



*UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO*

*FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN*

“ ESTUDIO COMPUTACIONAL DE UNA SERIE DE
 β -LACTAMAS”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN QUÍMICA INDUSTRIAL

PRESENTA:

EDITH PARDO ESPARZA

ASESORES

Dra. María Inés Nicolás Vázquez

Dr. René Miranda Ruvalcaba



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.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis representa la culminación de una serie de esfuerzos que sin mi familia hubiera sido imposible lograrlo, gracias a mis padres Javier Pardo Ángeles y Celia Esparza Hernández, a mis hermanos Norma, Javier y Mariana y a mis maestros. El trabajo que he realizado para titularme significa una motivación e impulso para continuar con mis próximas metas.

Principalmente agradezco a Jehová Dios, por los padres tan valiosos que me dio:

Javier Pardo Ángeles y Celia Esparza Hernández

Su ejemplo y el apoyo que siempre me han dado son todo lo que necesito para ser una mejor persona.

Sinceramente agradezco a mis hermanos: Norma, Javier y Mariana por su comprensión y amor.

Gracias Javier Ramírez Villar por tu apoyo y amor.

Mi más grande agradecimiento a la Dra. Ma. Inés Nicolás Vázquez, quien fungió como mi asesora de tesis y quien hasta el último momento fue conmigo muy paciente y me brindo apoyo cuando más lo necesite.

Quiero agradecer a mi asesor, el Dr. René Miranda Ruvalcaba quien me confirma que la humildad es la mejor cualidad de un persona.

Durante mi estancia en el L-122, estuve rodeada de buena compañía y apoyo de personas profesionales y de una gran calidad humana. Muchas gracias: Rebeca, Dra. Olivia, Dr. Gabriel, Dr. Aceves, Maestra Eva, Maestra Pilar, Maestra Judith, Maestra Laura, Maestro Bernardo, Maestra Vilchis y laboratorista Cony.

El más extenso reconocimiento y agradecimiento a mi jurado: Dr. René Miranda Ruvalcaba, Dr. Rodolfo Gómez Balderas, Dr. Gabriel Arturo Arroyo Razo, M. en C. Ma. Del Rosario Rodríguez Hidalgo y Dr. Esther Agacino Valdés; por las observaciones y evaluación.

Agradecimiento a el CONACYT por la oportunidad y estímulo otorgado como Ayudante del Sistema Nacional de Investigadores (exp. 9518).

Es un orgullo para mí pertenecer a la máxima casa de estudios, UNAM “Por mi raza hablará el espíritu”

¡México, Pumas, Universidad!

ÍNDICE

1. GLOSARIO	3
2. RESUMEN	4
3. GENERALIDADES	5
3.1. ANTIBIÓTICOS	5
3.1.1. <i>Concepto</i>	5
3.1.2. <i>Antibióticos β-lactámicos</i>	7
3.1.3. <i>Importancia de los antibióticos β-lactámicos</i>	7
3.1.4. <i>Mecanismo de acción</i>	8
3.1.5. <i>Descubrimiento y obtención de nuevos antibióticos</i>	9
3.1.6. <i>Aplicación de Métodos de la Química Computacional en el campo de los antibióticos</i>	11
3.2. ASPECTOS BÁSICOS DE LA QUÍMICA COMPUTACIONAL	13
3.2.1. <i>Aspectos básicos de la química computacional y química teórica</i>	13
3.2.2. <i>Concepto de química computacional y generalidades</i>	15
3.2.3. <i>Importancia de la química computacional</i>	15
3.3. MÉTODOS DE QUÍMICA COMPUTACIONAL EMPLEADOS	18
3.3.1. <i>Métodos semiempíricos</i>	16
3.3.2. <i>Bases de la química cuántica</i>	17
3.3.3. <i>Método Hartree-Fock</i>	18
3.3.4. <i>Teoría de los funcionales de la densidad (TFD)</i>	20
3.3.5. <i>Descriptores de la reactividad</i>	24
3.4. GENERALIDADES DE CÁLCULO EN EL PRESENTE TRABAJO	30
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	31
5. HIPÓTESIS	32
6. OBJETIVOS	33
7. METODOLOGÍA	34
7.1. METODOLOGÍA COMPUTACIONAL	34
8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	35
9. CONCLUSIONES	74
10. REFERENCIAS	77
11. APÉNDICE	79

1.-GLOSARIO

<i>Ab initio</i>	“Desde el principio” o “de primeros principios”.
A	Afinidad electrónica.
B3LYP	Funcional híbrido, en el que el potencial de intercambio es de Becke, además de tres parámetros y el de correlación de Lee, Yang y Parr.
Carga atómica	Es la carga calculada sobre un átomo individual después de que la densidad del electrón ha sido particionada entre todos los átomos de una molécula.
Densidad electrónica	Distribución espacial de los electrones en la molécula.
e^-	Electrones.
E_{rel}	Energía relativa de las moléculas al compararse con el mínimo energético de su sistema.
Energía electrónica	Energía cinética y potencial de los electrones en una molécula; esta última es la suma de la atracción núcleo-electrón y la repulsión electrón-electrón.
HOMO	Acrónimo en el idioma inglés para orbital ocupado de más alta energía (Higher occupied molecular orbital).
I	Energía de ionización.
LUMO	Acrónimo en el idioma inglés para orbital molecular desocupado de más baja energía (Lowest unoccupied molecular orbital)
PC	Acrónimo en inglés para las siglas de computadora personal.
Química computacional	Esta disciplina emerge como un subcampo de la química teórica, donde el objetivo primario es resolver químicamente los problemas mediante cálculos apoyados en programas computacionales.
Química cuántica	Disciplina que estudia la aplicación de la mecánica cuántica al comportamiento de átomos y moléculas. Técnicas como la mecánica molecular no forman parte de ella.
Química teórica	Involucra a la mecánica cuántica, ya que ésta incide directamente sobre la química molecular.
RMN¹³C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13.

2.-RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue determinar mediante un estudio teórico, vía Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD), empleando el funcional híbrido B3LYP con el conjunto de funciones base 6-311G+(d,p); las propiedades geométricas, electrónicas y espectroscópicas de una serie de compuestos de la clase de las β -lactamas. Con técnicas del modelaje molecular, el presente trabajo de investigación, permitió el estudio de 28 estereoisómeros tipo β -lactamas. En el cual se visualizó, analizó y comparó las estructuras y propiedades de las mismas. De los 12, **1 β a**, **1 α a**, **2 α β** , **3 β a**, **3 α a**, **4 β a**, **4 α a**, **5 α β** , **6 β a**, **6 α a**, **7 β a** y **7 α a**, sintetizados a nivel laboratorio y que se tiene reportada su respectiva banda, C=O, también estas mismas estructuras fueron considerados a nivel teórico y de las cuales 5, **1 β a**, **2 α β** , **3 β a**, **5 α β** y **6 β a** son de más baja energía. Y 6 estructuras, **1 β a**, **1 α a**, **2 α β** , **6 β a**, **6 α a** y **7 β a**; cuentan con datos de RMN ^{13}C . La molécula **1 β a** a nivel teórico coincide con la obtenida a nivel experimental, para esta se reporta sus parámetros de Rayos X. Con base a la energía electrónica; resultó que los estereoisómeros más estables fueron las que presentan geometría **β a y α β** , las cuales fueron etiquetadas como **1 β a**, **2 α β** , **3 β a**, **4 α β** , **5 α β** , **6 β a** y **7 α β** .

Se obtuvo un mínimo total en la superficie de energía potencial (PES), indicando que se tiene a la estructura de mínima energía. A las moléculas más estables se les determinó las cargas atómicas en el marco del análisis de la población natural (NPA), también se calcularon propiedades electrónicas como potencial electrostático molecular y orbitales HOMO y LUMO. Además fueron obtenidos los descriptores de reactividad global como son potencial de ionización, afinidad electrónica, electronegatividad, potencial químico, dureza y electrofilicidad global y además se determinaron propiedades espectroscópicas como las frecuencias vibracionales armónicas (IR) y las señales de RMN ^{13}C .

3.-GENERALIDADES

3.1. ANTIBIÓTICOS

3.1.1. Concepto

Los antibióticos (del griego, *anti*-contra y *bios*-vida) son compuestos químicos producidos por microorganismos, que inhiben o matan a otros microorganismos²². Constituyen una de las clases más importantes de sustancias producidas por procesos microbianos a gran escala. Las bacterias Gram positivas son generalmente más sensibles a los antibióticos que las bacterias Gram negativas, aunque algunos antibióticos sólo actúan en bacterias Gram negativas, debido a algunas diferencias estructurales⁸, como puede observarse en la Figura 1³³.

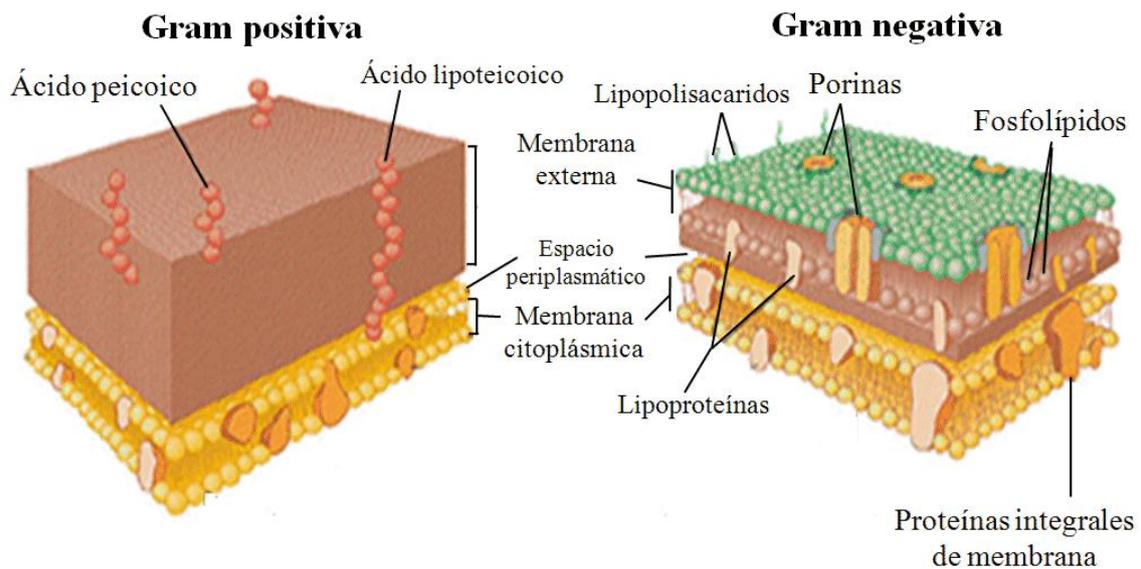


Figura 1. Diferencia estructural entre las bacterias Gram (+) y Gram (-)³³.

Uno de los grupos más importantes de antibióticos, tanto desde el punto de vista histórico como médico, es el grupo β -lactámico. Los **antibióticos β -lactámicos** son las penicilinas y las cefalosporinas más empleados en medicina, en la Tabla 1 se enlistan.

Tabla 1. Antibióticos β-lactámicos frecuentemente empleados en clínica.	
PENICILINAS	
Bencilpenicilina	Penicilina G
Isoxazolilpenicilinas	Oxacilina
Aminopenicilinas	Ampicilina, amoxicilina
Carboxipenicilinas	Carbenicilina, ticarcilina
Acilureidopenicilinas	Azlocilina, mezlocilina
Temocilina	Temocilina
CEFALOSPORINAS	
1 ^a Generación	Cefazolina, cefalotina
2 ^a Generación	Cefoxitina, cefuroxima
3 ^a Generación	Cefotaxima, ceftazidima
4 ^a Generación	Cefpiroma, cefepime
CARBAPENEMAS	
Imipenem, meropenem	
MONOBACTAMAS	
Aztreonam, carumonam	

Aquí es apropiado resaltar algunas diferencias significativas entre los diferentes antibióticos más empleados; al respecto, las penicilinas poseen una estructura bicíclica; por ejemplo el ácido 6 aminopenicilánico (6-APA) es un dipéptido cerrado en forma de ciclo que se forma por la condensación de L-cisteína y D-valina, resultando en un anillo β -lactámico y un anillo tiazolidínico.

Por otro lado las cefalosporinas, tienen un núcleo que es derivado de los mismos aminoácidos que el 6-APA, pero uno de los grupos metilo de la valina se incorpora al anillo tiazolidínico, por lo que este contiene seis elementos, en lugar de cinco. A este se le denomina ácido 7-aminocefalosporánico.

En relación los carbapenemas, se diferencian de las penicilinas porque existe una sustitución de un átomo de carbono (CH_2) por un átomo de sulfuro del anillo tiazolidínico.

Finalmente, los antibióticos del grupo de los monobactámicos, son compuestos monocíclicos donde se halla un grupo de ácido sulfónico, en lugar de un anillo fusionado, lo que permite que el anillo β -lactámico sea activo.

3.1.2. Antibióticos β -lactámicos

La familia de las cefalosporinas se inició en 1948 cuando Botzu obtuvo actividad inhibitoria contra *S. aureus* a partir del hongo *Cephalosporium acremonium*, familia que tiene el mismo mecanismo de acción que las penicilinas; es decir, se unen irreversiblemente a las proteínas e impiden el entrecruzamiento de las cadenas peptidoglicanas. Las cefalosporinas importantes en medicina son antibióticos semisintéticos que generalmente tienen un espectro de acción más amplio que las penicilinas y, a menudo, son más resistentes a las enzimas que destruyen los anillos β -lactámicos, las β -lactamasas. Actualmente, penicilinas y cefalosporinas forman el grupo de antibióticos más amplio en número y de mayor importancia en tratamiento de enfermedades infecciosas⁸, como se muestra en la Figura 2.

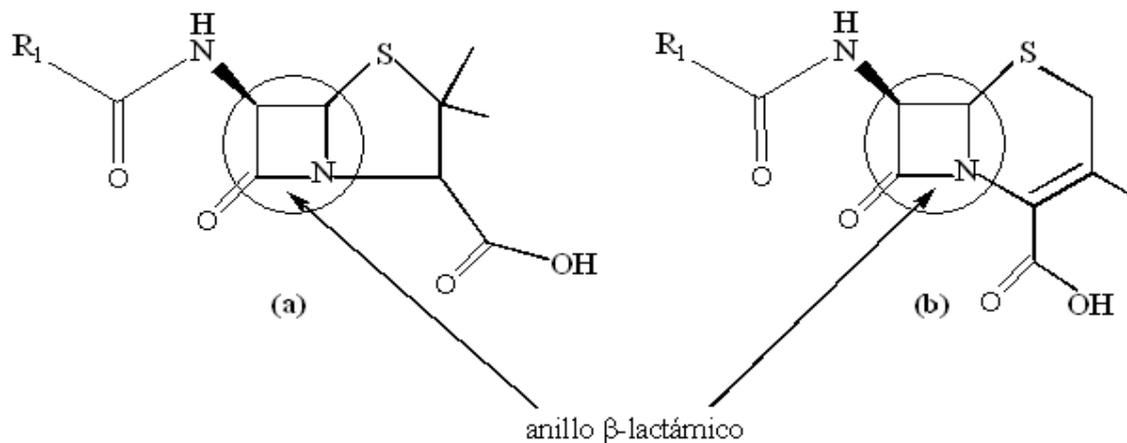


Figura 2. Estructura química de las penicilinas (a) y de cefalosporinas (b).

3.1.3. Importancia de los antibióticos β -lactámicos

La importancia de los compuestos β -lactámicos dentro de la clínica terapéutica antiinfecciosa se debe a los siguientes factores⁸:

- a) Su potente acción antibacteriana.
- b) El amplio espectro alcanzado por muchos derivados.

- c) La existencia de preparados que resisten la inactivación enzimática causada por las bacterias y de inhibidores enzimáticos con o sin actividad antibacteriana propia.
- d) La presencia de características farmacocinéticas favorables: absorción oral. Buena difusión tisular y aumento muy notable de la semivida logrado con algunos derivados.
- e) La producción de escasos efectos adversos.

3.1.4. Mecanismo de acción

Los antibióticos β -lactámicos son potentes inhibidores presentando diferentes modos de acción como se muestra en la Figura 3, siendo el más importante como inhibidor de la pared celular mediante la reacción de la transpeptidasa que da como resultado el entrecruzamiento de dos cadenas de peptidoglicano. Las enzimas que realizan este paso, las transpeptidasas, también son capaces de unirse a penicilina u otros antibióticos que tengan un anillo β -lactámico. Dichas transpeptidasas se denominan proteínas que se unen a la penicilina (PBPs, *penicillin binding proteins*). Las PBPs se unen muy fuertemente a la penicilina y no pueden catalizar la reacción de transpeptidación. La pared celular continúa formándose pero ya no se entrecruza y se debilita progresivamente a medida que el esqueleto de peptidoglicano se va depositando. Además, el complejo antibiótico PBP estimula la liberación de autolisinas que digieren la pared celular existente. Como resultado la pared celular se debilita y finalmente se degrada. Dado que la pared celular y su mecanismo de síntesis son únicos para las bacterias, los antibióticos β -lactámicos tienen una especificidad muy elevada y no son tóxicos para las células huésped. Sin embargo, debido a las configuraciones estructurales complejas de estos antibióticos, algunas personas pueden desarrollar alguna alergia después de un uso continuo de estos antibióticos, lo que puede llevar a la muerte¹⁷.

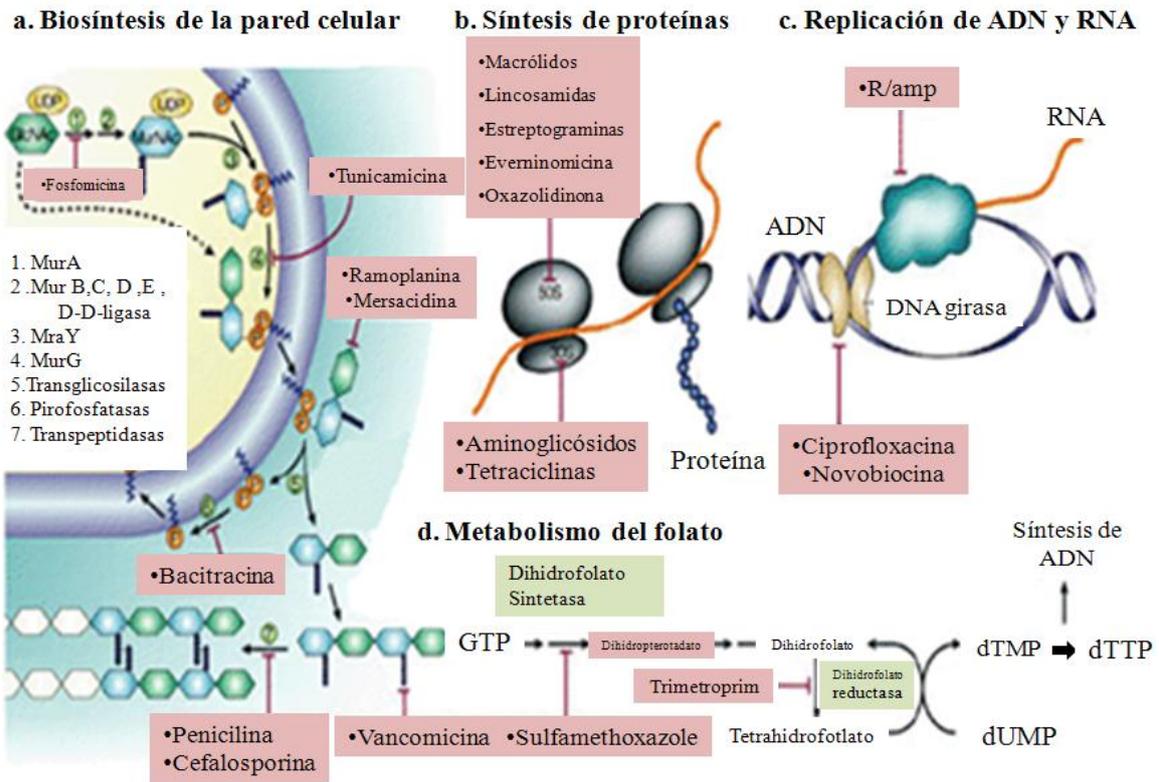


Figura 3. Modos de acción de los compuestos β -lactámicos³².

3.1.5. Descubrimiento y obtención de nuevos antibióticos.

La mayoría de los antibióticos líderes se obtuvieron de forma natural a partir de microorganismos, como se enlistan en la Tabla 2. El descubrimiento y purificación de cada uno de estos compuestos han sido la base e inspiración necesaria para llevar a cabo estrategias químicas, encaminadas a la modificación estructural de dichos compuestos con la finalidad de mejorar: sus espectros de actividad, su farmacocinética y reducción en la toxicidad³⁰, como puede observarse en la Figura 4.

Tabla 2. Antibióticos obtenidos como metabolitos secundarios	
Antibiótico	Microorganismo
Penicilina G	<i>P. notatum</i> , <i>P. chrysogenum</i>
Penicilina V	<i>P. chrysogenum</i>
Cefalosporina C	<i>C. acremonium</i>
Ácido clavulánico	<i>S. clavuligerus</i>
Vancomicina	<i>S. orientalis</i>
Eritromicina	<i>S. erythreus</i>
Estreptomicina	<i>S. griseus</i>
Cloranfenicol	<i>S. venezuelae</i>
Tetraciclina	<i>S. viridifaciens</i> , <i>S. aureofaciens</i>

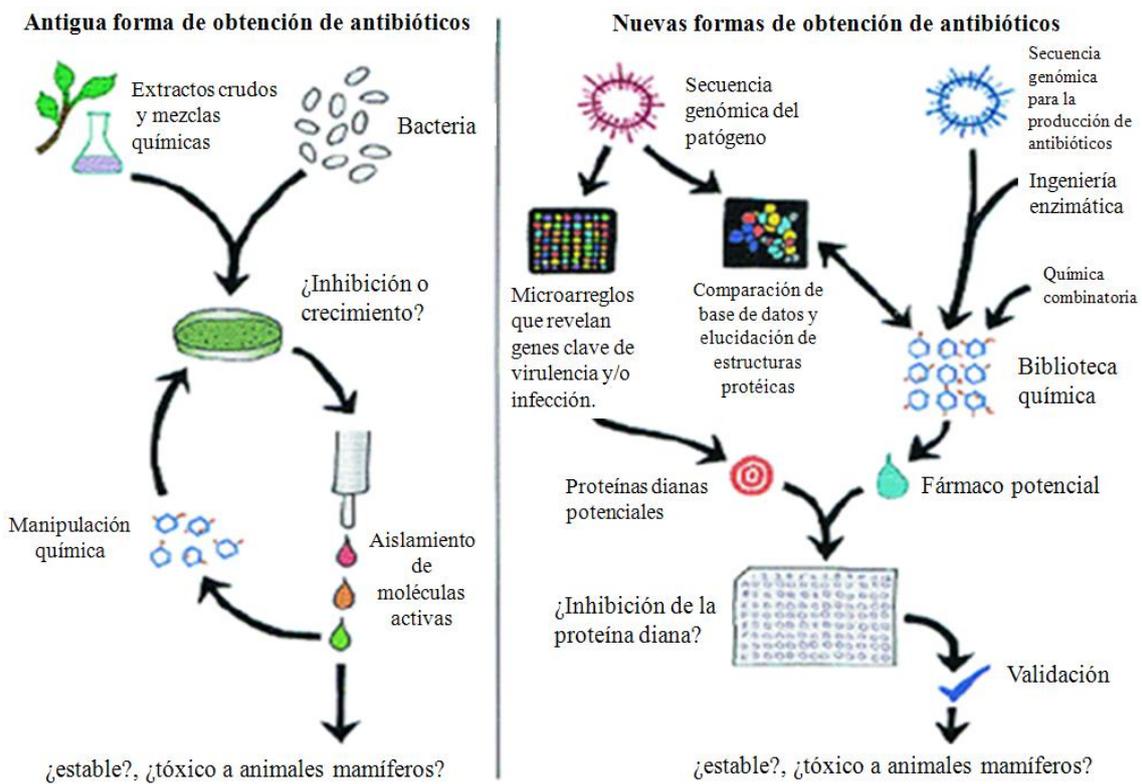


Figura 4. Descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos³⁰.

3.1.6. Aplicación de Métodos de la Química Computacional en el campo de los antibióticos.

Los primeros logros farmacéuticos relacionados con el modelaje molecular fueron en 1980 cuando la cristalografía reveló la estructura de las proteínas. Las expectativas farmacéuticas del modelaje molecular, se basan en el diseño racional del fármaco en base a las estructuras biológicas⁴.

La química computacional se encarga de investigar a las moléculas de las bases de datos para identificar compuestos como potenciales candidatos a fármacos.

La estructura de la penicilina G es relativamente pequeña, por lo que sus propiedades electrónicas se pueden determinar con mucha exactitud rápidamente en una computadora.

En 1960 se contaba con el ácido nalidíxico (**1**) y fue de inspiración en 1970s para incrementar la potencia y el espectro de los agentes antibacterianos. Koga y colaboradores de la farmacéutica Kyorin (Tokio) exploraron la actividad de una serie de compuestos con un núcleo modificado, el ácido 4-quinolona-3-carboxílico (**2**). Las posiciones 1, 6, 7 y 8 fueron modificados como se muestra en la Figura 5 y los datos biológicos fueron analizados por QSAR (relaciones cuantitativas estructura-actividad) para correlacionar los parámetros fisicoquímicos de los sustituyentes con la inhibición del crecimiento bacteriano. El proceso de estructura-actividad involucró la síntesis de más de 70 compuestos. Los análisis estadísticos proporcionaron una guía durante el curso del trabajo. Las relaciones QSAR indicaron que estas estructuras tenían una geometría óptima, considerando los sustituyentes en las posiciones 1, 6 y 8; y que grupos electrodonadores en posición 7 eran favorables en la actividad biológica¹⁵.

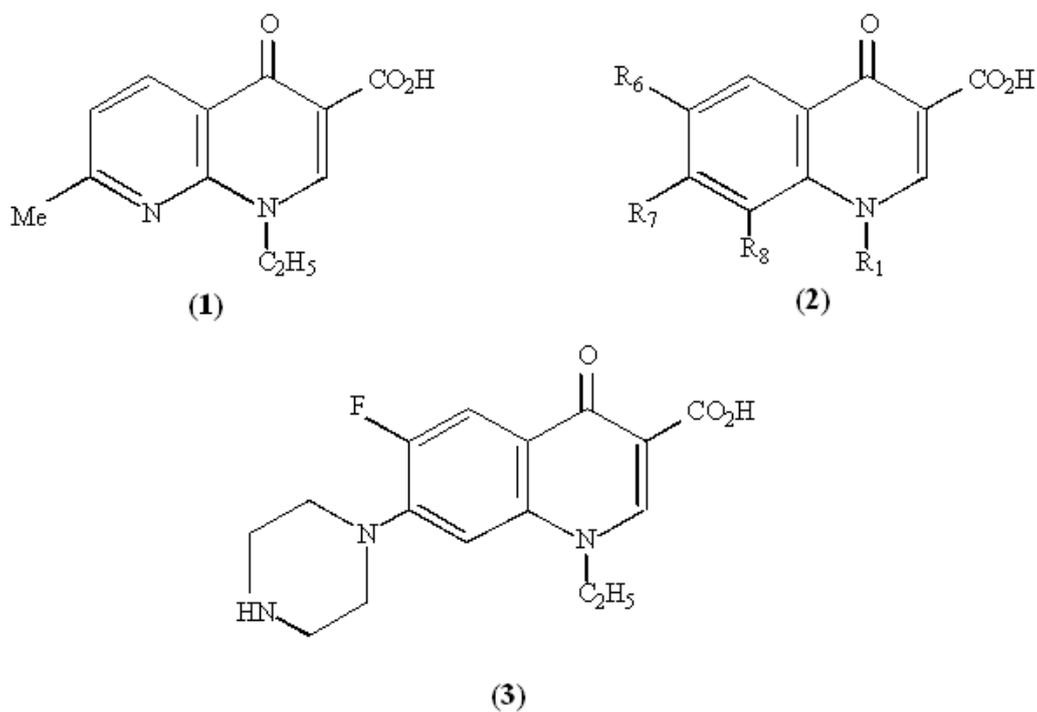


Figura 5. Ácido nalidíxico (1) y norfloxacino (3) [AM-715, 1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-quinolina-3-ácido carboxílico].

3.2. ASPECTOS BÁSICOS DE LA QUÍMICA COMPUTACIONAL

3.2.1 Aspectos básicos de la química computacional y química teórica

3.2.3. Concepto de química computacional y generalidades

A finales de los años setenta apareció la química computacional, esta nueva disciplina fue impulsada por las principales compañías farmacéuticas del mundo interesadas en la química medicinal y por el vertiginoso desarrollo del cómputo. La revolución computacional, iniciaba su impacto en la química al cambiar la idea fundamental de que para obtener conocimiento en esta disciplina científica era necesario hacer experimentos⁶.

El núcleo de la química computacional implica el uso de modelos matemáticos, así como mecánica cuántica y la mecánica estadística, al igual que aspectos de física molecular y fisicoquímica con el fin de determinar propiedades moleculares empleando computadoras. La química computacional consiste en determinar la estructura y las propiedades moleculares mediante el uso de mecánica molecular y química cuántica a nivel semiempírico y de primeros principios y teorías de orbitales moleculares a primeros principios (*ab initio*)⁶.

En 1985 aparece la que podría ser la primera definición formal de esta disciplina: modelado cuantitativo del comportamiento químico utilizando una computadora y los formalismos de la química teórica⁵.

No debe considerarse la química computacional como un rival de las técnicas experimentales, ya que ambas son complementarias: cada una permite obtener resultados que son imposibles de obtener por la otra y viceversa. Algunas veces un experimento puede ser considerado muy peligroso o incluso inviable de ser desarrollado en el laboratorio; también puede resultar muy caro desde el punto de vista económico o demandar mucho tiempo. Los compuestos pueden ser demasiados reactivos para ser aislados y, por lo tanto, incapaces de ser estudiados por los métodos de laboratorio comunes, como el infrarrojo o la resonancia magnética nuclear. Sin embargo, este tipo de moléculas pueden abordarse con los mismos métodos computacionales con los que se observan las moléculas estables⁶.

El término química computacional es muy empleado; sin embargo, el interés por definirlo ha sido escaso y con frecuencia todavía suele utilizarse el concepto de química teórica como su sinónimo, pero en forma equivocada⁶.

Una propuesta muy general sería: ***“La disciplina que comprende todos aquellos aspectos de la investigación en química que se benefician con la aplicación de las computadoras”***. La definición anterior incluye desde la utilización del cómputo para controlar un espectrómetro de resonancia magnética nuclear o un espectrofotómetro de infrarrojo, hasta el manejo de bancos de información, pasando desde luego por las aplicaciones que impactan sobre la estructura de las moléculas⁶.

Una definición más específica y de acorde a lo que es la química computacional en la actualidad sería la siguiente: ***“La química computacional es el subcampo de la química teórica que implica el modelaje de aspectos químicos por computadora, ésta tiene aplicaciones en múltiples ramas de la ciencia: química orgánica e inorgánica, espectroscopia, bioquímica, física, ciencia de materiales, cinética química, biología, medicina, farmacia y catálisis, así como en ingeniería ambiental”***²⁰.

El término ***química teórica*** se encuentra asociado con la búsqueda de mejores teorías para describir cantidades determinadas experimentalmente, e incluye los desarrollos de la química cuántica, la mecánica cuántica y la mecánica estadística en modelos tendientes a explicar la realidad física del fenómeno de reactividad. Los desarrollos de la química teórica se pueden transformar en algoritmos susceptibles de programarse, así que la química teórica es proveedora de métodos aplicables en química computacional, enriquecidos con los desarrollos generados por el modelado molecular, la mecánica molecular, la dinámica molecular, el desarrollo de interfaces gráficas, entre otras como se muestra en la Figura 6⁶.

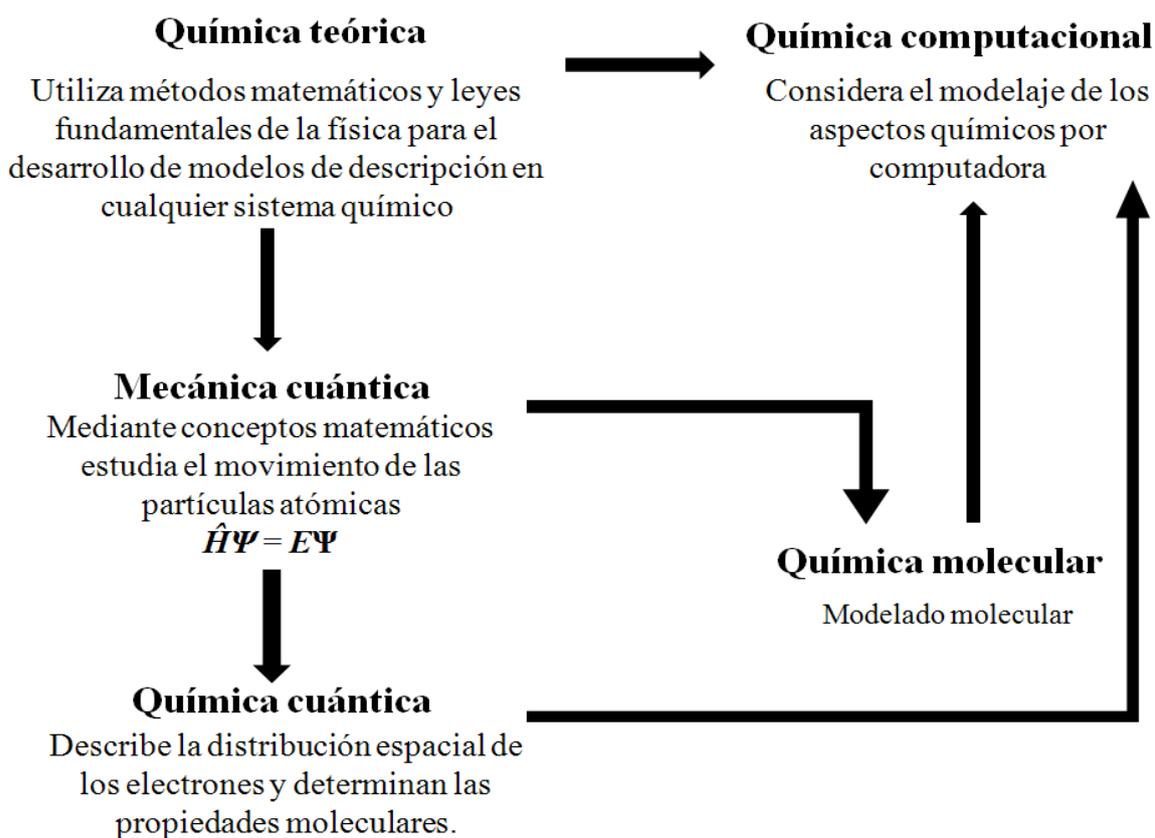


Figura 6. Relación de la química computacional con otros campos de la química.

Cuando los sistemas moleculares son más grandes, las dificultades para calcularlas aumentan, ya que, la demanda de recursos de cómputo requeridos es mayor; por ello, es preciso efectuar simplificaciones en el modelo teórico, y de éstas surgen los métodos semiempíricos⁶.

3.2.3 Importancia de la química computacional

La importancia de esta área de la química ha sido ampliamente reconocida con la concesión en el año 1998 del premio Nobel de química a John Pople y Walter Kohn como se muestra en la Figura 7, los cuales “han realizado contribuciones pioneras desarrollando métodos que pueden ser utilizados para estudios teóricos de las propiedades moleculares y de los procesos químicos en los cuales están involucrados” (página web de la Real Academia Sueca de Ciencias: <http://www.nobel.se/chemistry/laureates/1998/press.html>). Concretamente, en palabras del propio Comité, el galardón les fue concedido por los siguientes motivos: "A Walter

Kohn por su desarrollo de la teoría funcional de la densidad y John Pople por su desarrollo de métodos computacionales en química cuántica".

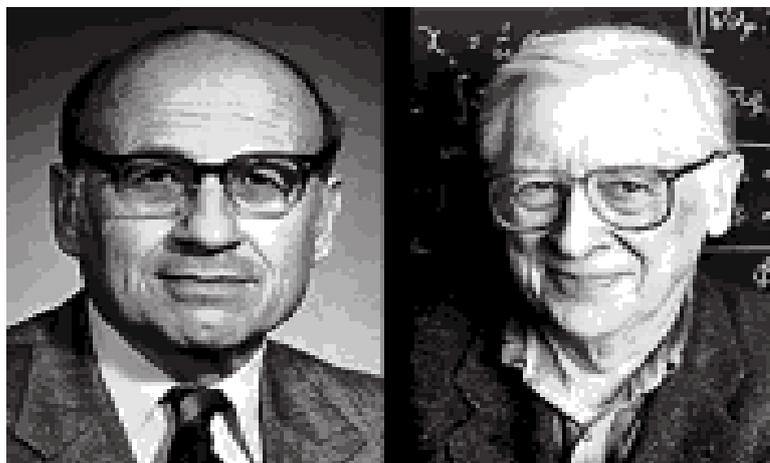


Figura 7. W. Kohn y J. A. Pople, premios Nobel de Química en 1998.

3.3. MÉTODOS DE QUÍMICA COMPUTACIONAL EMPLEADOS

3.3.1. Métodos semiempíricos

Los *métodos semiempíricos*, como su nombre indica, hacen uso de parámetros obtenidos a partir de datos experimentales con el fin de simplificar el cálculo. Son métodos computacionalmente baratos, lo que posibilita su aplicación a sistemas moleculares muy grandes. Esta característica se debe a que realizan estimaciones de muchas de las integrales atómicas a través de datos espectroscópicos o propiedades físicas como la energía de ionización, o bien, asignan un valor nulo a algunas de dichas integrales. Estos métodos resultan apropiados para las siguientes tareas²⁶:

- ❖ Estudiar sistemas moleculares complejos en los que no es posible aplicar métodos de primeros principios.
- ❖ Obtener estructuras de partida previas a una optimización *ab-initio* o basada en el funcional de densidad.
- ❖ Caracterizar estados fundamentales de sistemas moleculares para los cuales el método semiempírico está bien parametrizado y calibrado.
- ❖ Obtener información cualitativa sobre un sistema molecular (orbitales moleculares, cargas atómicas, modos normales de vibración, entre otros).

Sin embargo, estos métodos quedan limitados por su propia naturaleza y por la precisión de los parámetros experimentales empleados²⁶. Las principales limitaciones para el empleo de estos métodos son las siguientes⁹:

- ❖ Necesidad de parametrizar sus elementos.
- ❖ Presentan reducido rango de aplicación.
- ❖ No están disponibles para todos los elementos.
- ❖ No son recomendables para compuestos comunes.

Finalmente, la mejor utilidad de estos métodos se obtiene en sistemas moleculares en estado base donde el método semiempírico particular se encuentra bien parametrizado y calibrado con gran precisión, como en el caso de moléculas orgánicas²⁰.

3.3.2. Bases de la química cuántica

El conocimiento de las leyes que determinan el mundo microscópico depende de una mecánica muy diferente a la mecánica newtoniana. Los fenómenos relacionados con el universo atómico están en función de las descripciones provenientes de la química cuántica. La química cuántica, mediante aplicaciones de la mecánica cuántica, estudia el movimiento de diversas micropartículas (atómicas y subatómicas), y estos movimientos pueden ser utilizados para calcular propiedades fisicoquímicas de átomos y/o moléculas²⁰.

De este modo, algunos de estos métodos son capaces de reproducir resultados experimentales y de proporcionar predicciones cuantitativas y propiedades moleculares. Este grado de fiabilidad conlleva el que estos métodos sean computacionalmente costosos¹³.

La notación más sencilla de la ecuación de Schrödinger es la siguiente:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

Donde:

\hat{H} = es el operador hamiltoniano, definido como la suma de los operadores de energía cinética y de energía potencial.

Ψ = es la función de onda del sistema

E = es la energía asociada al sistema

Operador hamiltoniano: El hamiltoniano molecular se expresa como la suma de un término operador de energía potencial y un término de energía cinética.

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}$$

La expresión completa para el hamiltoniano no relativista (que no cambia con el tiempo) es:

$$\hat{H} = -\sum_i \frac{h^2}{8\pi^2 m_i} \nabla_i^2 - \sum_A \frac{h^2}{8\pi^2 M_A} \nabla_A^2 + \sum_{A \rightarrow B} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} - \sum_i \sum_A \frac{Z_A}{r_{Ai}} + \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}}$$

En la expresión anterior:

i, j = subíndices que representan a los electrones.

A, B = representan los núcleos

h = constante de Plank

m_i = representa la masa del electrón

M_A = masa del núcleo

∇ = define al operador laplaciano

Z_A = carga del núcleo A

R_{AB} = distancia entre el núcleo A y B

r_{Ai} = distancia entre el núcleo A y el electrón i

r_{ij} = distancia entre el electrón i y el electrón j

3.3.3. Método Hartree-Fock

En el método Hartree-Fock la función de onda que describe a los electrones del sistema se aproxima a un producto antisimetrizado de funciones monoeléctricas, con lo que el movimiento de cada electrón es independiente del resto. Para el átomo de hidrógeno se conoce la función de onda exacta; en sistemas con un número atómico más elevado se puede reemplazar una determinante de Slater en la expresión de Schrödinger (ecuaciones Hartree-Fock), para obtener la función de onda empleando HF.

En la expresión de Schrödinger, el hamiltoniano exacto es sustituido por el operador de Fock:

$$\hat{F}\Psi = E\Psi$$

El operador de HF tiene términos adicionales, ya que, la expresión de Hartree-Fock para la energía del átomo contiene integrales de intercambio \hat{K}_j además de las integrales de Coulomb \hat{J}_j .

$$F(i) = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_a \frac{Z_a}{R_a - r_i} + \sum_j^N (\hat{J}_j - \hat{K}_j)$$

Los términos uno y dos del segundo miembro describen el movimiento del electrón i en el campo de todos los núcleos.

La función de onda de Hartree-Fock es una determinante de Slater de espín-orbitales ϕ_j por tanto el método de Hartree-Fock tratará de minimizar la energía con la búsqueda de los orbitales ϕ_j .

$$\hat{F}(i)\phi(i) = \varepsilon_i \phi(i)$$

Donde \hat{F} representa el operador de Hartree-Fock, es el hamiltoniano de Hartree-Fock efectivo, y representa el valor propio, ε_i es la energía orbital del espín-orbital²⁵.

El método HF implica la resolución iterativa de un sistema de ecuaciones integro-diferenciales de gran dificultad, de forma que solo es factible para átomos y moléculas diatómicas. Para sistemas mayores es necesario introducir la aproximación de Roothaan y G. C. Hall propuesta en 1951, que consiste en expresar los orbitales moleculares como combinación lineal de un conjunto de funciones base. Dichas funciones suelen estar centradas en los núcleos atómicos, y se denominan de forma general orbitales atómicos, de ahí que esta aproximación del método HF tenga como acrónimo OM-CLOA (orbital molecular – combinación lineal de orbitales atómicos). La aplicación del principio variacional conduce a la obtención de un sistema de ecuaciones conocidas como ecuaciones de Roothaan. Las ecuaciones de Roothaan se resuelven a través del método del campo autoconsistente SCF (Self-Consistent Field) debido a que las soluciones para estas ecuaciones dependen de las funciones que se desea obtener, la resolución de las mismas se lleva a cabo utilizando un método iterativo denominado SCF, que da como resultado un conjunto de orbitales atómicos-moleculares y energías orbitales²⁶.

3.3.4. Teoría de funcionales de la densidad (TFD)

Esta teoría se basa en la idea de que a partir de la densidad electrónica es posible obtener la energía de un sistema de manera que no es necesario conocer la forma de la función de onda. La idea de expresar la energía de un sistema electrónico en términos de la densidad ha estado presente desde los primeros planteamientos de la mecánica cuántica, empleada principalmente en el estudio de la física en estado sólido, en los trabajos de Thomas, Fermi, Dirac y Wigner. La teoría de Fermi y Dirac²⁷, en la década de los treinta, expresa a la energía electrostática y cinética en función de la densidad electrónica. El método de Hartree-Fock-Slater surge de un trabajo de Slater, en el cual el autor propone representar el potencial de intercambio y correlación por medio de una función proporcional a la densidad electrónica elevada a la potencia 1/3; en 1964 Hohenberg y Kohn¹² probaron que la energía del estado fundamental de un sistema de N electrones interactuantes está determinado por la densidad electrónica del estado fundamental.

En el periodo de 1995-2000, la teoría del funcional de la densidad (TFD) mostró un aumento significativo de popularidad en los cálculos de la química cuántica.

En la TFD no se intenta calcular la función de onda molecular, en su lugar se trabaja con la probabilidad de densidad electrónica, $\rho(x, y, z)$, se puede decir entonces que la energía electrónica del estado fundamental E_{ef} a partir de ρ y se puede escribir $E_{ef} = E_{ef}[\rho(x, y, z)]$, o simplemente:

$$E_{ef} = E_{ef}[\rho]$$

Donde los corchetes indican la relación funcional.

La TFD calcula E_0 y otras propiedades moleculares del estado fundamental a partir de la densidad electrónica del estado fundamental ρ_0 .

El objetivo de la TFD es diseñar funcionales que relacionan la densidad electrónica con la energía; todos los términos, excepto la repulsión núcleo-núcleo, son funciones de ρ .

Desafortunadamente, el funcional $E_{ef}[\rho]$ se desconoce, además el teorema Hohenberg-Kohn no dice cómo calcular E_{ef} a partir de ρ , o como calcular ρ sin encontrar primero la

función de onda molecular del estado fundamental. En 1965, Kohn y Sham desarrollaron un método práctico para calcular ρ y E_{ef} a partir de ρ .

El fundamento para el uso de los métodos TFD en química computacional fue la introducción de orbitales de Kohn-Sham, y la idea básica en este formalismo es dividir el funcional de energía cinética en dos partes, uno de los cuales puede ser calculado exactamente, y un pequeño término de corrección²⁶.

La clave para la teoría de Kohn-Sham es el cálculo de la energía cinética bajo la consideración de electrones no interactuantes, y en general la expresión de energía TFD puede ser escrita así:

$$E_{TFD}[\rho] = T_S[\rho] + E_{ne}[\rho] + J[\rho] + E_{XC}[\rho]$$

- T_S = Energía cinética.
- E_{ne} = Atracción entre núcleos y electrones, es dividido en la parte coulombica e intercambio
- E_{XC} = Funcional de energía de intercambio-correlación.
- J = Expresión clásica de la energía de repulsión eléctrica que surge de los elementos de carga infinitesimal de una hipotética dispersión de carga de una nube electrónica cuya densidad de probabilidad es $\rho(x, y, z)$. J se puede calcular a partir de $\rho(x, y, z)$.

La TFD tiene un costo computacional similar al requerido por la teoría de Hartree-Fock, con la probabilidad de proveer resultados exactos. Sin embargo, el mayor obstáculo en este método es derivar las fórmulas para los términos de intercambio de correlación. Asumiendo que tal funcional puede desarrollarse, el problema es similar al de encontrar la función de onda en la teoría de HF. La diferencia entre los métodos TFD consiste en elegir la forma del funcional de energía de intercambio-correlación²⁷.

En la **aproximación de densidad local LDA** se asume que la densidad varía de forma extremadamente lenta con la posición:

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \epsilon_{XC}(\rho) dr$$

Expresión donde dr representa $dx dy dz$ $\mathcal{E}_{XC}[\rho]$ es la energía de intercambio, más la correlación por electrón en un gas homogéneo (o uniforme) de electrones con densidad electrónica ρ . El gas anteriormente mencionado es denominado “jellium”, es un sistema hipotético, eléctricamente neutro, de volumen infinito y con un número infinito de electrones no interactuantes moviéndose en el espacio²⁸.

El termino LDA (*Local Density Approximation*, aproximación local de la densidad) se empleó originalmente dentro de la TFD para indicar cualquier Teoría del Funcional de la Densidad, donde el valor de la energía de cambio y correlación (\mathcal{E}_{XC}) en una posición r puede ser obtenida exclusivamente a partir del valor “local” de la densidad electrónica ρ . Por tanto, en principio, el único requerimiento sobre ρ es que esta tenga un único valor en cada punto, aunque su valor varíe bruscamente (sobre los núcleos existen cúspides en el valor de la densidad electrónica). En la práctica, los únicos funcionales que siguen esta definición que han sido aplicados son los que se derivan del análisis del gas electrónico uniforme, donde la densidad electrónica tiene el mismo valor en cada posición. En un sistema molecular, la densidad electrónica no es espacialmente uniforme, lo que hace que la aproximación LDA tenga series limitaciones en su aplicabilidad sobre estos sistemas²⁸.

Para moléculas de capa abierta y geometrías moleculares próximas a la disociación la aproximación de **densidad de espín local** (LSDA *local spin density approximation*) da mejores resultados que la LDA, ya que este método permite que los electrones tengan diferentes orbitales espaciales. Para sistemas de capa cerrada LSDA es igual a LDA. Con el uso de funcionales aproximados E_{XC} permitiría la posibilidad de orbitales diferentes para electrones con diferente espín, se mejorarían las propiedades calculadas para especies de capa abierta y especies con geometrías cercanas a la disociación²⁷. El término densidad del espín se refiere a que el modelo considera explícitamente la existencia del espín. Las aproximaciones LDA y LSDA están basadas en el modelo del gas uniforme de electrones que es apropiado para sistemas donde ρ varía lentamente con la posición²⁰.

Existen también los métodos de gradiente corregido o también conocido como aproximación de gradiente generalizado (GGA *Generalized gradient corrected*), los métodos GGA son algunas veces referidos como métodos no locales, y los funcionales

dependen solamente de la densidad (derivadas) en un punto dado. Usualmente E_{XC}^{GGA} se divide en las partes de intercambio de correlación:

$$E_{XC}^{GGA} = E_X^{GGA} + E_C^{GGA}$$

Se han desarrollado varias aproximaciones a estos funcionales de intercambio y correlación corregidos por los gradientes más comúnmente usados son el de Perdew y Wang de 1986 (no contiene parámetros empíricos), designando como PW86; el de Becke de 1988 (B88) y el de Perdew y Wang de 1991 (PW91). Cada uno de estos funcionales tiene una expresión matemática particular²⁰.

Los funcionales más utilizados son los de Lee-Yang-Parr (LYP), Perdew de 1986 (P86), Perdew-Wang de 1991 (PW91) y Becke (B96). Un funcional de intercambio puede ser combinado con un funcional de correlación. Por ejemplo, la expresión B3LYP-6*31 (d) quiere decir que se utiliza el funcional de intercambio Becke de 1998 y el funcional de correlación Lee-Yang-Parr, donde los orbitales de Khon-Sham se expanda con un conjunto de bases 6-31G(d).

Los métodos TFD híbridos provienen de la conexión adiabática (ACM, *Adiabatic Connection Model*²⁸). Los funcionales híbridos de intercambio y correlación son ampliamente usados. Un funcional híbrido mezcla los funcionales de intercambio y correlación corregidos por el gradiente con otro tipo de expresiones.

Por ejemplo, el popular B3LYP se define así:

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_X)E_X^{LSDA} + a_0E_X^{HF} + a_XE_X^{B88} + (1 - a_C)E_C^{VWN} + a_CE_C^{LYP}$$

Donde la energía de intercambio Hartree Fock y los parámetros a_0 , a_X y a_C fueron elegidos de tal forma que los cálculos concordarán con los datos experimentales. Este funcional es híbrido porque se mezclan funcionales que dependen de la densidad con una expresión de Hartree Fock. El número 3 del funcional híbrido (B3LYP) es debido a que hay tres coeficientes que definen el tipo de combinación. Otros funcionales híbridos BB3PW91 y el B1B96.

Los funcionales corregidos por el gradiente y los híbridos no sólo proporcionan buenos resultados en las geometrías al equilibrio, frecuencias vibracionales y momentos bipolares, sino también en la energía de atomización²⁰.

3.3.5. Descriptores de la reactividad

La Teoría del Funcional de la Densidad es una formulación de la mecánica cuántica que emplea la función de densidad electrónica ρ en lugar de la tradicional función de onda Ψ para describir el sistema químico¹⁴.

La ecuación de Schrödinger $\hat{H}\Psi=E\Psi$, muestra que todas las propiedades del estado fundamental son funciones únicamente del número de electrones del sistema, N , y del potencial $v(r)$ ejercido por los núcleos atómicos. Dando como resultado que $\rho(r)$ determine tanto N como $v(r)$, y por tanto, determine la función de onda del estado fundamental Ψ_0 y todas sus propiedades²⁸.

Cualquier propiedad es un funcional del número de electrones y del potencial externo, en particular para la energía se tiene $E= E [N, v]$. Por otro lado, el teorema de Hohenberg-Kohn nos asegura que la energía es un funcional de la densidad $E= E[\rho]$, de ahí surge la denominada *Teoría del Funcional de la Densidad*, que proporciona expresiones matemáticas para una serie de compuestos químicos esenciales en reactividad química como pueden ser: electronegatividad, dureza, blandura, potencial químico, funciones de Fukui, etc. En este sentido, la TFD tiende un puente que conecta algunos conceptos de la reactividad química empíricos con la mecánica cuántica⁹.

En el contexto atómico, la energía de ionización y la afinidad electrónica ayudan a los químicos a entender los tipos de reacciones en las que participan los elementos, así como la naturaleza de los compuestos que forman. Desde un enfoque conceptual, estas dos medidas se relacionan de manera sencilla: la energía de ionización mide la atracción de un átomo por un electrón adicional de alguna otra fuente. Juntas, permiten tener una idea acerca de la atracción de un átomo por los electrones. Con estos dos conceptos es posible estudiar, de forma sistemática, el comportamiento químico de los elementos, al poner atención especial en la relación entre las propiedades químicas y la configuración electrónica¹⁹.

Energía de ionización (I)

Es la mínima energía necesaria para remover un electrón de un átomo en estado gaseoso en su estado fundamental (1^{ra} energía de ionización⁹). Puesto que la energía se absorbe las energías de ionización tienen signo positivo (proceso endotérmico³¹).

La energía de ionización es una medida de la tendencia de un átomo a evitar la pérdida de un electrón. A mayor energía de ionización, es mayor la fuerza de atracción del núcleo sobre el electrón⁹. La energía de ionización se representa mediante la siguiente ecuación:

$$I = E_{N-1} - E_N$$

Donde E_{N-1} y E_N son las energía electrónica total del catión y la especie neutra, respectivamente³.

Afinidad electrónica (A)

Es el valor negativo del cambio de energía que se desarrolla cuando un átomo en estado gaseoso acepta un electrón para formar un anión (1^{ra} afinidad electrónica³¹).

Un signo positivo es un valor de afinidad electrónica indica que se debe de suministrar trabajo (absorber energía) para forzar al átomo en cuestión a aceptar un electrón adicional⁸. La afinidad electrónica se representa mediante la siguiente ecuación:

$$A = E_N - E_{N+1}$$

Donde E_N y E_{N+1} son las energías electrónica total de la especie neutra y el anión, respectivamente³.

Potencial químico (μ)

Es una medida de la tendencia que tienen los electrones a escapar del sistema. Una diferencia de potencial químico entre dos sistemas favorece la transferencia electrónica¹⁹. El potencial químico en la TFD se define como la derivada parcial de la energía con respecto al número de electrones a potencial externo constante⁹:

$$\mu = \left[\frac{\delta E}{\delta N} \right]_v$$

Experimentalmente se conocen los puntos de la curva en los que N toma valores enteros de N, Figura 8³. Si uno conecta los diferentes puntos mediante una curva continua, entonces el potencial químico es la pendiente de la curva en el punto N las diferencias

de energía $E(N)-E(N-1)$ y $E(N)-E(N+1)$ son el potencial de ionización (I) y la afinidad electrónica (A) verticales que se utilizan para calcular de forma aproximada la derivada parcial de la energía con respecto al número de electrones aplicando el método aproximado de diferencias finitas.

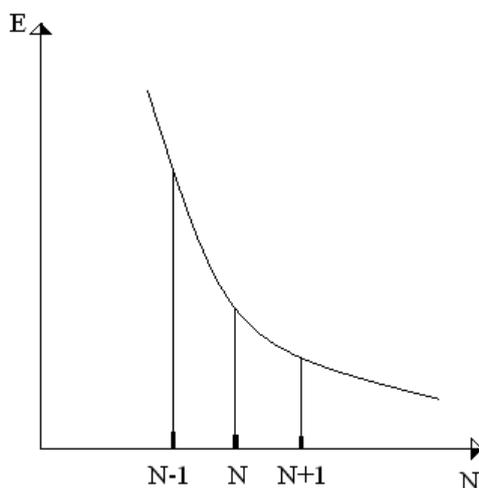


Figura 8. Gráfica de la energía de una determinada molécula a una geometría fija con respecto al número total de electrones²⁸.

El potencial químico, cambiando el signo, no es más que la definición original de **Mulliken para la electronegatividad**. En este caso se obtiene el potencial químico y la electronegatividad mediante el método de las diferencias finitas²⁸:

$$-\mu = \chi_M = \frac{A+I}{2}$$

Teniendo en cuenta el teorema de Koopmans, que nos indica que los valores de las energías monoeléctricas cambiadas de signo de los orbitales frontera HOMO y LUMO (ϵ_{HOMO} y ϵ_{LUMO}) pueden asociarse al potencial de ionización y a la afinidad electrónica), se puede escribir la ecuación para el potencial de ionización de la siguiente forma:

$$\mu = -\chi_M \cong -\frac{\epsilon_{HOMO} + \epsilon_{LUMO}}{2}$$

Electronegatividad (χ)

Se define en el contexto atómico como la capacidad de un átomo para atraer hacia sí los electrones de un enlace químico. Los conceptos de χ y AE están relacionados pero son diferentes. Ambas propiedades indican la tendencia para atraer electrones. Sin embargo, la afinidad electrónica se refiere a la atracción de un átomo aislado por un electrón adicional, en tanto que la electronegatividad es una medida de la habilidad de un átomo (enlazado con otro) para atraer electrones compartidos. Además, la AE es una cantidad susceptible de medirse de forma experimental, en tanto que la electronegatividad es un valor estimado que no puede medirse¹⁹.

Desde el punto de vista energético, se favorece que exista una transferencia de carga en los siguientes casos:

- Desde el sistema de mayor potencial químico, al de menor potencial químico.
- Desde el sistema de menor electronegatividad, al de mayor electronegatividad³.

La teoría demuestra que el potencial químico electrónico de una molécula tiene un papel muy parecido al potencial químico termodinámico de un sistema microscópico. En el potencial químico electrónico N es el número de electrones, mientras que en el termodinámico representa el número de moléculas.

Los electrones y las moléculas fluyen desde el sistema con mayor potencial químico electrónico (termodinámico) al sistema con menor potencial químico para llegar en el equilibrio a una situación de potencial químico constante en cualquier parte del sistema. Así cuando reaccionan dos moléculas A y B con valores de potencial químico $\mu_A > \mu_B$ se produce un flujo de electrones desde A a B hasta igualar los potenciales.

Por lo que hemos visto, esto significa que los electrones fluyen del sistema más electronegativo al menos electronegativo hasta que en el equilibrio las electronegatividades de A y B se igualan, lo que es una prueba del principio de igualación de la electronegatividad inicialmente propuesto por Sanderson como postulado. Una prueba concluyente de este principio la dieron Parr y colaboradores en 1978 dentro de la teoría del funcional de la densidad conceptual. El principio de

igualación de la electronegatividad establece que las electronegatividades de dos o más átomos o moléculas que inicialmente poseen una electronegatividad diferente, se igualan cuando éstos se unen para formar un compuesto. Sanderson además estableció la regla aproximada para obtener la electronegatividad del compuesto final calculándola como las medias geométricas de las electronegatividades asociadas a los átomos o moléculas de partida aisladas.

Dureza molecular

El concepto de dureza molecular apareció por primera vez a principios de los años 50 como un concepto empírico. La definición analítica de dureza molecular fue establecida en 1983 por Parr y Pearson a partir del desarrollo de la teoría del funcional de la densidad conceptual.

Según Parr y Pearson, la dureza es la derivada parcial de segundo orden de la energía con respecto al número de electrones N a potencial externo constante:

$$\eta = \left[\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right]_v$$

El cálculo aproximado de esta derivada parcial mediante el método de las diferencias finitas lleva:

$$\eta = \frac{I - A}{2}$$

Y teniendo en cuenta el teorema de Koopmans a²⁰:

$$\eta = \frac{\epsilon_{LUMO} - \epsilon_{HOMO}}{2}$$

La dureza puede ser considerada como una medida de la resistencia a la transferencia de carga. Variar el número de electrones en un sistema duro (curvatura alta de E frente a N) va a ser costoso energéticamente y por tanto este sistema tendrá poca tendencia a dar o aceptar electrones¹⁸.

Recientemente, Parr *et. al*²¹., han introducido la definición de otro índice de reactividad global: la electrofilia global (ω). Este índice resulta muy útil, ya que es capaz de medir la estabilización energética del sistema cuando éste adquiere una carga electrónica adicional ΔN del entorno. Este índice tiene la siguiente expresión:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$$

Como puede observarse, está definido en función del potencial químico electrónico μ y de la dureza química η , definidos anteriormente. El índice de electrofilia comprende simultáneamente tanto la propensión del electrófilo a adquirir una carga electrónica adicional (indicado por μ^2), como la resistencia del sistema a intercambiar carga electrónica con el entorno (indicado por η). Un elevado valor de μ y un valor pequeño de η , caracterizan un buen electrófilo.

Por otra parte, la carga electrónica máxima que pueda aceptar un electrófilo viene dada por la expresión:

$$\Delta N_{\max} = -\frac{\mu}{\eta}$$

Por tanto, el índice ω es un indicador muy útil de la reactividad que permite una clasificación cuantitativa del carácter electrófilo global de una molécula dentro de una escala relativa²⁶.

3.4. GENERALIDADES DE CÁLCULO EN EL PRESENTE TRABAJO.

La química computacional se caracteriza por la combinación de un método teórico con un conjunto de funciones base.

- ❖ Los programas de cálculo incluyen varios procedimientos teóricos y generalmente se les llama niveles de teoría y se describen con acrónimos como, por ejemplo:
 - HF Hartree-Fock en campo autoconsistente.
 - B3LYP Método híbrido.
- ❖ El otro componente es el conjunto de funciones base del cálculo o base simplemente, que permite obtener una representación de los orbitales moleculares de un sistema químico.

Los métodos computacionales son típicamente empleados para racionalizar los resultados experimentales como estructuras geométricas, electrónicas y datos espectroscópicos. Es claro, sin embargo, que la verdadera fuerza de la química computacional es la predicción de hasta ahora estructuras y reacciones desconocidas. En una situación ideal, esto significaría reducir el esfuerzo experimental y consecuentemente el tiempo y la asignación de recursos.

Se debe considerar que las predicciones fiables son difíciles, y que solo son posibles cuando el método de cálculo ha sido validado mediante una comparación de la salida de prueba con resultados de alta calidad experimental o de otro tipo de datos computacionales más confiables¹⁸.

Cada investigación computacional es un compromiso entre el esfuerzo computacional y la precisión. Idealmente se podría usar un conjunto de funciones base grande con métodos de correlación altamente confiables. Esto, sin embargo, es impracticable por la cantidad de recursos computacionales (capacidad del disco duro y tiempo).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En un trabajo previo³², se obtuvieron como producto de reacción las *N*-aril-4-aril-3-cloro-azetidín-2-onas (derivados beta-lactámicos). Actualmente, se han desarrollado investigaciones sobre la síntesis de derivados de la azetidona con sustituyentes alquílicos o arílicos, en las posiciones C₃ y C₄ con la finalidad de alterar la actividad biológica.

En este trabajo teórico se determinará el comportamiento químico molecular de 28 estereoisómeros con anillo β-lactama, para encontrar una relación entre estructura y reactividad química.

5. HIPÓTESIS

Mediante este estudio teórico se analizará la importancia de la estructura química y las propiedades geométricas, electrónicas y espectroscópicas de 28 estereoisómeros. Y de esta manera indicar las similitudes o diferencias entre las 12 obtenidas a nivel experimental en sus propiedades de IR y RMN ^{13}C , con respecto a los estereoisómeros determinados a nivel teórico. Con este estudio se verificará la influencia de los sustituyentes en C_3 y C_4 .

6. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Determinar mediante un estudio teórico las propiedades geométricas, electrónicas y espectroscópicas de una serie de compuestos de tipo β -lactama, empleando el funcional híbrido B3LYP con el conjunto de funciones base 6-311G+(d,p) en el marco de la Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD); para conocer su comportamiento químico. Con el mismo nivel de teoría establecer parámetros de reactividad tales como: potencial de ionización (I), afinidad electrónica (A), electronegatividad (χ), potencial químico (μ), dureza (η), y electrofilicidad global (ω).

Objetivos particulares:

- Realizar el análisis de 28 estereoisómeros del tipo β -lactama, con base en la energía relativa.
- Determinar las cargas parciales en el esquema de análisis de población natural (NPA) de los estereoisómeros más estables de cada sistema a nivel B3LYP/6-311G+(d,p).
- Establecer la energía de la especie catiónica y aniónica a partir de la especie neutra para determinar los parámetros de reactividad como son potencial de ionización, afinidad electrónica, electronegatividad, potencial químico, dureza y electrofilicidad global.
- Obtener propiedades como potencial electrostático molecular (MPE), orbitales HOMO y LUMO de las moléculas optimizadas.
- Determinar algunas propiedades espectroscópicas como las frecuencias vibracionales armónicas (IR) y las señales de RMN ^{13}C .

7. METODOLOGÍA

7.1. METODOLOGÍA COMPUTACIONAL

El modelaje y análisis conformacional de los siete sistemas β -lactámicos se realizó con el programa Spartan '02 para PC. La optimización de los cuatro estereoisómeros *cis-trans* de cada uno de los siete sistemas, 28 moléculas β -lactámicas en total, se efectuó en el programa Gaussian 09 con ayuda de la supercomputadora *Miztli* (DGTIC-UNAM). Se determinaron las frecuencias vibracionales armónicas para asegurar que las moléculas obtenidas corresponden a un mínimo de la superficie de energía potencial (PES), empleando Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD); particularmente se usó el funcional híbrido B3LYP y con el conjunto de funciones base 6-311G+(d,p). Así mismo a las moléculas más estables a nivel teórico, además de aquellas moléculas que coinciden con las obtenidas a nivel experimental, se les calcularon las cargas atómicas en el marco del análisis de la población natural (NPA).

Al estereoisómero más estable de cada grupo, a nivel de “*single point*” (vertical), fue determinada la energía para las especies catiónicas y aniónicas. Con el propósito de obtener los descriptores de reactividad global obtenidos mediante el método de las diferencias finitas de la TFD, como son: potencial de ionización (I), afinidad electrónica (A), electronegatividad (χ), potencial químico (μ), dureza (η), y electrofilicidad global (ω).

También a las moléculas optimizadas de menor energía se les determinó a nivel B3LYP/6-311G+(d,p) propiedades como potencial electrostático molecular, orbitales moleculares HOMO y LUMO.

Por último se calcularon las frecuencias vibracionales de las moléculas optimizadas en fase gas y también se obtuvieron los espectros IR así como la espectroscopia de RMN de ^{13}C , las cuales fueron comparadas con las determinadas experimentalmente.

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con técnicas del modelaje molecular fueron analizados 28 estereoisómeros tipo β -lactamas. Doce de ellos, **1 β** , **1 α** , **2 $\alpha\beta$** , **3 β** , **3 α** , **4 β** , **4 α** , **5 $\alpha\beta$** , **6 β** , **6 α** , **7 β** y **7 α** , fueron sintetizados en el laboratorio, quienes reportaron su respectiva banda, C=O. Estas estructuras fueron consideradas a nivel teórico y de las cuales cinco, **1 β** , **2 $\alpha\beta$** , **3 β** , **5 $\alpha\beta$** y **6 β** son de más baja energía. Y seis estructuras, **1 β** , **1 α** , **2 $\alpha\beta$** , **6 β** , **6 α** y **7 β** ; cuentan con datos de RMN ^{13}C . De la molécula **1 β** se reporta sus parámetros de Rayos X, como se puede observar en la siguiente Tabla 3.

Tabla 3 . Moléculas β -lactámicas

Estereoisómeros	Experimentales	Teóricas	Rayos X	RMN ^{13}C	IR C=O (cm^{-1})
1 β	1 β	1 β	1 β	1 β	1 β
1 $\alpha\beta$					
1 α	1 α			1 α	1 α
1 $\beta\beta$					
2 β		2 β			2 β
2 $\alpha\beta$	2 $\alpha\beta$			2 $\alpha\beta$	
2 α					
2 $\beta\beta$					
3 β	3 β	3 β			3 β
3 $\alpha\beta$					
3 α	3 α				3 α
3 $\beta\beta$					
4 β	4 β				4 β
4 $\alpha\beta$		4 $\alpha\beta$			
4 α	4 α				4 α
4 $\beta\beta$					
5 β					
5 $\alpha\beta$	5 $\alpha\beta$	5 $\alpha\beta$			5 $\alpha\beta$
5 α					
5 $\beta\beta$					
6 β	6 β			6 β	6 β
6 $\alpha\beta$		6 $\alpha\beta$			
6 α	6 α			6 α	6 α
6 $\beta\beta$					
7 β	7 β			7 β	7 β
7 $\alpha\beta$		7 $\alpha\beta$			
7 α	7 α				7 α
7 $\beta\beta$					

Geometría molecular

Mediante el proceso de optimización se determinaron las estructuras moleculares de mayor estabilidad. La estructura molecular es fundamental para la comprensión de los procesos biológicos y químicos esenciales. El aspecto tridimensional es especialmente importante en la bioquímica, donde el tamaño, la forma y la polaridad de las moléculas determinan su función¹¹.

La estructura general de las moléculas objetivo, muestra la presencia de un anillo β -lactámico; a su vez, en la Figura 9 y en la Tabla 4 se muestran los sustituyentes en los dos anillos aromáticos.

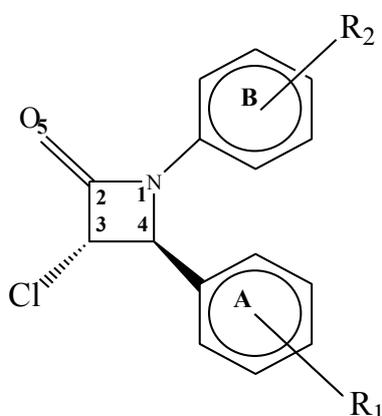


Figura 9. Estructura general de las moléculas β -lactámicas.

Tabla 4. Sustituyentes de las 7 moléculas β -lactámicas

Molécula	R ₁	R ₂
1 $\beta\alpha$	<i>p</i> -Br	<i>p</i> -OMe
2 $\alpha\beta$	<i>p</i> -OMe	<i>p</i> -OMe
3 $\beta\alpha$	<i>p</i> -Br	<i>p</i> -Me
4 $\alpha\beta$	<i>p</i> -F	<i>p</i> -OMe
5 $\alpha\beta$	3,4,5-OMe	<i>m</i> -Cl
6 $\beta\alpha$	<i>p</i> -F	<i>p</i> -Me
7 $\alpha\beta$	2,3,4-OMe	<i>p</i> -OMe

Nota: -OMe, -Me y Halógenos = Por resonancia son electrodonadores. Por efecto inductivo los halógenos pueden ser electroattractores.

Del total de 28 estereoisómeros que se muestran en la Tabla 5; se realizó el análisis estructural y se determinó trabajar con una molécula representativa de cada grupo con base a la energía relativa más estable resultando los estereoisómeros más estables los $\beta\alpha$ y $\alpha\beta$, los cuales son: $1\beta\alpha$, $2\alpha\beta$, $3\beta\alpha$, $4\alpha\beta$, $5\alpha\beta$, $6\beta\alpha$ y $7\alpha\beta$, cada sistema se caracteriza por poseer un par de sustituyentes R_1 y R_2 y por estar integrado por sus 4 estereoisómeros *cis-trans* posibles, relativos al cloro y el fenilo con el sustituyente R_1 respectivo. Los estereoisómeros tienen diferencias en su arreglo estructural, se puede observar que las moléculas $1\beta\alpha$, $3\beta\alpha$ y $6\beta\alpha$ presenta el fenilo abajo (β) y el cloro arriba (α), la molécula $2\alpha\beta$, $4\alpha\beta$, $5\alpha\beta$ y $7\alpha\beta$ presenta el Cl arriba (α) y el fenilo abajo (β).

Tabla 5. Sustituyentes de las 28 moléculas β -lactámicas

	Molécula	Posición del sustituyente en los átomos: C_3 - C_4		R_1 (A)	R_2 (B)
Sistema 1		Cl β	Φ α	<i>p</i> -Br	<i>p</i> -OMe
	$1\alpha\beta$	Cl α	Φ β	<i>p</i> -Br	<i>p</i> -OMe
	$1\alpha\alpha^{**}$	Cl α	Φ α	<i>p</i> -Br	<i>p</i> -OMe
	$1\beta\beta$	Cl β	Φ β	<i>p</i> -Br	<i>p</i> -OMe
Sistema 2	$2\beta\alpha$	Cl α	Φ β	<i>p</i> -OMe	<i>p</i> -OMe
	$2\alpha\beta^{***}$	Cl α	Φ β	<i>p</i> -OMe	<i>p</i> -OMe
	$2\alpha\alpha$	Cl α	Φ α	<i>p</i> -OMe	<i>p</i> -OMe
	$2\beta\beta$	Cl β	Φ β	<i>p</i> -OMe	<i>p</i> -OMe
Sistema 3	$3\beta\alpha^{***}$	Cl β	Φ α	<i>p</i> -Br	<i>p</i> -Me
	$3\alpha\beta$	Cl α	Φ β	<i>p</i> -Br	<i>p</i> -Me
	$3\alpha\alpha^{**}$	Cl α	Φ α	<i>p</i> -Br	<i>p</i> -Me
	$3\beta\beta$	Cl β	Φ β	<i>p</i> -Br	<i>p</i> -Me
Sistema 4	$4\beta\alpha^{**}$	Cl β	Φ α	<i>p</i> -F	<i>p</i> -OMe
	$4\alpha\beta^*$	Cl α	Φ β	<i>p</i> -F	<i>p</i> -OMe
	$4\alpha\alpha^{**}$	Cl α	Φ α	<i>p</i> -F	<i>p</i> -OMe
	$4\beta\beta$	Cl β	Φ β	<i>p</i> -F	<i>p</i> -OMe
Sistema 5	$5\beta\alpha$	Cl β	Φ α	3,4,5-OMe	<i>m</i> -Cl
	$5\alpha\beta^{***}$	Cl α	Φ β	3,4,5-OMe	<i>m</i> -Cl
	$5\alpha\alpha$	Cl β	Φ β	3,4,5-OMe	<i>m</i> -Cl
	$5\beta\beta$	Cl α	Φ α	3,4,5-OMe	<i>m</i> -Cl
Sistema 6	$6\beta\alpha^{***}$	Cl β	Φ α	<i>p</i> -F	<i>p</i> -Me
	$6\alpha\beta$	Cl α	Φ β	<i>p</i> -F	<i>p</i> -Me
	$6\alpha\alpha^{**}$	Cl α	Φ α	<i>p</i> -F	<i>p</i> -Me
	$6\beta\beta$	Cl β	Φ β	<i>p</i> -F	<i>p</i> -Me
Sistema 7	$7\beta\alpha^{**}$	Cl β	Φ α	2,3,4-OMe	<i>p</i> -OMe
	$7\alpha\beta^*$	Cl α	Φ β	2,3,4-OMe	<i>p</i> -OMe
	$7\alpha\alpha^{**}$	Cl α	Φ α	2,3,4-OMe	<i>p</i> -OMe
	$7\beta\beta$	Cl β	Φ β	2,3,4-OMe	<i>p</i> -OMe

α = arriba
 β = abajo

* 7 moléculas teóricas más estables
 ** 12 moléculas experimentales

En el trabajo experimental de Vázquez³², en un estudio de difracción de Rayos X, Figura 10, fue asignada inequívocamente la configuración *trans* para la molécula 3*R**,4*R**-*trans*-4-(4-Bromofenil)-3-cloro-1-(4'-metoxifenil)-azetidina-2-ona, en donde se tiene al átomo de cloro en posición alfa y al anillo de fenilo en posición beta con respecto al enlace etiquetado como C₃-C₄, siendo esta molécula la etiquetada como 1β_α en el presente trabajo, con lo que se confirma que las estructuras más estables corresponden a las que poseen isomería *trans*.

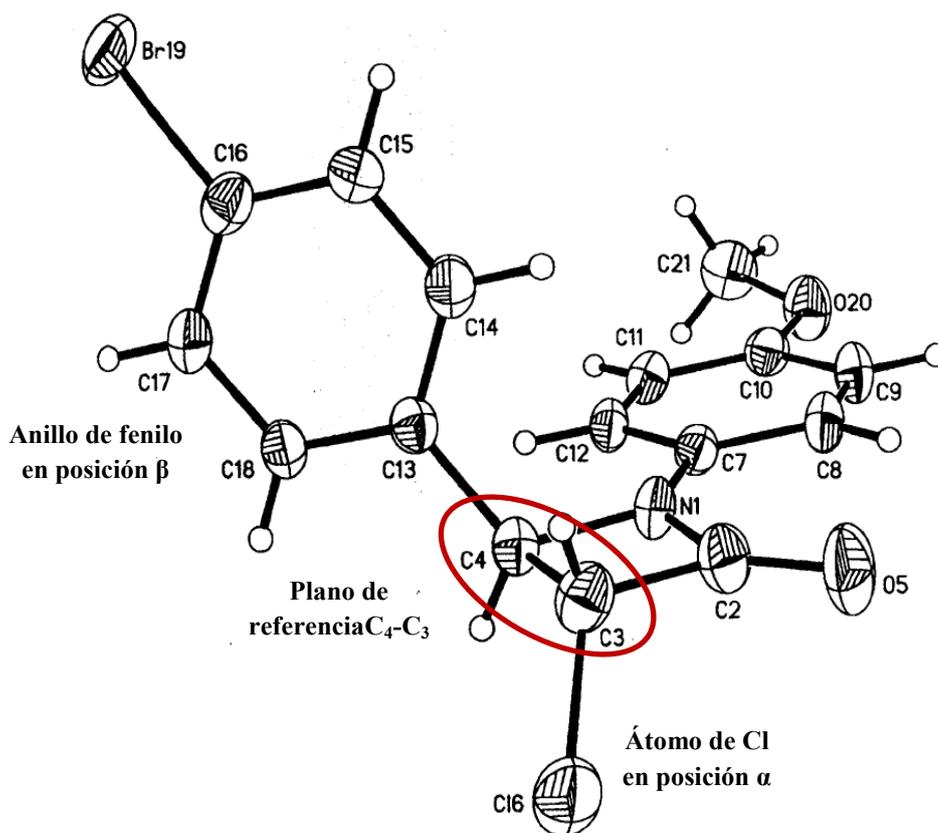


Figura 10. Difracción de Rayos X de la molécula 1β_α.

En la Tabla 6 se indican los datos de energía, aquí se puede observar que las moléculas más estables en términos generales son, como ya se mencionó anteriormente, las que corresponden a los que presentan una configuración *trans* y que las menos estables son las estructuras con una configuración *cis*²¹.

Así, entre los estereoisómeros de un sistema, la diferencia relativa con respecto al más estable de cada grupo se tiene que **1 $\alpha\beta$** , **2 $\beta\alpha$** , **3 $\alpha\beta$** , **4 $\beta\alpha$** , **5 $\beta\alpha$** , **6 $\alpha\beta$** y **7 $\beta\alpha$** , es 0.00, mientras que **7 $\alpha\alpha$** y **7 $\beta\beta$** es 0.86 Kcal/mol. **1 $\alpha\alpha$** y **1 $\beta\beta$** presentan una diferencia relativa de 1.24 Kcal/mol. La diferencia relativa para **6 $\alpha\alpha$** y **6 $\beta\beta$** es de 1.29 Kcal/mol. En cuanto a **4 $\alpha\alpha$** y **4 $\beta\beta$** muestran una diferencia relativa de 1.31 Kcal/mol. Para **3 $\alpha\alpha$** y **3 $\beta\beta$** es de 1.34 Kcal/mol. El estereoisómero **5 $\alpha\alpha$** muestra una diferencia relativa de 1.37 Kcal/mol y **5 $\beta\beta$** 1.35 Kcal/mol. Finalmente para **2 $\alpha\alpha$** y **2 $\beta\beta$** es de 1.45 Kcal/mol. Cabe mencionar que la diferencia entre los estereoisómeros de cada sistema nos es grande. Por lo tanto cualquiera de ellos es posible de ser sintetizado a nivel de laboratorio, como lo demuestran alguno de ellos, **1 $\alpha\alpha$** , **3 $\alpha\alpha$** , **4 $\beta\alpha$** , **4 $\alpha\alpha$** , **6 $\alpha\alpha$** , **7 $\beta\alpha$** y **7 $\alpha\alpha$** . Cinco de las moléculas a nivel experimental coincidieron con las más estables obtenidas a nivel teórico: **1 $\beta\alpha$** , **2 $\alpha\beta$** , **3 $\beta\alpha$** , **5 $\alpha\beta$** y **6 $\beta\alpha$** .

De esta forma, y en acuerdo a los resultados teóricos y lo mostrado por la difracción de Rayos X³², se procedió a trabajar con las estructuras *trans* más estables de los sistemas **1-7**.

El momento dipolar (\vec{d}) de aquellas estructuras $\alpha\alpha$ y $\beta\beta$ mostraron un momento dipolar mayor de cada sistema, **1**, **3**, **4** y **6**, Tabla 6. Estas estructuras se caracterizan por tener un sustituyente de tipo halógeno en el fenilo A. Así como los estereoisómeros $\alpha\beta$ y $\beta\alpha$ de los sistemas **2**, **5** y **7**, también mostraron un dato similar; pero estos últimos tienen uno o tres grupos metoxilo en el fenilo A. De acuerdo a estos resultados de momento dipolar se puede indicar que no hay grandes diferencias en su estructura molecular, es decir en la distribución electrónica de la misma. Como se observa en la Tabla 6, todos aquellos datos de \vec{d} elevado de cada sistema corresponde a estereoisómeros obtenidos a nivel experimental, **1 $\alpha\alpha$** , **2 $\alpha\beta$** , **3 $\alpha\alpha$** , **4 $\alpha\alpha$** , **5 $\alpha\beta$** , **6 $\alpha\alpha$** y **7 $\beta\alpha$** . A nivel teórico **2 $\alpha\beta$** y **5 $\alpha\beta$** mostraron una energía de optimización mínima.

Tabla 6. Energía hartree y momento dipolar de los grupos de moléculas, con previa optimización con el método B3LYP y el conjunto de funciones base 6-311+G(d,p).

	Molécula	Energía (hartree)	Momento Dipolar (Debye)	Diferencia e. electrónica Kcal/mol
Sistema 1	1 $\beta\alpha^{***}$	-3857.30025181	3.075	0.00
	1 $\alpha\beta$	-3857.30025161	3.076	0.00
	1 $\alpha\alpha^{**}$	-3857.29827025	3.662	1.24
	1 $\beta\beta$	-3857.29827005	3.661	1.24
Sistema 2	2 $\beta\alpha$	-1398.31534097	5.012	0.00
	2 $\alpha\beta^{***}$	-1398.31534098	5.012	0.00
	2 $\alpha\alpha$	-1398.31303686	4.736	1.45
	2 $\beta\beta$	-1398.31303691	4.738	1.45
Sistema 3	3 $\beta\alpha^{***}$	-3782.07227355	3.598	0.00
	3 $\alpha\beta$	-3782.07226734	3.590	0.00
	3 $\alpha\alpha^{**}$	-3782.07013927	4.088	1.34
	3 $\beta\beta$	-3782.07015055	4.091	1.34
Sistema 4	4 $\beta\alpha^{**}$	-1383.02664529	3.096	0.00
	4 $\alpha\beta^*$	-1383.02664529	3.096	0.00
	4 $\alpha\alpha^{**}$	-1383.02456046	3.644	1.31
	4 $\beta\beta$	-1383.02456046	3.644	1.31
Sistema 5	5 $\beta\alpha$	-1972.47910785	4.414	0.00
	5 $\alpha\beta^{***}$	-1972.47910790	4.414	0.00
	5 $\alpha\alpha$	-1972.47693021	2.875	1.37
	5 $\beta\beta$	-1972.47695698	2.802	1.35
Sistema 6	6 $\beta\alpha^{***}$	-1307.79854901	3.634	0.00
	6 $\alpha\beta$	-1307.79854742	3.629	0.00
	6 $\alpha\alpha^{**}$	-1307.79650025	4.121	1.29
	6 $\beta\beta$	-1307.79649764	4.113	1.29
Sistema 7	7 $\beta\alpha^{**}$	-1627.41452962	5.676	0.00
	7 $\alpha\beta^*$	-1627.41452972	5.677	0.00
	7 $\alpha\alpha^{**}$	-1627.41316481	4.450	0.86
	7 $\beta\beta$	-1627.41316481	4.451	0.86

* 7 moléculas teóricas más estables

** 12 moléculas experimentales

Parámetros geométricos

En la Tabla 7 se pueden observar las distancias de enlace de las 14 moléculas β -lactámicas, las cuales no muestran desviaciones significativas entre los diferentes átomos que conforman el anillo lactámico. El enlace $C_2=O_5$ presenta la distancia más corta lo cual es característico para un doble enlace.

Tabla 7. Distancia de enlace de los átomos del anillo β -lactámico de las 14 moléculas en Amstrongs (Å).

Molécula/ D. enlace	N_1-C_2	C_2-C_3	C_3-C_4	C_4-N_1	$C_2=O_5$
$1\beta\alpha^{***}$	1.380	1.540	1.565	1.481	1.203
$1\alpha\alpha^{**}$	1.383	1.538	1.575	1.478	1.203
$2\alpha\beta^{***}$	1.380	1.541	1.566	1.483	1.204
$3\beta\alpha^{***}$	1.383	1.541	1.565	1.481	1.202
$3\alpha\alpha^{**}$	1.384	1.539	1.575	1.479	1.202
$4\beta\alpha^{**}$	1.380	1.540	1.565	1.481	1.203
$4\alpha\beta^*$	1.380	1.540	1.565	1.481	1.203
$4\alpha\alpha^{**}$	1.382	1.538	1.575	1.479	1.203
$5\alpha\beta^{***}$	1.385	1.540	1.565	1.484	1.201
$6\beta\alpha^{***}$	1.382	1.541	1.565	1.482	1.202
$6\alpha\alpha^{**}$	1.384	1.538	1.575	1.480	1.202
$7\beta\alpha^{**}$	1.378	1.540	1.565	1.486	1.205
$7\alpha\beta^*$	1.380	1.540	1.565	1.481	1.203
$7\alpha\alpha^{**}$	1.380	1.538	1.574	1.482	1.204
$1\beta\alpha$ (Rayos X ³²)	1.351	1.527	1.565	1.485	1.209

* 7 moléculas teóricas más estables

** 12 moléculas experimentales

Los datos de longitudes de enlace de las 14 moléculas, fueron similares entre ellos. Con respecto a los datos de Rayos X obtenidos por Vázquez³², permiten verificar algunas desviaciones importantes. Como sucede en los enlaces C_2-C_3 (0.011 Å) y N_1-C_2 (0.027 Å). Para los enlaces C_3-C_4 , C_4-N_1 y $C_2=O_5$; los resultados fueron similares.

Cabe señalar que en teoría se hubiera esperado que el anillo B como sustituyente del anillo beta-lactámico pudiera estar en posición alfa o beta considerando la hibridación sp^3 del átomo de nitrógeno.

Analizando las geometrías determinadas a nivel teórico se observó que el grupo fenilo B está en el plano, esto se debe a que el átomo de nitrógeno está en resonancia con el grupo carbonilo, por lo tanto la hibridación de este átomo es sp^2 . La longitud de enlace entre los átomos de carbono sp^2 y nitrógeno sp^3 es de 1.416 Å, mientras que la distancia entre carbono sp^2 y nitrógeno sp^2 es de 1.355 Å¹.

Datos de Rayos X para la molécula 1βα muestran un valor de 1.351 Å para el enlace carbono sp^2 y nitrógeno sp^2 y a nivel teórico en promedio fue de 1.381 Å. El resultado teórico mostró una desviación de aproximadamente de 0.028 Å para este enlace. Esta desviación puede deberse a que la determinación teórica se llevó en estado gas, mientras que el dato de Rayos X se obtuvo en estado sólido. Pero a pesar de esta diferencia hay una buena aproximación entre los datos (todas las otras distancias de la respectiva molécula, ver anexo 1).

De acuerdo a lo reportado por Gad *et. al.*¹⁰, quienes utilizaron el nivel de Teoría de Funcionales de la Densidad funcional B3LYP y el conjunto de funciones base 6-311++G** para el estudio de la cefalosporina, los valores de las distancias, expresados en Amstrongs (Å), son los siguientes: N₁-C₂ (1.397), C₂-C₃ (1.542), C₃-C₄ (1.550), C₄-N₁ (1.463) y C₂=O₅ (1.199). También, en otro estudio reportado por Ramalingam *et. al.*²⁴, quienes utilizaron el nivel de Teoría de Funcionales de la Densidad funcional B3LYP y el conjunto de funciones 6-311G** para 7-amino-8-oxo-3-vinil-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]-eno-2-carboxílico oct-2 ácido (7AVCA) presenta los siguientes valores en la distancia de enlace N₁-C₂ (1.385), C₄-N₁ (1.466) y C₂=O₅ (1.211).

La Tabla 8 muestra las desviaciones de enlace de las 7 moléculas teóricas y de las 12 experimentales con respecto a los trabajos de Gad *et. al.*¹⁰ y Ramalingam *et. al.*²⁴

Tabla 8 . Desviaciones de los valores en los respectivos enlaces de las 7 moléculas (teóricas) y 12 (experimentales) comparadas con el trabajo de Gad *et. al.* y Ramalingam *et. al.* en Amstrongs (Å). Las diferencias se obtuvieron restando el dato reportado por la literatura menos el obtenido en este trabajo.

Enlace/ Mol.	1βα***		1αα**		2αβ***		3βα***		3αα**	
	Gad	Ramalingam	Gad	Ramalingam	Gad	Ramalingam	Gad	Ramalingam	Gad	Ramalingam
N ₁ -C ₂	0.017	0.005	0.014	0.002	0.017	0.005	0.014	0.002	0.014	0.002
C ₂ -C ₃	0.002		0.004		0.001		0.001		0.004	
C ₃ -C ₄	0.015		0.025		0.016		0.015		0.025	
C ₄ -N ₁	0.018	0.015	0.015	0.012	0.020	0.017	0.021	0.018	0.016	0.013
C ₂ =O ₅	0.004	0.008	0.004	0.008	0.005	0.007	0.003	0.009	0.003	0.009
	4βα**		4αβ*		4αα**		5αβ***		6βα***	
	Gad	Ramalingam	Gad	Ramalingam	Gad	Ramalingam	Gad	Ramalingam	Gad	Ramalingam
N ₁ -C ₂	0.017	0.005	0.017	0.005	0.015	0.003	0.012	0.000	0.015	0.003
C ₂ -C ₃	0.002		0.002		0.004		0.002		0.001	
C ₃ -C ₄	0.014		0.015		0.025		0.015		0.015	
C ₄ -N ₁	0.018	0.015	0.021	0.018	0.016	0.013	0.021	0.018	0.021	0.018
C ₂ =O ₅	0.004	0.008	0.004	0.008	0.004	0.008	0.002	0.010	0.003	0.009
	6αα**		7βα**		7αβ*		7αα**			
	Gad	Ramalingam	Gad	Ramalingam	Gad	Ramalingam	Gad	Ramalingam		
N ₁ -C ₂	0.013	0.001	0.019	0.007	0.019	0.007	0.017	0.005		
C ₂ -C ₃	0.004		0.002		0.002		0.004			
C ₃ -C ₄	0.025		0.015		0.015		0.024			
C ₄ -N ₁	0.017	0.014	0.023	0.020	0.021	0.018	0.019	0.016		
C ₂ =O ₅	0.003	0.009	0.006	0.006	0.006	0.006	0.005	0.007		

* 7 moléculas teóricas más estables

** 12 moléculas experimentales

La Tabla 9 confirma los ángulos de enlace del anillo β -lactámico de las 14 moléculas β -lactámicas, se puede observar que los ángulos $N_1-C_4-C_3$ y $C_4-C_3-C_2$ de las moléculas son menores indicando una mayor tensión, sitio por el cual actúan estas moléculas.

Tabla 9. Ángulos de enlace del anillo β -lactámico de las 14 moléculas determinados con el nivel de teoría B3LYP/6-311G+(d,p) en grados ($^\circ$).

Molécula/Ángulo	$C_2-N_1-C_4$	$N_1-C_4-C_3$	$C_4-C_3-C_2$	$C_3-C_2-N_1$
1 $\beta\alpha^{***}$	95.8	86.6	86.3	91.1
1 $\alpha\alpha^{**}$	96.1	86.4	86.2	91.3
2 $\alpha\beta^{***}$	95.8	86.5	86.4	91.1
3 $\beta\alpha^{***}$	95.8	86.6	86.4	91.1
3 $\alpha\alpha^{**}$	96.0	86.4	86.2	91.3
4 $\beta\alpha^{**}$	95.8	86.5	86.4	91.1
4 $\alpha\beta^*$	95.8	86.5	86.4	91.1
4 $\alpha\alpha^{**}$	96.1	86.3	86.2	91.3
5 $\alpha\beta^{***}$	95.7	86.5	86.5	91.1
6 $\beta\alpha^{***}$	95.8	86.6	86.4	91.1
6 $\alpha\alpha^{**}$	96.0	86.4	86.3	91.3
7 $\beta\alpha^{**}$	95.9	86.3	86.5	91.2
7 $\alpha\beta^*$	95.9	86.3	86.5	91.2
7 $\alpha\alpha^{**}$	96.0	86.3	86.3	91.3

* 7 moléculas teóricas más estables

** 12 moléculas experimentales

El trabajo de Cruz *et. al.*⁵ quienes utilizaron métodos de la química cuántica para el estudio de modelación molecular de antibióticos β -lactámicos, reporta los siguientes ángulos de enlace: $N_1-C_4-C_3$ (89.4°), $C_4-C_3-C_2$ (87.8°) y $C_3-C_2-N_1$ (91.4°). Por otro lado, Gad *et. al.*⁹ presenta los siguientes ángulos de enlace: $C_2-N_1-C_4$ (94.7°), $N_1-C_4-C_3$ (88.4°), $C_4-C_3-C_2$ (85.7°) y $C_3-C_2-N_1$ (91.2°). Finalmente, Ramalingam *et. al.*²³ reporta los ángulos de enlace: $C_2-N_1-C_4$ (94.5°), $N_1-C_4-C_3$ (88.2°), $C_4-C_3-C_2$ (84.6°) y $C_3-C_2-N_1$ (92.7°).

La Tabla 10 muestra la desviaciones de las 7 moléculas teóricas y de las 12 experimentales comparadas con los trabajos de Cruz *et. al.*⁵, Gad *et. al.*¹⁰ y Ramalingam *et. al.*²⁴.

Tabla 10 . Desviaciones de los ángulos de enlace de las 7 moléculas (teóricas) y 12 (experimentales) comparadas con el trabajo de Cruz *et. al.*, Gad *et. al.* y Ramalingam *et. al.* en Amstrongs (Å). Las diferencias se obtuvieron restando el dato reportado por la literatura menos el obtenido en este trabajo.

Ángulos/ Mol.	1βα***			1$\alpha\alpha$**			2$\alpha\beta$***			3βα***		
	Cruz	Gad	Ramalingam									
N ₁ -C ₄ -C ₃	2.842	1.862	1.642	2.986	2.006	1.786	2.934	1.954	1.734	2.796	1.816	1.596
C ₄ -C ₃ -C ₂	1.487	0.593	1.713	1.584	0.496	1.616	1.429	0.651	1.771	1.443	0.637	1.757
C ₃ -C ₂ -N ₁	0.258	0.028	1.558	0.108	0.122	1.408	0.266	0.036	1.566	0.291	0.061	1.591
C ₂ -N ₁ -C ₄		1.144	1.314		1.369	1.539		1.179	1.349		1.085	1.255
	3$\alpha\alpha$**			4βα**			4$\alpha\beta$*			4$\alpha\alpha$**		
	Cruz	Gad	Ramalingam									
N ₁ -C ₄ -C ₃	2.976	1.996	1.776	2.869	1.889	1.669	2.869	1.889	1.669	3.054	2.074	1.854
C ₄ -C ₃ -C ₂	1.552	0.528	1.648	1.448	0.632	1.752	1.448	0.632	1.752	1.555	0.525	1.645
C ₃ -C ₂ -N ₁	0.107	0.123	1.407	0.266	0.036	1.566	0.266	0.036	1.566	0.087	0.143	1.387
C ₂ -N ₁ -C ₄		2.329	2.499		1.158	1.328		1.158	1.328		1.388	1.558
	5$\alpha\beta$***			6βα***			6$\alpha\alpha$**			7βα**		
	Cruz	Gad	Ramalingam									
N ₁ -C ₄ -C ₃	2.894	1.914	1.694	2.828	1.848	1.628	3.013	2.033	1.813	3.066	2.086	1.866
C ₄ -C ₃ -C ₂	1.259	0.821	1.941	1.403	0.677	1.797	1.512	0.568	1.688	1.315	0.765	1.885
C ₃ -C ₂ -N ₁	0.330	0.100	1.630	0.295	0.065	1.595	0.120	0.110	1.420	0.234	0.004	1.534
C ₂ -N ₁ -C ₄		1.047	1.217		1.090	1.260		1.330	1.500		1.202	1.372
	7$\alpha\beta$*			7$\alpha\alpha$**								
	Cruz	Gad	Ramalingam	Cruz	Gad	Ramalingam						
N ₁ -C ₄ -C ₃	3.067	2.087	1.867	3.141	2.161	1.941						
C ₄ -C ₃ -C ₂	1.313	0.767	1.887	1.476	0.604	1.724						
C ₃ -C ₂ -N ₁	0.234	0.004	1.534	0.074	0.156	1.374						
C ₂ -N ₁ -C ₄		1.202	1.372		1.370	1.540						

* 7 moléculas teóricas más estables

** 12 moléculas experimentales

De esta manera los resultados reportados en moléculas análogas con respecto a este trabajo, confirma que los ángulos de enlace presentan tendencia similar, por lo tanto el nivel de teoría empleado resultó ser adecuado para el análisis de este grupo de moléculas. Y también lo confirman los datos de Rayos X³², ver anexo 2.

En la Tabla 11 se presentan los ángulos diedros del anillo β-lactámico de las 14 moléculas, en donde los ángulos presentan desviaciones que van de 0.30° a 1.91°.

Tabla 11. Ángulos diedros del anillo β -lactámico de las 14 moléculas determinados con el nivel de teoría B3LYP/6-311G+(d,p) en grados ($^{\circ}$).

Molécula/Ángulo	$N_1C_2C_3C_4$	$O_5C_2C_3C_4$	$O_5C_2N_1C_4$
1 $\beta\alpha^{***}$	-3.1	177.3	-177.1
1 $\alpha\alpha^{**}$	1.5	-179.4	-179.4
2 $\alpha\beta^{***}$	3.2	-176.3	176.1
3 $\beta\alpha^{***}$	-3.1	177.2	-177.0
3 $\alpha\alpha^{**}$	1.4	179.3	-179.4
4 $\beta\alpha^{**}$	-3.0	177.5	-177.3
4 $\alpha\beta^*$	3.0	-177.5	177.3
4 $\alpha\alpha^{**}$	1.4	179.1	-179.3
5 $\alpha\beta^{***}$	3.1	-177.2	177.0
6 $\beta\alpha^{***}$	-3.1	177.3	-177.1
6 $\alpha\alpha^{**}$	1.6	179.3	-179.5
7 $\beta\alpha^{**}$	-2.8	177.5	-177.3
7 $\alpha\beta^*$	2.8	-177.5	177.3
7 $\alpha\alpha^{**}$	1.7	179.1	-179.4

* 7 moléculas teóricas más estables

** 12 moléculas experimentales

Ramalingam *et. al*²⁴. reporta los siguientes ángulos diedros: para $N_1-C_2-C_3-C_4$ 1.4° , para $O_5-C_2-C_3-C_4$ 177.4° y para $O_5-C_2-N_1-C_4$ 177.4° , las diferencias en los ángulos diedros en $N_1-C_2-C_3-C_4$ van de 1.4° a 1.8° , $O_5-C_2-C_3-C_4$ van de 0.1° a 1.1° y por último $O_5-C_2-N_1-C_4$ van de 0.4° a 1.3° .

En lo que respecta a las moléculas experimentales en $N_1-C_2-C_3-C_4$ van de 0.1° a 1.8° , $O_5-C_2-C_3-C_4$ van de 0.1° a 1.7° y por último $O_5-C_2-N_1-C_4$ van de 0.4° a 1.9° .

La Tabla 12 muestra las desviaciones de las 14 moléculas comparadas con el trabajo de Ramalingam *et. al*²⁴.

Tabla 12 . Desviaciones de los ángulos diedros de las 14 moléculas comparadas con el trabajo de Ramalingam *et. al.* en grados (°). Las diferencias se obtuvieron restando el dato reportado por la literatura menos el obtenido en este trabajo.

Ángulos/ Mol.	1β^{α***}	2α^{β***}	3β^{α***}	4α^{β*}	5α^{β***}	6β^{α*,**}	7α^{β*}
N ₁ C ₂ C ₃ C ₄	-4.52	1.79	-4.53	1.55	1.66	-4.46	1.44
O ₅ C ₂ C ₃ C ₄	0.09	353.70	0.24	-354.89	354.56	0.09	-354.91
O ₅ C ₂ N ₁ C ₄	354.50	1.26	354.36	0.11	0.43	354.51	0.07
	1α^{α**}	3α^{α**}	4β^{α**}	4α^{α**}	6α^{α**}	7β^{α**}	7α^{α**}
N ₁ C ₂ C ₃ C ₄	0.08	1.79	-4.53	0.04	0.19	-4.46	0.04
O ₅ C ₂ C ₃ C ₄	0.09	353.70	0.24	1.71	354.56	0.09	-354.91
O ₅ C ₂ N ₁ C ₄	354.50	1.26	354.36	-356.71	0.43	354.51	0.07

* 7 moléculas teóricas más estables

** 12 moléculas experimentales

Teniendo en cuenta los resultados de Ramalingam *et. al.*²⁴, en el presente trabajo se confirma que las variaciones entre los modelos HF y TFD se encuentran en el intervalo aceptable de aproximadamente 3°.

En la Tabla 13 se muestran las energías del catión, del anión y la energía neutra de las 14 moléculas β-lactámicas.

Tabla 13. Energías neutro, catión y anión de las 14 moléculas β -lactámicas, reportadas en hartrees.

Moléculas	0	(+)	(-)
1 $\beta\alpha$ ***	-3857.30025181	-3857.01851529	-3857.30509054
1 $\alpha\alpha$ **	-3857.29810723	-3857.01606416	-3857.29705151
2 $\alpha\beta$ ***	-1398.31534098	-1398.04042929	-1398.30975607
3 $\beta\alpha$ ***	-3782.07227355	-3781.77923113	-3782.07885620
3 $\alpha\alpha$ **	-3781.07013927	-3781.77434769	-3782.06598813
4 $\beta\alpha$ **	-1383.02664529	-1383.02664526	-1382.74457572
4 $\alpha\beta$ *	-1383.02664529	-1382.74457879	-1383.02841121
4 $\alpha\alpha$ **	-1383.02456046	-1382.74266656	-1383.02167761
5 $\alpha\beta$ ***	-1972.47910790	-1972.18269909	-1972.48585099
6 $\beta\alpha$ ***	-1307.79854901	-1307.50441764	-1307.80218846
6 $\alpha\alpha$ **	-1307.79650025	-1307.50014515	-1307.79034109
7 $\beta\alpha$ **	-1627.41452962	-1627.14345954	-1627.40723790
7 $\alpha\beta$ *	-1627.41452972	-1627.14358765	-1627.40723610
7 $\alpha\alpha$ **	-1627.41316481	-1627.13986178	-1627.39621280

* 7 moléculas teóricas más estables

** 12 moléculas experimentales

ÍNDICES DE REACTIVIDAD

Con la especie catiónica y aniónica se procedió a calcular los parámetros de reactividad aprovechando los conceptos de la TFD. Estos parámetros están asociados con conceptos de la teoría de reactividad química. Los criterios de reactividad global describen las propiedades de un sistema como una entidad completa, Tabla 14, en donde se presentan los parámetros de reactividad global como potencial de ionización (I), afinidad electrónica (A), electronegatividad (χ), potencial químico (μ), dureza (η) y electrofilicidad global (ω).

En los parámetros de reactividad global se puede verificar que las moléculas **3 $\beta\alpha$** , **5 $\alpha\beta$** y **6 $\beta\alpha$** tienen el mayor carácter electrofílico y como consecuencia pueden ser atacadas por un nucleófilo¹⁶.

Con relación al potencial de ionización para las moléculas **2 $\alpha\beta$** , **7 $\alpha\beta$** son similares (\bar{x} =7.43 eV); para **4 $\alpha\beta$** , **5 $\alpha\beta$** , **6 $\beta\alpha$** (\bar{x} =8.0 eV) y para **1 $\beta\alpha$** , **3 $\beta\alpha$** (\bar{x} =7.82 eV); se puede

apreciar una diferencia de 0.20 eV entre las moléculas **1 β α** , **3 β α** y **4 α β** , **5 α β** , **6 β α** ; la diferencia entre las moléculas **2 α β** , **7 α β** con respecto a **1 β α** , **3 β α** es de 0.39 eV. De esta manera las moléculas **4 α β** , **5 α β** , **6 β α** al poseer una energía de ionización mayor, manifiestan mayor resistencia para desprender un electrón¹⁷.

Respecto a la afinidad electrónica, para las moléculas **4 α β** , **6 β α** el valor es similar (\bar{x} =0.07 eV); para **1 β α** , **3 β α** , **5 α β** (\bar{x} =0.12 eV) y **2 α β** , **7 α β** (\bar{x} =-0.17 eV); se puede observar una diferencia de 0.05 eV entre las moléculas **4 α β** , **6 β α** y **1 β α** , **3 β α** , **5 α β** y la diferencia entre las moléculas **2 α β** , **7 α β** con respecto a **4 α β** , **6 β α** es de 0.25 eV. De acuerdo a los valores anteriores las moléculas **1 β α** , **3 β α** , **5 α β** poseen un valor negativo de afinidad electrónica, lo cual indica mayor afinidad para aceptar un electrón¹⁷.

La electronegatividad de las moléculas **2 α β** , **7 α β** es similar (\bar{x} =3.63 eV); para **3 β α** , **5 α β** , **6 β α** (\bar{x} =4.08 eV) y **1 β α** , **4 α β** (\bar{x} =3.88 eV); de esta manera, se presenta una diferencia de 0.46 eV entre las moléculas **2 α β** , **7 α β** y **3 β α** , **5 α β** , **6 β α** y, entre las moléculas **2 α β** , **7 α β** con respecto a **1 β α** , **4 α β** es de 0.25. Indicando que por poseer electronegatividad alta tienen más tendencia a atraer electrones⁷.

El potencial químico para las moléculas **2 α β** , **7 α β** presenta valores similares (\bar{x} =-3.63 eV); para **3 β α** , **5 α β** , **6 β α** (\bar{x} =-4.08 eV) y **1 β α** , **4 α β** (\bar{x} =-3.88 eV); como se puede observar una diferencia de 0.46 eV existe entre las moléculas **2 α β** , **7 α β** y **3 β α** , **5 α β** , **6 β α** y la diferencia entre las moléculas **2 α β** , **7 α β** con respecto a **1 β α** , **4 α β** es de -0.25 eV. Al presentar valores negativos las moléculas tienden a retener electrones.

En relación a la propiedad de la dureza, se tienen valores similares, para las moléculas **1 β α** , **7 α β** (\bar{x} =3.78 eV); para **3 β α** , **5 α β** , **6 β α** (\bar{x} =3.93 eV) y para **1 β α** , **4 α β** (\bar{x} =3.81 eV); se puede apreciar una diferencia de 0.15 eV entre las moléculas **2 α β** , **7 α β** y **3 β α** , **5 α β** , **6 β α** , entre las moléculas **2 α β** , **7 α β** y **1 β α** , **4 α β** se presenta una diferencia de 0.04 eV. Indicando que al presentar valores de dureza alta existe menor reactividad.

El parámetro de electrofilicidad global tiene valores similares para las moléculas **2 α β** , **7 α β** (\bar{x} =24.89 eV); para **3 β α** , **5 α β** , **6 β α** (\bar{x} =32.78 eV) y para **1 β α** , **4 α β** (\bar{x} =28.53 eV); aquí se tiene una diferencia de 7.79 eV entre las moléculas **2 α β** , **7 α β** y **3 β α** , **5 α β** , **6 β α** y una diferencia de 3.55 eV entre las moléculas **2 α β** , **7 α β** y las moléculas **1 β α** , **4 α β** . Esto representa que a valores altos mayor reactividad.

Tabla 14. Parámetros de reactividad global de las 14 moléculas β -lactámicas calculados con el método de las diferencias finitas de la TFD (B3LYP/6-311G+(d,p)).

Molécula	I (eV)	kcal/mol	A(eV)	kcal/mol	χ (eV)	kcal/mol	μ (eV)	kcal/mol	η (eV)	kcal/mol	ω (eV)	kcal/mol
1 $\beta\alpha^*$	7.67	176.79	0.13	3.04	3.90	89.91	-3.90	-89.91	3.77	86.87	28.63	660.30
2 $\alpha\beta^*$	7.48	172.50	-0.15	-3.50	3.66	84.50	-3.66	-84.50	3.82	88.00	25.62	590.78
3 $\beta\alpha^*$	7.97	183.88	0.18	4.13	4.08	94.01	-4.08	-94.01	3.90	89.87	32.38	746.73
4 $\alpha\beta^*$	7.68	176.99	0.05	1.11	3.86	89.05	-3.86	-89.05	3.81	87.94	28.43	655.68
5 $\alpha\beta^*$	8.07	185.99	0.18	4.23	4.12	95.11	-4.12	-95.11	3.94	90.88	33.52	772.96
6 $\beta\alpha^*$	8.00	184.56	0.10	2.28	4.05	93.42	-4.05	-93.42	3.95	91.14	32.43	747.89
7 $\alpha\beta^*$	7.37	170.01	-0.20	-4.58	3.59	82.72	-3.59	-82.72	3.79	87.29	24.35	561.57
1 $\alpha\alpha^{**}$	7.67	176.98	-0.03	-0.66	3.82	88.16	-3.82	-88.16	3.85	88.82	65.76	1516.56
3 $\alpha\alpha^{**}$	8.05	185.61	-0.11	-2.60	3.97	91.50	-3.97	-91.50	4.08	94.11	78.72	1815.26
4 $\beta\alpha^{**}$	8.39	193.47	-0.73	-16.87	3.83	88.30	-3.83	-88.30	4.56	105.17	81.00	1859.58
4 $\alpha\alpha^{**}$	7.67	176.88	-0.08	-1.81	3.80	87.54	-3.80	-87.54	3.87	89.35	86.46	1993.73
6 $\alpha\alpha^{**}$	8.06	185.96	-0.17	-0.04	3.95	91.05	-3.95	-91.05	4.12	94.91	109.11	2516.25
7 $\beta\alpha^{**}$	7.38	170.09	-0.20	-0.05	3.59	82.76	-3.59	-82.76	3.79	87.33	96.59	2227.48
7 $\alpha\alpha^{**}$	7.44	171.49	-0.46	-0.11	3.49	80.43	-3.49	-80.43	3.95	91.07	97.31	2244.05

* 7 moléculas teóricas más estables

** 7 moléculas experimentales

Cargas

Como parte de la caracterización electrónica, fueron calculadas las cargas parciales atómicas en el esquema de análisis de población natural (NPA). Se obtuvieron los datos de cargas atómicas para las 14 moléculas a nivel B3LYP/6-311G+(d,p), Figura 11. De acuerdo a los datos reportados en la Tabla 15, se puede observar que las cargas atómicas son muy similares en las moléculas teóricas **1 $\beta\alpha$** , **2 $\alpha\beta$** , **3 $\beta\alpha$** , **4 $\alpha\beta$** , **5 $\alpha\beta$** y **6 $\beta\alpha$** ; de igual manera para las moléculas experimentales, **1 $\alpha\alpha$** , **3 $\alpha\alpha$** , **4 $\beta\alpha$** , **4 $\alpha\alpha$** , **6 $\alpha\alpha$** y **7 $\alpha\alpha$** . Las mayores cargas negativas recaen sobre las moléculas **7 $\alpha\beta$** , **7 $\beta\alpha$** y **7 $\alpha\alpha$** . En los heteroátomos **N₁** y **O₅** con valores de -0.638 e⁻ y -0.586 e⁻ para **7 $\alpha\beta$** y **7 $\beta\alpha$** . Mientras que para el **C₂** se presentan valores positivos en las 14 moléculas de 0.580 e⁻ a 0.687 e⁻, quedando expuesto a un ataque nucleofílico. Para el átomo de carbono **C₃** y **C₄**, la carga es similar para los estereoisómeros, excepto para **7 $\alpha\beta$** y **7 $\beta\alpha$** . Posiblemente este comportamiento se deba a que existe una polarización de los átomos.

Tabla 15. Cargas atómicas en el marco del análisis de la población natural NPA para los átomos del anillo β -lactámico de las 14 moléculas.

Molécula/Átomo	N ₁	C ₂	C ₃	C ₄	O ₅	$\Sigma(A)$	$\Sigma(B)$
1 $\beta\alpha$ ***	-0.480	0.681	-0.257	-0.011	-0.574	-0.080	-0.160
1 $\alpha\alpha$ **	-0.482	0.681	-0.265	-0.007	-0.573	-0.080	-0.160
2 $\alpha\beta$ ***	-0.481	0.681	-0.260	-0.010	-0.580	-0.080	-0.110
3 $\beta\alpha$ ***	-0.483	0.684	-0.258	-0.012	-0.569	-0.120	-0.140
3 $\alpha\alpha$ **	-0.483	0.684	-0.265	-0.007	-0.570	-0.080	-0.110
4 $\beta\alpha$ **	-0.480	0.680	-0.260	-0.010	-0.570	-0.120	-0.140
4 $\alpha\beta$ *	-0.480	0.681	-0.257	-0.010	-0.575	-0.080	-0.030
4 $\alpha\alpha$ **	-0.481	0.681	-0.265	-0.005	-0.576	-0.080	-0.030
5 $\alpha\beta$ ***	-0.484	0.687	-0.259	-0.008	-0.565	-0.120	0.050
6 $\beta\alpha$ ***	-0.483	0.683	-0.258	-0.010	-0.570	-0.120	-0.090
6 $\alpha\alpha$ **	-0.484	0.683	-0.266	-0.005	-0.570	-0.120	-0.090
7 $\beta\alpha$ **	-0.638	0.580	-0.542	0.290	-0.586	-0.090	0.000
7 $\alpha\beta$ *	-0.638	0.580	-0.542	0.291	-0.586	-0.090	0.000
7 $\alpha\alpha$ **	-0.477	0.682	-0.262	-0.014	-0.580	-0.080	0.050

* 7 moléculas teóricas más estables

** 12 moléculas experimentales

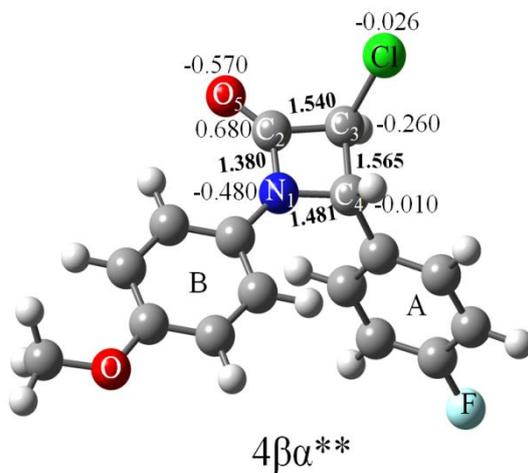
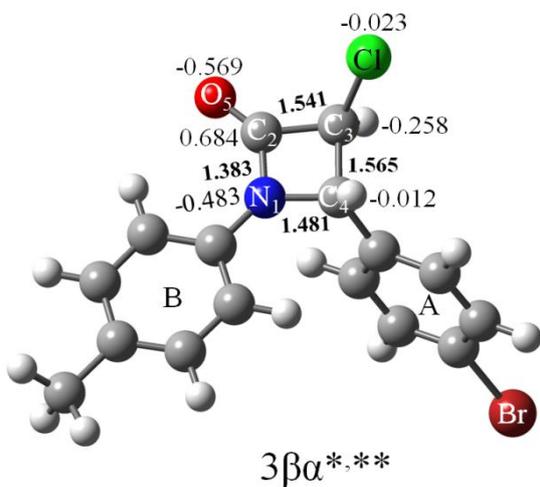
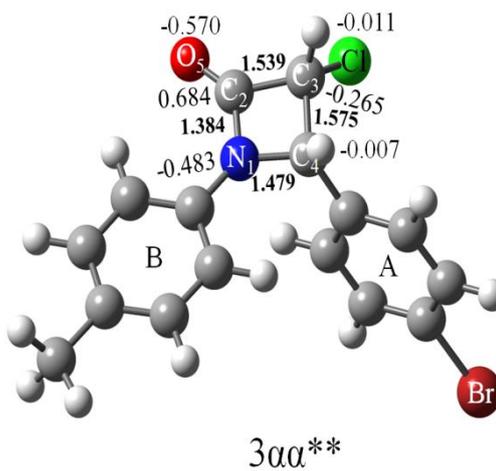
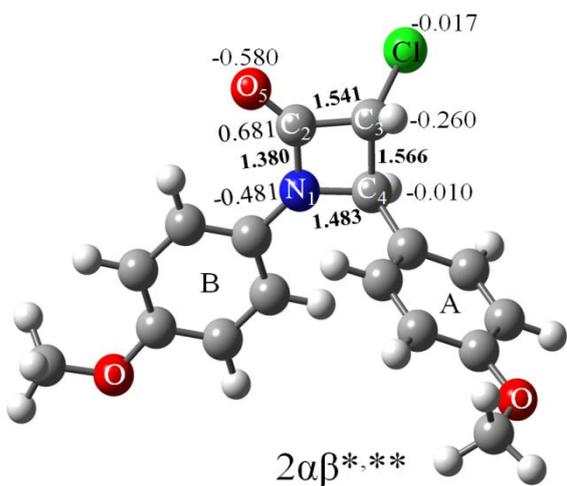
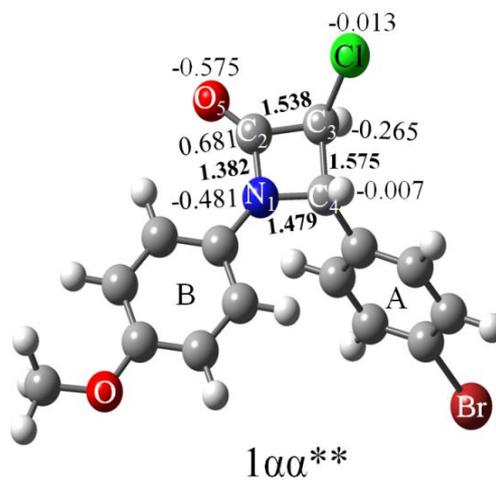
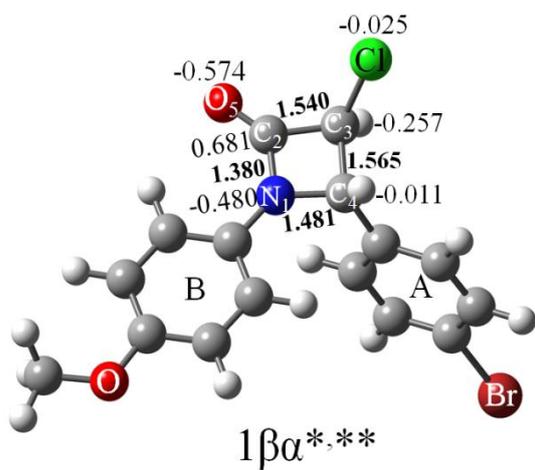
De acuerdo a lo reportado por Cruz *et. al*⁵, quienes utilizaron el nivel TFD y el funcional híbrido B3LYP además el conjunto de funciones base 6-31G(d) para el estudio de la cefalosporina, los valores de las cargas son los siguientes: **N₁**(-0.49), **C₂** (0.70), **C₃**(-0.15), **C₄**(-0.21), **O₅** (-0.53). Comparando las cargas con lo reportado en este trabajo la mayor variación ocurre en el **C₄**. Este átomo permite la fusión de otros anillos para formar los antibióticos β-lactámicos, siendo esta la posible causa de la dispersión en los valores. A pesar que el nitrógeno etiquetado como **N₁** también participa en la mencionada fusión, las cargas sobre él varían muy poco por ser un elemento mucho más electronegativo, la diferencia más marcada la presenta los estereoisómeros **7βα** y **7αβ**, ya que, a mayor carga mayor reactividad del átomo.

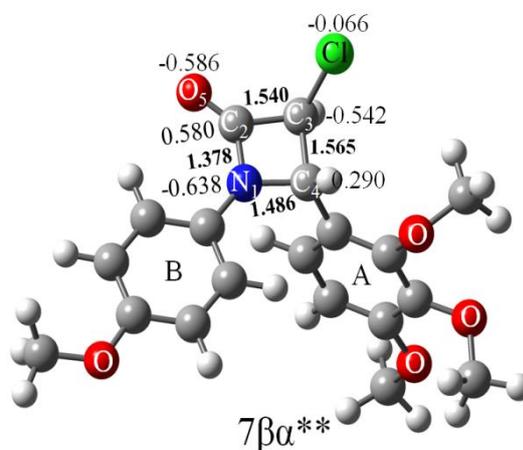
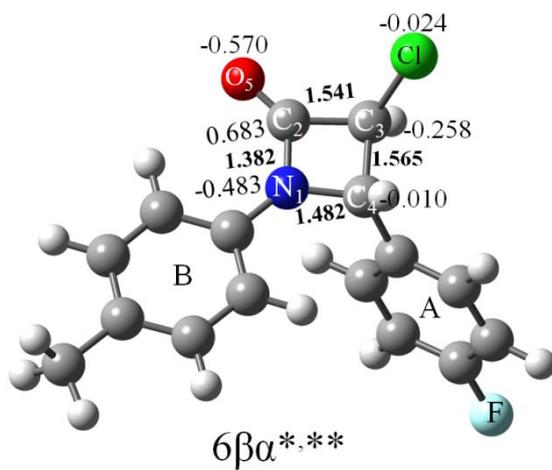
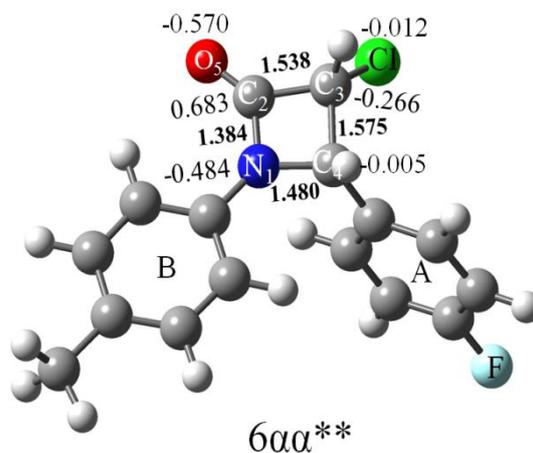
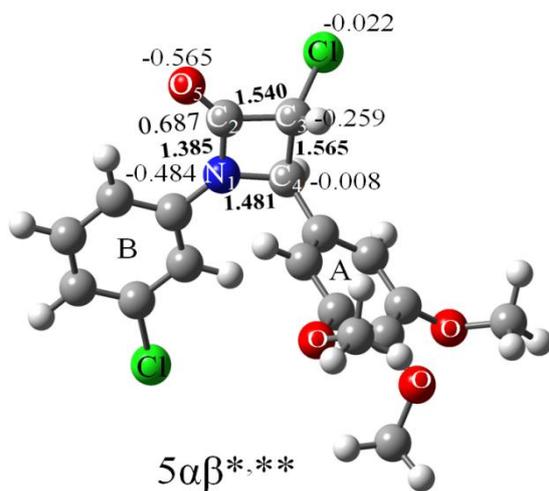
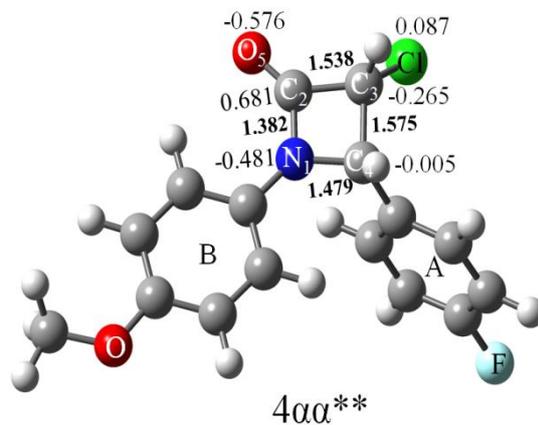
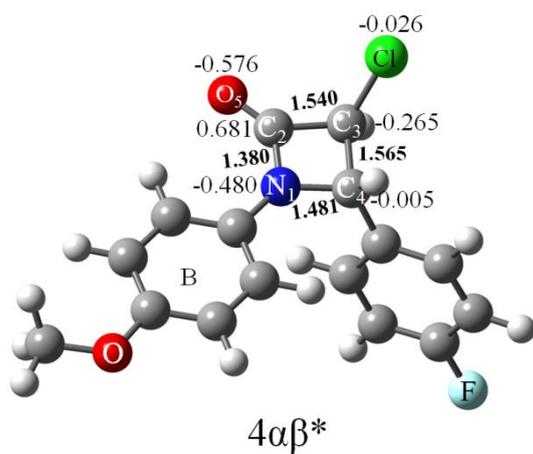
En relación al estudio de NPA, este trabajo centra sus discusiones en el siguiente antecedente:¹⁶

- ❖ Una carga positiva mayor en **C₂** y **C₄** significan una mayor actividad del compuesto.
- ❖ Una carga más negativa de **N₁**, **C₃** y **O₅** indican una mayor actividad del compuesto.

Así, de acuerdo a los resultados reportados con moléculas análogas, en este trabajo se podría indicar que las cargas atómicas sobre **N₁**, **C₃**, (excepto en **7βα** y **7αβ**) y **O₅** muestran una carga parcial negativa que posiblemente influya en la reactividad. Con respecto a la carga sobre **C₂**, es indicativo para un posible ataque de tipo nucleofílico. Además para las moléculas **7βα** y **7αβ**, la carga sobre **C₄** también presenta un comportamiento similar.

En la Tabla 15, se observa que los valores son similares y así, la carga sobre **C₂** es indicativa de poseer una mayor actividad de carga del compuesto y que para **7βα** la carga sobre **C₄** también presenta una mayor actividad del compuesto.





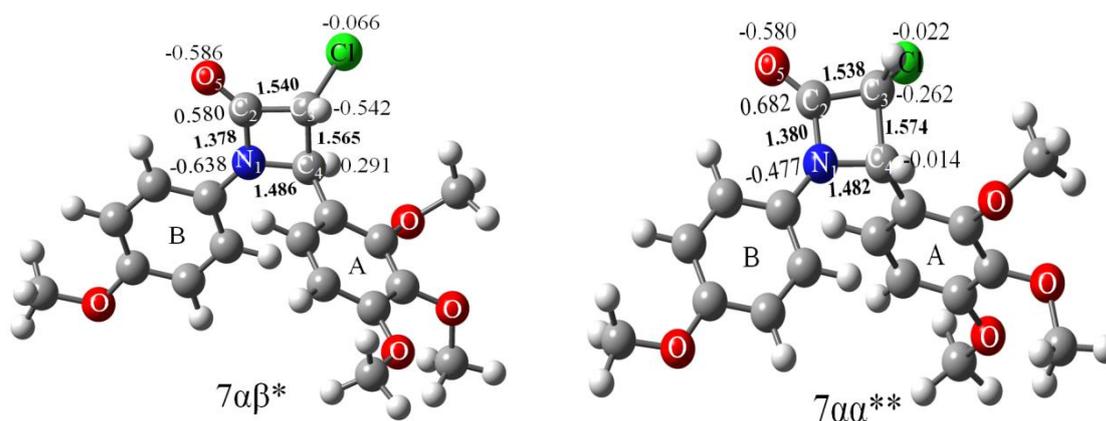


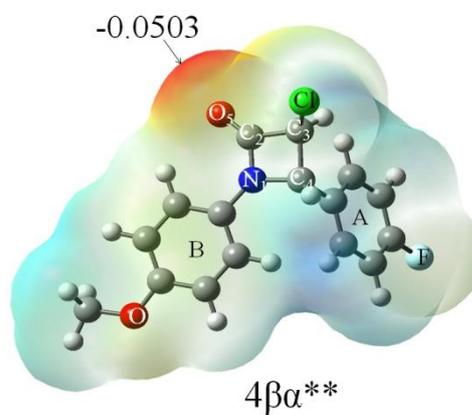
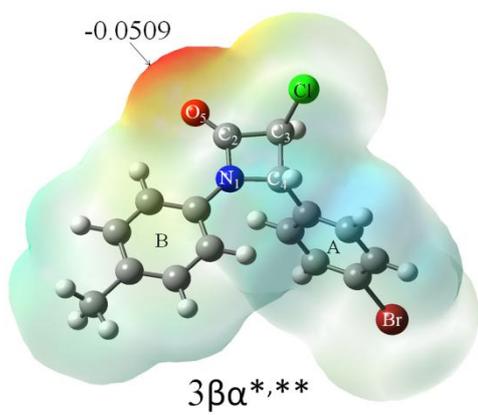
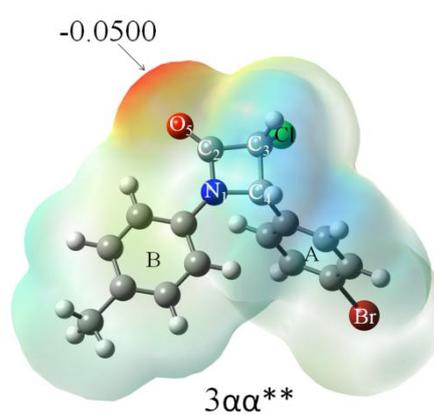
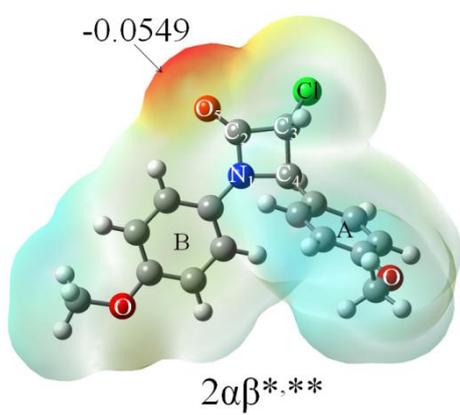
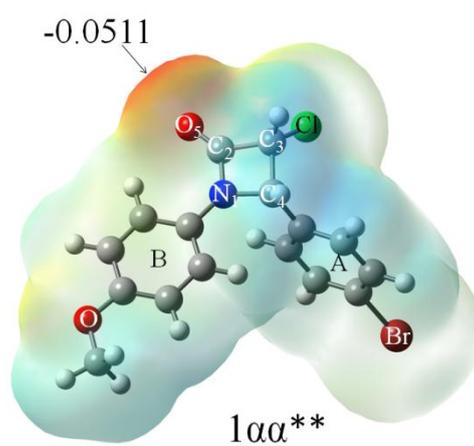
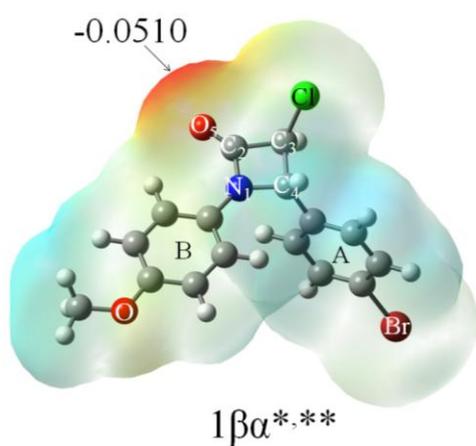
Figura 11. Cargas NPA de las 14 moléculas β -lactámicas, 7 teóricas* y 12 experimentales**, optimizadas con B3LYP/6-311G+(d,p).

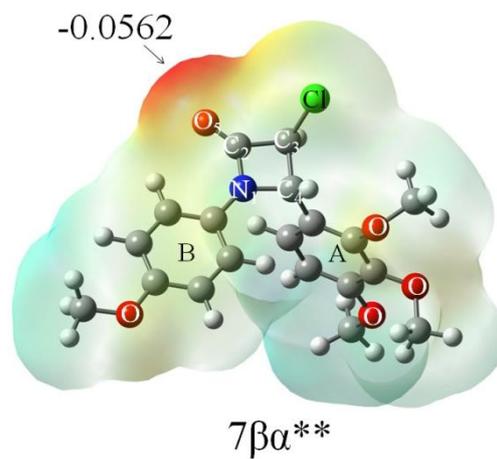
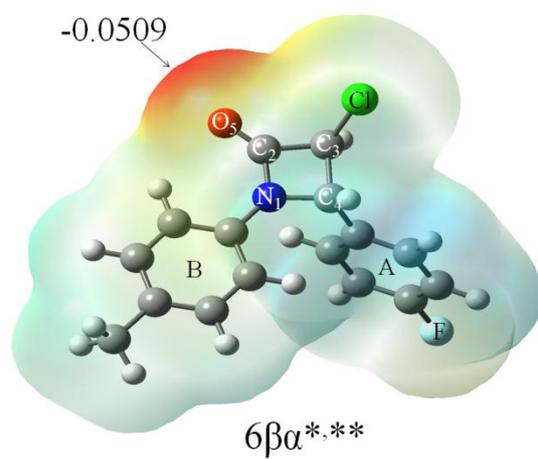
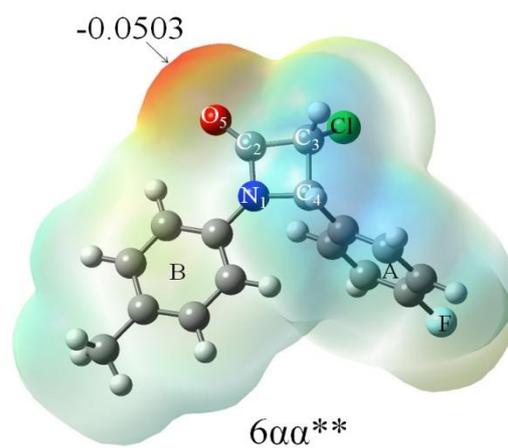
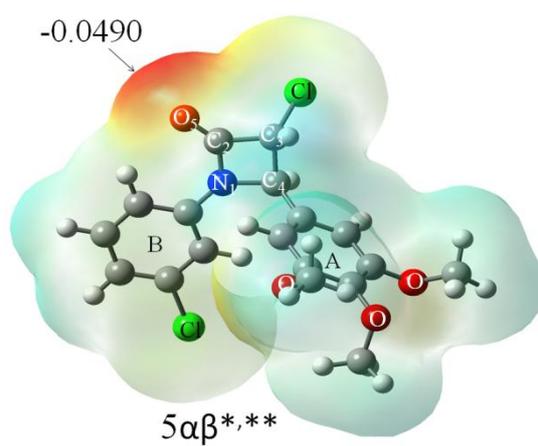
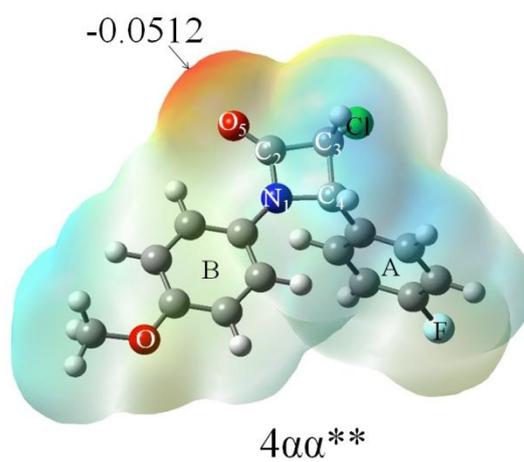
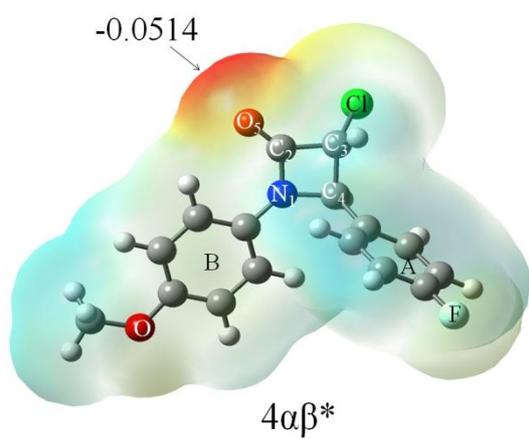
SUPERFICIE DE POTENCIAL ELECTROSTÁTICO MOLECULAR

Para predecir sitios reactivos para un ataque electrofílico y nucleofílico de las moléculas se calculó la superficie de potencial electrostático molecular.

Los diferentes valores del potencial electrostático en la superficie molecular son representados por diferentes colores, en donde rojo corresponde a una superficie de potencial negativo y el color azul a una superficie de potencial positivo. Las regiones negativas son susceptibles a un ataque electrofílico y la positiva a un ataque nucleofílico.

En la Figura 12 se puede observar una marcada zona roja, alrededor del átomo etiquetado O_5 de las 14 moléculas, indicativo de una mayor densidad electrónica. Como se puede observar en la Figura 12 la superficie de potencial electrostático molecular se encuentra en un intervalo de 0.0490 a 0.0567 kcal/mol para 14 estereoisómeros. Con base a lo anterior cualquiera de estas estructuras muestra una distribución electrónica similar. Esta propiedad puede ser usada para verificar la reactividad.





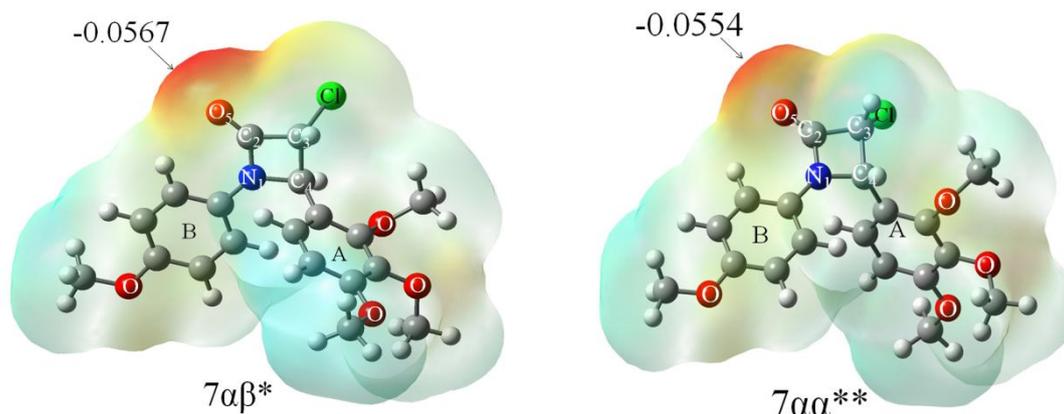


Figura 12. Superficie de potencial electrostático molecular de las 14 moléculas β -lactámicas, 7 teóricas * y 12 experimentales **, calculado con B3LYP/6-311G+(d,p).

DIFERENCIA DE ENERGÍA DE LOS ORBITALES MOLECULARES HOMO-LUMO.

En la Tabla 16 se presentan los valores de las energías de los orbitales de frontera, así como las diferencias energéticas HOMO-LUMO, estas diferencias oscilan entre 0,170 y 0,188 eV. Las moléculas obtenidas por Vázquez³², presenta diferencias energéticas $|\text{HOMO-LUMO}|$ que oscila entre 0.176 y 0.186 eV; de acuerdo a lo determinado a nivel teórico. Así, a valores muy bajos se favorece la existencia de transiciones electrónicas, aspecto importante en la reactividad química; además, esto coincide con la mayor potencialidad de estas moléculas como antibióticos, reportado por Cruz *et. al*⁵.

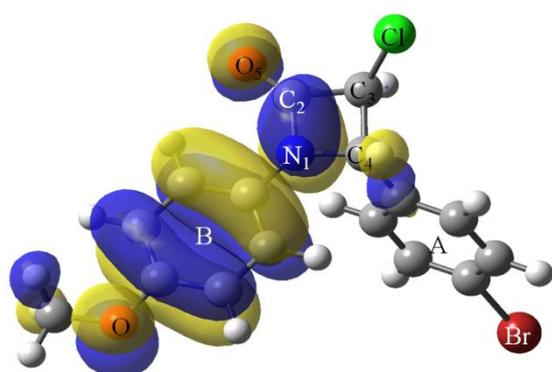
Tabla 16. Energía HOMO-LUMO de las 14 moléculas determinados con el nivel de teoría B3LYP/6-311G+(d,p)

Molécula	HOMO	LUMO	Diferencia energética HOMO-LUMO (eV)
1 $\beta\alpha^{***}$	-0.223	-0.053	-0.170
1 $\alpha\alpha^{**}$	-0.224	-0.047	-0.176
2 $\alpha\beta^{***}$	-0.218	-0.043	-0.175
3 $\beta\alpha^{***}$	-0.236	-0.055	-0.181
3 $\alpha\alpha^{**}$	-0.235	-0.050	-0.186
4 $\beta\alpha^{**}$	-0.221	-0.052	-0.169
4 $\alpha\beta^*$	-0.223	-0.052	-0.171
4 $\alpha\alpha^{**}$	-0.223	-0.047	-0.176
5 $\alpha\beta^{***}$	-0.245	-0.057	-0.188
6 $\beta\alpha^{***}$	-0.235	-0.053	-0.182
6 $\alpha\alpha^{**}$	-0.234	-0.048	-0.186
7 $\beta\alpha^{**}$	-0.215	-0.040	-0.175
7 $\alpha\beta^*$	-0.215	-0.040	-0.175
7 $\alpha\alpha^{**}$	-0.217	-0.032	-0.185

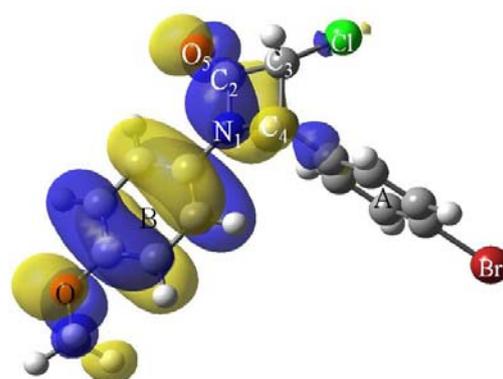
* 7 moléculas teóricas más estables

** 12 moléculas experimentales

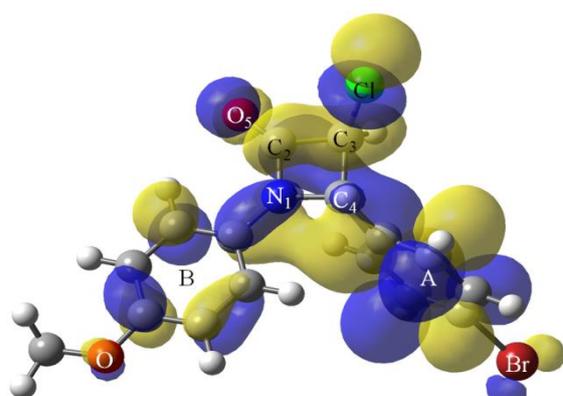
En la Figura 13 se representa la forma espacial de los orbitales HOMO y LUMO de cada una de las moléculas estudiadas. Como se puede observar, en el HOMO, estos orbitales se deslocalizan sobre varios átomos como C₂, N₁, C₄, O₅ y en el fenilo B. Un comportamiento similar es observado para los orbitales LUMO, también considera al átomo de carbono C₃, y en la mayoría de los estereoisómeros en los átomos del anillo fenilo A.



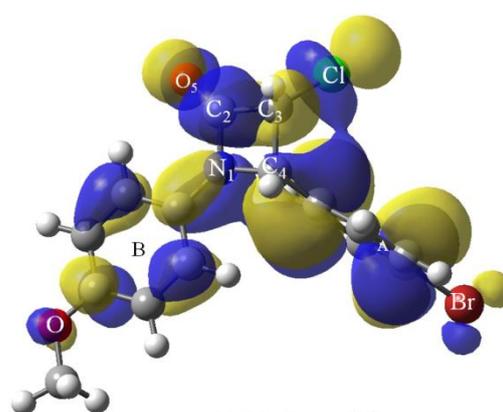
HOMO-1βα^{*,**}



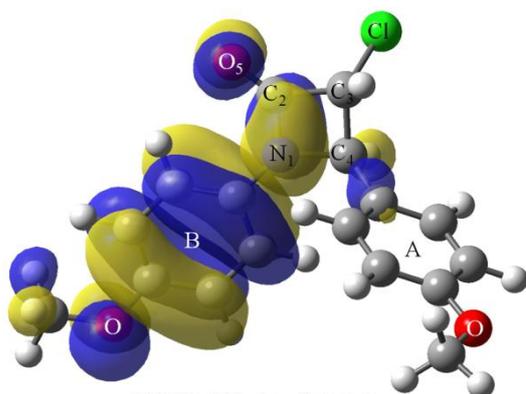
HOMO-1αα^{*,**}



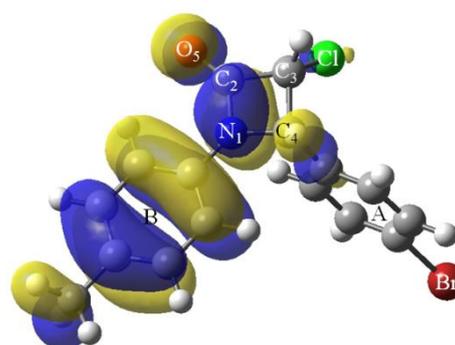
LUMO-1βα^{*,**}



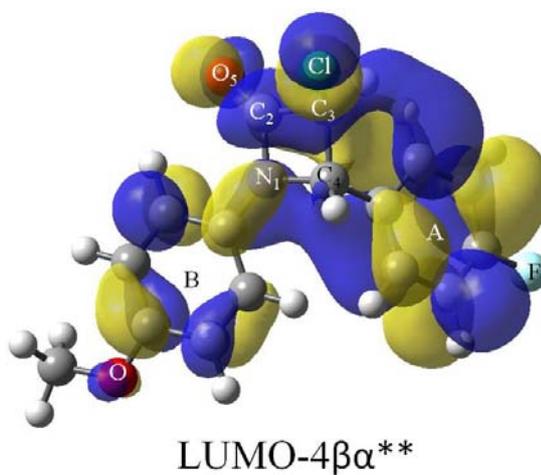
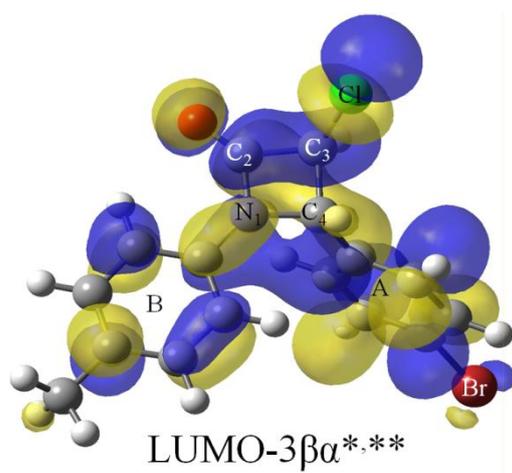
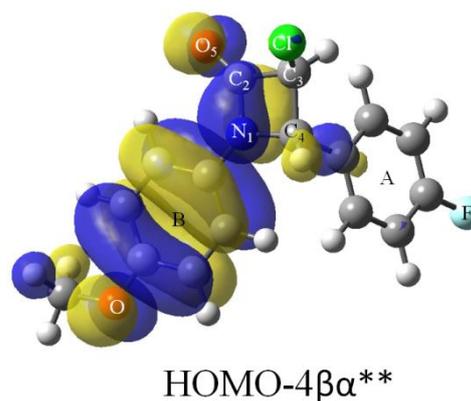
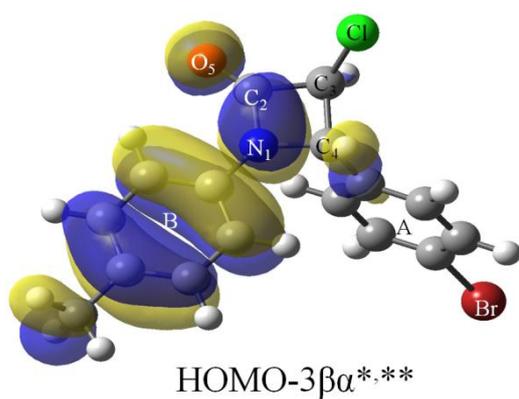
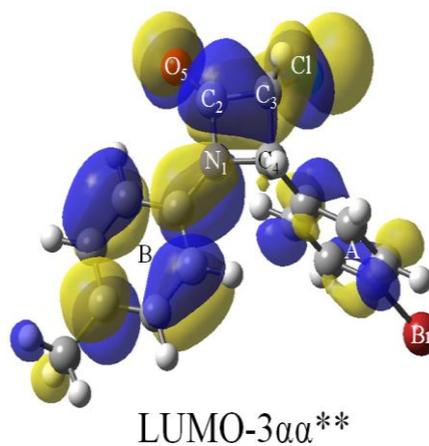
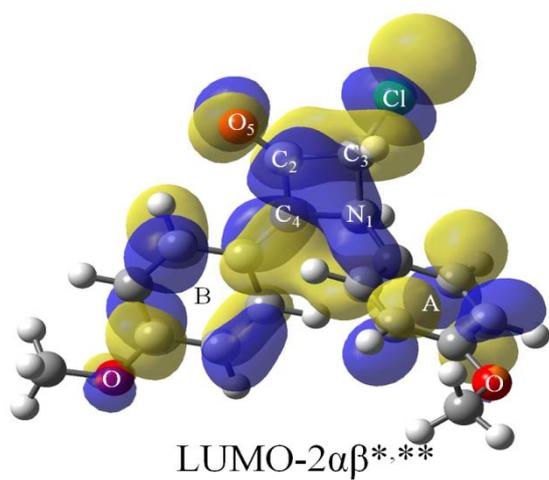
LUMO-1αα^{*,**}

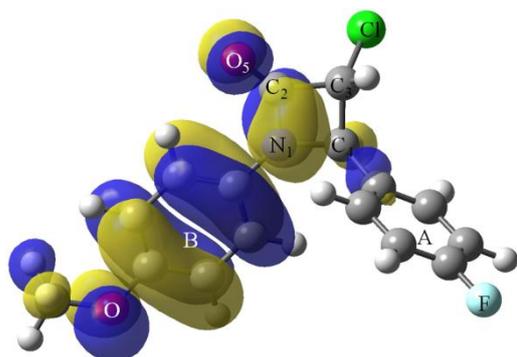


HOMO-2αβ^{*,**}

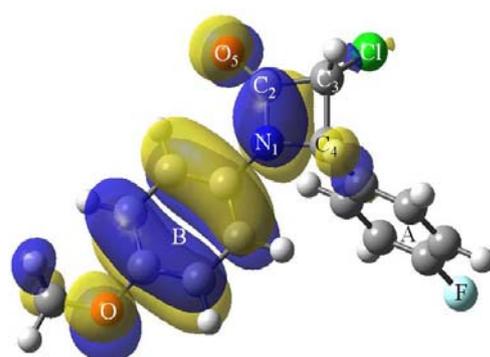


HOMO-3αα^{*,**}

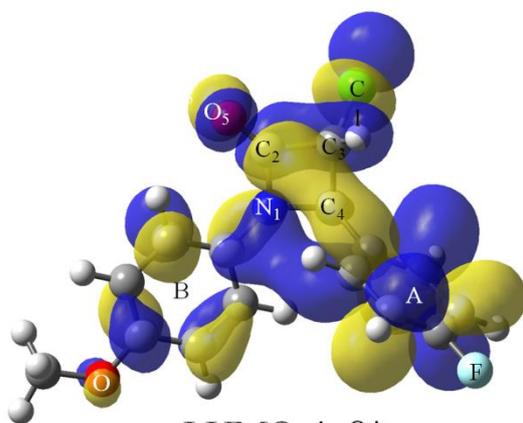




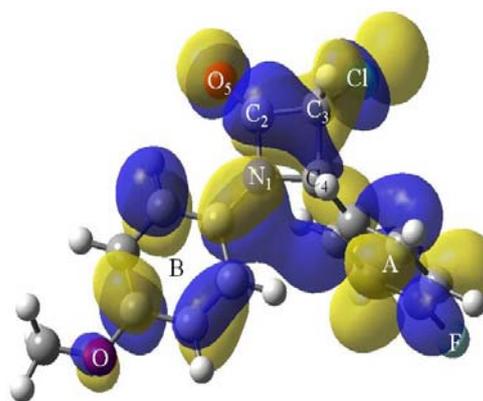
HOMO-4 $\alpha\beta^*$



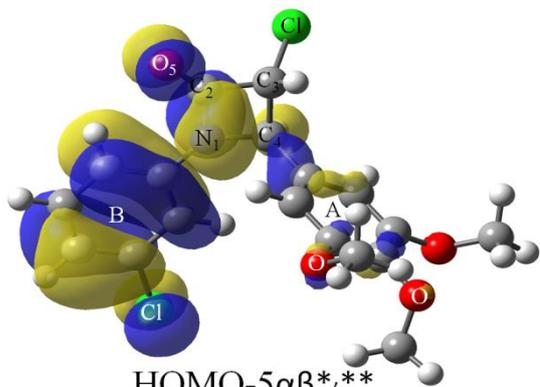
HOMO-4 $\alpha\alpha^{**}$



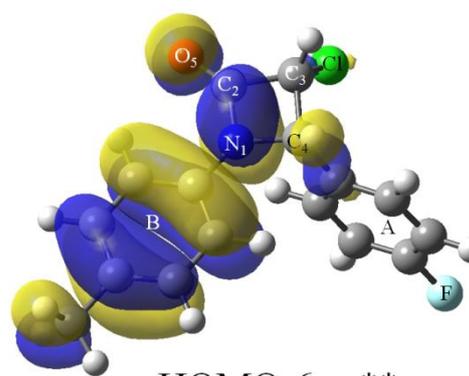
LUMO-4 $\alpha\beta^*$



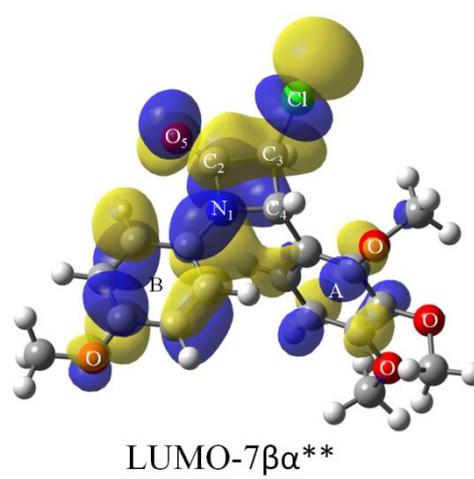
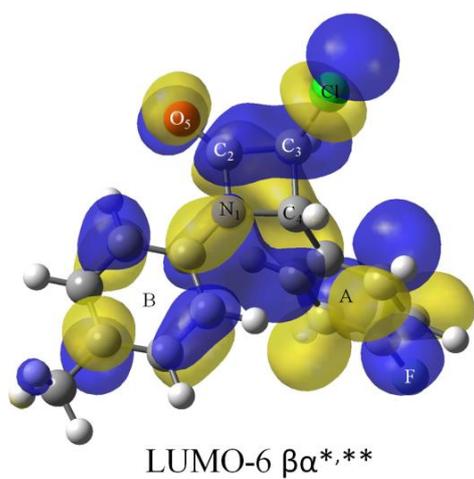
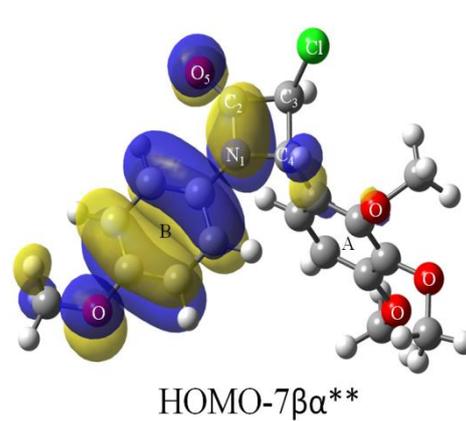
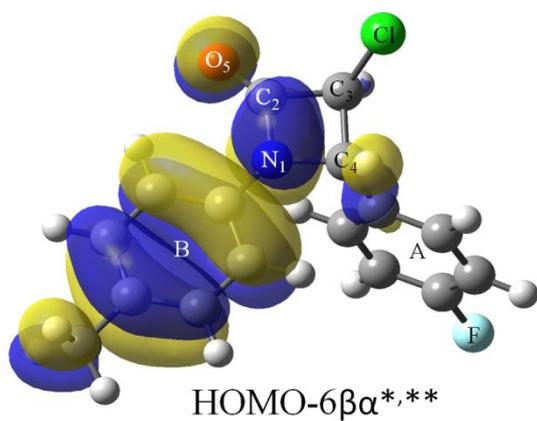
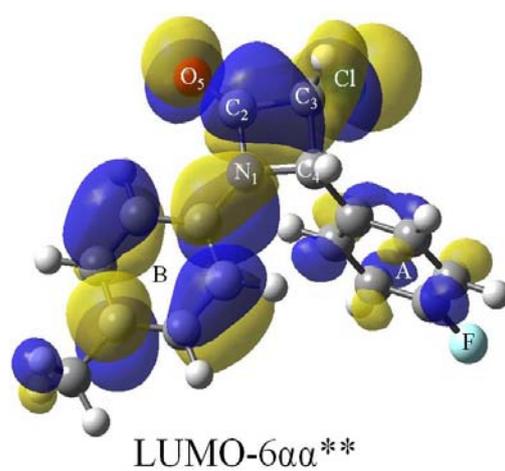
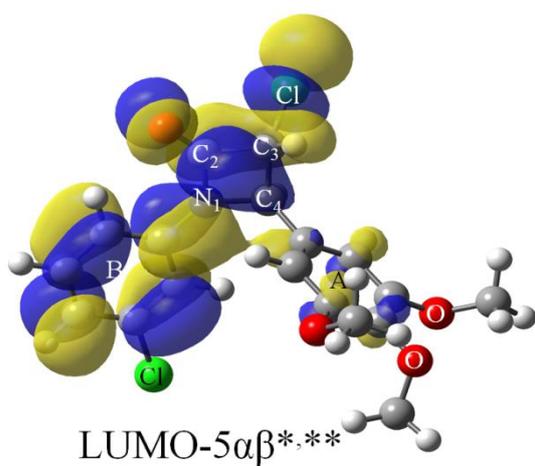
LUMO-4 $\alpha\alpha^{**}$



HOMO-5 $\alpha\beta^{**}$



HOMO-6 $\alpha\alpha^{**}$



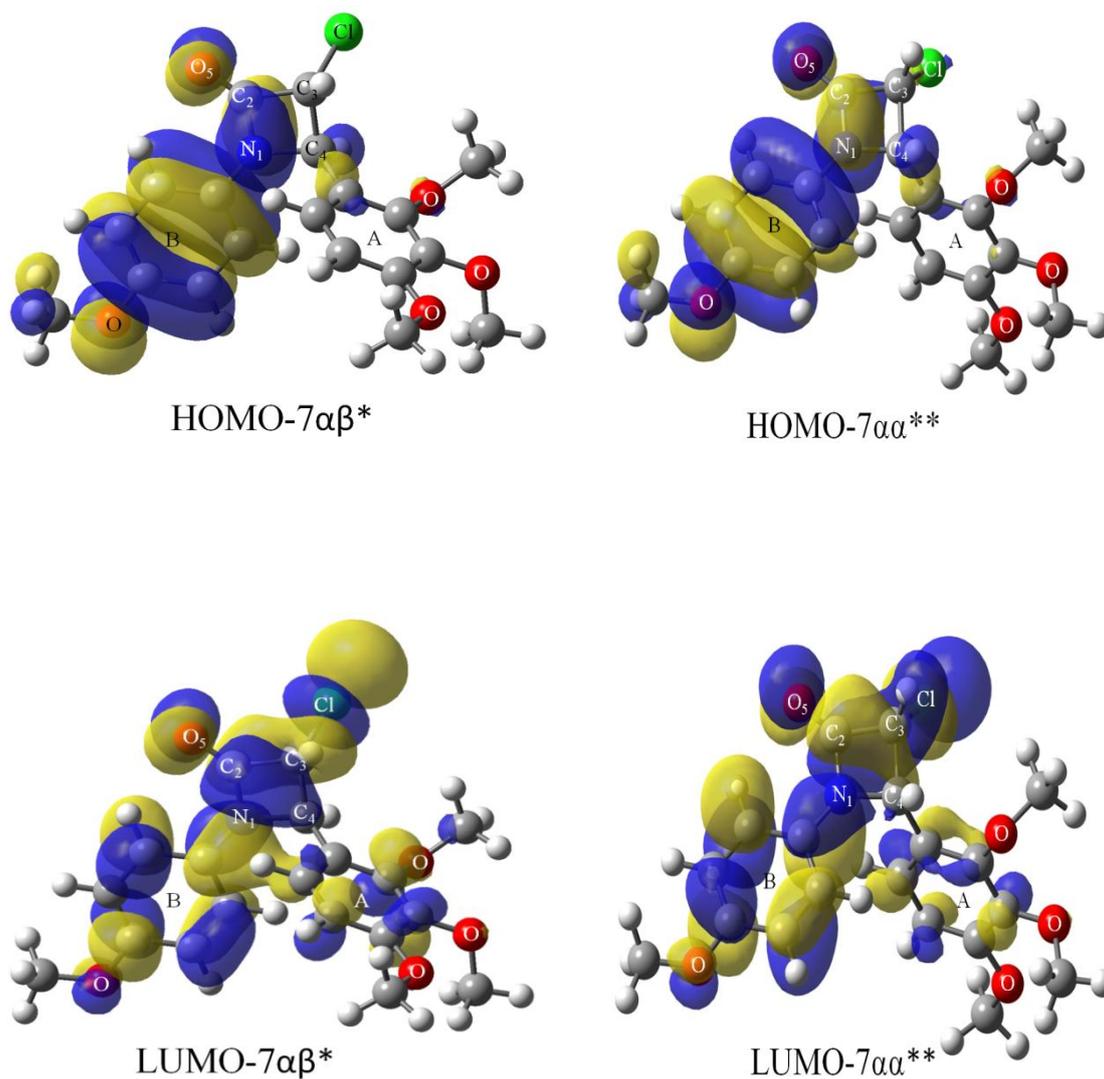


Figura 13. HOMO y LUMO de las 14 moléculas β -lactámicas, 7 teóricas* y 12 experimentales**, optimizadas con B3LYP/6-311G+(d,p).

Parámetros vibracionales

Las frecuencias vibracionales calculadas fueron corregidas utilizando un factor de escala de 0.9613 de acuerdo a lo reportado por Andersson *et. al*². en el trabajo titulado: Nuevos factores de escala de frecuencias vibratorias armónicas para la base B3LYP/6-311G+(d,p). Las frecuencias calculadas son numeradas de la más pequeña a la más grande para el anillo β -lactámico, mismas que se pueden observar en la Tabla 17 y en el apéndice 3.

La posición de un átomo de halógeno adyacente a un grupo carbonilo afecta el desplazamiento de la frecuencia de absorción en el infrarrojo, según la influencia de los efectos electrónicos ejercidos por el halógeno. La banda de absorción del carbonilo se desplaza a frecuencias más altas, la magnitud del desplazamiento aumenta con el valor del dipolo de enlace carbono-halógeno (F>Cl>Br>I). Sin embargo, la magnitud del efecto se encuentra relacionada con la posición del halógeno con respecto al grupo carbonilo³².

Tabla 17. Vibraciones IR calculadas con B3LYP/6-311+G(d, p) para las 7 moléculas β -lactámicas, en cm^{-1} .

Molécula $\beta\alpha$	Tipo de vibración	Enlace	Frecuencia (cm^{-1})	Frecuencia (Corregida)
44	Estiramiento	C ₃ – C ₄	952.31	915.46
53	Estiramiento	C ₄ –N ₁	1096.45	1054.02
56	Estiramiento	C ₂ – N ₁	1157.87	1113.06
63	Estiramiento	C ₄ – C _{arom} (A)	1236.72	1188.86
78	Estiramiento	N ₁ – C _{arom} (B)	1542.14	1482.46
83	Estiramiento	C ₂ =O ₅	1833.55	1762.59
Molécula 2$\alpha\beta$				
46	Estiramiento	C ₃ – C ₄	946.02	909.41
59	Estiramiento	C ₂ – N ₁	1157.76	1112.95
68	Estiramiento	C ₄ – C _{arom} (A)	1237.76	1189.86
92	Estiramiento	C ₂ =O ₅	1829.66	1758.85
Molécula 3$\beta\alpha$				
47	Estiramiento	C ₃ – C ₄	1024.61	984.96
52	Estiramiento	C ₄ – N ₁	1095.33	1052.94
55	Estiramiento	C ₂ – N ₁	1158.85	1114.00
61	Estiramiento	C ₄ – C _{arom} (A)	1237.3	1189.42
68	Estiramiento	N ₁ – C _{arom} (B)	1392.64	1338.74
80	Estiramiento	C ₂ =O ₅	1837.86	1766.73
Molécula 4$\alpha\beta$				
48	Estiramiento	C ₃ – C ₄	1020.63	981.13
52	Estiramiento	C ₄ –N ₁	1094.92	1052.55
55	Estiramiento	C ₂ – N ₁	1156.74	1111.97
63	Estiramiento	C ₄ – C _{arom} (A)	1246.18	1197.95
78	Estiramiento	N ₁ – C _{arom} (B)	1542.91	1483.20
83	Estiramiento	C ₂ =O ₅	1832.93	1762.00
Molécula 5$\alpha\beta$				
56	Estiramiento	C ₃ – C ₄	977.26	939.44
62	Estiramiento	C ₄ –N ₁	1085.55	1043.54
67	Estiramiento	C ₂ – N ₁	1156.17	1111.43
84	Estiramiento	C ₄ – C _{arom} (A)	1363.25	1310.49
97	Estiramiento	N ₁ – C _{arom} (B)	1511.62	1453.12
103	Estiramiento	C ₂ =O ₅	1840.18	1768.97
Molécula 6$\beta\alpha$				
47	Estiramiento	C ₃ – C ₄	1025.25	985.57
51	Estiramiento	C ₄ –N ₁	1092.76	1050.47
54	Estiramiento	C ₂ – N ₁	1157.54	1112.74
61	Estiramiento	C ₄ – C _{arom} (A)	1246.08	1197.86
68	Estiramiento	N ₁ – C _{arom} (B)	1393.75	1339.81
80	Estiramiento	C ₂ =O ₅	1837.25	1766.15
Molécula 7$\alpha\beta$				
60	Estiramiento	C ₃ – C ₄	972.06	934.44
66	Estiramiento	C ₄ –N ₁	1105.74	1062.95
69	Estiramiento	C ₂ – N ₁	1162.07	1117.10
85	Estiramiento	C ₄ – C _{arom} (A)	1284.42	1234.71
91	Estiramiento	N ₁ – C _{arom} (B)	1398.59	1344.46
112	Estiramiento	C ₂ =O ₅	1827.35	1756.63

El trabajo de Rode Joanna E. *et. al*²⁵. con el nivel de B3PW91/aug-cc-pVTZ reporta frecuencias en el IR de modo *stretching* con los siguientes valores:

$C_2=O_5$ 1832 cm^{-1} , C_2-N_1 1150 cm^{-1} , C_4-N_1 975 cm^{-1} . El grupo $C_2=O_5$ presenta mayor tensión por estar en un anillo de cuatro miembros.

El trabajo de Swaminathan *et. al*²⁹. analizó la molécula de ácido 6-aminopenicilánico con el nivel B3LYP-6-311G(d,p) reporta frecuencias en el IR de modo *stretching* (estiramiento), el pico más característico es el enlace $C_2=O_5$ 1816 cm^{-1} .

Las 12 moléculas obtenidas a nivel experimental también fueron analizadas a nivel teórico con respecto a IR, los intervalos de frecuencias para los enlaces son los siguientes: $C-N$ (1000 cm^{-1} -1400 cm^{-1}) y $C=O$ (1770 cm^{-1} -1870 cm^{-1}).

La frecuencia para el enlace C_3-C_4 presenta vibración catalogada como estiramiento, algunas moléculas son similares: **1 $\beta\alpha$** , **2 $\alpha\beta$** (\bar{x} =912.43 cm^{-1}) y para **3 $\beta\alpha$** , **4 $\alpha\beta$** , **6 $\beta\alpha$** (\bar{x} =983.89 cm^{-1}) y **5 $\alpha\beta$** , **7 $\alpha\beta$** (\bar{x} =936.94 cm^{-1}), como se puede observar una diferencia de 71.46 cm^{-1} existe entre las moléculas **1 $\beta\alpha$** , **2 $\alpha\beta$** y **3 $\beta\alpha$** , **4 $\alpha\beta$** , **6 $\beta\alpha$** y la diferencia entre las estructuras **5 $\alpha\beta$** , **7 $\alpha\beta$** con respecto a **1 $\beta\alpha$** , **2 $\alpha\beta$** es de 24.51 cm^{-1} .

Las diferencias encontradas se deben a que las moléculas **5 $\alpha\beta$** y **7 $\alpha\beta$** muestran en el anillo A triple sustitución con grupos metoxilo y además el átomo de Cl y el anillo de benceno se encuentran en el mismo lado.

Para las estructuras **1 $\beta\alpha$** , **2 $\alpha\beta$** el sustituyente metoxilo está en el anillo B.

Para las estructuras **3 $\beta\alpha$** , **4 $\alpha\beta$** , **6 $\beta\alpha$** lo común es la presencia del halógeno F y Br como sustituyente R_1 anillo A.

La frecuencia para el enlace C_4-N_1 en algunas moléculas son similares: **1 $\beta\alpha$** , **2 $\alpha\beta$** , **7 $\alpha\beta$** (\bar{x} =1056.95 cm^{-1}) y para **3 $\beta\alpha$** , **4 $\alpha\beta$** (\bar{x} =1052.74 cm^{-1}) y **5 $\alpha\beta$** , **6 $\beta\alpha$** (\bar{x} =1047.00 cm^{-1}), como se puede observar una diferencia de 4.21 cm^{-1} existe entre las moléculas **1 $\beta\alpha$** , **2 $\alpha\beta$** , **7 $\alpha\beta$** y **3 $\beta\alpha$** , **4 $\alpha\beta$** y la diferencia entre estructuras **5 $\alpha\beta$** , **6 $\beta\alpha$** con respecto a **3 $\beta\alpha$** , **4 $\alpha\beta$** es de 5.74 cm^{-1} .

Las diferencias encontradas se deben a que las moléculas **1 $\beta\alpha$** , **2 $\alpha\beta$** , **7 $\alpha\beta$** muestran en el anillo A diferentes sustituyentes. Para las estructuras **3 $\beta\alpha$** , **4 $\alpha\beta$** lo común es la presencia del halógeno F y Br como sustituyente R_1 anillo A.

La frecuencia para el enlace C_2-N_1 en algunas moléculas son similares: **4aβ**, **5aβ** ($\bar{x}=1111.70\text{ cm}^{-1}$) y para **1βa**, **3βa**, **7aβ** ($\bar{x}=1114.72\text{ cm}^{-1}$) y **2aβ**, **6βa** ($\bar{x}=1112.85\text{ cm}^{-1}$), como se puede observar una diferencia de 3.02 cm^{-1} existe entre las moléculas **4aβ**, **5aβ** y **1βa**, **3βa**, **7aβ** y la diferencia entre estructuras **2aβ**, **6βa** con respecto a **4aβ**, **5aβ** es de 1.15 cm^{-1} .

Las diferencias encontradas se deben a que las moléculas **4aβ**, **5aβ** muestran que el átomo de Cl y el anillo de benceno A se encuentran en el mismo lado.

La frecuencia para el enlace C_4-C_{Ar} (**A**) en algunas moléculas son similares: **4aβ**, **6βa** ($\bar{x}=1197.91\text{ cm}^{-1}$) y para **1βa**, **2aβ**, **3βa** ($\bar{x}=1189.38\text{ cm}^{-1}$) y **5aβ**, **7aβ** ($\bar{x}=1327.48\text{ cm}^{-1}$), como se puede observar una diferencia de 8.53 cm^{-1} existe entre las moléculas **4aβ**, **6βa** y **1βa**, **2aβ**, **3βa** y la diferencia entre estructuras **5aβ**, **7aβ** con respecto a **1βa**, **2aβ**, **3βa** es de 138.10 cm^{-1} .

Para las estructuras **4aβ**, **6βa** lo común es la presencia del halógeno F como sustituyente R_1 en el anillo A.

La frecuencia para el enlace N_1-C_{Ar} (**B**) en algunas moléculas son similares: **2aβ**, **7aβ** ($\bar{x}=1344.63$) y para **1βa**, **4aβ**, **5aβ** ($\bar{x}=1472.93\text{ cm}^{-1}$) y **3βa**, **6βa** ($\bar{x}=1339.28\text{ cm}^{-1}$), como se puede observar una diferencia de 128.30 cm^{-1} existe entre las moléculas **2aβ**, **7aβ** y **1βa**, **4aβ**, **5aβ** y la diferencia entre estructuras **3βa**, **6βa** con respecto a **2aβ**, **7aβ** es de 5.35 cm^{-1} .

Las diferencias encontradas se deben a que las moléculas **2aβ** y **7aβ** muestran en el anillo B un grupo metoxilo y además el átomo de Cl y el anillo de benceno A se encuentran en el mismo lado.

Para las estructuras **3βa**, **6βa** el sustituyente metilo está en el anillo B y además el átomo de Cl y el anillo de benceno A se encuentran en el mismo lado.

La frecuencia para el enlace $C_2=O_5$ en algunas moléculas son similares: **2aβ**, **7aβ** ($\bar{x}=1771.24$) y para **1βa**, **4aβ** ($\bar{x}=1762.30\text{ cm}^{-1}$) y **3βa**, **5aβ**, **6βa** ($\bar{x}=1767.28\text{ cm}^{-1}$), como se puede observar una diferencia de 8.94 cm^{-1} existe entre las moléculas **2aβ**, **7aβ** y **1βa**, **4aβ** y la diferencia entre estructuras **3βa**, **5aβ**, **6βa** con respecto a **1βa**, **4aβ** es de 4.99 cm^{-1} .

Las diferencias encontradas se debe a que las moléculas **2 $\alpha\beta$** y **7 $\alpha\beta$** muestran en el anillo B un grupo metoxilo y además el átomo de Cl y el anillo de benceno A se encuentran en el mismo lado.

Para las estructuras **1 $\beta\alpha$** y **4 $\alpha\beta$** el grupo metoxilo está en el anillo B.

Bandas importantes aparecen claramente en los espectros de IR la frecuencia en el enlace **C₂=O₅** tiende a aumentar la actividad, se destaca la piramidalización del nitrógeno que hace más fácil el ataque del nucleófilo sobre el grupo carbonilo.

Comparando los resultados de análisis de espectroscopia IR de las 5 moléculas del trabajo teórico con los IR del trabajo experimental de Vázquez³² se puede observar en la Tabla 18 la frecuencia para el enlace **C₂=O₅** con una desviación que va de 6 hasta 22 cm⁻¹, la elevada polaridad del enlace es característica de una cetona.

Se observa un claro ejemplo del comportamiento del grupo carbonilo con sustituyente halogenado. Cuando el cloro se encuentra *trans*, las bandas de absorción se desplazan a frecuencias más altas (mayor energía), debido a que no esta coplanar con respecto al carbonilo. Es por ello que no hay una deslocalización de densidad electrónica que permita que la longitud de enlace (**C=O**) sea mayor, y por lo mismo se necesite mayor energía para la vibración.

Tabla 18. Señales características de β -lactamas en IR

Molécula	C=O (cm ⁻¹)		Desviación
	Teórico	Experimental	
1 $\beta\alpha$	1763	1751	12
1 $\alpha\alpha$	1762	1746	16
2 $\alpha\beta$	1759	1744	15
3 $\beta\alpha$	1767	1753	14
3 $\alpha\alpha$	1766	1744	22
4 $\beta\alpha$	1762	1766	-4
4 $\alpha\alpha$	1767	1745	22
5 $\alpha\beta$	1769	1772	-3
6 $\beta\alpha$	1766	1755	11
6 $\alpha\alpha$	1756	1748	8
7 $\beta\alpha$	1757	1763	-6
7 $\alpha\alpha$	1757	1755	2

Análisis de la espectroscopía de RMN de ^{13}C para las β -lactamas estudiadas a nivel teórico y que además fueron obtenidas a nivel experimental.

Las señales para cada átomo de carbono de los compuestos obtenidos, fueron asignadas empleándose las tablas del libro Determinación estructural de compuestos orgánicos²³.

Las señales características en todos los espectros correspondientes a los carbonos C_A , C_B , C_4 , C_3 , C_2 se presentan en la Tabla 19 y apéndice 4, como se puede observar los carbonos de los anillos aromáticos aparecen en un intervalo de 125-142 ppm. Las desviaciones indican que tan alejados estamos del valor experimental, y estas se localizan en un intervalo de 0.7 a 13 ppm. Por lo tanto la metodología utilizada está reproduciendo el valor experimental de manera adecuada, ya que, de acuerdo a Vazquez³² los carbonos de los anillos aromáticos, aparecen en un intervalo de 115-140 ppm dependiendo de los sustituyentes.

Con relación a la molécula **1 $\beta\alpha$** , en el **Espectro 15** (ver apéndice) y Tabla 19, se puede observar una señal en la región en campo bajo, en 163.0 ppm para C_2 correspondiente al carbonilo de la cetona ($\text{C}=\text{O}$), en 142.0 ppm la señal del carbono del anillo **B** unido al nitrógeno y a 136.2 ppm para el carbono del anillo **A** unido al carbono de la lactama, por otro en campo alto aparecen en 75.1 ppm la señal C_3 y en 70.5 ppm se encontró la señal para C_4 .

Con respecto a la molécula **2 $\alpha\beta$** , en el **Espectro 16** (ver apéndice) y Tabla 19, se puede observar una señal en la región de campo bajo, en 163.2 ppm para C_2 correspondiente al carbonilo de la cetona ($\text{C}=\text{O}$), en 136.8 ppm la señal del carbono del anillo **B** unido al nitrógeno y 133.2 ppm para el carbono del anillo **A** unido al carbono de la lactama, por otro lado en campo alto aparecen en 75.1 ppm la señal C_3 y en 70.5 ppm se encontró la señal C_4 .

En cuanto a la molécula **3 $\beta\alpha$** , en el **Espectro 17** (ver apéndice) y Tabla 19, se puede observar una señal en la región de campo bajo, en 163.6 ppm para C_2 correspondiente al carbonilo de la cetona ($\text{C}=\text{O}$), en 141.6 ppm la señal del carbono del anillo **B** unido al nitrógeno y a 141.2 ppm para el carbono del anillo **A** unido al carbono de la lactama, por otro lado a campos altos aparecen en 75.0 ppm la señal C_3 y en 70.4 ppm se encontró la señal C_4 .

Para la molécula **4 $\alpha\beta$** , en el **Espectro 18** (ver apéndice) y Tabla 19, se puede observar una señal en la región de campo bajo, en 162.9 ppm para **C₂** correspondiente al carbonilo de la cetona (C=O), en 138.8 ppm la señal del carbono del anillo **B** unido al nitrógeno y a 136.4 ppm para el carbono del anillo **A** unido al carbono de la lactama, por otro lado en campo alto aparecen en 74.9 ppm la señal **C₃** y en 70.9 ppm se encontró la señal **C₄**.

En lo que respecta a la molécula **5 $\alpha\beta$** , en el **Espectro 19** (ver apéndice) y Tabla 19, se puede observar una señal en la región de campo bajo, en 164.6 ppm para **C₂** correspondiente al carbonilo de la cetona (C=O), en 144.7 ppm la señal para el carbono del anillo **A** unido al carbono de la lactama y a 139.3 ppm la señal del carbono del anillo **B** unido al nitrógeno, por otro lado en campo alto aparecen en 75.0 ppm la señal **C₃** y en 70.9 ppm se encontró la señal **C₄**.

En el **Espectro 20** (ver apéndice) de la molécula **6 $\beta\alpha$** , Tabla 19, se puede observar una señal en la región de campo bajo, en 163.2 ppm para **C₂** correspondiente al carbonilo de la cetona (C=O), en 141.1 ppm la señal para el carbono del anillo **A** que está unido al carbono de la lactama y a 138.5 ppm para la señal para el carbono del anillo **B** que está unido al nitrógeno, por otro lado en campo alto aparecen en 74.8 ppm la señal **C₃** y en 70.7 ppm se encontró la señal **C₄**.

De manera análoga para la molécula **7 $\alpha\beta$** , en el **Espectro 21** (ver apéndice) y Tabla 18, se puede observar una señal en la región de campo bajo, en 163.9 ppm para **C₂** correspondiente al carbonilo de la cetona (C=O), en 136.5 ppm la señal para el carbono del anillo **A** que está unido al carbono de la lactama y a 128.5 ppm para la señal del carbono del anillo **B** que está unido al nitrógeno, por otro lado en campo alto aparecen en 75.1 ppm la señal **C₃** y en 63.3 ppm se encontró la señal **C₄**.

Comparando con la molécula **1 $\alpha\alpha$** , en el **Espectro 22** (ver apéndice) y Tabla 19, se puede observar una señal en la región de campo bajo, en 163.6 ppm para **C₂** correspondiente al carbonilo de la cetona (C=O), en 139 ppm la señal del carbono del anillo **B** unido al nitrógeno y a 136.8 ppm para el carbono del anillo **A** unido al carbono de la lactama, por otro en campo alto aparecen en 71.7 ppm la señal **C₃** y en 65.4 ppm se encontró la señal para **C₄**.

Comparando la molécula **6 $\alpha\alpha$** , en el **Espectro 23** (ver apéndice) y Tabla 19, se puede observar una señal en la región de campo bajo, en 164.4 ppm para **C₂** correspondiente al carbonilo de la cetona (C=O), en 140.9 ppm la señal para el carbono del anillo **A** unido al carbono de la lactama y a 135.6 ppm la señal del carbono del anillo **B** unido al nitrógeno, por otro lado en campo alto aparecen en 71.4 ppm la señal **C₃** y en 65.2 ppm se encontró la señal **C₄**.

Comparando con el **Espectro 24** (ver apéndice) de la molécula **7 $\beta\alpha$** , Tabla 19, se puede observar una señal en la región de campo bajo, en 163.9 ppm para **C₂** correspondiente al carbonilo de la cetona (C=O), en 136.5 ppm la señal para el carbono del anillo **A** que está unido al carbono de la lactama y a 128.5 ppm para la señal para el carbono del anillo **B** que está unido al nitrógeno, por otro lado en campo alto aparecen en 75.1 ppm la señal **C₃** y en 63.3 ppm se encontró la señal **C₄**.

Tabla 19. Señales características para carbono en RMN ¹³C en δ ppm

ÁTOMO	1βα^{**}			1α^{**}			2$\alpha$$\beta$^{**}		
	Teo.	Exp.	Desviación	Teo.	Exp.	Desviación	Teo.	Exp.	Desviación
C=O	163.0	159.7	3.3	163.6	160.5	3.1	163.2	160.4	2.8
C₃	75.1	65.4	9.7	71.7	60.0	11.6	75.1	65.8	9.3
C₄	70.5	63.1	7.4	65.4	60.3	5.1	70.5	63.4	7.1
C_B	142.0	134.1	7.9	139	132.3	6.7	133.2	136.6	-3.4
C_A	136.2	129.9	6.3	136.8	129.9	6.9	136.8	126.9	9.9
	3βα^{**}	4$\alpha$$\beta$[*]	5$\alpha$$\beta$^{**}	6βα^{**}		Desviación	6α^{**}		Desviación
	Teo.	Teo.	Teo.	Teo.	Exp.		Teo.	Exp.	
C=O	163.6	162.9	164.6	163.2	161.5	1.7	164.4	160.7	3.7
C₃	75.0	74.9	75.0	74.8	65.3	9.5	71.4	60.1	11.3
C₄	70.4	70.9	70.9	70.7	65.2	5.5	65.2	60.4	4.8
C_B	141.6	138.8	139.3	138.5	134.1	4.4	135.6	134.1	1.5
C_A	141.2	136.4	144.7	141.1	134.7	6.4	140.9	134.7	6.2
	7βα^{**}		Desviación	7$\alpha$$\beta$[*]					
	Teo.	Exp.		Teo.	Exp.				
C=O	163.9	160.6	3.3	163.9					
C₃	75.1	62.1	13.0	75.1					
C₄	63.3	62.6	0.7	63.3					
C_B	128.5	120.3	8.2	128.5					
C_A	136.5	130.5	6.0	136.5					

* 7 moléculas teóricas más estables

** 8 moléculas experimentales

9. CONCLUSIONES

- El presente trabajo teórico se sustentó en la Teoría de Funcionales de la Densidad, permitiendo la determinación de las propiedades geométricas, electrónicas y espectroscópicas de una serie de compuestos que tienen en común el anillo β -lactámico empleando el funcional híbrido B3LYP y con el conjunto de funciones base 6-311G+(d,p).
- Al realizar el análisis teórico de los 28 estereoisómeros de las moléculas estudiadas, tipo β -lactama, fue posible elegir los de más baja energía de cada sistema. Y así compararlas con las 12 moléculas sintetizadas en el laboratorio, **1 $\beta\alpha$** , **1 $\alpha\alpha$** , **2 $\alpha\beta$** , **3 $\beta\alpha$** , **3 $\alpha\alpha$** , **4 $\beta\alpha$** , **4 $\alpha\alpha$** , **5 $\alpha\beta$** , **6 $\beta\alpha$** , **6 $\alpha\alpha$** , **7 $\beta\alpha$** y **7 $\alpha\alpha$** .
- Con base a la energía relativa, resultó que los estereoisómeros, $\alpha\beta$ y $\beta\alpha$ se caracterizaron por presentar una geometría *trans*, las cuales fueron etiquetadas como **1 $\beta\alpha$** , **2 $\alpha\beta$** , **3 $\beta\alpha$** , **4 $\alpha\beta$** , **5 $\alpha\beta$** , **6 $\beta\alpha$** y **7 $\alpha\beta$** . De acuerdo a la diferencia en la energía relativa, diferencia máxima 1.45 kcal/mol, se puede indicar que cualquier estereoisómero es factible de ser sintetizado, es decir que cualquiera de los cuatro de cada sistema pueden existir en equilibrio. En este trabajo 5 de ellos coincide con las sintetizadas a nivel experimental.
- La determinación de las cargas parciales permitió verificar aquellos átomos con posibilidad de mostrar una reactividad frente a un nucleófilo o electrófilo. Como fue en el caso de los átomos C₂, N₁, C₃ y O₅. Además de verificar una polarización en los átomos.

- Considerando que las moléculas tienen la misma posibilidad de ser sintetizadas, de tener una estructura similar, por lo tanto sus propiedades de reactividad son similares. Según sea la otra parte con que podría reaccionar será la propiedad a considerar. La superficie de potencial electrostático molecular y los orbitales moleculares HOMO y LUMO permitieron verificar los sitios reactivos de los estereoisómeros, comportamiento como electrófilo o nucleófilo, siendo muy similar para todas.
- La banda correspondiente al grupo carbonilo, $C_2=O$, para las doce moléculas obtenidas a nivel experimental se encuentra en un intervalo de 1744 a 1772 cm^{-1} . Mientras que estas moléculas determinadas a nivel teórico se localizan entre 1756 a 1769 cm^{-1} . Como se puede observar estos últimos resultados son ligeramente mayores a los reportados en la práctica, posiblemente debido a que a nivel teórico el análisis fue en estado gaseoso mientras que a nivel experimental los espectros de IR fue en estado sólido y líquido, pero a pesar de esto el nivel de teoría utilizado reprodujo correctamente las bandas con una desviación de 13 cm^{-1} , mientras a nivel experimental entre los datos muestran una desviación de 28 cm^{-1} .
- Con respecto a la RMN ^{13}C determinada para seis moléculas a nivel teórico y que coinciden con las obtenidas a nivel experimental, las señales características en todos los espectros correspondientes a los carbonos C_A , C_B , C_4 , C_3 , C_2 de los carbonos de los anillos aromáticos aparecen en un intervalo de 125-142 ppm. Estas se localizan en un intervalo de 0.7 a 13 ppm. Por lo tanto la metodología utilizada está reproduciendo el valor experimental de manera adecuada. Ya que a nivel experimental los carbonos de los anillos aromáticos, aparecen en un intervalo de 115-140 ppm dependiendo de los sustituyentes.

- En general, todos los sistemas mostraron un momento dipolar diferente entre los estereoisómeros *cis* y *trans*. Esta propiedad fue mayor en los sistemas *trans*, 43%. El intervalo del momento dipolar de los 28 estereoisómeros es de 2.802 a 5.677 D. Por sistema, la diferencia entre sus estereoisómeros va de 0.2 a 1.3 D. De acuerdo a estos resultados se puede indicar que el sustituyente puede influir, como es el caso del grupo metoxilo. Se observó que según la orientación de este en la geometría *cis* la diferencia de esta propiedad puede ser más 1.5 D. Además que todas ellas de acuerdo a su geometría ya sea *cis* o *trans* son polares.

10. REFERENCIAS

1. Allen, F. H. (2006) *Typical interatomic distances : organic compounds. International Tables for Crystallography*, vol. C, 790-811
2. Andersson, M.P. and Uvdal P. (2005). *New Scale Factors for Harmonic Vibrational Frequencies Using the B3LYP Density Functional Method with the Triple- Basis Set 6-311+G(d,p)*. The Journal of Physical Chemistry. 109, 2937-2941.
3. André, J., Beltrán A. (2000). *Química teórica y computacional*. España. Universitat Jaume.
4. Castañeda, S. A., Cuevas, I. y Landa, J. (2007). *Modelaje molecular de nuevos fármacos*. Infármate, 16.
5. Cruz E. M., Díaz R., Grettel M. (2010). *Modelación Molecular de antibióticos betalactámicos*. MediSur, vol 8, núm. 1, 13-19.
6. Cuevas, G. Cortés, F. (2003). *Introducción a la química computacional*. FCE. México D.F.
7. Chang, R. (2010). *Química*. (7ª ed.). Colombia: Mc Graw Hill.
8. Flórez J, Armijo J, Mediavilla A. (2007). *Farmacología Humana*, (5ª ed.), España: Editorial Panamericana.
9. Foresman, J. (1996). *Exploring chemistry with electronic structure methods Gaussian*. Pittsburgh, 111-113.
10. Gad, I.A., A. A. Aly, M.S. Amine, S. (2010). Quantum mechanical calculations of the cephalosporin nucleus. Elsevier. 28, 478-486.
11. Hermit, D. P. (2005) *Estudio teórico de la espectroscopía del sistema ciclobuteno-butadieno*. Tesis de Licenciatura. Universidad del valle. Santiago de Cali.
12. Hohenberg P., Khon W. (1964). *Inhomogeneous electron gas*, Phys. Rev. 136, B864-B871.
13. Jensen, F. *Introduction to computational Chemistry*. New York: Wiley Sons, Cap. 2-6.
14. Levine, N. I. (2005). *Química Cuántica*, (5ª ed.), España: Pearson Prentice Hall.
15. Lipkowitz, K. B., Boyd, D. B. (1990). *Basis Sets for Ab Initio Molecular Orbital Calculations and Intermolecular Interactions*. Reviews in Computational Chemistry, 1.
16. Li, L., Maoshuang., Keqing Z., Tian (2001)., Anmin. *Semi-empirical quantum chemical study on structure-activity relationship in monocyclic-β-lactam antibiotics*. Elsevier 545, 1-5.
17. Madigan, M. T., Martinko, J. M., Parker. J. (2005). Brock *Biología de los microorganismos*, (10 ed.), España: Pearson Prentice Hall,
18. Maskill, H. (2006). *The Investigations of Organic Reactions and Their Mechanisms*: Oxford.
19. Mortimer, C. E. (1983). *Química*. México: Iberoamérica.

20. Nicolás, M., Marín, E. Castro, F., Miranda, R. (2006). *Algunos aspectos básicos de la química computacional*. México: Comité editorial FES-C.
21. Parr, R. Pearson, R. (1964). J. Am. Chem. Soc. 7512-7516P. Hohenberg, W. Khon, Inhomogeneous electron gas, Phys. Rev. 136, B864.
22. Piatkin K. (1968). *Microbiología* Moscú: MIR.
23. Pretsch, E., Bühlmann P., (2000). Affolter C; *Structure Determination of Organic Compounds*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
24. Ramalingam, M. Sethuraman, V., Sundaraganesan, N., (2011). *Molecular structure, vibrational spectroscopic, first order hyperpolarizability and HOMO-LUMO studies of 7-amino-8-oxo-3-vinyl-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid*. Elsevier Acta Part A 78, 660-669.
25. Rode, J. E. Dobrowolski J. (2003). *Density functional IR, Raman, and VCD spectra of Halogen substituted β -lactams*. Elsevier, 705-717
26. Sáez, J. (2007). *Estudio teórico de mecanismos de reacciones orgánicas*. Valencia, España.
27. Salter, J. C., (1974). *Quantum Theory of Molecules and Solids: The Self-Consistent Field form Molecules and Solids*. New York, Mc Graw-Hill, Vol. 4.
28. Solá, M. (2001). *Principios fundamentales de reactividad química basados en la estructura electrónica de las moléculas*. Anales de la Real Sociedad Española de Química. España.
29. Swaminathan, J. Ramalingam, M., Sethuraman, V., Sundaraganesan, N. (2010). *FT-IR, FT-Raman, ab initio and DFT structural and vibrational frequency analysis of 6-aminopenicillanic acid*. Elsevier, Part A 183-190.
30. Tomasz, A. (1981). *Penicillin tolerance and the control of murein hydrolases* In: Salton MRJ, Shockman GD, New York Academic Press, 227-247.
31. Tozer, D., Sablon N., De Proft, F and Geerlings P. (2007). *On the position of the potential wall in DFT temporary anion calculations*. Journal Chem. Phys. 9, 5580-5584.
32. Vázquez, M. A. (2000). *Síntesis de 1-N-aryl-4-aryl-3-cloro azetidina-2-onas con posible actividad biológica promovidas por irradiación Infrarroja*. Tesis de Maestría. IPN.
33. water.me.vccs.edu/courses/ENV108/lesson5b.htm.
34. Walsh C. (2003). *Where will new antibiotics come from?*. Nature Reviews Microbiology 1:65-70

Apéndice 1

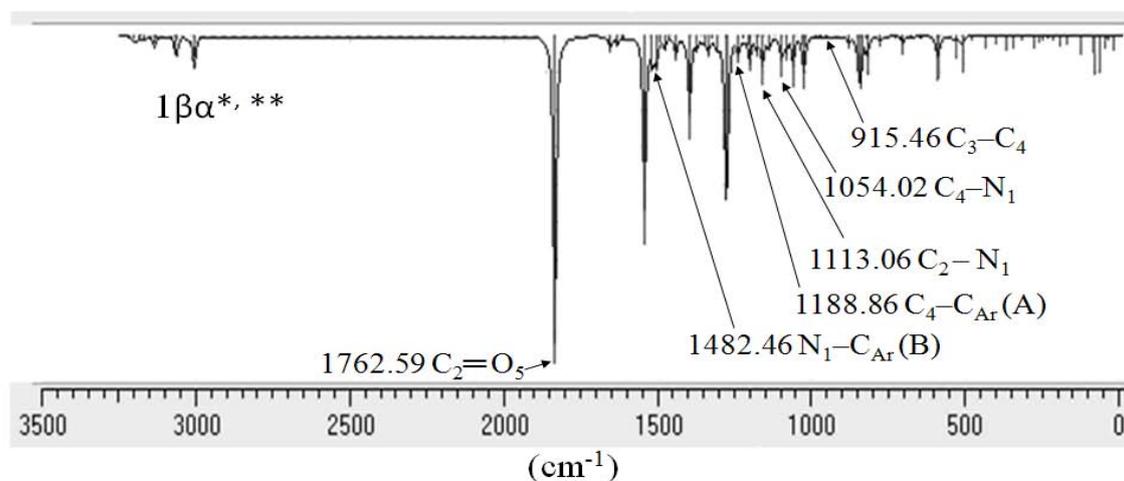
Longitudes de enlace obtenidos por Rayos X ³² y determinados a nivel teórico para la molécula 1β _α , en Amstrongs (Å)			
Enlace	Experimental	Teórico	Desviación
Br₃₄-C₁₀	1.897	1.916	-0.019
N₁-C₂	1.351	1.380	-0.029
C₄-N₁	1.485	1.481	0.004
C₁₉-C₂₂	1.383	1.397	-0.014
C₁₀-C₁₃	1.393	1.391	0.002
C₂₄-C₂₁	1.382	1.386	-0.004
O₂₉-C₂₀	1.378	1.364	0.014
C₄-C₉	1.494	1.508	-0.014
C₁₂-C₉	1.383	1.397	-0.014
C₂₃-C₂₀	1.379	1.397	-0.018
C₁₄-C₁₁	1.374	1.392	-0.018
C₂-C₃	1.527	1.540	-0.013
Cl₈-C₃	1.757	1.793	-0.036
N₁-C₉	1.419	1.409	0.010
C₉-C₂₁	1.375	1.402	-0.027
C₁₀-C₁₄	1.362	1.392	-0.030
C₂₄-C₂₀	1.379	1.399	-0.020
C₁₃-C₁₂	1.385	1.393	-0.008
O₂₉-C₃₀	1.412	1.422	-0.010
C₃-C₄	1.565	1.565	0.000
C₂₃-C₂₂	1.371	1.394	-0.023
O₅-C₂	1.209	1.203	0.006
C₉-C₁₁	1.381	1.398	-0.017

Apéndice 2

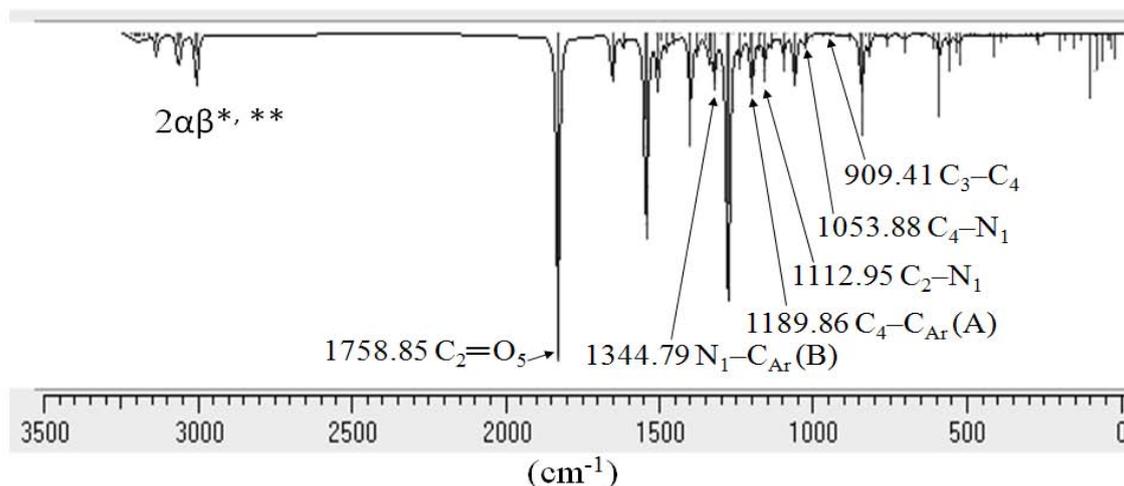
Ángulos de enlace obtenidos por Rayos X³² y determinados a nivel teórico para la molécula 1β_α, en grados(°)

Ángulo	Experimental	Teórico	Desviación
C ₂ -N ₁ -C ₉	133.3	132.9	0.4
C ₉ -N ₁ -C ₄	130.5	131.0	-0.5
C ₂₁ -C ₁₉ -N ₁	119.9	120.1	-0.2
C ₁₄ -C ₁₀ -C ₁₃	120.8	121.1	-0.3
C ₁₃ -C ₁₀ -Br ₃₄	119.3	119.5	-0.2
C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₀	118.3	119.0	-0.7
C ₁₉ -C ₂₁ -C ₂₄	120.1	120.3	-0.2
C ₉ -C ₁₂ -C ₁₃	121.5	121.1	0.4
C ₁₀ -C ₁₄ -C ₁₁	119.9	119.2	0.7
C ₂₃ -C ₂₀ -C ₂₄	119.4	119.3	0.1
C ₁₁ -C ₉ -C ₁₂	118.3	118.8	-0.5
C ₁₂ -C ₉ -C ₄	120.3	119.5	0.8
C ₄ -C ₂ -Cl ₈	117.2	116.5	0.7
O ₅ -C ₁ -N ₁	133.5	133.1	0.4
C ₂₁ -C ₁₉ -C ₂₂	120.0	119.4	0.6
C ₂₂ -C ₁₉ -N ₁	120.1	120.5	-0.4
C ₁₄ -C ₁₀ -Br ₃₄	119.8	119.5	0.3
C ₂₀ -C ₂₄ -C ₂₁	120.1	120.5	-0.4
C ₂₀ -O ₂₉ -C ₃₀	118.8	118.6	0.2
N ₁ -C ₄ -C ₉	116.0	117.3	-1.3
C ₉ -C ₄ -C ₂	117.9	116.9	1.0
C ₂₂ -C ₂₃ -C ₂₀	120.9	120.3	0.6
C ₂₃ -C ₂₀ -O ₂₉	115.7	124.8	-9.1
O ₂₉ -C ₂₀ -C ₂₄	124.9	115.9	9.0
C ₁₁ -C ₉ -C ₄	121.3	121.7	-0.4
C ₁₄ -C ₁₁ -C ₉	121.1	120.9	0.2
C ₁ -C ₂ -Cl ₈	114.1	115.8	-1.7
C ₂₃ -C ₂₂ -C ₁₉	119.5	120.2	-0.7
O ₅ -C ₁ -C ₂	134.6	135.7	-1.1
C ₂ -N ₁ -C ₄	96.1	95.8	0.3
N ₁ -C ₄ -C ₃	85.5	86.6	-1.1
C ₄ -C ₃ -C ₂	86.1	86.3	-0.2
C ₃ -C ₂ -N ₁	91.9	91.1	0.8

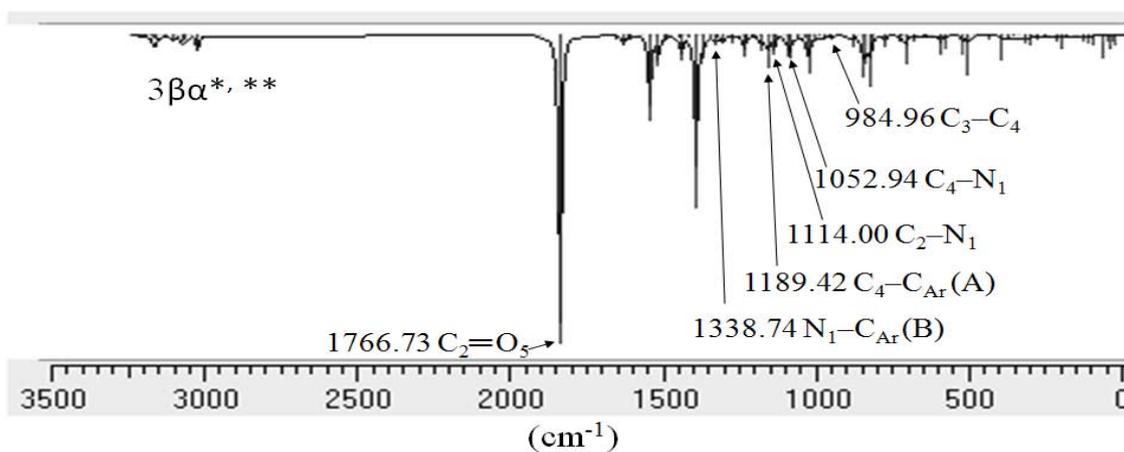
Apéndice 3



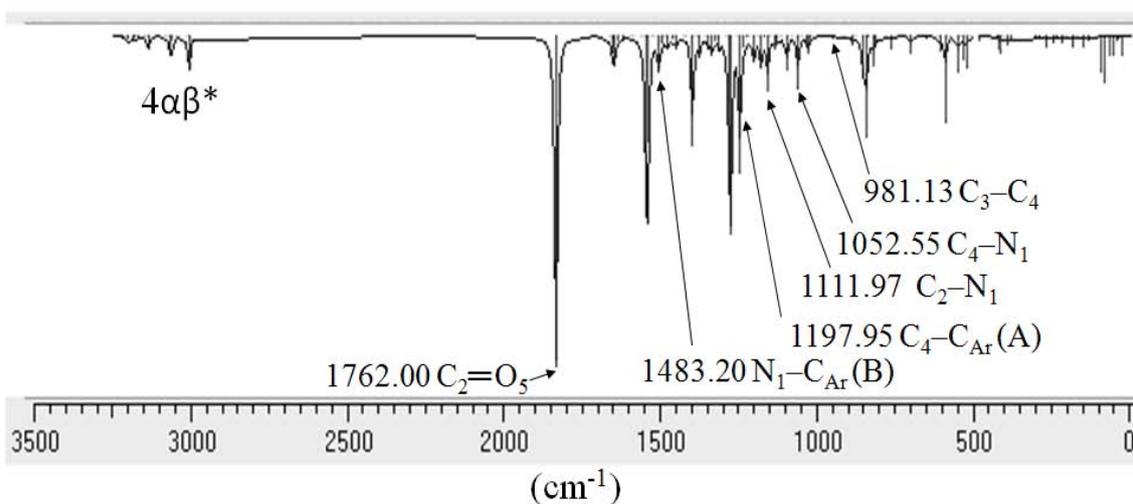
Espectro 1. IR para $1\beta\alpha^*, **$, calculado con B3LYP/6-311G+(d,p).



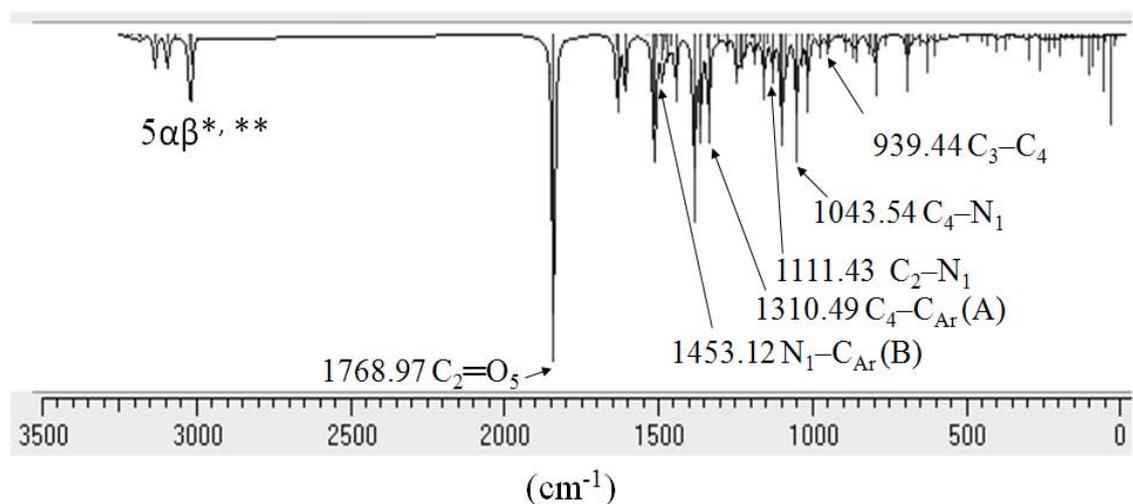
Espectro 2. IR para $2\alpha\beta^*, **$, calculado con B3LYP/6-311G+(d,p).



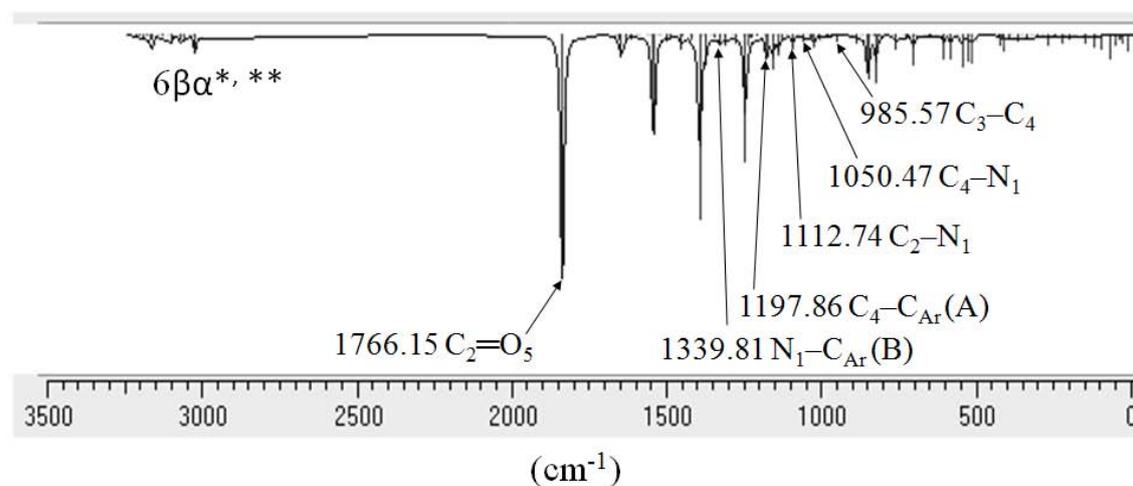
Espectro 3. IR para $3\beta\alpha^*, **$, calculado con B3LYP/6-311G+(d,p).



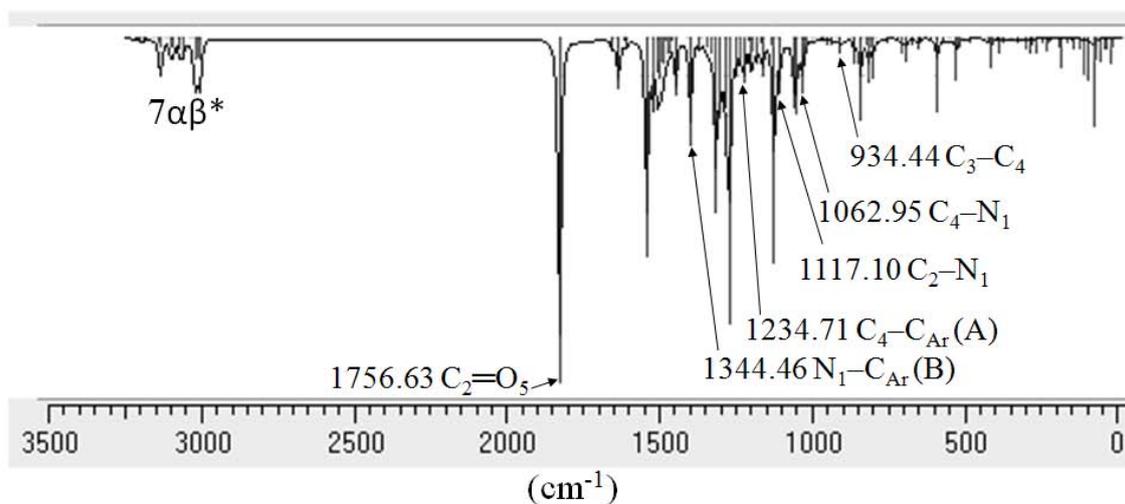
Espectro 4. IR para 4 $\alpha\beta^*$, calculado con B3LYP/6-311G+(d,p).



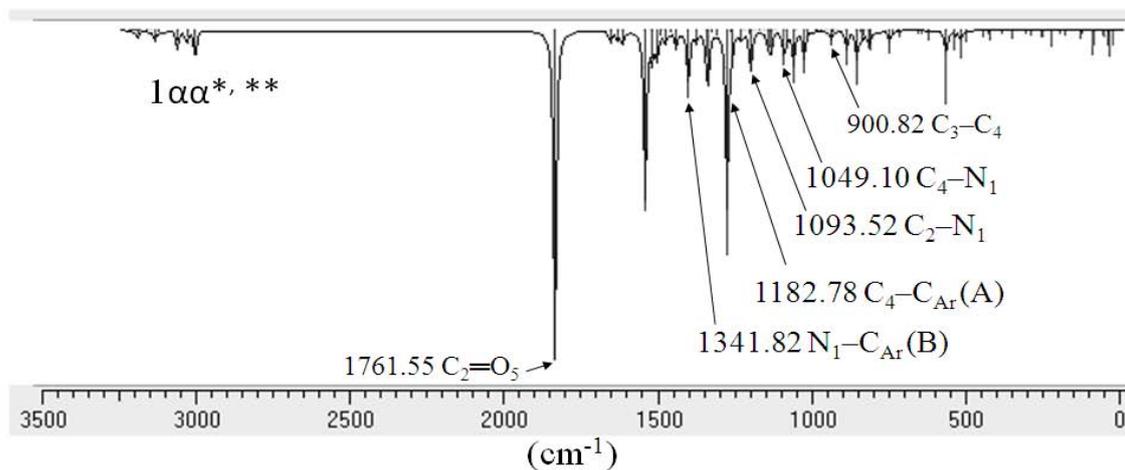
Espectro 5. IR para 5 $\alpha\beta^*$, **, calculado con B3LYP/6-311G+(d,p).



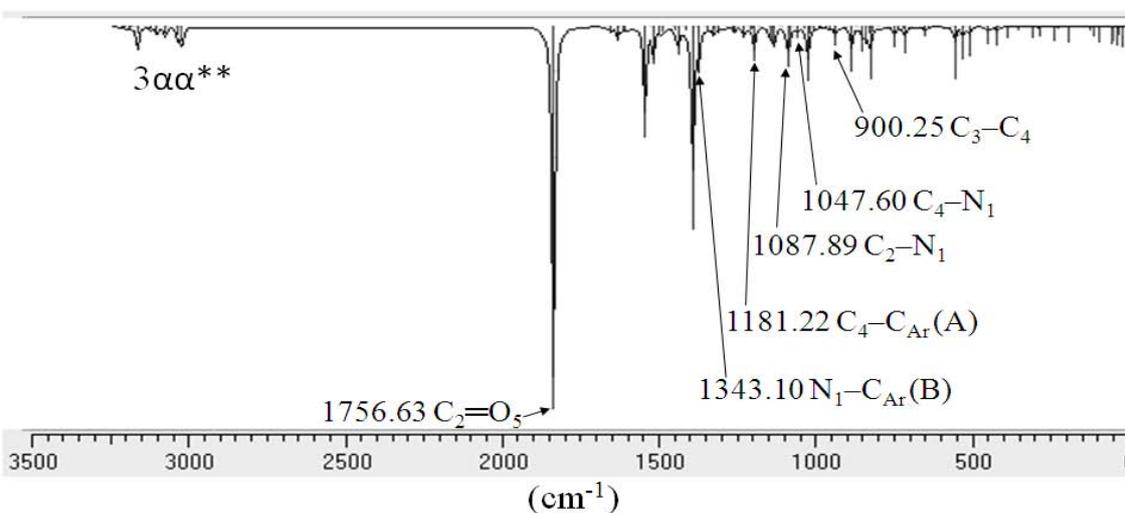
Espectro 6. IR para 6 $\beta\alpha^*$, **, calculado con B3LYP/6-311G+(d,p).



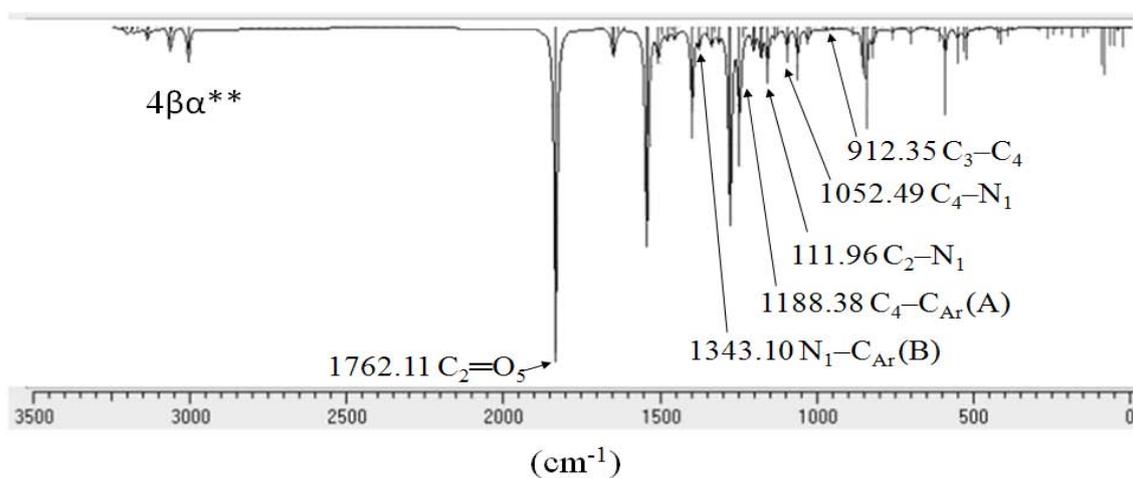
Espectro 7. IR para 7 $\alpha\beta^*$, calculado con B3LYP/6-311G+(d,p).



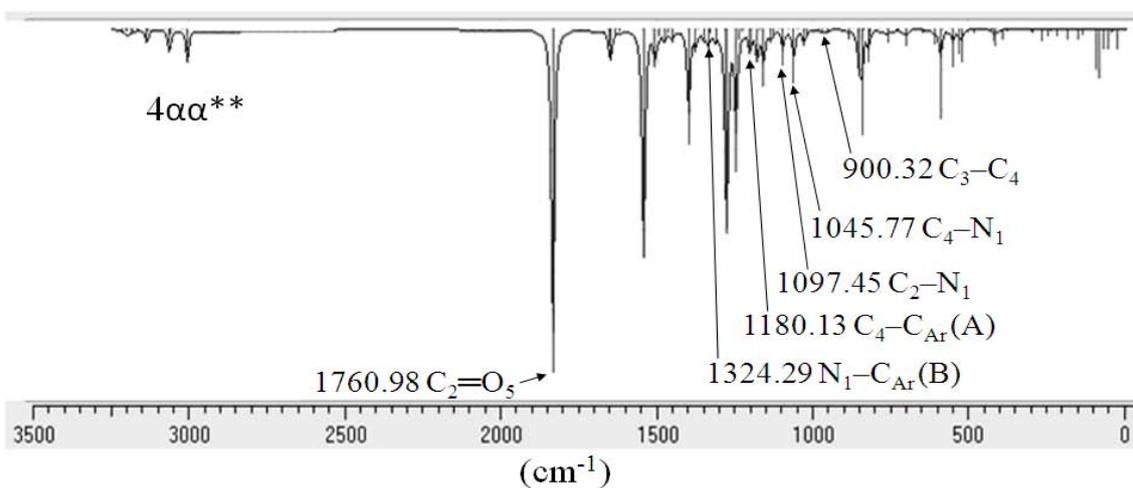
Espectro 8. IR (KBr) para 1 $\alpha\alpha^{**}$.



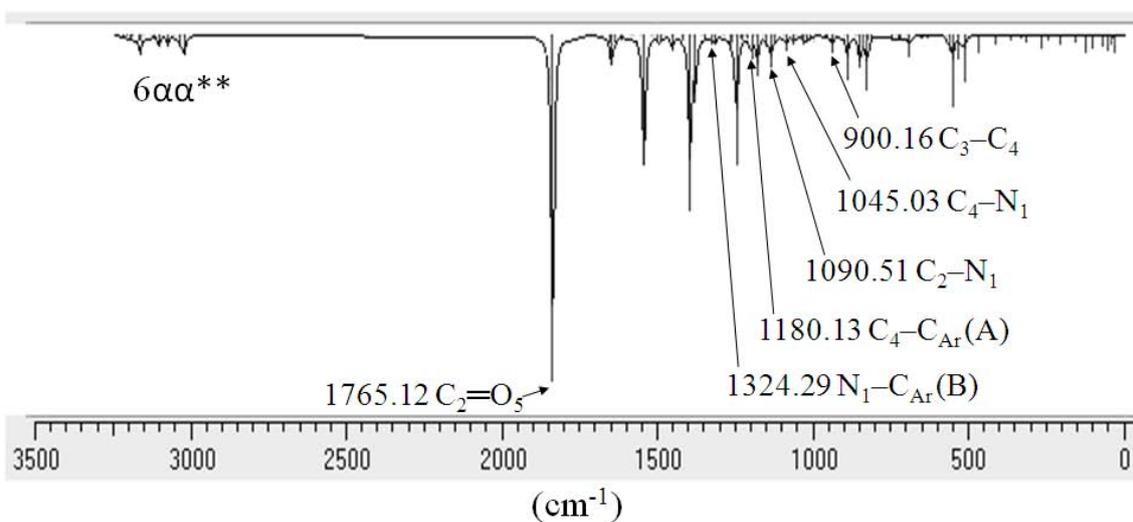
Espectro 9. IR (KBr) para 3 $\alpha\alpha^{**}$.



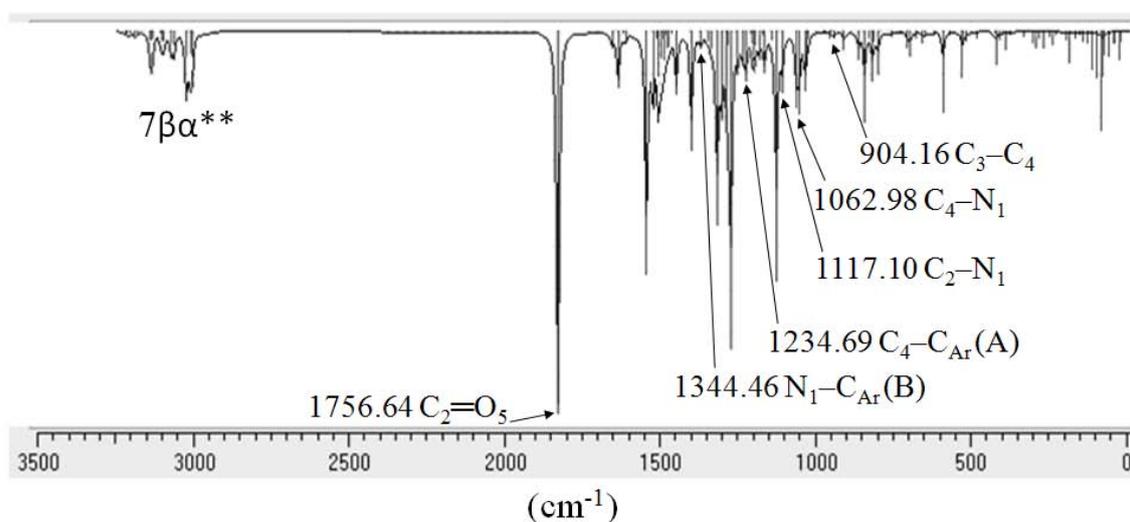
Espectro 10. IR (KBr) para 4βα**.



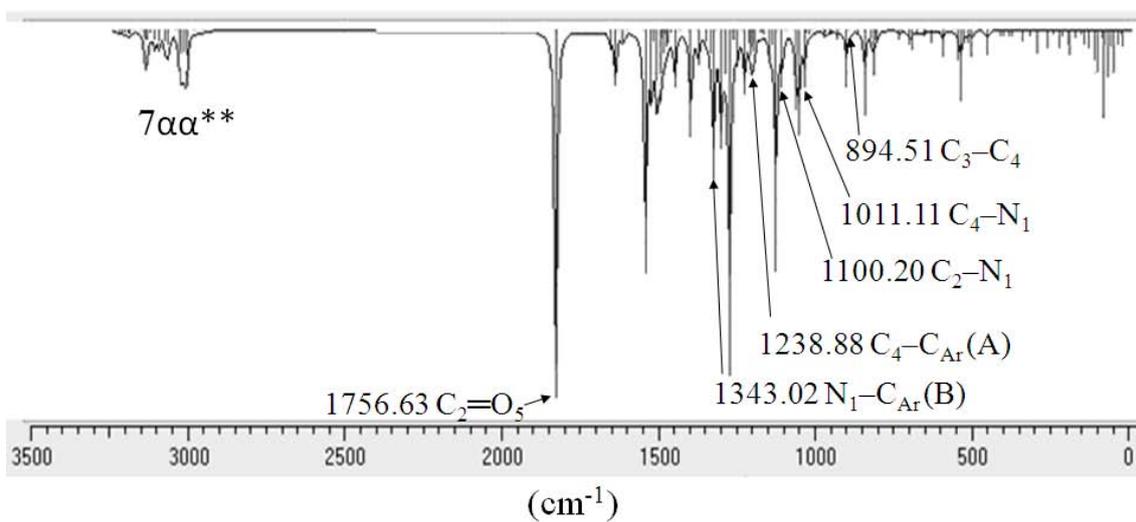
Espectro 11. IR (KBr) para 4αα**.



Espectro 12. IR (KBr) para 6αα**.

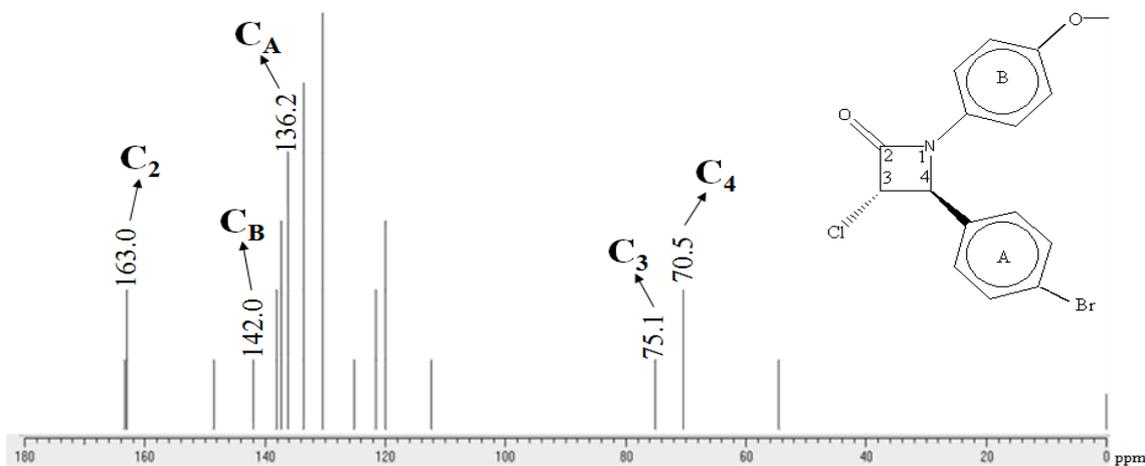


Espectro 13. IR (KBr) para 7βα**.

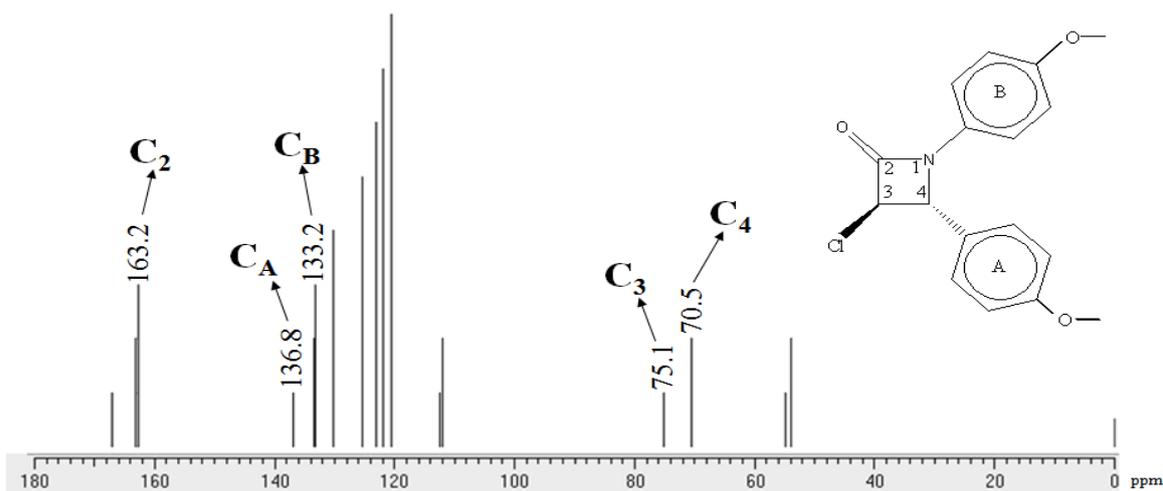


Espectro 14. IR (KBr) para 7αα**.

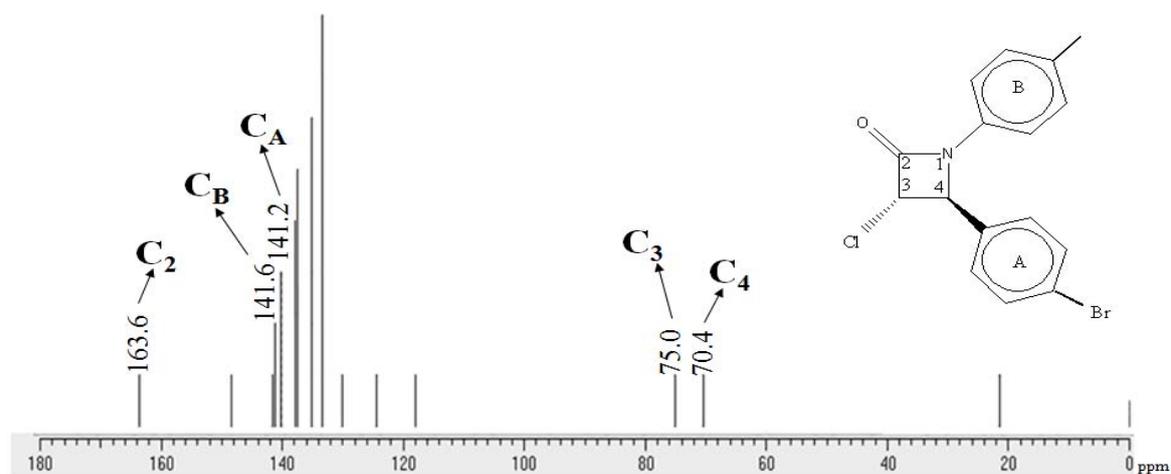
Apéndice 4



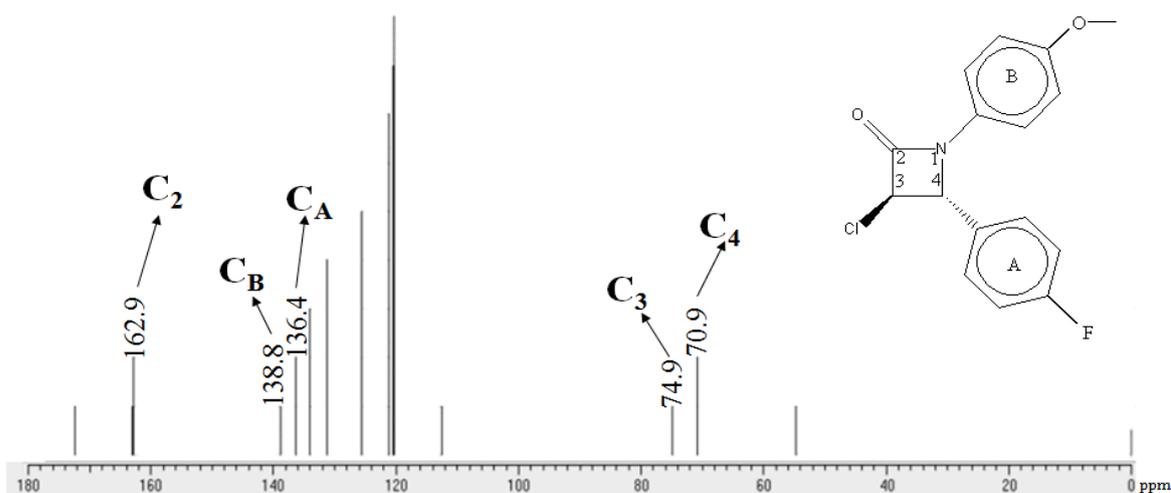
Espectro 15. RMN¹³C para **1β**^{**}, calculado con B3LYP/6-311G+(d,p).



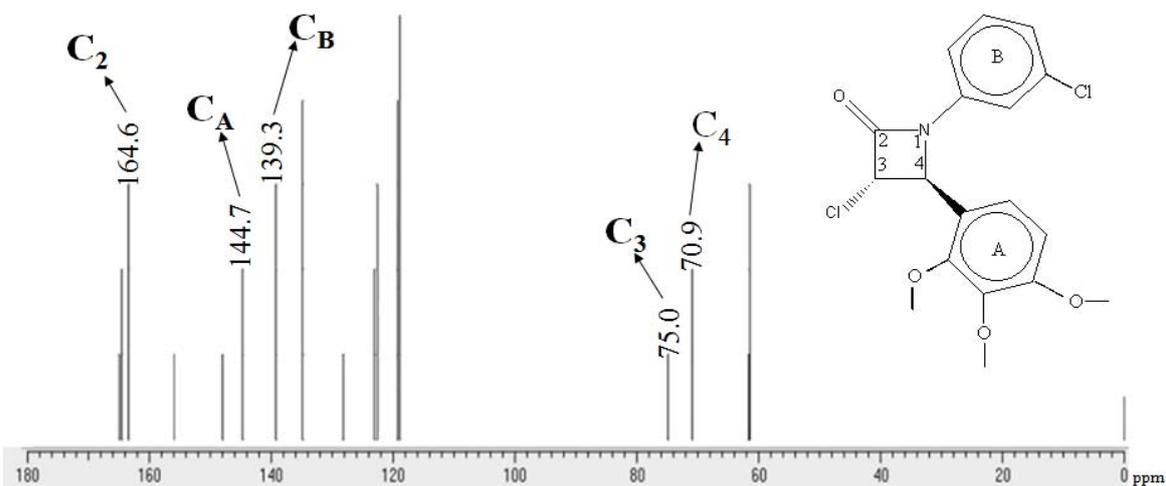
Espectro 16. RMN¹³C para **2α**^{**}, calculado con B3LYP/6-311G+(d,p).



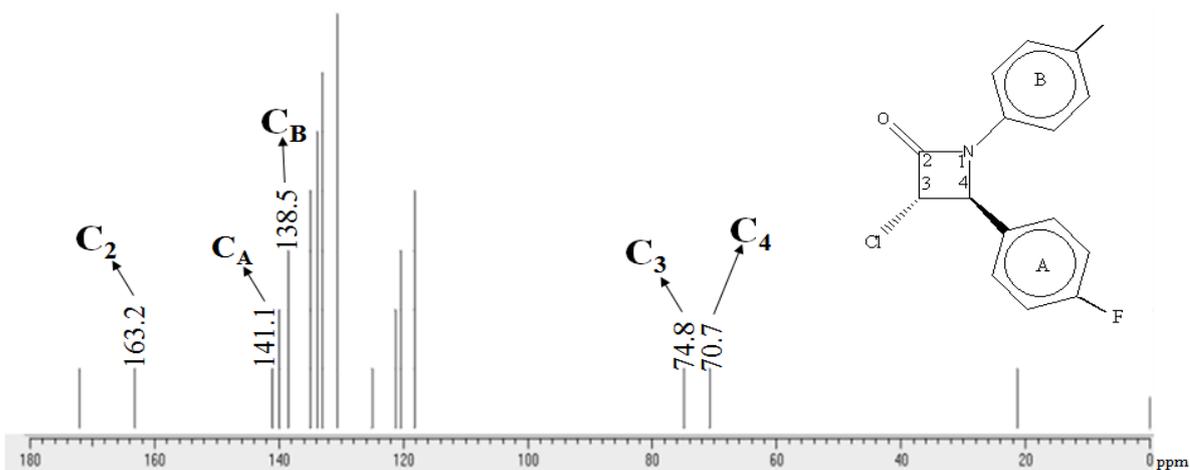
Espectro 17. RMN¹³C para **3β**^{**}, calculado con B3LYP/6-311G+(d,p).



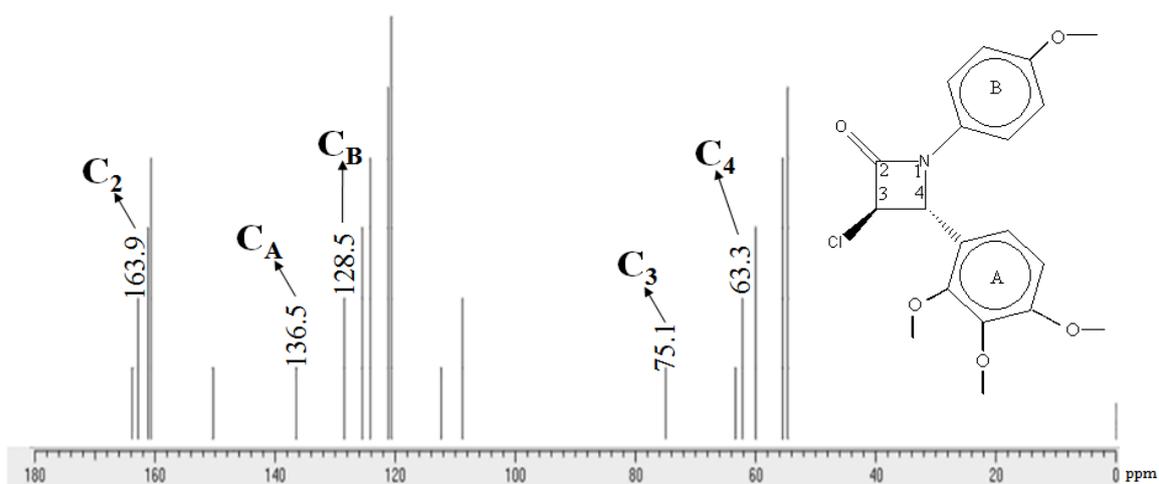
Espectro 18. RMN¹³C para **4aβ***, calculado con B3LYP/6-311G+(d,p).



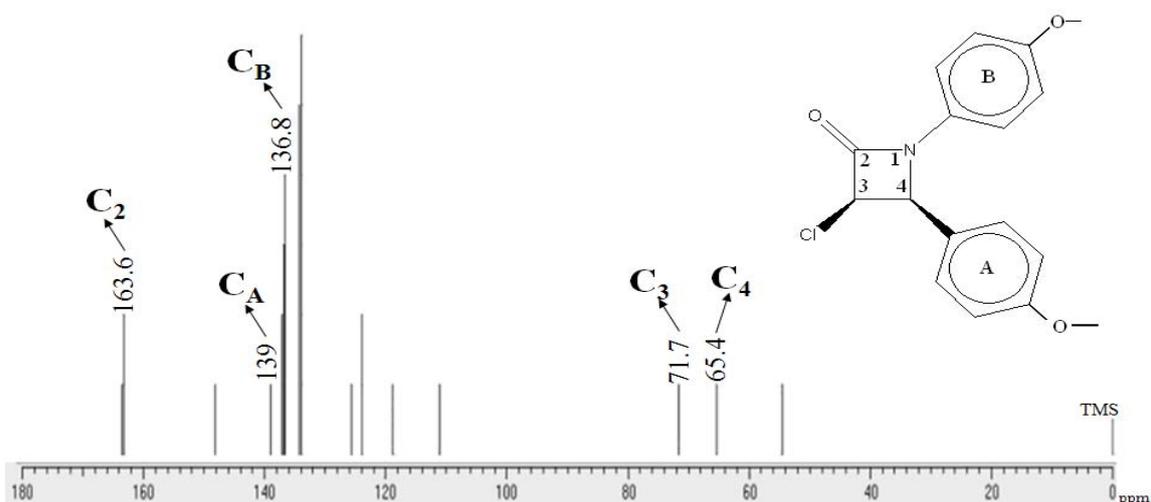
Espectro 19. RMN¹³C para **5aβ****, calculado con B3LYP/6-311G+(d,p).



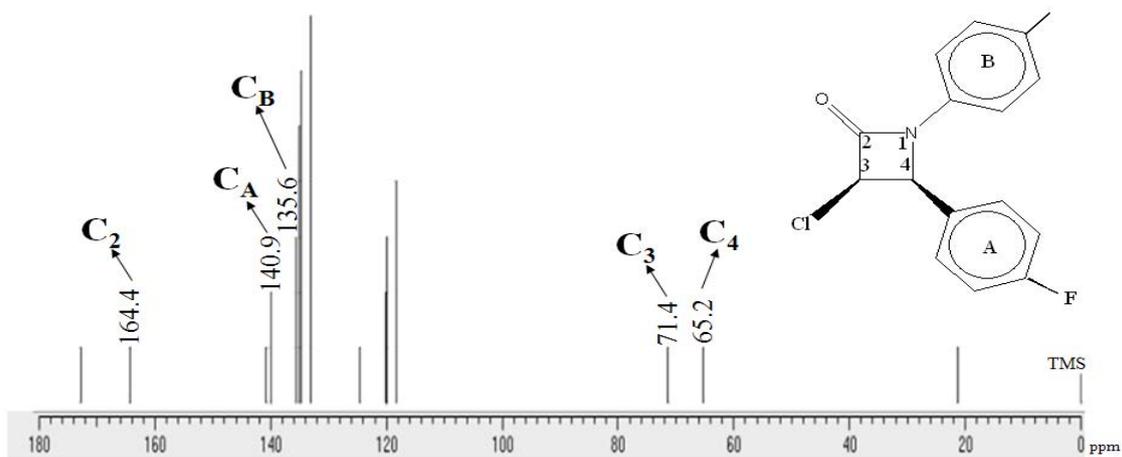
Espectro 20. RMN¹³C para **6aβ****, calculado con B3LYP/6-311G+(d,p).



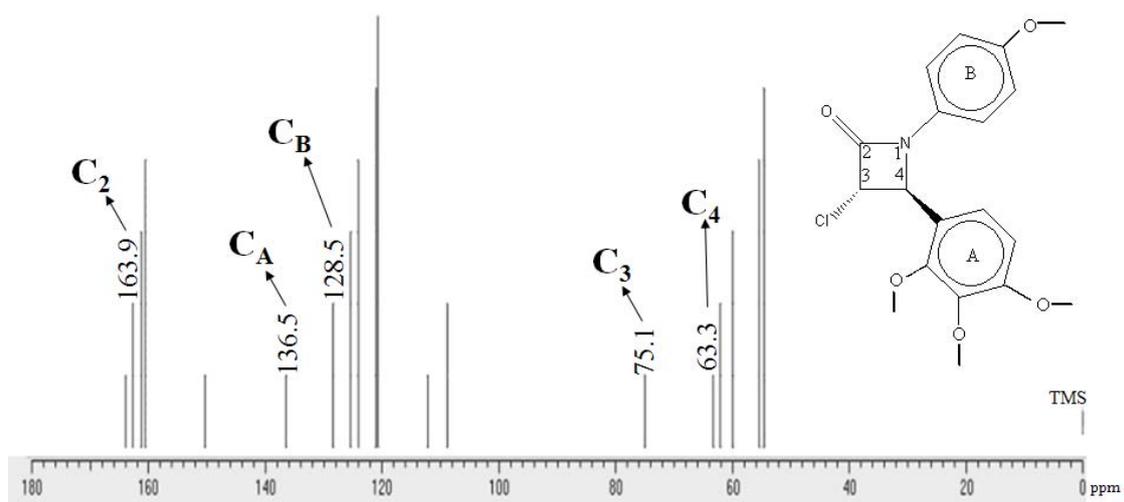
Espectro 21. RMN ^{13}C para $7\alpha\beta^*$, calculado con B3LYP/6-311G+(d,p).



Espectro 22. RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) para $1\alpha\alpha^{**}$.



Espectro 23. RMN ^{13}C (DMSO- d_6 /TMS) para $6\alpha\alpha^{**}$.



Espectro 24. RMN ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$) para $7\beta\text{a}^{**}$.