

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA



DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ESTUDIO TEÓRICO DE AGENTES ANTI-LEPRA

T E S I S

QUE PRESENTA

CATALINA SORIANO CORREA

PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN QUÍMICA

MEXICO, D. F.

OCTUBRE DE 1997

DEPARTAMENTO DE QUIMICA

TESIS QUE PRESENTA

CATALINA SORIANO CORREA

PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN QUIMICA

OCTUBRE DE 1997

LA MAESTRÍA EN QUIMICA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
METROPOLITANA-IZTAPALAPA ESTÁ EN EL PADRÓN DE
POSGRADO DE EXCELENCIA DE CONACYT

ESTA TESIS SE DESARROLLO EN EL ÁREA DE QUÍMICA CUÁNTICA DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA, DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA - IZTAPALAPA.

Bajo la dirección y asesoría del:

DR. RODOLFO O. ESQUIVEL OLEA.

Bajo la dirección y coasesoría del:

DR. ROBIN P. SAGAR

AGRADECIMIENTOS

Agradezco profundamente a mi asesor de tesis, el Dr. Rodolfo Esquivel Olea, por los conocimientos, sus invaluable consejos, orientación y experiencia que me ha transmitido, para hacer posible la conclusión de este trabajo de tesis. Además deseo expresar especialmente a él, todo su apoyo, comprensión y sobre todo la confianza que ha depositado en mi durante todo este tiempo.

Un agradecimiento muy especial a el Dr. Robin P. Sagar, por todos sus conocimientos y experiencia que me ha transmitido. Además quiero agradecer de manera especial a él por todo su tiempo que dedicó a resolver la gran cantidad de problemas que surgieron a lo largo de esta investigación

Un especial agradecimiento a la Dra. Annik Vivier, al Dr. Rubén Roman Ramos, al Dr. Rubén Santamaría y al Dr. Robin P. Sagar por su participación en el jurado evaluador de esta tesis.

Agradezco a todos los integrantes del área de Química Cuántica las facilidades que me proporcionaron durante el desarrollo de esta tesis, especialmente al apoyo y confianza que me brindó la Dra. María V. Villa.

Deseo expresar un profundo agradecimiento y respeto muy especial por siempre, a todas las personas, que de alguna manera contribuyeron e influyeron de manera importante en mi formación académica, especialmente al Dr. Fernando Rojas.

Agradezco al CONACYT el apoyo económico que me otorgo durante mis estudios correspondientes al programa de maestría.

A mi padre, por todo el apoyo, cariño, confianza y comprensión que me ha brindado durante todos mis estudios.

A mis hermanas por su apoyo y comprensión, y muy especialmente a mi hermano Juan y a su esposa que nunca han dudado en ayudarme y apoyarme durante todos mis estudios.

Índice

Capítulo 1

| | |
|-----------------------|---|
| Introducción. | 4 |
|-----------------------|---|

Capítulo 2

| | |
|---|----|
| Antecedentes. | 8 |
| 2.1 Sulfamidas y sustancias relacionadas. | 10 |
| Sulfamidas y fármacos relacionados. | 11 |
| 2.2 Estructuras propuestas de tipo N-dapsona y N-sulfona. | 14 |
| 2.3 Agentes farmacéuticos anti-lepra. | 15 |
| 2.4 Estudio de la relación estructura-actividad química. | 18 |
| a) Efectos electrónicos: ecuación de Hammett. | 19 |
| b) Lipofilicidad. | 20 |
| c) Efectos: inductivo y de resonancia. | 22 |
| d) Efectos hidrofóbicos. | 23 |
| 2.5 Indices de similitud. | 24 |

Capítulo 3

| | |
|--|----|
| Métodos teóricos. | 26 |
| 3.1 La ecuación de Schrödinger. | 26 |
| 3.2 El método variacional. | 28 |
| 3.3 Aproximación de Born-Oppenheimer. | 30 |
| 3.4 Métodos de estructura electrónica. | 32 |
| a) Métodos semi-empíricos. | 32 |
| b) Métodos <i>ab initio</i> | 32 |
| 3.5 El método autoconsistente de Hartree-Fock. | 33 |
| 3.6 Conjuntos base | 36 |

Capítulo 4

| | |
|---|----|
| Técnicas analizadas. | 39 |
| Teoría de la información. | 39 |
| 4.1 Conceptos básicos en la teoría de la información. | 40 |
| 4.1.1 Información faltante | 41 |
| 4.1.2 Entropía de información | 46 |
| 4.1.3 Aplicaciones de la teoría de la información. | 48 |
| 4.2 Análisis poblacional de Mulliken. | 50 |

Capítulo 5

| | |
|--|----|
| Propiedades físicas de la densidad electrónica. | 52 |
| 5.1 Matriz densidad. | 52 |
| 5.1.1 Densidad de carga $\rho(r)$ | 53 |
| 5.2 Propiedades físicas. | 54 |
| 5.2.1 Momentos de la densidad. | 55 |
| 5.2.2 Momento dipolar. | 55 |
| 5.2.3 Polarizabilidad eléctrica. | 57 |

| | |
|---|----|
| 5.3 Los orbitales frontera en la reactividad química. | 59 |
| 5.4 Dureza, Blandura y Electronegatividad. | 61 |

Capítulo 6

| | |
|---|----|
| Análisis y discusión de resultados. | 66 |
| 6.1 Introducción. | 66 |
| 6.2 Análisis del efecto de las bases STO-3G a 6-311++G** en los descriptores de la densidad de carga $\rho(r)$ | 69 |
| 6.3 Análisis del estudio de los descriptores de la densidad de carga $\rho(r)$, para la base óptima 6-31G** | 80 |
| 6.4 Análisis poblacional de Mulliken. | 92 |

Capítulo 7

| | |
|---------------------------------------|---------|
| Conclusiones. | 96 |
| 7.1 Conclusiones generales. | 96 |
| 7.2 Observaciones generales | 98 |
| 7.3 Aportación científica. | 99 |
| 7.4 Investigaciones futuras. | 99 |
| Bibliografía | 100 |

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

La química cuántica es la disciplina que proporciona el marco teórico y conceptual que permite elucidar e interpretar la mayoría de los fenómenos de interés químico. Los cálculos de la química cuántica se basan en la determinación de la función de onda definida por la ecuación de Schrödinger, $H\Psi = E\Psi$. Actualmente, los métodos basados en esta teoría se aplican a sistemas electrónicos de mayor complejidad, como es el caso de sistemas de interés biológico y tecnológico, con el objetivo de diseñar fármacos y desarrollar nuevos materiales.

Con el advenimiento de las supercomputadoras, en la última década, se ha acrecentado el interés por emplear los métodos de la química cuántica para mejorar y diseñar fármacos¹⁻³, reduciendo el análisis biológico de su acción a un nivel molecular, a través de técnicas de modelado molecular. Lo anterior requiere de la aplicación de métodos de química teórica y de mecánica molecular, los cuales proporcionan información acerca de estructuras, estabildades relativas y muchas otras propiedades. Aunque los métodos inicialmente fueron desarrollados para describir las propiedades de moléculas aisladas en fase gaseosa, existen actualmente modelos que toman en cuenta el efecto del solvente⁴⁻⁷.

Por otra parte, los cálculos de estructura electrónica se utilizan también para determinar otro

tipo de parámetros, tales como las cargas atómicas, que son útiles para hacer análisis cuantitativo de la llamada relación estructura-actividad química (QSAR), de potenciales intra e intermoleculares y de las llamadas técnicas de similitud ⁸⁻¹⁰ molecular, que están siendo ampliamente utilizadas en el diseño y caracterización de biomoléculas con actividad farmacológica.

Para el diseño de nuevas drogas se han utilizado métodos experimentales que han resultado poco efectivos, ya que para estudiar y producir un nuevo fármaco se requiere de una gran cantidad de ensayos de prueba y error, lo cual representa un proceso largo y muy costoso. En el diseño de drogas (fármacos), es indispensable considerar las interacciones droga-receptor, las cuales pueden estudiarse a través de efectos electrónicos y de factores estéricos, que dependen totalmente de la densidad de carga molecular, además de que a través de la distribución de carga se puede determinar el tamaño, la forma y la reactividad molecular. Debido a que los métodos teóricos computacionales permiten determinar la densidad de carga, tanto para moléculas pequeñas como para moléculas considerablemente grandes, éstos representan alternativas mucho más económicas y viables que los métodos experimentales que se han usado tradicionalmente.

De lo anterior se desprende la importancia que tiene la química cuántica en el estudio de la Farmacología. En esta investigación de tesis de maestría, se hace un estudio teórico de la relación estructura-actividad química de compuestos de interés biológico, que proponemos realizar a través de diferentes descriptores de la densidad de carga, estudiando para ello las diferencias estructurales de moléculas con algún tipo de actividad biológica. Así, para desarrollar este estudio, analizaremos agentes farmacéuticos anti-lepra, tales como, la sulfanilamida (N-sulfona), y un prototipo de las sulfonas, la *p*-diaminobenceno sulfona (N-dapsona), así como un conjunto de otras cuatro moléculas propuestas en este estudio que son energéticamente estables y estructuralmente similares a las mencionadas anteriormente pero que no han sido reportadas en la literatura, las cuales esperamos sean útiles para entender mejor la relación estructura-actividad de los agentes anti-lepra. Asimismo, esperamos que esta investigación pueda servir para estudios posteriores, en la determinación del mecanismo de su acción biológica.

Se han reportado en la literatura varios estudios teóricos de modelación molecular para la N-dapsona y la N-sulfona, en los cuales se utilizaron métodos de mecánica molecular "Sybyl" y métodos semiempíricos de tipo MOPAC-AM1¹¹. A diferencia de estos trabajos y cómo una aportación importante de esta investigación, se estudiarán agentes anti-lepra mediante un modelo teórico de tipo *ab initio* a nivel Hartree-Fock, cuyos resultados se espera sean más confiables que los reportados en la literatura, además de aportar mayor información a través del análisis de diversos descriptores de la densidad de carga.

1.1 OBJETIVOS

De acuerdo a lo expuesto en la sección introductoria se destacan los siguientes objetivos de la presente tesis:

- Aportar información de tipo *ab initio* a nivel Hartree-Fock, utilizando diversas funciones base (STO-3G a 6-311++G**), para el estudio de compuestos con actividad biológica (agentes anti-lepra) que permita determinar su relación estructura-actividad.
- Determinar diversos descriptores de la densidad de carga $\rho(r)$, tales como: Momento dipolar, Polarizabilidad, Segundo momento de la densidad $\langle r^2 \rangle$, Entropía de Shannon y Análisis poblacional de Mulliken, así como el cálculo de parámetros teóricos de Dureza y Electronegatividad de las moléculas bajo estudio.
- Analizar cuales descriptores (de la densidad de carga) podrían ser de mayor utilidad para relacionar la estructura-actividad de compuestos farmacológicos y puedan guiar, en estudios posteriores, el diseño de nuevos compuestos con actividad biológica y describir mejor los ya existentes.

CAPÍTULO 2

ANTECEDENTES

Compuestos de interés biológico: agentes antibacterianos

Las drogas son sustancias químicas que en cantidades muy pequeñas pueden tener efectos drásticos sobre un organismo vivo. Las teorías modernas de droga-receptor basan la acción biológica de los fármacos en la interacción biológica con un receptor específico. Este receptor puede ser una enzima o ADN (ácido desoxirribonucleico); el mecanismo bioquímico ocurre cuando el antimetabolito (sustancia con gran parecido estructural a aquellas que son necesarias para el funcionamiento fisiológico) compite con el sustrato por los sitios activos de la enzima, llamados receptores, modificando así las características de la reacción enzimática, causando de esta manera efectos macroscópicos observables. Las bases de esta moderna teoría establecen que

la droga se “ajusta” a su receptor biológico de la misma forma que una llave se ajusta a una cerradura ^{2,3}. Esta teoría busca evitar los tediosos ensayos empíricos, que comprende el estudio de un gran número de sustancias con una cierta actividad biológica seguida por una modificación sistemática del compuesto directivo, optimizando sus propiedades farmacológicas ^{1,3} para un fin específico.

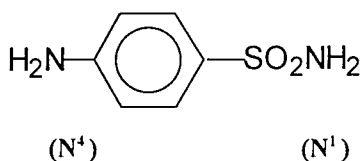
Los farmacólogos teóricos han tratado de explicar las interacciones droga-receptor de una molécula dada y han logrado resumir tres puntos principales que pueden influir en la relación estructura-actividad:

- 1.- La estructura de la droga.
- 2.- La interacción de la estructura electrónica de la droga y el sustrato.
- 3.- Las propiedades fisicoquímicas de la droga.

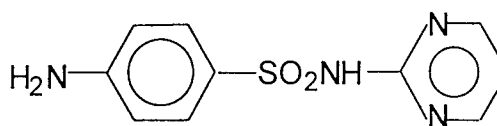
De acuerdo a los puntos anteriores, esta tesis se ha orientado exclusivamente al primer punto, es decir, al estudio de la estructura del fármaco a través del análisis de los diversos descriptores de la densidad de carga, para relacionarlos con las propiedades fisicoquímicas de la droga. Se ha encontrado que estas relaciones son de gran importancia para el diseño de compuestos con actividad biológica ^{12,13}, como discutiremos posteriormente.

2.1 Sulfamidas y sustancias relacionadas.

Las drogas sulfas son sulfonamidas derivadas de la sulfanilamida (*p*-aminobenceno sulfonamida), a partir de ésta se han sintetizado diversas sustancias con ella relacionadas, que reciben el nombre de sulfamidas. Por otra parte, diversas sustituciones a nivel del grupo sulfamida (N^1) de la sulfanilamida son capaces de aumentar su actividad, en cambio, las sustituciones en el grupo amino, son conocidas como las sustituciones (N^4) dan lugar a productos inactivos. Sin embargo, algunos de los miembros de este último grupo, resultan útiles, ya que son de difícil absorción, y su hidrólisis en el tubo digestivo produce un compuesto activo llamado sulfatiazol. Usualmente, los derivados con actividad terapéutica (antibacteriana) son derivados de las sustituciones N^1 . Las estructuras de la sulfanilamida (I) y sulfadiazina (II) ilustran estas relaciones.



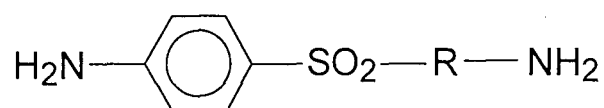
Sulfanilamida
(I)



Sulfadiazina
(II)

Cada estructura tienen un grupo *p*-aminobenceno sulfonilo insustituido, ya sea en el anillo o en el grupo (I y II). Las mejores sulfonamidas, son cuando R, es heterocíclico pero puede ser también isocíclico o acilo (III). En las sulfonas, el grupo R puede ser fenilo o un heterociclo, sin embargo en la dapsona original $R = C_6H_4$ y es la que presenta la actividad anti-lepra más alta.

Existen otros compuestos activos que tienen un mecanismo diferente. Tal es el caso de la mafenida en la que la separación del grupo amino del anillo por un grupo metilo, o su reemplazamiento por un grupo amidino (en el metil *p*-amina-difenil-sulfona) da también compuestos activos ¹⁴.



p-diamino benceno sulfona

(N-dapsona, R = C₆H₄)

(III)

Sulfamidas y fármacos relacionados.

Hace tiempo que las sulfamidas han sido sustituidas por agentes antimicrobianos de mayor efectividad y que resultan menos tóxicos; no obstante estas sustancias siguen siendo ampliamente utilizadas para el tratamiento de infecciones urinarias. Debido a que estos fármacos penetran rápidamente la barrera hematoencefálica, anteriormente se utilizaban en el tratamiento de la meningitis meningocócica, pero estos fueron remplazadas posteriormente por la penicilina que resulto ser más efectiva.

Se ha encontrado que la propiedad antibacteriana de las sulfamidas se debe en mayor medida a factores estructurales ^{11,12,14,15}.

Los principales inconvenientes de las sulfamidas son: 1) su limitado espectro antimicrobiano para las dosis toleradas de este medicamento; 2) su acción exclusivamente bacteriostática; 3) su acción inhibitoria sobre el crecimiento bacteriano, y 4) su tendencia a las complicaciones graves, tales como la anemia aplásica, trombocitopenia y periarteritis nudosa etc.

Es importante mencionar que la clase de las dapsonas es muy amplia, dependiendo del grupo R (III); no obstante, a lo largo de este trabajo nos referiremos a la dapsona con propiedades antibacterianas (anti-lepra), cuando $R=C_6H_4$, a la cual nombramos (N-dapsona).

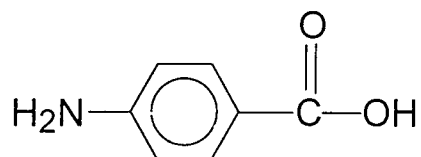
Existen dos compuestos relacionados con las sulfamidas, que poseen un espectro antimicrobiano no muy restringido: la *p-diaminobenceno sulfona*, (N-dapsona) la cual se utiliza en el tratamiento de la lepra, y ha tenido una amplia aceptación por sus diversas propiedades farmacéuticas, tales como: antibactericida, antimicótico y en tratamientos de quimioterapia, y el *p-aminosalicilato* que es usado en el tratamiento de la tuberculosis ¹⁴.

Bell y Roblin, ¹⁵ propusieron una relación directa entre la actividad y la electronegatividad de las sulfonas. Esta actividad ha sido correlacionada con la basicidad del grupo amino, y con datos espectrales, así como con cálculos de mecánica cuántica ¹⁵.

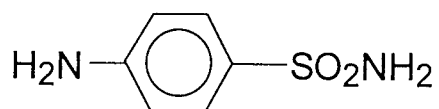
Por consiguiente, el amplio campo de compuestos relacionados con la sulfanilamida ha dado una especial atención a aquellos compuestos que presentan actividad bacteriana. De los cuales muchos de ellos surgieron a partir de la modificación de la estructura de la sulfanilamida, los mejores resultados obtenidos fueron para los compuestos en los cuales, el azufre está enlazado con el grupo amino; en el que uno de sus hidrógenos es reemplazado por un anillo heterocíclico aromático. Los compuestos con mayor éxito fueron: La sulfapiridina, el sulfatiazol, la sulfadiazina y el sulfisoxazol.

El inicio de como las drogas sulfas actúan en el cuerpo fue dado en 1940, cuando se descubrió que la sulfanilamida inhibe la acción del ácido *p-amino benzóico* (PABA); debido a la semejanza estructural entre la sulfanilamida y el PABA, demostrándose que en ambos compuestos existe una competitividad en algunos procesos metabólicos esenciales. Estudios posteriores, mostraron que la sulfanilamida no mata a las bacterias, pero inhibe su

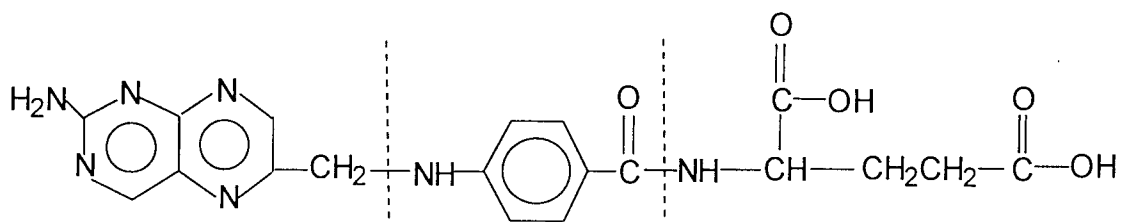
crecimiento, tomando el lugar del PABA en el sitio activo de una enzima bacteriana que incorpora PABA dentro de la molécula del ácido fólico; tal que la enzima bacteriana no puede producir ácido fólico, el cual es necesario para la síntesis del ácido nucleico el cual es esencial para el crecimiento de la bacteria, el siguiente esquema ilustra este mecanismo (IV).



ácido *p*-amino benzóico (PABA)



Sulfanilamida



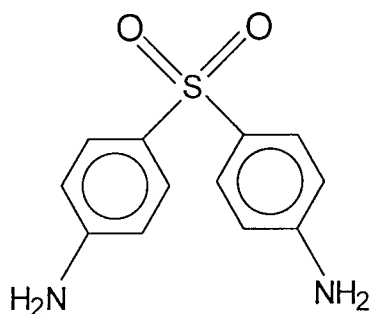
porción de ácido fólico
(PABA)

ácido fólico

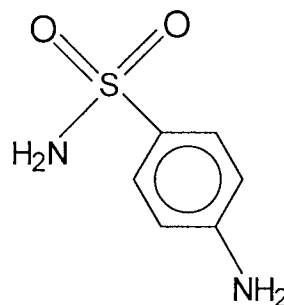
(IV)

2.2 Estructuras propuestas de tipo N-dapsona y N-sulfona.

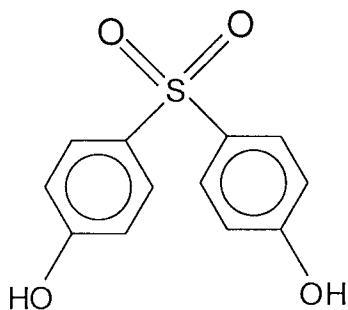
Como se mencionó en la sección anterior, la *p*-diaminobenceno sulfona (N-dapsona) es la molécula que presenta actividad anti-lepra, y la sulfanilamida (N-sulfona), que está relacionada químicamente con la N-dapsona, no presenta la misma actividad biológica; por ello nos hemos propuesto analizar estas moléculas y cuatro más que representan estructuras similares a las anteriores (ver estructuras V), mediante un estudio teórico de un conjunto de descriptores de la densidad de carga, los cuales esperamos nos sean útiles para entender mejor la relación estructura-actividad ^{10,12} de este tipo de moléculas.



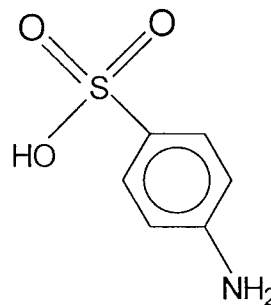
p-diamino benceno sulfona
(N- dapsona)



p-amino benceno sulfonamida
(N-sulfona)

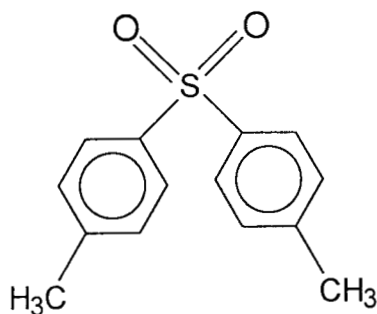


p-dihidroxi benceno sulfona
(OH-dapsona)

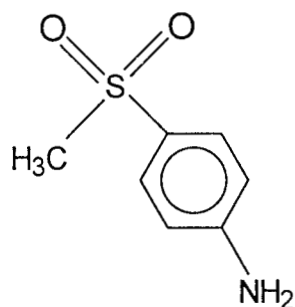


p-amino benceno hidroxisulfona
(OH-sulfona)

(V)



p-dimetil benceno sulfona
(M-dapsona)



p-amino benceno metil sulfona
(M-sulfona)

Esquema (V) estructuras propuestas.

2.3 Agentes farmacéuticos anti-lepra.

La lepra ha afectado a la humanidad desde tiempos inmemoriales, dejando atrás en la historia, una imagen de mutilación, rechazo y la exclusión de los individuos en la sociedad. La *lepra* es una enfermedad de infección crónica causada por *Mycobacterium leprae*, un bacilo en forma de varilla de un ácido graso, llamado también bacilo de Hansen. Los primeros tratamientos de ésta se dieron con la introducción de la (N-dapsona) y sus derivados a finales de la década de los 40's . Esta enfermedad afecta principalmente a la

piel, los nervios periféricos, la mucosa, el tracto superior respiratorio y también los ojos, además de algunos otros órganos.

El cuadro clínico de la enfermedad es complejo y diverso por el gran polimorfismo de las lesiones. La lepra puede ser clasificada de acuerdo a las manifestaciones clínicas y por las manchas en la piel.

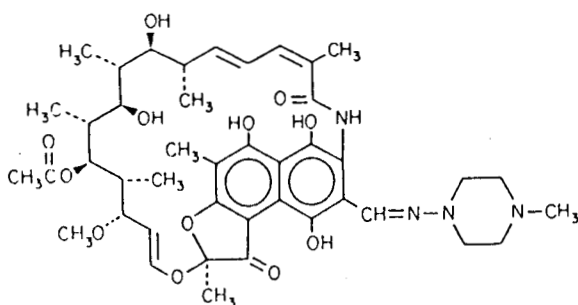
En el grupo del Dr. Scior se han estudiado ¹¹ sistemas químicos con características farmacológicas anti-lepra, como la N-dapsona y la N-sulfona, desde un punto de vista experimental. La N-dapsona es uno de los pocos agentes farmacéuticos efectivos contra el *Mycobacterium leprae*, este fármaco inhibe la síntesis del ácido *p*-amino benzóico en el interior de la célula bacteriana. En contraste, existen sulfonamidas relacionadas químicamente con la N-dapsona, que tienen incluso el mismo mecanismo como inhibidores de la biosíntesis del ácido fólico; sin embargo, éstas no presentan actividad anti-lepra, como se mencionó en la sección (2.1). Por consiguiente se utilizan los métodos teóricos del modelamiento molecular para aclarar este fenómeno.

Debido a que la membrana celular de *Mycobacterium leprae* es extremadamente lipofílica ^{1,3,16,17}, la cantidad de sustancia en el interior de la célula bacteriana debe depender de la difusión en la membrana, determinando así su actividad. Se han investigado algunos derivados de la N-dapsona y de las sulfonamidas, probándose que la sustitución (N¹) del grupo amino -NH₂, por otros grupos, cambia las características del enlace y la afinidad aumenta linealmente, dando lugar a un incremento en la lipofilicidad de los compuestos análogos; propiedad que se considera de gran importancia en el diseño de fármacos.

De los antibióticos, solamente la estreptomycinina ha demostrado tener cierta eficacia, aunque desde luego inferior a las de las sulfonas que han mostrado mayor efectividad contra la lepra, como se ha mencionado anteriormente. En los últimos años, se han probado tratamientos de drogas múltiples (TDM), que son una combinación de *rifampicina*, *clofazimina* y *N-dapsona* para pacientes con lepra del tipo Multibacilos; y *rifampicina* y *N-dapsona* para pacientes con lepra del tipo Escasez de bacilos. Entre éstas, se ha encontrado

que la *rifampicina* es la droga anti-lepra más importante, por ser la más eficaz para el tratamiento de ambos tipos de lepra.

De lo anterior se desprende que la rifampicina ¹⁴ es la droga más importante, conocida hasta el momento, para el tratamiento de la Lepra. Sin embargo, como puede observarse de la Figura VI, la estructura de la rifampicina es bastante complicada para el tipo de cálculos que podemos realizar y los objetivos que perseguimos en este estudio. Además, es importante aclarar que nuestro interés no se centra en el estudio de los mejores fármacos para atacar la lepra, sino en identificar los factores estructurales que puedan influenciar en la actividad de fármacos factibles de estudiar teóricamente. Es por ello que este estudio se centra en las dapsonas y no en drogas más complejas.



Rifampicina

(VI)

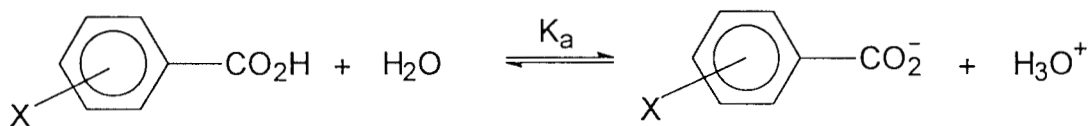
2.4 Estudio de la relación estructura-actividad química.

El concepto de “cuantitatividad” en la designación de drogas está basado en el estudio de las propiedades biológicas de un compuesto, en función de sus parámetros fisicoquímicos y propiedades físicas, tales como: solubilidad, lipofilicidad, efectos electrónicos, ionización y estereoquímica, los cuales tienen una profunda influencia en la química de estos compuestos. El primer intento para relacionar los parámetros con los efectos farmacológicos fue reportado en 1839 por Richet ^{1,3}. Él observó que la acción narcótica de un grupo de compuestos orgánicos fue inversamente relacionado con la solubilidad en agua (*Regla de Richet*). Por otra parte, Ferguson ^{2,3}, razonó que, en un estado de equilibrio, los principios termodinámicos simples pueden aplicarse a la actividad de las drogas. Así, Ferguson encontró que un parámetro importante para la correlación de la actividad es la saturación relativa o “actividad termodinámica” de la droga en los fluidos extracelulares. Esto se conoce como el *Principio de Ferguson*, el cual se utiliza ampliamente para clasificar la acción de una droga y para predecir el grado de sus efectos biológicos.

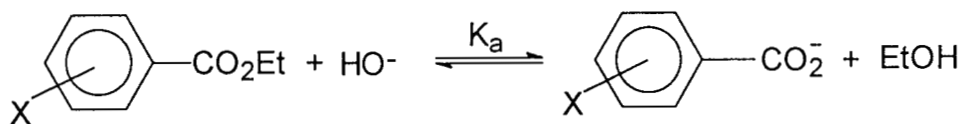
Existen otros parámetros fisicoquímicos y propiedades físicas ¹⁵ para el estudio de la relación estructura-actividad química de compuestos de interés biológico, tales como: los efectos electrónicos, lipofílicos, hidrofóbicos, y los efectos estéricos, que se describen brevemente en esta sección, los cuales serán discutidos en la siguiente etapa de este trabajo, sin embargo son importantes de considerar en este momento, debido a la relación de los efectos que se consideran conjuntar, con nuestros resultados obtenidos del análisis de un conjunto de descriptores de la densidad de carga $\rho(r)$ en el estudio de la relación estructura-actividad química.

a) Efectos electrónicos: ecuación de Hammett.

En 1940, L. P. Hammett publicó un libro titulado “Fisicoquímica Orgánica”³ que marcó el inicio de una nueva etapa en el estudio de compuestos de interés biológico. Hammett postuló que los efectos electrónicos, tanto el efecto inductivo como el de resonancia, de un conjunto de sustituyentes en reacciones orgánicas diferentes, deben ser similares. Por lo que, él propuso asignar números a los sustituyentes en una reacción orgánica estándar, para estimar de esta manera la relación de una nueva reacción orgánica. Esta fue la primera aproximación hacia la predicción de la clasificación de las reacciones orgánicas. Hammett escogió ácido benzóico como el sistema estándar. Considerando la reacción mostrada en el esquema (1). Intuitivamente se puede suponer, que cuando X es un electroceptor (relativo a H), la constante de equilibrio (K_a) puede incrementarse, favoreciendo así la reacción hacia la derecha. En contraste, la constante de equilibrio debe decrecer cuando X es un electrodonador. Una relación similar debe existir para una constante de velocidad (k), donde la carga se incrementa en el estado de transición. Hammett escogió la reacción mostrada en el esquema (2) como el sistema estándar. Por otra parte, si K_a es una medida del esquema (1) y k del esquema (2), para una serie de sustituyentes X, y los datos son expresados en un doble logaritmo³, entonces se puede trazar una línea recta a través del mayor número de puntos. Esta recta representa una *relación de energía libre lineal*. Cuando X es un sustituyente *meta* o *para*, entonces todos los puntos caen sobre la línea recta, pero para los puntos de los sustituyentes *orto*, los puntos resultan bastante dispersos, debido a que en la relación de Hammett para sustituyentes *orto*, no se consideran las interacciones estéricas ni los efectos polares.



Esquema 1 Ionización de benzoatos sustituidos.



Esquema 2 Saponificación de etil benzoatos sustituidos

La siguiente expresión define la *ecuación de Hammett*; donde σ es el parámetro electrónico, el cual depende de las propiedades electrónicas y de la posición de los sustituyentes sobre el anillo. El sustituyente más electroaceptor, hace que el valor σ sea más positivo y, al contrario, los sustituyentes más electrodonadores, hacen más negativo el valor de σ .

$$\log \frac{k}{k_0} = \gamma \sigma \quad (2.4.1)$$

donde γ , la pendiente, depende del tipo de reacción y de las condiciones de temperatura y del solvente, por tanto, éstas son llamadas las *constantes de reacción*. La importancia de γ radica en que ésta es una medida de la sensibilidad de la reacción a los efectos electrónicos y a los sustituyentes *meta* y *para*. Valores grandes de γ , positivos o negativos, indican una gran sensibilidad al efecto del sustituyente. Las reacciones que son favorecidas por una alta densidad electrónica en el estado de transición, tienen valores negativos de γ ; contrariamente las reacciones que son favorecidas por electroaceptores tienen valores positivos³ de γ .

b) Lipofilicidad

La lipofilicidad de una molécula se define como el logaritmo del coeficiente de partición del sistema octanol/agua; y puede ser expresado por medio del logaritmo del coeficiente de partición P, el cual se refiere a un estado eléctrico bien definido del soluto, o por medio del logaritmo del coeficiente de distribución D, que es obtenido a un pH dado, lo cual puede resultar de la contribución de más de una fuerza eléctrica.

La lipofilicidad juega un papel significativo en la determinación de la actividad biológica de ligandos orgánicos ^{1,2}, y puede deberse a la combinación de uno o más factores en las interacciones hidrofóbicas entre ligando y receptor.

El adelanto crucial en QSAR es dado cuando Hansch y colaboradores ^{1,13}, conceptualizan que los mecanismos de acción de una droga dependen de dos procesos. El primero se refiere al viaje de la droga al punto de entrada en el cuerpo del sitio activo, *Farmacocinética*, y el segundo a la interacción de la droga con el sitio activo, *Farmacodinámica*. Hansch propuso una primera etapa en donde el proceso tuviera un camino al azar, mediante un proceso de difusión, en el cual la droga sigue un camino desde una solución diluida que se encuentra fuera de la célula, a un sitio particular en la misma célula. Así, para que la droga alcance el sitio activo, ésta debe ser hábil para interactuar con dos ambientes diferentes: uno lipofílico (en las membranas) y otro acuoso (en citoplasma).

La estructura de la membrana se determina mediante la estructura de los lípidos de los cuales se deriva. Todos estos lípidos son *anfifáticos*; es decir, una parte de la molécula terminal es hidrofílica (soluble en agua), mientras que la otra es hidrofóbica o lipofílica (insoluble en agua).

Por otra parte, tomando en cuenta que las cadenas hidrocarbonadas son relativamente libres al movimiento, Hansch propuso que la fluidez de la región hidrocarbonada de la membrana puede explicar la correlación notada por Richet *et al* ³ entre la solubilidad de los lípidos y la actividad biológica. Hansch ^{1,3} sugirió que un modelo razonable para la primera etapa en la acción de la droga (sitio activo), puede representarse

por medio de la habilidad de un compuesto a la partición entre el 1-octanol (simulando una membrana lipida) y el agua (fase acuosa). En el modelo, se considera al 1-octanol (que tiene una cadena alquílica saturada y un grupo hidroxil enlazado a un hidrógeno), disuelto en agua hasta un grado de saturación de 1.7 M. Esta combinación de cadenas lipofílicas, grupos hidrofílicos y moléculas de agua proporcionan al 1-octanol propiedades muy cercanas a aquellas que poseen las macromoléculas y membranas naturales; por esto es que Hansch propuso, como en el caso de la ecuación de Hammett, que debería existir una *relación de energía libre lineal* entre la *lipofílicidad* y la *actividad biológica*.

Posteriormente, Hansch y colaboradores obtuvieron nuevas constantes para la contribución individual de átomos y grupos para el coeficiente de partición. La nueva constante de lipofílicidad π , se define por la siguiente expresión

$$\pi = \log P_X - \log P_H = \log \frac{P_X}{P_H} \quad (2.4.2)$$

la cual tiene el mismo origen que la ecuación de Hammett. El término P_X es el coeficiente de partición para el compuesto con sustituyente X, y P_H es el coeficiente de partición para la molécula padre (X=H). Como en el caso de la constante de Hammett σ ; π es aditiva y constitutiva. La aditividad de π significa que en el caso de sustituyentes múltiples se ejerce una influencia igual a la suma de los sustituyentes individuales. La constitutividad indica que el efecto de un sustituyente puede diferir tanto por su ambiente como del ataque que se da sobre la molécula.

c) Efecto inductivo y de resonancia.

Los efectos inductivos son muy importantes para la lipofílicidad^{3,11}. En general, los grupos que atraen electrones incrementan el valor de π , cuando un grupo enlazado a un

hidrógeno esta involucrado. Así, π varía como una función del efecto inductivo dependiendo del grupo sustituyente.

Al igual que los efectos inductivos, los efectos de resonancia también son importantes para la lipofilidad ³. La deslocalización de electrones no enlazados dentro de los sistemas aromáticos hace que disminuya su disponibilidad para el enlazamiento del hidrógeno con la fase acuosa, incrementando el valor de π . Esta consideración se basa en sistemas aromáticos donde los valores de π_H son mayores que los valores alifáticos π_X , enfatizando nuevamente la naturaleza constitutiva del coeficiente de partición ($\log P$) y π .

Los efectos estéricos son variables, si un grupo es protegido por electrones de no enlace, entonces la interacción acuosa decrece y el valor de P se incrementará. Por otra parte, el crecimiento de los grupos funcionales involucrados en las interacciones hidrofóbicas tendrán efectos opuestos. Los efectos conformacionales también pueden afectar a los valores de P . No obstante que los valores de $\log P$ se han determinado para la partición 1-octanol / agua como un modelo muy aceptable para la lipofilidad *in vivo*, existen datos para otras particiones. Así, otros investigadores ³ ha encontrado nuevas constantes para otros solventes. Por tanto, al determinar valores de $\log P$, es importante considerar el solvente usado para los datos obtenidos de $\log P_0$.

d) Efectos hidrofóbicos.

La importancia de los efectos hidrofóbicos en biología ha sido reconocida como un factor esencial para las interacciones droga-receptor ^{1,3,4}. La hidrofobicidad puede ser descrita como una combinación de efectos energéticos y entrópicos. El primero está relacionado con las diferencias energéticas entre una molécula dada y las moléculas de la esfera de solvatación de los diferentes solventes. El efecto entrópico ^{3,12} es causado por la orientación ordenada de las moléculas del solvente en la interface soluto-solvente. Si el

soluto y el solvente difieren en su polarización (polarizabilidad); esto conlleva a una agregación de compuestos no polares (hidrofóbicos) contenidos en un solvente acuoso (o generalmente más polar o hidrofílico) y viceversa.

2.5 Índices de similitud

El principio de similitud de la estructura-propiedad ha sido usado desde hace mucho tiempo por los químicos, mostrando nociones intuitivas de estados de estructuras semejantes, que tienen frecuentemente propiedades similares. Este principio ha sido utilizado en el entendimiento de un amplio rango de fenómenos químicos importantes para las propiedades fisicoquímicas de iones y moléculas, así como para comportamientos macromoleculares.

En 1919, Langmuir ¹⁸ observó que en iones o moléculas que contienen el mismo número de átomos y el mismo número total de electrones, los arreglos de los electrones son muy similares; los grupos de este tipo fueron llamados isostéricos por Langmuir. La similitud en el número total de electrones y átomos en moléculas isostéricas conlleva a la similitud en la magnitud de sus propiedades fisicoquímicas. Por ejemplo, las moléculas isostéricas de Valina y Treonina tienen semejanza en tamaño y forma, y no pueden ser distinguidas una de la otra por el sitio de reconocimiento estérico sobre la enzima; debido a que estos dos aminoácidos tienen comportamientos diferentes en términos del enlazamiento de un sitio hidrofóbico o lipofílico, lo cual es usado por las células para distinguirse entre ellas. En otras palabras, la Valina y Treonina son similares estéricamente, y son diferentes en términos de su hidrofobicidad.

En muchas situaciones prácticas, las medidas de similitud se basan en parámetros no empíricos, las cuales están siendo cada vez más utilizadas, debido a que las propiedades empíricas son disponibles solamente para un pequeño conjunto de moléculas.

Los métodos de similitud pueden ser usados de tres formas:

- a) En la selección de algunos agentes terapéuticos para explicar ciertos sitios reactivos locales.
- b) En la selección de un cierto número de estructuras mutuamente diferentes para constituir una base de datos en el proceso del diseño de drogas.
- c) En la estimación de propiedades químicas en relación a las propiedades de sus vecinos más cercanos.

La lipofilidad ha sido usada como índice de similitud, en diversas disciplinas como en medicina química, toxicología ambiental y en el diseño de fármacos ⁸. La semejanza entre el ácido *p*-amino benzóico y el ácido *p*-amino sulfónico es un ejemplo del modo de acción de los antimicrobianos del grupo de sulfonamidas discutido en la sección (2.2).

Es importante mencionar que se conocen otros índices de similitud en química cuántica, basados en diversas propiedades. Por ejemplo, Carbó y Calabuig ^{8,19} definieron la similitud molecular en términos de orbitales moleculares; es decir mediante cálculos semiempíricos de química cuántica, uno puede asociar las analogías totales asociadas con el peso de los átomos y los enlaces, justamente como se han realizado en el método de Hückel (HMO) ²⁰ para sistemas de heteroátomos. Por otra parte, se han realizado otros estudios ^{19,20} donde evalúan la similitud basada en el reconocimiento de los receptores; en este caso a través de diversas funciones miden la similitud de las superficies de interacción. Otros autores ^{19,21}, calculan la similitud estructural basada en las distancias químicas.

De lo anteriormente mencionado, se observa que la aplicación de los conceptos de similitud ofrecen diversas alternativas en la información de sistemas químicos, además de que éstos han mostrado ser una herramienta útil, y están teniendo una gran aplicación en las diferentes áreas científicas y tecnológicas hoy en día.

CAPÍTULO 3

MÉTODOS TEÓRICOS

3.1 La ecuación de onda de Schrödinger

La mecánica cuántica establece que los electrones tienen un comportamiento dual, es decir, tanto de partícula como de onda. La ecuación que permite describir el comportamiento ondulatorio de este tipo de partículas se conoce como la ecuación de onda de Schrödinger²²:

$$-\left\{\frac{-\hbar^2}{2m} \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \hat{V}(x)\right\}\Psi(\vec{r}, t) = -\frac{\hbar}{i} \frac{\partial}{\partial t} \Psi(\vec{r}, t) \quad (3.1.1)$$

En esta ecuación, Ψ es la función de onda, m es la masa de la partícula, \hbar es la constante de Planck y $V(x)$ es el campo de potencial en el cual la partícula se está moviendo, esta forma explícita depende del sistema particular. El producto de Ψ con su complejo conjugado ($\Psi^* \Psi$, escritos frecuentemente como $|\Psi|^2$) es interpretado como la distribución de probabilidad de la partícula. La

ecuación de Schrödinger fue rápidamente generalizada a tres dimensiones, reemplazando $\frac{\partial^2}{\partial x^2}$ con el operador *Laplaciano* ∇^2 .

La energía y muchas otras propiedades de las partículas pueden ser obtenidas resolviendo la ecuación de Schrödinger por la función de onda Ψ , sujeta a las condiciones de frontera del sistema. Existe un conjunto infinito de funciones de onda que son soluciones de ésta, correspondientes a los diferentes estados estacionarios del sistema. Por otra parte, si V no es función del tiempo, la ecuación de Schrödinger puede ser simplificada usando la técnica matemática conocida como separación de variables. Si escribimos la función de onda como el producto de la función espacial y como una función del tiempo tenemos

$$\Psi(\vec{r}, t) = \psi(\vec{r})\tau(t) \quad (3.1.2)$$

y, sustituyendo esta nueva función en la ecuación (3.1.1) podemos obtener dos nuevas ecuaciones, una de las cuales depende únicamente de la posición de la partícula y la otra es función solamente del tiempo. Para el tipo de problemas en que estamos interesados, esta separación es válida y estamos enfocados enteramente a la ecuación de *Schrödinger independiente del tiempo* para una partícula.

$$\hat{H} \psi(\vec{r}) = E \psi(\vec{r}) \quad (3.1.3)$$

donde E es la energía de la partícula, H es el operador Hamiltoniano, y ψ es la función de onda.

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + \hat{V}, \quad (3.1.4)$$

m es la masa del electrón, ∇^2 es el operador Laplaciano, y \hat{V} es la energía potencial entre el electrón y el núcleo; las diversas soluciones a la ecuación (3.1.3) corresponden a los diferentes estados estacionarios del sistema (átomo o molécula). Esta ecuación se puede resolver exactamente, sólo para sistemas de un electrón, para sistemas multi-electrónicos se necesitan otros métodos aproximados para solucionar ésta. El estado con la energía más baja es llamado estado basal. La ecuación (3.1.3) correspondería a una descripción no relativista del sistema, que no es válida cuando la velocidad de las partículas se aproximan a la velocidad de la luz.

3.2 El método variacional

El método variacional funciona básicamente de acuerdo al siguiente teorema: supongamos que queremos encontrar las funciones y valores propios de algún Hamiltoniano. El valor esperado de este Hamiltoniano es calculado por medio de una *función de prueba* la cual es una aproximación a la función de onda exacta y que se supone *bien comportada* y que *satisface las condiciones límite* del problema bajo consideración. La función de prueba es entonces variada y para cada nueva función se evalúa el valor esperado del Hamiltoniano. De acuerdo con el principio variacional²², cada uno de estos valores esperados son siempre más grandes que el valor esperado exacto del Hamiltoniano. Por lo tanto, se trata de cambiar la función de onda para hacer que la cota sea la más pequeña posible. *El significado de este teorema es que nos permite calcular una cota límite superior para la energía del estado fundamental.* Es importante señalar que en este método aparece de manera natural un parámetro para evaluar la precisión de diferentes soluciones aproximadas.

Consideremos la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo.

$$H \Psi = E \Psi \quad (3.2.1)$$

donde Ψ y E son la función y energía exacta del Hamiltoniano H , respectivamente. En general como mencionamos anteriormente, la forma matemática del Hamiltoniano es tal que esta ecuación no es separable en ningún sistema de coordenadas multielectrónico, de manera que no podemos hallar la forma analítica de la función Ψ , para sistemas multi-electrónicos. Consideremos ahora una función arbitraria ζ sujeta a la única restricción de que es normalizable sobre el espacio configuracional del sistema cuya función de onda es Ψ . Supongamos que esta función ζ es una aproximación a la función de onda Ψ y que difiere de ella por no más que de una variación de primer orden,

$$\zeta = \Psi + \delta\Psi \quad (3.2.2)$$

con base en esta función, consideremos el siguiente funcional

$$\varepsilon[\zeta] = \frac{\langle \zeta | H | \zeta \rangle}{\langle \zeta | \zeta \rangle} \quad (3.2.3)$$

Se puede demostrar que este funcional es una aproximación a la energía exacta E y difiere de ésta por sólo un término de segundo orden ($\epsilon\Psi$)

$$\epsilon[\zeta] = E + \frac{\langle \epsilon\Psi | H - E | \epsilon\Psi \rangle}{\langle \zeta | \zeta \rangle} \quad (3.2.4)$$

también podemos observar que aunque la función de prueba ζ tiene un error a primer orden, para la energía total es sólo a segundo orden.

Existe además un principio importantísimo para el método variacional: el *principio variacional*, el cual establece que

$$\epsilon \geq E_0 \quad (3.2.5)$$

es decir, cualquier función de prueba ζ conduce a un valor de energía que nunca es menor que la energía real del estado basal del sistema E_0 .

Este resultado permite seleccionar la *mejor* función de onda de entre varias alternativas sobre la base del criterio de mínima energía, lo cual constituye el mayor acierto de este principio. Sin embargo, existe una fuerte limitación en este principio, ya que la energía se convierte en un criterio insensible con respecto a la *mejor* función para otras propiedades físicas²². Desgraciadamente, la Ec. (3.2.4) garantiza que el error a primer orden en la función de onda de prueba conduce a un error de segundo orden en el valor esperado del Hamiltoniano, no garantizando que para los valores esperados de otros operadores ocurra lo mismo. De forma que, aun obteniéndose una energía muy buena, los valores esperados de otros operadores pueden ser excesivamente pobres. Por lo que, uno de los mayores problemas de la Mecánica Cuántica es por tanto, encontrar criterios más sensibles que la energía para describir la función de onda²³⁻²⁵.

Respecto al método variacional, que es utilizado ampliamente en química cuántica, es evidente que además de la energía, existe una limitación básica. Por ello es necesario utilizar también otros criterios que nos permitan un estudio de la convergencia de las propiedades de la densidad de carga, con respecto a la función de onda, para saber la calidad de los resultados generados. Los criterios que utilizaremos a lo largo de este trabajo se detallan en el capítulo 4.

3.3 Aproximación de Born-Oppenheimer

La aproximación de Born-Oppenheimer es la primera de una serie de aproximaciones usadas para simplificar las soluciones de la ecuación de Schrödinger para sistemas moleculares. Esta simplifica el problema general de como separar el movimiento nuclear del movimiento electrónico. La justificación de esta aproximación se debe a que la masa de un núcleo es mil veces mayor que la de un electrón. Así, el movimiento del núcleo es muy lento comparado al de los electrones, tal que éstos reaccionan instantáneamente a la posición de los núcleos, por eso los electrones se mueven mucho más rápido que los núcleos y una buena aproximación en la que a los electrones se refiere, es considerar al *núcleo fijo*, mientras que los electrones llevan a cabo sus movimientos; de manera que la distribución electrónica dentro de un sistema molecular depende de la posición del núcleo y no de sus velocidades.

El Hamiltoniano total para el sistema molecular puede escribirse como:

$$H = T^{ele}(\vec{r}) + T^{nucl}(\vec{R}) + V^{nucl-elec}(\vec{R}, \vec{r}) + V^{elec}(\vec{r}) + V^{nucl}(\vec{R}) \quad (3.3.1)$$

donde T^{ele} es la energía cinética correspondiente al término electrónico, T^{nucl} , es la energía cinética del término nuclear, $V^{nucl-elec}$ es la energía potencial núcleo-electrón, V^{elec} , es la energía potencial electrónica y V^{nucl} es el término correspondiente a la energía potencial de los núcleos.

La aproximación de Born-Oppenheimer permite que el problema se solucione en dos partes independientes, así que podemos construir un Hamiltoniano electrónico, despreciando el término que corresponde a la energía cinética nuclear.

$$H^{elec} = -\frac{1}{2} \sum_i^{elec} \left(\frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2} \right) - \sum_i^{elec} \sum_j^{nucl} \left(\frac{Z_i}{|\vec{R}_j - \vec{r}_i|} \right) + \sum_i^{elec} \sum_{j < i}^{elec} \left(\frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} \right) + \sum_i^{nucl} \sum_{j < i}^{nucl} \left(\frac{Z_i Z_j}{|\vec{R}_i - \vec{R}_j|} \right) \quad (3.3.2)$$

Este Hamiltoniano es entonces usado en la ecuación de Schrödinger describiendo el movimiento de los electrones en el cuerpo de un núcleo fijo. El primer término T de (3.3.1 y 3.3.2) corresponden al operador de la energía cinética, el segundo término V_{nc} de ambas ecuaciones es el

operador de la energía de atracción electrón-núcleo, este término en la ecuación (3.3.2) es el potencial externo del i -ésimo electrón y representa la energía de interacción entre el i -ésimo electrón y el núcleo I . El tercer término V_{ee} representa la energía de repulsión de la interacción entre los electrones del sistema; y el cuarto término representa la energía de repulsión entre los núcleos.

Por otra parte, este Hamiltoniano es usado entonces en la ecuación de Schrödinger describiendo el movimiento electrónico en el campo del núcleo fijo.

$$H^{elec}\psi^{elec}(\vec{r}, \vec{R}) = E^{eff}(\vec{R})\psi^{elec}(\vec{r}, \vec{R}) \quad (3.3.3)$$

Resolviendo esta ecuación para la función electrónica, se obtiene la función potencial nuclear efectivo E^{eff} . Este depende de las coordenadas nucleares y describe la superficie de energía potencial para el sistema. Por consiguiente, E^{eff} es también usado como el potencial efectivo para el Hamiltoniano nuclear. En este caso nosotros nos enfocaremos al problema electrónico.

Limitaciones

La aproximación de Born-Oppenheimer introduce un error pequeño en el caso de los estados electrónicos básicos, de moléculas diatómicas siendo mayores las correcciones para los estados electrónicos excitados, aunque éstas generalmente son despreciables, comparadas con los errores introducidos por las aproximaciones empleadas para resolver la ecuación de Schrödinger electrónica de una molécula poliatómica; es importante mencionar que en el contexto de ésta aproximación, las funciones nucleares son independientes de las coordenadas electrónicas para un estado electrónico en particular ²⁶.

Cuando los estados electrónicos son cercanos en energía, la función de onda electrónica puede cambiar rápidamente con la configuración nuclear, lo mismo sucede cuando se tienen estados electrónicos degenerados o muy cercanos a éstos; lo cual implica la invalidez de esta aproximación ²⁷.

Finalmente diremos que ésta aproximación es válida dentro del contexto no relativista, ya que la aproximación de Born-Oppenheimer es válida hasta el momento en que no se considere a la energía con efectos relativistas.

3.4 Métodos de estructura electrónica

De acuerdo a la mecánica cuántica, la energía y las propiedades de un átomo o molécula pueden ser obtenidas mediante la ecuación de Schrödinger ²², como se explicó arriba. No obstante, solamente para algunos sistemas muy pequeños existen soluciones exactas a la ecuación de Schrödinger. El tratamiento práctico de la ecuación para otros sistemas se hace a través de los llamados métodos de estructura electrónica, caracterizados por las diferentes aproximaciones matemáticas que involucran para obtener la solución. De esta manera, existen dos grandes clases de métodos: los *ab initio* y los *semiempíricos*.

a) Métodos semiempíricos. Los cálculos semiempíricos emplean generalmente un Hamiltoniano más sencillo que el Hamiltoniano molecular correcto e incorporan en las ecuaciones, datos experimentales o parámetros que se pueden ajustar con datos experimentales; métodos tales como AM1, MINDO/3 y PM3 han sido implementados en programas comerciales conocidos como MOPAC ^{28,29}, AMPAC ²⁸ y Gaussian ³⁰, usando parámetros derivados de datos experimentales para simplificar el cálculo. Estos resuelven de una manera aproximada la ecuación de Schrödinger la cual depende de parámetros apropiados disponibles para el tipo de sistema químico bajo investigación.

b) Métodos *ab initio*. Al contrario de los métodos semiempíricos, en los llamados métodos *ab initio* se emplea el Hamiltoniano correcto para el sistema, resolviendo la ecuación de Schrödinger sin emplear datos experimentales. En lugar de ello, los cálculos se basan solamente en los postulados de la mecánica cuántica, y en los valores numéricos de las constantes físicas. En resumen, los métodos *ab initio* permiten encontrar soluciones de la ecuación de Schrödinger usando para ello una serie de rigurosas aproximaciones matemáticas.

Los cálculos de estructura electrónica de átomos y moléculas de cualquier tipo, ya sea de tipo *ab initio* o semiempírico, tienen gran aplicación ²⁸ ya que sirven para proporcionar información acerca de estructuras, estabildades relativas y un gran número de otras propiedades. Estos cálculos se están empleando para describir mecanismos de reacciones químicas, ya sea examinando la estructura y las energías relativas de los estados de transición de una reacción ^{28,31-33}, o indirectamente,

modelando los reactivos y sus características estéricas y electrónicas. Asimismo, diversas técnicas de similitud molecular están siendo ampliamente utilizadas por compañías farmacéuticas en el diseño y caracterización de biomoléculas con actividad farmacológica^{8-10,34}.

Aunque los métodos de la estructura electrónica, fueron inicialmente desarrollados para describir las propiedades de moléculas aisladas (fase gaseosa), existen modelos hoy en día que toman en cuenta el efecto del solvente⁴⁻⁷.

3.5 Método autoconsistente de Hartree-Fock

De acuerdo a la clasificación de la sección anterior, el método Hartree-Fock corresponde al modelo más simple de tipo *ab initio*. En este modelo²² se considera que cada electrón del sistema se mueve en un campo de potencial promedio inducido por el resto de los electrones. Este método incluye espín e intercambio, por lo que ha sido ampliamente utilizado, además de ser la referencia para definir la energía de correlación. Este modelo, además de ser relativamente sencillo, resulta ser un paso intermedio entre los modelos sencillos y más complicados, no sólo para calcular funciones de onda en átomos, sino en moléculas también. En esta sección sólo hacemos una breve descripción de las ecuaciones para sistemas de capa cerrada.

Dentro del esquema Hartree-Fock-Roothaan se tiene que resolver la siguiente ecuación matricial:

$$F\phi = -\phi\lambda, \quad (3.5.1)$$

donde λ es una matriz de multiplicadores de Lagrange y F la matriz de operadores Hartree-Fock (HF) definidos por:

$$\hat{F} = h_{\mu} + \sum_j^N (2J_j - K_j); \quad (3.5.2)$$

h_{μ} es la parte monoeléctrica del operador Hamiltoniano, y el segundo término es la sumatoria del operador coulombico y de intercambio los cuales son definidos por las siguientes expresiones.

$$J_i(\mu)\phi_j(\mu) = \left\langle \phi_i(\nu) \left| \frac{1}{r_{\mu\nu}} \right| \phi_i(\nu) \right\rangle \phi_j(\mu) \quad (3.5.3)$$

$$K_i(\mu)\phi_j(\mu) = \left\langle \phi_i(\nu) \left| \frac{1}{r_{\mu\nu}} \right| \phi_j(\nu) \right\rangle \phi_i(\mu) \quad (3.5.4)$$

El procedimiento original de Hartree-Fock fue desarrollado por Hartree, Fock y Slater alrededor de 1930 específicamente para sistemas de capa cerrada. La teoría Hartree-Fock es razonablemente buena para el cálculo de estructuras y frecuencias vibracionales de moléculas estables y algunos estados de transición.

No obstante, aunque las funciones de onda Hartree-Fock son sólo aproximaciones a las funciones verdaderas; es posible probar que una función de onda Hartree-Fock da una aproximación muy buena a la densidad de probabilidad electrónica $\rho(x, y, z)$. Por ejemplo una propiedad molecular que sea función solamente de los operadores de un electrón, puede expresarse como una integral en función de ρ ; en consecuencia, tales propiedades se calculan con precisión empleando funciones de onda Hartree-Fock. Un ejemplo es el momento dipolar molecular, para el que el éxito de las funciones de onda casi Hartree-Fock ha sido impresionante; para el caso del momento dipolar calculado^{35,36} para el LiH con una ψ casi Hartree-Fock es 6,00 D(debyes), comparable al valor experimental de 5,83D. (Un debye= 10^{-18} uee cm). Sin embargo, un ejemplo extremo es el CO, para el que el momento experimental es 0,11D con la polaridad $C^- O^+$, pero el momento casi Hartree-Fock es 0,27D con la errónea polaridad $C^+ O^-$. Sin embargo, una función de onda mejorada por medio de la interacción de configuraciones^{35,36} da 0,12D con la polaridad correcta.

Cabe señalar que de acuerdo al Teorema de Moller-Plesset^{26,37}, el establece que la densidad de carga es correcta hasta segundo orden de corrección como es el caso de la energía. Por otra parte, se

han realizado trabajos, donde se comparan los resultados obtenidos a través de los métodos HF y de los métodos correlacionados, para saber la calidad de la base. Aunque el problema es que, no se sabe con exactitud que pasa para ordenes superiores.

Gadre ³⁸ y colaboradores utiliza la suma de las entropías de coordenadas y de momentos como una medida de la calidad de la función de onda. En estos trabajos construyen funciones de onda Hartree-Fock *single-zeta* y *double-zeta* para átomos neutros en estados básicos y excitados. De estos resultados concluye que existe ciertas tendencias de $S\rho + S\gamma$. Esta cantidad aumenta al aumentar la calidad de la función de onda, además de que en el estado basal muestra su valor mínimo. Asimismo, afirma que la suma de entropías (y no las entropías individuales) representan una medida más adecuada de la cantidad de información contenida en la densidad. Por su parte, Ho *et al.* ³⁹; calcularon entropías de información a nivel Hartree-Fock y post Hartree-Fock para, átomos de la primera y segunda fila de la tabla periódica, así como para algunas moléculas diatómicas. Las observaciones que obtienen concuerdan con aquellas obtenidas por Gadre *et al.*

Con base en lo mencionado anteriormente, éstas son diversas razones para la popularidad del modelo de Hartree-Fock. Este es conceptualmente simple, desde que es un modelo de una partícula independiente. Y es considerado ha ser relativamente exacto, además de que ofrece el mismo grado de exactitud para la energía y para la densidad electrónica, tan bien como el valor esperado de la partícula de un solo operador ^{26,36,40}.

Para el cálculo de otras propiedades se requieren ciertas teorías más sofisticadas (post Hartree-Fock; tales como CI, MPn y Métodos de Perturbación), que incluyen correlación electrónica, tal como lo requieren propiedades como la energía de reacción y energía de disociación de enlace, como por ejemplo, Kenneth B. Wiberg *et al* ⁴¹ analizaron el efecto de la correlación electrónica con base en la distribución de la carga. Sin embargo, para nuestros propósitos en este estudio consideramos suficiente, el cálculo a nivel Hartree-Fock.

3.6 Conjuntos base

Un conjunto base es la descripción matemática de los orbitales de un sistema (en el cual una combinación de orbitales es aproximada a la función de onda electrónica), y éstas son usadas para mejorar los cálculos teóricos incluyendo HF. En los diagramas de la mecánica cuántica, los electrones tienen una probabilidad finita de existir en algún lugar en el espacio. Conjuntos base mayores, previamente fijos se aproximan con mayor exactitud a los orbitales, al poner menos restricciones en la localización de los electrones en el espacio.

En los conjuntos base estándares, para cálculos de estructura electrónica, se usan combinaciones lineales de funciones Gaussianas para formar los orbitales. Debido a que las funciones Gaussianas ofrecen un amplio rango de conjuntos base predefinidos, los cuales pueden ser clasificados por el número y tipo de *funciones base* que ellos contienen; asignando grupos de funciones base para cada átomo, contenido en una molécula para la aproximación de sus orbitales.

Por otra parte, un orbital molecular individual es definido como:

$$\phi_i = \sum_{\mu=1}^N C_{\mu i} \chi_{\mu} \quad (3.6.1)$$

donde los coeficientes $C_{\mu i}$ son conocidos como coeficientes de expansión de orbitales moleculares. Las funciones base $\chi_1 \dots \chi_N$ son normalizadas, χ_{μ} es una función base arbitraria, y ϕ_i es un orbital molecular arbitrario. Gaussian y otros programas de estructura electrónica *ab initio*, usan funciones atómicas tipo Gaussian como funciones base ²⁶.

Sólo dos tipos de funciones base han encontrado usos comunes, la función *1s* normalizada tipo Slater centrada a R_A , que tiene la forma,

$$\phi_{1s}^{SF}(\xi, r - R_A) = \left(\frac{\xi^3}{\pi} \right)^{\frac{1}{2}} e^{-\xi|r-R_A|} \quad (3.6.2)$$

donde, ξ es el exponente del orbital Slater.

Las funciones *1s* normalizada de tipo Gaussianas, centrada a R_A tienen la forma,

$$\phi_{1s}^{GF}(\alpha, r - R_A) = \left(2 \frac{\alpha}{\pi} \right)^{\frac{3}{4}} e^{-\alpha|r-R_A|^2} \quad (3.6.3)$$

donde α es el exponente orbital Gaussiano. Las funciones $2p$, $3d$ etc., tipo Slater y Gaussian son generalizaciones de (3.6.2 y 3.6.3).

La principal diferencia entre las dos funciones $e^{-\zeta r}$ y $e^{-\alpha r^2}$ ocurre a $r=0$ y a valores de r mayores; para el caso cuando $r=0$, la función Slater tiene una pendiente finita y la función Gaussiana tiene un pendiente de cero,

$$\left[\frac{d}{dr} e^{-\zeta r} \right]_{r=0} \neq 0 \quad (3.6.4)$$

$$\left[\frac{d}{dr} e^{-\alpha r^2} \right]_{r=0} = 0 \quad (3.6.5)$$

A valores mayores de r , la función Gaussiana cae mucho más rápidamente que la función de Slater.

No obstante, a pesar de que las funciones base tipo Slater muestran correctamente la descripción cualitativa de los orbitales moleculares, la evaluación de la integral general contiene cuatro centros, lo cual es la razón para que uno considere a la función Gaussiana, es decir que en un cálculo SCF, uno puede calcular integrales de dos electrones ($\mu\nu / \lambda\sigma$), donde estas integrales son de la forma:

$$(\mu_a \nu_b / \lambda_c \sigma_d) = \int d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \phi_a^*(\mathbf{r}_1) \phi_b(\mathbf{r}_1) r_{12}^{-1} \phi_c^*(\mathbf{r}_2) \phi_d(\mathbf{r}_2) \quad (3.6.6)$$

donde ϕ_μ^A es una función base sobre los núcleos A., centrada a R_A . La integral general contiene cuatro centros diferentes: R_A , R_B , R_C y R_D . La evaluación de estas integrales de funciones de Slater de cuatro centros son muy difíciles de resolver y además consumen tiempos grandes de cálculos.

Una solución a este problema es, hacer combinaciones lineales de funciones base Gaussianas Primitivas ϕ_p^{GF} . Estas combinaciones lineales son llamadas *contraídas*, y tienen la forma:

$$\phi_\mu^{CGF}(\mathbf{r} - R_A) = \sum_{p=1}^L d_{p\mu} \phi_p^{GF}(\alpha_{p\mu}, \mathbf{r} - R_A) \quad (3.6.7)$$

donde $d_{p\mu}$'s son constantes dentro de un conjunto base dado; las funciones contraídas son también normalizadas en la práctica común.

La siguiente Tabla resume 6, los conjuntos de base usados más comúnmente, y sugiriéndose algunas recomendaciones de como y cuando cada una de ellas es apropiada.

| Conjunto de Base (Átomos Aplicables) | Descripción | # de Funciones de Base 1º fila de átomos | átomos hidrogeno | Tipo de Fun. Defaul |
|---|---|--|---------------------|---------------------------|
| STO-3G [H-Xe] | Conjunto base mínima: Es más usada para resultados cualitativos, para sistemas muy grandes, cuando no se puede utilizar la Base 3-21G | 5 | 1 | 6D |
| 3-21G [H-Xe] | Valencia separada: Dos conjuntos de funciones en la región de valencia, dan una representación más exacta en la representación de orbitales: Es utilizada para moléculas muy grandes, para las cuales 6-31G(d) es también de mayor costo. | 9 | 2 | 6D |
| 6-31G(d) 6-31G* [H-Cl] | Fun. que adiciona polarización a átomos pesados: usada en job para sistemas medios/grandes. (este conjunto base, usa 6-componentes de funciones tipo-d) | 15 | 2 | 6D7F |
| 6-31G(d,p) 6-31G** [H-Cl] | Fun. que adicionan polarización a los hidrógenos: usadas cuando el sitio de interés son los hidrógenos (Energías de enlace) y para cálculos exactos de energía. | 15 | 5 | 6D7F |
| 6-31+G(d) [HCl] | Adición de Fun. Difusas: importante para sistemas con pares libres, aniones y estados excitados. | 19 | 2 | 6D7F |
| 6-31+G(d,p) [HCl] | Adiciona Fun. p a los hidrógenos: cuando quisieras utilizar 6-31G(d,p) y las funciones difusas sean necesarias | 19 | 5 | 6D7F |
| 6-31 i+G(d,p) [HBr] | Triple zeta: adiciona fun. de valencia extra (3 tamaños de funciones s y p) a 6-31+G(d). Fun. Difusas pueden ser adicionadas a átomos de Hidrogeno vía un segundo + | 22 | 6 | 5D7F |
| 6-311+G(2df,2p) [H-Br] | Coloca fun. 2d y 1f para átomos pesados (más funciones difusas), y fun. 2p para átomos de hidrógeno | 34 | 9 | 5D7F |
| 6-311++G(3df,2pd) [H-Br] | Pone fun. 3d y 1f para átomos pesados. Fun. 2p y 1d para hidrógenos al igual funciones difusas para ambos. | 39 | 15 | 5D7F |

6D denota, funciones *d* de 6-componentes cartesianas; 5D y 7D denotan funciones *d* "puras" de 5-componentes y funciones *f* de 7-componentes respectivamente.

CAPÍTULO 4

TÉCNICAS ANALIZADAS

Teoría de la información

El concepto de información como una cantidad relacionada a la entropía, apareció inicialmente en 1894 con Boltzman ^{42,43}, quien establece que cada pieza de información obtenida de un sistema físico está relacionado a un número decreciente de sus posibles estados, por lo tanto, el incremento en la entropía significa *pérdida de información*. En 1932 J. V. Neumann ⁴⁴ hizo uso del concepto de información en mecánica cuántica y física atómica. Posteriormente, en 1948, Shannon⁴⁵ publicó su trabajo fundamental sobre la teoría de la información. Surgiendo originalmente como una *teoría especial de comunicaciones*. Debido a que la teoría muy pronto excedió sus límites iniciales rápidamente encontró una amplia variedad de aplicaciones en áreas científicas y tecnológicas.

En años recientes el incremento en el uso de las matrices densidad y la teoría de funcionales de la densidad de estructuras electrónicas ha centrado su atención en la función densidad electrónica y en la matriz densidad de primer orden. La teoría de la información proporciona herramientas

particularmente útiles para el análisis de estas funciones a través de la entropía informacional. Aunado a ello, existe actualmente un interés particular en relacionar este concepto con cantidades físicas. Este concepto, contrariamente a la mayoría de las cantidades definidas en espacio de posiciones o momentos, no es un valor esperado de ningún operador del espacio de Hilbert. Es por ello que la elucidación de los conceptos de la teoría de la información, es de gran relevancia dentro del quehacer científico para entender el significado en la caracterización de sistemas electrónicos.

En esta sección presentamos los fundamentos y definiciones básicas de esta teoría, así como sus aplicaciones dentro del campo de la química, tanto experimental como teórica, centrando nuestra atención especialmente en los avances que se han realizado en la aplicación de la teoría de la información en distribuciones electrónicas de átomos y moléculas.

4.1 Conceptos básicos en la teoría de la información

La teoría de la información (TI) surge como una necesidad dentro de la mecánica estadística debido a que en esta ciencia, la asignación de probabilidades para los diferentes eventos es fundamental; la teoría de la información proporciona herramientas básicas para este propósito. El objetivo principal de esta disciplina consiste en el desarrollo y aplicación de procedimientos sistemáticos que permiten estimar las propiedades de un sistema físico del que sólo se tiene información limitada. Por ejemplo, dentro del contexto de la mecánica cuántica, esta información limitada, significa información insuficiente para determinar un estado mecano-cuántico único para el sistema.

En la asignación de probabilidades surge un concepto nuevo: la información faltante (IF), que se entiende como la información requerida para determinar la inferencia correcta. Esta IF , de acuerdo al formalismo de la teoría de la información, se puede establecer cuantitativamente a través de una función que depende de la función de probabilidades. Si consideramos una distribución probabilística discreta con probabilidades para cada inferencia P_1, P_2, \dots, P_n , la información faltante definida como $IF(P_1, P_2, \dots, P_n)$, representa una medida numérica de la cantidad de información adicional necesaria para reducir la distribución de probabilidades dada, hasta una última distribución en la cual algunas inferencias tienen una probabilidad de uno y otras de cero.

4.1.1 Información faltante

Uno de los objetivos principales de la teoría de la información es encontrar expresiones matemáticas que describan adecuadamente la función Información faltante, con este propósito se ha desarrollado parte de la teoría que en esta sección presentamos.

Consideremos una distribución de probabilidades discreta con probabilidades para cada evento P_1, P_2, \dots, P_n , la función $IF(P_1, P_2, \dots, P_n)$ debe satisfacer tres condiciones:

Condición I

La función $IF(P_1, P_2, \dots, P_n)$ debe ser una función continua de las probabilidades P_1, P_2, \dots, P_n .

Condición II

Si todas las probabilidades son iguales, es decir, $P_j = \frac{1}{n}$ para toda j , entonces

$IF\left(\frac{1}{n}, \frac{1}{n}, \dots, \frac{1}{n}\right)$ deberá ser una función monótonicamente creciente del entero positivo n .

Condición III

Esta última condición es una relación de consistencia para todas las posibles agrupaciones de las inferencias dada una hipótesis. Consideremos n inferencias A_1, A_2, \dots, A_n , cada una de las cuales con una probabilidad inicial P_1, P_2, \dots, P_n , y arregladas en n' grupos mutuamente excluyentes. Las primeras k inferencias están agrupadas en una sola inferencia $(A_1 \vee A_2 \dots \vee A_k)$ con probabilidad P'_1 igual a $(P_1 + P_2 + \dots + P_k)$ y así sucesivamente hasta el grupo n' . La probabilidad de que A_1 sea la inferencia correcta dada la hipótesis original y la aseveración de que el grupo 1 es el correcto es $\frac{P_1}{P'_1}$

y similarmente para el resto de las inferencias. De esta manera, la función IF deberá satisfacer la siguiente relación de consistencia,

$$IF(P_1, P_2, \dots, P_n) = IF(P'_1, P'_2, \dots, P'_n) + P'_1 IF\left(\frac{P_1}{P'_1}, \dots, \frac{P_k}{P'_1}\right) + \dots + P'_n IF\left(\dots, \frac{P_n}{P'_n}\right), \quad (4.1)$$

donde $IF(P_1, P_2, \dots, P_n)$ es la información faltante para cada grupo y P_1 es la probabilidad pesada del grupo 1, P_2 del grupo 2 y así sucesivamente para todos los n grupos.

Esta relación establece que la información faltante total es la suma de la información necesaria para determinar el grupo correcto más la suma de las probabilidades pesadas de la información necesaria para determinar la inferencia final de ese grupo. Es decir, primero necesitamos información para determinar en que grupo se encuentra la inferencia correcta y una vez determinado éste, necesitamos más información para determinar cuál de las inferencias de ese grupo es la correcta.

La *Condición I* nos permite trabajar con probabilidades que sean exclusivamente números racionales. Por lo tanto, nuestro problema ahora es determinar la forma de $IF(P_1, P_2, \dots, P_n)$ cuando las probabilidades están restringidas a ser números racionales. Vamos a considerar el caso especial en que todas las inferencias son igualmente probables, con probabilidad $\frac{1}{N}$, donde N es el número de inferencias. Si además agrupamos las inferencias en n grupos con una probabilidad de

$P_i = \frac{N}{m_i}$ cada grupo, la *Condición III* establece que IF se puede expresar como

$$IF\left(\frac{1}{N}, \dots, \frac{1}{N}\right) = IF(P_1, \dots, P_n) + P_1 IF\left(\frac{1}{m_1}, \dots, \frac{1}{m_1}\right) + \dots + P_n IF\left(\frac{1}{m_n}, \dots, \frac{1}{m_n}\right) \quad (4.2)$$

Para simplificar las ecuaciones vamos a introducir una abreviación, si tenemos n inferencias igualmente probables, es decir cada inferencia con una probabilidad de $\frac{1}{n}$ definimos una función $F(n)$,

$$F(n) \equiv IF\left(\frac{1}{n}, \dots, \frac{1}{n}\right), \quad (4.3)$$

de esta forma, la ecuación (4.2) se transforma en

$$F(N) = IF(P_1, \dots, P_n) + \sum_{j=1}^n P_j F(m_j) \quad (4.4)$$

Necesitamos ahora determinar la forma de la función $F(n)$. Para ello consideramos un caso especial, supongamos que cada uno de los grupos tiene un mismo número de elementos m , es decir, $m_j = m$, tenemos entonces

$$\sum_{j=1}^n P_j F(m_j) = \sum_{j=1}^n P_j F(m) = F(m) \sum_{j=1}^n P_j = F(m) \quad (4.5)$$

En este caso, la ecuación (4.4) es

$$F(n \ m) = F(n) + F(m) \quad (4.6)$$

La función que inmediatamente se sabe cumple esta condición es la función logaritmo:

$$F(n) = K \ln(n) \quad (4.7)$$

Ya que IF debe ser una función monótonicamente creciente del entero positivo n , de acuerdo a la *Condición II*, K debe ser escogida positiva.

Regresando al caso general, de la ec. (4.4), podemos resolver para IF

$$\begin{aligned} IF(P_1, \dots, P_n) &= F(N) - \sum_{j=1}^n P_j F(m_j) \\ &= \sum_{j=1}^n P_j [F(m_j) - F(N)] \\ &= -\sum_{j=1}^n P_j [K \ln m_j - K \ln N] \\ &= -K \sum_{j=1}^n P_j \ln \left(\frac{m_j}{N} \right) \\ &= -K \sum_{j=1}^n P_j \ln P_j \quad (4.8) \end{aligned}$$

Finalmente se observa que la cantidad de información faltante de una distribución de probabilidad con probabilidades iguales P_j dadas ciertas inferencias exhaustivas y mutuamente exclusivas sobre la hipótesis, se expresa de la siguiente manera:

$$IF(P_1, \dots, P_n) = -K \sum_{j=1}^n P_j \ln P_j \quad (4.9)$$

Para puntualizar este desarrollo, es importante señalar que se puede mostrar formalmente que esta expresión matemática de IF es la única que cumple las condiciones impuestas ⁴⁶.

Algunas de las Propiedades de la Función IF

Consideramos la función $-P_j \ln P_j$ en el rango $0 \leq P_j \leq 1$, sujeta a la condición de normalización

$$\sum_{j=1}^n P_j = 1 \quad (4.10)$$

Una consecuencia de las propiedades de la función $-P_j \ln P_j$ es que ningún término de la función IF es negativo. Cualquier inferencia con probabilidad diferente de cero o uno, produce una contribución positiva a IF y conduce a la necesidad de información adicional. Si una inferencia es imposible para la hipótesis ($P_j = 0$), entonces esta no contribuye al valor de la función IF , por lo que necesitamos más información para excluirla. Si una inferencia es cierta para la hipótesis ($P_j = 1$), entonces esta no contribuye a la función IF . En este último caso, la condición de normalización lo cual concuerda con que no necesitamos información adicional para determinar la inferencia correcta. Cero es el valor numérico mínimo de IF y ocurre sólo cuando tenemos la certeza de cuál inferencia es la correcta.

El valor externo de la función IF ocurre (y se puede demostrar) cuando $P_j = \frac{1}{n}$ para toda j y es un máximo cuando se gráfica. En este caso, IF toma la forma

$$(IF)_{\max} = +K \ln n; \quad (4.11)$$

es decir, para un número n fijo de inferencias, la cantidad de información faltante de la distribución de probabilidades alcanza su valor máximo cuando todas las inferencias son igualmente probable, que es cuando tenemos menos información.

Como conclusión de este desarrollo podemos decir lo siguiente: la función IF es la medida de la *información faltante* de una distribución de probabilidad dada en el sentido de que expresa cuantitativamente la cantidad de información que debe ser dada para determinar la inferencia correcta. Esta función depende solamente de la distribución de probabilidad inicial. La función IF mide la *cantidad* de información faltante, sin embargo, no dice nada acerca del *tipo* de información faltante.

Criterios de asignación de probabilidades

Existen dos criterios que nos permiten, dada una hipótesis y un conjunto de inferencias, es decir la distribución de probabilidades más apropiada.

Criterio I

La asignación de probabilidades debe reflejar y reproducir la información que se tiene o explícitamente se asume.

Este criterio se implementa transcribiendo nuestra información dada en la hipótesis, en forma matemática con restricción a una distribución de probabilidades aceptable.

Criterio II

De entre todas las distribuciones de probabilidad que satisfacen el Criterio I, escogemos como la mejor aquella que tiene el valor mayor de *Información Faltante*.

Aunque este principio puede parecer débil, en realidad el esquema general, incluyendo este criterio, es suficiente para tener una teoría exitosa dentro de la mecánica estadística.

Si analizamos la ecuación (4.9) se puede observar una gran similitud matemática de la función IF con la función termodinámica de entropía. Esto ha dado lugar a que la *Información faltante* se le llame en forma genérica entropía informacional. La expresión para la IF dada por la ec.

(4.9) representa la forma funcional de la información faltante y puede ser aplicada a cualquier distribución de probabilidad.

Existe una gran variedad de distribuciones probabilísticas susceptibles de ser analizadas por medio de la teoría de la información, ello permite el desarrollo de diversas expresiones que cumplen con los axiomas impuestos por la teoría.

4.1.2 Entropía de información

El concepto de entropía en la teoría de probabilidades se ha desarrollado durante las últimas tres décadas. Inicialmente éste concepto fue íntimamente asociado con aparatos de transmisión de un tipo u otro ^{45,47}. Pero últimamente éste significado teórico ha sido analizado y el estudio de la entropía es importante dentro del contexto general de la teoría de probabilidades.

Los conceptos discutidos en la sección 4.1.1 fueron introducidos originalmente por Shannon⁴⁵, quien propone que debido a la similitud de la ecuación (4.9) con el concepto de entropía en termodinámica estadística, es posible hacer una analogía directa entre dos expresiones. De esta manera, asigna el valor de la constante de Boltzman, k , a la constante K de la ecuación (4.9) (ello es posible debido a la generalidad de la ecuación). En tal caso, la información faltante es la llamada entropía de Shannon y es representada por S :

$$S \equiv S(P_1, \dots, P_n) \equiv -K \sum_{j=1}^n P_j \ln P_j \quad (4.12)$$

esta expresión es aplicable a *cualquier* distribución de probabilidad, es decir es *universal*.

Es importante señalar que este resultado puede ser relacionado directamente con algunas cantidades termodinámicas reemplazando la entropía informacional por su equivalente S_{termo} , evaluada de la distribución canónica, de hecho, esta es la razón de utilizar la notación similar, sin

embargo, no todos los resultados de la teoría de la información pueden ser transcritos. Las dos cantidades, S y S_{tem} tienen mucho en común pero no son iguales, la función S es la más general ya que además es aplicable a sistemas fuera del equilibrio, para los cuales S_{tem} ni siquiera esta definida.

La generalización de este concepto para el caso de distribuciones de probabilidad continuas es inmediata; esta expresión puede ser aplicable a cualquier distribución de probabilidad, es decir es universal.

La teoría de la información que inicialmente surgió como una función de distribución de probabilidades, pudo verse como una extensión lógica para el caso de analizar la distribución de carga electrónica $\rho(r)$. Para el caso cuando la distribución de probabilidad es la densidad electrónica $\rho(r)$, la entropía de Shannon puede expresarse como:

$$S = - \int \rho(r) \ln \rho(r) dr \quad (4.13)$$

donde, $\rho(r)$ es normalizada a uno.

La interpretación de los conceptos arriba referidos es útil: la entropía informacional es la medida general de la *información faltante*, en el sentido de información adicional necesaria para lograr el óptimo estado de conocimiento acerca del sistema^{38,43,48}. En mecánica cuántica, este estado óptimo esta limitado por los principios de la teoría y puede interpretarse en su lugar como un estado mecano cuántico correcto para describir al sistema.

El criterio II de asignación de probabilidades puede enunciarse en el caso de las entropías de Shannon de la siguiente manera: Si existe más de una distribución de probabilidades que satisfaga las restricciones impuestas por la teoría, la distribución correcta es la que maximiza a S . Este criterio se le conoce como Principio de entropía máxima y fue establecido por Jaynes⁴⁹.

4.1.3 Aplicaciones de la teoría de la información.

La aplicación de los conceptos de la teoría de la información en química y física ha tenido importantes progresos en los últimos años. En seguida mencionamos los resultados más importantes que se han realizado en los últimos años.

La entropía de Shannon ha sido investigada para el análisis de la calidad del conjunto de base para átomos y moléculas^{50,51}, como una medida de la correlación electrónica²⁴, y estudiada con respecto a los cambios geométricos moleculares⁵².

La entropía de Shannon puede definirse en la representación del espacio de momentos, de acuerdo a la siguiente expresión.

$$S_{\pi} = - \int \pi(\rho) \ln \pi(\rho) d\rho \quad (4.1.3)$$

donde la densidad de carga ($\rho(r)$) en la Ec. 4.1.3 es remplazada por la densidad de momentos normalizada ($\pi(\rho)$). Esta cantidad ha sido ampliamente investigada^{24,50-52} estableciéndose que la suma de las entropías en los espacios de posición de momentos ($S_T = S_p + S_{\pi}$), es una medida de la incertidumbre en un sistema²³, de acuerdo el principio de incertidumbre de Heisenberg.

Gadre y colaboradores^{38,50}, han realizado una amplia variedad de estudios con átomos a nivel Hartree-Fock, introduciendo el concepto de la suma de las entropías de información en los espacios de posición y el espacio de momento como una cantidad importante en la teoría de la estructura atómica. Estos autores concluyen que esta cantidad crece al aumentar la calidad de la función de onda, además de que en el estado basal muestra su valor mínimo. Asimismo, afirman que la suma de entropías representa una medida más adecuada de la cantidad de información contenida en la densidad de carga. Por otra parte, Ho *et al*⁵¹ realizaron un estudio similar con funciones de onda correlacionadas y con funciones de base gaussianas llegando a conclusiones semejantes.

Dentro de las aplicaciones que la teoría de la información puede encontrar en las disciplinas químicas, el problema de la posible existencia de un balance de información en reacciones químicas ha sido explorado mediante esta técnica⁵³. En química analítica la teoría de la información se ha

aplicado para minimizar errores y tiempos de reacción, para lograr mayor selectividad, en la estimación de la eficiencia de los métodos analíticos ⁵⁴; así como la formación y crecimiento de cristales fue considerada como un proceso de información por Petrov *et al* ⁴³. Se han encontrado también condiciones óptimas de información para la caracterización y predicción de propiedades catalíticas. Levine y Bernstein ⁵⁵ desarrollaron una aproximación teórica informacional para la dinámica molecular, la cual describe el comportamiento de sistemas fuera del equilibrio. Esta aproximación encuentra otras aplicaciones aparte de las propuestas por los autores, por ejemplo, en la determinación de trayectorias de reacción, el estudio de características operacionales de láseres, etc. Así como en los últimos años se han encontrado grandes aplicaciones en el área de química cuántica.

De las aplicaciones específicas de la teoría de la información en química cuántica es el análisis de la calidad de propiedades moleculares y conjuntos base ⁵¹, lo cual formula un procedimiento para mejorar la calidad de la función de onda. Gadre y colaboradores, han aplicado las técnicas de la teoría de información, para mejorar la calidad de la base. Ellos investigaron sobre los problemas de reconstrucción de distribución de probabilidades usando momentos de varios ordenes, de igual manera para la reconstrucción de las densidades de momento del electrón; varios aspectos de la entropía informacional abarcan funcionales de energía cinética, dinámicas de reacciones. Por otra parte, M. Ho *et al* ²³⁻²⁵, han realizado estudios numéricos de entropía de información molecular, para funciones de onda expandidas a una variedad de conjuntos de base Gaussianas a diferentes niveles de cálculo. Otra contribución importante es la investigación de la dependencia de las entropías de información de Shannon y medidas de las distancias sobre la geometría molecular han sido realizadas recientemente ³⁸, por M. Ho y colaboradores. Por otra parte, Esquivel, *et al* ²⁵ han estudiado el significado físico de la entropía en átomos y moléculas.

Se ha establecido también que estas cantidades pueden servir como medidas de la localización o deslocalización ⁵⁶ de un sistema, de acuerdo a su distribución de la densidad electrónica, por lo que en esta investigación, hacemos un análisis de la entropía de Shannon para conocer como y/o de que manera se relaciona la localización o deslocalización de los electrones en sistemas de interés biológico. Como se mencionó en el Capítulo 2, la lipofilidad depende de los parámetros electrónicos, además de que esta distribución da más información de la naturaleza de la carga electrónica; esto aunado a la contribución que tienen los efectos electrónicos en la relación

estructura-actividad, en el diseño de drogas, es por lo que considero de gran interés el estudio de la entropía para este tipo de sistemas, en esta investigación.

Los conceptos anteriormente citados representan una motivación suficiente para aplicar la teoría informacional a átomos y moléculas y compuestos de interés biológico, dentro del contexto de la entropía de la distribución de probabilidad de los electrones en átomos o moléculas.

4.2 Análisis poblacional de Mulliken

Un objetivo importante de los estudios de la química cuántica es el análisis de la distribución electrónica y la carga neta, asociada con cada átomo en una molécula poliatómica. La información acerca de la distribución de la carga atómica es de gran importancia, dada la interpretación química de la función de onda.

El análisis poblacional de Mulliken es un camino para evaluar la distribución electrónica en una molécula; este análisis poblacional no es único, pero es comúnmente útil cuando se comparan moléculas diferentes, usando el mismo tipo de base para cada molécula. El análisis poblacional de Mulliken, supone que las funciones de base están centradas, sobre los núcleos atómicos, el número correspondiente de electrones esta asociado con un átomo dado en una molécula, y estos son obtenidos considerando las funciones de base centradas sobre todos los átomos. Por lo que Mulliken propuso un método ⁵⁷, en el cual el traslape de la población $Q_{\mu\nu}$ está dada por

$$Q_{\mu\nu} = 2C_{\mu}C_{\nu}S_{\mu\nu} \quad (4.2.1)$$

que es dividida igualmente entre las funciones de las bases ϕ_{μ} y ϕ_{ν} . Los términos C_{μ} y C_{ν} representan los coeficientes del orbital molecular y $S_{\mu\nu} = \int \phi_{\mu}\phi_{\nu}d\tau$ que es la integral de traslape de ϕ_{μ} y ϕ_{ν} .

La población total para la función de base ϕ_μ está dada por

$$q_\mu = C_\mu^2 + \sum_{\mu \neq \nu} C_\mu C_\nu S_{\mu\nu} \quad (4.2.2)$$

La suma de todas las funciones de base sobre un átomo en particular, la cual es definida como la población atómica total está dada por

$$q_A = \sum_{\mu}^A q_\mu \quad (4.2.3)$$

Para el total de la población atómica, la carga atómica total sobre el átomo A es definida como $Z_A - q_A$; donde Z_A es el número atómico para A, la información cuantitativa del enlace entre los átomos A y B es probada por la población de traslape total, la cual es definida como:

$$q_{AB} = \sum_{\mu}^A \sum_{\nu}^B Q_{\mu\nu} \quad (4.2.4)$$

De los numerosos esquemas propuestos para el análisis de poblaciones atómicas, solamente el de Mulliken ha encontrado verdaderamente amplios usos. Aunque desafortunadamente como repetidamente ha sido mencionado en la literatura ^{58,59}, la población de Mulliken tiene inconvenientes para dar una exacta caracterización de la distribución de carga en muchos casos, ya que este análisis tiene una alta dependencia del conjunto de base que se utilice. No obstante, a pesar de los problemas un análisis poblacional de Mulliken puede ser un recurso interpretativamente útil, cuando se usa apropiadamente.

CAPÍTULO 5

PROPIEDADES FÍSICAS DE LA DENSIDAD ELECTRÓNICA

5.1 Matriz densidad

El estado mecano - cuántico de un sistema independiente del tiempo de N partículas está representado por una función de onda que podemos expresar como ²⁶.

$$\Psi = \Psi(x_1, x_2, \dots, x_N) \quad (5.1)$$

donde x_i representa las coordenadas de espacios y de espín de la i-ésima partícula. Esta función de onda es entonces una función de 3N variables espaciales y N variables de espín.

Para simplificar su análisis, es conveniente introducir una construcción matemática llamada *matriz densidad*^{51,52,60} de primer orden, la cual se define como:

$$\rho(\mathbf{r}, \mathbf{r}') = \int \Psi(x_1, x_2, \dots, x_N) \Psi^*(x'_1, x'_2, \dots, x'_N) ds_1 dx_2 dx_N \quad (5.2)$$

donde s_1 , representa las coordenadas de espín del electrón 1 y \mathbf{r} representa las coordenadas espaciales.

5.1.1 Densidad de carga $\rho(\mathbf{r})$

La densidad de carga de un sistema de N-electrones se define de acuerdo a la matriz densidad de primer orden⁵¹⁻⁵⁴ como:

$$\rho(\mathbf{r}) = N \int \Psi(x_1, x_2, \dots, x_N) \Psi^*(x_1, x_2, \dots, x_N) ds_1 dx_2, dx_N \quad (5.1.1)$$

donde \mathbf{r} corresponde a las coordenadas del electrón 1, dx_N representa el elemento de integración sobre las variables espaciales y de espín del electrón N^{th} es decir $dx_N = d(\mathbf{r}_N, s_N)$, y ds_1 sobre la variable de espín del electrón 1. El prefactor N es una consecuencia de la indistinguibilidad de los electrones en el sistema. Esta densidad de carga es una distribución tridimensional, y representa N-veces la probabilidad de encontrar un electrón en $d\mathbf{r}$ a una distancia r del origen. Asimismo la densidad de carga $\rho(\mathbf{r})$ es el elemento de la diagonal de la matriz de primer orden.

Por otra parte, la densidad de carga $\rho(\mathbf{r})$ es un concepto muy importante en moléculas debido a que a través de la distribución de la carga electrónica de la molécula se puede determinar: el tamaño, la forma y la reactividad de las moléculas. De acuerdo a la Teoría de funcionales de la densidad, basada en el Teorema de Hohenberg y Kohn⁶¹.

Por otra parte, se sabe que la representación gráfica de la densidad de carga es útil para el análisis de las interacciones droga-receptor, debido a éstas son frecuentemente basadas, principalmente por factores estéricos y efectos electrónicos.

El comportamiento de la densidad electrónica en moléculas es de importancia central en la elucidación de muchos problemas estructurales ⁶². Por ejemplo, Platt escribió: "una teoría de la química y del enlace químico, es primeramente una teoría de la densidad electrónica".

La determinación experimental de densidades electrónicas y densidades de deformación en la fase cristalina, es usando técnicas de difracción de rayos X (algunas veces combinadas con experimentos de difracción de neutrones); es posible en las regiones enlazadas con una exactitud de aproximadamente de $30 e/(\text{nm})^3$ y $50 e/(\text{nm})^3$, respectivamente ⁶³. El error experimental es más alto en la vecindad cercana al núcleo. Las densidades experimentales siempre contienen el efecto de promedio térmico, debido a las vibraciones de la red, las cuales han sido consideradas como una corrección cuando comparamos estos hechos con resultados teóricos. Cálculos de química cuántica de tipo *ab initio*, son posibles de competir con éstas medidas experimentales.

5.2 Propiedades físicas

En esta sección incluimos algunas de las propiedades calculadas a partir de la densidad electrónica, relacionadas directa o indirectamente a algún observable. Nos centramos principalmente en los momentos de la densidad, los cuales nos proporcionan información acerca de las regiones de la distribución electrónica de la densidad de carga, además de que algunos de ellos se relacionan con las propiedades físicas medibles experimentalmente ^{32,62-64}.

5.2.1 Momentos de la densidad

La información acerca de la densidad electrónica en alguna región específica de átomos y moléculas se obtienen fácilmente de sus valores esperados o momentos de la densidad proporcionados por la siguiente relación

$$\langle r^n \rangle = \int \rho(r)r^n dr \quad (5.2.1)$$

varias propiedades atómicas están directamente relacionadas con la ecuación (5.2.1).

Nosotros vamos a calcular en este estudio $\langle r^2 \rangle$, el cual representa la distancia cuadrática, donde hay la mayor probabilidad de encontrar un electrón. A continuación presentamos un breve resumen de algunas de estas propiedades con el propósito de mostrar su dependencia con la densidad electrónica^{28,32,57,64}.

5.2.2 Momento dipolar

Muchas de las propiedades de las moléculas pueden ser calculadas para una función de onda molecular, tal como el momento dipolar, el momento cuadrupolar, susceptibilidad diamagnética, etc., que están descritas de forma general por la suma de los operadores uni-electrónicos,

$$O_i = \sum_{i=1}^N h(i) \quad (5.2.2)$$

donde $h(i)$ en este caso no necesariamente es el Hamiltoniano de *core*, de tal manera que, cualquier operador solamente dependa de las coordenadas de un sólo electrón. De acuerdo a

las reglas de los elementos de la matriz, el valor esperado para tales operadores tendrán la forma,

$$\langle O_1 \rangle = \langle \Psi_0 | O_1 | \Psi_0 \rangle = \sum_a^{N/2} (\psi_a | h | \psi_a) = \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} (\nu | h | \mu) \quad (5.2.3)$$

así que, adicionando una matriz densidad supuesta ²⁶ (P) solamente necesitamos evaluar el conjunto de integrales uni-electrónicas $(\mu | h | \nu)$; de esta manera podemos calcular el valor esperado uni-electrónico. Por lo que, usaremos el momento dipolar para ilustrar tal cálculo.

La definición clásica del momento dipolar de un conjunto de cargas q_i con vectores posición r_i es

$$\bar{\mu} = \sum_i q_i r_i \quad (5.2.4)$$

la definición correspondiente de momento dipolar para un cálculo de mecánica cuántica para una molécula es:

$$\bar{\mu} = \left\langle \Psi_0 \left| - \sum_{i=1}^N r_i \right| \Psi_0 \right\rangle + \sum_A Z_A R_A \quad (5.2.5)$$

donde, para el momento dipolar el primer término es la contribución (mecánica cuántica) de los electrones, de carga -1, y el segundo término es la contribución (clásica) de los núcleos, de carga Z_A . El operador dipolo electrónico es una suma de los operadores uni-electrónicos $-\sum_{i=1}^N r_i$

Por otra parte, usando (5.2.3) tenemos,

$$\bar{\mu} = - \sum_{\mu} \sum_{\nu} P_{\mu\nu} (\nu | r | \mu) + \sum_A Z_A R_A \quad (5.2.6)$$

esta es una ecuación vectorial con componentes en x, y, z (por ejemplo para el caso de la componente en x), ésta esta dada por,

$$\mu_x = -\sum_{\mu} \sum_{\nu} P_{\mu\nu} (\nu|x|\mu) + \sum_A Z_A X_A \quad (5.2.7)$$

y para cálculos de momento dipolar, solo necesitamos adicionar la matriz supuesta (P) a la integral dipolar.

$$(\nu|x|\mu) = \int d r_1 \phi_{\nu}^*(r_1) x_1 \phi_{\mu}(r_1) \quad (5.2.8)$$

de manera semejante se obtienen los valores correspondientes para los otros componentes y, e z,

Experimentalmente, el momento dipolar puede ser determinado a partir del efecto Stark ³² o a partir de estudios de polarización eléctrica ^{63,65}. Teóricamente, en estas propiedades hay fuerte dependencia del conjunto de funciones base seleccionado; con base en éste comportamiento nosotros vamos a estudiar las propiedades de convergencia. Asimismo, estas propiedades son sensibles a la correlación electrónica lo cual es esencial para obtener concordancia con el experimento ³².

5.2.3 Polarizabilidad eléctrica.

La polarizabilidad eléctrica de un átomo o molécula describe la respuesta de la facilidad con la cual se puede distorsionar la distribución electrónica a un campo eléctrico aplicado. Esta respuesta se manifiesta en términos *de momentos inducidos*, los cuales se

expresan en términos del potencial externo aplicado. Usando la aproximación de Hasse-Kirkwood-Vinti ^{32,65} para la polarizabilidad estática, las polarizabilidades se pueden expresar en términos de la susceptibilidad diamagnética κ , de acuerdo a la siguiente relación.

$$\alpha = \frac{16}{a_0} \left(\frac{mc^2 \kappa}{N_0 e^2} \right) \quad (5.2.9)$$

donde, α es la polarizabilidad, a_0 el radio de Bohr, m la masa del electrón, c la velocidad de la luz, y N_0 el número de Avogadro.

O bien, en términos del segundo momento de la densidad

$$\alpha = \frac{4}{9a_0} \langle r^2 \rangle \quad (5.2.10)$$

donde, α es la polarizabilidad, a_0 es el radio de Bohr y $\langle r^2 \rangle$ es el segundo momento de la densidad.

5.3 Los orbitales frontera en la reactividad química.

A partir de 1933, diversas teorías se aplicaron a problemas de reactividad química de moléculas planas conjugadas, empezando aparecer principalmente por la teoría de orbitales moleculares de Hückel. Estas fueron divididas en dos grupos; una fue llamada “aproximación estática”⁶⁶, y la otra “aproximación de deslocalización”. Posteriormente en 1952, otro método fue propuesto el cual fue referido como “Método de electrones de frontera” y fue clasificado convencionalmente, junto con otros métodos relacionados tales como la “aproximación de deslocalización”⁶⁶.

Para el primer caso, la teoría de electrones de frontera fue dirigida a la sustitución electrofílica aromática; por lo que en los hidrocarburos aromáticos debe tomar lugar la posición de la mayor densidad de electrones en el orbital más alto ocupado del orbital molecular (HOMO). El segundo caso se describe que la sustitución nucleofílica debe ocurrir en el átomo de carbono, donde este presenta la máxima densidad en el orbital más bajo desocupado del orbital molecular (LUMO). Estos orbitales moleculares, fueron llamados “Orbitales Moleculares de Frontera”^{66,67}. En sustituciones homolíticas, tanto el (HOMO) como el (LUMO) fueron mostrados a servir como orbitales moleculares de frontera. En este papel la densidad “parcial” del electrón $2p\pi$, en el HOMO (o LUMO), para un cierto átomo de carbono fue simplemente interpretado por el cuadrado del coeficiente del orbital atómico (AO) en estos MO's en particular los cuales fueron representados por una combinación lineal (CL) de $2p\pi$ AO's en la estructura de la aproximación de Hückel. Estas densidades parciales fueron posteriormente nombradas “densidades de electrones frontera” En contraste con otras teorías de reactividad, las cuales surgieron y han sido teóricamente establecidas, por lo que dio origen a nuevas posibilidades que envuelven un nuevo principio relacionado con la naturaleza de las reacciones químicas.

En la misma época surge la teoría de los electrones de frontera, así como la teoría de *la fuerza de transferencia de carga*, la cual fue propuesta por Mulliken con vista a la formación de complejos moleculares entre un electrón donador y un aceptor. En esta

relación él propuso el principio de “orientación y traslape” ⁶⁶; en la cual solamente la interacción de traslape entre (HOMO) del donador y el (LUMO) del aceptor es considerada.

El comportamiento de los electrones de frontera fue sólo atribuido a cierto tipo de deslocalización de electrones entre el reactivo y el reactante. Un concepto de pseudo orbital- π fue introducido estableciendo un modelo simplificado y la deslocalización del electrón entre el sistema de electrones- π de un núcleo aromático y el pseudo orbital fue considerado como esencial en la sustitución aromática ⁶⁸. El pseudo orbital refuerza el ataque del átomo de hidrógeno (OA) sobre el átomo de carbono en el centro de la reacción, por lo que los (OA) de las especies reactivas de radicales electrofílicos y reacciones nucleofílicas, deben ser ocupados por cero, uno y dos electrones.

La densidad de electrones de frontera fue usada para discutir la reactividad en una molécula con la cual la superdeslocalizabilidad fue empleada comparando la reactividad de moléculas diferentes. Posteriormente, la aplicación de la teoría de los electrones de frontera, fue ampliada a compuestos saturados. Por otra parte, la cantidad de la nueva teoría “ de deslocalizabilidad” fue introducida para discutir la reactividad de moléculas saturadas; de estos hechos se cree que esta relación es útil en general para analizar primero la energía de interacción de dos especies reaccionando, ya que esto nos dará la pauta para que uno pueda entender que tipo de energías de interacción son realmente importantes en las reacciones químicas.

5.4 Dureza, Blandura y Electronegatividad.

Los conceptos de dureza y blandura son conceptos que han estado en la literatura química por varias décadas⁶⁹. Sus nombres fueron propuestos de una correlación empírica de sus polarizabilidad, y ello permitió una clasificación de ácidos y bases de Lewis en especies duras y blandas^{70,71}. La gran utilidad de estos conceptos en química están relacionados con el principio de ácidos y bases duras y blandas (HSAB), el cual establece “que los ácidos duros de Lewis prefieren interaccionar con bases duras de Lewis, de igual manera los ácidos blandos interactúan con bases blandas”⁷⁰. El principio de ácidos duros y blandos⁷⁰ HSAB y el principio de igualación de electronegatividades^{72,73}, junto con la teoría de orbitales frontera^{66,73} han sido a través de los años, muy útiles en la estabilidad y el comportamiento de moléculas bajo circunstancias diferentes, sus sitios reactivos y posibles mecanismos de reacción⁷⁴. A través de estos principios y de los valores de parámetros asociados con ellos de dureza, blandura y electronegatividad éstos han sido posibles de correlacionar y, aunado al análisis de la información experimental permite a uno caracterizar las interacciones involucradas entre las diferentes especies químicas en diversas situaciones. Estas experiencias han sido posibles de establecer a priori el desarrollo de una amplia variedad de reacciones químicas^{68,74}.

Por otra parte, este principio permite la racionalización de un gran número de interacciones químicas. Por lo que, es evidente que este principio tiene una gran validez en su versión local^{69,73,74} es decir, *dado un sistema con sitios reactivos diferentes, sus regiones de dureza prefieren interactuar con especies duras, para el caso de las áreas blandas prefieren reaccionar con grupos de ataque blandos*. Este análisis está basado en las características de los reactivos aislados y por tanto pueden ser probados eventualmente siendo de gran utilidad en la investigación de problemas complejos, tales como la reactividad de las superficies.

Desde que se establece el principio de ácidos y bases duros y blandos, estos términos se han utilizado para tratar de clasificar a los elementos y a las moléculas, y así poder decir cómo y porqué van a reaccionar; basándose en evidencias experimentales. Sin embargo, este principio ha sido fuertemente discutido debido a que la dureza y la blandura

al inicio eran cantidades que no podían ser medidas y a las cuales no se les podía asignar un valor numérico. Al no haber una definición establecida basada en la teoría existente, una definición operacional que conectara a la dureza y a la blandura con el experimento, estos términos parecían no encajar con las ciencias exactas.

El problema de la definición de la dureza fue resuelto por Parr y Pearson⁷⁵ en 1983. Dentro de la teoría de funcionales de la densidad, Parr y sus colaboradores habían establecido la importancia del potencial químico electrónico definiéndolo formalmente como

$$\mu = \left[\frac{\partial E}{\partial N} \right]_{v(r)} = \left[\frac{-\delta E}{\delta \rho(r)} \right]_{v(r)} \quad (5.4.1)$$

donde E es la energía electrónica, N es el número de electrones del sistema, v(r) es el potencial externo debido a los núcleos y ρ(r) es la densidad electrónica. Este potencial químico electrónico tiene prácticamente el mismo significado para la nube electrónica que el potencial químico dentro de la termodinámica clásica.

Por otra parte, conociendo la definición más general de electronegatividad, χ,

$$\chi = - \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} \quad (5.4.2)$$

se ve claramente que

$$\mu = - \chi \quad (5.4.3)$$

Lo que Parr y sus colaboradores⁶¹ muestran es que, para cada sistema químico, donde un sistema químico puede ser un átomo, una molécula, un ion, un radical, o varias de estas unidades interaccionando, existe un potencial químico electrónico, y éste tiene que ser constante en cualquier punto del sistema. Esto conlleva necesariamente al principio de

igualación de electronegatividades dada la ecuación (5.4.3). Cuando dos sistemas químicos interactúan, para alcanzar esta igualdad ocurre una transferencia de carga.

Por lo que Parr y Pearson ^{61,73} en un trabajo establecen que la dureza puede definirse

$$\eta = \frac{1}{2} \left[\frac{\partial \mu}{\partial N} \right]_{v(r)} = \frac{1}{2} \left[\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right]_{v(r)} \quad (5.4.4)$$

si analizamos ésta ecuación observamos que, la dureza se interpreta como la resistencia al cambio del potencial químico μ , cuando se varía el número de electrones N , del sistema.

Por otra parte, definiendo a la dureza en función de la densidad de carga

$$\eta = \left[\frac{\delta \mu}{\delta \rho(r)} \right]_{v(r)} \quad (5.4.5)$$

se obtiene la dependencia funcional del potencial químico, μ con la densidad de carga $\rho(r)$, lo cual es equivalente a medir la resistencia al cambio o a la deformación de la nube electrónica. Aunado a esto, y bajo la aproximación por diferencias finitas, la dureza y el potencial químico se aproximan como

$$\eta \approx \frac{1}{2} (I - A) \quad (5.4.6)$$

$$\mu \approx -\frac{1}{2} (I + A) = -\chi \quad (5.4.7)$$

donde **I** es el *potencial de ionización* y **A** es la *afinidad electrónica*. Considerando el **Teorema de Koopmans** ^{61,73} éste establece que

$$I \approx -\varepsilon_H \quad (5.4.8)$$

$$A \approx -\varepsilon_L \quad (5.4.9)$$

donde ϵ_H y ϵ_L corresponden al valor de la energía del último orbital ocupado (HOMO) y el último orbital desocupado (LUMO) respectivamente, se obtiene que la definición operacional de la dureza está directamente relacionada con la diferencia de energía entre el HOMO y el LUMO, importante propiedad de cualquier molécula con la cual se determina la reactividad química debido a cambios en la densidad electrónica y se predice la estructura molecular ^{68,73} ya que la geometría más favorable será la que maximice la diferencia entre el HOMO y el LUMO con base al principio variacional dentro del contexto de la aproximación Hartree-Fock ⁷⁶.

Posteriormente, aunado a esto surge el principio de máxima dureza y el principio de ácidos y bases duros y blandos; inicialmente Pearson ^{69,75} establece que "*parece ser una regla de la naturaleza el que las moléculas se arreglan por sí mismas para ser lo más duras posibles*". Algunas evidencias numéricas apoyan este principio las cuales fueron reportadas más tarde por Pearson y Palke, quienes muestran que los grupos puntuales de las moléculas están determinados por la máxima dureza, mientras que los ángulos de enlace de equilibrio son definidos por el teorema de Hellman-Feynman. También se ha mostrado que la polarizabilidad se comporta inversamente con la dureza lo cual concuerda con las evidencias empíricas ⁷³. Estas propiedades refuerzan la importancia de los conceptos de dureza, blandura y electronegatividad.

Por otro lado, Datta ⁷⁴ estudia numéricamente la variación de la dureza de una especie química a lo largo de una trayectoria de reacción a lo que él llama el *perfil de la dureza*, y encuentra que ésta presenta un mínimo en el estado de transición, tanto en el proceso de inversión del amoníaco como en la reacción de transferencia intramolecular de protones en el malonaldehído. El principio de máxima dureza junto con el de ácidos y bases duros y blandos ha permitido el estudio de las reacciones de adición nucleofílica en anhídrido maléico, así como en las reacciones de sustitución electrofílica ⁶⁸.

El incremento de la dureza como una medida del movimiento de un sistema hacia configuraciones más estables, puede ser una herramienta muy útil para analizar las interacciones entre diferentes especies químicas. En el contexto de la teoría de orbitales moleculares, la dureza global puede aproximarse considerando las ecuaciones(5.4.6, 5.4.8 y 5.4.9) por lo que ^{61,73}.

$$\eta = \frac{1}{2}(\epsilon_L - \epsilon_H) \quad (5.4.10)$$

$$\chi = -\frac{1}{2}(\epsilon_H + \epsilon_L) \quad (5.4.11)$$

Para el estudio de problemas particulares, la dureza puede usarse en lugar de la energía total como una medida de la estabilidad de los sistemas. En el caso de los métodos semiempíricos este procedimiento puede ser particularmente eficaz, ya que el cálculo de las energías de los orbitales frontera es en general más simple y exacto que el cálculo de las energías totales; esto debido a que se utilizan valores experimentales, dentro del esquema computacional.

CAPÍTULO 6

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

6.1 Introducción

Uno de los objetivos principales de esta tesis es estudiar la relación estructura-actividad química de compuestos que presentan características farmacológicas tales como la N-dapsona y la N-sulfona, a través de los descriptores de la densidad de carga $\rho(r)$. Por lo que en este trabajo tratamos por primera vez de aportar información de tipo *ab initio* utilizando el método Hartree-Fock con un conjunto base de STO-3G a 6-311++G**, así como el estudio de dos nuevas moléculas con características estructurales similares a la N-dapsona y dos que son similares a la N-sulfona.

En este Capítulo, presentamos los resultados de los análisis en tres partes, en la primera parte se presenta el análisis del estudio del efecto del conjunto base para obtener una base óptima que describa de manera confiable las propiedades físicas de los descriptores de la densidad de carga $\rho(r)$ tales como: momento dipolar, el segundo momento de la densidad $\langle r^2 \rangle$, las energías orbitales (HOMO-LUMO); a partir del análisis de las energías orbitales se

calculan los parámetros teóricos de dureza y electronegatividad para el caso de las moléculas de N-sulfona y N-dapsona, que son las moléculas iniciales ya conocidas de las cuales se tiene información experimental y teórica a nivel de mecánica molecular *Sybyl* y métodos semi-empíricos (MOPAC) ^{11,77-79}.

En la segunda parte se presenta un análisis de los resultados obtenidos considerando las seis moléculas en estudio, para la base óptima 6-31G**, esto en relación a los cálculos obtenidos de la primera parte, además de que en esta sección se incluye el análisis de la teoría de la información (entropía de Shannon), y polarizabilidad. Finalmente en la tercera parte se presenta el estudio de la distribución de carga, a través del análisis poblacional de Mulliken.

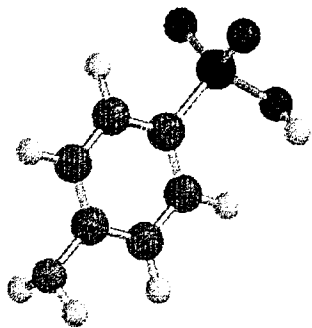
En la Tabla I se presentan los parámetros geométricos iniciales de longitudes y ángulos de enlace, para las moléculas de N-sulfona y N-dapsona, estos valores fueron tomados del paquete computacional de visualización de Spartan 3 ²⁹.

TABLA I

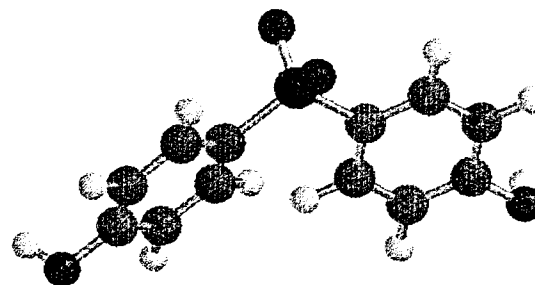
| PÁRAMETROS INICIALES | | | |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|---------------|
| | N-sulfona | N-dapsona | Unidad |
| Longitud de enlace | | | |
| S = O | 145.0 | 145.0 | pm |
| S - C | 181.9 | 181.9 | pm |
| C ≈ C | 138.6 | 138.6 | pm |
| C - N | 147.1 | 147.1 | pm |
| N - S | 180.0 | | pm |
| Ángulos de enlace | | ver Fig. 1 | |
| C - S - N | 109.47 ^o | | |
| C - S - C | | 109.47 ^o | |
| N - H - H | 109.47 ^o | 109.47 ^o | |

pm - picometros

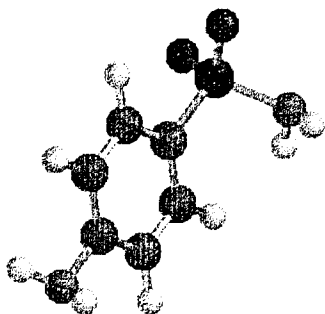
Por otra parte, en la Figura 1 se presentan las geometrías no optimizadas, es decir con los parámetros iniciales de longitudes y ángulos de enlace de las seis moléculas en estudio.



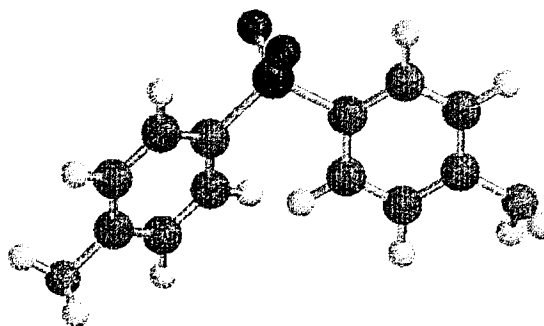
p-amino benceno hidroxisulfona
(OH-Sulfona)



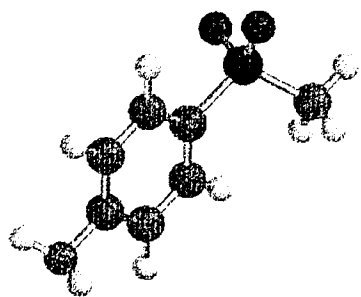
p-hidroxi benceno sulfona
(OH-Dapsona)



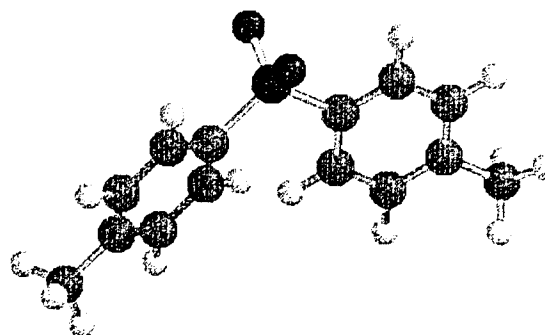
p-amino benceno sulfonamida
(N-Sulfona)



p-diamino benceno sulfona
(N-Dapsona)



p-amino benceno metilsulfona
(M-Sulfona)



p-dimetil benceno sulfona
(M-Dapsona)

Figura 1. Moléculas de sulfonas y dapsonas con parámetros geométricos iniciales, es decir con geometrías no optimizadas tomadas del paquete de visualización Spartan 3.

6.2 Análisis del efecto de las bases STO-3G a 6-311++G** en los descriptores de la densidad de carga $\rho(r)$.

En el estudio de los descriptores de la distribución de carga, se realizó primeramente un análisis de la optimización de la geometría utilizando el método de Hartree-Fock, con los conjunto base siguientes:

| No. Funciones | Base |
|---------------|------------|
| 36 | STO-3G |
| 66 | 3-21G |
| 102 | 6-31G* |
| 120 | 6-31G** |
| 126 | 6-31+G* |
| 144 | 6-31+G** |
| 168 | 6-311+G** |
| 174 | 6-311++G** |

De los resultados obtenidos de los descriptores de la densidad de carga tales como: energía, momento dipolar, segundo momento de la densidad $\langle r^2 \rangle$, energías orbitales (HOMO-LUMO); al igual que los resultados de los cálculos de electronegatividad y dureza, para cada una de las moléculas en estudio, se observan en las Figuras 2 a 13.

Es importante mencionar en esta sección, de los cálculos realizados de las seis moléculas, sólo discutiremos y analizaremos la convergencia de los descriptores de la densidad de carga $\rho(r)$ de las moléculas N-sulfona y N-dapsona, debido a que las otras moléculas presentaron características similares en su comportamiento de las propiedades analizadas, en todos los casos.

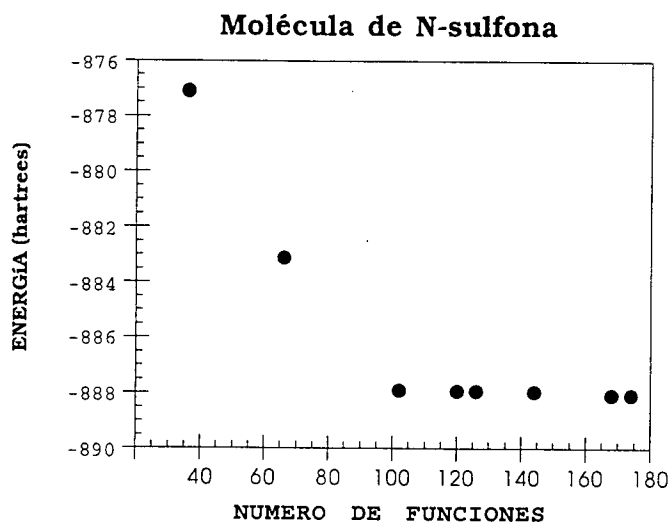


Figura 2. Gráfico de Energía VS Número de Funciones de la molécula N-sulfona con el conjunto base STO-3G a 6-311++G**; a nivel Hartree-Fock.

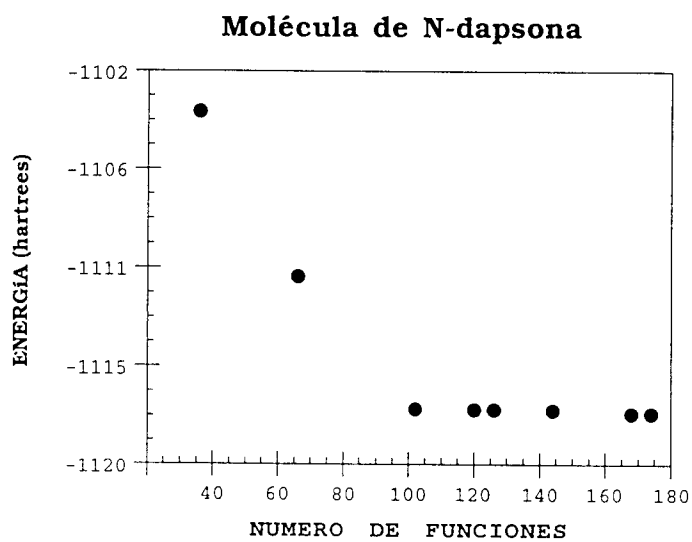


Figura 3. Gráfico de Energía VS Número de Funciones de la molécula N-dapsona con el conjunto base STO-3G a 6-311++G**; a nivel Hartree-Fock.

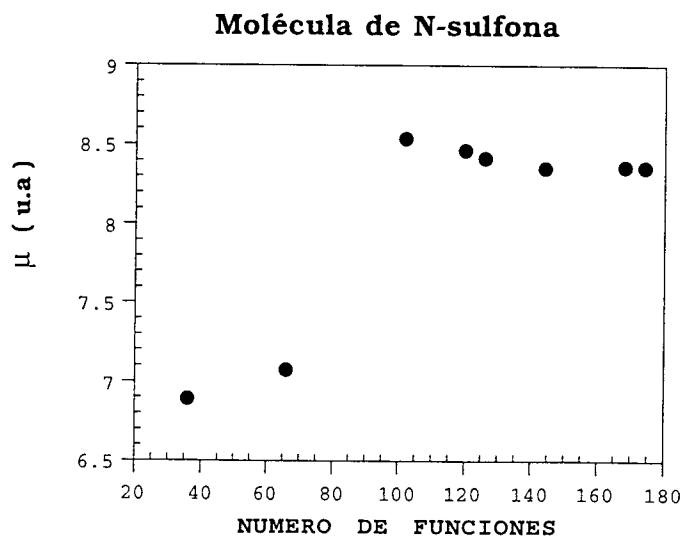


Figura 4. Gráfico de Momento dipolar (μ) VS Número de Funciones de la molécula N-sulfona con el conjunto base STO-3G a 6-311++G**; a nivel Hartree-Fock.

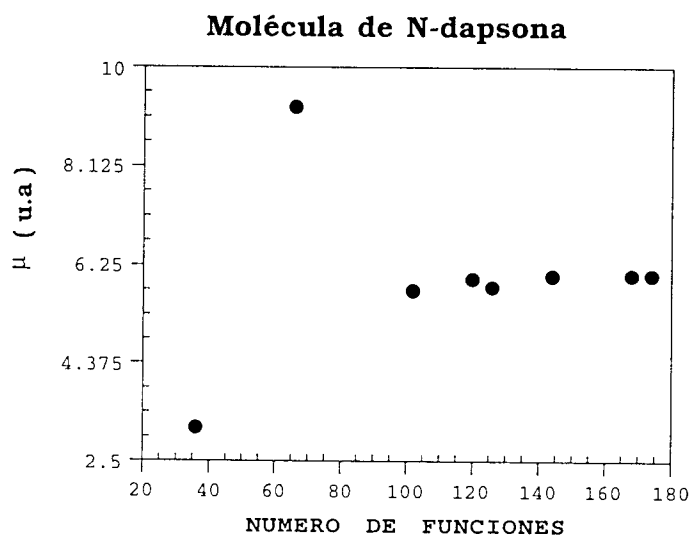


Figura 5. Gráfico de Momento dipolar (μ) VS Número de Funciones de la molécula N-dapsona con el conjunto base STO-3G a 6-311++G**; a nivel Hartree-Fock.

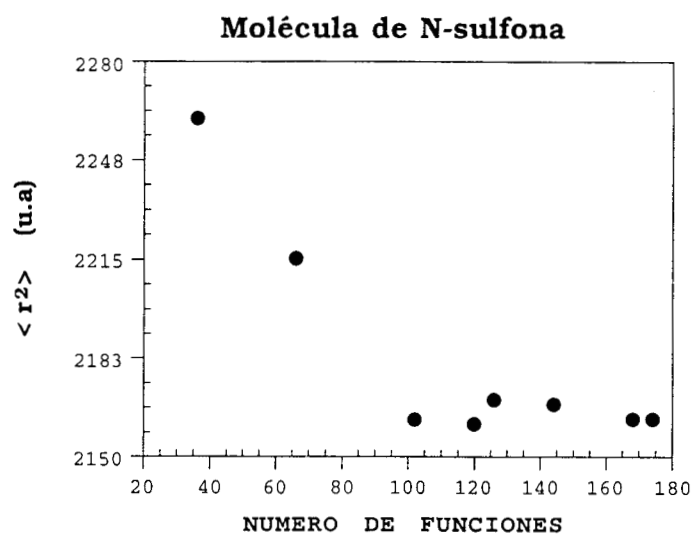


Figura 6. Gráfico del Segundo momento de la densidad $\langle r^2 \rangle$ VS Número de Funciones de la molécula N-sulfona con el conjunto base STO-3G a 6-311++G**; a nivel Hartree-Fock.

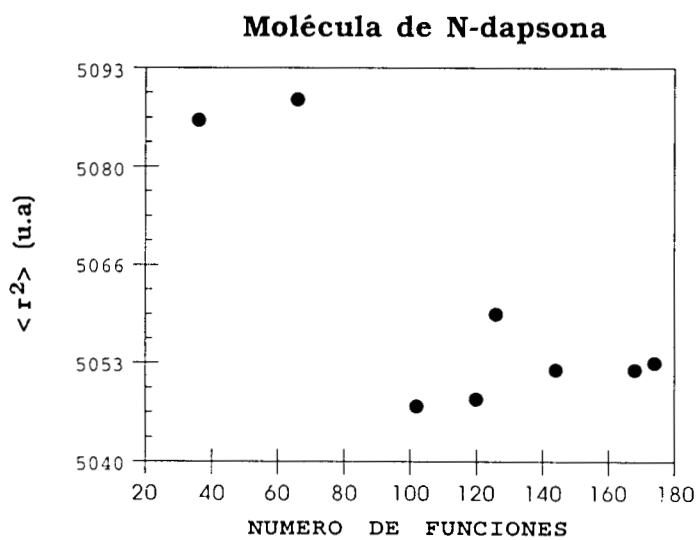


Figura 7. Gráfico del Segundo momento de la densidad $\langle r^2 \rangle$ VS Número de Funciones de la molécula N-dapsona con el conjunto base STO-3G a 6-311++G**; a nivel Hartree-Fock.

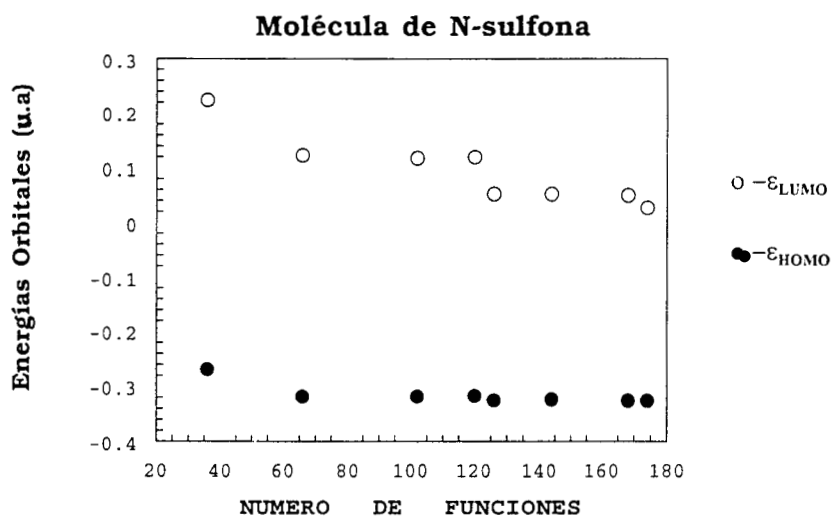


Figura 8. Gráfico de Energías Orbitales VS Número de Funciones de la molécula N-sulfona con el conjunto base STO-3G a 6-311++G**; a nivel Hartree-Fock

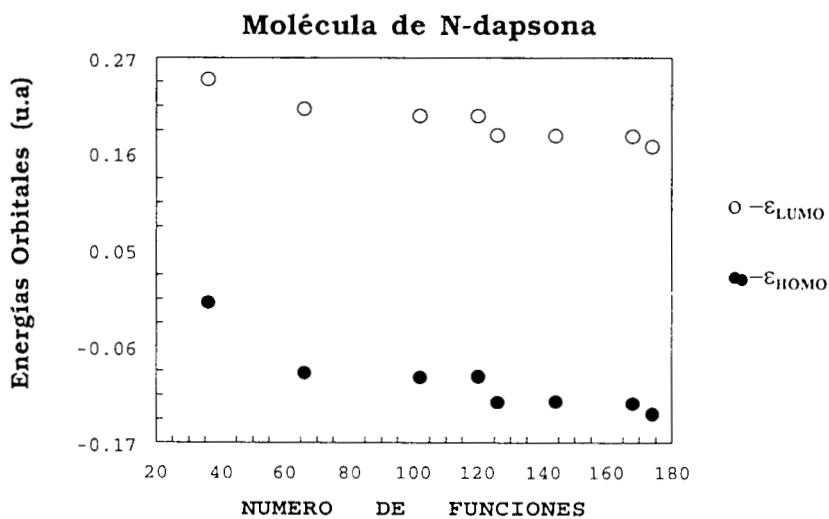


Figura 9. Gráfico de Energías Orbitales VS Número de Funciones de la molécula N-dapsona con el conjunto base STO-3G a 6-311++G**; a nivel Hartree-Fock.

De lo anteriormente mencionado, a partir del análisis de los resultados obtenidos de las energías orbitales (HOMO-LUMO), se determinaron a través de cálculos la electronegatividad y dureza, de acuerdo a las ecuaciones (5.4.6 - 5.4.11), como se puede observar en las Figuras 10 a 13.

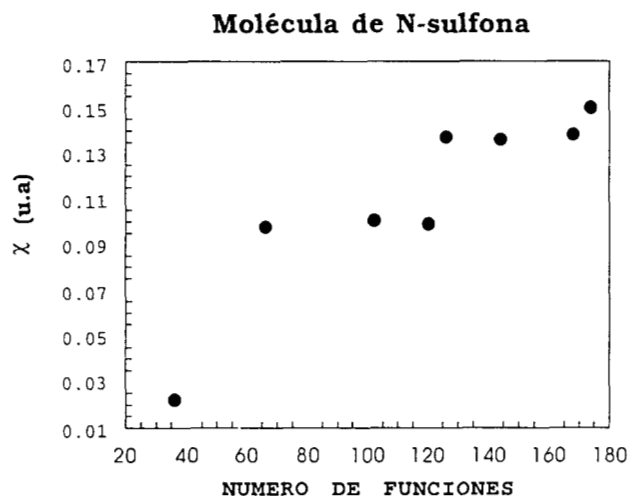


Figura 10. Gráfico de Electronegatividad (χ) VS Número de Funciones de la molécula de N-sulfona con el conjunto base STO-3G a 6-311++G**.

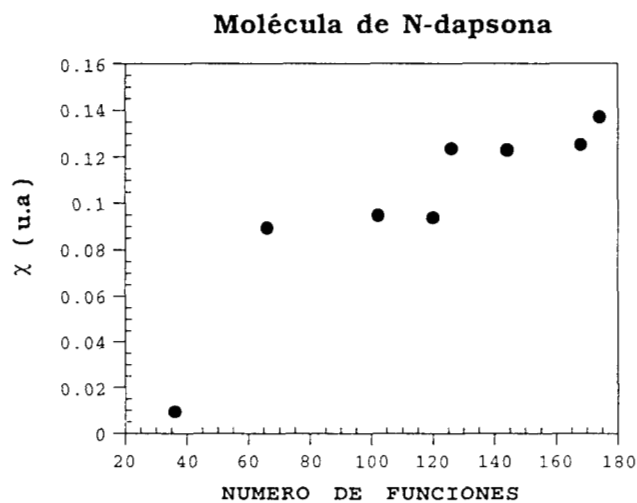


Figura 11. Gráfico de Electronegatividad (χ) VS Número de Funciones de la molécula de N-dapsona con el conjunto base STO-3G a 6-311++G**.

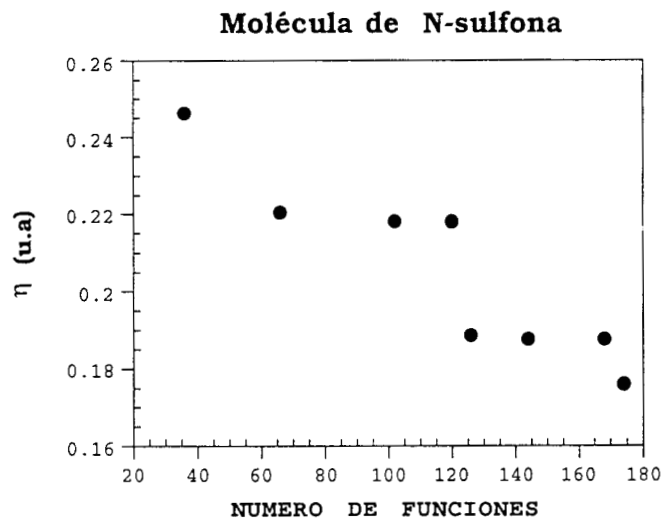


Figura 12. Gráfico de Dureza(η) VS Número de Funciones de la molécula N-sulfona con el conjunto base STO-3G a 6-311++G**

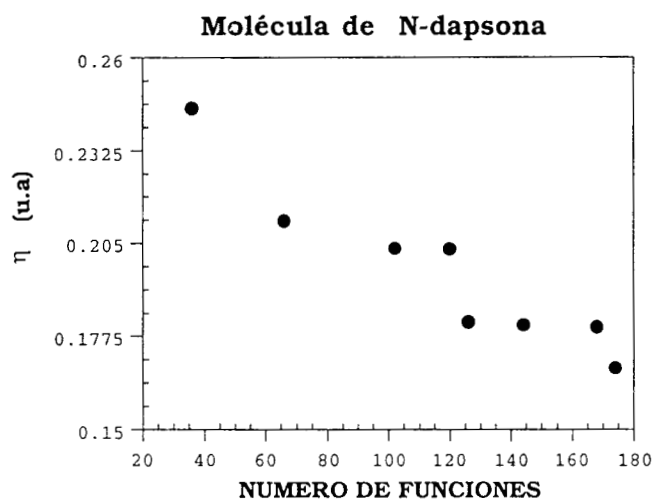


Figura 13. Gráfico de Dureza(η) VS Número de Funciones de la molécula N-dapsona con el conjunto base STO-3G a 6-311++G**

De manera similar se realizó el análisis para las otras cuatro moléculas, obteniéndose resultados similares en todos los casos a medida que se aumenta el número de funciones base.

De la optimización de las geometrías de las moléculas se observaron los siguientes resultados en los descriptores de la densidad de carga $\rho(r)$, con el conjunto base STO-3G a 6-311++G**:

Para la molécula de N-sulfona Figuras 2 a 13 (pares) se observó primeramente, que la energía converge a medida que aumenta el número de funciones base, de igual manera para las energías de orbitales HOMO, lo cual no fue así para las otras propiedades donde no se encontró relación alguna de convergencia, observándose que los valores de momento dipolar y electronegatividad aumentan a medida que aumenta el tamaño de la base, contrariamente para el caso del segundo momento de la densidad $\langle r^2 \rangle$ y dureza, los valores disminuyen a medida que aumenta el número de funciones base.

Para la molécula de N-dapsona, Figuras 2 a 13 (impares), se observó una convergencia en la energía a medida que aumenta el número de funciones base, lo cual no fue así en las otras propiedades. Por ejemplo, para el caso del momento dipolar, electronegatividad, los valores son mayores a medida que aumenta el número de funciones base, no observándose alguna relación de convergencia entre ellos, para el segundo momento de la densidad $\langle r^2 \rangle$, dureza, y energías orbitales LUMO, se observó que los valores disminuyen a medida que aumenta el número de funciones base sin encontrarse alguna relación de convergencia.

El análisis de estos descriptores de la densidad de carga con el conjunto de funciones base STO-3G a 6-311++G**, a través del método Hartree-Fock nos permite observar diferencias generales en los distintos descriptores de la densidad de carga, tales como la convergencia solo en la energía, que esta de acuerdo con el principio variacional que nos dice: que nuestra “*mejor función de onda*” solo será aplicable a la energía, lo cual no es el caso para las otras propiedades.

Es importante hacer hincapié, que el análisis de los descriptores de la densidad de carga $\rho(r)$, nos permite observar claramente tendencias generales, y comportamientos los cuales son diferentes, aún estudiando la misma propiedad, por lo que es considerado en este trabajo de gran importancia el estudio del análisis del conjunto base como se observó anteriormente; de tal manera que este conjunto de parámetros nos dará la pauta para poder relacionar la estructura-actividad química, así como la relación existente entre la estructura-

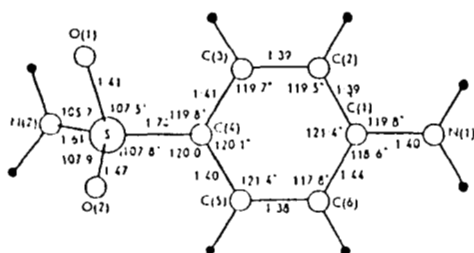
propiedad y propiedad-actividad, para una posible propuesta posterior, en la formulación de un modelo o un compuesto prototipo para este tipo de sistemas.

En las Tablas II y III se presentan los valores de los parámetros optimizados de las moléculas de N-sulfona y N-dapsona con el conjunto base 6-31G**, los cuales se comparan con los valores de los parámetros obtenidos a través de la información experimental de rayos-X Figuras (a y b)^{11,77-79}, y además con el cálculo de dos métodos teóricos más: PM3 y MP2/3-21G, los cuales fueron obtenidos a través del paquete computacional de GAUSSIAN 94³⁰.

TABLA II

| Molécula de N-sulfona | | | | | |
|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------|
| Parámetros | PM3 | Hartree-Fock | MP2 | Rayos-X | Unidad |
| Optimizados | | 6-31G** | 3-21G | | |
| Longitud de enlace | | | | | |
| S = O ₍₁₎ | 146.0 | 142.9 | 157.8 | 141.0 | pm |
| S = O ₍₂₎ | 145.9 | 143.0 | 157.8 | 147.0 | pm |
| S - C | 177.6 | 176.2 | 181.4 | 174.0 | pm |
| C ≈ C | 138.5 | 137.8 | 139.7 | 138.0 | pm |
| C - N | 141.8 | 137.6 | 138.3 | 140.0 | pm |
| N - S | 174.9 | 163.9 | 179.0 | 161.0 | pm |
| Angulos de enlace | | | | | |
| O - S - O | 120.3 ^o | 122.3 ^o | 121.2 ^o | 119 ^o | ver |
| C - S - N | 100.9 ^o | 105.5 ^o | 102.7 ^o | 107.9 ^o | Fig. a |

pm- picometros

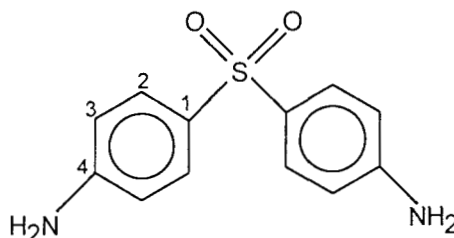


(a) Molécula de N-sulfona

TABLA III

| Molécula de N-dapsona | | | | | |
|------------------------|--------|-------------------------|--------------|---------|------------|
| Parámetros Optimizados | PM3 | Hartree-Fock 6-31G** | MP2 3-21G | Rayos-X | Unidad |
| Longitud de enlace | | | | | |
| S = O | 147.4 | 144.0 | 143.9 | 145.0 | pm |
| S - C | 178.1 | 176.5 | 176.6 | 176.0 | pm |
| C ≈ C | 138.6 | 137.8 | 137.8 | 138/140 | pm |
| C - N | 142.1 | 138.0 | 140.0 | 140.0 | pm |
| Ángulos de enlace | | | | | |
| C - S - C | 100.0° | 106.5° | 106.5° | 105° | ver Fig. b |

pm - picometros.



(b) Molécula de N-dapsona

Como podemos observar, los resultados de los cálculos teóricos por el método Hartree-Fock son los más cercanos a los valores experimentales obtenidos de rayos-X, con relación a los métodos teóricos de PM3 y MP2/3-21G, esto con base en la comparación de los parámetros de los ángulos y distancias de enlace analizados; para la N-sulfona de ocho parámetros analizados en el nivel Hartree-Fock, cinco de ellos están más cercanos a los valores experimentales y para la N-dapsona, de cinco parámetros analizados tres de ellos están más cerca a los valores experimentales de rayos-X. Estos valores se determinaron utilizando el paquete computacional de GAUSSIAN 94³⁰, con base en ésta evidencia y a los resultados del análisis de los descriptores de la densidad de carga mencionados anteriormente, para las moléculas de N-sulfona y N-dapsona podemos decir que la base **6-31G****; a nivel Hartree-Fock nos proporciona resultados confiables.

Para el ángulo dihedro de la molécula de la N-dapsona se presentan los siguientes resultados.

TABLA IV

| Molécula de N-dapsona | | | | | |
|--|---------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|------------------|
| Parámetro Optimizado | #AM1 | *PM3 | *Hartree-Fock 6-31G** | *MP2 3-21G | Rayos-X |
| ángulo dihedro | | | | | |
| C ₁ -C ₂ -C ₁ -C ₂ (ver Fig. b) | 179.11 ^o | 179.96 ^o | 179.9 ^o | 179.98 ^o | 150 ^o |

pm - picometros

* estos cálculos se realizaron utilizando el paquete computacional de Gaussian 94; # éste cálculo (semi empírico) se realizó con el paquete Spartan.

En este caso, podemos observar que los valores de los cálculos obtenidos son muy similares entre ellos, en los diferentes métodos teóricos utilizados, pero muy diferentes en relación con el valor experimental del análisis de rayos-X, lo que nos hace suponer en principio que esto se puede deber a dos factores, el primero es que nosotros estamos realizando los cálculos teóricos considerando al sistema en fase gaseosa, y el segundo es que para el caso del análisis de rayos X, por ser un sistema sólido, suponemos se presentan interacciones y efectos de parámetros de red, en su apilamiento o arreglo cristalino de estos sistemas.

Finalmente, en esta etapa, nuestro objetivo fue obtener la función base que nos represente *mejor* al sistema cuando aumentamos ésta para el mismo método, encontrándose que la base óptima es la 6-31G** la cual nos proporciona resultados óptimos y confiables. Además el tiempo de cálculo es menor con esta base óptima, para el caso del cálculo de las entropías, que dependen de integraciones numéricas, lo que equivale a tener tiempos de computo muy grandes, y por tanto el cálculo sería de un costo computacional mayor, para conjuntos base mayores.

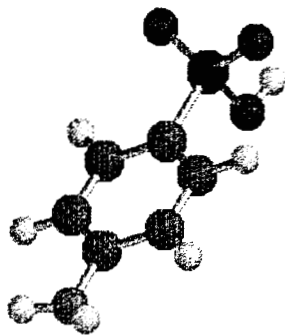
6.3 Análisis del estudio de los descriptores de la densidad de carga $\rho(r)$, para la base óptima 6-31G**.

De los resultados discutidos anteriormente, si los analizamos cuidadosamente observamos que con la base 6-31G** obtenemos resultados confiables para el estudio de los diferentes descriptores de la densidad de carga.

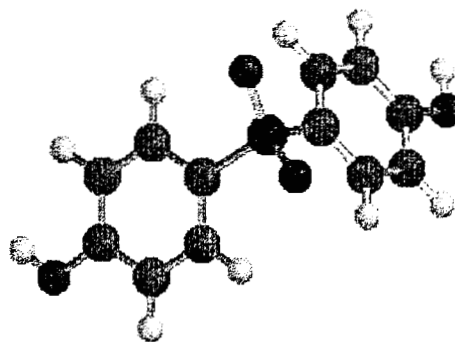
Con el fin de estudiar la relación estructura-actividad química de los compuestos de interés biológico, mediante los descriptores de la densidad de carga y refiriéndonos a la discusión del comportamiento del efecto de la base (sección 6.2), observamos que con la base 6-31G** la sensibilidad al cambio es menor en relación a la convergencia y además también con base en los resultados geométricos de distancias y ángulos de enlace obtenidos, por tanto nos referimos a esta base como una base óptima, que nos proporciona resultados confiables.

En esta sección estudiaremos el comportamiento de los descriptores de la densidad de carga tales como: análisis poblacional de Mulliken, teoría de la información (entropía de Shannon), momento dipolar, segundo momento de la densidad $\langle r^2 \rangle$, polarizabilidad, energías orbitales (HOMO-LUMO); y con base al resultado de estas energías se determinaran los cálculos de electronegatividad y dureza a nivel Hartree-Fock, con la base óptima anteriormente mencionada; considerando ahora a las seis moléculas en estudio

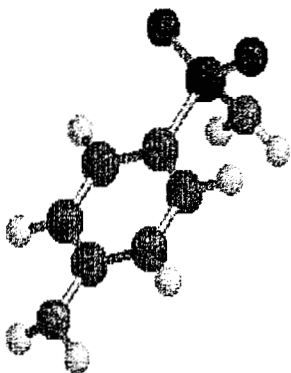
En la Figura 14, se presentan las geometrías optimizadas de las moléculas de sulfonas y dapsonas con la base 6-31G**. Los valores numéricos de los cálculos se presentan en las Tablas V y VI.



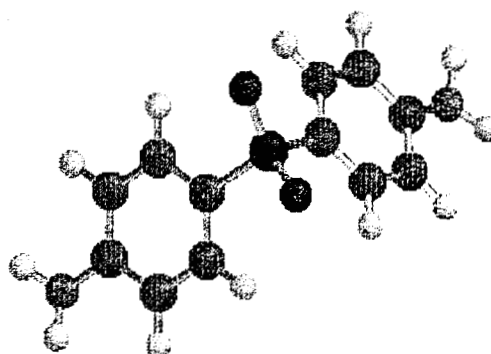
OH-Sulfona



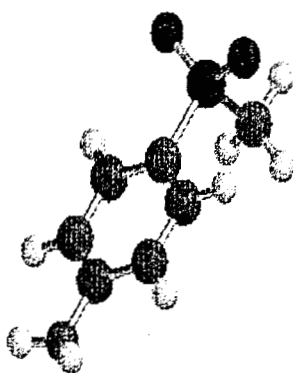
OH-Dapsona



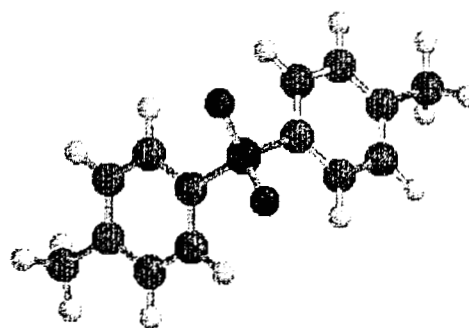
N-Sulfona



N-Dapsona



M-Sulfona



M-Dapsona

Figura 14. Moléculas de sulfonas y dapsonas optimizadas con la base 6-31G**

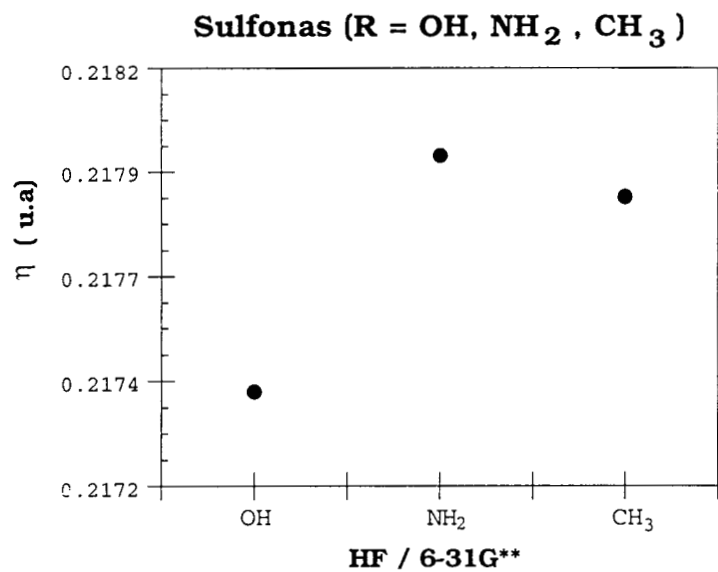


Figura 15. Gráfico de Dureza (η) VS Moléculas de sulfonas con la base 6-31G**.

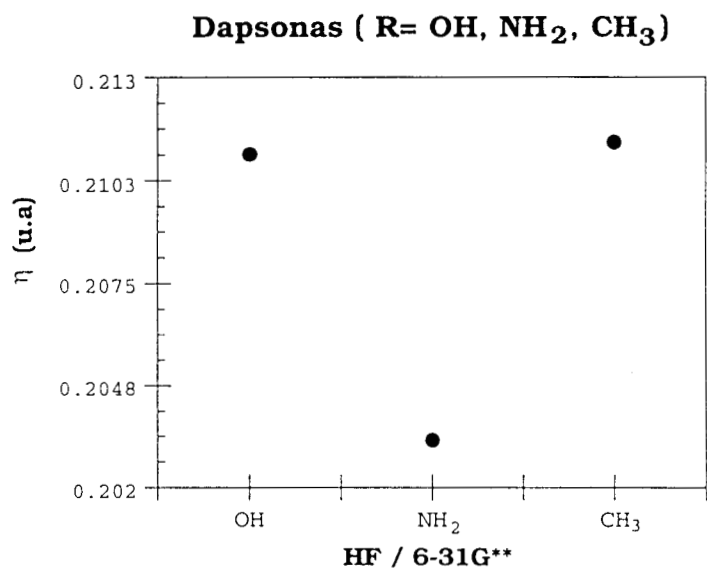


Figura 16. Gráfico de Dureza(η) VS Moléculas de dapsonas con la base 6-31G**

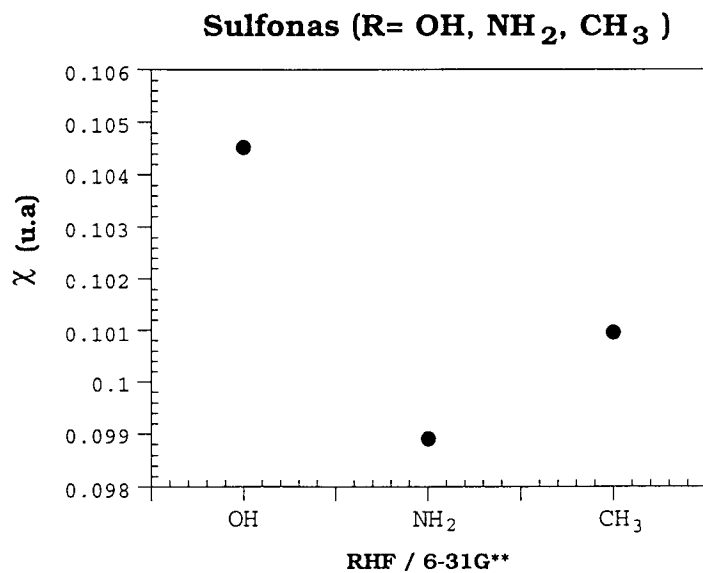


Figura 17. Gráfico de Electronegatividad (χ) VS Moléculas de sulfonas con la base 6-31G**

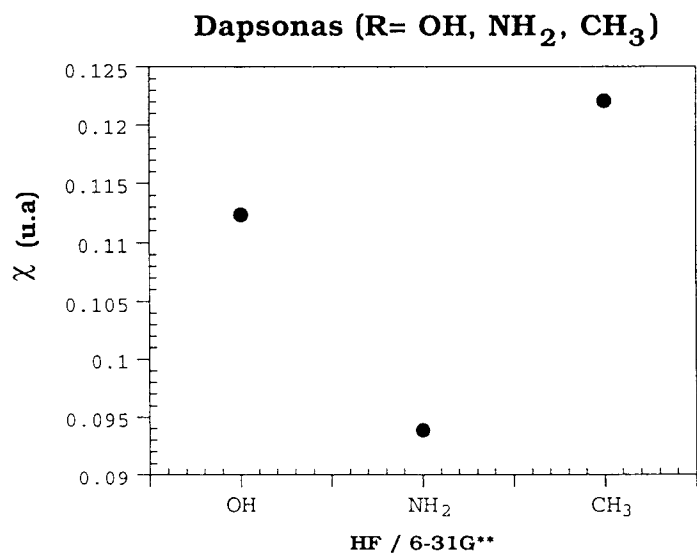


Figura 18. Gráfico de Electronegatividad (χ) VS Moléculas de dapsonas con la base 6-31G**

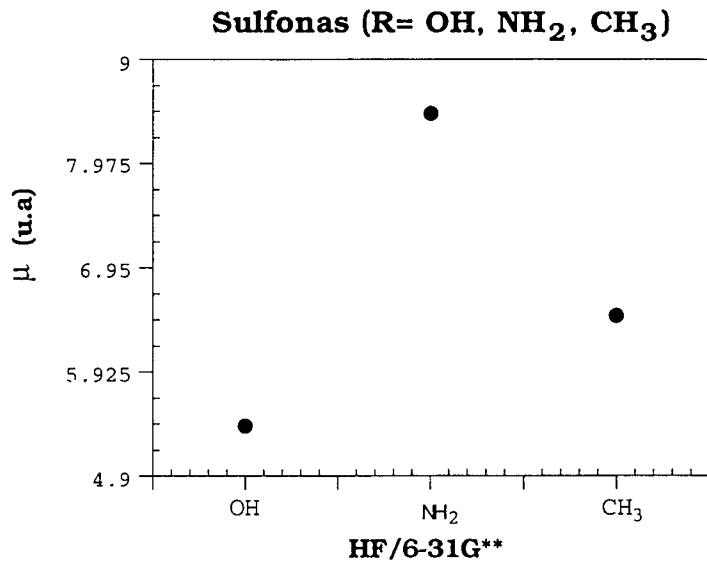


Figura 19. Gráfico de Momento dipolar (μ) VS Moléculas de sulfonas con la bases 6-31G**

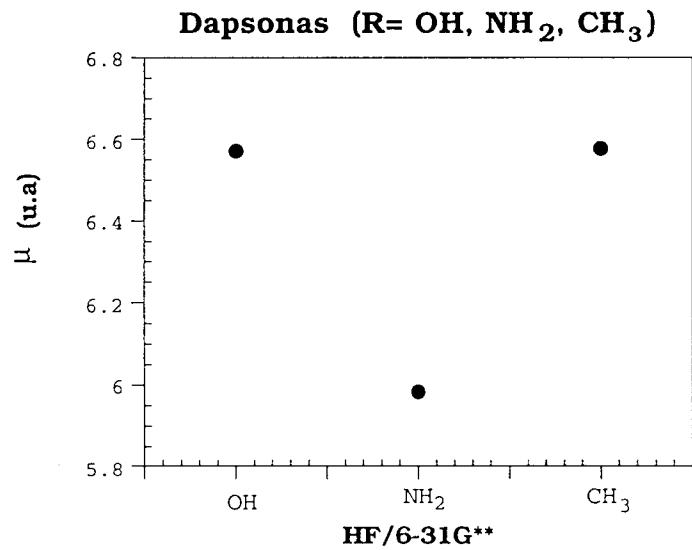


Figura 20. Gráfico de Momento dipolar (μ) VS Moléculas de dapsonas con la bases 6-31G**

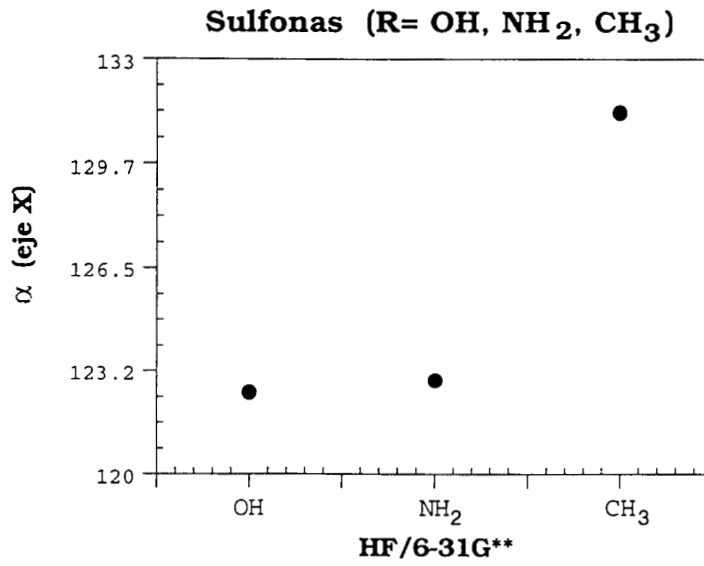


Figura 21. Gráfico de polarizabilidad (α) VS Moléculas de sulfonas con la base 6-31G**

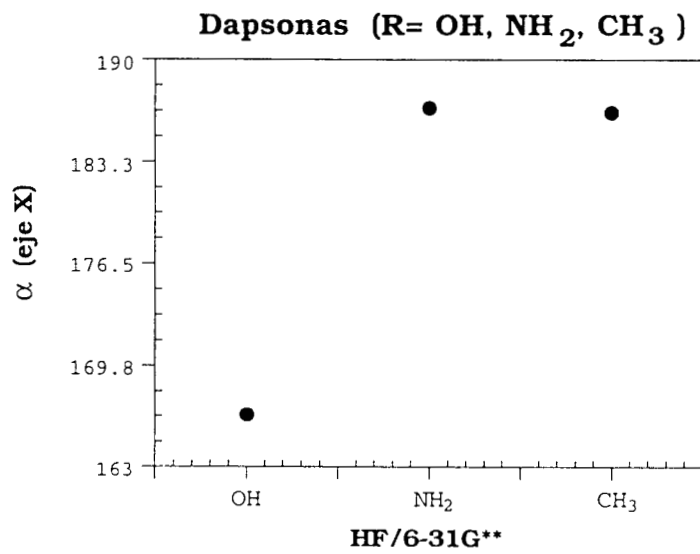


Figura 22. Gráfico de polarizabilidad (α) VS Moléculas de dapsonas con la base 6-31G**

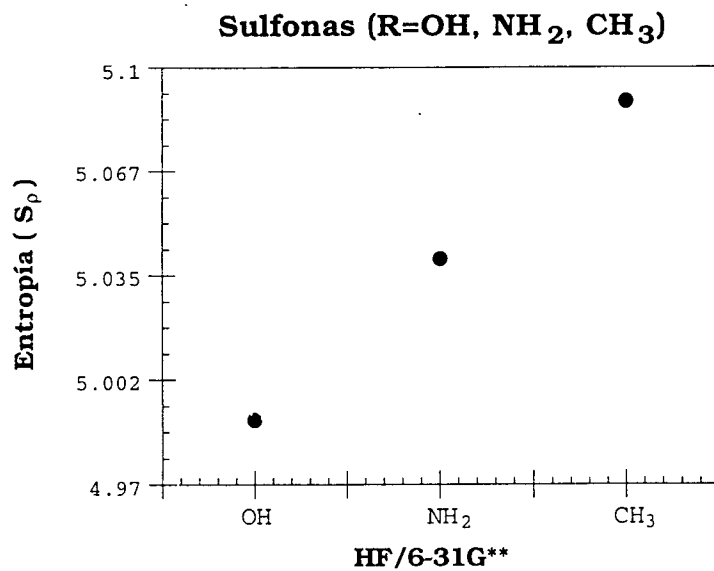


Figura 23. Gráfico de la Entropía de posición $S_{(p)}$ VS Moléculas de sulfonas con la base 6-31G**

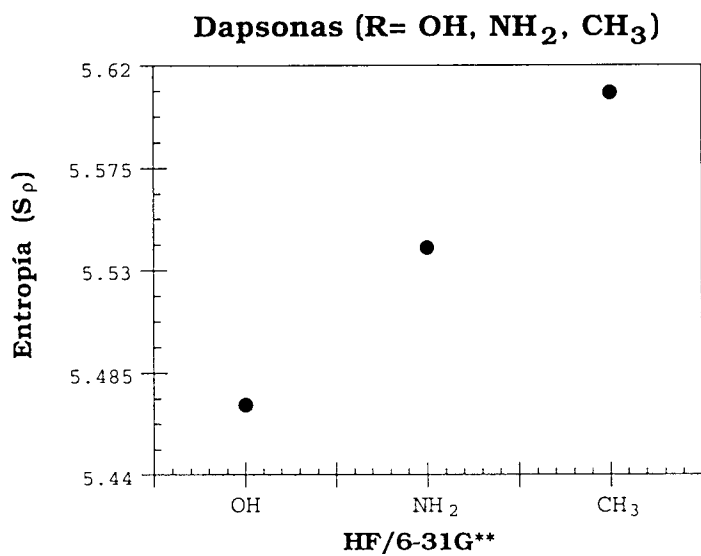


Figura 24. Gráfico de la Entropía de posición $S_{(p)}$ VS Moléculas de dapsonas con la base 6-31G**

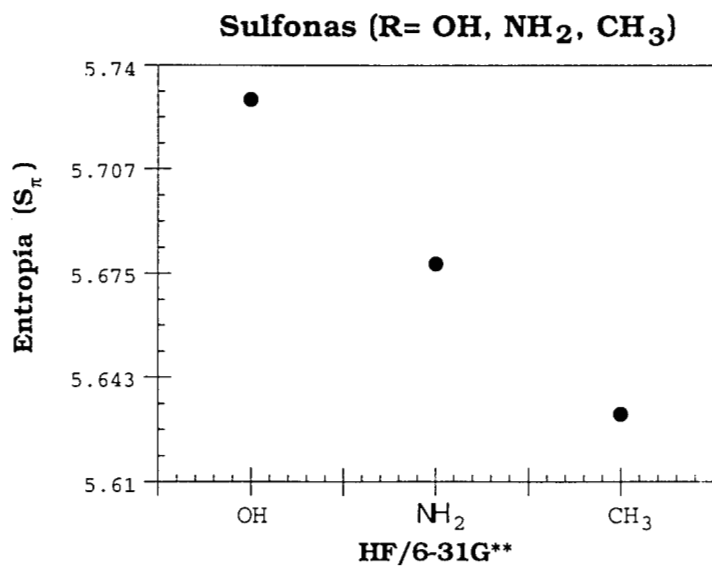


Figura 25. Gráfico de la Entropía de momento $S_{(\pi)}$ VS Moléculas de sulfonas con la base 6-31G**

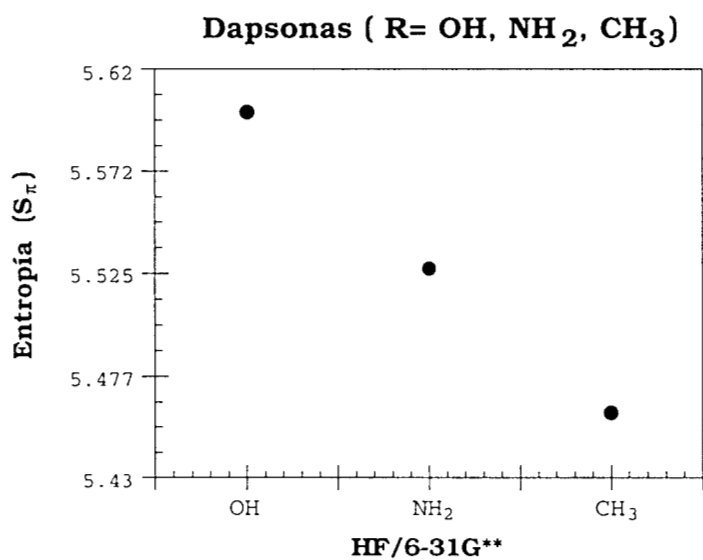


Figura 26. Gráfico de la Entropía de momento $S_{(\pi)}$ VS Moléculas de dapsonas con la base 6-31G**

Las tablas V y VI nos resumen los valores obtenidos, de los diferentes descriptores de la densidad de carga, conjuntando así la información anteriormente mencionada.

TABLA V
Moléculas de Sulfonas.

| R | E_T (HF) | μ | $\langle r^2 \rangle$ | $-\epsilon_H$ | ϵ_L | χ | η | S ρ | S π | S (π) | α |
|-----------------|------------|--------|-----------------------|---------------|--------------|--------|--------|----------|---------|-------------|----------|
| OH | -907.7800 | 5.3901 | 2127.3548 | 0.3219 | 0.1129 | 0.1045 | 0.2174 | 4.9900 | 5.7293 | 10.7193 | 122.5670 |
| NH ₂ | -887.9479 | 8.4646 | 2160.7984 | 0.3169 | 0.1190 | 0.0989 | 0.2179 | 5.0400 | 5.6779 | 10.7180 | 122.9349 |
| CH ₃ | -871.9534 | 6.4712 | 2191.8995 | 0.3188 | 0.1169 | 0.1009 | 0.2178 | 5.0894 | 5.6309 | 10.7203 | 131.3229 |

Los valores de las unidades, estan dados en unidades atómicas (u.a); para la base 6-31G**

TABLA VI
Moléculas de Dapsonas.

| R | E_T (HF) | μ | $\langle r^2 \rangle$ | $-\epsilon_H$ | ϵ_L | χ | η | S ρ | S π | S (π) | α |
|-----------------|------------|--------|-----------------------|---------------|--------------|--------|--------|----------|---------|-------------|----------|
| OH | -1157.1502 | 6.5715 | 4958.7714 | 0.3233 | 0.0985 | 0.1123 | 0.2109 | 5.4708 | 5.6000 | 11.0708 | 166.4649 |
| NH ₂ | -1117.5015 | 5.9838 | 5045.3830 | 0.2971 | 0.1093 | 0.0938 | 0.2032 | 5.5401 | 5.5274 | 11.0675 | 186.8289 |
| CH ₃ | -1085.5087 | 6.5778 | 5147.0011 | 0.3333 | 0.0891 | 0.1220 | 0.2112 | 5.6081 | 5.4604 | 11.0686 | 186.5000 |

Los valores de las unidades, estan dados en unidades atómicas (u.a); para la base 6-31G**

Del análisis de los resultados obtenidos como se observa en las Tablas V y VI, y en las Figuras 15 a 24, del grupo de sulfonas y dapsonas con la base 6-31G** se presentan los siguientes puntos.

- Para la dureza, primeramente se observó que la molécula de N-sulfona presentó la mayor dureza en relación a sus análogas. Contrariamente, la N-dapsona presentó la menor dureza que sus análogas, por lo que la N-dapsona es la molécula menos dura en ambos grupos; además de que sus orbitales moleculares HOMO-LUMO, presentan diferencias energéticas menores entre ellos, que las otras moléculas, por lo podemos pensar que es un sistema blando relativamente, con densidad de carga electrónica disponible, lo que nos hace suponer, que es una molécula reactiva.
- Para la electronegatividad, la N-sulfona presentó el valor menor que sus análogas, es decir es la menos electronegativa; y siendo más similar a ésta la M-sulfona, para el caso de la N-dapsona esta también presentó el valor más pequeño de electronegatividad, es decir, es la menos electronegativa que sus análogas, encontrándose que la OH-dapsona presentó un valor más cercano a la N-dapsona. Por otra parte, para el caso general se encontró que la N-dapsona es la molécula menos electronegativa que el resto de sus análogas.
- Para el momento dipolar, se observó que la N-sulfona es la que presenta el valor más alto de momento dipolar que sus análogas, y la que presentó mayor semejanza a ésta es la M-sulfona. Contrariamente, para el caso de la N-dapsona es la molécula con un momento dipolar menor que sus análogas y se observa que la OH-dapsona, fue la que presentó mayor semejanza a ésta.
- Para la polarizabilidad, la N-sulfona presentó un valor intermedio con respecto a sus análogas, al mismo tiempo podemos ver como la OH-sulfona presentó un valor muy similar a ésta, para la N-dapsona que presentó la polarizabilidad en relación a sus análogas,

encontrándose un valor muy similar cuando el sustituyente es M. Los valores numéricos se presentan en las Tablas V y VI.

- Para el segundo momento de la densidad $\langle r^2 \rangle$ se observa que la molécula de N-sulfona presenta un valor intermedio entre sus análogas, de igual manera para las dapsonas; y para el caso general la M-dapsona es la que presenta el mayor valor de $\langle r^2 \rangle$ en relación a las demás moléculas en ambos grupos.
- Para la entropía de Shannon total (S_T) observamos que la molécula de N-sulfona, presenta el menor valor de entropía entre sus análogas, como se observa en las Tablas V y VI, además la OH-sulfona presenta un valor más similar a ésta. Igualmente para el caso de las dapsonas con sustituyentes (M y N) estas presentan mayor semejanza entre ellas. Esta entropía de Shannon, la cual es una medida de la localización y/o deslocalización de la carga, podemos ver que tanto la N-dapsona, como la N-sulfona presentan entropías menores en relación a sus análogas lo que representa una estructura de deslocalización relativa, los valores mayores fueron para las dapsonas que las sulfonas, esto se debe a que las moléculas dapsonas tienen un anillo más que las sulfonas, además de que suponemos que la densidad de carga está más deslocalizada, por lo que la entropía S_T es mayor en estos sistemas, esto aunado a que son moléculas más simétricas, lo cual se corrobora con las propiedades de polarizabilidad y del segundo momento de la densidad $\langle r^2 \rangle$.
- Por otra parte, podemos ver la relación que tienen éstas tres últimas propiedades descritas hasta ahora de: $\langle r^2 \rangle$, α y entropía S_T con respecto al valor numérico, resulta que las dapsonas presentan los valores mayores en estas propiedades y esto nos hace suponer que se deba, a que las dapsonas tienen un anillo aromático más que las sulfonas como se observa en la Figura 14; y por las dapsonas son moléculas simétricas en relación a las sulfonas ya que éstas moléculas son asimétricas, además de que su densidad de carga está más deslocalizada, como se observa en la Figura 14.

- Para las entropías de Shannon de las densidades de espacio posición y de espacio momento, se puede ver el comportamiento de S_p y S_π (ver Tablas V y VI) en concordancia con el principio de incertidumbre de Heisenberg, es decir se observa un incremento de la entropía de espacio posición S_p y un decremento en la entropía de espacio momento S_π de acuerdo a las Figuras 23-26; es decir, la localización en un espacio (momento) corresponde a la deslocalización en el espacio (posición). Además también se observa que la tendencia de los sustituyentes de sulfonas y dapsonas son similares en ambos grupos, no observándose este mismo comportamiento en las otras propiedades.

Hay que resaltar que no obstante, las diferencias fundamentales entre cada descriptor de la densidad de carga estudiado, en todos ellos se observan comportamientos, específicos para cada descriptor, de tal manera que por medio de estos resultados, es como podremos establecer la existencia de los diferentes comportamientos de los descriptores de la densidad de carga para todas las propiedades estudiadas, las cuales describen la estructura de la densidad de carga en cada una de las moléculas en estudio.

6.4 Análisis Poblacional de Mulliken

Un objetivo frecuente de los estudios de la química cuántica es la determinación de la configuración electrónica y la carga neta, asociada con cada átomo en una molécula poliatómica. Además de que este análisis poblacional es un camino para evaluar la distribución electrónica en una molécula y éste es comúnmente útil cuando se comparan moléculas diferentes, usando el mismo tipo de base para cada molécula.

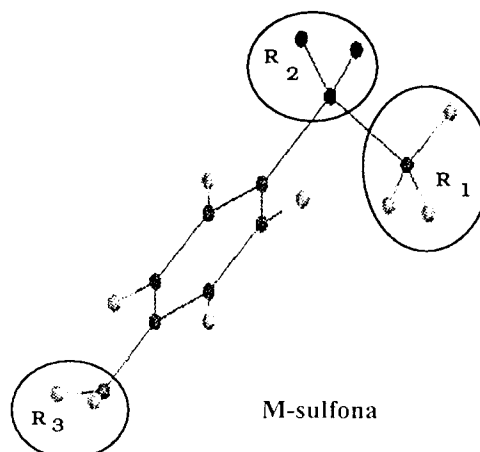
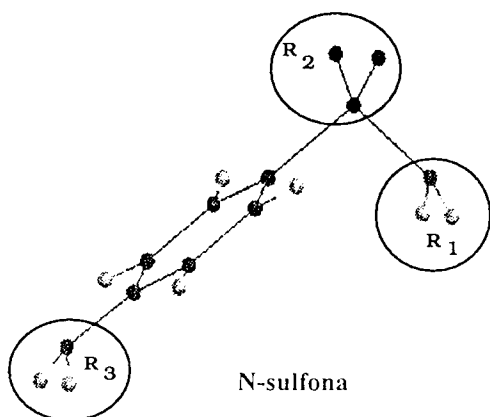
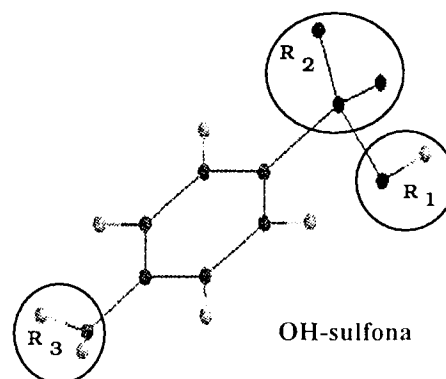
De este análisis de Mulliken nos enfocamos al análisis de la distribución de las cargas considerando dos grupos principales, para las moléculas de sulfonas y solamente el grupo SO_2 para las dapsonas como se observan en la Tablas VII y VIII.

El valor numérico de cada grupo se obtuvo mediante la suma de las cargas individuales de cada uno de los átomos.

TABLA VII
SULFONAS

| Grupo | OH | NH ₂ | CH ₃ |
|----------------------------------|---------|-----------------|-----------------|
| Cargas | | | |
| R ₂ = SO ₂ | 0.3033 | -0.2492 | -0.1108 |
| R ₃ = NH ₂ | -0.1459 | -0.1499 | -0.1485 |

M = -CH₃, N = NH₂



6.4 Análisis Poblacional de Mulliken

Un objetivo frecuente de los estudios de la química cuántica es la determinación de la configuración electrónica y la carga neta, asociada con cada átomo en una molécula poliatómica. Además de que este análisis poblacional es un camino para evaluar la distribución electrónica en una molécula y éste es comúnmente útil cuando se comparan moléculas diferentes, usando el mismo tipo de base para cada molécula.

De este análisis de Mulliken nos enfocamos al análisis de la distribución de las cargas considerando dos grupos principales, para las moléculas de sulfonas y solamente el grupo SO_2 para las dapsonas como se observan en la Tablas VII y VIII.

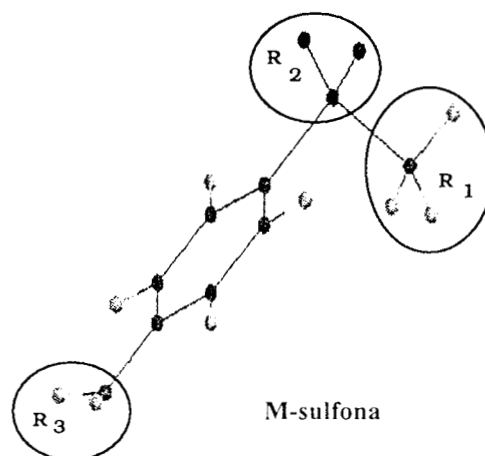
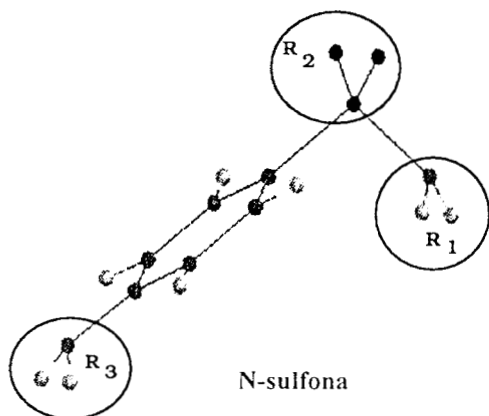
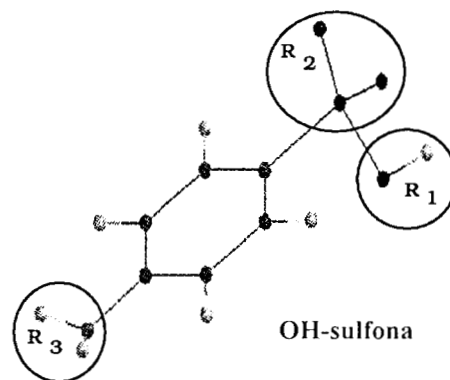
El valor numérico de cada grupo se obtuvo mediante la suma de las cargas individuales de cada uno de los átomos.

TABLA VII

SULFONAS

| Grupo | OH | NH ₂ | CH ₃ |
|----------------------------------|---------|-----------------|-----------------|
| | Cargas | | |
| R ₂ = SO ₂ | 0.3033 | -0.2492 | -0.1108 |
| R ₃ = NH ₂ | -0.1459 | -0.1499 | -0.1485 |

M = -CH₃, N = NH₂



Para la molécula de OH-sulfona, el grupo SO_2 presenta carga parcial positiva, por otro lado para el grupo amino este presenta una carga parcialmente negativa. Para la molécula de N-sulfona, podemos observar que hay una concentración de carga parcial negativa mayor en los dos grupos de la molécula en relación a sus análogas, puede pensarse que esto se debe a la geometría que presentó la molécula, como podemos observar la conformación que adquiere el grupo *p*-amino del anillo es diferente a la conformación que adquiere éste en relación a sus análogas y podríamos decir que es por la repulsión que hay entre los pares de electrones libres del nitrógeno y los electrones libres del grupo SO_2 , por lo que la carga parcial negativa de los dos grupos esta más localizada, en ambos grupos.

Para la molécula M-sulfona se observa, que tanto el grupo R_2 y R_3 presentan también carga negativa en ambos grupos, aunque ésta no tiene una concentración de carga significativa en algún grupo en especial de los tres considerados, en relación a sus análogas.

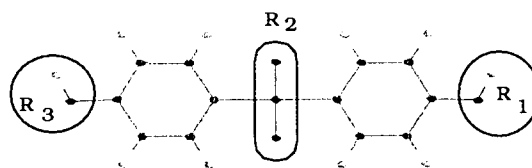
Finalmente diremos que de los resultados del análisis poblacional de Mulliken, para las sulfonas, no se encontró alguna relación o tendencia de las cargas parciales en los grupos considerados, cuando cambiamos el grupo que esta enlazado al átomo de azufre. Sin embargo se encontró una relación de este análisis con los resultados de la entropía de Shannon (S_T), como se observa en la Tabla V, observándose que la N-sulfona presentó la entropía S_T menor que sus análogas, es decir la densidad de carga esta más localizada en ésta molécula.

Para el caso de las moléculas de dapsona se tienen los siguientes resultados:

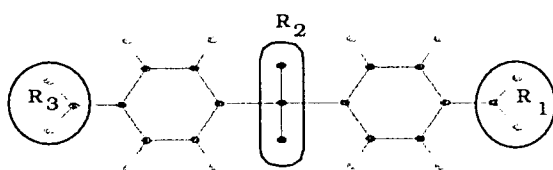
TABLA VIII
DAPSONAS

| Grupo | OH | NH_2 | CH_3 |
|----------------------------|--------|---------------|---------------|
| | Cargas | | |
| $\text{R}_2 = \text{SO}_2$ | 0.1701 | -0.7084 | 0.1769 |

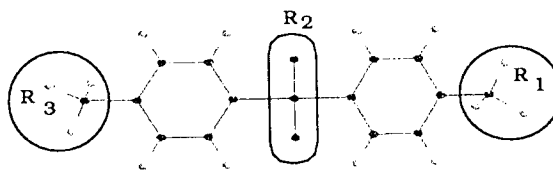
M = CH_3 , N = NH_2



OH-dapsona



N-dapsona



M-dapsona

De este análisis de Mulliken, se observa que las dapsonas, son moléculas simétricas en relación a sus cargas parciales de los grupos R_1 y R_3 . Primeramente analizaremos la OH-dapsona en este caso observamos que los grupos OH son electroaceptores de carga, por lo que dejan al $R_2=SO_2$ con carga parcial positiva

Por otra parte, para la N-dapsona se observa que hay una localización de la carga parcial negativa en el grupo SO_2 , lo cual podría deberse a la resonancia de los pares libres de los nitrógenos con los pares libres del oxígeno del grupo SO_2 , haciendo que esta molécula localice su carga negativa en éste grupo, lo que nos hace pensar que es una molécula nucleofílica o un portador electrostático (DONADOR) de densidad de carga en relación a sus análogas.

Para la M-dapsona, se observa que en los oxígenos como en el benceno, al no tener la presencia cercana de átomos electronegativos estos atraen densidad de carga hacia si mismos, lo que hace que el azufre presente una carga parcial positiva, lo cual esta de acuerdo con Bell, Roblin y Seydel ^{12,15} quienes han estudiado ampliamente este tipo de fenómenos (experimentalmente) al cambiar el sustituyente en el (N^1), así como el grupo sulfonil por carboxil o inclusive el átomo de azufre, por arsénico. Alterándose de esta manera la densidad de carga.

Finalmente diremos de manera general para las dapsonas, que el grupo SO_2 presenta una carga parcial negativa, cuando el sustituyente en la posición *para* es un grupo *amino*. Además se observó en este análisis de Mulliken una relación con los resultados de la entropía de Shannon (S_T), que en la moléculas de N-dapsona, presentó la menor S_T en relación a sus análogas, lo cual nos hace suponer que es un sistema con densidad de carga más localizada.

No obstante, de este análisis de Mulliken podemos observar que al cambiar el grupo del anillo bencénico por algún otro grupo ya sea electroaceptor o no, el efecto principal se observa en el grupo SO_2 , ya que es ahí donde se observa una mayor carga parcial negativa lo cual es el caso para la N-dapsona y N-sulfona, por lo que con base en estos resultados y debido a que la N-dapsona que es la molécula que presenta la actividad anti-lepra ésta será una molécula con densidad de carga parcial negativa mayor en el grupo SO_2 y además la localización de carga en los grupos *p*-amino, lo cual nos hace pensar que esta molécula podría ser un buen donador de la densidad de carga, o bien podría sufrir un ataque nucleofílico con

mayor facilidad en el átomo de azufre, ya que éste presenta una carga parcialmente positiva. Si analizamos la carga parcial solamente de los grupos de la *amida* y la *amina* en ambas moléculas de N-sulfona y N-dapsona en el conjunto base 6-31G**, las cual comparamos con valores obtenidos de métodos de mecánica molecular MOPAC¹¹, esto, en relación a que estos grupos son de gran importancia en el efecto de la lipofilidad, y basicidad ^{12,14,15}, en la relación estructura-actividad en fármacos, como se mencionó en el Capítulo 2, obteniéndose los resultados siguientes:

| | | N-sulfona | N-dapsona |
|---------------------|--------------------|-----------|-----------|
| | | Cargas | |
| MOPAC ¹¹ | N _{amida} | -0.95 | |
| | N _{amina} | -0.37 | -0.35 |
| HF/6-31G** | N _{amida} | -0.81 | |
| | N _{amina} | -0.75 | -0.74 |

Como podemos observar, en este análisis de cargas de los grupos *amida* y *amina* con la base óptima 6-31G**; comparando nuestros valores, con los obtenidos del método MOPAC¹¹, se ve claramente que los valores numéricos siguen una tendencia similar general en ambos casos.

Resulta también de gran importancia mencionar, la relación de la carga de éstos nitógenos, pero ahora como grupo en ambas moléculas, debido a la relación de la lipofilidad con la basicidad, encontrándose los siguientes resultados de acuerdo al análisis poblacional de Mulliken: para R₁= -0.1701 de la N-sulfona y para R₁=-0.1530 de la N-dapsona; como podemos observar el R₁ de la N-sulfona es más negativo que el R₁ de la N-dapsona, lo cual nuestros resultados están de acuerdo con los valores experimentales de basicidad obtenidos de otros autores ^{12,14,15}, donde estos autores encuentran que el grupo *amido* es más básico que el grupo *amino*, y este *amido* por tener una mayor carga parcial negativa es más fácil de ionizar, por tanto éste es más hidrofílico y menos lipofílico. Con base a estos resultados T. Scior *et al*¹¹, obtienen una relación de la basicidad con la lipofilidad, en donde ellos encuentran que la N-dapsona se ioniza menos que la N-sulfona, por tanto la N-dapsona es más lipofílica.

CAPÍTULO 7

CONCLUSIONES

7.1 CONCLUSIONES GENERALES

Con base en que a partir de la N-dapsona, que es la molécula que presenta la actividad biológica anti-lepra, y la N-sulfona, la cual no presenta actividad anti-lepra, se inician la modificación de la estructura con la sustitución de diferentes grupos tales como: -OH y -CH₃, respectivamente, se presentan los siguientes puntos:

- Se reporta por primera vez el estudio teórico de tipo *ab initio* a nivel Hartree-Fock con un conjunto base de STO-3G a 6-311++G**, las moléculas *p*-diamino benceno sulfona (N-dapsona), y la *p*-amino benceno sulfonamida (N-sulfona), así como cuatro nuevas moléculas derivadas de éstas.

- Del análisis de los valores obtenidos de los cálculos realizados con el conjunto base de STO-3G a 6-311++G**, para todas las moléculas, se encontró que con la base 6-31G** se obtienen resultados confiables, los cuales mostraron valores cercanos y en algunos casos semejantes a los resultados experimentales del estudio de rayos-X.

- Del análisis de los descriptores de la densidad de carga, se encontró que la N-dapsona, que es la molécula con actividad biológica presenta las siguientes características: molécula blanda, baja electronegatividad, un valor menor de momento dipolar, valores intermedios del segundo momento de la densidad $\langle r^2 \rangle$ y de entropía de Shannon (S_T), así como una localización de carga parcial negativa en los tres grupos analizados, lo cual está de acuerdo con la entropía de espacio de posición S_p , y una alta polarizabilidad sobre el eje de las X, con relación a sus análogas.

- Del análisis de las entropías de Shannon de posición y de momentos, se observó un incremento en la entropía de espacio de posición S_p y un decremento en la entropía de espacio de momento S_r lo cual está en concordancia con el principio de Heisenberg.

- De los resultados obtenidos, suponemos que la actividad biológica para este tipo de compuestos está basada en moléculas que presentan simetría en la distribución de la carga; y donde se encuentren grupos donadores de densidad electrónica que es el caso de la N-dapsona.

- De acuerdo a nuestro estudio, la OH-dapsona presenta la mayor similitud a la N-dapsona, que presenta actividad biológica anti-lepra, lo cual nos sugiere que puede presentar alguna actividad biológica; sin embargo, esto requiere de mayor información que permita confirmar lo anterior.

- La molécula de M-sulfona, presentó mayor semejanza a la N-sulfona la cual no presenta actividad biológica anti-lepra, en relación a las propiedades analizadas de los descriptores de la densidad de la carga tales como: dureza, electronegatividad, momento dipolar, y energías orbitales, lo cual no fue así para la OH-sulfona.

7.2 OBSERVACIONES GENERALES

De manera general podemos decir de estos estudios realizados que:

La geometría de las moléculas se optimizó mediante el método de Hartree-Fock, con un conjunto base STO-3G a 6-311++G**, observándose una convergencia en las propiedades analizadas de la energía total y de las energías de orbitales moleculares (HOMO), a medida que aumenta el tamaño de la base, para todas la moléculas. No así para las demás propiedades, lo cual nos demuestra la importancia del estudio de conjuntos base ya que de acuerdo al principio variacional, una buena función de base que describe bien a la energía, no necesariamente describe de igual manera otras propiedades.

Este resultado permite escoger la mejor función de onda de entre varias alternativas sobre la base del criterio de mínima energía. Sin embargo la energía es un criterio insensible con respecto a la mejor función como lo observamos en nuestros resultados que para otras propiedades.

De acuerdo al análisis de los conjuntos base, se encontró que con la base 6-31G** se obtienen resultados confiables, los cuales fueron comparados con los valores experimentales obtenidos a través del estudio de rayos-X.

7.3 APORTACIÓN CIENTÍFICA

La aportación más importante de esta investigación reside en la aplicación de los diferentes descriptores de la densidad de carga a moléculas con actividad biológica, así como el diseño de dos nuevas moléculas, cuyo estudio mediante los diferentes descriptores de la densidad de carga nos permite concluir que poseen un comportamiento y características similares a las moléculas de N-dapsona y N-sulfona, de las cuales si se tienen antecedentes de actividad biológica.

Por último, es importante mencionar que el análisis de los descriptores de la densidad de carga realizado en esta tesis, puede proporcionar bases más firmes para establecer una futura metodología que permita utilizar un modelo para la relación estructura-actividad y/o propiedad-actividad de sistemas de interés biológico.

7.4 INVESTIGACIONES FUTURAS:

Como parte de mi investigación de tesis doctoral se planea ampliar los resultados de la presente tesis para estudiar los efectos del solvente, las superficies de potencial y de la *lipofilicidad* de las moléculas aquí estudiadas, con el fin de establecer un modelo confiable que permita el diseño de fármacos factibles de síntesis e investigación experimental. En relación con lo anterior, espero que los resultados de dicha investigación doctoral me permitan sugerir al Dr. Scior y colaboradores en Alemania, un grupo de compuestos diseñados teóricamente, con presunta actividad biológica, para que puedan ser sintetizados y se realicen las pruebas biológicas correspondientes, lo cual sería de enorme utilidad para establecer la posible relación estructura-actividad química, que sirva para evaluar los modelos teóricos que he empezado a estudiar en la presente investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. S. Wilson, *Chemistry by Computer* (University of Oxford, London, 1986).
2. S. B. Jurs, *Computer Assisted Studies of Chemical Structure and Biological Function* (Wiley-Interscience, New York, 1979).
3. R. B. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action* (Academic Press, Inc., New York, 1992).
4. M. W. Wong, M. J. Frisch and K. B. Wiberg, *J. Amer. Chem. Soc.* **113**, 4776 (1991).
5. M. W. Wong, M. J. Frisch and K. B. Wiberg, *J. Amer. Chem. Soc.* **114**, 523 (1992).
6. J. B. Foresman and A. Frisch, *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, (Second Edition, Gaussian Inc., Pittsburgh, 1995).
7. J. Landin, I. Pascher and D. Cremer, *J. Phys. Chem. A*, **101**, 2996-3004, (1997).
8. K. D. Sem (Ed), *Molecular Similarity* (Topics in Current Chemistry), Vol. **173** (Springer, Germany, 1995)
9. C. Burt and W. G. Richards, *Journal of Computational Chemistry*, **11**, No. 10, 1139, (1990).
10. J. Mestres, M. Sola, M. Duran and R. Carbó, *Journal of Computational Chemistry*, Vol. **15**, No. 10, 1113-1120 (1994).
11. T. Scior, H. J. Roth, R. Figueroa, G. Raddatz and H. A. Bisswanger, *J. Mol. Model.*, **3**, 332-337, (1997).
12. J. K. Seydel, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **57**, No. 9, 2905-2917, (1968).
13. F. Sanz, J. Giraldo and F. Manaut, Proceed, *10th European Symposium on Structure-Activity Relationships: QSAR and Molecular Modeling*, Barcelona, September 4-9, (1994).
14. Kirk - Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, V. No. **2**. 795-808; (Third Edition, Wiley - Interscience, 1978).
15. P. H. Bell and R. O. Roblin, Jr, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 2905, (1942).
16. R. Mannhold, R. F. Rekker, C. Sonntag, A. M. ter Laak, K. Dross, and E. E. Polymeropoulos, *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol. **84**, No. 12, 1410-1419, (1995).
17. M. W. Wong, K. B. Wiberg, and M. J. Frisch, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 1645, (1992).
18. S. C. Basak and G. D. Grunwald, **19** No. 2, 231-237, (1995).

19. M. A. Johnson and G. M. Maggiora, *Journal of Computational Chemistry*, **13**, No. 4, 539-540, (1992)
20. S. Fraga, and G. Malli, *Many electron systems: properties and interactions*, (W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1968).
21. M. Ho, R. P. Sagar, and H. Schmider, D. F. Weaver., V. H. Smith, Jr, *Int. J. Quantum Chem*: **53**, 627-633, (1995).
22. F. L. Pilar, *Elementary Quantum Chemistry* (McGraw-Hill, New York, 1968)
23. Bialynicki-Birula and J. Mycielski, *Commun. Math., Phys.*, **44**, 129, (1975).
24. A. V. Bunge, R. O. Esquivel, *Phys. Rev. A* **34**, 853 (1986); R. O. Esquivel, A. V. Bunge, *Int. J. Quantum Chem.* **32**, 295 (1987); R. O. Esquivel, A. V. Bunge, M. A. Nuñez, *Phys. Rev. A* **43**, 3373 (1991); R. O. Esquivel, A. V. Bunge, V. H. Smith, Jr, *Theochem* (en prensa, 1997).
25. M. Ho, R. P. Sagar, V. H. Smith, Jr. And R. O. Esquivel, *J. Phys B. At. Mol. Opt. Phys.* **27**, 5149-5157, (1994); R. O. Esquivel, A. L. Rodríguez, R. P. Sagar, M. Ho, V. H. Smith, *Phys. Rev. A* **54**, 259 (1996); J.C. Ramírez, C. Soriano, R. O. Esquivel, R. P. Sagar, and V. H Smith, Jr, *Phys. Rev. A* **56**, (1997)
26. A. Szabo and N. Ostlund, *Modern Quantum Chemistry*, (McGraw-Hill., New York., 1996).
27. H. W. Kroto, *Molecular Rotation Spectra*, (Dover Publications Inc, New York, 1992).
28. K. B. Lipkowitz and D. B. Boyd, (Ed), *Reviews in Computational Chemistry* Vol. **I**, (1990); **II**, (1991); **III**, (1992); **V**, (1994).
29. Spartan 3.1 Wavefunction, Inc., Irvine C. A 1994
30. M. J. Frische, A. Frisch, J. B. Foresman, B. G. Johnson, H. B. Schlegel, M. A. Robb, E. S. Replogle, and J.A Pople, *Gaussian 94 User's Guide*, (Gaussian, Inc. Pittsburgh, PA, 1995).
31. W. Heiden, G. Moeckel and J. Brickmann, *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, **7**, 503-514, (1993)
32. A. Hinchliffe, *Ab Initio Determination of Molecular Properties*. (Adam Hilger, Bristol, 1986).
33. S. Fraga *Química Teórica. Vol. II*. (Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid, 1989).
34. G. Náray -Szabó, P. R. Surjánjános, G. Ángyán *Applied Quantum Chemistry* (Akadémiai Kiadó, Budapest, Hungary, 1987).

35. S. Green, *J Chem. Phys.*, **54** (3), 827-832, (1971).
36. I. N. Levine *Química Cuántica*, (Editorial AC, Madrid, 1977).
37. C. Moller and M. S. Plesset., *Phys. Rev.* **46**, 618, (1934).
38. S. R. Gadre, R. D. Bendale, *Current Science*, **54**, No. 19, 970-977 (1985).
39. M. Ho, R. P. Sagar, J. P. Jordá, V. H. Smith, Jr, R. O. Esquivel, *Chem. Phys. Lett*, **219**, 15, (1994)
40. V. H. Smith, Jr, *Physica Scripta*, Vol **15**, 147-1621, (1977).
41. K. B. Wiberg, C. M. Hadad, T. J. LePage, C. M. Breneman and M. J. Fricher, *J. Phys. Chem.* **96** (2), (1992).
42. L. Boltzmann, *Vorlesungen uber Gastheorie* (Leipzig, 1896).
43. A. L. Rodríguez, *Tesis de Maestría UAM-I México*, (1995).
44. J. V. Neumann *Mathematische Grundlagen der Quantenmechanik*, (Springer Berlin, 1932).
45. C. E. Shannon, W. Weaver *The Mathematical Theory of Communication* (University of Illinois Press. Urbana, 1949).
46. *Atoms and Information Theory*, (W. H. Freeman, San Francisco, 1971).
47. S. R. Gadre, S. A. Kulkarni and I. H. Shrivastav, *Chemical Physics Letters* Vol. **166**, No. 4, (1990)
48. M. Schiffer, *Physics Letters A* . **154**, No. 7, 8, (1991).
49. E. T. Jaynes *Phys. Rev.* **108**, 171, (1957).
50. S. R. Gadre, S. B. Sears, S. J. Chakravorty, R. D. Bendale, *Phys. Rev. A* **32**, No. 5, 2602-2606, (1985).
51. M. Ho., R. P. Sagar, J. M. Pérez-Jordá, V. H. Smith, Jr, R. O. Esquivel *Chem. Phys. Lett.* **219**, 15-20, (1994).
52. M. Ho, R. P. Sagar, D. F. Weaver and V. H. Smith, Jr, *Int. J. Quantum. Chem.* **S 29**, 109-115, (1995).
53. G. Karreman, *Bull. Math. Biophys.* **17**, 279, (1955).
54. E. Eckschlager, C. Czech. *Chem. Communs* **36**, 3016, (1971); *ibid.* **37**, 137, (1972); *ibid.* **37** 1486, (1972); *ibid.* **38**, 1330, (1973); G. Gottschalk, *Fresenius Z. Anal. Chem.* **258**, 1 (1972).
55. R. D. Levine, R. B. Bernstein, *Dynamics of Molecular Collisions*, Ed. W. H. Miller (Plenum, New York, 1976).

56. J. C. Ramírez, J. H. Hernández, R. P. Sagar, R. O. Esquivel, M Ho and H. Smith, Jr, *Phys. Rev. A* (sometido, 1997)
57. K. B. Lipkowitz and D. B. Boyd (Eds.); *Reviews in Computational Chemistry IV*, (VCH Publishers, Inc, 1993).
58. A. E. Reed, R. B. Weinstock, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* **83** (2), 735, (1985).
59. J. Pipek, *Int. Journal of Quantum Chem*, Vol. **36**, 487-501, (1989).
60. R. P. Sagar *Tesis Doctor of Philosophy*, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada (1994).
61. R. G. Parr and W. Yang, *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, (Oxford University, 1994).
62. S. R. La Paglja *Introductory Quantum Chemistry*, (Harper & Row, Publishers, New York, 1971).
63. R. F. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, (Clarendon Press. Oxford, 1990).
64. S. Fraga and G. Malli, *Many electron systems: properties and interactions*, (W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1968).
65. J. O. Hirschfelder, D. F. Curtis, R. B. Bird *Molecular Theory of Gases and Liquids*, (Wiley, New York, 1965).
66. K. Fukui *Theory of Orientation and Stereoselection* (Springer Verlag West Berling, 1973).
67. M. Hoffmann-Ostenhof, T. Hoffmann-Ostenhof, *Phys. Rev. A.* **16**, 1782, (1977).
68. Z. Zhou, R. G. Parr, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 5720-5724, (1990).
69. M. Galván, A. D. Pino, Jr, J. D. Joannopoulos, *Phys. Rev. Lett*, **70**, 21-24, (1993).
70. R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3533, (1963).
71. R. G. Pearson, *J. Chem. Educ.* **64**, 561, (1987).
72. R. G. Parr, P. K. Chattaraj, *J. Am Chem. Soc.*, **113**, 1854-1855, (1991); P. K Chattaraj, H. Lee, R. G. Parr, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 1855-1856, (1991).
73. K. D. Sen and C. K. Jorgensen. *Collection: Structure and Bonding 66, Electronegativity*, (Springer-Verlag, New York., 1987).
74. D. Datta, *J. Phys. Chem*, **96**, 2409-2410, (1992).
75. R. G. Parr, R. G. Pearson., *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 7512-7516, (1983).
76. R. G. Pearson and W. E. Palke, *J. Phys. Chem.* **96**, 3283, (1992).

77. A. Meisel, R. Szargan, G. Leonhardt and H. J. Köhler, *Colloque C4, Supplément au n° 10, Tome 32*, 4-301, (1971).
78. B. H. O'Connor and E. N. Maslen, *Act Cryst.* **18**, 303, (1965).
79. A. M. O'Connell and E. N. Maslen, *Act. Cryst.* **22**, 134-145, (1967).