UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

ESTUDIO TEÓRICO DE LAS PROPIEDADES ESTRUCTURALES Y FISICOQUÍMICAS DE COMPUESTOS ANTI-BACTERIANOS DE TIPO SULFONAMIDA

TESIS
QUE PRESENTA

M. Q. CATALINA SORIANO CORREA

PARA OBTENER EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

ASESORES:

DR. RODOLFO O. ESQUIVEL O

DR. ROBIN P. SAGAR

EL DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA-IZTAPALAPA ESTA EN EL PADRON DE POSGRADO DE EXCELENCIA DE CONACYT

ESTA TESIS SE DESARROLLO EN EL AREA DE QUIMICA CUANTICA DEL DEPARTAMENTO DE QUIMICA DE LA DIVISION DE ESTUDIOS DE CIENCIAS BASICAS E INGENIERIA DE LA UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA-IZTAPALAPA.

Bajo la dirección y asesoría:

DR. RODOLFO ESQUIVEL OLEA

DR. ROBIN P. SAGAR.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco profundamente al Dr. Rodolfo Esquivel Olea, por sus conocimientos, sus invaluables consejos, orientación y experiencia que me ha transmitido, para hacer posible la conclusión de este trabajo de tesis. Además deseo expresar a él un agradecimiento muy especial por todo su apoyo, comprensión y sobre todo la confianza que ha depositado en mí durante todo este tiempo.

Un agradecimiento especial al Dr. Robin P. Sagar, por todos sus conocimientos y experiencia que me ha transmitido y por todo su tiempo que dedicó a lo largo de esta investigación.

Un especial agradecimiento por su participación al jurado evaluador de esta tesis:

Dr. Marcelo Galván E.

Dr. Zurisaddai Hernández G.

Dr. Roberto Martínez

Dr. Francisco Méndez R.

Dr. Arturo Rojo D.

Agradezco al Departamento de Química y de manera muy especial a todos los integrantes del área de Química Cuántica por las facilidades que me otorgaron durante el desarrollo de esta tesis.

Agradezco al CONACyT el apoyo económico que me otorgo durante mis estudios correspondientes.

A mis Padres

Un profundo agradecimiento a todas mis hermanas, a mí hermano y esposa, y a todas mis sobrinas y sobrinos que nunca han dudado en apoyarme siempre.

A todas mis amigas y amigos gracias por su invaluable amistad y apoyo.

ÍNDICE GENERAL

Página

Índice de Figuras *i*

Índice de Tablas *ii*

RESUMEN *iii*

Capítulo 1

1.1 Introducción 1

1.2 Antecedentes 5

1.3. La relación estructura actividad en el diseño de fármacos 6

1.4 Mecanismo y modo de acción de las sulfonamidas 8

1.5 Estructuras propuestas de tipo sulfanilamidas N1- sustituidas 13

Capítulo 2

Métodos teóricos 16

2.1 El Hamiltioniano molecular 17

2.2 Aproximación de Born-Oppenheimer 18

2.3 Principio y método variacional 19

2.4 Método autoconsistente de Hartree-Fock-Roothaan 21

2.5 Funciones de base 24

2.5.1 Funciones de polarización 24

2.5.2 Funciones difusas 25

2.6 Teoría de funcionales de la densidad (TFD) 25

2.6.1 El Método de Kohn-Sham 28

Página

Capítulo 3

Propiedades físicas 30

3.1 Orden de enlace 30

3.2 Energías de desprotonación 31

3.3 Reacciones ácido-base y afinidades protónicas 32

3.4 Reacciones isodésmicas 33

3.5 Cargas atómicas 34

Capítulo 4

Metodología 36

4.1 Sección A: Familia de las sulfadiazinas 37

4.2 Sección B: Sulfanilamidas N1 sustituidas con sustituyentes que tienen estructuras diferentes 40

Capítulo 5

Análisis y discusión de resultados 42

5.1 Sección A 43

5.1.1 Energías de desprotonación 44

5.1.2 Órdenes de enlace 47

5.1.3 Afinidades protónicas y energías de protonación 49

5.1.4 Cargas atómicas 52

5.1.5 Energías de torsión relativas 55

5.1.6 Ángulos diedros 56

5.1.7 Dureza, electronegatividad, momento dipolar y polarizabilidad 57

5.1.8 Modelo de propiedades fisicoquímicas y estructurales de la sulfanilamida N1-sustituida (familia de las sulfadiazinas) 58

Página

5.2 Sección B 59

5.2.1 Energías de desprotonación 59

5.2.2 Órdenes de enlace 61

5.2.3 Cargas atómicas 63

5.2.4 Energías de torsión relativas 65

5.2.5 Dureza, electronegatividad, momento dipolar y polarizabilidad 66

5.2.6 Modelo de propiedades fisicoquímicas y estructurales de la sulfanilamida N1-sustituida 67

Conclusiones 68

Aportaciones 71

Perspectivas 71

Bibliografía 72

Apéndice I 77

Apéndice II 85

Apéndice III 95

ÍNDICE DE FIGURAS

		Página
1	La sulfanilamida (I) y sulfadiazina (II)	5
2	Estructura del farmacóforo de agentes antibacterianos de tipo sulfonamida	7
3A	Acido *p*-aminobenzóico (PABA)	8
3B	Sulfanilamida	8
3C	Síntesis del ácido fólico	8
4.1	Los ángulos diedros son: R15-N1-S2-C3 para sulfonamidas (θ) y H14-O1-C2-C3 para PABA (θ′)	39
4.2	Por convención se tomó esta numeración para el análisis geométrico y de cargas atómicas	39

ÍNDICE DE TABLAS

		Página
1	Energías de desprotonación, ΔE, para sulfonamidas y PABA a niveles HF/6-31++G(d,p)// 6-31+G(d) y B3LYP/6-31++G(d,p)// 6-31+G(d)	46
2	Órdenes de enlace para sulfonamidas y PABA a niveles HF/6-31++G(d,p) // 6-31+G(d) y B3LYP/6-31++G(d,p)// 6-31+G(d)	47
3	Afinidades protónicas y energías de protonación para sulfonamidas y PABA a niveles HF/6-31++G(d,p)// 6-31+G(d) y B3LYP/6-31++G(d,p) // 6-31+G(d)	51
4	Cargas atómicas de átomos y grupos para sulfonamidas y PABA a niveles HF/6-31++G(d,p)// 6-31+G(d) y B3LYP/6-31++G(d,p) // 6-31+G(d)	52
5	Barreras energéticas de torsión relativas para sulfonamidas y PABA a niveles HF/6-31++G(d,p)//6-31+G(d) y B3LYP/6-31++G(d,p)//6-31+G(d)	54
6	Valores para los ángulos diedros de sulfonamidas y PABA a niveles HF/6-31++G(d,p)// 6-31+G(d) y B3LYP/6-31++G(d,p)// 6-31+G(d)	56
7	Energías de desprotonación, ΔE, para sulfanilamidas N1-sustituidas a nivel HF/6-31G(d,p)	60
8	Órdenes de enlace para sulfanilamidas N1-sustituidas a nivel HF/6-31G(d,p) y valores experimentales de pK_a	61
9	Cargas atómicas para los átomos de N4, y grupos SO_2, CO_2 y farmacóforo de sulfanilamidas N1-sustituidas y PABA a nivel HF/6-31G(d,p)	63
10	Barreras energéticas de torsión relativas para las sulfanilamidas N1-sustituidas a nivel HF/6-31G(d,p)	65

RESUMEN

Es de gran importancia la contribución de los métodos de la química cuántica en el desarrollo de una metodología para la elucidación del mecanismo molecular de acción de moléculas con actividad biológica; por ello, el objetivo básico de la Farmacología Teórica es constituirse en una fuente de información sobre la estructura electrónica y propiedades moleculares de los fármacos, que sea de gran utilidad en la investigación farmacológica.

Un ejemplo representativo de fármacos clínicamente útiles que actúan por inhibición de una enzima lo constituye el grupo de las sulfonamidas. Las bacterias en general, son incapaces de utilizar ácido fólico exógeno por problemas de absorción, por lo que poseen enzimas que lo sintetizan a partir de sus precursores. Hasta ahora, los estudios experimentales y teóricos realizados no han podido dar respuesta a una gran cantidad de interrogantes acerca de las propiedades fisicoquímicas y estructurales de las sulfonamidas que se presentan en la relación estructura-actividad de estos compuestos.

Por ello, nuestro objetivo principal en este trabajo de investigación se enfoca al estudio de la estructura electrónica y de algunas propiedades estructurales y fisicoquímicas de las sulfonamidas en fase gas, tales como la acidez y la basicidad, y con base en estas propiedades se propone un modelo de estructura electrónica que nos permita entender mejor la relación entre la estructura química y actividad bacteriostática de estas moléculas.

Finalmente, podemos decir de manera general, que el principal reto de la farmacología teórica consiste en reducir el costo y tiempo de producción de nuevos fármacos que posean mayor efectividad, menos efectos secundarios, así como espectros de acción más amplios y una mayor resistencia para la destrucción de las bacterias u organismos malignos.

Capítulo 1

1.1 Introducción

Entre las tendencias actuales de la química teórica ha surgido gran interés por la *Farmacología Teórica*, la cual ha permitido el desarrollo de sus aspectos teóricos y metodológicos [1].

La farmacología requiere del esfuerzo conjunto de dos vías diferentes: la experimental, que conduce al descubrimiento y análisis de un número cada vez mayor de fenómenos de interés fisicoquímico, y la teórica, que sirve para dar fundamento básico a los hechos conocidos de un sistema biológico y que guíe a la investigación experimental mediante la predicción de resultados. En este contexto, resulta de gran importancia la elucidación del mecanismo de acción entre los agentes bioactivos estructuralmente específicos y sus receptores a partir de modelos mecánico-cuánticos que describan las interacciones moleculares.

Es de gran apoyo la contribución de los estudios de la química cuántica en el desarrollo de una metodología para la elucidación del mecanismo molecular de acción de estas sustancias; por ello, el objetivo básico de la Farmacología Teórica es constituirse en una fuente de información sobre la estructura y propiedades moleculares de los fármacos, que sea de utilidad en la investigación farmacológica.

La actividad y efecto biológico de los agentes bioactivos a nivel del receptor, así como la respuesta biológica o actividad global sobre el organismo son conceptos diferentes [2]. Por ello, es imprescindible considerar los factores *farmacocinéticos* que regulan y determinan las distintas etapas parciales hacia el receptor del agente bioactivo tales como:

la absorción, el paso de las barreras y membranas, el transporte, la fijación a proteína del plasma y de ionización, etc., y los factores *farmacodinámicos*, determinantes específicos de la acción (actividad intrínseca o la afinidad) del agente bioactivo sobre el receptor en el organismo.

Los factores determinantes para cada una de las etapas del proceso farmacológico global pueden ser diferentes y al mismo tiempo opuestos entre sí. Por ejemplo, los que son óptimos para una de las etapas resultan con gran frecuencia menos favorables o hasta incompatibles para otras de ellas, es decir, muchas veces en un proceso metabólico o de ionización la especie molecular administrada es en realidad inactiva a nivel del receptor, tratándose más bien de un precursor molecular del agente bioactivo.

Esta multicondicionalidad estructural es la causa esencial en la determinación de las relaciones entre la estructura molecular de los agentes bioactivos y su acción o actividad global sobre el organismo, siendo en muchos de los casos extremadamente difícil, cuando no imposible, que se establezca una relación entre la estructura y la actividad.

La interacción eficaz de los agentes bioactivos con su receptor específico constituye la etapa crucial de la acción farmacológica. El estudio y análisis de los factores energéticos y estructurales determinantes de la actividad y su potencialidad para inducir el efecto biológico sobre el receptor constituyen la piedra angular para abordar el entendimiento del mecanismo de acción de estos agentes a nivel molecular.

Lo anterior refleja la complejidad del tema, que exige la consideración multidisciplinaria de varios aspectos del problema farmacológico antes de entrar en aquellos que conciernen al tratamiento teórico.

Se ha observado que una gran variedad de moléculas de origen natural y sintéticas, poseen la capacidad de inactivar específicamente algunas enzimas. Muchos fármacos que interfieren en la actividad de las enzimas fueron introducidos terapéuticamente antes de que se conociera su mecanismo de acción. El estudio de las bases moleculares de estos mecanismos es muy importante ya que permitiría el diseño de fármacos con una especificidad máxima *in vivo*.

Es útil distinguir tres situaciones posibles cuando se trata de utilizar una enzima como blanco para la acción de fármacos. *La primera*, que las causas o síntomas de la enfermedad se deban a la alteración de una reacción enzimática normal. *La segunda*, que la enfermedad esté causada por microorganismos y pueda inhibirse una enzima importante para la supervivencia de éstos y que no esté presente en el huésped. *La tercera*, que no existan más que diferencias cuantitativas entre el contenido enzimático de las células que quieren inhibirse y las células normales.

Un ejemplo representativo de fármacos clínicamente útiles que actúan por inhibición de una enzima lo constituye el grupo de las sulfonamidas. Las bacterias en general, son incapaces de utilizar ácido fólico exógeno por problemas de absorción, por lo que poseen enzimas que lo sintetizan a partir de sus precursores.

En algunas ocasiones, la célula del organismo invasor y la del huésped presentan diferencias más sutiles que también pueden investigarse. Así, por ejemplo, el trimetoprim es un fármaco que se asocia con frecuencia a las sulfonamidas en quimioterapia por ser un potente inhibidor de la dihidrofolato reductasa bacteriana, que se enlaza más débilmente a la dihidrofolato reductasa de mamíferos de estructura ligeramente diferente, resultando así en una toxicidad selectiva para los microorganismos.

La estructura de un fármaco que se diseñe como inhibidor enzimático debe ser, en principio, semejante a la del sustrato normal de la enzima o metabolito para que pueda unirse a ella de forma similar aunque de manera más efectiva. Por ello, los inhibidores enzimáticos se denominan antimetabolitos (sustancias con gran parecido estructural a aquellas que son necesarias para el funcionamiento fisiológico) y un método adecuado para su diseño es sustituir en el sustrato átomos o fragmentos por otros agrupamientos que posean radios de van der Waals similares; es decir, volúmenes moleculares semejantes.

La estructura de un inhibidor, como la de todo fármaco, debe permitir que la enzima alcance su objetivo, es decir, debe poseer una *farmacocinética* adecuada. Además, para que se eviten efectos laterales y de toxicidad, su acción debe estar restringida a la inhibición de una sola enzima, esto es, la inhibición debe ser específica.

Por otra parte, se sabe que las drogas son sustancias químicas que en cantidades muy pequeñas pueden tener efectos drásticos sobre un organismo. Las teorías modernas sobre la unión droga-receptor basan la acción biológica de los fármacos en su interacción con un receptor específico, donde el receptor puede ser una enzima o ADN (ácido desoxirribonucleico). La interacción fármaco-sitio activo ocurre cuando el antimetabolito compite con el sustrato por los sitios activos de la enzima, llamados receptores, modificando así las características de la reacción enzimática, con efectos macroscópicos observables. Las bases de estas teorías establecen que la droga se "ajusta" a su receptor biológico de la misma forma que una llave lo hace a una cerradura [3, 4]. Estas teorías buscan evitar los tediosos ensayos empíricos que comprenden el estudio de un gran número de sustancias con una cierta actividad biológica seguido de una modificación sistemática del compuesto directivo (o fármaco), optimizando así sus propiedades farmacológicas para un fin específico [5, 6].

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

La estructura de la droga,
Las propiedades fisicoquímicas de la droga.
La interacción de la estructura electrónica de la droga y el receptor.

Es importante enfatizar que debido a la complejidad del problema, este trabajo de investigación se hizo en fase gaseosa, mientras que el proceso de interacción droga-receptor en el organismo vivo es en fase líquida; sin embargo, el nivel de cálculo que se realizó en este estudio será de gran ayuda como un estudio con bases teóricas confiables, que pueda contribuir a un mejor entendimiento en el mecanismo y modo de acción en los fármacos con características especificas en el diseño de nuevas moléculas del tipo sulfanilamida N1-sustituidas (sulfonamidas heteroaromáticas).

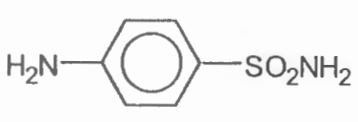
Tomando en consideración lo mencionado anteriormente, esta tesis se enfoca al estudio de la estructura electrónica y de algunas propiedades fisicoquímicas de la droga

tales como la acidez y la basicidad en fase gas debido al carácter ácido-básico que presentan las sulfonamidas en fase acuosa. En los capítulos siguientes se detallarán cada una de las etapas realizadas en este trabajo de investigación.

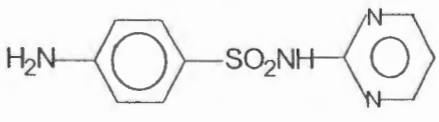
1.2 Antecedentes

Hasta 1935, la quimioterapia se ocupó casi exclusivamente de la sífilis y de las enfermedades producidas por protozoarios [7]. En ese año, Domagk [8] demostró que un colorante azóico sintético, la sulfacrisoidina (Prontosil), poseía acción terapéutica en las infecciones estreptocócicas en el ratón. En ese mismo año [9] se demostró que la *sulfacrisoidina* debía su actividad al hecho de que en el organismo se transforma en *sulfanilamida* que era la sustancia terapéutica activa [8, 10].

De esta manera, nacieron los nuevos agentes activos en las infecciones bacterianas que con el advenimiento de nuevas sustancias derivadas de la sulfanilamida [11], constituyen las sulfonamidas (sulfamidas o simplemente sulfas) [12, 13, 14]. Se ha encontrado experimentalmente que diversas sustituciones a nivel del grupo sulfonamida **N1** de la sulfanilamida (como se observa en la Figura 1.1) aumentan o disminuyen su actividad antibacteriana, mientras que las sustituciones realizadas en el grupo *p*-amino, mejor conocidas como sustituciones **N4** (Figura 1.1), dan lugar a productos inactivos.



(I)



(II)

Figura 1.1. sulfanilamida (I) sulfadiazina (II)

Una gran parte de los compuestos de tipo sulfanilamida N1-sustituidas (SNS) surgieron a partir de la modificación de la estructura de la sulfanilamida, de los cuales presentan actividad antibacteriana aquéllos en los que el azufre está enlazado al grupo amino y en los que uno de los hidrógenos es reemplazado por un heterociclo aromático: sulfapiridina, sulfatiazol, sulfadiazina y el sulfisoxasol, entre otras. Por ello, con el descubrimiento de nuevas sulfonamidas más potentes, ya no se utiliza la sulfanilamida debido a su escasa potencia antimicrobiana [8] y en muchos casos se le considera como una molécula inactiva cuando se compara con otras sulfonamidas activas. Cabe mencionar que en este trabajo la hemos considerado como una molécula inactiva.

1.3 La relación estructura-actividad en el diseño de fármacos

Con el establecimiento de las relaciones estructura-actividad se alcanzan dos objetivos. En primer lugar, el descubrimiento del *grupo farmacóforo*; es decir, la estructura mínima responsable de la acción de la molécula considerada que debe ser común a todos los compuestos que ejerzan su acción farmacológica a través de una misma interacción molecular con receptores o enzimas. En segundo lugar, el establecimiento de la combinación de sustituyentes que, situados sobre dicho farmacóforo, conducen a un compuesto con propiedades terapéuticas óptimas; es decir, relacionadas con la selectividad de la acción, así como también con la actividad y toxicidad intrínseca del fármaco.

Las relaciones estructura-actividad clásicas suelen expresar a los grupos farmacóforos en términos de fragmentos estructurales (Figura 1.2) considerados mínimos para la actividad.

Desde otra perspectiva, puede resultar útil la idea de que ciertas distancias y ángulos en una molécula sean cruciales para su actividad; es decir, la combinación de ciertas

características geométricas que representen el mínimo común denominador de una clase de agentes terapéuticos puede considerarse como el grupo farmacóforo de éstos. De esta forma, el grupo farmacóforo puede representarse mediante una figura sencilla, que con frecuencia resulta útil en la planificación de nuevos compuestos.

Un problema que se encuentra con frecuencia es la aparente ausencia de relación estructural entre dos o más grupos de agentes con la misma acción farmacológica. Las causas de esta aparente contradicción pueden ser de dos tipos:

a) Los agentes farmacóforos considerados, aún cuando presentan la misma acción farmacológica *macroscópica*; actúan por distintos mecanismos moleculares sobre distintos receptores.

b) Los compuestos que poseen estructuras aparentemente distintas, pueden actuar sobre un único receptor e interaccionar con éste de la misma manera, mediante una serie de fragmentos estructurales que ocupan la misma posición espacial (o pueden ocuparla mediante un cambio conformacional).

Es importante mencionar que de las estructuras analizadas en este trabajo de tesis, las sulfonamidas estudiadas presentan un grupo farmacóforo semejante (ver Figura 1.2); actuando todas ellas sobre un mismo receptor enzimático que inhibe la síntesis del ácido fólico para la acción antibacteriana, como se discutirá en la siguiente sección.

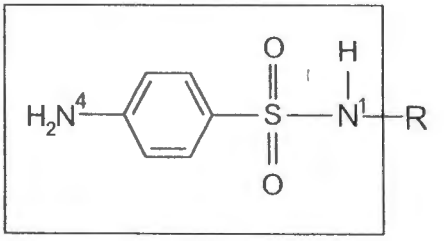
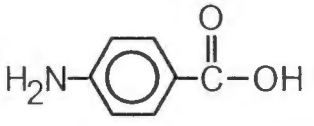


Figura 1.2. Estructura del farmacóforo de agentes antibacterianos de tipo sulfonamida

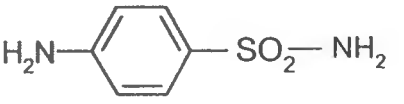
1.4 Mecanismo y modo de acción de las sulfonamidas

El mecanismo de acción de los compuestos tipo sulfonamidas fue propuesto inicialmente por Woods y Fildes [13, 15] a principios de la década de los cuarenta, cuando se descubrió que la sulfanilamida inhibía la acción del ácido *p-amino* benzoico (PABA), debido a la semejanza estructural de estas moléculas (Figuras 1.3-A y B), lo cual marcó la pauta para el estudio del modo de acción de las sulfonamidas en los organismos vivos [13-17].

El ácido fólico es necesario para la síntesis del ácido nucleico y es esencial para el crecimiento de las bacterias [2, 10, 12]. Estudios experimentales han mostrado que la sulfanilamida (SNA) no mata a las bacterias; sin embargo, inhibe el crecimiento bacteriano cuando toma el lugar del PABA en el sitio activo de la enzima que lo incorpora dentro de la supuesta molécula del ácido fólico (Figura 1.3-C), y en consecuencia éste no se produce.



A) Acido *p*-aminobenzóico (PABA)



B) Sulfanilamida

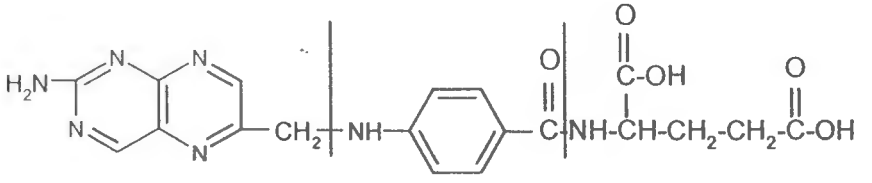
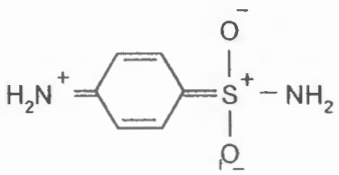


Figura 1.3-C. Síntesis del ácido fólico

A partir de estos descubrimientos se empezaron a realizar diferentes estudios sobre el mecanismo y modo de acción de las sulfonamidas, y posteriormente estudios de la relación estructura-actividad de estos agentes antibacterianos.

Más tarde, Kumler y Halverstadt [18], mediante estudios de momento dipolar de las sulfonamidas y compuestos relacionados, sugirieron que la actividad de las sulfonamidas estaba asociada a la contribución de sus formas resonantes y a la presencia de estructuras tipo quinoide, y de esta manera propusieron un modelo de separación de cargas en dichas moléculas, como se observa en el esquema I.



Esquema I

Por otra parte, con base en observaciones experimentales, Bell y Roblin [19] relacionaron la actividad bacteriostática de los derivados de la sulfanilamida N1-sustituida con sus constantes de disociación ácidas (derivadas de las sustituciones en el nitrógeno amido N1), y con el carácter negativo del grupo SO_2, correlacionando estas propiedades con la actividad bacteriostática de las sulfonamidas, observando una relación entre la actividad bacteriostática y la acidez del grupo sulfonamida. A partir de estos resultados, dichos investigadores propusieron que la acidez debería estar directamente relacionada con la actividad; es decir, una molécula más ácida debería ser representativa de una molécula más activa. Estos autores concluyeron que debido a que el grupo R es la única variable contenida en los derivados de compuestos N1-sustituidos, éste debería ser el factor que controlaría a las constantes de disociación ácida y de ahí la actividad bacteriostática que poseen estas moléculas. Estos investigadores también encontraron que las constantes de disociación ácida proveen una medida indirecta del carácter relativamente electronegativo del grupo R, debido a que los cambios en la fuerza ácida de los derivados de la

sulfanilamida están reflejados directamente con la electronegatividad del grupo R, así como también con la carga relativamente negativa del grupo SO_2.

Además de los estudios experimentales previamente mencionados, Bell y Roblin [19] midieron las constantes de disociación básicas del grupo *p*-amino de un conjunto de sulfonamidas, el cual contiene al átomo de nitrógeno N4. Desafortunadamente, no fue posible determinar experimentalmente la relación entre estas constantes y la actividad bacteriostática debido a que las variaciones resultaron ser demasiado pequeñas (los valores de estas constantes oscilan en el intervalo $0.5\text{-}2.3\text{x}10^{-12}$). No obstante, conjeturaron que el conocimiento de la basicidad del grupo *p*-amino podría ser un factor importante para la actividad bacteriostática de estas moléculas, así un grupo *p*-amino con una basicidad pequeña presentaría una mayor actividad.

Desde un punto de vista espectroscópico, Kumler y Daniels [20], y posteriormente Kumler y Strait [21], propusieron una teoría en donde el grupo *p*-amino fuera coplanar al anillo bencénico como resultado de la resonancia del par libre del $-NH_2$ unido al anillo bencénico, presentando con esto una estructura del tipo quinoide (ver esquema I), proponiendo a la planaridad como un factor fundamental para la actividad bacteriostática.

Posteriormente, Kumler y Daniels [20] propusieron también una nueva hipótesis para explicar la actividad bacteriostática de estas moléculas considerando el carácter negativo del grupo SO_2.

Por otra parte, Seydel [22] realizó una investigación experimental sobre la relación estructura-actividad y modo de acción de las SNS, destacando de este trabajo seis puntos importantes que este tipo de compuestos debe poseer para presentar actividad antibacteriana:

1) Las sulfonamidas **N1**-sustituidas (SNS) deben poseer un grupo amino en posición *para* con relación al grupo sulfonil.
2) Los derivados de las sustituciones **N4** son activos, siempre y cuando el grupo amino aromático permanezca libre.

3) El cambio del anillo bencénico (en el grupo farmacóforo) por otros sistemas que contengan anillos, también decrece la actividad de las SNS.

4) Las sustituciones de las SNS en el anillo bencénico (grupo farmacóforo) son las más inactivas.

5) El cambio del grupo SO_2NH por grupos como: $-NH_2$, -CN, $-SO_3H$, $-AsO_3H_2$, -NH-CO-CH_3, o $-NO_2$ dan lugar a compuestos inactivos. Los compuestos más activos fueron obtenidos con sustituyentes más voluminosos en el nitrógeno amídico; es decir, estos sustituyentes deberían contener anillos heterocíclicos con átomos de N, O y S, entre otros.

6) En algunos casos se han obtenido compuestos activos *in vivo*, al variar simultáneamente los grupos amino y amido monosustituidos de acuerdo a los puntos 2 y 5.

De igual manera, se han establecido criterios para la estructura específica del PABA y sus derivados. En este estudio se ha incluido al PABA que es el sustrato normal de la enzima que produce el ácido fólico, para describir de manera más adecuada la relación estructura-actividad de las sulfonamidas. En el desarrollo de este trabajo se comparan las diferencias y semejanzas estructurales, moleculares y propiedades fisicoquímicas que se presentan entre las moléculas activas, el PABA y la molécula inactiva. Cabe destacar que en el transcurso del análisis deben presentarse semejanzas entre las moléculas activas y el PABA, ya que de esta manera suponemos que las similitudes fisicoquímicas y/o estructurales nos ayudaran a distinguir las características más importantes tanto estructurales como fisicoquímicas, las cuales marquen la diferencia de los principales factores que pudieran ser los responsables de la actividad bacteriostática de estas moléculas; un análisis semejante se debe observar cuando se comparan las moléculas activas y la molécula inactiva (SNA); es decir, por un lado debe haber diferencias que justifiquen la actividad y por otro, semejanzas que sean responsables de que ambos tipos de moléculas compitan por el mismo sitio activo.

No obstante, aunque se conoce que las sulfonamidas han sido sustituidas por agentes antimicrobianos de mayor efectividad y que resultan menos tóxicos, estas sustancias siguen siendo ampliamente utilizadas en ciertos casos, como en el tratamiento de las infecciones urinarias [11]. Es importante mencionar que la clase de sulfonamidas es muy amplia [11] dependiendo del sustituyente presente en el nitrógeno amídico.

A finales de los 70, Foernzler y Martin [23], estudiaron un numeroso grupo de moléculas derivadas de la sulfonamida N1-sustituidas y calcular cargas atómicas, mediante el método de Hückel con el objeto de analizar la relación entre las constantes de disociación ácidas (pK_a) y la carga electrónica del nitrógeno N1. Estos autores encontraron que un incremento en la carga del átomo de N1 estaba asociada con un aumento en el valor experimental del pK_a y al mismo tiempo con una disminución en la actividad bacteriostática. De tal forma que las moléculas activas se caracterizaron por presentar una acidez mayor y una carga menor en el átomo de nitrógeno (N1). Sin embargo, estos investigadores concluyeron que probablemente sería necesario emplear un método teórico más confiable que el método de Hückel si se desea usar la carga atómica del átomo de nitrógeno (N1) de los compuestos tipo sulfonamida para comparar éstos con sus valores experimentales de pK_a y analizar así el comportamiento de las constantes de disociación ácida.

A diferencia de otros trabajos teóricos realizados y como una aportación importante de esta tesis, se propone un modelo de las propiedades fisicoquímicas y de estructura electrónica de un conjunto de moléculas con propiedades antibacterianas del tipo sulfonamida, mediante métodos teóricos de tipo *HF y DFT*, con los siguientes objetivos:

- Proponer un modelo de estructura electrónica basado en las propiedades fisicoquímicas y parámetros geométricos que nos permita entender mejor la relación entre la estructura química y la actividad bacteriostática de compuestos de tipo sulfonamida.

- Estudiar la relación estructura-actividad de trece moléculas del tipo sulfanilamida N1-sustituida con actividad bacteriostática.

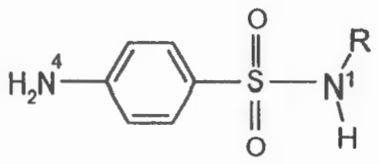
- Obtener sus propiedades fisicoquímicas (ácido-básicas).

- Analizar sus propiedades estructurales y parámetros geométricos.

- Determinar los diversos descriptores globales, tales como: dureza, momento dipolar y polarizabilidad.

1.5 Estructuras propuestas

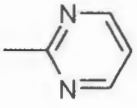
De acuerdo a lo previamente mencionado acerca de la complejidad del análisis, se han clasificado a las moléculas en dos grupos de acuerdo a la semejanza estructural que presentan los sustituyentes. En el primer grupo se considera a la SDZ, SMZ y SMT como una familia de las diazinas, en la cual se incluye a la sulfapiridina, SPD, debido a que nos ofrece la posibilidad de formar un grupo de sulfonamidas N1-sustituidas con anillos de seis miembros junto con las sulfadiazinas, y a la sulfanilamida que es la molécula inactiva. Al primer grupo de cinco moléculas las llamaremos familia de la diazinas durante todo el trabajo. Las estructuras moleculares se ordenaron de manera ascendente con respecto a los valores experimentales de pK_a y a su semejanza estructural.



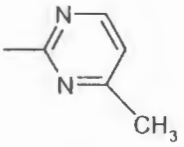
Estructura genérica

Familia de las diazinas

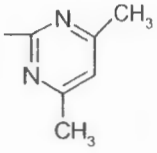
R= Sulfadiazina (SDZ)



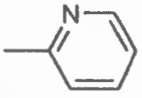
R =Sulfamerazina (SMZ)



R= Sulfametazina (SMT)



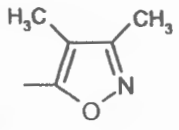
R= Sulfapiridina (SPD)



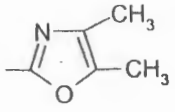
R= Sufanilamida (SNA) —H

Con la finalidad de generalizar y validar nuestro estudio sobre las propiedades estructurales y fisicoquímicas se eligió un segundo grupo de moléculas con sustituyentes que no poseen semejanza estructural. Como se puede observar, los sustituyentes tienen anillos y heteroátomos diferentes, sin embargo, todas estas sulfonamidas poseen actividad bacteriostática.

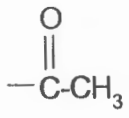
R= Sulfisoxasol (SSX)



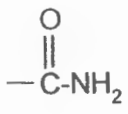
R= Sulfadimetoxasol (SDX)



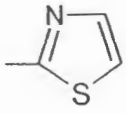
R=Sulfacetamida (SCA)



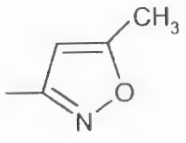
R= Sulfanilurea (SNU)



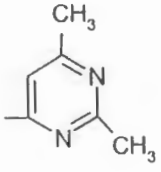
R= Sulfatiazol (STZ)



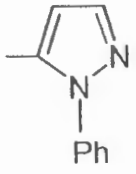
R=Sulfametoxasol (SMX)



R=Sulfisomidina (SSM)



R=Sulfafenazol (SFZ)



Capítulo 2

Métodos teóricos

Los métodos químico cuánticos proveen una descripción de la estructura molecular en términos de núcleos atómicos y de la distribución electrónica alrededor de ellos, y constituyen una de las herramientas más utilizadas en el estudio químico teórico de sistemas de interés químico, fisicoquímico y biológico.

El propósito inicial de los métodos químico cuánticos residía en explicar e interpretar datos experimentales, a nivel atómico y molecular, y servir de complemento a éstos. Actualmente, sus pretensiones son mucho más amplias, ya que se utilizan en problemas tales como el estudio de mecanismos de reacción, en la correlación entre la estructura molecular y la reactividad química o farmacológica, generando consigo la aplicación en nuevos campos tales como en la biología, la bioquímica y la farmacología teórica, por mencionar algunas.

2.1 El Hamiltoniano molecular

Para un sistema molecular, Ψ es una función de la posición de los electrones y de los núcleos en la molécula, los cuales designaremos como $\vec{r}_i$ y $\vec{R}_I$, respectivamente, estos símbolos denotan los vectores correspondientes a los electrones y a los núcleos [25, 26, 27].

El Hamiltoniano en términos de la energía cinética y potencial esta dado por,

$$H = T + V \tag{2.1}$$

la energía cinética es la suma de ∇^2 actuando sobre cada una de las partículas en la molécula.

$$T = -\frac{h^2}{8\pi^2}\sum_k \frac{1}{m_k}\left(\frac{\partial^2}{\partial x_k^2}+\frac{\partial^2}{\partial y_k^2}+\frac{\partial^2}{\partial z_k^2}\right) \tag{2.2}$$

El componente de la energía potencial es la repulsión coulombica entre cada par de entidades cargadas (considerando a cada núcleo atómico como un objeto puntual).

$$V = \frac{1}{4\pi\varepsilon_0}\sum_j \sum_{k<j}\left(\frac{e_j e_k}{\Delta r_{jk}}\right) \tag{2.3}$$

donde Δr_{jk} es la distancia entre dos partículas, e_j, y e_k son las cargas sobre las partículas j y k. Para un electrón, la carga es $-e$, mientras que para un núcleo, la carga es Ze, donde Z es el número atómico para ese átomo, tal que,

$$V = \frac{1}{4\pi\varepsilon_o}\left(-\sum_i^{electrón}\sum_I^{núcleo}\left(\frac{Z_I e^2}{\Delta r_{iI}}\right)+\sum_i^{electrón}\sum_{j<i}^{electrón}\left(\frac{e^2}{\Delta r_{ij}}\right)+\sum_I^{núcleo}\sum_{J<I}^{núcleo}\left(\frac{Z_I Z_J e^2}{\Delta R_{IJ}}\right)\right) \tag{2.4}$$

el primer término corresponde a la atracción electrón-núcleo, el segundo a la repulsión electrón-electrón y el tercero a la repulsión núcleo-núcleo.

2. 2 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 cómo separar el movimiento nuclear del movimiento electrónico. La justificación de esta aproximación se debe a que se considera a los núcleos fijos, ya que éstos, al ser más pesados que los electrones, permanecen casi estáticos al comparar sus movimientos [27, 28].

El Hamiltoniano total para el sistema molecular puede escribirse como:

$$\mathrm{H} = T^{elec}(\vec{r}) + T^{nucl}(\vec{R}) + V^{nucl-elec}(\vec{R},\vec{r}) + V^{elec}(\vec{r}) + V^{nucl}(\vec{R}) \qquad (2.5)$$

donde T^{elec} es la energía cinética, correspondiente a los términos electrónicos, T^{nucl}, es la energía cinética de los términos nucleares, $V^{nucl-elec}$ 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, por tanto podemos construir un Hamiltoniano electrónico, despreciando el término que corresponde a la energía cinética nuclear.

$$H^{elect} = -\frac{1}{2}\sum_{i}^{electrón}\left(\frac{\partial^2}{\partial x_i^2}+\frac{\partial^2}{\partial y_i^2}+\frac{\partial^2}{\partial z_i^2}\right) - \sum_{i}^{electrón}\sum_{I}^{núcleo}\left(\frac{Z_I}{|\vec{R}_I-\vec{R}_J|}\right)$$

$$+\sum_{i}^{electrón}\sum_{j<i}^{electrón}\left(\frac{1}{|\vec{r}_i-\vec{r}_j|}\right)+\sum_{I}^{núcleo}\sum_{J<I}^{núcleo}\left(\frac{Z_I Z_J}{|\vec{R}_I-\vec{R}_J|}\right) \qquad (2.6)$$

Este Hamiltoniano se utiliza en la ecuación de Schrödinger, describe el movimiento de los electrones considerando al núcleo fijo. El primer término T^{elect} de (2.6) corresponde al operador de la energía cinética del electrón, el segundo término V_{ne} de esta ecuación es el operador de la energía de atracción electrón-núcleo, el tercer término es el potencial externo del i-ésimo electrón y representa la energía de interacción entre los electrones del sistema, y el cuarto término representa la energía de repulsión entre los núcleos. Este Hamiltoniano describe el movimiento de los electrones en un campo de núcleos fijos:

$$H^{electrón}\psi^{electrón}(\vec{r},\vec{R})=E^{eff}(\vec{R})\psi^{electron}(\vec{r},\vec{R}) \qquad (2.7)$$

donde $\psi^{electrón}$ es la función de onda electrónica. La solución de la función de onda electrónica da origen a la función de potencial nuclear efectivo, E^{eff}. Este depende de las coordenadas nucleares y describe la superficie de la energía potencial del sistema. Por consiguiente, E^{eff}, es también utilizado como el potencial efectivo para el Hamiltoniano nuclear. En este trabajo de tesis nos enfocamos exclusivamente al problema electrónico.

2.3 El principio y método variacional

El principio variacional, establece que,

$$\varepsilon \geq E_0 \qquad (2.8)$$

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

Este resultado permite seleccionar la *mejor* función de onda entre varias alternativas sobre la base del criterio de mínima energía, lo cual es de gran utilidad. Sin embargo, existe una fuerte limitación en este principio, ya que la energía se convierte en un criterio insensible con respecto a encontrar la *mejor* función para otras propiedades físicas [27].

El método variacional funciona básicamente de acuerdo al teorema variacional que se aplica de la siguiente manera: 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 que se supone de buen comportamiento y que satisface las condiciones de frontera del problema bajo consideración. La función de prueba se varía y para cada nueva función se evalúa el valor esperado del Hamiltoniano. De acuerdo con el principio variacional [29], cada uno de estos valores esperados es siempre más grande que el valor esperado exacto del Hamiltoniano. Por tanto, se trata de cambiar la función de onda para hacer que la energía sea la más pequeña posible. El significado de este teorema nos permite calcular una cota superior para la energía del estado fundamental.

De acuerdo a la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo [25, 27], la forma matemática del Hamiltoniano es tal que dicha ecuación no es separable en ningún sistema de coordenadas multielectrónico, de manera que no podemos hallar la forma analítica de la función, para sistemas multielectrónicos. 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 de una variación de primer orden,

$$\zeta = \psi + \delta\psi \tag{2.9}$$

con base en esta función, consideremos el siguiente funcional

$$\varepsilon[\zeta] = \frac{\langle \zeta | H | \zeta \rangle}{\langle \zeta | \zeta \rangle} \tag{2.10}$$

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 ($\varepsilon\Psi$)

$$\varepsilon[\zeta] = E + \frac{\langle \varepsilon\Psi | H - E | \varepsilon\Psi \rangle}{\langle \zeta | \zeta \rangle} \tag{2.11}$$

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.

2.4 Método Hartree-Fock-Roothaan

El método Hartree-Fock corresponde al modelo más simple de tipo *ab initio*. En este modelo [25, 27] 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 los más complejos, no sólo para calcular funciones de onda en átomos, sino en moléculas también.

Para lograr una descripción completa del electrón es necesario especificar el espín electrónico, existiendo sólo dos posibles estados para la función de onda, de acuerdo al principio antisimétrico y a las reglas del momento angular. Según la aproximación de Hartree, la función de onda electrónica es sólo el producto simple de orbitales espaciales que no cumplen con el Principio de exclusión de Pauli. Para resolver esta situación, se

introdujo un determinante que contiene una combinación de funciones de espín orbital $\chi_{(x)}$ antisimetrizados, denominado determinananante de Slater [29]. Para un sistema de n espín orbitales ocupados se puede escribir:

$$\Psi(x_1, x_2 \ldots x_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_i(x_1) & \chi_j(x_1) & .... & \chi_k(x_1) \\ \chi_i(x_2) & \chi_j(x_2) & .... & \chi_k(x_2) \\ .... & & .... & \\ \chi_i(x_N) & \chi_j(x_N) & .... & \chi_k(x_N) \end{vmatrix} \qquad (2.12)$$

Slater señalo que un determinante de la forma (2.12) satisface la condición de antisimetría para un átomo polielectrónico. En este modelo, cada electrón ve solamente el campo promedio de los demás electrones. En realidad, los electrones deben evitar estar en el mismo punto del espacio, debido a la repulsión coulómbica entre ellos, por lo tanto su movimiento debe estar correlacionado. En el modelo Hartree-Fock, efectivamente dos electrones de mismo espín no pueden ocupar el mismo orbital espacial, y el modelo toma entonces en cuenta la correlación entre sus movimientos. Esto no ocurre en el caso de dos electrones de espín diferente. La diferencia entre la energía HF y la energía no relativista exacta se llama energía de correlación ec. (2.8), como se explicó en el método variacional.

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

$$\mathsf{F}\phi = -\phi\lambda\,, \qquad (2.13)$$

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

$$\hat{F} = h_\mu + \sum_j^N \left(2J_j - K_j\right) \qquad (2.14)$$

h_μ es la parte monoelectrónica del operador Hamiltoniano, y el segundo término es la contribución de los operadores coulómbico y de intercambio, los cuales son definidos por las siguientes expresiones:

$$J_i(\mu)\phi_j(\mu) = \left\langle \phi_i(\nu)\left|\frac{1}{r_{\mu\nu}}\right|\phi_i(\nu)\right\rangle \phi_j(\mu) \qquad (2.15)$$

$$K_i(\mu)\phi_j(\mu) = \left\langle \phi_i(\nu)\left|\frac{1}{r_{\mu\nu}}\right|\phi_j(\nu)\right\rangle \phi_i(\mu) \qquad (2.16)$$

La teoría Hartree-Fock es razonablemente buena para el cálculo de estructuras y frecuencias vibracionales de moléculas estables y algunos estados de transición.

De acuerdo con la ocupación de espín electrónico de los orbitales, se puede elegir dos tipos de procedimientos dentro de Hartree-Fock con restricción de espín (RHF), donde cada orbital espacial es ocupado por dos electrones con diferentes orientaciones de espín, con lo que se tiene un par de funciones espín orbital degeneradas bien definidas. En el método Hartree-Fock sin restricciones de espín (UHF) donde cada orbital espacial es ocupado por un solo electrón con un determinado espín y se utilizan dos funciones espín orbitales no degeneradas para describir a los electrones. El procedimiento RHF es utilizado generalmente para sistemas de capa cerrada en los que sólo hay OM doblemente ocupados, mientras que UHF se usa para sistemas de capa abierta donde hay electrones desapareados, o sea, sistemas tales como los radicales libres o los aniones.

Hemos considerado adecuado el método Hartree-Fock en la mayor parte del trabajo, tomando en cuenta un estudio previo en donde se analizó la sensibilidad del método mediante la utilización de diversas bases moleculares para este tipo de sistemas [30]. No obstante, para un conjunto de moléculas con características particulares que se discuten posteriormente, se realizan cálculos teóricos con un método correlacionado del tipo B3LYP, de la teoría de funcionales de la densidad (TFD), con la finalidad de obtener

valores de referencia en el modelo de estructura electrónica planteado en los objetivos para una familia de sulfonamidas derivadas de las diazina.

2.5 Funciones de base

Una función de base es la descripción matemática de los orbitales moleculares de un sistema que se combina para aproximarse a la función de onda electrónica que se utiliza para realizar los cálculos teóricos [26, 31, 32]. El tamaño de las bases es importante para obtener una descripción más precisa de los orbitales debido a que impone menos restricciones sobre el sistema bajo estudio.

Las bases moleculares usan combinaciones lineales de funciones gaussianas para formar los orbitales. Los programas de cálculo *ab initio* (Gaussian, Hondo, New Chem, Gamess, etc.) ofrecen un conjunto de bases pre-definidas, las cuales pueden ser clasificadas por el número y tipo de funciones que contienen. Las bases asignan un grupo de funciones matemáticas a cada átomo dentro de una molécula para aproximar a sus orbitales.

2.5.1 Funciones de polarización

Las bases polarizadas añaden funciones *d* a los átomos de carbono y funciones *f* a los metales de transición, y algunas de ellas añaden funciones *p* a los átomos de hidrógeno. Esto se indica en la notación de la base, 6-31G(*d*) o bien 6-31G* significa que han sido añadidas funciones *d* a los átomos pesados, o bien 3-21G(*d, p*) ó 3-21G** añade funciones *p* a los átomos de hidrógeno además de funciones *d* a los átomos pesados, el mismo caso se observa en la base 6-31G(*d, p*). Cabe mencionar que las funciones de polarización son de gran importancia, porque al incluirlas en los cálculos nos permite hacer una descripción más confiable del enlace.

2.5.2 Funciones difusas

Las bases con funciones difusas son importantes en sistemas donde los electrones están relativamente alejados del núcleo, moléculas con pares de electrones, aniones, radicales y otros sistemas con carga significativa, tales como sistemas en sus estados excitados con potencial de ionización bajo.

Las funciones difusas, son funciones de gran tamaño de tipo s y p, permiten a los orbitales ocupar grandes regiones del espacio. La base 6-31+G(d) ó 6-31+G* esta base adiciona funciones difusas a los átomos pesados. La base doble +, es decir, 6-31++G(*d,p*), además de adicionar funciones difusas a los átomos pesados, también permite añadir funciones difusas a los átomos de hidrógeno.

2.6 Teoría de funcionales de la densidad

Los métodos basados en la teoría de funcionales de la densidad (TFD) derivan de los trabajos de la mecánica cuántica [27, 28], particularmente del modelo de Thomas-Fermi-Dirac y de los estudios de Slater [26, 33]. Por medio del teorema de Hohenberg-Kohn [33] se demuestra la existencia de un funcional único de la densidad, que determina la energía del estado basal de un sistema y su densidad exacta. Sin embargo, a pesar de que el teorema demuestra la existencia del funcional no se especifica que forma tiene.

De acuerdo al teorema de Hohenberg-Kohn, el funcional aproximado empleado comúnmente por los métodos DFT consiste en expresar la energía electrónica como la suma de varios términos:

$$E = E^T + E^V + E^J + E^{XC} \tag{2.17}$$

donde E^T es el término de la energía cinética (que aumenta el movimiento de los electrones), E^V incluye los términos que describen la energía potencial de la atracción núcleo-electrón y la repulsión entre los núcleos, E^J es el término de la repulsión electrón-electrón y E^{XC} es el término que describe el intercambio y la correlación e incluye parte de las interacciones electrón-electrón.

De la ec. (2.17) todos los términos excepto la repulsión núcleo-núcleo son funcionales de la densidad electrónica ρ. E^J esta dada por la siguiente expresión,

$$E^J = \frac{1}{2}\iint \rho(\vec{r}_1)(\Delta r_{12})^{-1}\rho(\vec{r}_2)d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \qquad (2.18)$$

Por otra parte, la suma de las energías: $E^T + E^V + E^J$ corresponde a la energía clásica de la distribución de carga ρ. El término E^{XC} en la ecuación (2.17) contiene a los demás términos de la energía: La energía de intercambio que proviene de la antisimetría de la función de onda de la mecánica cuántica y la correlación dinámica entre el movimiento de los electrones individuales.

Hohenberg y Kohn demostraron que E^{XC} está completamente determinada por la densidad electrónica. En la practica E^{XC} es aproximada comúnmente como una integral que involucra solamente a la densidad particionada por espín y posiblemente a sus gradientes

$$E^{XC}(\rho) = \int f(\rho_\alpha(\vec{r}), \rho_\beta(\vec{r}), \nabla\rho_\alpha(\vec{r}), \nabla\rho_\beta(\vec{r}))d^3(\vec{r}) \qquad (2.19)$$

donde ρ_α es la densidad de espín α, ρ_β es la densidad de espín β y ρ es la densidad electrónica total $(\rho_\alpha + \rho_\beta)$

E^{XC} usualmente dividido en dos partes, una que se refiere al intercambio entre electrones con el mismo espín y otra que contiene la correlación entre electrones de espines diferentes.

$$E^{XC}(\rho) = E^{X}(\rho) + E^{C}(\rho) \qquad (2.20)$$

Todos lo términos en la ecuación (2.20) son funcionales de la densidad electrónica. Los términos $E^{X}(\rho)$ como $E^{C}(\rho)$ son los términos correspondientes al intercambio y correlación, respectivamente. Ambos componentes pueden ser de dos tipos distintos: funcionales locales, que dependen solamente de la densidad electrónica, ρ, o funcionales que corregidos por gradiente dependen tanto de la ρ como de su gradiente ∇_{ρ}

Becke [34] formuló funcionales híbridos que son una combinación de las expresiones del intercambio en Hartree-Fock y TFD, y de la correlación de TFD. El funcional híbrido que se utiliza en este estudio es el B3LYP.

$$E^{XC}_{B3LYP} = AE^{X}_{Slater} + (1-A)E^{X}_{HF} + BE^{X}_{Becke} + E^{C}_{VWN} + CE^{C}_{LYP} \qquad (2.21)$$

donde:

E^{X}_{Slater} es un funcional de intercambio local,

E^{X}_{HF} corresponde al intercambio en el modelo HF,

E^{X}_{Becke} es un funcional de intercambio de gradiente o no local,

E^{C}_{VWN} es el coeficiente local de correlación o de Vosko, Wilk, and Nusair,

E^{C}_{LYP} es el funcional de correlación el cual incluye un término local y un termino no local,

A, B, y C son parámetros determinados de modo que ajusten a una serie de valores experimentales para un conjunto amplio de moléculas. Se ha encontrado que los mejores valores son: A=0.80, B=0.72 y C=0.81

2.6.1 El Método de Kohn-Sham

Si conocemos la densidad electrónica del estado fundamental $\rho_0(r)$, el teorema de Hohenber-Kohn nos dice que es posible, en principio, calcular todas las propiedades moleculares del estado fundamental a partir de la ρ_0 sin haber tenido que obtener la función de onda molecular. El teorema de Hohenber-Kohn no nos dice cómo calcular E_0 a partir de ρ_0, ni nos dice como obtener ρ_0 sin obtener primeramente la función de onda. En principio Kohn y Sham idearon un método práctico para obtener ρ_0 y obtener E_0 a partir de ρ_0 es posible obtener resultados exactos con el método, pero debido a que las ecuaciones del método de Kohn-Sham (KS) contiene un funcional desconocido que debe aproximarse, la formulación KS del DFT da lugar a resultados aproximados.

Kohn y Sham rescribieron la ecuación del Hohenber y Kohn como sigue. Definimos $\Delta\overline{T}$ como

$$\Delta\overline{T}[\rho] \equiv \overline{T}[\rho] - \overline{T_s}[\rho] \tag{2.22}$$

donde, por conveniencia, el subíndice cero de ρ lo omitimos en ésta y las siguientes ecuaciones. $\Delta\overline{T}$ es la diferencia en la energía cinética electrónica media del estado fundamental entre la molécula y el sistema de referencia de electrones no interactuantes con densidad electrónica igual a la de la molécula.

$$\Delta\overline{V_{ee}}[\rho] \equiv \overline{V_{ee}}[\rho] - \frac{1}{2}\iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \tag{2.23}$$

donde r_{12} es la distancia entre los puntos de coordenadas x_1, y_1, z_1 y x_2, y_2, z_2, el segundo término de la ec. (2.23) es la expresión clásica (en unidades atómicas) de la energía de

repulsión electrostática interelectrónica si los electrones están dispersos en una distribución continua de carga correspondiente a la densidad electrónica ρ.

Con las definiciones (2.22) y (2.23) y considerando que $E_o = E_v[\rho_0]$, se puede escribir,

$$E_v[\rho] = \int \rho(r) v(r) dr + \bar{T}[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + \Delta\bar{T}[\rho] + \Delta\bar{V}_{ee}[\rho] \qquad (2.24)$$

Los funcionales $\Delta\bar{T}$ y $\Delta\bar{V}_{ee}$ son desconocidos. Definimos el funcional de la energía de intercambio y correlación de intercambio, $E_{xc}[\rho]$, como

$$E_{xc}[\rho] \equiv \Delta\bar{T}[\rho] + \Delta\bar{V}_{ee}[\rho] \qquad (2.25)$$

tenemos

$$E_0 = E_v[\rho] = \int \rho(r) v(r) dr + \bar{T}_s[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{ci}[\rho] \qquad (2.26)$$

La ec.(2.26) expresa $E_v[\rho]$ en términos de tres cantidades (los tres primeros términos del segundo miembro son fáciles de evaluar a partir de ρ e incluyen las principales contribuciones a la energía del estado fundamental), más una cuarta cantidad, E_{xc}, que pese a que no es fácil de evaluar con precisión, es un término relativamente pequeño. La clave para efectuar un cálculo preciso de tipo KS de propiedades moleculares es tener una buena aproximación para E_{xc}.

Capítulo 3

Propiedades físicas

En este capítulo se incluyen algunas de las técnicas y propiedades calculadas, las cuales se relacionan de manera directa o indirecta con algún observable.

3.1 Orden de enlace

El orden de enlace tiene un significado químico directo, y de acuerdo a los conceptos químicos clásicos se establece una medida de interacción entre dos átomos. De acuerdo al método propuesto por Mayer [35-38], para una molécula en su estado singlete, el orden de enlace entre dos átomos A y B se define como:

$$B_{AB} = 2\sum_{\mu\in A}\sum_{\nu\in B}\left|\left(P^{\alpha}S\right)_{\mu\nu}\left(P^{\alpha}S\right)_{\nu\mu} + \left(P^{\beta}S\right)_{\mu\nu}\left(P^{\beta}S\right)_{\nu\mu}\right| \qquad (3.1)$$

donde P^{α} y P^{β} son las matrices de la densidad para los espines α y β respectivamente y S es la matriz de traslape.

Para moléculas semejantes el orden de enlace refleja bien el efecto del sustituyente. Un valor más grande del orden de enlace entre dos átomos nos indica una distancia de enlace menor, es decir un enlace más fuerte y un valor más pequeño en el orden de enlace, nos indica una distancia mayor y por tanto un enlace más débil.

Los órdenes de enlaces así obtenidos presentan las siguientes propiedades:

i) Para casos simples (moléculas diatómicas homonucleares con bases pequeñas, como la STO-3G) se obtienen valores enteros que coinciden con lo predicho por la teoría clásica de valencia, y para moléculas similares los cambios relativos en los valores del orden de enlace reflejan bien los efectos del sustituyente.

ii) Para moléculas de gran tamaño no se obtienen valores enteros aunque están cerca de los valores clásicos correspondientes. Las diferencias con los valores enteros se deben a la polaridad del enlace y a los efectos de deslocalización.

3.2 Energías de desprotonación

La energía de desprotonación [39, 40] es la diferencia entre la energía total de la molécula en su forma neutra y en su forma ionizada y puede ser considerada como una buena medida de la fuerza del enlace entre el hidrógeno y del átomo o grupo unido a él, así una diferencia grande de energía se puede interpretar como un enlace fuerte. Esta cantidad ha sido utilizada también para determinar la localización correcta del enlace de hidrógeno en el sitio aceptor en sistemas biológicos [41-43].

La energía de desprotonación está dada por la siguiente reacción en fase gas,

$$AH_{(g)} \rightarrow A_{(g)}^{-} + H_{(g)}^{+} \qquad (3.2)$$

3.3 Reacciones ácido-base y afinidades protónicas

Desde sus inicios, los resultados de los cálculos químico-cuánticos fueron utilizados para establecer predicciones acerca de la reactividad de las moléculas. Dentro de los estudios sobre reactividad merece destacarse el papel que han desempeñado los procesos ácido-base en la comprensión de las propiedades moleculares y al esclarecimiento de los efectos electrónicos [44].

Las técnicas que se aplican en el estudio de las basicidades de moléculas en fase gaseosa son: 1) la espectroscopía de resonancia ciclotrónica de iones (ICR) y, 2) la espectrometría de masas de alta presión (HPMS) [45, 46]. Ambas técnicas aportan valores precisos de la basicidad de los compuestos pero no proporcionan información directamente del lugar donde se realiza la protonación. De aquí que los cálculos teóricos sean de gran utilidad en este tipo de estudios.

Mediante métodos teóricos es posible abordar tanto el estudio de basicidades absolutas como relativas. Su aplicación a sistemas moleculares pequeños genera resultados de una exactitud tal que permite la comparación de datos experimentales [45, 46]. La basicidad teórica de una molécula se determina a partir de la diferencia de energías calculadas entre las formas neutra y protonada. Estas energías podrían obtenerse mediante un cálculo a nivel teórico sobre las geometrías experimentales, o se puede establecer la geometría de estas formas por la utilización de los métodos teóricos, y con esta información, calcular la energía de protonación para las geometrías óptimas correspondientes. Para obtener valores de afinidad protónica (AP) cercanos a los experimentales, deberá elegirse convenientemente el método teórico y las funciones de base en que se representan los orbitales moleculares.

Para lograr una mayor exactitud en el cálculo teórico de la afinidad protónica se deberá tomar en cuenta la energía del punto cero (ZPE). Como es sabido, la energía total de una molécula es la suma de sus energías electrónica, vibracional, rotacional y traslacional. En el cero absoluto la energía rotacional y traslacional es nula pero existe la energía vibracional conocida como energía en el punto cero. Esta energía puede ser determinada de

modo aproximado a partir de las frecuencias armónicas vibracionales y éstas a su vez a partir de las constantes de fuerza moleculares [47].

Por otra parte, para el cálculo de las basicidades relativas es posible plantear estudios sistemáticos que facilitan la cancelación de errores con la obtención de resultados confiables. Por tanto, la energía de protonación relativa teórica es proporcional a la entalpía relativa de protonación experimental siendo ésta la base del estudio de la basicidad relativa. Se conoce que la corrección por efectos de correlación electrónica es pequeña si no se varía el número de pares electrónicos del proceso reactivo [48]. El efecto de correlación electrónica también es pequeño si se mantiene la ordenación espacial de los pares electrónicos respecto a sus vecinos [49]. Para poder anular estos efectos se recurre al uso de las *reacciones isodésmicas*, también llamadas reacciones de separación de enlaces, las cuales explicaremos en la siguiente sección.

3.4 Reacciones isodésmicas

La parte más difícil de un cálculo de estructura electrónica es incorporar los efectos de correlación. Para lograr esto a su vez se necesitan conjuntos de base mayores y métodos correlacionados.

A menudo es posible representar reacciones dónde no sólo el número de pares electrónicos sea constante, sino también que los tipos de enlaces formales sean los mismos en ambos lados de la reacción; es decir, en éstas reacciones el número total de enlaces son idénticos en los reactantes y en los productos [50, 51]. Tales reacciones que conservan el número y los tipos de enlaces en ambos lados de la reacción se llaman *reacciones isodésmicas*.

En estas reacciones, el número de enlaces de cada clase (C-C, C=C, C-N, C-H, etc.) permanece constante, aunque puede cambiar la posición relativa de un enlace respecto a otro, por ejemplo,

$$CH_3\text{-}CH_2\text{-}NH_3^+ + NH_3 \rightarrow CH_3\text{-}CH_2\text{-}NH_2 + NH_4^+ \qquad (3.3)$$

El uso de reacciones isodésmicas permite, en gran parte, la cancelación de efectos debidos al tamaño de la base en el cálculo o incluso en algunos casos de aquellos debidos al empleo de geometrías estándar o parcialmente optimizadas, ya que éstos son similares en ambos lados de la ecuación. Existen varias maneras posibles de construir reacciones isodésmicas [26, 50].

3.5 Cargas atómicas

Mientras que el potencial electrostático es una cantidad físicamente significativa y bien definida que puede calcularse con precisión a partir de una función de onda razonablemente precisa, no hay una respuesta única y bien definida a la pregunta de qué carga hay sobre un átomo particular en una molécula. (Los términos carga atómica, carga atómica neta, y carga atómica parcial, se usan como sinónimos).

Una forma común de obtener cargas atómicas razonables, Q_α, es ajustando el potencial electrostático. Primeramente, se emplea una función de onda molecular para calcular los valores de ϕ en una malla de muchos puntos en la región fuera de la superficie de van der Waals de la molécula. A continuación, se sitúa la carga Q_α en cada núcleo α, y se calcula en cada punto de la malla la cantidad $\phi^{aprox} \equiv \sum_\alpha Q_\alpha \, e/4\pi\varepsilon_0 r_{i\alpha}$. Entonces, se varían los valores de Q_α (sujetos a la restricción de que sumen cero para la molécula

neutra), de forma que se minimice la suma de los cuadrados de las desviaciones $\phi_i^{aprox} - \phi_i$ en los puntos de la malla. Existen diferentes formas de elegir los puntos para obtener las cargas atómicas Q_a, que se llaman cargas ESP (cargas obtenidas de un potencial electrostático). Los esquemas más utilizados para el análisis de cargas son el método de Singh-Kollman, el CHELP y el CHELPG [26, 27] (cargas a partir de potenciales electrostáticos por el método de malla).

Finalmente, se menciona que se analizaron también otros descriptores de la densidad de carga globales, como son: la dureza, el momento dipolar y la polarizabilidad, los cuales se presentan con mas detalle en el apéndice I.

Capítulo 4

Metodología

El desarrollo de los métodos teóricos y el avance tecnológico de las computadoras ha permitido en los últimos años un tratamiento químico cuántico eficaz y confiable para el estudio de sistemas multielectrónicos. Algunos de estos sistemas son de gran interés en campos tecnológicos y farmacológicos [52, 53]. En los últimos años, la química teórica ha sido útil en la elucidación de fenómenos experimentales, los cuales durante mucho tiempo carecieron de alguna explicación, debido a que en muchas ocasiones la realización del experimento no era factible; tal era el caso de las estructuras de transición, radicales con vidas medias muy cortas, o bien, en aquellos casos en donde el experimento requería de condiciones extremas, ya sean de presión o temperatura por mencionar algunas de ellas.

En la introducción se mencionaron varios estudios y modelos experimentales acerca de las propiedades fisicoquímicas y estructurales de las sulfonamidas y el PABA, con base a lo mencionado previamente, y a diferencia de estos métodos; en este capítulo, se describe la metodología planteada de un estudio teórico realizado a nivel HF y TFD para cada una de las etapas realizadas en este trabajo de tesis. Ésta metodología se presenta en dos secciones; primeramente se analiza a las sulfonamidas N1 sustituidas (anillos de seis miembros, familia de las diazinas) por poseer grupos sustituyentes con características estructurales semejantes entre ellas.

Con la finalidad de validar el estudio anterior y determinar que características del modelo previamente planteado se conservan y cuales se modifican, en la segunda sección, se estudia un segundo grupo de sulfonamidas N1-sustituidas con diferentes grupos R; es

decir, con sustituyentes que presentan características estructurales completamente diferentes.

4.1 Sección A

Es importante mencionar que en esta parte del análisis se ha considerado incluir conjuntos de base con funciones difusas e incluir efectos de correlación, debido a que se analizan sistemas aniónicos y también con la finalidad de asegurarse que los efectos de correlación no modifiquen de manera considerable las la geometría de estas moléculas, así como las demás propiedades analizadas.

- Los cálculos de estructura electrónica se realizaron en una supercomputadora Silicon Graphics / Power Challenge con 18 procesadores R8000 y con una WorkStation OCTANE con dos procesadores R12000, utilizando el paquete computacional Gaussian, versiones 94 y 98 [26, 52].

- Las estructuras neutras fueron optimizadas a nivel RHF, mientras que las desprotonadas (aniónicas) y las protonadas (cationes) se optimizaron a nivel UHF, ambas con el conjunto base 6-31+G(d) [31, 32]. Las estructuras también se optimizaron usando la teoría de funcionales de la densidad, con la finalidad de analizar el efecto de correlación, utilizando el funcional B3LYP con la base 6-31+G(d) [31, 32], (las geometrías optimizadas de estas moléculas se presentan en el Apéndice II). Los cálculos puntuales se realizaron a nivel HF/6-31++G(d,p) y B3LYP/6-31++G(d,p), respectivamente. La corrección de la energía vibracional al punto cero (ZPE) se realizó al nivel HF/6-31+G(d) y B3LYP/6-31+G(d), respectivamente.

- La acidez del grupo amida se determinó mediante el cálculo de las energías de desprotonación, ΔE, [54, 55]. Las cuales se obtuvieron a partir de la desprotonación del átomo de H14 del grupo amida de acuerdo a la siguiente reacción:

$$AH \rightarrow A^- + H^+, \qquad (4.1)$$

donde un valor pequeño de ΔE, implica un grupo amido más ácido.

- El orden de enlace se calculó empleando el esquema de Mayer [35-38], con la finalidad de explorar otras alternativas para analizar la acidez del grupo amida.

- Las afinidades protónicas (AP's) del grupo *p*-amino se calcularon mediante las reacciones isodésmicas, de las cuales se obtienen buenos resultados de manera relativamente sencilla [26, 50, 51]. Para nuestro estudio de las afinidades protónicas hemos propuesto al par anilina/anilonio (Ph-NH_2/ Ph-NH_3^+); debido a que este sistema es muy semejante a nuestras moléculas.

Los cálculos de las afinidades protónicas (o entalpías) son dados de acuerdo a las siguientes reacciones en fase gaseosa

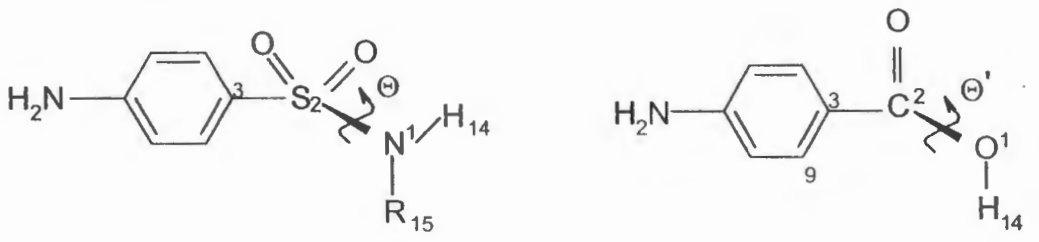
$$xH^+(g) + \text{Ph-}NH_2(g) \rightarrow x(g) + \text{Ph-}NH_3^+(g) \qquad (4.2)$$

donde *x* y xH^+ corresponden a las formas neutras y protonadas de las moléculas. Por medio de la afinidad protónica es posible analizar la basicidad del grupo *p*-amino; si los valores son grandes es indicativo de un grupo *p*-amino más básico.

- Las energías de protonación se calcularon protonando el nitrógeno N4 del grupo amino que se encuentra en posición *para* con respecto al grupo sulfonil y al carbonil para el caso del PABA.

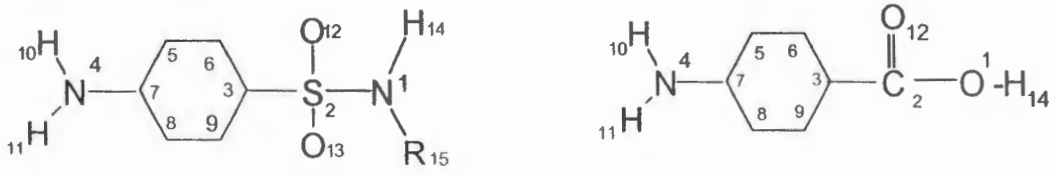
- Un estudio conformacional con la finalidad de explorar los parámetros geométricos y la planaridad que guardan estas moléculas. Las energías de torsión se calcularon variando

el ángulo θ (ver Figuras 4.1) con respecto al anillo bencénico en intervalos de 15 grados, desde 0 grados hasta 345 grados, con relajación de todo el sistema. Cabe mencionar que para las moléculas que se presentan en la sección B se consideraron intervalos de 30 grados en la rotación de los ángulo θ y θ′, debido a la presencia de confórmeros isoenergéticos. La figura (4.2), muestra la convención numérica utilizada en este trabajo de investigación.



Sulfanilamida N1-sustituida PABA

Figura 4.1 Los ángulos diedros son: R15-N1-S2-C3 para sulfonamidas (θ) e H14-O1-C2-C3 para el PABA (θ′)



Sulfanilamida N1-sustituida PABA

Figura 4.2 Asignación convencional de la numeración utilizada en el análisis geométrico y de cargas atómicas.

- Las cargas atómicas se determinaron a partir del potencial electrostático usando el esquema del Chelp [26].

- Un análisis de la polarizabilidad y del momento dipolar.

- La dureza [56-58] se calculó mediante la aproximación de diferencias finitas, la cual es definida como $\eta = \frac{(IP - EA)}{2}$ y la electronegatividad como $\chi = \frac{(IP + EA)}{2}$ [56]. De acuerdo con el teorema de Koopmans [59] para especies de capa cerrada, EA $\approx -\varepsilon_{LUMO}$, que corresponde a la afinidad electrónica e IP$\approx -\varepsilon_{HOMO}$, que es el potencial de ionización de las moléculas. Estos valores promedio se obtienen de los valores propios de los orbitales frontera: LUMO y HOMO. En este trabajo sólo nos enfocaremos al cálculo de la dureza.

- La visualización de las geometrías se realizó con el paquete computacional Spartan 4.0 [60] y Gauss View [61].

4.2 Sección B

Como se ha mencionado previamente, en esta sección se analiza un conjunto de moléculas derivadas de la sulfanilamida N1-sustituida, donde las características estructurales del grupo R son muy diferentes los dos tipos de sulfonamida; sin embargo, este análisis nos da la oportunidad de analizar si se preservan las mismas propiedades de estructura electrónica y sus propiedades fisicoquímicas, y de esta manera generalizar nuestro estudio para una sulfanilamida N1-sustituida con grupos estructuralmente diferentes.

La metodología para el análisis de este conjunto de moléculas es semejante al que se realizó en la sección A. Esta segunda parte es una generalización del modelo anterior, sólo que los cálculos se realizaron únicamente a nivel Hartree-Fock y con la base óptima 6-31G(d,p) [31]. Cabe mencionar que esta base se considera adecuada para un cálculo confiable, ya que en un estudio previamente realizado [30] sobre los diferentes conjuntos de bases, se encontró que esta base reproduce de manera aceptable los valores experimentales de rayos-X de la sulfanilamida, así como también los valores de rayos-X de la molécula de sulfatiazol.

- Todas las estructuras neutras se optimizaron sin restricciones de simetría a nivel Hartree-Fock restringido (RHF) [26], mientras que las moléculas desprotonadas (aniónicas) y protonadas fueron optimizadas a nivel Hartree-Fock no-restringido (UHF) [26], ambos con la base 6-31G(d,p) [31, 32]. Los cálculos puntuales se realizaron al mismo nivel de cálculo RHF/6-31G(d,p) y UHF/6-31G(d,p). Las energías vibracionales de corrección al punto cero (ZPE) se realizaron a nivel RHF/6-31G(d,p) y UHF/6-31G(d,p), respectivamente.

Capítulo 5

Análisis y discusión de resultados

Las sulfonamidas derivadas de la sulfanilamida N1-sustituida presentan un mismo grupo farmacóforo, sin embargo, las sulfonamidas tienen grupos sustituyentes R con características estructurales diferentes, lo que hace muy complejo el análisis de los resultados. Con la finalidad de tener un número menor de variables (heteroatómos) presentes en los grupos R, las sulfonamidas bajo estudio se agruparon considerando su semejanza estructural para facilitar el análisis del problema, como se mencionó en el Capítulo 1.

En este Capítulo, se presentan los resultados en dos secciones, en la sección A se analizan y discuten cada una de las etapas realizadas para la familia de las diazinas. Con la finalidad de generalizar y probar el modelo planteado previamente, en la sección B, se estudia un conjunto de sulfonamidas derivadas de la sulfanilamida-N1-sustituida, con sustituyentes que presentan características estructurales diferentes entre ellas, como se mencionó en el Capítulo uno y en la metodología.

Es importante recordar que el análisis de las sulfonamidas activas se realiza comparando las propiedades fisicoquímicas y de estructura electrónica de estas moléculas con la sulfanilamida (SNA), que es la molécula inactiva, y con la molécula inhibidora del PABA, las cuales se toman como una referencia para lograr un mejor entendimiento de la relación estructura actividad en estos compuestos.

La actividad *in vitro* a la cuál nos estaremos refiriendo durante todo el análisis se

define como la concentración mínima inhibitoria (CMI), la cual representa la concentración mínima necesaria de la droga para causar un efecto bacteriostático detectable contra la *E. coli* cuando el organismo crece en un medio sintético. Por tanto, valores pequeños de CMI implican actividades bacteriostáticas potentes. Cabe mencionar que el término actividad es interpretado como actividad bacteriostática en moléculas derivadas de la sulfanilamida N1-sustituida.

5.1 *SECCIÓN A*: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS DE LAS SULFONAMIDAS (familia de las diazinas)

Esta sección se presenta en cuatro partes:

En la *primera parte*, se analiza la acidez del grupo amido (-N1H14R) mediante las energías de desprotonación y del orden de enlace del (N1-H14). Los resultados obtenidos son correlacionados con los valores experimentales de pK_a y con sus respectivas actividades bacteriostáticas. *En la segunda parte*, se analizan las afinidades protónicas y las energías de protonación. Los valores de las afinidades protónicas y energías de protonación se comparan con sus respectivos valores de actividad bacteriostática. *En la tercera parte,* se analizan las barreras de energías relativas de torsión y los ángulos diedros. *En la cuarta parte*, se presenta un modelo teórico basado en las propiedades fisicoquímicas, de estructura electrónica y geométricas de las sulfonamidas analizadas cuando se comparan con los valores experimentales de pK_a y la actividad bacteriostática. Cabe destacar, que los cálculos realizados en esta sección se realizaron a nivel Hartree-Fock y B3LYP.

5.1.1 Energías de desprotonación

De la Tabla 1, los resultados muestran que las moléculas más ácidas son más activas, como fue observado por Bell-Roblin [19] y Seydel [22]. Es importante notar que se presentan tendencias entre la actividad y los valores experimentales de pK_a, los cuales están relacionados con los valores de actividad pequeños; es decir, valores pequeños de pK_a son indicativos de moléculas más activas, a excepción de la SPD, sin embargo el H14 de ésta molécula también es ácido. De acuerdo a nuestros resultados se observa que cuando se comparan las sulfonamidas activas con respecto a la sulfanilamida (SNA), que es la molécula inactiva, existe una relación entre los valores experimentales de pK_a y los valores teóricos de las energías de desprotonación, ΔE. Es decir, los valores experimentales más grandes de pK_a están asociados con valores de energías de desprotonación mayores, mostrándose con esta relación que los valores más pequeños de las energías de desprotonación están asociados con una actividad bacteriostática mayor.

Cabe mencionar que el H14 del PABA también presenta características ácidas; sin embargo, se destaca que el H14 del grupo amido de las sulfonamidas activas presenta una acidez más grande que el hidrógeno del PABA, debido a este comportamiento se observa que la acidez en fase gas del H14 del PABA es más semejante a la acidez del H14 de la molécula inactiva. De acuerdo a estos resultados podemos suponer que tanto la SNA como el PABA pueden entrar al sitio activo de la enzima, sin embargo, tanto la SNA como el PABA no poseen las características ácidas necesarias para inhibir la síntesis del ácido fólico, las cuales podrían involucrar especies no solamente neutras, sino también especies ionizadas por la facilidad con la que el protón dejaría a la molécula. Tanto las formas neutras como las ionizadas, podrían ser las responsables de la actividad bacteriostática. Hay que hacer notar que el valor experimental de la acidez de la molécula del PABA es mayor que la acidez de las sulfonamidas activas.

Por otra parte, se puede observar también que hay tendencias semejantes en nuestros resultados obtenidos a partir de cálculos con B3LYP y HF, los cuales corroboran la

evidencia experimental [19, 22] acerca de la acidez de las sulfonamidas; es decir, el grupo sulfonamida es responsable de las características ácidas de estas moléculas, apoyando así la idea original establecida experimentalmente por Bell-Roblin y Seydel sobre la existencia de la relación entre la actividad y la acidez de los compuestos de tipo sulfonamida. Es interesante ver que las diferencias entre los dos métodos teóricos son del orden de 7 kcal/mol, con valores más grandes para HF que para B3LYP.

Tabla 1. Energías de desprotonación, ΔE para sulfonamidas y PABA a niveles HF/6-31++G(d,p) //6-31+G(d) y B3LYP/6-31++G(d,p) //6-31+G(d).

Molécula	HF					B3LYP					$(pK_a)_{exp}$	[t]CMI Actividad *in vitro* (μmol/L)
	-E(u. a.) [*]Farm-NHR	ZPE (u. a.)	-E(u. a.) Farm-N⁻-R	ZPE (u. a.)	ΔE (kcal/mol)	-E(u. a.) [*]Farm-NHR	ZPE (u. a.)	-E(u. a.) Farm-N⁻-R	ZPE (u. a.)	ΔE (kcal/mol)		
SDZ	1149.51833	0.2173	1148.95812	0.2028	342.44	1154.71782	0.2015	1154.16997	0.1875	335.00	6.52	0.9
SMZ	1188.56522	0.2466	1188.00338	0.2321	343.46	1194.04426	0.2289	1193.49464	0.2149	336.11	6.98	0.95
SMT	1227.61194	0.2757	1227.04836	0.2611	344.49	1233.37061	0.2562	1232.81927	0.2422	337.19	7.4	1.7
SPD	1133.51471	0.2293	1132.95850	0.2151	340.12	1138.67346	0.2130	1138.12839	0.1993	333.44	8.4	4.8
SNA	887.96416	0.1552	887.39055	0.1409	350.97	891.57159	0.1441	891.00861	0.1302	344.55	10.5	128.0
PABA	473.25116	0.1421	472.69586	0.1276	348.46	476.08983	0.1321	475.54488	0.1183	341.96	4.8	

[*]Farm= Grupo Faramacóforo (grupo *p*-amino benzensulfonil)
[t]CMI=Concentración mínima inhibitoria (μmol/L)

5.1.2 Órdenes de enlace

En la Tabla 2 se presentan valores seleccionados de órdenes de enlace y valores experimentales de pK_a, se analiza el orden de enlace N1-H14 del grupo amida y el orden de enlace O1-H14 de la molécula de PABA. Un valor pequeño del orden de enlace es indicativo de un grupo más ácido, es decir, implica un enlace débil, lo cual esta relacionado a un protón que tiene características más ácidas.

Tabla 2. Órdenes de enlace a niveles HF/6-31++G(d,p) //6-31+G(d) y B3LYP/6-31++G(d,p) //6-31+G(d) para sulfonamidas y el PABA.

Molécula	HF			B3LYP			
	O1-H14	N1-H14	N1-R	O1-H14	N1-H14	N1-R	$(pK_a)_{exp}$
SDZ		0.749	0.979		0.744	1.119	6.52
SMZ		0.740	0.998		0.743	1.103	6.98
SMT		0.740	0.972		0.745	1.046	7.4
SPD		0.774	1.057		0.769	1.202	8.4
SNA		**0.848**	**0.848**		**0.859**	**0.859**	**10.5**
PABA	**0.790**			**0.783**			**4.8**

Si consideramos ahora a las tres diazinas, presentan valores muy semejantes entre ellas, al igual que los valores de pK_a; a medida que el valor de pK_a aumenta, el valor del orden de enlace también, entonces podemos decir que el protón de la SNA es menos ácido que el de las moléculas activas; hay que notar que el protón del PABA presenta

características menos ácidas que las moléculas activas, es decir, su acidez es más semejante a la de la molécula inactiva. Hay que hacer notar, que cuando comparamos la acidez de las moléculas activas con respecto al PABA y a la SNA, observamos las mayores diferencias de acidez de estas dos últimas moléculas cuando se comparan con las moléculas activas. Cabe mencionar también, que los valores experimentales de pK_a de las sulfonamidas están de acuerdo de manera general con los órdenes de enlace observados en la Tabla 2 en ambos niveles de teoría HF y B3LYP. Nuevamente, se prueba la evidencia de la relación entre la actividad y la acidez mediante el orden de enlace como un método alternativo.

Con la finalidad de analizar el efecto del sustituyente y su relación con las propiedades ácidas de estas moléculas, se analizaron las tendencias del orden de enlace del N1-R; se observó que el orden de enlace N1-R resultó ser mayor en las moléculas activas que en la de SNA, tanto en HF como en B3LYP. Un valor mayor de orden de enlace de N1-R implica un enlace más fuerte, por tanto de manera indirecta se enfatiza el efecto de las características electroatractoras del grupo R, ya que un enlace más fuerte es indicativo de un mayor efecto electro-atractor del sustituyente. Cabe mencionar que la SPD presenta el valor más grande para el orden de enlace, por tanto el efecto electro-atractor del sustituyente es mayor. Note que con B3LYP se observa una tendencia del orden de enlace en la familia de las diazinas con respecto al valor de pK_a y a la actividad; es decir, entre más grande es el orden de enlace, menor es el pK_a y mayor la actividad.

5.1.3 Afinidades protónicas y energías de protonación

Para el cálculo de las afinidades protónicas se han considerado los siguientes valores: para las energías totales a nivel HF/6-31++G(d,p)//6-31+G(d) para el par anilina/anilonio Ph-NH_2/ Ph-NH_3^+, son: -285.74760 u. a. y –286.10719 u. a., respectivamente; y para B3LYP/ 6-31++G(d,p)//6-31+G(d) para el par anilina/anilonio Ph-NH_2/ Ph-NH_3^+, son: -287.63111 u. a. y -287.97903 u. a., respectivamente.

En la Tabla 3, se presentan los valores para las afinidades protónicas y las energías de protonación. Primeramente, se observa que los valores de las afinidades protónicas a nivel HF y B3LYP resultaron ser más grandes para la molécula inactiva y los valores más pequeños corresponden a las moléculas activas en ambos niveles de teoría. De esta manera se corrobora que las moléculas más activas poseen un grupo *p*-amino menos básico con respecto al grupo *p*-amino de la molécula inactiva (SNA). Hay que hacer notar que el grupo *p*-amino de la molécula del PABA presenta una valor de la afinidad protónica semejante al de las sulfonamidas activas, lo cual nos sugiere que la afinidad por el sitio activo está asociada con un grupo *p*-amino ligeramente básico; es decir, cuando las moléculas activas y la molécula inactiva compiten por el sitio activo, las moléculas activas interactúan de manera más eficaz que la molécula inactiva cuando entra al sitio de interés. Sin embargo, es importante observar que las moléculas más activas presentan un valor de afinidad protónica intermedio entre el antagonista PABA y la molécula inactiva (SNA); la actividad bacteriostática está asociada con grupos *p*-amino poco básicos y grupos amido ácidos.

Por otra parte, se observa también que las energías de protonación, E_p, a nivel B3LYP y HF son más grandes para las moléculas activas que para la molécula inactiva; es decir, las moléculas activas poseen valores más grandes de energías de protonación negativas lo cual significa que los valores más negativos corresponden a grupos básicos relativamente menores, al compararlos con el grupo *p*-amino de la SNA, corroborando así nuevamente que el grupo *p*-amino de las sulfonamidas es menos básico que el de la SNA lo cual nos permite suponer que las moléculas activas interactuarían con mayor eficacia que la

inactiva debido a las características semejantes a la molécula del (PABA). Hay que notar que no hay tendencias claras en las afinidades protónicas y energías de protonación para la familia de las diazinas y la SPD en ambos niveles de teoría. No obstante, en las diazinas se observa una tendencia clara en ambos niveles de teoría, siendo que la SDZ es la molécula menos básica en el grupo de las diazinas. Nuestros cálculos teóricos nos permiten apoyar la hipótesis experimental, acerca de la importancia de la basicidad del grupo *p*-amino como un factor importante en la actividad bacteriostática de estas moléculas, que se corrobora mediante dos diferentes vías, es decir, tanto por las afinidades protónicas como por las energías de protonación en el nitrógeno *p*-amino, y por medio de dos diferentes niveles de teoría, HF y B3LYP. Nótese que las diferencias de los valores entre los dos métodos tanto de las afinidades protónicas como de las energías de protonación son del orden de 1 kcal/mol y 3 kcal/mol, respectivamente, con valores ligeramente más grandes para HF que para B3LYP.

Tabla 3. Afinidades protónicas y energías de protonación a niveles HF /6-31++G(d,p) // 6-31+G(d) y B3LYP/6-31++G(d,p) //6-31+G(d) para sulfonamidas y PABA

molécula	HF				B3LYP			
	$-EM^0$ (u. a.)	$-EM^+$ (u. a.)	E_{AP} (kcal/mol) $PhNH_2/PhNH_3^+$	$-E_p$ (kcal/mol)	$-EM^0$ (u. a.)	$-EM^+$ (u. a.)	E_{AP} (kcal/mol) $PhNH_2/PhNH_3^+$	$-E_p$ (kcal/mol)
SDZ	1149.51833	1149.85945	8.33	214.06	1154.71782	1155.05389	7.43	210.89
SMZ	1188.56522	1188.90637	8.31	214.08	1194.04426	1194.38066	7.23	211.09
SMT	1227.61194	1227.95442	7.48	214.91	1233.37061	1233.70854	6.27	212.05
SPD	1133.51471	1133.85642	7.96	214.42	1138.67346	1139.01070	6.70	211.62
SNA	**887.96416**	**888.30410**	**9.07**	**213.31**	**891.57159**	**891.90672**	**8.03**	**210.30**
***PABA**	**473.39329**	**473.73566**	**7.55**	**214.84**	**476.22196**	**476.55822**	**7.32**	**211.00**

E_{AP} es la afinidad protónica correspondiente a la reacción p-NH_2-Ph-SO_2-NHR + H^+ ⟶ p-NH_3^+-Ph-SO_2-NHR
E_{AP} es la afinidad protónica correspondiente a la reacción p-NH_2-Ph-CO_2-H+ H^+ ⟶ p-NH_3^+-Ph-CO_2-H
E_p es la energía de protonación

5.1.4 Cargas atómicas

En la Tabla 4 se presentan los valores de las cargas atómicas derivadas del potencial electrostático [26, 27, 28] para los átomos de N4, los grupos SO_2, CO_2 y los farmacóforos.

Tabla 4. Cargas atómicas de átomos y grupos para sulfonamidas y PABA a niveles HF/6-31++G(d,p) //6-31+G(d) y B3LYP/6-31++G(d,p) //6-31+G(d).

	HF				B3LYP			
Molécula	**$N4_{amino}$**	**SO_2**	**CO_2**	**Grupo Farmacóforo**	**$N4_{amino}$**	**SO_2**	**CO_2**	**Grupo Farmacóforo**
SDZ	-0.9103	0.2371		-0.2366	-0.7946	0.1364		-0.2060
SMZ	-0.6577	0.2163		-0.2119	-0.6299	0.1436		-0.1875
SMT	-0.7247	0.2174		-0.2633	-0.6769	0.1876		-0.1926
SPD	-0.9182	0.2543		-0.2531	-0.7660	0.1856		-0.2089
SNA	**-0.6470**	**0.2121**		**-0.3100**	**-0.5535**	**0.1271**		**-0.2572**
PABA	**-0.7991**		**-0.4490**	**-0.4344**	**-0.6870**		**-0.4460**	**-0.3771**

Los valores de las cargas atómicas están en unidades atómicas (u. a)

Con la finalidad de investigar si la carga negativa del grupo SO_2 está relacionada con la actividad bacteriostática como fue señalado por Bell-Roblin [19], observamos que contrariamente a la propuesta de estos autores, nuestros resultados muestran que las sulfonamidas activas están caracterizadas por tener una carga positiva en el grupo SO_2, que resulta ser más grande que la carga de la molécula inactiva, SNA, en ambos niveles de teoría. En la literatura encontramos que Foernzler y Martin [23] también obtuvieron una carga positiva para el grupo SO_2. Sin embargo, Bell y Roblin propusieron que el grupo SO_2

debería presentar una carga negativa como la carga que tiene el grupo CO_2, en la molécula del PABA, debido a la analogía que realizaron con respecto a la semejanza estructural entre las sulfonamidas y el PABA lo cual no se esperaría porque los oxígenos unidos al azufre al igual que los grupos R en las sulfonamidas son grupos electro-atractores, los cuales dejan al átomo de azufre con una carga más positiva; a diferencia del PABA que no tiene unido ningún grupo electro-atractor. No obstante, nuestros cálculos teóricos muestran que el grupo CO_2 del PABA sí posee una carga negativa, lo cual esta de acuerdo con los estudios experimentales.

Por otra parte, con la finalidad de analizar la carga del grupo farmacóforo y el efecto de las propiedades electroatractoras del grupo sustituyente; observamos que la carga del grupo farmacóforo en la molécula inactiva y en la molécula del PABA son más negativas, al comparar con las moléculas activas en ambos niveles de cálculo. Este resultado corrobora la influencia de las propiedades electro-atractoras del grupo R, las cuales son importantes en la determinación de la actividad de estas moléculas debido a las características de las fuerzas electro-atractoras del grupo R que inducen una carga negativa más pequeña en el grupo farmacóforo y una acidez más grande en el grupo amida.

Nuestros resultados también muestran que las moléculas más activas de esta familia poseen una carga negativa más grande en el átomo de N4 que las moléculas inactivas en ambos niveles de teoría. Es importante notar que el N4 del PABA también posee una carga negativa más grande que el N4 de la molécula de SNA y menor que la carga de las sulfonamidas activas; lo cual confirma la evidencia anterior, es decir, que el N4 de las sulfonamidas activas podrían ser posibles sitios de interacción por poseer una carga negativa, facilitando incluso una competitividad entre el PABA y la SNA por la interacción con algún centro con carga opuesta. Este resultado muestra una concordancia con la hipótesis propuesta por Seydel [22] en la cual supone que el grupo *p*-amino debe ser un grupo estrictamente no sustituido debido a que podría ser un posible sitio de interacción con el receptor. Debido a que no se obtuvieron tendencias claras de las cargas del N1, la información correspondiente a éstas cargas se presentan en la tabla III.1 en el Apéndice III.

5.1.5 Energías de torsión relativas

En la Tabla 5, se presentan las barreras energéticas de torsión relativas de las sulfonamidas y el PABA, con la finalidad de analizar la rigidez de las moléculas. Se observa que la molécula inactiva (SNA), presenta la barrera de torsión más pequeña cuando se compara con las barreras de las sulfonamidas activas y del PABA. Cabe destacar que la molécula del PABA posee la barrera más grande para la energía relativa de torsión, nótese que las moléculas activas poseen valores similares para las energías de torsión para ambos métodos.

Tabla 5. Barreras energéticas de torsión relativas para las sulfonamidas y el PABA a niveles HF/6-31++G(d,p) //6-31+G(d) y B3LYP/6-31++G(d,p) //6-31+G(d).

Molécula	Ángulo de Torsión (θ)	HF	B3LYP
		Barreras de Energía (kcal/mol)	Barreras de Energía (kcal/mol)
SDZ	165^0	4.93	4.18
SMZ	165^0	4.68	3.88
SMT	165^0	4.81	4.00
SPD	165^0	5.66	4.84
SNA	345^0	**0.80**	**0.71**
PABA	300^0	**8.70**	**7.34**

De acuerdo a lo anterior podemos observar que las moléculas activas se caracterizan por tener estructuras rígidas. Esta tendencia es la misma en ambos niveles de teoría. Es importante notar que en ambos métodos se observan valores similares de energías de torsión con diferencias menores a 1 kcal/mol; siendo más grandes los valores obtenidos a nivel HF.

Se observa que la molécula del PABA presentó una barrera más grande que las sulfonamidas activas, lo cual nos sugiere que los sustituyentes le confieren una menor rigidez, o bien, una ligera flexibilidad a las moléculas activas; sin embargo, estas barreras no deben ser tan pequeñas ya que se perdería actividad como es el caso de la SNA; es decir, una barrera de torsión no tan rígida favorece de alguna manera la interacción de la molécula con el receptor, siendo la rigidez un factor importante que contribuye en la actividad bacteriostática de estos sistemas.

Finalmente, podemos decir que el sustituyente juega un papel crucial en la actividad de estas moléculas, ya que no basta con la rigidez de la molécula, sino que también son de gran importancia las propiedades fisicoquímicas que se presentan en estas moléculas, las cuales son debidas al efecto electro-atractor del sustituyente.

5.1.6 Ángulos diedros

Los valores que se presentan en la Tabla 6 para los ángulos diedros nos permiten corroborar las propuestas de Kumler–Halverstad [18] y Kumler-Strait [21] acerca de la relación entre la planaridad del grupo *p*-amino con la actividad bacteriostática de las sulfonamidas.

Tabla 6. Valores para los ángulos diedros de las sulfonamidas y el PABA a niveles RHF /6-31++G(d,p)//6-31+G(d) y B3LYP/6-31++G(d,p)//6-31+G(d)

	HF		B3LYP	
Molécula	**N4-C7-C5-C6**	**N4-C7-C8-C9**	**N4-C7-C5-C6**	**N4-C7-C8-C9**
SDZ	181.98	177.75	182.29	177.64
SMZ	181.96	177.73	182.27	177.69
SMT	182.27	178.05	182.54	177.73
SPD	182.26	178.03	182.53	177.71
SNA	**177.35**	**182.65**	**177.30**	**182.69**
PABA	**182.30**	**177.69**	**182.52**	**177.47**

Los ángulos diedros están dados en grados (^{0}).

Un valor cercano a 180 grados es evidencia de planaridad para los ángulos diedros N4-C7-C5-C6 y N4-C7-C8-C9. Nuestros resultados ilustran que todas las moléculas activas presentan valores de ángulos diedros que son muy cercanos a 180 grados. Cabe mencionar que la molécula inactiva y el PABA presentan desviaciones mayores a 180 grados en los dos ángulos diedros analizados. Es decir, las moléculas activas presentan un átomo de nitrógeno más coplanar al anillo bencénico que la SNA y el PABA. Este resultado sugiere una mayor planaridad del grupo *p*-amino, el cual podría ser un factor importante que contribuye a la actividad biológica de estas moléculas.

5.1.7 Dureza, momento dipolar y polarizabilida

En la Tabla III.2 del Apéndice III, se presentan los descriptores de la densidad (dureza, momento dipolar y polarizabilidad). Es importante mencionar que la dureza, el momento dipolar y la polarizabilidad que se analizan en esta sección son parámetros globales y no locales. Estos descriptores son importantes para conocer de manera global el comportamiento de la densidad de carga.

De acuerdo a la Tabla III.2, nuestros resultados muestran que la SDZ presenta el valor más pequeño de dureza respecto a las demás sulfonamidas. Se observa también que el PABA tiene un valor más pequeño de dureza que la SNA. Hay que notar que en las tres primeras diazinas se observa una tendencia; es decir, a medida que aumenta la actividad disminuye la dureza, lo que nos indica que una molécula activa es más blanda, o bien, más reactiva.

Con respecto al momento dipolar se observa que las sulfonamidas activas presentan valores de momento dipolar más grandes que el PABA. Cabe señalar que no se observaron tendencias claras en todo el grupo de moléculas; sin embargo, estos valores de momento dipolar podrían estar asociados a las estructuras de tipo quinoide que pueden presentarse en estas moléculas.

Para la polarizabilidad, nuestros resultados muestran que las sulfonamidas activas presentan valores más grandes de polarizabilidad que la SNA y el PABA. Es importante notar que la polarizabilidad del PABA y la SNA son muy semejantes. Se observa también una tendencia de la polarizabilidad en las tres primeras diazinas. Cabe destacar que de estas diazinas, la más activa es la que tiene el valor más pequeño de polarizabilidad.

5.1.8 Modelo de las propiedades fisicoquímicas y estructurales de las sulfonamidas (familia de las diazinas)

De acuerdo al estudio teórico realizado se encontró que las moléculas que presentan actividad bacteriostática tienen características especificas con respecto a sus propiedades fisicoquímicas y estructurales cuando se comparan las sulfonamidas activas y la sulfanilamida que es la molécula inactiva y la molécula antagonista del PABA

- **Poseen un grupo amido con características ácidas**
- **Presentan un grupo *p*-amino relativamente básico**
- **El grupo SO_2 tienen una carga positiva relativamente grande**
- **El N4 presenta una carga negativa relativamente alta**
- **Estructuras rígidas**
- **Estructuras planas (es decir, la coplanaridad del N4 con respecto al anillo bencénico es un factor importante)**

5.2 *SECCIÓN B:* SULFANILAMIDAS N1-SUSTITUIDAS CON GRUPOS ESTRUCTURALMENTE DIFERENTES.

Con la finalidad de generalizar y probar el modelo propuesto en la sección anterior, se analizó otro conjunto de moléculas derivadas de la sulfanilamida N1-sustituida con grupos con características estructurales diferentes y que poseen actividad bacteriostática. Es importante mencionar que la metodología utilizada en esta sección es semejante a la realizada en la sección anterior, sólo que los cálculos se realizaron únicamente a nivel Hartree-Fock y con la base óptima 6-31G(d,p) como se mencionó anteriormente.

Los valores experimentales de las actividades y los valores del pK_a relacionados con el grupo sulfonamida para todas las moléculas estudiadas fueron tomados de la ref. [10].

5.2.1 Energías de desprotonación

De los resultados que se presentan en la Tabla 7, no se observan tendencias claras para las energías de desprotonación y las actividades en este grupo de moléculas. Sin embargo, de manera general se observa claramente que las moléculas activas presentan una mayor acidez en el grupo sulfonamido que la sulfanilamida que es la molécula inactiva, y que la molécula del PABA. Cabe destacar que la acidez del PABA es semejante a la acidez de la SNA. Nuestros resultados muestran que las diferencias en la acidez entre las moléculas activas y las no activas (incluyendo al PABA), es uno de los factores más importantes que se asocian a la actividad bacteriostática en este tipo de moléculas, como hemos observado a lo largo del análisis.

Estos resultados muestran que los valores experimentales de pK_a más pequeños están asociados con diferencias más pequeñas de energías de desprotonación, y al mismo tiempo con valores de actividad más grandes, lo cual esta de acuerdo con nuestro modelo. Nuestros resultados a nivel Hartree-Fock corroboran la evidencia experimental [19, 22] de que la acidez de estas moléculas se debe al grupo amida.

Tabla 7. Energías de desprotonación, ΔE, para sulfanilamidas N1-sustituidas. Calculadas a nivel HF/6-31G(d,p) // 6-31G(d,p).

Molécula	-E (u.a.) †Farma-NHR	ZPE	-E (u. a.) Farma-N⁻-R	ZPE	ΔE (kcal/mol)	$(pK_a)_{exp}$	Actividad *in vitro* (μmol/L)
SSX	1209.21082	0.2561	1208.67577	0.2419	335.72	5.0	2.15
SCA	1039.53684	0.1955	1038.99361	0.1817	340.88	5.4	2.3
SNU	1055.55796	0.1849	1055.01604	0.1716	340.06	5.5	32.2
SMX	1170.20348	0.2272	1169.65518	0.2127	344.06	6.0	0.8
SFZ	1340.83605	0.29733	1340.30310	0.2833	334.43	6.1	1.0
STZ	1453.88481	0.1940	1453.34872	0.1801	336.40	7.2	1.6
SSM	1227.30975	0.2756	1226.76926	0.2614	339.16	7.4	1.5
SDX	1209.26273	0.2566	1208.72050	0.2427	340.26	7.4	4.0
SNA	**887.79264**	**0.1553**	**887.22313**	**0.1410**	**357.37**	**10.5**	**128.0**
PABA					**353.08**	**4.8**	

†Farma= Faramacóforo (grupo *p*-amino bencensulfonil)

5.2.2 Orden de enlace.

En la Tabla 8 se presentan algunos valores seleccionados para los órdenes de enlace, los cuales se comparan con valores experimentales de pK_a.

Tabla 8. Órdenes de enlace para sulfanilamidas N1-sustituidas. Calculados a nivel HF/6-31G(d,p) // 6-31G(d,p) y valores experimentales de pK_a.

Molécula	O1-N14	N1-H14	N1-R	$(pK_a)_{exp}$
SSX		0.867	0.893	5.0
SCA		0.862	0.943	5.4
SNU		0.862	0.941	5.5
SMX		0.864	0.881	6.0
SFZ		0.870	0.877	6.1
STZ		0.863	0.932	7.2
SSM		0.859	0.924	7.4
SDX		0.857	0.918	7.4
SNA		**0.881**	**0.881**	**10.5**
PABA	**0.865**			**4.8**

Se observa que el orden de enlace para el N1-H14 en las moléculas activas tiene un valor más pequeño que el orden de enlace de la molécula inactiva, indicando un grupo amido más ácido, lo cual está de acuerdo con la evidencia experimental y con nuestro modelo teórico propuesto. Nótese que no se observan tendencias entre los órdenes de enlace

para estas moléculas. Cabe mencionar que los valores del orden de enlace del PABA son muy cercanos a los valores observados para las moléculas SMX y STZ.

Para el sustituyente N1-R se encontraron valores más grandes del orden de enlace para las moléculas activas que para la molécula inactiva (SNA), a la que le corresponde el valor más grande de pK_a, lo cual nos permite concluir que un enlace fuerte podría indicar propiedades electro-atractoras más grandes en el grupo sustituyente. De esta manera se enfatizan nuevamente las características electroatractoras del sustituyente, el cual contribuye de manera importante a la acidez del hidrógeno H14. De manera general, podemos destacar que el efecto del sustituyente es un factor importante que contribuye a la actividad bacteriostática de este tipo de moléculas. Nótese, que las moléculas SMX y SFZ, presentan un valor de orden de enlace N1-R semejante al valor que presenta la SNA.

5.2.3 Cargas atómicas

En la Tabla 9 presentamos valores de las cargas atómicas derivadas del potencial electrostático [26] para los átomos de N4, los grupos SO_2, CO_2 y el farmacóforo.

Tabla 9. Cargas atómicas para los átomos de N4, grupos SO_2, CO_2 y Farmacóforo para sulfanilamidas N1-sustituidas y PABA a nivel HF/6-31G(d,p).

Molécula	$N4_{amina}$	SO_2	CO_2	Grupo Farmacóforo
SSX	-0.8507	0.2272		-0.2629
SCA	-1.0273	0.1725		-0.1600
SNU	-1.0455	0.1747		-0.2103
SMX	-0.8864	0.1767		-0.2353
SFZ	-0.9598	0.1907		-0.1518
STZ	-0.9169	0.2340		-0.2633
SSM	-0.9181	0.1661		-0.2499
SDX	-0.7726	0.2162		-0.2301
SNA	**-0.7098**	**0.1937**		**-0.3496**
PABA	**-0.8270**		**-0.4489**	**-0.4173**

Los valores de las cargas atómicas están dados en unidades atómicas (u. a)

De acuerdo a la Tabla 9, nuestros resultados muestran que las moléculas activas poseen una carga positiva en el grupo SO_2, comparadas con el grupo CO_2 de la molécula del PABA. Hay que notar que no se observan tendencias claras de las cargas del grupo SO_2,

lo cual podría ser debido al efecto del sustituyente. Cabe mencionar que el CO_2 posee una carga negativa, lo cual esta de acuerdo con los resultados experimentales.

Con respecto al grupo farmacóforo, se observa una carga negativa más pequeña en las moléculas activas cuando se comparan con la molécula inactiva y con el PABA, observándose de esta manera nuevamente el efecto electro-atractor de los grupos sustituyentes. Estos resultados ilustran la contribución de las propiedades electro-atractoras del grupo R en la actividad biológica de estas moléculas. Es importante notar que la carga del N4 es más negativa en las moléculas activas que en la molécula inactiva, lo cual está de acuerdo con el modelo antes mencionado.

5.2.4 Energías de torsión relativas

En la Tabla 10 se presentan los valores de energías de torsión relativas con el fin de analizar la rigidez de las sulfonamidas N1-sustituidas.

Tabla 10. Energías relativas de las barreras de torsión para las sulfanilamidas N1-sustituidas a nivel HF/6-31G(d,p).

Molécula	Ángulo de Torsión (θ)	Energía relativa (kcal/mol)	Actividad *in vitro* (μmol/ L)
SSX	270^0	1.85	2.15
SCA	270^0	6.62	2.3
SNU	270^0	3.29	32.2
SMX	180^0	1.556	0.8
SFZ	210^0	2.11	1.0
STZ	210^0	1.747	1.6
SSM	150^0	1.689	1.5
SDX	210^0	5.70	4.0
SNA	**345^0**	**1.14**	**128.0**
PABA	**300^0**	**8.78**	

De los resultados presentados en la Tabla 10, se observa que la molécula inactiva SNA presenta la barrera de torsión más pequeña con respecto a las moléculas activas y a la molécula del PABA, las cuales presentan barreras de torsión más grandes. De acuerdo a los

resultados obtenidos, notamos claramente que las moléculas activas están caracterizadas por presentar una estructura rígida, lo cual está de acuerdo con el modelo.

Es importante notar que la rigidez podría jugar un papel importante en la actividad de estas moléculas cuando interacciona con el sitio de interés.

5.2.5 Dureza, momento dipolar y polarizabilidad

En el apéndice III se presentan los descriptores de la densidad de carga globales de dureza, momento dipolar y polarizabilidad, para las sulfanilamidas N1-sustituidas, cuando tenemos grupos R diferentes (Tabla III.3).

Se observa que en la molécula del PABA presenta el valor de dureza más pequeño respecto a las sulfonamidas activas. Cabe mencionar que las moléculas de SNA y SFZ presentan los valores más grandes de dureza. En general, no se observaron tendencias claras de dureza en las sulfanilamidas N1-sustituidas con diferentes grupos R.

En el caso del momento dipolar, no se observaron tendencias claras, sin embargo, el PABA presenta el valor más pequeño de momento dipolar, al igual que las moléculas SSX y SDX. No obstante, las demás sulfonamidas, incluyendo la SNA, presentan un momento dipolar mayor que el del PABA, lo cual está de acuerdo con las propuestas de Kumler-Daniels con respecto a las estructuras de tipo quinoide que se presentan en las sulfonamidas.

Con respecto a la polarizabilidad, se observa que todas las moléculas activas presentan una mayor polarizabilidad que la SNA y el PABA, lo que nos hace suponer que las moléculas activas son más polarizables, por lo que este factor podría contribuir de manera importante en la actividad de estas moléculas.

De acuerdo al estudio realizado de un grupo de sulfonamidas con grupos R que presentan características estructurales diferentes, a nivel HF/6-31G(d,p), estos resultados comprueban la evidencia de que se preservan las siguientes características en sus propiedades fisicoquímicas y estructurales, cuando se comparan dichas propiedades con las moléculas de sulfanilamida (molécula inactiva) y el PABA.

- Contienen un grupo amido con características ácidas
- El grupo SO_2 debe presentar una carga positiva
- El N4 debe presentar una carga negativa relativamente grande
- Son estructuras relativamente rígidas

Conclusiones

Con la finalidad de entender mejor la relación estructura química y la actividad biológica de las sulfonamidas derivadas de la sulfanilamida, el presente trabajo representa un estudio HF y DFT en fase gas, con el cual se intenta proporcionar un modelo teórico de estructura electrónica y de sus propiedades fisicoquímicas las cuales están asociadas con su actividad bacteriostática, por lo que podemos plantear las siguientes conclusiones.

- De acuerdo a nuestros resultados obtenidos las sulfonamidas N1-sustituidas, que poseen actividad bacteriostática están caracterizadas por poseer un grupo *p*-amino poco básico, o bien, relativamente ácido.

- La energía de desprotonación muestra que existe una relación directa entre la acidez del grupo amida y la actividad bacteriostática; es decir, un valor de acidez más grande es reflejo de una actividad mayor para este tipo de moléculas. Este resultado también se corroboró mediante los cálculos del orden de enlace a través del análisis del N1-H14.

- El orden de enlace de N1-R muestra que las propiedades electro-atractoras / electro-donadoras del grupo R influyen directamente en la acidez del grupo amida y son un factor importante que contribuye a la actividad de estas moléculas.

- Se encontró que las cargas del grupo SO_2 y N4 están relacionadas con la actividad bacteriostática, es decir, las moléculas activas presentan una carga más grande en el átomo de N4 y una carga positiva más grande en el grupo SO_2.

- Un análisis de cargas en el grupo farmacóforo ilustra que las propiedades electro atractoras del grupo R influyen en la actividad.

- Los resultados de los ángulos diedros sugieren que la planaridad del grupo amino unido al anillo bencénico juega un papel importante en la actividad de estas moléculas.

- Un estudio de las energías de torsión mostró que las moléculas que presenta actividad bacteriostática son moléculas con estructuras rígidas.

Los factores previamente mencionados, tanto de las propiedades ácidas, básicas, de estructura geométrica y electrónicas, se consideran importantes en el esquema de la relación estructura actividad, ya que nos dan la pauta a poder suponer posibles sitios reactivos con características de nucleófilos o electrófilos, los cuales podrían ser sitios de posibles interacciones

entre la droga y el receptor, así como también nos da la oportunidad de poder plantear un modelo especifico para una determinada familia de sulfonamidas (familia de las diazinas), el cual presenta las siguientes características:

- Poseen un grupo amido con características ácidas
- Presentan un grupo *p*-amino relativamente básico
- El grupo SO_2 tienen una carga positiva relativamente grande
- El N4 presenta una carga negativa relativamente alta
- Estructuras rígidas
- Estructuras planas (Farmacóforo)

APORTACIONES

La aportación científica más importante de esta investigación es la caracterización de la estructura electrónica y de las propiedades fisicoquímicas de un conjunto de sulfonamidas N1-sustituidas, tanto en la versión generalizada como para una familia determinada de moléculas con características estructurales específicas, lo que nos permite concluir que las propiedades fisicoquímicas influyen fuertemente en la actividad bacteriostáticas de estas moléculas

Cabe mencionar que el estudio teórico de las propiedades fisicoquímicas y estructurales de las sulfonamidas, nos ha permitido proporcionar bases más firmes y confiables para el planteamiento de una futura metodología en el mecanismo de acción de estas moléculas y entender mejor la relación estructura química y la actividad biológica de este tipo de moléculas.

PERSPECTIVAS

Como parte de esta tesis doctoral y de acuerdo a los resultados obtenidos, es importante ampliar este estudio realizando cálculos que incluyan el efecto del solvente, proponer un mecanismo de reacción entre el fármaco y su receptor, así como también utilizar técnicas de modelado molecular y buscar los posibles sitios de interacción con su receptor. Lo cual sería de enorme utilidad para establecer la relación entre la estructura química y la actividad bacteriostática de estas moléculas.

Bibliografía

[1] S. Fraga. *Química Teórica: Estructura, Interacciones y Reactividad*, (Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid, 1987).

[2] *Drug Design*. Ed. E. J. Ariëns (Academic Press, New York, 1971).

[3] G. L. Patrick. *An Introduction to Medicinal Chemistry*, (Oxford University Press Inc., New York, 1995).

[4] C. A. López, *Introducción a la Química Farmacéutica*, (Mc Graw-Hill Interamericana de Madrid, 1996).

[5] S. Wilson, *Chemistry by Computer* (University of Oxford, London, 1986).

[6] C. Hansch, P. G. Sammes and J. B. Taylor, *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Ed. Oxford –, New – York 1st Ed. New York, 1990).

[7] J. H. Gaddum. *Pharmacology* (5th Ed. Oxford University Press, London, 1959)

[8] L. B. Kier, *Molecular Orbital Theory in Drug Research,* (Academic Press, London, 1971).

[9] M. Trefouel, F. Nitti y D. Bovet, *C. R. Soc. Biol.* París, **120**, (1935), 756.

[10] *Burger´s Medicinal part II.* Ed. by M. E. Wolff (4th Ed. Wiley; New York, 1979)

[11] Kir-Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, **V**, 795 (3th Ed. Wiley – Interscience, New York, 1978).

[12] R. B Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action* (Academic Press, Inc., New York, 1992)

[13] D. D. Woods, *J. Gen. Microbiol*, **29**, (1962), 687.

[14] G. M. Brown, *J. Biol. Chem*, **237**, (1962), 536.

[15] P. A. Fieldes, *Lancet*, **1**, (1940), 955.

[16] F. Z. Sigmud, *J. Biol. Chem*, **4**, (1963) 238.

[17] C. Robert and B. Pullman, *Biochem. Biophys. Acta*, **89**, (1964), 232.

[18] W. D. Kumler, and I. F. Halverstadt, *J. Am. Chem. Soc*, **63** (1941), 2182.

[19] P. H. Bell and R. O. Roblin, Jr, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, (1942), 2905.

[20] W. D. Kumler and T. C. Daniels, *J. Am. Chem. Soc*, **65** (1943), 2190.

[21] W. D. Kumler and L. M. Strait, *J. Am. Chem. Soc.* **65**, (1943), 2349.

[22] J. K. Seydel, *J. Pharm. Sci.* **57**, (1968), 1455.

[23] E. C. Foerzler and A. N. Martin, *J. Pharm. Sci.* **56**, (1967), 608.

[24] J. O. Morley, Int. J. Quantum. Chem. **66**, (1998), 141

[25] F. L Pilar, *Elementary Quantum Chemistry* (McGraw-Hill, New York, 1968)

[26] J. B Foresman and A. Frisch, *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, (2^{nd} Ed., Gaussian Inc., Pittsburgh, 1995).

[27] I. N. Levine *Química Cuántica*, (Prentice Hall, Madrid, 2001).

[28] M. Born and J. R. Oppenheimer. *Ann. Physik,* **84**, (1927), 457.

[29] A. Szabo and N. Ostlund, *Modern Quantum Chemistry*, (Dover Publications, Inc., New York, 1996)

[30] C. Soriano C., *Estudio Teórico de Agentes Anti-lepra*. Tesis de Mestría UAM-I México, D. F., (1997).

[31] W. J. Hehre, L. Radom, y J. A. Pople. *Ab initio Molecular Orbital* (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1986).

[32] J. Sauer, *Chem. Rev.* **89**, (1989), 199.

[33] R.G. Parr and W. Yang. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules* (Oxford University, New York, 1994)

[34] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **98**, (1993), 1372.

[35] I. Mayer, *Int. J. Quantum. Chem.* **34**, (1986), 477.

[36] I. Mayer, *Int. J. Quantum. Chem.* **26** (1984), 151.

[37] I. Mayer. *Chem. Phys Lett.* **110** (1984), 440.

[38] I. Mayer, *Theor. Chim. Acta.* **67** (1985), 315.

[39] J. E. Del Bene, *J. Comp. Chem.* **6** (1985), 296.

[40] M. J. Frisch, J. E. Del Bene, K. Raghavachari and J. A. Pople. *Chem. Phys Lett.* **83**, (1981), 240.

[41] J. E. Del Bene, M. J. Frisch, K. Raghavacharl and J. A. Pople, *J. Phys. Chem.* **86**, (1982), 1529.

[42] J. E. Del Bene, *Chem. Phys. Lett.* 94 (1983), 213.

[43] J. Catalán and J. L. G. de Paz. *Nuevas Tendencias* (1987), 274.

[44] M. T. Bowers, *Gas Phase Ion Chemistry* (1979), 2

[45] R. S. Mason, *Thermochemistry and its applications to chemical and biochemical system* (1984), 601.

[46] J. E. Del Bene, H. D. Mette, M. J. Frisch, B. T. Luke and J. A. Pople, *J. Phys. Chem.* **87**, (1983), 3279.

[47] P. Carsky and M. Urban, *Lecture Notes in Chemistry* (1980), 16

[48] K. Jug. *Theoret. Chim.* **34**, (1980), 262

[49] J. E. Del Bene, M. Frisch, K. Raghavachari and J. A. Pople. *J. Phys. Chem.* **86**, (1982), 1529.

[50] F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry* (Ed. John-Wiley; New York, 1999).

[51] M. Sana, G. Leroy, J-P. Dewispelaere, C.Wilante, y J. Penelle. *Macromol. Theory Simul.* **3**, (1994), 255.

[52] 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).

[53] W. G. Richards, *Computer- Aided Molecular Design* (IBC Thechnical Services, Londres, 1989).

[54] U. Molder; P. Burk; F. A. Kopper; *Int. J. Quantum. Chemistry*, **82** (2001), 73.

[55] G. Van Lier; B. Safi; and P. Geerlings, *J. Phys. Chem. Solids.* **58**, (1997), 1719.

[56] R. G. Pearson, *Chemical Hardness* (John Wiley & Sons, Inc. Toronto, 1997).

[57] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, (1963), 3533.

[58] R. G. Parr and R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **105**, (1983), 7512.

[59] T. Koopmans, *Physica*, **1** (1934), 104

[60] W. J. Hehre, B. J. Deppmeire and P. E. Klunzinger, *A PC Spartan Pro Tutorial* (Wavefunction, Inc., 1999).

[61] *Gauss View 2.1.*, Gaussian Inc., (Carnegie Office Pittsburgh P.A, 2000).

[62] R. G. Parr and P. K. Chattaraj, *J. Am. Chem. Soc.* **113**, (1991), 1854.

[63] K. D. Sen and C. K. Jorgensen. *Collection: Structure and Bonding 66, Electronegativity*, (Springer-Verlag, New York, 1987).

[64] R. G. Pearson and W. E. Palke, *J. Phys. Chem.* **96**, (1992), 3283.

[65] A. Hinchliffe, *Ab Initio Determination of Molecular Properties*. (Adam Hilger, Bristol, 1986).

[66] J. O. Hirschfelder, D. F. Curtis, R. B. Bird, *Molecular Theory of Gases and Liquids*, (Wiley-Inc, New York, 1965).

APÉNDICES

APÉNDICE I: DESCRIPTORES DE LA DENSIDAD DE CARGA

I. 1 Dureza, blandura y electronegatividad

Los conceptos de dureza y blandura son conceptos que han estado en la literatura química por varias décadas [62, 63]. Sus nombres fueron propuestos a partir de una correlación empírica con la polarizabilidad y ello permitió una clasificación de ácidos y bases de Lewis en especies duras y blandas [56, 58]. La gran utilidad de estos conceptos en química establecen la relación entre el siguiente principio: de ácidos y bases, duras y blandas (HSAB), el cual propone que los ácidos duros de Lewis prefieren interaccionar con bases duras de Lewis, de igual manera los ácidos blandos interactúan con bases blandas [64, 65]. El principio de ácidos duros y blandos HSAB y el principio de igualación de electronegatividades [62], junto con la teoría de orbitales frontera [63] han sido a través de los años, muy útiles en la estabilidad y el comportamiento de moléculas bajo diferentes entornos, sus sitios reactivos y posibles mecanismos de reacción [58].

El principio de ácidos y bases duros y blandos ha permitido clasificar a los elementos y a las moléculas, y así poder predecir 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 poder contar con una definición basada en alguna teoría existente, que pudiera contar a la dureza y a la blandura con el experimento, se hizo difícil su aplicación práctica.

Sin embargo, el problema de la definición de la dureza fue resuelto por Parr y Pearson [58] en 1983 dentro del contexto de la teoría de funcionales de la densidad. Parr y sus colaboradores habían establecido la importancia del potencial químico electrónico definiéndolo formalmente como

$$\mu = \left[\frac{\partial E}{\partial N}\right]_{v(r)} = \left[\frac{-\delta E}{\delta \rho(r)}\right]_{v(r)} \qquad (1)$$

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 que el del potencial químico de la termodinámica clásica.

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

$$\chi = -\left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_{v(r)} \qquad (2)$$

se ve claramente que

$$\mu = -\chi \qquad (3)$$

Lo que Parr y sus colaboradores [33] muestran es que, para cada sistema químico, el cual puede ser un átomo, una molécula, un ión, un radical, o varios de estos sistemas interaccionando, existe un potencial químico electrónico, que tiene que ser constante en cualquier punto del sistema. Esto conlleva necesariamente al principio de igualación de electronegatividades dada la ecuación (3). Cuando dos sistemas químicos interactúan, ocurre una transferencia de carga para alcanzar esta igualdad.

Parr y Pearson [58, 62] establecieron que la dureza puede definirse como:

$$\eta = \frac{1}{2}\left[\frac{\partial \mu}{\partial N}\right]_{v(r)} = \frac{1}{2}\left[\frac{\partial^2 E}{\partial N^2}\right]_{v(r)} \qquad (4)$$

donde la dureza se interpreta como la resistencia al cambio del potencial químico μ, cuando se varía el número de electrones N del sistema.

Aproximando por diferencias finitas, la dureza y el potencial químico se pueden escribir como

$$\eta \approx \frac{1}{2}(I - A) \tag{5}$$

$$\mu \approx -\frac{1}{2}(I + A) = -\chi \tag{6}$$

donde **I** es el *potencial de ionización* y **A** es la *afinidad electrónica*. Considerando el **Teorema de Koopmans** [59] se establece que,

$$I \approx \varepsilon_H \tag{7}$$

$$A \approx \varepsilon_L \tag{8}$$

donde ε_H y ε_L corresponden al valor de la energía del último orbital ocupado (HOMO) y el último orbital desocupado (LUMO) respectivamente, obteniéndose de esta manera la definición operacional de la dureza que está directamente relacionada con la diferencia de energía entre el HOMO y el LUMO. Así, la dureza determina la reactividad química debido a los cambios en la densidad electrónica del sistema determinando su estructura molecular [58, 62] ya que la geometría más favorable será la que maximice la diferencia entre el HOMO y el LUMO dentro del contexto de la aproximación Hartree-Fock [64].

También se ha mostrado que la polarizabilidad es inversamente proporcional a la dureza, lo cual concuerda con las evidencias empíricas [63]. Estas propiedades refuerzan la importancia de los conceptos de dureza, blandura y electronegatividad.

El incremento de la dureza se ve como una medida del movimiento de un sistema hacia configuraciones más estables, lo cual 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 mediante las ecuaciones (7, 8 y 9):

$$\eta = \frac{1}{2}(\varepsilon_L - \varepsilon_H) \tag{9}$$

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.

I.2 Polarizabilidad

La polarizabilidad de un átomo o molécula describe la facilidad o dificultad de cómo se distorsiona la distribución electrónica de un átomo neutro (o molécula). 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 [65, 66] para la polarizabilidad estática, las polarizabilidades se pueden expresar en términos de la susceptibilidad diamagnética κ, de acuerdo a la siguiente relación.

$$\alpha = \frac{16}{a_0}\left(\frac{mc^2\kappa}{N_0}\right) \tag{10}$$

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 numero de Avogadro.

O bien en términos del segundo momento de la densidad

$$\alpha = \frac{4}{9a_0}\langle r^2 \rangle \tag{11}$$

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

I.3 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, la susceptibilidad magnética, etc., las cuales están descritas de forma general por la suma de los operadores uni-electrónicos,

$$\mathbf{O}_1 = \sum_{i=1}^{N} \mathbf{h(i)} \tag{12}$$

donde **h(i)** en este caso necesariamente es el Hamiltoniano de tal manera que, cualquier operador solamente dependa de las coordenadas de un solo electrón. De acuerdo a las reglas de los elementos de la matriz, el valor esperado para tales operadores tendrán la forma,

$$\langle O_1 \rangle = \langle \Psi_0 | O_1 | \Psi_0 \rangle = \sum_{a}^{N/2} (\psi_a | h | \psi_a) = \sum_{\mu\nu} (\nu | h | \mu) \tag{13}$$

así, adicionando una matriz de densidad supuesta [65] (P) solamente necesitamos evaluar el conjunto de integrales mono-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 una conjunto de cargas q_i con vectores de posición r_i es

$$\bar{\mu} = \sum_i q_i r_i \tag{14}$$

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

$$\bar{\mu} = \left\langle \Psi_0 \left| -\sum_{i=1}^{N} r_i \right| \Psi_0 \right\rangle + \sum_A Z_A R_A \tag{15}$$

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 mono-electrónicos $-\sum_{i=1}^{N} r_i$

Por otra parte, usando (14) tenemos,

$$\bar{\mu} = -\sum_\mu \sum_\nu P_{\mu\nu} (\nu|r|\mu) + \sum_A Z_A R_A \tag{16}$$

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

$$\mu_x = -\sum_\mu \sum_\nu P_{\mu\nu} (\nu|x|\mu) + \sum_A Z_A X_A \tag{17}$$

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

$$(\nu|x|\mu) = \int dr_1 \phi_\nu^*(r_1) x_1 \phi_\mu(r_1) \tag{18}$$

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 [66] o a partir de estudios de polarización eléctrica.

APÉNDICE II: PARÁMETROS GEOMÉTRICOS

Tabla II.1. Coordenadas cartesianas de los parámetros geométricos optimizados a nivel HF/6-31+G* de la molécula neutra de sulfadiazina

Posición	Número Atómico		Coordenadas (Angstroms) X	Y	Z
1	1	H	2.208615	-2.704162	1.364120
2	6	C	2.542702	-1.952890	0.670437
3	6	C	3.752707	-2.073728	0.013224
4	7	N	1.729258	-0.928935	0.488572
5	1	H	4.406891	-2.909841	0.165454
6	6	C	2.139715	-0.004211	-0.353901
7	6	C	4.061759	-1.041828	-0.857667
8	1	H	4.978101	-1.043787	-1.421180
9	7	N	1.317432	1.077593	-0.592210
10	7	N	3.267943	-0.007194	-1.045239
11	16	S	0.091783	1.652815	0.371788
12	1	H	1.682150	1.775493	-1.208242
13	8	O	0.486204	1.594760	1.740522
14	8	O	-0.201283	2.909001	-0.251301
15	6	C	-1.268299	0.571686	0.134083
16	6	C	-1.544452	-0.418367	1.066267
17	6	C	-2.087131	0.732495	-0.977534
18	6	C	-3.171155	-0.098786	-1.161994
19	6	C	-2.632642	-1.248392	0.886647
20	1	H	-0.911169	-0.531674	1.924038
21	1	H	-1.883665	1.513386	-1.686001
22	6	C	-3.459436	-1.100765	-0.229412
23	1	H	-3.801693	0.026712	-2.024525
24	1	H	-2.843928	-2.016264	1.609984
25	7	N	-4.522543	-1.961503	-0.434102
26	1	H	-5.250113	-1.623002	-1.025571
27	1	H	-4.880327	-2.412997	0.379500

Tabla II.2. Coordenadas cartesianas de los parámetros geométricos optimizados a nivel HF/6-31+G* de la molécula neutra de sulfamerazina

Posición	Número atómico	Coordenadas (Angstroms) X	Y	Z
1	16 S	0.176846	-1.759869	0.558418
2	6 C	1.441140	-0.602941	0.183437
3	8 O	0.608539	-3.063636	0.150177
4	8 O	-0.269092	-1.528160	1.892784
5	7 N	-1.056877	-1.463223	-0.511977
6	6 C	1.609041	0.527066	0.970299
7	6 C	2.295483	-0.841632	-0.886608
8	6 C	-1.982261	-0.439210	-0.474394
9	1 H	-1.330395	-2.279431	-1.020369
10	6 C	3.306053	0.050360	-1.175364
11	6 C	2.624295	1.418874	0.687218
12	1 H	0.949854	0.699751	1.798129
13	1 H	2.177210	-1.728094	-1.481101
14	7 N	-1.693801	0.636064	0.223023
15	7 N	-3.071798	-0.654272	-1.193935
16	6 C	3.485048	1.193420	-0.389217
17	1 H	3.963877	-0.136072	-2.005913
18	1 H	2.752387	2.294585	1.299100
19	6 C	-2.592979	1.610941	0.231321
20	6 C	-3.956125	0.322248	-1.190557
21	7 N	4.473192	2.109861	-0.702112
22	6 C	-2.252828	2.826293	1.045902
23	6 C	-3.777231	1.497835	-0.482827
24	1 H	-4.845220	0.157800	-1.773772
25	1 H	-4.515164	2.276396	-0.489757
26	1 H	-1.324745	3.258150	0.688172
27	1 H	-2.106254	2.540403	2.081524
28	1 H	-3.033630	3.574797	0.993491
29	1 H	5.240045	1.758533	-1.233504
30	1 H	4.774088	2.696935	0.045360

Tabla II.3. Coordenadas cartesianas de los parámetros geométricos optimizados a nivel HF/6-31+G* de la molécula neutra de sulfametazina

Posición	Número Atómico		Coordenadas (Angstroms) X	Y	Z
1	6	C	-2.518385	-0.837305	-0.994255
2	1	H	-2.352330	-1.724101	-1.576674
3	6	C	-1.757142	-0.600819	0.144170
4	6	C	-3.498562	0.057481	-1.367549
5	16	S	-0.532338	-1.761667	0.624655
6	6	C	-1.987883	0.529814	0.913989
7	6	C	-3.741086	1.200432	-0.598779
8	1	H	-4.084180	-0.127249	-2.250896
9	1	H	-1.399984	0.701240	1.794074
10	6	C	-2.973268	1.424187	0.546056
11	7	N	-4.697196	2.119704	-0.994105
12	8	O	-0.208453	-1.538424	1.995342
13	8	O	-0.928916	-3.062803	0.173472
14	7	N	0.791861	-1.463276	-0.329604
15	1	H	-3.150134	2.300538	1.144761
16	1	H	-5.058955	2.706091	-0.273426
17	1	H	-5.418521	1.768397	-1.586016
18	1	H	1.110601	-2.279484	-0.810717
19	6	C	1.712078	-0.440036	-0.205823
20	7	N	2.859578	-0.657837	-0.822214
21	7	N	1.359428	0.633738	0.463812
22	6	C	3.761075	0.308043	-0.751505
23	6	C	2.262177	1.601567	0.548126
24	6	C	3.503902	1.482989	-0.056415
25	6	C	1.860461	2.821506	1.327359
26	6	C	5.065851	0.059884	-1.454238
27	1	H	0.970239	3.258531	0.888681
28	1	H	2.647727	3.564955	1.342850
29	1	H	1.620989	2.538952	2.346507
30	1	H	5.743196	0.898301	-1.349954
31	1	H	4.884891	-0.120079	-2.508007
32	1	H	5.536632	-0.827756	-1.046844
33	1	H	4.235188	2.265400	0.008628

Tabla II.4. Coordenadas cartesianas de los parámetros geométricos optimizados a nivel HF/6-31+G* de la molécula neutra de sulfapiridina

Posición	Número Atómico		Coordenadas (Angstroms) X	Y	Z
1	6	C	2.145830	0.777736	-0.931279
2	1	H	1.965770	1.596814	-1.601815
3	6	C	3.233318	-0.046816	-1.127977
4	6	C	1.293185	0.559949	0.143941
5	1	H	3.890226	0.122851	-1.962897
6	16	S	-0.071991	1.631799	0.397849
7	6	C	3.490575	-1.098784	-0.243303
8	6	C	1.537708	-0.481196	1.028063
9	7	N	-1.282068	1.102745	-0.610751
10	7	N	4.557991	-1.951811	-0.462325
11	6	C	2.629012	-1.304254	0.836634
12	1	H	0.876718	-0.640357	1.857017
13	8	O	0.238141	2.911676	-0.170654
14	8	O	-0.488770	1.525773	1.757599
15	1	H	5.305518	-1.581675	-1.008205
16	6	C	-2.147387	0.034277	-0.377097
17	1	H	4.888411	-2.447925	0.336776
18	1	H	2.815338	-2.112214	1.522172
19	1	H	-1.619857	1.855519	-1.173292
20	7	N	-1.710342	-0.949752	0.370570
21	6	C	-3.411114	0.039894	-0.975422
22	6	C	-4.226955	-1.047959	-0.762101
23	6	C	-2.513760	-1.984331	0.577208
24	1	H	-3.732445	0.870892	-1.576357
25	6	C	-3.777580	-2.095120	0.036948
26	1	H	-5.206024	-1.079846	-1.205935
27	1	H	-2.116476	-2.763359	1.203371
28	1	H	-4.386366	-2.957727	0.231874

Tabla II.5. Coordenadas cartesianas de los parámetros geométricos optimizados a nivel HF/6-31+G* de la molécula neutra de sulfanilamida

Posición	Número Atómico	Coordenadas (Angstroms) X	Y	Z
1	1 H	-0.045734	2.131831	-0.122252
2	6 C	-0.580587	1.201896	-0.071064
3	6 C	-1.959704	1.203740	-0.012919
4	6 C	0.116328	0.000002	-0.089318
5	6 C	-0.580585	-1.201894	-0.071069
6	6 C	-2.669133	-0.000001	0.022293
7	1 H	-2.493091	2.138018	-0.015879
8	16 S	1.879812	0.000004	-0.132118
9	6 C	-1.959701	-1.203741	-0.012925
10	1 H	-0.045730	-2.131828	-0.122263
11	7 N	-4.051481	-0.000003	0.025274
12	8 O	2.299031	-1.251546	-0.681097
13	8 O	2.299025	1.251570	-0.681061
14	7 N	2.423167	-0.000021	1.420194
15	1 H	-2.493086	-2.138021	-0.015890
16	1 H	2.198278	0.834000	1.924671
17	1 H	2.198329	-0.834087	1.924620
18	1 H	-4.490959	-0.827706	0.364943
19	1 H	-4.490961	0.827698	0.364945

Tabla II.6. Coordenadas cartesianas de los parámetros geométricos optimizados a nivel HF/6-31+G* de la molécula neutra del PABA

Posición	Número Atómico	Coordenadas (Angstroms) X	Y	Z
1	1 H	0.543361	-2.100484	-0.004456
2	6 C	-0.003646	-1.177097	-0.005111
3	6 C	0.683479	0.034512	-0.002827
4	6 C	-1.383710	-1.206643	-0.008224
5	6 C	-2.115417	-0.016432	-0.007694
6	6 C	-0.048922	1.220015	-0.005598
7	6 C	2.157852	0.109462	0.004191
8	1 H	-1.900279	-2.150539	-0.017830
9	6 C	-1.427187	1.200961	-0.008975
10	7 N	-3.497538	-0.040974	-0.058796
11	1 H	0.475713	2.156956	-0.005116
12	8 O	2.791619	1.121677	0.008588
13	8 O	2.753988	-1.083485	0.005464
14	1 H	-1.978138	2.125193	-0.019031
15	1 H	-3.931926	-0.875399	0.271520
16	1 H	-3.960880	0.778167	0.270475
17	1 H	3.695363	-0.941278	0.009030

Tabla II.7. Coordenadas cartesianas de los parámetros geométricos optimizados a nivel B3LYP/6-31+G* de la molécula neutra de sulfadiazina

Posición	Número Atómico	Coordenadas (Angstroms) X	Y	Z
1	1 H	2.262378	-2.744967	1.338953
2	6 C	2.594799	-1.970903	0.649297
3	6 C	3.828124	-2.058224	0.004954
4	7 N	1.749287	-0.953174	0.462012
5	1 H	4.502837	-2.892072	0.165105
6	6 C	2.166563	0.001451	-0.379204
7	6 C	4.141710	-1.008462	-0.860268
8	1 H	5.079420	-0.990303	-1.412809
9	7 N	1.318512	1.070294	-0.630198
10	7 N	3.326329	0.029480	-1.058646
11	16 C	0.075340	1.660509	0.396552
12	1 H	1.704129	1.805466	-1.216614
13	8 O	0.504273	1.568582	1.791148
14	8 O	-0.223194	2.954070	-0.231127
15	6 C	-1.300639	0.564243	0.142883
16	6 C	-1.531014	-0.486173	1.036538
17	6 C	-2.164647	0.786875	-0.935390
18	6 C	-3.257865	-0.049074	-1.123764
19	6 C	-2.628103	-1.317727	0.847696
20	1 H	-0.854359	-0.642481	1.868824
21	1 H	-1.987889	1.618625	-1.609804
22	6 C	-3.507322	-1.114850	-0.234895
23	1 H	-3.930307	0.122917	-1.961004
24	1 H	-2.809637	-2.135530	1.541377
25	7 N	-4.572444	-1.977959	-0.450541
26	1 H	-5.330092	-1.636282	-1.027664
27	1 H	-4.891988	-2.518164	0.343147

Tabla II.8. Coordenadas cartesianas de los parámetros geométricos optimizados a nivel B3LYP/6-31+G* de la molécula neutra de sulfamerazina

Posición	Número Atómico		Coordenadas (Angstroms) X	Y	Z
1	16	S	0.197671	-1.760424	0.577852
2	6	C	1.480024	-0.591419	0.188588
3	8	O	0.637314	-3.101368	0.170553
4	8	O	-0.286976	-1.494888	1.931813
5	7	N	-1.049358	-1.455918	-0.558102
6	6	C	1.604253	0.582955	0.936190
7	6	C	2.381170	-0.879134	-0.842704
8	6	C	-2.006224	-0.449869	-0.496289
9	1	H	-1.344796	-2.306926	-1.028879
10	6	C	3.403785	0.015563	-1.131587
11	6	C	2.631664	1.473650	0.648504
12	1	H	0.900657	0.786996	1.735088
13	1	H	2.288774	-1.804412	-1.402465
14	7	N	-1.715947	0.655496	0.194070
15	7	N	-3.128262	-0.702447	-1.192454
16	6	C	3.545871	1.206291	-0.389954
17	1	H	4.104774	-0.207085	-1.932728
18	1	H	2.731127	2.387347	1.230218
19	6	C	-2.651967	1.617848	0.215947
20	6	C	-4.040672	0.271168	-1.173132
21	7	N	4.539868	2.121434	-0.709070
22	6	C	-2.327223	2.853723	1.010681
23	6	C	-3.860141	1.463883	-0.473446
24	1	H	-4.952473	0.082020	-1.737059
25	1	H	-4.622580	2.235566	-0.466420
26	1	H	-1.403187	3.309896	0.637170
27	1	H	-2.156984	2.589646	2.060988
28	1	H	-3.132651	3.592218	0.958884
29	1	H	5.334395	1.770920	-1.228543
30	1	H	4.800162	2.782746	0.011289

Tabla II.9. Coordenadas cartesianas de los parámetros geométricos optimizados a nivel B3LYP/6-31+G* de la molécula neutra de sulfadiazina

Posición	Número Atómico		Coordenadas (Angstroms) X	Y	Z
1	6	C	-2.621088	-0.888629	-0.938794
2	1	N	-2.486217	-1.820410	-1.478781
3	6	C	-1.803144	-0.589523	0.156397
4	6	C	-3.616801	0.003257	-1.317168
5	16	S	-0.553006	-1.753263	0.654572
6	6	C	-1.984042	0.593234	0.878732
7	6	C	-3.814653	1.202459	-0.602729
8	1	H	-4.253400	-0.227864	-2.168204
9	1	H	-1.344193	0.806168	1.727304
10	6	C	-2.984564	1.481122	0.501066
11	7	N	-4.779061	2.115117	-1.010040
12	8	O	-0.185772	-1.484608	2.044404
13	8	O	-0.954286	-3.096676	0.215481
14	7	N	0.780884	-1.447127	-0.374146
15	1	H	-3.127507	2.401695	1.062498
16	1	H	-5.095288	2.783078	-0.318763
17	1	H	-5.531394	1.757595	-1.584741
18	1	H	1.112074	-2.296748	-0.822736
19	6	C	1.731156	-0.440360	-0.234462
20	7	N	2.900116	-0.692440	-0.841162
21	7	N	1.385868	0.661473	0.435704
22	6	C	3.829429	0.270291	-0.763307
23	6	C	2.324447	1.616869	0.527462
24	6	C	3.578917	1.459927	-0.069330
25	6	C	1.951524	2.853612	1.299879
26	6	C	5.141813	-0.001123	-1.448291
27	1	H	1.057025	3.314680	0.865371
28	1	H	2.761839	3.588610	1.304515
29	1	H	1.708715	2.588954	2.335746
30	1	H	5.841975	0.830617	-1.326617
31	1	H	4.979570	-0.173989	-2.518590
32	1	H	5.597826	-0.910947	-1.041258
33	1	H	4.334911	2.235053	0.002810

Tabla II.10. Coordenadas cartesianas de los parámetros geométricos optimizados a nivel B3LYP/6-31+G* de la molécula neutra de sulfapiridina

Posición	Número Atómico		Coordenadas (Angstroms) X	Y	Z
1	6	C	2.224666	0.831601	-0.882186
2	1	H	2.071660	1.701077	-1.513355
3	6	C	3.323163	0.004336	-1.080789
4	6	C	1.324458	0.550720	0.151305
5	1	H	4.024199	0.221914	-1.883338
6	16	S	-0.058328	1.635926	0.419978
7	6	C	3.540646	-1.110941	-0.246631
8	6	C	1.522025	-0.550482	0.989587
9	7	N	-1.283776	1.093305	-0.655924
10	7	N	4.612164	-1.964341	-0.474855
11	6	C	2.624157	-1.373021	0.791278
12	1	H	0.814719	-0.754289	1.785145
13	8	O	0.258639	2.953176	-0.152058
14	8	O	-0.508581	1.496837	1.804718
15	1	H	5.391021	-1.588931	-1.000638
16	6	C	-2.176520	0.042456	-0.404839
17	1	H	4.903646	-2.547382	0.299163
18	1	H	2.779707	-2.230863	1.441598
19	1	H	-1.642978	1.888124	-1.176218
20	7	N	-1.736062	-0.968775	0.346721
21	6	C	-3.460510	0.070132	-0.983035
22	6	C	-4.300830	-1.013982	-0.763174
23	6	C	-2.569164	-1.996462	0.559433
24	1	H	-3.782426	0.918580	-1.581009
25	6	C	-3.854643	-2.078378	0.028605
26	1	H	-5.297630	-1.024417	-1.196528
27	1	H	-2.176565	-2.796093	1.185097
28	1	H	-4.483545	-2.939830	0.230238

Tabla II.11. Coordenadas cartesianas de los parámetros geométricos optimizados a nivel B3LYP/6-31+G* de la molécula neutra de sulfanilamida

Posición	Número Atómico	Coordenadas (Angstroms) X	Y	Z
1	1 H	-0.046032	2.151280	-0.124979
2	6 C	-0.590476	1.213307	-0.072816
3	6 C	-1.979444	1.212796	-0.010789
4	6 C	0.106563	0.000001	-0.096922
5	6 C	-0.590475	-1.213306	-0.072818
6	6 C	-2.696980	0.000000	0.025441
7	1 H	-2.519332	2.157023	-0.008598
8	16 S	1.896816	0.000001	-0.140762
9	6 C	-1.979443	-1.212796	-0.010791
10	1 H	-0.046030	-2.151279	-0.124983
11	7 N	-4.083824	-0.000001	0.031257
12	8 O	2.328548	-1.287595	-0.690844
13	8 O	2.328546	1.287604	-0.690830
14	7 N	2.458227	-0.000008	1.455969
15	1 H	-2.519331	-2.157024	-0.008602
16	1 H	2.189496	0.843249	1.958509
17	1 H	2.189514	-0.843283	1.958490
18	1 H	-4.546694	-0.845201	0.338662
19	1 H	-4.546695	0.845198	0.338662

Tabla II.12. Coordenadas cartesianas de los parámetros geométricos optimizados a nivel B3LYP/6-31+G* de la molécula neutra del PABA

Posición	Número Atómico	Coordenadas (Angstroms) X	Y	Z
1	1 H	0.552754	-2.119069	-0.001579
2	6 C	-0.003083	-1.187473	-0.003422
3	6 C	0.690360	0.035196	-0.002403
4	6 C	-1.391580	-1.214968	-0.004474
5	6 C	-2.132222	-0.015749	-0.004756
6	6 C	-0.048404	1.230792	-0.003907
7	6 C	2.162819	0.113148	0.002853
8	1 H	-1.915021	-2.168610	-0.010492
9	6 C	-1.435353	1.210331	-0.005189
10	7 N	-3.518463	-0.040589	-0.058468
11	1 H	0.486839	2.175278	-0.002256
12	8 O	2.817831	1.142248	0.006344
13	8 O	2.768964	-1.109861	0.003699
14	1 H	-1.992851	2.144444	-0.011667
15	1 H	-3.975270	-0.893001	0.238903
16	1 H	-4.005056	0.795692	0.237518
17	1 H	3.728268	-0.937371	0.006293

APÉNDICE III: CARGAS ATÓMICAS

III.1 Cargas atómicas para sulfonamidas a niveles HF/6-31++G(d,p)// 6-31+G(d) y B3LYP/6-31++G(d,p)// 6-31+G(d).

Molécula	HF	B3LYP
	N1(amida)	N1(amida)
SDZ	-0.8534	-0.7770
SMZ	-0.8081	-0.5419
SMT	-0.7805	-0.6323
SPD	-0.8538	-0.7124
SNA	-0.8653	-0.7315

III.2 Descriptores de la densidad de carga ρ(r): dureza (η), momento dipolar (μ), polarizabilidad (α) para sulfanilamidas N1-sustituidas a nivel HF/6-31G(d,p) // 6-31G(d,p)

Molécula	η (ev)	μ (u.a)	α (u.a)	Actividad *in vitro* (μmol/L)
SDZ	5.66	6.67	164.79	0.9
SMZ	5.71	6.94	169.90	0.95
SMT	5.95	6.77	185.50	1.7
SPD	5.80	5.52	172.70	4.8
SNA	**5.93**	**6.33**	**124.32**	128.0
PABA	**5.69**	**3.70**	**117.20**	

III.3 Descriptores de la densidad de carga ρ(r): dureza (η), momento dipolar (μ), polarizabilidad (α) para sulfanilamidas N1-sustiuídas con grupos R diferentes, a nivel HF/6-31G(d,p) // 6-31G(d,p)

Molécula	η (ev)	μ(u.a)	α(u.a)	Actividad *in vitro* (μmol/L)
SSX	5.88	3.68	191.18	2.15
SCA	5.90	5.50	141.17	2.3
SNU	5.90	4.95	137.54	32.2
SMX	5.87	6.47	149.58	0.8
SFZ	6.10	6.30	239.74	1.0
STZ	5.85	5.69	166.41	1.6
SSM	5.89	6.43	224.50	1.5
SDX	5.83	3.68	168.226	4.0
SNA	**5.93**	**6.33**	**124.32**	**128.0**
PABA	**5.69**	**3.69**	**117.20**	

Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

DENOMINACIÓN DE LA TESIS

ESTUDIO TEORICO DE LAS PROPIEDADES ESTRUCTURALES Y FISICOQUIMICAS DE COMPUESTOS ANTIBACTERIANOS DE TIPO SULFONAMIDA.

En México, D.F. se presentaron a las 09:00 horas del día 12 del mes de SEPTIEMBRE del año 2003 en la Unidad IZTAPALAPA de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del Jurado.

DR. MARCELO GALVAN ESPINOSA;
DR. FRANCISCO MENDEZ RUIZ;
DR. ROBERTO MARTINEZ;
DR. ZURISADDAI HERNANDEZ GALLEGOS y
DR. ARTURO ROJO DOMINGUEZ

bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretario el último se reunieron para proceder al Examen de Grado de Doctora en:

CIENCIAS

CATALINA SORIANO CORREA



UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA
DIRECCION DE SISTEMAS ESCOLARES
Casa abierta al tiempo

CATALINA SORIANO CORREA
FIRMA DE LA INTERESADA

presentó una tesis producto de una investigación original cuya denominación aparece al margen y de acuerdo con el artículo 78 fracciones I, II, IV y V del Reglamento de Estudios Superiores de esta Universidad, los miembros del Jurado resolvieron:

Aprobar

Acto continuo, el Presidente del Jurado comunicó a la interesada el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

REVISO

LIC. CARMEN LLORENS FABREGAT
DIRECCION DE SISTEMAS ESCOLARES

VISTO BUENO

DR. TOMAS VIVEROS GARCIA
DIRECTOR DE DIVISION

PRESIDENTE

DR. MARCELO GALVAN ESPINOSA

VOCAL

DR. FRANCISCO MENDEZ RUIZ

VOCAL

DR. ROBERTO MARTINEZ

VOCAL

DR. ZURISADDAI HERNANDEZ GALLEGOS

SECRETARIO

DR. ARTURO ROJO DOMINGUEZ