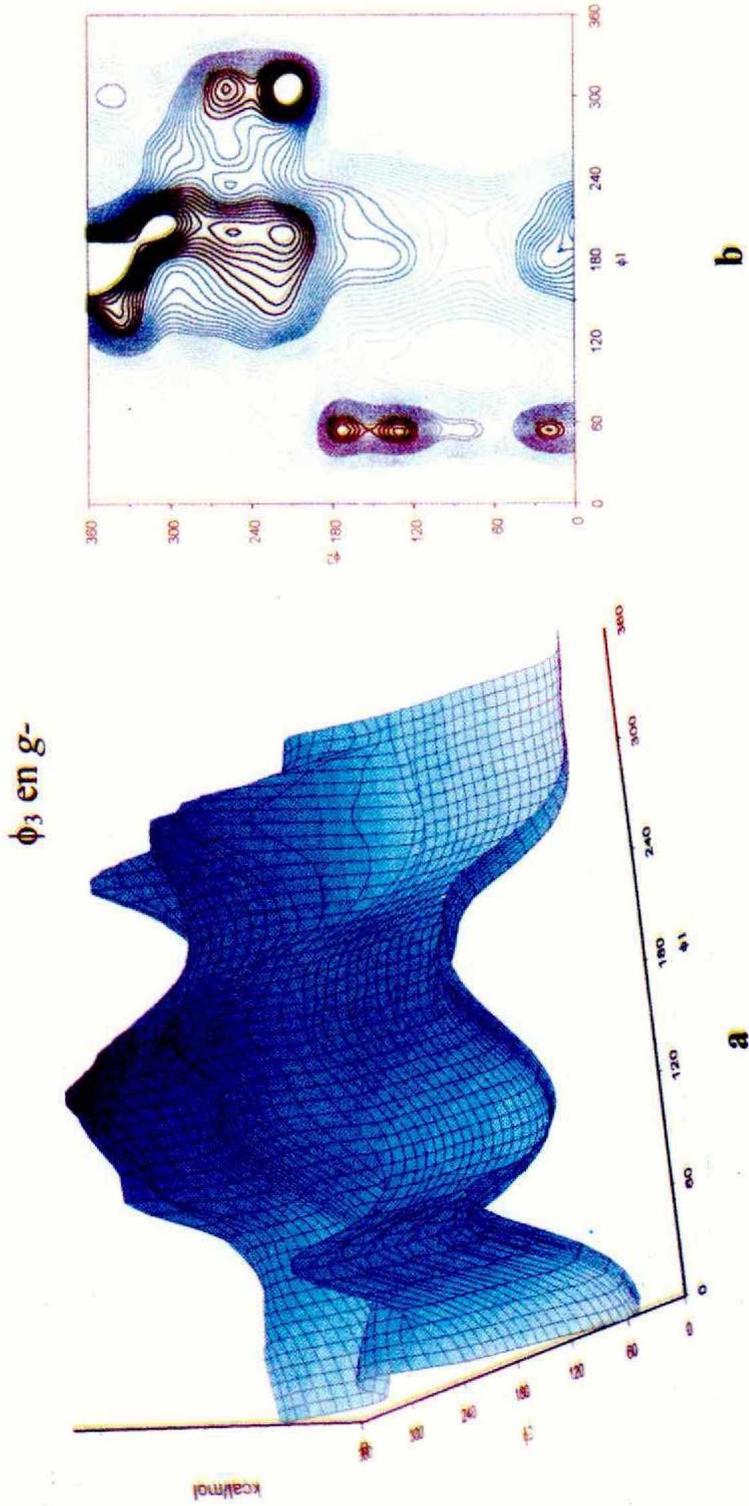


Fig. 5: Superficie de energía potencial SEP $E^{\phi_3} = E = E(\phi_1, \phi_2)$ obtenida mediante cálculos AM 1 variando ϕ_1 vs. ϕ_2 cada 15° .
 a) Vista tridimensional de la SEP. Los mínimos se marcan en tonos claros y los máximos en tonos oscuros.
 b) Diagrama de contorno.

Tabla 1: Conformaciones^a del 3TC (11 en total) obtenidas mediante cálculos AM1

<i>Confórmero</i>	φ_1	φ_2	φ_3	<i>Energía relativa (Kcal/mol)</i>
1	100,7	86,6	57,2	3,95
2 →(1)	100,7	86,5	57,3	
3	354,0	139,3	70,9	1,67
4 →(1)	100,7	86,4	57,2	
5 →(1)	100,7	86,5	57,2	
6	258,1	149,3	70,7	1,82
7	103,5	317,7	54,4	3,77
8 →(7)	103,5	317,8	54,3	
9	193,5	318,4	56,6	1,46
10 →(19)	101,5	68,6	303,1	
11 →(19)	101,5	68,5	303,1	
12 →(21)	295,3	68,3	298,1	
13 →(19)	101,6	68,6	303,1	
14 →(1)	100,9	86,1	56,9	
15 →(21)	295,6	68,1	298,2	
16	98,6	310,3	184,9	8,61
17 →(16)	98,8	310,1	185,3	
18	314,5	306,9	172,1	5,83
19	101,6	68,6	303,4	2,63
20 →(19)	101,6	68,4	303,1	
21	295,6	67,7	298,1	0,00
22 →(19)	101,6	68,4	303,1	
23 →(19)	101,6	68,5	303,1	
24 →(21)	295,5	68,4	298,2	
25	101,5	303,9	307,3	4,86
26 →(25)	101,5	303,8	307,4	
27	323,8	297,1	293,9	4,31

^a Entre paréntesis se indican las conformaciones alcanzadas por las 16 formas “aniquiladas” en el procedimiento de optimización

Tabla 2: 6 conformaciones de 3TC obtenidas a partir de cálculos HF/3-21G y DFT/B3LYP/6-31G para la SEP $E^{\varphi_3 = \varphi_2} = E(\varphi_1, \varphi_2)$

<i>Confórmero</i>	RHF/3-21G				DFT/B3LYP/6-31G			
	φ_1	φ_2	φ_3	<i>Energía relativa (Kcal/mol)</i>	φ_1	φ_2	φ_3	<i>Energía relativa (Kcal/mol)</i>
1	15,4	44,3	54,3	1,30	14,3	47,3	57,9	3,28
3	257,9	69,6	71,1	10,00	261,0	66,0	68,3	8,41
4	9,5	180,9	74,2	2,00	15,9	181,8	72,7	1,96
6	254,2	180,5	79,6	4,30	256,6	177,3	75,1	3,88
7	2,5	303,9	68,3	3,80	15,1	303,2	47,8	3,58
9	254,4	290,6	70,1	0,00	249,2	290,6	65,3	0,00

Estudio electrónico de 3TC

Las seis conformaciones obtenidas como mínimos en la hipersuperficie de energía potencial ab initio pueden ser divididas en dos grupos en función de la disposición (*syn* o *anti*) alrededor del enlace $C_5'-N_1$, que une el anillo pirimidínico al anillo de azúcar pentosa modificado. Las conformaciones 3, 6 y 9 presentan el anillo pirimidínico de la citosina en la configuración *syn* ($\varphi_1 = -102,1, -105,8$ y $-114,6$ respectivamente). El OH del grupo hidroximetil y el O del grupo $C=O$ del anillo pirimidínico quedan así alineados, permitiendo la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares del tipo $O-H \cdots O(=C)$. Las conformaciones 1, 4 y 7, en cambio, se encuentran en una configuración *anti*, posibilitando la formación de enlaces de hidrógeno débiles del tipo $C-H \cdots O$ (entre el $C-H$ del anillo pirimidínico y el O del grupo hidroxilo).

El estudio electrónico detallado de las conformaciones 1 y 9 obtenidas a nivel DFT/B3LYP/6-31G para el 3TC permiten entender el comportamiento conformacional general de esta molécula y sobre todo las razones de sus preferencias por determinados ordenamientos espaciales.

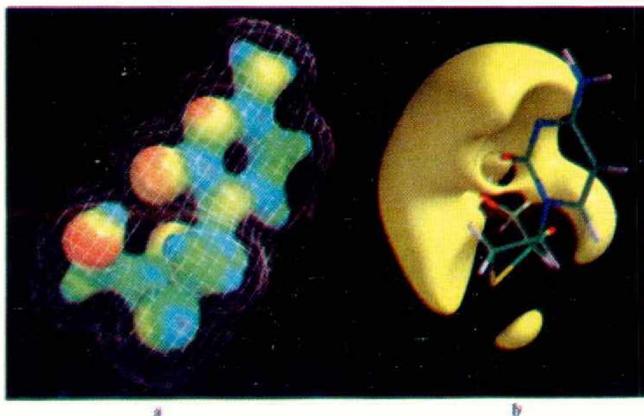


Fig. 6: Potencial Electrostático Molecular (PEM) obtenido para la conformación 9 de 3TC a partir de una función de onda HF/3-21G.

a) Externamente se muestra una malla representando la densidad electrónica con un valor de corte de 0,002 e internamente se grafica el PEM resaltando la naturaleza electrostática de la interacción. b) Se muestra como isosuperficie de energía potencial.

La Fig. 6a muestra el Potencial Electrostático Molecular obtenido a nivel HF/3-21G para la conformación 9 del 3TC, presentado como malla envolvente la densidad electrónica de carga, e internamente como la superficie del potencial electrostático. El código de color varía en un rango de energía que va desde -60 kcal/mol (rojo intenso) a 40 kcal/mol (azul profundo). La parte b de esta figura muestra el MEP como una isosuperficie (color amarillo) en la que se pueden observar las zonas más electronegativas de la molécula.

Es interesante notar que en la conformación 9, el ángulo diedro φ_4 es casi planar ($6,7^\circ$) por lo que el anillo de cinco miembros se dispone en la conformación C_4' endo,

similar al empaquetamiento C_2' endo de los azúcares ribofuranósicos. Esta disposición del átomo de C_4' hacia arriba le proporciona cierta estabilidad al sistema y posibilita además la formación de un puente de hidrógeno entre el enlace $(C_4')-H_4'$ y el O del carbonilo. De esta manera el PEM estaría indicando que la mayor estabilidad que presenta la conformación 9 (mínimo global de la SEP) se debe en parte al tipo de empaquetamiento del anillo de cinco miembros y en mayor medida, debido a la ocurrencia de dos interacciones del tipo puente de hidrógeno: una fuerte del tipo $O-H\cdots O$ (como puede verse claramente en la figura 6 b) y otra débil del tipo $C-H\cdots O$, reflejada en la hendidura que se produce en la isosuperficie debido a la unión entre el O-H y el O del grupo carbonilo.

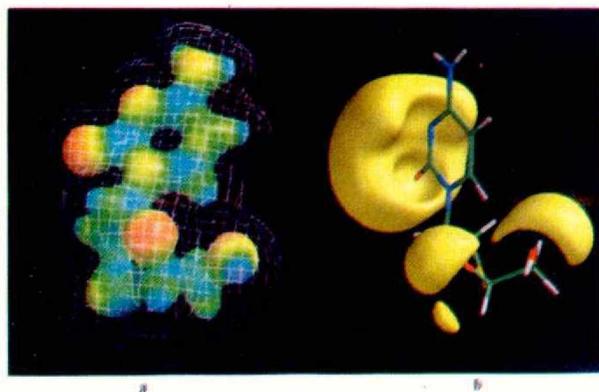


Fig. 7: Potencial Electrostático Molecular (PEM) obtenido para la conformación 1 de 3TC a partir de una función de onda HF/3-21G.

a) Externamente se muestra una malla representando la densidad electrónica con un valor de corte de 0,002 e internamente se grafica el PEM resaltando la naturaleza electrostática de la interacción. b) Se muestra como isosuperficie de energía potencial.

La Fig. 7 muestra el PEM obtenido para la conformación 1 del 3TC. En la Fig. 7a la interacción se manifiesta por la continuidad que presenta el enrejado de la malla envolvente en esa zona, mientras que la naturaleza electrostática de la interacción se manifiesta en el contraste de colores rojo y azul en la zona de interacción. Para esta conformación el ángulo φ_5 es prácticamente plano mientras que φ_4 toma el valor de $23,7^\circ$, dejando al átomo de azufre fuera del plano. Así, esta estructura posee un claro empaquetamiento del anillo oxatiolanil en la conformación S_3' exo, similar al C_3' exo de los azúcares ribofuranósicos, es decir el átomo de azufre se encuentra en el lado opuesto al átomo de C_6' . El anillo pirimidínico y el anillo del azúcar modificado quedan aproximadamente perpendiculares entre sí permitiendo la formación de un puente de hidrógeno del tipo $C-H\cdots O$ entre el enlace $(C_6)-H_6$ aromático y el átomo de oxígeno del grupo hidroximetil (Figuras 7a y 7b). Como se mencionó anteriormente, este tipo de ordenamiento espacial es el que ha sido propuesto como "biológicamente relevante" para estos análogos de nucleósidos (Koch y Popelier 1995), y se caracterizan por presentar uniones puente de hidrógeno del tipo $C-H\cdots O$ que le proporcionan una estabili-

dad adicional, al tiempo que dejan "libres" a los sitios de "reconocimiento" de la molécula para con su receptor.

Los resultados discutidos hasta aquí, sugieren que las interacciones de enlaces de hidrógeno estabilizan las conformaciones activas de la molécula determinando su efecto biológico. Es por ello que se ha considerado de interés profundizar el estudio de estas interacciones en las conformaciones 1 y 9 del 3TC. Para ello se realizó el análisis de la estructura electrónica de estas conformaciones utilizando la teoría de átomos en moléculas desarrollada por Bader (Bader, 1992).

Análisis de Bader

En numerosos estudios se ha mostrado que la ocurrencia de un enlace de hidrógeno está asociada a la formación de un punto crítico de enlace entre el átomo de hidrógeno y el átomo aceptor, los cuales se encuentran unidos por el camino de enlace concomitante (Tang *et al.*, 1994; Caroll y Bader, 1988; Caroll *et al.*, 1988; Koch y Popelier, 1995). Este punto crítico tiene propiedades que son típicas de una interacción de capa cerrada, a saber, el valor de la densidad electrónica en el pc de enlace, $\rho(\mathbf{r}_c)$, es relativamente bajo, la relación, $|\lambda_1/\lambda_3|$ es < 1 y el Laplaciano de la densidad electrónica, $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_c)$ es positivo, indicando que la carga se contrae desde la superficie interatómica acumulándose en cuencas atómicas separadas. Estas propiedades contrastan con las que se observan en el pc de un enlace covalente, donde el valor de la densidad es relativamente alto, la relación, $|\lambda_1/\lambda_3|$ es > 1 y el Laplaciano es negativo indicando acumulación de carga entre los núcleos enlazados, (Bader, y Essén, 1984). Por esta razón, el análisis topológico constituye una excelente herramienta para investigar las características enlazantes de un sistema molecular. En particular dicho análisis ha sido utilizado en este trabajo para confirmar la existencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares en las conformaciones 1 y 9 del 3TC.

Los grafos moleculares (red de trayectorias de enlace que definen una estructura topológica) correspondientes a las conformaciones 1 y 9 se muestran en las Fig. 8 y 9, respectivamente. Los pc (3,-1) se indican con un punto lleno. En la tabla 3 se informan las propiedades topológicas locales calculadas en los pc de enlace localizados: **a**) entre el O₆ (del grupo OH) y el H₆ del anillo pirimidínico (conformación 1), **b**) entre el O₂ (=C) y el H del OH y **c**) entre el O₂ (=C) y el H₄ del anillo del azúcar modificado. Estos dos últimos forman un enlace de tres centros en el conformero 9.

Las propiedades informadas corresponden a los valores de densidad de carga, $\rho(\mathbf{r}_c)$, laplaciano de la densidad de carga, $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_c)$, autovalores de la matriz hessiana, λ_1 , λ_2 y λ_3 , densidades de energía cinética, G, y potencial, V. También se informan algunos parámetros geométricos.

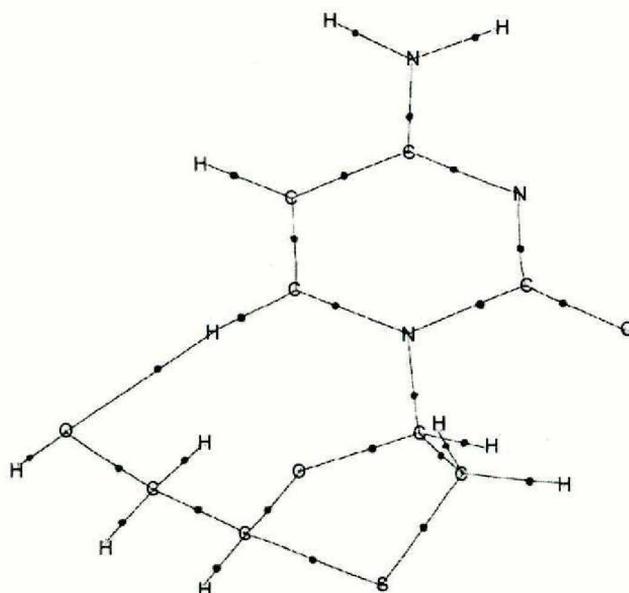


Fig. 8: Grafo molecular correspondiente a la conformación 1. Los pc de enlace se indican con un punto lleno.

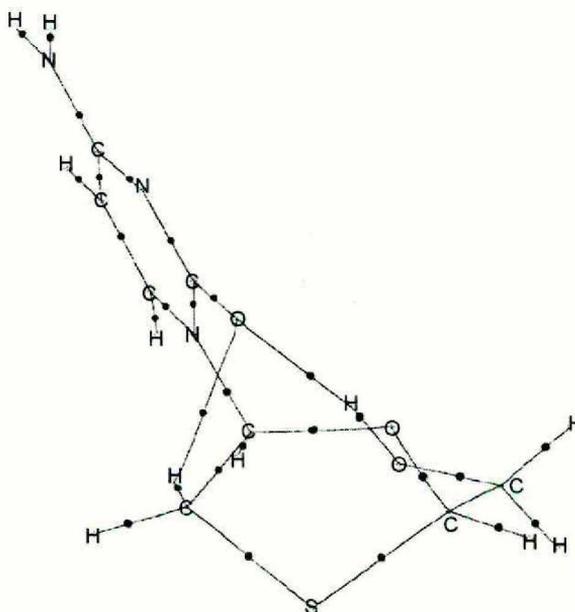


Fig. 9: Grafo molecular correspondiente a la conformación 9. Los pc de enlace se indican con un punto lleno.

Tabla 3: Parámetros geométricos relevantes y propiedades topológicas locales en los p.c. de enlace en las conformaciones 1 y 9 del 3TC ^a

Confórmero	1	9	
Enlace	C ₆ --H ₆ ...O ₆	O ₆ --H...O ₂	C ₄ --H ₄ ...O ₂
$\rho(r_c)$	0,0123	0,0320	0,0135
$\nabla^2\rho(r_c)$	0,0469	0,1412	0,0505
ϵ	0,0731	0,0457	0,2715
λ_1	-0,0137	-0,495	-0,0130
λ_2	-0,0127	-0,0473	-0,0102
λ_3	0,0733	0,2380	0,0738
G	0,0099	0,0332	0,0112
V	-0,0081	-0,0310	-0,0097
H...Y ^b	2,283	1,763	2,381
X-H...Y ^c	159,1	166,2	116,7

^a Los cálculos fueron realizados al nivel RHF/6-311++G**/DFT/B3LYP/6-31G. Excepto la elipticidad que es adimensional, los demás parámetros se expresan en unidades atómicas, u.a.

^b Distancia interatómica entre átomo de hidrógeno, H y aceptor, Y, en Å.

^c Angulo de enlace X-H...Y expresado en grados.

Cuando se comparan los parámetros geométricos, puede verse que la distancia interatómica entre el hidrógeno ácido y el átomo aceptor es significativamente menor en el enlace O₆-H...O₂ que en los enlaces O₆-H₆...O₆ y C₄-H₄...O₂. Mientras que el ángulo de enlace X-H...Y, es mayor en el primer caso que en los últimos. De acuerdo con otros autores (Gu, *et al.*, 1999), cuanto más corta es la distancia interatómica H...Y y más próximo el ángulo X-H...Y a 180°, mayor es la fortaleza de la interacción de enlace de hidrógeno, X-H...Y.

Con respecto a las propiedades topológicas, es importante señalar que los valores de la densidad electrónica, los cuales varían desde 0,0123 a 0,032 ua, son comparables a los informados en otros estudios de enlaces de hidrógeno, donde se ha encontrado que esta cantidad varía desde 0,002 a 0,034 au (Popelier y Bader 1992; Koch y Popelier 1995). Similarmente, los valores del Laplaciano, positivo en todos los casos, (0,0469 a 0,1412 ua) son satisfactoriamente comparables con resultados previos (0,016 to 0,139 ua (Popelier y Bader 1992; Koch y Popelier 1995; Sosa *et al.*, 1997). Lo más interesante de destacar es que estas propiedades alcanzan valores notablemente mayores en el pc del enlace (O₆)-H...O₂, mientras que en el enlace (C₄)-H₄...O₂ son sólo ligeramente mayores que en el enlace (C₆)-H₆...O₆. Dado que, en la literatura (Carroll y Bader, a) 1988; b)1988; Boyd y Choi, a)1985; b)1986), Sosa, *et al.*, 2001) ha sido establecido que existe una correlación aproximadamente lineal entre la densidad en el pc de enlace y la fortaleza de la interacción, estos resultados indican claramente la mayor estabilidad de los dos enlaces involucrados en el enlace de tres centros y son consistentes con las observaciones hechas a partir del análisis de los PEM y también con los valores de los parámetros geométricos. Lo mismo puede deducirse cuando se comparan las densidades de

energía cinética y potencial, G y V . Estas densidades son significativamente mayores en el pc del enlace $(O_6^-)-H^+-O_2$ ($V = -0,0310$, $G = 0,032$ ua) que en los pc de los enlaces $(C_6)-H_6^+-O_2$ ($V = -0,0081$, $G = 0,0099$ ua), y $(C_4)-H_4^+-O_2$ ($V = -0,0097$ ua, $G = 0,0112$ ua), y representan otra manifestación de la mayor fortaleza del enlace de hidrógeno de tres centros formado en el confórmero 9.

CONCLUSIONES

El estudio conformacional y electrónico de lamivudina muestra que las interacciones tipo puente de hidrógeno constituyen un factor estabilizante de las conformaciones energéticamente preferidas de esta molécula posibilitando la complementariedad estereoelectrónica entre el 3TC y su receptor. Los resultados obtenidos a distintos niveles de teoría indican que la formación de los enlaces de hidrógeno intramoleculares en las distintas conformaciones, depende fundamentalmente de la configuración *syn/anti* del enlace C_5-N_1 , que une el anillo pirimidínico con el anillo de azúcar pentosa modificado, del empaquetamiento de este último anillo y de la orientación relativa del grupo $C_{(6)}-H_2-OH$.

Debido al elevado costo computacional que requieren los métodos *ab initio*, normalmente se utilizan métodos semiempíricos para sistemas moleculares de gran tamaño. Sin embargo, en este trabajo, se han encontrado marcadas diferencias entre los cálculos AM1 y aquellos realizados a niveles más altos de teoría. Estos resultados indican que cuando existen, interacciones débiles de enlaces de hidrógeno capaces de estabilizar las disposiciones espaciales de la molécula, resulta necesario realizar el estudio electrónico a altos niveles de teoría para poder "cuantificar" de algún modo las preferencias conformacionales de la misma. La excelente concordancia encontrada entre los resultados HF/3-21G y DFT (B3LYP/6-31G) indican que los cálculos *ab initio* con bases no muy expandidas son capaces de darnos una buena descripción del problema con un considerable ahorro en el tiempo de cálculo.

Finalmente, se ha visto en este trabajo que el análisis topológico de Bader conduce a un mejor entendimiento de la estructura electrónica, confirmando la utilidad de este tipo de cálculos en el estudio de compuestos de interés biológico. Con este análisis se ha podido establecer la existencia de enlaces hidrógeno intramoleculares del tipo $O-H^+O$ y $C-H^+O$ en las conformaciones 1 y 9 del 3TC. Estas observaciones son consistentes con los datos encontrados en la literatura sobre enlaces de hidrógeno intramoleculares en nucleósidos y sus análogos.

BIBLIOGRAFÍA

- ANGYAN, I.G., R. DAVDEL, A. KUCSSMAN and I.G. CSIZMADIA, 1987. *Chem. Phys. Lett.* 136: 1.
BADER, R.F.W., 1990. *Atoms in Molecules. A quantum Theory*, Clarendon Press. Oxford Science Publications.
BADER, R.F.W., 1991. *Chem. Reviews*, 91, 5: 893-928.
BADER, R.F.W., P.L.A. POPELIER and CHANG, 1992. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 255: 145-171.
BARRE-SINOUSO, F., J.C. CHERMAN, F. REY, M.T. MUGEYRE, S. CHAMARET, J. GWEST, C. DAUGUET, C. AXLER-Blin, F. VEHLZET-BRUN, C. ROUZIUK, W. ROZENBAUM, L. MANTAGNER, 1993. *Science* 220: 868-871.

- BOYD, R.J. and S.C. CHOI, 1985. *Chem. Phys. Lett.*, 120: 80.
- BOYD, R.J. and S.C. CHOI, 1986. *Chem. Phys. Lett.*, 129: 62.
- CSIZMADIA, I. G. *Multidimensional theoretical stereochemistry and Conformational potential energy surface topology, new theoretical concepts for understanding Organic Reactions*. 1989. Reidel, Dordrecht, The Netherlands.
- DE CLERG, E., 1987. *TIPS*, 8: 339.
- DE CLERG, E. 1990. *TIPS*, 11: 198.
- DEWAR, M.S., E.G. ZOEBSCH, E.F. HEALY, J.P. STEWART, 1982. *J. Am. Chem.*, 3: 317.
- FIDANZA, N.G., F.D. SUVIRE, G.L. SOSA, R.M. LOBAYAN, R.D. ENRIZ and N.M. PERUCHENA. 2001. *J. Mol. Struct. (Theochem)* 543, 185-193.
- GAUSSIAN 98, REVISION A.7, FRISCH, M.J., G.W. TRUCKS, H.B. SCHLEGEL, G.E. SCUSERIA, M.A. ROBB, J.R. CHEESEMAN, V.G. ZAKRZEWSKI, J.A. MONTGOMERY, Jr., R.E. STRATMANN, J.C. BURANT, S. DAPPRIKH, J.M. MILLAM, A.D. DANIELS, K.N. KUDIN, M.C. STRAIN, O. FARKAS, J. TOMASI, V. BARONE, M. COSSI, R. CAMMI, B. MENNUCCI, C. POMELLI, C. ADAMO, S. CLIFFORD, J. OCHTERSKI, G.A. PETERSSON, P.Y. AYALA, Q. CUI, K. MOROKUMA, D.K. MALICK, A.D. RABUCK, K. RAGHAVACHARI, J.B. FORESMAN, J. CIOŚŁOWSKI, J.V. ORTIZ, A.G. BABOUL, B.B. STEFANOV, G. Liu, A. LIASHENKO, P. PISKORZ, I. KOMAROMI, R. GOMPERTS, R.L. MARTIN, D.J. FOX, T. KEITH, M.A. AL-LAHAM, C.Y. PENG, A. NANAYAKKARA, C. GONZALEZ, M. CHALLACOMBE, P.M.W. GILL, B. JOHNSON, W. CHEN, M.W. WONG, J.L. ANDRES, C. GONZALEZ, M. HEAD-GORDON, E.S. REPLOGLE and J.A. POPLE, 1998. *Gaussian, Inc., Pittsburgh PA*.
- PC SPARTAN Pro v 1.0, Wavefunction Inc.
- POPELIER, P.L.A. and R.F.W. BADER, 1992. *Chem. Phys. Lett.*, 189, 6: 542-548.
- SOSA, G.L., N.M. PERUCHENA, R.H. CONTRERAS y E.A. CASTRO, 1997. *J. Mol. Struct. (Theochem)* 401: 77-85.
- SOSA, G.L., N.M. PERUCHENA, R.H. CONTRERAS y E.A. CASTRO, 2001. *J. Mol. Struct. (Theochem)* En prensa.
- WEISS, R.A. 1993. *Science*, 260: 1273-1279.

Recibido/Received/: Nov-01
Aceptado/Accepted/: Dic-01