

## FOTOTOXICIDAD DE MEDICAMENTOS SULFAS Y SU REACTIVIDAD FRENTE AL OXÍGENO MOLECULAR SINGULETE

Cristina Valencia Uribe<sup>a</sup>, Eduard Alejandro Tobón<sup>a</sup>, Fernando Figueredo<sup>\*b</sup>,  
Diana Patricia Henao<sup>\*a</sup>

### RESUMEN

Los medicamentos sulfas son utilizados en diferentes patologías. Sin embargo, estudios previos reportan inestabilidad fotoquímica, lo cual en algunos casos puede asociarse al carácter fotosensibilizador en la generación de especies activas del oxígeno, especialmente el oxígeno singulete. En este trabajo se presentan los avances en referencia a las características de reactividad frente a especies electrofílicas, como el oxígeno singulete de la acetazolamida, evaluadas a través de estudios teóricos, con la determinación de índices de Fukui (DFT), a través del cálculo de las cargas de Mulliken. Paralelamente, también se abordó el estudio de los mapas de potencial electrostático y de algunos parámetros relacionados con la teoría de átomos en moléculas AIM. En el análisis de los índices de reactividad de Fukui, se observa la tendencia a reaccionar con electrofilos por parte del azufre dentro del anillo, orientando la interacción entre acetazolamida y oxígeno excitado a privilegiar la formación de un intermediario polar. Por otra parte, el estudio de la topología molecular a través de las superficies de isopotencial electrostático, señala otros sitios reactivos frente a los electrofilos, incluyendo los nitrógenos del anillo, los cuales pueden llevar a una tendencia a una cicloadición concertada.

**Palabras clave:** Acetazolamida, sulfas, fototoxicidad, índices de reactividad, oxígeno singulete.

## PHOTOTOXICITY OF DRUGS SULFAS AND REACTIVITY WITH SINGLET MOLECULAR OXYGEN

### ABSTRACT

Sulfas medicines are used in various pathologies. However, previous studies reported photochemical instability, which in some cases can be linked to a photosensitizer in the generation of active oxygen species, especially singlet oxygen. This paper presents advances in reference to the characteristics of reactivity compared to electrophilic species such as singlet oxygen with acetazolamide, as assessed through theoretical studies, with the determination of Fukui indexes (DFT), through the calculation of Mulliken charges. In

---

<sup>a</sup> Laboratorio de Química Experimental, Escuela de Química - Facultad de Ciencias. Universidad Nacional de Colombia Sede Medellín, AA 568. Calle 59A No 63 – 20 Medellín - Colombia - PBX (57)(4) 4309362

<sup>b</sup> Grupo de Química Teórica. Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá, AA 14490  
\* Calle 44 No. 45-67 Bloque B9, Unidad Camilo Torres Bogotá D.C. - Colombia  
Teléfono: +57(1)3165000, ext 10609, 10616

<sup>\*</sup> E-mails: gcvalenc@unal.edu.co, dianahenao@yahoo.com, fafigueredon@unal.edu.co, edutobon78@hotmail.com

parallel, also addressed the study of surfaces of electrostatic isopotencial and some parameters related to the theory of atoms in molecules AIM. In the analysis of the Fukui indexes, there is a tendency to react with electrophilic by the sulfur in the ring, directing and acetazolamide interaction between oxygen excited to favor the formation of an intermediate polar. Furthermore the study of the molecular topology through, says other sites compared with electrophilic reagents, including nitrogen ring, which could lead to a tendency for a concerted cycle addition.

**Key words:** Acetazolamide, sulfas, phototoxicity, reactivity indexes, singlet oxygen.

## INTRODUCCIÓN

Los medicamentos sulfas contienen el farmacoforo *para*-amino-bencensulfanamida (figura 1) y son utilizados en diversas patologías<sup>1</sup>, entre las que se destacan su uso como antibióticos (sulfametaxazol, la sulfadiazina<sup>2</sup> y el sulfisoxazol), diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida y acetazolamida) y anti-diabéticos (glibenclamida, tolbutamida y glicazida). En general, se reporta fototoxicidad asociada al suministro de estos medicamentos, especialmente por diuréticos (bemetazida, bendroflumetazida, benzilhidroclotiazida, bumetanida, butizida, hidroclorotiazida, hidroflumetazida, triclorometiazina y politiazida) y anti-diabéticos (glibenclamida y la gliquidona);<sup>3,4,5</sup> además, se ha demostrado que este proceso es mediado por especies reactivas del oxígeno como el oxígeno singulete y que varios de estos medicamentos en presencia de luz UV, tienen participación en procesos de peroxidación lipídica<sup>6</sup>.

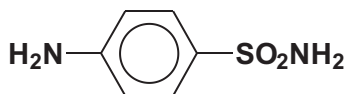
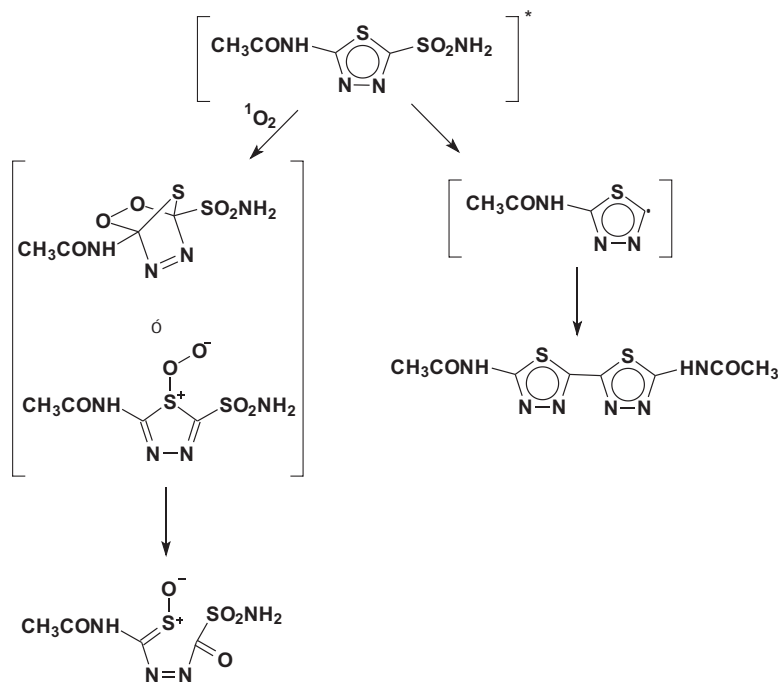


Figura 1. *para*-amino-bencensulfonamida

El caso específico de la furosemida<sup>4</sup>, muestra efectos fototóxicos similares en condiciones aeróbicas y anaeróbicas en metanol y buffer acuoso a pH 7,4, generando tres foto-productos con rendimiento cuántico  $\phi_{rxn}=0,38$ . Éstos incluyen pérdida de cloro, descarboxilación y la sustitución del grupo carboxilo, por el grupo hidroxilo. En la reacción en presencia de rosa de bengala y tetrafenil fosfina (TPP) como fotosensibilizadores, donde no se observaron en esta ocasión productos de foto-degradación; pero al evaluar la generación de oxígeno molecular singulete con 2,5-dimetilfurano 2,5-DMF como actinómetro, se evidenció la pérdida del cloro. Adicionalmente se han abordado estudios del efecto del solvente<sup>7</sup> y reportado dos productos de foto-oxidación con oxígeno singulete en presencia de TPP, que incluyen una imina y un butenólido, donde se propone la interacción del oxígeno singulete con el segmento furánico del medicamento.

De forma similar, para la foto-descomposición de la acetazolamida<sup>3</sup> también se reporta formación de productos en condiciones aeróbicas y anaeróbicas, con un rendimiento cuántico  $\phi_{\Delta}=0,24$  en la formación de productos y cuya interacción propuesta luego de obtener la molécula en estado excitado, implica dos rutas de reacción que se muestran en la figura 2, donde se verificó la participación de oxígeno singulete al evaluar la reacción en presencia de

varios sustratos atrapadores de  $^1\text{O}_2$  ( $^1\Delta_g$ ), observando reducción de los productos obtenidos hasta en un 40%



**Figura 2.** Foto descomposición de la acetazolamida desde el estado excitado

Para la foto-descomposición de las tiazidas<sup>8</sup> como hidroclorotiazida, clorothiazida y triclorometiazida en presencia de oxalato férrico (III) como actinómetro, se reportan rendimientos cuánticos de  $0,051\pm 0,04$ ;  $0,019\pm 0,01$ , y  $0,064\pm 0,04$ , respectivamente, donde se observa pérdida del cloro y fragmentación del  $\text{SO}_2\text{NH}_2$

Es importante notar que en estos procesos de foto descomposición de los medicamentos sulfas se evidencia la participación de especies activas del oxígeno, en especial el oxígeno singulete vinculado al desarrollo de fototoxicidad, por lo que resulta importante evaluar la efectividad en la predicción de los sitios de interacción electrofílica en los medicamentos sulfas, a través del análisis de estructura y reactividad e incluyendo la evaluación con índices de reactividad local, y el análisis de los resultados en paralelo con los resultados experimentales. Este trabajo entonces, pretende contribuir de forma inicial en la evaluación de la reactividad de la acetazolamida y, en general, al estudio de los mecanismos de reacción de esta familia de compuestos.

La reactividad de las moléculas, puede abordarse a través de aproximaciones teóricas, donde son justamente los resultados experimentales los que permiten apreciar lo adecuado de los modelos y métodos empleados. Por ejemplo la Teoría de los Funcionales de la Densidad

plantea la energía de una molécula en términos de la densidad electrónica  $E(\rho)^9$ , en lugar de la Función de Onda y utiliza el Teorema de Hohenberg-Kohn (1964) donde la densidad electrónica determina el potencial externo  $v(r)$  [1], y cuya integral por condición de normalización, es igual al número total de electrones  $N$  [2].

$$E[\rho(r), v(r)] \quad [1]$$

$$\int \rho(r) dr = N \quad [2]$$

En consecuencia, la energía del sistema químico es planteada en términos, tanto del número de electrones como del potencial externo, pudiéndose presentar como funcional de  $N$  y de  $v(r)$  [3]<sup>10</sup>.

$$E[N, v(r)] \quad [3]$$

Teniendo en cuenta las definiciones del potencial químico electrónico  $\mu$  a un potencial externo constante [4] y la densidad electrónica [5], los cambios en la energía pueden expresarse como se presenta en la ecuación [6]

$$\mu = \left( \frac{dE}{dN} \right)_v \quad [4]$$

$$\rho(\vec{r}) = \left[ \frac{dE}{dv(\vec{r})} \right]_N \quad [5]$$

$$dE = \mu dN + \int \rho(\vec{r}) dv(\vec{r}) d\vec{r} \quad [6]$$

Es importante notar que la evaluación de los cambios en la energía relativos al número de electrones y al potencial químico externo, generan un conjunto de propiedades globales y locales, que dan cuenta de la reactividad del sistema y su selectividad, respectivamente. En particular, entre los índices globales se incluyen el potencial químico  $\mu$ , la dureza absoluta  $\zeta$ , la blandura  $S$  y el índice de electrofilicidad  $\omega$ .

El potencial químico [4] expresa la tendencia de un electrón a escapar de la nube electrónica y puede calcularse usando la aproximación de diferencias finitas, con base al primer potencial de ionización  $I$  y la afinidad electrónica  $A$ , como se presenta en las ecuaciones [7] y [8], respectivamente, obteniéndose como resultado la electronegatividad de Pauling y Mulliken, pero de signo contrario [9].

$$I = E_{(N-1)} - E_{(N)} \quad [7]$$

$$A = E_{(N+1)} - E_{(N)} \quad [8]$$

$$\mu = -\frac{1}{2}(I + A) \quad [9]$$

En cuanto a los índices de reactividad local como función del potencial químico electrónico externo, se incluyen los índices de Fukui, los cuales reflejan la sensibilidad del potencial químico frente a una perturbación externa, expresada como la variación en la densidad electrónica de los diferentes sitios de la molécula frente al cambio en el número de electrones, donde el hecho de que el potencial externo sea constante implica que los núcleos permanecen estáticos. En la medida en que se observa un mayor cambio en la densidad electrónica, el sistema será más reactivo en su punto  $r$ , porque se genera un gradiente de potencial químico que induce una mayor transferencia de carga.

$$f(r) = \left[ \frac{\delta\mu}{\delta\nu(r)} \right]_N = \left[ \frac{\partial\rho(r)}{\partial N} \right]_{\nu} \quad [10]$$

Estos índices de reactividad de Fukui o funciones de Fukui condensadas<sup>11</sup>, definidos como el cambio en la densidad electrónica de los orbitales de frontera LUMO y HOMO frente a las interacciones con un nucleófilo o un electrofilo, respectivamente, teniendo en cuenta que se pierde o gana un electrón ( $\partial N=1$ ), permiten estimar la reactividad local frente al ataque nucleofílico  $f^+(r)$ , electrofílico  $f^-(r)$  o radicalario  $f^0(r)$ , como se indica a continuación:

$$f^+(r) \approx \rho_{LUMO}(r) \quad [11]$$

$$f^-(r) \approx \rho_{HOMO}(r) \quad [12]$$

$$f^0(r) \approx \frac{1}{2}(\rho_{HOMO}(r) - \rho_{LUMO}(r)) \quad [13]$$

Sin embargo, dada la discontinuidad de la variación de la densidad electrónica con respecto al número de electrones  $N$ , se utiliza la aproximación de diferencias finitas, introduciendo las derivadas por la derecha, es decir al agregar electrones al sistema. En consecuencia  $f^-(r)$  puede calcularse como la diferencia de cargas netas de cada átomo en la molécula neutra y el respectivo ion, después de que se le retira un electrón. De forma similar para  $f^+(r)$ , será la diferencia de cargas del anión y el átomo neutro, considerando en cada caso el signo correspondiente al cambio del número de electrones  $\Delta N < 0$  para  $f^-(r)$  y  $\Delta N > 0$  para  $f^+(r)$ , resultando entonces las siguientes ecuaciones

$$f_x^- = [q_x(N) - q_x(N-1)] / \Delta N \quad [14]$$

$$f_x^+ = [q_x(N+1) - q_x(N)] / \Delta N \quad [15]$$

Debe tenerse presente que las funciones de Fukui son siempre positivas y valores negativos no tienen significado físico, pues son función de la densidad de carga. También es

interesante resaltar que para moléculas muy grandes, la densidad electrónica puede diluirse y en consecuencia se apreciarán diferencias tan pequeñas que no permiten dar cuenta de la selectividad en la reactividad.

Para el cálculo de las cargas puede utilizarse el método del análisis poblacional, que permite particionar la densidad electrónica o en su defecto la función de onda, en cargas localizadas sobre los núcleos, órdenes de enlace, entre otros. En cuanto a las cargas, éstas no se observan experimentalmente, pero es posible realizar el análisis de fracciones de carga que se depositan en los dominios de los átomos en función de la probabilidad de que el electrón se encuentre cercano a un átomo determinado, en un porcentaje de tiempo.

Particularmente, el análisis poblacional de Mulliken no refleja la electronegatividad de los átomos involucrados, pues sugiere que el solapamiento entre dos orbitales es compartido de forma equivalente. El análisis de población natural (NPA), por otra parte, nos permite obtener ocupaciones y cargas, en la cual no se utilizan los orbitales moleculares directamente; se recurre a los orbitales naturales, que son las funciones propias de la matriz densidad reducida de primer orden. Estos orbitales naturales están localizados y son ortogonalizados.

Los aspectos en la geometría, como hibridaciones, coordenadas y órdenes de enlace, tienen implicaciones en la disponibilidad de electrones frente a las interacciones con especies electrofílicas. Por ejemplo, el orden de enlace (*O.E.*), a la luz de la teoría de orbital molecular [16] nos permite estimar el número de enlaces entre pares de átomos en una molécula y está relacionado directamente con la longitud de enlace y su energía. En general, un mayor orden de enlace corresponde a una mayor energía y a una menor longitud del mismo. También es posible apreciar una relación directa con la hibridación, pues a medida que aumenta el carácter *s* en el orbital híbrido, la densidad electrónica estará más cercana al núcleo y por tanto los electrones serán más fuertemente atraídos.

$$O.E. = \frac{\#e_{\text{enlazantes}} - \#e_{\text{antienlazantes}}}{2} \quad [16]$$

También en el marco de la Teoría de átomos y moléculas (AIM) de Bader<sup>12</sup>, pueden determinar sitios de reactividad a través de la evaluación de la topología de la molécula con el Laplaciano de la densidad  $\nabla^2\tilde{n}$ . Esta teoría también incluye la evaluación de los puntos críticos CP, que corresponde a los puntos donde el gradiente de la densidad electrónica  $\nabla\tilde{n}(\mathbf{r})$ , se anula. Son de nuestro interés, en cuanto a la reactividad, incluir los puntos críticos de enlace (3, -1), los cuales junto con otros parámetros, permite estimar la polarización de los enlaces covalentes, caracterizados por grandes valores de  $\tilde{n}(\mathbf{r})$ ,  $\nabla^2\tilde{n} < 0$  y  $\lambda_1/\lambda_3 > 1$ . Siendo  $\lambda_1$  y  $\lambda_3$  dos de los valores propios de la matriz Hessiana (matriz simétrica formada por las segundas derivadas parciales de la densidad electrónica), denominados curvaturas. Enlaces iónicos, puentes de hidrógeno y otras interacciones tipo van der Waals pueden ser caracterizados por valores bajos de  $\tilde{n}(\mathbf{r})$ ,  $\nabla^2\tilde{n} > 0$  y  $|\lambda_1/\lambda_3| < 1$ . Sin embargo, también los resultados deben ser evaluados con prudencia, pues en el caso de los hidrógenos en orto del bifenilo, señalan una interacción de enlace estabilizante<sup>13</sup>, para la cual se ha demostrado que prevalece su naturaleza repulsiva, por lo que Poater, J. y col.<sup>14</sup>, señalan que debe utilizarse más para resaltar la existencia de contactos enlazantes o antienlazantes, que de enlaces propiamente.

En el marco de la Teoría de Bader (AIM), el análisis topológico de los mapas de potencial electrostático MPE es especialmente útil para predecir reactividad electrofílica de un compuesto, debido a que permite observar gráficamente las regiones en el espacio que podrían atraer tanto electrofilos (regiones de potencial electrostático negativo) como nucleofilos (regiones de potencial electrostático positivo).

El potencial electrostático es una superposición de potencial generado por los núcleos y los electrones, y diverge en las posiciones atómicas debido a la contribución positiva de los núcleos. Para los átomos más electronegativos donde se producen fuertes acumulaciones de electrones, el exceso de carga negativa hace que el potencial decaiga por debajo de cero y tome signo negativo. El potencial electrostático presenta puntos críticos equivalentes a los puntos de enlace, puntos de anillo y puntos de jaula que pueden ser considerados como las mismas características de la densidad electrónica; sin embargo, la principal diferencia cualitativa es que la densidad electrónica siempre es positiva.

### DETALLES COMPUTACIONALES

El estudio teórico con la acetazolamida incluye el análisis conformacional con dinámica molecular (MM+) y minimización (*simulated annealing*). Posteriormente se procede a la optimización de la geometría del conformero más estable utilizando el programa computacional PC-GAMES<sup>15</sup> por DTF con el funcional híbrido de Becke B3LYP y el conjunto de funciones de base 6-311(d,p) y se calculan algunas propiedades moleculares que permiten establecer relaciones de estructura-reactividad como análisis poblacional de Mulliken<sup>16</sup>, utilizado en el cálculo de las funciones de Fukui<sup>17</sup> condensadas y mapas de potencial electrostático MEP<sup>18</sup>. También se determinaron los puntos críticos de enlace, a la luz de la Teoría de Átomos y Moléculas AIM.

Considerando la aproximación de Born-Oppenheimer, para el cálculo de las cargas del catión para la determinación de los índices de Fukui, se realiza un cálculo puntual o *single point*, posterior a la optimización de la molécula neutra, variando multiplicidad y carga.

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En cuanto a los valores obtenidos para los índices de Fukui (tabla 1), éstos privilegian como sitio electrofílico al azufre S<sub>8</sub>, el cual presenta el mayor cambio de la densidad electrónica  $f^-(r) = 0,1770$ , frente a valores inferiores obtenidos para los nitrógenos N<sub>10</sub> y N<sub>11</sub>. Lo anterior, contrastado con el mecanismo de interacción de la acetazolamida con el oxígeno excitado presentado en la figura 2, apoya la propuesta de formación de un intermediario con alta separación de cargas. Sin embargo, estos resultados deben ser analizados cuidadosamente pues, en conjunto, los cambios en densidad electrónica en torno al anillo, para S<sub>8</sub>, N<sub>10</sub> y N<sub>11</sub>, hacen esta zona bastante atractiva para las interacciones, lo cual debe ser contrastado con el estudio de los orbitales de frontera para acetazolamida en estado basal y en estado excitado, pues debe ser determinado cuál es la especie que reacciona con el oxígeno singulete. Estos estudios preliminares serán complementados con la evaluación del  $f^-(r)$  realizando el cálculo de las cargas NBO conjuntamente con el análisis de los orbitales de frontera, con el objetivo de estimar aspectos de la simetría orbital que permitan un mejor análisis de los posibles intermediarios en el mecanismo de interacción planteado para

este medicamento sulfa, frente al oxígeno excitado. También se implementará el cálculo incluyendo funciones difusas y lograr así una mejor descripción de las zonas más alejadas de los núcleos y, en consecuencia, poder evaluar lo adecuado del método en la estimación de los sitios electrofílicos para los medicamentos sulfas.

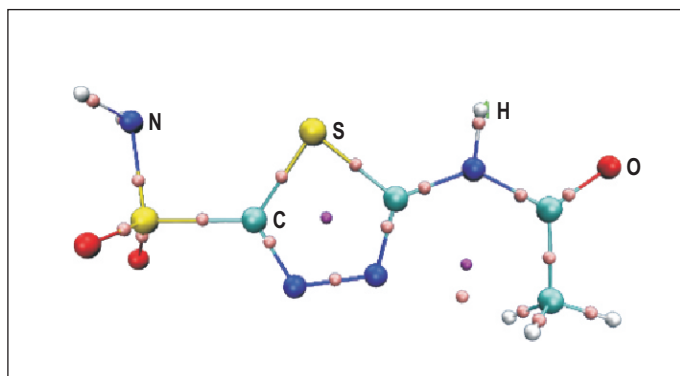
**Tabla 1.** Cargas de Mulliken para la molécula de acetazolamida y el catión, en fase gaseosa. Función de Fukui electrofílica  $f^-(r)$

Átomo	Molécula neutra		Catión		$f^-(r)$
	Carga	Valencia total	Carga	Valencia total	
C <sub>1</sub>	-0,371	3,815	-0,3824	3,79	-0,0114
C <sub>2</sub>	0,5461	3,901	0,5594	3,818	0,0133
H <sub>3</sub>	0,1581	0,952	0,1809	0,943	0,0228
H <sub>4</sub>	0,1411	0,956	0,1962	0,946	0,0551
H <sub>5</sub>	0,1588	0,952	0,1822	0,942	0,0234
N <sub>6</sub>	-0,559	2,984	-0,4728	3,148	0,0862
C <sub>7</sub>	0,31	3,718	0,3346	3,678	0,0246
S <sub>8</sub>	0,2877	2,404	0,4647	2,514	0,1770
C <sub>9</sub>	-0,1322	3,655	-0,0983	3,643	0,0339
N <sub>10</sub>	-0,1973	2,953	-0,1268	2,915	0,0705
N <sub>11</sub>	-0,3095	2,841	-0,2122	2,836	0,0973
S <sub>12</sub>	1,2116	5,15	1,2580	5,103	0,0464
N <sub>13</sub>	-0,718	2,795	-0,7234	2,815	0,0054
O <sub>14</sub>	-0,4551	2,059	-0,3440	2,122	0,1111
H <sub>15</sub>	0,2907	0,921	0,3460	0,885	0,0553
H <sub>16</sub>	0,3055	0,903	0,3365	0,885	0,0310
H <sub>17</sub>	0,3072	0,903	0,3389	0,884	0,0317
O <sub>18</sub>	-0,4906	1,917	-0,4210	2,011	0,0696
O <sub>19</sub>	-0,4841	1,934	-0,4164	2,015	0,0677

Es muy interesante anotar que el átomo de azufre del anillo S<sub>8</sub>, tiene como valencia total calculada un valor de 2,404 (tabla 1), que permite valorar la participación en el sistema resonante. En contraste, el S<sub>12</sub> del grupo sulfonamido con valor de 5,15 muestra que tiene una fuerte tendencia a ser pentavalente y, en consecuencia, se puede explicar la posibilidad de la ruptura hemolítica en la pérdida del grupo sulfonamido y posterior dimerización, propuesta en el mecanismo de interacción. En esta ocasión también se hace necesario estimar las propiedades para el estado excitado.



En cuanto a la evaluación de los puntos críticos de enlace (3,-1) (figura 3), gráficamente es posible observar la asimetría y por ende la polarización de los enlaces en los que participan los átomos más electronegativos. También se visualiza un punto de enlace *entre átomos no enlazados*, que incluye al nitrógeno del anillo N<sub>11</sub> y el que justamente está cerca del punto crítico de anillo. Dados estos resultados, se valida la necesidad de incluir en los cálculos bases con funciones difusas que permitan mejorar la apreciación de interacciones a largas distancias.



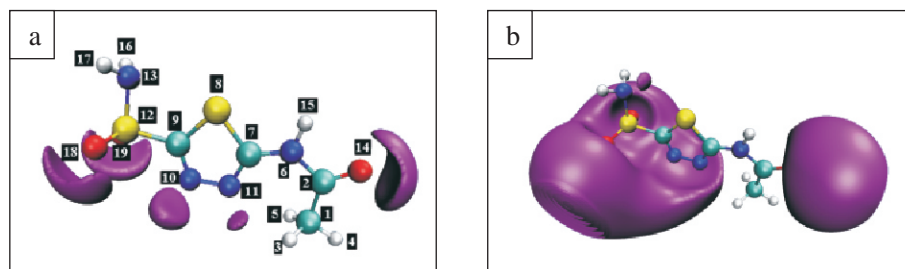
**Figura 3.** Puntos críticos en la acetazolamida: de enlace (rosado) (3,-1) y de anillo (violeta) (3,+1)

En la tabla 2 se presentan los datos correspondientes a las densidades de carga electrónica de los puntos críticos de enlace (3,-1), obtenidos en la optimización de la acetazolamida neutra. Se incluyen densidad electrónica y el Laplaciano del gradiente de la densidad electrónica (asociados con las densidades de energía local), la relación de dos de los valores propios de la matriz Hessiana  $|\lambda_1|/\lambda_3$  y el potencial electrostático. Estos parámetros nos permiten observar o caracterizar la presencia de enlaces covalentes ( $|\lambda_1|/\lambda_3 > 1$  y  $\nabla^2\rho(r) < 1$ ) en los cuales hay una gran localización de electrones entre los átomos enlazados, o también interacciones a mayor distancia como las de van der Waals, puentes de hidrógeno o de tipo iónico, caracterizadas por  $\nabla^2\rho(r)$  positivos. Al respecto, podemos considerar los enlaces O<sub>18</sub>-S<sub>12</sub> y O<sub>19</sub>-S<sub>12</sub>, cuyos valores de los parámetros asociados deben ser interpretados cuidadosamente, pues la densidad electrónica en el punto de enlace no es tan pequeña, como para proponer una interacción iónica. Llama la atención H<sub>3</sub>-C<sub>2</sub> y H<sub>5</sub>-H<sub>3</sub> con valores de  $\rho(r)$  de 0,01 y 0,012, respectivamente, que analizado paralelamente con el punto de enlace observado en la zona entre los H<sub>5</sub>-H<sub>3</sub> y el N<sub>11</sub>, señalan la presencia de interacción a distancia, que podría ser mejor valorada con cálculos que incluyan funciones difusas. Al respecto, en la figura 3 se observa claramente una interacción de tipo atractiva.

**Tabla 2.** Propiedades de la densidad electrónica de carga en algunos enlaces de la acetazolamida. Puntos críticos de enlace (3,-1)

Enlace	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$ \lambda_1 /\lambda_3$	$ \nabla\rho(r) $	$V(r)$
C <sub>2</sub> - C <sub>1</sub>	0,261	-0,648	1,461	1,23E-013	-0,288
H <sub>3</sub> - C <sub>1</sub>	0,277	-0,968	1,533	7,54E-017	-0,329
H <sub>4</sub> - C <sub>1</sub>	0,282	-1,001	1,555	1,35E-011	-0,334
H <sub>5</sub> - C <sub>1</sub>	0,277	-0,968	1,534	7,32E-017	-0,329
H <sub>5</sub> - H <sub>3</sub>	0,012	0,046	0,142	2,19E-014	-0,008
N <sub>6</sub> - C <sub>2</sub>	0,285	-0,866	2,101	6,80E-011	-0,577
C <sub>7</sub> - N <sub>6</sub>	0,317	-1,057	2,749	5,68E-016	-0,672
S <sub>8</sub> - C <sub>7</sub>	0,200	-0,368	1,543	1,08E-014	-0,221
C <sub>9</sub> - S <sub>8</sub>	0,199	-0,355	1,462	8,40E-017	-0,217
N <sub>10</sub> - C <sub>9</sub>	0,378	-0,855	1,329	4,91E-016	<b>-1,095</b>
N <sub>11</sub> - N <sub>10</sub>	0,358	-0,689	0,922	9,83E-017	-0,544
S <sub>12</sub> - C <sub>9</sub>	0,204	-0,427	1,394	8,67E-017	-0,197
N <sub>13</sub> - S <sub>12</sub>	0,225	-0,481	1,792	2,01E-015	-0,432
O <sub>14</sub> - C <sub>2</sub>	0,412	0,126	0,497	4,38E-016	<b>-1,444</b>
H <sub>15</sub> - N <sub>6</sub>	0,343	-1,845	1,717	5,15E-011	-0,563
H <sub>16</sub> - N <sub>13</sub>	0,336	-1,776	1,741	4,23E-013	-0,551
H <sub>17</sub> - N <sub>13</sub>	0,336	-1,777	1,737	7,34E-014	-0,551
O <sub>18</sub> - S <sub>12</sub>	0,287	1,095	0,233	5,46E-016	<b>-0,939</b>
O <sub>19</sub> - S <sub>12</sub>	0,287	1,108	0,232	3,66E-016	<b>-0,942</b>

Los valores del potencial electrostático negativos más altos obtenidos, involucran los átomos de oxígeno y uno de los nitrógenos del anillo. Estos resultados también son observados gráficamente en la figura 4, en las superficies de isopotencial electrostático. Al respecto, los mapas de potencial electrostático señalan una gran acumulación de cargas en la región de oxígenos en la acetazolamida y del carbonilo O<sub>18</sub> y O<sub>19</sub> y O<sub>14</sub>, r, respectivamente. También se incluyen como regiones privilegiadas para la interacción con electrofilos, los nitrógenos del anillo N<sub>10</sub> y N<sub>11</sub>. Lo anterior involucra como zona de reactividad frente al oxígeno excitado los pares de electrones libres de los nitrógenos de anillo.



**Figura 4.** Superficies de isopotencial electrostático para la acetazolamida  
a)  $V(r) = -0,05$  au y b)  $V(r) = -0,0125$  au

## CONCLUSIONES

El estudio de la reactividad frente al oxígeno singulete de los medicamentos sulfas como la acetazolamida, evaluado a la luz de la Teoría de Funcionales de la densidad con los índices de reactividad de Fukui y utilizando el análisis topológico de Bader de Átomos y Moléculas, paralelamente con el mecanismo de interacción propuesto por Vargas y Col.<sup>3</sup>, muestran tendencias de reactividad diferentes frente a los sitios de reacción con sustratos electrofílicos, por lo que se hace necesario tener un estudio experimental que permita determinar cuál sería la adecuada para describir completamente el mecanismo y evaluar así, cuál es el sistema más adecuado para interpretar la reactividad de esta familia de compuestos. Este podría ser el estudio del efecto del solvente, utilizando parámetros empíricos a través de las ecuaciones lineales de energía libre LSER, que permitirá determinar si la ruta preferida es un ciclo-adición o es de tipo polar.

También se hace necesario estimar si la especie que participa en estado excitado es la acetazolamida o el oxígeno excitado o ambas y hacer una evaluación rigurosa de la interacción involucrando el estudio de los orbitales de frontera, HOMO y LUMO. Precisamente, sería valioso evaluar cómo varía la reactividad frente a estos sustratos electrofílicos de la especie en estado basal y en estado excitado.

Finalmente, se proyecta continuar el estudio incluyendo en análisis de población de cargas NBO, y evaluar los posibles caminos de reacción frente al oxígeno excitado. También se incluirán en el cálculo funciones difusas e incluir en el estudio los puntos críticos de no enlace y de anillo, los cuales pueden aportar al estudio de los sitios electrofílicos.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Laboratorio de Química Experimental de la Escuela de Química - Facultad de Ciencias y a la Dirección de Laboratorios de la Universidad Nacional de Colombia - sede Medellín, por el apoyo para la realización del trabajo. Se extiende los agradecimientos a la Facultad de Ciencias, Facultad de Minas y Dirección Académica de la U. Nacional, por el apoyo para la presentación de resultados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bertram G. Katsung. "Farmacología Básica Clínica". 7ª edición, Capítulos 15, 41 y 46, Editorial El Manual Moderno, México D.F. 1997.
2. Boreen, A. Arnold, W. McNeill. *Environ. Sci. Technol.* 2005, 39, 3630-3638
3. Vargas, F., Méndez, V., Jenny, K., Rojas, J. *Photochem. Photobiol. A: Chem.* 1998, **118**, 91-96
4. Vargas, F., Martínez, I., Mééndez, V., Jenny, K., Rojas, J., Sequera, J., Fraile, G., Medina, R. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 1998, **42**, 219-225
5. Selvaag E, Anholt H, Moan J, Thune P. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 1997, **38**, 88-93
6. Matsuo I, Fujita H, Hayakawa K, Ohkido M. *The Journal of investigative dermatology* **1986**, 87, 637-641

7. Zanocco, A.L.; Günter, G.; Lemp, E.; de la Fuente, J.; Pizarro, N. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 1998, **68** (4), 487-493.
8. Veikko, U. *J. Pharmaceutical and biomedical analysis*, 1998, **17**, 77-82.
9. [http://qtc.puc.cl/FSQ\\_Avanzada.html.ppt#295](http://qtc.puc.cl/FSQ_Avanzada.html.ppt#295) (29-09-08)
10. *Chem. Rev.*, **103** (2003) 1793.
11. Fuentealba, P., Pérez, P., Contreras, R. *J. Chem. Phys.* 2000, **113**, 2544-2551
12. R.F.W. Bader, *J. Phys, Chem. A.* 1998, **102**, 7314-7323.
13. Matta, C.F., Hernández-Trujillo, J., Tang, T.H., Bader, R.F.W., *J. Chem. Eur.* 2003, **9**, 1940-1951
14. Poater, J. Solà, M., Bickelhaupt, F.M. *J. Chem. Eur.* 2006, **12**, 2889-2895.
15. PC GAMESS version 7.1
16. Córdova, T., Cabrera, G., Moreno, K. *CIEN*, 2004, **12** (4), 298-308.
17. Parr, R.G., Yang W. "Density Functional Theory of Atoms and Molecules", 87-101, Oxford University Press, New York, 1989.
18. Politzer, P., Truhlar, D.G. "Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials", 182-190, Plenum Press, New York, 1981.