



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

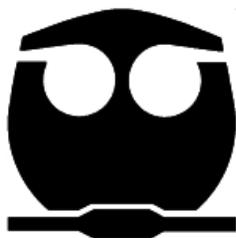
**“ANÁLISIS ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE DERIVADOS
DEL ÁCIDO BENZOICO A PARTIR DE DENSIDAD
ELECTRÓNICA”**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

HERNÁNDEZ LIMA JOSEELYNE GABRIELA



México, D.F

2008.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado:

Presidente	Prof. Rocio Pozas Horcasitas
Vocal	Prof. Carlos Amador Bedolla
Secretario	Prof. Fernando Cortés Guzmán
1er. Suplente	Prof. Carlos Damian Zea
2º. Suplente	Prof. Francisco Hernández Luis

Sitio en donde se desarrolló el tema:

Cubiculo 203 Edificio F. Facultad de Química. Ciudad Universitaria
México D.F.

Asesor

Dr Cortés Guzmán Fernando

Sustentante

Hernández Lima Joseelyne Gabriela

Agradecimientos

A DGAPA-UNAM (PAPIIT: IN216205, IN207107 y IN500107) y CONACyT (52619) por el financiamiento de los respectivos proyectos.

Al Dr. Fernando Cortés Guzmán:
Por su paciencia y apoyo tanto para mi crecimiento académico como personal.

A todos los profesores y compañeros de la Facultad de Química con los que tuve la oportunidad de convivir

A la UNAM por darme cabida entre sus filas así como por las experiencias y momentos que he tenido en ella.

Dedicatoria

Dedico este trabajo a Dios y a mis padres: Aurelio Hernández Reyes y María Estela R. Lima Hernández. Por todo el esfuerzo, paciencia y sobre todo el amor que me han dado.

A mis hermanos: Marco, Brenda, Luis y Benjamín por su amor y amistad incondicional.

A mis abuelos: Francisco Hernández, Guadalupe Reyes, Elpidio Lima y Piedad Hernández, por su ejemplo y enseñanzas.

A toda mi familia, tios, primos y sobrinos.

A mis amigos de la facultad en especial a: Mayra González, Jorge Reyes, Elva Maguey, Diana Hernández, Azucena Sánchez, Ma. Elena Moreno, Carolina Pérez y Alberto Hernández, por su amistad, compañerismo, apoyo, confianza y por hacerme reír cuando lo necesitaba.

ÍNDICE

1. Introducción.....	2
2. Antecedentes.....	4
2.1. Constantes de acidez.....	4
2.1.1. Importancia y predicción.....	4
2.1.2. Influencia de la estructura en la acidez.....	4
2.1.3. Efectos electrónicos.....	5
2.2. Estudio de Hammett.....	7
2.2.1. Consideraciones termodinámicas y ecuación de Hammett.....	8
2.3. Análisis estructura actividad.....	14
2.3.1. Herramientas y técnicas utilizadas en QSAR.....	15
2.3.2. Tipos de estudios QSAR.....	18
2.4. Química computacional.....	19
2.5. Métodos de mecánica cuántica.....	20
2.5.1. Función de onda Ψ	20
2.5.2. Hamiltoniano electrónico.....	22
2.6. Gaussian.....	23
2.6.1. Bases.....	26
2.7. Teoría de átomos en moléculas (AIM).....	29
2.8. Estudios QTMS.....	34
2.8.1. Propiedades de enlace.....	35
2.8.2. Propiedades atómicas.....	37
3. Objetivos.....	38
4. Hipótesis.....	38
5. Metodología.....	38
6. Resultados y discusión.....	41
6.1. Análisis por parámetros de PCE.....	42
6.2. Análisis por parámetros atómicos.....	61
7. Conclusiones.....	66
8. Bibliografía.....	67
9. Anexo.....	69

1. INTRODUCCIÓN

Un análisis estructura actividad representa un intento por encontrar una relación entre las actividades y las características y/o propiedades fisicoquímicas de ciertos compuestos. Estos descriptores son determinados empíricamente o por métodos computacionales y las actividades utilizadas en este tipo de estudio son obtenidas experimentalmente. De esta forma un estudio tipo QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) puede ser desarrollado en diversas áreas, de las cuales la más beneficiada ha sido el diseño de fármacos.

La combinación de parámetros estéricos, electrónicos, puentes de hidrógeno, hidrofilia, hidrofobicidad, por mencionar algunos, ha abierto una nueva área de estudio de reacciones bioquímicas y en la farmacología, ya que el uso de dichos parámetros ha derivado en las relaciones cuantitativas estructura actividad de una amplia gama de compuestos orgánicos que interaccionan con sistemas vivos o con una parte de ellos. ⁱ

Entre los parámetros fisicoquímicos que se utilizan en los estudios estructura-actividad se puede destacar a los descriptores electrónicos que han sido aprovechados desde 1940, para predecir y cuantificar la influencia de los sustituyentes en reacciones diferentes. Un ejemplo claro son las constantes de Hammett, las cuales se desprenden del postulado de los efectos electrónicos (inductivo y de resonancia). En este postulado se propone que los efectos electrónicos, de una serie dada de sustituyentes, en diferentes reacciones orgánicas deberían ser similares.

Louis Hammett, correlacionó las propiedades electrónicas de ácidos y bases orgánicas con sus constantes de equilibrio y reactividad, considerando la disociación del ácido benzoico. Hammett se dio cuenta de que al modificar los sustituyentes en el anillo aromático de este ácido, se tiene un efecto cuantitativo en la constante de disociación que puede describir una relación lineal.

El aporte dado por las herramientas computacionales ha permitido un desarrollo importante en los análisis estructura actividad, dado que se tiene acceso a cálculos y relaciones más complejos. Un ejemplo de ello es el uso de similitudes topológicas, desarrollado por Popelier¹⁸, basado en los puntos críticos de enlace o BCP por sus siglas en inglés, los cuales se desprenden de la teoría de átomos en moléculas dada por Richard F. W. Bader¹⁴, en la que se toman en cuenta parámetros topológicos de la densidad electrónica como son la elepticidad¹ (ϵ), la densidad de carga (ρ), Laplaciano ($\nabla^2\rho$), energía cinética (G) y energía potencial (V).

En esta tesis se buscó demostrar cómo el efecto electrónico de una serie de sustituyentes en el ácido benzoico puede ser identificado y descrito por medio del análisis de las densidades electrónicas. Esto se hizo utilizando las propiedades que describen a los puntos críticos de los enlaces del sitio de interés, así como de las propiedades atómicas y los valores de pKa de compuestos en estudio. De esta manera se pudo corroborar la influencia que tiene la naturaleza y posición del sustituyente sobre la acidez de los 35 derivados estudiados. Se hizo un análisis comparativo por grupos (*orto*, *meta* y *para*) encontrando que las principales propiedades que influyen en la acidez del compuesto son el Laplaciano ($\nabla^2\rho$) y la población electrónica (N) del átomo de carbono del carbonilo (C7).

ⁱ C. Hannsch, A. Leo and R. W. Taft. A Survey of Hammett substituent Constant and Resonance and Field Parameters. *Chemical Reviews*, 1991, Vol 91, No 2. 165-195.

¹ Elepticidad: la traducción aún no ha sido establecida del todo, para fines prácticos dicha palabra puede ser encontrada como elipticidad o excentricidad.

2. ANTECEDENTES

2.1. CONSTANTES DE ACIDEZ

2.1.1 IMPORTANCIA Y PREDICCIÓN

Las constantes de acidez son una propiedad importante en los compuestos orgánicos, ya que tienen una amplia gama de efectos en sistemas químicos y biológicos. Los valores acuosos de pKa son especialmente útiles debido a sus aplicaciones farmacológicas y ambientales. Los valores de pKa están relacionados a un gran número de propiedades de principios activos, como son la solubilidad, fuerza de unión y velocidad de absorción. Adicionalmente, la elección de la forma farmacéutica y los regímenes de administración de un fármaco están relacionados con dichos valores. Existe una larga lista de métodos teóricos y experimentales que se han implementado para poder calcular el pKa de compuestos orgánicos. La correlación de datos teóricos y experimentales puede permitir el desarrollo de métodos con los que se pueda predecir los valores de pKa de compuestos de los que aun no se haya obtenido datos experimentales. Sin embargo la determinación de pKa acuoso sigue siendo un reto para la química computacional debido a la consideración de las interacciones del ácido con el agua y la presencia de los enlaces de hidrógeno que se presentan en este disolvente.^{1, 2}

2.1.2. INFLUENCIA DE LA ESTRUCTURA EN LA ACIDEZ

La disociación acuosa de un ácido esta representada por la siguiente reacción:



De donde la constante de reacción (Ka) corresponde a la siguiente ecuación:

$$K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad \text{Ec. 2}$$

$$\text{p}K_a = -\log K_a \quad \text{Ec. 3}$$

La fuerza de un ácido es el grado de disociación que presenta un ácido en un disolvente. En este aspecto, son diversos los factores que pueden alterar dicha disociación, como la temperatura y la concentración, por decir algunos. Existen tres formas principales en las que la estructura puede influir en la acidez, como son: la fuerza de enlace del átomo donador del protón, la electronegatividad del átomo donador del protón y los cambios en la deslocalización electrónica por la ionización.

La fuerza de enlace disminuye conforme se desciende en la tabla periódica, de esta forma el HI (pKa = -10.4) es un ácido más fuerte que el HF (pKa = 3.1) y H₂O (pKa = 14) es un ácido más débil que HI y HF. Tomando estos datos en cuenta se puede decir que conforme la electronegatividad del átomo donador (A) vaya en aumento la polarizabilidad del enlace H-A se incrementa y por tanto es más fácil la pérdida del protón y la ganancia de los electrones de dicho enlace, por parte de la especie A. De esta forma la fuerza de enlace tiene mayor importancia que la electronegatividad cuando se comparan elementos de un mismo grupo dentro de la tabla periódica. Mientras que la electronegatividad tiene mayor importancia al comparar elementos de la misma fila. Se debe de considerar también, que los elementos electronegativos tienen efecto en la acidez aun cuando no estén directamente unidos al protón ionizable, lo que se conoce como efecto inductivo. ⁱⁱⁱ

2.1.3 EFECTOS ELECTRÓNICOS

Los primeros estudios QSAR fueron desarrollados en el siglo XIX ⁵. Sin embargo muy pocos avances se obtuvieron hasta la aportación de Louis Hammett, quien correlacionó las actividades de ácido y bases orgánicas con sus constantes de equilibrio y reactividades. Considerando la reacción de disociación del ácido benzoico y comparando la influencia de diferentes sustituyentes en la constante de equilibrio de dicha reacción (**Fig. 1**).

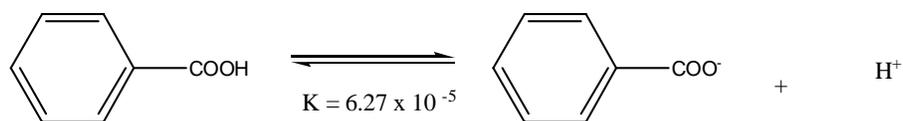


Fig. 1 Reacción de disociación del ácido benzoico ⁵.

Hammett pudo observar un efecto cuantitativo sobre la constante de disociación, al adicionar diferentes sustituyentes en el anillo aromático del ácido benzoico, obteniendo diferentes respuestas al colocarlos en meta o en para. Ejemplo de ello fue la adición del grupo nitro, un fuerte electroatrayente, el cual provee al ácido de una constante de disociación mucho mayor a la obtenida cuando se sustituye el anillo con un grupo electrodonador^{iv} (**Fig. 2**).

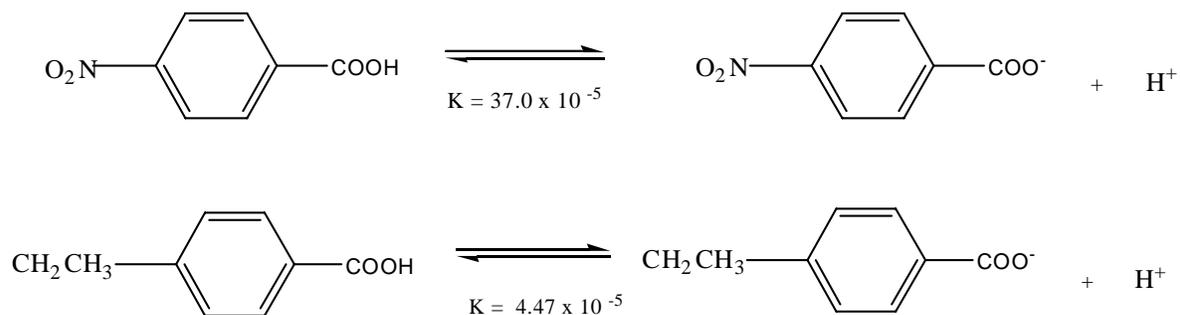


Fig. 2 Efecto del sustituyente sobre la constante de disociación del ácido benzoico. Un grupo electroatrayente como el nitro incrementa la acidez, mientras que un electrodonador como el dietilo, disminuye la acidez ⁵.

La disociación del ácido genera una carga negativa en el grupo carboxilo (**Fig 3**), de tal forma que hay un aumento en la densidad electrónica en los átomos de carbono y oxígeno. Por ejemplo en el ácido acético, el incremento se da en el carbono del carbonilo. Por otro lado, en el ácido tricloroacético, el carbono adyacente en cuestión, es parcialmente positivo

debido a la diferencia de electronegatividades entre carbono y cloro. Por consiguiente el ácido tricloroacético es un ácido más fuerte que el acético, ya que la formación de la carga negativa se favorece por el efecto estabilizante dado por el grupo electroatrayente. Esta diferencia de electronegatividad entre átomos enlazados genera dipolos de enlace dando lugar a interacciones electrostáticas; éste es el llamado efecto inductivo.

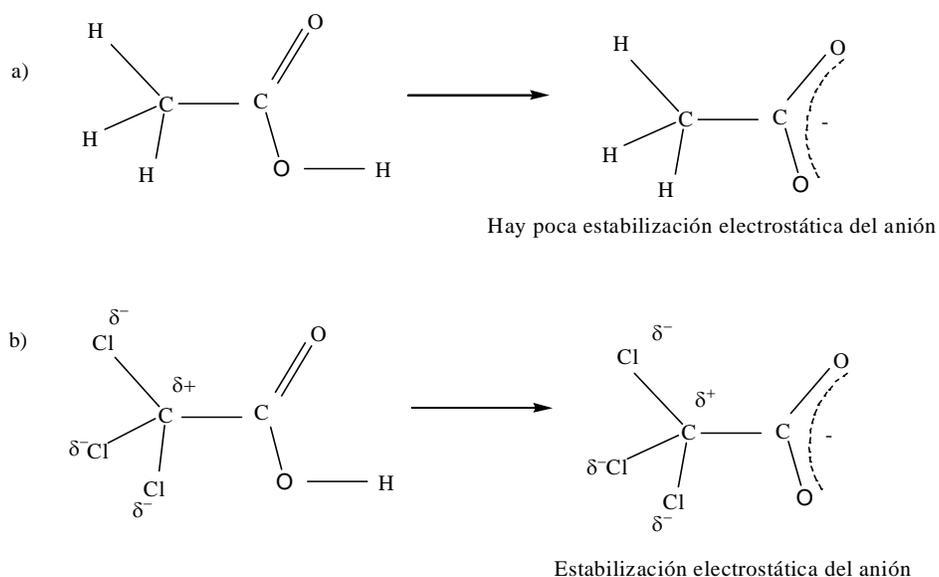


Fig. 3 Comparación del efecto inductivo en la disociación del ácido acético (a) y el ácido tricloroacético (b) ⁶.

También está presente la polarizabilidad, la cual es una propiedad atómica que describe el comportamiento de los electrones de átomos cercanos a una carga. De acuerdo a esto los átomos más electronegativos no tienen una distorsión electrónica fácil como la de los átomos menos electronegativos. La polarizabilidad también se ve influenciada por el tamaño de átomo, dado que los átomos grandes son más fáciles de polarizar que los átomos pequeños, de esta manera los cationes metálicos son más difíciles de polarizar al incrementar su número de oxidación^v.

2.2. ESTUDIO DE HAMMETT ⁶

Hammett determinó la influencia electrónica de un sustituyente X mediante el análisis de su influencia sobre la reactividad de un grupo funcional Y, en los derivados benzoicos *meta* o *para* (**Fig 4**).

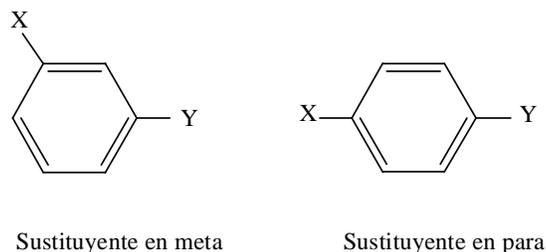


Fig. 4 Posición *meta* y *para*, en donde X es el sustituyente unido al anillo y Y es el centro de reacción o grupo funcional sobre el cual se estudió el efecto electrónico de X⁶.

Dado que X está separado físicamente del sitio de reacción, es decir no tiene efecto estérico, la influencia electrodonadora o electroaceptora se transmite principalmente a través del sistema π polarizable. De esta manera Hammett pudo estudiar la disociación del ácido benzoico y hacer la comparación con sus análogos sustituidos. Dándose cuenta que un sustituyente electronegativo en la posición *para* incrementa la acidez y un electrodonador en la misma posición disminuye ésta. Fue en base a este trabajo que Hammett definió la constante σ para poder describir dicho comportamiento.

2.2.1. CONSIDERACIONES TERMODINÁMICAS Y ECUACIÓN DE HAMMETT ⁶

Si consideramos a ΔG_o^0 como al cambio de energía libre de la disociación del ácido benzoico, por lo tanto la diferencia de energía libre ΔG^0 para un derivado sustituido será igual a ΔG_o^0 más la contribución del sustituyente, $\Delta\Delta G_o^0$ (**Ec. 4**).

$$\Delta G^0 = \Delta G_o^0 + \Delta\Delta G_o^0 \quad \text{Ec. 4}$$

Expresando a $\Delta\Delta G_o^0$ en función de σ (**Ec. 5**), que depende del sustituyente y de la posición, ya sea *meta* (σ_m) o *para* (σ_p), de dicho sustituyente. Reescribiendo la **Ec. 4** para obtener la **Ec. 6**:

$$\Delta\Delta G_o^0 = -2.303RT\sigma \quad \text{Ec. 5}$$

$$-\Delta G^0 = -\Delta G_o^0 + 2.303RT\sigma \quad \text{Ec. 6}$$

Dado que la ecuación de Gibbs se expresa como:

$$-\Delta G^0 = 2.303RT\log K \quad \text{Ec. 7}$$

Entonces se obtiene la ecuación 8:

$$\Delta\Delta G_o^0 = -2.303RT\sigma \quad \text{Ec. 8}$$

Al dividir sobre 2.303 RT:

$$\log K = \log K_o + \sigma \quad \text{Ec. 9}$$

$$\log \frac{K}{K_o} = \sigma = pK_o - pK \quad \text{Ec. 10}$$

De esta forma el parámetro σ , que describe el efecto electrónico del sustituyente, resulta de la diferencia de acidez entre el ácido benzoico y su derivado sustituido.

De esta forma un sustituyente puede provocar una polarización en el sistema π , tanto en el ácido como en la base conjugada, lo que provocará un cambio en la posición del equilibrio.

Como ya se había mencionado en la sección 2.1.3, uno de los mecanismos más importantes para la redistribución de la densidad electrónica (polarización) es el efecto de resonancia (**Fig 5a**). Por otra parte, puede estar el efecto de campo, el cual es un efecto electrostático que se da por la formación de dipolos, que pueden alterar el estado electrónico del sitio de reacción. Dichos dipolos se forman gracias a la presencia de sustituyentes muy electronegativos o poco electronegativo, ya que estos originan una carga parcial positiva o negativa respectivamente, en el carbono sustituido del anillo aromático (**Fig 5b**).

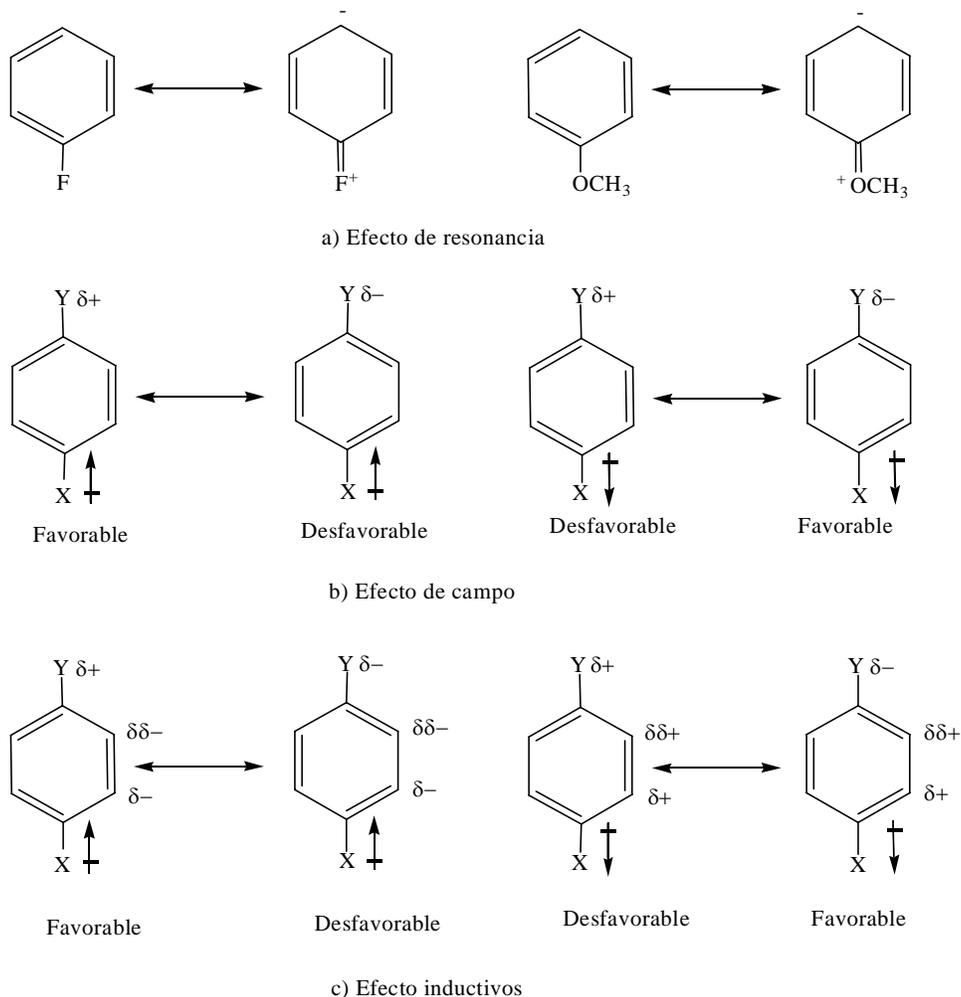


Fig. 5 Contribuciones de resonancia, de campo e inductivos para un sustituyente en bencenos sustituidos.⁶

También se puede mencionar otro mecanismo, que consiste en la interacción del sustituyente en el sitio de reacción por medio del efecto inductivo (**Fig 3, Fig 5c**), en este la transmisión del efecto del dipolo se transmite a través de los enlaces.

Hammett propuso que los efectos electrónicos de un conjunto de sustituyentes en diferentes reacciones orgánicas deberían ser similares. Si se analiza la disociación del ácido fenilacético con diferentes sustituyentes ⁵ (**Fig.6**), se esperaría un efecto debido a los sustituyentes similar al del ácido benzoico y sus análogos sustituidos. Sin embargo existe una mayor separación entre el sitio de reacción y el sustituyente, dado que existe un

carbono intermedio (-CH2) entre el anillo y el carboxilo (-COOH) que impide la resonancia, lo que hace menos sensibles a los ácidos fenilacéticos, a dicho efecto.

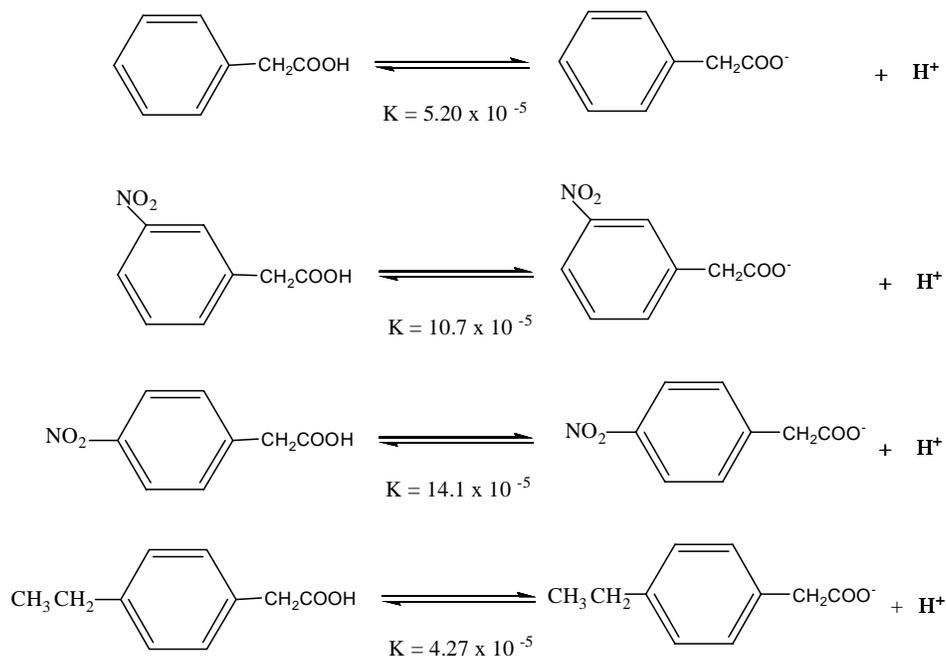


Fig. 6 Reacción de disociación del ácido fenilacético con diferentes sustituyentes en posiciones para y meta.⁵

La ecuación de la energía libre debida al sustituyente, $2.303RT\sigma$, es adecuada para la disociación del ácido benzoico, pero para el caso del ácido fenilacético debe ser multiplicada por una constante ρ , la cual indica la sensibilidad de la reacción de disociación del ácido fenilacético al efecto electrodonador o electroattractor del sustituyente (**Ec. 11**).

$$-\Delta G^{0'} = -\Delta G_o^{0'} + 2.303RT\rho \quad \text{Ec. 11}$$

Donde $-\Delta G_o^{0'}$ es la diferencia de la energía libre de la nueva reacción incorporando los sustituyentes X, y $-\Delta G_o^{0'}$ es la diferencia de energía libre para la nueva reacción en el compuesto sin sustituyente. De esta forma se puede obtener una nueva ecuación (**Ec. 12**) semejante a la **Ec. 10**:

$$\log \frac{K'}{K'_o} = \rho\sigma \quad \text{Ec. 12}$$

Si se considera el sistema del ácido benzoico $\log K/K_o = \sigma$, la **Ec. 12** indicaría que $\log K'/K'_o = \log K/K_o \rho$. Entonces los cambios en la diferencia de energía libre entre

los sistemas sustituidos y los no sustituidos para la reacción de disociación del ácido fenilacético son proporcionales a las diferencias observadas en la reacción del ácido acético⁶. Dicha proporcionalidad de energías libres es un buen ejemplo de una correlación lineal de energías libres, conocida como ecuación de Hammett. Revisando las constantes de una amplia gama de reacciones orgánicas, Hammett encontró una correlación lineal entre $\log K$ y σ para cada una de éstas^{vi} (**Ec. 13**).

$$\log K = \log K^0 + \sigma\rho \quad \text{Ec. 13}$$

Donde: K es la constante de equilibrio de un reactante sustituido y K^0 es la constante para el reactante no sustituido.

Si se procede a realizar una gráfica cuyas ordenadas sean los valores de $\log K/K_0$ y las abscisas sean los valores de sigma para cada uno de los sustituyentes, la pendiente de la línea corresponde al valor de ρ para la reacción, un valor positivo indica que la reacción responde a la influencia de los sustituyentes con la misma tendencia que presentan los ácidos benzoicos en su disociación, por lo que la constante de equilibrio aumenta con grupos electronegativos, pero disminuye con electrodonadores (**Fig. 7**).

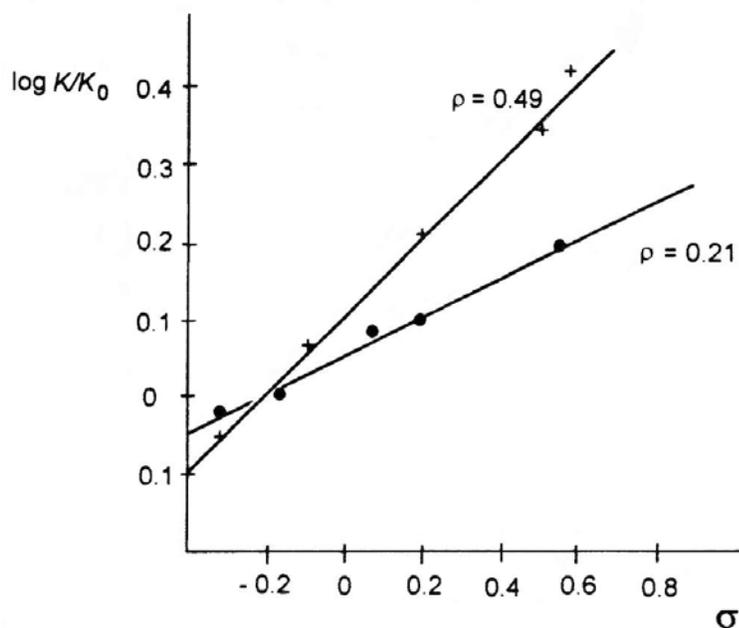


Fig. 7 Gráfica de K/K_0 contra valores de sigma en la disociación de ácidos fenilacéticos y ácidos fenilpropiónicos.⁶

Si $\rho > 1$ entonces la reacción es más sensible al efecto del sustituyente que el sistema del ácido benzoico, por lo que si $0 < \rho < 1$ se sabe que los grupos electroattractores aumentan el valor de K, aunque en menor proporción que en el caso del ácido benzoico. Un valor negativo indicaría que los grupos electrodonadores aumentan el valor de K, esto también indica que la reacción está favorecida por una gran densidad electrónica en el estado de transición, lo contrario sucedería si el valor de ρ fuera positivo ⁶ (**Fig 8**).

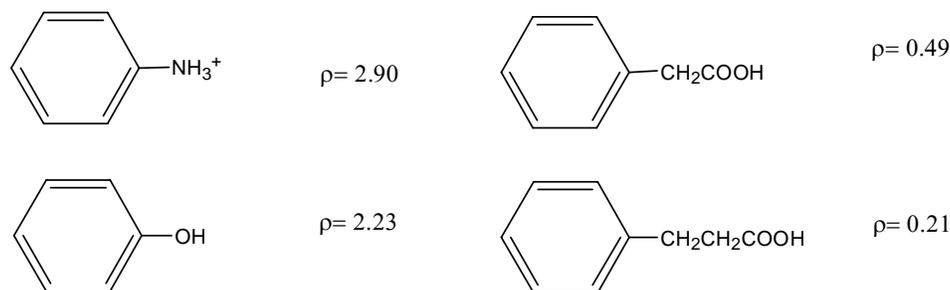


Fig. 8 Valores de ρ encontrados para la reacción de disociación de diferentes compuestos. ⁵

Cuando existe un sustituyente electronegativo y un sitio de reacción que aumenta su densidad electrónica durante la reacción se debe usar σ^- , y en aquellos casos en que un sustituyente electrodonador está en resonancia con un sitio de reacción pobre en electrones se usa la constante σ^+ .

Si se conoce el valor de σ de dicho sustituyente en la serie aromática, se puede deducir o predecir la acidez de un ácido benzoico con un determinado sustituyente. Del mismo modo se puede establecer una correlación entre las velocidades de hidrólisis del benzoato de etilo sustituido y sin sustituir.

Los valores de las constantes σ_p y σ_m en series aromáticas dependen de si la posición de los sustituyentes es en meta o en para, ya que este parámetro es resultado de un efecto de campo y a la resonancia, los cuales dependen de la posición. Los parámetros de σ_{orto} no se aplican, ya que debido a su cercanía del sustituyente con el sitio de reacción, se produce interacciones que interfieren con los efectos electrónicos, que pueden ser efectos estéricos, enlaces hidrógeno intramoleculares, repulsión o atracción de cargas parciales ^{vii} (**Tabla 1**).

Tabla 1. Valores de σ encontrados para estos sustituyentes en posiciones meta y para en el ácido benzoico.⁵

Sustituyentes	σ_m	σ_p
-H	0.0	0.0
-NO ₂	0.71	0.78
-Cl	0.37	0.23
-OCH ₃	0.12	0.27

La ecuación de Hammett es ampliamente conocida y ha sido aplicada a cientos de reacciones en donde el benceno sustituido ya sea en para o en meta, está involucrado. Sin embargo a pesar de su éxito su uso en QSAR tiene limitaciones. Por ejemplo los valores calculados (primarios) son obtenidos termodinámicamente de la ionización de análogos del ácido benzoico a 25°C, son confiables y fácilmente disponibles. Los valores estimados (secundarios) son obtenidos indirectamente por medio de la comparación con otros compuestos y son sujetos de error porque dependen de la exactitud de la medición de las series y del desarrollo de una regresión lineal usando métodos estadísticos. En algunos compuestos con más de un sustituyente, la carencia de aditividad debe notarse. Los efectos de los otros sustituyentes son operativos y tienden a distorsionar la contribución electrónica.⁸

2.3 ANÁLISIS ESTRUCTURA - ACTIVIDAD^{viii, 5}

La relación cuantitativa estructura-actividad QSAR representa un intento de correlacionar la estructura o propiedades descriptoras de una serie de compuestos con sus respectivas actividades biológicas o propiedades fisicoquímicas (IC₅₀, logP, pKa, etc.), con la finalidad de facilitar el diseño de nuevas moléculas con mayor actividad y/o mejores propiedades que potencien su efecto. Esto es útil sobre todo cuando no se conoce el mecanismo de acción de las moléculas a evaluar. Estos descriptores fisicoquímicos, de los cuales se puede mencionar parámetros que miden hidrofobicidad, topología, propiedades electrónicas y efectos estéricos, son determinados empíricamente y más recientemente por métodos computacionales. Mientras que las actividades biológicas o propiedades experimentales

usadas en QSAR incluyen ensayos biológicos y mediciones fisicoquímicas. El QSAR actualmente está siendo aplicado en varias disciplinas ya que el análisis estructura actividad ha ayudado a aumentar el entendimiento de procesos fundamentales y fenómenos en la química farmacéutica así como en el diseño de fármacos.

Hace más de un siglo, Crum-Brown y Fraser expresaron la idea de la acción fisicoquímica de una sustancia fuera una función de su composición y constitución química. Pocas décadas después, en 1893, Richey demostró que la citotoxicidad de una serie de compuestos químicos era inversamente proporcional a sus correspondientes solubilidades acuosas. En el siglo XX, Meyer y Overton independientemente sugirieron que la acción narcótica de un grupo de compuestos orgánicos estaba paralelamente relacionada con su coeficiente de partición en aceite de olivo/agua. Mientras tanto en el área de la fisicoquímica, se hicieron grandes avances en la delineación de los efectos de los sustituyentes en las reacciones orgánicas, debido al trabajo realizado por Hammett. Taft pudo idear una manera para separar el efecto polar, el efecto estérico y el efecto de resonancia e introducir un parámetro estérico (E_s). Las contribuciones de Hammett y Taft prepararon las bases mecanísticas para el desarrollo del paradigma QSAR por parte de Hansch y Fujita. En 1962 Hansch y Muir publicaron un estudio de la relación estructura actividad de los reguladores del crecimiento en plantas y su dependencia con las constantes de Hammett y la hidrofobicidad. Usando un sistema de octanol/agua, una serie completa de coeficientes de partición fueron medidos, y así una nueva escala de hidrofobicidad fue introducida.

2.3.1 HERRAMIENTAS Y TÉCNICAS UTILIZADAS EN QSAR ^{9, ix}

En el área farmacéutica es de gran importancia la mejora y/o el desarrollo de fármacos, por lo que las técnicas QSAR han sido poderosas herramientas para concretar estos objetivos. Debido a esto es que se tiene una especial atención en la selección, manejo y análisis de parámetros y actividades a utilizar. Por lo que los estudios farmacéuticos constituyen un buen ejemplo para ilustrar el alcance de un estudio de este tipo.

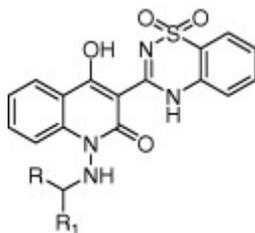
El análisis riguroso y buen uso de variables independientes ha permitido una expansión en el desarrollo de los descriptores moleculares y atómicos, así como también los descriptores derivados de cálculos de química cuántica y espectroscópica. La selección de los parámetros es un primer paso importante en cualquier QSAR, ya que si la relación entre los parámetros seleccionados y la actividad es fuerte, entonces será posible la predicción de actividades u propiedades. Por ejemplo los parámetros son de crítica importancia en la determinación de los tipos de fuerza intermoleculares que son fundamentales en las interacciones receptor/fármaco. Los tres tipos de parámetros que fueron propuestos en un inicio, y que aun siguen dominando son de naturaleza electrónica, hidrofóbica y estérica. Extensos estudios en donde se han usado parámetros electrónicos, revelan que los atributos electrónicos de las moléculas están íntimamente relacionados a sus reactividades químicas y actividades biológicas.

En el análisis QSAR es imperativo que los datos a utilizar, ya sean biológicos o de otro origen, sean adecuados y confiables, para poder desarrollar un modelo con significado. Solamente aquellos modelos que utilicen datos validos, estadísticamente hablando, van a tener significado y una mayor probabilidad de tener una aplicación real.

Las constantes de equilibrio y velocidad de reacción, son constantes que son ampliamente usadas en fisicoquímica orgánica y química farmacéutica, ya que están relacionadas con valores de energía libre. Por lo que toman gran relevancia como parámetros en los estudios QSAR.

La química computacional representa estructuras moleculares como modelos matemáticos y simula su comportamiento con ecuaciones de la física clásica y cuántica. Existen varios programas que permiten generar fácilmente datos moleculares incluyendo su geometría, energías y propiedades asociadas (electrónicas, espectroscópicas, etcétera). Para presentar dichos parámetros es común el uso de tablas en las que se disponen los compuestos en las líneas y sus correspondientes propiedades se asocian mediante columnas (**Tabla 2**).

Tabla 2. Identificación de potentes inhibidores de HCV de una serie de derivados, por medio de una serie de procesos de optimización. Potencia bioquímica de los *N*-1-heteroalquil-4-hidroxiquinolon-3-il-benzotiadiazinas¹⁰



ID	R	R ₁	IC ₅₀ (μM), observados	log(1/IC ₅₀) (μM), observados	Datos predichos log(1/IC ₅₀) (μM),
1	Ph	H	5.09	-0.7067	-1.0280
2	2-BrC ₆ H ₄	H	6.72	-0.8274	-0.8012
3	3-BrC ₆ H ₄	H	1.04	-0.0170	-0.5975
4	4-BrC ₆ H ₄	H	10.36	-1.0154	-0.5646
5	2-MeC ₆ H ₄	H	6.12	-0.7868	-0.7395
6	3-MeC ₆ H ₄	H	8.21	-0.9143	-0.5609
7	2-Tienil	H	2.33	-0.3674	-0.6316
8	2-Tiazolil	H	35.8	-1.5539	-0.1901

Para que el método funcione, los compuestos seleccionados deben ser diversos. Es común que se utilice una molécula base para seleccionar todos aquellos que sean análogos, es decir compuestos estructuralmente similares por lo que no es de sorprender que dichos compuestos guarden una relación estrecha en el rango de actividades. Dichas tablas son prácticas en la búsqueda de relacionar las variaciones de las propiedades y las respectivas a actividades de una serie de compuestos. Entonces las relaciones pueden ser usadas para buscar una nueva entidad química.

Porque ningún método funciona para todos los casos, muchos grupos están examinando aproximaciones alternativas para desarrollar ecuaciones QSAR incluyendo descriptores electrónicos e índices topológicos. Por lo general, las aproximaciones topológicas empiezan con una representación gráfica de la estructura molecular en el cual los átomos están representados por vértices y los enlaces por líneas. Los índices numéricos para las estructuras están definidas por un resumen de información incluyendo descriptores atómicos (tipos de átomo, peso molecular, numero atómico) y subgrupo de descriptores. En

adición, una serie de índices son desarrollados los cuales describen a la molécula como un set de fragmentos de tamaño variado y complejidad.

La aplicación de índices topológicos ha sido ampliamente reportada en QSAR, la utilidad de estos métodos generalmente ha sido limitada para predecir relaciones estructura-propiedad de polímeros e hidrocarburos.

2.3.2 TIPOS DE ESTUDIOS QSAR ⁹

Actualmente existen dos tipos de QSAR, el bidimensional, históricamente más usado, y el tridimensional (3-D). Un QSAR bidimensional generalmente toma la forma de una ecuación lineal, sin embargo existen casos en que el comportamiento es no lineal. La información que se obtiene de un modelo matemático, ya sea lineal o no, es de gran utilidad para calcular actividades biológicas a partir de descriptores, para explicar comportamientos biológicos, encontrar similitudes química entre moléculas y para predecir actividad biológica^x. Por otro lado un QSAR tridimensional permite establecer la correlación entre una serie de estructura y sus interacciones biológicas en un sitio blanco, es decir su objetivo. Un ejemplo de metodología 3-D es el análisis comparativo de campo molecular (CoMFA), en el cual se construyen modelos tridimensionales de una serie de moléculas activas, las estructuras se empalman y colocan dentro de una rejilla tridimensional en la cual se calculan sus potenciales electrónicos y estéricos, finalmente se obtiene un mapa de contornos con los valores máximos y mínimos de interacciones entre las diferentes estructuras.

En un estudio farmacológico los modelos lineales tienen la forma general:

$$\log 1/C = a (\text{descriptor}) + b \quad \text{Ec. 14}$$

Donde:

C = actividad biológica, generalmente expresada en micromolar o nanomolar (DE₅₀, DL₅₀, IC₅₀, etc.)

a = constante de proporcionalidad

b = intersección con el eje y

Un ejemplo de esto es el estudio: Penetración de grupos ROH dentro de la monocapa de la fosfatidilcolina.

$$\log 1/C = 0.87(\pm 0.01) \log P + 0.66(\pm 0.01)$$

$$n = 4, r^2 = 0.998, s = 0.002$$

Un ejemplo de modelo no lineal es el dado por: Acción narcótica de grupos ROH de los Tadpoles.

$$\log 1/C = 1.38(\pm 0.34) \log P - 0.08(\pm 0.07) (\log P)^2 + 0.52(\pm 0.34)$$

$$n = 10, r^2 = 0.990, s = 0.210$$

2.4 QUÍMICA COMPUTACIONAL^{xi}

La química computacional estudia estructuras y reacciones químicas, basándose en las leyes fundamentales de la física. Algunos métodos no sólo permiten visualizar moléculas estables, sino también estudiar estados de transición e intermediarios de vida media corta, difíciles de aislar experimentalmente.

Existen dos áreas principales en la química computacional orientadas al estudio de las moléculas y su reactividad, estas son la mecánica molecular (MM) y la mecánica cuántica (MC). Ambas tienen en común los siguientes aspectos:

- Se calcula energías de una estructura particular, es decir, para un arreglo espacial de átomos.
- Se optimizan geometrías y se encuentra el mínimo de energía para una estructura molecular cercana a la estructura de partida. La optimización de geometría depende de la primera derivada de la energía con respecto a las posiciones de los núcleos.

- Cálculos de frecuencia vibracionales, resultado del movimiento interatómico en la molécula. Las frecuencias dependen de la segunda derivada de la energía con respecto a las posiciones de los núcleos.

2.5 MÉTODOS DE MECÁNICA CUÁNTICA ¹²

Los métodos de cálculo de estructura electrónica están basados principalmente en las leyes de la mecánica cuántica. Los estados cuánticos, energías y otras propiedades relacionadas, se obtienen resolviendo la ecuación de Schrödinger:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad \text{Ec. 15}$$

Donde:

Ψ es la Función de onda para una partícula en un estado estacionario. \hat{H} es el operador de Hamilton o hamiltoniano que está relacionado con la energía total de un sistema y E es la energía electrónica.

2.5.1 FUNCIÓN DE ONDA Ψ ¹²

La mecánica cuántica considera una serie de postulados, con base en los cuales se puede obtener información del sistema en estudio. Antes de hablar sobre el postulado principal es preciso definir algunos términos. Una variable dinámica es cualquier magnitud física asociada a un sistema, por ejemplo posición, momento lineal, momento angular y energía, y un observable es cualquier variable dinámica que puede ser medida. A continuación se describe el primer postulado base de la mecánica cuántica:

Postulado I

El estado de un sistema dinámico de N partículas está descrito por una función $\Psi(q_1, q_2, \dots, q_N, t)$.

La cantidad $\Psi^\Psi(q_1, q_2, \dots, q_N, t)$ es proporcional a la probabilidad de encontrar a la partícula 1, entre q_1 y $q_1 + dq_1$; a la partícula 2, entre q_2 y $q_2 + dq_2$... y a la partícula N entre q_N y $q_N + dq_N$ simultáneamente para un tiempo específico t.*

Este postulado afirma que toda la información acerca de las propiedades de un sistema está contenida en una función Ψ (llamada función de onda) que es una función de las coordenadas (q_i) de las N partículas y del tiempo (t). Si la función de onda incluye explícitamente al tiempo, se denomina función de onda dependiente del tiempo. Si las propiedades observables del sistema no cambian con el tiempo, se dice que el sistema se encuentra en un estado estacionario. La segunda parte del postulado sostiene que la cantidad $\Psi^*\Psi dx$ es la probabilidad de encontrar a la partícula entre x_i y $x_i + dx_i$ al tiempo t dado. La función Ψ es compleja, y no reside en el espacio real. El problema para visualizarla se resuelve introduciendo el producto de Ψ por su complejo conjugado $\Psi^*\Psi$ o $|\Psi|^2$ e integrando sobre todos los electrones menos uno. A la cual se le denomina también como densidad de probabilidad.

$$\rho(x_i) = \int \Psi^* \Psi dx_2 \dots dx_N \quad \text{Ec. 16}$$

Para que estas funciones tengan una interpretación física, deben sujetarse a las restricciones siguientes:

- La función debe ser continua, al igual que su primera y segunda derivada.
- La función debe ser univaluada.
- El cuadrado de la función debe ser integrable.

Estas restricciones surgen del postulado que dice que $\Psi^*\Psi dt$ es proporcional a una probabilidad, por lo que ésta debe ser finita. Si la función cumple con la condición:

$$\int \Psi^* \Psi dt \leq a \quad \text{Ec.17}$$

Se dice que la función está normalizada. En este caso $\Psi^*\Psi$ es directamente una densidad de probabilidad y la ecuación 12 indica que todo el espacio debe ser igual a una constante “ a ”.

2.5.2 HAMILTONIANO ELECTRÓNICO ¹²

Todas las moléculas están formadas de electrones y núcleos; para su estudio se analiza la interacción entre estos obteniendo el operador Hamiltoniano, el cual está relacionado con la energía total de un sistema. El operador Hamiltoniano está conformado por el Hamiltoniano electrónico y el Hamiltoniano nuclear, bajo la aproximación de Born-Oppenheimer.

$$H = H_e + H_n \quad \text{Ec. 18}$$

El hamiltoniano electrónico es el resultado de la suma de las contribuciones de la energía cinética electrónica y las energías potenciales debidas a las interacciones entre electrones y entre los electrones y los núcleos.

$$H_e = T_e + V_{ne} + V_{ee} \quad \text{Ec. 19}$$

Donde H_e es el Hamiltoniano electrónico. T_e es la energía cinética de los electrones. V_{ne} es la energía resultante de la interacción núcleo-electrón y V_{ee} es la energía resultante de la interacción electrón-electrón.

El hamiltoniano nuclear representa la energía cinética de los núcleos:

$$H_n = T_n \quad \text{Ec. 20}$$

Donde T_n es la energía cinética de los núcleos.

La resolución del hamiltoniano de una molécula es muy complicada, para simplificarla se efectúa la aproximación de Born-Oppenheimer que se basa en el hecho de que los núcleos son mucho más pesados que los electrones. Por tanto, los electrones se mueven más rápido que los núcleos y se puede considerar que estos últimos se encuentran fijos en el espacio, mientras que los electrones llevan a cabo su movimiento. De esta manera se puede omitir el término de energía cinética de los núcleos y considerar a V_{nn} como una constante, así el hamiltoniano se simplifica para obtener la ecuación 7.

$$H = T_e + V_{nn} + V_{ne} + V_{ee} \quad \text{Ec. 21}$$

Donde V_{nn} es la energía resultante de la interacción núcleo-núcleo

La ecuación de Schrödinger (**Ec. 15**) puede ser resuelta exactamente sólo para pocos sistemas. Los métodos de cálculo de estructura electrónica se caracterizan por las

aproximaciones matemáticas para resolver esta ecuación, estos pueden ser métodos semiempíricos y métodos ab-initio:

Los métodos ab-initio (a primeros principios), no utilizan parámetros experimentales en el cálculo, están basados únicamente en las leyes de la mecánica cuántica y valores de las constantes físicas fundamentales (velocidad de la luz, masas y cargas de electrones y núcleos, constante de Plank, etc). Los métodos ab-initio, predicen con mayor exactitud desde el punto de vista cuantitativo y cualitativo, pero el costo computacional aumenta sustancialmente, son capaces de manejar cualquier tipo de átomos, y toma en cuenta tanto electrones de valencia como de *core* sin necesidad de ningún parámetro.

2.6 GAUSSIAN^{xii}

Es un sistema de programas capaces de ejecutar una variedad de cálculos de estructura electrónica, capaz de predecir diversas propiedades moleculares y reacciones químicas, incluyendo:

- Energías y estructuras moleculares.
- Energías y estructuras de estado de transición.
- Frecuencias vibracionales.
- Espectro infrarrojo y Raman.
- Propiedades termodinámicas.
- Energías de reacción y de enlace.
- Trayectorias de reacción.
- Orbitales moleculares.
- Cargas atómicas.

Gaussian esta diseñado para sistemas en fase gaseosa y en solución, en estado basal y estados excitados; lo que permite explorar áreas de interés químico, como lo son: los efectos del sustituyente, mecanismos de reacción, superficies de energía potencial, energías de excitación, etcétera.

La filosofía teórica detrás de Gaussian está definida por el siguiente principio:

Un modelo teórico deberá ser uniformemente aplicable a sistemas moleculares de cualquier tipo y tamaño, hasta un tamaño máximo determinado solamente por la habilidad práctica de los recursos computacionales.

Un modelo ab-initio en Gaussian debe ser definido únicamente por una configuración de núcleos y electrones, por lo que solamente se requiere la especificación de la geometría molecular inicial, y ningún otro parámetro es necesario para especificar el problema.

El resultado depende en gran parte del método, por esto la elección de este depende del sistema que se quiera estudiar, por ejemplo, el método Hartree-Fock, reproduce la solución exacta a la ecuación de Schrödinger, para problemas de un electrón (átomo de hidrógeno), esto permite calcular exactamente moléculas como H_2^+ . Para otros sistemas se necesitan métodos más completos como los que se muestran en la **Tabla 3**.

Un modelo químico consiste en la combinación de un método teórico con un conjunto base. Cada par único método/conjunto-base representa una aproximación diferente a la ecuación de Schrödinger. Los resultados para sistemas diferentes pueden ser comparados y evaluados cuando los cálculos se han realizado por el mismo modelo químico; es decir, para hacer una comparación formal de diferentes geometrías moleculares (conformaciones, efectos del sustituyente, etc.), se debe hacer utilizando el mismo par método/conjunto-base.

Tabla 3. Métodos para cálculo de estructura electrónica

PALABRA CLAVE	MÉTODO
Métodos autoconsistentes	
HF	Hartree-Fock auto-consistente
CASSCF	Espacio activo completo auto-consistente
GVB	Enlace valencia generalizado
Métodos de correlación electrónica	
MPn	Teoría de perturbación de Moller-Plesset de orden n
QCISD	Interacción de configuración cuadrática
BD	Dobletes de Brueckner
CI, CISD	Método de interacción de configuraciones
Teoría del funcional de la densidad	
B3LYP	Combinación de los funcionales de gradiente corregido de Becke, Lee, Yang y Parr
HFS	Intercambio de densidad de spín local de Slater
X α	Intercambio X α

2.6.1 BASES ^{12, 13}

Un conjunto base es una descripción matemática de los orbitales en un sistema molecular, los conjuntos bases más grandes constituyen una aproximación más exacta de los orbitales por imponer pocas restricciones sobre la localización de los electrones. De esta manera las bases son parte del modelo químico junto con el método teórico. La mayoría de los métodos basados en la función de onda, los métodos semiempíricos y los métodos DFT usan un conjuntos base. Los conjunto base estándar para cálculos de estructura electrónica son combinaciones lineales de funciones gaussianas para formar cada orbital, de allí el nombre del paquete computacional Gaussian.

La expansión de una función desconocida, como un orbital molecular, en un conjunto de funciones conocidas, no es una aproximación si se tiene una base completa; sin embargo, para el espacio vectorial que contiene a los orbitales moleculares, una base completa significa el uso de un número infinito de funciones base.

Gaussian ofrece un amplio espectro predefinido de conjuntos base, los cuales pueden clasificarse por el número y tipo de funciones base que contienen. Los conjuntos base asignan un grupo de funciones base a cada átomo en una molécula para aproximar sus orbitales, estas funciones base son una combinación lineal de funciones gaussianas, a cuyas funciones bases se les refiere como funciones contraídas, y las funciones gaussianas componentes son referidas como primitivas. Un conjunto base que consiste en una simple función gaussiana es llamada no-contraída.

Los tipos de funciones base son:

- *Base mínima.* Comprende un número mínimo de funciones base necesaria para cada átomo, este conjunto sólo incluye los orbitales internos y de valencia, por ejemplo para el átomo de carbono, sólo se toman en cuenta los conjunto base de los orbitales: 1s, 2s y 2p (x,y,z). El conjunto base llamado STO-nG corresponde a una base mínima que tiene orbitales tipo Slater representado cada uno por n gaussianas, donde n es usualmente 3 ó 6.
- *Base de valencia.* Este conjunto sólo describe cada átomo utilizando bases para los

orbitales de valencia, por ejemplo, para el átomo de carbono, tendríamos que describir los orbitales 2s y 2p (x,y,z).

- *Base extendida.* Este conjunto toma en cuenta los orbitales internos, los orbitales de valencia y además un conjunto de orbitales no ocupados llamados orbitales virtuales, por ejemplo, para el átomo de carbono tendríamos los orbitales 1s, 2s, 2p (x,y,z), 3s, 3p (x,y,z).

Entre los conjuntos base de tipo extendido, tenemos:

- *Conjunto base de valencia dividida.* Dos conjuntos de funciones en la región de valencia da una representación más exacta de orbitales.
- *Conjunto base polarizada.* Añade orbitales con un momento angular mayor que el requerido para la descripción de cada átomo, por ejemplo una base polarizada añade una función *d* a un carbono ó una función *f* a un metal de transición, y en algunos casos, añade una función *p* al átomo de hidrógeno.
- *Funciones difusas.* Hace que la función orbital decaiga mucho más suave, para esto se agregan contribuciones espaciales al orbital. Las funciones difusas son muy importantes para sistemas donde los electrones están relativamente lejos del núcleo como moléculas cargadas, sistemas en estado excitado, sistemas con bajos potenciales de ionización, descripción de acidez absoluta, etc.

Mientras mayor sea el conjunto se requerirá de mayores recursos computacionales. Moléculas grandes son imprácticas de calcularlas en conjuntos de base grandes por el tiempo de cómputo que puede ser de años.

La siguiente tabla resume los tipos de conjuntos básicos más utilizados:

Tabla 4. Conjuntos básicos más utilizados en Gaussian ¹².

BASE	CARACTERÍSTICAS
STO-NG	Base mínima con N gaussianas en combinaciones fijas para cada una de las funciones de la base; útil para datos cualitativos de sistemas grandes
3-21G y 6-31G	Son doble zeta con tres o seis funciones primitivas en cada una de las funciones de la base mínima que describen el <i>core</i> de los átomos y dos o tres primitivas en la primera de las dos contraídas en la doble zeta de valencia. En la región de valencia da una representación más exacta de orbitales.
3-21G*, 3-21G(*), 6-31G*, 6-31G(d),	Igual que la anterior pero incluyendo funciones de polarización en los átomos de la primera fila (excepto los hidrógenos) cuando el asterisco está sin paréntesis o aparece como (d). El asterisco entre paréntesis indica que se usan funciones de polarización desde el Na hacia arriba.
6-31G**, 6-31G(d,p), 6-31G(2d,2p)	Igual que la anterior, pero incluyendo también funciones de polarización en los hidrógenos (segundo asterisco). Cuando se incluyen varias funciones de polarización (en lugar de sólo una) se indica como (nd, mp) con n y m el número de funciones de polarización <i>d</i> y <i>p</i> .
6-311++G(3df,3pd)	Indica una base mínima de seis componentes para el <i>core</i> , tres funciones contraídas a partir de cinco primitivas para cada número angular en la capa de la valencia, funciones difusas <i>sp</i> en los átomos de la primera fila (el primer +), funciones difusas en los H (segundo +), tres funciones de polarización <i>d</i> y una <i>f</i> en los átomos de la primera fila y tres funciones de polarización <i>p</i> y una <i>d</i> en los hidrógenos.

2.7 TEORÍA DE ÁTOMOS EN MOLÉCULAS (AIM)^{xiii}

La teoría de átomos en moléculas (AIM) fue desarrollada por el profesor Richard Bader (Universidad de MacMaster) y ha sido utilizada ampliamente para encontrar la explicación de varios problemas químicos. Esta teoría es una extensión de la química cuántica para un átomo en una molécula. Se define a un átomo dentro de una molécula en el espacio real donde la densidad electrónica es el medio para predecir las propiedades atómicas.

Para extraer información a la densidad electrónica se necesita estudiar el gradiente de la densidad ($\nabla\rho$) y no la densidad directamente (ρ).

$\nabla\rho$ es un campo vectorial y tiene tres características:

- $\nabla\rho$ apunta en la dirección en la cual crece ρ .
- $\nabla\rho$ es perpendicular en cualquier lugar a una isosuperficie de ρ .
- Al $\nabla\rho$ se le asocian líneas de flujo que tiene su origen y fin en puntos determinados.

Cada característica topológica de la $\rho(r)$, ya sea un máximo, un mínimo o un punto silla, esta asociado con un punto crítico (PC) donde $\nabla\rho(r_c) = 0$. La descripción matemática para identificar a un punto crítico está basada en el espectro de eigenvalores del Hessiano de la matriz de $\nabla\nabla\rho$. El Hessiano es una matriz de segundas derivadas de funciones con respecto a todas las posibles combinaciones de coordenadas. El Hessiano de 3x3 de la densidad electrónica tiene la siguiente expresión (Ec. 22):

$$\nabla\nabla\rho = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \end{pmatrix} \quad \text{Ec. 22}$$

Esta matriz puede ser evaluada en cualquier punto del espacio, pero para la teoría AIM es necesario evaluar dicha matriz en un PCE. Cada elemento de la matriz puede ser interpretado como una curvatura, la estructura intrínseca de ρ no depende del sistema de coordenadas seleccionado porque no importa como una molécula es rotada, su función de onda, y por lo tanto su densidad electrónica, permanece inalterada. Para eliminar las arbitrariedades de la representación del Hessiano se encuentran los eigenvalores y sus correspondientes eigenvectores de $\nabla\nabla\rho$ en un PCE dado. Es una propiedad bien conocida que los eigenvalores sean invariables con respecto a la rotación y de este modo es ideal revelar la estructura interna del Hessiano. La ecuación de eigenvalor tiene tres soluciones posibles, cada una obedece la siguiente ecuación (**Ec. 23**):

$$(\nabla\nabla\rho) \mathbf{u}_i = \lambda_i \mathbf{u}_i \quad (i = 1, 2, 3) \quad \text{Ec. 23}$$

Dónde λ_i es el eigenvalor i y \mathbf{u}_i es una columna de vectores con tres componentes representando el eigenvector asociado.

Los tres eigenvectores son mutuamente ortogonales y coinciden con los llamados ejes principales de curvatura. Este nombre se refiere al hecho de que las magnitudes de las tres segundas derivadas de la ρ calculadas con respecto a estos ejes son extremizadas (localizar máximos y mínimos de dicha función). Además, los tres eigenvalores son siempre reales y son las únicas curvaturas que no desaparecen, comparadas con los nueve elementos del Hessiano. El Hessiano se convierte en una matriz diagonal cuando se expresa con respecto al sistema de ejes constituido por los ejes principales de curvatura. Cada eigenvector representa un eje y el correspondiente eigenvalor determina el perfil de la densidad electrónica a lo largo de este eje. La curvatura, la segunda derivada de $\rho(r)$, es negativa en un máximo y positivo en un mínimo. Por ejemplo, si uno de los eigenvectores en un PCE está localmente dirigido a lo largo de la trayectoria de enlace y si su eigenvalor asociado es positivo, entonces se sabe que la ρ es un mínimo a lo largo de la trayectoria de enlace.

El número de eigenvalores diferentes a cero y sus signos asociados son suficientes para definir el tipo de PC. La clasificación de un PC se da por dos números:

- ω : número de curvaturas diferentes de cero

- σ : la suma algebraica de los signos de las curvaturas. El número -1 es asignado a un eigenvalor negativo y +1 a un eigenvalor positivo. σ es definida como la suma de estos tres números. Por ejemplo en un PCE el Hessiano posee un eigenvalor positivo y dos eigenvalores negativos: $(+1)+(-1)+(-1) = -1$.

De esta manera existen cuatro tipos de PC (no singulares) posibles en la densidad electrónica, los cuales son descritos a continuación e ilustrados en la **Fig. 9**:

- 3,-3 Todas las curvaturas de $\rho(r)$ en el PC son negativas y por tanto $\rho(r)$ es un máximo local en r_c . Este punto se asocia a un atractor, a un núcleo.
- 3, -1 Dos curvaturas son negativas y una positiva. $\rho(r)$ es un máxima en r_c en el plano definido por dos ejes asociados a las curvaturas negativas y es un mínima en el eje perpendicular a ese plano. Este punto se asocia a un punto crítico de enlace.
- 3, +1 Dos curvaturas positivas y una negativa. $\rho(r)$ es un mínima en r_c en el plano definido por los ejes asociados a las curvaturas positivas y es un máximo en r_c a lo largo del eje perpendicular a este plano. Este punto se asocia a un punto crítico de anillo.
- 3, +3 Todas las curvaturas son positivas y $\rho(r)$ es un mínimo local en r_c . Este punto se asocia a un punto crítico de caja.



Fig. 9 Gráfico molecular del cubano, donde se señala las trayectorias de enlace y los diferentes puntos críticos que se pueden presentar. Código de colores: C = negro, H = gris, punto crítico de enlace (PCE) = rojo, punto crítico de anillo (PCA) = amarillo, punto crítico de caja (PCC) = verde. ¹⁹

Cuando se analiza la topología de la densidad de una molécula es necesario encontrar todos los puntos críticos de los diferentes tipos para satisfacer la relación de Poincaré-Hopf, $n - b + r - c = 1$, donde n es el número de núcleos, b es el número de enlaces, r es el número de anillos y c es el número de cajas en la molécula.

Como la densidad electrónica es mayor en los núcleos que en sus alrededores las líneas de $\nabla\rho$ se originan en el infinito para terminar en el núcleo. Se puede decir que las líneas del $\nabla\rho$ son atraídas al núcleo, y es la razón por lo que se les denominan atractores nucleares y dominan una porción del espacio. Estas regiones dividen a las moléculas en segmentos que pueden identificarse con el concepto químico de átomo.

La región dominada por el núcleo se conoce como contenedor atómico. Con lo anterior se puede definir al átomo como: “La unión de un atractor (núcleo) y su contenedor atómico asociado”.^{xiv} Cada átomo refleja las características del ambiente químico particular.

Existe un conjunto de líneas de $\nabla\rho$ que inician en el infinito y terminan en un PC entre dos átomos, este conjunto de líneas constituyen una superficie interatómica (SIA), también llamada *superficie de flujo cero*. Esta superficie se distingue de cualquier otra en que en cada punto el vector n que caracteriza a la SIA (ortogonal a la superficie) es ortogonal al $\nabla\rho$ para cada punto en la SIA, en otras palabras no hay líneas del $\nabla\rho$ que crucen la SIA, como los muestra la **Ec. 24**.

$$\nabla\rho(r) \cdot n(r) = 0 \quad \forall r \in S(r) \quad \text{Ec. 24}$$

Además hay líneas del $\nabla\rho$ que se originan en este PC y terminan en los). A este punto crítico se conoce como punto crítico de enlace (PCE). La densidad en el PCE está relacionada con la estabilidad del enlace núcleos. Este PCE es un punto de silla en la densidad electrónica, ya que es un máximo en la dirección de la SIA y un mínimo en la dirección de los núcleos. Las LIA son conocidas como líneas de interacción atómica y se encuentran en cada par de núcleos que comparten una SIA (**Fig. 10**). Entonces un enlace se podría definir de la siguiente manera: “Dos átomos están enlazados cuando comparten una SIA, exista un PCE y una LIA entre ellos”¹⁵. Las LIA entre los átomos reproduce la conectividad encontrada experimentalmente.

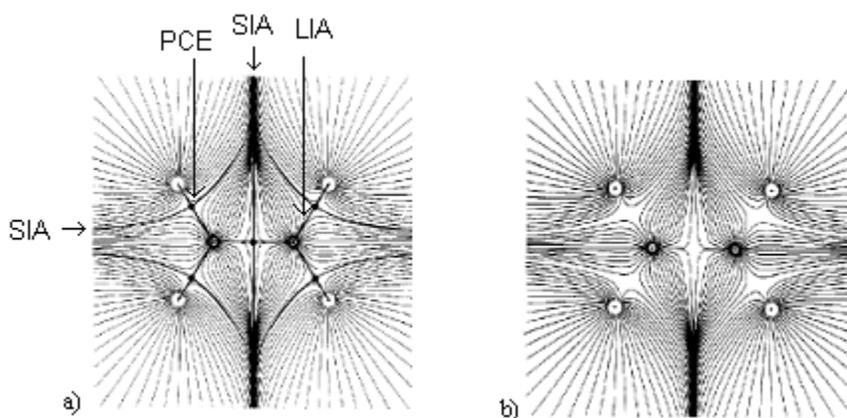


Fig. 10 a) Gráfico donde se ilustran las superficies interatómicas (SIA), los puntos críticos de enlace (PCE) y las líneas interatómicas (LIA) en una molécula del etano, b) La misma molécula pero ilustrando las trayectorias del campo vectorial de $\nabla\rho$, los núcleos están indicados por los círculos en blanco y las líneas negras son las líneas de $\nabla\rho$.

2.8. ESTUDIO QTMS ^{xv, xvi,}

En uno de sus trabajos, Popelier^{xvii} demostró que se puede hacer una correlación entre los valores sigma (σ) de una serie de derivados del ácido benzoico, con sus similaridades. La similaridad propuesta resulta de un cálculo que toma en cuenta parámetros descriptores de la densidad electrónica. Esta similaridad es una distancia euclidiana, $d(A, B)$ **Ec. 25**, entre el conjunto de propiedades de dos moléculas A y B, el cual se define como la suma de las distancias de los parámetros de los puntos críticos. Entre mas bajo sea el valor $d(A, B)$ más similares serán estas dos moléculas. Obteniendo una mejor correlación al tomar como molécula referencia (A) a aquel que presente la menor actividad. Popelier tomó tres propiedades de los puntos críticos (ρ , $\nabla^2\rho$ y ε).

$$d(A, B) = \sum_{i \in A} \sum_{j \in B} dij \quad \text{Ec. 25}$$

En esta tesis se propuso realizar dicho cálculo tomando en cuenta cinco propiedades (ρ , $\nabla^2\rho$, ε , G y V) y sus combinaciones, de tal forma que la ecuación general resultante para los cinco parámetros fuera:

$$dij = [(\nabla^2\rho_i - \nabla^2\rho_j)^2 + (\rho_i - \rho_j)^2 + (\varepsilon_i - \varepsilon_j)^2 + (G_i - G_j)^2 + (V_i - V_j)^2]^{1/2} \quad \text{Ec. 26}$$

Donde:

- $\nabla^2\rho$ es el Laplaciano
- ρ es la densidad electrónica
- ε es la electicidad
- G es la densidad de energía cinética
- V es la densidad de energía potencial

Además de las propiedades locales de los puntos críticos también se estudiaron tres propiedades integradas o atómicas que son: N, E y Vol.

2.8.1. PROPIEDADES DE ENLACE^{xviii}

- $\nabla^2\rho$ es el Laplaciano, el cual define la acumulación de densidad electrónica. Este parámetro nos indica el carácter del enlace analizado es decir nos ayuda a distinguir dos tipos de enlace ya que es una medida de que tan concentrada está la densidad electrónica en el punto crítico de enlace (PCE): si $\nabla^2\rho > 0$ se tratará de un enlace de interacción compartida (i.e. enlace covalente), mientras que $\nabla^2\rho < 0$ describe a los enlaces de capa cerrada (i.e. enlace iónico, puente de hidrógeno). El Laplaciano se expresa mediante la **Ec. 25**.

$$\nabla^2\rho = \nabla \cdot \nabla\rho(r) = \frac{\partial^2\rho(r)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2\rho(r)}{\partial y^2} + \frac{\partial^2\rho(r)}{\partial z^2} \quad \text{Ec. 27}$$

$$\text{Donde: } \frac{\partial^2\rho(r)}{\partial x^2} = \lambda_1; \quad \frac{\partial^2\rho(r)}{\partial y^2} = \lambda_2; \quad \frac{\partial^2\rho(r)}{\partial z^2} = \lambda_3$$

El Laplaciano de un PCE es la suma de las tres curvaturas de la densidad, λ_1 , λ_2 y λ_3 (**Ec. 27**). Las dos curvaturas perpendiculares al enlace, λ_1 y λ_2 , son negativas y por convención $|\lambda_1| > |\lambda_2|$, mientras que la tercera curvatura, λ_3 , se encuentra a lo largo del enlace y es positiva. En un enlace covalente las dos curvaturas negativas son dominantes y $\nabla^2\rho < 0$. En contraste una interacción de capa cerrada se caracteriza por una disminución de densidad en la región de contacto de los dos átomos y $\nabla^2\rho > 0$. En enlaces polares muy marcados (i.e. C-X, X= O, N, F) hay una acumulación significativa de densidad electrónica entre los dos núcleos, como en las interacciones de capa cerrada, pero el Laplaciano puede tener cualquiera de los dos signos.

- La densidad de carga o densidad electrónica denotada por ρ (no confundir con la pendiente ρ de la ecuación de Hammett) es la probabilidad de encontrar a un electrón en un cierta posición mientras que la posición de los demás electrones está promediada, la densidad es máxima en las posiciones nucleares y presenta puntos de silla entre dos núcleos enlazados. La densidad electrónica está relacionada con el orden de enlace y con la energía. La fuerza de un enlace u orden de enlace (OE), es reflejada en la densidad electrónica en un PCE (**Ec 28**).

$$OE = \exp[A(\rho_b - B)] \quad \text{Ec. 28}$$

Donde A y B son constantes que dependen de la naturaleza de los átomos enlazados. La densidad electrónica ha demostrado una fuerte correlación con la energía de enlace para una gran cantidad de interacciones de enlace, y con la distancia de enlaces S-S.

- La elepticidad (ε) es una medida de la asimetría de la densidad electrónica en el plano ortogonal al enlace, está relacionada a la susceptibilidad de un anillo a romperse y es una medida del carácter π de un enlace (**Ec. 29**).

$$\varepsilon = \frac{\lambda_1}{\lambda_2} - 1 \quad \text{Ec. 29}$$

$$\text{Donde } |\lambda_1| \geq |\lambda_2|$$

La elepticidad mide el grado en el que densidad se acumula preferencialmente en un plano dado que contiene la trayectoria de enlace. Si $\lambda_1 = \lambda_2$, entonces $\varepsilon = 0$, y el enlace es cilíndricamente simétrico, tal sería el caso del enlace sencillo en el etano o el triple enlace en el acetileno. De esta manera ε es una medida del carácter π de un enlace en los límites del doble enlace, en el cual la elepticidad alcanza un máximo

- G y V denotan a las densidades de la energía cinética y potencial respectivamente. Dichas energías, junto con la total, son usadas para resumir los mecanismos de una interacción de enlace.

2.8.2. PROPIEDADES ATÓMICAS ¹⁹

El promedio de una propiedad O sobre una base atómica Ω , $O(\Omega)$, es calculado por:

$$O(\Omega) = \left\langle \hat{O} \right\rangle_{\Omega} = \frac{N}{2} \int_{\Omega} dr \int d\tau \left[\Psi * \hat{O} \Psi + \left(\hat{O} \Psi \right) * \Psi \right] \quad \text{Ec. 30}$$

Donde \hat{O} es un operador de electrón o la suma de operadores de electrón.

- La población atómica de electrones (N), como su nombre lo indica representa la población total de electrones en un átomo. Dicho valor es obtenido estableciendo que $\hat{O} = \hat{1}$ en la **Ec. 30**. Resultando en la **Ec. 31**.

$$N(\Omega) = \int_{\Omega} \rho(r) dr \quad \text{Ec. 31}$$

- El volumen atómico (Vol), dentro de la teoría de átomos en moléculas, es aquel espacio que abarca una isosuperficie que toma en cuenta el volumen de van der Waals en la fase gaseosa, y usualmente encierra mas del 99% de la población de electrones de la molécula.
- Energía atómica total (E) es la energía asociada a la población electrónica y está descrita por la **Ec. 32**:

$$E(\Omega) = E_e(\Omega) = T(\Omega) + V(\Omega) = -T(\Omega) = \frac{1}{2}V(\Omega) \quad \text{Ec. 32}$$

Donde T es la energía cinética atómica y V es la energía potencial de un átomo.

-
- ¹ Trevor N. Brown and Nelaine Mora-Diez. Computational Determination of Aqueous pKa Values of protonated Benzimidazoles (Part 1 and 2). *Journal of Physical Chemistry B* 2006, 110, 9270-9279 and 2006, 110, 20546-20554.
- ² Kenneth R. Adam. New Density Functional and Atoms in Molecules Method of Computing Relative pKa Values in Solution. *Journal of Physical Chemistry A* 2002, 106, 11963-11972.
- ⁱⁱⁱ Francis A. Carey. *Química Orgánica*. 6a ed. McGraw-Hill. México, 2006. 42-45
- ^{iv} David R. Bevan. *QSAR and Drug Design*. Network Science. <http://www.netsci.org/Science/Compchem/feature12.html>. Accesado **febrero 2007**
- ^v Eusebio Juaristi. *Fisicoquímica Orgánica*. CINVESTAV-IPN. México, 1994.
- ^{vi} Louis P. Hammett. The Effect of Structure upon the Reactions of Organic Compounds, Benzene Derivates. *Chemistry Reviews*, 19}37, Vol. 59. 96-103.
- ^{vii} Carmen Avendaño López. *Introducción a la Química Farmacéutica*. 2ª ed. McGraw-Hill Interamericana. España, 2001, 95-102.
- ^{viii} C. D. Selassie. History of Quantitative Structure-Activity Relationships. *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*. Sixth Edition, Volume 1: Drug Discovery, 1-48. 2003, John Wiley&Sons, Inc.
- ^{ix} Allen B. Richon and Stanley S. Young. *An Introduction to QSAR Methodology*. Network Science. <http://www.netsci.org/Science/Compchem/feature19.html>

-
- ^x Hugo Kubinyi. QSAR and 3D QSAR in Drug Design Part 1: methodology. *Drug Discovery Today*, Vol. 2, No. 11 November 1997. 457-467
- ^{xi} Cuevas, G.; Cortés, F. *Introducción a la Química Computacional*. Fondo de Cultura Económica, México, 2003.
- ^{xii} Gaussian 03, Revision C.02, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; and Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- ^{xiii} Bader, R.F.W. *Atoms in molecules: a quantum theory*. Clarendon Press, Oxford. 1990.
- ^{xiv} Bader, R. F. W. *J. Phys Chem. A* 1998, 102, 7314-7323.
- ^{xv} S. E. O'Brien and P. L. A. Popelier. Quantum Molecular Similarity. 3. QTMS Descriptors. *Journal of Chemical Information and Computer Science*. 2001, 41, 764-775.
- ^{xvi} Pérez Caballero Guadalupe. Tesis Doctoral: *Una aproximación Teórico Experimental al Estudio de Ligandos Orgánicos con Interés Específico en Química Analítica*. UNAM Posgrado, Ciencias Químicas, 2008, 191-209.
- ^{xvii} P. L. A. Popelier. Quantum Molecular Similarity 1. BCP Space. *Journal of Physical Chemistry A* 1999, 103, 2883-2890.
- ^{xviii} Cherif F. Matta and Russell J. Boyd. *The Quantum Theory of Atoms in molecules, From Solid State to DNA and Drug Design*. Wiley-VCH. Canada, 2007.

3. OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GENERAL:

-Estudiar la similaridad de derivados del ácido benzoico utilizando descriptores locales e integrados de la densidad electrónica.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- a) Optimizar los diferentes derivados del ácido benzoico por métodos computacionales, es decir obtener las estructuras de menor energía.
- b) Obtener los descriptores locales e integrados de densidad electrónica que permitan evaluar el comportamiento electrónico que tienen los derivados de acuerdo al sustituyente unido.
- c) Encontrar la relación existente entre la estructura, mediante los descriptores de la densidad, y la actividad de la serie de compuestos seleccionados.

4. HIPÓTESIS

La densidad electrónica puede describir el comportamiento ácido de los derivados del ácido benzoico, relacionando los valores de pKa y las diferentes similaridades que se pueden obtener de los descriptores de la densidad electrónica.

5. METODOLOGÍA

Se procedió a establecer la conformación de menor energía de cada uno de los compuestos, los cuales se enumeran en la **Tabla 5**, por el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(2d,2p). B3LYP¹² fue elegido porque se necesitaba un método que calculara el intercambio y la correlación electrónicos a un costo computacional aceptable y describiera bien la densidad electrónica. Estas optimizaciones se realizaron con el programa gaussian 03¹³. Con la función de onda obtenida se calcularon las propiedades locales de la densidad electrónica y las propiedades atómicas con el paquete de programas AIMPAC¹ y AIMAll².

Los descriptores de densidad electrónica de los enlaces pertenecientes al grupo carboxilo fueron identificados y vaciados en una hoja de cálculo. Los datos fueron sometidos a un escalamiento, con el objetivo de obtener valores con las mismas unidades, es decir que puedan ser sumados, además de ampliar la escala mejorando las gráficas obtenidas. El escalamiento de la elepticidad se obtiene mediante la siguiente ecuación (**Ec. 33**):

$$\varepsilon_{i_{esc}} = \frac{\varepsilon_i - \bar{\varepsilon}}{\varepsilon_s} \quad \text{Ec. 33}$$

Donde: $\varepsilon_{i_{esc}}$ es el valor del escalamiento para la elepticidad del enlace i , ε_i es la elepticidad del enlace i , ε_s y $\bar{\varepsilon}$ son la desviación estándar y la media de la de la elepticidad de todos los enlaces del grupo carboxilo (sin incluir el enlace que lo une el anillo) respectivamente.

Dicho escalamiento se realiza de manera individual a cada uno de los valores de los parámetros para cada enlace, de tal forma que se tienen las siguientes ecuaciones generales para cada descriptor:

$$\nabla^2 \rho_{i_{esc}} = \frac{\nabla^2 \rho_i - \nabla^2 \bar{\rho}}{\nabla^2 \rho_s} \quad \text{Ecuación general para el escalamiento del Laplaciano} \quad \text{Ec. 34}$$

$$\rho_{i_{esc}} = \frac{\rho_i - \bar{\rho}}{\rho_s} \quad \text{Ecuación general para el escalamiento de la densidad electrónica} \quad \text{Ec. 35}$$

$$G_{i_{esc}} = \frac{G_i - \bar{G}}{G_s} \quad \text{Ecuación general para el escalamiento de la energía cinética} \quad \text{Ec. 36}$$

$$V_{i_{esc}} = \frac{V_i - \bar{V}}{V_s} \quad \text{Ecuación general para el escalamiento de la energía potencial} \quad \text{Ec. 37}$$

Finalmente se procedió a calcular las similaridades¹⁸, ver **Ec. 26**, haciendo diferentes combinaciones de los cinco parámetros considerados ($\rho, \nabla^2 \rho, \varepsilon, G$ y V). Las similaridades se obtuvieron tomando como molécula patrón a aquella que presentaba el menor valor de σ ¹⁸, el cual se obtuvo de manera teórica a través de la ecuación **Ec. 10**; en este caso fue la número 2 ó 2-NH₂ con un valor de $\sigma = -0.77$ como puede verse en la **Tabla 5**. Las similaridades así obtenidas $d(2\text{-NH}_2, R)$, donde R corresponde a los diferentes

sustituyentes en el anillo (no confundir con R^2 de las gráficas), fueron graficadas frente a los valores de sigma calculados obteniendo así sus correspondientes regresiones.

En un estudio paralelo se analizó las propiedades de densidad electrónica integrada para cada átomo (N, E y Vol) de forma análoga a los parámetros de los PCE con su ecuación de similaridad y escalamiento respectivos, para así evaluar su influencia sobre la acidez al confrontarlas con los valores de pKa.

Tabla 5. Lista de los derivados de ácido benzoico indicando los valores de pKa experimentales, los cuales fueron extraídos del ^a*Physical and Chemical Data Compendium; Poradnik* y sus correspondientes valores σ fueron calculados mediante la ecuación de Hammett ⁶, ver Ec. 10.

Molécula	Sustituyente (R)	^a pKa _{exp}	σ	Molécula	Sustituyente (R)	^a pKa _{exp}	σ
benzoico	H	4.18	0.00	18	3-OH	4.04	0.14
1	3-NH ₂	4.78	-0.60	19	2-C ₂ H ₅	3.79	0.39
2	2-NH ₂	4.95	-0.77	20	4-C ₂ H ₅	4.35	-0.17
3	4-NH ₂	4.85	-0.67	21	3-F	3.87	0.31
4	3-Br	3.90	0.28	22	2-F	3.27	0.91
5	2-Br	2.85	1.33	23	2-OH	3.00	1.18
6	4-Br	3.97	0.21	24	4-OH	4.58	-0.40
7	4-C(CH ₃) ₃	4.40	-0.22	25	3-OCH ₃	4.09	0.09
8	3-Cl	3.82	0.36	26	2-OCH ₃	4.09	0.09
9	2-Cl	2.94	1.24	27	4-OCH ₃	4.47	-0.29
10	4-Cl	3.99	0.19	28	3-CH ₃	4.27	-0.09
11	3-CN	3.60	0.58	29	2-CH ₃	3.92	0.26
12	4-CN	3.55	0.63	30	4-CH ₃	4.36	-0.18
13	2-OH, 3-OH	2.94	1.24	31	3-NO ₂	3.45	0.73
14	2-OH, 4-OH	3.29	0.89	32	2-NO ₂	2.17	2.01
15	2-OH, 5-OH	2.97	1.21	33	4-NO ₂	3.44	0.74
16	2-OH, 6-OH	1.30	2.88	34	2-OH, 4-OH, 6-OH	1.68	2.50
17	3-OH, 4-OH	4.48	-0.30	35	2-NO ₂ , 4-NO ₂ , 6-NO ₂	0.65	3.53

6. RESULTADOS

Después de hacer el escalamiento se evaluó la validez de este, haciendo un comparativo del escalamiento con los resultados reportados en el trabajo de Popelier. En su artículo reporta haber usado un nivel de cálculo de B3LYP/6-311+G**, mientras que en este trabajo se usó el método B3LYP/6-311++G(2d,2p). Los datos reportados por Popelier así como los datos obtenidos en este trabajo, con y sin escalamiento, son presentados en la **Tabla 6**. La gráfica obtenida es presentada en la **Fig. 11**. Esta muestra una ligera diferencia entre los valores, sin embargo ambas tienen una buena regresión, teniendo una $R^2 = 0.9968$ para el escalamiento hecho en este trabajo y una $R^2 = 0.9855$ para el gráfico resultante de los valores reportados por Popelier.

Tabla 6. En la primera y segunda columna se enlistan los datos de similaridad obtenidos para los derivados del ácido benzoico, a partir de los parámetros sin y con escalamiento respectivamente. En las dos últimas columnas se encuentran los datos reportados por Popelier¹⁸ para la similaridad y sigma.

R	d(4-NH ₂ ,R)	d(4-NH ₂ ,R)	d(4-NH ₂ ,R)	σ
NH ₂	0	0	0	-0.57
OCH ₃	0.00387692	0.057	0.039	-0.28
CH ₃	0.00781315	0.103	0.066	-0.14
H	0.01072756	0.142	0.09	0
F	0.01168141	0.175	0.135	0.15
Cl	0.01370213	0.208	0.158	0.24
CN	0.02127469	0.33	0.261	0.7
NO ₂	0.02354022	0.369	0.305	0.81

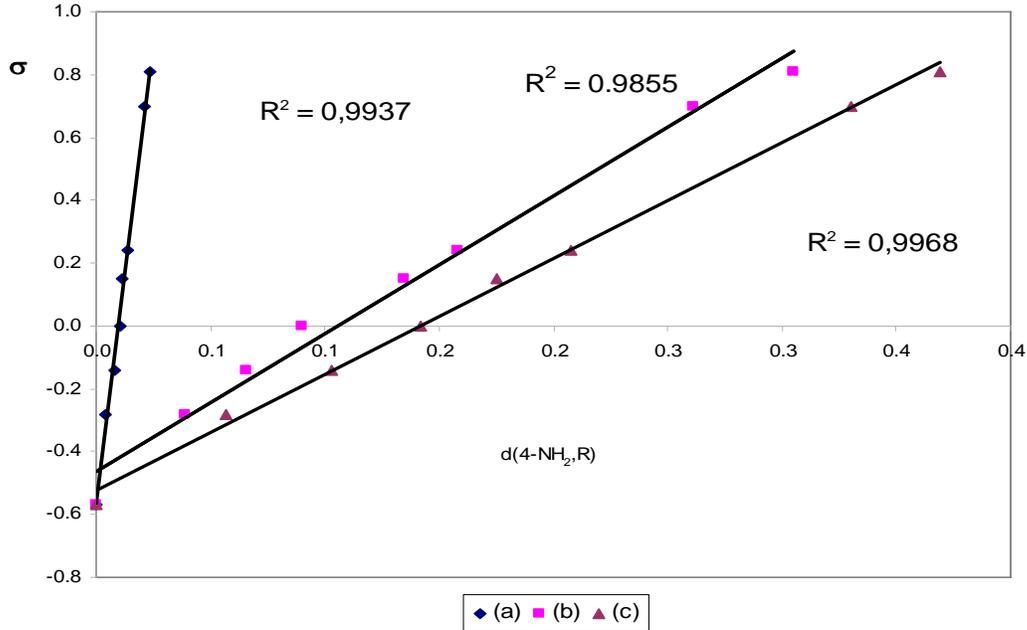


Fig. 11. Gráfica de similitud contra valores de sigma: (a) sin escalamiento, (b) reportados por Popelier¹⁸, (c) con escalamiento

6.1. ANÁLISIS POR PARÁMETROS DE PCE

A continuación se presenta la **Tabla 7** que describe las combinaciones de las diferentes propiedades que presentan los PCE y sus respectivas correlaciones, las cuales presentaron en más de la mitad de los casos una R^2 mayor a 0.8, que no es buena pero si útil para entender el comportamiento del fenómeno estudiado. Las demás gráficas, pueden ser observadas en el anexo al final de este escrito y tienen numeración romana.

Tabla 7. Combinaciones de las cinco propiedades de los PCE para el grupo carboxilo de los derivados del ácido benzoico. En las columnas se puede observar los valores de R^2 para cada recta encontrada, ya sea para todos los 36 compuestos (completo) o para las tres agrupaciones, derivadas de los mismos, *orto*, *meta* y *para*. Donde $y = pK_a$, $x = d(2-NH_2, R)$.

Combinaciones	Completo	<i>Orto</i>	<i>Meta</i>	<i>Para</i>
<i>a</i> $\rho-\nabla^2\rho-\varepsilon-G-V$	$y = -2.8745x + 5.1844$ $R^2 = 0.8623$	$y = -2.5374x + 4.8308$ $R^2 = 0.8213$	$y = -4.1257x + 5.8017$ $R^2 = 0.9497$	$y = -2.6278x + 5.1683$ $R^2 = 0.9187$
<i>b</i> $\nabla^2\rho-\varepsilon$	$y = -3.1925x + 4.6866$ $R^2 = 0.8555$	$y = -2.9253x + 4.4999$ $R^2 = 0.8207$	$y = -4.0917x + 4.8644$ $R^2 = 0.8862$	$y = -2.9305x + 4.7376$ $R^2 = 0.9263$
<i>c</i> $\nabla^2\rho-G-V$	$y = -6.9754x + 5.5847$ $R^2 = 0.8373$	$y = -6.2142x + 5.123$ $R^2 = 0.8049$	$y = -8.6102x + 6.1578$ $R^2 = 0.7909$	$y = -6.7558x + 5.5698$ $R^2 = 0.8942$
<i>d</i> $\nabla^2\rho-G$	$y = -51.163x + 5.4943$ $R^2 = 0.843$	$y = -45.868x + 5.0316$ $R^2 = 0.8369$	$y = -60.984x + 5.9774$ $R^2 = 0.6596$	$y = -49.57x + 5.5013$ $R^2 = 0.918$
<i>e</i> $\nabla^2\rho-V$	$y = -8.3213x + 5.6311$ $R^2 = 0.8411$	$y = -7.4036x + 5.177$ $R^2 = 0.7993$	$y = -10.4x + 6.2357$ $R^2 = 0.8421$	$y = -8.1221x + 5.6245$ $R^2 = 0.8966$
<i>f</i> ρ	$y = -7.1251x + 5.6836$ $R^2 = 0.7557$	$y = -5.9676x + 5.0732$ $R^2 = 0.6815$	$y = -9.6066x + 6.4963$ $R^2 = 0.9422$	$y = -7.0785x + 5.7406$ $R^2 = 0.8132$
<i>g</i> $\nabla^2\rho$	$y = -28.191x + 5.2151$ $R^2 = 0.72$	$y = -25.769x + 4.6997$ $R^2 = 0.7764$	$y = -48.634x + 6.4329$ $R^2 = 0.5277$	$y = -33.076x + 5.6602$ $R^2 = 0.9862$
<i>h</i> ε	$y = -2.3145x + 4.4563$ $R^2 = 0.6692$	$y = -2.0824x + 4.0113$ $R^2 = 0.7159$	$y = -2.4895x + 4.6408$ $R^2 = 0.5034$	$y = -2.2732x + 4.7158$ $R^2 = 0.8965$

Tabla 7. (Continuación) Combinaciones de las cinco propiedades de los PCE para el grupo carboxilo de los derivados del ácido benzoico. En las columnas se puede observar los valores de R^2 para cada recta encontrada, ya sea para todos los 36 compuestos (completo) o para las tres agrupaciones, derivadas de los mismos, *orto*, *meta* y *para*. Donde $y = pK_a$, $x = d(2-NH_2, R)$.

Combinaciones		Completo	<i>Orto</i>	<i>Meta</i>	<i>Para</i>
<i>i</i>	<i>G</i>	$y = -12.817x + 5.4444$ $R^2 = 0.8074$	$y = -11.444x + 4.9501$ $R^2 = 0.7986$	$y = -14.422x + 5.8255$ $R^2 = 0.6158$	$y = -12.271x + 5.4278$ $R^2 = 0.8764$
<i>j</i>	<i>V</i>	$y = -8.5792x + 5.5998$ $R^2 = 0.8263$	$y = -7.5987x + 5.1331$ $R^2 = 0.7779$	$y = -10.552x + 6.1629$ $R^2 = 0.8417$	$y = -8.3284x + 5.5793$ $R^2 = 0.8766$
<i>k</i>	<i>G-V</i>	$y = -7.129x + 5.5636$ $R^2 = 0.825$	$y = -6.3262x + 5.0872$ $R^2 = 0.7897$	$y = -8.7124x + 6.1149$ $R^2 = 0.7826$	$y = -6.875x + 5.5398$ $R^2 = 0.8784$
<i>l</i>	$\rho-\nabla^2\rho$	$y = -7.0648x + 5.7527$ $R^2 = 0.7882$	$y = -5.9917x + 5.1676$ $R^2 = 0.7264$	$y = -9.6594x + 6.6182$ $R^2 = 0.9401$	$y = -7.0391x + 5.8185$ $R^2 = 0.8533$
<i>m</i>	$\rho-G-V$	$y = -5.0391x + 5.6538$ $R^2 = 0.7986$	$y = -4.3306x + 5.0972$ $R^2 = 0.7484$	$y = -6.807x + 6.4668$ $R^2 = 0.8804$	$y = -4.8985x + 5.6631$ $R^2 = 0.8549$
<i>n</i>	$\rho-\varepsilon$	$y = -3.0687x + 5.0167$ $R^2 = 0.8495$	$y = -2.735x + 4.7191$ $R^2 = 0.8145$	$y = -4.1922x + 5.4294$ $R^2 = 0.9089$	$y = -2.8023x + 5.0303$ $R^2 = 0.9092$
<i>o</i>	$\varepsilon-G$	$y = -3.1964x + 4.7881$ $R^2 = 0.8635$	$y = -2.8969x + 4.5626$ $R^2 = 0.8238$	$y = -4.3056x + 5.0793$ $R^2 = 0.9199$	$y = -2.9084x + 4.8135$ $R^2 = 0.9289$
<i>p</i>	$\varepsilon-G-V$	$y = -3.0966x + 4.9919$ $R^2 = 0.8706$	$y = -2.7718x + 4.7059$ $R^2 = 0.8292$	$y = -4.3651x + 5.4633$ $R^2 = 0.9452$	$y = -2.8116x + 4.9855$ $R^2 = 0.929$

Como se puede ver las correlaciones mejoraron cuando se separaron los compuestos de acuerdo a la posición del sustituyente *orto*, *meta* o *para*. Aquellos que tenían más de un sustituyente fueron incluidos en más de un grupo según la posición de estos. De esta manera se obtuvieron regresiones para cada agrupación (**Tabla 7**), la mejor correlación que se obtuvo al considerar todos los compuestos fue para la combinación de densidad electrónica, energía cinética y energía potencial con una $R^2 = 0.8706$ (Anexo **Fig. xxx**) y su peor correlación resultó con sólo la electicidad $R^2 = 0.6692$; la mejor regresión en el conjunto *orto* fue para la combinación del Laplaciano y energía cinética $R^2 = 0.8369$ (Anexo **Fig. x**), por otro lado su peor correlación resultó para la densidad electrónica $R^2 = 0.6815$; en *meta* la mejor correlación fue para la combinación de todos los parámetros con una $R^2 = 0.9497$ (**Fig. 12**) y la peor correlación se dio con $R^2 = 0.5034$ la cual corresponde a la electicidad; mientras que en la posición *para* la mejor correlación la dio el Laplaciano $R^2 = 0.9862$ (**Fig. 17**) y la correlación más baja fue dada por la densidad electrónica $R^2 = 0.8132$ (Anexo **Fig. xiv**). En conclusión, la mejor de estas correlaciones corresponde al Laplaciano en la posición *para* mientras que la correlación más baja pertenece a la densidad electrónica en el conjunto *meta*. Del conjunto de combinaciones solamente se seleccionaron aquellas que presentaron las mejores correlaciones (**Fig. 12 - 24**); como puede observarse las correlaciones con $R^2 \geq 0.9$ pertenecen solamente a los conjuntos *meta* o *para*.

Si se parte del supuesto de que aquellas propiedades que arrojan una mejor correlación al ser graficadas contra los valores de pKa, son las que están relacionadas con el efecto electrónico ejercido por los sustituyentes sobre la disociación del ácido benzoico, entonces, para las regresiones en donde se incluyen todos los compuestos (primera columna de la **Tabla 7**), los descriptores que estarían más relacionados son G y V. Debe hacerse notar que a pesar de que ϵ cuenta con una de las correlaciones más bajas, al incluirlo con los parámetros de pobre correlación, esta es mejorada por la presencia de dicho descriptor (i.e. combinación *b*, *n*, *o* y *p*), lo cual se repite incluso sobre las agrupaciones *orto*, *meta* y *para* de las mismas filas, lo cual indica que la electicidad tiene una relación aun no determinada sobre el comportamiento de los demás descriptores y la acidez de los

derivados. Además se puede observar que las pendientes en las filas de las combinaciones que cuentan ya sea con G y $\nabla^2\rho$ o ambos, son las que cuentan con un valor más alto.

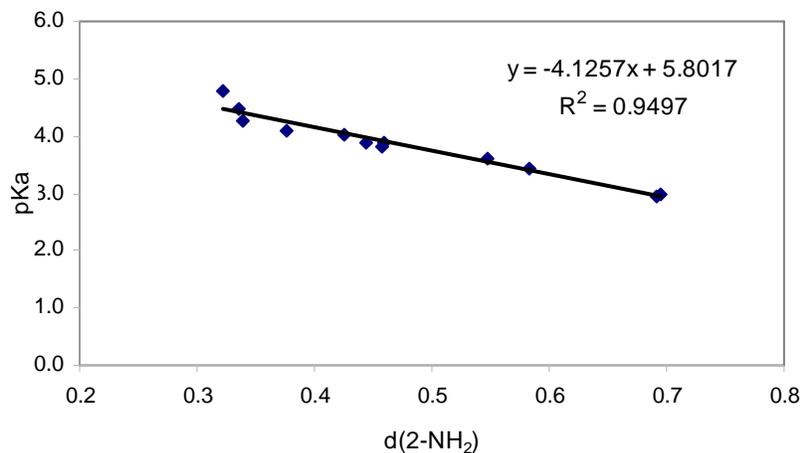


Fig. 12 Gráfico que ilustra la relación lineal entre los valores de pKa y las similitudes calculadas para los compuestos *meta*, tomando en cuenta los cinco parámetros ($\rho - \nabla^2\rho - \varepsilon - G - V$).

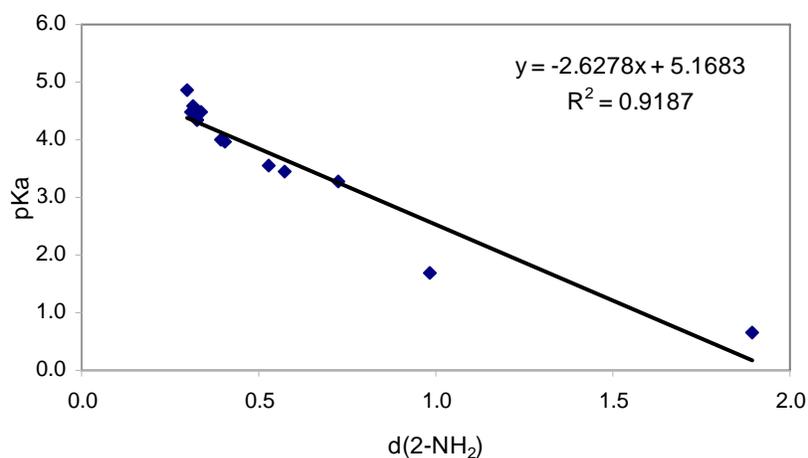


Fig. 13 Gráfico que ilustra la relación lineal entre los valores de pKa y las similitudes calculadas para los compuestos *para*, tomando en cuenta los cinco parámetros ($\rho - \nabla^2\rho - \varepsilon - G - V$).

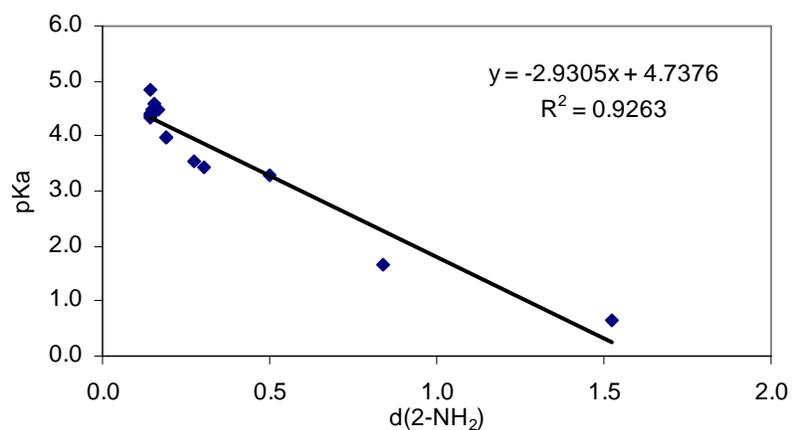


Fig. 14 Gráfico que ilustra la relación lineal entre los valores de pKa y las similitudes calculadas para los compuestos *para*, tomando en cuenta dos parámetros ($\nabla^2\rho - \epsilon$).

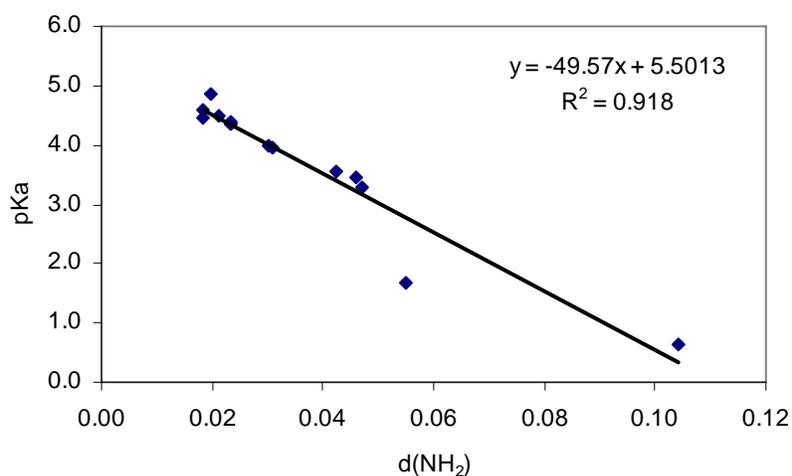


Fig. 15 Gráfico que ilustra la relación lineal entre los valores de pKa y las similitudes calculadas para los compuestos *para*, tomando en cuenta dos parámetros ($\nabla^2\rho - G$).

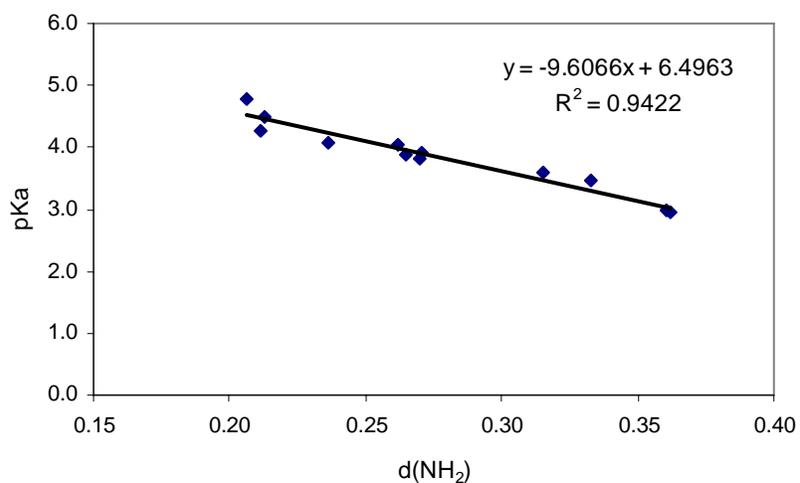


Fig. 16 Gráfico que ilustra la relación lineal entre los valores de pKa y las similitudes calculadas para los compuestos *meta*, tomando en cuenta un parámetro (ρ).

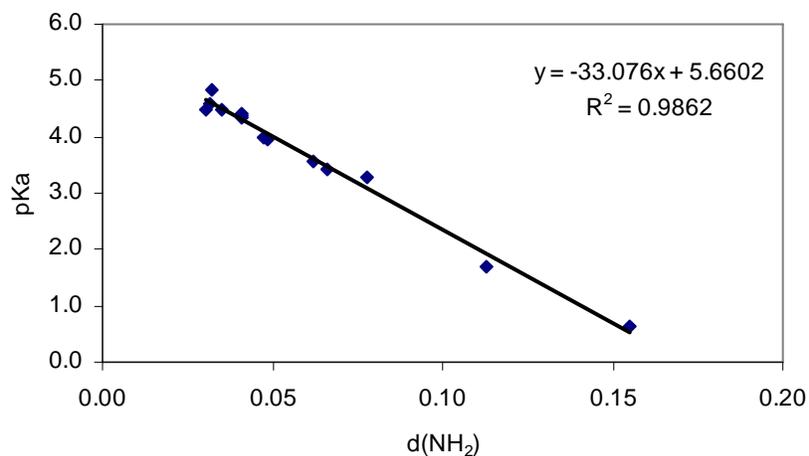


Fig. 17 Gráfico que ilustra la relación lineal entre los valores de pKa y las similitudes calculadas para los compuestos *para*, tomando en cuenta un parámetro ($\nabla^2 \rho$).

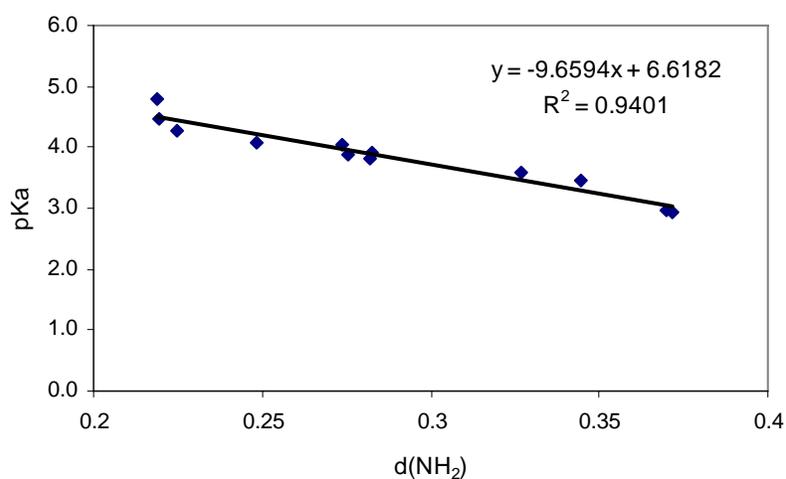


Fig. 18 Gráfico que ilustra la relación lineal entre los valores de pKa y las similitudes calculadas para los compuestos *meta*, tomando en cuenta dos ($\rho - \nabla^2\rho$).

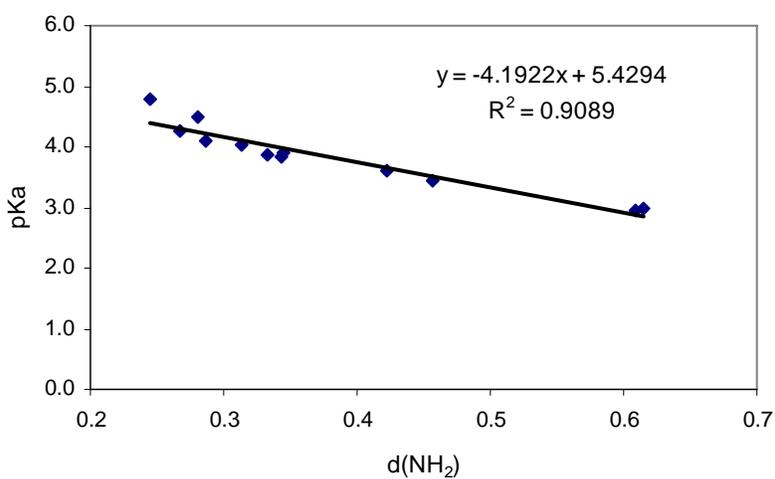


Fig. 19 Gráfico que ilustra la relación lineal entre los valores de pKa y las similitudes calculadas para los compuestos *meta*, tomando en cuenta dos parámetros ($\rho - \epsilon$).

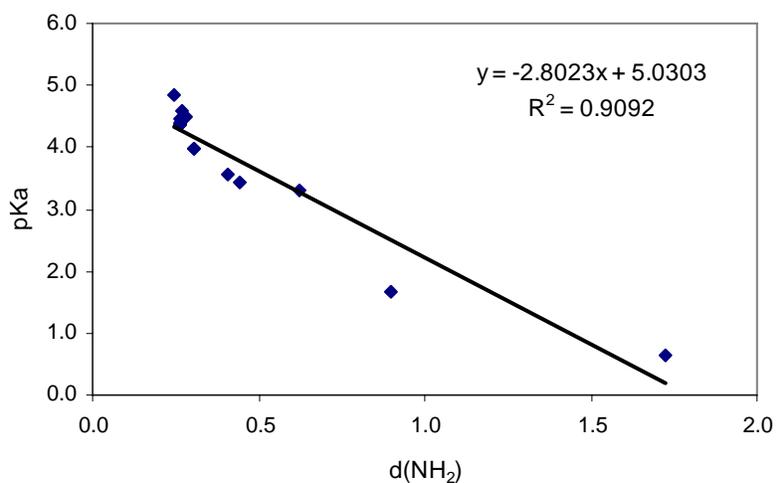


Fig. 20 Gráfico que ilustra la relación lineal entre los valores de pKa y las similitudes calculadas para los compuestos *para*, tomando en cuenta dos parámetros ($\rho - \epsilon$).

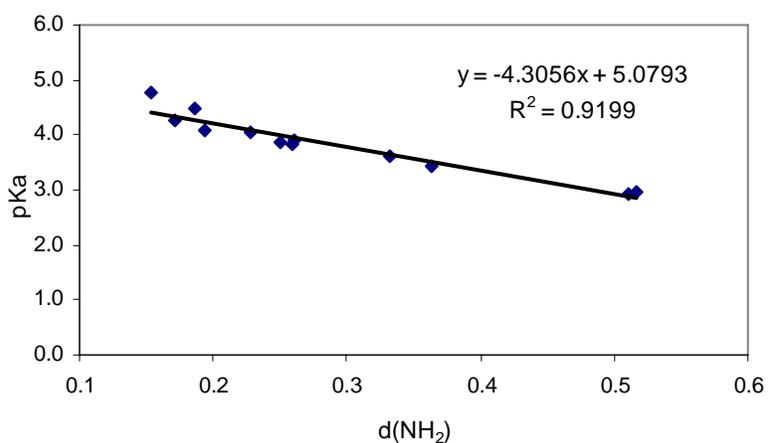


Fig. 21 Gráfico que ilustra la relación lineal entre los valores de pKa y las similitudes calculadas para los compuestos *meta*, tomando en cuenta dos parámetros ($\epsilon - G$).

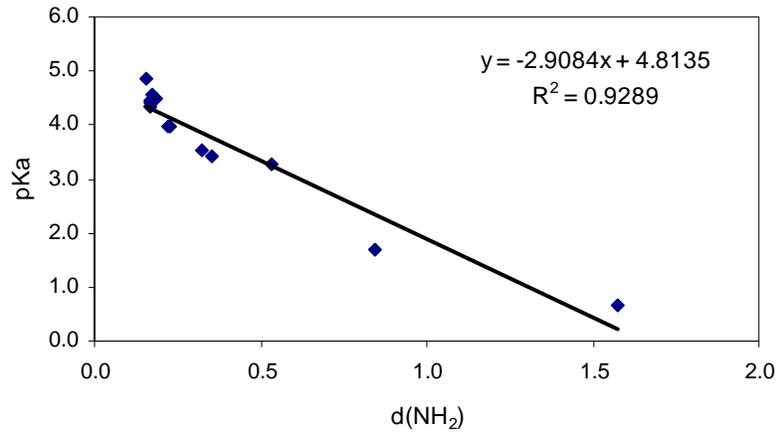


Fig. 22 Gráfico que ilustra la relación lineal entre los valores de pKa y las similitudes calculadas para los compuestos *para*, tomando en cuenta dos parámetros (ϵ - G).

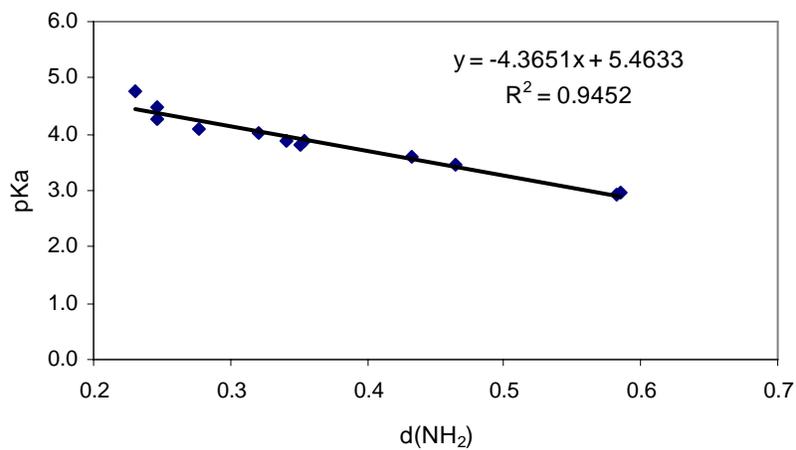


Fig. 23 Gráfico que ilustra la relación lineal entre los valores de pKa y las similitudes calculadas para los compuestos *meta*, tomando en cuenta dos parámetros (ϵ -G -V).

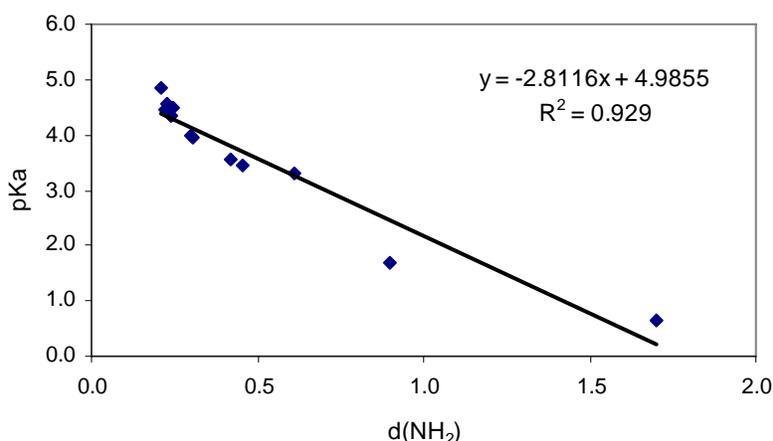


Fig. 24 Gráfico que ilustra la relación lineal entre los valores de pKa y las similitudes calculadas para los compuestos *para*, tomando en cuenta dos parámetros (ϵ -G -V).

Los grupos *orto* al estar en una posición cercana al carboxilo interactúan con éste y tienden a distorsionar la densidad electrónica formando enlaces. Esto se puede ver en las estructuras de la **Tabla 8**, que muestra de lado izquierdo las gráficas moleculares y del lado derecho las geometrías. Los compuestos sustituidos en *orto* presentan puntos críticos de enlace (PCE) entre los sustituyentes *orto* y el grupo carboxilo, esta interacción cambia la acidez del compuesto. Por otro lado en aquellos casos donde hay más de un sustituyente *orto* se puede observar un cambio en la conformación del carboxilo con respecto al anillo (i.e. moléculas 34 y 35 **Tabla 8**), esto se debe a que el sustituyente *orto* produce interacciones que interfieren con la conjugación del grupo carboxilo con el anillo (efecto electrónico), fenómeno que también altera la acidez del compuesto. Hay un efecto no electrónico que también influye la acidez del compuesto pero que no es tomada en cuenta por los descriptores de los puntos críticos como puede ser el efecto estérico.

Debido a que se está usando la similitud de los derivados con respecto a la de mayor pKa (2-NH₂), las pendientes obtenidas en las gráficas pKa vs d(2-NH₂) son negativas. Se puede observar que los compuestos que muestran una mayor similitud con dicha molécula son los que cuentan con pKa alto. Es por eso que si se quisiera ver el efecto individual de un

parámetro es preferible usarlo sin escalamiento, con la desventaja de no poder compararlo con las gráficas que han sido elaboradas con escalamiento.

Tabla 8. Representaciones gráficas de los puntos críticos de algunos de los derivados del ácido benzoico y visualización en Gaussview de dichos compuestos.

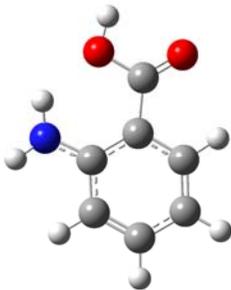
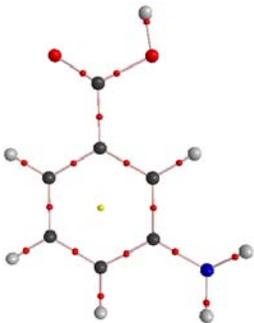
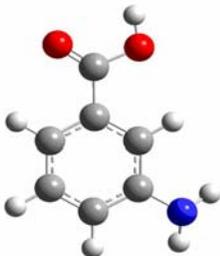
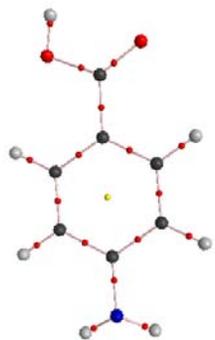
Puntos críticos AIM2000	Visualización Gaussview
	
(2) 2-NH ₂	
	
(1) 3-NH ₂	

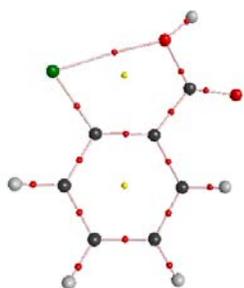
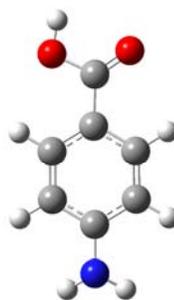
Tabla 8. (Continuación) Representaciones gráficas de los puntos críticos de algunos de los derivados del ácido benzoico y visualización en Gaussview de dichos compuestos.

Puntos críticos AIM2000

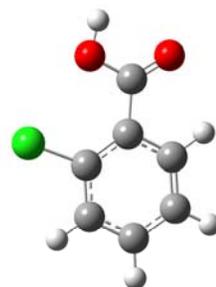
Visualización Gaussview



(3) 4-NH₂



(9) 2-Cl



(11) 3-Cl

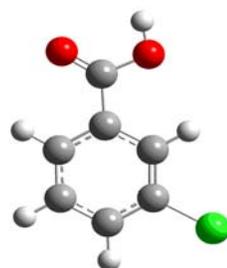
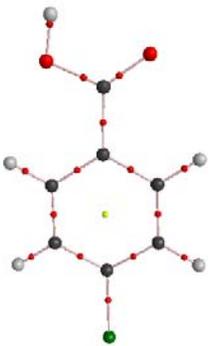
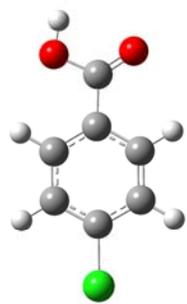
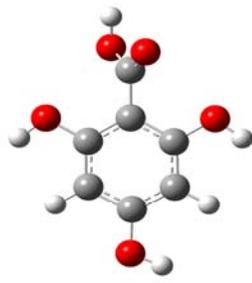
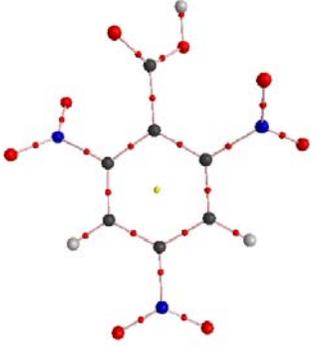
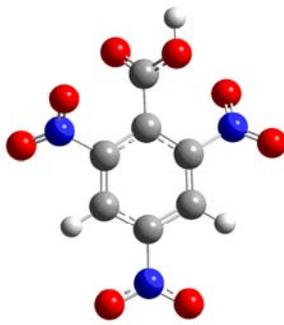


Tabla 8. (Continuación) Representaciones gráficas de los puntos críticos de algunos de los derivados del ácido benzoico y visualización en Gaussview de dichos compuestos.

Puntos críticos AIM2000	Visualización Gaussview
 <p>(10) 4-Cl</p>	
 <p>(34) 2-OH, 4-OH, 6-OH</p>	
 <p>(35) 2-NO₂, 4-NO₂, 6-NO₂</p>	

Para visualizar la influencia de los parámetros de los PCE se hicieron gráficos comparativos de las pendientes de cada agrupación **Fig. 25 – 28**. Ya que las pendientes también son un indicativo de que tanto influyen ciertos descriptores sobre el efecto del sustituyente¹⁷, se pudo observar que todas las agrupaciones presentan el mismo comportamiento en cuanto al orden decreciente de pendientes.

Se puede destacar al Laplaciano ($\nabla^2\rho$, combinación *d*), además de contar con una de las mejores regresiones, presenta una de las mayores pendiente, lo cual refleja que dicha propiedad contribuye en la acidez de los compuestos, seguido por la combinación *g* (*G*- $\nabla^2\rho$) y la combinación *i* (*G*).

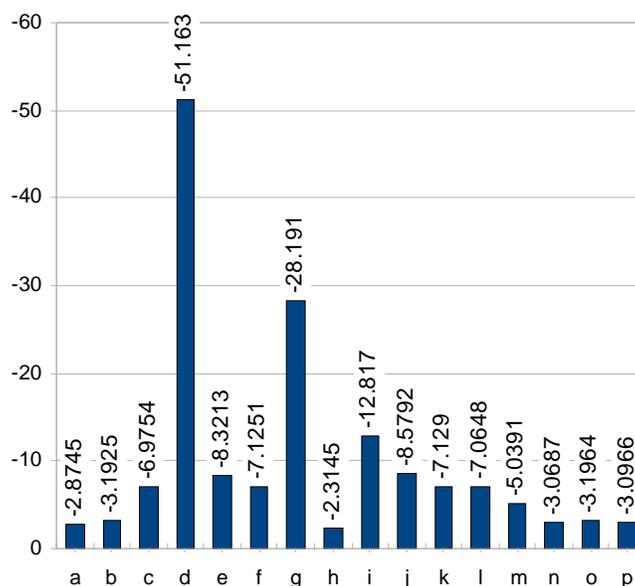


Fig. 25 Gráfico de pendientes para el ensayo donde se tomó en cuenta todos los compuestos, en donde las combinaciones están referidas conforme a la Tabla 7.

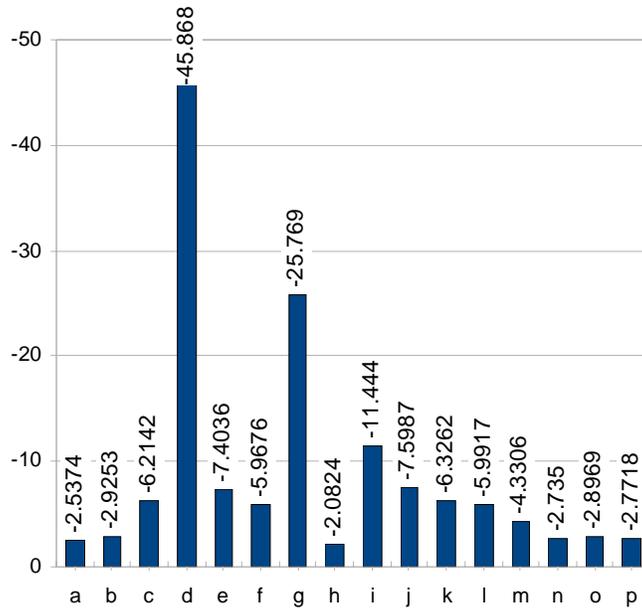


Fig. 26 Gráfico de pendientes para el ensayo donde se tomó en cuenta los compuestos *orto*, donde las combinaciones están referidas conforme a la Tabla 7.

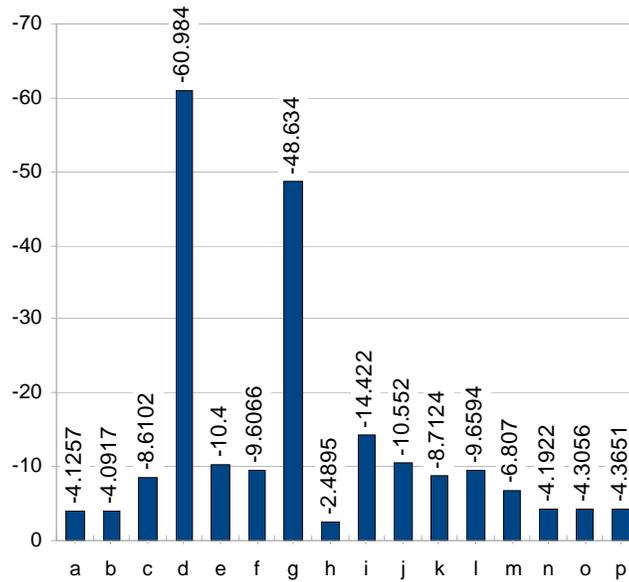


Fig. 27 Gráfico de pendientes para el ensayo donde se tomó en cuenta los compuestos *meta*, donde las combinaciones están referidas conforme a la Tabla 7.

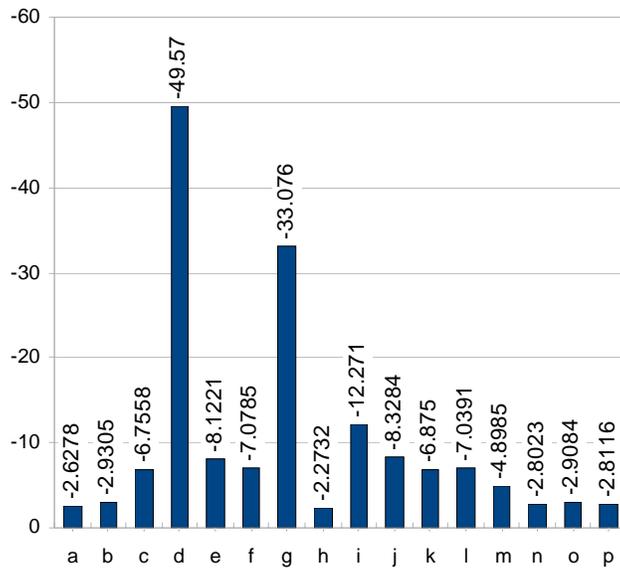


Fig. 28 Gráfico de pendientes para el ensayo donde se tomó en cuenta los compuestos *para*, donde las combinaciones están referidas conforme a la Tabla 7.

El Laplaciano nos indica el carácter del enlace analizado, ya que es una medida de que tan concentrada está la densidad electrónica en el punto crítico de enlace (PCE), en un enlace covalente $\nabla^2\rho > 0$, mientras que en enlace iónico o en un puente de hidrógeno $\nabla^2\rho < 0$. El gráfico de la **Fig. 29** nos indica el valor del Laplaciano, con escalamiento, del enlace O-H (O9-H10 de la **Fig. 33**) de los compuestos sustituidos sólo en *para*. Se puede observar que dicho enlace no sufre un efecto significativo en el Laplaciano por el cambio del sustituyente.

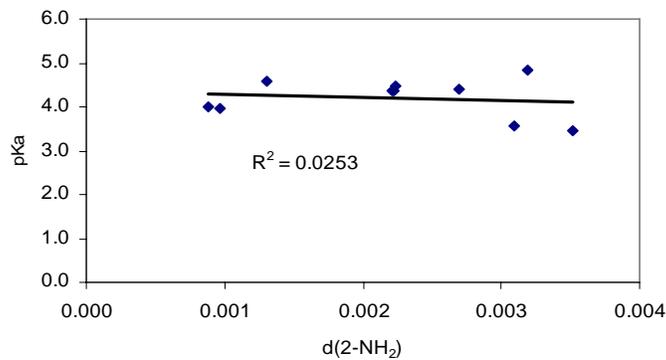


Fig 29. Gráfico del Laplaciano, con escalamiento, del enlace O-H del ácido carboxílico en los derivados con sustituyentes en la posición *para*.

El gráfico del Laplaciano, con escalamiento, del enlace C=O, **Fig. 30**, (C7-O8 de la **Fig. 33**) presenta un aumento en el pKa al incrementarse la diferencia entre el valor del Laplaciano con respecto a la molécula 2-NH₂. Es decir, dado que dicha molécula es la de mayor pKa al acercarse más al valor del Laplaciano de ésta los derivados presentan una menor disociación del protón.

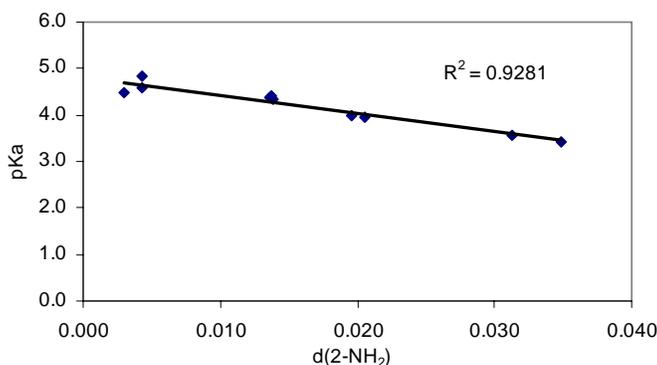


Fig 30. Gráfico del Laplaciano, con escalamiento, del enlace C=O del ácido carboxílico en los derivados con sustituyentes en la posición *para*.

De forma análoga al enlace del carboxilo, el enlace del carbono con el oxígeno del OH tiene una tendencia similar, por lo que se puede inferir que a un menor Laplaciano menor será el pKa. En el gráfico de la **Fig. 31** muestra el Laplaciano, con escalamiento, del enlace C-O (C7-O9 **Fig. 33**).

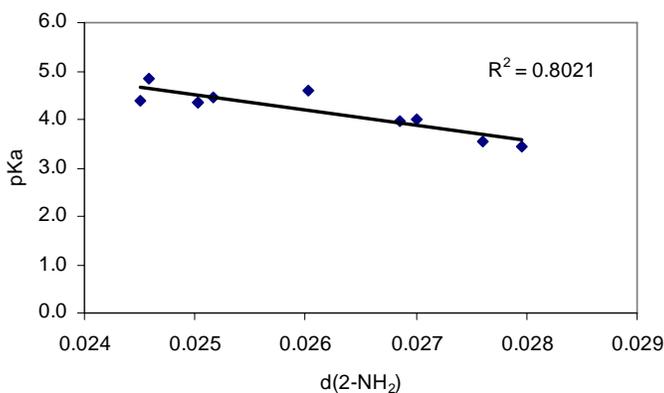


Fig 31. Gráfico del Laplaciano, con escalamiento, del enlace C-O del ácido carboxílico en los derivados con sustituyentes en la posición *para*.

El valor del Laplaciano en los enlaces C=O y C-O dominan el comportamiento de todo el grupo carboxilo (ver **Fig. 17**). A diferencia de lo que pudiera pensarse el comportamiento del Laplaciano del enlace O-H no tiene una influencia sobre la acidez del compuesto.

En la **Fig. 32**, se presenta la isosuperficie del Laplaciano de la densidad electrónica de la molécula 2-NH₂, puede observarse como la densidad electrónica se concentra en los enlaces dejando descubiertos a los núcleos. La densidad electrónica del ciclo se ve modificada por la presencia de los sustituyentes, tanto del ácido como del grupo amino.

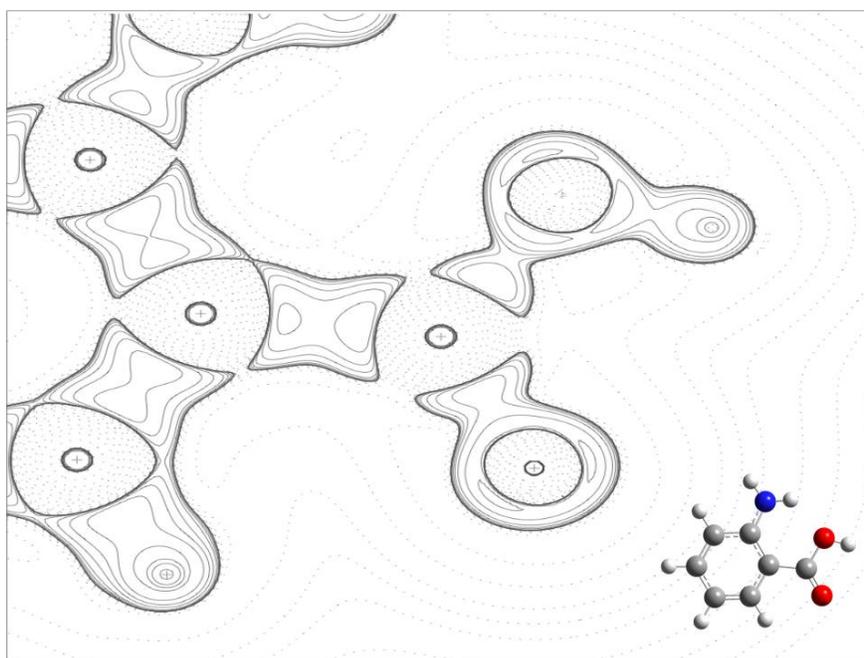


Fig. 32 Isosuperficie del Laplaciano de la densidad electrónica en el grupo carbonilo, que nos ilustra la disposición de la densidad electrónica en la molécula 2-NH₂.

6.2. ANÁLISIS POR PARÁMETROS ATÓMICOS

La numeración utilizada para identificar a cada átomo es la que se describe en la **Fig. 33**.

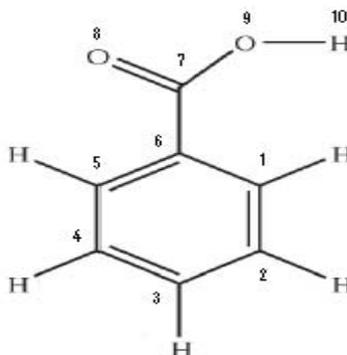


Fig. 33 Numeración asignada a cada átomo para realizar su análisis.

Los descriptores atómicos que fueron seleccionados (N, E y Vol) pertenecen a los átomos del grupo carbonilo (C7, O8, O9 y H10 de la **Fig. 33**), dichos descriptores fueron analizados de manera individual y de manera grupal a través de una suma. Para el análisis atómico no se recurrió a separar en grupos a los derivados, excepto para el descriptor N, ni al escalamiento, a excepción de la combinación de los tres parámetros. En la **Tabla 9** se puede observar las correlaciones y ecuaciones resultantes de las combinaciones de los parámetros atómicos contra los valores de pKa. Se destacan las correlaciones en donde se toma en cuenta a la población de electrones (N), con valores de $R^2 > 0.8$ en la mayoría de los casos. Los demás parámetros no mostraron alguna distribución por lo que sus correlaciones fueron pobres, dando $R^2 = 0.0243$ y $R^2 = 0.0021$ para E y Vol respectivamente, de tal forma que al tomarlos de manera conjunta (N-E-Vol), usando escalamiento, la correlación no mejora lo suficiente ($R^2 = 0.4175$). Esto nos indica que de los parámetros seleccionados sólo N podría describir satisfactoriamente el comportamiento ácido de los análogos del ácido benzoico.

Tabla 9. Ecuaciones y coeficientes de correlación lineal de los diferentes parámetros atómicos. Las primeras tres filas demuestran las ecuaciones obtenidas para los parámetros de manera independiente y sin escalamiento, en la última fila está la regresión obtenida por la combinación de los tres parámetros mediante escalamiento.

Combinación	Completo	Orto	Meta	Para
N	$y = 22.011x - 505.58$ R2 = 0.8293	$y = 19.313x - 443.48$ R2 = 0.8353	$y = 29.848x - 686.77$ R2 = 0.7102	$y = 20.178x - 463.1$ R2 = 0.8938
E	$y = -0.9662x - 179.27$ R2 = 0.0283	-----	-----	-----
Vol	$y = 0.1984x - 58.507$ R2 = 0.5381	-----	-----	-----
N-E-Vol	$y = -0.5469x + 4.8083$ R2 = 0.4175	-----	-----	-----

Debido a que N se refiere a la población de electrones en un átomo, se puede especular que a una mayor población electrónica el pKa será mayor, es decir a una mayor densidad electrónica del grupo carboxilo, más difícil es liberar al protón. Esta relación puede verse en una gráfica sin escalamiento como la mostrada en la **Fig. 34**.

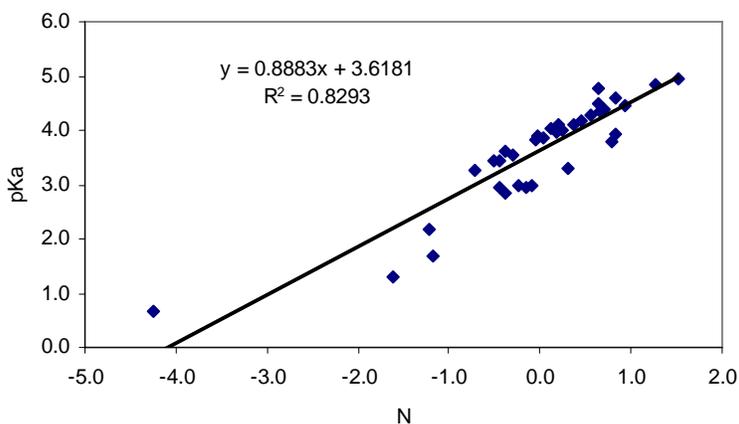


Fig 34 Gráfica de N, sin escalamiento, considerando la suma de los átomos del carboxilo (C7, O8, O9 y H10), a mayor N el pKa aumenta.

Si se observa la **Tabla 10** se puede notar que las regresiones por átomo son bajas, a excepción del átomo 7, pero al fusionar los valores para obtener el efecto del todo el grupo la correlación en vez de empeorar se mantiene aceptable. La correlación que se destaca es la perteneciente al átomo siete, que corresponde al carbono del carbonilo, dicha correlación tiene una $R^2 = 0.8523$.

Tabla 10. Ecuaciones y coeficientes de correlación lineal, sin escalamiento, para el grupo carboxilo de manera conjunta y para los átomos de este, de forma individual

$-\text{CO}_2\text{H}$	Atomo 7	Atomo 8	Atomo 9	Atomo 10
$y = 0.8883x + 3.6181$ $R^2 = 0.8293$	$y = 34.722x - 152.29$ $R^2 = 0.8523$	$y = 74.427x - 676.9$ $R^2 = 0.5448$	$y = 83.213x - 752.96$ $R^2 = 0.3784$	$y = 47.398x - 15.749$ $R^2 = 0.0598$

En la **tabla 11**, se presentan las correlaciones obtenidas por cada átomo al dividir a los compuestos por grupo. Las mejores correlaciones se obtuvieron con el átomo 7, en especial con los compuestos sustituidos en *para*. Esta evidencia nos indica que la N del carbono del carbonilo (C7) tiene una mayor influencia sobre la acidez de los derivados del ácido benzoico, y la describe mejor en los compuestos sustituidos en la posición *para*, ya que en estos no hay una intervención espacial de la densidad del sustituyente sobre la liberación de protón, como en la posición orto.

Tabla 11. Ecuaciones y coeficientes de regresión lineal, sin escalamiento, para cada átomo del grupo carboxilo considerando a todos los compuestos y por grupos.

Compuestos por grupos	completos	Orto	Meta	Para
Atomo 7	$y = 34.722x - 152.29$ $R^2 = 0.8523$	$y = 30.191x - 132.24$ $R^2 = 0.8608$	$y = 52.029x - 229.9$ $R^2 = 0.7722$	$y = 32.543x - 142.42$ $R^2 = 0.9003$
Atomo 8	$y = 74.427x - 676.9$ $R^2 = 0.5448$	$y = 68.491x - 623.18$ $R^2 = 0.6706$	$y = 3.727x - 30.228$ $R^2 = 0.0009$	$y = 74.839x - 680.49$ $R^2 = 0.7699$
Atomo 9	$y = 83.213x - 752.96$ $R^2 = 0.3784$	$y = 53.9x - 486.79$ $R^2 = 0.1614$	$y = 64.582x - 583.4$ $R^2 = 0.5901$	$y = 136.59x - 1238.3$ $R^2 = 0.5217$
Atomo 10	$y = 47.398x - 15.749$ $R^2 = 0.0598$	$y = 54.018x - 19.136$ $R^2 = 0.1055$	$y = -10.038x + 7.94$ $R^2 = 0.0042$	$y = 94.154x - 34.73$ $R^2 = 0.2377$

Por otro lado en las **Fig. 35-36** se presentan a los gráficos, sin escalamiento, resultantes de los parámetros Vol y E. Las dos presentan irregularidad en su distribución la cual no mejora mucho al separar los compuestos por grupo (*orto*, *meta* y *para*). En el caso del parámetro E se presentaron irregularidades en los compuestos con halógenos como Cl y Br ya que, comparándolos con los demás compuestos, presentan valores muy diferentes. Si se pudieran omitir los compuestos halogenados, las regresiones mejorarían dando valores de R^2 cercanas o iguales a 0.8. Esto posiblemente se debe a errores que se presentan en la integración de los halógenos.

En el caso del volumen (Vol), la irregularidad se da principalmente al compuesto 35, el cual está sustituido por grupos nitro en las tres posiciones (*orto*, *meta* y *para*), este tiene uno de los pKa's más pequeños, lo cual es reflejado por el pequeño volumen detectado en los átomos del ácido carboxílico, es decir debido a la presencia de estos grupos electroatrayentes su densidad electrónica es baja por lo que presenta disminución en el volumen **Fig. 35**.

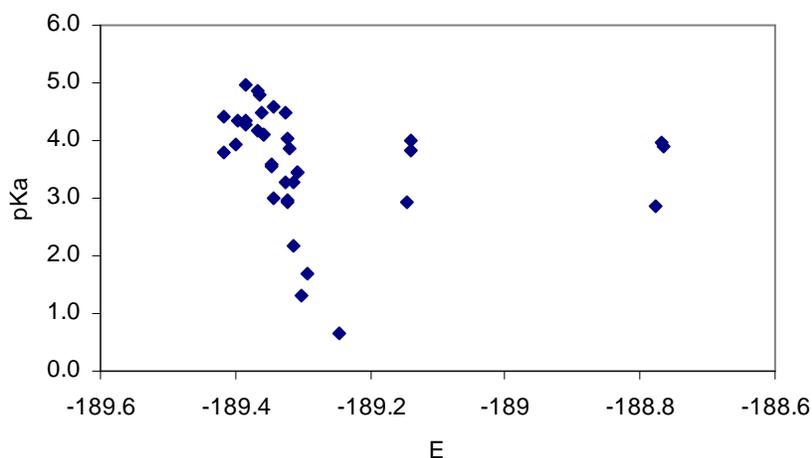


Fig. 35 Parámetro atómico E, sin escalamiento, en donde se observa que los compuestos que tienen halógenos dan valores de E muy alejados.

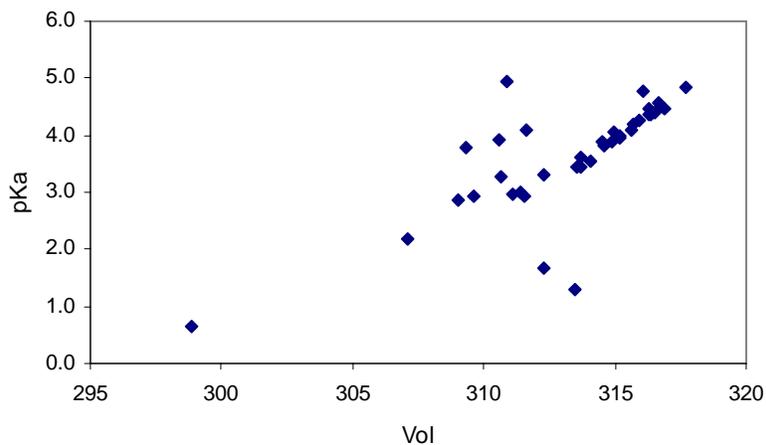


Fig 37 Gráfica de Volumen, sin escalamineto contra pKa. El punto más alejado pertenece al compuesto 35.

Para poder incluir de manera conjunta los tres parámetros se recurrió de nueva cuenta al escalamiento, procediendo de la misma forma que con los parámetros de enlace analizados previamente. Como ya se había mencionado la gráfica de los tres componentes **Fig. 37** no dio una buena correlación debido a las irregularidades ya detectadas y enlistadas anteriormente (presencia de halógenos y grupos nitro).

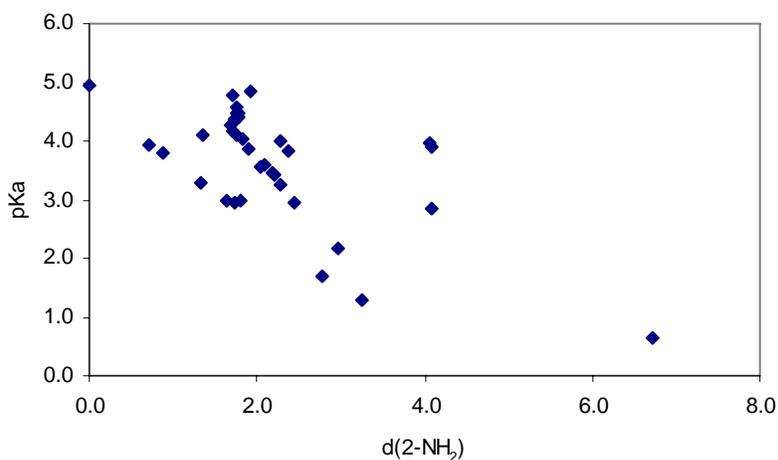


Fig. 37 Gráfico de los tres parámetros (E, Vol, N), hecha mediante escalamiento.

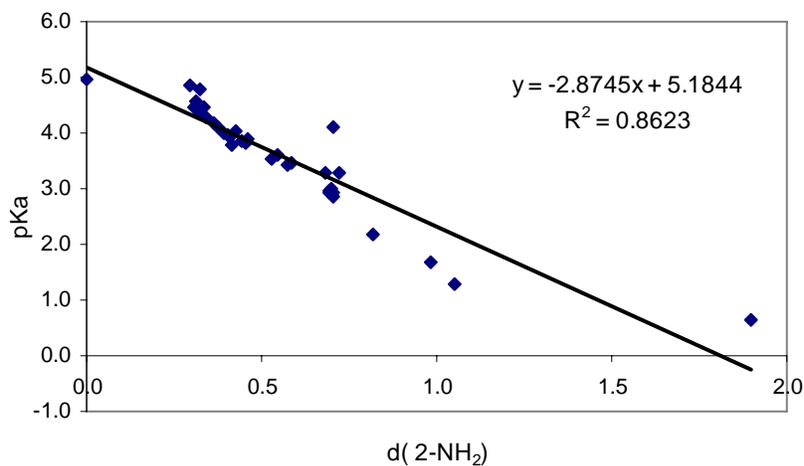
¹ Biegler-König, F. W.; Bader, R. F. W.; Tang, T.-H. J. *Compt. Chem.* 1982, 3, 317.

²¹ AIMAll (Version 08.05.04), Todd A. Keith, 2008 (aim.tkgristmill.com)

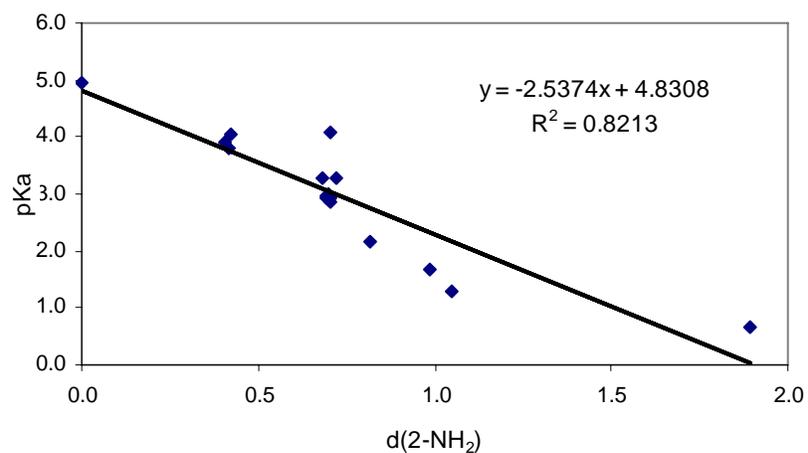
9. ANEXO

(Gráficos de las diferentes combinaciones de parámetros de los PCE)

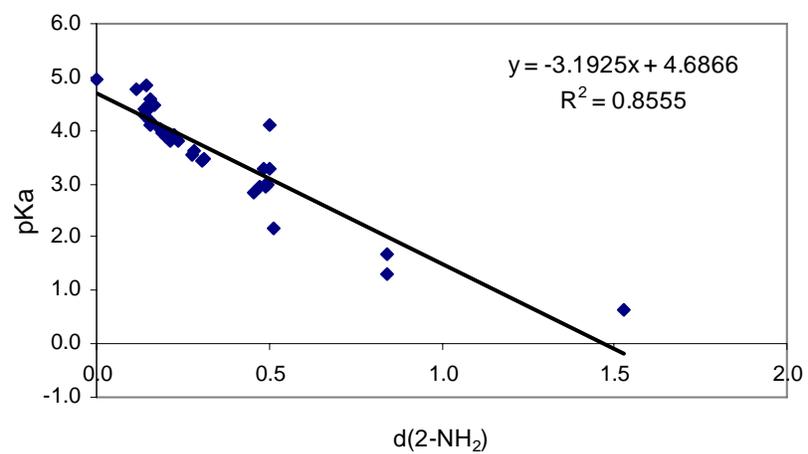
(i) Gráfica de todos los compuestos considerando los cinco parámetros ($\rho, \nabla^2\rho, \varepsilon, G$ y V)



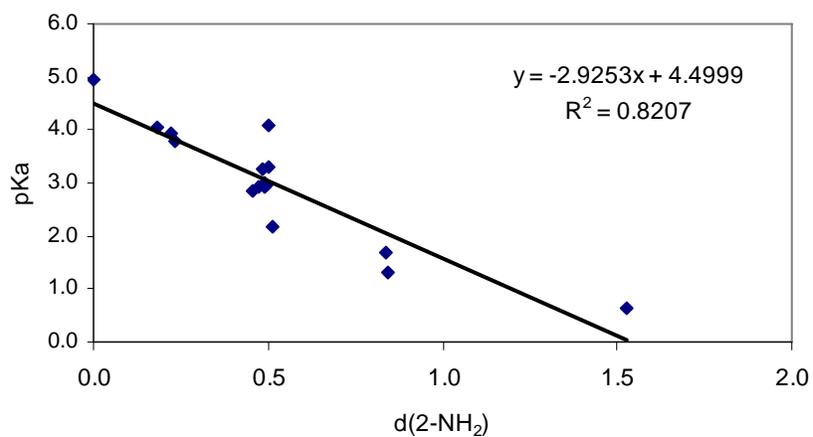
(ii) Gráfica de compuestos orto considerando los cinco parámetros ($\rho, \nabla^2\rho, \varepsilon, G$ y V)



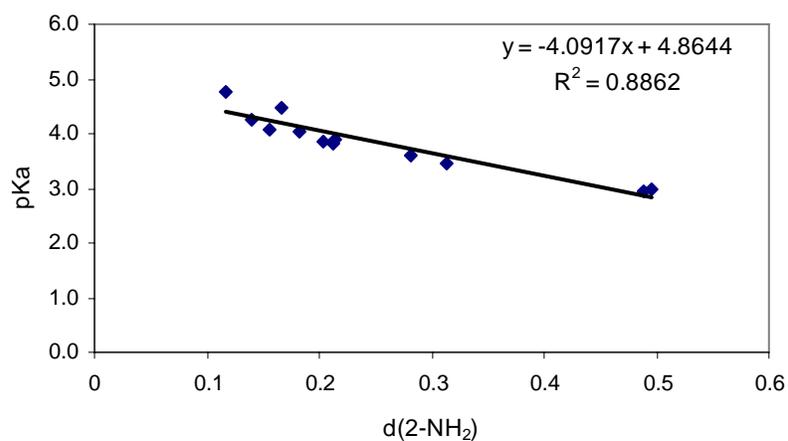
(iii) Gráfica de todos los compuestos, considerando dos parámetros ($\nabla^2\rho$ y ϵ .)



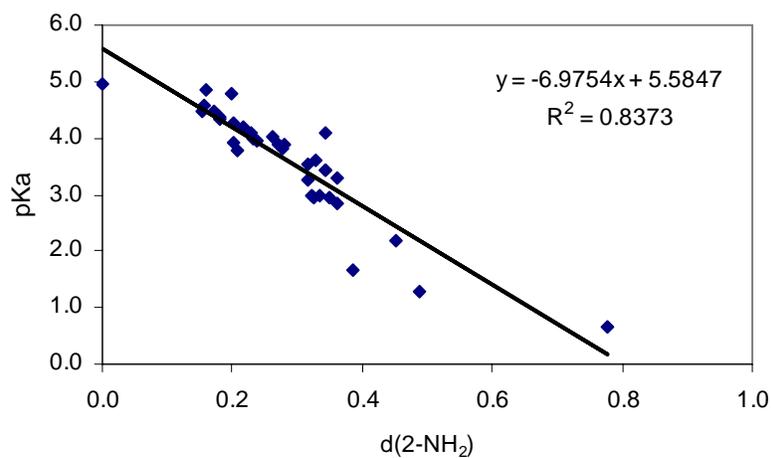
(iv) Gráfica de compuestos orto, considerando dos parámetros ($\nabla^2\rho$ y ϵ .)



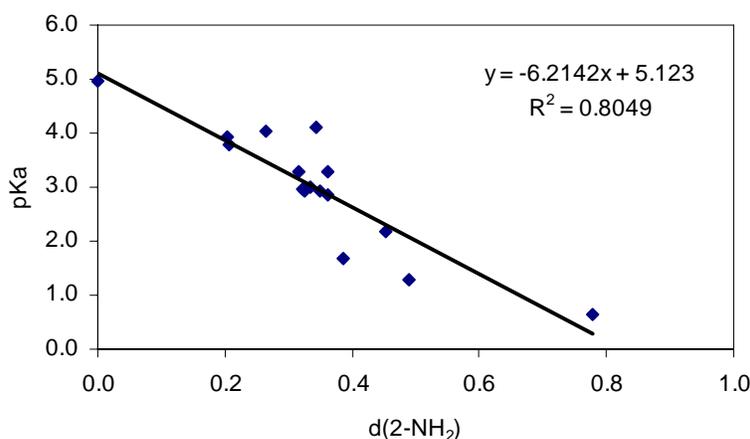
(v) Gráfica de los compuestos meta considerando dos parámetros ($\nabla^2\rho$ y ε)



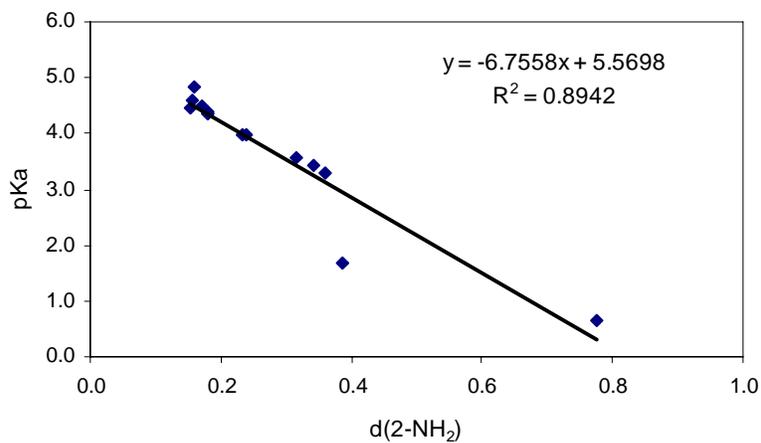
(vi) Gráfica de todos los compuestos considerando tres parámetros ($\nabla^2\rho$, G y V)



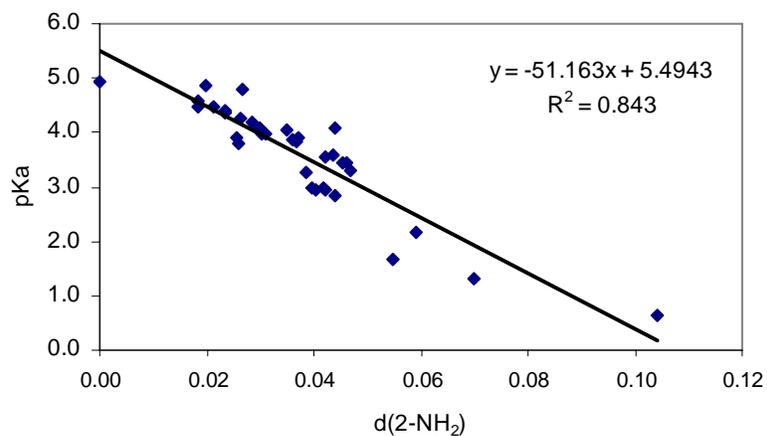
(vii) Gráfica de los compuestos orto considerando tres parámetros ($\nabla^2\rho$, G y V)



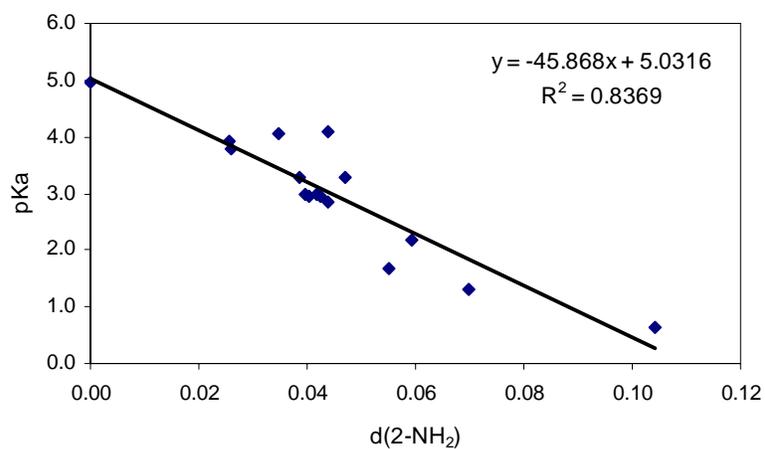
(viii) Gráfica de los compuestos para considerando tres parámetros ($\nabla^2\rho$, G y V)



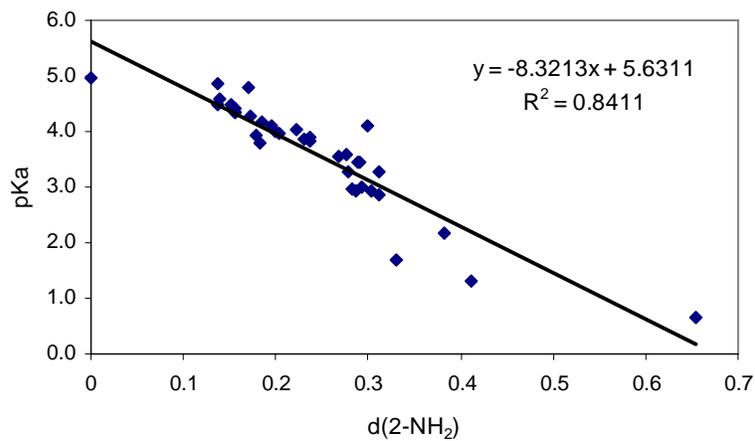
(ix) Gráfica de todos los compuestos considerando dos parámetros ($\nabla^2\rho$ y G)



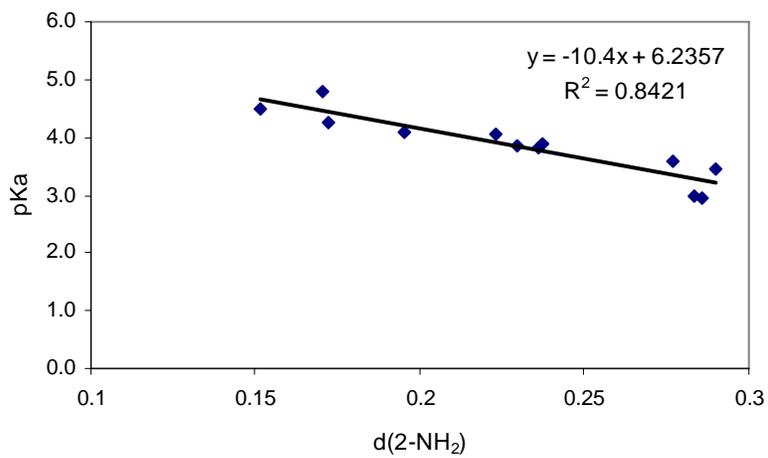
(x) Gráfica de los compuestos orto considerando dos parámetros ($\nabla^2\rho$ y G)



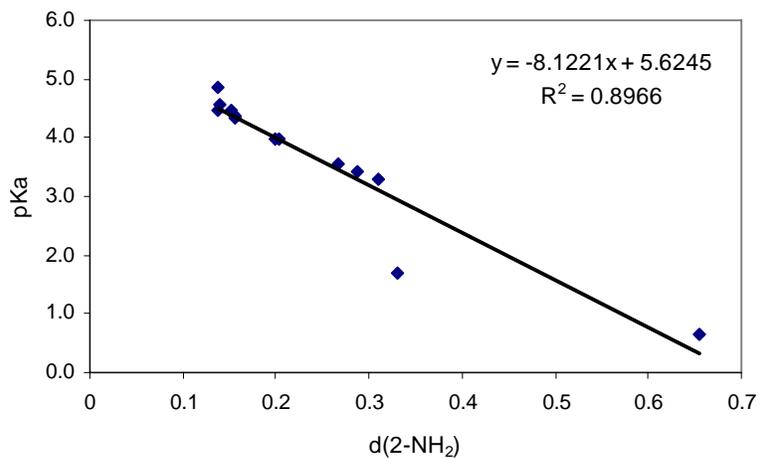
(xi) Gráfica de todos los compuestos considerando dos parámetros ($\nabla^2\rho$ y V)



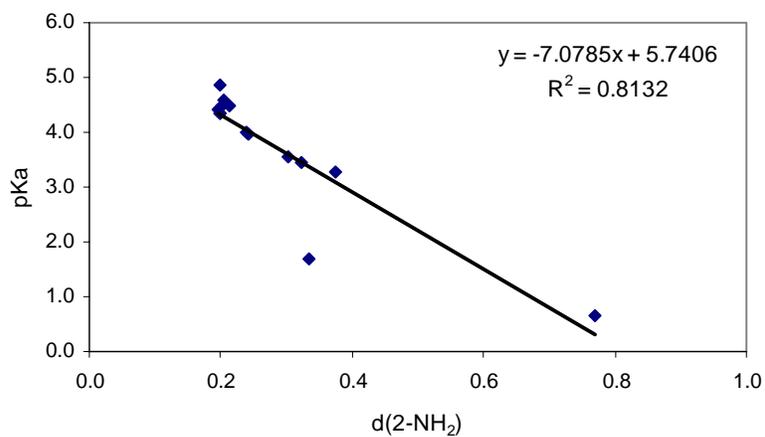
(xii) Gráfica de los compuestos meta considerando dos parámetros ($\nabla^2\rho$ y V)



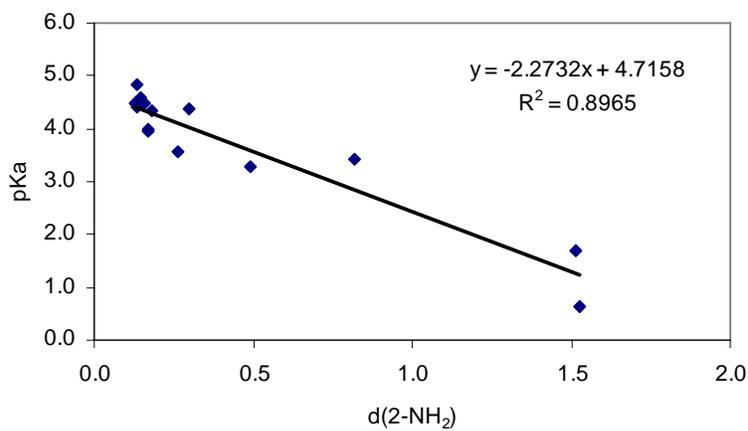
(xiii) Gráfica de los compuestos para considerando dos parámetros ($\nabla^2\rho$ y V)



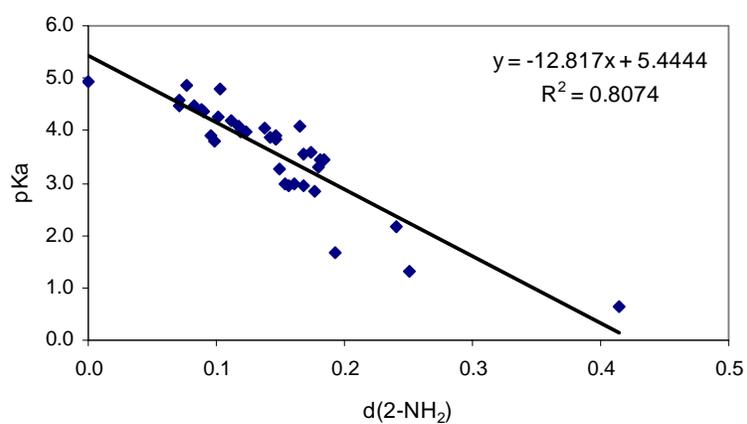
(xiv) Gráfica de los compuestos para considerando el parámetro ρ



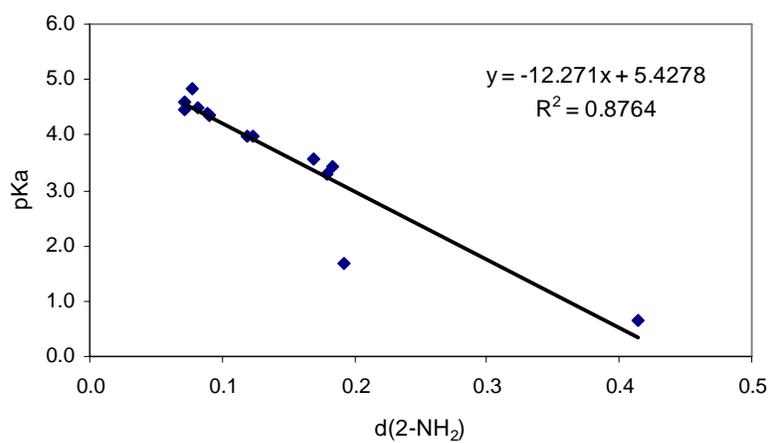
(xv) Gráfica de los compuestos para considerando el parámetro ϵ



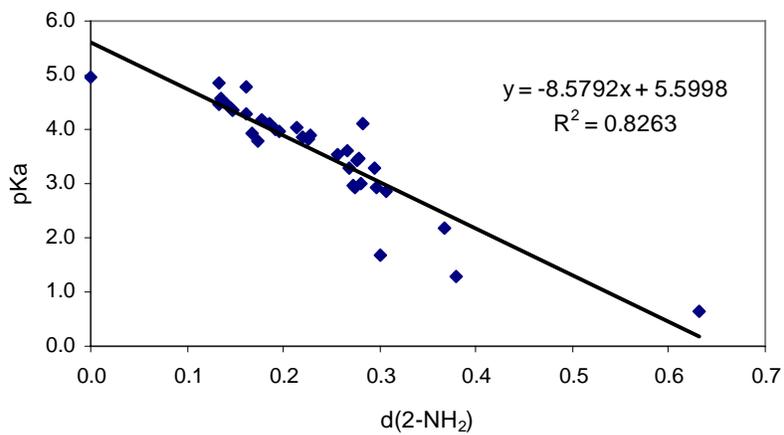
(xvi) Gráfica de todos los compuestos considerando el parámetro G



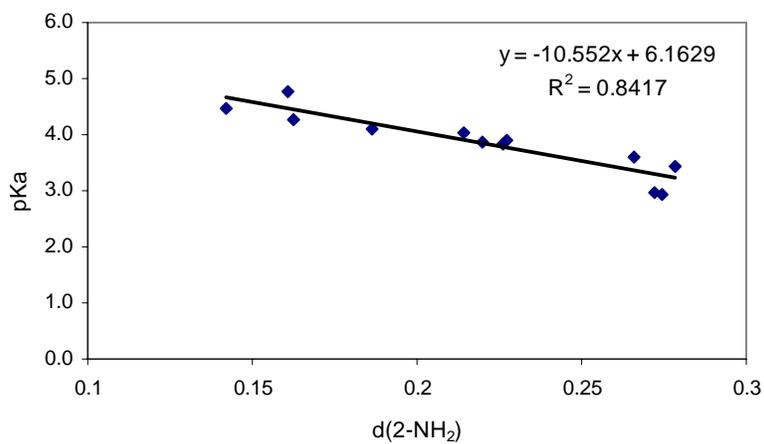
(xvii) Gráfica de los compuestos para considerando el parámetro G



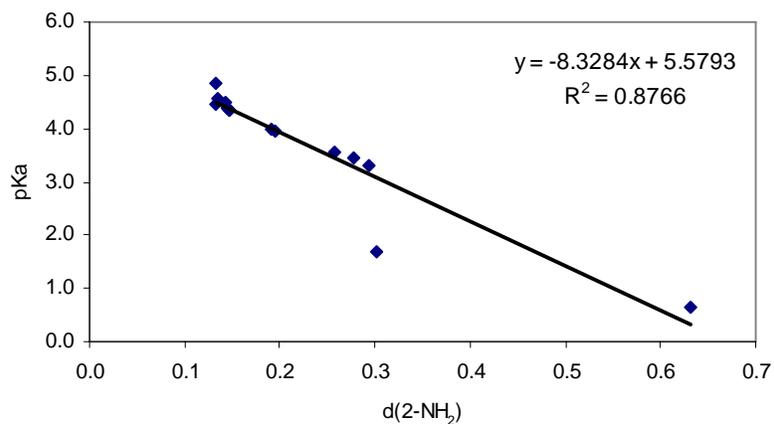
(xviii) Gráfica de todos los compuestos considerando el parámetro V



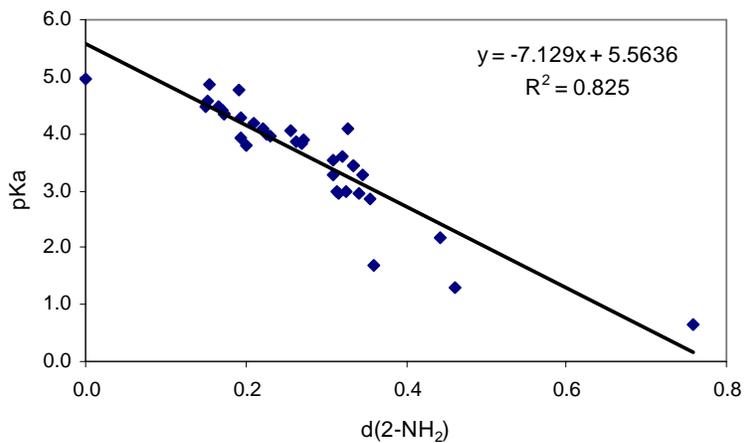
(xix) Gráfica de los compuestos meta considerando el parámetro V



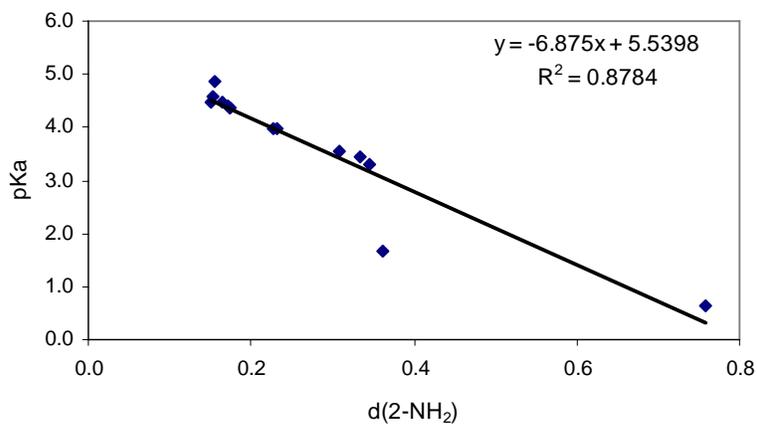
(xx) Gráfica de los compuestos para considerando el parámetro V



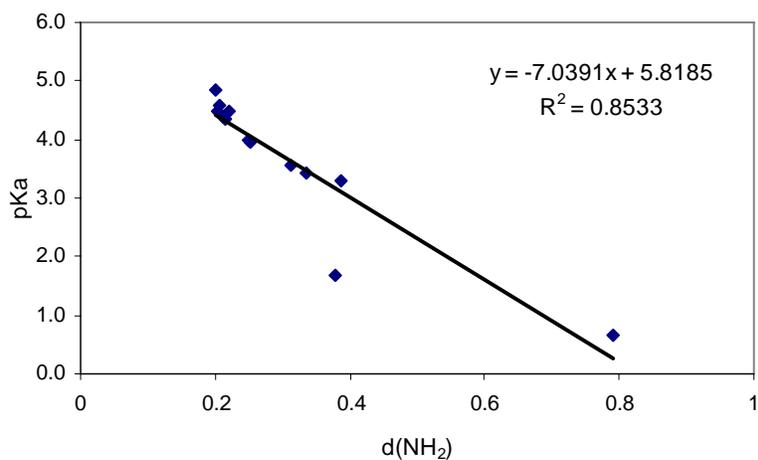
(xxi) Gráfica de todos los compuestos considerando dos parámetros (G y V)



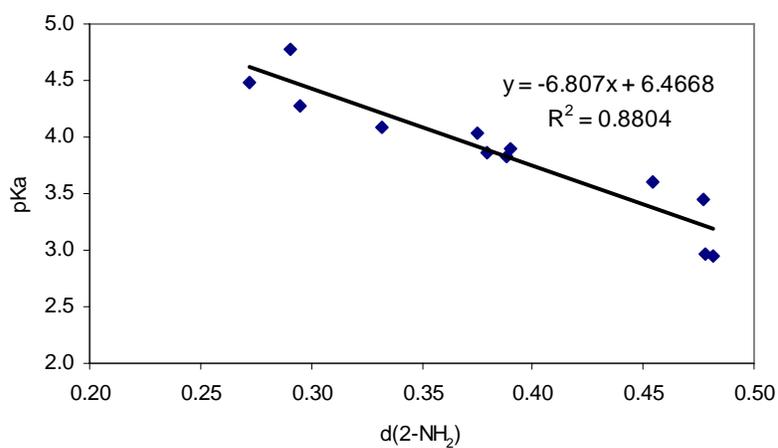
(xxii) Gráfica de los compuestos para considerando dos parámetros (G y V)



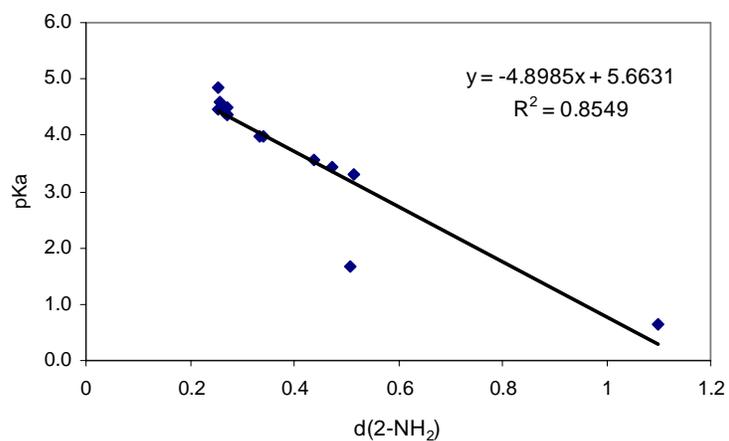
(xxiii) Gráfica de los compuestos para considerando dos parámetros (ρ y $\nabla^2\rho$)



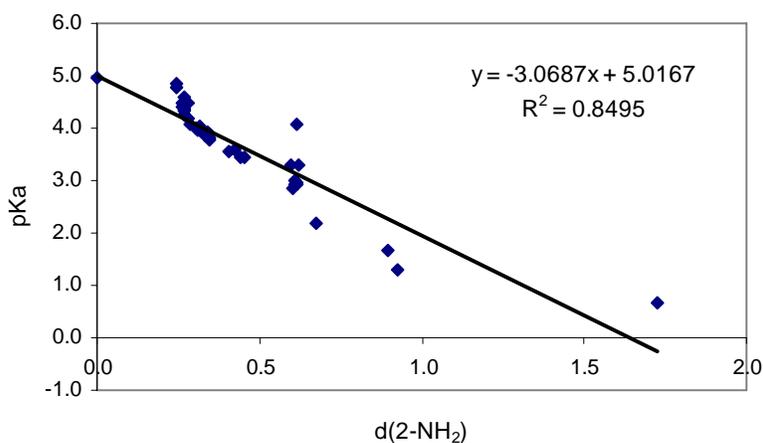
(xxiv) Gráfica de los compuestos meta considerando tres parámetros (ρ , G y V)



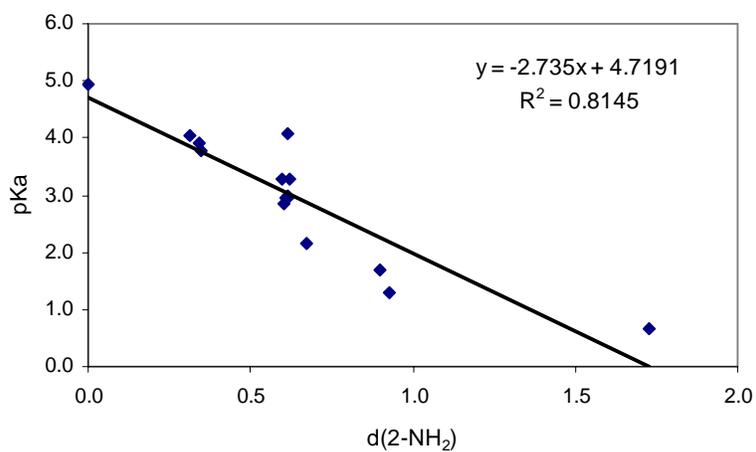
(xxv) Gráfica de los compuestos para considerando tres parámetros (ρ , G y V)



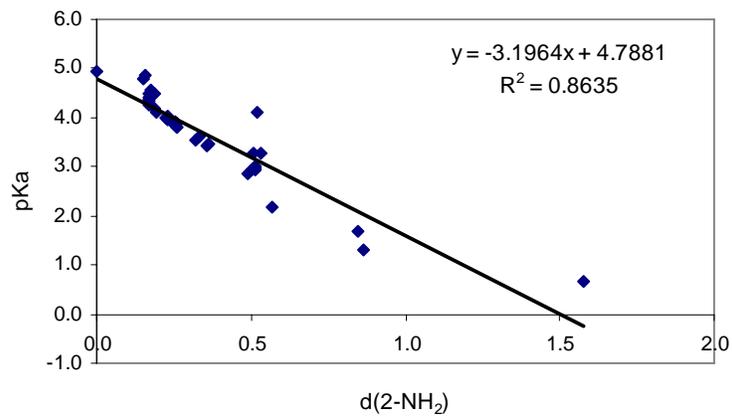
(xxvi) Gráfica de todos los compuestos considerando dos parámetros (ρ y ϵ)



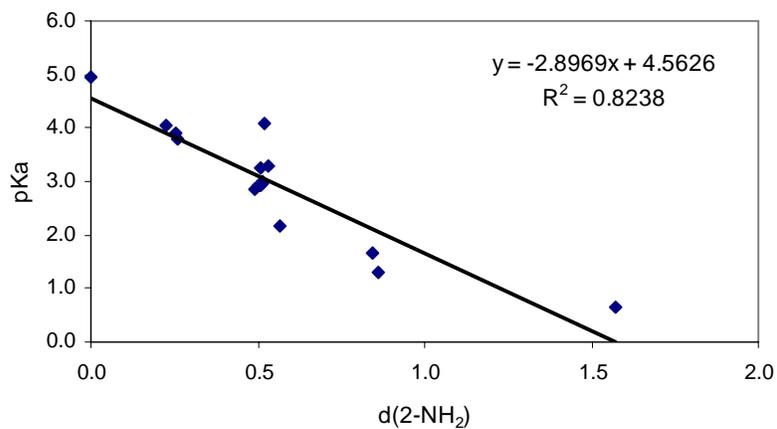
(xxvii) Gráfica de los compuestos orto considerando dos parámetros (ρ y ϵ)



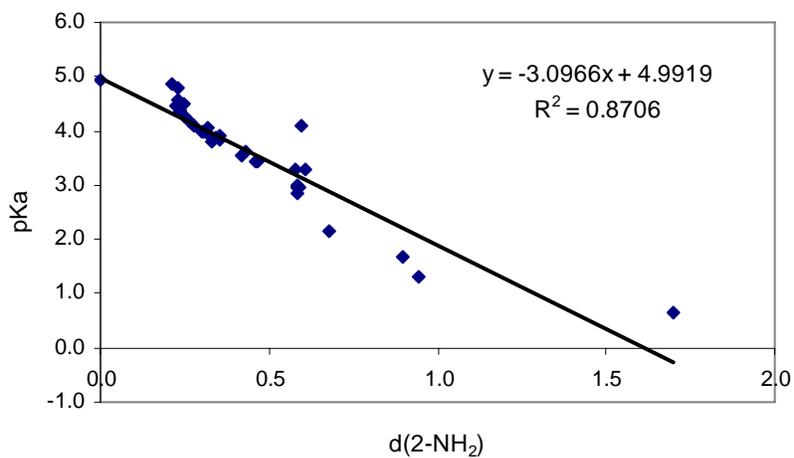
(xxviii) Gráfica de todos los compuestos considerando dos parámetros (ϵ y G)



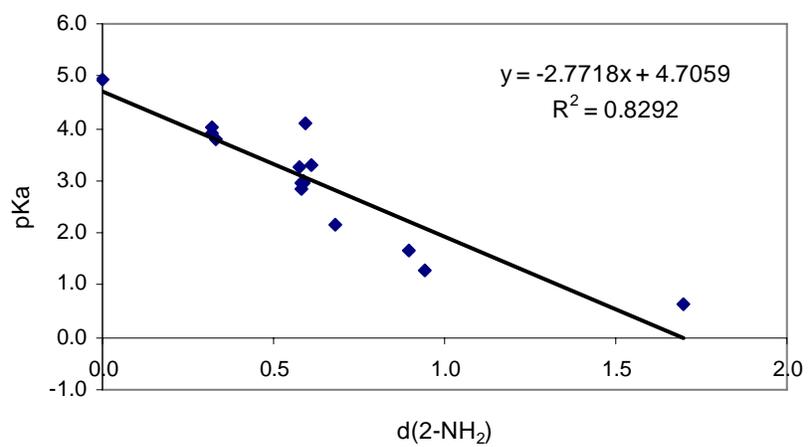
(xxix) Gráfica de los compuestos orto considerando dos parámetros (ϵ y G)



(xxx) Gráfica de todos los compuestos considerando dos parámetros (ϵ, G y V)



(xxxi) Gráfica de los compuestos orto considerando dos parámetros (ϵ , G y V)



7. CONCLUSIONES

- a) Se logró obtener las estructuras de mínima energía de todos los 35 derivados del ácido benzoico seleccionados para este estudio.
- b) Se evaluaron los parámetros de enlace y los parámetros atómicos para todos los derivados, encontrándose que el Laplaciano de la densidad electrónica, de los enlaces C=O y C-O, y la población electrónica, del carbono del carbonilo (C7), tienen una fuerte relación con el comportamiento ácido de dichos derivados. Por lo que se podría predecir el pKa de algún derivado del ácido benzoico considerando alguno de estos dos parámetros.
- c) La densidad electrónica del carbono (C7) es la más afectada por la presencia de los sustituyentes en el anillo, ya que el aumento o disminución de dicha densidad determina el valor de pKa.
- d) Se evaluó el efecto de la posición que los sustituyentes sobre la descripción que daban los parámetros, atómicos y de enlace. Al separar a los derivados en grupos, *orto*, *meta* y *para* se encontró que en general los compuestos con un solo sustituyentes, ya fuera en *meta* o en *para*, daban mejores regresiones que los que tenían uno en *orto*.
- e) Se corroboró que la naturaleza del sustituyente tiene una relación directa sobre la acidez del compuesto, ya que de acuerdo a esto se presenta una modificación sobre la densidad electrónica del grupo carboxilo, ya sea por medio de un efecto inductivo, de resonancia o de campo.

8. BIBLIOGRAFIA

- ¹ C. Hannsch, A. Leo and R. W. Taft. A Survey of Hammett substituent Constant and Resonance and Field Parameters. *Chemical Reviews*, 1991, Vol 91, No 2. 165-195.
- ¹ Trevor N. Brown and Nelaine Mora-Diez. Computational Determination of Aqueous pKa Values of protonated Benzimidazoles (Part 1 and 2). *Journal of Physical Chemistry B* 2006, 110, 9270-9279 and 2006, 110, 20546-20554.
- ¹ Kenneth R. Adam. New Density Functional and Atoms in Molecules Method of Computing Relative pKa Values in Solution. *Journal of Physical Chemistry A* 2002, 106, 11963-11972.
- ¹ Francis A. Carey. *Química Orgánica*. 6a ed. McGraw-Hill. México, 2006. 42-45
- ¹ David R. Bevan. *QSAR and Drug Design*. Network Science. <http://www.netsci.org/Science/Compchem/feature12.html>. Accesado febrero 2007
- ¹ Eusebio Juaristi. *Fisicoquímica Orgánica*. CINVESTAV-IPN. México, 1994.
- ¹ Louis P. Hammett. The Effect of Structure upon the Reactions of Organic Compounds, Benzene Derivates. *Chemistry Reviews*, 1937, Vol. 59. 96-103.
- ¹ Carmen Avendaño López. *Introducción a la Química Farmacéutica*. 2ª ed. McGraw-Hill Interamericana. España, 2001, 95-102.
- ¹ C. D. Selassie. History of Quantitative Structure-Activity Relationships. *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*. Sixth Edition, Volume 1: Drug Discovery, 1-48. 2003, John Wiley&Sons, Inc.
- ¹ Allen B. Richon and Stanley S. Young. *An Introduction to QSAR Methodology*. Network Science. <http://www.netsci.org/Science/Compchem/feature19.html>
- ¹ Hugo Kubinyi. QSAR and 3D QSAR in Drug Design Part 1: methodology. *Drug Discovery Today*, Vol. 2, No. 11 November 1997. 457-467
- ¹ Cuevas, G.; Cortés, F. *Introducción a la Química Computacional*. Fondo de Cultura Económica, México, 2003.
- ¹ Gaussian 03, Revision C.02, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.;

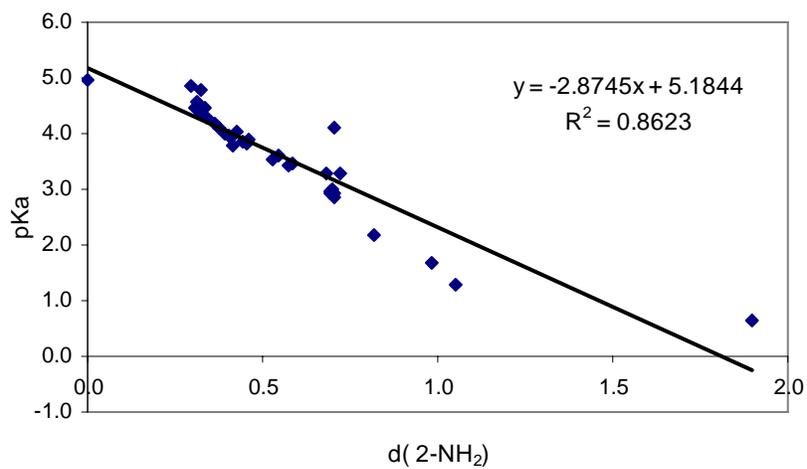
Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; and Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

- ¹ Bader, R.F.W. *Atoms in molecules: a quantum theory*. Claredon Press, Oxford. 1990.
- ¹ Bader, R. F. W. *J. Phys Chem. A* 1998, 102, 7314-7323.
- ¹ S. E. O'Brien and P. L. A. Popelier. Quantum Molecular Similarity. 3. QTMS Descriptors. *Journal of Chemical Information and Computer Science*. 2001, 41, 764-775.
- ¹ Pérez Caballero Guadalupe. Tesis Doctoral: *Una aproximación Teórico Experimental al Estudio de Ligandos Orgánicos con Interés Específico en Química Analítica*. UNAM Posgrado, Ciencias Químicas, 2008, 191-209.
- ¹ P. L. A. Popelier. Quantum Molecular Similarity 1. BCP Space. *Journal of Physical Chemistry A* 1999, 103, 2883-2890.
- ¹ Cherif F. Matta and Russell J. Boyd. *The Quantum Theory of Atoms in molecules, From Solid State to DNA and Drug Design*. Wiley-VCH. Canada, 2007.
- ¹ Biegler-König, F. W.; Bader, R. F. W.; Tang, T.-H. *J. Compt. Chem.* 1982, 3, 317.
- ²¹ AIMAll (Version 08.05.04), Todd A. Keith, 2008 (aim.tkgristmill.com)

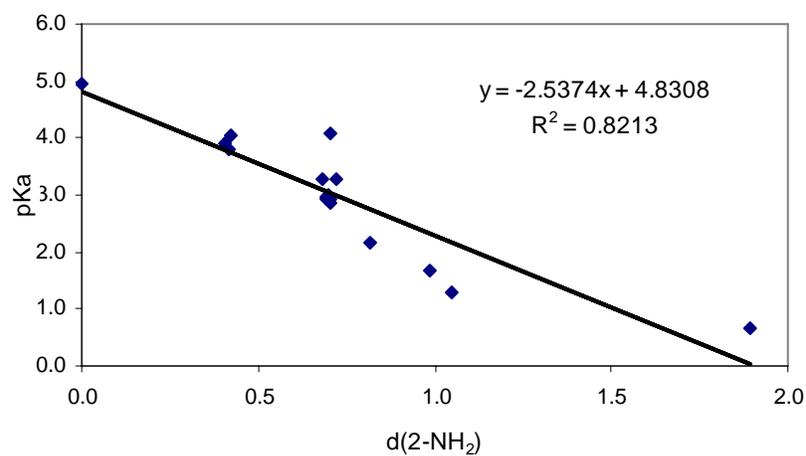
9. ANEXO

(Gráficos de las diferentes combinaciones de parámetros de los PCE)

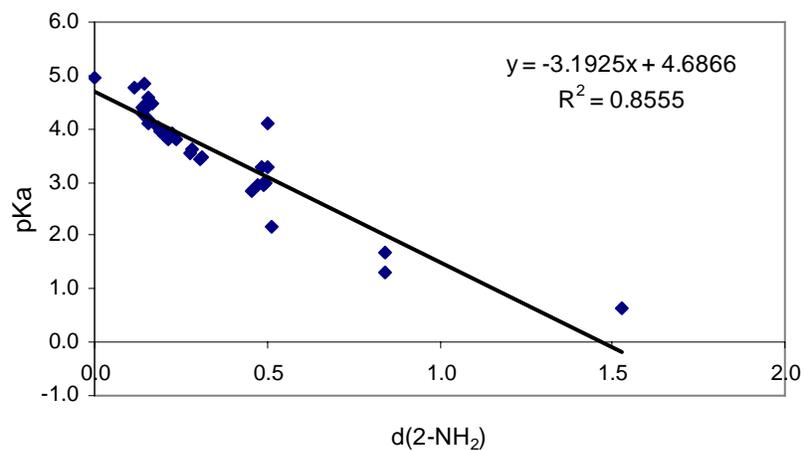
(i) Gráfica de todos los compuestos considerando los cinco parámetros ($\rho, \nabla^2\rho, \varepsilon, G$ y V)



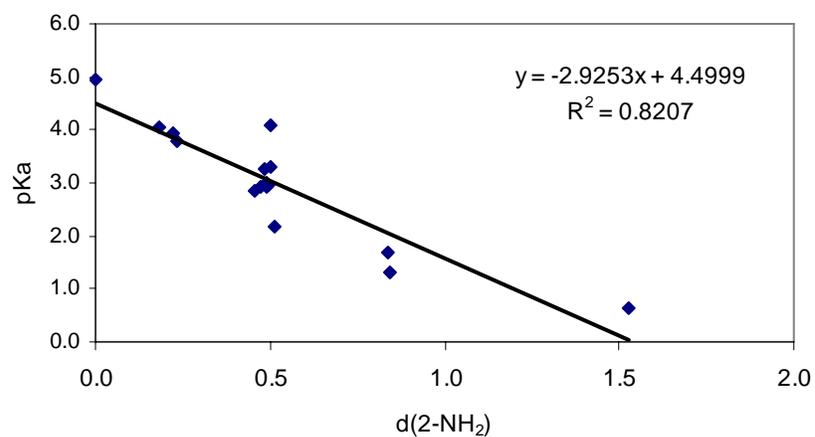
(ii) Gráfica de compuestos orto considerando los cinco parámetros ($\rho, \nabla^2\rho, \varepsilon, G$ y V)



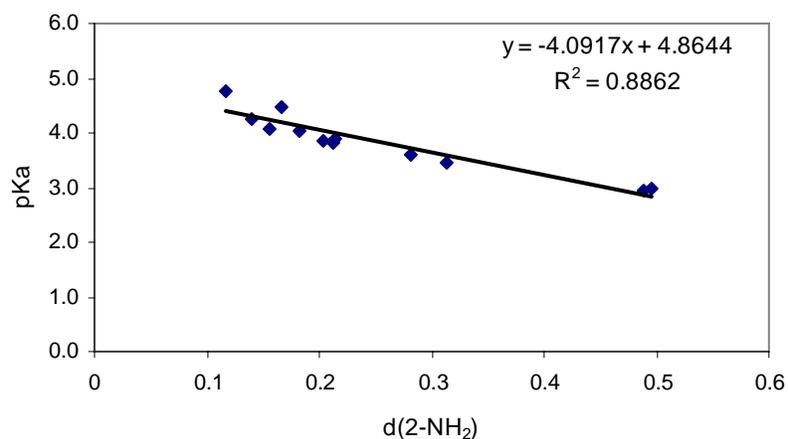
(iii) Gráfica de todos los compuestos, considerando dos parámetros ($\nabla^2\rho$ y ϵ)



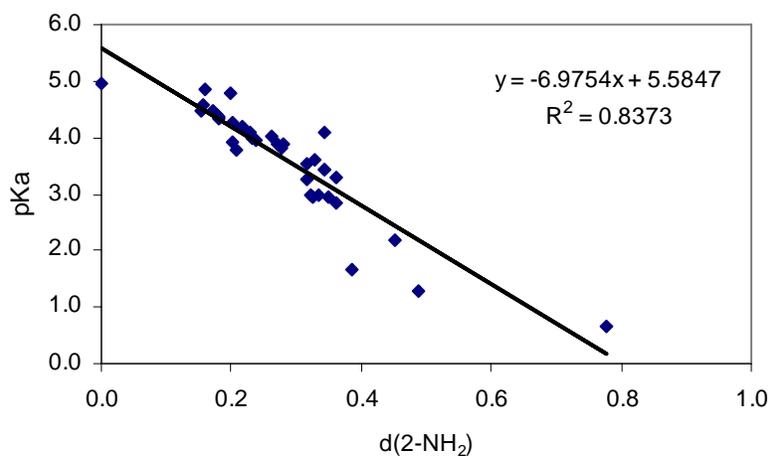
(iv) Gráfica de compuestos orto, considerando dos parámetros ($\nabla^2\rho$ y ϵ)



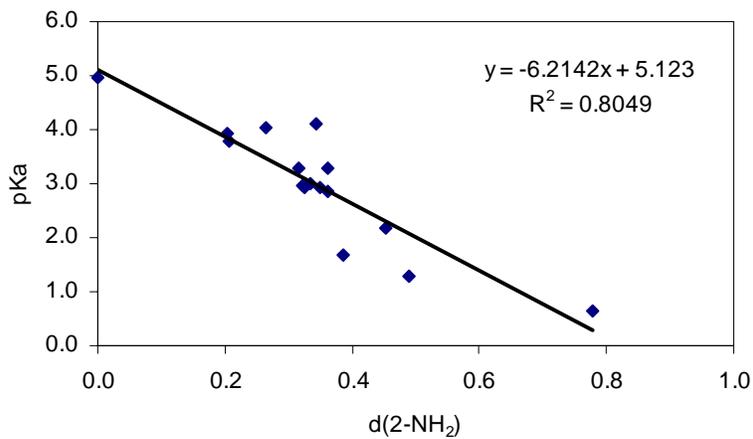
(v) Gráfica de los compuestos meta considerando dos parámetros ($\nabla^2\rho$ y ϵ)



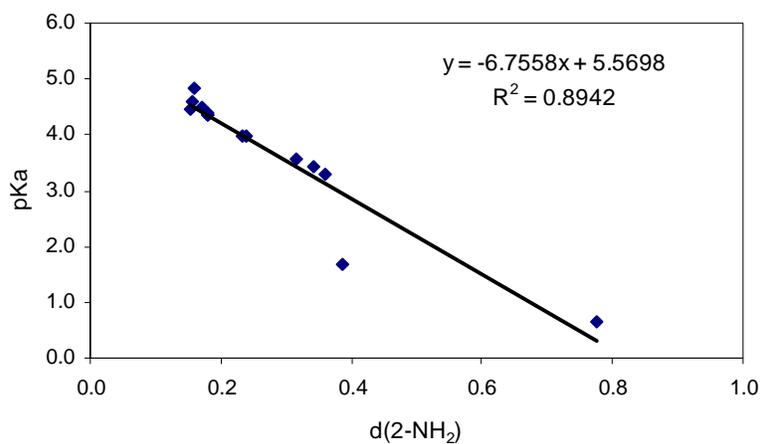
(vi) Gráfica de todos los compuestos considerando tres parámetros ($\nabla^2\rho$, G y V)



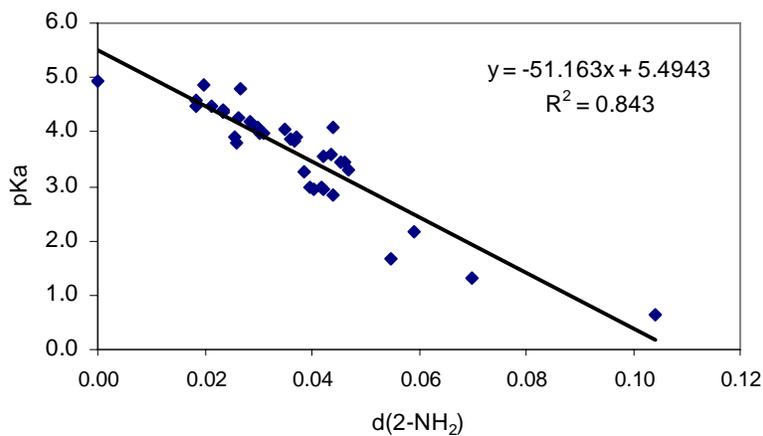
(vii) Gráfica de los compuestos orto considerando tres parámetros ($\nabla^2\rho$, G y V)



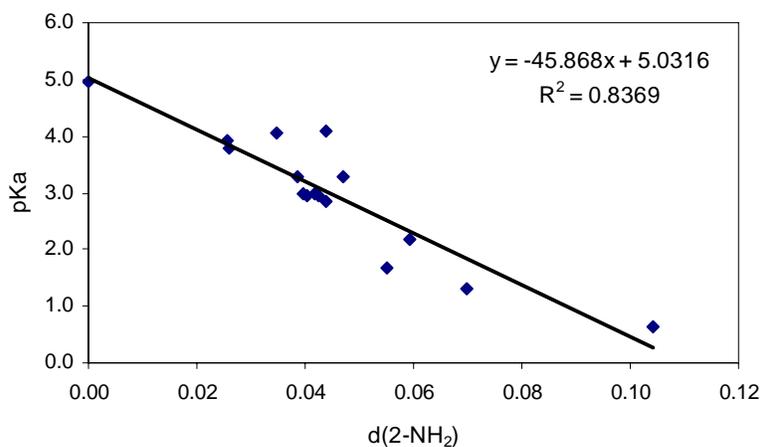
(viii) Gráfica de los compuestos para considerando tres parámetros ($\nabla^2\rho$, G y V)



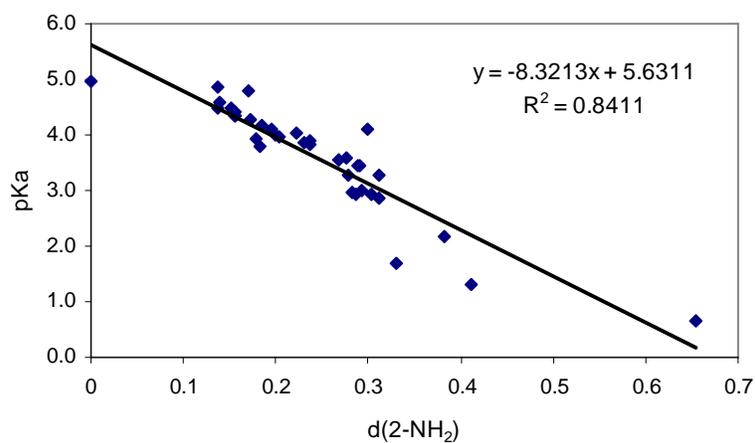
(ix) Gráfica de todos los compuestos considerando dos parámetros ($\nabla^2\rho$ y G)



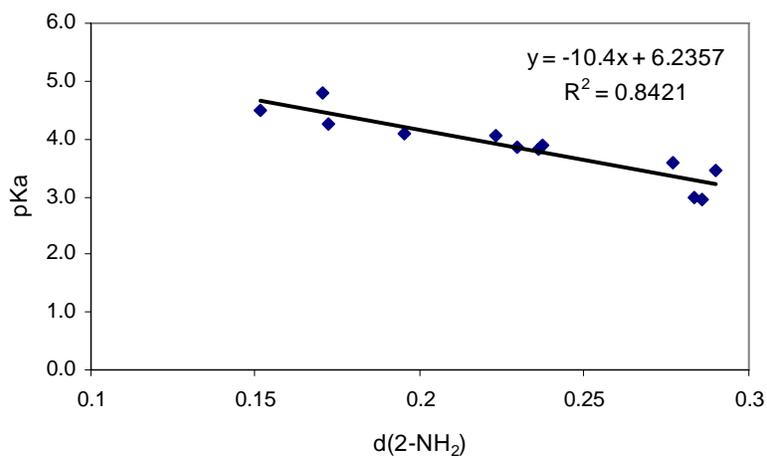
(x) Gráfica de los compuestos orto considerando dos parámetros ($\nabla^2\rho$ y G)



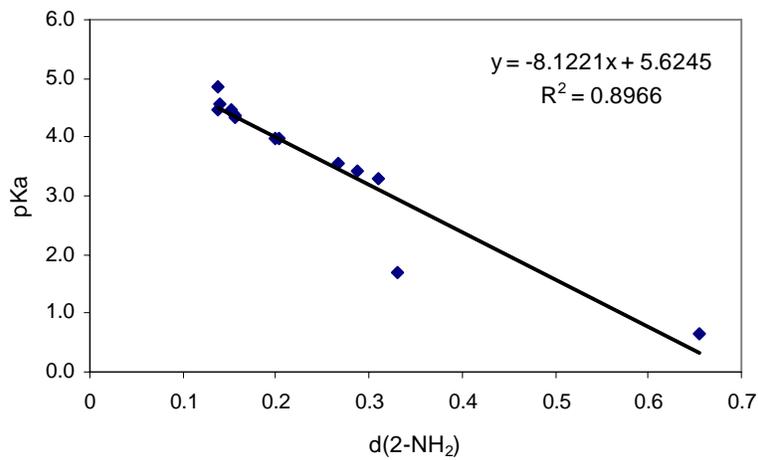
(xi) Gráfica de todos los compuestos considerando dos parámetros ($\nabla^2\rho$ y V)



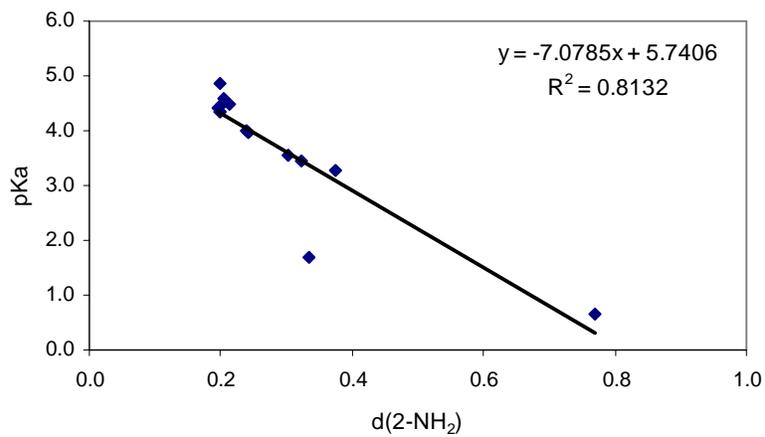
(xii) Gráfica de los compuestos meta considerando dos parámetros ($\nabla^2\rho$ y V)



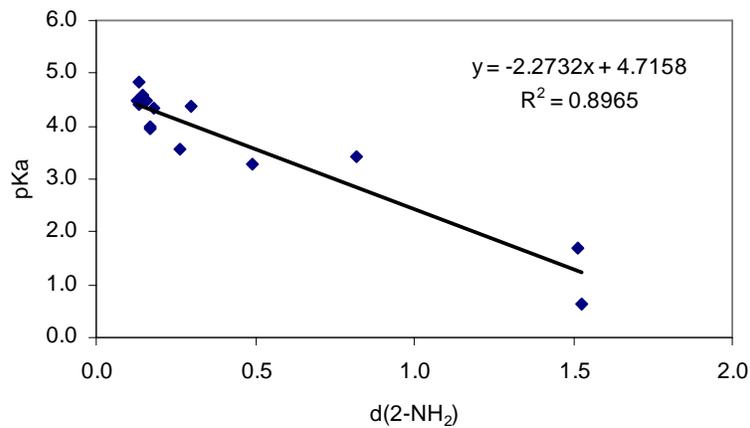
(xiii) Gráfica de los compuestos para considerando dos parámetros ($\nabla^2\rho$ y V)



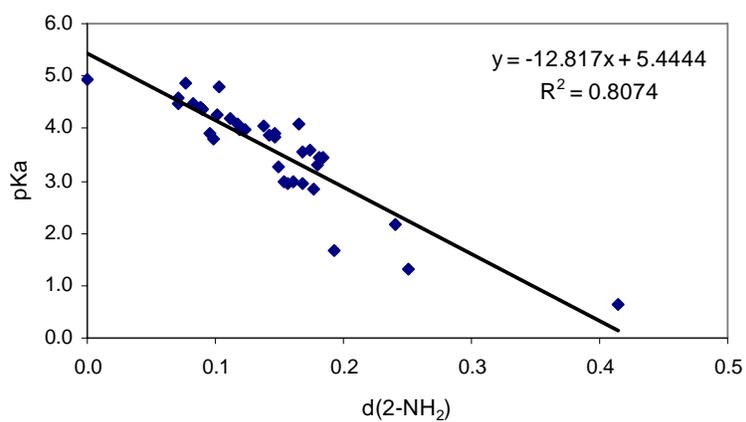
(xiv) Gráfica de los compuestos para considerando el parámetro ρ



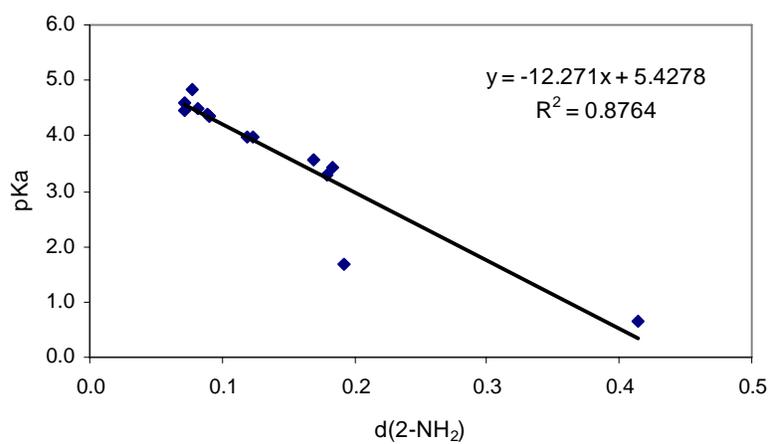
(xv) Gráfica de los compuestos para considerando el parámetro ϵ



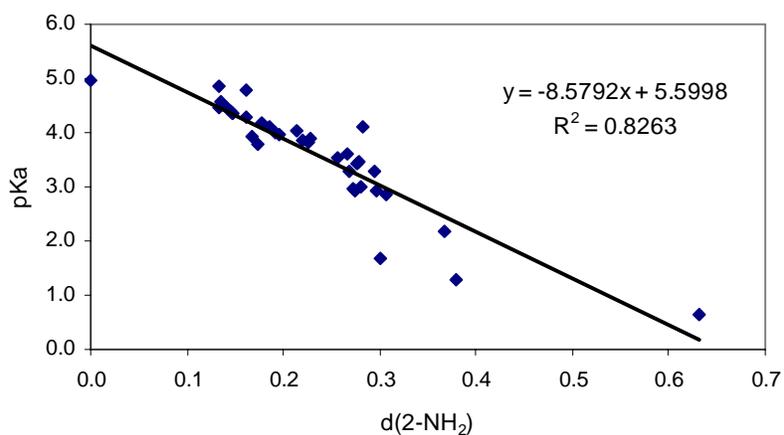
(xvi) Gráfica de todos los compuestos considerando el parámetro G



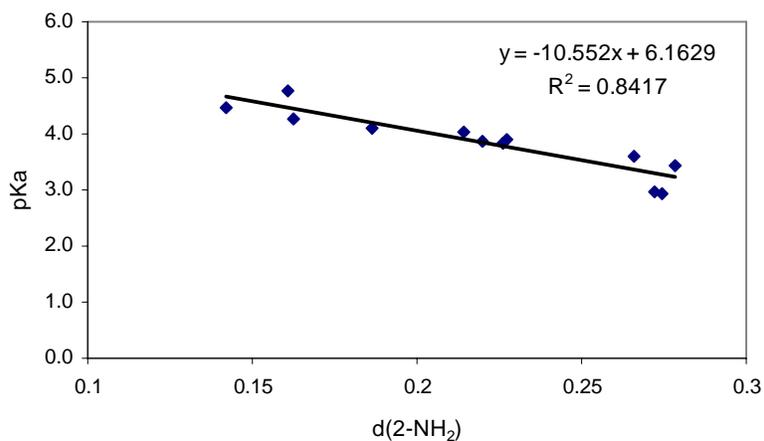
(xvii) Gráfica de los compuestos para considerando el parámetro G



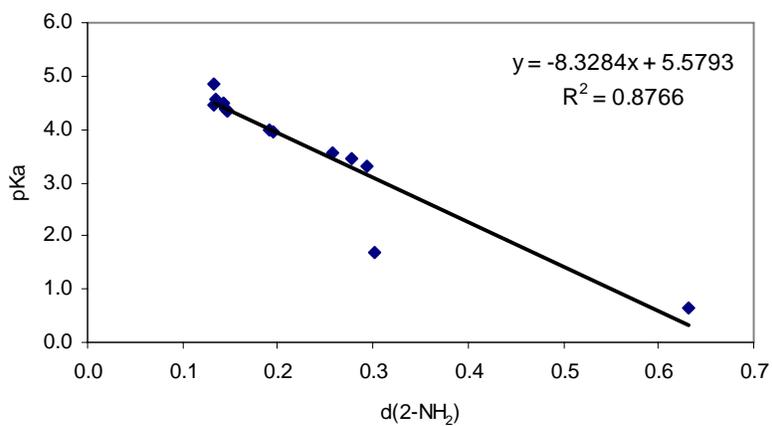
(xviii) Gráfica de todos los compuestos considerando el parámetro V



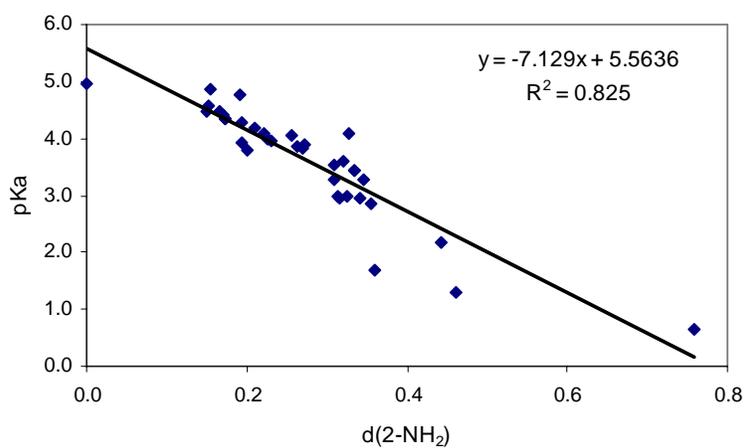
(xix) Gráfica de los compuestos meta considerando el parámetro V



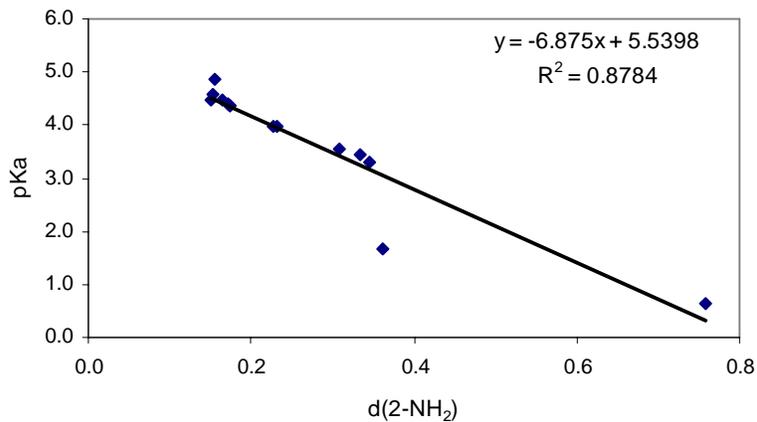
(xx) Gráfica de los compuestos para considerando el parámetro V



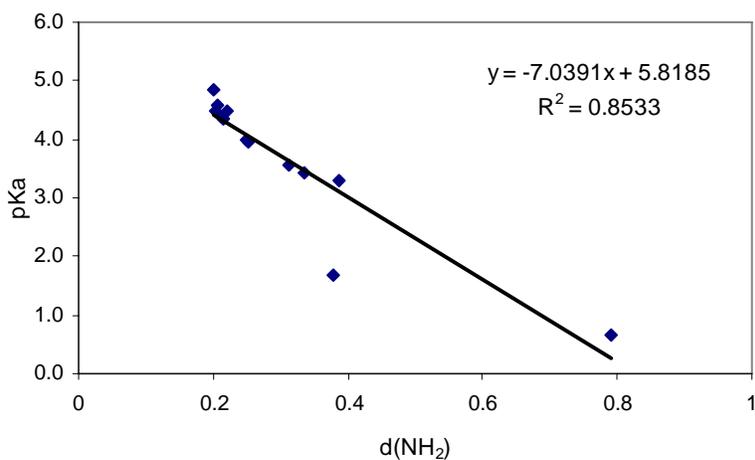
(xxi) Gráfica de todos los compuestos considerando dos parámetros (G y V)



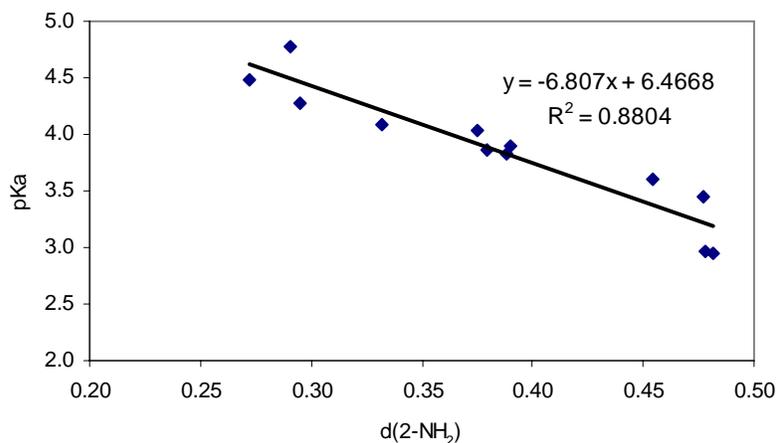
(xxii) Gráfica de los compuestos para considerando dos parámetros (G y V)



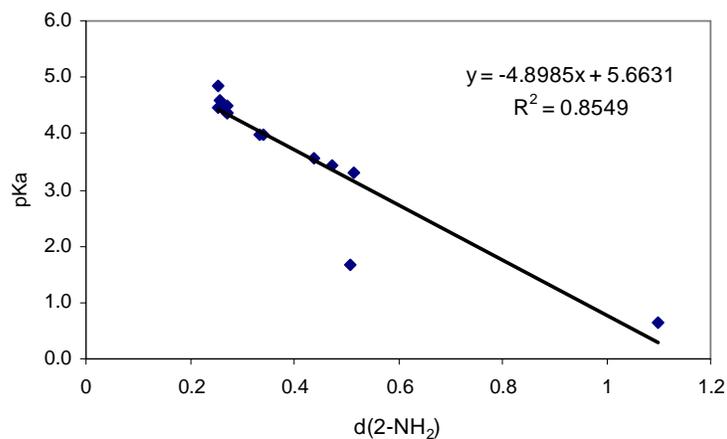
(xxiii) Gráfica de los compuestos para considerando dos parámetros (ρ y $\nabla^2\rho$)



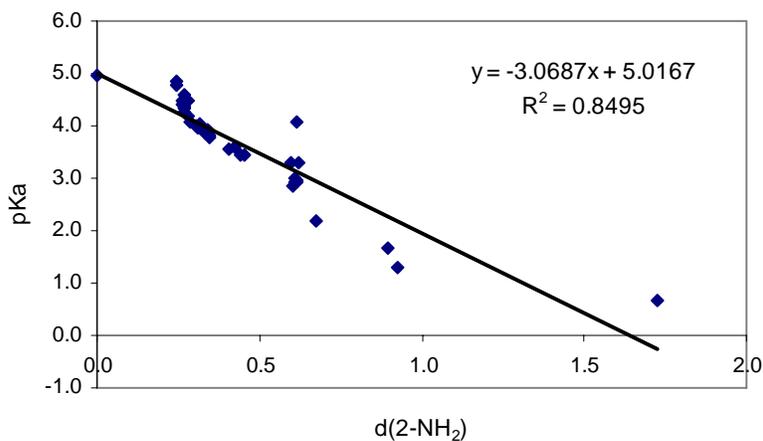
(xxiv) Gráfica de los compuestos meta considerando tres parámetros (ρ , G y V)



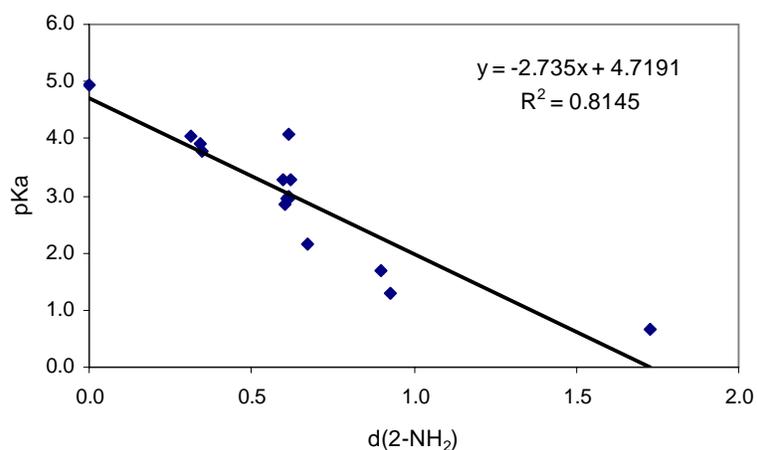
(xxv) Gráfica de los compuestos para considerando tres parámetros (ρ , G y V)



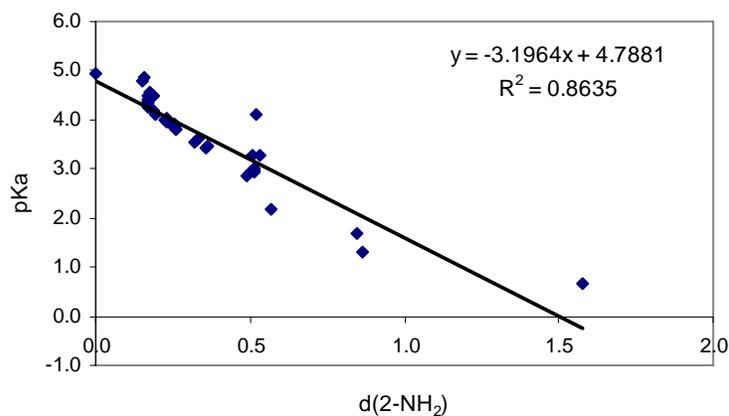
(xxvi) Gráfica de todos los compuestos considerando dos parámetros (ρ y ϵ)



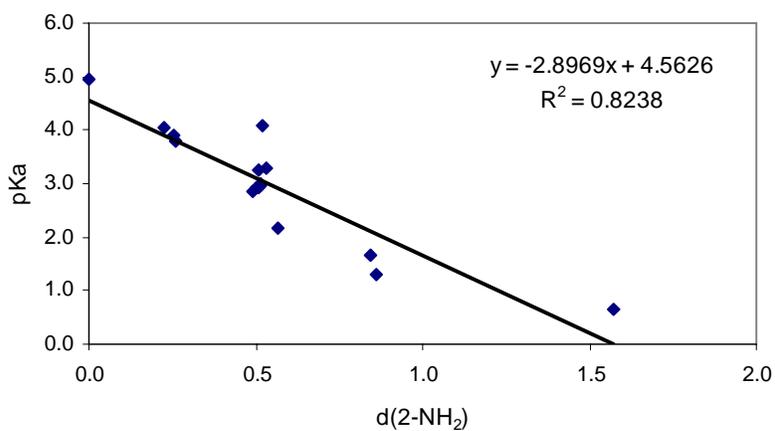
(xxvii) Gráfica de los compuestos orto considerando dos parámetros (ρ y ϵ)



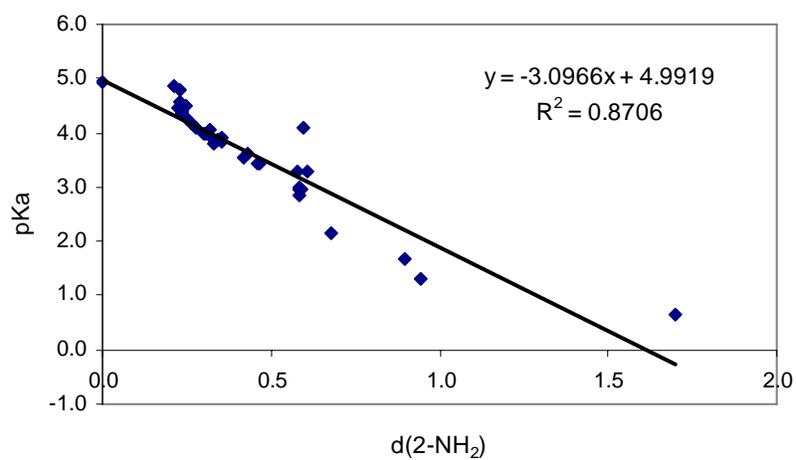
(xxviii) Gráfica de todos los compuestos considerando dos parámetros (ϵ y G)



(xxix) Gráfica de los compuestos orto considerando dos parámetros (ϵ y G)



(xxx) Gráfica de todos los compuestos considerando dos parámetros (ϵ , G y V)



(xxxi) Gráfica de los compuestos orto considerando dos parámetros (ϵ, G y V)

